(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201021805 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：098129618 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 09 月 02 日
(51)Int. Cl.： *A61K31/7048 (2006.01)* *A61K31/7052 (2006.01)*
A61K38/14 (2006.01) *A61P31/04 (2006.01)*
(30)優先權：2008/12/05 世界智慧財產權組織 PCT/US2008/085716
2009/06/24 美國 61/220,167
(71)申請人：利德製藥公司 (美國) LEAD THERAPEUTICS, INC. (US)
美國
(72)發明人：朱 丹尼爾 CHU, DANIEL (US) ；葉濤 YE, TAO (CN) ；王彬 WANG, BING (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：56 項 圖式數：0 共 447 頁

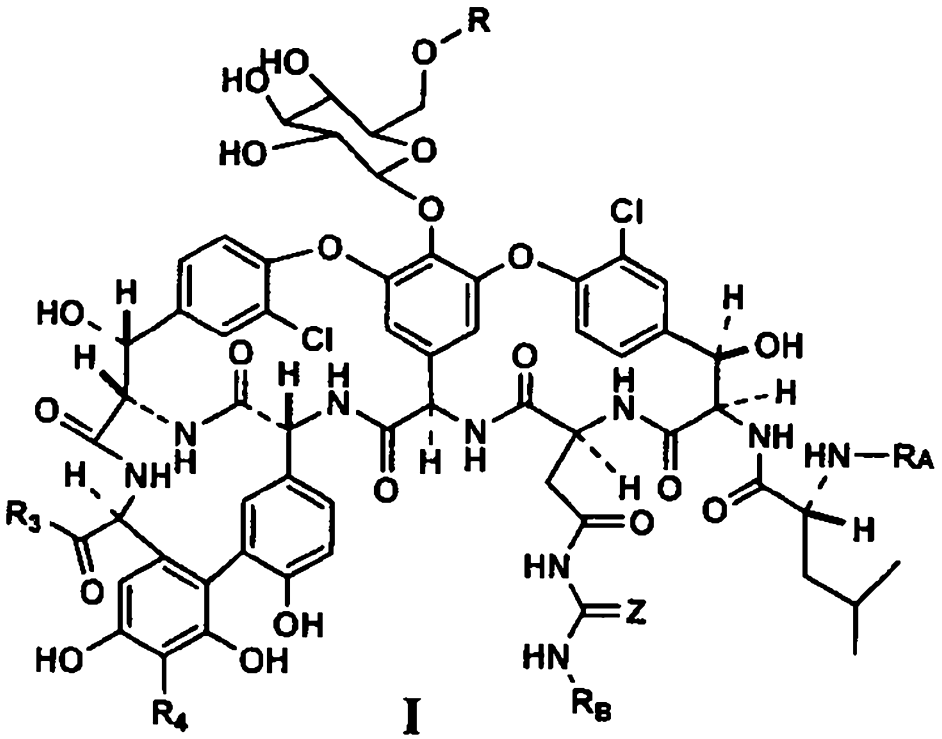
(54)名稱

作為抗菌劑之新穎半合成糖肽

NOVEL SEMI-SYNTHETIC GLYCOPEPTIDES AS ANTIBACTERIAL AGENTS

(57)摘要

一種具有抗菌活性之新穎半合成糖肽，其係經由下列步驟製備而成：化學修飾一糖肽(化合物A、化合物B、化合物H或化合物C)，或經由在酸性介質中水解原胜肽(parent glycopeptide)之胺基酸-4上的雙醣基團，以得胺基酸-4單醣；轉化此單醣為胺基-醣衍生物；以特定醯基醯化(acylation)主結構上、具有胺基酸-4胺基-取代基團之醣基團上的胺基取代基；以及，轉化主結構上之巨環結構的酸基團為特定具取代基之胺基化合物而得。關鍵反應係使異氰酸酯(isocyanate)與具適當保護的中介化合物反應。本發明亦有關於合成此化合物、及合成含有此化合物之藥學組成物之方法，以及使用此化合物於治療及/或預防疾病之方法，特別是細菌感染。



I

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201021805 A1
(43)公開日： 中華民國 99 (2010) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：098129618 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 09 月 02 日
(51)Int. Cl.： *A61K31/7048 (2006.01)* *A61K31/7052 (2006.01)*
A61K38/14 (2006.01) *A61P31/04 (2006.01)*
(30)優先權：2008/12/05 世界智慧財產權組織 PCT/US2008/085716
2009/06/24 美國 61/220,167
(71)申請人：利德製藥公司 (美國) LEAD THERAPEUTICS, INC. (US)
美國
(72)發明人：朱 丹尼爾 CHU, DANIEL (US) ；葉濤 YE, TAO (CN) ；王彬 WANG, BING (US)
(74)代理人：陳長文
申請實體審查：有 申請專利範圍項數：56 項 圖式數：0 共 447 頁

(54)名稱

作為抗菌劑之新穎半合成糖肽

NOVEL SEMI-SYNTHETIC GLYCOPEPTIDES AS ANTIBACTERIAL AGENTS

(57)摘要

一種具有抗菌活性之新穎半合成糖肽，其係經由下列步驟製備而成：化學修飾一糖肽(化合物A、化合物B、化合物H或化合物C)，或經由在酸性介質中水解原胜肽(parent glycopeptide)之胺基酸-4上的雙醣基團，以得胺基酸-4單醣；轉化此單醣為胺基-醣衍生物；以特定醯基醯化(acylation)主結構上、具有胺基酸-4胺基-取代基團之醣基團上的胺基取代基；以及，轉化主結構上之巨環結構的酸基團為特定具取代基之胺基化合物而得。關鍵反應係使異氰酸酯(isocyanate)與具適當保護的中介化合物反應。本發明亦有關於合成此化合物、及合成含有此化合物之藥學組成物之方法，以及使用此化合物於治療及/或預防疾病之方法，特別是細菌感染。

六、發明說明：

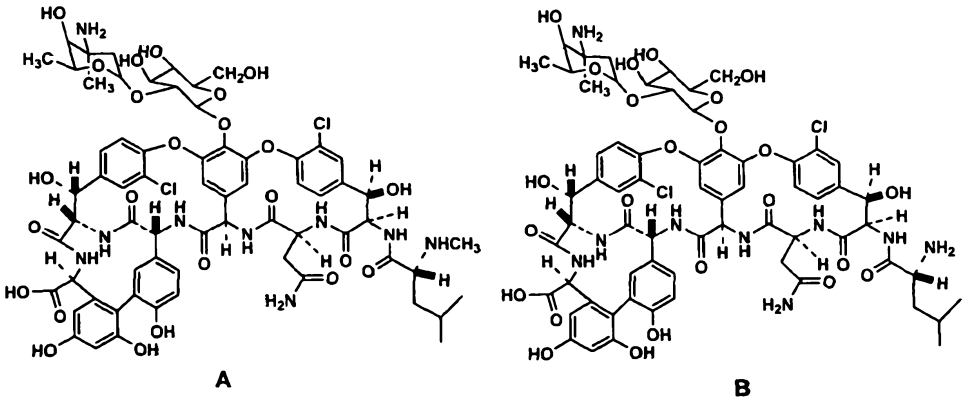
【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於一種具有抗菌活性之新穎半合成糖肽，含有此等化合物之藥學組成物，以及使用此半合成糖肽之治療方法。

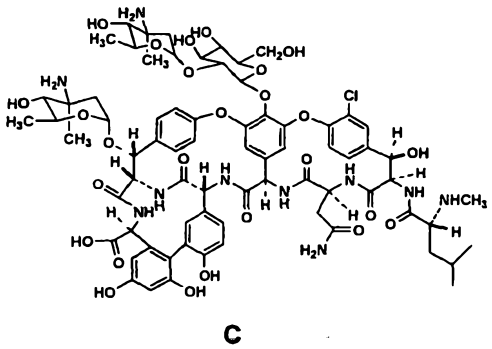
本申請主張於2009年6月24日申請之美國臨時申請案第61/220,167號，以及2008年12月5日申請之專利合作條約申請案(PCT Patent Application)第PCT/US2008/085716號之優先權，此兩件申請案全文在本申請中作為參考資料。

【先前技術】

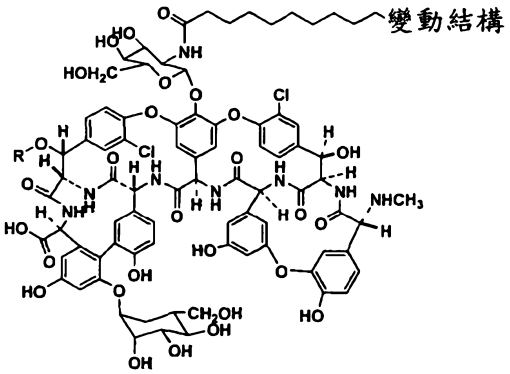
由於抗藥性菌株之產生，使得合成以及識別更優良的抗生素相形重要。用於抵抗細菌感染之天然與半合成糖肽抗生素包含如：萬古黴素(vancomycin)、去甲萬古黴素(desmethylvancomycin)、伊瑞黴素(eremomycin)、替考拉寧(teicoplanin，係五種化合物之複合物)、達巴萬星(dalbavancin)、奧利萬星(oritavancin)、特拉萬星(telavancin)、及具有如A、B、C、D、E、F、G及H之結構的A82846B (LY264826)：



A　　B

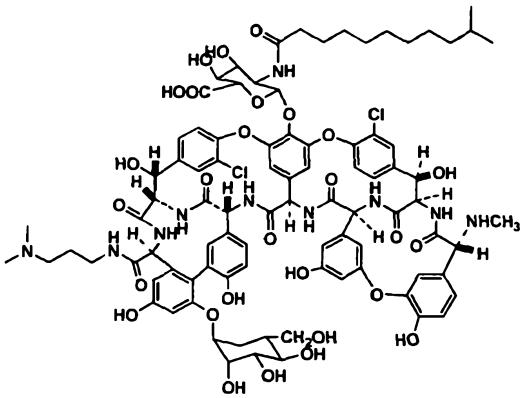


C

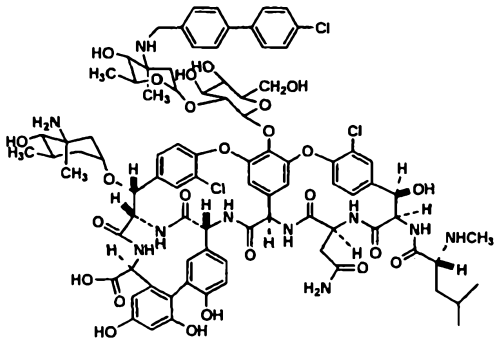


R=B-2-乙醯胺基葡吡喃糖苷基

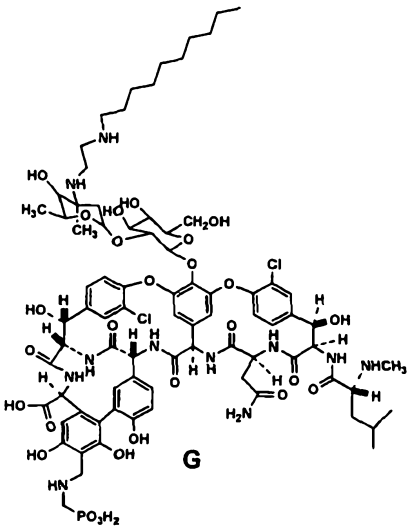
D



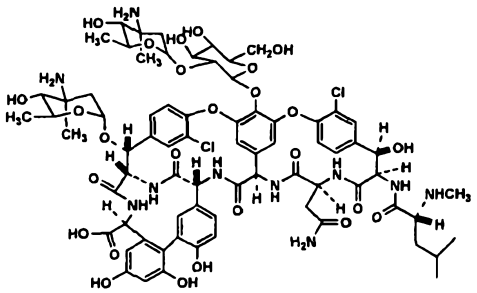
E



F



G



H

這些化合物係用於治療或預防細菌感染，但如同其它抗菌劑，這些化合物也面臨抗藥性菌株或是專一性不夠的問題，且這些化合物在對抗特定細菌感染的效果是有限的，例如：具化合物A中介物抗藥性之*S. aureus*引起的肺部*S. aureus*感染，或具化合物A抗藥性之腸球菌(enterococci)引

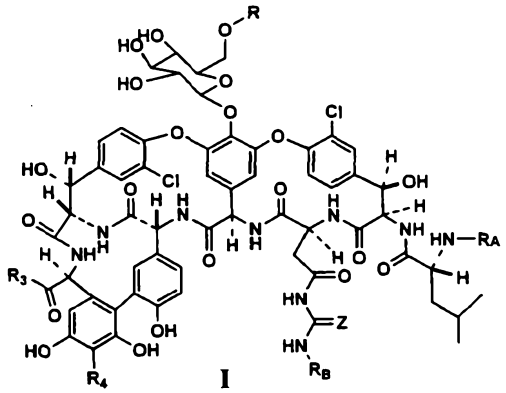
起的感染。

【發明內容】

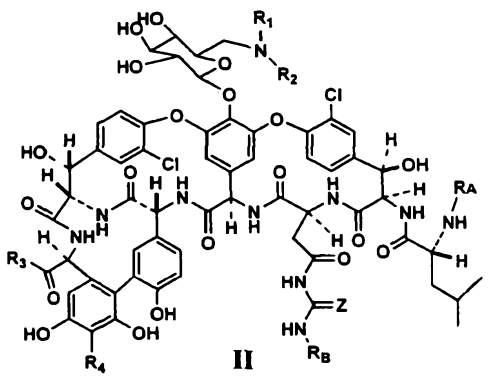
本發明係有關於一種具有抗菌活性之新穎半合成糖肽，以及製備此化合物之方法、含有此等化合物之藥學組成物，以及使用此合物於治療及/或預防疾病之方法，特別是細菌感染。

依據本發明之一方面，提出之化合物係經由修飾化合物A、化合物B、化合物C或化合物H之主結構以提供具有抗菌活性之新穎半合成糖肽，以及其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽(alkylated quaternary ammonium salt)、立體異構物(stereoisomer)、互變異構物(tautomer)或前驅藥物(prodrug)。且依據部分實施例，上述化合物係作為抗菌劑以治療細菌感染，其微生物及藥物動力學(pharmacokinetic)特性皆優於目前可取得之糖肽抗菌劑。

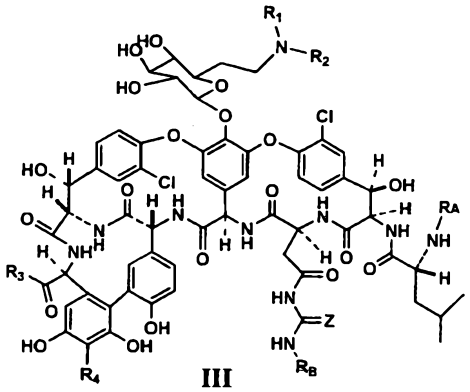
依據本發明之一方面，提出之化合物具有擇自下列化學式I-XIV的結構：



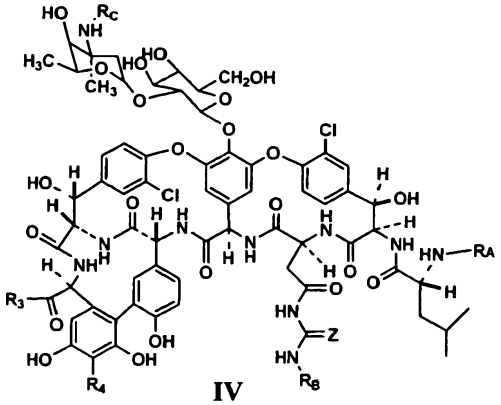
I



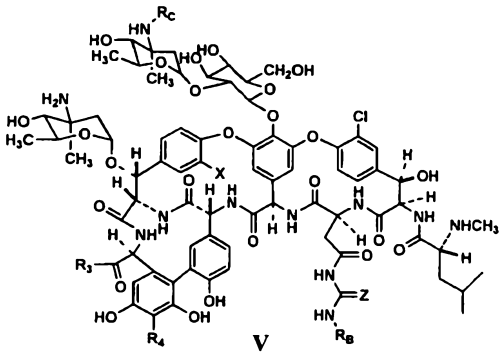
II



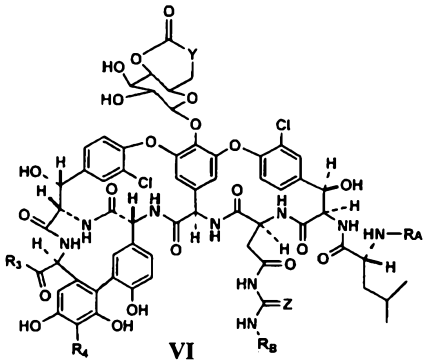
III



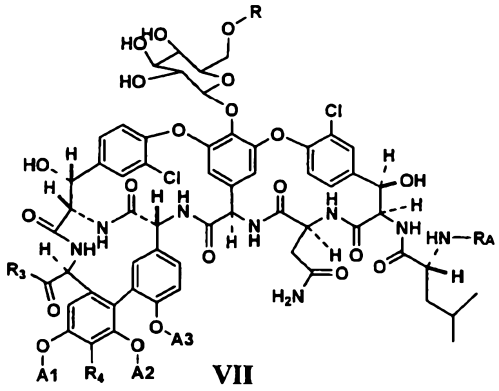
IV



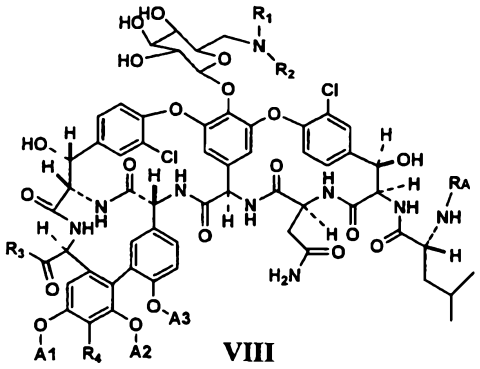
V



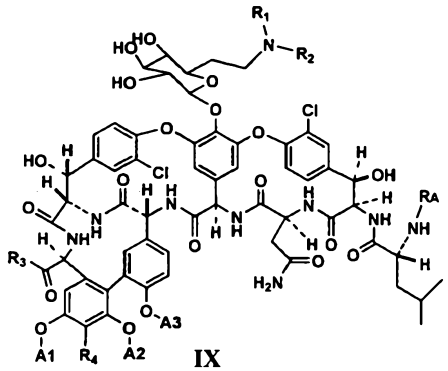
VI



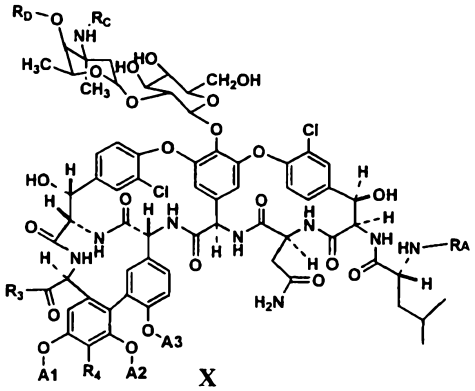
VII



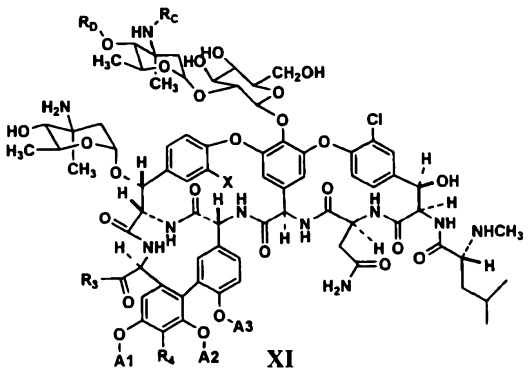
VIII



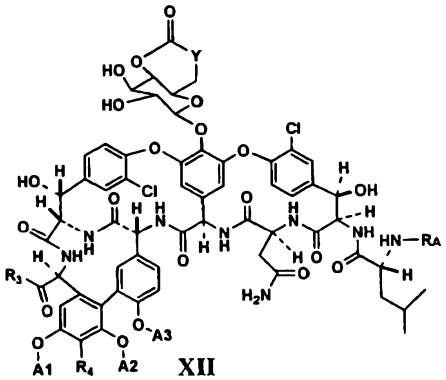
IX



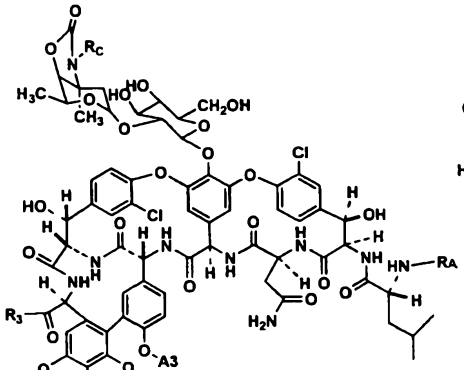
X



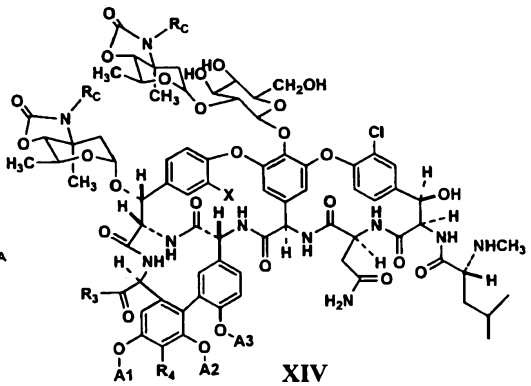
XI



XII



XIII



XIV

其中，

R_A係擇自下列群組：

a) 氫，

b) 甲基，

c) C_2-C_{12}-烷基；

R_1及R_2各自獨立地擇自下列群組：

a) 氫，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素(halogen)，

(b) 羥基(hydroxy)，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基(C_1-C_{12}-alkoxy)，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基(C_1-C_3-alkoxy-C_1-C_3-alkoxy)，

(e) 胺基(amino)，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基(alkylamino)，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基(dialkylamino)，

(h) 烯基(alkenyl)，

(i) 炔基(alkynyl)，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基(C_1-C_{12}-thioalkoxy)，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基(aryl)取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基(heteroaryl)取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基(heteroaryl)取代基，

h) 環烷基(cycloalkyl)，

i) 環烯基(cycloalkenyl)，

j) 雜環烷基(heterocycloalkyl)，

或

R_1及R_2與其聯結之原子共同形成一具取代基之雜芳香基或3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一個或二個擇自下列群組之雜官能基：-O-、-N-、-NH、-N(C_1-C_6-烷基)-、-N(芳香基)-、-N(芳香基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(取代-芳香基-C_1-C_6-烷基-)- (-N(substituted-aryl-C_1-C_6-alkyl-)-)、-N(雜芳香基)- (-N(heteroaryl)-)、-N(雜芳香基-C_1-C_6-烷基-)- (-N(heteroaryl-

C_1-C_6-akyl-)-)、-N(取代-雜芳香基-C_1-C_6-烷基-)-(-N(substituted-heteroaryl-C_1-C_6-akyl-)-)、及-S-或$S(O)_n$-，其中n為1或2且該3-10員雜環烷基環係選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基(C_1-C_3-alkoxy)，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基(C_1-C_3-alkoxy-C_1-C_3-alkoxy)，

(e) 側氧基(oxo)，

(f) C_1-C_3-烷基(C_1-C_3-alkyl)，

(g) 鹵素-C_1-C_3-烷基(halo-C_1-C_3-alkyl)，

(h) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷基(C_1-C_3-alkoxy-C_1-C_3-alkyl)，

及

k) $C(=O)R_7$，

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$，其中R_8、R_9及R_{10}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基(loweralkyl)、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

或

R_8與R_{10}或R_9與R_{10}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環(3-10 membered heterocycloalkyl ring)，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組

之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_3-烷基，

(g) 鹵素-C_1-C_3-烷基，

(h) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷基，

R_7係擇自下列群組：

a) 氫，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基(C_1-C_{12}-alkoxy)，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基(C_1-C_3-alkoxy-C_1-C_3-alkoxy)，

(e) 胺基(amino)，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基(alkylamino)，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基(dialkylamino)，

(h) 烯基(alkenyl)，

(i) 炔基(alkynyl)，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基(C_1-C_{12}-thioalkoxy)，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基(cycloalkyl)，

i) 環烯基(cycloalkenyl)，

j) 雜環烷基(heterocycloalkyl)，

k) 胺基(amino)，

l) C_1-C_{12}-烷胺基(C_1-C_{12}-alkylamino)，

m) 胺基環烷基 (amino-cycloalkyl)；

X係擇自下列群組：

(1) 氫，

(2) 氯；

Y係擇自下列群組：

(1) 氧，

(2) NR_1；

Z係擇自下列群組：

(1) 氧，

(2) 硫；

R係擇自下列群組：

(1) 氫，

(2) 環烷基，

(3) 環烯基(cycloalkenyl)，

(4) C_1-C_{12}-烷基，

(5) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基(C_1-C_{12}-alkoxy)，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基(C_1-C_3-alkoxy-C_1-C_3-alkoxy)，

(e) -$COOR_5$，其中R_5係氫或低碳數烷基，

(f) -$C(O)NR_5R_6$，其中R_6係氫或低碳數烷基，

(g) 胺基(amino)，

(h) -NR_5R_6，

或

R_5與R_6及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環(3-10 membered heterocycloalkyl ring)中，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(i) 鹵素，

(ii) 羥基，

(iii) C_1-C_3-烷氧基(C_1-C_3-alkoxy)，

(iv) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基(C_1-C_3-alkoxy-C_1-C_3-alkoxy)，

(v) 側氧基(oxo)，

(vi) C_1-C_{12}-烷基，

(vii) 鹵素-C_1-C_{12}-烷基，

及

(viii) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_{12}-烷基(C_1-C_3-alkoxy-C_1-C_{12}-akyl)，

(i) 芳香基，

(j) 具取代基之芳香基，

(k) 雜芳香基，

(l) 具取代基之雜芳香基，

(m) 硫醇基(mercapto)，

(n) C_1-C_{12}-硫代烷氧基(C_1-C_{12}-thioalkoxy)，

(6) $C(=O)OR_{11}$，其中R_{11}係氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

(7) $C(=O)NR_{11}R_{12}$，其中R_{12}係氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

或

R_{11}與R_{12}及其聯結之原子共同形成3-10員雜環烷基環(3-10 membered heterocycloalkyl ring)，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之基團取代：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_{12}-烷基，

(g) 具取代基之低碳數烷基，

(h) 鹵素-C_1-C_{12}-烷基，

(i) 胺基，

(j) 烷胺基，

(k) 二烷胺基，

及

(l) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_{12}-烷基，

或

R及其聯結之氧原子共同為一鹵素；

R_3係擇自下列群組：

(1) OH，

(2) 1-金剛烷胺(1-adamantanamino)，

(3) 2-金剛烷胺(2-adamantanamino)，

(4) 3-胺基-1-金剛烷胺(3-amino-1-adamantanamino)，

(5) 1-胺基-3-金剛烷胺(1-amino-3-adamantanamino)，

(6) 3-低碳數烷胺基-1-金剛烷胺(3-loweralkylamino-1-adamantanamino)，

(7) 1-低碳數烷胺基-3-金剛烷胺(1-loweralkylamino-3-adamantanamino)，

(8) 胺基，

(9) $NR_{13}R_{14}$，其中R_{13}及R_{14}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、環烷基、

具取代基之環烷基、烷氧基、胺基低碳數烷基(aminoloweralkyl)，其中胺基低碳數烷基團之胺基團進一步含有擇自下列群組之取代基：具取代基或不具取代基之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳香基芳香基(arylaryl)、烷氧基、芳氧基(aryloxy)，具取代基之烷氧基、及具取代基之芳氧基，

或

R_{13}與R_{14}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環(3-10 membered heterocycloalkyl ring)，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之基團取代：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_{12}-烷基，

(g) 具取代基之低碳數烷基，

(h) 鹵素-C_1-C_{12}-烷基，

(i) 胺基，

(j) 烷胺基，

(k) 二烷胺基，

及

(l) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_{12}-烷基；

R_4係擇自下列群組：

(1) $CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_m\text{-}NHSO_2R_B$，其中m係1至6且$R_{15}$係H或低碳數烷基，

(2) $CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_p\text{-}CONHSO_2R_B$，其中p係0至6且$R_{15}$係H或低碳數烷基，

(3) $CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_m\text{-}O\text{-}(CH_2)_f\text{-}NHSO_2R_B$，其中m係1至6，f係1至6且$R_{15}$為H或低碳數烷基，

(4) $CH_2NR_F\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_q\text{-}NR_GSO_2R_B$，其中q係2至4，$R_{15}$係H或低碳數烷基，$R_F$及$R_G$獨立為氫、低碳數烷基或一起被一$\text{-}CH_2\text{-}$取代，

(5) H，

(6) $CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_m\text{-}NHCONHR_B$，其中m係1至6且$R_{15}$係H或低碳數烷基、

(7) $CH_2NHCH_2PO_3H_2$，

(8) 胺基低碳數烷基(aminoloweralkyl)，其中胺基低碳數烷基團之胺基團進一步含有擇自下列群組之取代基：具取代基或不具取代基之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳香基芳香基、烷氧基、芳氧基，具取代基之烷氧基、及具取代基之芳氧基；

(9) $CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_p\text{-}NHCOR_B$，其中p係0至6且$R_{15}$係H或低碳數烷基，

(10) $CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_p\text{-}CONHR_B$，其中p係0至6且$R_{15}$係H或低碳數烷基，

(11) $CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_m\text{-}O\text{-}(CH_2)_f\text{-}NHCONHR_B$，其中m係1至6，f係1至6且$R_{15}$係H或低碳數烷基；

R_B係擇自下列群組：

a) 芳香基，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基(alkynyl)，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 雜芳香基，

j) 雜環烷基，

k) 芳香基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_{12}-烷氧基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) 胺基-C_1-C_{12}-烷氧基(amino-C_1-C_{12}-alkoxy)，

(g) C_1-C_{12}-烷胺基，

(h) C_1-C_{12}-烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基(C_1-C_{12}-alkylamino-C_1-C_{12}-alkoxy)，

(i) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(j) C_1-C_{12}-二烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基(C_1-C_{12}-dialkylamino-C_1-C_{12}-alkoxy)，

(k) 烯基，

(l) 炔基，

(m) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

(n) C_1-C_{12}-烷基，

(o) C_1-C_{12}-具取代基之烷基，

(p) C_1-C_{12}-烷氧基-嗎啉(C_1-C_{12}-alkoxy-morpholino)，

(q) C_1-C_{12}-烷氧基-C_1-C_{12}-二烷氧胺基(C_1-C_{12}-alkoxy-C_1-C_{12}-dialkoxyamino)，

(r) C_1-C_{12}-烷氧基-$NHSO_2C_1$-C_6烷基(C_1-C_{12}-

alkoxy-$NHSO_2C_1$-C_6alkyl)，

(s) C_1-C_{12}-烷氧基-$NHCOC_1$-C_6烷基(C_1-C_{12}-alkoxy-$NHCOC_1$-C_6alkyl)，

l) 雜芳香基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_{12}-烷氧基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) 胺基-C_1-C_{12}-烷氧基(amino-C_1-C_{12}-alkoxy)，

(g) C_1-C_{12}-烷胺基，

(h) C_1-C_{12}-烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基(C_1-C_{12}-alkylamino-C_1-C_{12}-alkoxy)，

(i) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(j) C_1-C_{12}-二烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基(C_1-C_{12}-dialkylamino-C_1-C_{12}-alkoxy)，

(k) 烯基，

(l) 炔基，

(m) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

(n) C_1-C_{12}-烷基，

(o) C_1-C_{12}-具取代基之烷基，

R_C係擇自下列群組：

a) 氫，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基；

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 環烯基，

j) 雜環烷基，

k) $C(=O)R_7$，

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$，其中R_8、R_9及R_{10}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取

代基之雜芳香基，

或

R_8與R_{10}或R_9 與R_{10}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_3-烷基，

(g) 鹵素-C_1-C_3-烷基，

(h) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷基；

R_D係擇自下列群組：

a) 氫，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 環烯基，

j) 雜環烷基，

k) $C(=O)R_7$，

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$，其中R_8、R_9及R_{10}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

或

R_8與R_{10}或R_9與R_{10}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_3-烷基，

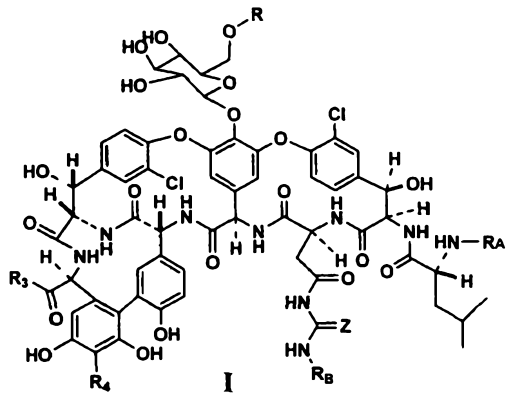
(g) 鹵素-C_1-C_3-烷基，

(h) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷基；

其中，A1、A2、及A3中至少有兩者為氫，其中，當A1、A2及A3有兩者為氫時，另一個係擇自下列群組：-C(Z)-NH-R_B、-C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-NHCONHR_B、C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-R_B或-C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-NHSO_2R_B，其中m為1至6且R_{15}為H或低碳數烷基；且其中具有化學式X或XI之結構的化合物，當A1、A2、A3、R_C及R_D為氫時，R_4則不是氫；

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽(alkylated quaternary ammonium salt)、立體異構物(stereoisomer)、互變異構物(tautomer)或前驅藥物(prodrug)。

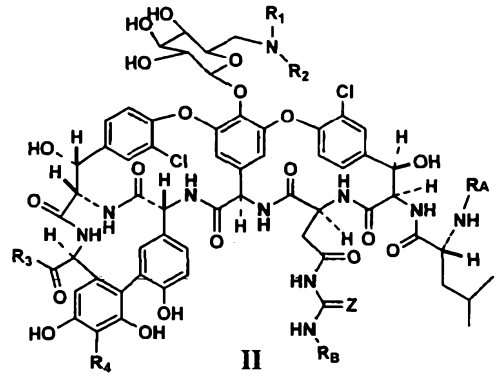
依據進一步實施例，其中該化合物具有化學式I之結構



I

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽(alkylated quaternary ammonium salt)、立體異構物(stereoisomer)、互變異構物(tautomer)或前驅藥物(prodrug)。

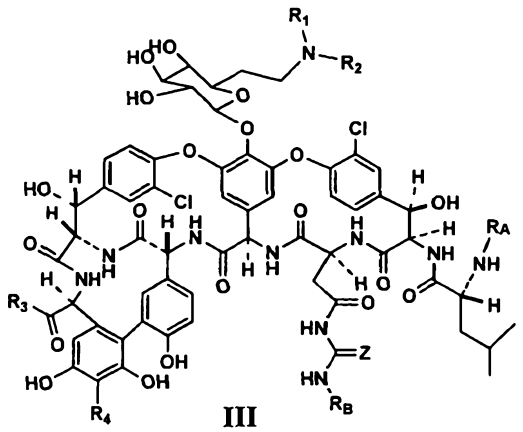
依據進一步實施例，其中該化合物具有化學式II之結構



II

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

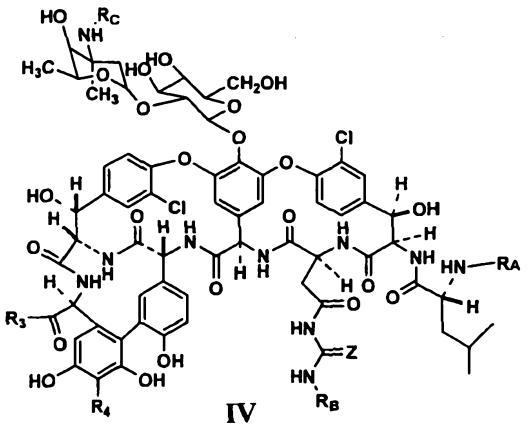
依據進一步實施例，其中該化合物具有化學式III之結構



III

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

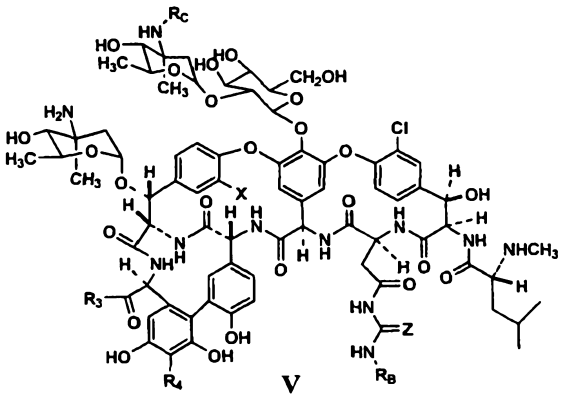
依據進一步實施例，其中該化合物具有化學式IV之結構



IV

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

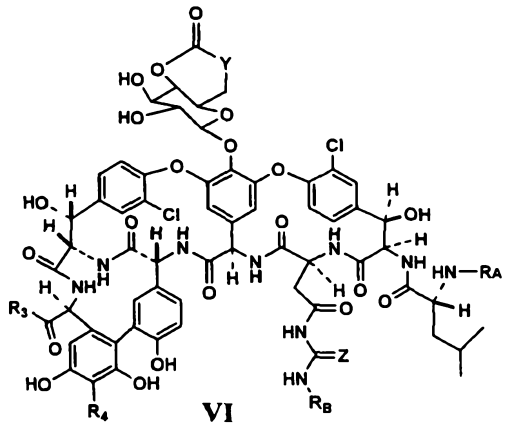
依據進一步實施例，其中該化合物具有化學式V之結構



V

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

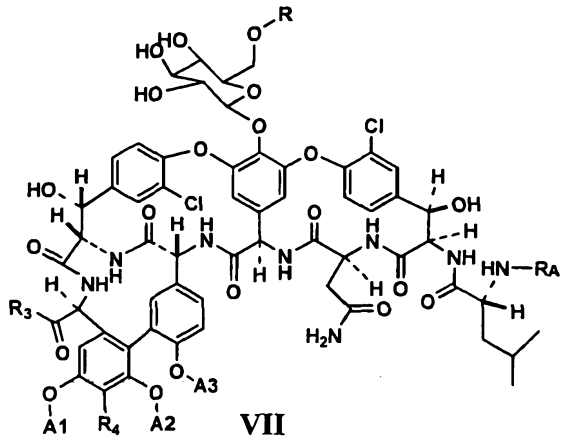
依據進一步實施例，其中該化合物具有化學式VI之結構



VI

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

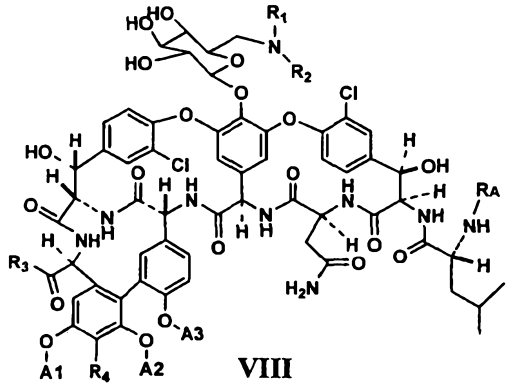
依據進一步實施例，其中該化合物具有化學式VII之結構



VII

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

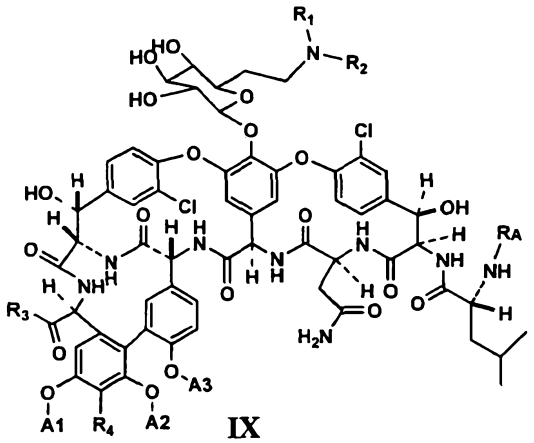
依據進一步實施例，其中該化合物具有化學式VIII之結構



VIII

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

依據進一步實施例，其中該化合物具有化學式IX之結構

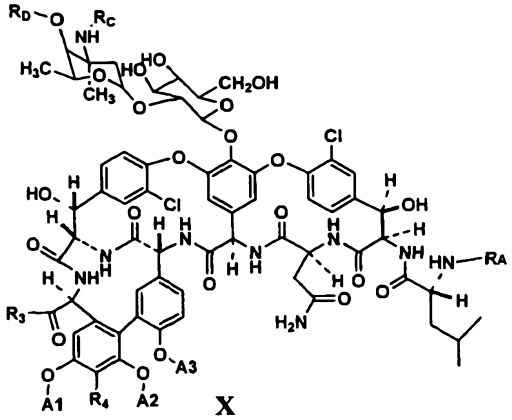


IX

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨

鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

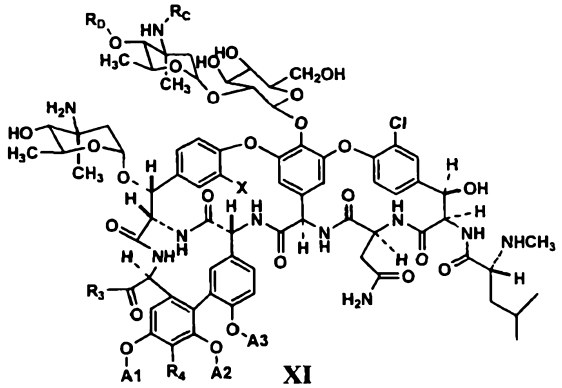
依據進一步實施例，其中該化合物具有化學式X之結構



X

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

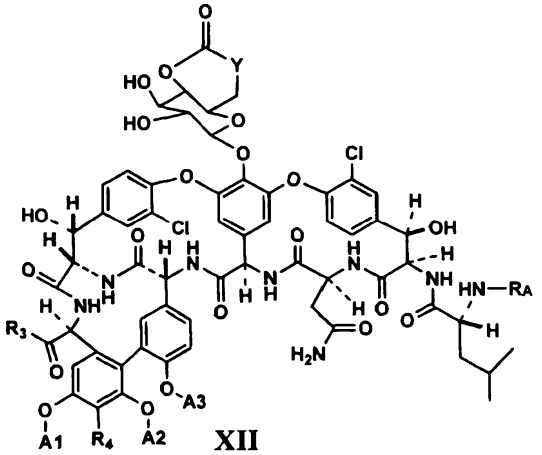
依據進一步實施例，其中該化合物具有化學式XI之結構



XI

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

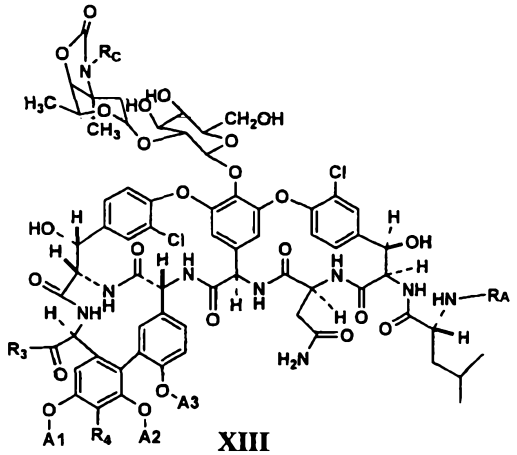
依據進一步實施例，其中該化合物具有化學式XII之結構



XII

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

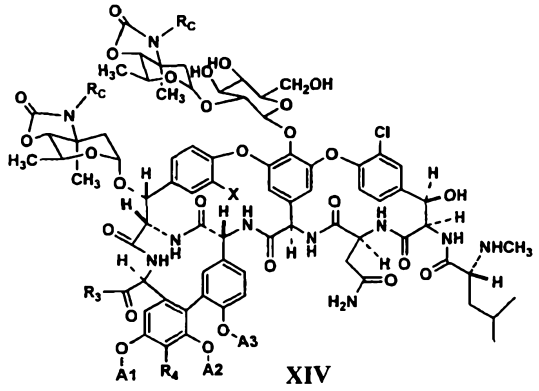
依據進一步實施例，其中該化合物具有化學式**XIII**之結構



XIII

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

依據進一步實施例，其中該化合物具有化學式**XIV**之結構



XIV

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

依據上述任一結構之進一步實施例，R_A為甲基且R_4為氫。依據一實施例，R_A為氫且R_4為氫。依據另一實施例，X為氫且R_4為氫。依據進一步實施例，X為氯且R_4為氫。依據進一步實施例，R_A為甲基且R_4為$CH_2NHCH_2PO_3H_2$。依據另一實施例，R_A為氫且R_4為$CH_2NHCH_2PO_3H_2$。依據

一實施例，R_A為氫且R_4為$CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_m\text{-}NHSO_2R_B$，其中m為1至6且$R_{15}$為H或低碳數烷基。依據另一實施例，$R_A$為氫且$R_4$為$CH_2NR_F\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_q\text{-}NR_GSO_2R_B$，其中q為2至4，$R_{15}$、$R_F$及$R_G$為H或低碳數烷基，$R_F$及$R_G$共同代表$-CH_2-$。依據又一實施例，$R_A$為氫且$R_4$為$CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_p\text{-}CONHSO_2R_B$，其中p為0至6且$R_{15}$為H或低碳數烷基。依據一實施例，A1及A2都是氫且R_4為$CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_p\text{-}CONHR_B$，其中p為0至6且$R_{15}$為H或低碳數烷基。依據一實施例，$R_4$為$CH_2NH\text{-}(CH_2)_{2\text{-}6}CONHR_B$。依據另一施例A1及A2都是氫且$R_4$為$CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_m\text{-}O\text{-}(CH_2)_f\text{-}NHCONHR_B$，其中m為1至6，f為1至6且$R_{15}$為H或低碳數烷基。依據進一步實施例，$R_4$為$CH_2NH\text{-}(CH_2)_2\text{-}O\text{-}CH_2\text{-}NHCONHR_B$。依據又一實施例，A1及A2都是氫且$R_4$為$CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_p\text{-}NHCOR_B$，其中p為0至6且$R_{15}$為H或低碳數烷基。依據一實施例，$R_4$為$CH_2NH\text{-}(CH_2)_{2\text{-}6}NHCOR_B$。

依據進一步實施例，R_A為氫且R_4為$CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_p\text{-}COOH$，其中p為0至6且$R_{15}$為H或低碳數烷基。依據更進一步實施例，$R_A$為甲基且$R_4$為$CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_m\text{-}NHSO_2R_B$，其中m為1至6且$R_{15}$為H或低碳數烷基。依據一實施例，$R_A$為甲基且$R_4$為$CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_p\text{-}CONHSO_2R_B$，其中p為0至6且$R_{15}$為H或低碳數烷基。依據另一實施例，$R_A$為甲基且$R_4$為$CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_p\text{-}COOH$，其中p為0至6且$R_{15}$為H或低碳數烷基。依據另一實

施例，R_A為甲基且R_4為CH_2NR_F-CHR_{15}-$(CH_2)_q$-$NR_GSO_2R_B$，其中q為2至4，R_{15}，R_F，且R_G為H或低碳數烷基，R_F及R_G共同代表-CH_2-。依據又一實施例，R_A為氫且A1為CONH-CHR_{15}-$(CH_2)_p$-$NHSO_2R_B$，其中p為0至6且R_{15}為H或低碳數烷基。依據又一實施例，R_A為甲基且A1為CONH-CHR_{15}-$(CH_2)_p$-$NHSO_2R_B$，其中p為0至6且R_{15}為H或低碳數烷基。依據又一實施例，R_A為氫且A1為-$CONHCHR_{15}$-$(CH_2)_m$-$NHCONHR_B$，其中m為1至6且R_{15}為H或低碳數烷基。依據又一實施例，R_A為甲基且A1為-$CONHCHR_{15}$-$(CH_2)_m$-$NHCONHR_B$，其中m為1至6且R_{15}為H或低碳數烷基。依據又一實施例，R_A為氫且A2為CONH-CHR_{15}-$(CH_2)_p$-$NHSO_2R_B$，其中p為0至6且R_{15}為H或低碳數烷基。依據又一實施例，R_A為甲基且A2為CONH-CHR_{15}-$(CH_2)_p$-$NHSO_2R_B$，其中p為0至6且R_{15}為H或低碳數烷基。依據又一實施例，R_A為氫且A2為-$CONHCHR_{15}$-$(CH_2)_m$-$NHCONHR_B$，其中m為1至6且R_{15}為H或低碳數烷基。依據又一實施例，R_A為甲基且A2為-$CONHCHR_{15}$-$(CH_2)_m$-$NHCONHR_B$，其中m為1至6且R_{15}為H或低碳數烷基。依據又一實施例，R_A為氫且A3為CONH-CHR_{15}-$(CH_2)_p$-$NHSO_2R_B$，其中p為0至6且R_{15}為H或低碳數烷基。依據又一實施例，R_A為甲基且A3為CONH-CHR_{15}-$(CH_2)_p$-$NHSO_2R_B$，其中p為0至6且R_{15}為H或低碳數烷基。依據又一實施例，R_A為氫且A3為-$CONHCHR_{15}$-$(CH_2)_m$-$NHCONHR_B$，其中m為1至6且R_{15}為H或低碳數烷基。依據

又一實施例，R_A為甲基且A3為-$CONHCHR_{15}$-$(CH_2)_m$-$NHCONHR_B$，其中m為1至6且R_{15}為H或低碳數烷基。

依據前述任一實施例之進一步實施例，R_3係擇自下列群組

(1) OH，

(2) 1-金剛烷胺(1-adamantanamino)，

(3) 2-金剛烷胺(2-adamantanamino)，

(4) 3-胺基-1-金剛烷胺(3-amino-1-adamantanamino)，

(5) 1-胺基-3-金剛烷胺(1-amino-3-adamantanamino)，

(6) 3-低碳數烷胺基-1-金剛烷胺，

(7) 1-低碳數烷胺基-3-金剛烷胺，

(8) 胺基，

(9) $NR_{13}R_{14}$，其中R_{13}及R_{14}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、環烷基、具取代基之環烷基、胺基低碳數烷基(aminoloweralkyl)，其中胺基低碳數烷基團之胺基團進一步含有擇自下列群組之取代基：具取代基或不具取代基之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳香基芳香基(arylaryl)、烷氧基、芳氧基(aryloxy)，具取代基之烷氧基、及具取代基之芳氧基，

或

R_{13}與R_{14}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環(3-10 membered heterocycloalkyl ring)，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之基團取代：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_{12}-烷基，

(g) 具取代基之低碳數烷基，

(h) 鹵素-C_1-C_{12}-烷基，

(i) 胺基，

(j) 烷胺基，

(k) 二烷胺基，

及

(l) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_{12}-烷基。

依據進一步實施例，R_3為OH。依據另一實施例，R_3為2-金剛烷胺。依據又一實施例，R_3為二甲胺基(dimethylamino)。依據一實施例，R_3為為二甲胺基乙基胺基(dimethylaminoethylamino)。依據另一實施例，R_3為N-甲基哌嗪基(N-methylpiperazino)。

依據前述任一實施例之進一步實施例，R_1及R_2各自獨立擇自下列群組：

a) 氫，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基(alkynyl)，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 環烯基(cycloalkenyl)，

j) 雜環烷基(heterocycloalkyl)，

或

R_1及R_2與其聯結之原子共同形成一具取代基雜芳香基或3-10員雜環烷基環(3-10 membered heterocycloalkyl ring)，其選擇性地具有一或多個擇自下列群組之雜官能基：-O-、-N-、-NH、-N(C_1-C_6-烷基)-、-N(芳香基)-、-N(芳香基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(取代-芳香基-C_1-C_6-烷基-)- (-N(substituted-aryl-

C_1-C_6-alkyl-)-)、-N(雜芳香基)- (-N(heteroaryl)-)、-N(雜芳香基-C_1-C_6-烷基-)- (-N(heteroaryl-C_1-C_6-akyl-)-)、-N(取代-雜芳香基-C_1-C_6-烷基-)- (-N(substituted-heteroaryl-C_1-C_6-akyl-)-)、及-S-或$S(O)_n$-，其中n為1或2且該3-10員雜環烷基環係選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_3-烷基，

(g) 鹵素-C_1-C_3-烷基，

(h) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷基；

及

k) $C(=O)R_7$，

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$，其中R_8、R_9及R_{10}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，或

R_8與R_{10}或R_9與R_{10}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，上述3-10員雜環烷基環選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_3-烷基，

(g) 鹵素-C_1-C_3-烷基，

(h) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷基。

依據前述任一實施例之進一步實施例，R_1及R_2為氫。依據另一實施例，R_1為C_1-C_{12}-烷基，且R_2為氫。依據又一實施例，R_1為具有芳香基或含取代之芳香基作為取代基之C_1-C_{12}-烷基，且R_2為氫。依據進一步實施例，R_1為$C(=O)C_1$-C_{12}-烷基，且R_2為氫。依據進一步實施例，R_1為$C(=O)CH_2NHC_1$-C_{12}-烷基，且R_2為氫。依據一實施例，R_1為C_1-C_{12}-具烷基取代之C_1-C_{12}-烷氧基，且R_2為氫。依據另一實施例，R_1為C_1-C_{12}-具烷基取代之C_1-C_{12}-硫代烷氧基，且R_2為氫。依據又一實施例，R_1為C_1-C_{12}-具烷基取代之C_1-C_{12}-烷胺基，且R_2為氫。

依據前述任一實施例之進一步實施例，R係擇自下列群組

(1) 氫，

(2) 環烷基，

(3) 環烯基(cycloalkenyl)，

(4) C_1-C_{12}-烷基，

(5) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基(C_1-C_{12}-alkoxy)，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基(C_1-C_3-alkoxy-C_1-C_3-alkoxy)，

(e) $-COOR_5$，其中R_5係氫或低碳數烷基，

(f) $-C(O)NR_5R_6$，其中R_6係氫或低碳數烷基，

(g) 胺基(amino)，

(h) $-NR_5R_6$，

或

R_5與R_6及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環(3-10 membered heterocycloalkyl ring)，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(i) 鹵素，

(ii) 羥基，

(iii) C_1-C_3-烷氧基(C_1-C_3-alkoxy)，

(iv) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基(C_1-C_3-alkoxy-C_1-C_3-alkoxy)，

(v) 側氧基(oxo)，

(vi) C_1-C_{12}-烷基，

(vii) 鹵素-C_1-C_{12}-烷基，

及

(viii) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_{12}-烷基(C_1-C_3-alkoxy-

C_1-C_{12}-akyl)，

(i) 芳香基，

(j) 具取代基之芳香基，

(k) 雜芳香基，

(l) 具取代基之雜芳香基，

(m) 硫醇基(mercapto)，

(n) C_1-C_{12}-硫代烷氧基(C_1-C_{12}-thioalkoxy)，

(6) $C(=O)OR_{11}$，其中R_{11}係氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

(7) $C(=O)NR_{11}R_{12}$，其中R_{12}係氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

或

R_{11}與R_{12}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環(3-10 membered heterocycloalkyl ring)，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之基團取代：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_{12}-烷基，

(g) 具取代基之低碳數烷基，

(h) 鹵素-C_1-C_{12}-烷基，

(i) 胺基，

(j) 烷胺基，

(k) 二烷胺基，

及

(l) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_{12}-烷基，

或

R及其聯結之氧原子一起被鹵素取代。

依據前述任一實施例之進一步實施例，R為氫。依據另一實施例，R為C_1-C_{12}-烷基。依據一實施例，R為具有芳香基或含取代基之芳香基作為取代基之C_1-C_{12}-烷基。依據進一步實施例，R為C(=O)NHC_1-C_{12}-烷基。依據進一步實施例，R_1為具有芳香基或含取代之芳香基作為取代基之C(=O)NHC_1-C_{12}-烷基。依據一實施例，R為C(=O)OC_1-C_{12}-烷基。依據另一實施例，R_1為具有雜芳香基或含取代基之雜芳香基作為取代基之C(=O)NHC_1-C_{12}-烷基。

依據前述任一實施例之進一步實施例，R_B係擇自下列群組

a) 芳香基，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 雜芳香基，

j) 雜環烷基，

k) 芳香基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_{12}-烷氧基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) 胺基-C_1-C_{12}-烷氧基(amino-C_1-C_{12}-alkoxy)，

(g) C_1-C_{12}-烷胺基，

(h) C_1-C_{12}-烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基(C_1-C_{12}-alkylamino-C_1-C_{12}-alkoxy)，

(i) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(j) C_1-C_{12}-二烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基(C_1-C_{12}-dialkylamino-C_1-C_{12}-alkoxy)，

(k) 烯基，

(l) 炔基，

(m) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

(n) C_1-C_{12}-烷基，

(o) C_1-C_{12}-具取代基之烷基，

(p) C_1-C_{12}-烷氧基-嗎啉(C_1-C_{12}-alkoxy-morpholino)，

(q) C_1-C_{12}-烷氧基-C_1-C_{12}-二烷氧胺基(C_1-C_{12}-alkoxy-C_1-C_{12}-dialkoxyamino)，

(r) C_1-C_{12}-烷氧基-$NHSO_2C_1$-C_6烷基(C_1-C_{12}-alkoxy-$NHSO_2C_1$-C_6alkyl)，

(s) C_1-C_{12}-烷氧基-$NHCOC_1$-C_6烷基(C_1-C_{12}-alkoxy-$NHCOC_1$-C_6alkyl)，

l) 雜芳香基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_{12}-烷氧基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) 胺基-C_1-C_{12}-烷氧基(amino-C_1-C_{12}-alkoxy)，

(g) C_1-C_{12}-烷胺基，

(h) C_1-C_{12}-烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基(C_1-C_{12}-alkylamino-C_1-C_{12}-alkoxy)，

(i) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(j) C_1-C_{12}-二烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基(C_1-C_{12}-dialkylamino-C_1-C_{12}-alkoxy)，

(k) 烯基，

(l) 炔基，

(m) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

(n) C_1-C_{12}-烷基，

(o) C_1-C_{12}-具取代基之烷基。

依據前述任一實施例之進一步實施例，R_B為C_1-C_{12}-烷基。依據另一實施例，R_B為具有芳香基或含取代基之芳香基取代基團的C_1-C_{12}-烷基。依據又一實施例，R_B為具有雜芳香基或含取代基之雜芳香基取代基團的C_1-C_{12}-烷基。依據另一實施例，R_B為具有一或多個鹵素取代之芳香基。依據另一實施例，R_B為具有一或多個C_1-C_{12}-烷氧基取代基團之芳香基。依據又一實施例，R_B為具有一或多個C_1-C_{12}-烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基取代基團之芳香基。依據另一實施例，R_B為具有一或多個胺基-C_1-C_{12}-烷氧基(amino-C_1-C_{12}-alkoxy)取代基團之芳香基。依據另一實施例，R_B為具有一或多個C_1-C_{12}-烷胺基取代基團之芳香基。依據另一實施例，R_B為具有一或多個C_1-C_{12}-二烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基

(C_1-C_{12}-dialkylamino-C_1-C_{12}-alkoxy)取代基團之芳香基。依據另一實施例，R_B為具有一或多個C_1-C_{12}-含取代基之烷基(C_1-C_{12}-substituted alkyl)取代基團之芳香基。依據另一實施例，R_B為具有一或多個C_1-C_{12}-烷氧基取代基團之雜芳香基。依據又一實施例，R_B為具有一或多個C_1-C_{12}-烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基取代基團之雜芳香基。依據另一實施例，R_B為具有一或多個胺基-C_1-C_{12}-烷氧基(amino-C_1-C_{12}-alkoxy)取代基團之雜芳香基。依據另一實施例，R_B為具有一或多個C_1-C_{12}-烷胺基取代基團之雜芳香基。依據另一實施例，R_B為具有一或多個C_1-C_{12}-二烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基(C_1-C_{12}-dialkylamino-C_1-C_{12}-alkoxy)取代基團之雜芳香基。依據另一實施例，R_B為具有一或多個C_1-C_{12}-含取代基之烷基(C_1-C_{12}-substituted alkyl)取代基團之雜芳香基。

依據前述任一實施例之進一步實施例，R_C係擇自下列群組

a) 氫，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基；

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 環烯基(cycloalkenyl)，

j) 雜環烷基(heterocycloalkyl)，

k) $C(=O)R_7$，

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$，其中R_8、R_9及R_{10}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

或

R_8與R_{10}或R_9與R_{10}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_3-烷基，

(g) 鹵素-C_1-C_3-烷基，

(h) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷基。

依據前述任一實施例之進一步實施例，R_C為氫。依據另一實施例，R_C為C_1-C_{12}-烷基。依據又一實施例，R_C為C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基或含取代基之芳香基取代基團。依據進一步實施例，R_C為C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基或含取代基之雜芳香基取代基團。依據一實施例，R_C為$C(=O)C_1$-C_{12}-烷基。依據另一實施例，R_C為$C(=O)CH_2$ NH C_1-C_2-烷基($C(=O)$ CH_2 NH C_1-C_2-alkyl)。依據又一實施例，R_C為具C_1-C_{12}-烷基取代基之C_1-C_{12}-烷氧基。依據進一步實施例，R_C為具C_1-C_{12}-烷基取代基之C_1-C_{12}-硫代烷氧基。依據進一步實施例，R_C為具C_1-C_{12}-烷基取代基之C_1-C_{12}-烷胺基。依據進一步實施例，R_C為$C(=O)NH_2$。依據進一步實施例，R_C為$C(=O)NHC_1$-C_{12}烷基($C(=O)NHC_1$-C_{12}alkyl)。

依據前述任一實施例之進一步實施例，R_D係擇自下列群組

a) 氫，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 環烯基，

j) 雜環烷基，

k) $C(=O)R_7$，

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$，其中R_8、R_9及R_{10}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

或

R_8與R_{10}或R_9與R_{10}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，上述3-10員雜環烷基環選擇性地具

有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_3-烷基，

(g) 鹵素-C_1-C_3-烷基，

(h) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷基。

依據前述任一實施例之進一步實施例，R_D為氫。依據另一實施例，R_D為C_1-C_{12}-烷基。依據又一實施例，R_D為C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基或含取代基之芳香基取代基團。依據進一步實施例，R_D為C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基或含取代基之雜芳香基取代基團。依據一實施例，R_D為$C(=O)C_1$-C_{12}-烷基($C(=O)C_1$-C_{12}-alkyl)。依據另一實施例，R_D為C(=O) CH_2 NH C_1-C_2-烷基(C(=O) CH_2 NH C_1-C_2-alkyl)。依據又一實施例，R_D為具C_1-C_{12}-烷基取代基之C_1-C_{12}-烷氧基。依據進一步實施例，R_D為具C_1-C_{12}-烷基取代基之C_1-C_{12}-硫代烷氧基。依據進一步實施例，R_D為具C_1-C_{12}-烷基取代基之C_1-C_{12}-烷胺基。依據進一步實施例，R_D為$C(=O)NH_2$。依據進一步實施例，R_D為$C(=O)NHC_1$-C_{12}烷基($C(=O)NHC_1$-C_{12} alkyl)。

依據上述任一結構之進一步實施例，Y為氧且R_4為氫。依據另一實施例，Z為氧且R_4為氫。依據又一實施例，Y

為NH及R_4為氫。依據進一步實施例，Z為硫且R_4為氫。依據進一步實施例，Z為氧且R_4為$CH_2NHCH_2PO_3H_2$。依據一實施例，Y為氧且R_4為$CH_2NHCH_2PO_3H_2$。依據另一實施例，Y為NH且R_4為$CH_2NHCH_2PO_3H_2$。

依據前述任一實施例之進一步實施例，R_1為氫且R_2為$COCHR_8NHR_{15}$，其中R_{15}為具取代基之芳香基烷基。

依據一實施例，提供化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中A1、A2、及A3各為氫。依據另一實施例，提供化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中A1、A2、及A3各為氫。依據一實施例，提供化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中A1、A2、及A3各為氫。依據一實施例，提供化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中A1、A2、及A3各為氫。依據一實施例，提供化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中A1、A2、及A3各為氫。依據一實施例，提供化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中A1、A2、及A3

各為氫。

依據本發明另一方面，提供一化合物，其係擇自下列群組：化合物(23)、化合物(24)、化合物(25)、化合物(26)、化合物(27)、化合物(28)、化合物(29)、化合物(30)、化合物(31)、化合物(32)、化合物(33)、化合物(34)、化合物(47)、化合物(49)、化合物(64)、化合物(64A)、化合物(65)、化合物(66)、化合物(67)、化合物(68)、化合物(69)、化合物(70)、化合物(71)、化合物(72)、化合物(73)、化合物(74)、化合物(75)、化合物(76)、化合物(77)、化合物(78)、化合物(79)、化合物(80)、化合物(81)、化合物(82)、化合物(83)、化合物(84)、化合物(85)、化合物(86)、化合物(87)、化合物(88)、化合物(104)、化合物(105)、化合物(106)、化合物(107)、化合物(108)、化合物(109)、化合物(110)、化合物(111)、化合物(112)、化合物(113)、化合物(114)、化合物(115)、化合物(116)、化合物(117)、化合物(118)、化合物(120)、化合物(121)、化合物(122)、化合物(123)、化合物(125)、化合物(131)、化合物(132)、化合物(133)、化合物(134)、化合物(135)、化合物(136)、化合物(137)、化合物(138)、化合物(139)、化合物(140)、化合物(141)、化合物(143)、化合物(144)、化合物(145)、化合物(146)、化合物(147)、化合物(148)、化合物(149)、化合物(150)、化合物(151)、化合物(152)、化合物(153)、化合物(154)、化合物(155)、化合物(156)、化合物(157)、化合物(158)、化合物(159)、化合物

(160)、化合物(161)、化合物(184)、化合物(185)、化合物(186)、化合物(187)、化合物(188)、化合物(188)、化合物(190)、化合物(191)、化合物(192)、化合物(193)、化合物(194)、化合物(195)、化合物(196)、化合物(197)、化合物(198)、化合物(199)、化合物(200)、化合物(201)、化合物(202)、化合物(203)、化合物(204)、化合物(205)、化合物(206)、化合物(207)、化合物(208)、化合物(209)、化合物(210)、化合物(211)、化合物(212)、化合物(213)、化合物(214)、化合物(215)、化合物(216)、化合物(217)、化合物(218)、化合物(219)、化合物(220)、化合物(221)、化合物(222)、化合物(248)、化合物(249)、化合物(250)、化合物(251)、化合物(252)、化合物(253)、化合物(254)、化合物(255)、化合物(256)、化合物(257)、化合物(258)、化合物(259)、化合物(260)、化合物(261)、化合物(262)、化合物(263)、化合物(264)、化合物(265)、化合物(266)、化合物(267)、化合物(268)、化合物(269)、化合物(270)、化合物(271)、化合物(272)、化合物(273)、化合物(274)、化合物(275)、化合物(276)、化合物(277)、化合物(279)、化合物(280)、化合物(281)、化合物(282)、化合物(283)、化合物(284)、化合物(285)、化合物(286)、化合物(287)、化合物(289)、化合物(290)、化合物(291)、化合物(292)、化合物(293)、化合物(294)、化合物(295)、化合物(296)、化合物(299)、化合物(301)、化合物(302)、化合物(303)、化合物(304)、化合物(305)、化合物(306)、化合物(307)、化合物

(308)、化合物(309)、化合物(310)、化合物(311)、化合物(312)、化合物(313)、化合物(314)、化合物(315)、化合物(316)、化合物(317)、化合物(218)、化合物(319)、化合物(320)、化合物(321)、化合物(322)、化合物(323)、化合物(324)、化合物(325)、化合物(326)、化合物(327)、化合物(328)、化合物(329)。化合物(330)、化合物(331)、化合物(332)、化合物(333)、化合物(334)、化合物(335)、化合物(336)、化合物(337)、化合物(338)、化合物(339)、化合物(340)、化合物(341)、化合物(342)、化合物(343)、化合物(344)、化合物(345)、化合物(346)、化合物(347)、化合物(348)、化合物(349)、化合物(350)、化合物(351)、化合物(352)、化合物(353)、化合物(354)、化合物(355)、化合物(356)、化合物(357)、化合物(358)、化合物(359)、化合物(360)、化合物(361)、化合物(362)、化合物(363)、化合物(365)、化合物(366)、化合物(367)、化合物(368)、及化合物(370)。

依據本發明另一方面，提供關鍵之合成中介化合物，其係擇自下列群組：化合物(5)、化合物(6)、化合物(11)、化合物(12)、化合物(15)、化合物(16)、化合物(17)、化合物(18)、化合物(44)、化合物(45)、化合物(119)、化合物(162)、化合物(163)、化合物(164)、化合物(165)、化合物(278)、化合物(288)、化合物(298)、化合物(364)、及化合物(369)。

依據本發明另一方面，提供藥學組成物，其包含一藥學

上有效劑量之上述任一化合物，以及一藥學上可接受之載體。

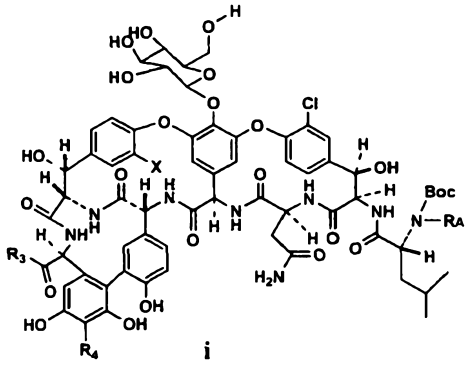
依據本發明另一方面，提供一治療有此需求之哺乳類的方法，此方法包含對此哺乳類投以一具有有效抗菌效果之劑量的上述任一化合物與一藥學上可接受之載體。依據一實施例，此哺乳類染有對其它抗生素具抗藥性之細菌感染，上述抗生素包含：萬古黴素(vancomycin)、去甲萬古黴素(desmethylvancomycin)、伊瑞黴素(eremomycin)、替考拉寧(teicoplanin，係五種化合物之複合物)、達巴萬星(dalbavancin)、奧利萬星(oritavancin)、特拉萬星(telavancin)、及具有如A、B、C、D、E、F、G及H之結構的A82846B(LY264826)；或是這些抗生素的組合。

依據本發明另一方面，提供一使用本發明化合物於製備一藥劑之方法，前述藥劑係用於治療一細菌相關疾病或症狀。依據一實施例，引起此細菌相關疾病或症狀的細菌，對另一種抗生素具有抗藥性，例如：萬古黴素(vancomycin)、去甲萬古黴素(desmethylvancomycin)、伊瑞黴素(eremomycin)、替考拉寧(teicoplanin，係五種化合物之複合物)、達巴萬星(dalbavancin)、奧利萬星(oritavancin)、特拉萬星(telavancin)、及具有如A、B、C、D、E、F、G及H之結構的A82846B (LY264826)；或是這些抗生素的組合。

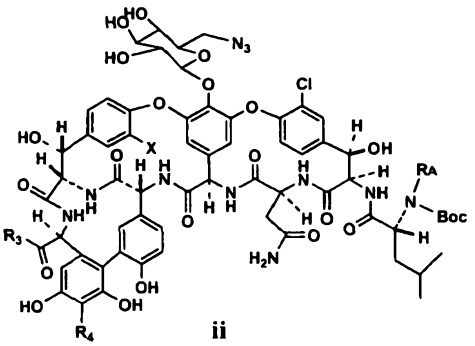
依據本發明另一方面，提供一加工物件，其包含一包裝材料以及一擇自具有下列群組之化學式的化合物：化合物

I、化合物II、化合物III、化合物IV、化合物V、化合物VI、化合物VII、化合物VIII、化合物IX、化合物X、化合物XI、化合物XII、化合物XIII或化合物XIV，其有效地治療、預防或改善一細菌中介之疾病或症狀的一或多個徵候，上述化合物或組成物、其藥學上可接受之鹽類、藥學上可接受之N-氧化物(N-oxide)、藥學上可接受之醯基葡糖苷酸代謝物(acyl glucuroide metabolite)、藥學上可接受之前驅藥物、或藥學上可接受之溶劑化物，係置於上述包裝材料內，並標明內容物。上述加工物件係用於有效地治療、預防或改善一細菌中介之疾病或症狀的一或多個徵候。

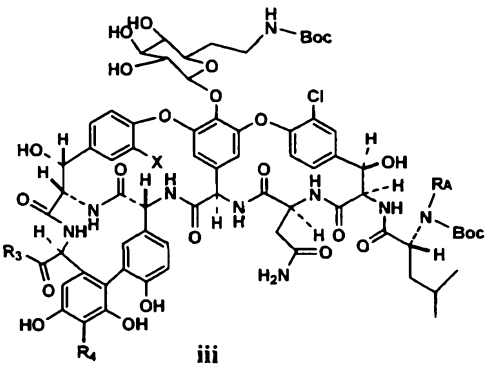
依據本發明另一方面，提供一製備化學式I-XIV之化合物的方法，包含修飾具有擇自化學式**i**、**ii**、**iii**、**iv**、**v**、**vi**及**vii**之化合物者：



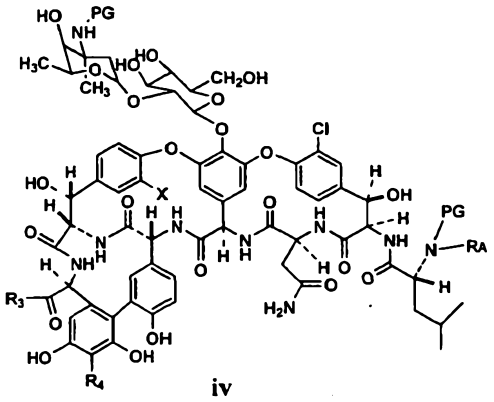
i



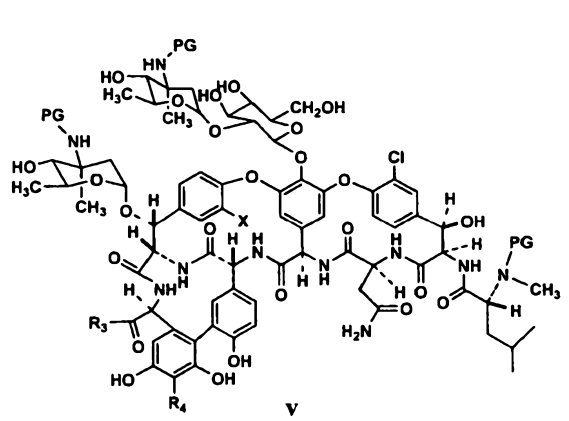
ii



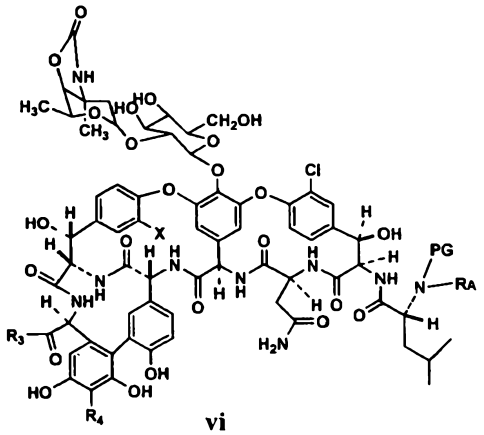
iii



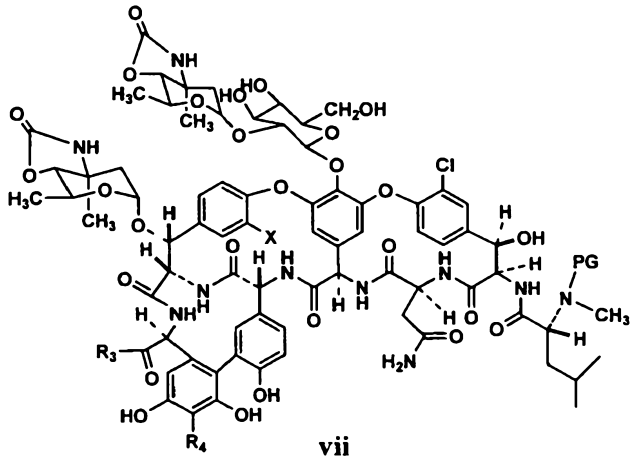
iv



v



vi



vii

其中，R_A為氫或甲基，X為氯或氫，R_3為如本說明書定義之烷氧基、2-金剛烷胺、或低碳數烷胺基，或R_4為如本說明書定義之氫或適當保護之$CH_2NHCH_2PO_3H_2$、或Boc-胺基低碳數烷基(Boc-aminoloweralkyl)，或PG為經由擇自下列群組之方法形成的氮保護基團：

(a) 在一鹼基存在的環境中，使第三胺基酸天門冬醯胺酸(asparagine)上的一級醯胺(amide)基團與R_B-異氰酸酯(R_B-isocyanate)或R_B-硫代異氰酸酯(R_B-thioisocyanate)進行醯化反應，該鹼基可以是如：1,8-二氮雜[5.4.0]十一碳-7-烯(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene，DBU)及其類似物；或在一鹼基存在的環境中，使其酚醇(phenolic alcohol)與一R_B-異氰

酸酯或R_B-硫代異氰酸酯或OCN-CHR_{15}-$(CH_2)_m$-$NHSO_2R_B$進行醯化反應，此鹼基可以是如：二甲胺基吡啶(dimethylaminopyridine，DMAP)及其類似物；或者，使其酚醇在甲醛(formaldehyde)及NH_2-CHR_{15}-$(CH_2)_m$-$NHSO_2R_B$存在之環境中進行曼尼希反應(Mannich reaction)，

(b) 以一弱酸，移除該Boc保護基團，該弱酸可以是例如：三氟乙酸(trifluoroacetic acid)，或依據適當去保護基之方法，移除其它氮保護基團，

(c) 當R_3為烷氧基時，以一弱酸或酸水解反應移除該烷氧基，得一羧酸(carboxylic acid)衍生物，

(d) 將其疊氮化物(azide)官能基還原為一胺類，

(e) 以一烷基鹵化物，將化合物之第四胺基酸的胺基取代醣基團上的單糖或胺類取代基的一級醇烷基化，上述烷基鹵化物具有R_1-J之結構，其中J係一鹵素，或R_C-J之結構，其中J係一鹵素，

(f) 以一具有C(=O)R_7結構之醯基團(acyl group)，將化合物之第四胺基酸的胺基取代醣基團上的單糖或胺類取代基的一級醇醯化，

(g) 以一具有C(=O)$CHR_8NR_9R_{10}$結構之醯基團(acyl group)，使化合物之第四胺基酸的胺基取代醣基團上的單糖或胺類取代基的一級醇醯化，

(h) 使化合物之第四胺基酸的胺基取代醣基團上的胺類取代基與一乙醛(aldehyde)或酮(ketone)反應，接著

使所得之亞胺(imine)進行還原胺化(reductive amination)反應，

(i) 以如R_3定義之取代醯胺(amide)，轉化該化合物之巨環(macrocyclic ring)上的酸基團，

(j) 使此化合物之第四胺基酸之單醣的一級醇或一級胺基團，與鄰近的羥基團進行光氣反應(phosgene reaction)，

(k) 使其疊氮化物(azide)與炔屬烴(alkyne)進行偶極環加成反應(dipolar cycloaddition)，形成一1,2,3-三唑(1,2,3-trizole)，

(l) (a)及(b)之組合，

(m) (a)、(b)及(c)之組合，

(n) (a)、(c)、(i)及(b)之組合，

(o) (a)、(e)及(b)之組合

(p) (a)、(f)及(b)之組合，

(q) (a)、(g)及(b)之組合，

(r) (a)、(h)及(b)之組合，

(s) (a)、(d)及(b)之組合，

(t) (a)、(d)、(c)及(b)之組合，

(u) (a)、(c)、(i)、(d)及(b)之組合，

(v) (a)、(c)、(d)及(b)之組合，

(w) (a)、(c)、(i)、(d)、(e)及(b)之組合，

(x) (a)、(c)、(i)、(d)、(f)及(b)之組合，

(y) (a)、(c)、(i)、(d)、(g)及(b)之組合，

(z) (a)、(c)、(i)、(d)、(h)及(b)之組合，

(aa) (a)、(c)、(d)、(e)及(b)之組合，

(bb) (a)、(c)、(d)、(f)及(b)之組合，

(cc) (a)、(c)、(d)、(g)及(b)之組合，

(dd) (a)、(c)、(d)、(h)及(b)之組合，

(ee) (a)、(j)及(b)之組合，

(ff) (a)、(j)、(c)、(i)及(b)之組合，

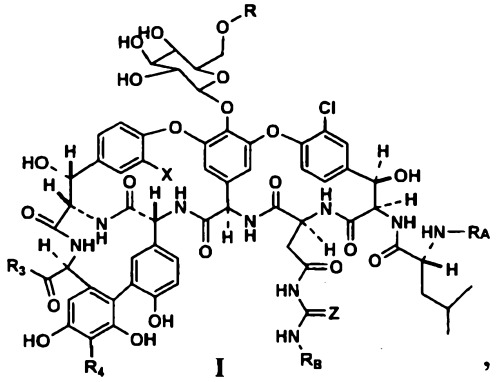
(gg) (a)、(d)、(j)及(b)之組合，

(hh) (a)、(d)、(j)、(c)、(i)及(b)之組合，

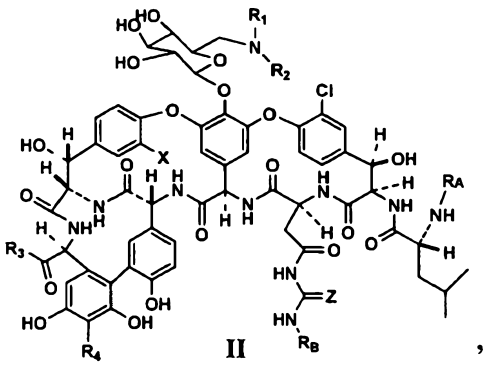
(ii) (a)、(k)及(b)之組合，

(jj) (a)、(k)、(c)、(i)及(b)之組合，

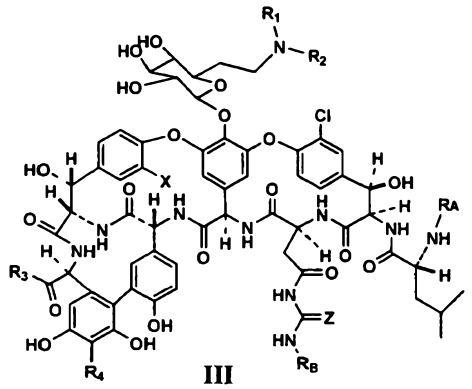
以形成具有擇自下列群組之化學式的化合物：



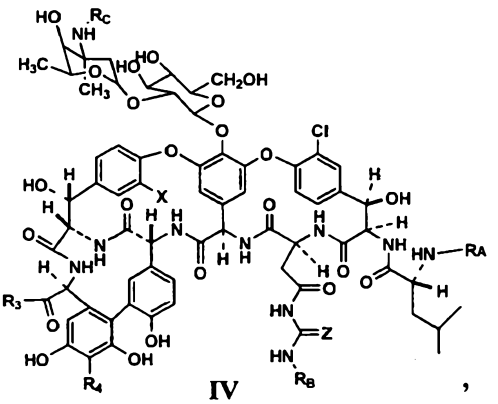
I ,



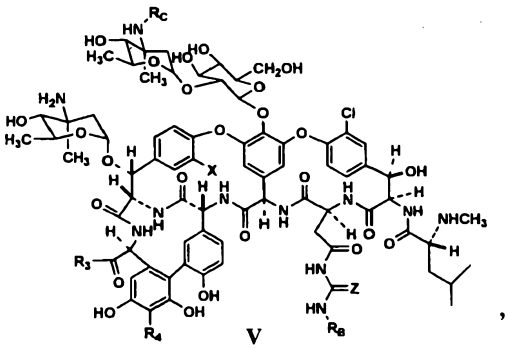
II ,



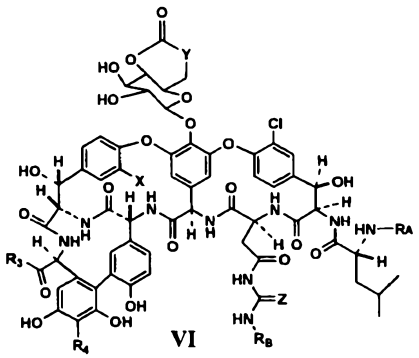
III ,



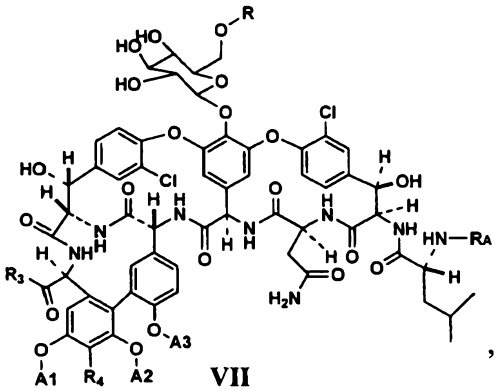
IV ,



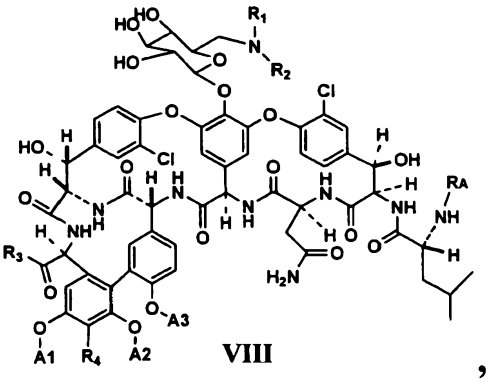
V ,



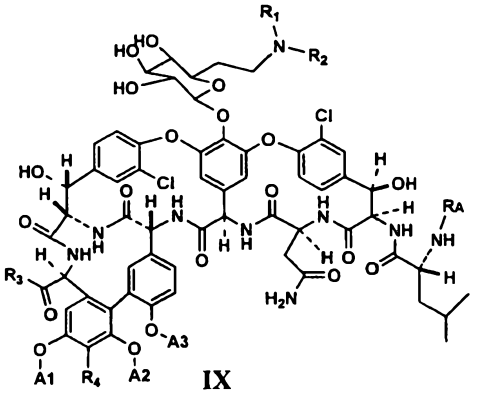
VI ,



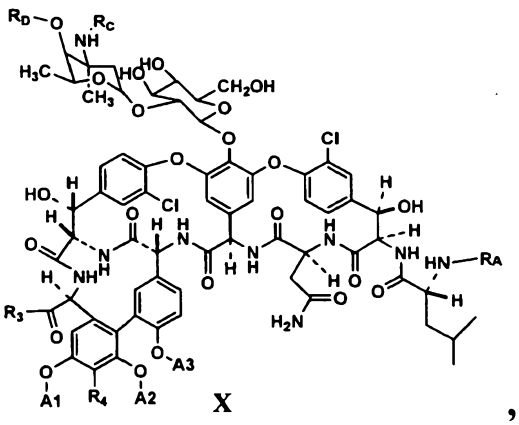
VII ,



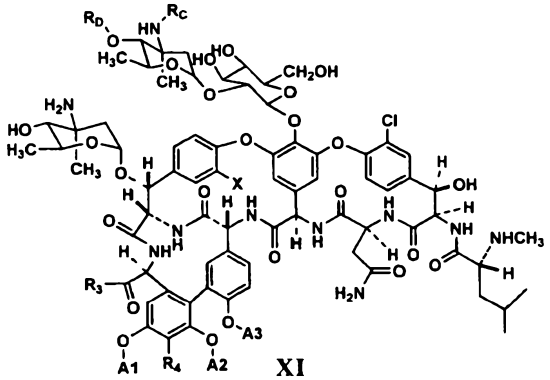
VIII ,



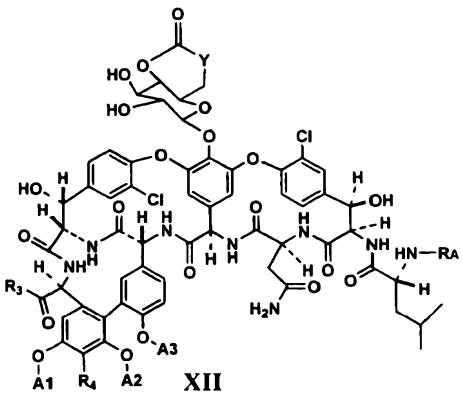
IX ,



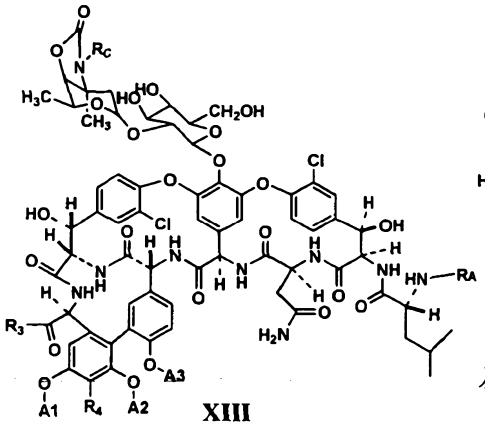
X ,



XI ,

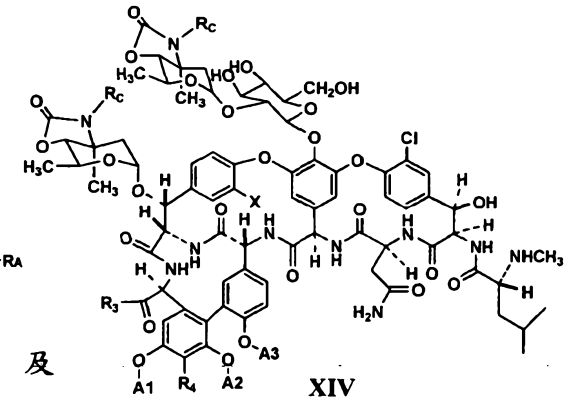


XII ,



XIII

及



XIV

。

其中R、R_1、R_2、R_3、R_4、R_A、R_B、R_C、R_D、A1、A2、A3、X、Y及、Z如本文所定義。

【實施方式】

接下來針對本說明書之內容、相關技術及裝置，特舉數個實施例，並配合文中之化學結構，作進一步說明。雖然本發明之組成物、化合物及方法經由這些實施例加以闡述，但這些實施例並不用於限制本發明組成物、化合物及方法之範圍。另一方面，本發明組成物、化合物及方法，以及其替代物/方法、修飾物/方法及等同物/方法，皆包含在本發明申請專利範圍之範疇內。為了使本發明之組成物、化合物及方法能被透徹地了解，接下來的說明中將揭露特定細節。本說明書揭露之組成物、化合物及方法應視需要依據或不依據這些特定細節實施。廣泛熟知之處理程序在本說明書內將不作詳述，以避免不必要地混淆本發明之組成物、化合物及方法。

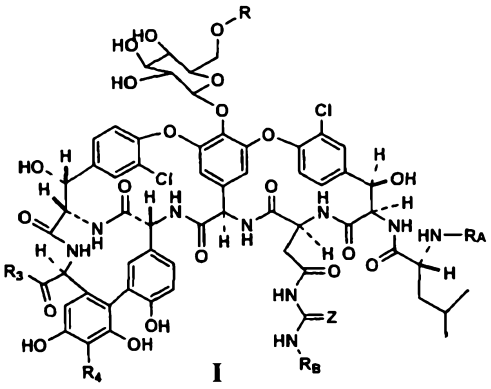
人們對新穎抗菌化合物之需求一直不曾稍減，這些新穎抗菌化合物應具有更優良之抗菌活性、不易引起抗藥性、對目前抗生素已有抗藥性之細菌感染更為有效、或對標的

微生物具有驚人專一性之特性。

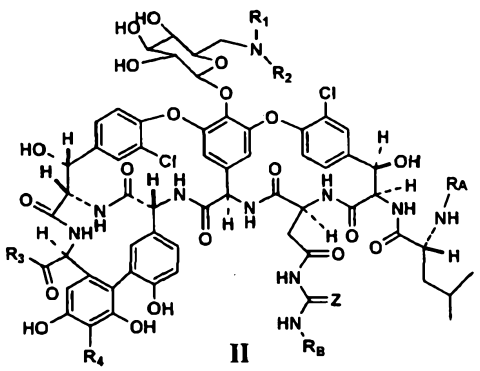
因此，本發明提供具有抗菌活性之半合成糖肽。本發明之半合成糖肽，係經由下列步驟製備而成：水解原胜肽(parent glycopeptide)之胺基酸-4上的雙醣基團為單醣；將此單醣轉化為胺基-醣；以特定醯基醯化(acylation)此主結構上的胺基酸-4胺基-取代醣基團之胺基取代基；以及轉化主結構上之巨環結構的酸基團為特定取代胺基化合物。關鍵反應係以異氰酸酯(isocyanate)與適當保護的中介化合物反應，或使第三胺基酸天門冬醯胺酸(asparagines)之一級胺基團與苯基-雙-三氟乙酸(phenyl-bis-trifluoroacetate)進行霍夫曼氏分解(Hofmann degradation)以得一級胺類。本發明亦有關於合成此化合物、及合成含有此化合物之藥學組成物之方法，以及使用此化合物於治療及/或預防疾病之方法，特別是細菌感染。

化合物

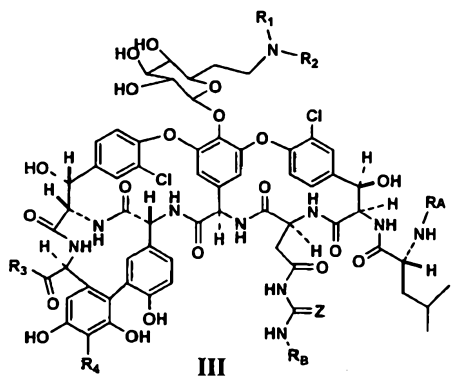
本發明之化合物具有擇自下列化學式(I-XIV)群組之結構：



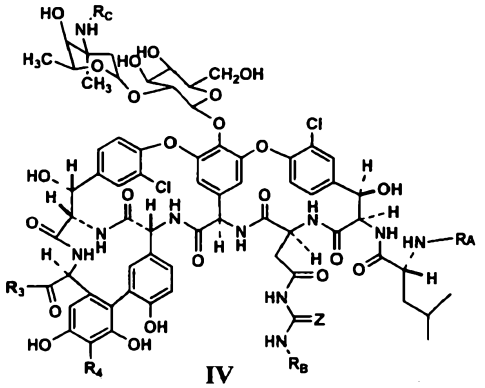
I



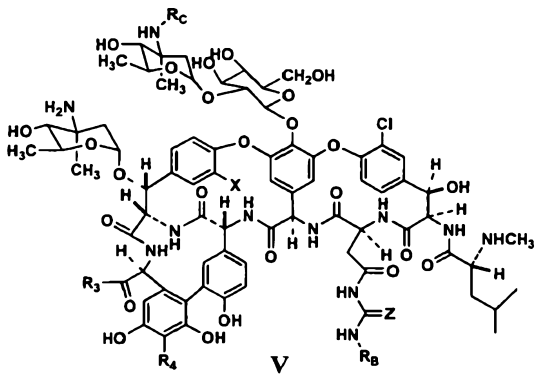
II



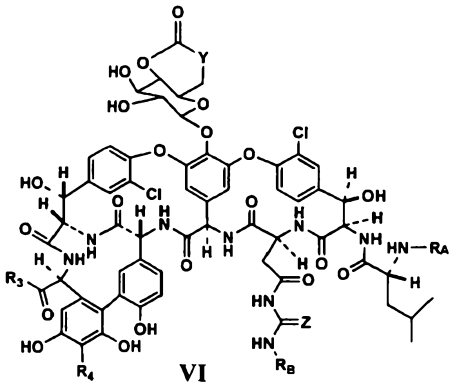
III



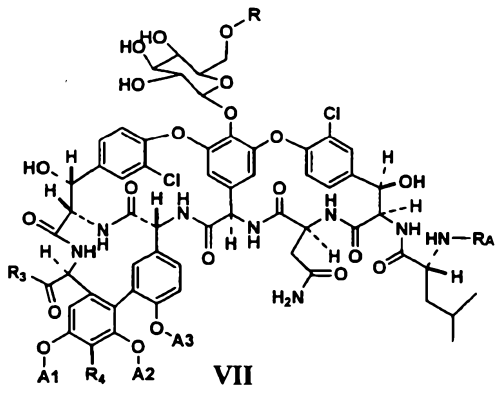
IV



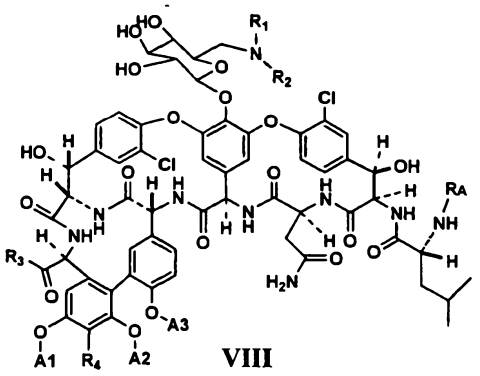
V



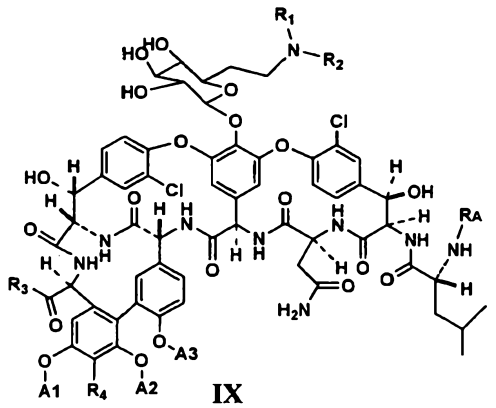
VI



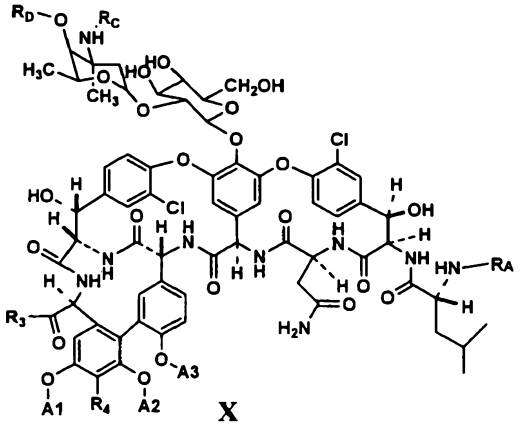
VII



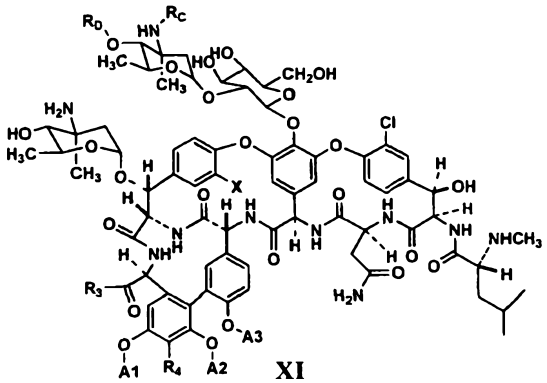
VIII



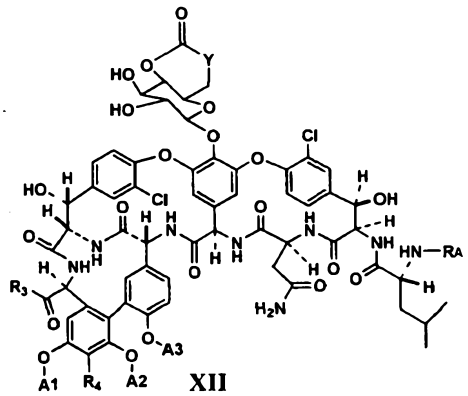
IX



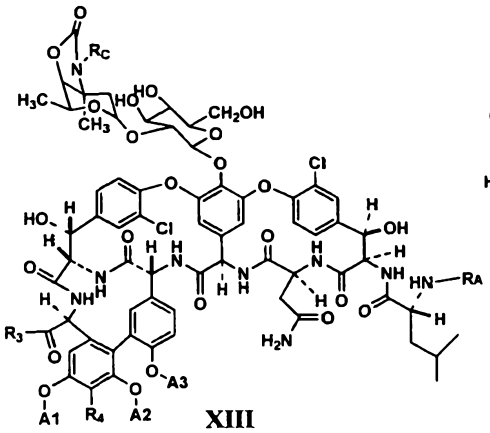
X



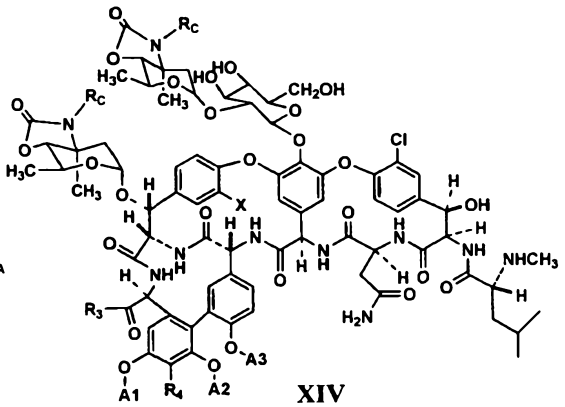
XI



XII



XIII



XIV

其中，

R_A係擇自下列群組：

a) 氫，

b) 甲基，

c) C_2-C_{12}-烷基；

R_1及R_2各自獨立地擇自下列群組：

a) 氫，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素(halogen)，

(b) 羥基(hydroxy)，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基(C_1-C_{12}-alkoxy)，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基(C_1-C_3-alkoxy-C_1-C_3-alkoxy)，

(e) 胺基(amino)，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基(alkylamino)，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基(dialkylamino)，

(h) 烯基(alkenyl)，

(i) 炔基(alkynyl)，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基(C_1-C_{12}-thioalkoxy)，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基(aryl)取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基(heteroaryl)取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基(heteroaryl)取代基，

h) 環烷基(cycloalkyl)，

i) 環烯基(cycloalkenyl)，

j) 雜環烷基(heterocycloalkyl)，

或

R_1及R_2與其聯結之原子共同形成一具取代基雜芳香基或3-10員雜環烷基環(3-10 membered heterocycloalkyl ring)，其選擇性地具有一個或二個擇自下列群組之雜官能基：-O-、-N-、-NH、-N(C_1-C_6-烷基)-、-N(芳香基)-、-N(芳香基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(取代-芳香基-C_1-C_6-烷基-)- (-N(substituted-aryl-C_1-C_6-alkyl-)-)、-N(雜芳香基)- (-N(heteroaryl)-)、-N(雜芳香基-

C_1-C_6-烷基-)- (-N(heteroaryl-C_1-C_6-akyl-)-)、-N(取代-雜芳香基-C_1-C_6-烷基-)- (-N(substituted-heteroaryl-C_1-C_6-akyl-)-)、及-S-或$S(O)_n$-，其中n為1或2且該3-10員雜環烷基環係選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基(C_1-C_3-alkoxy)，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基(C_1-C_3-alkoxy-C_1-C_3-alkoxy)，

(e) 側氧基(oxo)，

(f) C_1-C_3-烷基(C_1-C_3-alkyl)，

(g) 鹵素-C_1-C_3-烷基(halo-C_1-C_3-alkyl)，

(h) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷基(C_1-C_3-alkoxy-C_1-C_3-alkyl)，

及

k) $C(=O)R_7$，

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$，其中R_8、R_9及R_{10}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基(低碳數烷基)、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

或

R_8與R_{10}或R_9與R_{10}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環(3-10 membered heterocycloalkyl

ring)，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_3-烷基，

(g) 鹵素-C_1-C_3-烷基，

(h) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷基，

R_7係擇自下列群組：

a) 氫，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基(C_1-C_{12}-alkoxy)，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基(C_1-C_3-alkoxy-C_1-C_3-alkoxy)，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基(alkenyl)，

(i) 炔基(alkynyl)，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 環烯基，

j) 雜環烷基，

k) 胺基，

l) C_1-C_{12}-烷胺基，

m) 胺基環烷基(amino-cycloalkyl)；

X係擇自下列群組：

(1) 氫，

(2) 氯；

Y係擇自下列群組：

(1) 氧，

(2) NR_1；

Z係擇自下列群組：

(1) 氧，

(2) 硫；

R係擇自下列群組：

(1) 氫，

(2) 環烷基，

(3) 環烯基(cycloalkenyl)，

(4) C_1-C_{12}-烷基，

(5) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) $-COOR_5$，其中R_5係氫或低碳數烷基，

(f) $-C(O)NR_5R_6$，其中R_6係氫或低碳數烷基，

(g) 胺基，

(h) $-NR_5R_6$，

或

R_5與R_6及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(i) 鹵素，

(ii) 羥基，

(iii) C_1-C_3-烷氧基，

(iv) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基(C_1-C_3-alkoxy-C_1-C_3-alkoxy)，

(v) 側氧基，

(vi) C_1-C_{12}-烷基，

(vii) 鹵素-C_1-C_{12}-烷基，

及

(viii) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_{12}-烷基

(i) 芳香基，

(j) 具取代基之芳香基，

(k) 雜芳香基，

(l) 具取代基之雜芳香基，

(m) 硫醇基，

(n) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

(6) $C(=O)OR_{11}$，其中R_{11}係氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

(7) $C(=O)NR_{11}R_{12}$，其中R_{12}係氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

或

R_{11}與R_{12}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之基團取代：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_{12}-烷基，

(g) 具取代基之低碳數烷基，

(h) 鹵素-C_1-C_{12}-烷基，

(i) 胺基，

(j) 烷胺基，

(k) 二烷胺基，

及

(l) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_{12}-烷基，

或

R及其聯結之氧原子一起被鹵素取代；

R_3係擇自下列群組：

(1) OH，

(2) 1-金剛烷胺，

(3) 2-金剛烷胺，

(4) 3-胺基-1-金剛烷胺，

(5) 1-胺基-3-金剛烷胺，

(6) 3-低碳數烷胺基-1-金剛烷胺，

(7) 1-低碳數烷胺基-3-金剛烷胺，

(8) 胺基，

(9) $NR_{13}R_{14}$其中R_{13}及R_{14}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、環烷基、具取代基之環烷基、烷氧基、胺基低碳數烷基，其中胺基低碳數烷基團之胺基團進一步含有擇自下列群組之取代基：具取代基或不具取代基之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳香基芳香基、烷氧基、芳氧基，具

取代基之烷氧基、及具取代基之芳氧基，

或

R_{13}與R_{14}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之基團取代：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_{12}-烷基，

(g) 具取代基之低碳數烷基，

(h) 鹵素-C_1-C_{12}-烷基，

(i) 胺基，

(j) 烷胺基，

(k) 二烷胺基，

及

(l) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_{12}-烷基；

R_4係擇自下列群組：

(1) CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_m$-$NHSO_2R_B$，其中m係1至6且R_{15}係H或低碳數烷基，

(2) CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_p$-$CONHSO_2R_B$，其中p係0至6且R_{15}係H或低碳數烷基，

(3) CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_f$-$NHSO_2R_B$，其中m

係1至6，f係1至6且R_{15}係H或低碳數烷基，

(4) CH_2NR_F-CHR_{15}-$(CH_2)_q$-$NR_GSO_2R_B$，其中q係2至4，R_{15}係H或低碳數烷基，R_F及R_G獨立為氫、低碳數烷基或一起被一-CH_2-取代，

(5) H，

(6) CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_m$-$NHCONHR_B$，其中m係1至6且R_{15}係H或低碳數烷基、

(7) $CH_2NHCH_2PO_3H_2$，

(8) 胺基低碳數烷基，其中胺基低碳數烷基團之胺基團進一步含有擇自下列群組之取代基：具取代基或不具取代基之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳香基芳香基、烷氧基、芳氧基，具取代基之烷氧基、及具取代基之芳氧基；

(9) CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_p$-$NHCOR_B$，其中p係0至6且R_{15}係H或低碳數烷基，

(10) CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_p$-$CONHR_B$，其中p係0至6且R_{15}係H或低碳數烷基，

(11) CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_f$-$NHCONHR_B$，其中m係1至6，f係1至6且R_{15}係H或低碳數烷基；

R_B係擇自下列群組：

a) 芳香基，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基(alkynyl)，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 雜芳香基，

j) 雜環烷基，

k) 芳香基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_{12}-烷氧基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) 胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(g) C_1-C_{12}-烷胺基，

(h) C_1-C_{12}-烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(i) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(j) C_1-C_{12}-二烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(k) 烯基，

(l) 炔基，

(m) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

(n) C_1-C_{12}-烷基，

(o) C_1-C_{12}-具取代基之烷基，

(p) C_1-C_{12}-烷氧基-嗎啉(C_1-C_{12}-alkoxy-morpholino)，

(q) C_1-C_{12}-烷氧基-C_1-C_{12}-二烷氧胺基，

(r) C_1-C_{12}-烷氧基-$NHSO_2C_1$-C_6烷基(C_1-C_{12}-alkoxy-$NHSO_2C_1$-C_6alkyl)，

(s) C_1-C_{12}-烷氧基-$NHCOC_1$-C_6烷基(C_1-C_{12}-alkoxy-$NHCOC_1$-C_6alkyl)，

l) 雜芳香基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_{12}-烷氧基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) 胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(g) C_1-C_{12}-烷胺基，

(h) C_1-C_{12}-烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(i) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(j) C_1-C_{12}-二烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(k) 烯基，

(l) 炔基，

(m) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

(n) C_1-C_{12}-烷基，

(o) C_1-C_{12}-具取代基之烷基。

R_C係擇自下列群組：

a) 氫，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基；

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 環烯基，

j) 雜環烷基，

k) $C(=O)R_7$，

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$其中R_8、R_9及R_{10}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

或

R_8與R_{10}或R_9與R_{10}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_3-烷基，

(g) 鹵素-C_1-C_3-烷基，

(h) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷基；

R_D係擇自下列群組：

a) 氫，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 環烯基，

j) 雜環烷基，

k) $C(=O)R_7$，

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$，其中R_8、R_9及R_{10}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷

基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

或

R_8與R_{10}或R_9與R_{10}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_3-烷基，

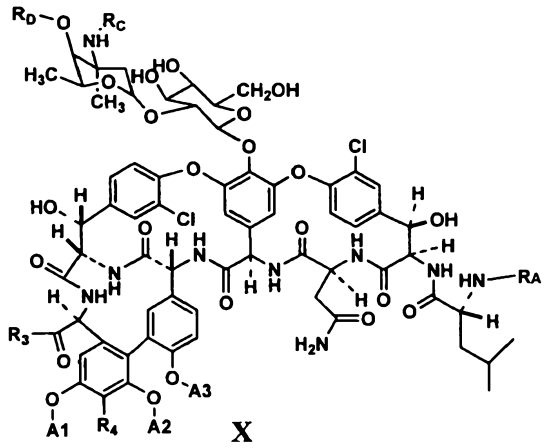
(g) 鹵素-C_1-C_3-烷基，

(h) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷基；

其中，A1、A2、及A3中至少有兩者為氫，其中，當A1、A2及A3有兩者為氫時，另一個係擇自下列群組：-C(Z)-NH-R_B、-C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-NHCONHR_B、C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-R_B或-C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-NHSO_2R_B，其中m為1至6且R_{15}為H或低碳數烷基；且其中具有化學式X或XI之結構的化合物，當A1、A2、A3、R_C及R_D為氫時，R_4則不是氫；

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽(alkylated quaternary ammonium salt)、立體異構物(stereoisomer)、互變異構物(tautomer)或前驅藥物(prodrug)。

依據本發明之一實施例，此化合物具有如化學式X之結構：



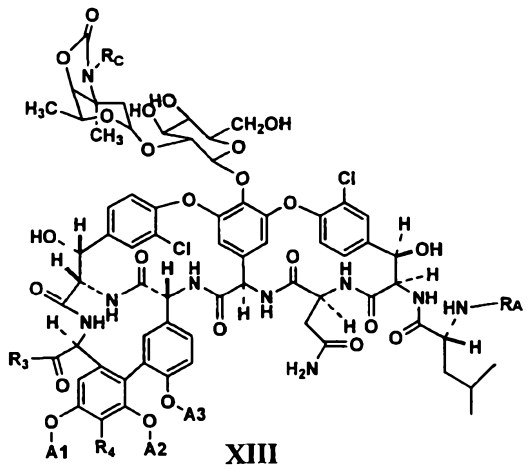
X

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽(alkylated quaternary ammonium salt)、立體異構物(stereoisomer)、互變異構物(tautomer)或前驅藥物(prodrug)。

依據本發明之一實施例，此化合物具有如化學式(X)之結構，其中R_A為甲基、R_D為氫或$C(=O)NH_2$、且R_3為OH或2-金剛烷胺(原文為：2-adamantamino)。依據本發明之另一實施例，R_C為氫、$C(=O)R_7$、或$C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$。依據本發明進一步實施例，R_8為C_1-C_3烷基。依據本發明之又一實施例，R_7係胺基、胺基-環烷基(amino-cycloalkyl)、或C_1-C_{12}烷基。依據本發明之另一實施例，A1、A2及A3為氫，且R_4為CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_m$-$NHSO_2R_B$或CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_m$-$NHCONHR_B$，其中m為1至6，且R_{15}為H或低碳數烷基。依據本發明之又一實施例，R_B為具有一或多個C_1-C_{12}烷基取代基之芳香基。依據本發明之一實施例C_1-C_{12}烷基正丁基(n-butyl)、正戊基(n-pentyl)、正

己基(n-hexyl)、正庚基(n-heptyl)、或正辛基(n-octyl)。依據本發明之另一實施例，A2、A3及R_4為氫且A1為-C(Z)-NH-R_B、-C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-NHCONHR_B、C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-R_B或-C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-NHSO_2R_B。依據本發明之一實施例，A1為-C(=O)-NH-R_B、且R_B為C_1-C_{12}烷基。依據本發明之又一實施例，C_1-C_{12}烷基為正己基、正庚基、正辛基、或正壬基(n-nonyl)。依據本發明進一步實施例，A1為C(=O)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-R_B，m為1或2，且R_B為具有C_1-C_{12}烷氧基、C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基取代之C_1-C_{12}烷基、或具有C_1-C_{12}烷氧基取代之芳香基。依據本發明又進一步之實施例，A1為-C(=O)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-NHSO_2R_B，m為4或5，R_{15}為氫，且R_B為具有C_1-C_{12}烷氧基或C_1-C_{12}烷基取代之芳香基。依據本發明之一實施例，A1為C(=O)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-NHCONHR_B，其中m為4或5，R_{15}係氫，且R_B為具有C_1-C_{12}烷基取代之芳香基。

依據另一實施例，本發明之化合物具有如化學式**XIII**之結構：



XIII

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

依據一實施例，提供一具有如化學式(XIII)之結構的化合物，其中R_A係甲基、R_C為氫且R_3為OH。依據本發明之另一實施例，A1、A2及A3為氫，且R_4為$CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_m\text{-}NHSO_2R_B$或$CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_m\text{-}NHCONHR_B$、m為1至6且$R_{15}$為H或低碳數烷基。依據本發明進一步實施例，$R_B$係擇自具有一或多個$C_1\text{-}C_{12}$烷基取代之芳香基、具有一或多個具$C_1\text{-}C_{12}$烷氧基取代之芳香基、或具有一或多個$C_1\text{-}C_{12}$烷胺基取代之芳香基。

本發明亦提供一藥學組成物，包含一具有效劑量之上述化合物，及一藥學上可接受之載體或稀釋劑。

依據本發明提供之治療方法，經由投藥給一患者如人類或較低等哺乳類，以治療或預防細菌感染，上述投藥係包含在足夠之時間內投以一有效且足夠劑量之本發明化合物，以獲得效果。

另一方面，本發明提供製備具有化學式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、及XIV之半合成糖肽的方法及中介物。

依據另一實施例，提供化學式II、III、VIII及IX之化合物，其中R_1為氫且R_2係擇自下列群組：氫、具取代或不具取代之烷基、烯基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳香基、芳香基烷基(arylalkyl)、烷基芳香基(alkylaryl)、及雜芳香基(heteroaryl)，且上述芳香基、烷基芳香基、芳香基

烷基、及雜芳香基等基團選擇性起包含一或多個選擇性具取代之芳香基、雜芳香基或縮合環(condensed rings)、$C(=O)R_7$、$C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$，或者R_1與R_2及其聯結之原子共同形成一具取代基之雜芳香基或環雜環(cycloheterocyclic ring)，其選擇性地具有擇自下列群組之雜原子：O、N、及S。依據特定實施例，R_2係氫或甲基，此甲基具有一含取代基或不含取代基之聯苯(biphenyl)，例如聯苯或氯聯苯(chloro-biphenyl)。

依據另一實施列，提供化學式**I-IV**、**VI-X**、**XII**及**XIII**之化合物，其中R_A為甲基或氫，且**V**、**XI**及**XIV**及R_B係擇自下列群組：

a) 芳香基，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 環烯基，

j) 雜環烷基，

k) 芳香基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基團：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_{12}-烷氧基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) 胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(g) C_1-C_{12}-烷胺基，

(h) C_1-C_{12}-烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(i) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(j) C_1-C_{12}-二烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(k) 烯基，

(l) 炔基，

(m) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

(n) C_1-C_{12}-烷基，

(o) C_1-C_{12}-具取代基之烷基，

(p) C_1-C_{12}-烷氧基-嗎啉，

(q) C_1-C_{12}-烷氧基-C_1-C_{12}-二烷氧胺基，

(r) C_1-C_{12}-烷氧基-$NHSO_2C_1$-C_6烷基，

(s) C_1-C_{12}-烷氧基-$NHCOC_1$-C_6烷基，

l) 雜芳香基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_{12}-烷氧基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) 胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(g) C_1-C_{12}-烷胺基，

(h) C_1-C_{12}-烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(i) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(j) C_1-C_{12}-二烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(k) 烯基，

(l) 炔基，

(m) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

(n) C_1-C_{12}-烷基，

(o) C_1-C_{12}-具取代基之烷基。

依據另一實施例，提供化學式**II-V**及**VIII-XI**及**XIII**之化合物，其中R_7係擇自下列群組：

a) 氫，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 環烯基，

j) 雜環烷基，

k) 胺基，

l) C_1-C_{12}-烷胺基，

m) 胺基環烷基。

依據另一實施例，提供化學式I之化合物，其中R係擇自下列群組：

(1) 氫，

(2) 環烷基，

(3) 環烯基(cycloalkenyl)，

(4) C_1-C_{12}-烷基，

(5) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基(C_1-C_{12}-alkoxy)，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) -$COOR_5$，其中R_5係氫或低碳數烷基，

(f) -$C(O)NR_5R_6$，其中R_6係氫或低碳數烷基，

(g) 胺基，

(h) -NR_5R_6，

或

R_5與R_6及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(i) 鹵素，

(ii) 羥基，

(iii) C_1-C_3-烷氧基，

(iv) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(v) 側氧基，

(vi) C_1-C_{12}-烷基，

(vii) 鹵素-C_1-C_{12}-烷基，

及

(viii) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_{12}-烷基，

(i) 芳香基，

(j) 具取代基之芳香基，

(k) 雜芳香基，

(l) 具取代基之雜芳香基，

(m) 硫醇基，

(n) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

(6) $C(=O)OR_{11}$，其中R_{11}係氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

(7) $C(=O)NR_{11}R_{12}$，其中R_{12}係氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

或

R_{11}與R_{12}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之基團取代：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_{12}-烷基，

(g) 具取代基之低碳數烷基，

(h) 鹵素-C_1-C_{12}-烷基，

(i) 胺基，

(j) 烷胺基，

(k) 二烷胺基，

及

(l) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_{12}-烷基，

或R及其聯結之氧原子一起被鹵素取代；

依據另一實施例，提供化學式**VII-XII**之化合物，其中，當A1、A2及A3中之二者為氫，另一則為-C(Z)-NH-R_B、-C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-NHCONHR_B、-C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-R_B或-C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-NHSO_2R_B其中m為1至6，且R_{15}為H或低碳數烷基。依據另一實施例，提供化學式**VII-XII**之化合物，其中A1及A2為氫且A3為-C(Z)-NH-R_B。依據本發明之另一實施例，A1及A2為氫，且A3為-C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-NHSO_2R_B。依據本發明之另一實施例，A1及A2為氫且A3為-C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-NHCONHR_B。依據本發明之另一實施例，A1及A2為氫且A3為-C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-R_B。依據一實施例，提供化學式**VII-XII**之化合物，其中，A1及A3為氫且A2為-C(Z)-NH-R_B。依據本發明之另一實施例，A1及A3為氫且A2為-C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-

$NHSO_2R_B$。依據本發明之另一實施例，A1及A3為氫且A2為$-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$。依據本發明之另一實施例，A1及A3為氫且A2為$-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-R_B$。依據一實施例，提供化學式**VII-XII**之化合物，其中，A2及A3為氫且A1為$-C(Z)-NH-R_B$。依據本發明之另一實施例，A2及A3為氫且A1為$-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$。依據本發明之另一實施例，A2及A3為氫且A1為$-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-NHCONHR_B$。依據本發明之另一實施例，A2及A3為氫且A1為$-C(Z)NHCHR_{15}-(CH_2)_m-R_B$。

依據另一實施例，提供化學式**V**及**XI**之化合物，其中X係氯且R_4為氫。

依據另一實施例，提供化學式**V**及**XI**之化合物，其中X係氫且R_4為氫。

依據另一實施例，提供化學式**VI**之化合物，其中Y係氧且R_4為氫。

依據另一實施例，提供化學式**VI**之化合物，其中Y係NH且R_4為氫。

依據另一實施例，提供化學式**I-XII**之化合物，其中Z係氧且R_4為氫。

依據另一實施例，提供化學式**I-XII**之化合物，其中Z係硫且R_4為氫。

依據另一實施例，提供化學式**I-IV**、**VI-X**、**XII**及**XIII**之化合物，其中R_A為甲基且R_4係氫。

依據另一實施例，提供化學式**I-IV**、**VI-X**、**XII**及**XIII**

之化合物，其中R_A為氫且R_4係氫。

依據另一實施例，提供化學式I-IV、VI-X、XII及XIII之化合物，其中R_A為甲基或氫且R_3係擇自下列群組：

(1) OH，

(2) 1-金剛烷胺，

(3) 2-金剛烷胺，

(4) 3-胺基-1-金剛烷胺，

(5) 1-胺基-3-金剛烷胺，

(6) 3-低碳數烷胺基-1-金剛烷胺，

(7) 1-低碳數烷胺基-3-金剛烷胺，

(8) 胺基，

(9) $NR_{13}R_{14}$，其中R_{13}及R_{14}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、環烷基、具取代基之環烷基、烷氧基、胺基低碳數烷基(aminoloweralkyl)，其中胺基低碳數烷基團之胺基團進一步含有擇自下列群組之取代基：具取代基或不具取代基之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳香基芳香基(arylaryl)、烷氧基、芳氧基(aryloxy)，具取代基之烷氧基、及具取代基之芳氧基，

或

R_{13}與R_{14}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，選擇性地由有一或多個獨立擇自下列群組之基團取代：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_{12}-烷基，

(g) 具取代基之低碳數烷基，

(h) 鹵素-C_1-C_{12}-烷基，

(i) 胺基，

(j) 烷胺基，

(k) 二烷胺基，

及

(l) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_{12}-烷基

依據另一實施例，提供化學式**I-IV**、**VI-X**、**XII**及**XIII**之化合物，其中R_A為甲基或氫且R_4係擇自下列群組：

(1) CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_m$-$NHSO_2R_B$，其中m係1至6且R_{15}係H或低碳數烷基，

(2) CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_p$-$CONHSO_2R_B$，其中p係0至6且R_{15}係H或低碳數烷基，

(3) CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_f$-$NHSO_2R_B$，其中m係1至6，f係1至6且R_{15}係H或低碳數烷基，

(4) CH_2NR_F-CHR_{15}-$(CH_2)_q$-$NR_GSO_2R_B$，其中q係2至4，R_{15}係H或低碳數烷基，R_F及R_G獨立為氫、低碳數烷基或一起被一-CH_2-取代，

(5) H，

(6) $CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_m\text{-}NHCONHR_B$，其中m係1至6且$R_{15}$係H或低碳數烷基，

(7) $CH_2NHCH_2PO_3H_2$，

(8) 胺基低碳數烷基，其中胺基低碳數烷基團之胺基團進一步含有擇自下列群組之取代基：具取代基或不具取代基之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳香基芳香基、烷氧基、芳氧基，具取代基之烷氧基、及具取代基之芳氧基，

(9) $CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_p\text{-}NHCOR_B$，其中p係0至6且$R_{15}$係H或低碳數烷基，

(10) $CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_p\text{-}CONHR_B$，其中p係0至6且$R_{15}$係H或低碳數烷基，及

(11) $CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_m\text{-}O\text{-}(CH_2)_f\text{-}NHCONHR_B$，其中m係1至6，f係1至6且$R_{15}$係H或低碳數烷基。

依據另一實施例，提供化學式**XIII**及**XIV**之化合物，其中R_4係擇自下列群組：氫、$CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_m\text{-}NHSO_2R_B$，其中m係1至6且$R_{15}$為H或低碳數烷基、氫、$CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_m\text{-}NHCONHR_B$，其中m係1至6且$R_{15}$為H或低碳數烷基、$CH_2NR_F\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_q\text{-}NR_GSO_2R_B$，其中q為2至4且$R_{15}$為H或低碳數烷基，或$CH_2NH\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_m\text{-}O\text{-}(CH_2)_f\text{-}NHSO_2R_B$，其中m係1至6，f係1至6且$R_{15}$為H或低碳數烷基，$R_F$及$R_G$各自獨立為氫低碳數烷基或一起為$-CH_2-$基團。

依據另一實施例，提供化學式**i**、**ii**、**iii**、**iv**、**v**、**vi**及**vii**

之化合物，其中 R_A為氫或甲基，X為氯或氫，且R_4為氫或胺基低碳數烷基，R_3為烷氧基或胺基，用於合成化學式I-XIV之抗菌劑。

定義

除非另外註明，本發明使用之技術應被賦予熟習此領域者一般理解之意義。

「烷基」(alkyl)一詞在此指飽合之直鏈或支鏈型碳氫化合物自由基，其係經由將一具有1至20個碳原子之碳氫化合物結構中的一個氫原子移除衍生而得。

「具取代之烷基」在此指一烷基，其包含1、2、或3個下列基團：鹵素、烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烴基、芳香基、雜芳香基、烯基、或炔基。

「烯基」(alkenyl)一詞，在此指不飽合之直鏈或支鏈型碳氫化合物自由基，其係經由將一具有2至20個碳原子之碳氫化合物結構中的一個氫原子移除衍生而得。

「環烷基」(cycloalkyl)一詞，在此指一單價基團，其係經由將一具有3至20個碳原子、單環或雙環之飽合碳環化合物中的一個氫原子移除衍生而得。

「具取代之環烷基」(substituted cycloalkyl)一詞，在此指一環烷基，其具有一、二或三個擇自下列群組之基團：鹵素、烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烴基、芳香基、雜芳香基、烯基、或炔基。

「環烯基」(cycloalkenyl)一詞，在此指在此指一單價基團，其係經由將一具有3至20個碳原子、單環或雙環之不

飽合碳環化合物中的一個氫原子移除衍生而得。

「C_1-C_3-烷基」(C_1-C_3-alkyl)、「C_1-C_6-烷基」(C_1-C_6-alkyl)、及「C_1-C_{12}-烷基」(C_1-C_6-alkyl)等詞，在此指飽合之直鏈或支鏈型碳氫化合物自由基，其係經由將一具有1至3、1至6、及1至12個碳原子之碳氫化合物結構中的一個氫原子移除，衍生各別而得本定義之基團。C_1-C_3-烷基自由基之例子包含：甲基、乙基、丙基、及異丙基。C_1-C_6-烷基自由基之例子包含但不限於：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基(n-butyl)、第三丁基(tert-butyl)、新戊基(neopentyl)及正己基(n-hexyl)。C_1-C_{12}-烷基自由基之例子包含但不限於：甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、新戊基、正己基、正庚基(n-heptyl)、正辛基(n-octyl)、正壬基(n-nonyl)、正癸基(n-decyl)、正十一烷基(n-undecyl)及正十二烷基(原文為n-docecy)。

「低碳數烷基」(loweralkyl)一詞，在此指如前文定義之C_1-C_{12}-烷基。

「具取代之低碳數烷基」(substituted loweralkyl)一詞，在此指一C_1-C_{12}-烷基，其具有一、二、或三個擇自下列群組之基團：鹵素、烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、烴基、芳香基、雜芳香基、烯基、或炔基。

「C_3-C_{12}-環烷基」(C_3-C_{12}-cycloalkyl)一詞，在此指一單價基團，其係經由將一單環或雙環之飽合碳環化合物中的一個氫原子移除衍生而得。例子包含環丙基(cyclopropyl)、環丁基(cyclobutyl)、環戊基(cyclopentyl)、

環己基(cyclohexyl)、雙環[2.2.1]庚基(bicyclo[2.2.1]heptyl)、及雙環[2.2.2]辛基。

「C_1-C_3-烷氧基」(C_1-C_3-alkoxy)、「C_1-C_6-烷氧基」(C_1-C_6-alkoxy)等詞在此指，透過一氧原子與主分子結構相連的如前文定義之C_1-C_3-烷基團及C_1-C_6-烷基團。C_1-C_6-烷氧基自由基子之範例包含但不限於：甲氧基(methoxy)、乙氧基(ethoxy)、丙氧基(propoxy)、異丙氧基(isopropoxy)、正丁氧基(n-butoxy)、第三丁氧基(tert-butoxy)、新戊氧基(neopentoxy)、及正己氧基(n-hexoxy)。

「低碳數烷胺基」(loweralkylamino)一詞，在此指如前文定義之C_1-C_{12}-烷基，其經由一氮原子與一主分子結構連結而形成。低碳數烷胺基之範例包含但不限於：甲胺基(methylamino)、二甲胺基(dimethylamino)、乙胺基(ethylamino)、二乙胺基(diethylamino)、丙胺基(propylamino)及癸胺基(decylamino)。

「側氧基」(oxo)指一基團，表示一如前文定義之烷基中，一碳原子上的二個氫原子由一個氧原子取代(意即，一羰基團(carbonyl group))。

「芳香基」(aryl)一詞，在此指一單環或雙環碳環系統，其含有一或二個芳香環(aromatic ring)，包含但不限於：苯基(phenyl)、萘基(naphthyl)、四氫萘基(tetrahydronaphthyl)、二氫茚基(indanyl)、茚基(indenyl)及其類似物，且可以是不具取代基或具有取代基的(包含雙環芳香基團)，取代基可以是一、二或三個獨立擇自下

列群組之基團：低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、鹵烷基(haloalkyl)、C_1-C_{12}-烷氧基、硫代烷氧基(thioalkoxy)、C_1-C_{12}-硫代烷氧基、芳氧基(aryloxy)、胺基(amino)、烷胺基(alkylamino)、二烷胺基(dialkylamino)、醯胺(acylamino)、氰基(cyano)、羥基、鹵素、硫醇基(mercapto)、硝基(nitro)、甲醛(carboxaldehyde)、羧基(carboxy)、烷氧羰基(alkoxycarbonyl)及甲醯胺(carboxamide)。另外，具取代基之芳香基團包含四氟苯(tetrafluorophenyl)及五氟苯(pentafluorophenyl)。

「具取代基之芳香基」(substituted aryl)一詞，在此指在此指一單環或雙環碳環系統，其含有一或二個芳香環(aromatic ring)，包含但不限於：苯基(phenyl)、萘基(naphthyl)、四氫萘基(tetrahydronaphthyl)、二氫茚基(indanyl)、茚基(indenyl)及其類似物，且(包含雙環芳香基團在內)具有一、二或三個獨立擇自下列群組之取代基團：低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、鹵烷基(haloalkyl)、C_1-C_{12}-烷氧基、硫代烷氧基(thioalkoxy)、C_1-C_{12}-硫代烷氧基、烷氧基烷基烷氧基、芳氧基、胺基、烴基(aminoalkyl)、烴基烷氧基(aminoalkylalkoxy)、烷胺基、烷基烴基(alkylaminoalkyl)、烷基烴基烷氧基(alkylaminoalkylalkoxy)、二烷胺基(dialkylamino)、二烷基烴基(dialkylaminoalkyl)、二烷基烴基烷氧基(dialkylaminoalkylalkoxy)、醯基胺(acylamino)、氰基(cyano)、羥基、鹵素、硫醇基(mercapto)、硝基、甲醛

(carboxaldehyde)、羧基(carboxy)、烷氧羰基、芳香基、雜芳香基、雜環芳香基(heterocycloaryl)、及甲醯胺(carboxamide)。另外，具取代基之芳香基團包含四氟苯(tetrafluorophenyl)及五氟苯(pentafluorophenyl)。

「芳香基烷」(arylalkyl)一詞，在此指如前文定義之芳香基，其經由一烷基聯結到主分子結構，其中此烷基具有1至12個碳原子。

「具取代基之芳香基烷」(substituted arylalkyl)一詞，在此指如前文定義的具取代基之芳香基，其經由一烷基聯結到主分子結構，其中此烷基具有1至12個碳原子。

「烷基芳香基」(alkylaryl)一詞，在此指如前文定義的烷基，其經由一芳香基團聯結到主分子結構。

「鹵」(halo)及「鹵素」(halogen)在此指一擇自氟、氯、溴及碘之原子。

「烷胺基」(alkylamino)一詞，在此指一具有-NHR'結構之基團，其中R'為如前文定義之烷基。烷胺基之例子包含甲胺基(methylamino)、乙胺基(ethylamino)、異丙胺基(iso-propylamino)及其類似物。

「二烷胺基」(dialkylamino) 在此指一具有-NHR'R''結構之基團，其中R'及R''各自獨立為如前文定義之烷基。另外，R'及R''也可以共同代表$-(CH_2)_k-$，其中k為2至6之整數。二烷胺基之例子包含：二甲胺基(dimethylamino)、二乙胺基(diethylamino)、甲基丙胺(methylpropylamino)、哌啶(piperidino)及其類似物。

「鹵烷基」(haloalkyl)一詞，在此指一如前文定義之烷基，其具有一、二、或三個鹵素原子連結其上，例如：氯甲基(chloromethyl)、溴乙基(bromoethyl)、三氟甲基(trifluoromethyl)及其類似物。

「烷氧羰基」(alkoxycarbonyl) 一詞，在此指一酯基團，意即，一烷氧基，其經由一如甲氧羰基(methoxycarbonyl)、乙氧羰基(ethoxycarbonyl)及其類似物之羰基團聯結到主分子結構。

「硫代烷氧基」(thioalkoxy) 在此指一如前文定義之烷基，其經由一硫原子聯結到主分子結構。

「甲醛」(carboxaldehyde)一詞，在此指化學式為-CHO之基團。

「羧基」(carboxy)一詞，在此指化學式為$-CO_2H$之基團。

「甲醯胺」(carboxamide)一詞，在此指化學式為-CONHR'R"之基團，其中R'及R"各自獨立為氫、烷基、具取代之低碳數烷基，或者R'及R"也可以共同代表$-(CH_2)_k-$，其中k為2至6之整數。

「雜芳香基」(heteroaryl) 一詞，在此指一單環或雙環芳香族自由基，其每個環具有5至10個環原子，且單環或雙環系統上至少有一個原子選擇性地由S、O或N取代；另外，0、1、或2個環原子為額外的雜原子，獨立選擇性地擇自S、O、及N；且其餘的環原子為碳。其自由基經由任一環原子與分子的其它部位相連，例如：吡啶基

(pyridyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、吡咯基(pyrrolyl)、吡唑基(pyrazolyl)、咪唑基(imidazolyl)、噻唑基(thiazolyl)、噁唑基(oxazolyl)、異噁唑基(isooxazolyl)、噻二唑基(thiadiazolyl)、噁二唑基(oxadiazolyl)、噻吩基(thiophenyl)、呋喃基(furanyl)、喹啉基(quinolinyl)、異喹啉基(isoquinolinyl)、萘啶基(naphthyridinyl)，及其類似物。

「具取代之雜芳香基」(substituted heteroaryl)一詞，在此指一單環或雙環芳香族自由基，其每個環具有5至10個環原子，且單環或雙環系統上至少有一個原子選擇性地由S、O或N取代；另外，0、1、或2個環原子為額外的雜原子，獨立選擇性地擇自S、O、及N；且其餘的環原子為碳。其自由基經由任一環原子與分子的其它部位相連，例如：：吡啶基(pyridyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、吡咯基(pyrrolyl)、吡唑基(pyrazolyl)、咪唑基(imidazolyl)、噻唑基(thiazolyl)、噁唑基(oxazolyl)、異噁唑基(isooxazolyl)、噻二唑基(thiadiazolyl)、噁二唑基(oxadiazolyl)、噻吩基(thiophenyl)、呋喃基(furanyl)、喹啉基(quinolinyl)、異喹啉基(isoquinolinyl)、萘啶基(naphthyridinyl)，及其類似物，且此自由基具有一、二或三個獨立擇自下列群組之取代基團：低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、鹵烷基(haloalkyl)、C_1-C_{12}-烷氧基、硫代烷氧基(thioalkoxy)、C_1-C_{12}-硫代烷氧基、烷氧基烷基烷氧基、芳氧基、胺基、烴基(aminoalkyl)、烴基烷氧基

(aminoalkylalkoxy)、烷胺基、烷基烴基(alkylaminoalkyl)、烷基烴基烷氧基(alkylaminoalkylalkoxy)、二烷胺基(dialkylamino)、二烷基烴基(dialkylaminoalkyl)、二烷基烴基烷氧基(dialkylaminoalkylalkoxy)、醯基胺(acylamino)、氰基(cyano)、羥基、鹵素、硫醇基(mercapto)、硝基、甲醛、羧基、烷氧羰基、芳香基、雜芳香基、雜環芳香基(heterocycloaryl)、及甲醯胺(arboxamide)。

「雜環烷基」(heterocycloalkyl)一詞，在此指一非芳香族部分不飽合或飽合之3至10員環狀系統，其包含3至8原子之各別環狀結構及包含芳香族6員芳香基或雜芳香基合併成一非芳香環的雙環或三環系統。這些雜環烷基環包含具有1至3個雜原子者，雜原子各獨立擇自氧、硫及氮，其中氮及硫雜原子可選擇性地被氧化且氮雜原子可選擇性地被季銨鹽化。代表性的雜環烷基環之範例包含但不限於：吡咯烷基(pyrrolidinyl)、吡唑啉(pyrazolinyl)、吡唑烷基(pyrazolidinyl)、咪唑啉基(imidazolinyl)、咪唑啶基(imidazolidinyl)、哌啶基(piperidinyl)、哌嗪基(piperazinyl)、唑烷基(oxazolidinyl)、異唑烷基(isoxazolidinyl)、嗎啉基(morpholinyl)、噻唑基(thiazolidinyl)、異噻唑基(isothiazolidinyl)、及四氫呋喃基(tetrahydrofuryl)。

「雜芳香基烷基」(heteroarylalkyl)一詞，在此指一如前文定義之雜芳香基團，其經由一烴基團(alkylene)連結至主分子結構上，其中之烴基團具有1至4個碳原子。

「保護基團」(protecting group)指一可輕易被移除之基

團，其在本技術領域用於保護一官能基團如羥基、酮(ketone)或胺，以避免在一合成反應中產生不當反應，並可選擇性地被移除。此類保護基團之例子可參見例如T.H. Greene and P.G.M. Wuts, **Protective Groups in Organic Synthesis**, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991)。羥基-保護基團之範例包含但不限於：二甲硫醚(methylthiomethyl)、第三-二甲基矽(tert-dimethylsilyl)、第三-丁基二苯基矽基(tert-butyldiphenylsilyl)、醚類如甲氧甲基(methoxymethyl)、及酯類包含乙醯(acetyl)、苯甲醯(benzoyl)及類似物。酮類保護基團之範例包含但不限於：縮酮(ketals)、肟類(oximes)、O-取代之肟類如O-苄基肟(O-benzyl oxime)、O-苯甲基酮肟(O-phenylthiomethyl oxime)、1-異丙氧基環己基肟(1-isopropoxycyclohexyl oxime)及其類似物。胺類保護基團之範例包含但不限於：第三-氧羰基(tert-butoxycarbonyl，Boc)及苄氧羰基(carbobenzyloxy，Cbz)。

「受保護之羥基」指一由如前文定義之羥基保護基團保護之羥基。

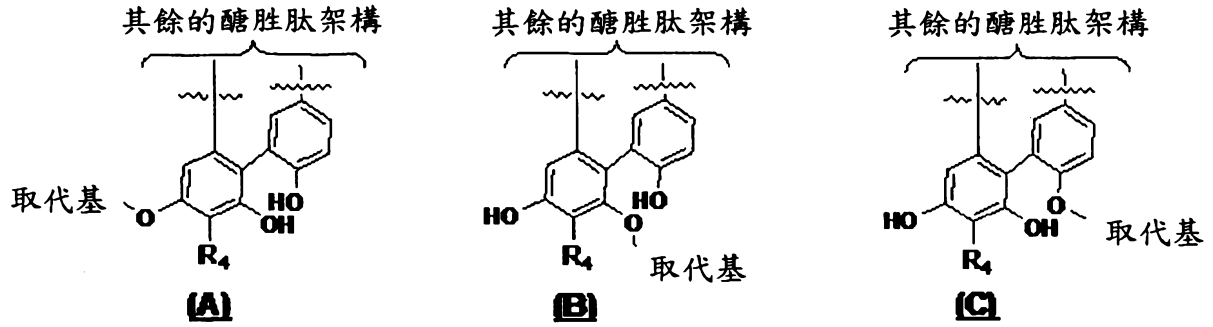
「胺基酸」指具有D或L立體化學模型之胺基酸，同時也含蓋合成、非天然、具有與20常見胺基酸不同支鏈之胺基酸。非天然胺基酸可在市面上購得或可參考US 5,488,131及其引用之參考資料製備而得。胺基酸亦可視需要進一步被取代以修飾其胺基、羧基或支鏈基團。此類修飾包含合成胜肽時常用的保護基團(參見T.H. Greene and

P.G.M. Wuts, **Protective Groups in Organic Synthesis**, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York, 1991)。

「具取代之雜芳香基」(substituted heteroaryl)一詞，在此指一如本文定義之雜芳香基團，其中一、二或三個氫原子獨立地被下列原素或基團取代：Cl、Br、F、I、OH、CN、C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-烷氧基、具芳香基取代之C_1-C_{12}-烷氧基、鹵烷基(haloalkyl)、硫代烷基(thioalkyl)、胺基、烷胺基(alkylamino)、二烷胺基(dialkylamino)、硫醇基(mercapto)、硝基(nitro)、甲醛(carboxaldehyde)、羧基(carboxy)、烷氧基羰基(alkoxycarbonyl)、及甲醯胺(carboxamide)。此外，任一取代基可以選擇性地為芳香基、雜芳香基、或雜環烷基基團。

「具取代之雜環烷基」(substituted heterocycloalkyl)一詞，在此指一如本文定義之雜環烷基，其中一、二或三個氫原子獨立地被下列原素或基團取代：Cl、Br、F、I、OH、CN、C_1-C_{12}-烷基、C_1-C_{12}-烷氧基、具芳香基取代之C_1-C_{12}-烷氧基、鹵烷基、硫代烷基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硫醇基、硝基、甲醛、羧基、烷氧基羰基、及甲醯胺。此外，任一取代基可以選擇性地為芳香基、雜芳香基、或雜環烷基基團。

「酚醛類位向異構物」(phenolic regioisomer)一詞，在此指一化合物之三個具有相同分子量之異構物中任一個，其取代基與連結至糖肽衍生物的酚醛醇之一，如結構(A)、(B)或(C)中任一所示：



「立體異構物」(stereoisomer) 一詞，在此指一化合物之二個異構物中任一個，此二個異構物具有相同分子量，且組成原子依同樣順序相連，但在空間中圍繞一不對稱中心有不同的排列方式。除非另外註明，若不對稱中心存在於本發明之任一化合物中，本發明之範圍含蓋該化合物的不同立體異構物及其混合物。除非另外註明，本發明亦包含其立體定向(stereo-orientation)混合物或已定向或未定向之各別異構物。

「互變異構物」(tautomer)一詞，在此指一具有互變異構現象之化學化合物之兩個異構物之任一個，互變異構現象指特定化學化合物，其透過質子轉移，能夠以二個可相互轉換之異構物平衡存在於一混合物中。互變異構物之範例如羰基化合物(carbonyl compound)之酮類(keto)與烯醇(enol)形式。它們在微量酸及鹼中，可經由一共振穩定陰離子，即烯醇離子進行相互轉換。

「藥學上可接受之鹽」一詞，指依據適當的醫學判斷，適合與人類及較低等哺乳類的組織接觸之鹽類，其不致引起過度的毒性、刺激、過敏或類似反應，且具有適當的利益/風險率。例如，S. M. Berge, et al.在J. Pharmaceutical Sciences, 66：1-19 (1977)中詳細說明了藥學上可接受之

鹽，在此作為參考資料。化合物之鹽類係於最終分離及純化本發明之化合物時同步製備，或者在另一步驟中，使自由鹼基與一適當有機酸反應製備而成。藥學上可接受、無毒之酸添加鹽之例子有胺基團之鹽類，其係經由以無機酸如鹽酸、氫溴酸(hydrobromic acid)、磷酸、硫酸或高氯酸(perchloric acid)；或有機酸如醋酸、草酸(oxalic acid)、馬來酸(maleic acid)、酒石酸(tartaric acid)、檸檬酸(citric acid)、琥珀酸(succinic acid)或丙二酸(malonic acid)，或經由其它已知方法如離子交換製備而成。其它藥學上可接受之鹽包含：己二酸(adipate)、褐藻酸鹽(alginate)、抗壞血酸鹽(ascorbate)、天冬胺酸鹽(aspartate)、苯磺酸鹽(benzenesulfonate)、安息香酸鹽(benzoate)、重硫酸鹽(bisulfate)、硼酸鹽(borate)、酪酸鹽(butyrate)、樟腦酸鹽(camphorate)、樟腦磺酸鹽(camphorsulfonate)、檸檬酸鹽(citrate)、環戊烷丙酸鹽(cyclopentanepropionate)、二葡糖酸鹽(digluconate)、十二烷基硫酸鹽(dodecylsulfate)、乙基磺酸鹽(ethanesulfonate)、甲酸鹽(formate)、富馬酸鹽(fumarate)、葡庚糖酸鹽(glucoheptonate)、甘油磷酸鹽(glycerophosphate)、葡糖酸鹽(gluconate)、半硫酸鹽(hemisulfate)、庚酸鹽(heptanoate)、己酸鹽(hexanoate)、氫碘酸鹽(hydroiodide)、2-羥-乙基磺酸鹽(2-hydroxy-ethanesulfonate)、乳醣酸鹽(lactobionate)、乳酸鹽(lactate)、月桂酸鹽(laurate)、十二烷基硫酸鹽(lauryl sulfate)、蘋果酸鹽(malate)、馬來酸鹽(maleate)、丙二酸

鹽(malonate)、磺酸鹽(methanesulfonate)、2-萘磺酸鹽(2-naphthalenesulfonate)、菸鹼酸鹽(nicotinate)、硝酸鹽(nitrate)、油酸鹽(oleate)、草酸鹽(oxalate)、棕櫚酸鹽(palmitate)、羥萘酸鹽(pamoate)、果膠酸鹽(pectinate)、高硫酸鹽(persulfate)、3-苯丙酸鹽(3-phenylpropionate)、磷酸鹽(phosphate)、苦味酸鹽(picrate)、可的松鹽(pivalate)、丙酸鹽(propionate)、硬脂酸鹽(stearate)、琥珀酸鹽(succinate)、硫酸鹽(sulfate)、酒石酸鹽(tartrate)、硫氰酸鹽(thiocyanate)、p-磺酸鹽(p-toluenesulfonate)、十一酸鹽(undecanoate)、戊酸鹽(valerate)、及其類似物。代表性的鹼或鹼土金屬鹽範例包括：鈉、鋰、鉀、鈣、鎂、及其類似物。適當的話，其它藥學上可接受之鹽包含：無毒銨鹽(ammonium)、季銨鹽(quaternary ammonium)及使用反離子形成之胺類陽離子，反離子如：鹵化物、氫氧化物、羧酸、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、低碳數烷基磺酸鹽及芳香基磺酸鹽(aryl sulfonate)。

「藥學上可接受之酯類」一詞，指活體內水解之酯類且包含在人體內分解以形成原藥或其鹽類者。適當的酯類基團包含，例如衍生自藥學上可接受之脂肪族羧酸之酯類，特別是烷酸(alkanoic)、烯酸(alkenoic)、環烷酸(cycloalkanoic)及烷二酸(alkanedioic acids)，其中，各烷基或烯基結構最好是由不多於6個碳原子構成。代表性的酯類範例包括但不限於：甲酸酯(formates)、醋酸酯(acetates)、丙酸酯(propionates)、丁酸酯(butyrates)、丙烯

酸酯(acrylates)及乙基琥珀酸酯(ethylsuccinates)。

「溶劑化物」一詞，在此指經由溶解形成之化合物，即溶劑分子與本發明化合物之溶質分子或離子所形成之組合。「藥學上可接受之溶劑化物」一詞，指依據適當的醫學判斷，適合與人類及較低等哺乳類的組織接觸之溶劑化物，其不致引起過度的毒性、刺激、過敏或類似反應，且具有適當的利益/風險率。

「烷基化季銨鹽」(alkylated quaternary ammonium salt)一詞，在此指一化合物，其分子上的一級、二級或三級胺基上的氮原子，經由與鹵化烷(alkyl halide)反應而烷基化，以形成之烷基季銨鹽。

「藥學上可接受之前驅藥物」一詞，指本發明化合物之前驅藥物，其依據適當的醫學判斷，為適合與人類及較低等哺乳類的組織接觸之前驅藥物，其不致引起過度的毒性、刺激、過敏或類似反應，且具有適當的利益/風險率，且保有化合物的功效，若化合物具有兩性離子形式(zwitterionic)，亦包含在內。「藥學上可接受之前驅藥物」一詞指一化合物，其在活體內轉化(例如，在血液中水解)以形成本發明化學式之原化合物。完整的討論請見T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the *A.C.S. Symposium Series*，及Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press，1987，兩者皆作為本說明書之參考資

料。

合成方法

本發明化合物之合成大略敘述如下。本發明化合物之製備方式，例如：經由化學修飾化合物A、化合物B、化合物H及化合物C之結構而得。較精確而言，本發明之半合成糖肽係如下製備：化學修飾化合物A、化合物B、化合物H及化合物C之結構，或修飾糖肽之單醣，此單醣係經由在酸性介質中水解原胜肽(parent glycopeptide)之胺基酸-4上的雙醣基團而成；接著轉化單醣為胺基-醣衍生物；以t-氧羰基團(t-butoxycarbonyl)、苄氧羰基團(carbobenzyloxy group)、p-硝基苄氧羰基團(p-nitrocarbobenzyloxy)或烯丙氧基羰基團(allyloxycarbonyl)保護胺基官能基；轉化主結構上之巨環結構的酸基團為特定取代胺基化合物，並使此化合物與異氰酸酯(isocyante)反應。或者，某些實施例需要保留單醣上的胺基官能基，則將單醣轉化為胺基-醣衍生物；以特定醯基團(acyl)醯化此主結構上具胺基取代之醣結構的胺基取代基；以t-氧羰基團(t-butoxycarbonyl)、苄氧羰基團(carbobenzyloxy group)、p-硝基苄氧羰基團(p-nitrocarbobenzyloxy)或烯丙氧基羰基團(allyloxycarbonyl)保護胺基官能基；轉化主結構上之巨環結構的酸基團為特定取代胺基化合物，並以異氰酸酯(isocyante)與此化合物反應。本發明之化合物可如下列方式製備：使功能化或未功能化的如前述主結構之糖肽上的胺基-醣結構與適當醯基團及/或胺基團在適合醯胺生成之條件下偶合，並將所

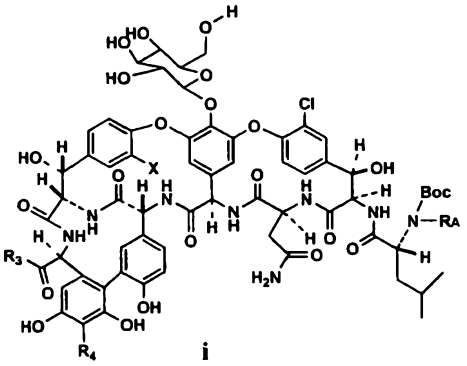
得糖肽衍生物之巨環結構的酸基團轉化為特定取代胺基化合物；或利用特定烷基團對此主結構的具胺基取代之醣結構上的取代基進行烷基化修飾，或利用特定醯基團、α-胺基酸或β-胺基酸或其衍生物，醯化修飾此主結構的具胺基取代之醣結構上的胺基取代基，並轉化主結構上之巨環結構的酸基團為特定取代胺基化合物。依據另一系列實施例，本發明之化合物可如下列方式製備：經由化學修飾化合物A、化合物B、化合物H及化合物C之結構而得。更精確而言，本發明之半合成糖肽係如下製備：化學修飾化合物A、化合物B、化合物H及化合物C之結構，或修飾糖肽之單醣，此單醣係經由使適當保護之糖肽與甲醛及一胺類進行曼尼希反應(Mannich reaction)，接著移除保護基而形成。依據部分實施例，化合物之合成涉及使用保護基團或阻隔基團，以獲得最佳產量、降低不需要的副產物、或提高純度。

更精確而言，本發明之半合成糖肽化合物係如下製備：經由修飾化合物A、化合物B、化合物H及化合物C之結構而得。糖肽起始原料之苯環的第4位置上的第7胺基酸可以是不具取代基，或者具有$CH_2NHCH_2PO_3H_2$、或如本文定義之胺基低碳數烷基取代基。

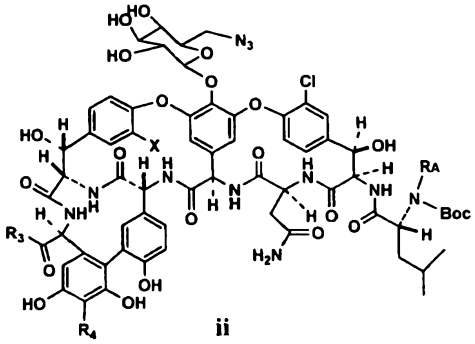
使苯環第4位置上的第7胺基酸具有氫、$CH_2NHCH_2PO_3H_2$、或如本文定義之胺基低碳數烷基取代基的化合物A、化合物B、化合物H或化合物C，與酸反應進行專一性水解，形成單醣中介物。

一般而言，本發明之具有化學式I-XIV之化合物，係如下製備而成：

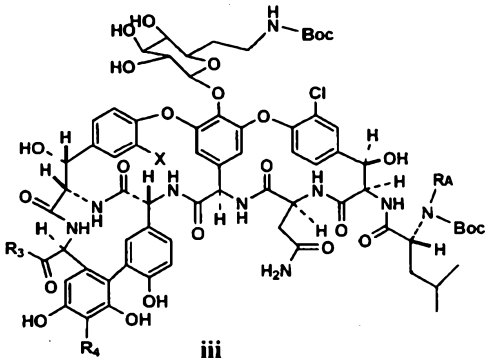
修適一具有擇自化學式i、ii、iii、iv、v、vi及vii之結構的化合物：



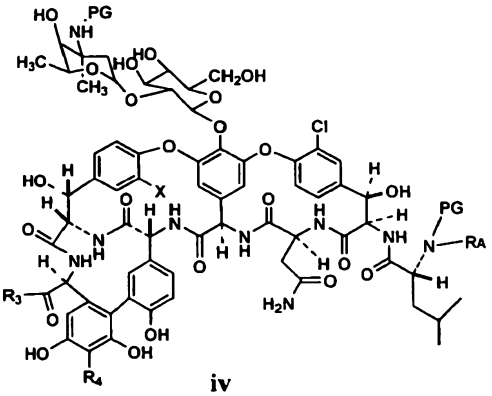
i



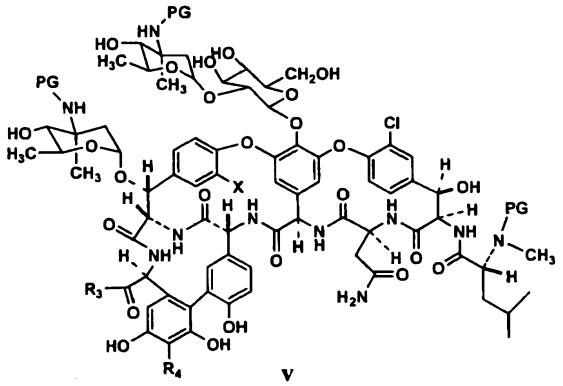
ii



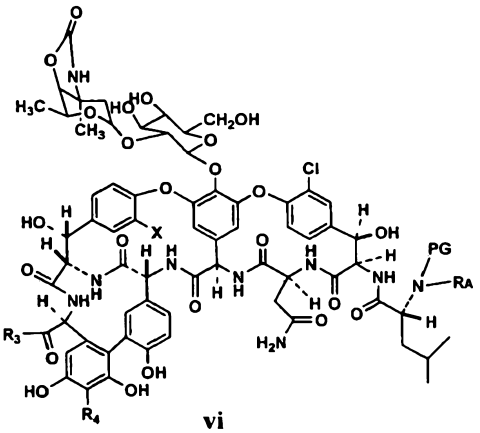
iii



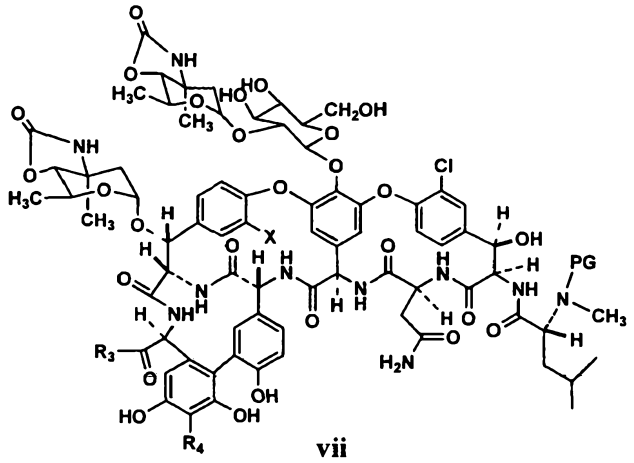
iv



v



vi



vii

其中R_A為氫或甲基，X為氯或氫，R_3為烷氧基、2-金剛烷胺、或低碳數烷胺基，或R_4為氫或適當保護之$CH_2NHCH_2PO_3H_2$、或Boc-胺基低碳數烷基，或PG為經由擇自下列群組之方法形成的氮保護基團：

(a) 在一鹼基存在的環境中，使第三胺基酸天門冬醯胺酸(asparagine)上的一級醯胺基團與R_B-異氰酸酯(R_B-isocyanate)或R_B-硫代異氰酸酯(R_B-thioisocyanate)進行醯化反應，上述鹼基可以是如：1,8-二氮雜[5.4.0]十一碳-7-烯(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene，DBU)及其類似物；或在一鹼基存在的環境中，使上述酚醇(phenolic alcohol)與一R_B-異氰酸酯或R_B-硫代異氰酸酯或$OCN-CHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$進行醯化反應，上述鹼基可以是如：二甲胺基吡啶(dimethylaminopyridine，DMAP)及其類似物；或者，使上述酚醇在甲醛(formaldehyde)及$NH_2-CHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$存在之環境中進行曼尼希反應(Mannich reaction)，

(b) 以一弱酸，移除上述Boc保護基團，上述弱酸可以

是例如：三氟乙酸(trifluoroacetic acid)，或依據適當去保護基之方法，移除其它氮保護基團，

(c) 當R_3為烷氧基時，以一弱酸或酸水解反應移除上述烷氧基，得一羧酸(carboxylic acid)衍生物，

(d) 將其疊氮化物(azide)官能基還原為一胺類，

(e) 以一烷基鹵化物，將上述化合物之第四胺基酸的胺基取代醣基團上的單醣或胺類取代基的一級醇烷基化，上述烷基鹵化物具有R_1-J之結構，其中J係一鹵素，或R_C-J之結構，其中J係一鹵素，

(f) 以一具有C(=O)R_7結構之醯基團(acyl group)，將上述化合物之第四個胺基酸的胺基取代醣基團上的單醣或胺類取代基的一級醇醯化，

(g) 以一具有具有C(=O)C$HR_8NR_9R_{10}$結構之醯基團(acyl group)，使上述化合物之第四胺基酸的胺基取代醣基團上的單醣或胺類取代基的一級醇醯化，

(h) 使上述化合物之第四胺基酸的胺基取代醣基團上的胺類取代基與一乙醛(aldehyde)或酮(ketone)反應，接著使所得之亞胺(imine)進行還原胺化(reductive amination)反應，

(i) 以如R_3定義之具取代之醯胺(amide)，轉化上述化合物之巨環(macrocyclic ring)上的酸基團，

(j) 使上述化合物之第四胺基酸之單醣的一級醇或一級胺基團，與鄰近的羥基團進行光氣反應(phosgene reaction)，

(k) 使其疊氮化物(azide)與炔屬烴(alkyne)進行偶極環加成反應(dipolar cycloaddition)，形成一1,2,3-三唑(1,2,3-trizole)，

(l) (a)及(b)之組合，

(m) (a)、(b)及(c)之組合，

(n) (a)、(c)、(i)及(b)之組合，

(o) (a)、(e)及(b)之組合

(p) (a)、(f)及(b)之組合，

(q) (a)、(g)及(b)之組合，

(r) (a)、(h)及(b)之組合，

(s) (a)、(d)及(b)之組合，

(t) (a)、(d)、(c)及(b)之組合，

(u) (a)、(c)、(i)、(d)及(b)之組合，

(v) (a)、(c)、(d)及(b)之組合，

(w) (a)、(c)、(i)、(d)、(e)及(b)之組合，

(x) (a)、(c)、(i)、(d)、(f)及(b)之組合，

(y) (a)、(c)、(i)、(d)、(g)及(b)之組合，

(z) (a)、(c)、(i)、(d)、(h)及(b)之組合，

(aa) (a)、(c)、(d)、(e)及(b)之組合，

(bb) (a)、(c)、(d)、(f)及(b)之組合，

(cc) (a)、(c)、(d)、(g)及(b)之組合，

(dd) (a)、(c)、(d)、(h)及(b)之組合，

(ee) (a)、(j)及(b)之組合，

(ff) (a)、(j)、(c)、(i)及(b)之組合，

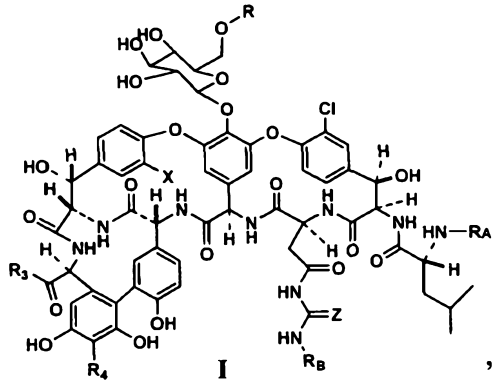
(gg) (a)、(d)、(j)及(b)之組合，

(hh) (a)、(d)、(j)、(c)、(i)及(b)之組合，

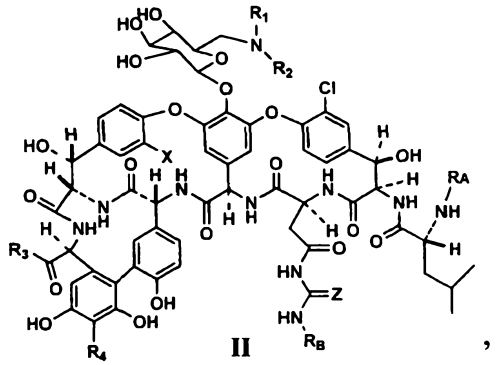
(ii) (a)、(k)及(b)之組合，

(jj) (a)、(k)、(c)、(i)及(b)之組合，

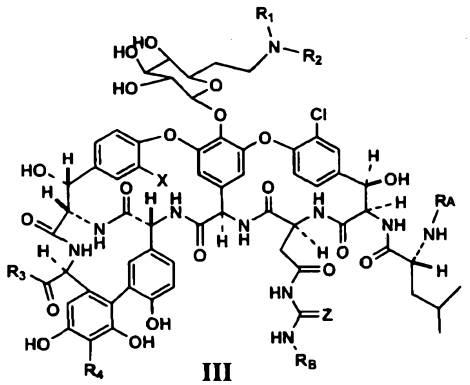
以形成具有擇自下列群組之化學式的化合物：



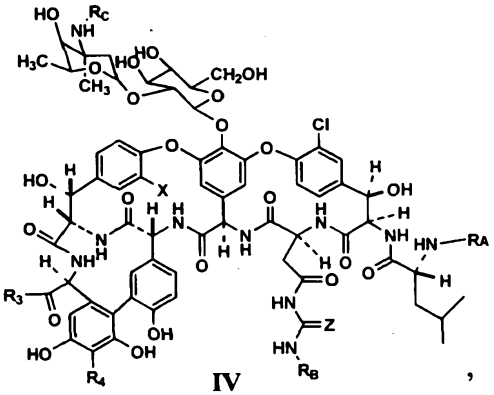
I，



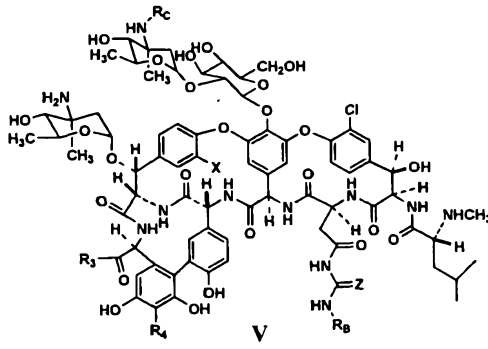
II，



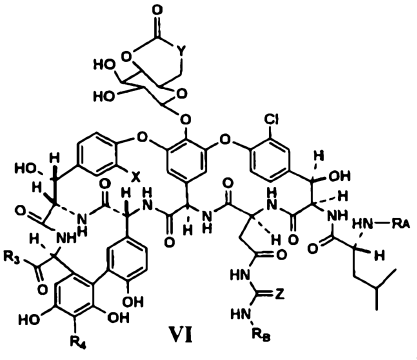
III，



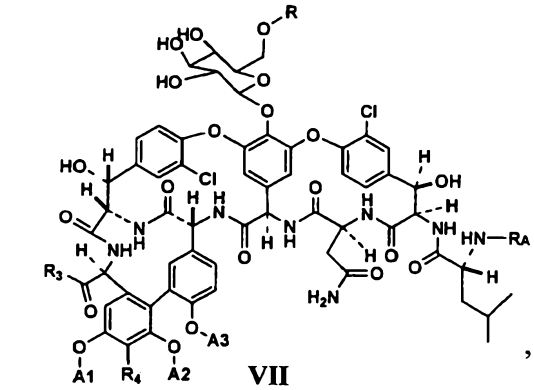
IV，



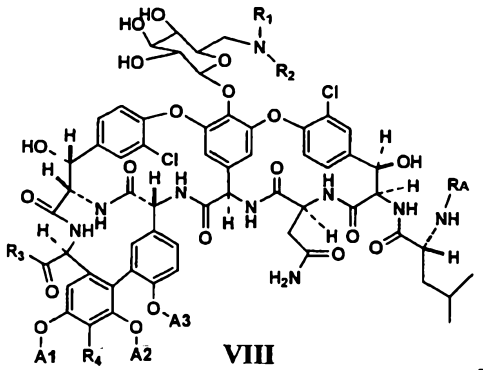
V，



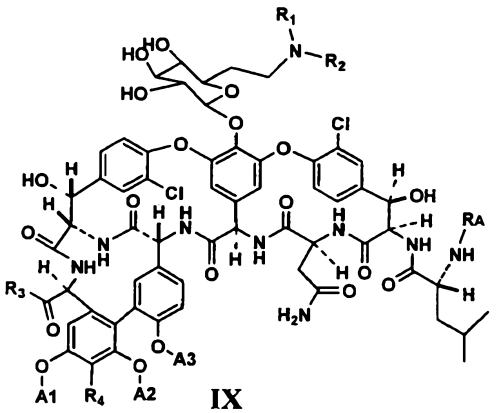
VI，。



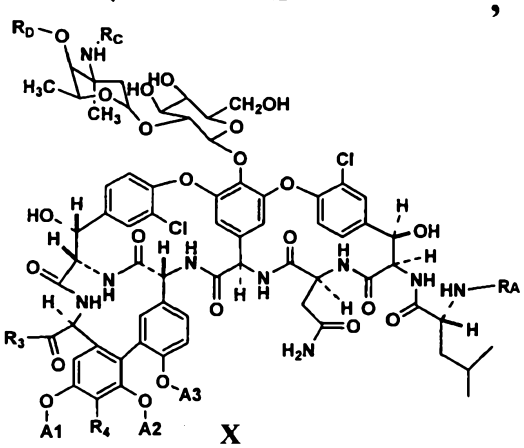
VII ,



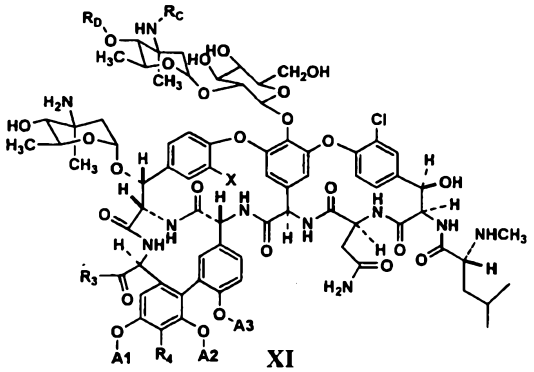
VIII ,



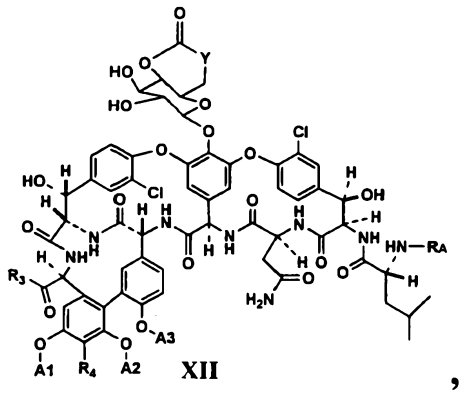
IX ,



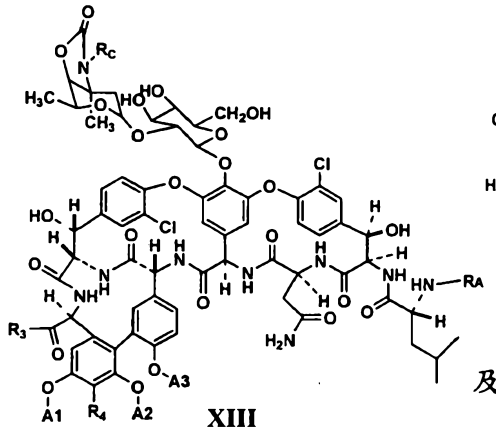
X ,



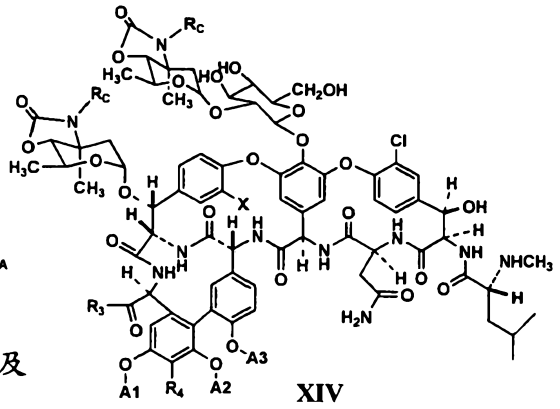
XI ,



XII ,



XIII 及



XIV 。

其中，R、R_1、R_2、R_3、R_4、R_A、R_B、R_C、R_D、A1、A2、A3、X、Y、及Z如本文所定義。

更精確而言，本發明之半合成糖肽化合物係如下製備：

經由修飾化合物A、化合物B、化合物H及化合物C之結構而得。這些天然糖肽起始原料視情況在R_4之可以是不具取代基，或者具有$CH_2NHCH_2PO_3H_2$、或如本文定義之胺基低碳數烷基取代基。

R_4之取代基是由例如下列方法引入的：使糖肽在鹼性環境中與一胺類及甲醛進行曼尼希反應(參見，例如*The Journal of Antibiotics*, Vol. 50, No. 6, p. 509-513)。

藥學組成物

本明之藥學組成物包含一具有效劑量之本發明化合物與一或多個藥學上可接受之載體的配方。「藥學上可接受之載體」一詞，指一無毒之惰性固體、半固體或液態填充物、稀釋劑、膠囊封裝材料或任何形式之輔助配方。可作為藥學上可接受之載體的例子有：醣類，如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物如羧甲基纖維素化鈉(sodium carboxymethyl cellulose)、乙基纖維素(ethyl cellulose)及醋酸纖維素(cellulose acetate)；黃著膠(tragacanth)粉末；麥芽；明膠；滑石；賦型劑如可可油及栓劑蠟；油類如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及黃豆油；甘油醇如丙二醇(propylene glycol)；酯類如油酸乙酯(ethyl oleate)及月桂酸乙酯(ethyl laurate)；瓊脂；緩衝劑如氫氧化鎂及氫氧化鋁；海藻酸(alginic acid)；無熱純水(pyrogen-free water)；等張食鹽水；Ringer氏溶液；乙醇；及磷酸鹽緩衝液，以及其它無毒具共容性之潤滑劑如十二烷基硫酸鈉

(sodium lauryl sulfate)及硬脂酸鎂(magnesium stearate)，另外，色素、釋放劑、塗劑、增甜劑、調味劑及芳香劑、防腐劑及抗氧化劑亦可以依據配藥師的判斷加入此組成物。本發明之藥學組成物可以下列方法投藥予人類或較低等之哺乳動物：口服、直腸給藥、腸外給藥、腦池內注射，陰道給藥、腹腔給藥、局部給藥(以粉末、軟膏或滴劑形式)、頰內給藥，或口腔或鼻腔噴劑，或用於吸入之液態氣溶膠或乾粉末配方。

用於口服之液態劑量形式包含藥學上可接受之乳劑、微乳劑、溶液、懸浮液、糖漿及酏劑(elixirs)。在活性化合物之外，此液態劑量形式可選擇性地包含惰性稀釋劑，例如：水或其它溶劑、助溶劑及乳化劑如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯(ethyl carbonate)、醋酸乙酯(ethyl acetate)、苯甲醇(benzyl alcohol)、苯甲酸苄酯(benzyl benzoate)、丙二醇(propylene glycol)、1,3-丁二醇(1,3-butylene glycol)、二甲基甲醯胺(dimethylformamide)、油類(如棉籽油、落花生油、玉米油、橄欖油、蓖麻油、及芝麻油)、甘油、四氫糠醇(tetrahydrofurfuryl alcohol)、聚乙二醇 (polyethylene glycols)及山梨醇之脂肪酸酯(fatty acid esters of sorbitan)，以及上述物質之混合物。惰性稀釋劑之外，此口服劑量形式亦可選擇性地包含佐藥如：濕潤劑、乳化及懸浮劑、增甜劑、調味劑及芳香劑。

注射配方如注射水溶液或油質懸浮液係使用適當分散劑或濕潤劑及懸浮劑。此無菌注射配方可選擇性地為無菌注

射溶液、懸浮液或乳劑，置於腸道外可接受之無毒稀釋劑或溶劑中，例如一1,3-丁二醇溶液。可接受之載體及溶劑之選擇有：水、Ringer氏溶液、U.S.P.及等張食鹽水。另外，無菌之非揮發性油亦可作為溶劑或懸浮劑之選擇。任何品牌之非揮發性油可選擇性地用於此用途，包含合成單甘酯或雙甘酯。另外，脂肪酸如油酸亦可用於製備注射配方。

注射配方需要消毒，消毒方式如：以可濾掉細菌之濾器過濾，或在無菌固態組成物中加入消毒劑，於使用前再溶於或懸浮於無菌水或其它無毒可注射介質。

為了延長藥物效果，通常會希望延緩皮下注射或肌肉內注射中的藥物之吸收速度。延緩吸收的方式例如：使用一不易溶於水的結晶或非晶體物質液態懸浮液。如此藥物吸收速度會依據其分解速度而定，而分解速度又依晶體大小及晶體形式而定。或者，腸道外投藥之藥劑形式可經由溶解或懸浮藥物於一油質載體中達到延遲吸收的效果。儲備性注射劑型之製備，可以使藥物與可被生物分解之聚合物形成藥物微膠囊矩陣，例如聚羥基乙酸(polylactide-polyglycolide)。釋放藥物的速度可經由藥物與聚合物之比例及聚合物的特性做調整。其它可被生物分解之聚合物的例子如：聚(原酸酯)(poly(orthoesters))及聚(酸酐)(poly(anhydrides)。儲備注射配方亦可如下配製：將藥物置於身體組織相容之脂質體(liposomes)或微乳劑(microemulsions)內。

直腸或陰道投藥之組成物以栓劑為佳，其選擇性地經由將本發明化合物與適當無刺激性賦型劑或載體混合，如可可油、聚乙二醇(polyethylene glycol)或一栓劑蠟，其在大氣溫度下為固體但在人體溫度下為液態，因此在直腸或陰道中融化以釋放活性化合物。

口服之固態藥劑包含膠囊、藥片、藥丸、藥粉及顆粒。在此類固態藥劑中，活性化合物與至少一惰性且藥學上可接受之賦形劑或載體混合，例如檸檬酸鈉(sodium citrate)或磷酸氫鈣 (dicalcium phosphate)及/或a)填充劑或擴展劑如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇(mannitol)、及矽酸 (silicic acid)，b)黏結劑如羧甲基纖維素(carboxymethylcellulose)、海藻酸鹽(alginates)、明膠、聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidinone)、蔗糖及金合歡樹膠，c)保濕劑如甘油，d)崩解劑如瓊脂(agar-agar)、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸(alginic acid)、特定矽酸鹽、及碳酸鈉，e)溶液延遲劑如石蠟，f)吸收加速劑如季銨化合物(quaternary ammonium compounds)，g)濕潤劑如：乙醯酒精(acetyl alcohol)及甘油硬脂酸(glycerol monostearate)，h)吸收劑如高嶺土及膨潤土(bentonite clay)，及i)潤滑劑如滑石粉、硬脂酸鈣(calcium stearate)、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇(solid polyethylene glycols)、十二烷基硫酸鈉，及其混合物。若為膠囊、藥片或藥丸，此藥劑可選擇性地包含緩衝劑。

類似固態組成物亦可視需要置於硬式及軟式明膠膠囊

中，使用如乳糖、牛奶糖及高分子量之聚乙二醇或類似物作為賦形劑。

藥片、糖衣錠、膠囊、藥丸、藥粉及顆粒等固態藥劑可藉由塗層與外層如腸溶衣外層及其它常用塗層製備。它們可選擇性地包含乳濁劑，且其組成有助於在腸道的特定部位釋放活性成份，並依據需求可為延遲釋放之組成物。適合的嵌入成分範例包含聚合物和蠟。

類似固態藥劑亦可視需要置於硬式及軟式明膠膠囊中，使用如乳糖、牛奶糖及高分子量之聚乙二醇或類似物作為賦形劑。

活性化合物可視需求與一或多個如前文所述之賦形劑一起製成微膠囊。藥片、糖衣錠、膠囊、藥丸、藥粉及顆粒等固態藥劑可視需要製備成具有塗層與外層如腸溶衣外層、控制釋放塗層及其它常用塗層。此類固態藥劑形式中，舉例來說，活性化合物與至少一個隋性稀釋劑摻合，例如蔗糖、乳糖或澱粉。此類藥劑形式可視需包含隋性稀釋劑以外的物質，例如藥片潤滑劑及其它藥片製備助劑如硬脂酸鎂和微晶纖維素(microcrystalline cellulose)。膠囊、藥片、藥丸等藥劑形式可視需求包含緩衝劑。它們可視需求包含乳濁劑且其組成有助於在腸道的特定部位釋放活性成份，並依據需求可為延遲釋放的組成物。適合的嵌入成分範例包含聚合物和蠟。

本發明化合物之局部使用或皮膚滲透貼劑等藥劑形式包含軟膏、藥膏、藥霜、乳液、凝膠、粉末、溶液、噴霧

劑、吸入劑或貼片等形式。活性成份在無菌環境下與藥學上可接受之載體及任何需要的防腐劑或緩衝劑摻合。眼用配方、耳滴劑及類似形式亦包含在此範圍內。

除了本發明活性化合物之外，上述軟膏、藥膏、藥霜及凝膠可視需求包含賦形劑如動物或植物脂肪、油、蠟、石蠟(paraffins)、澱粉，黃著膠，纖維素衍生物，聚乙二醇，有機矽，有機膨潤土，矽酸，滑石和氧化鋅、或其混合物。

本發明之組成物可視需求配製成液態氣溶膠或吸入式乾粉末配方。液態氣溶膠係利用霧化方法製備，例如：主要是形成顆粒，其粒徑可傳遞到如慢性支氣管炎和肺炎患者的末端及呼吸細支氣管，即細菌所在的位置。病原菌通常存在於整個肺氣道直至支氣管及細支氣管肺實質組織，特別是在末端及呼吸細支氣管。感染惡化期間，細菌亦可擴散到肺泡中。液態氣溶膠或吸入式乾粉末配方是用藥於支氣管、末端支氣管至實質組織的較佳選擇。

本發明之氣溶膠配方係經由，例如，使用氣溶膠化裝置投藥，例如一噴氣裝置、振動多孔板或超聲波霧化器，形成具有平均粒徑主要為1至5 μ之氣溶膠顆粒者為較佳的。另外，此配方較佳地是具有平衡滲透壓之離子強度及氯濃度，且可給予本發明化合物有效劑量之最小體積的氣溶膠至感染部位。此外，此氣溶膠配方最好不要對肺氣道的功能造成負面減弱且不引起副作用。

適用本發明氣溶膠配方投藥之氣溶膠裝置包含，如：一

噴氣裝置、振動多孔板、超聲波霧化器或電動乾粉吸入器，上述裝置可將此配方霧化為氣溶膠粒子，且大部分之粒子尺寸為1至5 μ。在此，大部分意指所有產生的氣溶膠粒子中，至少70%但較佳地是90%介於1-5 μ之範圍內。一噴氣裝置經由空氣壓力將一液態溶液分散為氣溶膠液滴。振動多孔板霧化器經由快速振動多孔板產生真空聲波，溶劑透過多孔板而擠壓成液滴。超聲波霧化器經由壓電晶體將一液體切割成小型氣溶膠液滴。數種裝置可供作選擇，包含如：AeroNeb™及AeroDose™振動多孔板霧化器(AeroGen, Inc., Sunnyvale, California)、Sidestream® nebulizers (Medic-Aid Ltd., West Sussex, England), Pari LC® and Pari LC Star® jet nebulizers (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia)，及Aerosonic™ (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany)與UltraAire® (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois)超聲波霧化器。

本發明之化合物可配方為，例如局部使用藥粉及噴劑，除了本發明化合物之外，此局部使用藥粉及噴劑亦包含賦形劑如：乳糖、滑石粉、矽酸、氫氧化鋁、鈣矽酸鹽和聚醯胺粉末，或這些物質之混合物。噴劑可視需求包含慣用的推進劑如氟氯碳氫化物。

皮膚滲透貼劑之優勢為能夠控制給予身體的化合物劑量。此類藥劑形式可經由如下方式製備：使化合物在一適當介質中溶解或分散。可視需求使用吸收促進劑以提高化

合物滲透皮膚的量。滲透速度可經由，例如一速度控制薄膜或將化合物分散於一聚合物矩陣或膠體中而控制。

依據本發明之治療方法，經由給予一患者如人類或較低等哺乳類一具有效劑量之本發明化合物，以治療或預防一患者身上之細菌感染，用藥之份量及時間以獲得所需結果而定。「具有效劑量」之本發明化合物，指一足以治療細菌感染之化合物劑量，且具有醫學治療上合理之利益/風險率。本發明化合物及組成物之每日使用總量係由臨床醫師依據合理之醫療判斷而決定。針對任一特定患者之具有效劑量應視數個因素而定，包含：欲治療之失調及其嚴重性；使用之化合物的活性；使用之組成物；患著之年紀、體重、健康狀況、性別及飲食；投藥時間、投藥途徑、及使用之化合物的代謝率；治療持續時間；與此化合物合併或同時使用的其它藥物；以及醫療領域熟知之類似因素。

本發明化合物使用於一人類或較低等哺乳類之每日使用總量可以包含在單一劑量或分為數個劑量，例如：每公斤體重約0.01至50 mg或更常見的每公斤體重約0.1至25 mg/kg。單一劑量組成物包含如：總劑量，或其約數之份量以加總為每日使用總量。一般而言，本發明之治療方法包含對一有需求之患者每日投以約2000 mg本發明化合物，投藥方式可以為單一劑量或複數劑量。

縮寫

可能用於說明本發明之系統及實施例之縮寫如下：AcOH為醋酸；AIBN為偶氮二異丁腈(azobisisobutyronitrile)

；nBu為正丁基(normal butyl)；$(Boc)_2O$為二碳酸二-第三-丁酯(di-*tert*-butyl dicarbonate)；Bu_3SnH為三丁基氫化錫(tributyltin hydride)；CDI為羰基二咪唑(carbonyldiimidazole)；DBU為1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene)；DCC為二環己基碳二亞胺(dicyclohexyl carbodiimide)；DCM為二氯甲烷(dichloromethane)；DEAD為偶氮二甲酸二乙酯(diethyl azodicarboxylate)；DIAD為偶氮二甲酸二異丙酯(diisopropyl azodicarboxylate)；DMF為二甲基甲醯胺(dimethylformamide)；DIEA或DIPEA為N,N-二異丙基乙胺(N,N-diisopropylethylamine)；DMP為2,2-二甲氧基丙烷(2,2-dimethoxypropane)；DMSO為二甲亞碸(dimethylsulfoxide)或甲亞碸(methylsulfoxide)；DPPA為疊氮化磷酸二苯酯(diphenylphosphoryl azide)；Et_3N為三乙胺(triethylamine)；EtOAc或EA為乙酸乙酯(ethyl acetate)；Et_2O為乙醚(diethyl ether)；EtOH為乙醇；HOAc為醋酸；HOSu為N-羥基琥珀硫亞胺(N-hydroxysuccinimide)；LiHMDS或$LiN(TMS)_2$為雙(三甲基矽基)醯胺基鋰(lithium bis(trimethylsilyl)amide)；MCPBA為間氯過氧苯甲酸(*meta*-chloroperbenzoic acid)；MeOH為甲醇；MsCl為甲基磺醯氯(methanesulfonyl chloride)；NaHMDS或$NaN(TMS)_2$為雙(三甲基矽基)醯胺基鈉(sodium bis(trimethylsilyl)amide)；MTBE為甲基三級丁基醚(methyl tert-butyl ether)；NMO為N-甲基嗎啉N-氧化物(N-methylmorpholine N-oxide)；

pNZ-OSu為2,5-二氧吡咯-1-yl 4-硝基苄基碳酸鹽(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 4-nitrobenxyl carbonate)；Boc為第三-丁氧羰基團(*tert*-butoxycarbonyl group)；pNZ或p-硝酸苄氧羰基(p-nitrocarbobenzyloxy)為碳基-(4-硝基)苄氧基團(carbo-(4-nitro)benzyloxy group)；PE為石油醚(petroleum ether)；$SOCl_2$為亞硫醯氯(thionyl chloride)；PPTS為派啶p-甲苯磺酸鹽(pyridium *p*-toluene sulfonate)；$Pd(OAc)_2$為醋酸鈀(II)(palladium (II) acetate)；PPh_3為三苯基膦(triphenylphosphine)；Py為吡啶(pyridine)；TFA為三氟乙酸(trifluoroacetic acid)；TEA為三乙胺(triethylamine)；THF為四氫呋喃(tetrahydrofuran)；TMSCl為三甲基氯矽烷(trimethylsilyl chloride)；$TMSCF_3$為三甲基(三氟甲基)烷(trimethyl(trifluoromethyl)-silane)；TPP為三苯膦(triphenylphosphine)；TPAP為四-正丙基銨過釕酸鹽(tetra-n-propylammonium perruthenate)；DMAP為4-二甲基吡啶(4-dimethylamino pyridine)；TsOH為p-對甲苯磺酸(*p*-toluene sulfonic acid)；MsOH為甲磺酸(methanesulfonic acid)；OMs為甲磺酸鹽(mesylate)；OTs為苯磺酸(tosylate)；OTf為三氟甲磺酸(triflate)；Boc為第三-丁氧羰基(tert-butoxycarbonyl)；Fmoc為N-芴甲氧羰基(N-fluorenylmethoxycarbonyl)；Su為琥珀醯亞胺(succinimide)；Ph為苯基(phenyl)；HBPyU為O-苯三唑-1-基-N,N,N',N',-雙(四亞甲基)脲六氟磷酸(O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N',-bis(tetramethylene)uronium hexafluorophosphate)；PyBOP

為苯三唑-1-基三吡咯氧膦六氟磷酸(benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate)；HATU為*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-偶氮苯並三氮唑-1-基)六氟磷酸鈾(*N,N,N',N'*-tetramethyl-*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl) uranium hexafluorophosphate)。

具甲氧苯青黴素抗藥性之金黃色葡萄球菌(Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus)

金黃色葡萄球菌(Staphylococcus aureus，S. aureus)係一球菌，是最常見的葡萄球菌感染來源。S. aureus已知會引起數種疾病，小至皮膚感染如丘疹，膿皰病，疔瘡，蜂窩組織炎毛囊炎(cellulitis folliculitis)，癤腫(furuncles)，癰腫(carbuncles)，燙傷樣皮膚綜合症(scalded skin syndrome)、膿腫，大至威脅生命的疾病如肺炎、腦膜炎、骨髓炎(osteomyelitis)、心內膜炎(endocarditis)、中毒性休克綜合徵和敗血症。再者，S. aureus是院內感染最常見的原因之一，經常會導致手術後傷口感染。

甲氧苯青黴素(Methicillin)在1950年代後期開始用於治療具盤尼西林(penicillin)抗藥性之S. aureus所引起的感染。之前已有報告指出有*S. aureus* 菌株對甲氧苯青黴素產生抗藥性(具甲氧苯青黴素抗藥性之金黃色葡萄球菌，methicillin-resistant *S. aureus*，MRSA)。抗甲氧苯青黴素基因(*mecA*)具有一抗甲氧苯青黴素之盤尼西林結合蛋白的編碼，此蛋白在敏感菌株裡是不存在的。*mecA* 由一移動性基因片段(mobile genetic element)所承載，即葡萄球菌

盒式染色體(staphylococcal cassette chromosome *mec*，SCC*mec*)，其中已有四個在大小及基因組成上都互不相同的形式被描述過。上述抗甲氧苯青黴素之盤尼西林結合蛋白提供對β-內醯胺類抗生素(β-lactam antibiotics)的抗藥性，且使這些抗生素在MRSA感染期間失去其臨床效果。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。依據一實施例，此細菌係一革蘭氏陽性菌(Gram-positive bacteria)。依據另一實施例，此革蘭氏陽性菌係S. aureus。依據進一步實施例，此S. aureus具有β-內醯胺類抗生素抗藥性或難以被β-內醯胺類抗生素治癒。依據又進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素屬於青黴素(penicillins)類別。依據進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素係甲氧苯青黴素。依據又一實施例，治療對象染有抗甲氧苯青黴素S. aureus菌。依據一實施例此β-內醯胺類抗生素係氟氯西林(flucloxacillin)。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之抗雙氯西林(dicloxacillin)菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對雙氯西林具抗藥性。本發明亦提供一治療一對象身上之抗甲氧苯青黴素菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接

受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之治療對象被確診為染有抗甲氧苯青黴素菌。依據一實施例，此治療對象接受抗甲氧苯青黴素菌篩檢。依據另一實施例，此治療對象之篩檢係經由一鼻腔組織培養進行。依據進一步實施例，抗甲氧苯青黴素菌係經由抹拭治療對象之鼻孔而將此細菌分離出來。依據另一實施例，經由即時PCR (Real-time PCR)及/或定量PCR (Quantitative PCR)確認此對象是否染有抗甲氧苯青黴素菌。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第一代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第一代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第一代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢乙腈(cefacetrile)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢羥氨苄(cefadroxil)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢氨苄(cefalexin)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢來星(cefaloglycin)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢洛寧(cefalonium)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢噻啶(cefaloridine)具抗藥性。依據又一實施例此細菌對頭孢噻吩(cefalotin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢匹林(cefapirin)具抗藥性。依據又一實

施例，此細菌對頭孢三嗪(cefatrizine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢氮氟(cefazaflur)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢西酮(cefazedone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢唑啉(cefazolin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢拉定(cefradine)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢沙定(cefroxadine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢替唑(ceftezole)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第二代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第二代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第二代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢克洛(cefaclor)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢尼西(cefonicid)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢丙烯(cefprozil)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢呋辛(cefuroxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑喃(cefuzonam)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢美唑(cefmetazole)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢替坦(cefotetan)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢西丁(cefoxitin)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第三代頭孢菌

素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第三代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第三代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢卡品(cefcapene)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢達肟(cefdaloxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地尼(cefdinir)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢妥崙(cefditoren)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢克肟(cefixime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢甲肟(cefmenoxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地嗪(cefodizime)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻肟(cefotaxime)具抗藥性。依據又另一實施例，此細菌對頭孢咪唑(cefpimizole)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢泊肟(cefpodoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢特崙(cefteram)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭頭孢布烯(ceftibuten)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻呋(ceftiofur)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢噻林(ceftiolene)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢唑肟(ceftizoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢曲松(ceftriaxone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢哌酮(cefoperazone)具抗藥性。依據又一實施例，此細

菌對頭孢他啶(ceftazidime)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第四代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第四代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第四代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢吡肟(cefclidine)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹美(cefepime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢瑞南(cefluprenam)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢噻利(cefoselis)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑蘭(cefozopran)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹羅(cefpirome)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢喹咪(cefquinome)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有碳青黴烯類抗生素(carbapenem)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的碳青黴烯類抗生素抗藥細菌是難以治癒的。依據另一實施例，此細菌對碳青黴烯類抗生素(carbapenem)具抗藥性。依據進一步實施例，提供一治療一對象身上之亞胺培南(imipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥

學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對亞胺培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之美羅培南(meropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對美羅培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之厄他培南(ertapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對厄他培南具抗藥性。依據一實施例，提供一治療一對象身上之法羅培南(faropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對法羅培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之多尼培南(doripenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對多尼培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之帕尼培南(panipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化

季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對帕尼培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之比阿培南(biapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對比阿培南具抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。依據一實施例，此細菌係一革蘭氏陽性菌(Gram-positive bacteria)。依據另一實施例，此革蘭氏陽性菌係S. aureus。依據進一步實施例，此S. aureus具有β-內醯胺類抗生素抗藥性或難以被β-內醯胺類抗生素治癒。依據又進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素屬於青黴素(penicillins)類別。依據進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素係甲氧苯青黴素。依據又一實施例，治療對象染有抗甲氧苯青黴素S. aureus菌。依據一實施例此β-內醯胺類抗生素係氟氯西林(flucloxacillin)。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之抗雙氯西林(dicloxacillin)菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對雙氯西林具抗藥性。本發

明亦提供一治療一對象身上之抗甲氧苯青黴素菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之治療對象被確診為染有抗甲氧苯青黴素菌。依據一實施例，此治療對象接受抗甲氧苯青黴素菌篩檢。依據另一實施例，此治療對象之篩檢係經由一鼻腔組織培養進行。依據進一步實施例，抗甲氧苯青黴素菌係經由抹拭治療對象之鼻孔而將此細菌分離出來。依據另一實施例，經由即時PCR及/或定量PCR確認此對象是否染有抗甲氧苯青黴素菌。

依據一實施例，提供一治療一染有第一代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第一代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對第一代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢乙腈(cefacetrile)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢羥氨苄(cefadroxil)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢氨苄(cefalexin)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢來星(cefaloglycin)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢洛寧(cefalonium)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢噻啶(cefaloridine)具抗藥性。依據又一實施例此細菌對頭孢噻吩(cefalotin)具抗藥性。依據進一步實施

例，此細菌對頭孢匹林(cefapirin)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢三嗪(cefatrizine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢氮氟(cefazaflur)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢西酮(cefazedone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢唑啉(cefazolin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢拉定(cefradine)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢沙定(cefroxadine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢替唑(ceftezole)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第二代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第二代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第二代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢克洛(cefaclor)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢尼西(cefonicid)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢丙烯(cefprozil)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢呋辛(cefuroxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑喃(cefuzonam)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢美唑(cefmetazole)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢替坦(cefotetan)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢西丁(cefoxitin)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第三代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第三代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第三代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢卡品(cefcapene)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢達肟(cefdaloxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地尼(cefdinir)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢妥崙(cefditoren)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢克肟(cefixime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢甲肟(cefmenoxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地嗪(cefodizime)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻肟(cefotaxime)具抗藥性。依據又另一實施例，此細菌對頭孢咪唑(cefpimizole)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢泊肟(cefpodoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢特崙(cefteram)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭頭孢布烯(ceftibuten)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻呋(ceftiofur)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢噻林(ceftiolene)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢唑肟(ceftizoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢曲松(ceftriaxone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌

對頭孢哌酮(cefoperazone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢他啶(ceftazidime)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第四代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第四代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第四代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢吡肟(cefclidine)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹美(cefepime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢瑞南(cefluprenam)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢噻利(cefoselis)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑蘭(cefozopran)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹羅(cefpirome)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢喹咪(cefquinome)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一對象身上之碳青黴烯類抗生素(carbapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的碳青黴烯類抗生素抗藥細菌是難以治癒的。依據另一實施例，此細菌對碳青黴烯類抗生素(carbapenem)具抗藥性。依據進一步實施例，提供一治療一對象身上之亞胺培南(imipenem)抗藥細

菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對亞胺培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之美羅培南(meropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對美羅培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之厄他培南(ertapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對厄他培南具抗藥性。依據一實施例，提供一治療一對象身上之法羅培南(faropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對法羅培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之多尼培南(doripenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對多尼培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之帕尼培南(panipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化

學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對帕尼培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之比阿培南(biapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對比阿培南具抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。依據一實施例，此細菌係一革蘭氏陽性菌(Gram-positive bacteria)。依據另一實施例，此革蘭氏陽性菌係S. aureus。依據進一步實施例，此S. aureus具有β-內醯胺類抗生素抗藥性或難以被β-內醯胺類抗生素治癒。依據又進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素屬於青黴素(penicillins)類別。依據進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素係甲氧苯青黴素。依據又一實施例，治療對象染有甲氧苯青黴素抗藥S. aureus細菌。依據一實施例此β-內醯胺類抗生素係氟氯西林(flucloxacillin)。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之抗雙氯西林(dicloxacillin)菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構

物或前驅藥物，其中，治療對象身上的細菌是不易治癒的。本發明亦提供一治療一對象身上之抗甲氧苯青黴素菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之治療對象被確診為染有抗甲氧苯青黴素菌。依據一實施例，此治療對象接受抗甲氧苯青黴素菌篩檢。依據另一實施例，此治療對象之篩檢係經由一鼻腔組織培養進行。依據進一步實施例，抗甲氧苯青黴素菌係經由抹拭治療對象之鼻孔而將此細菌分離出來。依據另一實施例，經由即時PCR (Real-time PCR)及/或定量PCR (Quantitative PCR)確認此對象是否染有抗甲氧苯青黴素菌。

依據一實施例，提供一治療一染有第一代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第一代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對第一代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢乙腈(cefacetrile)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢羥氨苄(cefadroxil)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢氨苄(cefalexin)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢來星(cefaloglycin)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢洛寧(cefalonium)具抗藥性。依據另一實施例，此

細菌對頭孢噻啶(cefaloridine)具抗藥性。依據又一實施例此細菌對頭孢噻吩(cefalotin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢匹林(cefapirin)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢三嗪(cefatrizine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢氮氟(cefazaflur)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢西酮(cefazedone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢唑啉(cefazolin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢拉定(cefradine)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢沙定(cefroxadine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢替唑(ceftezole)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第二代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第二代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第二代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢克洛(cefaclor)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢尼西(cefonicid)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢丙烯(cefprozil)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢呋辛(cefuroxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑喃(cefuzonam)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢美唑(cefmetazole)具抗藥性。依據又一實施例，

此細菌對頭孢替坦(cefotetan)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢西丁(cefoxitin)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第三代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第三代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第三代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢卡品(cefcapene)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢達肟(cefdaloxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地尼(cefdinir)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢妥崙(cefditoren)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢克肟(cefixime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢甲肟(cefmenoxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地嗪(cefodizime)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻肟(cefotaxime)具抗藥性。依據又另一實施例，此細菌對頭孢咪唑(cefpimizole)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢泊肟(cefpodoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢特崙(cefteram)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭頭孢布烯(ceftibuten)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻呋(ceftiofur)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢噻林(ceftiolene)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢唑

肟(ceftizoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢曲松(ceftriaxone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢哌酮(cefoperazone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢他啶(ceftazidime)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第四代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第四代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第四代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢吡肟(cefclidine)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹美(cefepime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢瑞南(cefluprenam)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢噻利(cefoselis)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑蘭(cefozopran)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹羅(cefpirome)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢喹咪(cefquinome)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有碳青黴烯類抗生素(carbapenem)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的碳青黴烯類抗生素抗藥細菌是難以治癒的。依據另一實施例，此細菌對碳

青黴烯類抗生素(carbapenem)具抗藥性。依據進一步實施例，提供一治療一對象身上之亞胺培南(imipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對亞胺培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之美羅培南(meropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對美羅培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之厄他培南(ertapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對厄他培南具抗藥性。依據一實施例，提供一治療一對象身上之法羅培南(faropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對法羅培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之多尼培南(doripenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對多尼培南具抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一對象身上之帕尼培南(panipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對帕尼培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之比阿培南(biapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對比阿培南具抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。依據一實施例，此細菌係一革蘭氏陽性菌(Gram-positive bacteria)。依據另一實施例，此革蘭氏陽性菌係S. aureus。依據進一步實施例，此S. aureus具有β-內醯胺類抗生素抗藥性或難以被β-內醯胺類抗生素治癒。依據又進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素屬於青黴素(penicillins)類別。依據進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素係甲氧苯青黴素。依據又一實施例，治療對象染有抗甲氧苯青黴素S. aureus菌。依據一實施例此β-內醯胺類抗生素係氟氯西林(flucloxacillin)。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之抗雙氯西林(dicloxacillin)菌之方法，此方法包含向此

對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對雙氯西林具抗藥性。本發明亦提供一治療一對象身上之抗甲氧苯青黴素菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之治療對象被確診為染有抗甲氧苯青黴素菌。依據一實施例，此治療對象接受抗甲氧苯青黴素菌篩檢。依據另一實施例，此治療對象之篩檢係經由一鼻腔組織培養進行。依據進一步實施例，抗甲氧苯青黴素菌係經由抹拭治療對象之鼻孔而將此細菌分離出來。依據另一實施例，經由即時PCR (Real-time PCR)及/或定量PCR (Quantitative PCR)確認此對象是否染有抗甲氧苯青黴素菌。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第一代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第一代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第一代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢乙腈(cefacetrile)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢羥氨苄(cefadroxil)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢氨苄(cefalexin)具抗藥性。依據一實施例，此細菌

對頭孢來星(cefaloglycin)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢洛寧(cefalonium)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢噻啶(cefaloridine)具抗藥性。依據又一實施例此細菌對頭孢噻吩(cefalotin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢匹林(cefapirin)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢三嗪(cefatrizine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢氮氟(cefazaflur)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢西酮(cefazedone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢唑啉(cefazolin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢拉定(cefradine)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢沙定(cefroxadine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢替唑(ceftezole)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第二代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第二代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第二代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢克洛(cefaclor)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢尼西(cefonicid)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢丙烯(cefprozil)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢呋辛(cefuroxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌

對頭孢唑喃(cefuzonam)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢美唑(cefmetazole)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢替坦(cefotetan)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢西丁(cefoxitin)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第三代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第三代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第三代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢卡品(cefcapene)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢達肟(cefdaloxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地尼(cefdinir)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢妥崙(cefditoren)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢克肟(cefixime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢甲肟(cefmenoxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地嗪(cefodizime)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻肟(cefotaxime)具抗藥性。依據又另一實施例，此細菌對頭孢咪唑(cefpimizole)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢泊肟(cefpodoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢特崙(cefteram)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭頭孢布烯(ceftibuten)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻呋

(ceftiofur)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢噻林(ceftiolene)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢唑肟(ceftizoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢曲松(ceftriaxone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢哌酮(cefoperazone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢他啶(ceftazidime)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第四代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第四代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第四代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢吡肟(cefclidine)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹美(cefepime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢瑞南(cefluprenam)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢噻利(cefoselis)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑蘭(cefozopran)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹羅(cefpirome)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢喹咪(cefquinome)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有碳青黴烯類抗生素(carbapenem)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變

異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的碳青黴烯類抗生素抗藥細菌是難以治癒的。依據另一實施例，此細菌對碳青黴烯類抗生素(carbapenem)具抗藥性。依據進一步實施例，提供一治療一對象身上之亞胺培南(imipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對亞胺培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之美羅培南(meropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對美羅培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之厄他培南(ertapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對厄他培南具抗藥性。依據一實施例，提供一治療一對象身上之法羅培南(faropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對法羅培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之多尼培南(doripenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽

類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對多尼培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之帕尼培南(panipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對帕尼培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之比阿培南(biapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對比阿培南具抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。依據一實施例，此細菌係一革蘭氏陽性菌(Gram-positive bacteria)。依據另一實施例，此革蘭氏陽性菌係S. aureus。依據進一步實施例，此S. aureus具有β-內醯胺類抗生素抗藥性或難以被β-內醯胺類抗生素治癒。依據又進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素屬於青黴素(penicillins)類別。依據進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素係甲氧苯青黴素。依據又一實施例，治療對象染有抗甲氧苯青黴素S. aureus菌。依據一實施例此β-內醯胺類抗生素係氟氯西林(flucloxacillin)。依

據另一實施例，提供一治療一對象身上之抗雙氯西林(dicloxacillin)菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對雙氯西林具抗藥性。本發明亦提供一治療一對象身上之抗甲氧苯青黴素菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之治療對象被確診為染有抗甲氧苯青黴素菌。依據一實施例，此治療對象接受抗甲氧苯青黴素菌篩檢。依據另一實施例，此治療對象之篩檢係經由一鼻腔組織培養進行。依據進一步實施例，抗甲氧苯青黴素菌係經由抹拭治療對象之鼻孔而將此細菌分離出來。依據另一實施例，經由即時PCR (Real-time PCR)及/或定量PCR (Quantitative PCR)確認此對象是否染有抗甲氧苯青黴素菌。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第一代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第一代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第一代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢乙腈(cefacetrile)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭

孢羥氨苄(cefadroxil)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢氨苄(cefalexin)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢來星(cefaloglycin)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢洛寧(cefalonium)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢噻啶(cefaloridine)具抗藥性。依據又一實施例此細菌對頭孢噻吩(cefalotin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢匹林(cefapirin)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢三嗪(cefatrizine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢氮氟(cefazaflur)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢西酮(cefazedone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢唑啉(cefazolin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢拉定(cefradine)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢沙定(cefroxadine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢替唑(ceftezole)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第二代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第二代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第二代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢克洛(cefaclor)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢尼西(cefonicid)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭

孢丙烯(cefprozil)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢呋辛(cefuroxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑喃(cefuzonam)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢美唑(cefmetazole)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢替坦(cefotetan)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢西丁(cefoxitin)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第三代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第三代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第三代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢卡品(cefcapene)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢達肟(cefdaloxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地尼(cefdinir)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢妥崙(cefditoren)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢克肟(cefixime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢甲肟(cefmenoxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地嗪(cefodizime)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻肟(cefotaxime)具抗藥性。依據又另一實施例，此細菌對頭孢咪唑(cefpimizole)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢泊肟(cefpodoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢特崙(cefteram)具抗藥

性。依據又一實施例，此細菌對頭頭孢布烯(ceftibuten)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻呋(ceftiofur)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢噻林(ceftiolene)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢唑肟(ceftizoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢曲松(ceftriaxone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢哌酮(cefoperazone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢他啶(ceftazidime)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第四代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第四代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第四代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢吡肟(cefclidine)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹美(cefepime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢瑞南(cefluprenam)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢噻利(cefoselis)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑蘭(cefozopran)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹羅(cefpirome)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢喹咪(cefquinome)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有碳青黴烯類抗生素(carbapenem)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向

此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的碳青黴烯類抗生素抗藥細菌是難以治癒的。依據另一實施例，此細菌對碳青黴烯類抗生素(carbapenem)具抗藥性。依據進一步實施例，提供一治療一對象身上之亞胺培南(imipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對亞胺培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之美羅培南(meropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對美羅培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之厄他培南(ertapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對厄他培南具抗藥性。依據一實施例，提供一治療一對象身上之法羅培南(faropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對法羅培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身

上之多尼培南(doripenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對多尼培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之帕尼培南(panipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對帕尼培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之比阿培南(biapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對比阿培南具抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。依據一實施例，此細菌係一革蘭氏陽性菌(Gram-positive bacteria)。依據另一實施例，此革蘭氏陽性菌係S. aureus。依據進一步實施例，此S. aureus具有β-內醯胺類抗生素抗藥性或難以被β-內醯胺類抗生素治癒。依據又進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素屬於青黴素(penicillins)類別。依據進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素係甲氧苯青黴素。依據又一

實施例，治療對象染有抗甲氧苯青黴素S. aureus菌。依據一實施例此β-內醯胺類抗生素係氟氯西林(flucloxacillin)。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之抗雙氯西林(dicloxacillin)菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對雙氯西林具抗藥性。本發明亦提供一治療一對象身上之抗甲氧苯青黴素菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之治療對象被確診為染有抗甲氧苯青黴素菌。依據一實施例，此治療對象接受抗甲氧苯青黴素菌篩檢。依據另一實施例，此治療對象之篩檢係經由一鼻腔組織培養進行。依據進一步實施例，抗甲氧苯青黴素菌係經由抹拭治療對象之鼻孔而將此細菌分離出來。依據另一實施例，經由即時PCR (Real-time PCR)及/或定量PCR (Quantitative PCR)確認此對象是否染有抗甲氧苯青黴素菌。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第一代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第一代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第一

代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢乙腈(cefacetrile)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢羥氨苄(cefadroxil)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢氨苄(cefalexin)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢來星(cefaloglycin)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢洛寧(cefalonium)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢噻啶(cefaloridine)具抗藥性。依據又一實施例此細菌對頭孢噻吩(cefalotin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢匹林(cefapirin)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢三嗪(cefatrizine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢氮氟(cefazaflur)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢西酮(cefazedone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢唑啉(cefazolin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢拉定(cefradine)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢沙定(cefroxadine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢替唑(ceftezole)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第二代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第二代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第二代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢

克洛(cefaclor)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢尼西(cefonicid)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢丙烯(cefprozil)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢呋辛(cefuroxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑喃(cefuzonam)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢美唑(cefmetazole)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢替坦(cefotetan)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢西丁(cefoxitin)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第三代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第三代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第三代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢卡品(cefcapene)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢達肟(cefdaloxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地尼(cefdinir)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢妥崙(cefditoren)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢克肟(cefixime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢甲肟(cefmenoxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地嗪(cefodizime)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻肟(cefotaxime)具抗藥性。依據又另一實施例，此細菌對頭孢咪唑(cefpimizole)具抗藥性。依

據一實施例，此細菌對頭孢泊肟(cefpodoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢特崙(cefteram)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭頭孢布烯(ceftibuten)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻呋(ceftiofur)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢噻林(ceftiolene)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢唑肟(ceftizoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢曲松(ceftriaxone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢哌酮(cefoperazone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢他啶(ceftazidime)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第四代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第四代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第四代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢吡肟(cefclidine)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹美(cefepime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢瑞南(cefluprenam)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢噻利(cefoselis)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑蘭(cefozopran)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹羅(cefpirome)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢喹咪(cefquinome)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有碳青黴烯類抗生素(carbapenem)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的碳青黴烯類抗生素抗藥細菌是難以治癒的。依據另一實施例，此細菌對碳青黴烯類抗生素(carbapenem)具抗藥性。依據進一步實施例，提供一治療一對象身上之亞胺培南(imipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對亞胺培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之美羅培南(meropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對美羅培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之厄他培南(ertapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對厄他培南具抗藥性。依據一實施例，提供一治療一對象身上之法羅培南(faropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、

立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對法羅培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之多尼培南(doripenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對多尼培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之帕尼培南(panipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對帕尼培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之比阿培南(biapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對比阿培南具抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。依據一實施例，此細菌係一革蘭氏陽性菌(Gram-positive bacteria)。依據另一實施例，此革蘭氏陽性菌係S. aureus。依據進一步實施例，此S. aureus具有β-內醯胺類抗生素抗藥性或難以被β-內醯胺類抗生素治癒。依據又進一步實施例，此β-

內醯胺類抗生素屬於青黴素(penicillins)類別。依據進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素係甲氧苯青黴素。依據又一實施例，治療對象染有抗甲氧苯青黴素S. aureus菌。依據一實施例此β-內醯胺類抗生素係氟氯西林(flucloxacillin)。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之抗雙氯西林(dicloxacillin)菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對雙氯西林具抗藥性。本發明亦提供一治療一對象身上之抗甲氧苯青黴素菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之治療對象被確診為染有抗甲氧苯青黴素菌。依據一實施例，此治療對象接受抗甲氧苯青黴素菌篩檢。依據另一實施例，此治療對象之篩檢係經由一鼻腔組織培養進行。依據進一步實施例，抗甲氧苯青黴素菌係經由抹拭治療對象之鼻孔而將此細菌分離出來。依據另一實施例，經由即時PCR (Real-time PCR)及/或定量PCR (Quantitative PCR)確認此對象是否染有抗甲氧苯青黴素菌。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第一代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變

異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第一代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第一代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢乙腈(cefacetrile)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢羥氨苄(cefadroxil)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢氨苄(cefalexin)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢來星(cefaloglycin)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢洛寧(cefalonium)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢噻啶(cefaloridine)具抗藥性。依據又一實施例此細菌對頭孢噻吩(cefalotin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢匹林(cefapirin)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢三嗪(cefatrizine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢氮氟(cefazaflur)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢西酮(cefazedone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢唑啉(cefazolin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢拉定(cefradine)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢沙定(cefroxadine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢替唑(ceftezole)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第二代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第二代頭孢菌素

抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第二代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢克洛(cefaclor)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢尼西(cefonicid)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢丙烯(cefprozil)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢呋辛(cefuroxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑喃(cefuzonam)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢美唑(cefmetazole)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢替坦(cefotetan)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢西丁(cefoxitin)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第三代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第三代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第三代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢卡品(cefcapene)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢達肟(cefdaloxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地尼(cefdinir)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢妥崙(cefditoren)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢克肟(cefixime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢甲肟(cefmenoxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地嗪(cefodizime)具抗藥性。依據進一步實施

例，此細菌對頭孢噻肟(cefotaxime)具抗藥性。依據又另一實施例，此細菌對頭孢咪唑(cefpimizole)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢泊肟(cefpodoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢特崙(cefteram)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭頭孢布烯(ceftibuten)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻呋(ceftiofur)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢噻林(ceftiolene)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢唑肟(ceftizoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢曲松(ceftriaxone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢哌酮(cefoperazone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢他啶(ceftazidime)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第四代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第四代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第四代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢吡肟(cefclidine)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹美(cefepime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢瑞南(cefluprenam)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢噻利(cefoselis)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑蘭(cefozopran)具抗藥性。依據另一實施例，

此細菌對頭孢匹羅(cefpirome)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢喹咪(cefquinome)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有碳青黴烯類抗生素(carbapenem)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的碳青黴烯類抗生素抗藥細菌是難以治癒的。依據另一實施例，此細菌對碳青黴烯類抗生素(carbapenem)具抗藥性。依據進一步實施例，提供一治療一對象身上之亞胺培南(imipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對亞胺培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之美羅培南(meropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對美羅培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之厄他培南(ertapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對厄他培南具抗藥性。依據一實施例，提供一治療一對象身上之法羅培南(faropenem)抗藥細菌之

方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對法羅培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之多尼培南(doripenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對多尼培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之帕尼培南(panipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對帕尼培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之比阿培南(biapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對比阿培南具抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。依據一實施例，此細菌係一革蘭氏陽性菌(Gram-positive bacteria)。依據另一實施例，此革蘭氏陽性菌係S. aureus。依據進一

步實施例，此S. aureus具有β-內醯胺類抗生素抗藥性或難以被β-內醯胺類抗生素治癒。依據又進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素屬於青黴素(penicillins)類別。依據進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素係甲氧苯青黴素。依據又一實施例，治療對象染有抗甲氧苯青黴素S. aureus菌。依據一實施例此β-內醯胺類抗生素係氟氯西林(flucloxacillin)。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之抗雙氯西林(dicloxacillin)菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對雙氯西林具抗藥性。本發明亦提供一治療一對象身上之抗甲氧苯青黴素菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之治療對象被確診為染有抗甲氧苯青黴素菌。依據一實施例，此治療對象接受抗甲氧苯青黴素菌篩檢。依據另一實施例，此治療對象之篩檢係經由一鼻腔組織培養進行。依據進一步實施例，抗甲氧苯青黴素菌係經由抹拭治療對象之鼻孔而將此細菌分離出來。依據另一實施例，經由即時PCR (Real-time PCR)及/或定量PCR (Quantitative PCR)確認此對象是否染有抗甲氧苯青黴素菌。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第一代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向

此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第一代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第一代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢乙腈(cefacetrile)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢羥氨苄(cefadroxil)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢氨苄(cefalexin)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢來星(cefaloglycin)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢洛寧(cefalonium)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢噻啶(cefaloridine)具抗藥性。依據又一實施例此細菌對頭孢噻吩(cefalotin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢匹林(cefapirin)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢三嗪(cefatrizine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢氮氟(cefazaflur)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢西酮(cefazedone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢唑啉(cefazolin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢拉定(cefradine)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢沙定(cefroxadine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢替唑(ceftezole)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第二代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽

類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第二代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第二代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢克洛(cefaclor)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢尼西(cefonicid)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢丙烯(cefprozil)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢呋辛(cefuroxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑喃(cefuzonam)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢美唑(cefmetazole)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢替坦(cefotetan)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢西丁(cefoxitin)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第三代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第三代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第三代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢卡品(cefcapene)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢達肟(cefdaloxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地尼(cefdinir)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢妥崙(cefditoren)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢克肟(cefixime)具抗藥性。依據另一實施例，此細

菌對頭孢甲肟(cefmenoxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地嗪(cefodizime)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻肟(cefotaxime)具抗藥性。依據又另一實施例，此細菌對頭孢咪唑(cefpimizole)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢泊肟(cefpodoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢特崙(cefteram)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭頭孢布烯(ceftibuten)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻呋(ceftiofur)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢噻林(ceftiolene)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢唑肟(ceftizoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢曲松(ceftriaxone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢哌酮(cefoperazone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢他啶(ceftazidime)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第四代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第四代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第四代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢吡肟(cefclidine)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹美(cefepime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢瑞南(cefluprenam)具抗藥性。依據一實施例，此細菌

對頭孢噻利(cefoselis)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑蘭(cefozopran)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹羅(cefpirome)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢喹咪(cefquinome)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有碳青黴烯類抗生素(carbapenem)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的碳青黴烯類抗生素抗藥細菌是難以治癒的。依據另一實施例，此細菌對碳青黴烯類抗生素(carbapenem)具抗藥性。依據進一步實施例，提供一治療一對象身上之亞胺培南(imipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對亞胺培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之美羅培南(meropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對美羅培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之厄他培南(ertapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物

或前驅藥物，其中，此細菌對厄他培南具抗藥性。依據一實施例，提供一治療一對象身上之法羅培南(faropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對法羅培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之多尼培南(doripenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對多尼培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之帕尼培南(panipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對帕尼培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之比阿培南(biapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對比阿培南具抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。依據一實施

例，此細菌係一革蘭氏陽性菌(Gram-positive bacteria)。依據另一實施例，此革蘭氏陽性菌係S. aureus。依據進一步實施例，此S. aureus具有β-內醯胺類抗生素抗藥性或難以被β-內醯胺類抗生素治癒。依據又進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素屬於青黴素(penicillins)類別。依據進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素係甲氧苯青黴素。依據又一實施例，治療對象染有抗甲氧苯青黴素S. aureus菌。依據一實施例此β-內醯胺類抗生素係氟氯西林(flucloxacillin)。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之抗雙氯西林(dicloxacillin)菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對雙氯西林具抗藥性。本發明亦提供一治療一對象身上之抗甲氧苯青黴素菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之治療對象被確診為染有抗甲氧苯青黴素菌。依據一實施例，此治療對象接受抗甲氧苯青黴素菌篩檢。依據另一實施例，此治療對象之篩檢係經由一鼻腔組織培養進行。依據進一步實施例，抗甲氧苯青黴素菌係經由抹拭治療對象之鼻孔而將此細菌分離出來。依據另一實施例，經由即時PCR (Real-time PCR)及/或定量PCR (Quantitative PCR)確認此對象是否染有抗甲氧苯青黴素菌。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第一代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第一代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第一代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢乙腈(cefacetrile)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢羥氨苄(cefadroxil)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢氨苄(cefalexin)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢來星(cefaloglycin)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢洛寧(cefalonium)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢噻啶(cefaloridine)具抗藥性。依據又一實施例此細菌對頭孢噻吩(cefalotin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢匹林(cefapirin)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢三嗪(cefatrizine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢氮氟(cefazaflur)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢西酮(cefazedone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢唑啉(cefazolin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢拉定(cefradine)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢沙定(cefroxadine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢替唑(ceftezole)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第二代頭孢菌

素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第二代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第二代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢克洛(cefaclor)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢尼西(cefonicid)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢丙烯(cefprozil)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢呋辛(cefuroxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑喃(cefuzonam)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢美唑(cefmetazole)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢替坦(cefotetan)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢西丁(cefoxitin)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第三代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第三代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第三代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢卡品(cefcapene)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢達肟(cefdaloxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地尼(cefdinir)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對

頭孢妥崙(cefditoren)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢克肟(cefixime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢甲肟(cefmenoxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地嗪(cefodizime)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻肟(cefotaxime)具抗藥性。依據又另一實施例，此細菌對頭孢咪唑(cefpimizole)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢泊肟(cefpodoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢特崙(cefteram)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭頭孢布烯(ceftibuten)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻呋(ceftiofur)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢噻林(ceftiolene)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢唑肟(ceftizoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢曲松(ceftriaxone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢哌酮(cefoperazone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢他啶(ceftazidime)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第四代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第四代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第四代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢吡肟(cefclidine)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭

孢匹美(cefepime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢瑞南(cefluprenam)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢噻利(cefoselis)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑蘭(cefozopran)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹羅(cefpirome)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢喹咪(cefquinome)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有碳青黴烯類抗生素(carbapenem)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的碳青黴烯類抗生素抗藥細菌是難以治癒的。依據另一實施例，此細菌對碳青黴烯類抗生素(carbapenem)具抗藥性。依據進一步實施例，提供一治療一對象身上之亞胺培南(imipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對亞胺培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之美羅培南(meropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對美羅培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之厄他培南(ertapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化

學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對厄他培南具抗藥性。依據一實施例，提供一治療一對象身上之法羅培南(faropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對法羅培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之多尼培南(doripenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對多尼培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之帕尼培南(panipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對帕尼培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之比阿培南(biapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對比阿培南具抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。依據一實施例，此細菌係一革蘭氏陽性菌(Gram-positive bacteria)。依據另一實施例，此革蘭氏陽性菌係S. aureus。依據進一步實施例，此S. aureus具有β-內醯胺類抗生素抗藥性或難以被β-內醯胺類抗生素治癒。依據又進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素屬於青黴素(penicillins)類別。依據進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素係甲氧苯青黴素。依據又一實施例，治療對象染有抗甲氧苯青黴素S. aureus菌。依據一實施例此β-內醯胺類抗生素係氟氯西林(flucloxacillin)。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之抗雙氯西林(dicloxacillin)菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對雙氯西林具抗藥性。本發明亦提供一治療一對象身上之抗甲氧苯青黴素菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之治療對象被確診為染有抗甲氧苯青黴素菌。依據一實施例，此治療對象接受抗甲氧苯青黴素菌篩檢。依據另一實施例，此治療對象之篩檢係經由一鼻腔組織培養進行。依據進一步實施例，抗甲氧苯青黴素菌係經由抹拭治療對象之鼻孔而將此細菌分離出來。依據另一實施例，經由即時PCR (Real-time PCR)

及/或定量PCR (Quantitative PCR)確認此對象是否染有抗甲氧苯青黴素菌。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第一代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第一代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第一代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢乙腈(cefacetrile)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢羥氨苄(cefadroxil)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢氨苄(cefalexin)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢來星(cefaloglycin)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢洛寧(cefalonium)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢噻啶(cefaloridine)具抗藥性。依據又一實施例此細菌對頭孢噻吩(cefalotin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢匹林(cefapirin)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢三嗪(cefatrizine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢氮氟(cefazaflur)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢西酮(cefazedone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢唑啉(cefazolin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢拉定(cefradine)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢沙定(cefroxadine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢替

唑(ceftezole)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第二代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第二代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第二代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢克洛(cefaclor)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢尼西(cefonicid)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢丙烯(cefprozil)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢呋辛(cefuroxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑喃(cefuzonam)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢美唑(cefmetazole)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢替坦(cefotetan)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢西丁(cefoxitin)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第三代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第三代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第三代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢卡品(cefcapene)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭

孢達肟(cefdaloxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地尼(cefdinir)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢妥崙(cefditoren)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢克肟(cefixime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢甲肟(cefmenoxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地嗪(cefodizime)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻肟(cefotaxime)具抗藥性。依據又另一實施例，此細菌對頭孢咪唑(cefpimizole)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢泊肟(cefpodoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢特崙(cefteram)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭頭孢布烯(ceftibuten)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻呋(ceftiofur)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢噻林(ceftiolene)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢唑肟(ceftizoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢曲松(ceftriaxone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢哌酮(cefoperazone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢他啶(ceftazidime)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第四代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第四代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第四

代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢吡肟(cefclidine)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹美(cefepime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢瑞南(cefluprenam)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢噻利(cefoselis)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑蘭(cefozopran)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹羅(cefpirome)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢喹咪(cefquinome)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有碳青黴烯類抗生素(carbapenem)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的碳青黴烯類抗生素抗藥細菌是難以治癒的。依據另一實施例，此細菌對碳青黴烯類抗生素(carbapenem)具抗藥性。依據進一步實施例，提供一治療一對象身上之亞胺培南(imipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對亞胺培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之美羅培南(meropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對美羅培南具抗藥

性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之厄他培南(ertapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對厄他培南具抗藥性。依據一實施例，提供一治療一對象身上之法羅培南(faropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對法羅培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之多尼培南(doripenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對多尼培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之帕尼培南(panipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對帕尼培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之比阿培南(biapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對比阿培南具抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。依據一實施例，此細菌係一革蘭氏陽性菌(Gram-positive bacteria)。依據另一實施例，此革蘭氏陽性菌係S. aureus。依據進一步實施例，此S. aureus具有β-內醯胺類抗生素抗藥性或難以被β-內醯胺類抗生素治癒。依據又進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素屬於青黴素(penicillins)類別。依據進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素係甲氧苯青黴素。依據又一實施例，治療對象染有抗甲氧苯青黴素S. aureus菌。依據一實施例此β-內醯胺類抗生素係氟氯西林(flucloxacillin)。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之抗雙氯西林(dicloxacillin)菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對雙氯西林具抗藥性。本發明亦提供一治療一對象身上之抗甲氧苯青黴素菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之治療對象被確診為染有抗甲氧苯青黴素菌。依據一實施例，此治療對象接受抗甲氧苯青黴素菌篩檢。依據另一實施例，此治療對象之篩檢係經由一鼻腔組織培養進行。依據進一步實施例，抗

甲氧苯青黴素菌係經由抹拭治療對象之鼻孔而將此細菌分離出來。依據另一實施例，經由即時PCR (Real-time PCR)及/或定量PCR (Quantitative PCR)確認此對象是否染有抗甲氧苯青黴素菌。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第一代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第一代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第一代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢乙腈(cefacetrile)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢羥氨苄(cefadroxil)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢氨苄(cefalexin)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢來星(cefaloglycin)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢洛寧(cefalonium)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢噻啶(cefaloridine)具抗藥性。依據又一實施例此細菌對頭孢噻吩(cefalotin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢匹林(cefapirin)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢三嗪(cefatrizine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢氮氟(cefazaflur)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢西酮(cefazedone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢唑啉(cefazolin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢拉定(cefradine)

具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢沙定(cefroxadine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢替唑(ceftezole)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第二代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第二代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第二代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢克洛(cefaclor)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢尼西(cefonicid)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢丙烯(cefprozil)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢呋辛(cefuroxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑喃(cefuzonam)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢美唑(cefmetazole)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢替坦(cefotetan)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢西丁(cefoxitin)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第三代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第三代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第三

代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢卡品(cefcapene)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢達肟(cefdaloxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地尼(cefdinir)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢妥崙(cefditoren)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢克肟(cefixime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢甲肟(cefmenoxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地嗪(cefodizime)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻肟(cefotaxime)具抗藥性。依據又另一實施例，此細菌對頭孢咪唑(cefpimizole)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢泊肟(cefpodoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢特崙(cefteram)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭頭孢布烯(ceftibuten)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻呋(ceftiofur)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢噻林(ceftiolene)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢唑肟(ceftizoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢曲松(ceftriaxone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢哌酮(cefoperazone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢他啶(ceftazidime)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第四代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變

異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第四代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第四代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢吡肟(cefclidine)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹美(cefepime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢瑞南(cefluprenam)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢噻利(cefoselis)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑蘭(cefozopran)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹羅(cefpirome)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢喹咪(cefquinome)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有碳青黴烯類抗生素(carbapenem)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的碳青黴烯類抗生素抗藥細菌是難以治癒的。依據另一實施例，此細菌對碳青黴烯類抗生素(carbapenem)具抗藥性。依據進一步實施例，提供一治療一對象身上之亞胺培南(imipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對亞胺培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之美羅培南(meropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受

之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對美羅培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之厄他培南(ertapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對厄他培南具抗藥性。依據一實施例，提供一治療一對象身上之法羅培南(faropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對法羅培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之多尼培南(doripenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對多尼培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之帕尼培南(panipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對帕尼培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之比阿培南(biapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨

鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對比阿培南具抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。依據一實施例，此細菌係一革蘭氏陽性菌(Gram-positive bacteria)。依據另一實施例，此革蘭氏陽性菌係S. aureus。依據進一步實施例，此S. aureus具有β-內醯胺類抗生素抗藥性或難以被β-內醯胺類抗生素治癒。依據又進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素屬於青黴素(penicillins)類別。依據進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素係甲氧苯青黴素。依據又一實施例，治療對象染有抗甲氧苯青黴素S. aureus菌。依據一實施例此β-內醯胺類抗生素係氟氯西林(flucloxacillin)。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之抗雙氯西林(dicloxacillin)菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對雙氯西林具抗藥性。本發明亦提供一治療一對象身上之抗甲氧苯青黴素菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之治療對象被確診為染有抗甲氧苯青黴素菌。依據一實施例，此治療對象接受抗甲氧苯青

黴素菌篩檢。依據另一實施例，此治療對象之篩檢係經由一鼻腔組織培養進行。依據進一步實施例，抗甲氧苯青黴素菌係經由抹拭治療對象之鼻孔而將此細菌分離出來。依據另一實施例，經由即時PCR (Real-time PCR)及/或定量PCR (Quantitative PCR)確認此對象是否染有抗甲氧苯青黴素菌。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第一代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第一代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第一代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢乙腈(cefacetrile)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢羥氨苄(cefadroxil)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢氨苄(cefalexin)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢來星(cefaloglycin)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢洛寧(cefalonium)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢噻啶(cefaloridine)具抗藥性。依據又一實施例此細菌對頭孢噻吩(cefalotin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢匹林(cefapirin)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢三嗪(cefatrizine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢氮氟(cefazaflur)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢西酮(cefazedone)具抗藥

性。依據又一實施例，此細菌對頭孢唑啉(cefazolin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢拉定(cefradine)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢沙定(cefroxadine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢替唑(ceftezole)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第二代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第二代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第二代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢克洛(cefaclor)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢尼西(cefonicid)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢丙烯(cefprozil)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢呋辛(cefuroxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑喃(cefuzonam)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢美唑(cefmetazole)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢替坦(cefotetan)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢西丁(cefoxitin)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第三代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變

異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第三代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第三代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢卡品(cefcapene)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢達肟(cefdaloxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地尼(cefdinir)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢妥崙(cefditoren)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢克肟(cefixime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢甲肟(cefmenoxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地嗪(cefodizime)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻肟(cefotaxime)具抗藥性。依據又另一實施例，此細菌對頭孢咪唑(cefpimizole)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢泊肟(cefpodoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢特崙(cefteram)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭頭孢布烯(ceftibuten)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻呋(ceftiofur)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢噻林(ceftiolene)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢唑肟(ceftizoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢曲松(ceftriaxone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢哌酮(cefoperazone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢他啶(ceftazidime)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第四代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向

此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第四代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第四代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢吡肟(cefclidine)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹美(cefepime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢瑞南(cefluprenam)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢噻利(cefoselis)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑蘭(cefozopran)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹羅(cefpirome)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢喹咪(cefquinome)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有碳青黴烯類抗生素(carbapenem)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的碳青黴烯類抗生素抗藥細菌是難以治癒的。依據另一實施例，此細菌對碳青黴烯類抗生素(carbapenem)具抗藥性。依據進一步實施例，提供一治療一對象身上之亞胺培南(imipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對亞胺培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對

象身上之美羅培南(meropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對美羅培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之厄他培南(ertapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對厄他培南具抗藥性。依據一實施例，提供一治療一對象身上之法羅培南(faropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對法羅培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之多尼培南(doripenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對多尼培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之帕尼培南(panipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對帕尼培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之比阿培南(biapenem)抗藥細

菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對比阿培南具抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。依據一實施例，此細菌係一革蘭氏陽性菌(Gram-positive bacteria)。依據另一實施例，此革蘭氏陽性菌係S. aureus。依據進一步實施例，此S. aureus具有β-內醯胺類抗生素抗藥性或難以被β-內醯胺類抗生素治癒。依據又進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素屬於青黴素(penicillins)類別。依據進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素係甲氧苯青黴素。依據又一實施例，治療對象染有抗甲氧苯青黴素S. aureus菌。依據一實施例此β-內醯胺類抗生素係氟氯西林(flucloxacillin)。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之抗雙氯西林(dicloxacillin)菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對雙氯西林具抗藥性。本發明亦提供一治療一對象身上之抗甲氧苯青黴素菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互

變異構物或前驅藥物，其中之治療對象被確診為染有抗甲氧苯青黴素菌。依據一實施例，此治療對象接受抗甲氧苯青黴素菌篩檢。依據另一實施例，此治療對象之篩檢係經由一鼻腔組織培養進行。依據進一步實施例，抗甲氧苯青黴素菌係經由抹拭治療對象之鼻孔而將此細菌分離出來。依據另一實施例，經由即時PCR (Real-time PCR)及/或定量PCR (Quantitative PCR)確認此對象是否染有抗甲氧苯青黴素菌。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第一代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第一代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第一代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢乙腈(cefacetrile)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢羥氨苄(cefadroxil)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢氨苄(cefalexin)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢來星(cefaloglycin)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢洛寧(cefalonium)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢噻啶(cefaloridine)具抗藥性。依據又一實施例此細菌對頭孢噻吩(cefalotin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢匹林(cefapirin)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢三嗪(cefatrizine)具抗藥性。依

據一實施例，此細菌對頭孢氮氟(cefazaflur)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢西酮(cefazedone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢唑啉(cefazolin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢拉定(cefradine)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢沙定(cefroxadine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢替唑(ceftezole)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第二代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第二代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第二代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢克洛(cefaclor)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢尼西(cefonicid)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢丙烯(cefprozil)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢呋辛(cefuroxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑喃(cefuzonam)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢美唑(cefmetazole)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢替坦(cefotetan)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢西丁(cefoxitin)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第三代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向

此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第三代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第三代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢卡品(cefcapene)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢達肟(cefdaloxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地尼(cefdinir)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢妥崙(cefditoren)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢克肟(cefixime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢甲肟(cefmenoxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地嗪(cefodizime)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻肟(cefotaxime)具抗藥性。依據又另一實施例，此細菌對頭孢咪唑(cefpimizole)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢泊肟(cefpodoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢特崙(cefteram)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭頭孢布烯(ceftibuten)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻呋(ceftiofur)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢噻林(ceftiolene)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢唑肟(ceftizoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢曲松(ceftriaxone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢哌酮(cefoperazone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢他啶(ceftazidime)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第四代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第四代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第四代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢吡肟(cefclidine)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹美(cefepime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢瑞南(cefluprenam)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢噻利(cefoselis)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑蘭(cefozopran)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹羅(cefpirome)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢喹咪(cefquinome)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有碳青黴烯類抗生素(carbapenem)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的碳青黴烯類抗生素抗藥細菌是難以治癒的。依據另一實施例，此細菌對碳青黴烯類抗生素(carbapenem)具抗藥性。依據進一步實施例，提供一治療一對象身上之亞胺培南(imipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季

銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對亞胺培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之美羅培南(meropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對美羅培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之厄他培南(ertapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對厄他培南具抗藥性。依據一實施例，提供一治療一對象身上之法羅培南(faropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對法羅培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之多尼培南(doripenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對多尼培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之帕尼培南(panipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物

或前驅藥物，其中，此細菌對帕尼培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之比阿培南(biapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對比阿培南具抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。依據一實施例，此細菌係一革蘭氏陽性菌(Gram-positive bacteria)。依據另一實施例，此革蘭氏陽性菌係S. aureus。依據進一步實施例，此S. aureus具有β-內醯胺類抗生素抗藥性或難以被β-內醯胺類抗生素治癒。依據又進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素屬於青黴素(penicillins)類別。依據進一步實施例，此β-內醯胺類抗生素係甲氧苯青黴素。依據又一實施例，治療對象染有抗甲氧苯青黴素S. aureus菌。依據一實施例此β-內醯胺類抗生素係氟氯西林(flucloxacillin)。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之抗雙氯西林(dicloxacillin)菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對雙氯西林具抗藥性。本發明亦提供一治療一對象身上之抗甲氧苯青黴素菌之方法，此方法包含

向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之治療對象被確診為染有抗甲氧苯青黴素菌。依據一實施例，此治療對象接受抗甲氧苯青黴素菌篩檢。依據另一實施例，此治療對象之篩檢係經由一鼻腔組織培養進行。依據進一步實施例，抗甲氧苯青黴素菌係經由抹拭治療對象之鼻孔而將此細菌分離出來。依據另一實施例，經由即時PCR (Real-time PCR)及/或定量PCR (Quantitative PCR)確認此對象是否染有抗甲氧苯青黴素菌。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第一代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第一代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第一代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢乙腈(cefacetrile)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢羥氨苄(cefadroxil)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢氨苄(cefalexin)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢來星(cefaloglycin)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢洛寧(cefalonium)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢噻啶(cefaloridine)具抗藥性。依據又一實施例此細菌對頭孢噻吩(cefalotin)具抗藥性。依據進一

步實施例，此細菌對頭孢匹林(cefapirin)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢三嗪(cefatrizine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢氮氟(cefazaflur)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢西酮(cefazedone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢唑啉(cefazolin)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢拉定(cefradine)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢沙定(cefroxadine)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢替唑(ceftezole)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第二代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第二代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第二代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢克洛(cefaclor)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢尼西(cefonicid)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢丙烯(cefprozil)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢呋辛(cefuroxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑喃(cefuzonam)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢美唑(cefmetazole)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢替坦(cefotetan)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢西丁(cefoxitin)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第三代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第三代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第三代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢卡品(cefcapene)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢達肟(cefdaloxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地尼(cefdinir)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢妥崙(cefditoren)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢克肟(cefixime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢甲肟(cefmenoxime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢地嗪(cefodizime)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻肟(cefotaxime)具抗藥性。依據又另一實施例，此細菌對頭孢咪唑(cefpimizole)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢泊肟(cefpodoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢特崙(cefteram)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭頭孢布烯(ceftibuten)具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢噻呋(ceftiofur)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢噻林(ceftiolene)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢唑肟(ceftizoxime)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢曲松(ceftriaxone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌

對頭孢哌酮(cefoperazone)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢他啶(ceftazidime)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有第四代頭孢菌素(cephalosporin)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的第四代頭孢菌素抗藥細菌是難以治癒的。依據一實施例，此細菌對一第四代頭孢菌素具抗藥性。依據進一步實施例，此細菌對頭孢吡肟(cefclidine)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹美(cefepime)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢瑞南(cefluprenam)具抗藥性。依據一實施例，此細菌對頭孢噻利(cefoselis)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢唑蘭(cefozopran)具抗藥性。依據另一實施例，此細菌對頭孢匹羅(cefpirome)具抗藥性。依據又一實施例，此細菌對頭孢喹咪(cefquinome)具抗藥性。

依據本發明一實施例，提供一治療一染有碳青黴烯類抗生素(carbapenem)抗藥細菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此對象體內的碳青黴烯類抗生素抗藥細菌是難以治癒的。依據另一實施例，此細菌對碳青黴烯類抗生素(carbapenem)具抗藥性。依據進一步實施例，提供一治療一對象身上之亞胺培南(imipenem)抗藥細

菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對亞胺培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之美羅培南(meropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對美羅培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之厄他培南(ertapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對厄他培南具抗藥性。依據一實施例，提供一治療一對象身上之法羅培南(faropenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對法羅培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之多尼培南(doripenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對多尼培南具抗藥性。依據另一實施例，提供一治療一對象身上之帕尼培南(panipenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象

投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對帕尼培南具抗藥性。依據又一實施例，提供一治療一對象身上之比阿培南(biapenem)抗藥細菌之方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中，此細菌對比阿培南具抗藥性。

萬古黴素中介金黃色葡萄球菌及抗萬古黴素金黃色葡萄球菌

萬古黴素中介金黃色葡萄球菌(vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus)及抗萬古黴素金黃色葡萄球菌(vancomycin-resistant staphylococcus aureus)為特定種類之抗微生物劑葡萄狀球菌(antimicrobial-resistantStaph bacteria)，其對萬古黴素治療具抵抗力。萬古黴素MIC值為4-8 μ μg/mL之S. aureus菌株被歸類為具萬古黴素中介特性，且萬古黴素MIC值為≥16 μg/mL之菌株為具抗萬古黴素特性(Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Sixteenth informational supplement. M100-S16. Wayne, PA：CLSI, 2006)。

「最小抑制濃度」(minimum inhibitory concentration，MIC)一詞，在此指一抗生素在活體外(in vitro)抑制一菌株生長所需的最低濃度。一常見檢測一抗生素之MIC值的方

法如下：準備一系列裝有一連串不同此抗生素濃度稀釋液之試管，並將受測菌株注入其中；沒有混濁現象(即無生長)之試管中的最低濃度，即可定義受測抗生素之MIC值。

依據本發明之一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含萬古黴素中介金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一介於約4至8 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為4 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為5 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為6 μg/mL之MIC值。依據又一進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為7 μg/mL之MIC值。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為8 μg/mL之MIC值。

依據本發明另一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含一抗萬古黴素金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為16 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一等於或高於約16 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為20 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為25 μg/mL之MIC值。

依據本發明之一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含萬古黴素中介金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一介於約4至8 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為4 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為5 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為6

μg/mL之MIC值。依據又一進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為7 μg/mL之MIC值。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為8 μg/mL之MIC值。

依據本發明另一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含一抗萬古黴素金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為16 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一等於或高於約16 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為20 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為25 μg/mL之MIC值。

依據本發明之一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨

鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含萬古黴素中介金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一介於約4至8 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為4 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為5 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為6 μg/mL之MIC值。依據又一進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化

物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為7 μg/mL之MIC值。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為8 μg/mL之MIC值。

依據本發明另一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含一抗萬古黴素金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為16 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一等於或高於約16 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為20 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為25 μg/mL之MIC值。

依據本發明之一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含萬古黴素中介金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含

向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一介於約4至8 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為4 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為5 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為6 μg/mL之MIC值。依據又一進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為7 μg/mL之MIC值。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對

象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為8 μg/mL之MIC值。

依據本發明另一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含一抗萬古黴素金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為16 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一等於或高於約16 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為20 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為25 μg/mL之MIC值。

依據本發明之一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含萬古黴素中介金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌

具有一介於約4至8 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為4 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為5 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為6 μg/mL之MIC值。依據又一進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為7 μg/mL之MIC值。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介

金黃色葡萄球菌具有一約為8 μg/mL之MIC值。

依據本發明另一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含一抗萬古黴素金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為16 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一等於或高於約16 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為20 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為25 μg/mL之MIC值。

依據本發明之一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含萬古黴素中介金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一介於約4至8 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯

類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為4 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為5 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為6 μg/mL之MIC值。依據又一進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為7 μg/mL之MIC值。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為8 μg/mL之MIC值。

依據本發明另一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或

其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含一抗萬古黴素金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為16 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一等於或高於約16 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為20 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為25 μg/mL之MIC值。

依據本發明之一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含萬古黴素中介金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一介於約4至8 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為4 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，提供一治療

一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為5 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為6 μg/mL之MIC值。依據又一進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為7 μg/mL之MIC值。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為8 μg/mL之MIC值。

依據本發明另一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含一抗萬古黴素金黃色葡萄球菌感染。依據一實施

例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為16 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一等於或高於約16 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為20 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為25 μg/mL之MIC值。

依據本發明之一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含萬古黴素中介金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一介於約4至8 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為4 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物

或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為5 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為6 μg/mL之MIC值。依據又一進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為7 μg/mL之MIC值。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為8 μg/mL之MIC值。

依據本發明另一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含一抗萬古黴素金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為16 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一等於或高於約16 μg/mL之MIC值。依據又另一實施

例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為20 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為25 μg/mL之MIC值。

依據本發明之一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含萬古黴素中介金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一介於約4至8 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為4 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為5 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式

(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為6 μg/mL之MIC值。依據又一進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為7 μg/mL之MIC值。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為8 μg/mL之MIC值。

依據本發明另一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含一抗萬古黴素金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為16 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一等於或高於約16 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為20 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為25 μg/mL之MIC值。

依據本發明之一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含萬古黴素中介金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一介於約4至8 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為4 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為5 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為6 μg/mL之

MIC值。依據又一進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為7 μg/mL之MIC值。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為8 μg/mL之MIC值。

依據本發明另一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含一抗萬古黴素金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為16 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一等於或高於約16 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為20 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為25 μg/mL之MIC值。

依據本發明之一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨

鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含萬古黴素中介金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一介於約4至8 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為4 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為5 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為6 μg/mL之MIC值。依據又一進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化

物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為7 μg/mL之MIC值。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為8 μg/mL之MIC值。

依據本發明另一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含一抗萬古黴素金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為16 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一等於或高於約16 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為20 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為25 μg/mL之MIC值。

依據本發明之一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含萬古黴素中介金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含

向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一介於約4至8 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為4 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為5 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為6 μg/mL之MIC值。依據又一進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為7 μg/mL之MIC值。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對

象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為8 μg/mL之MIC值。

依據本發明另一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含一抗萬古黴素金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為16 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一等於或高於約16 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為20 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為25 μg/mL之MIC值。

依據本發明之一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含萬古黴素中介金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球

菌具有一介於約4至8 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為4 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為5 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為6 μg/mL之MIC值。依據又一進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為7 μg/mL之MIC值。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古

黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為8 μg/mL之MIC值。

依據本發明另一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含一抗萬古黴素金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為16 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一等於或高於約16 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為20 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為25 μg/mL之MIC值。

依據本發明之一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含萬古黴素中介金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一介於約4至8 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽

類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為4 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為5 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為6 μg/mL之MIC值。依據又一進一步實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為7 μg/mL之MIC值。依據一實施例，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之萬古黴素中介金黃色葡萄球菌具有一約為8 μg/mL之MIC值。

依據本發明另一方面，提供一治療一有細菌感染之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之細菌感染包含一抗萬古黴素金黃色葡萄球菌感染。依據一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為16 μg/mL之MIC值。依據另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一等於或高於約16 μg/mL之MIC值。依據又另一實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為20 μg/mL之MIC值。依據進一步實施例，此抗萬古黴素金黃色葡萄球菌具有一約為25 μg/mL之MIC值。

依據一實施例，本發明整化合物適用於治療例如，但不限於，下列症狀：心內膜炎(endocarditis)、骨髓炎(osteomyelitis)、腦脊膜炎(原文為neningitis)、皮膚和皮膚結構感染、泌尿生殖道感染、膿腫和壞死性感染。依據另一實施例，本發明化合物係用於治療例如，但不限於，下列症狀：糖尿病併發足部感染、褥瘡(decubitus ulcer)、燒傷感染、動物或人咬傷傷口感染，協同型壞死性壞疽(synergistic-necrotizing gangrene)、壞疽性肌膜炎(necrotizing fascilitis)、與腸屏障破裂相關之腹內感染、與腸屏障破裂相關之盆腔感染、吸入性肺炎、及手術後傷口感染。依據另一實施例，在此列出之症狀係由VISA及/或VRSA引起、涉及VISA及/或VRSA、或因為VISA及/或VRSA之存在而發生。

抗萬古黴素腸球菌(Vancomycin-Resistant Enterococci)

腸球菌(Enterococci)是通常存在於人類小腸內及女性生

殖道的細菌，且在環境中普遍存在。這些細菌有時會引起感染。某些情況下，腸球菌對萬古黴素產生抗藥性(亦稱為抗萬古黴素腸球菌(vancomycin-resistant enterococci)或VRE)。萬古黴素抗藥性常見於特定腸球菌菌株中，這些菌株涉及獲得一組含有引導胜醣前驅物(peptidoglycan)併入D-Ala-D-Lac而非D-Ala-D-Ala之蛋白質的編碼基因。六種不同表現萬古黴素抗藥性的腸球菌為：Van-A、Van-B、Van-C、Van-D、Van-E及Van-F。在某些情況下，Van-A VRE同時具有萬古黴素及替考拉寧(teicoplanin)抗藥性，在其它情況下，Van-B VRE具有萬古黴素抗藥性但對替考拉寧有反應；在另一些情況下，Van-C對萬古黴素具有部分抗藥，且對替考拉寧有反應。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性。依據一實施例，此對象先前已經持續接受一段時間的萬古黴素治療。依據另一實施例，此對象已住院治療。依據又另一實施例，此對象之免疫系統虛弱，如重症加護病房或癌症、器官移植病房之患者。依據進一步實施例，此對象經歷了外科手術，例如腹腔或胸腔手術。依據又一實施例，此對象被植入VRE。依據一實施例，此對象與一受感染之醫療元件接觸。依據另一實施例，此醫療元件係一導尿管或中央靜脈(IV)導管。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-A抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-B抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(I)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-C抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性。依據一實施例，此對象先前已經持續接受一段時間的萬古黴素治療。依據另一實施例，此對象已住院治療。依據又另一實施例，此對象之免疫系統虛弱如重症加護病房或癌症、器官移植病房之患者。依據進一步實施例，此對象經歷了外科手術，例如腹

腔或胸腔手術。依據又一實施例，此對象被植入VRE。依據一實施例，此對象與一受感染之醫療元件接觸。依據另一實施例，此醫療元件係一導尿管或中央靜脈(IV)導管。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-A抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-B抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(II)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-C抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性。依據一實施例，此對象先前已經持續接受一段時間的萬古黴素治療。依據另一實

施例，此對象已住院治療。依據又另一實施例，此對象之免疫系統虛弱如重症加護病房或癌症、器官移植病房之患者。依據進一步實施例，此對象經歷了外科手術，例如腹腔或胸腔手術。依據又一實施例，此對象被植入VRE。依據一實施例，此對象與一受感染之醫療元件接觸。依據另一實施例，此醫療元件係一導尿管或中央靜脈(IV)導管。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-A抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-B抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(III)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-C抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷

基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性。依據一實施例，此對象先前已經持續接受一段時間的萬古黴素治療。依據另一實施例，此對象已住院治療。依據又另一實施例，此對象之免疫系統虛弱如重症加護病房或癌症、器官移植病房之患者。依據進一步實施例，此對象經歷了外科手術，例如腹腔或胸腔手術。依據又一實施例，此對象被植入VRE。依據一實施例，此對象與一受感染之醫療元件接觸。依據另一實施例，此醫療元件係一導尿管或中央靜脈(IV)導管。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-A抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-B抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-C抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性。依據一實施例，此對象先前已經持續接受一段時間的萬古黴素治療。依據另一實施例，此對象已住院治療。依據又另一實施例，此對象之免疫系統虛弱如重症加護病房或癌症、器官移植病房之患者。依據進一步實施例，此對象經歷了外科手術，例如腹腔或胸腔手術。依據又一實施例，此對象被植入VRE。依據一實施例，此對象與一受感染之醫療元件接觸。依據另一實施例，此醫療元件係一導尿管或中央靜脈(IV)導管。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-A抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-B抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(V)之化

合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-C抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性。依據一實施例，此對象先前已經持續接受一段時間的萬古黴素治療。依據另一實施例，此對象已住院治療。依據又另一實施例，此對象之免疫系統虛弱如重症加護病房或癌症、器官移植病房之患者。依據進一步實施例，此對象經歷了外科手術，例如腹腔或胸腔手術。依據又一實施例，此對象被植入VRE。依據一實施例，此對象與一受感染之醫療元件接觸。依據另一實施例，此醫療元件係一導尿管或中央靜脈(IV)導管。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-A抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸

球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-B抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-C抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性。依據一實施例，此對象先前已經持續接受一段時間的萬古黴素治療。依據另一實施例，此對象已住院治療。依據又另一實施例，此對象之免疫系統虛弱如重症加護病房或癌症、器官移植病房之患者。依據進一步實施例，此對象經歷了外科手術，例如腹腔或胸腔手術。依據又一實施例，此對象被植入VRE。依據一實施例，此對象與一受感染之醫療元件接觸。依據另一實施例，此醫療元件係一導尿管或中央靜脈(IV)導管。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-A抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌

之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-B抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-C抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性。依據一實施例，此對象先前已經持續接受一段時間的萬古黴素治療。依據另一實施例，此對象已住院治療。依據又另一實施例，此對象之免疫系統虛弱如重症加護病房或癌症、器官移植病房之患者。依據進一步實施例，此對象經歷了外科手術，例如腹腔或胸腔手術。依據又一實施例，此對象被植入VRE。依據一實施例，此對象與一受感染之醫療元件接觸。依據另一實施例，此醫療元件係一導尿管或中央靜脈(IV)導管。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之

化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-A抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-B抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(VIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-C抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性。依據一實施例，此對象先前已經持續接受一段時間的萬古黴素治療。依據另一實施例，此對象已住院治療。依據又另一實施例，此對象之免疫系統虛弱如重症加護病房或癌症、器官移植病房之患者。依據進一步實施例，此對象經歷了外科手術，例如腹腔或胸腔手術。依據又一實施例，此對象被植入VRE。依據一實施例，此對象與一受感染之醫療元件接觸。依據另

一實施例，此醫療元件係一導尿管或中央靜脈(IV)導管。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-A抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-B抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(IX)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-C抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性。依據一實施例，此對象先前已經持續接受一段時間的萬古黴素治療。依據另一實施例，此對象已住院治療。依據又另一實施例，此對象之免疫系統虛弱如重症加護病房或癌症、器官移植病房之患

者。依據進一步實施例，此對象經歷了外科手術，例如腹腔或胸腔手術。依據又一實施例，此對象被植入VRE。依據一實施例，此對象與一受感染之醫療元件接觸。依據另一實施例，此醫療元件係一導尿管或中央靜脈(IV)導管。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-A抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-B抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(X)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-C抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性。依據一實施例，此對象

先前已經持續接受一段時間的萬古黴素治療。依據另一實施例，此對象已住院治療。依據又另一實施例，此對象之免疫系統虛弱如重症加護病房或癌症、器官移植病房之患者。依據進一步實施例，此對象經歷了外科手術，例如腹腔或胸腔手術。依據又一實施例，此對象被植入VRE。依據一實施例，此對象與一受感染之醫療元件接觸。依據另一實施例，此醫療元件係一導尿管或中央靜脈(IV)導管。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-A抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-B抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XI)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-C抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)

之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性。依據一實施例，此對象先前已經持續接受一段時間的萬古黴素治療。依據另一實施例，此對象已住院治療。依據又另一實施例，此對象之免疫系統虛弱如重症加護病房或癌症、器官移植病房之患者。依據進一步實施例，此對象經歷了外科手術，例如腹腔或胸腔手術。依據又一實施例，此對象被植入VRE。依據一實施例，此對象與一受感染之醫療元件接觸。依據另一實施例，此醫療元件係一導尿管或中央靜脈(IV)導管。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-A抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-B抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸

球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-C抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性。依據一實施例，此對象先前已經持續接受一段時間的萬古黴素治療。依據另一實施例，此對象已住院治療。依據又另一實施例，此對象之免疫系統虛弱如重症加護病房或癌症、器官移植病房之患者。依據進一步實施例，此對象經歷了外科手術，例如腹腔或胸腔手術。依據又一實施例，此對象被植入VRE。依據一實施例，此對象與一受感染之醫療元件接觸。依據另一實施例，此醫療元件係一導尿管或中央靜脈(IV)導管。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-A抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-B抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIII)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-C抗藥性。

依據本發明之一方面，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性。依據一實施例，此對象先前已經持續接受一段時間的萬古黴素治療。依據另一實施例，此對象已住院治療。依據又另一實施例，此對象之免疫系統虛弱如重症加護病房或癌症、器官移植病房之患者。依據進一步實施例，此對象經歷了外科手術，例如腹腔或胸腔手術。依據又一實施例，此對象被植入VRE。依據一實施例，此對象與一受感染之醫療元件接觸。依據另一實施例，此醫療元件係一導尿管或中央靜脈(IV)導管。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-A抗藥性。

依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌

之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-B抗藥性。

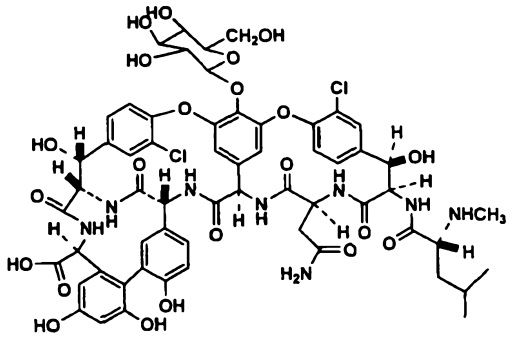
依據另一實施例，提供一治療一染有抗萬古黴素腸球菌之對象的方法，此方法包含向此對象投以化學式(XIV)之化合物或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物，其中之腸球菌已產生萬古黴素抗藥性具有Van-C抗藥性。

實施例

接下來的實施例提供關於本發明之半合成糖肽之合成、特性與活性、以及應用等細節。這些實施例只作為範例而不限制本發明之範疇。

實施例1

化合物(1)之合成



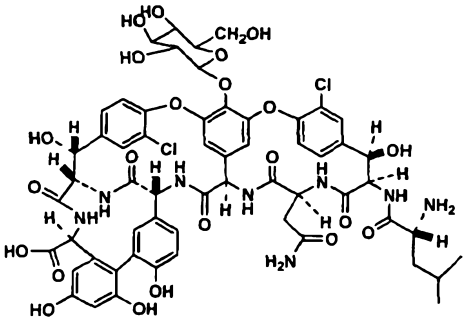
(1)

將萬古黴素(vancomycin) (30 g)緩慢加入一10°C的混合溶液(300 ml, TFA:H_2O=9:1)。在10°C環境中攪拌此反應混合物2小時(以HPLC追蹤反應進程)。以1500 ml冰二乙醚(diethyl ether)冷卻此反應混合物，過濾所得沉澱物並以乙

醚沖洗數次，接著在真空中乾燥。以逆相層析管(reverse phase column，MeCN:H_2O=10%~20%)純化初步產物，得化合物(1)白色固體(產量=45%)。

實施例2

化合物(2)之合成

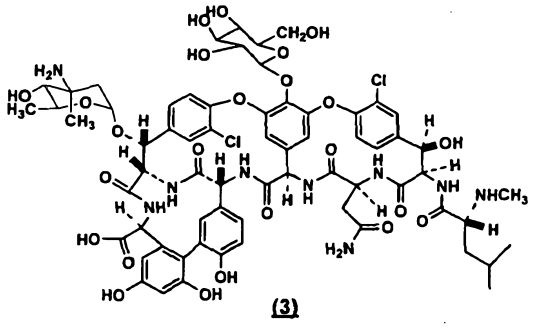


(2)

利用與製備化合物(1)相似之步驟，並以去甲萬古黴素(desmethylvancomycin)取代萬古黴素，以製備化合物(2)。

實施例3

化合物(3)之合成

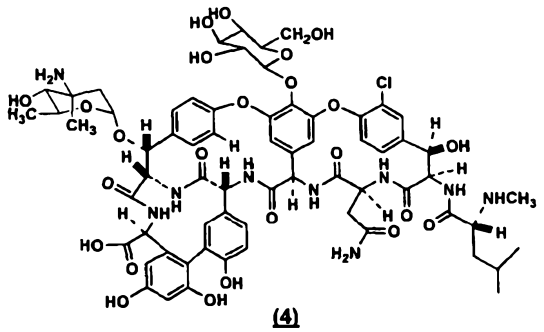


(3)

利用與製備化合物(1)相似之步驟，並以LY264826取代萬古黴素，以製備化合物(3)。

實施例4

化合物之合成(4)

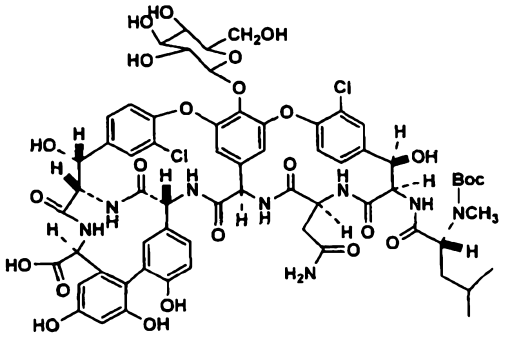


(4)

利用與製備化合物(1)相似之步驟，並以伊瑞黴素(eremomycin)取代萬古黴素，以製備化合物(4)。

實施例5

化合物(5)之合成

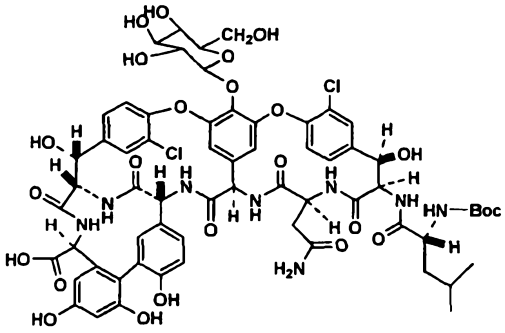


(5)

使化合物(1) (5.0 g, 3.72 mmol)溶於THF/H_2O (35 ml/35 ml)。接著加入TEA (0.77 ml, 5.58 mmol)。將反應混合物冷卻至15°C接著緩慢加入$(Boc)_2O$ (0.89 g, 4.08 mmol)。加入後，在15°C中攪拌此反應混合物7小時。以逆相層析管(reverse phase column，MeCN:H_2O=1:5-3:10)純化濃縮後所得之初步生成物。得3 g之化合物(5)白色固體(產量=60%)。

實施例6

化合物(6)之合成

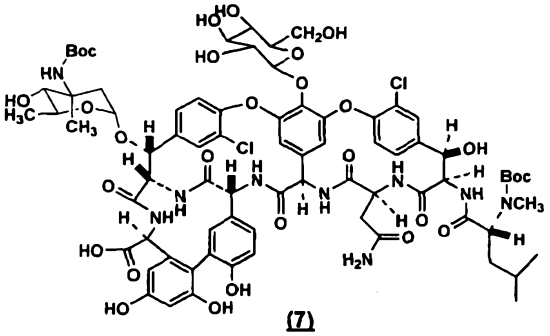


(6)

利用與製備化合物(5)相似之步驟，並以化合物(2)取代化合物(1)，以製備化合物(6)。

實施例7

化合物(7)之合成

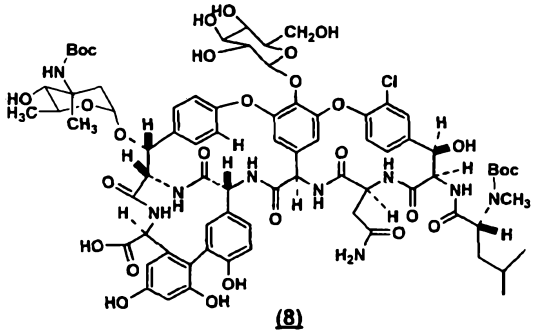


(7)

利用與製備化合物(5)相似之步驟，並以化合物(3)取代化合物(1)，以製備化合物(7)。

實施例8

化合物(8)之合成

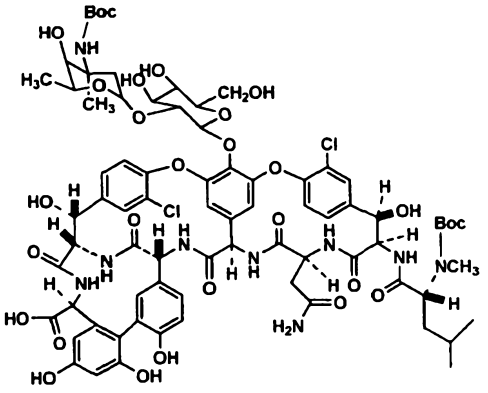


(8)

利用與製備化合物(5)相似之步驟，並以化合物(4)取代化合物(1)，以製備化合物(8)。

實施例9

化合物(9)之合成

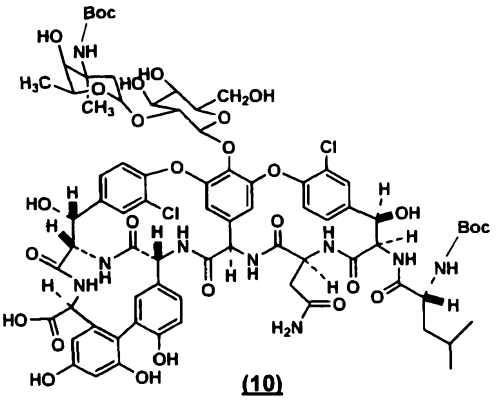


(9)

利用與製備化合物(5)相似之步驟，並以萬古黴素取代化合物(1)，以製備化合物(9)。

實施例10

化合物(10)之合成

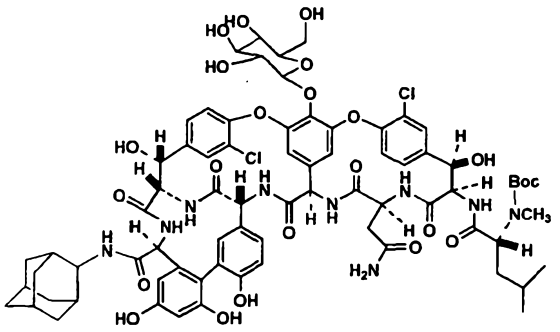


(10)

利用與製備化合物(5)相似之步驟，並以去甲萬古黴素取代化合物(1)，以製備化合物(10)。

實施例11

化合物(11)之合成

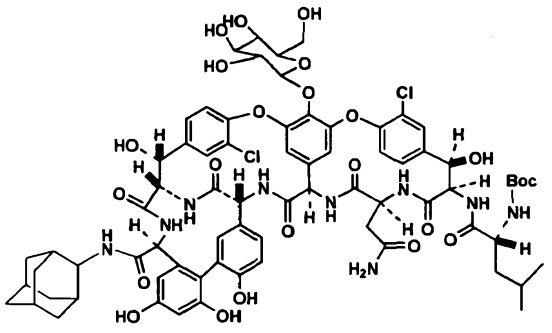


(11)

使化合物(5) (1 g, 0.712 mmol)及2-金剛烷胺鹽酸鹽(2-adamantylamine hydrochloride) (0.4 g, 2.1 mmol)溶於無水DMSO (12 ml)。在此溶液中加入DIEA以將反應混合物的pH值調至8。接著在DIEA存在下加入HATU (0.3 g, 0.789 mmol)。繼續攪拌約1小時，以TLC追蹤反應進展。將所得之混合物加入120 ml水中並過濾。以水沖洗濾得的物質兩次並使之在真空中乾燥。以正相矽膠柱(normal phase silica column，MeOH：CH_2Cl_2=1:7-1:3)純化，得化合物(11)之白色固體(850 mg, 產量=77%)。

實施例12

化合物(12)之合成

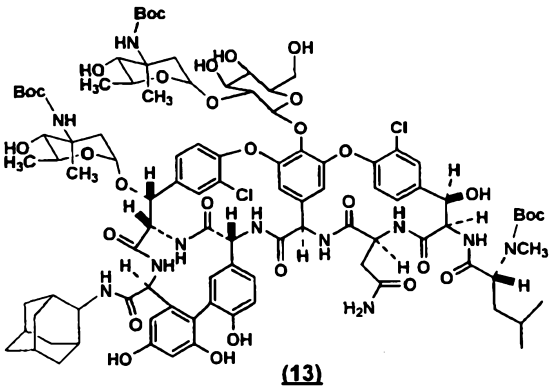


(12)

利用與製備化合物(11)相似之步驟，並以化合物(6)取代化合物(5)，以製備化合物(12)。

實施例13

化合物(13)之合成

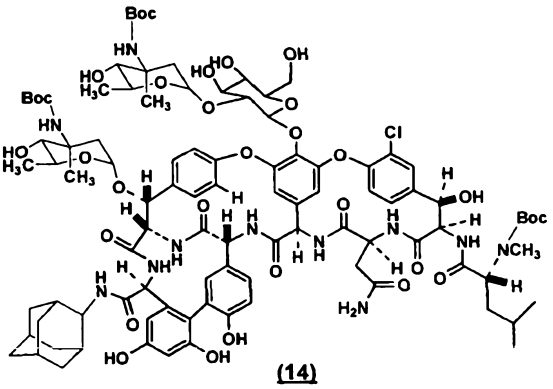


(13)

利用與製備化合物(11)相似之步驟，並以化合物(7)取代化合物(5)，以製備化合物(13)。

實施例14

化合物(14)之合成

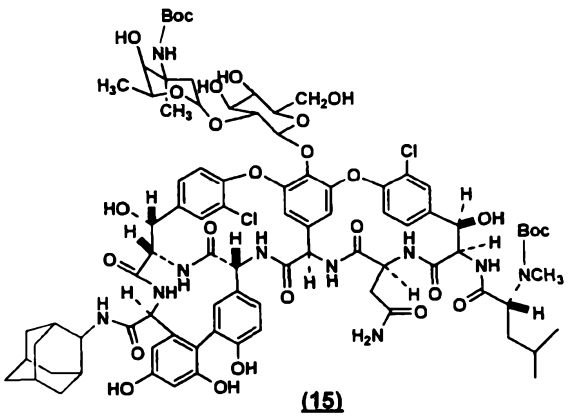


(14)

利用與製備化合物(11)相似之步驟，並以化合物(8)取代化合物(5)，以製備化合物(14)。

實施例15

化合物(15)之合成

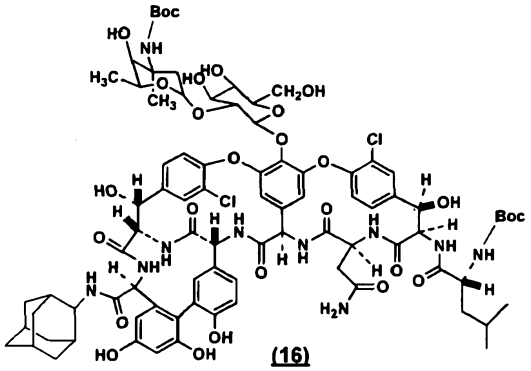


(15)

利用與製備化合物(11)相似之步驟，並以化合物(9)取代化合物(5)，以製備化合物(15)。

實施例16

化合物(16)之合成

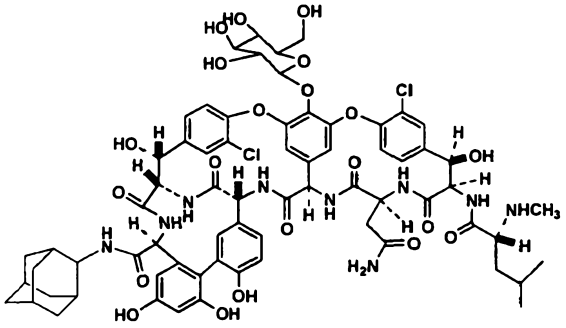


(16)

利用與製備化合物(11)相似之步驟，並以化合物(10)取代化合物(5)，以製備化合物(16)。

實施例17

化合物(17)之合成



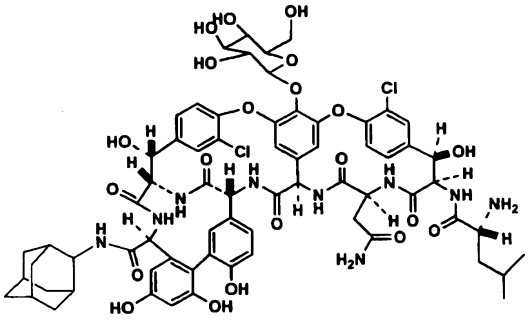
(17)

在一化合物(11) (380 mg)於CH_2Cl_2 (4 ml)之0°C懸浮物中，逐滴加入TFA (0.5 ml)。於0°C攪拌此反應混合物1小時接著在室溫中再攪拌1小時。以HPLC追蹤反應直到分析顯示沒有起始反應物存在為止。加入乙醚(30 ml)，收集形成之固體並以乙醚沖洗兩次。使所得之白色固體乾燥並以製備型高效液相層析(preparative HPLC)純化以產生化合物

(17)之TFA鹽。

實施例18

化合物(18)之合成

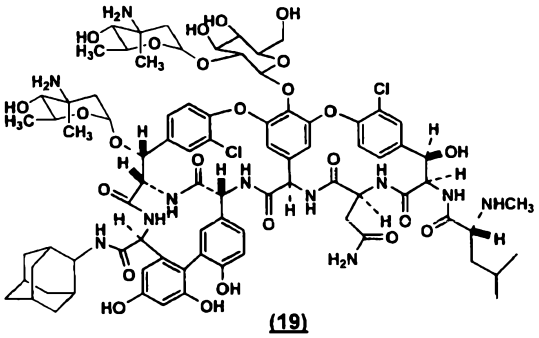


(18)

利用與製備化合物(17)相似之步驟，並以化合物(12)取代化合物(11)，以製備化合物(18)之TFA鹽。

實施例19

化合物(19)之合成

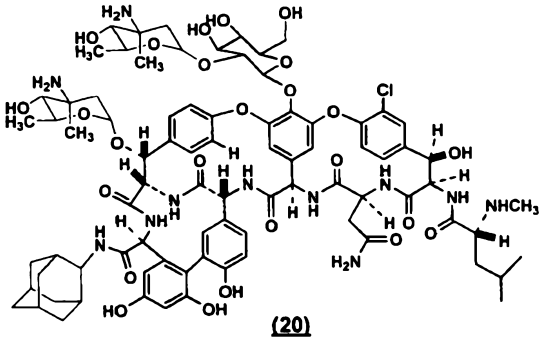


(19)

利用與製備化合物(17)相似之步驟，並以化合物(13)取代化合物(11)，以製備化合物(19)之TFA鹽。

實施例20

化合物(20)之合成

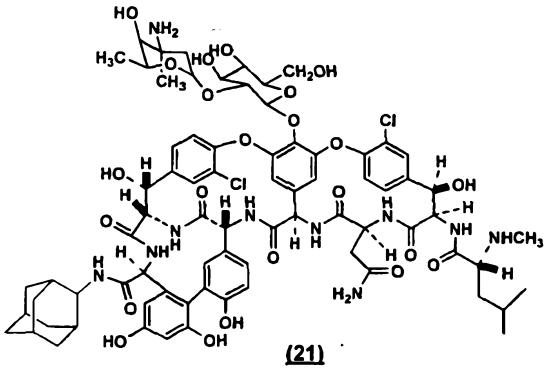


(20)

利用與製備化合物(17)相似之步驟，並以化合物(14)取代化合物(11)，以製備化合物(20)之TFA鹽。

實施例21

化合物(21)之合成

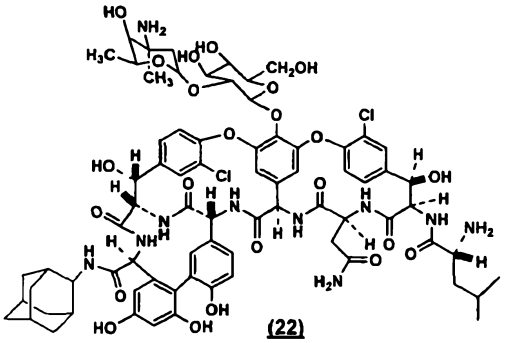


(21)

利用與製備化合物(17)相似之步驟，並以化合物(15)取代化合物(11)，以製備化合物(21)之TFA鹽。

實施例22

化合物(22)之合成

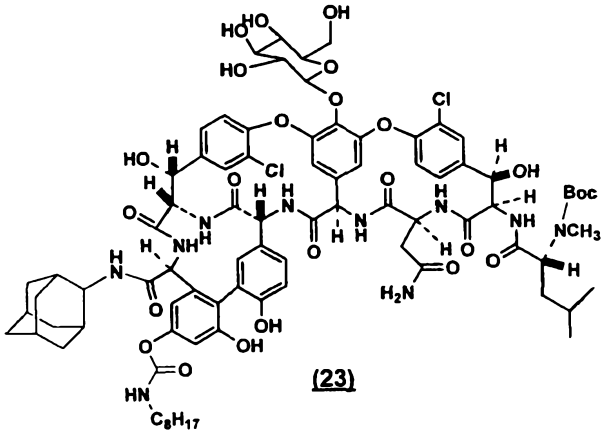


(22)

利用與製備化合物(17)相似之步驟，並以化合物(16)取代化合物(11)，以製備化合物(22)之TFA鹽。

實施例23

化合物(23)或酚醛類位向異構物(phenolic regioisomer)之合成

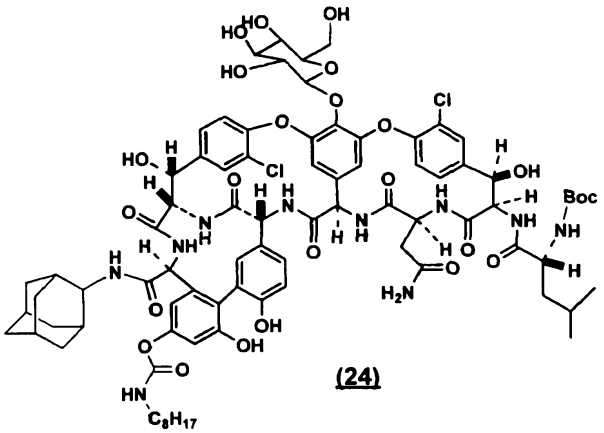


(23)

在室溫的化合物**(11)** (1.0 g, 0.65 mmol)及DMAP (0.25 g, 2.0 mmol)的乾二甲基甲醯胺(dry DMF，15 ml)溶液中，緩慢加入$C_8H_{17}NCO$ (0.20 g, 1.30 mmol)。在室溫中攪拌15小時候，在乙醚中沉澱此反應混合物，以水沖洗所得固體並加以收集，得化合物**(23)**或其酚醛類位向異構物(phenolic regioisomer) (1.0 g，產量91%)之白色固體。

實施例24

化合物(24)或酚醛類位向異構物之合成

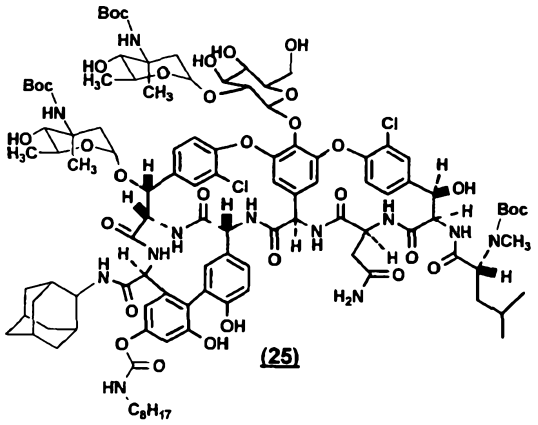


(24)

利用與製備化合物**(23)**相似之步驟，並以化合物**(12)**取代化合物**(11)**，以製備化合物**(24)**或其酚醛類位向異構物。

實施例25

化合物(25)或酚醛類位向異構物之合成

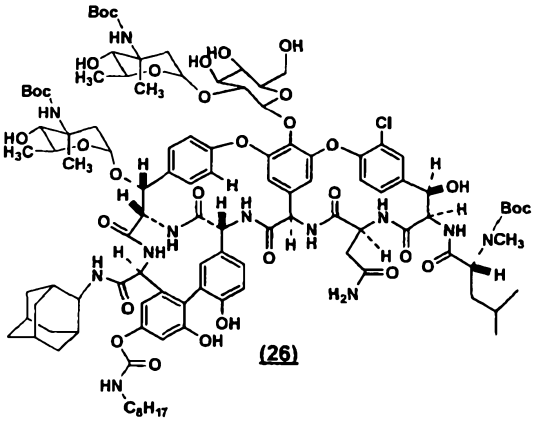


(25)

利用與製備化合物(23)相似之步驟，並以化合物(13)取代化合物(11)，以製備化合物(25)或其酚醛類位向異構物。

實施例26

化合物(26)或酚醛類位向異構物之合成

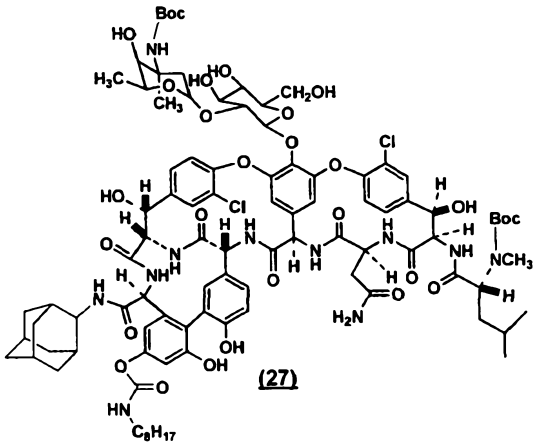


(26)

利用與製備化合物(23)相似之步驟，並以化合物(14)取代化合物(11)，以製備化合物(26)或其酚醛類位向異構物。

實施例27

化合物(27)或酚醛類位向異構物之合成

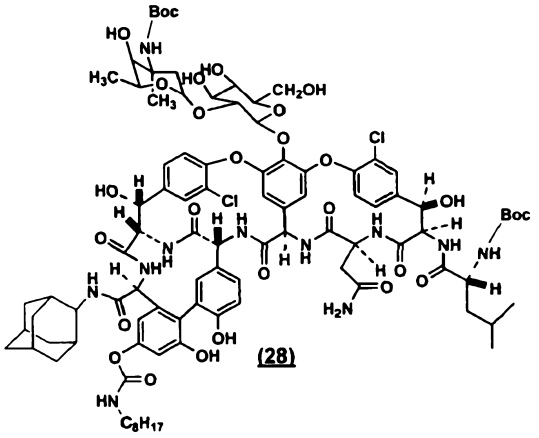


(27)

利用與製備化合物(23)相似之步驟，並以化合物(15)取代化合物(11)，以製備化合物(27)或其酚醛類位向異構物。

實施例28

化合物(28)或酚醛類位向異構物之合成

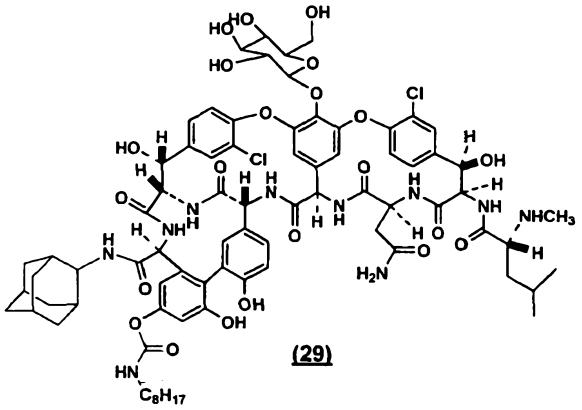


(28)

利用與製備化合物(23)相似之步驟，並以化合物(16)取代化合物(11)，以製備化合物(28)或其酚醛類位向異構物。

實施例29

化合物(29)或酚醛類位向異構物之合成

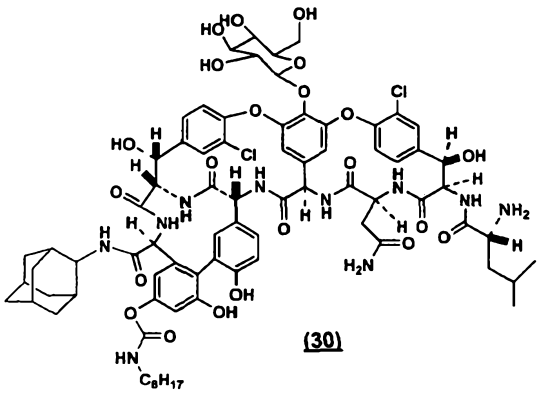


(29)

在一化合物(23) (1.0 g, 0.58 mmol)於CH_2Cl_2 (16 ml)之0°C懸浮物中，逐滴加入TFA (4 ml)。在0°C中攪拌此反應混合物1小時。加入乙醚(80 ml)，收集形成之固體並以乙醚沖洗3次。乾燥所得之白色固體並以製備型高效液相層析(preparative HPLC)純化以產生化合物(29)或其酚醛類位向異構物之TFA鹽(150 mg, 15%)白色固體。製備型高效液相層析條件為：洗提液：65/35之MeCN/H_2O (含0.1% TFA)；流速：10 ml/min；管柱尺寸：250*22 mm；停留時間(retention time)：約10分鐘。

實施例30

化合物(30)或酚醛類位向異構物之合成



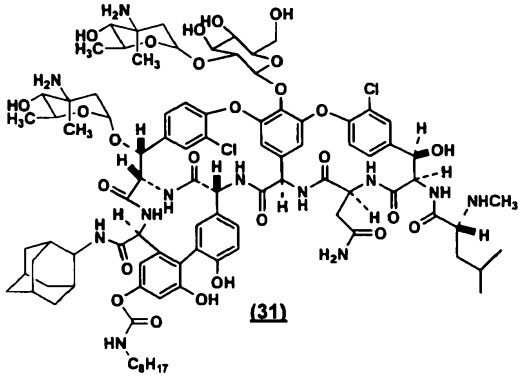
(30)

利用與製備化合物(29)相似之步驟，並以化合物(24)取代化合物(23)，以製備化合物(30)或其酚醛類位向異構物

之TFA鹽。

實施例31

化合物(31)或酚醛類位向異構物之合成

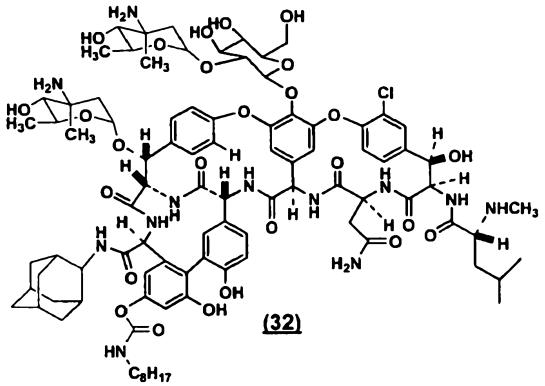


(31)

利用與製備化合物(29)相似之步驟，並以化合物(25)取代化合物(23)，以製備化合物(31)或其酚醛類位向異構物之TFA鹽。

實施例32

化合物(32)或酚醛類位向異構物之合成

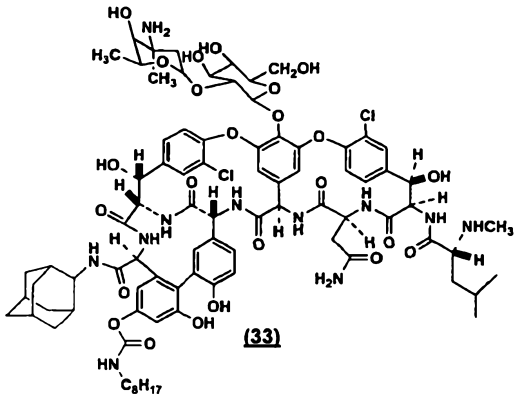


(32)

利用與製備化合物(29)相似之步驟，並以化合物(26)取代化合物(23)，以製備化合物(32)或其酚醛類位向異構物之TFA鹽。

實施例33

化合物(33)或酚醛類位向異構物之合成

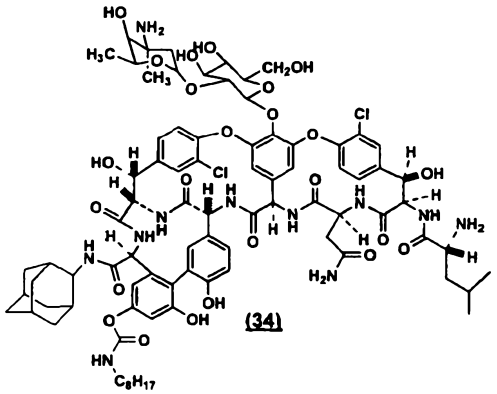


(33)

利用與製備化合物(29)相似之步驟，並以化合物(27)取代化合物(23)，以製備化合物(33)或其酚醛類位向異構物之TFA鹽。

實施例34

化合物(34)或酚醛類位向異構物之合成

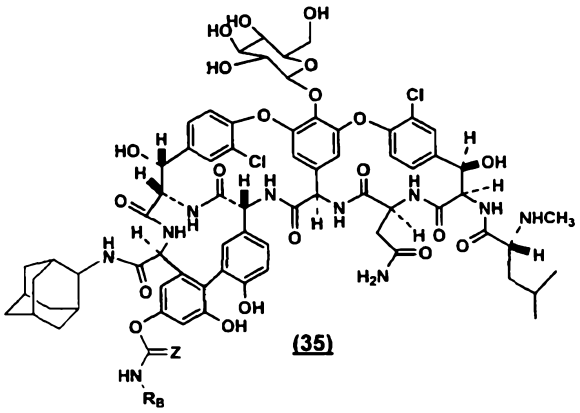


(34)

利用與製備化合物(29)相似之步驟，並以化合物(28)取代化合物(23)，以製備化合物(34)或其酚醛類位向異構物之TFA鹽。

實施例35

化合物(35)或酚醛類位向異構物之合成

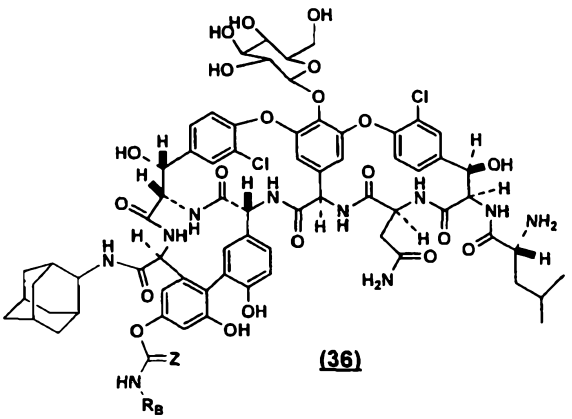


(35)

利用與製備化合物(23)相似之步驟，且使化合物(11)與適當的異氰酸酯(isocyanate)或硫代異氰酸酯(thioisocyanate)(R_B-NCO或R_B-NCS)反應，所得產物以如實施例29所述之步驟處理，接著與TFA反應，產生化合物(35)或其酚醛類位向異構物之TFA鹽，其中Z為O或S且R_B為低碳數烷基、具取代之低碳數烷基、苯基(phenyl)、吡啶基(pyridyl)、具取代之芳香基、或具取代之雜芳香基。

實施例36

化合物(36)或酚醛類位向異構物之合成



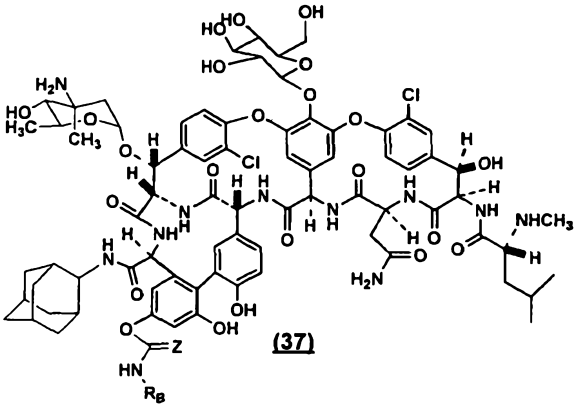
(36)

利用與製備化合物(23)相似之步驟，且使化合物(12)與適當的異氰酸酯(isocyanate)或硫代異氰酸酯(thioisocyanate)(R_B-NCO或R_B-NCS)反應，所得產物以如實施例29所述之步驟處理，接著與TFA反應，產生化合物(36)或其酚醛類

位向異構物之TFA鹽，其中Z為O或S且R_B為低碳數烷基、具取代之低碳數烷基、苯基(phenyl)、吡啶基(pyridyl)、具取代之芳香基、或具取代之雜芳香基。

實施例37

化合物(37)或酚醛類位向異構物之合成

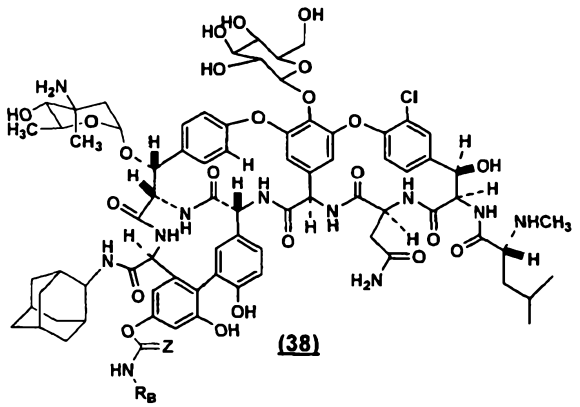


(37)

利用與製備化合物(23)相似之步驟，且使化合物(13)與適當的異氰酸酯(isocyanate)或硫代異氰酸酯(thioisocyanate)(R_B-NCO或R_B-NCS)反應，所得產物以如實施例29所述之步驟處理，接著與TFA反應，產生化合物(37)或其酚醛類位向異構物之TFA鹽，其中Z為O或S且R_B為低碳數烷基、具取代之低碳數烷基、苯基(phenyl)、吡啶基(pyridyl)、具取代之芳香基、或具取代之雜芳香基。

實施例38

化合物(38)或酚醛類位向異構物之合成

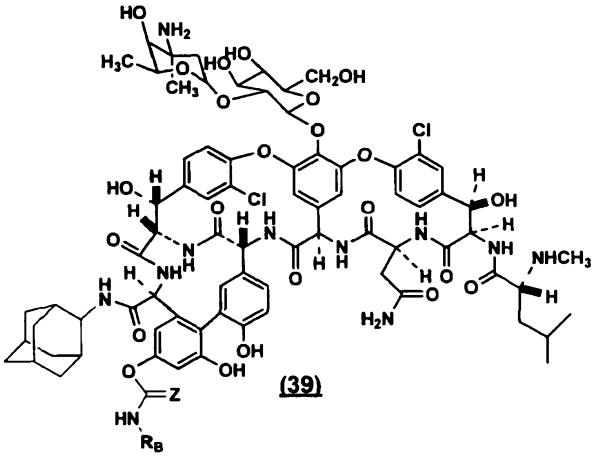


(38)

利用與製備化合物(23)相似之步驟，且使化合物(14)與適當的異氰酸酯(isocyanate)或硫代異氰酸酯(thioisocyanate)(R_B-NCO或R_B-NCS)反應，所得產物以如實施例29所述之步驟處理，接著與TFA反應，產生化合物(38)或其酚醛類位向異構物之TFA鹽，其中Z為O或S且R_B為低碳數烷基、具取代之低碳數烷基、苯基(phenyl)、吡啶基(pyridyl)、具取代之芳香基、或具取代之雜芳香基。

實施例39

化合物(39)或酚醛類位向異構物之合成

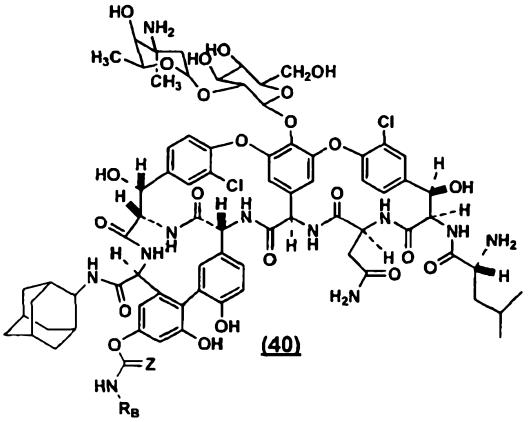


(39)

利用與製備化合物(23)相似之步驟，且使化合物(15)與適當的異氰酸酯(isocyanate)或硫代異氰酸酯(thioisocyanate)(R_B-NCO或R_B-NCS)反應，所得產物以如實施例29所述之步驟處理，接著與TFA反應，產生化合物(39)或其酚醛類位向異構物之TFA鹽，其中Z為O或S且R_B為低碳數烷基、具取代之低碳數烷基、苯基(phenyl)、吡啶基(pyridyl)、具取代之芳香基、或具取代之雜芳香基。

實施例40

化合物(40)或酚醛類位向異構物之合成

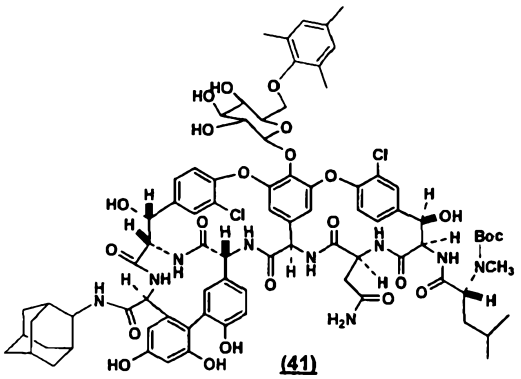


(40)

利用與製備化合物(23)相似之步驟，且使化合物(16)與適當的異氰酸酯(isocyanate)或硫代異氰酸酯(thioisocyanate)(R_B-NCO或R_B-NCS)反應，所得產物以如實施例29所述之步驟處理，接著與TFA反應，產生化合物(40)或其酚醛類位向異構物之TFA鹽，其中Z為O或S且R_B為低碳數烷基、具取代之低碳數烷基、苯基(phenyl)、吡啶基(pyridyl)、具取代之芳香基、或具取代之雜芳香基。

實施例41

化合物(41)之合成



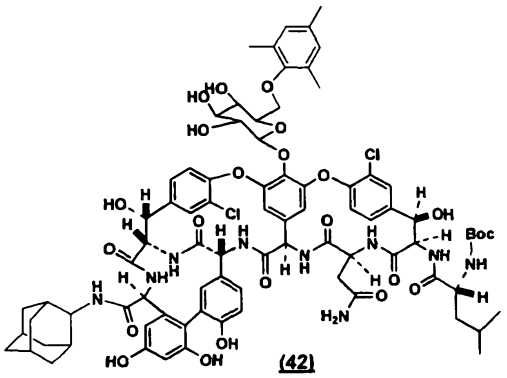
(41)

使化合物(11) (1 g, 0.649 mmol)與甲苯共沸(azeotroped)3次，並溶於無水吡啶(anhydrous pyridine)。將溶於1 ml無水吡啶之三甲基苯磺醯氯(mesitylenesulfonyl chloride) (426 mg, 1.95 mmol)於0°C中逐滴加入此溶液，持續攪拌此

混合物2小時。將此反應混合物倒入水中並過濾。以閃光正相管柱(flashing normal phase column，MeOH/DCM=1/10~1/5)純化，獲得化合物(**41**)白色固體(500 mg, 產量=50%)。LC-MS (ESI)：1620(M^++1-Boc)。

實施例42

化合物(**42**)之合成

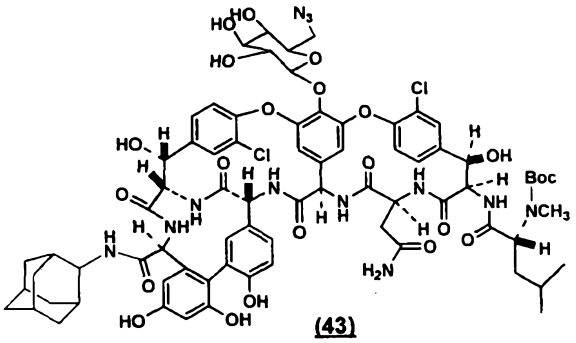


(42)

利用與製備化合物(**41**)相似之步驟，並以化合物(**12**)取代化合物(**11**)，以製備化合物(**42**)。

實施例43

化合物(**43**)之合成



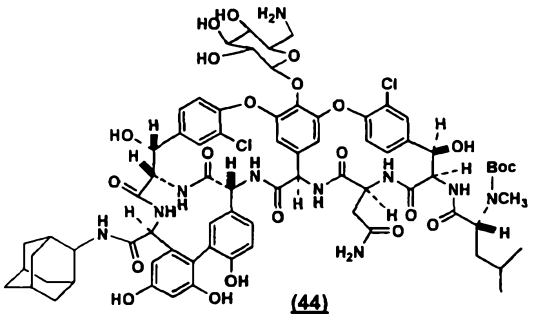
(43)

將一化合物(**41**) (1 g, 0.581 mmol)與疊氮化鈉(sodium azide，377 mg, 5.81 mmol, 10 eq)之無水DMF溶液隔夜加熱至70°C。使此反應混合物冷卻並加水。過濾出固體、以水沖洗，並以閃光正相管柱(flashing normal phase

column，MeOH/DCM=1/12~1/9)純化，獲得化合物(**43**)之淡黃色固體(500 mg, 產量=50%)。LC-MS (ESI)：1463 (M^++1-Boc)。

實施例44

化合物(**44**)之合成

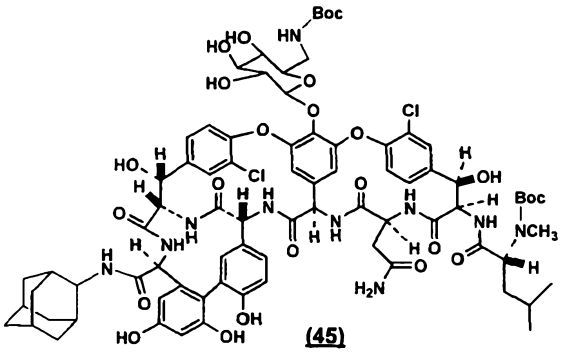


(44)

在一含有數滴水的化合物(**43**) (1 g, 0.639 mmol) 5 ml THF溶液中，加入n-Bu_3P (905 mg, 4.47 mmol)。將此混合物加熱至沸騰一個晚上，冷卻至室溫，再倒入水中。過濾出固體物，以水沖洗，並以閃光正相管柱(flashing reverse phase column，MeCN/H_2O=1/9~1/3)純化，產出化合物(**44**)之淡黃色固體(100 mg, 產量=10%)。LC-MS (ESI)：1537(M^++1)。

實施例45

化合物之合成(**45**)



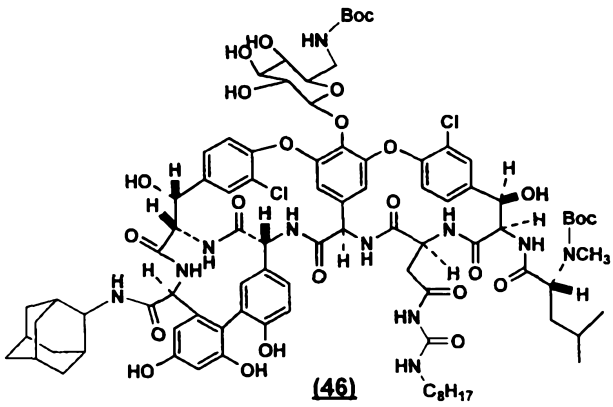
(45)

在一含有十滴水的化合物(**44**) (380 mg)之2 ml THF溶液

中，加入二碳酸二叔丁酯(di-tert butyl dicarbonate) (1.05 eq)及TEA (2.0 eq)。於室溫中攪拌此混合物5小時。以HPLC-MS確認反應完成。將溶劑蒸發並以製備型液相層析儀(prep-HPLC)純化，得化合物(**45**)。

實施例46

化合物(46)之合成

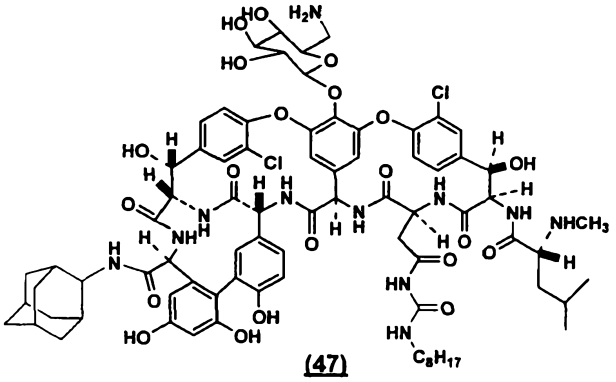


(46)

使化合物(**45**) (100 mg)與甲苯共沸(azeotroped) 3次。接著溶於1 ml dry DMF。在氬氣環境中的冰浴下，加入DBU (3.0當量)之1 ml dry DMF溶液，接著加入異氰酸酯$C_8H_{17}NCO$ (2.0當量)之1 ml DMF溶液。於室溫中攪拌此混合物一夜。以HPLC-MS確認反應完全。加入水以停止反應，並過濾。以水清洗濾出物質3次。以製備型HPLC (preparative HPLC)純化初步產生之化合物製備型HPLC (preparative HPLC)，得化合物(**46**)。

實施例47

化合物(47)之合成

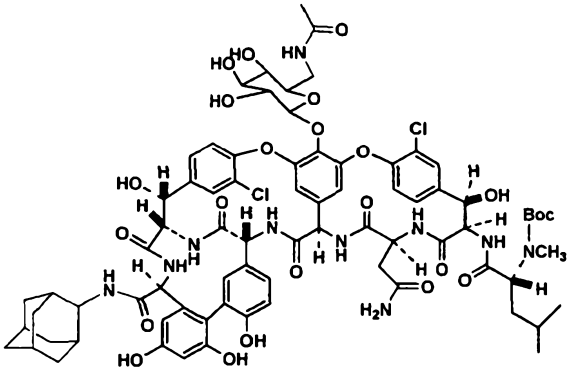


(47)

在一冰浴中攪拌化合物(46)之2 ml TEA/DCM (1/1)溶液1小時。以HPLC-MS確認反應完全。在0°C減壓環境中移除溶劑。以乙醚沖洗殘餘物並過濾串化合物(47)之TFA鹽。

實施例48

化合物(48)之合成

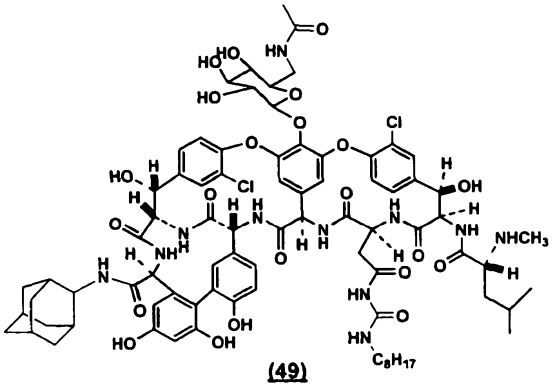


(48)

於室溫、氮氣環境中，在一化合物(44) (0.10 mmol)及吡啶(pyridine) (24 mg, 0.30 mmol)於dry DMF (0.5 ml)之混合物中，加入乙醯氯(acetyl chloride) (8 mg, 0.10 mmol)之dry DMF (0.5 ml)溶液。在室溫中攪拌1小時候，以乙醚沉澱此反應混合物，以乙醚沖洗所得固體，得化合物(48)。

實施例49

化合物(49)之合成

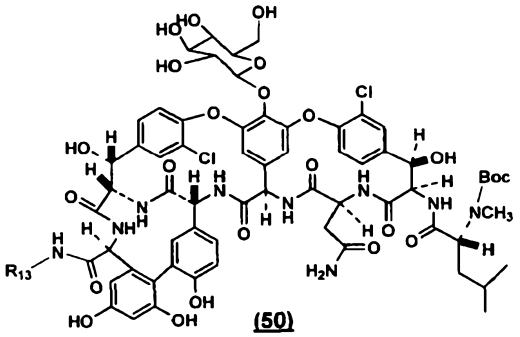


(49)

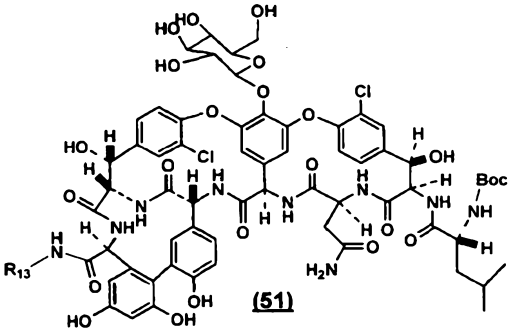
利用與製備化合物(29)相似之步驟，並以化合物(48)取代化合物(23)，以製備化合物(49)。

實施例50

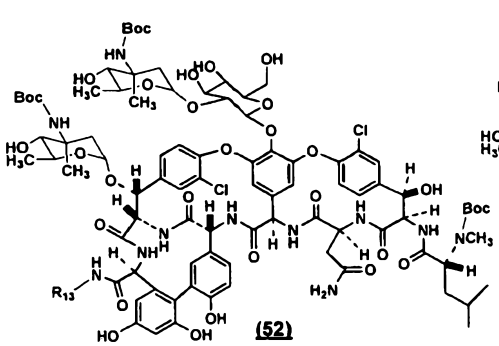
甲醯胺糖肽(carboxamide glycopeptides)衍生物(50-55)之合成



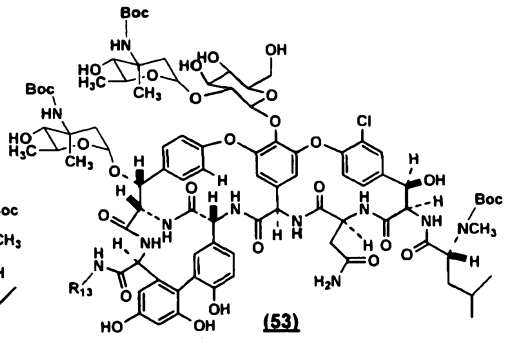
(50)



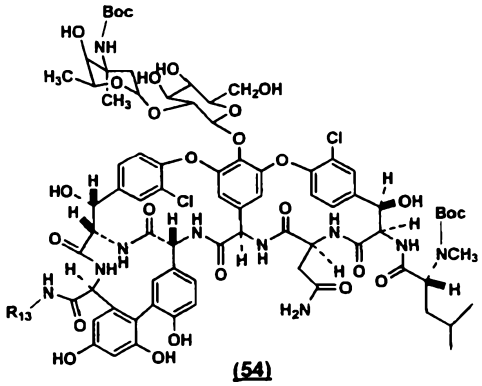
(51)



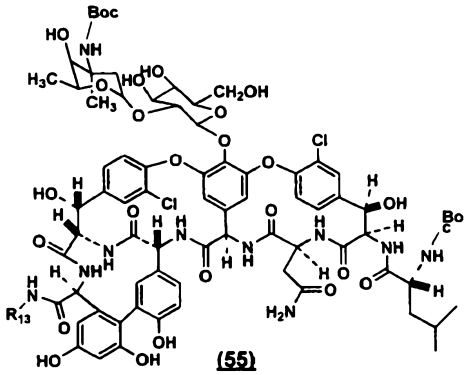
(52)



(53)



(54)

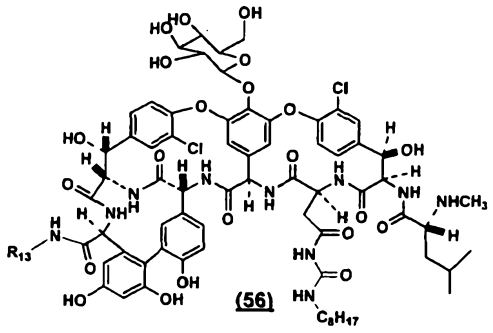


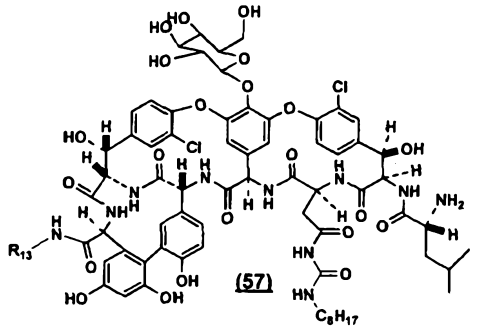
(55)

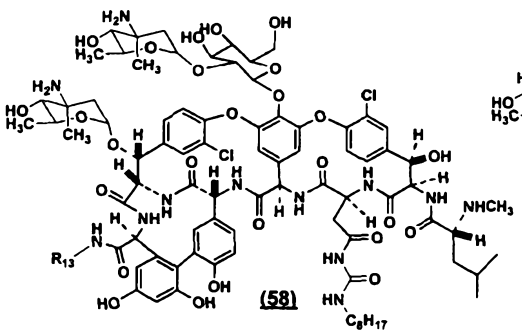
利用與製備化合物(11-16)相似之步驟，並以R_{13}-NH_2鹽酸(R_{13}-NH_2 hydrochloride)取代2-金剛烷胺鹽酸鹽(2-adamantylamine hydrochloride)，並與化合物(5-10)反應，製備具有如本文定義之R_{13}的化合物(50-55)。

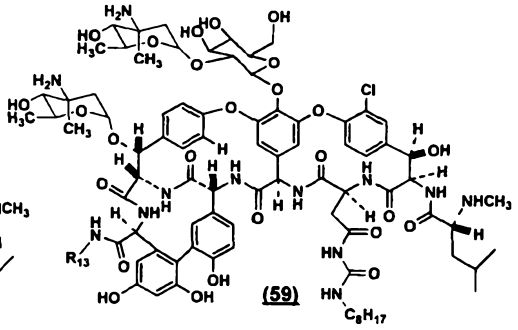
實施例51

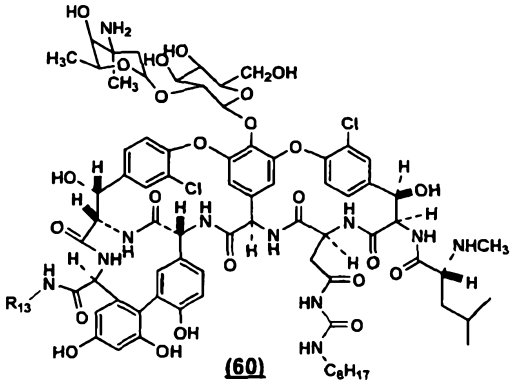
甲醯胺糖肽衍生物(56-61)之合成

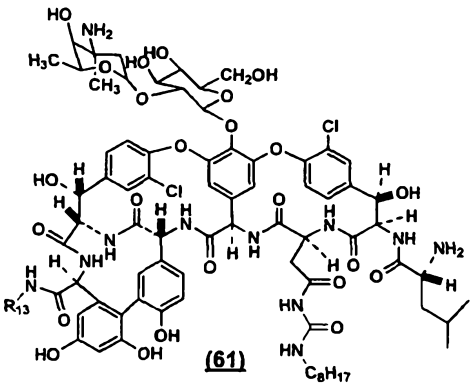

(56)


(57)


(58)


(59)

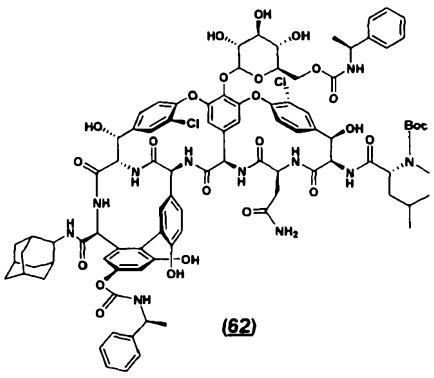

(60)


(61)

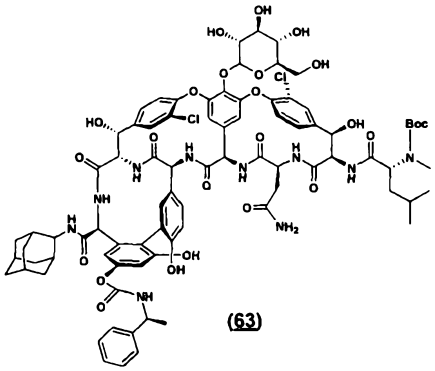
在實施例46之步驟之後，接下來以如實施例47之方式將保護基移除，即從化合物(50-55)製備化合物(56-61)，其具有如本文定義之R_{13}。

實施例52

化合物(62 & 63)或酚醛類位向異構物之合成



(62)

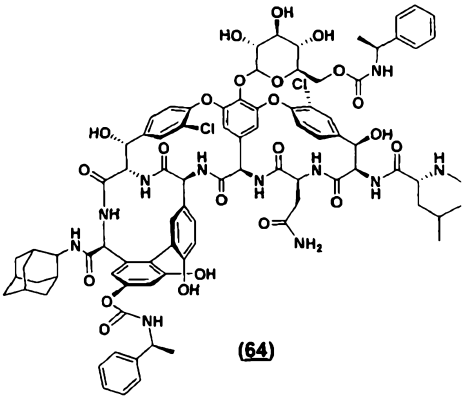


(63)

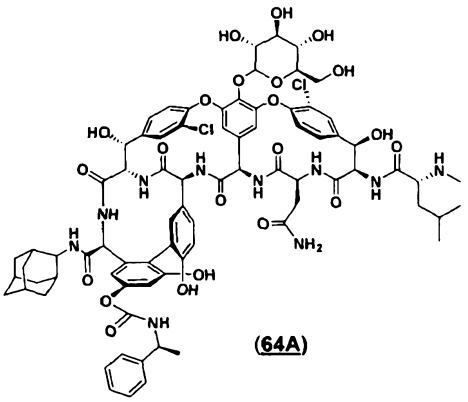
利用與製備化合物(23)相似之步驟，並以(1-異氰酸)苯((1-isocyanatoethyl)benzene)取代$C_8H_{17}NCO$，製備化合物(62)及化合物(63)或其酚醛類位向異構物。

實施例53

化合物(64 & 64A)或酚醛類位向異構物之合成



(64)

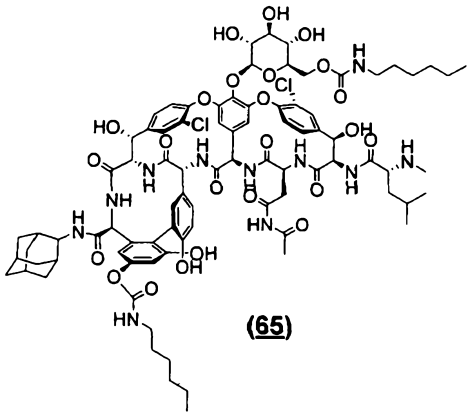


(64A)

利用與製備化合物(29)相似之步驟，並以化合物(62 & 63)之混合物取代化合物(23)，製備化合物(64 & 64A)或其酚醛類位向異構物之TFA鹽。

實施例54

化合物(65)或酚醛類位向異構物之合成

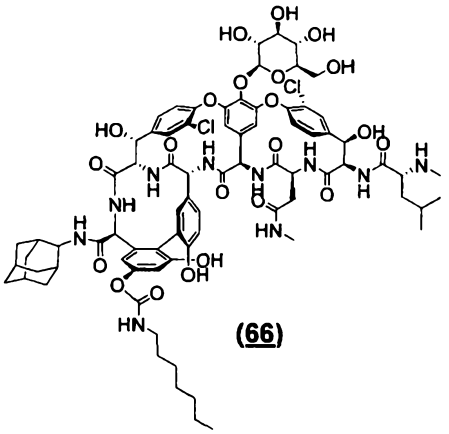


(65)

利用與製備化合物(**23**) (實施例23)相似之步驟，並以試劑$C_6H_{13}NCO$取代$C_8H_{17}NCO$，製備氮保護之Boc-65。接下來以TFA經由如製備化合物(29) (實施例29)之方法處理，達到Boc-65去保護基，得化合物(**65**)或其酚醛類位向異構物之TFA鹽。

實施例55

化合物(**66**)或酚醛類位向異構物之合成

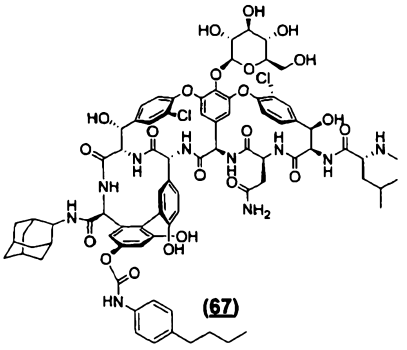


(66)

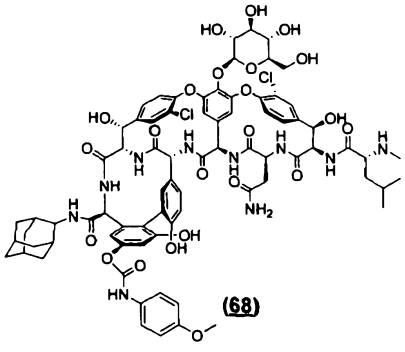
利用與製備化合物(**65**) (實施例54)相似之步驟，並以試劑$C_7H_{15}NCO$取代試劑$C_6H_{13}NCO$，製備化合物(**66**)或其酚醛類位向異構物之TFA鹽。

實施例56

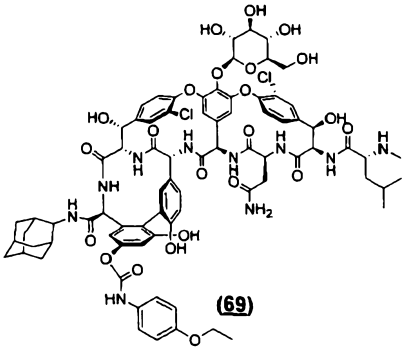
化合物(**67**)、(**68**)、(**69**)、(**70**)及(**71**)或酚醛類位向異構物之合成



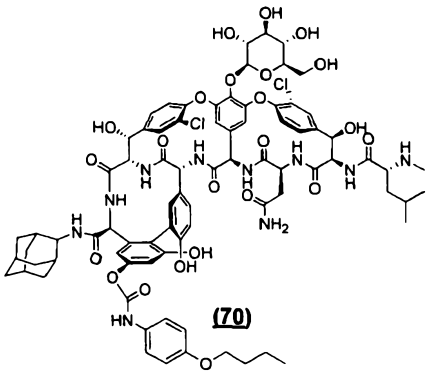
(67)



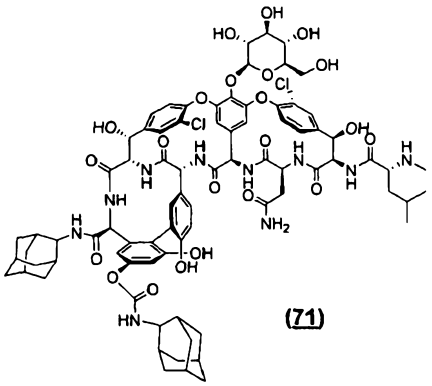
(68)



(69)



(70)

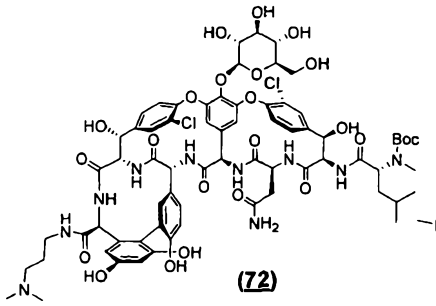


(71)

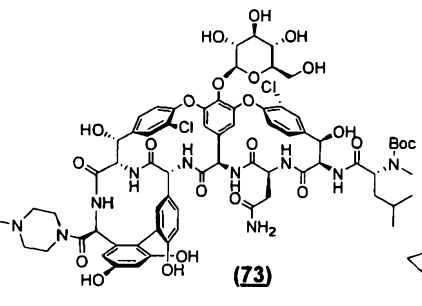
利用與製備化合物(**65**)(實施例54)相似之步驟，並分別以試劑1-丁基-4-苯基異氰酸酯(1-butyl-4-isocyanatobenzene)、1-甲氧基-4-苯基異氰酸酯(1-methoxy-4- isocyanatobenzene)、1-乙氧基-4-苯基異氰酸酯(1-ethoxy-4- isocyanatobenzene)、1-丁氧基-4-苯基異氰酸酯(1-butoxy-4- isocyanatobenzene)及金剛烷異氰酸酯(2-adamantyl isocyanate)取代試劑$C_6H_{13}NCO$，分別製備化合物(**67**)、(**68**)、(**69**)、(**70**)及(**71**)，或其酚醛類位向異構物之TFA鹽。LC-MS (M^+ + 1)：化合物(**67**)：1613.5；化合物(**68**)：1587.5；化合物(**69**)：1601.5；化合物(**70**)：1629.5；化合物(**71**)：1615.6。

實施例57

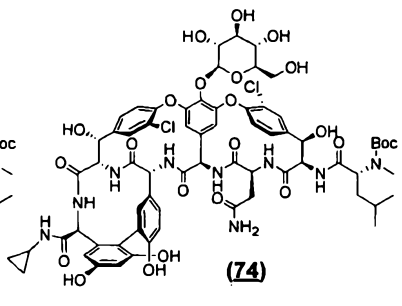
化合物(**72**)、(**73**)、(**74**)、(**75**)、(**76**)及(**77**)之合成



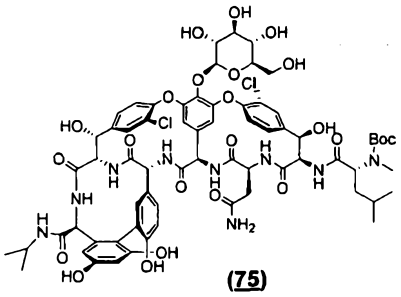
(72)



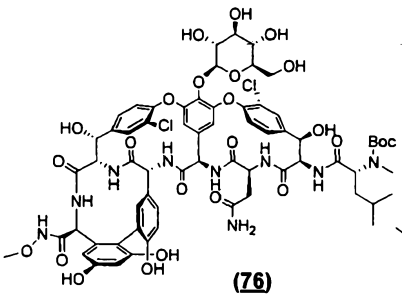
(73)



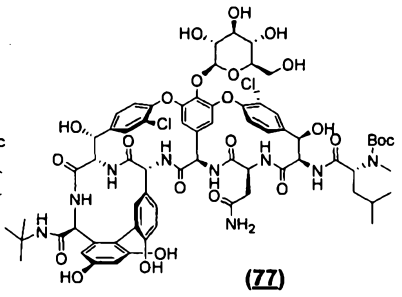
(74)



(75)



(76)

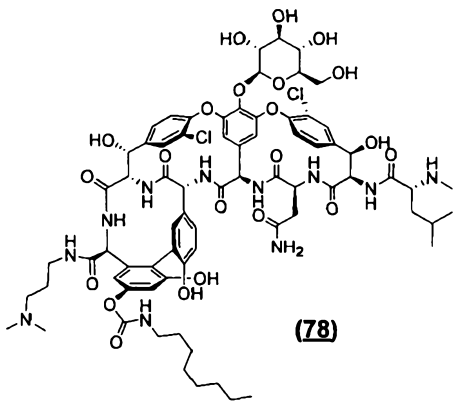


(77)

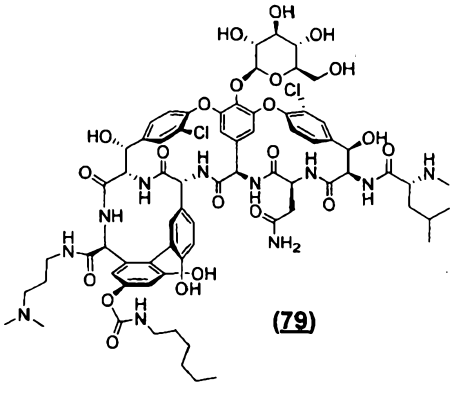
利用與製備化合物(**11**) (實施例11)相似之步驟，並分別以試劑N^1、N^1-二甲基丙烷-1,3-二胺(N^1-dimethylpropane-1,3-diamine)、1-基哌嗪(1-methylpiperazine)、環丙胺(cyclopropanamine)、丙烷-2-胺基(propan-2-amine)、O-甲基羥胺(O-methylhydroxylamine)及2-甲基丙-2-胺基(2-methylpropan-2-amine)取代試劑2-金剛烷胺(2-adamantylamine)，各別製備化合物(**72**)、(**73**)、(**74**)、(**75**)、(**76**)及(**77**)。

實施例58

化合物(78)及(79)或酚醛類位向異構物之合成



(78)



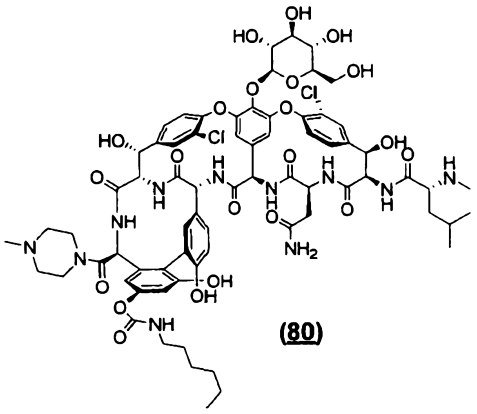
(79)

利用與製備化合物(**23**) (實施例23)相似之步驟，並以試

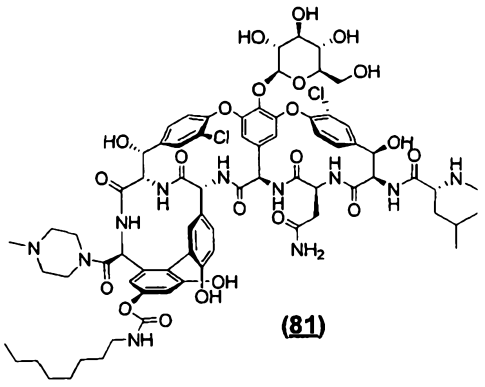
劑化合物(**92**)取代試劑化合物(**11**)，並以各類異氰酸酯(isocyanate)取代異氰酸酯$C_8H_{17}NCO$，製備氮保護醯脲(acylureas)。後續以TFA經由如製備化合物(29)(實施例29)之方法處理，達到醯胺(acylamides)去保護基，得化合物(**98**)及(**99**)或其酚醛類位向異構物之TFA鹽。LC-MS (M^+ + 1)：化合物(**98**)：1544.6；化合物(**99**)：1516.5。

實施例59

化合物(80)及(81)或酚醛類位向異構物之合成



(**80**)

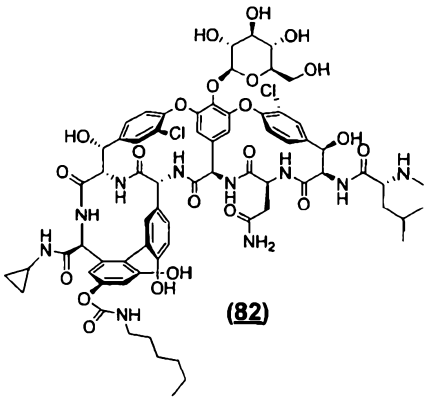


(**81**)

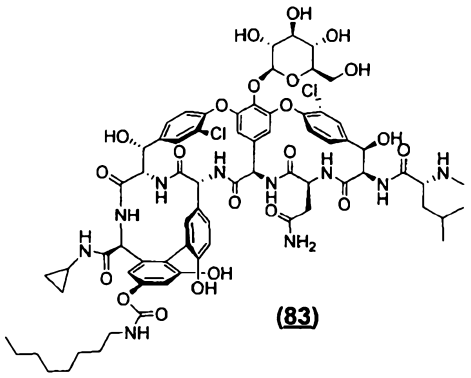
利用與製備化合物(**23**)(實施例23)相似之步驟，並以試劑化合物(**73**)取代試劑化合物(**11**)，並以各類異氰酸酯(isocyanate)取代異氰酸酯$C_8H_{17}NCO$，製備氮保護醯脲(acylureas)。後續以TFA經由如製備化合物(29)(實施例29)之方法處理，達到醯胺(acylamides)去保護基，製備化合物(**80**)及(**81**)或其酚醛類位向異構物之TFA鹽。LC-MS (M^+ + 1)：化合物(**80**)：1514.5；化合物(**81**)：1542.5。

實施例60

化合物(82)及(83)或酚醛類位向異構物之合成



(82)

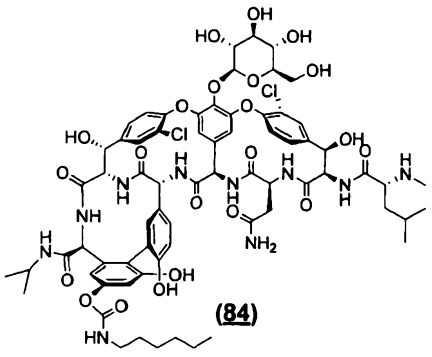


(83)

利用與製備化合物(23) (實施例23)相似之步驟，並以試劑化合物(74)取代試劑化合物(11)，並以各類異氰酸酯(isocyanate)取代異氰酸酯$C_8H_{17}NCO$，製備氮保護醯脲(acylureas)。後續以TFA經由如製備化合物(29) (實施例29)之方法處理，達到醯胺(acylamides)去保護基，製備化合物(82)及(83)或其酚醛類位向異構物之TFA鹽。LC-MS (M^+ + 1)：化合物(82)：1471.5；化合物(83)：1499.5。

實施例61

化合物(84)或酚醛類位向異構物之合成



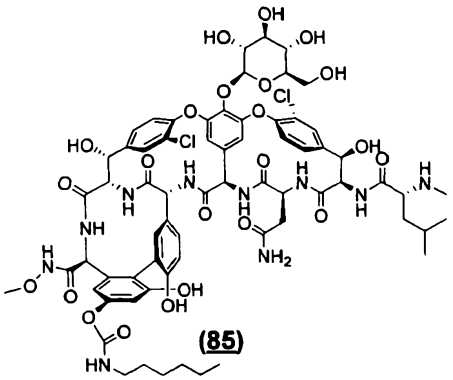
(84)

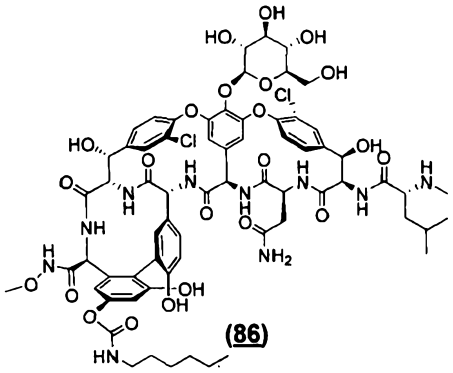
利用與製備化合物(23) (實施例23)相似之步驟，並以試劑化合物(75)取代試劑化合物(11)，並以$C_6H_{13}NCO$取代異氰酸酯$C_8H_{17}NCO$，製備氮保護醯脲(acylureas)。後續以TFA經由如製備化合物(29) (實施例29)之方法處理，達到醯胺(acylamides)去保護基，製備化合物(84)或其酚醛類位

向異構物之TFA鹽。LC-MS ($M^+ + 1$)：1473.5。

實施例62

化合物(85)及(86)或酚醛類位向異構物之合成

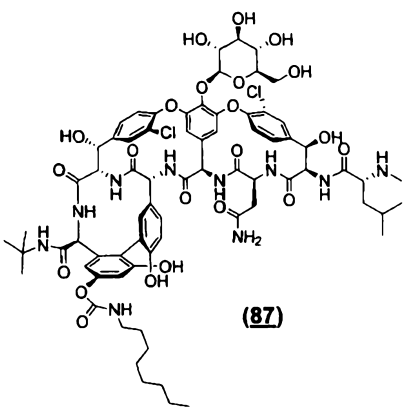

(85)

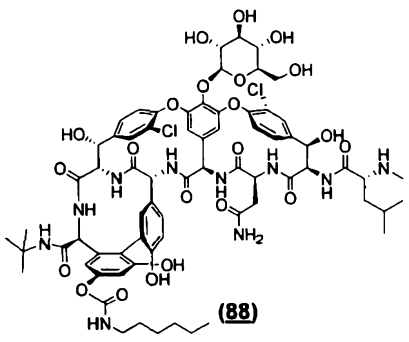

(86)

利用與製備化合物(23)(實施例23)相似之步驟，並以化合物(76)取代化合物(11)，並以各類異氰酸酯(isocyanate)取代異氰酸酯$C_8H_{17}NCO$，製備氮保護醯脲(acylureas)。後續以TFA經由如製備化合物(29)(實施例29)之方法處理，達到醯胺(acylamides)去保護基，製備化合物(85)及(86)或其酚醛類位向異構物之TFA鹽。LC-MS ($M^+ + 1$)：化合物(85)：1461.5；化合物(86)：1489.5。

實施例63

化合物(87)及(88)或酚醛類位向異構物之合成


(87)


(88)

利用與製備化合物(23)(實施例23)相似之步驟，並以試

劑化合物(77)取代試劑化合物(11)，並以各類異氰酸酯(isocyanate)取代異氰酸酯$C_8H_{17}NCO$，製備氮保護醯脲(acylureas)。後續以TFA經由如製備化合物(29)(實施例29)之方法處理，達到醯胺(acylamides)去保護基，製備化合物(87)及(88)或其酚醛類位向異構物之TFA鹽。LC-MS (M^+ + 1)：化合物(87)：1515.5；化合物(88)：1478.5。

實施例64

第三-丁基2-(4-異氰酸苯氧基)乙基(甲基)胺基甲酸酯(tert-butyl 2-(4-isocyanatophenoxy)ethyl(methyl)carbamate)之合成

將一2-(甲基胺基)乙醇(2-(methylamino) ethanol) (5.0 g, 66.5 mmol)於15 ml醋酸乙酯 (ethyl acetate)之混合物置於冰浴中，逐滴加入$(Boc)_2O$ (14.5 g, 66.5 mmol)之5 ml 醋酸乙酯溶液。於室溫中攪拌所得混合物2小時，接著在減壓狀態中將溶劑蒸發掉。將殘餘物溶於醋酸乙酯，以水沖洗，以Na_2SO_4乾燥並過濾。移除溶劑後，不需進一步純化，直接將所得第三-丁基2-羥乙基(甲基)胺基甲酸酯(*tert*-butyl 2-hydroxyethyl(methyl)carbamate)原料用於下一步驟中(10.5 g, 90%)。在氮氣環境下的冰浴中，將一偶氮二異丙基(diisopropyl azodicarboxylate) (5.22 g, 25.9 mmol)之5 ml THF溶液逐滴加入一4-硝基酚(4-nitryl phenol) (3.0 g, 21.56 mmol)、第三-丁基2-羥乙基(甲基)胺基甲酸酯(4.53 g, 25.9 mmol)及三苯基膦(triphenylphosphine) (6.78 g, 25.9 mmol)之60 ml THF溶液中。於室溫中攪拌所得混合物一

晚。在減壓狀態中將溶劑蒸發掉。將殘餘物與乙醚混合並過濾。以閃光矽膠管柱(flashing silica gel column，石油醚(petroleum ether)/醋酸乙酯=10/1~8/1)濃縮並純化濾液，以得第三-丁基甲基(2-(4-硝基苯氧基)乙基)胺基甲酸酯(*tert*-butyl methyl(2-(4-nitrophenoxy)ethyl)carbamate) (2.48 g, 39%)中介物。在氫氣環境中，於此中介物質第三-丁基甲基(2-(4-硝基苯氧基)乙基)胺基甲酸酯(*tert*-butyl methyl (2-(4-nitrophenoxy)ethyl)carbamate) (2.48 g, 8.4 mmol)之甲醇溶液中，加入Pd/C。將此混合物加熱至50°C 1小時，接著降至室溫並過濾。濃縮濾液以獲得第三-丁基2-(4-胺苯氧基)乙基(甲基)胺基甲酸酯(*tert*-butyl 2-(4-aminophenoxy) ethyl(methyl)carbamate)原料，不經進一步純化直接用於下一反應(2.10 g, 95%)。在一三光氣(triphosgene) (206 mg, 0.695 mmol)之DCM溶液中，加入第三-丁基2-(4-胺苯氧基)乙基(甲基)胺基甲酸酯(500 mg, 1.88 mmol)並以冰浴冷卻，接著逐滴加入(380 mg, 3.76 mmol)。之後，在室溫中攪拌此混合物2小時。在減壓狀態中將溶劑移除掉，但避免加熱。將殘餘物與乙醚混合並過濾。濃縮濾液以得第三-丁基2-(4-異氰酸苯氧基)乙基(甲基)胺基甲酸酯(tert-butyl 2-(4-isocyanatophenoxy)ethyl(methyl)carbamate) (500 mg)。

實施例65

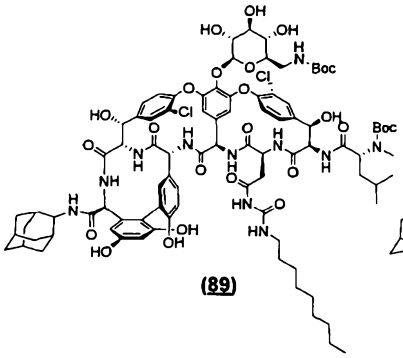
第三-丁基2-(4-異氰酸苯氧基)乙基(乙基)胺基甲酸酯(*tert*-butyl 2-(4-isocyanatophenoxy)ethyl(ethyl)carbamate)之

合成

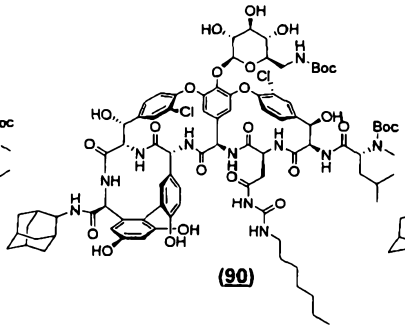
利用與製備第三-丁基2-(4-異氰酸苯氧基)乙基(甲基)胺基甲酸酯(實施例64)相似之步驟，並以2-(乙基胺基)乙醇(2-(ethylamino)ethanol)取代2-(甲基胺基)乙醇，製備異氰酸酯：第三-丁基2-(4-異氰酸苯氧基)乙基(乙基)胺基甲酸酯(*tert*-butyl 2-(4-isocyanatophenoxy)ethyl(ethyl)carbamate)。

實施例66

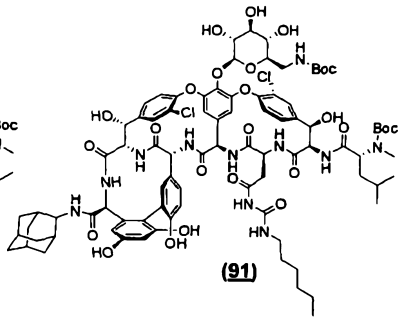
化合物(89)、(90)、(91)、(92)、(93)、(94)、(95)、(96)、(97)、(98)、(99)、(100)、(101)、(102)及(103)之合成



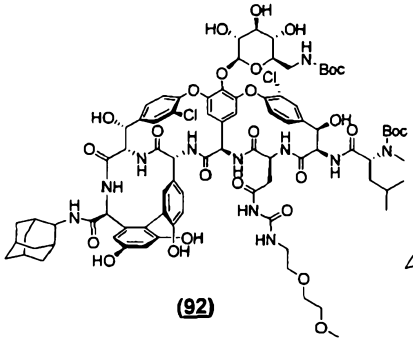
(89)



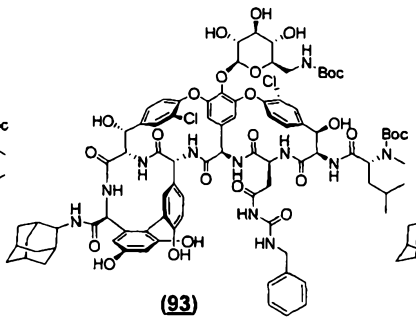
(90)



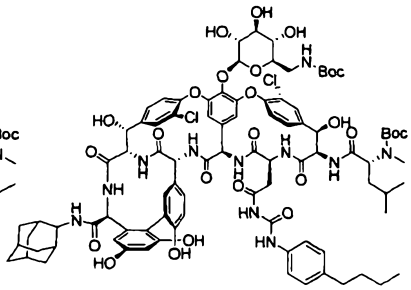
(91)



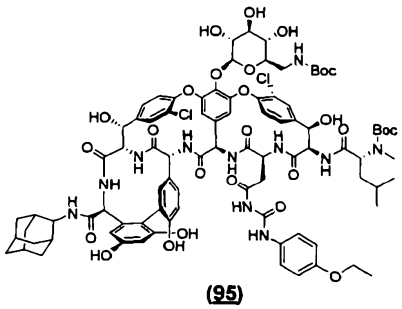
(92)



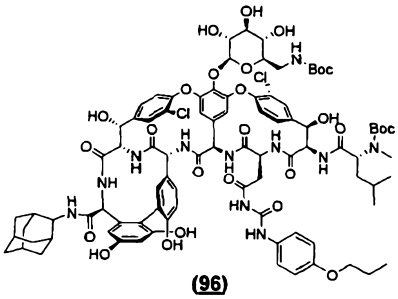
(93)



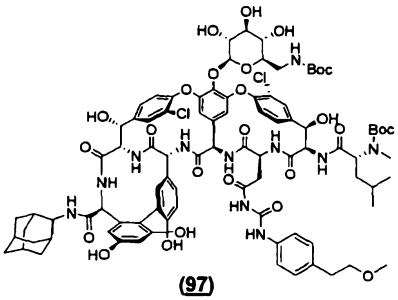
(94)



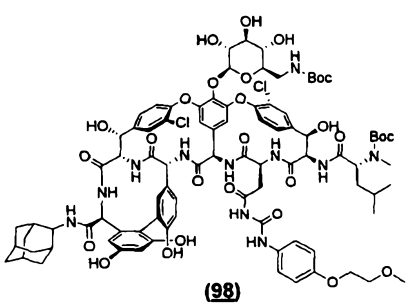
(95)

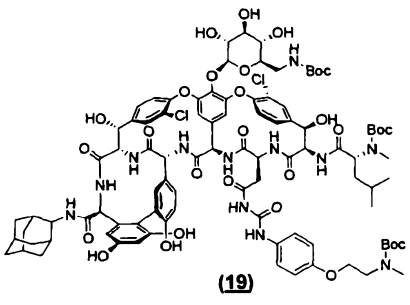


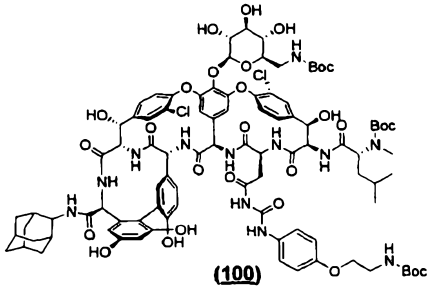
(96)

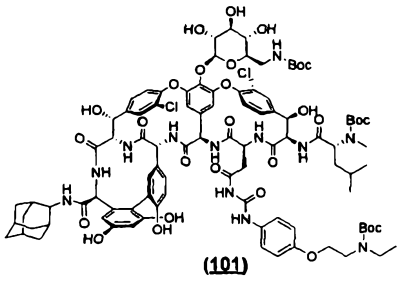


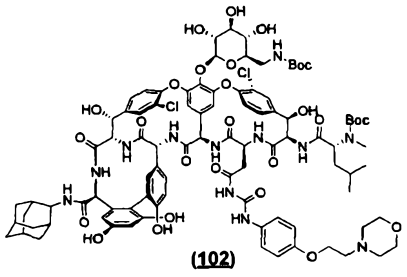
(97)

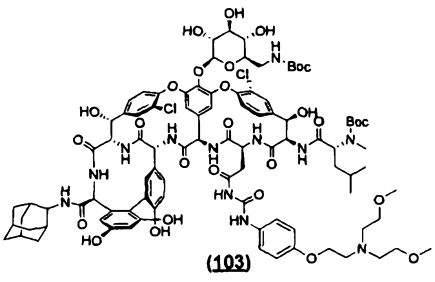

(98)


(19)


(100)


(101)


(102)


(103)

利用如實施例46所述製備化合物(**46**)之相似步驟，並以適當的異氰酸酯取代異氰酸酯$C_8H_{17}NCO$，製備化合物(**89**)、(**90**)、(**91**)、(**92**)、(**93**)、(**94**)、(**95**)、(**96**)、(**97**)、(**98**)、(**99**)、(**100**)、(**101**)、(**102**)及(103)。

實施例67

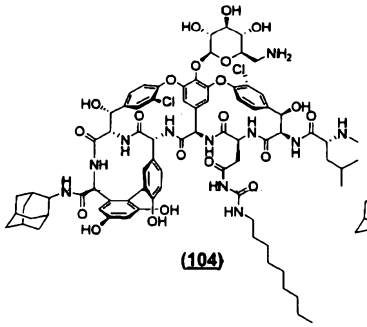
第三-丁基2-(4-異氰酸苯氧基)乙基(丙基)胺基甲酸酯(*tert*-butyl 2-(4-isocyanatophenoxy)ethyl(propyl)carbamate)之合成

利用與製備第三-丁基2-(4-異氰酸苯氧基)乙基(甲基)胺基甲酸酯(實施例64)相似之步驟，並以2-(丙基胺基)乙醇(2-(propylamino)ethanol)取代2-(甲基胺基)乙醇，製備異氰酸酯，第三-丁基2-(4-異氰酸苯氧基)乙基(丙基)胺基甲酸酯(*tert*-butyl 2-(4-isocyanatophenoxy)ethyl(propyl)carbamate is made)。

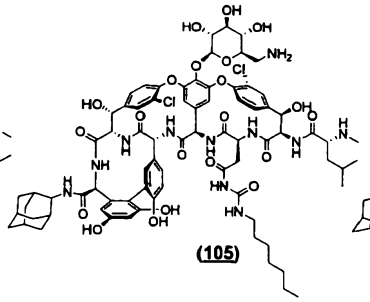
實施例68

化合物(**104**)、(**105**)、(**106**)、(**107**)、(**108**)、(**109**)、

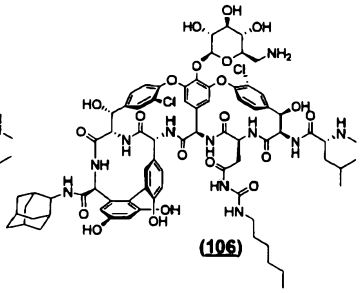
(110)、(111)、(112)、(113)、(114)、(115)、(116)、(117)及(118)之合成



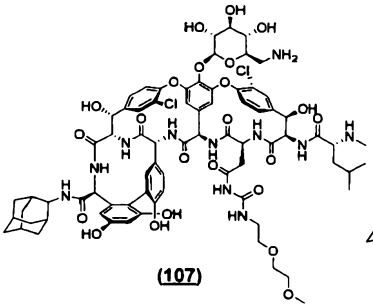
(104)



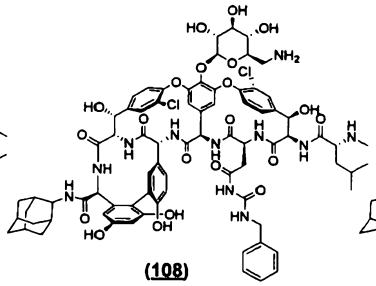
(105)



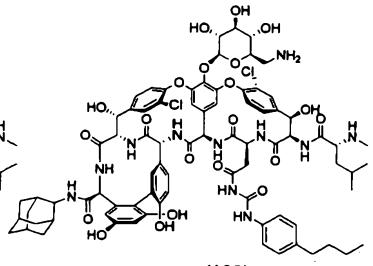
(106)



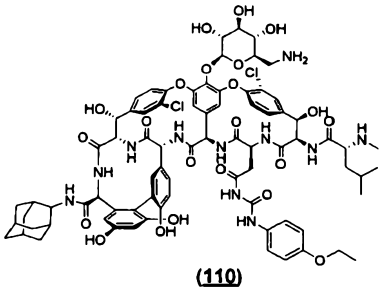
(107)



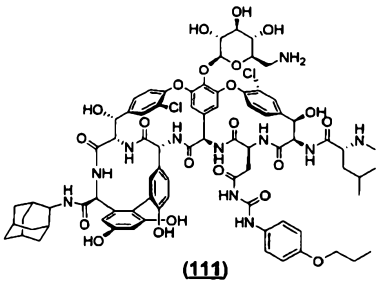
(108)



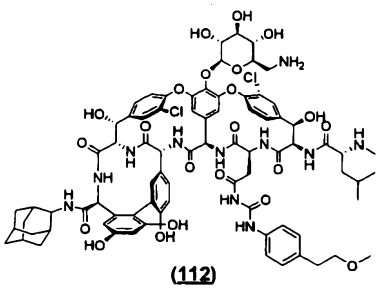
(109)



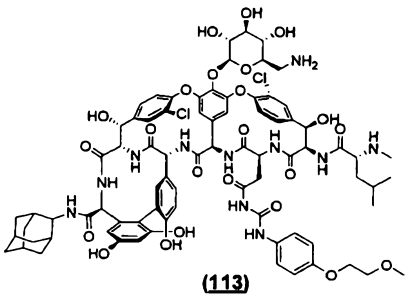
(110)



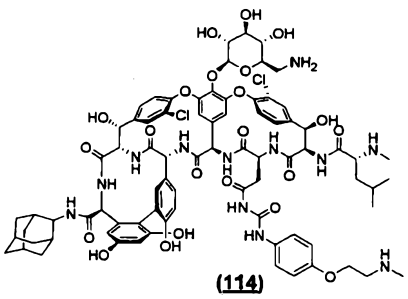
(111)



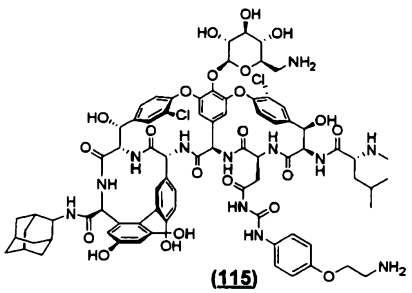
(112)



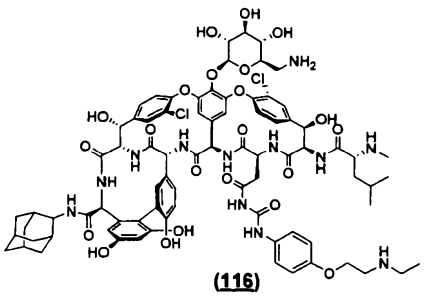
(113)



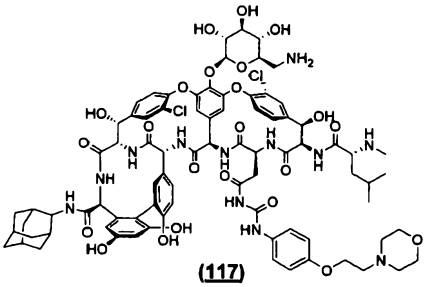
(114)



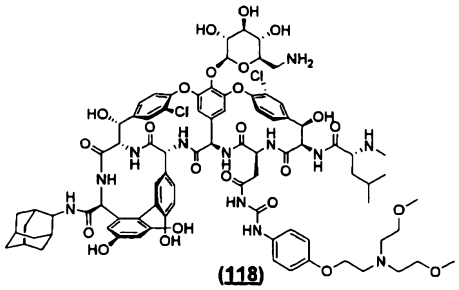
(115)



(116)



(117)



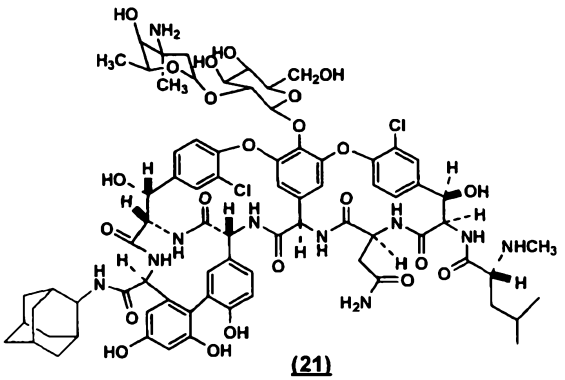
(118)

利用如實施例47所述製備化合物(47)之相似步驟，並以

化合物(89)、(90)、(91)、(92)、(93)、(94)、(95)、(96)、(97)、(98)、(99)、(100)、(101)、(102)及(103)取代化合物(47)，製備化合物，製備相對應的醯脲(acylurea)衍生物：化合物(104)、(105)、(106)、(107)、(108)、(109)、(110)、(111)、(112)、(113)、(114)、(115)、(116)、(117)及(118)之TFA鹽。

實施例69

化合物(21)合成之另一方法

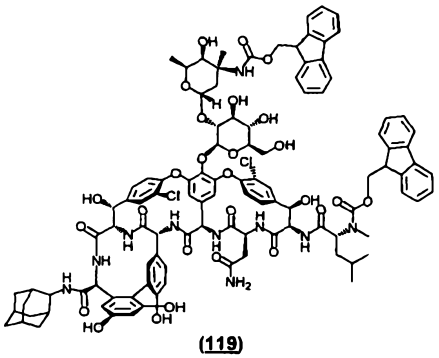


(21)

在周圍溫度中一邊攪拌一鹽酸萬古黴素(vancomycin hydrochloride) (100.0 g)之DMSO (800 mL)溶液中，一邊加入2-金剛烷胺鹽酸鹽(2-adamantylamine hydrochloride) (20.0 g)、DIPEA (35.0 g)及HATU (28.1 g)。攪拌此反應混合物一夜。以分析型HPLC (analytical HPLC)確認反應完成。在真空中移除DMSO。以反向矽膠柱層析(reverse phase silica gel column chromatography) (C18 silica gel, CH_3CN-H_2O:5%-30%)純化殘餘物。濃縮產物以得化合物(21)白色粉末(45 g)。

實施例70

化合物(119)之合成

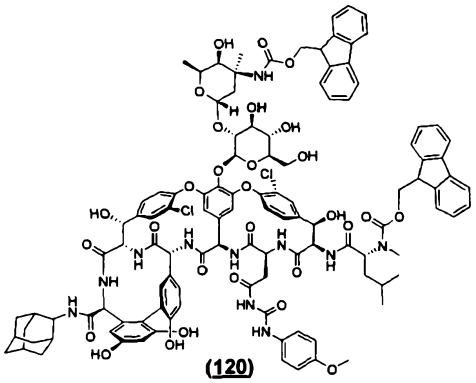


(119)

在室溫中邊攪拌一化合物(**21**) (35.0 g)之1,4-二氧六圜(1,4-dioxane) (50 mL)與水(50 mL)的溶液中，邊加入Fmoc-OSu (9-芴甲氧羰基-O-琥珀醯胺(9-fluorenylmethyloxycarbonyl-O-succinimide)) (11.0 g)。在周圍溫度中攪拌此反應混合物2小時。在減壓環境中移除溶劑。收集產生之固體並於真空中以矽膠柱層析(silica gel column chromatography，silica gel, MeOH-CH2Cl2：10%-20%)過濾，得化合物(**119**) (20 g)之白色固體。

實施例71

化合物(**120**)之合成

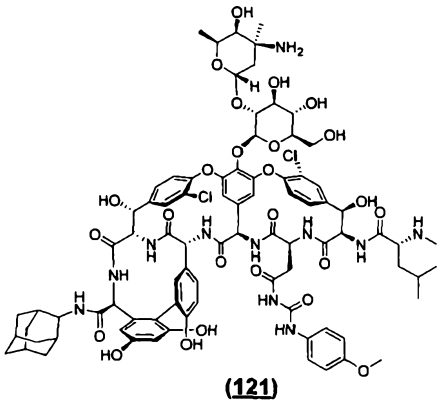


(120)

利用如實施例46所述製備化合物(**46**)之相似步驟，並以化合物(**119**)取代化合物(**45**)，以1-異氰酸-4-甲氧基苯(1-isocyanato-4-methoxybenzene)取代異氰酸酯$C_8H_{17}NCO$，製備化合物(**120**)。

實施例72

化合物(121)之合成

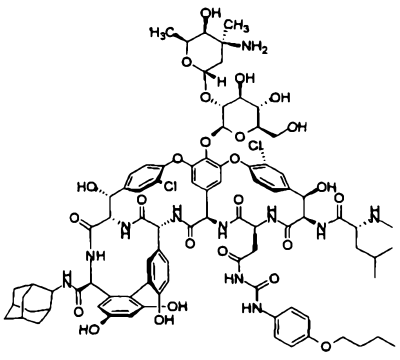


(121)

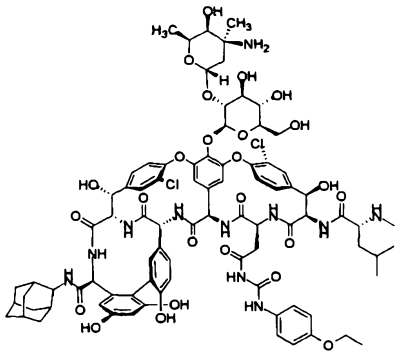
將實施例71製備之化合物(120)溶於DMF (9 mL)中，在周圍溫度中加入二乙胺(diethylamine) (3 eq)。於室溫中攪拌2小時，後將此反應混合物倒入乙醚。使形成之固體經由製備型HPLC產出化合物(121)。

實施例73

化合物(122) & (123)之合成



(122)

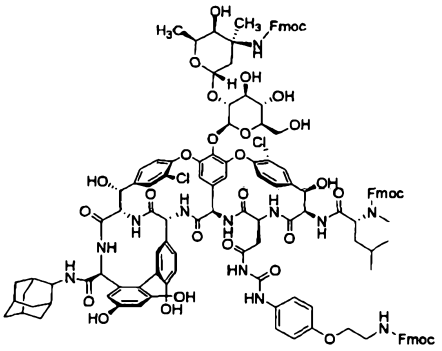


(123)

利用如實施例71及72所述製備化合物(121)之方法，以1-異氰酸-4-丁氧基苯(1-isocyanato-4-butoxybenzene)或1-異氰酸-4-乙氧基苯(1-isocyanato-4-ethoxybenzene)取代1-異氰酸-4-甲氧基苯(1-isocyanato-4-methoxybenzene)，分別製備出化合物(122)及化合物(123)。

實施例74

化合物(124)之合成

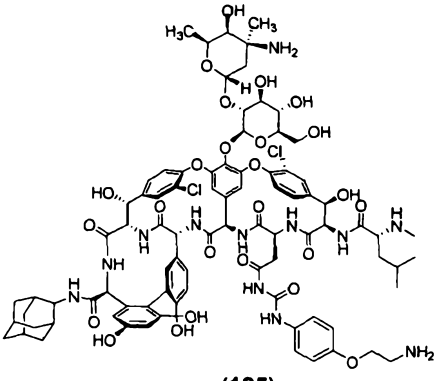


(124)

利用如實施例71所述製備化合物(120)之方法，以1-異氰酸-4-(2-(9-芴甲氧羰基胺基)乙氧基)苯(1-isocyanato-4-(2-(9-fluorenylmethyloxycarbonylamino)ethoxy)benzene)取代1-異氰酸-4-甲氧基苯(1-isocyanato-4-methoxybenzene)，製備化合物(124)。

實施例75

化合物(125)之合成

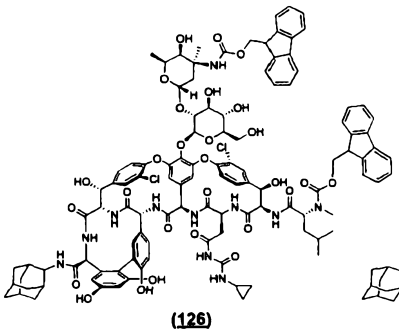


(125)

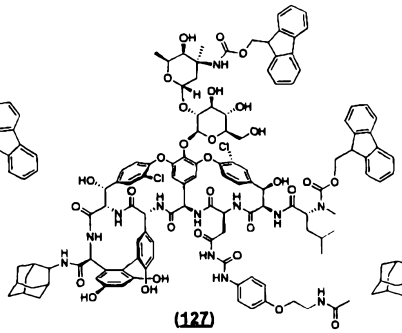
利用如實施例72所述製備化合物(121)之方法，並以化合物(124)取代化合物(120)，製備化合物(125)。

實施例76

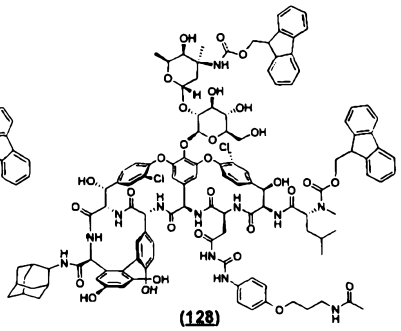
化合物(126)、(127)、(128)、(129)及(130)之合成



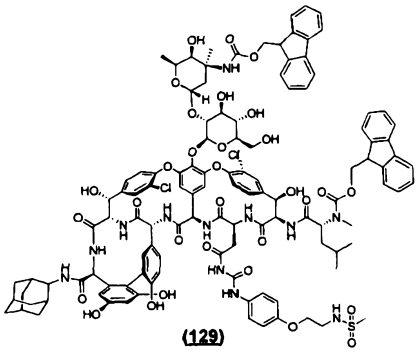
(126)



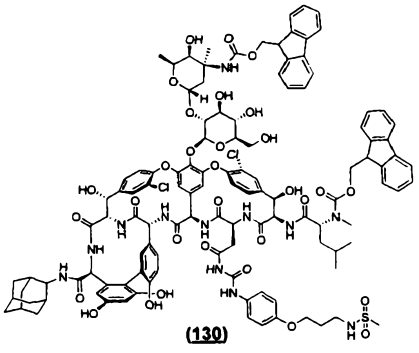
(127)



(128)



(129)

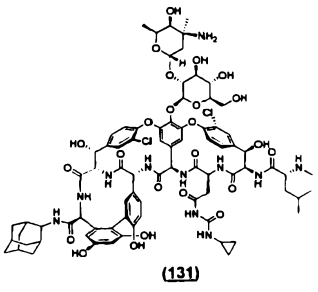


(130)

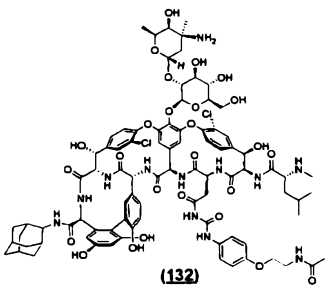
利用如實施例71所述製備化合物(120)之方法，並以其它適當之異氰酸酯取代1-異氰酸-4-甲氧基苯，製備化合物(126)、(127)、(128)、(129)及(130)。

實施例77

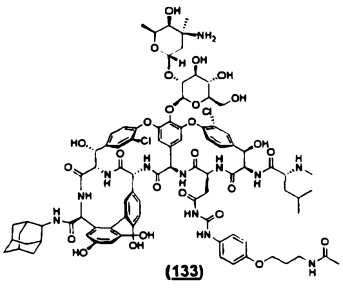
化合物(131)、(132)、(133)、(134)及(135)之合成



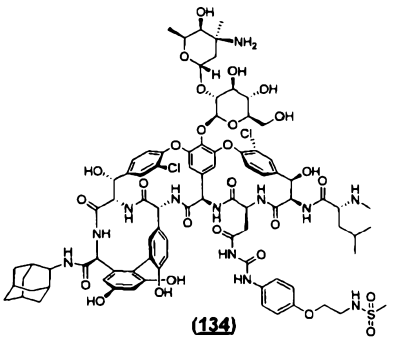
(131)



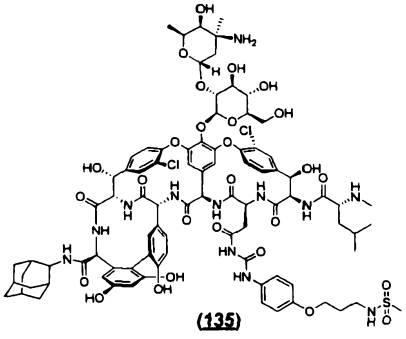
(132)



(133)



(134)



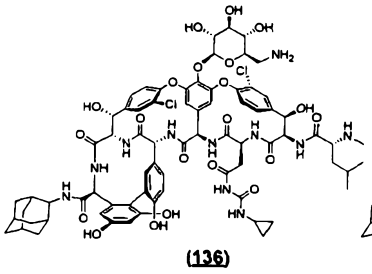
(135)

利用如實施例72所述製備化合物(121)之方法，並以化

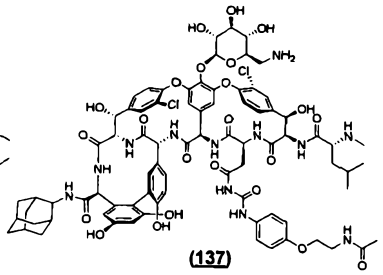
合物(126)、(127)、(128)、(129)及(130)取代化合物(120)，分別製備化合物(131)、(132)、(133)、(134)及(135)。

實施例78

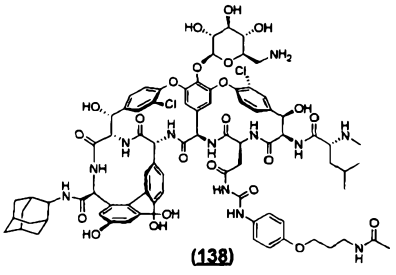
化合物(136)、(137)、(138)、(139)、(140)及(141)之合成



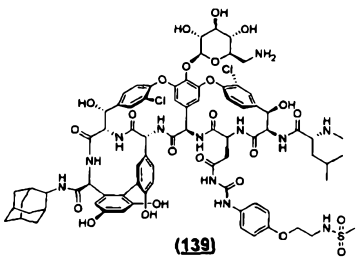
(136)



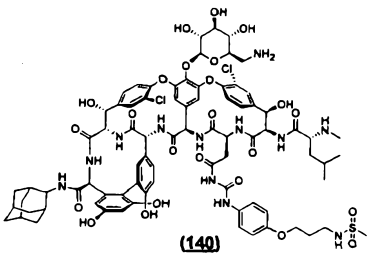
(137)



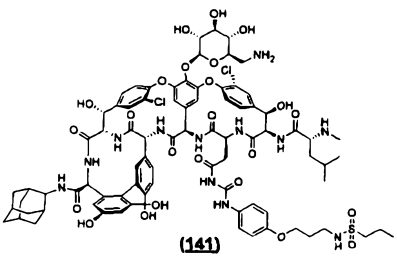
(138)



(139)



(140)

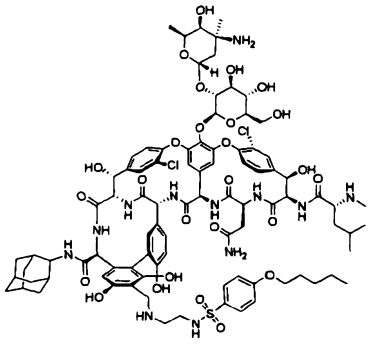


(141)

利用如實施例66及68所述製備各種醯脲衍生物如化合物(104)之方法，並使用適當之異氰酸酯製備醯脲化合物(136)、(137)、(138)、(139)、(140)及(141)。

實施例79

化合物(142)之合成



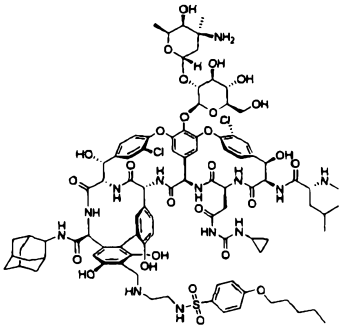
(142)

於室溫中，在一N-(2-胺乙基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(2-aminoethyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide) (151 mg,

0.53 mmol)及化合物(**119**) (1 g, 0.53 mmol)於乙腈(acetonitrile) (30 mL)及水(30 mL)的混合溶液中，加入37%甲醛水溶液(1.2 g, 14.8 mmol)及醋酸(640 mg, 10.7 mmol)。於室溫中攪拌此反應混合物20小時。在減壓環境中移除此揮發性溶劑。過濾收集所形成之固體並以EtOAc沖洗。將所得原料溶於DMF (5 mL)。加入二乙胺(diethylamine) (22 mg)後，於室溫中攪拌此反應混合物40分鐘，接著倒入乙醚 (20 mL)。將形成之固體透過製備型HPLC產出化合物(**142**)白色粉末。

實施例80

化合物(143)之合成

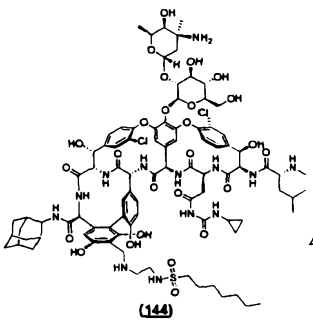


(143)

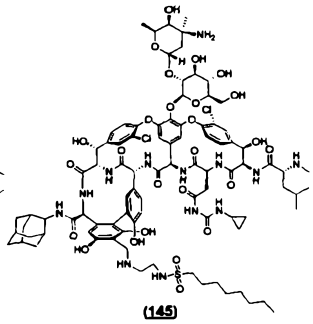
利用如實施例79所述製備化合物(**142**)之方法，並以化合物(**126**)取代化合物(**119**)，製備化合物(**143**)。

實施例81

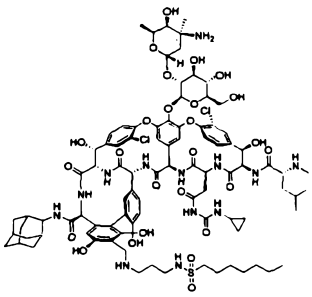
化合物(144)、(145)、(146)、(147)、(148)及(149)之合成



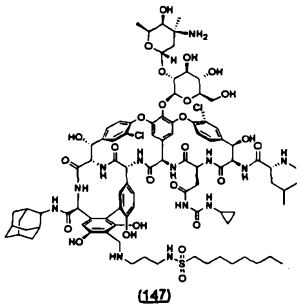
(144)

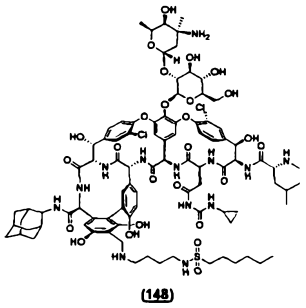


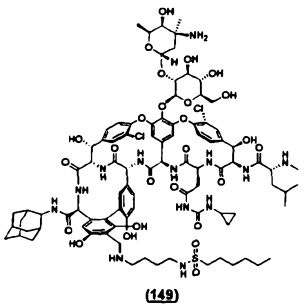
(145)



(146)


(147)

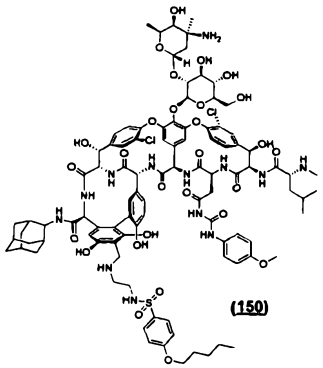

(148)


(149)

利用如實施例79所述製備化合物(142)之方法，並以化合物(126)取代化合物(119)，以各種胺烷基磺胺(aminoalkyl sulfonamide)取代N-(2-胺乙基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(2-aminoethyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide)，分別製備化合物(144)、(145)、(146)、(147)、(148)及(149)。

實施例82

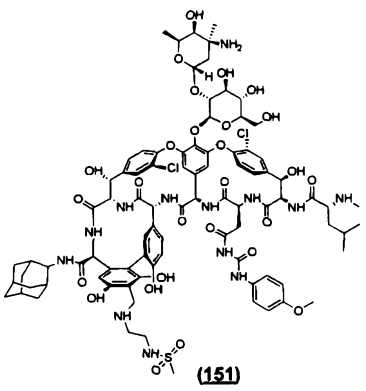
化合物(150)之合成


(150)

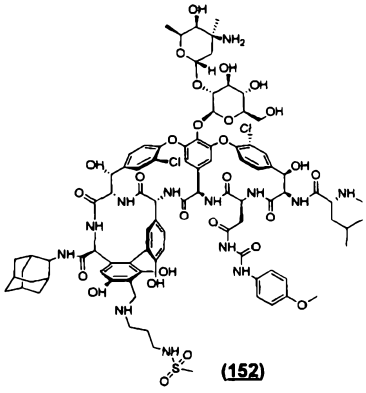
利用如實施例79所述製備化合物(142)之方法，並以化合物(120)取代化合物(119)，製備化合物(150)。

實施例83

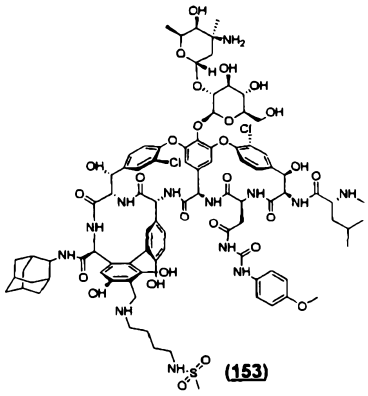
化合物(151)、(152)、(153)、(154)、(155) (156)、(157)、(158)、(159)、(160)及(161)之合成



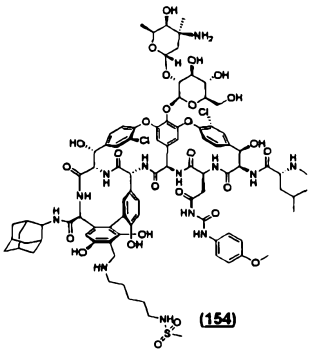
(151)



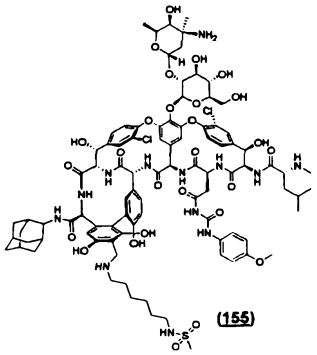
(152)



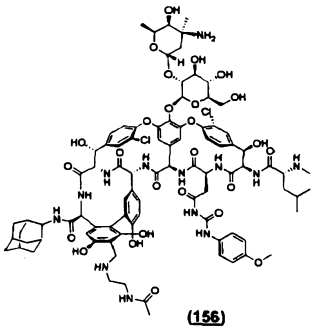
(153)



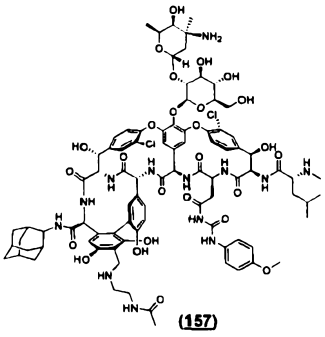
(154)



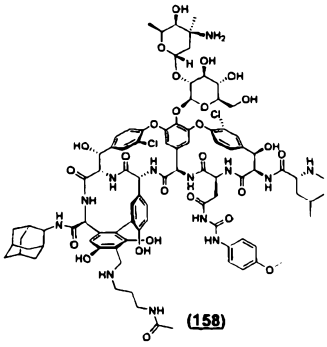
(155)



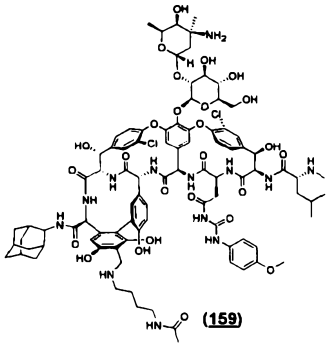
(156)



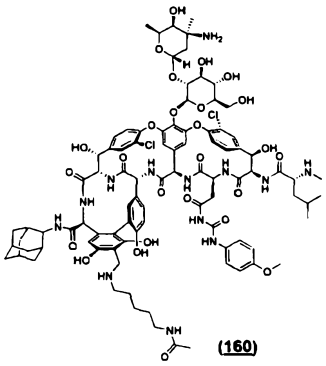
(157)



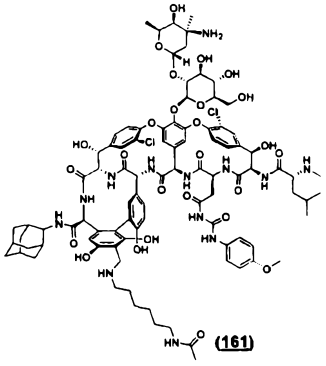
(158)



(159)



(160)



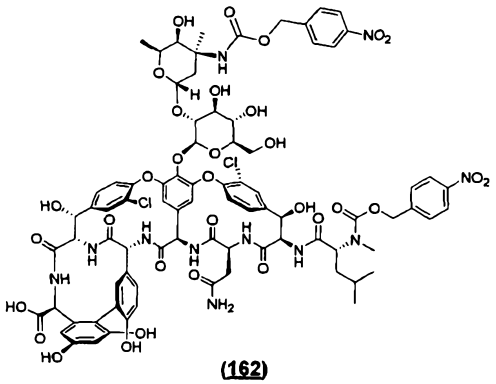
(161)

利用如實施例79所述製備化合物(**142**)之方法，並以化合物(**120**)取代化合物(**119**)，以各種胺烷基磺胺(aminoalkyl sulfonamide)或胺烷基乙醯胺(aminoalkylacetamide)取代N-(2-胺乙基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(2-aminoethyl)-4-

(pentyloxy)benzenesulfonamide)，分別製備化合物(**151**)、(**152**)、(**153**)、(**154**)、(**155**) (**156**)、(**157**)、(**158**)、(**159**)、(**160**)及(**161**)。

實施例84

化合物(162)之合成

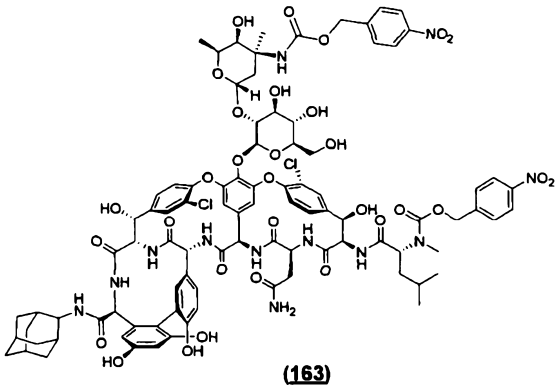


(162)

於0°C溫度中，在一鹽酸萬古黴素(vancomycin hydrochloride) (100.0 g, 67.3 mmol)及$NaHCO_3$ (28.3 g, 336.9 mmol)之THF (700 ml)與水(500 ml)的混合溶液中，加入pNZ-OSu (56.2 g, 191.2 mmol)之THF (200 ml)溶液，攪拌1小時。在室溫中攪拌此反應混合物2小時，分離出有機層，並在減壓狀態中移除揮發性物質。在真空中過濾並收集產出固體，以EtOAc及乙醚沖洗，在40°C真空中加以乾燥，得130 g化合物(**162**)固體。ESI-MS：m/z：calcd for $C_{92}H_{116}C_{12}N_{14}O_{27}$ [M+H] + 1921.89；Found：1921.5 (33.1%)，1281.1 (28.5%)，961.1(100%)；[M+CF_3COO]- 2033.5；Found：2033.6 (100%)。

實施例85

化合物(163)之合成

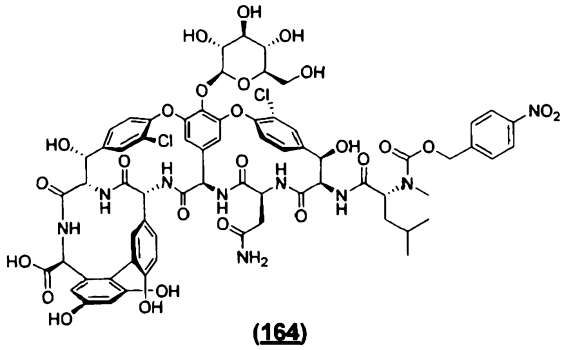


(163)

將上一實施例所得之化合物(**162**)(130 g)溶於DMSO (1000 ml)中，在室溫中邊攪拌邊加入2-金剛烷胺鹽酸鹽(2-adamantylamine hydrochloride) (24.3 g, 129.5 mmol)、DIPEA (46.47 g, 360.2 mmol)及HATU (54.69 g, 143.8 mmol)。攪拌此反應混合物一晚。以分析型HPLC (Analytical HPLC)顯示反應完成。將此反應混合物倒入冰水中(2000 ml)。形成沉澱並加以過濾收集。以管柱層析(column chromatography，silica gel, CH_3OH-DCM=1:9-1:5)純化所得固體，將產物濃縮以得化合物(**163**)白色固體(76 g，自鹽酸萬古黴素之產能為58.2%)。ESI-MS：m/z：calcd for $C_{92}H_{100}C_{l2}N_{12}O_{31}$ [M+H]+ 1941.75；Found：1941.8 (100%)；[M+CF_3COO]- 2053.75；Found：2053.8 (100%)。

實施例86

化合物(**164**)之合成



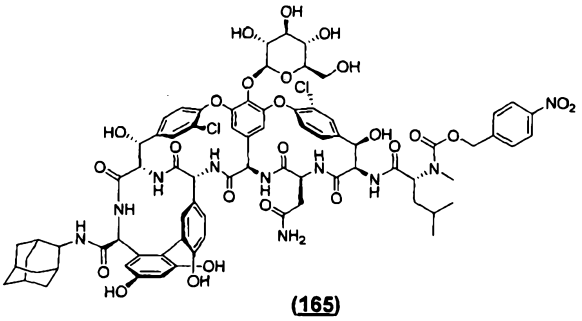
(164)

利用如實施例**84**所述製備化合物(**162**)相似之方法，並

以化合物(1)取代鹽酸萬古黴素，製備化合物(164)。

實施例87

化合物(165)之合成



(165)

利用如實施例85所述製備化合物(163)相似之方法，並以化合物(164)取代化合物(162)，製備化合物(165)。

實施例88

4-硝基苯甲基2-羥乙基(甲基)胺基甲酸酯(4-nitrobenzyl 2-hydroxyethyl(methyl)carbamate)之合成

將一2-(甲基胺基)乙醇(2-(methylamino) ethanol) (100 g, 1.33 mol)及TEA (161 g, 1.60 mol)的DCM (250 ml)混合溶液置於冰浴中，逐滴加入pNZ-Cl (258.3 g, 1.20 mmol)之DCM (500 ml)溶液。於室溫中攪拌此反應混合物一晚。過濾形成之固體。以水及鹵水沖洗濾液，以Na_2SO_4乾燥。加入己烷並收集沉澱物。以矽膠(EtOAc)層析純化此原料，得225 g之4-硝基苯甲基-2-羥乙基(甲基)胺基甲酸酯(4-nitrobenzyl 2-hydroxyethyl(methyl)carbamate)。^{1}H NMR：($CDCl_3$)：3.0(3H), 3.5(2H), 3.85(2H), 5.2(2H), 7.5(2H), 8.1(2H)。

實施例89

4-硝基苯甲基-乙基(2-羥乙基)胺基甲酸酯(4-nitrobenzyl

ethyl(2-hydroxyethyl)carbamate)之合成

利用如實施例88所述製備4-硝基苯甲基2-羥乙基(甲基)胺基甲酸酯相似之方法，並以2-(乙基胺基)乙醇(2-(ethylamino)ethanol)取代2-(甲基胺基)乙醇，製備4-硝基苯甲基-乙基(2-羥乙基)胺基甲酸酯(4-nitrobenzyl ethyl(2-hydroxyethyl)carbamate)。^{1}H NMR:($CDCl_3$)：1.1(3H), 3.7(2H), 3.85(2H), 4.03(2H), 5.32(2H), 7.45(2H), 8.1(2H)。

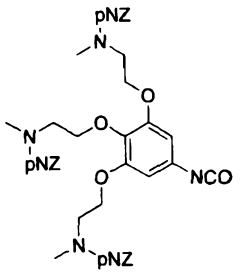
實施例90

4-硝基苯甲基2-羥乙基(丙基)胺基甲酸酯(4-nitrobenzyl 2-hydroxyethyl(propyl)carbamate)之合成

利用如實施例88所述製備4-硝基苯甲基2-羥乙基(甲基)胺基甲酸酯相似之方法，並以2-(乙基胺基)乙醇(2-(ethylamino) ethanol))取代2-(甲基胺基)乙醇，製備4-硝基苯甲基2-羥乙基(丙基)胺基甲酸酯(4-nitrobenzyl 2-hydroxyethyl(propyl)carbamate)。

實施例91

化合物(166)之合成



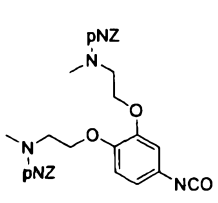
(166)

將3,4,5-三羥基苯甲酸甲酯(methyl 3,4,5-trihydroxybenzoate)(18.4 g, 0.1mol)、4-硝基苯甲基2-羥乙基(甲基)胺基甲酸酯

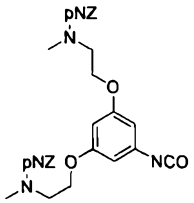
(4-nitrobenzyl 2-hydroxyethyl(methyl)carbamate) (114.4 g, 0.45 mol)及三苯基膦(triphenylphosphine) (118 g, 0.45 mol)於100 ml THF之溶液置於氮氣環境的冰浴中，逐滴加入DIAD (91 g, 0.45 mol)。於室溫中攪拌所得混合物一晚。蒸發其溶劑。將所得之殘餘物與乙醚混合並過濾。以閃光矽膠管柱(flash silica gel column，hexanes：EtOAc=6:1)濃縮並純化濾液，得其苯甲酸甲酯衍生物(38 g)之無色油體。將此苯甲酸甲酯衍生物(38 g)溶於500 mL THF，加入NaOH (350 ml, 10N)。於室溫中攪拌此溶液一晚。移除溶劑，並將殘餘物溶於水中。逐滴將10% H_2SO_4加入水性層中，直到pH約為4。以EtOAc萃取此混合液。合併有機層並以鹵水沖洗，以Na_2SO_4乾燥。以閃光矽膠管柱(flash silica gel column，hexanes:EtOAc:HOAc=3:1:0.05)濃縮並純化濾液，得三乙氧基苯甲酸(triethoxy benzoic acid)衍生物(10.8 g)之米色固體。^1H NMR:($CDCl_3$)：3.0(9H), 3.71-3.80(6H), 4.11-4.19(6H), 5.2(6H), 7.25(2H), 7.5(6H), 8.1-8.2(6H)。將此酸性物質(700 mg)與TEA (0.34 ml)溶於0°C之THF (40 ml)，並加入乙基氯甲酸(ethyl chlorocarbonate) (130 mg)。於室溫中攪拌此混合物20分鐘，加入NaN_3 (78 mg)。以TLC追蹤反應。在減壓環境中移除溶劑。將殘餘物溶於EtOAc並以鹵水沖洗、以Na_2SO_4乾燥。濃縮溶劑後，將所得三乙氧基疊(triethoxybenzoyl azide)衍生物(400 mg)溶於5 ml甲苯中，在氮氣環境中加熱至回流4小時。移除溶劑，得異氰酸酯衍生物化合物(**166**)。

實施例92

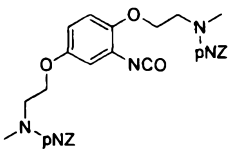
各式異氰酸酯化合物(167)、(168)、(169)、(170)及(171)之合成



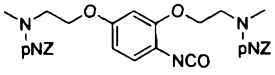
(167)



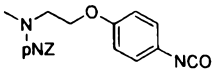
(168)



(169)



(170)

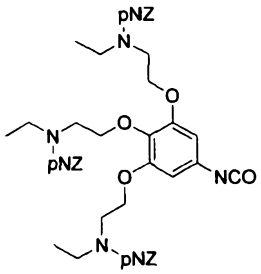


(171)

利用如實施例91所述製備化合物(166)相似之方法，並以3,4-二羥基苯甲酸甲酯(methyl 3,4-dihydroxybenzoate)、3,5-二羥基苯甲酸甲酯(methyl 3,5-dihydroxybenzoate)、2,5-二羥基苯甲酸甲酯(methyl 2,5-dihydroxybenzoate)、2,4-二羥基苯甲酸甲酯(methyl 2,4-dihydroxybenzoate)或4-羥基苯甲酸甲酯(methyl 4-hydroxybenzoate)取代3,4,5-三羥基苯甲酸甲酯(methyl 3,4,5-trihydroxybenzoate)，各別製備異氰酸酯化合物(167)、(168)、(169)、(170)及(171)。

實施例93

化合物之合成(172)



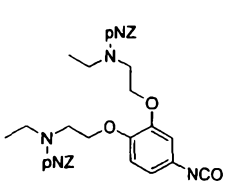
(172)

利用如實施例91所述製備化合物(166)相似之方法，並以4-硝基苯甲基-乙基(2-羥乙基)胺基甲酸酯(4-nitrobenzyl

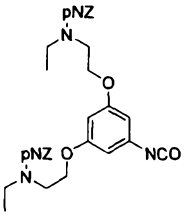
ethyl(2-hydroxyethyl)carbamate)取代4-硝基苯甲基2-羥乙基(甲基)胺基甲酸酯(4-nitrobenzyl 2-hydroxyethyl(methyl) carbamate)，製備異氰酸酯化合物(172)。

實施例94

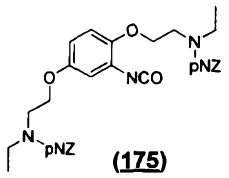
各式異氰酸酯化合物(173)、(174)、(175)、(176)及(177)之合成



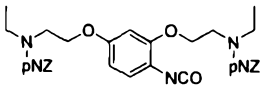
(173)



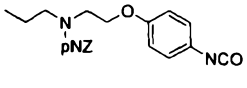
(174)



(175)



(176)

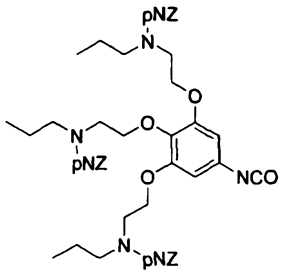


(177)

利用如實施例93所述製備化合物(172)相似之方法，並以3,4-二羥基苯甲酸甲酯(methyl 3,4-dihydroxybenzoate)、3,5-二羥基苯甲酸甲酯(methyl 3,5-dihydroxybenzoate)、2,5-二羥基苯甲酸甲酯(methyl 2,5-dihydroxybenzoate)、2,4-二羥基苯甲酸甲酯(methyl 2,4-dihydroxybenzoate)或4-羥基苯甲酸甲酯(methyl 4-hydroxybenzoate)取代3,4,5-三羥基苯甲酸甲酯，分別製備各種異氰酸酯化合物(173)、(174)、(175)、(176)及(177)。

實施例95

化合物(178)之合成

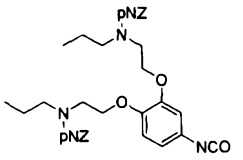


(178)

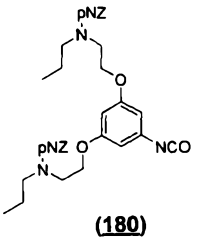
利用如實施例91所述製備化合物(166)相似之方法，並以4-硝基苯甲基2-羥乙基(丙基)胺基甲酸酯(4-nitrobenzyl 2-hydroxyethyl(propyl)carbamate)取代4-硝基苯甲基-2-羥乙基(甲基)胺基甲酸酯(4-nitrobenzyl 2-hydroxyethyl (methyl)carbamate)，製備異氰酸酯化合物(178)。

實施例96

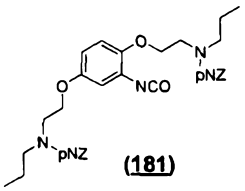
各式異氰酸酯化合物(179)、(180)、(181)、(182)及(183)之合成



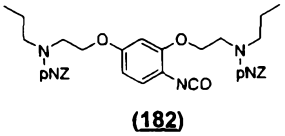
(179)



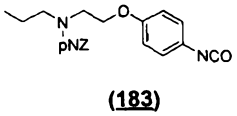
(180)



(181)



(182)

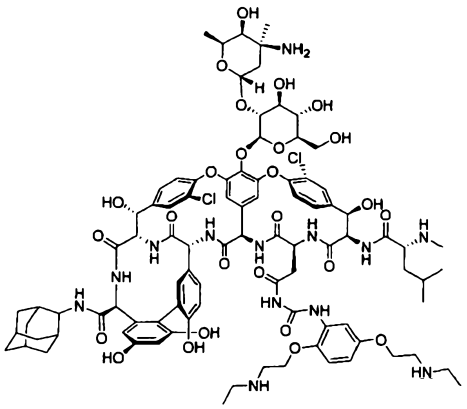


(183)

利用如實施例95所述製備化合物(178)相似之方法，並以3,4-二羥基苯甲酸甲酯(methyl 3,4-dihydroxybenzoate)、3,5-二羥基苯甲酸甲酯(methyl 3,5-dihydroxybenzoate)、2,5-二羥基苯甲酸甲酯(methyl 2,5-dihydroxybenzoate)、2,4-二羥基苯甲酸甲酯(methyl 2,4-dihydroxybenzoate)或4-羥基苯甲酸甲酯(methyl 4-hydroxybenzoate)取代3,4,5-三羥基苯甲酸甲酯，分別製備各種異氰酸酯化合物(179)、(180)、(181)、(182)及(183)。

實施例97

化合物(184)之合成

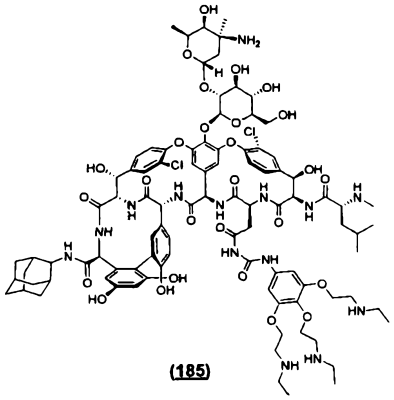


(184)

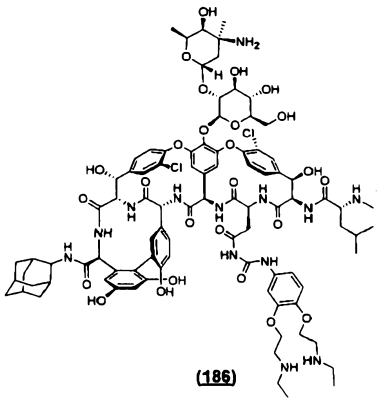
於室溫中氬氣環境裡，在一化合物(**163**) (1.37 g, 0.708 mmol)之DMF (7 ml)溶液加入異氰酸酯化合物(**175**) (400 mg)之DMF (5 ml)溶液，接著再加入DBU (269 mg, 1.77 mmol)。於室溫中攪拌此混合物1.5小時，使啟始反應物完全反應。將所得混合物倒入EtOAc (200 ml)，過濾以收集形成之沉澱物。在真空中乾燥所得固體(化合物(**184**)之氮保護衍生物)(2.0 g)。將此化合物溶於DMF (20 ml)中，並倒入一含有N-甲基嗎啉(N-methylmorpholine) (2.04 g)及醋酸(0.84 g) (pH 6.0)的緩衝液(60 ml) (DMF-H2O (3/2))。在40-50°C、1 atm環境中，以5% Pd/C (0.8 g)氫化此雙相反應混合物一晚。以分析型HPLC監控此反應。接著以DMF沖洗此反應混合物。濃縮濾液並以EtOAc固化所得產物。過濾以收集產生之固體，並以RP-HPLC純化，得化合物(**184**) (65 mg)。ESI-MS：m/z：calcd for $C_{91}H_{113}Cl_2N_{13}O_{26}$ [M+H] + 1876.85; Found：1876.6 (41.1%), 1251.1 (46.4%), 938.7(100%); $[M+CF_3COO]^-$ 1988.85; Found：1988.8 (100%)。

實施例98

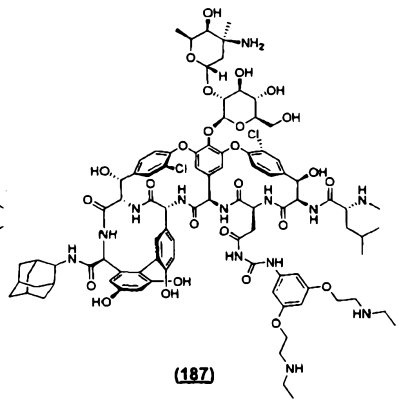
化合物(185)、(186)、(187)、(188)及(189)之合成



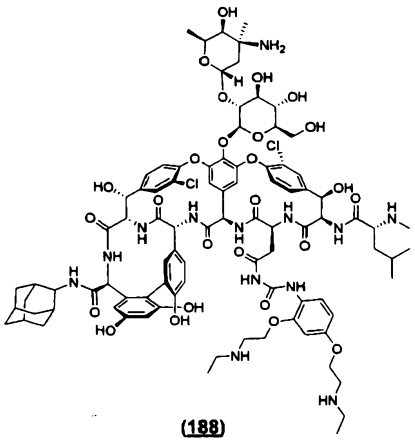
(185)



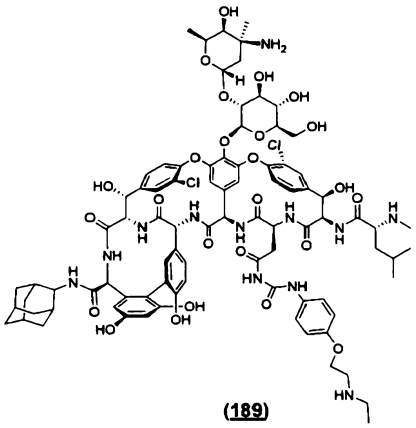
(186)



(187)



(188)

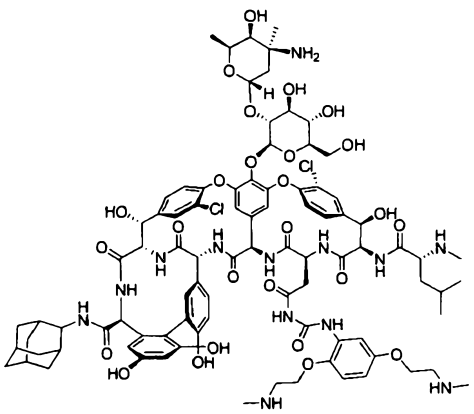


(189)

利用如實施例97所述製備化合物(184)相似之方法，並以不同異氰酸酯化合物(172)、化合物(173)、化合物(174)、化合物(176)或化合物(177)取代異氰酸酯化合物(175)，分別製備化合物(185)、(186)、(187)、(188)及(189)。

實施例99

化合物(190)之合成

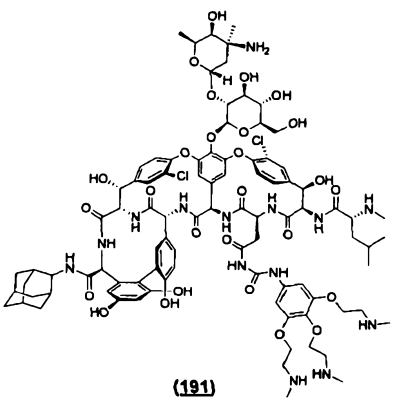


(190)

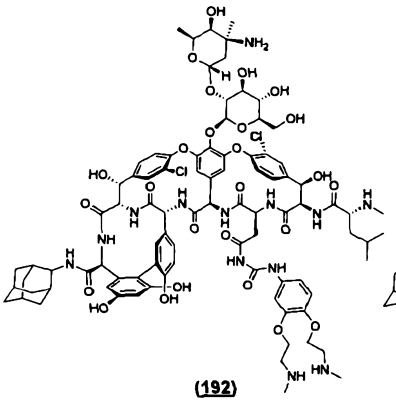
利用如實施例97所述製備化合物(184)相似之方法，並以異氰酸酯化合物(169)取代異氰酸酯化合物(175)，製備化合物(190)。ESI-MS：m/z：calcd for $C_{89}H_{109}Cl_2N_{13}O_{26}$ [M+H] + 1848.80; Found：1848.5 (32.6%), 1232.4 (47.7%), 924.3(100%); $[M+CF_3COO]^-$ 1960.80; Found：1960.6 (100%)。

實施例100

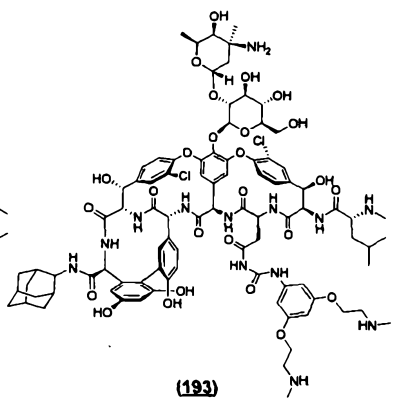
化合物(191)、(192)、(193)、(194)及(195)之合成



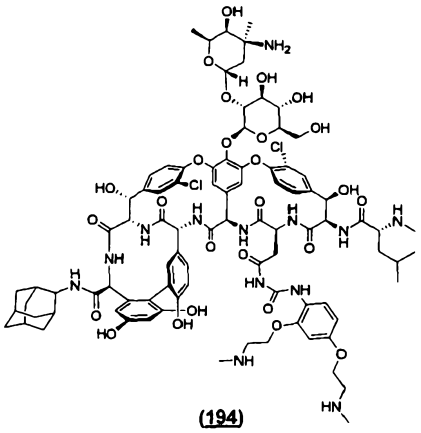
(191)



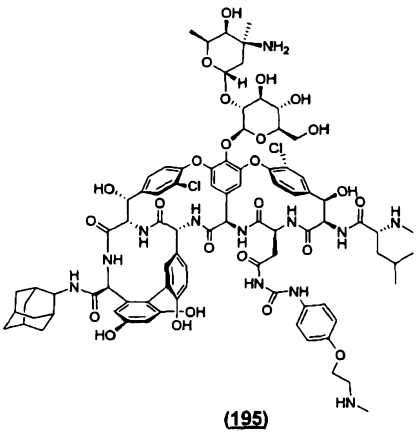
(192)



(193)



(194)

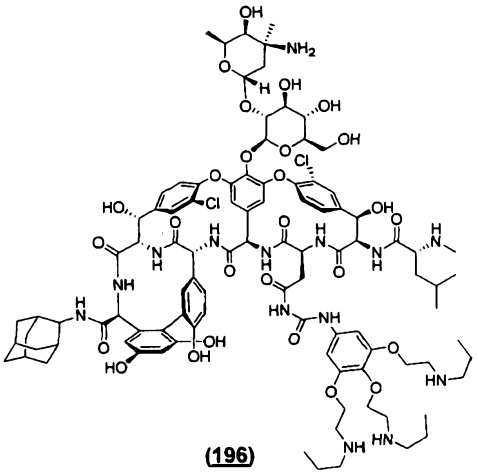


(195)

利用如實施例99所述製備化合物(190)相似之方法，並以數種異氰酸酯化合物(166)、化合物(167)、化合物(168)、化合物(170)或化合物(171)取代異氰酸酯化合物(169)，分別製備化合物(191)、(192)、(193)、(194)及化合物(195)。

實施例101

化合物(196)之合成

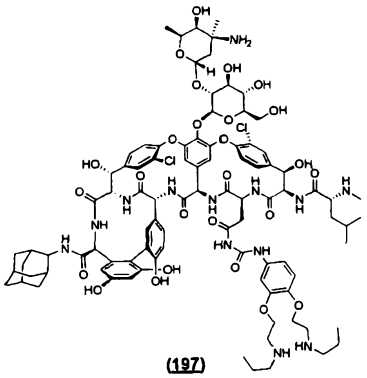


(196)

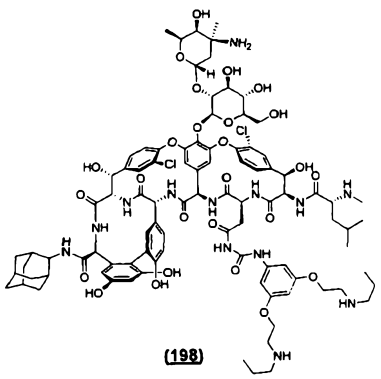
利用如實施例97所述製備化合物(184)相似之方法，並以異氰酸酯化合物(178)取代異氰酸酯化合物(175)，製備化合物(196)。

實施例102

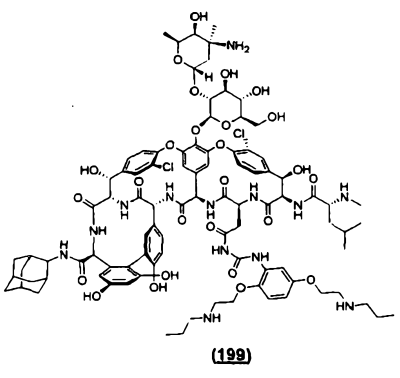
化合物(197)、(198)、(199)、(200)及(201)之合成



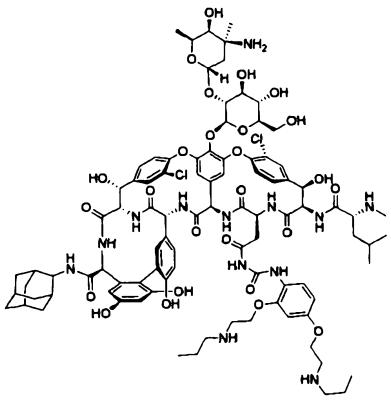
(197)



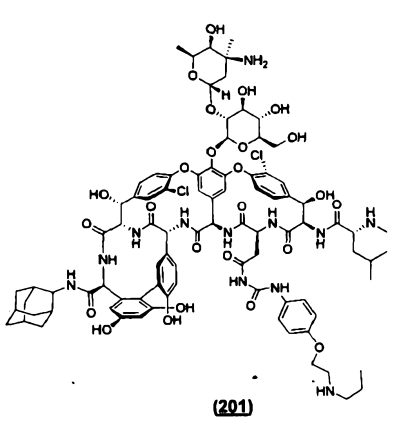
(198)



(199)



(200)

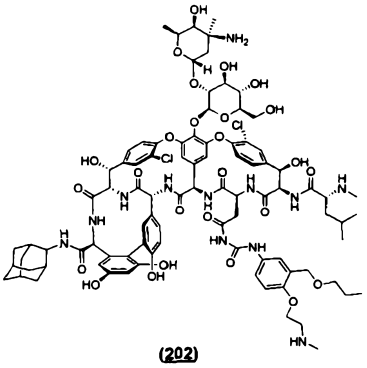


(201)

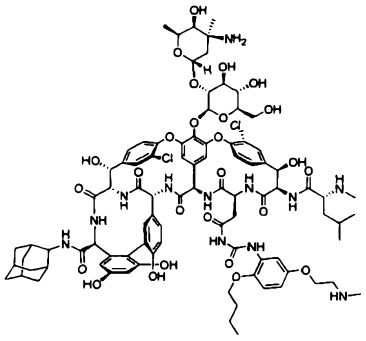
利用如實施例101所述製備化合物(196)相似之方法，並以數種異氰酸酯化合物(179)、化合物(180)、化合物(181)、化合物(182)或化合物(183)取代異氰酸酯化合物(178)，分別製備化合物(197)、(198)、(200)、(201)及化合物(199)。

實施例103

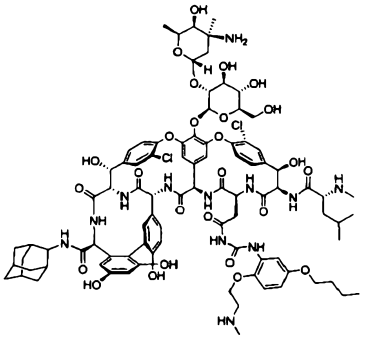
化合物(202)、(203)、(204)、(205)、(206)、(207)、(208)、(209)、(210)、(211)、(212)、(213)、(214)、(215)及(216)之合成



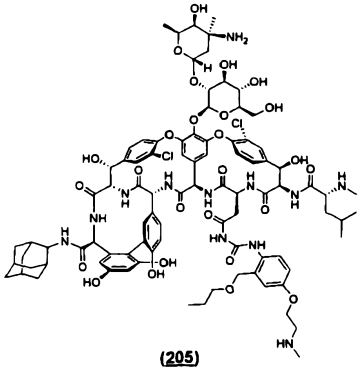
(202)



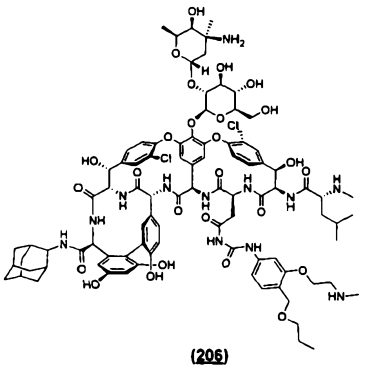
(203)



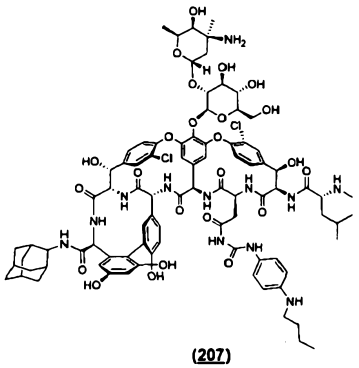
(204)



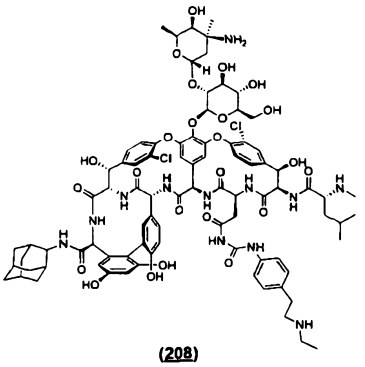
(205)



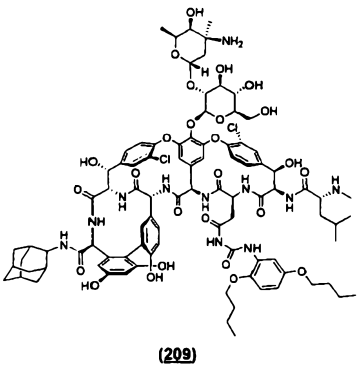
(206)



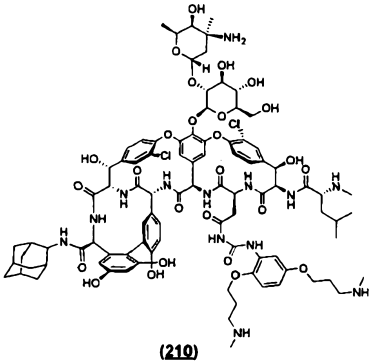
(207)



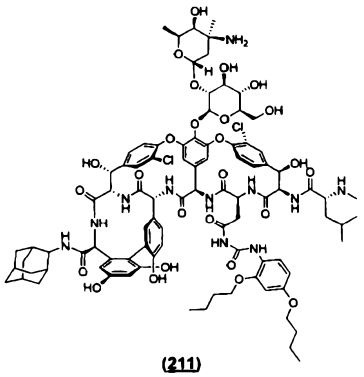
(208)



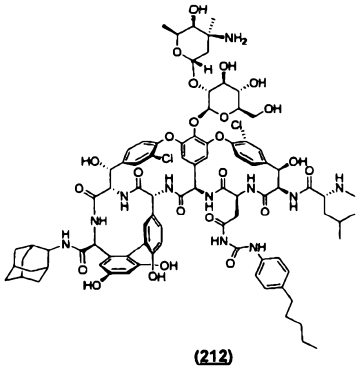
(209)



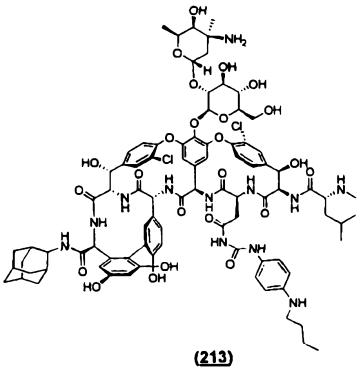
(210)



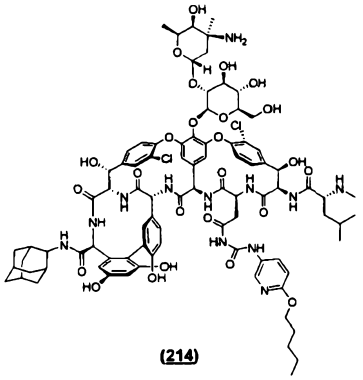
(211)



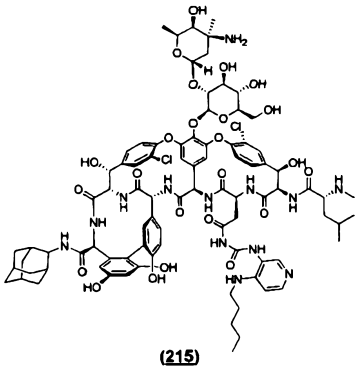
(212)



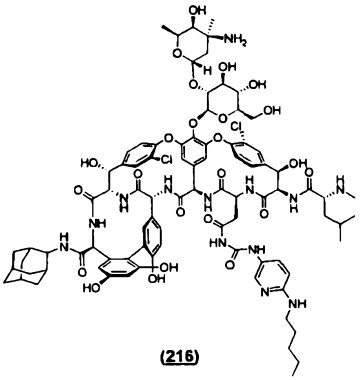
(213)



(214)



(215)

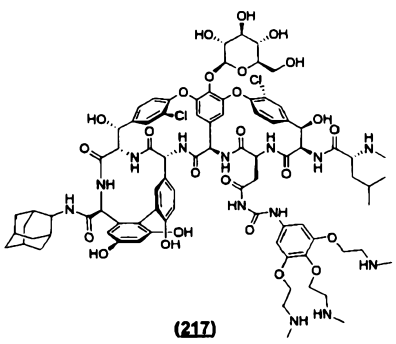


(216)

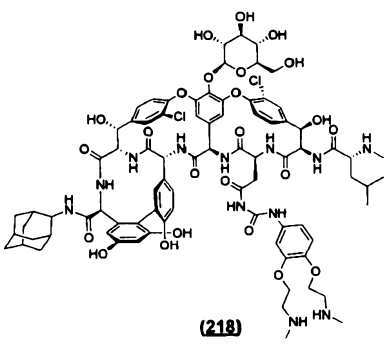
利用如實施例97所述製備化合物(184)相似之方法，並以不同pNZ氮保護異氰酸酯取代異氰酸酯化合物(175)，分別製備化合物(202)、(203)、(204)、(205) (206)、(207)、(208)、(209)、(210)、(211)、(212)、(213)、(214)、(215)及(216)。

實施例104

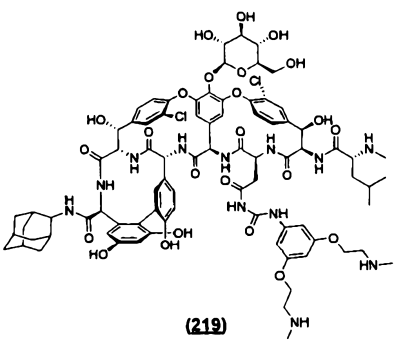
化合物(217)、(218)、(219)、(220)、(221)及(222)之合成



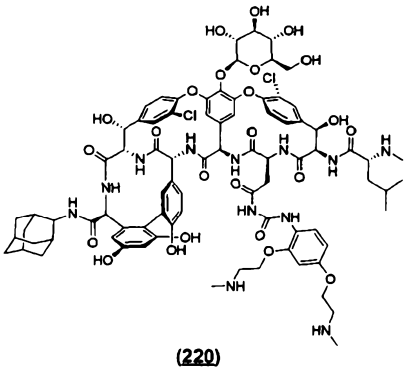
(217)



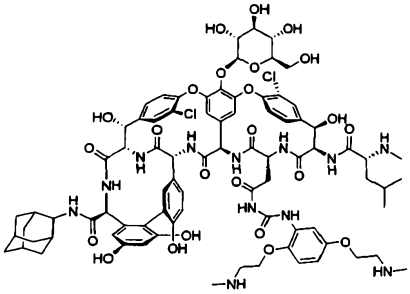
(218)



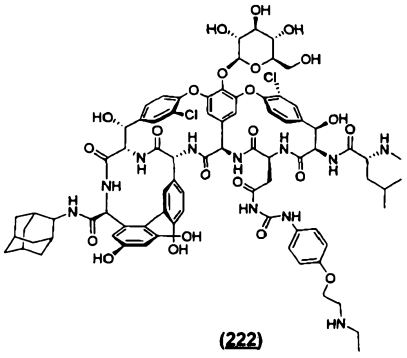
(219)



(220)



(221)

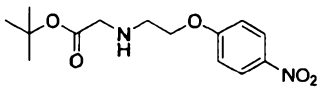


(222)

利用如實施例97所述製備化合物(**184**)相似之方法，並以化合物(**165**)取代化合物(**163**)，以不同pNZ氮保護異氰酸酯取代異氰酸酯化合物(**175**)，分別製備化合物(**217**)、(**218**)、(**219**)、(**220**)、(**221**)及(**222**)。

實施例105

硝基衍生物化合物(223)之合成



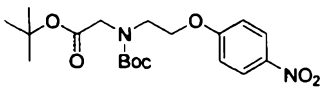
(223)

將1, 2-二溴乙烷(1, 2-dibromoethane) (36 g, 192 mmol)之DMF (100 ml)溶液逐滴加入4-硝基酚(4-nitrophenol) (8.9 g, 64 mmol)及Cs_2CO_3 (21 g, 64 mmol)之DMF (500 ml)溶液中。於室溫中攪拌15小時後，過濾此反應混合物。將溶劑蒸發後，將所得產物溶於DCM、以水和鹵水沖洗、以Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發後，以管柱純化所得原料，管柱使用PE/EA/CH_2Cl_2 = 5/1/1作為洗提液，得1-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯(1-(2-bromoethoxy)-4-nitrobenzene)白色固體(10 g, 64%)。將1-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯(2.46 g, 10 mmol)溶入DMF (50 ml)，依續加入第三-丁基-2-胺基乙酸鹽(*tert*-butyl 2-aminoacetate) (1.935 g, 15 mmol)、Cs_2CO_3 (3.26 g,

10 mmol)及KI (1.66 g, 10 mmol)。在50°C中加熱5小時後，於室溫中再持續攪拌12小時，接著過此反應混合物。將溶劑蒸發後，將產物溶於$CHCl_3$，並以水及滷水沖洗，以Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發後，將所得原料以使用PE/EA/CH_2Cl_2=1:1:1作為洗提液之管柱處理，得化合物(**223**)黃色濃稠油脂(237 mg, 8%)。

實施例106

N-Boc硝基衍生物化合物(224)之合成

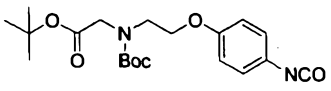


(224)

在一化合物(**223**) (237 mg, 0.8 mmol)之DCM (4 ml)溶液中，依續加入Boc_2O (0.28 ml, 1.2 mmol)、DIEA (0.2 ml, 1.2 mmol)及DMAP (20 mg)。於室溫中攪拌此反應混合物3小時，直到起始反應物化合物(**233**)轉化完全。蒸發溶劑後，使用洗提液為PE/EA=8/1之管柱純化產物，得化合物(**224**)黃色濃稠油脂(208 mg, 66%)。

實施例107

異氰酸酯化合物(225)之合成



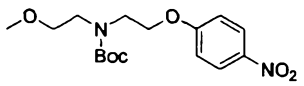
(225)

在化合物(**224**) (98 mg, 0.25 mmol)之MeOH (3 ml)溶液中，加入Pd-C (20 mg)。於40°C之氫氣環境中攪拌此反應混合物2小時，直到啟始反應物化合物(**224**)轉化完全。過

濾後，在真空中濃縮濾液以產出粉紅色固體之胺類衍生物(61 mg, 67%)。在一0°C的三光氣(triphosgene) (16 mg, 0.055 mmol)之DCM (1 ml)溶液中，逐滴加入上述胺類衍生物(54 mg, 0.148 mmol)之DCM (1 ml)溶液，接著再加入TEA (0.04 ml, 0.296 mmol)。於室溫中攪拌2小時後，在室溫真空中濃縮此反應混合物。將產物溶於乙醚(10 ml)，過濾此懸浮液。濃縮所得濾液後，以PE/EA=4/1為洗提液，使管柱純化產物，得異氰酸酯化合物(**225**)之無色油質(39 mg, 67%)。

實施例108

N-Boc硝基衍生物化合物(226)之合成



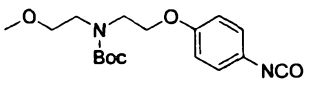
(226)

將1-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯(1-(2-bromoethoxy)-4-nitrobenzene)溶於乙醇，並加入乙醇胺(ethanolamine was added) (10 eq)。於80°C攪拌6小時，將有機溶劑蒸發掉。以閃光管柱層析(5% MeOH/DCM至15% MeOH/DCM)純化所得產物。將產物(950 mg)溶於DCM並依續加入843 mg DIEA及$(Boc)_2O$ (1 g)之DCM溶液。於室溫中攪拌此混合物1小時。以TLC監控產物之形成。以水平息反應並以DCM提煉。以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。以閃光管柱層析純化所得產物。於0°C中，在一NaH之無水THF (dry THF)懸浮液中，加入上述產物之無水THF溶液。攪拌此混合物30分鐘，接著加入MeI之無水THF溶液。於室溫中攪拌所得混

合物3小時。以TLC確認反應完全。以水平息反應。於真空中蒸發有機溶劑，並以醋酸乙酯(ethyl acetate)萃取產物。以硫酸鈉(sodium sulfate)乾燥合併之有機層，在減壓環境中過濾並濃縮。以閃光管柱層析純化所得產物，得化合物(**226**)。

實施例109

異氰酸酯化合物(227)之合成

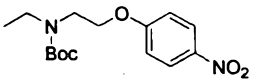


(227)

利用如實施例107所述製備化合物**(225)**相似之步驟，並以化合物**(226)**取代化合物**(224)**，製備異氰酸酯化合物**(227)**。

實施例110

N-Boc硝基衍生物化合物(228)之合成



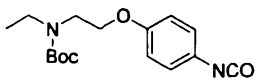
(228)

將乙基胺(ethyl amine)水溶液(60-70%, 5 ml)加入1-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯(1-(2-bromoethoxy)-4-nitrobenzene) (934 mg, 3.8 mmol)於乙腈(acetonitrile) (20 ml)之溶液中。將此反應混合物加熱至80°C並攪拌7小時直到起始反應物完全轉換。將溶劑蒸發後，將產物溶於醋酸乙酯，並以Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發後，以一使用PE/EA=2/1之洗提液的管柱純化所得原始產物，得一黃色油質乙胺基(ethylamino)衍生物(750 mg, 94%)。在此溶液乙胺基衍生物(750 mg,

3.6 mmol)之DCM (20 ml)溶液中，加入Boc_2O (1.17 ml, 5.1 mmol)，接著加入TEA (0.7 ml, 5.1 mmol)及DMAP (80 mg)。於室溫中攪拌此反應混合物1.5小時，直到起始反應物完全轉換。將溶劑蒸發後，以一使用PE/EA = 5/1之洗提液的管柱純化所得原始產物，以得N-Boc硝基衍生物化合物(**228**)黃色油質(1.08 g, 97%)。

實施例111

異氰酸酯化合物(229)之合成

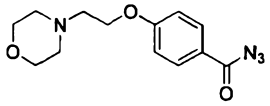


(229)

利用如實施例**107**所述製備化合物(**225**)相似之步驟，並以化合物(**228**)取代化合物(**224**)，製備異氰酸酯化合物(**229**)。

實施例112

4-(2-嗎啉乙氧基)苯甲醯疊氮(4-(2-morpholinoethoxy)benzoyl azide)化合物(230)之合成



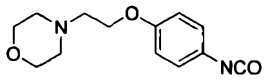
(230)

將1, 2-二溴乙烷(1, 2-Dibromoethane) (15 g, 79.7 mmol)溶於無水DMF，加入Cs_2CO_3 (13 g, 39.5 mmol)。緩緩加入4-羥基苯甲酸甲酯(Methyl 4-hydroxybenzoate) (2 g, 21 mmol)。之後，於60°C中攪拌此反應混合物一晚。以TLC確認反應完全，濃縮所得混合物，並將產物溶於水並以醋酸乙酯萃取。以鹵水沖洗合併有機層、以Na_2SO_4乾燥，過

濾並濃縮。以矽膠管柱純化所得原料，得甲基4-(2-溴乙氧基)苯甲酸(methyl 4-(2-bromoethoxy)benzoate) (0.95 g, 90%)。將甲基4-(2-溴乙氧基)苯甲酸(0.95 g, 3.7 mmol)溶於2 ml DMF，逐滴加進7 ml嗎啡(morphine)中。於室溫中持續攪拌一晚。以TLC確認反應完全。使此反應混合物與水混合，以醋酸乙酯萃取。以鹵水沖洗合併之有機層，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮以得甲基4-(2-嗎啉乙氧基)苯甲酸(methyl 4-(2-morpholinoethoxy)benzoate) (0.9 g, 92%)。將甲基4-(2-嗎啉乙氧基)苯甲酸(0.9 g, 3.4 mmol)溶於MeOH (2 ml)，加入2 ml之2N NaOH水溶液。於40°C持續攪拌2小時。以TLC確認無起始反應物殘留。在減壓環境中移除溶劑。酸化產物至pH=4。將形成之固體過濾並以冰水沖洗以得4-(2-嗎啉乙氧基)苯甲酸(4-(2-morpholinoethoxy) benzoic acid) (0.85 g, 97%)。使4-(2-嗎啉乙氧基)苯甲酸(0.3 g, 1.2 mmol)溶於$SOCl_2$。使所得混合物沸騰4小時。蒸發溶劑以得4-(2-嗎啉乙氧基)苯甲醯氯(4-(2-morpholinoethoxy)benzoyl chloride) (0.3 g, 93%)。將4-(2-嗎啉乙氧基)苯甲醯氯(0.3 g, 1.1 mmol)之丙酮(acetone)溶液逐滴加入一NaN_3 (0.29 g, 0.44 mmol)水溶液中。於室溫中攪拌此反應混合物一晚。蒸發溶劑並以醋酸乙酯萃取產物。以鹵水沖洗合併有機層，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮以得4-(2-嗎啉乙氧基)苯甲醯疊氮化合物(**230**) (0.24 g, 80%)。

實施例113

4-(2-(4-異氰酸苯氧基))乙基)嗎啉(4-(2-(4-isocyanatophenoxy)ethyl)morpholine)化合物(231)之合成

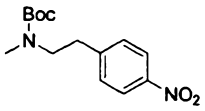


(231)

使4-(2-嗎啉乙氧基)苯甲醯疊氮化合物(**230**) (0.24 g, 0.87 mmol)之無水甲苯溶液，在氮氣環境中回流3小時。以TLC確認反應完全。蒸發溶劑，得4-(2-(4-異氰酸苯氧基))乙基)嗎啉(4-(2-(4-isocyanatophenoxy)ethyl)morpholine)化合物(**231**) (0.2 g, 91%)。

實施例114

第三-丁基甲基(4-硝基苯乙基)胺基甲酸酯(tert-butyl methyl(4-nitrophenethyl)carbamate)化合物(232)之合成



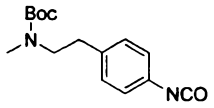
(232)

在一4-硝基苯乙酸 (4-nitrophenyl acetic acid) (5 g, 27.6 mmol)之DCM (100 ml)溶液中，依續加入HATU (11.5 g, 30.3 mmol)及DIEA (10.9 g, 84.5 mmol)。冷卻至0°C並加入甲胺鹽酸鹽(methylamine hydrochloride salt) (2.8 g, 41.5 mmol)。於室溫中攪拌16小時。以TLC追蹤產物之形成。反應完全後，以水冷卻反應，依續以DCM及醋酸乙酯萃取有機層。以硫酸鈉(sodium sulfate)乾燥合併之有機層。於真空中過濾並濃縮。以閃光管柱層析(flash column chromatography)純化所得原料，得純N-甲基-2-(4-硝基苯)

乙醯胺(N-methyl-2-(4-nitrophenyl)acetamide)之黃色固體(4 g, 75%)。將此乙醯胺(2.2 g, 11.3 mmol) 溶於dry THF (50 ml)中，在0°C中加入3M硼烷甲基硫化複合物(Borane-methyl sulfide complex) (18.8 ml, 56.7 mmol)。使此反應混合物回流16時。冷卻後以冰/水平息此反應混合物；在真空中移除有機溶劑。以醋酸乙酯萃取所得產物，並以酸鹼萃取(acid base extraction)純化。以硫酸鈉乾燥有機層、於真空中過濾並濃縮，得純N-甲基-2-(4-硝基苯)乙胺(N-methyl-2-(4-nitrophenyl)ethanamine) (1.6 g, 78%)。在此乙胺(600 mg, 3.33 mmol)之DCM (25 ml)溶液中，加入DIEA (645 mg, 5 mmol)。冷卻至5 °C；加入$(Boc)_2O$ (800 mg, 3.66 mmol)之DCM (5 ml)溶液。於室溫中攪拌所得混合物3小時。以TLC追蹤產物之形成。反應完全後，以水停止反應。於真空中蒸發有機層。以醋酸乙酯萃取所得產物。以硫酸鈉乾燥，於真空中過濾並濃縮。以閃光管柱層析(flashing column chromatography)純化所得原料，以得純第三-丁基甲基(4-硝基苯乙基)胺基甲酸酯(tert-butyl methyl(4-nitrophenethyl)carbamate)化合物(**232**) (500 mg, 53.5%)。

實施例115

第三-丁基4-異氰酸苯(甲基)胺基甲酸酯(*tert*-butyl 4-isocyanatophenethyl(methyl)carbamate)化合物(233)之合成

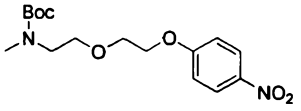


(233)

利用如實施例107所述製備化合物(225)相似之步驟，並以化合物(232)取代化合物(224)，製備第三-丁基4-異氰酸苯(甲基)胺基甲酸酯(*tert*-butyl 4-isocyanatophenethyl (methyl)carbamate)化合物(233)。

實施例116

第三-丁基甲基(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙基)胺基甲酸酯(*tert*-butyl methyl(2-(2-(4-nitrophenoxy)ethoxy)ethyl)carbamate)化合物(234)之合成



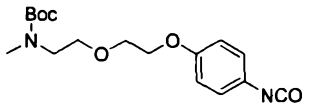
(234)

於0°C中，在一2-(4-硝基苯氧基)乙醇(2-(4-nitrophenoxy) ethanol) (1.5 g, 8.19 mmol)之THF溶液中，加入NaH (0.33 g, 9.0 mmol)。於室溫中攪拌混合物10分鐘，再逐滴加入甲基α-溴乙酸(methyl α-bromoacetate) (1.37 g, 8.19 mmol)。於室溫中攪拌所得混合物3小時。移除有機溶劑並依續加入水和EA。以水和鹵水沖洗有機層，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮以得甲基2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)醋酸鹽(methyl 2-(2-(4-nitrophenoxy)ethoxy)acetate) (1.5 g, 68%)。將甲基-2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)醋酸酯(1.5 g, 5.6 mmol)溶於乙醇中，接著加入$LiOH.H_2O$ (1.0 g, 23.8 mmol)。加熱此混合物至回流30分鐘。移除乙醇，加入乙

醚及水。以乙醚沖洗水溶液層三次，接著以1N HCl酸化至pH 2，以DCM萃取三次。以Mg_2SO_4乾燥合併之有機層、過濾並濃縮以得甲基-2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)醋酸(2-(2-(4-nitrophenoxy)ethoxy)acetic acid) (0.96 g, 71%)。在一甲基2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)醋酸(0.85 g, 3.4 mmol)之THF溶液中，加入CH_3NH_2 (27%於酒精中，800 mg, 6.97 mmol)，接著加入HATU (1.41 g, 3.71 mmol)。於室溫攪拌此混合物3小時。移除溶劑，加入水及EA。以0.1N HCl及$NaHCO_3$ (aq)沖洗有機層，以Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮以得N-甲基-2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙醯胺(N-methyl-2-(2-(4-nitrophenoxy)ethoxy)acetamide) (800 mg, 80%)。在一N-甲基-2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙醯胺(800 mg, 2.85 mmol)之THF溶液中加入BH_3·THF。加熱此溶液至回流2小時。移除有機溶劑。以1N HCl及DCM分離產物。以1N HCl沖洗有機層數次。以LiOH將合併之水溶液層調整至pH 10，以DCM萃取3次。收集有機層並乾燥。移除溶劑以得N-甲基-2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙胺(N-methyl-2-(2-(4-nitrophenoxy)ethoxy)ethanamine) (400 mg, 59%)。在此乙胺之DCM溶液中，加入1.5 mole當量之Boc_2O，接著加入DIEA及DMAP。反應3小時直至轉化完全。蒸發溶劑。以層析法純化產物以得第三-丁基甲基(2-(2-(4-硝基苯氧基)乙氧基)乙基)胺基甲酸酯(*tert*-butyl methyl(2-(2-(4-nitrophenoxy)ethoxy)ethyl)carbamate)化合物(**234**)。

實施例117

第三-丁基2-(2-(4-苯氧基異氰酸酯)乙氧基)乙基(甲基)胺基甲酸酯(*tert*-butyl 2-(2-(4-isocyanatophenoxy)ethoxy)ethyl(methyl)carbamate化合物(235)之合成

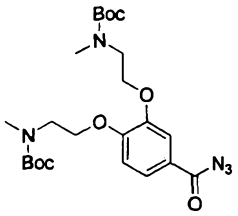


(235)

利用如實施例107所述製備化合物(225)相似之步驟，並以化合物(234)取代化合物(224)，製備第三-丁基(2-(2-(4-苯氧基異氰酸酯)乙氧基)乙基(甲基)胺基甲酸酯(*tert*-butyl 2-(2-(4-isocyanatophenoxy)ethoxy)ethyl(methyl)carbamate)化合物(235)。

實施例118

第三-丁基2,2'-(4-(疊氮羰基)-1,2-亞苯基)雙(氧)雙(乙烷-2,1-二基)雙(甲基胺基甲酸酯)(*tert*-Butyl 2,2'-(4-(azidocarbonyl)-1,2-phenylene)bis(oxy)bis(ethane-2,1-diyl)bis(methylcarbamate))化合物(236)



(236)

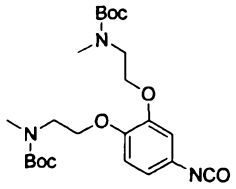
在一氮氣環境的冰浴中，將一DIAD (9.6, 47.6 mmol)之5 ml THF溶液，逐滴加入一甲基3, 4-二羥苯甲酸(methyl 3, 4-dihydorxybenzoate) (2.0 g, 11.9 mmol)、第三-丁基2-羥乙基(甲基)胺基甲酸酯(*tert*-butyl 2-hydroxyethyl(methyl)

carbamate) (8.3 g, 47.6 mmol)及三苯基膦(triphenylphosphine) (12.5 g, 47.6 mmol)之60 ml THF溶液中。在40°C中攪拌此混合物一晚。將溶劑蒸發掉。將此產物與乙醚混合並過濾。以閃光矽膠管柱濃縮並純化濾液，得甲基3,4-雙(2-(第三-丁氧羰基(甲基)胺)乙氧基)苯甲酸鹽(methyl 3,4-bis(2-(*tert*-butoxycarbonyl(methyl)amino)ethoxy)benzoate)之白色油質。將此苯甲酸鹽與石油醚(Petroleum ether)攪拌並過濾。濃縮濾液純化此石油醚(1.7 g, 30%)。在一溶液甲基3,4-雙(2-(第三-丁氧羰基(甲基)胺)乙氧基)苯甲酸鹽(1.7 g, 3.5 mmol)之甲醇溶液中，加入2.5 ml之1N NaOH溶液。於室溫中攪拌此溶液一晚。移除溶劑，將所得產物溶於水中，逐滴將0.5N HCl/水加入水溶液層直到pH~4。以DCM萃取此混合物3次。合併有機層並以以鹵水沖洗並濃縮，以得3,4-雙(2-(第三-丁氧羰基(甲基)胺)乙氧基)苯甲酸(3,4-bis(2-(*tert*-butoxycarbonyl(methyl)amino)ethoxy)benzoic acid) (1.4 g, 85%)。在氮氣環境中，將300 mg (0.640 mmol) 3,4-雙(2-(第三-丁氧羰基(甲基)胺)乙氧基)苯甲酸溶於5 ml DCM，依續加入DMF (3滴)、草酸醯氯(oxalyl chloride) (98 mg, 0.768 mmol)。於室溫中攪拌此溶液3分鐘。在減壓及低溫環境中移除DCM以得相對應之氯化醯(acid chloride) (300 mg)，再使其溶於丙酮(acetone)，將此溶液逐滴加入一NaN_3 (125 mg, 1.92 mmol)溶液。攪拌所得溶液5分鐘。移除丙酮，並加入DCM。以鹵水沖洗有機層並加以濃縮。以Prep.TLC純化所得原料，得第三-丁基

2,2'-(4-(疊氮羰基)-1,2-亞苯基)雙(氧)雙(乙烷-2,1-二基)雙(甲基胺基甲酸酯)(*tert*-butyl 2,2'-(4-(azidocarbonyl)-1,2-phenylene)bis(oxy)bis(ethane-2,1-diyl)bis(methylcarbamate))化合物(**236**) (280 mg, 89%)。

實施例119

第三-丁基2,2'-(4-異氰酸-1,2-亞苯基)雙(氧)雙(乙烷-2,1-二基)雙(甲基胺基甲酸酯)(*tert*-Butyl 2,2'-(4-isocyanato-1,2-phenylene)bis(oxy)bis(ethane-2,1-diyl)bis(methylcarbamate)化合物237)

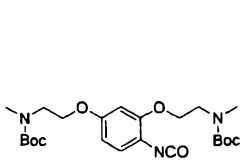


(237)

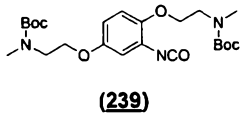
利用如實施例113所述製備化合物(**231**)相似之步驟，並以化合物(**236**)取代化合物(**230**)，製備第三-丁基2,2'-(4-異氰酸-1,2-亞苯基)雙(氧)雙(乙烷-2,1-二基)雙(甲基胺基甲酸酯)((*tert*-butyl 2,2'-(4-isocyanato-1,2-phenylene)bis(oxy)bis(ethane-2,1-diyl)bis(methylcarbamate))化合物(**237**)。

實施例120

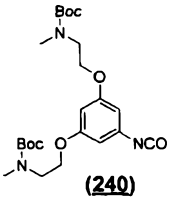
異氰酸酯化合物(238)、(239)、(240)、(241)、(242)(243)、(244)、(245)、(246)及(247)之合成



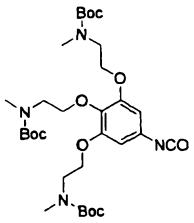
(238)



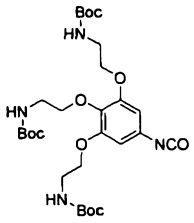
(239)



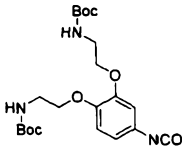
(240)



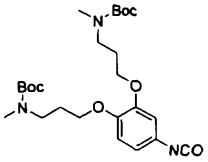
(241)



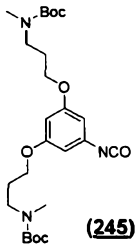
(242)



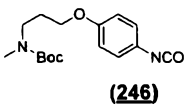
(243)



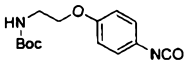
(244)



(245)



(246)

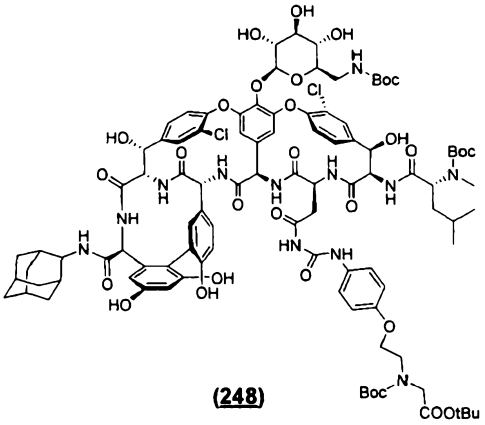


(247)

利用與實施例105、106及107所述製備異氰酸酯化合物(225)相似之合成方法，及各種單-或多-羥基硝基苯(hydroxy nitrobenzene)，或類似於實施例112及113所述製備異氰酸酯化合物(231)之方法及各種單-或多-羥基苯甲酸(hydroxy benzoate)，分別製備各種氰酸酯化合物(238)、(239)、(240)、(241)、(242) (243)、(244)、(245)、(246)及(247)。

實施例121

化合物(248)之合成



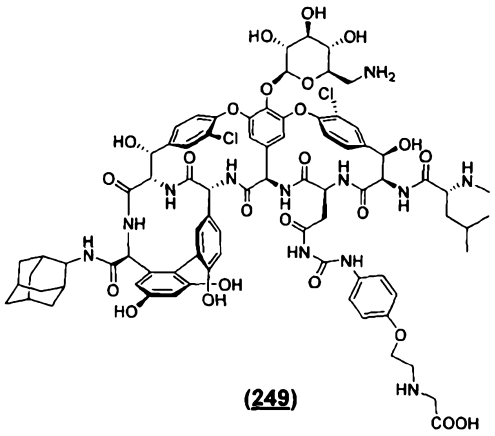
(248)

於0°C的氬氣環境中，在一化合物(45) (76 mg, 0.046 mmol)之DMF (1 ml)溶液中，依續加入一DBU (23 mg, 0.15

mmol, 3.0 eq)之DMF (0.5 ml)溶液，以及化合物(**225**) (39 mg, 0.099 mmol, 2.0 eq)之DMF (1.5 ml)溶液。於室溫中攪拌此反應混合物15小時。以兩滴水停止此反應。將DMF蒸發後，將產物溶於MeOH，過濾此溶液。濃縮濾液後，以Prep.HPLC純化產物，得化合物(**248**)白色固體(22 mg, 23%)。

實施例122

化合物(249)之合成

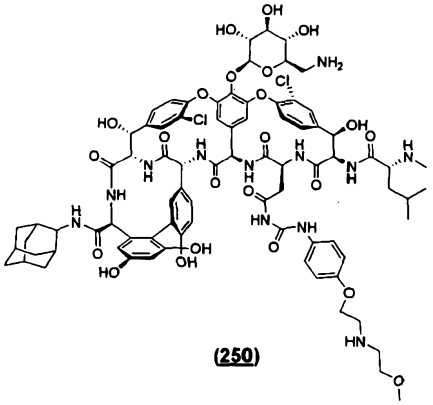


(249)

將化合物(**248**) (22 mg, 0.0108 mmol)溶於一DCM (2 ml)及TFA (2 ml)混合溶液中。於室溫中攪拌6小時後，在真空中濃縮此反應混合物。以乙醚沖洗產出之黃色粉末(22 mg)並過濾，得化合物(**249**) (13.5 mg, 62%)。

實施例123

化合物(250)之合成

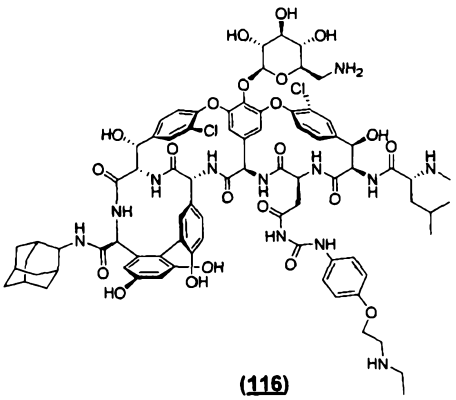


(250)

利用如實施例121及122所述製備化合物(249)相似之步驟，並以化合物(227)取代化合物(225)，製備化合物(250)。

實施例124

化合物(116)之合成

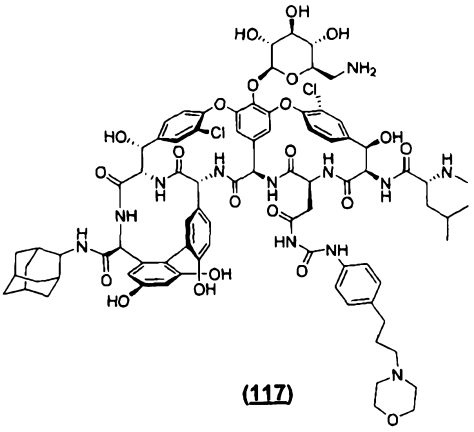


(116)

利用類似實施例121及122所述製備化合物(249)之步驟，並以化合物(229)取代化合物(225)，製備化合物(116)。

實施例125

化合物(117)之合成

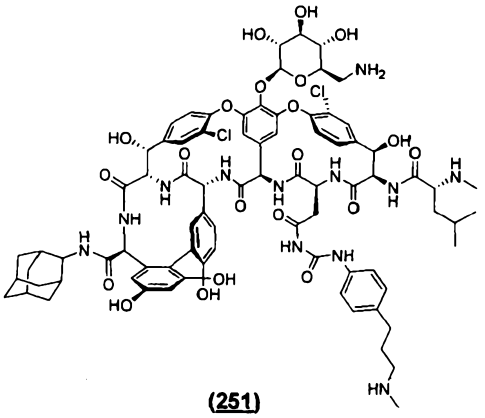


(117)

利用類似實施例121及122所述製備化合物(249)之步驟，並以化合物(231)取代化合物(225)，製備化合物(117)。

實施例126

化合物(251)之合成

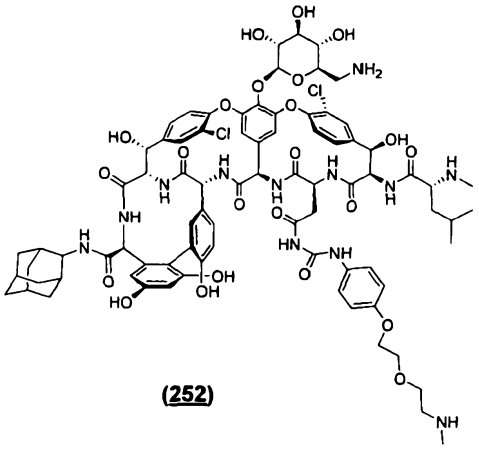


(251)

利用類似實施例121及122所述製備化合物(249)之步驟，並以化合物(233)取代化合物(225)，製備化合物(251)。

實施例127

化合物(252)之合成

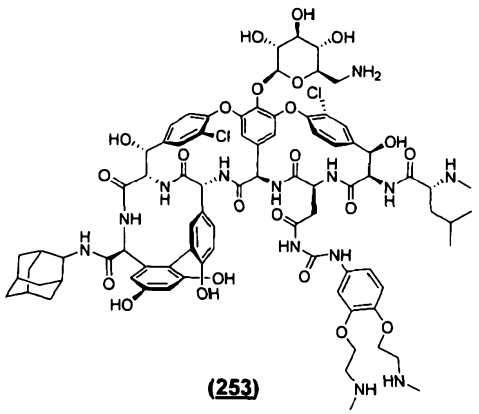


(252)

利用類似實施例121及122所述製備化合物(249)之步驟，並以化合物(235)取代化合物(225)，製備化合物(252)。

實施例128

化合物(253)之合成

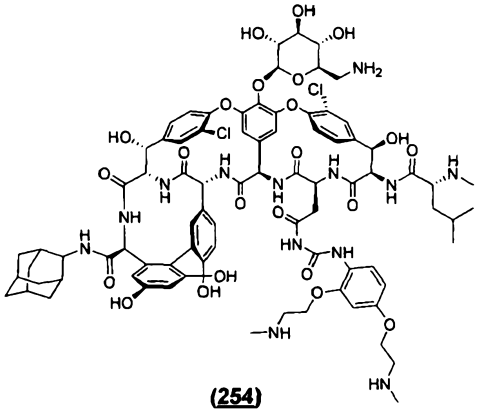


(253)

利用類似實施例121及122所述製備化合物(249)之步驟，並以化合物(237)取代化合物(225)，製備化合物(253)。

實施例128a

化合物(254)之合成

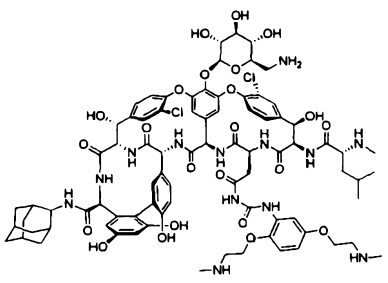


(254)

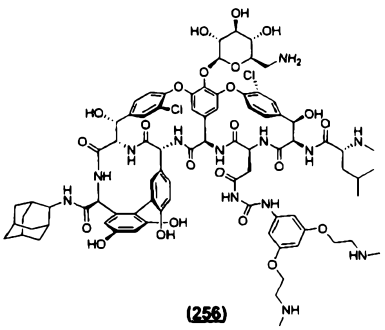
利用類似實施例121及122所述製備化合物(249)之步驟，並以化合物(238)取代化合物(225)，製備化合物(254)。

實施例129

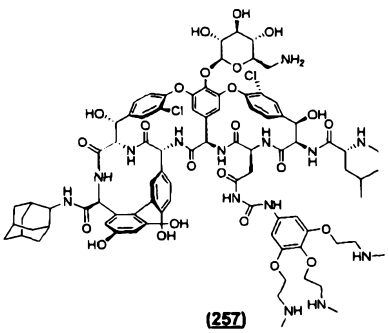
化合物(255)、(256)、(257)、(258)、(259)、(260)、(261)、(262)、(263)、(264)、(265)、(266)、(267)及(268)之合成



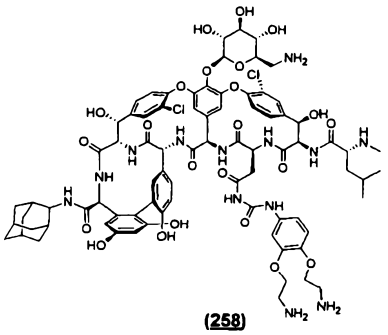
(255)



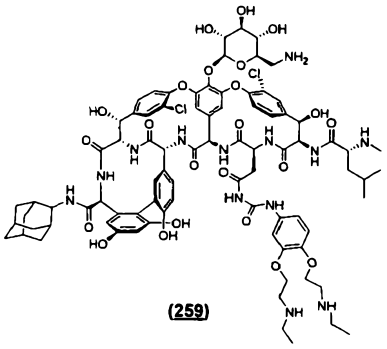
(256)



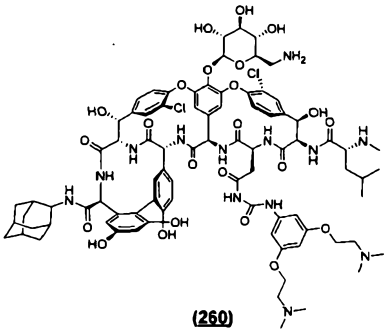
(257)



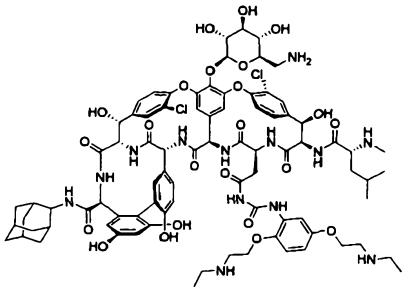
(258)



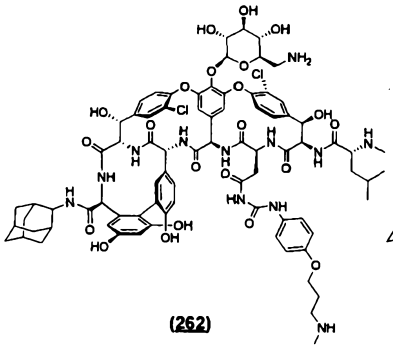
(259)



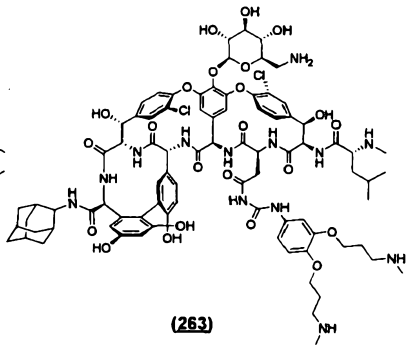
(260)



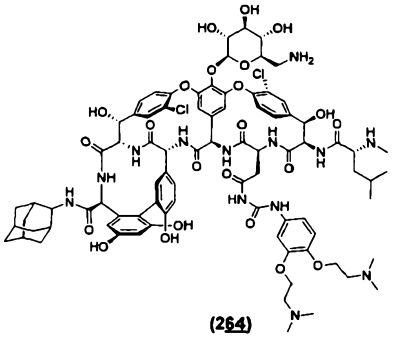
(261)



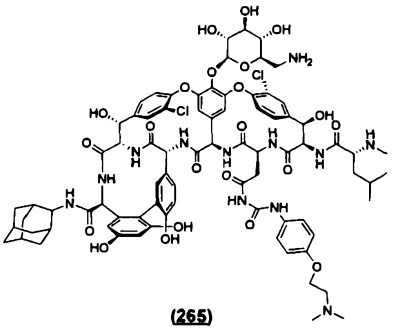
(262)



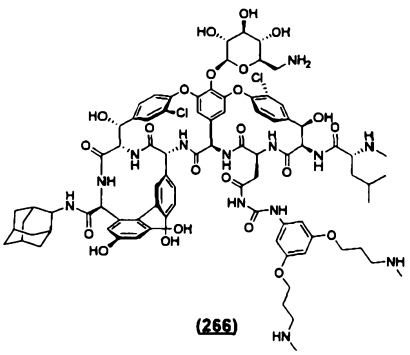
(263)



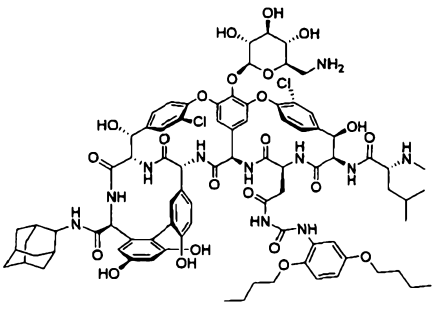
(264)



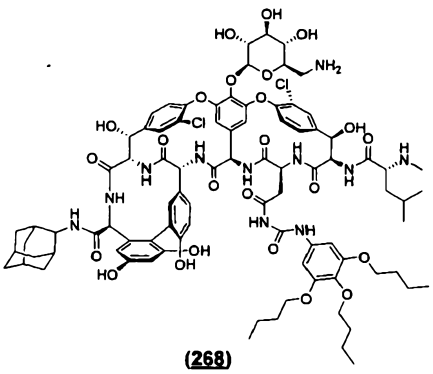
(265)



(266)



(267)

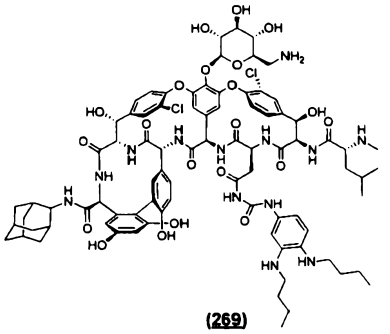


(268)

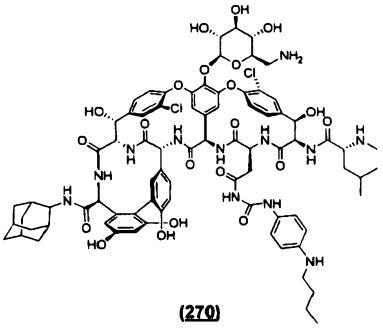
利用類似實施例121及122所述製備化合物(249)之步驟，並以各種異氰酸酯如化合物(239)、(240)及其它類似異氰酸酯取代化合物(225)，分別製備化合物(255)、(256)、(257)、(258)、(259)、(260)、(261)、(262)、(263)、(264)、(265)、(266)、(267)及(268)。

實施例130

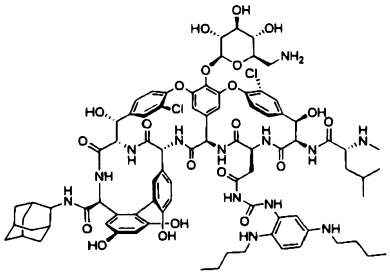
化合物(269)、(270)、(271)、(272)、(273)、(274)、(275)、(276)及(277)之合成



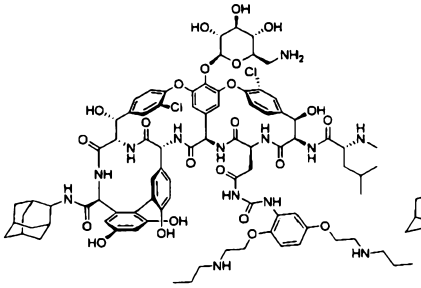
(269)



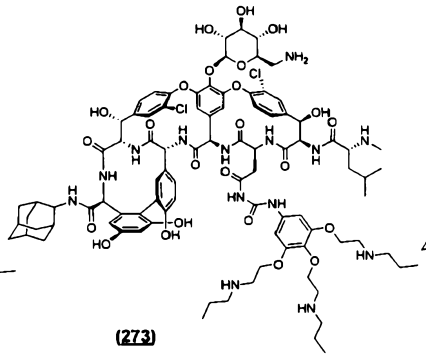
(270)



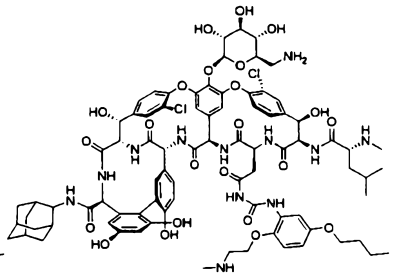
(271)



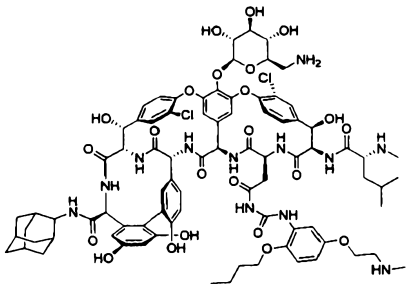
(272)



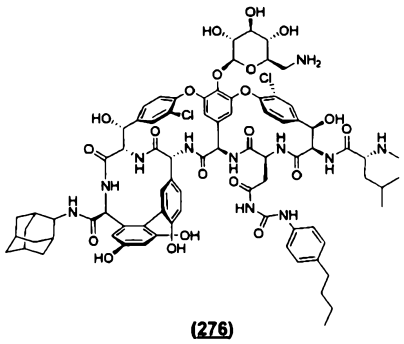
(273)



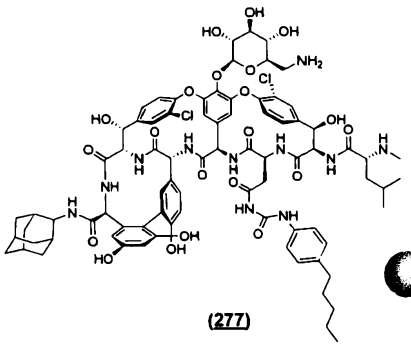
(274)



(275)



(276)

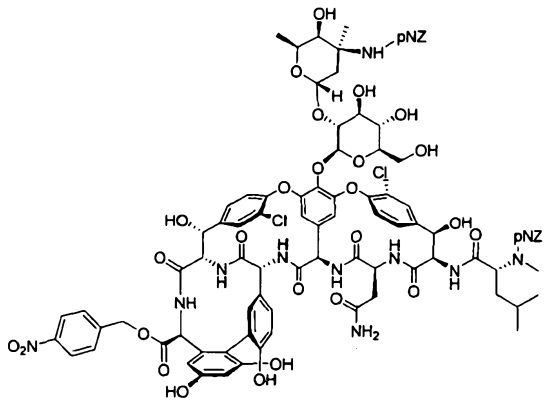


(277)

利用類似實施例121及122所述製備化合物(249)之步驟，並以各種異氰酸酯取代化合物(225)，分別製備化合物(269)、(270)、(271)、(272)、(273)、(274)、(275)、(276)及(277)。

實施例131

化合物(278)之合成

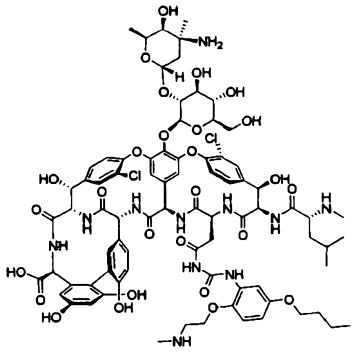


(278)

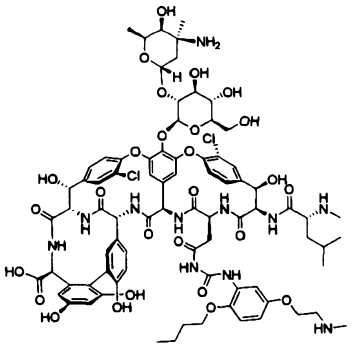
於0°C環境在，在鹽酸萬古黴素(vancomycin hydrochloride) (100.0 g)及$NaHCO_3$ (28.3 g)之THF (700 ml)和水(500 ml)的混合溶液中，邊加入一pNZ-OSu (56.2 g)之THF (200 ml)溶液邊攪拌1小時。於室溫中攪拌此反應混合物2小時。在減壓環境中，分離有機層並移除揮發性物質。於真空中過濾出所得固體，以EtOAc及乙醚沖洗，於40°C真空中乾燥，得一固體。將此固體(2 g, 1.106 mmol,1 eq)溶於DMF (20 ml)中，於0°C下加入固體$NaHCO_3$ (1.12 g, 13.27 mmol, 13.27 mmol)邊攪拌1小時，接著加入1-(溴甲基)-4-硝基苯(1-(bromomethyl)-4-nitrobenzene) (2.39 g, 11.06 mmol, 10 eq)。於室溫中攪拌此反應混合物1小時。以分析型HPLC追蹤此反應直至起始反應物都反應完畢。將沒有溶化的固體過濾掉。將濾液倒入MTBE (150 ml)。過濾出形成之固體，並以EtOAc (20 ml*3)清洗，於真空中乾燥。以矽膠管柱層析純化此固體，得化合物(**278**)。ESI-MS：m/z：calcd for $C_{89}H_{90}Cl_2N_{12}O_{34}$ [M+H]+ 1943.63; Found：1843.3 (100%); $[M+CF_3COO]^-$ 2055.63; Found：2055.5 (100%)。

實施例132

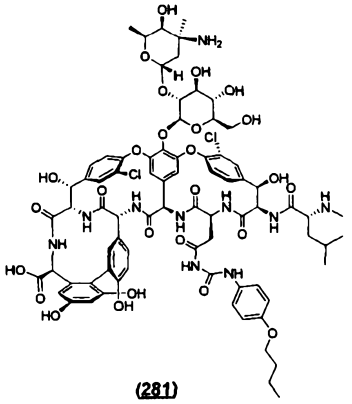
化合物(279)、(280)、(281)、(282)、(283)、(284)、(285)、(286)及(287)之合成



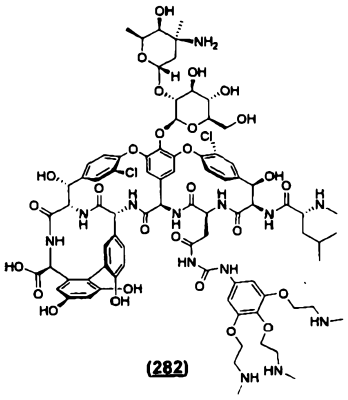
(279)



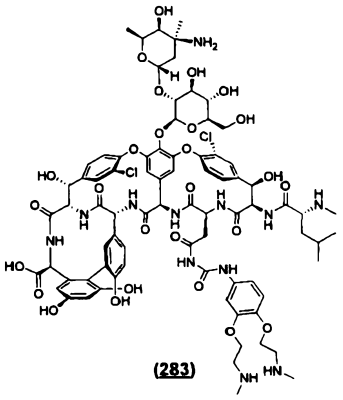
(280)



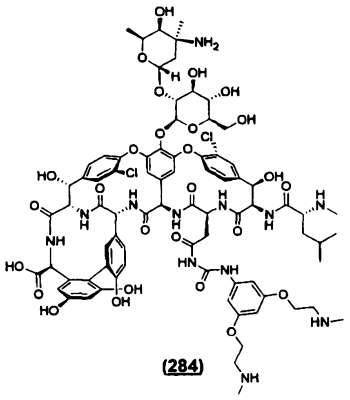
(281)



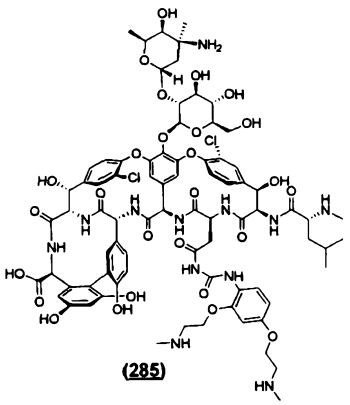
(282)



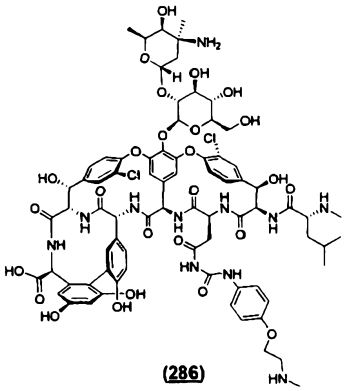
(283)



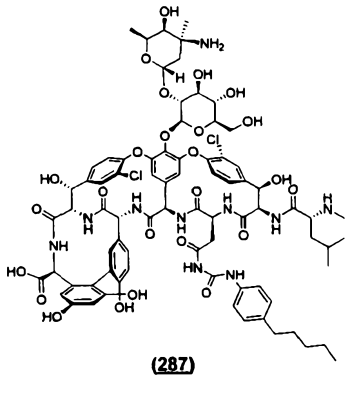
(284)



(285)



(286)

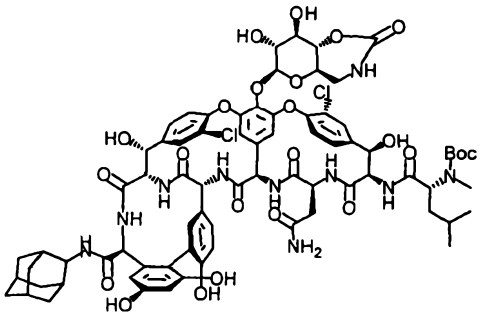


(287)

利用類似實施例97所述製備化合物(184)之步驟，並以化合物(278)取代化合物(163)，以pNZ氮保護異氰酸酯取代異氰酸酯化合物(175)，分別製備化合物(279)、(280)、(281)、(282)、(283)、(284)、(285)、(286)及(287)。

實施例133

化合物(288)之合成

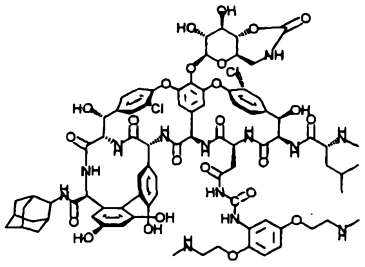


(288)

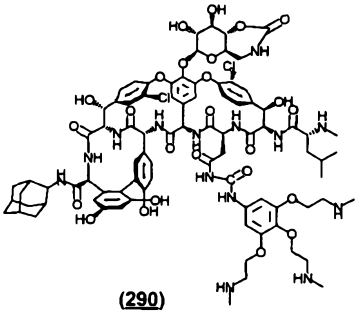
在化合物(**44**) (100 mg)之3 ml DMF溶液中，加入CDI (15.8 mg, 1.5 eq) 及TEA (19.7 mg, 3 eq)。於50°C攪拌此混合物3小時。以HPLC-MS確認反應完全。於減壓環境中移除溶劑。以Prep-HPLC純化產物，得化合物(**288**) (68 mg, 產率=68%)。LC- MS：1563.5 (M+1)。

實施例134

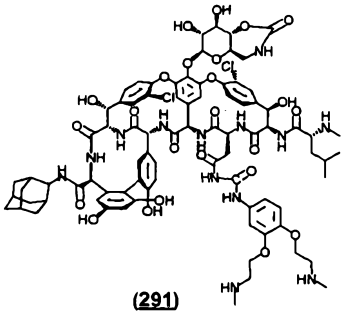
化合物(289)、(290)、(291)、(292)、(293)、(294)、(295)及(296)之合成



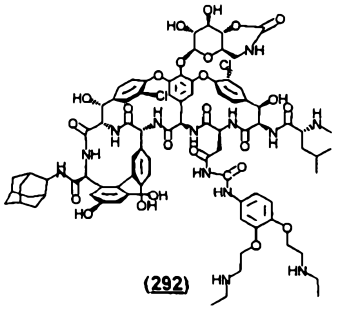
(289)



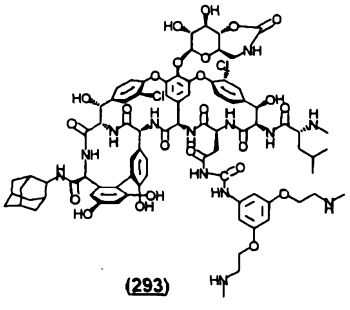
(290)



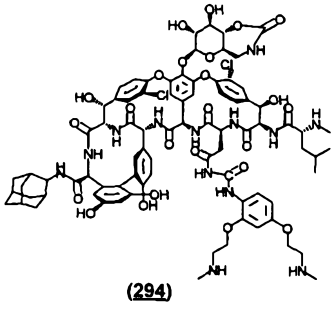
(291)



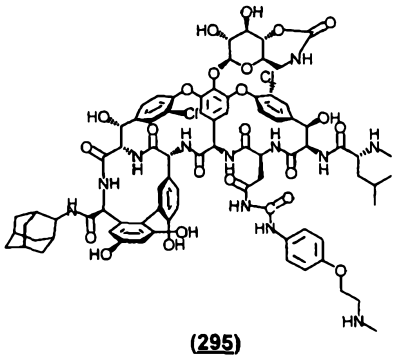
(292)



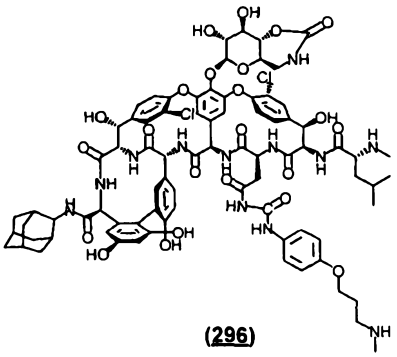
(293)



(294)



(295)

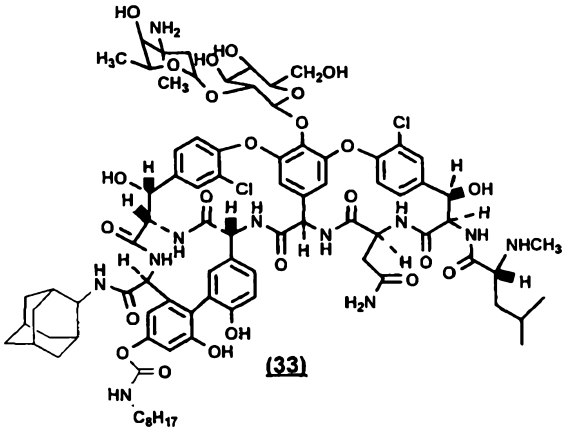


(296)

利用類似實施例121及122所述製備化合物(249)之步驟，並以化合物(288)取代化合物(45)，以個種異氰酸酯取代化合物(225)，分別製備化合物(289)、(291)、(292)、(290)、(293)、(294)、(295)及(296)。

實施例135

化合物(33)或酚醛類位向異構物之另一合成方法



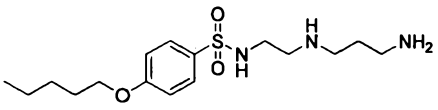
(33)

使化合物(163) (4.0 g, 2.06 mmol)溶於無水DMF (15 ml)，於室溫之氮氣環境下，在DMAP (250 mg, 2.06 mmol)中與$C_8H_{17}NCO$ (640 mg, 4.12 mmol)反應。於室溫中攪拌此混合物一晚。以分析型HPLC追蹤此反應直至起始反應物都反應完畢。將此反應混合物倒入200 ml MTBE中，形成沉澱物。過濾以收集固體(4.2 g)並於真空中乾燥。將此固體(350 mg)溶於DMF (10 ml)並倒入一緩衝液中(30 ml) (DMF-H2O (3/2))，此緩衝液包含N-甲基嗎啉(N-

methylmorpholine) (0.68 g) 及醋酸(0.28 g) (pH 6.0)。於室溫中、1atm，以5% Pd/C (500 mg)氫化此雙相反應混合物一晚。以分析型HPLC追蹤此反應。過濾反應混合物並以DMF沖洗。濃縮濾液並以MTBE將其固體化。以RP-HPLC過濾並純化此固體，得化合物(**33**)或其酚醛類位向異構物(phenolic regioisomer)。ESI-MS：m/z：calcd for $C_{85}H_{107}Cl_2N_{11}O_{24}$ [M+H] + 1738.72; Found：1738.4 (100%), 1159.2 (46.4%), 869.7(41.7%); $[M+CF_3COO]^-$ 1850.72; Found：1850.5 (100%)。+MS2(1738.0)：1593.4(100%), 1431.3(34.2%)。

實施例136

N-(2-(3-丙基胺基酸)乙基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(2-(3-aminopropylamino)ethyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide)，化合物(297)



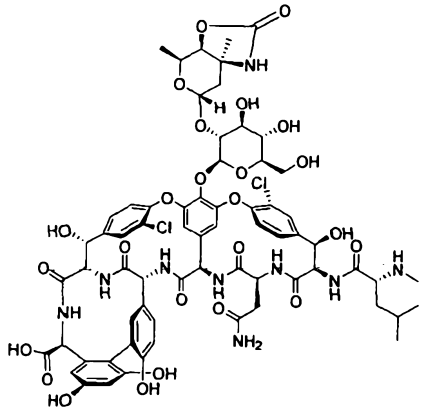
(297)

於0°C中，在一戊氧基苯(pentoxybenzene) (5.0 g, 30.8 mmol)之三氯甲烷(chloroform)溶液中逐滴加入氯磺酸(chlorosulfuric acid) (7.2 g, 61.7 mmol)。於室溫中持續攪拌一晚。於減壓環境中移除溶劑。將乙醚加入產物中，再加入碎冰。以乾燥Mg_2SO_4有機層、過濾並濃縮以得4-(戊氧基)苯-1-磺醯氯(4-(pentyloxy)benzene-1-sulfonyl chloride) (6.7 g, 產量：85%)。於0°C中，在一1,2-二胺基乙烷(1,2-

diaminoethane) (1.38 g, 23 mmol)之15 ml THF溶液中，逐滴加入4-(戊氧基)苯-1-磺醯氯(1.0 g, 3.8 mmol)之50 ml THF溶液。於室溫中攪拌此混合物2小時。移除溶劑並加入EA/水。將1N NaOH逐滴加入此混合物直到pH=10。以水沖洗有機層水次再以鹵水沖洗2次，以硫酸鈉(sodium sulfate)乾燥，過濾並濃縮以得N-(2-胺乙基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(2-aminoethyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide) (1.1 g，產率：85%)。在一N-(2-胺乙基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(1.1 g, 3.8 mmol)之乙腈溶液中，加入t-丁基2-溴胺基甲酸乙酯(t-butyl 2-bromoethylcarbamate) (1.3 g, 5.7 mmol)及碳酸鉀(potassium carbonate) (1.3 g, 9.5 mmol)。將混合物加熱至95°C一晚。冷卻此混合物至室溫並過濾。以層析法濃縮並純化濾液，得一*第三*-丁基3-(2-(4-(戊氧基)苯磺醯胺)乙胺基)丙基胺基甲酸酯(*tert*-butyl 3-(2-(4-(pentyloxy)phenylsulfonamido)ethylamino)propylcarbamate)混合物。在0°C中，將*第三*-丁基 3-(2-(4-(戊氧基)苯磺醯胺)乙胺基)丙基胺基甲酸酯(600 mg，不純混合物)之6 ml TFA/DCM (1/1)溶液攪拌1小時。蒸發溶劑並將產物與水混合。以氫氧化鈉(2N)將此混合物之pH值調至10，並以醋酸乙酯加以萃取。以硫酸鈉乾燥合併有機層，過濾並濃縮。以Prep.TLC純化所得原料，得N-(2-(3-丙基胺基酸)乙基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(2-(3-aminopropylamino)ethyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide)，化合物(**297**) (358 mg)。

實施例137

化合物(298)之合成

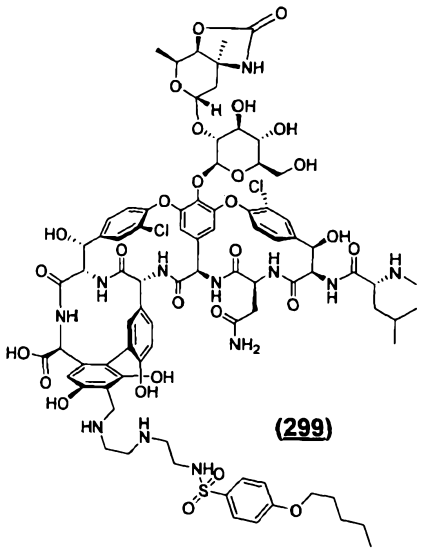


(298)

在一萬古黴素(20.0 g, 13.5 mmol)與DIEA (3.83 g, 29.7 mmol)之DMSO (300 ml)溶液中，加入CDI (2.21 g, 13.5 mmol)。在45°C中攪拌混合物一晚，再加入更多CDI (0.66 g, 4.0 mmol)。再攪拌此混合物3小時。以水平息反應，並於70°C的減壓環境中移除DMSO。以反相閃光管柱(reverse flash column，ACN/water, 5-20%, 0.5% acetic acid)純化此產物，得化合物(298)白色粉末(6.7 g, 產量：33%)。

實施例138

化合物(299)之合成



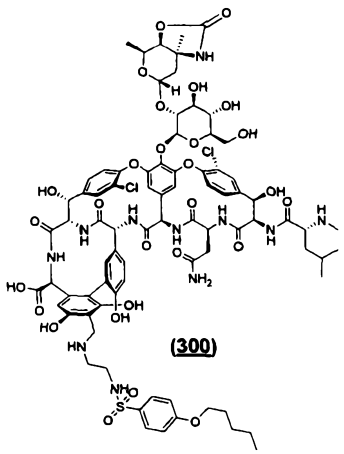
(299)

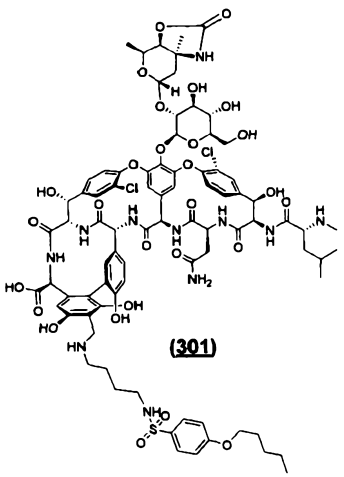
將N-(2-(3-胺基丙基胺基)乙基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-

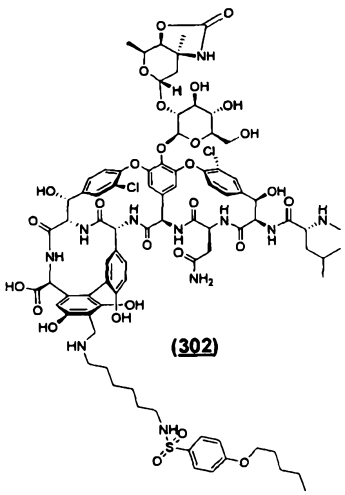
(2-(3-aminopropylamino)ethyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide) (156 mg, 0.475 mmol)及DIEA (62 mg, 0.475 mmol)混合於2 ml的水/乙腈(1/1)溶液中。加入甲醛(60 mg, 3.7%水溶液)。接著將化合物(**298**) (100 mg, 0.068 mmol)與DIEA (62 mg, 0.475 mmol)之混合物加入上述混合物中。持續攪拌一晚。將溶劑蒸發掉，以乙腈/甲醇/乙醚(acetonitrile/methanol/ether) (10/1/1)沖先所得產物並過濾。以Prep.HPLC純化所得固體，得化合物(**299**) (3.5 mg)。

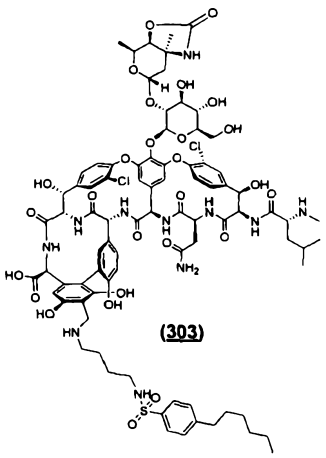
實施例139

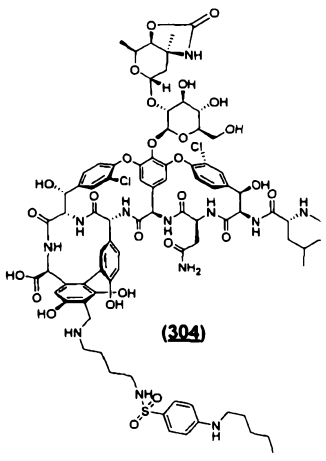
化合物(300)、(301)、(302)、(303)、(304)、(305)、(306)、(307)、(308)、(309)、(310)及(311)之合成

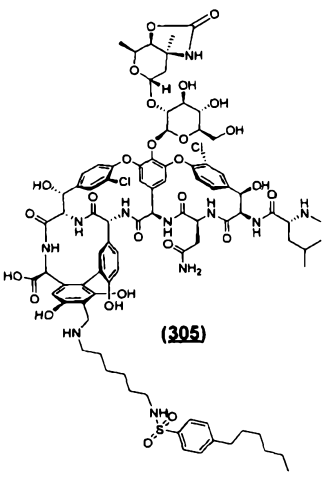

(300)

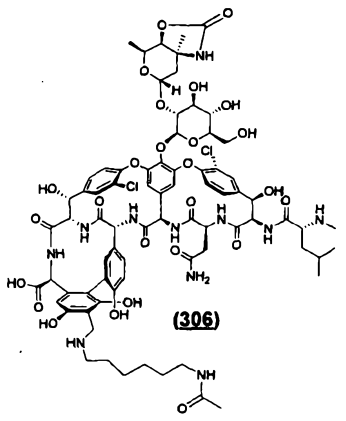

(301)


(302)

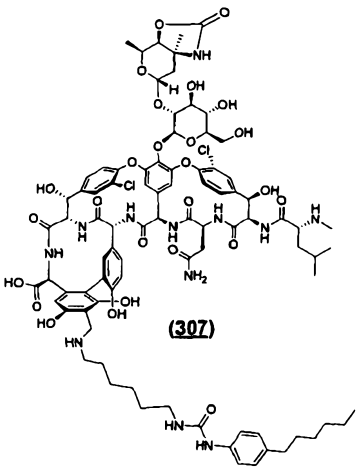

(303)


(304)

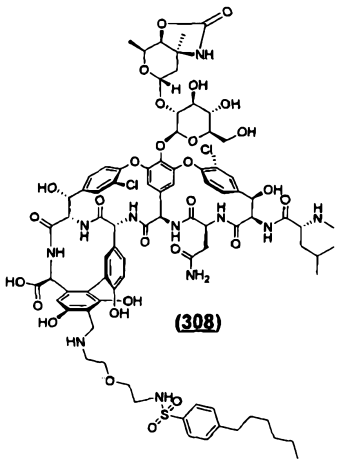

(305)



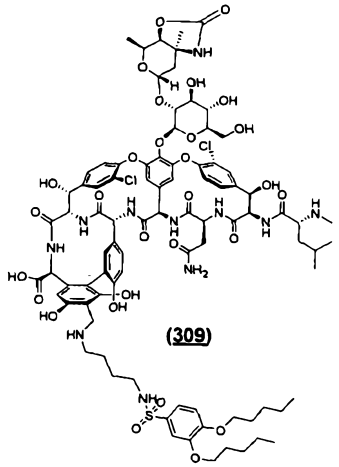
(306)



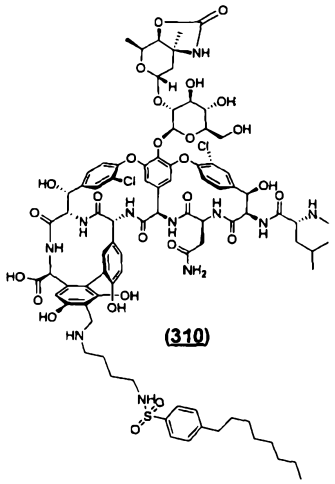
(307)



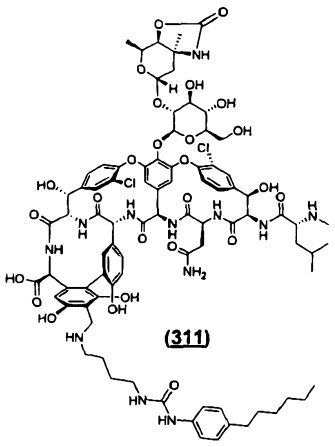
(308)



(309)



(310)

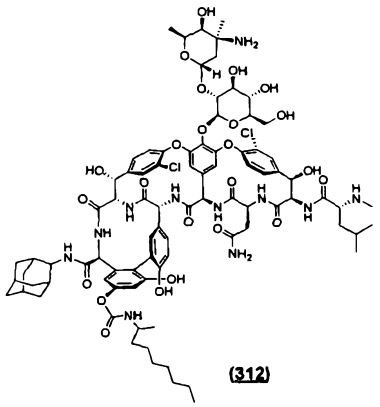


(311)

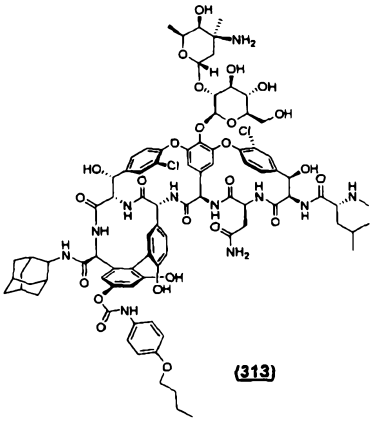
利用類似實施例138所述製備化合物(299)之步驟，並以各種胺類取代N-(2-(3-丙基胺基酸)乙基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺，分別製備化合物(300)、(301)、(302)、(303)、(304)、(305)、(306)、(307)、(308)、(309)、(310)及(311)。

實施例140

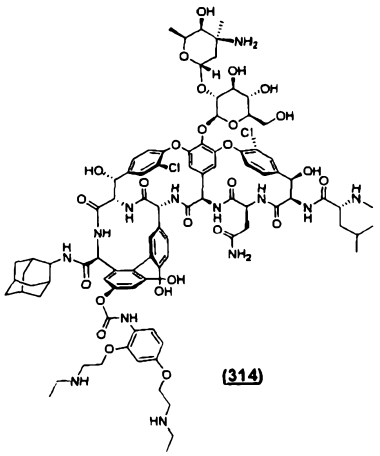
化合物(312)、(313)、(314)、(315)、(316)及(317)或酚醛類位向異構物(phenolic regioisomers)之合成



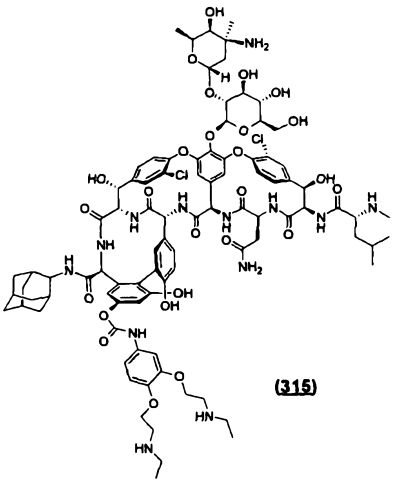
(312)



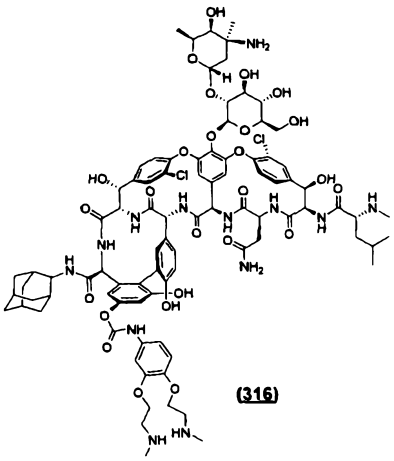
(313)



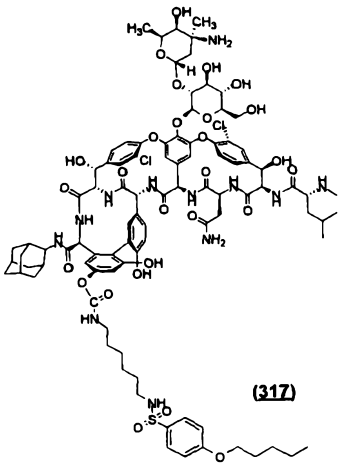
(314)



(315)



(316)

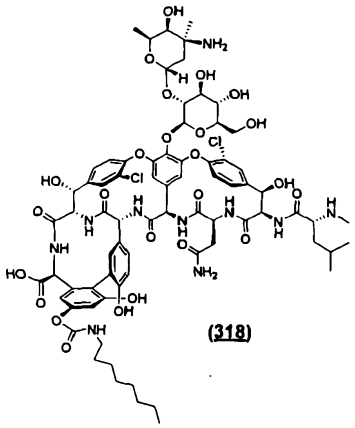


(317)

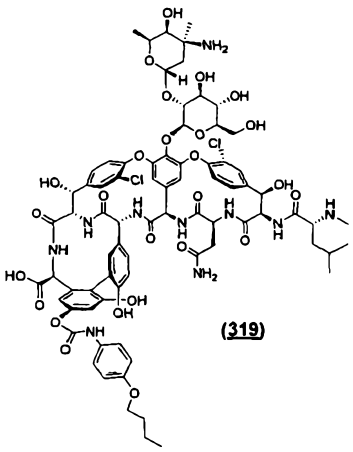
利用類似實施例135所述製備化合物(33)之合成步驟，並以各種異氰酸酯或N-p-硝基苄氧羰基異氰酸酯衍生物(N-p-nitrocarbobenzyloxy isocyanate derivatives)取代異氰酸酯$C_8H_{17}NCO$，分別製備化合物(312)、(313)及(317)化合物(314)、(315)及(316)或其酚醛類位向異構物。

實施例141

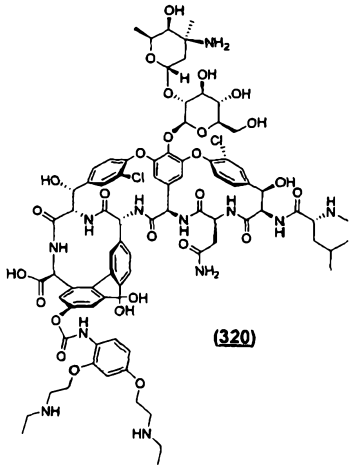
化合物(318)、(319)、(320)、(321)、(322)及(323)或酚醛類位向異構物之合成



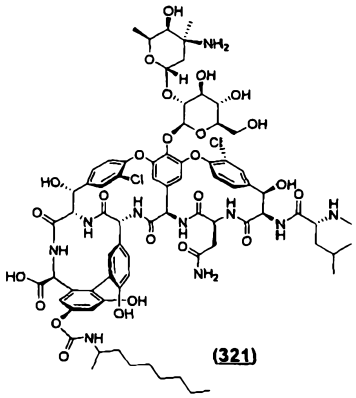
(318)



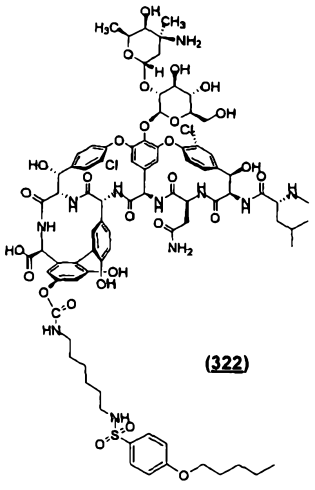
(319)



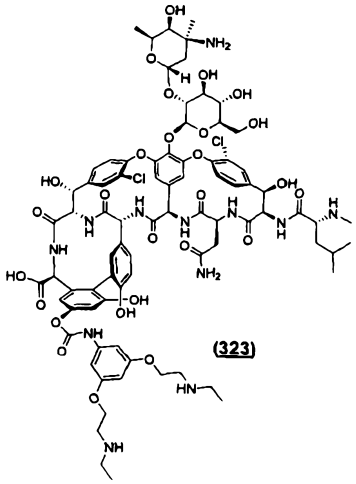
(320)



(321)



(322)

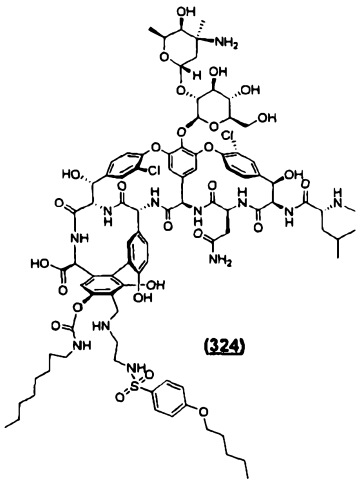


(323)

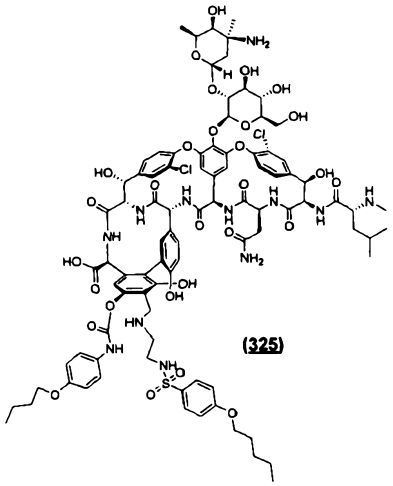
利用類似實施例135所述製備化合物(33)之合成步驟，並以各種異氰酸酯或N-p-硝基苄氧羰基異氰酸酯衍生物(N-p-nitrocarbobenzyloxy isocyanate derivatives)取代異氰酸酯$C_8H_{17}NCO$，以化合物(278)取代化合物(163)，分別製備化合物(318)、(321)及(322)化合物(319)、(320)及(323)或其酚醛類位向異構物。

實施例142

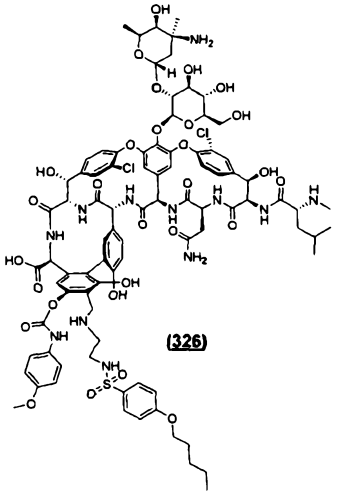
化合物(324)、(325)及(326)或酚醛類位向異構物之合成



(324)



(325)

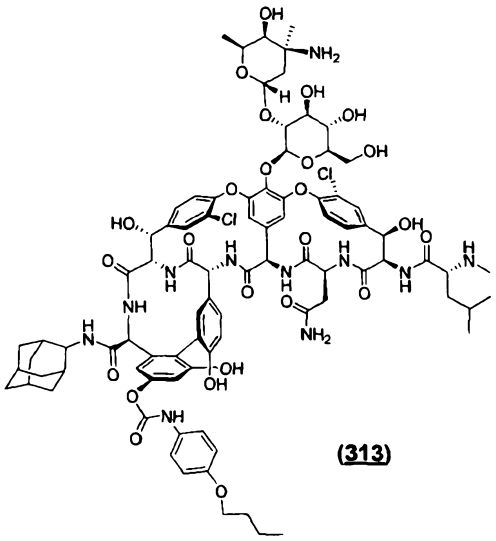


(326)

利用類似實施例138所述製備化合物(299)之合成步驟，並以N-(2-胺乙基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(2-aminoethyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide)取代N-(2-(3-胺基丙基胺基)乙基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺N-(2-(3-aminopropylamino)ethyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide，以化合物(318)、化合物(319)或化合物(322)取代化合物(298)，分別製備化合物(324)、(325)及(326)或其酚醛類位向異構物。

實施例143

化合物(313)或酚醛類位向異構物之合成



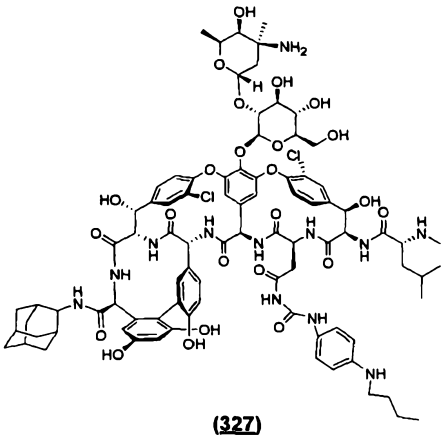
(313)

於室溫之氮氣及DMAP (188 mg, 1.546 mmol)存在之環境中，以1-丁氧基-4-苯基異氰酸酯(1-butoxy-4-

isocyanatobenzene) (592 mg, 3.092 mmol)與一化合物(**163**) (3.0 g, 1.546 mmol)之無水DMF (10 ml)溶液反應。於室溫中攪拌此混合物2小時。以分析型HPLC追蹤反應直至起始反應物完全轉化。將此反應混合物倒入250 ml 甲基第三-丁基乙醚(methyl tert-butyl ether)，形成沉澱物。過濾收集此固體(2.8 g)並於真空中乾燥。將所得固體(2.8 g)溶DMF (10 ml)再倒入一緩衝液(60 ml)(DMF-H_2O (3/2))，此緩衝液包含N-甲基嗎啉(N-methylmorpholine) (1.36 g)及醋酸 (0.56 g) (pH~6.0)。於室溫1atm氣壓中，以5% Pd/C (800 mg)氫化所得雙相混合物一晚。以分析型HPLC追蹤反應。過濾此反應混合物並以DMF清洗。濃縮濾液並以甲基第三-丁基乙醚固化產物。過濾以收集產生之固體並以RP-HPLC純化，得化合物(**313**)或其酚醛類位向異構物(70 mg)。HPLC Ret time 11.612 min, purity：91.682%. ESI-MS：化合物(**313**) m/z：calcd for $C_{87}H_{103}Cl_2N_{11}O_{25}$ $[M+H]^+$ 1774.71; Found：1774.4 (100%), 1183.1 (77.2%), 887.7 (48.7%); $[M+CF_3COO]^-$ 1886.71; Found：1886.5 (100%) +MS2(1774.0)：1629.4(100%),1467.3(48.9%)。

實施例144

化合物(**327**)之合成



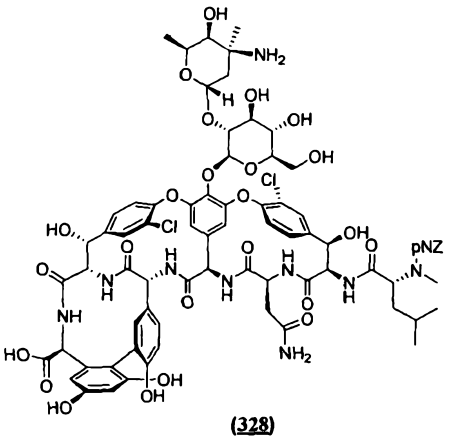
(327)

於室溫之氮氣及DBU (0.2 ml, 1.5 eq)存在之環境中，以N-丁基-N-p-硝基苄氧羰基-4-異氰酸苯胺(N-butyl-N-p-nitrocarbobenzyloxy-4-isocyanatoaniline) (1 g, 2 eq)與一化合物(**163**) (2.0 g, 1 eq)之無水DMF (15 ml)溶液反應。於室溫中攪拌此混合物3小時。以分析型HPLC追蹤反應直至起始反應物完全轉化。使此反應混合物流經一矽膠墊，移除濾液。以50% CH_2Cl_2之MeOH溶液沖洗所得固體物。濃縮濾液並於真空中乾燥，得一固體(2.6 g)。將所得固體(2.6 g)溶DMF (20 ml)再倒入一緩衝液(60 ml)(DMF-H_2O (3/2))，此緩衝液包含N-甲基嗎啉(N-methylmorpholine) (1.36 g)及醋酸(0.56 g) (pH~6.0)。於室溫1atm氣壓中，以5% Pd/C (2.5 g)氫化所得雙相混合物一晚。以分析型HPLC追蹤反應。過濾此反應混合物並以DMF清洗。濃縮濾液並以甲基第三-丁基乙醚固化產物。過濾以收集產生之固體並以RP-HPLC純化，得化合物(**327**)或其酚醛類位向異構物(20 mg)。HPLC Ret time 9.025 min, purity 95.619%. ESI-MS：m/z：calcd for $C_{87}H_{104}Cl_2N_{12}O_{24}$ [M+H] + 1773.73; Found：1773.4 (100%), 1182.0 (10%), 887.1(42.4%); $[M+CF_3COO]^-$

1885.73; Found：1885.5 (100%)。+MS2(1773.0)：1654.4 (100%), 1276.2(88.8%)。

實施例145

之合成化合物(328)之合成

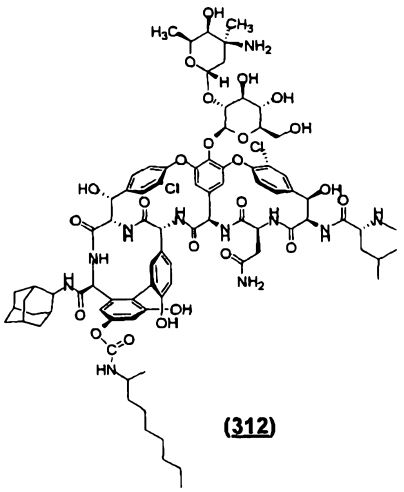


(328)

於室溫中，在一萬古黴素(15 g, 1 eq)之DMF/DMSO (10/1) 165 ml混合溶液中，加入 DIPEA (5.2 ml, 3 eq)，再加入安息香醛(benzaldehyde) (3.2 ml, 3 eq)。於室溫中攪拌此混合物3小時。在減壓環境中移除形成的水。在0°C中，將pNZOSu (3.2 g)之20 ml DMF溶液加入所得混合物中。於室溫中攪拌此反應4小時。將此反應混合物倒入HOAc/H_2O (1/1)混合物溶液並攪拌4小時。於真空中將溶液濃縮至100 ml。以EtOAc (3×200 ml)沖洗產物。過濾收集形成之固體並以水(50 ml)及EtOAc (100 ml)清洗。在真空中乾燥，得化合物(328)。

實施例146

化合物(312)或酚醛類位向異構物之合成

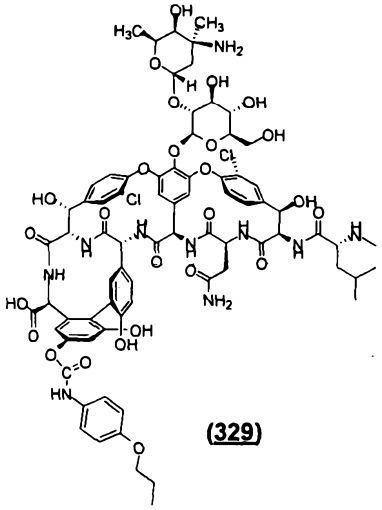


(312)

於室溫之氮氣及DMAP (82.58 mg, 0.68 mmol)存在之環境中，以2-異氰酸壬烷(2-isocyanatononane) (125.6 mg, 0.742 mmol)與一化合物(**163**) (1.2 g, 0.618 mmol)之無水DMF (7 ml)溶液反應。於室溫中攪拌此混合物4小時。以分析型HPLC追蹤反應直至起始反應物完全轉化。於真空中移除溶劑。加入100 ml甲基第三-丁基乙醚。過濾出形成之固體並以EtOAc (3×20 ml)沖洗。於真空中乾燥此固體(1.3 g)，此固體不經進一步的純化就用於下一步驟中。將所得固體(1.3 g)溶DMF (5 ml)再倒入一緩衝液(30 ml) (DMF-H_2O=3:2, pH= 6.0)。於室溫1atm氣壓中，以5% Pd/C (0.2 g)氫化所得反應混合物一晚。以分析型HPLC追蹤反應。過濾此反應混合物並以DMF清洗。於減壓環境中濃縮濾液。以EtOAc (100 ml)固化產物。過濾以收集產生之固體並以醋酸乙酯 (3×20 ml)沖洗，接者以RP-HPLC純化，得化合物(**312**) (50 mg). ESI-MS：V625 (PL0142) m/z：calcd for $C_{86}H_{109}Cl_2N_{11}O_{24}$ [M+H] + 1752.75; Found：1751.3, 1606.3, 1444.3, 1167.5。

實施例147

化合物(329)或酚醛類位向異構物之合成

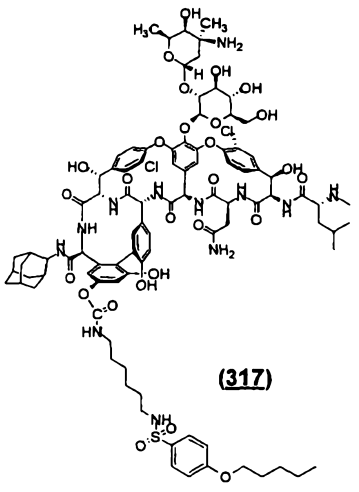


(329)

利用類似實施例146所述製備化合物(312)之合成步驟，並以化合物(278)取代化合物(163)，以1-異氰酸-4-丙氧基苯(1-isocyanato-4-propoxybenzene)取代2-異氰酸壬烷(2-isocyanatononane)，製備化合物(329)或其酚醛類位向異構物。化合物(329) m/z：calcd for $C_{76}H_{86}Cl_2N_{10}O_{26}$ [M+H] + 1627.45; Found：1626.2, 1554.1, 1390.3, 1078.7。

實施例148

之合成化合物(317)



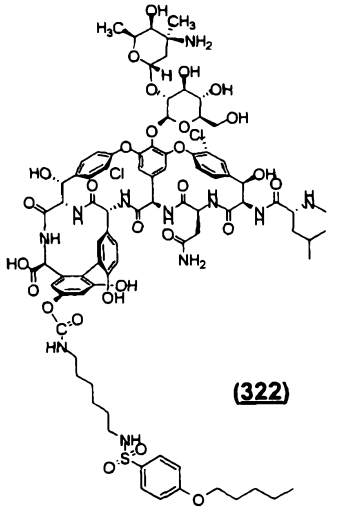
(317)

於室溫之氮氣及DMAP (125 mg, 1.03 mmol)存在之環境中，以N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(6-

isocyanatohexyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide) (759 mg, 2.06 mmol, 2 eq)與一化合物(**163**) (2.0 g, 1.03 mmol，1 eq)之無水DMF (10 ml)溶液反應。於室溫中攪拌此混合物3小時。以分析型HPLC追蹤反應直至起始反應物完全轉化。於真空中移除溶劑。將產物溶於10 ml MeOH並倒入200 ml甲基第三-丁基乙醚。過濾出沉澱物並以EtOAc (3×20 ml)沖洗。於真空中乾燥所得固體(1.6 g)，不經純化直接用於下一步驟。將所得固體(1.6 g)溶DMF (10 ml)再倒入一緩衝液(20 ml) (DMF-H_2O=3:2, pH=6.0)。於室溫1atm氣壓中，以5% Pd/C (1.0 g)氫化所得雙相混合物3小時。以分析型HPLC追蹤反應。過濾此反應混合物並以DMF清洗。在減壓環境中濃縮濾液。將所得產物溶於10 ml MeOH並倒入甲基第三-丁基乙醚(200 ml)。過濾以收集產生之固體並以醋酸乙酯(3×20 ml)沖洗，接著以RP-HPLC純化，得化合物(**317**) (89 mg)。ESI-MS：m/z：calcd for $C_{94}H_{118}Cl_2N_{12}O_{27}S$ [M+H] + 1951.98; Found：1951.6, 1806.5, 1646.5。

實施例149

化合物(322)或酚醛類位向異構物之合成

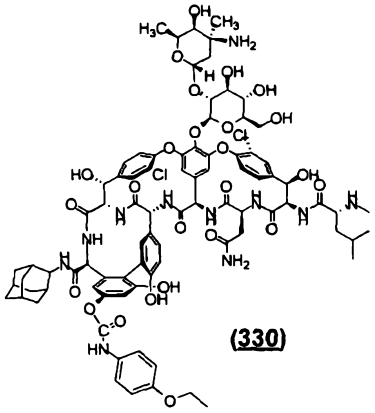


(322)

於室溫之氮氣及DMAP (125 mg, 1.03 mmol)存在之環境中，以N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(6-isocyanatohexyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide) (759 mg, 2.06 mmol, 2 eq)與一化合物(**278**) (2.0 g, 1.03 mmol, 1 eq)之無水DMF (10 ml)溶液反應。於室溫中攪拌此混合物3小時。以分析型HPLC追蹤反應直至起始反應物完全轉化。於真空中移除溶劑。將產物溶於10 ml MeOH並倒入200 ml甲基第三-丁基乙醚。過濾出沉澱物並以EtOAc (3×20 ml)沖洗。於真空中乾燥，得1.2 g胺基甲酸酯(carbamate)衍生物之固體。將此固體(1.2 g)溶DMF (10 ml)再倒入一緩衝液(30 ml)(DMF-H_2O=3:2, pH=6.0)。於室溫1atm氣壓中，以5% Pd/C (1.0 g)氫化所得雙相混合物3小時。以分析型HPLC追蹤反應。過濾此反應混合物並以DMF清洗。在減壓環境中濃縮濾液。將所得產物溶於10 ml MeOH並倒入甲基第三-丁基乙醚(200 ml)。過濾以收集產生之固體(1.1 g)並以醋酸乙酯 (3×20 ml)沖洗，接著以RP-HPLC純化，得化合物(**322**) (82 mg)。ESI-MS：m/z：calcd for $C_{84}H_{103}Cl_2N_{11}O_{28}S$ [M+H] + 1818.74; Found：1818.5, 1673.4, 1513.4。

實施例150

化合物(330)或酚醛類位向異構物之合成

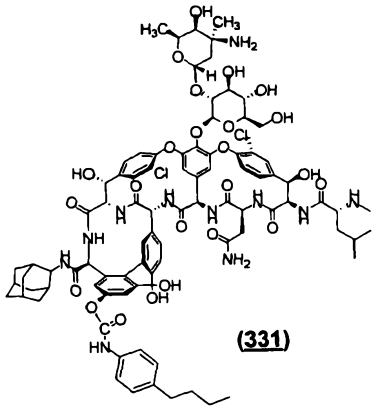


(330)

利用類似實施例148所述製備化合物(317)之合成步驟，並以1-乙氧基-4-苯基異氰酸酯(1-ethoxy-4-isocyanatobenzene)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺，製備化合物(330)或其酚醛類位向異構物。化合物(330)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{85}H_{99}Cl_2N_{11}O_{25}$ [M+H] + 1746.66; Found：1746.4, 1745.41276。

實施例151

化合物(331)或酚醛類位向異構物之合成



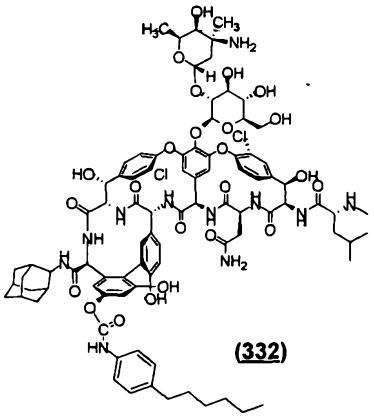
(331)

利用類似實施例148所述製備化合物(317)之合成步驟，並以1-丁基-4-苯基異氰酸酯(1-butyl-4-isocyanatobenzene)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺，製備化合物(331)或其酚醛類位向異構物。化合物(331)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{87}H_{103}Cl_2N_{11}O_{24}$ [M+H] + 1758.71;

Found：1759.0(100%); $[M+CF_3COO]^-$ 1870.71; Found：1870.8(100%)。

實施例152

化合物(332)或酚醛類位向異構物之合成

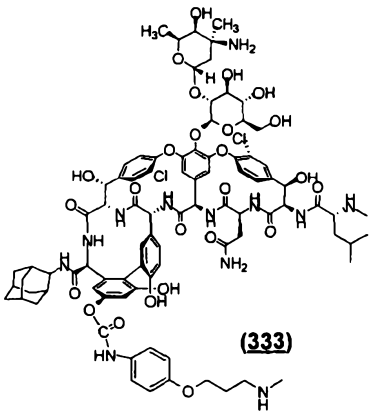


(332)

利用類似實施例148所述製備化合物(317)之合成步驟，並以1-己基-4-苯基異氰酸酯(1-hexyl-4-isocyanatobenzene)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺，製備化合物(332)或其酚醛類位向異構物。化合物(332)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{89}H_{107}Cl_2N_{11}O_{24}$ [M+H] + 1786.77; Found：1787.0(100%); $[M+CF_3COO]^-$ 1898.77; Found：1898.9(100%)。

實施例153

化合物(333)或酚醛類位向異構物之合成

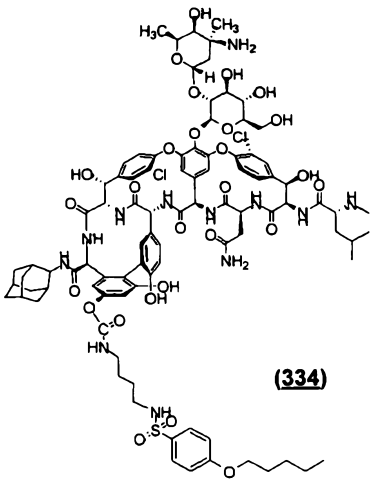


(333)

利用類似**實施例148**所述製備化合物(**317**)之合成步驟，並以4-硝基苄基3-(4-異氰酸苯氧基)丙基(甲基)胺基甲酸酯(4-nitrobenzyl 3-(4-isocyanatophenoxy)propyl(methyl)carbamate)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺，製備化合物(**333**)或其酚醛類位向異構物。化合物(**333**)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{87}H_{104}Cl_2N_{12}O_{25}$ [M+H] + 1789.73; Found：1789.7(100%), 1646.9(59.9%), 895.2(26.3%); $[M+CF_3COO]^-$ 1901.73; Found：1901.8(100%)。

實施例154

化合物(334)或酚醛類位向異構物之合成

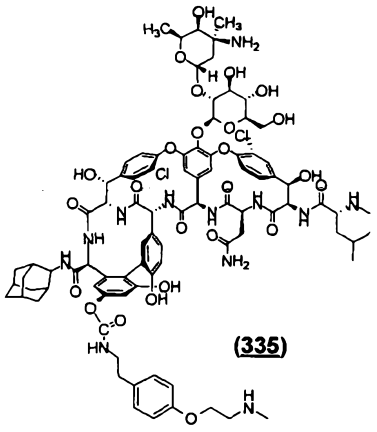


(**334**)

利用類似**實施例148**所述製備化合物(**317**)之合成步驟，並以N-(4-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(4-isocyanatobutyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺，製備化合物(**334**)或其酚醛類位向異構物。化合物(**334**)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{92}H_{114}Cl_2N_{12}O_{27}S$ [M+H] + 1923.92; Found：1924.8(100%); $[M+CF_3COO]^-$ 2035.92; Found：2036.6(100%)。

實施例155

化合物(335)或酚醛類位向異構物之合成

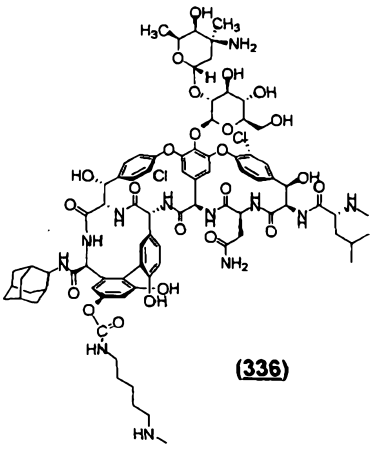


(335)

利用類似實施例148所述製備化合物(317)之合成步驟，並以4-硝基苄基2-(4-異氰酸苯氧基)乙基(甲基)胺基甲酸酯(4-nitrobenzyl 2-(4-isocyanatophenoxy)ethyl(methyl)carbamate)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺，製備化合物(335)或其酚醛類位向異構物。化合物(335)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{88}H_{106}Cl_2N_{12}O_{25}$ [M+H] + 1803.75; Found：1805.1(100%); $[M+CF_3COO]^-$ 1915.75; Found：1958.9(100%)。

實施例156

化合物(336)或酚醛類位向異構物之合成



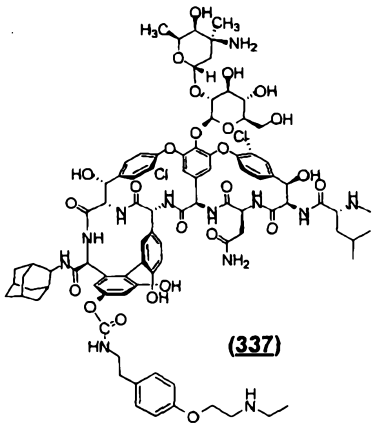
(336)

利用類似實施例148所述製備化合物(317)之合成步驟，

並以4-硝基苄基5-異氰酸戊基(甲基)胺基甲酸酯(4-nitrobenzyl 5-isocyanatopentyl (methyl)carbamate)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺，製備化合物(**336**)或其酚醛類位向異構物。化合物(**336**)：m/z：calcd for $C_{83}H_{104}Cl_2N_{12}O_{24}$ [M+H] + 1725.69; Found：1725.6(100%), 791.4(53.0%); $[M+CF_3COO]^-$ 1837.69; Found：1837.8(100%)。

實施例157

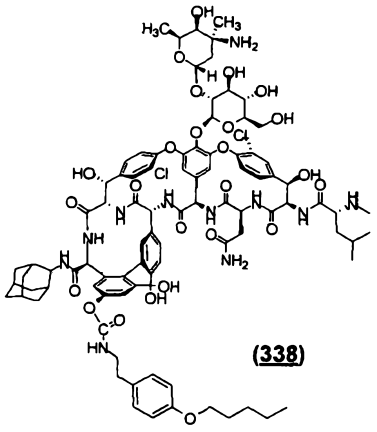
化合物(337)或酚醛類位向異構物之合成



利用類似**實施例148**所述製備化合物(**317**)之合成步驟，並以4-硝基苄基乙基(2-(4-(2-異氰酸乙基)苯氧基)乙基-苯磺醯胺(4-nitrobenzyl ethyl(2-(4-(2-isocyanatoethyl)phenoxy) ethyl-carbamate)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺，製備化合物(**337**)或其酚醛類位向異構物。化合物(**337**)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{89}H_{108}Cl_2N_{12}O_{25}$ [M+H] + 1817.78; Found：1817.9(100%), 837.9(16.9%); $[M+CF_3COO]^-$ 1929.78; Found：1930.0(100%)。

實施例158

化合物(338)或酚醛類位向異構物之合成

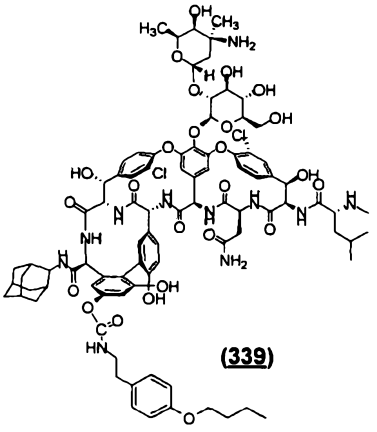


(338)

利用類似實施例148所述製備化合物(317)之合成步驟，並以1-(2-異氰酸乙基)-4-(戊氧基)苯(1-(2-isocyanatoethyl)-4-(pentyloxy)benzene)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺，製備化合物(338)或其酚醛類位向異構物。化合物(338)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{90}H_{109}Cl_2N_{11}O_{25}$ [M+H] + 1816.79; Found：1818.5(100%); $[M+CF_3COO]^-$ 1928.79; Found：1928.9(100%)。

實施例159

化合物(339)或酚醛類位向異構物之合成



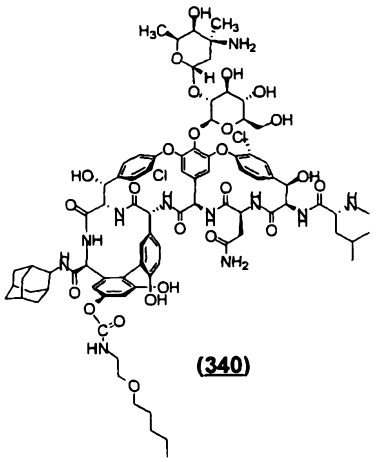
(339)

利用類似實施例148所述製備化合物(317)之合成步驟，並以1-丁氧基-4-(2-異氰酸乙基)苯(1-butoxy-4-(2-

isocyanatoethyl)benzene)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺，製備化合物(**339**)或其酚醛類位向異構物。化合物(**339**)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{89}H_{107}Cl_2N_{11}O_{25}$ [M+H]+ 1802.77; Found：1802.8(100%), 1202.9(64.0%), 902.8(48.5%); $[M+CF_3COO]^-$ 1914.77; Found：1914.9(100%)。

實施例160

化合物(340)或酚醛類位向異構物之合成

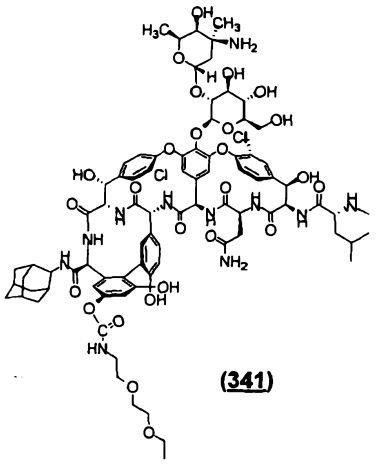


(340)

利用類似**實施例148**所述製備化合物(**317**)之合成步驟，並以1-(2-異氰酸乙氧基)戊烷(1-(2-isocyanatoethoxy)pentane)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺，製備化合物(**340**)或其酚醛類位向異構物。化合物(**340**)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{84}H_{105}Cl_2N_{11}O_{25}$ [M+H] + 1740.7; Found：1740.8(100%), 1162.1(21.4%), 872.1(15.2%); $[M+CF_3COO]^-$ 1852.7; Found：1852.9(100%)。

實施例161

化合物(341)或酚醛類位向異構物之合成

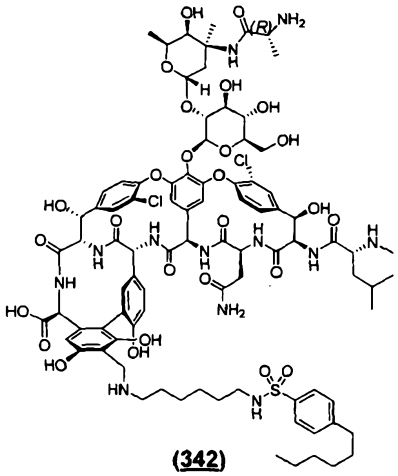


(341)

利用類似實施例148所述製備化合物(317)之合成步驟，並以1-乙氧基-2-(2-異氰酸乙氧基)乙烷(1-ethoxy-2-(2-isocyanatoethoxy)ethane)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺，製備化合物(341)或其酚醛類位向異構物。化合物(341)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{80}H_{94}Cl_2N_{10}O_{26}$ [M+H]+ 1683.56; Found：1683.6(100%); $[M+CF_3COO]^-$ 1795.56; Found：1796.4(100%)。

實施例162

化合物(342)之合成



(342)

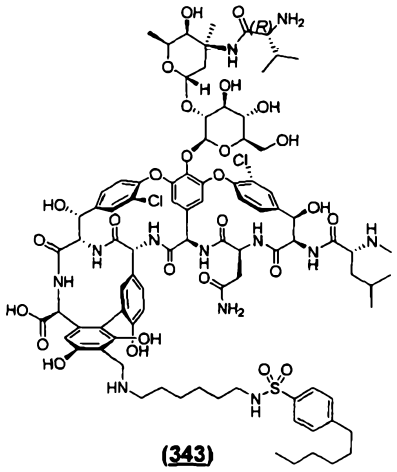
0°C環境下，在一化合物(328) (1.5 g，1當量)與K_2CO_3 (0.5 g, 4 eq)之15 ml DMF混合溶液中，邊攪拌邊加入(R)-N-pNZ-丙胺酸-OSu ((R)-N-pNZ-alanine-OSu) (0.55 g)之5

ml DMF溶液。於室溫中攪拌所得混合物。加入100 ml之MTBE產生沉澱物。過濾以收集產生之固體並以EtOAc (2×50 ml)沖洗，於真空中乾燥，得萬古黴素丙胺酸(vancomycin alanine)衍生物之固體(1.2 g)。於室溫中使此固體(1.2 g)溶於MeCN-H_2O (2:1) 12 ml，依續加入DIPEA (5 eq)、N-(6-胺基己基)-4-己基苯磺醯胺(N-(6-aminohexyl)-4-hexylbenzenesulfonamide) (0.4 g)及1% HCHO水溶液(3 ml)。於室溫中攪拌所得混合物5小時。以分析型HPLC追蹤反應直至起始反應物完全轉化。於真空中移除溶劑。以EtOAc (2×10 ml)沖洗產物並於真空中乾燥產生1.1 g曼尼希縮合(Mannich condensed)初步產物之固體，不經純化直接使用此產物於下一步驟。使此固體(1.1 g)溶於DMF (20 ml)並倒入一緩衝液(20 ml) (DMF-H_2O=3:2, pH= 6.0)。於室溫1 atm氣壓中，以5% Pd/C (1.0 g)氫化所得雙相混合物14小時。以分析型HPLC追蹤反應。過濾此反應混合物並以DMF清洗。在減壓環境中濃縮濾液。加入甲基第三-丁基乙醚(MTBE) (100 ml)。過濾以收集產生之固體，並以RP-HPLC純化。合併所有適當之部分產物加入3滴NH4OH水溶液將pH值調整至8~9。濃縮溶劑至50 ml以事先以H_2O平衡過之反相矽膠層(5 g)析管柱純化。首先在減壓中以H_2O (10 ml)洗提。接著在減壓中DCM-MeOH (1/1)洗提，並以HPLC追蹤。收集所有含有所需化合物之部分溶液，並在真空中濃縮，得化合物(**342**) (70 mg)。ESI-MS：m/z：calcd for $C_{88}H_{112}Cl_2N_{12}O_{27}S$ [M+H] + 1873.87; Found：

1873.9(100%), 1659.8(21%), 1249.3(15.6%); $[M+CF_3COO]^-$ 1985.87; Found：1986.1(100%)。

實施例163

化合物(343)之合成

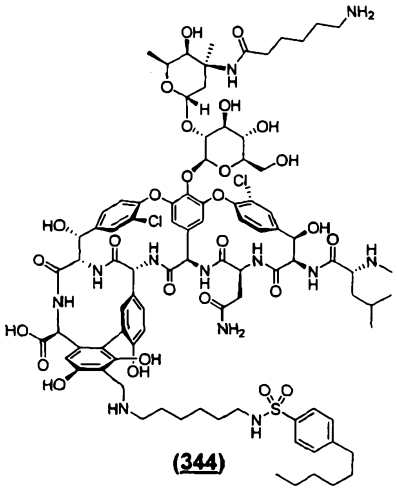


(343)

利用類似實施例162所述製備化合物(342)之合成步驟，並以(R)-N-pNZ-纈胺酸-OSu ((R)-N-pNZ-valine-OSu)取代(R)-N-pNZ-丙胺酸-OSu ((R)-N-pNZ-alanine-OSu)，製備化合物(343)。化合物(343)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{90}H_{116}Cl_2N_{12}O_{27}S$ [M+H] + 1901.92; Found：1902.4(100%); $[M+CF_3COO]^-$ 2013.92; Found：2014.6(100%)。

實施例164

化合物(344)之合成

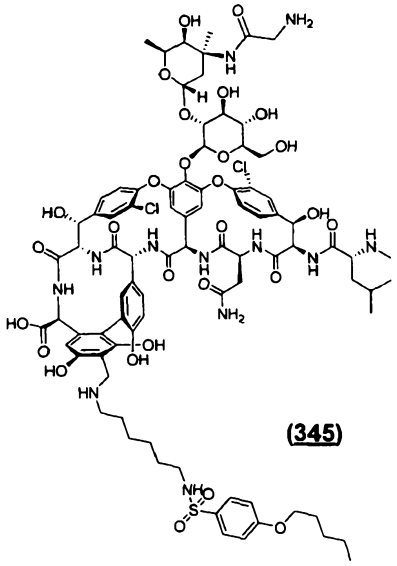


(344)

利用類似實施例162所述製備化合物(342)之合成步驟，並以2,5-二氧代吡咯-1-基6-((4-硝基苄氧基)羰基胺基)己酸(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl 6-((4-nitrobenzyloxy)carbonylamino) hexanoate)取代(R)-N-pNZ-丙胺酸-OSu ((R)-N-pNZ-alanine-OSu)，製備化合物(344)。化合物(344)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{91}H_{118}Cl_2N_{12}O_{27}S$ [M+H] + 1915.95; Found：1916.5(100%); $[M+CF_3COO]^-$ 2027.95; Found：2028.1(100%)。

實施例165

化合物(345)之合成



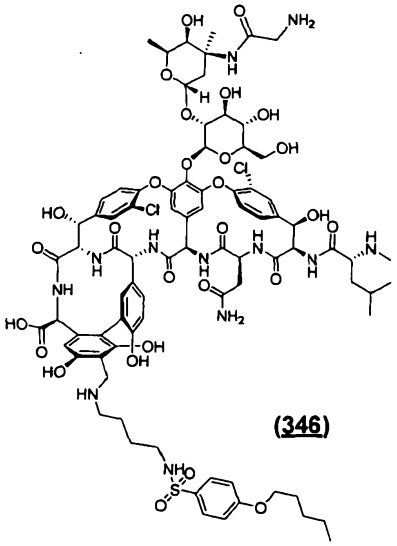
(345)

利用類似實施例162所述製備化合物(342)之合成步驟，並以(R)-N-pNZ-甘胺酸-OSu ((R)-N-pNZ-glycine-OSu)取代(R)-N-pNZ-丙胺酸-OSu ((R)-N-pNZ-alanine-OSu)，以N-(6-胺基己基)-4-戊氧基)苯磺醯胺(N-(6-aminohexyl)-4-pentyloxy)benzenesulfonamide)取代N-(6-胺基己基)-4-己基苯磺醯胺(N-(6-aminohexyl)-4-hexylbenzenesulfonamide)，

製備化合物(**345**)。化合物(**345**)：ESI-MS：V656 (PL0148) m/z：calcd for $C_{86}H_{108}Cl_2N_{12}O_{28}S$ [M+H] + 1861.81; Found：1862.5(100%), 1662.6(33.8%), 440.7(71.9%);$[M-H]^-$ 1973.81; Found：1859.9(33.5%), 1239.9(38.5%), 930.1(100%)。

實施例166

化合物(346)之合成

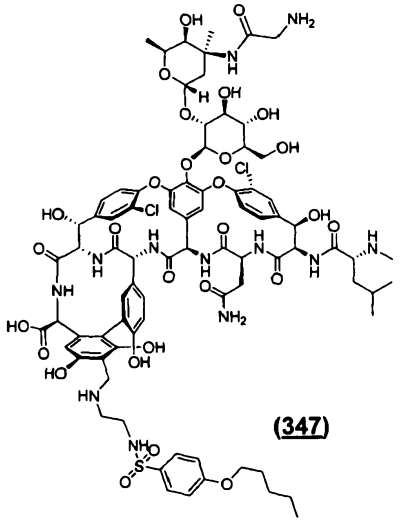


(346)

利用類似**實施例162**所述製備化合物(**342**)之合成步驟，並以(R)-N-pNZ-甘胺酸-OSu取代(R)-N-pNZ-丙胺酸-OSu，以N-(4-胺基丁基)-4-戊氧基)苯磺醯胺(N-(4-aminobutyl)-4-pentyloxy)benzenesulfonamide)取代N-(6-胺基己基)-4-己基苯磺醯胺(N-(6-aminohexyl)-4-hexylbenzenesulfonamide)，製備化合物(**346**)。化合物(**346**)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{84}H_{104}Cl_2N_{12}O_{28}S$ [M+H] + 1833.76; Found：1833.7 (100%), 1633.8 (39.1%), 817.7(10%); $[M+CF_3COO]^-$ 1945.76; Found：1945.7(100%)。

實施例167

化合物(347)之合成

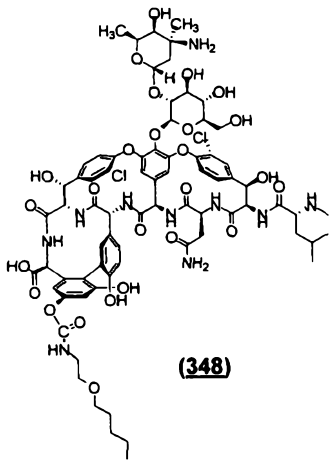


(347)

利用類似實施例162所述製備化合物(342)之合成步驟，並以(R)-N-pNZ-甘胺酸-OSu取代(R)-N-pNZ-丙胺酸-OSu，以N-(2-胺基乙基)-4-戊氧基)苯磺醯胺(N-(2-aminoethyl)-4-pentyloxy)benzenesulfonamide)取代N-(6-胺基己基)-4-己基苯磺醯胺(N-(6-aminohexyl)-4-hexylbenzenesulfonamide)，製備化合物(347)。化合物(347)：ESI-MS：V652 (PL0149) m/z：calcd for $C_{82}H_{100}Cl_2N_{12}O_{28}S$ [M+H] + 1805.71; Found：1805.7(100%), 1605.7(36.7%); $[M+CF_3COO]^-$ 1917.71; Found：1917.9(100%)。

實施例168

化合物(348)或酚醛類位向異構物之合成

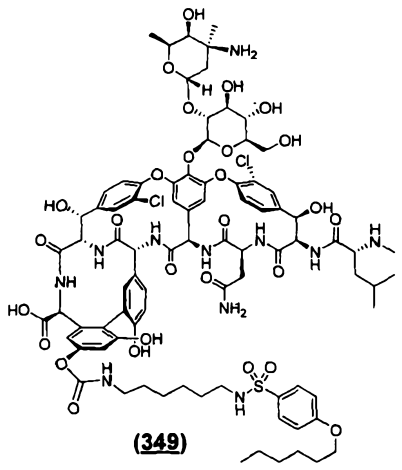


(348)

利用類似實施例149所述製備化合物(322)之合成步驟，並以1-(2-異氰酸乙氧基)戊烷(1-(2-isocyanatoethoxy)pentane)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(6-isocyanatohexyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide)，製備化合物(348)或其酚醛類位向異構物。化合物(348)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{74}H_{90}Cl_2N_{10}O_{26}$ [M+H] + 1607.46; Found：1608.2(100%), 1073.5(13.4%), 805.5(16.7%); $[M+CF_3COO]^-$ 1719.46; Found：1719.7(100%)。

實施例169

化合物(349)或酚醛類位向異構物之合成

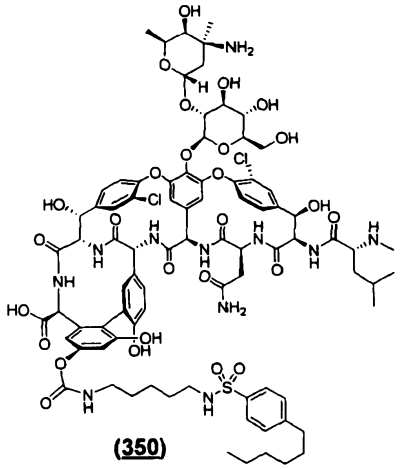


(349)

利用類似實施例149所述製備化合物(322)之合成步驟，並以4-(己氧基)-N-(6-異氰酸己基)苯磺醯胺(4-(hexyloxy)-N-(6-isocyanatohexyl) benzenesulfonamide)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(6-isocyanatohexyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide)，製備化合物(349)或其酚醛類位向異構物。化合物(349)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{85}H_{105}Cl_2N_{11}O_{28}S$ [M+H] + 1832.77; Found：1832.8(100%); $[M+CF_3COO]^-$ 1944.77; Found：1945.5(100%)。

實施例170

化合物(350)或酚醛類位向異構物之合成

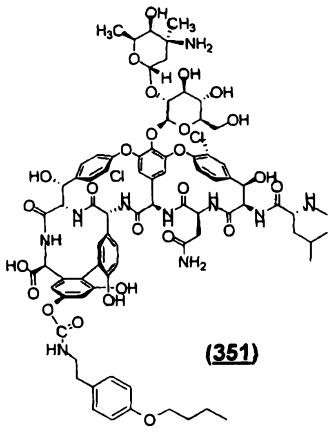


(350)

利用類似實施例149所述製備化合物(322)之合成步驟，並以4-己基-N-(5-異氰酸苯基)苯磺醯胺(4-hexyl-N-(5-isocyanatopentyl) benzenesulfonamide)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(6-isocyanatohexyl)-4-(pentyloxy) benzenesulfonamide)，製備化合物(350)或其酚醛類位向異構物。化合物(350)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{84}H_{103}Cl_2N_{11}O_{27}S$ [M+H] + 1802.75; Found：1802.8(100%); $[M+CF_3COO]^-$ 1914.75; Found：1915.1(100%)。

實施例171

化合物(351)或酚醛類位向異構物之合成

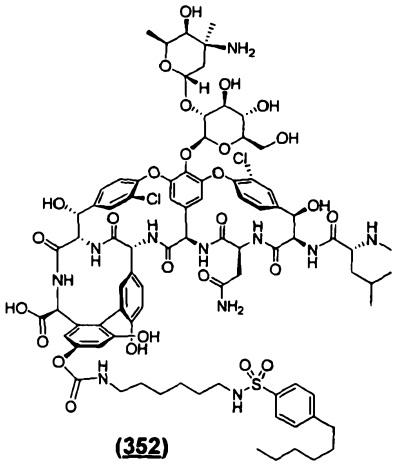


(351)

利用類似實施例149所述製備化合物(322)之合成步驟，並以1-丁氧基-4-(2-異氰酸乙基)苯(1-butoxy-4-(2-isocyanatoethyl)benzene)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(6-isocyanatohexyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide)，製備化合物(351)或其酚醛類位向異構物。化合物(351)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{79}H_{92}Cl_2N_{10}O_{26}$ [M+H] + 1669.53; Found：1670.1(100%); $[M+CF_3COO]^-$ 1781.53; Found：1781.8(100%)。

實施例172

化合物(352)或酚醛類位向異構物之合成



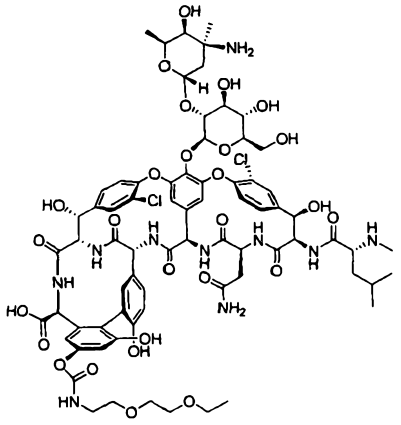
(352)

利用類似實施例149所述製備化合物(322)之合成步驟，並以4-己基-N-(6-異氰酸己基)苯磺醯胺(4-hexyl-N-(6-isocyanatohexyl) benzenesulfonamide)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(6-isocyanatohexyl)-4-(pentyloxy) benzenesulfonamide)，製備化合物(352)或其酚醛類位向異構物。化合物(352)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{85}H_{105}Cl_2N_{11}O_{27}S$ [M+H] + 1816.77; Found：1816.8(100%), 1116.1(76.2%), 908.9(46.9%); $[M+CF_3COO]^-$ 1928.77; Found：

1928.9(100%)。

實施例173

化合物(353)或酚醛類位向異構物之合成

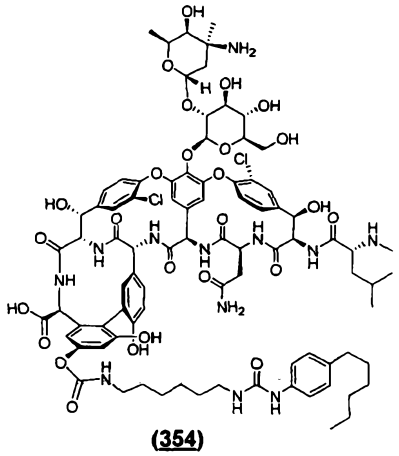


(353)

利用類似實施例149所述製備化合物(322)之合成步驟，並以1-乙氧基-2-(2-異氰酸乙氧基)乙烷(1-ethoxy-2-(2-isocyanatoethoxy)ethane)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(6-isocyanatohexyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide)，製備化合物(353)或其酚醛類位向異構物。化合物(353)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{73}H_{88}Cl_2N_{10}O_{27}$ [M+H] + 1609.44; Found：1609.6(100%), 1073.3(65.2%), 805.3(43.8%); $[M+CF_3COO]^-$ 1721.44; Found：1721.8(100%)。

實施例174

化合物(354)或酚醛類位向異構物之合成

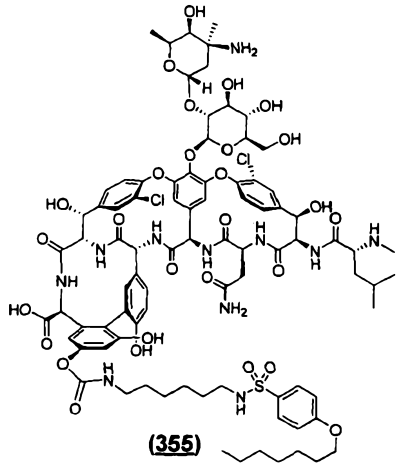


(354)

利用類似實施例149所述製備化合物(322)之合成步驟，並以1-(4-己基苯基)-3-(6-異氰酸己基)尿素(1-(4-hexylphenyl)-3-(6-isocyanatohexyl)urea)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(6-isocyanatohexyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide)，製備化合物(354)或其酚醛類位向異構物。化合物(354)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{86}H_{106}Cl_2N_{12}O_{26}$ [M+H] + 1795.73; Found：1795.8(100%); $[M+CF_3COO]^-$ 1907.8; Found：1908.0(100%)。

實施例175

化合物(355)或酚醛類位向異構物之合成



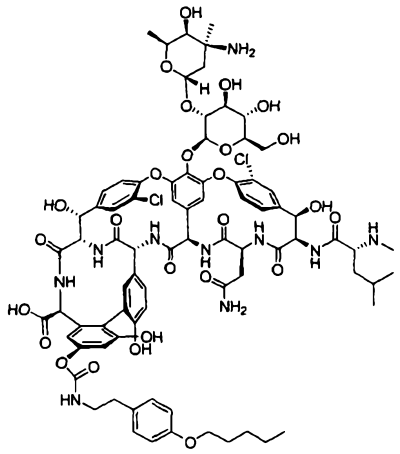
(355)

利用類似實施例149所述製備化合物(322)之合成步驟，並以4-(庚氧基)-N-(6-異氰酸己基)苯磺醯胺(4-(heptoxy)-

N-(6-isocyanatohexyl)benzenesulfonamide)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(6-isocyanatohexyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide)，製備化合物(**355**)或其酚醛類位向異構物。化合物(**355**)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{86}H_{107}Cl_2N_{11}O_{28}S$ [M+H] + 1846.8; Found：1846.9(100%); $[M+CF_3COO]^-$ 1958.8; Found：1959.1(100%)。

實施例176

化合物(356)或酚醛類位向異構物之合成

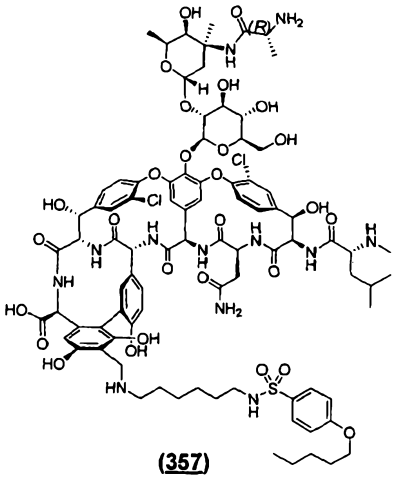


(356)

利用類似**實施例149**所述製備化合物(**322**)之合成步驟，並以1-(2-異氰酸乙基)-4-(戊氧基)苯(1-(2-isocyanatoethyl)-4-(pentyloxy)benzene)取代N-(6-異氰酸己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(6-isocyanatohexyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide)，製備化合物(**356**)或其酚醛類位向異構物。化合物(**356**)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{80}H_{94}Cl_2N_{10}O_{26}$ [M+H] + 1683.56; Found：1683.6(100%); $[M+CF_3COO]^-$ 1795.56; Found：1796.4(100%)。

實施例177

化合物(357)之合成

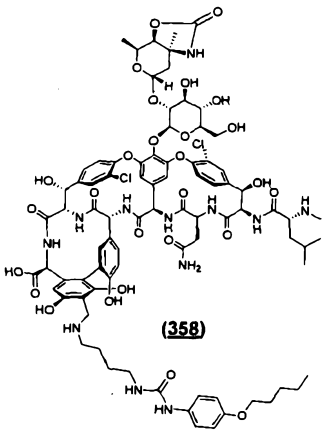


(357)

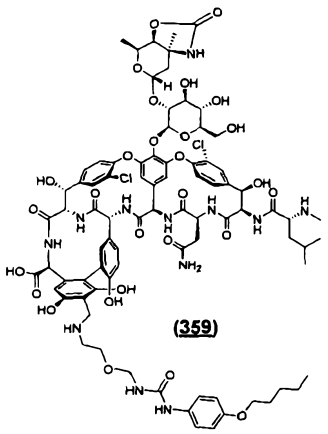
利用類似實施例162所述製備化合物(342)之合成步驟，並以N-(6-胺基己基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(6-aminohexyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide)取代N-(6-胺基己基)-4-己基苯磺醯胺(N-(6-aminohexyl)-4-hexylbenzenesulfonamide)，製備化合物(357)。化合物(357)：ESI-MS：m/z：calcd for $C_{87}H_{110}Cl_2N_{12}O_{28}S$ [M+H]+ 1875.84; Found：1876.2(100%), 1662.5(54.4%), 832.9(47.6%); $[M+CF_3COO]^-$ 1987.84; Found：1988.0(100%)。

實施例178

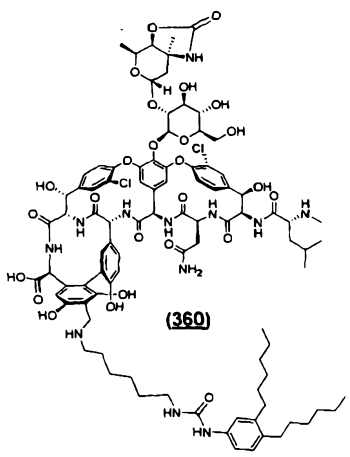
化合物(358)、(359)、(360)及(361)之合成



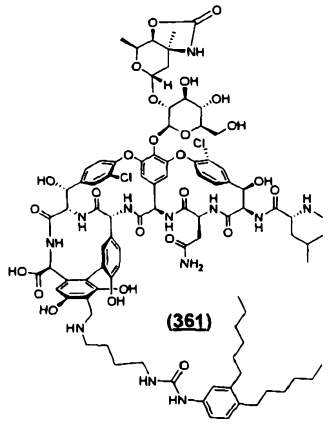
(358)



(359)



(360)

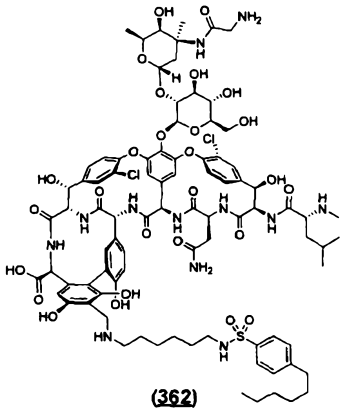


(361)

利用類似實施例138所述製備化合物(299)之合成步驟，並以不同胺類(amines)取代N-(2-(3-丙基胺基酸)乙基)-4-(戊氧基)苯磺醯胺(N-(2-(3-aminopropylamino)ethyl)-4-(pentyloxy)benzenesulfonamide)，製備化合物(358)、(359)、(360)及(361)。

實施例179

化合物(362)之合成

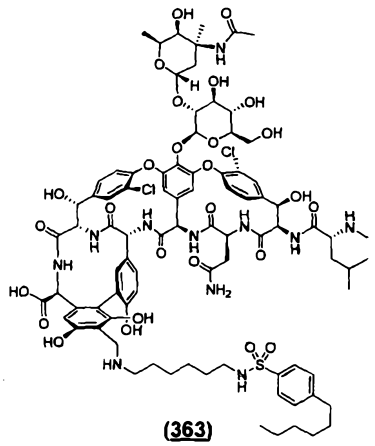


(362)

利用類似實施例162所述製備化合物(342)之合成步驟，並以(R)-N-pNZ-甘胺酸-OSu ((R)-N-pNZ-glycine-OSu)取代(R)-N-pNZ-丙胺酸-OSu ((R)-N-pNZ-alanine-OSu)，製備化合物(362)。

實施例180

化合物(363)之合成

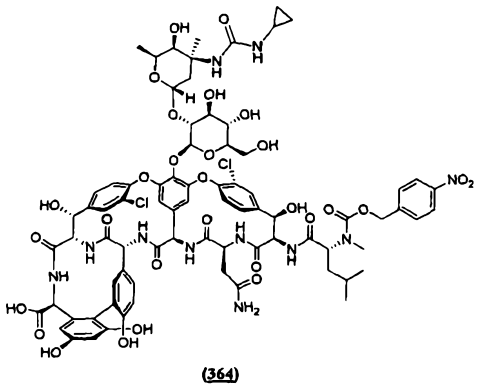


(363)

利用類似實施例162所述製備化合物(342)之合成步驟，並以2,5-二氧代吡咯-1-基醋酸(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl acetate)取代(R)-N-pNZ-丙胺酸-OSu ((R)-N-pNZ-alanine-OSu)，製備化合物(363)。

實施例181

化合物(364)之合成



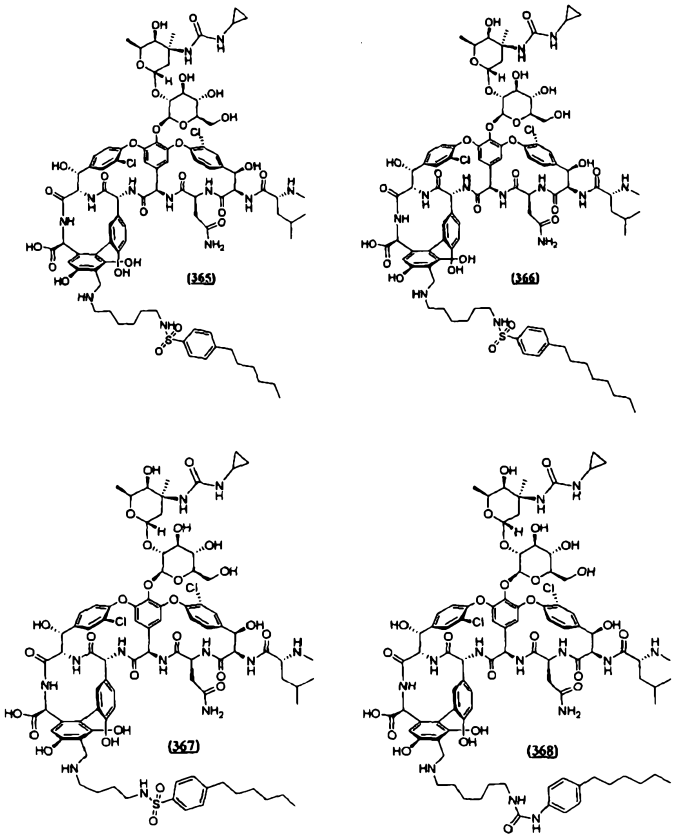
(364)

於室溫中，在一化合物(328) (2.0 g, 1.2 mmol)之dry DMF溶液中，加入DIEA (600 mg)及環丙基異氰酸酯(cyclopropyl isocyanate) (500 mg)。攪拌2天。使此混合物溶於甲醇(100 ml)中，接著加入K_2CO_3 (600 mg)。於室溫中攪拌2小時。蒸發有機溶劑，將所得產物懸浮於水中，以醋酸中和至pH 6~7並濃縮。以反相管柱層析(reverse phase column chromatography)純化所得原料，得化合物

(364) (800 mg, 39%)。

實施例182

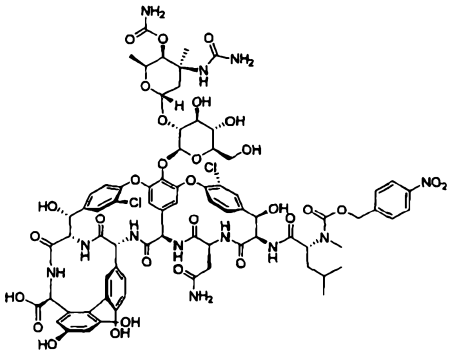
化合物(365)、(366)、(367)及(368)之合成



利用類似實施例162所述製備化合物(342)之合成步驟，並以化合物(364)取代化合物(328)，略過加入(R)-N-pNZ-丙胺酸-OSu ((R)-N-pNZ-alanine-OSu)與K_2CO_3之DMF溶液的步驟，其它步驟維持不變，同時以不同胺類取代N-(6-胺基己基)-4-己基苯磺醯胺(N-(6-aminohexyl)-4-hexylbenzenesulfonamide)，製備化合物(365)、(366)、(367)及(368)。

實施例183

化合物(369)之合成

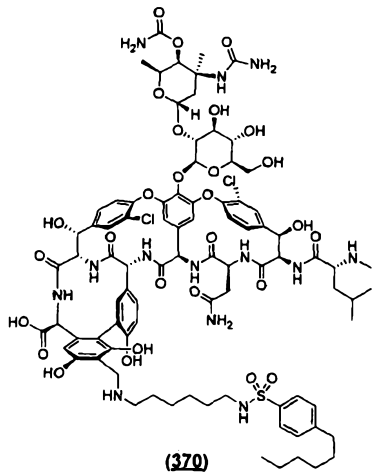


(369)

在一化合物(**328**) (325 mg, 0.2 mmol)之DMSO (10 ml)溶液中，加入NaNCO (325 mg, 5.0 mmol)。攪拌此混合物20分鐘。加入醋酸(60 mg, 1.0 mmol)之DMSO (2 ml)溶液。攪拌所得混合物4天(轉換率>90%)，接著將反應物倒入水中以停止反應，並以正丁烷(n-butane)萃取。以鹵水沖洗有機層2次，移除溶劑，得化合物(**369**) (260 mg, 76%)。

實施例184

化合物(370)之合成



(370)

利用類似**實施例162**所述製備化合物(**342**)之合成步驟，並以化合物(**369**)取代化合物(**328**)，略過加入(R)-N-pNZ-丙胺酸-OSu ((R)-N-pNZ-alanine-OSu)與K_2CO_3之DMF溶液的步驟，其它步驟維持不變，製備化合物(**370**)。

抗菌評估

活體外抗菌活性係依據NCCLS建議，以使用Mueller-Hinton培養液(Mueller-Hinton broth)之培養液微量稀釋法(broth microdilution method)進行研究。所有受測菌株皆為對天然糖肽敏感或具抵抗力的臨床分離菌株。MIC值係依據CLSI建議之培養液微量稀釋方法測定(Clinical and Laboratory Standards Institute, *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition.)*。使用自動化液體處理(Multidrop 384, Labsystems, Helsinki, Finland; Biomek 2000 and Multimek 96, Beckman Coulter, Fullerton CA)進行連續稀釋及液體轉移。為本發明製備及說明之代表性糖肽衍生物之MIC數據總結如表**1**、**2**、**3**及**4**。萬古黴素之MIC值作為比較值。受測有機體之縮寫如下：SA 100 -金黃色葡萄球菌100 (*Staphylococcus aureus* 100 (ATCC 29213))；SA 757-金黃色葡萄球菌757 (*Staphylococcus aureus* 757 (MRSA))；SA 2012 -金黃色葡萄球菌2012 (*Staphylococcus aureus* 2012 (VISA))；SE 835-表皮葡萄球菌835 (*Staphylococcus epidermidis* 835)；SE 831 -表皮葡萄球菌831 (*Staphylococcus epidermidis* 831 (MRSE))；EFc 101-糞腸球菌101 (*Enterococcus faecalis* 101 (ATCC 29212))；EFc 848-糞腸球菌848 (*Enterococcus faecalis* 848 (VRE, Van A))；EFcm 800-腸球菌800 (*Enterococcus faecium* 800)；EFcm 752-腸球菌752 (*Enterococcus faecium* 752 (VRE, Van A))；SPNE 1195-肺

炎鏈球菌1195 (*Streptococcus pneumoniae* 1195 (ATCC 49619))；PY 712-化膿性鏈球菌712 (*Streptococcus pyogenes* 712)。

生物性數據

表1、2、3及4裡大部分的糖肽衍生物都對肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)及MRSA，臨床重要之病原體，有效且具抵抗活性。許多衍生物對抗萬古黴素細菌如VISA (vancomycin intermediate-resistant *Staphylococcus aureus*)及抗萬古黴素細腸球菌(vancomycin resistant enterococci)具有對抗活性。

表1

	SA	SA	SA	SE	SE	E FC	E FC	E FCM	E FCM	S PNE	S PYO
糖肽	100	757	2012	835	831	101	848	800	752	1195	712
305	A	A	A	A	A	A	F	A	C	A	A
308	A	A	B	A	A	A	G	A	E	A	A
363	A	A	A	A	A	A	F	A	D	A	A
312	A	A	G	B	A	A	G	A	B	A	A
362	A	A	A	A	A	A	F	A	D	A	A
317	C	B	F	D	C	C	F	A	C	A	A
322	A	A	C	A	A	A	F	A	D	A	A
330	B	B	E	C	C	C	G	A	G	A	A
346	A	A	B	A	A	B	G	A	F	A	A
345	A	A	A	A	A	A	G	A	F	A	A
347	A	A	B	A	A	B	G	A	G	A	A
331	A	A	C	B	A	B	G	A	D	A	A
332	C	C	E	C	B	C	G	B	F	A	A
萬古黴素	1	1	16	2	2	2	>64	1	>64	0.25	0.5

表 2

	SA	SA	SA	SE	SE	E FC	E FC	E FCM	E FCM	S PNE	S PYO
糖肽	100	757	2012	835	831	101	848	800	752	1195	712
365	A	A	A	A	A	A	G	A	C	A	A
329	C	B	F	D	D	B	G	B	G	A	A
33	A	A	B	A	A	A	D	A	B	A	A
333	E	E	G	F	F	E	G	D	G	D	C
334	A	A	C	A	A	A	F	A	B	A	A
335	A	A	C	A	A	A	G	A	D	A	A
336	A	A	C	A	A	A	G	A	G	A	A
337	A	A	C	A	A	A	F	A	E	A	A
338	A	A	A	A	A	A	G	A	F	A	A
357	A	A	A	A	A	A	G	A	E	A	A
萬古黴素	1	1	8	2	2	4	>64	1	>64	0.25	0.5

表 3

	SA	SA	SA	SE	SE	E FC	E FC	E FCM	E FCM	S PNE	S PYO
糖肽	100	757	2012	835	831	101	848	800	752	1195	712
338	A	A	B	A	A	A	D	A	C	A	A
339	A	A	B	A	A	A	E	A	B	A	A
340	A	A	B	A	A	A	F	A	D	A	A
348	D	D	F	E	E	D	G	C	G	A	B
349	A	A	B	A	A	A	E	A	B	A	A
350	A	A	A	A	A	A	E	A	C	A	A
351	A	A	E	B	B	B	G	A	F	A	A
370	A	A	A	A	A	A	G	A	E	A	A
366	A	A	A	A	A	A	F	A	D	A	A
368	A	A	B	A	A	A	G	A	D	A	A
萬古黴素	1	1	8	2	2	2	>64	1	>64	0.25	0.5

表 4

	SA	SA	SA	SE	SE	E FC	E FC	E FCM	E FCM	S PNE	S PYO
糖肽	100	757	2012	835	831	101	848	800	752	1195	712
352	A	A	A	A	A	A	D	A	B	A	A
353	E	E	G	F	E	E	G	D	G	A	C
354	A	A	B	A	A	A	D	A	A	A	A
355	A	A	B	A	A	A	C	A	A	A	A
342	A	A	A	A	A	A	E	A	B	A	A
343	A	A	A	A	A	A	F	A	C	A	A
344	A	A	A	A	A	A	E	A	C	A	A
356	A	A	C	A	A	A	G	A	E	A	A
341	B	B	E	C	C	B	G	A	G	A	A
萬古黴素	1	1	8	2	2	4	>64	1	>64	0.25	0.5

MIC (μg/mL)
0.01<A≤0.5
0.5<B≤1.0
1.0<C≤2.0
2.0<D≤4.0
4.0<E≤8.0
8.0<F≤16.0
16.0<G

化學式(I)-(XIV)之化合物對艱難梭菌相關性腹瀉(C. Difficile-Associated Diarrhea)患者的安全性及效能臨床試驗

目的：本研究之目的在於確認本發明之糖肽化合物在治療艱難梭菌相關性腹瀉(C. difficile-associated diarrhea)症狀之安全性及效能，以及降底腹瀉復發之風險。化合物與現有標準抗菌治療比較而加以評估，因此所有患者皆接受具活性之藥物治療。所有研究相關之照護皆提供給患者，包含醫師巡視、體檢、實驗室檢測及藥物研究。檢驗合作期約為10週。

患者：合格之患者為滿18歲或以上之男、女性。

條件：

入選標準：

至少滿18歲；

患有輕度至中度艱難梭菌相關性腹瀉(C. difficile-Associated Diarrhea，CDAD)；

可接受口服藥劑；

未懷孕或授乳；及

於知情同意書上簽名並註明日期。

研究設計：此研究係一化學式(I)-(XIV)之化合物對艱難梭菌相關性腹瀉(C. Difficile-Associated Diarrhea)患者的安全性、效能及耐受性之隨機、雙盲、主動控制研究。

化學式(I)-(XIV)之化合物與萬古黴素在治療葡萄球菌骨髓炎 (MRSA Osteomyleitis)上的臨床試驗比較

目的：本研究之目的在於透過與萬古黴素比較，確認本發明之糖肽化合物在治療抗甲氧苯青黴素葡萄球菌骨髓炎(methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) osteomyelitis)上之效能。

患者：合格之患者為滿18歲或以上之男、女性。

條件：

入選標準：

自無菌手術室或自骨髓無菌切片取得MRSA，並以培養確認。受感染及取樣點係在骨髓內或鄰近骨髓之深度軟組織內，或符合骨髓炎之X光射影異常且MRSA血液培養呈陽性之感染處；

視需要在感染處進行之外科清創手術；

患者可提供於知情同意書；及

患者可接受門診注射治療達12週。

排除條件：

對化學式(I)-(XIV)之化合物或萬古黴素過敏；

對化學式(I)-(XIV)之化合物或萬古黴素具抵抗力之金黃色葡萄球菌；

直接由長期、開放性傷口產生的骨髓炎；

培養物中具多種微生物(唯一的例外為培養物中有凝固酶陰性葡萄球菌(staphylococcus)且臨床診斷為污染者)；

患者在加入研究時診斷為懷孕；

具有妨礙使用受測藥物之基礎腎或肝功能不全；

在缺乏安全條件下經由靜脈注射抗生素3個月；及

預計為骨髓炎之外的感染使用多於14天的抗生菌。

研究設計：此研究係一經由與萬古黴素比較所進行的化學式(I)-(XIV)之化合物對MRSA骨髓炎的安全性、效能及耐受性之隨機、雙盲、主動控制研究。

化學式(I)-(XIV)化合物治療抗萬古黴素腸球菌(Vancomycin-Resistant Enterococcus，VRE)引起之特定嚴重感染的臨床試驗評估

目的：本研究之目的在於確認本發明之糖肽化合物在VRE引起之特定嚴重感染上之安全性與效能。

患者：合格之患者為滿18歲或以上之男、女性。

條件：

入選標準：

分離出下列具多種抗生素抗藥性細菌之一：抗萬古黴素腸球菌，單獨存在之抗萬古黴素腸球菌或多種細菌感染中的抗萬古黴素腸球菌；及

確診為嚴重感染(意即，菌血症(bacteremia) [除非起因為被排除之感染]、複雜性腹內感染、複雜性皮膚及皮膚結構感染、或肺炎)，其需要進行靜脈注射(IV)抗生素治療。

排除條件：

伴隨其它病症或使用其它藥物之患者，經研究人員評估，可能妨礙檢驗或使得預定治療或後續評估無法完成，或可能提高合作患者風險者。

預計接受抗生素治療少於7天者。

研究設計：此研究係一化學式(I)-(VI)化合物對治療VRE引起之特定嚴重感染的安全性、效能及耐受性之隨機、雙盲、主動控制研究。

雖然前述實施例揭露了部分細節以使本發明更加清楚易懂，然而某些實施例中，適當的改變與調整皆不脫離本發明主張之範疇。本說明書揭露之方法及組成皆有許多變化。因此，本發明之實施例僅作為範例而不具限制性，且本發明之概念並不受限於本說明書所述之細節，在不脫離本發明之精神和範圍內，當對實施例作各種之更動與潤飾，且皆包含在本發明書及申請專利範圍所界定之精神與權限之內。

201021805

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：98129618

※申請日：98.9.2

※IPC 分類：~~C07K~~; A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/7052 (2006.01)
A61K 38/14 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

作為抗菌劑之新穎半合成糖肽

NOVEL SEMI-SYNTHETIC GLYCOPEPTIDES AS ANTIBACTERIAL AGENTS

二、中文發明摘要：

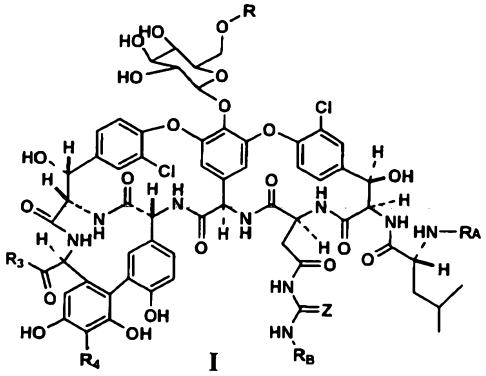
一種具有抗菌活性之新穎半合成糖肽，其係經由下列步驟製備而成：化學修飾一糖肽(化合物A、化合物B、化合物H或化合物C)，或經由在酸性介質中水解原胜肽(parent glycopeptide)之胺基酸-4上的雙醣基團，以得胺基酸-4單醣；轉化此單醣為胺基-醣衍生物；以特定醯基醯化(acylation)主結構上、具有胺基酸-4胺基-取代基團之醣基團上的胺基取代基；以及，轉化主結構上之巨環結構的酸基團為特定具取代基之胺基化合物而得。關鍵反應係使異氰酸酯(isocyanate)與具適當保護的中介化合物反應。本發明亦有關於合成此化合物、及合成含有此化合物之藥學組成物之方法，以及使用此化合物於治療及/或預防疾病之方法，特別是細菌感染。

三、英文發明摘要：

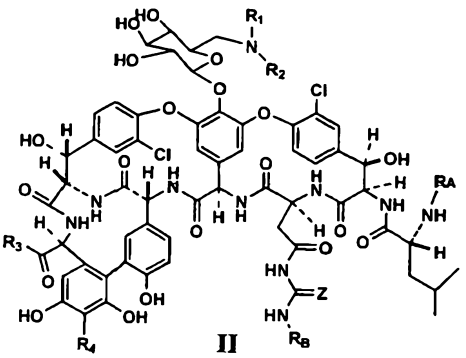
Semi-synthetic glycopeptides having antibacterial activity are described, in particular, the semi-synthetic glycopeptides described herein are made by chemical modification of a glycopeptide (Compound A, Compound B, Compound H or Compound C) or monosaccharide made by hydrolyzing the disaccharide moiety of the amino acid-4 of the parent glycopeptide in acidic medium to give the amino acid-4 monosaccharide; conversion of the monosaccharide to the amino-sugar derivative; acylation of the amino substituent on the amino acid-4 amino-substituted sugar moiety on these scaffolds with certain acyl groups; and conversion of the acid moiety on the macrocyclic ring of these scaffolds to certain substituted amides. Key reaction is the treatment of properly protected intermediate compound with isocyanate. Also provided are methods for the synthesis of the compounds, pharmaceutical compositions containing the compounds, and methods of use of the compounds for the treatment and/or prophylaxis of diseases, especially bacterial infections.

七、申請專利範圍：

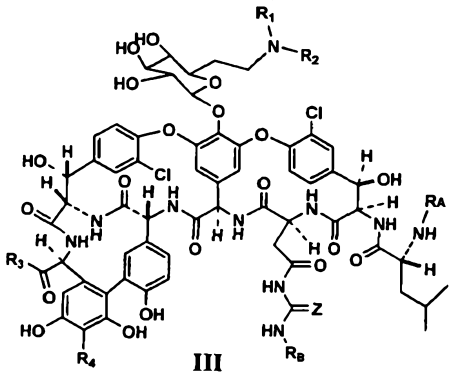
1. 一具有擇自下列化學式(I-XIV)群組之結構的化合物：



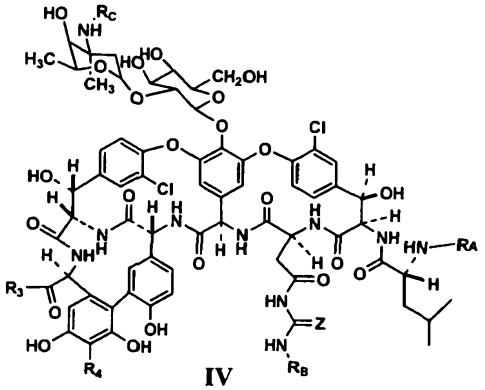
I



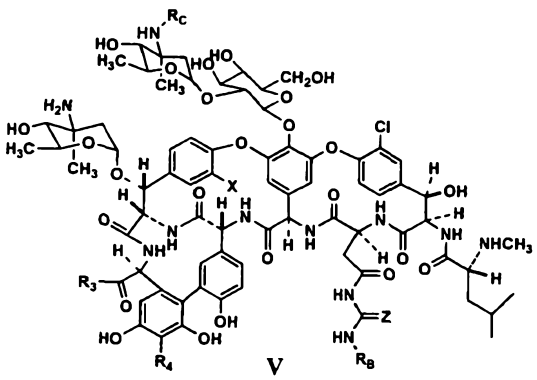
II



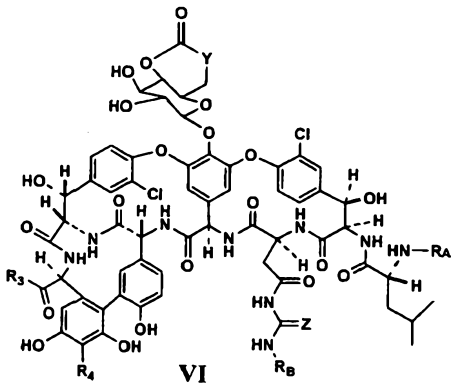
III



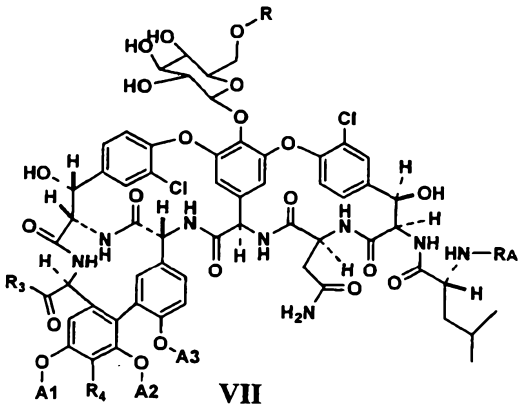
IV



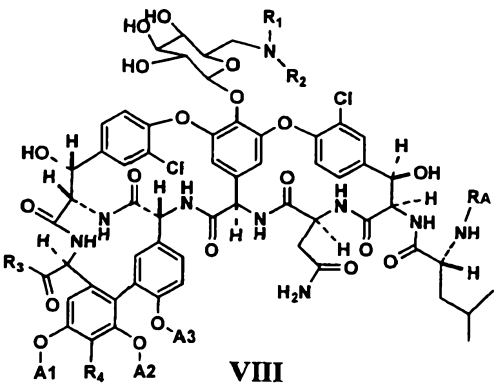
V



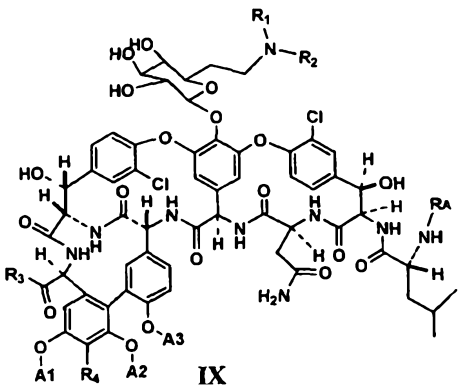
VI



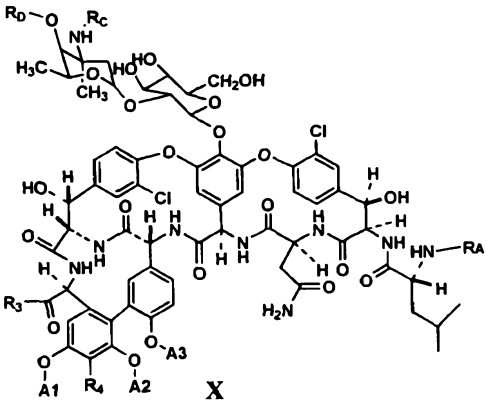
VII



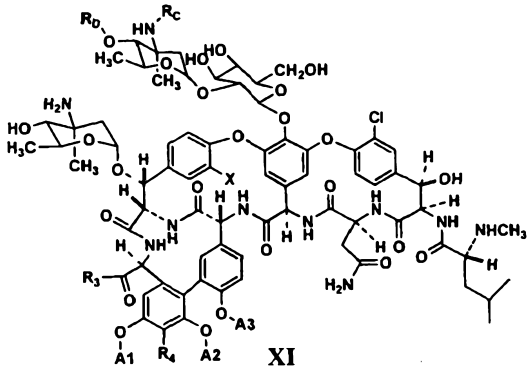
VIII



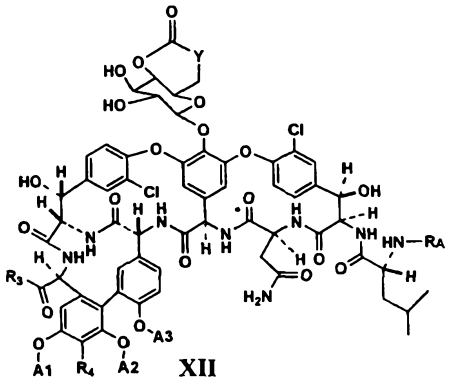
IX



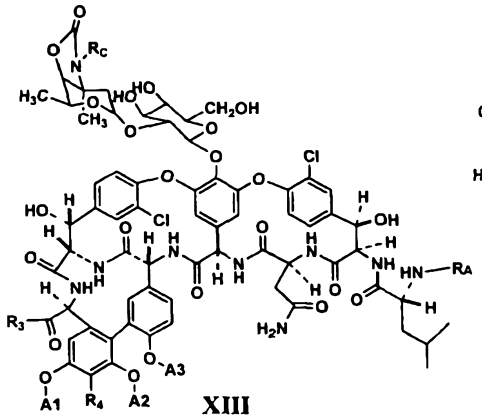
X



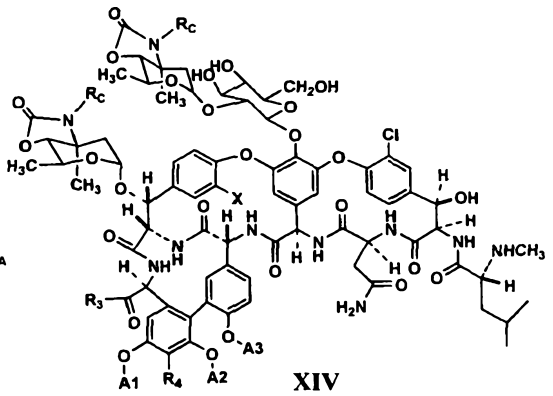
XI



XII



XIII



XIV

其中，

R_A係擇自下列群組：

a) 氫，

b) 甲基，

c) C_2-C_{12}-烷基；

R_1及R_2各自獨立地擇自下列群組：

a) 氫，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 環烯基，

j) 雜環烷基，

或

R_1及R_2與其聯結之原子共同形成一具取代基雜芳香基或3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一個或二個擇自下列群組之雜官能基：-O-、-N-、-NH

、-N(C_1-C_6-烷基)-、-N(芳香基)-、-N(芳香基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(取代-芳香基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(雜芳香基)-、-N(雜芳香基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(取代-雜芳香基-C_1-C_6-烷基-)-、及-S-或$S(O)_n$-，其中n為1或2且該3-10員雜環烷基環係選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_3-烷基，

(g) 鹵素-C_1-C_3-烷基，

(h) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷基，

及

k) $C(=O)R_7$，

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$，其中R_8、R_9及R_{10}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

或

R_8與R_{10}或R_9與R_{10}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_3-烷基，

(g) 鹵素-C_1-C_3-烷基，

(h) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷基，

R_7係擇自下列群組：

a) 氫，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 環烯基，

j) 雜環烷基，

k) 胺基，

l) C_1-C_{12}-烷胺基，

m) 胺基環烷基；

X係擇自下列群組：

(1) 氫，

(2) 氟；

Y係擇自下列群組：

(1) 氧，

(2) NR_1；

Z係擇自下列群組：

(1) 氧，

(2) 硫；

R係擇自下列群組：

(1) 氫，

(2) 環烷基，

(3) 環烯基，

(4) C_1-C_{12}-烷基，

(5) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) $-COOR_5$，其中R_5係氫或低碳數烷基，

(f) $-C(O)NR_5R_6$，其中R_6係氫或低碳數烷基，

(g) 胺基，

(h) $-NR_5R_6$，

或

R_5與R_6及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(i) 鹵素，

(ii) 羥基，

(iii) C_1-C_3-烷氧基，

(iv) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(v) 側氧基，

(vi) C_1-C_{12}-烷基，

(vii) 鹵素-C_1-C_{12}-烷基，

及

(viii) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_{12}-烷基，

(i) 芳香基，

(j) 具取代基之芳香基，

(k) 雜芳香基，

(l) 具取代基之雜芳香基，

(m) 硫醇基，

(n) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

(6) $C(=O)OR_{11}$，其中R_{11}係氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

(7) $C(=O)NR_{11}R_{12}$，其中R_{12}係氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

或

R_{11}與R_{12}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之基團取代：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_{12}-烷基，

(g) 具取代基之低碳數烷基，

(h) 鹵素-C_1-C_{12}-烷基，

(i) 胺基，

(j) 烷胺基，

(k) 二烷胺基，

及

(l) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_{12}-烷基，

或

R及其聯結之氧原子一起被鹵素取代；

R_3係擇自下列群組：

(1) OH，

(2) 1-金剛烷胺，

(3) 2-金剛烷胺，

(4) 3-胺基-1-金剛烷胺，

(5) 1-胺基-3-金剛烷胺，

(6) 3-低碳數烷胺基-1-金剛烷胺，

(7) 1-低碳數烷胺基-3-金剛烷胺，

(8) 胺基，

(9) $NR_{13}R_{14}$，其中R_{13}及R_{14}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、環烷基、具取代基之環烷基、烷氧基、胺基低碳數烷基，其中胺基低碳數烷基團之胺基團進一步含有擇自下列群組之取代基：具取代基或不具取代基之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳香基芳香基、烷氧基、芳氧基，具取代基之烷氧基、及具取代基之芳氧基，

或

R_{13}與R_{14}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之基團取代：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_{12}-烷基，

(g) 具取代基之低碳數烷基，

(h) 鹵素-C_1-C_{12}-烷基，

(i) 胺基，

(j) 烷胺基，

(k) 二烷胺基，

及

(l) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_{12}-烷基；

R_4係擇自下列群組：

(1) CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_m$-$NHSO_2R_B$，其中m係1至6且R_{15}係H或低碳數烷基，

(2) CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_p$-$CONHSO_2R_B$，其中p係0至6且R_{15}係H或低碳數烷基，

(3) CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_f$-$NHSO_2R_B$，其中m係1至6，f係1至6且R_{15}為H或低碳數烷基，

(4) CH_2NR_F-CHR_{15}-$(CH_2)_q$-$NR_GSO_2R_B$，其中q係2至4，R_{15}係H或低碳數烷基，R_F及R_G獨立為氫、低碳數烷基或一起被一-CH_2-取代，

(5) H，

(6) CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_m$-$NHCONHR_B$，其中m係1至6且R_{15}係H或低碳數烷基、

(7) $CH_2NHCH_2PO_3H_2$，

(8) 胺基低碳數烷基，其中胺基低碳數烷基團之胺基團進一步含有擇自下列群組之取代基：具取代基或不具取代基之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳香基芳香基、烷氧基、芳氧基，具取代基之烷氧基、及具取代基之芳氧基；

(9) CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_p$-$NHCOR_B$，其中p係0至6且R_{15}係H或低碳數烷基，

(10) CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_p$-$CONHR_B$，其中p係0至6且R_{15}係H或低碳數烷基，

(11) CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_m$-O-$(CH_2)_f$-$NHCONHR_B$，其中m係1至6，f係1至6且R_{15}係H或低碳數烷基；

R_B係擇自下列群組：

a) 芳香基，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取

代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 雜芳香基，

j) 雜環烷基，

k) 芳香基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_{12}-烷氧基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) 胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(g) C_1-C_{12}-烷胺基，

(h) C_1-C_{12}-烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(i) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(j) C_1-C_{12}-二烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(k) 烯基，

(l) 炔基，

(m) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

(n) C_1-C_{12}-烷基，

(o) C_1-C_{12}-具取代基之烷基，

(p) C_1-C_{12}-烷氧基-嗎啉，

(q) C_1-C_{12}-烷氧基-C_1-C_{12}-二烷氧胺基，

(r) C_1-C_{12}-烷氧基-$NHSO_2C_1$-C_6烷基，

(s) C_1-C_{12}-烷氧基-$NHCOC_1$-C_6烷基，

l) 雜芳香基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_{12}-烷氧基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) 胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(g) C_1-C_{12}-烷胺基，

(h) C_1-C_{12}-烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(i) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(j) C_1-C_{12}-二烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(k) 烯基，

(l) 炔基，

(m) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

(n) C_1-C_{12}-烷基，

(o) C_1-C_{12}-具取代基之烷基，

R_C係擇自下列群組：

a) 氫，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基；

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 環烯基，

j) 雜環烷基，

k) $C(=O)R_7$，

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$其中R_8、R_9及R_{10}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

或

R_8與R_{10}或R_9與R_{10}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_3-烷基，

(g) 鹵素-C_1-C_3-烷基，

(h) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷基；

R_D係擇自下列群組：

a) 氫，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 環烯基，

j) 雜環烷基，

k) $C(=O)R_7$，

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$，其中R_8、R_9及R_{10}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

或

R_8與R_{10}或R_9與R_{10}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_3-烷基，

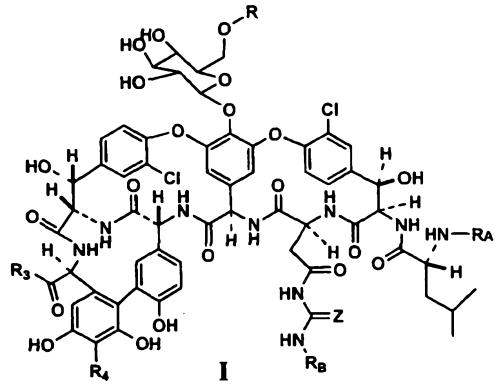
(g) 鹵素-C_1-C_3-烷基，

(h) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷基；

其中，A1、A2、及A3中至少有兩者為氫，其中，當A1、A2及A3有兩者為氫時，另一個係擇自下列群組：-C(Z)-NH-R_B、-C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-NHCONHR_B、C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-R_B或-C(Z)NHCHR_{15}-$(CH_2)_m$-NHSO_2R_B，其中m為1至6且R_{15}為H或低碳數烷基；且其中具有化學式X或XI之結構的化合物，當A1、A2、A3、R_C及R_D為氫時，R_4則不是氫；

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

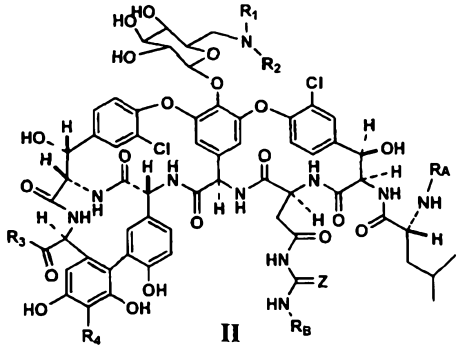
2. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有化學式I之結構：



I

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

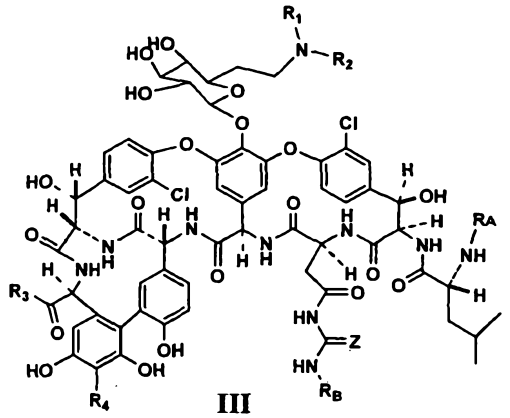
3. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有化學式II之結構：



II

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

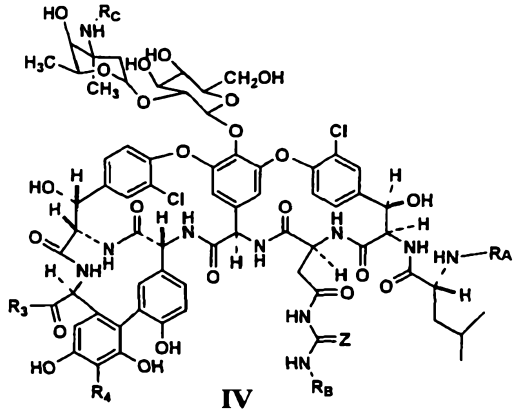
4. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有化學式III之結構：



III

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

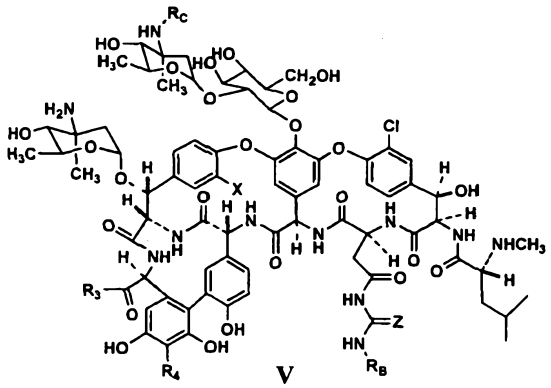
5. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有化學式IV之結構：



IV

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

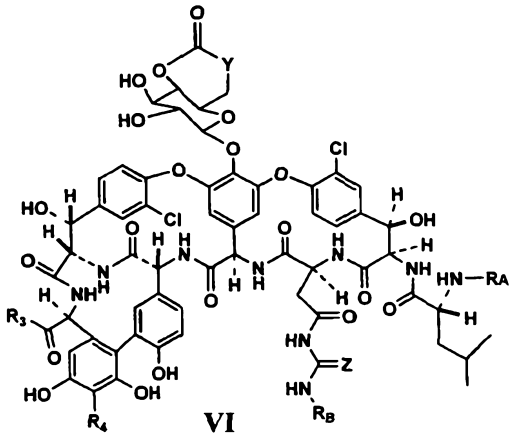
6. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有化學式V之結構：



V

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

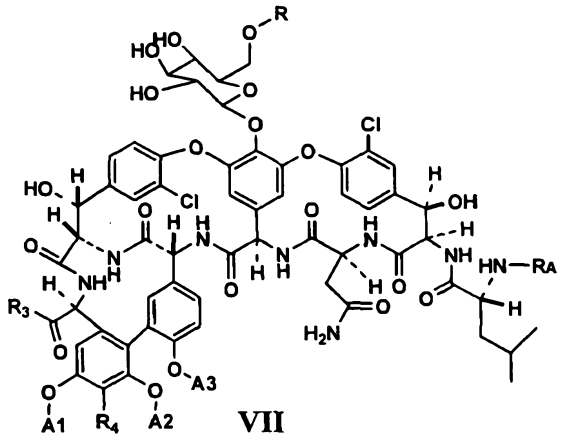
7. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有化學式VI之結構：



VI

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

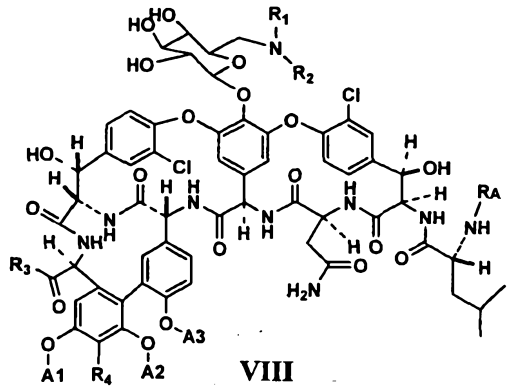
8. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有化學式VII之結構：



VII

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

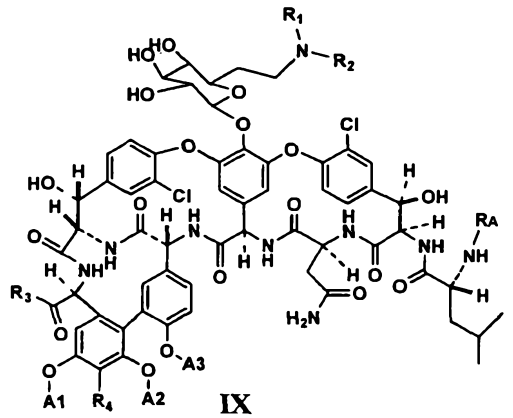
9. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有化學式VIII之結構：



VIII

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

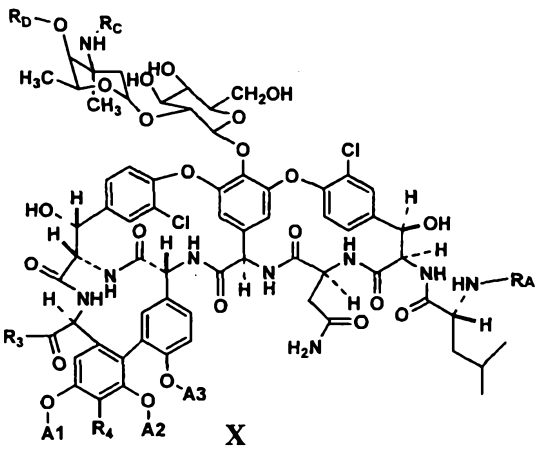
10. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有化學式**IX**之結構：



IX

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

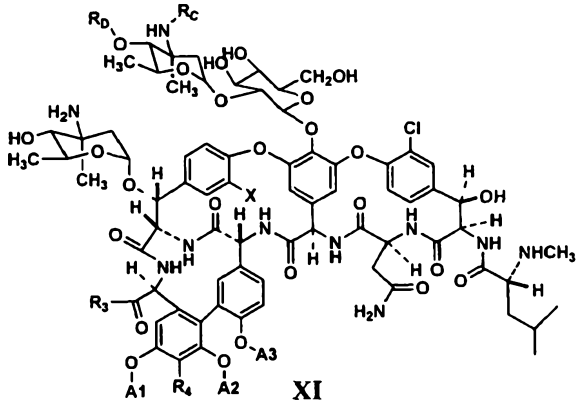
11. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有化學式**X**之結構：



X

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

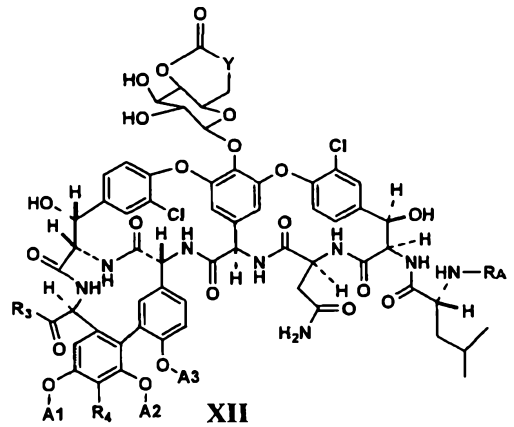
12. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有化學式**XI**之結構：



XI

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

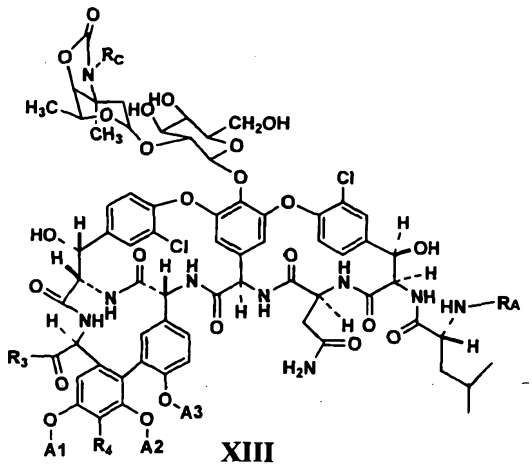
13. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有化學式**XII**之結構：



XII

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

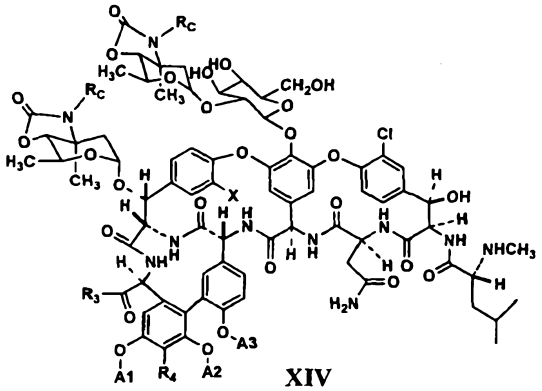
14. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有化學式**XIII**之結構：



XIII

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

15. 如請求項1之化合物，其中該化合物具有化學式**XIV**之結構：



XIV

或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

16. 如請求項2之化合物，其中R_A為甲基且R_4為氫。

17. 如請求項2之化合物，其中R_A為氫且R_4為氫。

18. 如請求項3之化合物，其中R_A為氫且R_4為氫。

19. 如請求項3之化合物，其中R_A為甲基且R_4為氫。

20. 如請求項4之化合物，其中R_A為甲基且R_4為氫。

21. 如請求項4之化合物，其中R_A為氫且R_4為氫。

22. 如請求項5之化合物，其中R_A為甲基且R_4為氫。

23. 如請求項5之化合物，其中R_A為氫且R_4為氫。

24. 如請求項6之化合物，其中X為氯且R_4為氫。

25. 如請求項6之化合物，其中X為氫且R_4為氫。

26. 如請求項7之化合物，其中R_A為甲基且R_4為氫。

27. 如請求項7之化合物，其中R_A為氫且R_4為氫。

28. 如請求項8之化合物，其中R_A為甲基且R_4為氫。

29. 如請求項8之化合物，其中R_A為氫且R_4為氫。

30. 如請求項9之化合物，其中R_A為氫且R_4為氫。

31. 如請求項9之化合物，其中R_A為甲基且R_4為氫。

32. 如請求項10之化合物，其中R_A為甲基且R_4為氫。

33. 如請求項10之化合物，其中R_A為氫且R_4為氫。

34. 如請求項11之化合物，其中R_A為甲基且R_4為氫。

35. 如請求項11之化合物，其中R_A為氫且R_4為氫。

36. 如請求項12之化合物，其中X為氯且R_4為氫。

37. 如請求項12之化合物，其中X為氫且R_4為氫。

38. 如請求項13之化合物，其中R_A為甲基且R_4為氫。

39. 如請求項13之化合物，其中R_A為氫且R_4為氫。

40. 如請求項14之化合物，其中R_A為甲基且R_4為氫。

41. 如請求項14之化合物，其中R_A為氫且R_4為氫。

42. 如請求項15之化合物，其中X為氯且R_4為氫。

43. 如請求項15之化合物，其中X為氫且R_4為氫。

44. 如請求項14之化合物，其中R_A為甲基且R_4為CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_m$-$NHSO_2R_B$，其中m為1至6且R_{15}為H或低碳數烷基。

45. 如請求項14之化合物，其中R_A為甲基且R_4為CH_2NH-CHR_{15}-$(CH_2)_m$-$NHCONHR_B$，其中m為1至6且R_{15}為H或低碳數烷基。

46. 如請求項16至45中任一項之化合物，其中每個R_3係擇自下列群組：

(1) OH，

(2) 1-金剛烷胺，

(3) 2-金剛烷胺，

(4) 3-胺基-1-金剛烷胺，

(5) 1-胺基-3-金剛烷胺，

(6) 3-低碳數烷胺基-1-金剛烷胺，

(7) 1-低碳數烷胺基-3-金剛烷胺，

(8) 胺基，

(9) $NR_{13}R_{14}$其中R_{13}及R_{14}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、環烷基、具取代基之環烷基、烷氧基、胺基低碳數烷基，其中胺基低碳數烷基團之胺基團進一步含有擇自下列群組之取代基：具取代基或不具取代基之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳香基芳香基、烷氧基、芳氧基，具取代基之烷氧基、及具取代基之芳氧基，

或

R_{13}與R_{14}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之基團取代：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_{12}-烷基，

(g) 具取代基之低碳數烷基，

(h) 鹵素-C_1-C_{12}-烷基，

(i) 胺基，

(j) 烷胺基，

(k) 二烷胺基，

及

(l) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_{12}-烷基。

47. 如請求項16至45中任一項之化合物，其中每個R_B係擇自下列群組：

a) 芳香基，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 雜芳香基，

j) 雜環烷基，

k) 芳香基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_{12}-烷氧基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) 胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(g) C_1-C_{12}-烷胺基，

(h) C_1-C_{12}-烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(i) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(j) C_1-C_{12}-二烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(k) 烯基，

(l) 炔基，

(m) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

(n) C_1-C_{12}-烷基，

(o) C_1-C_{12}-具取代基之烷基，

(p) C_1-C_{12}-烷氧基-嗎啉，

(q) C_1-C_{12}-烷氧基-C_1-C_{12}-二烷氧胺基，

(r) C_1-C_{12}-烷氧基-$NHSO_2C_1$-C_6烷基，

(s) C_1-C_{12}-烷氧基-$NHCOC_1$-C_6烷基，

l) 雜芳香基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_{12}-烷氧基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) 胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(g) C_1-C_{12}-烷胺基，

(h) C_1-C_{12}-烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(i) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(j) C_1-C_{12}-二烷胺基-C_1-C_{12}-烷氧基，

(k) 烯基，

(l) 炔基，

(m) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

(n) C_1-C_{12}-烷基，

(o) C_1-C_{12}-具取代基之烷基。

48. 如請求項16、17、28及29中任一項之化合物，其中R係擇自下列群組：

(1) 氫，

(2) 環烷基，

(3) 環烯基，

(4) C_1-C_{12}-烷基，

(5) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) $-COOR_5$，其中R_5係氫或低碳數烷基，

(f) $-C(O)NR_5R_6$，其中R_6係氫或低碳數烷基，

(g) 胺基，

(h) $-NR_5R_6$，

或

R_5與R_6及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(i) 鹵素，

(ii) 羥基，

(iii) C_1-C_3-烷氧基，

(iv) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(v) 側氧基，

(vi) C_1-C_{12}-烷基，

(vii) 鹵素-C_1-C_{12}-烷基，

及

(viii) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_{12}-烷基，

(i) 芳香基，

(j) 具取代基之芳香基，

(k) 雜芳香基，

(l) 具取代基之雜芳香基，

(m) 硫醇基，

(n) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

(6) $C(=O)OR_{11}$，其中R_{11}係氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

(7) $C(=O)NR_{11}R_{12}$，其中R_{12}係氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

或

R_{11}與R_{12}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之基團取代：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_{12}-烷基，

(g) 具取代基之低碳數烷基，

(h) 鹵素-C_1-C_{12}-烷基，

(i) 胺基，

(j) 烷胺基，

(k) 二烷胺基，

及

(l) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_{12}-烷基，

或

R及其聯結之氧原子一起被鹵素取代。

49. 如請求項18至21及30至33中任一項之化合物，其中R_1及R_2係獨立擇自下列群組：

a) 氫，

b) C_1-C_{12}-烷基，

c) C_1-C_{12}-烷基，其具有一或多個擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12}-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12}-烷胺基，

(g) C_1-C_{12}-二烷胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C_1-C_{12}-硫代烷氧基，

d) C_1-C_{12}-烷基，其具有芳香基取代基，

e) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之芳香基取代基，

f) C_1-C_{12}-烷基，其具有雜芳香基取代基，

g) C_1-C_{12}-烷基，其具有含取代基之雜芳香基取代基，

h) 環烷基，

i) 環烯基，

j) 雜環烷基，

或

R_1及R_2與其聯結之原子共同形成具取代基雜芳香基或3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一或多個擇自下列群組之雜官能基：-O-、-N-、-NH、-N(C_1-C_6-烷基)-、-N(芳香基)-、-N(芳香基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(取代-芳香基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(雜芳香基)-、-N(雜芳香基-C_1-C_6-烷基-)-、-N(取代-雜芳香基-C_1-C_6-烷基-)-、及-S-或$S(O)_n$-，其中n為1或2且該3-10員雜環烷基環係選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_3-烷基，

(g) 鹵素-C_1-C_3-烷基，

(h) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷基，

及

k) $C(=O)R_7$，

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$，其中R_8、R_9及R_{10}各自獨立擇自下列群組：氫、低碳數烷基、具取代基之低碳數烷基、芳香基、具取代基之芳香基、雜芳香基或具取代基之雜芳香基，

或

R_8與R_{10}或R_9與R_{10}及其聯結之原子共同形成一3-10員雜環烷基環，其選擇性地具有一或多個獨立擇自下列群組之取代基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3-烷氧基，

(d) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷氧基，

(e) 側氧基，

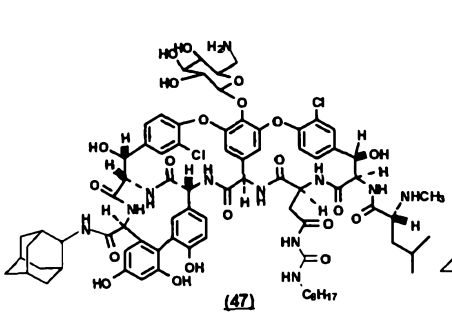
(f) C_1-C_3-烷基，

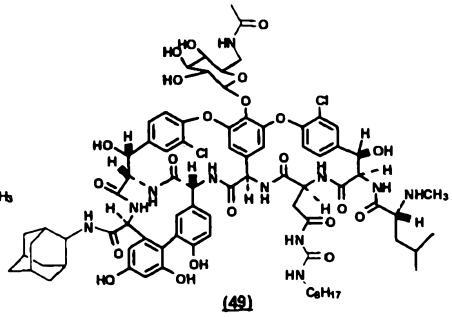
(g) 鹵素-C_1-C_3-烷基，

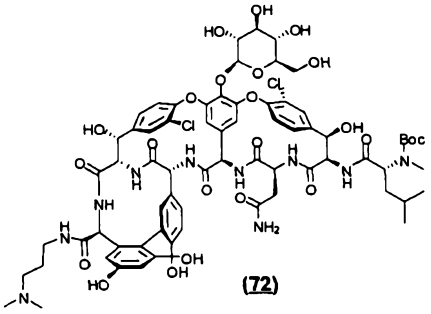
(h) C_1-C_3-烷氧基-C_1-C_3-烷基。

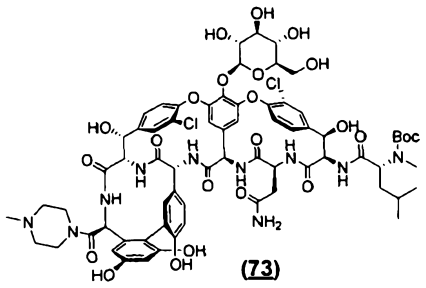
50. 如請求項16至49中任一項之化合物，其中Z各自擇自下列群組：氧及硫。

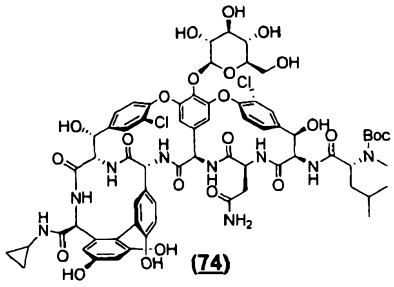
51. 一擇自下列群組之化合物：

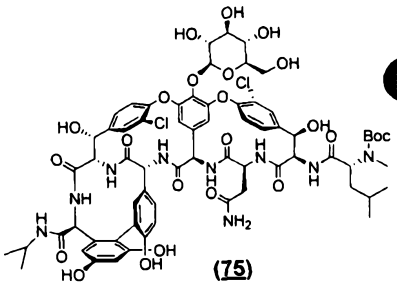

(47)

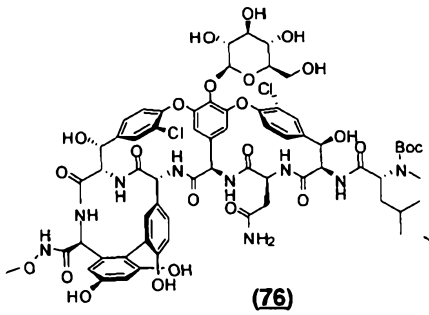

(49)

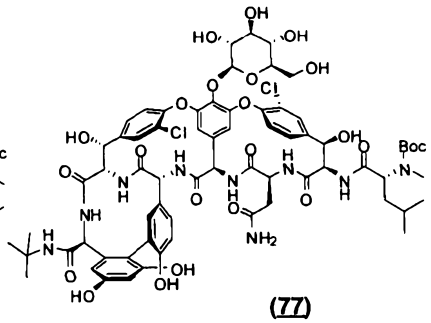

(72)

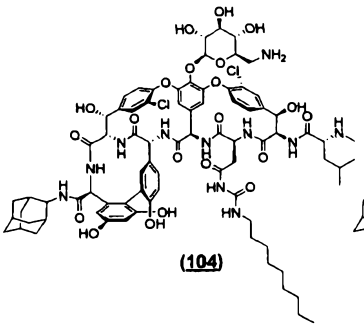

(73)

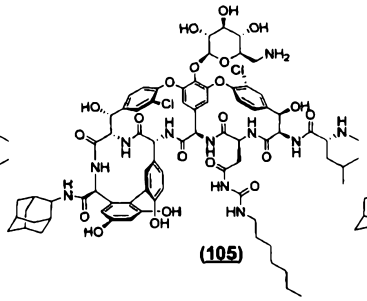

(74)

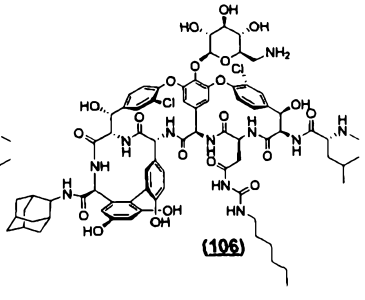

(75)

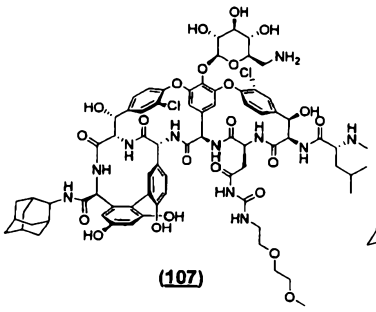

(76)


(77)

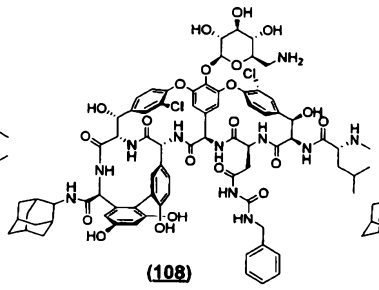

(104)


(105)

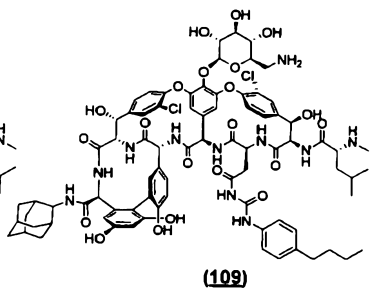

(106)



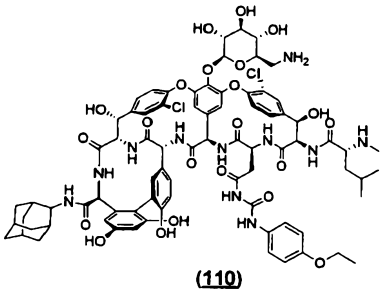
(107)



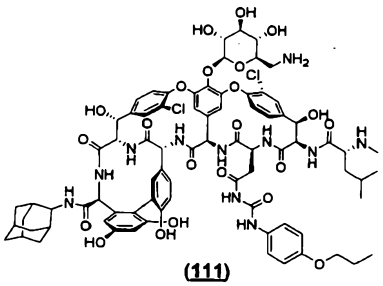
(108)



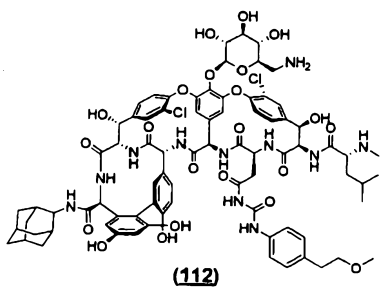
(109)



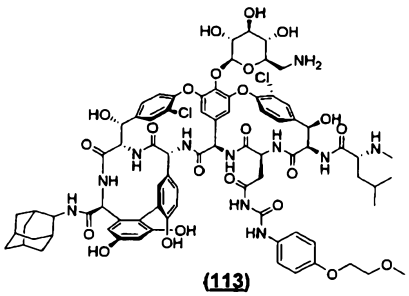
(110)



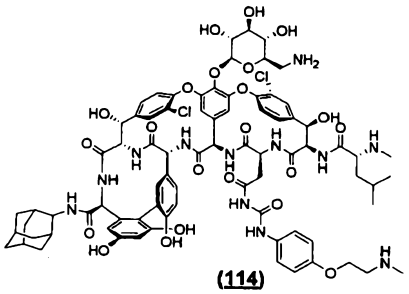
(111)



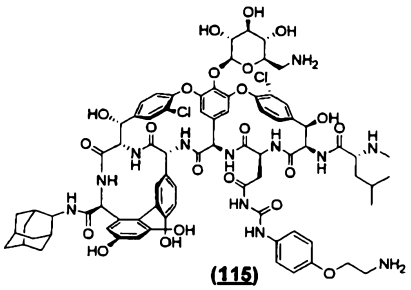
(112)



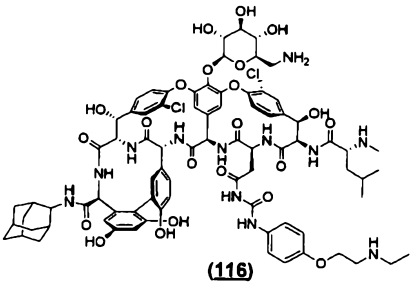
(113)



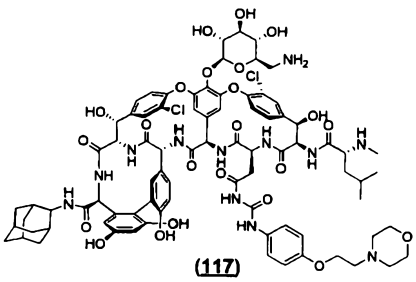
(114)



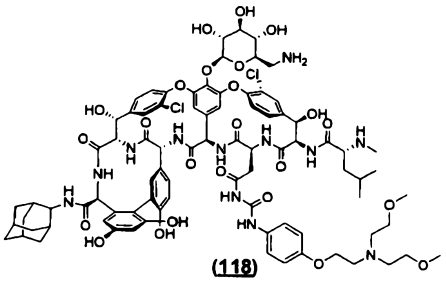
(115)



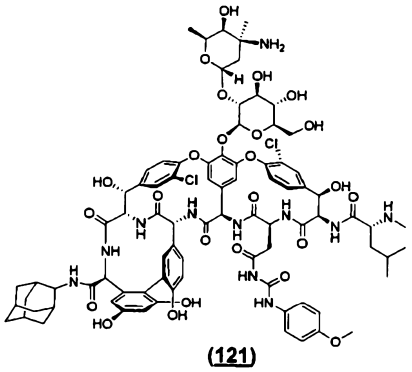
(116)



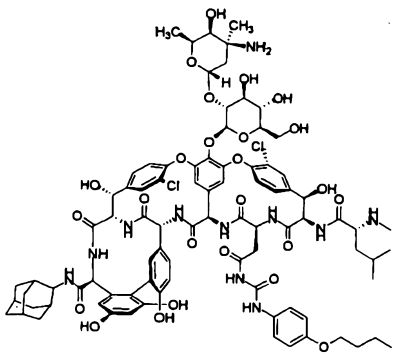
(117)



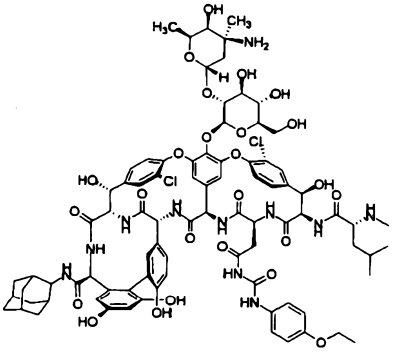
(118)



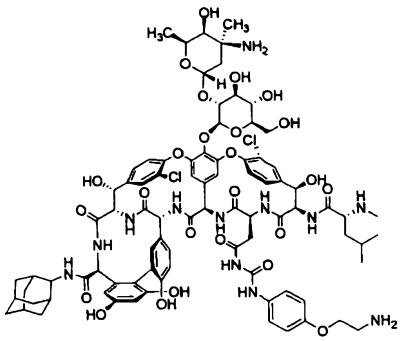
(121)



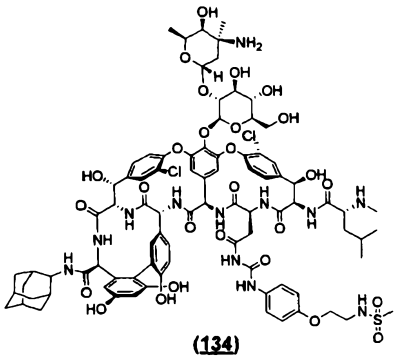
(122)



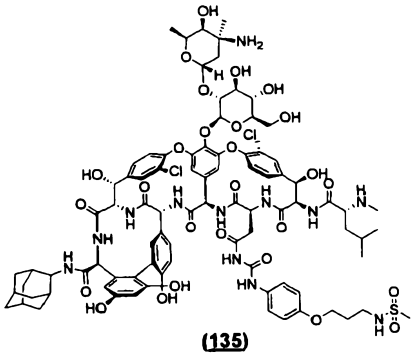
(123)



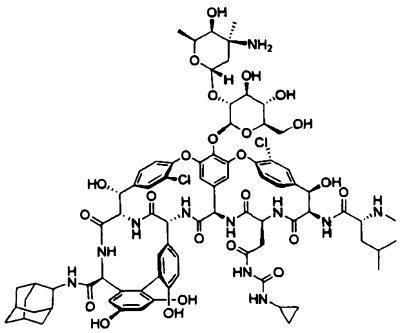
(125)



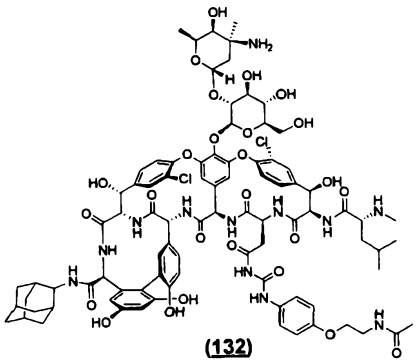
(134)



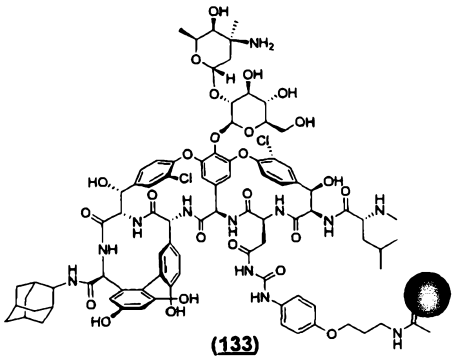
(135)



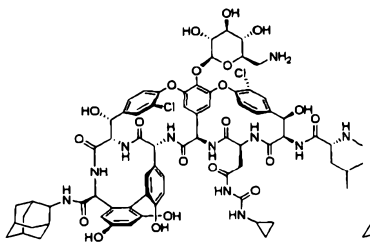
(131)



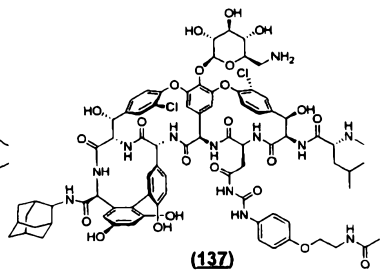
(132)



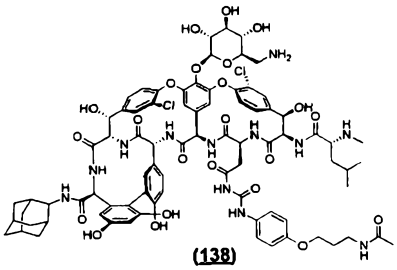
(133)



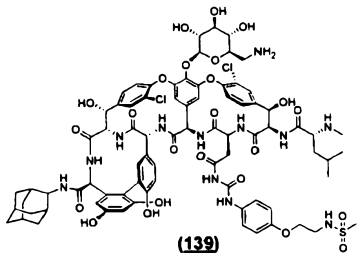
(136)



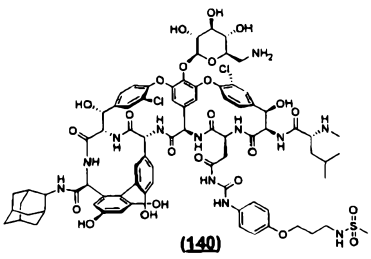
(137)



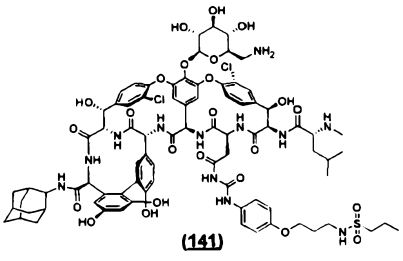
(138)



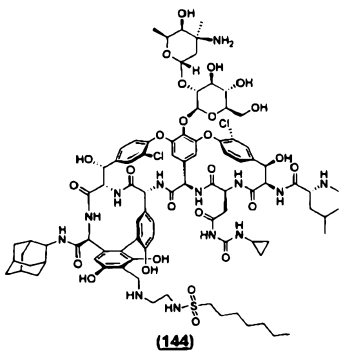
(139)



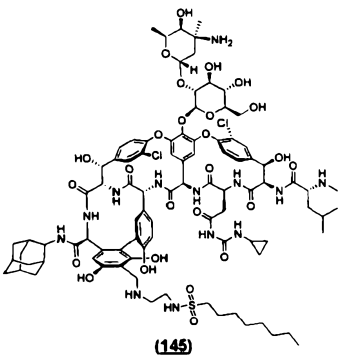
(140)



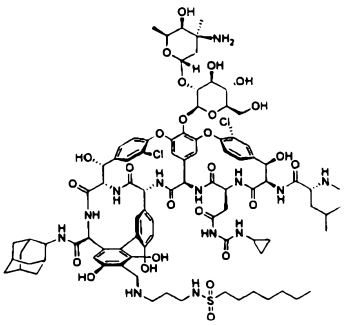
(141)



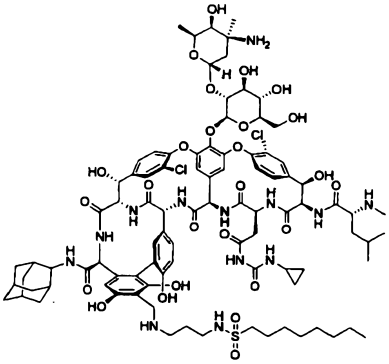
(144)



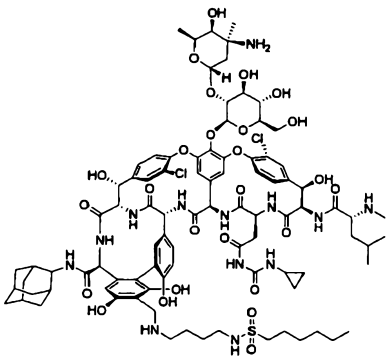
(145)



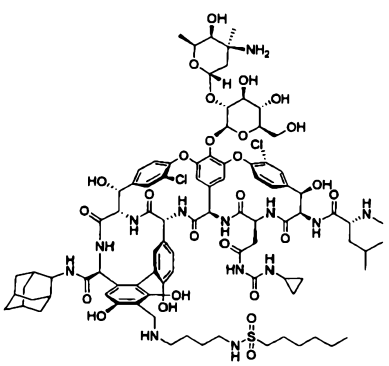
(146)



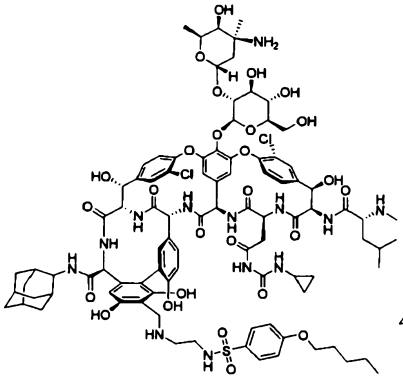
(147)



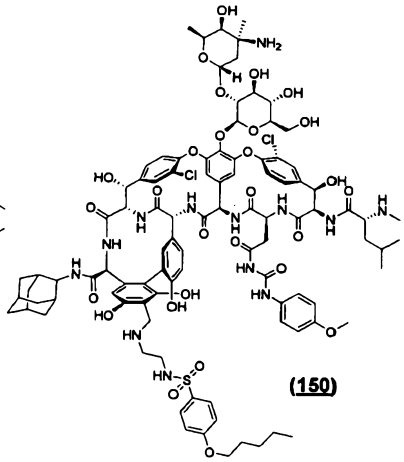
(148)



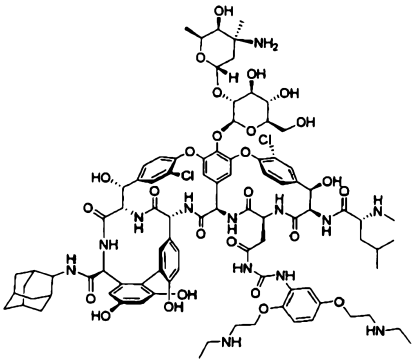
(149)



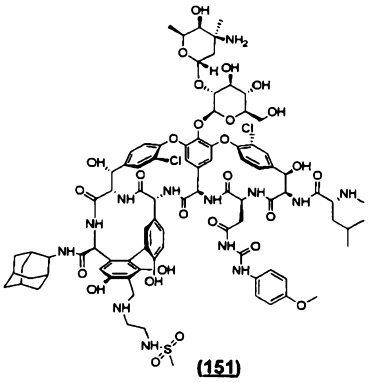
(143)



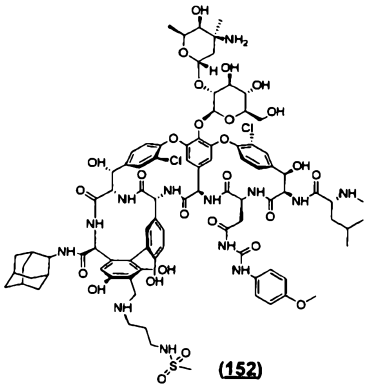
(150)



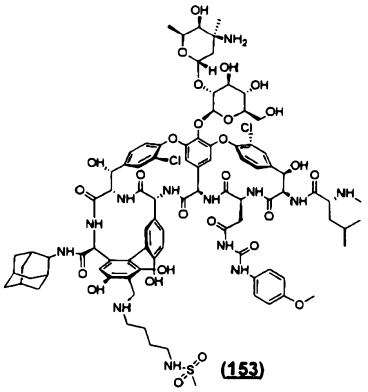
(184)



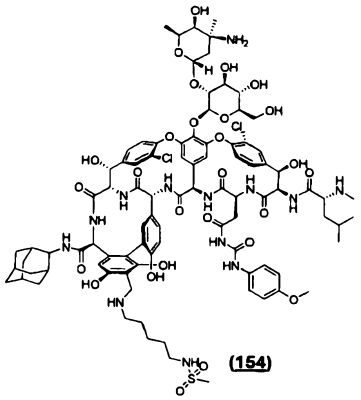
(151)



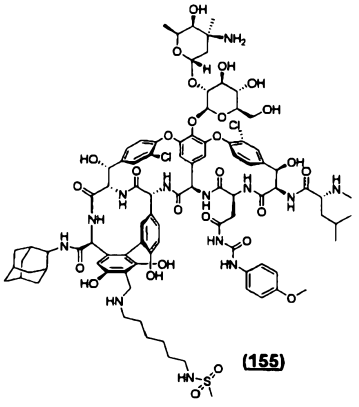
(152)



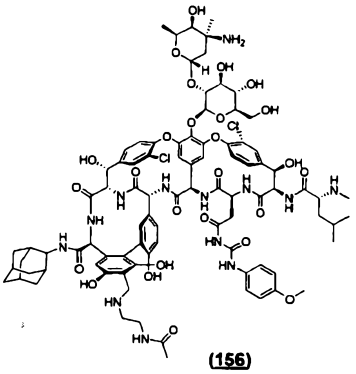
(153)



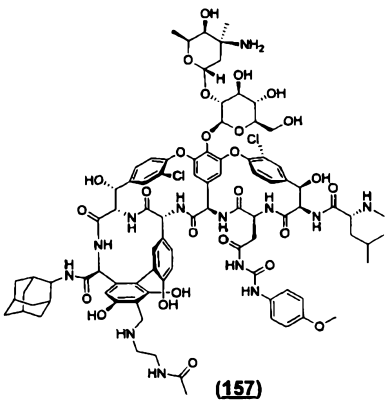
(154)



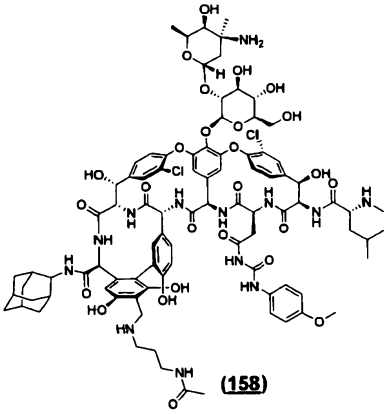
(155)



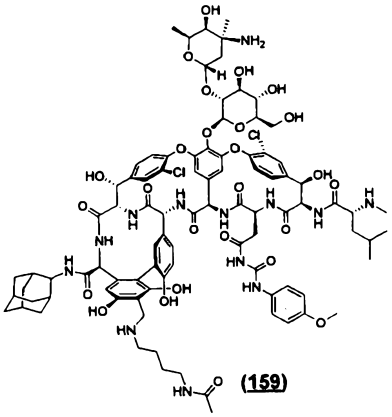
(156)



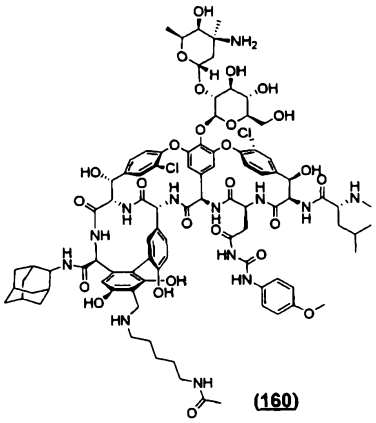
(157)



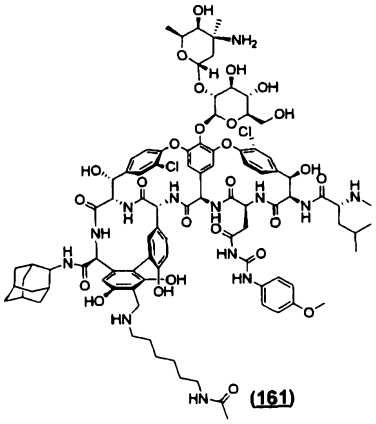
(158)



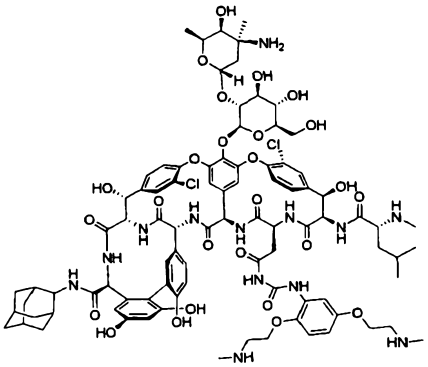
(159)



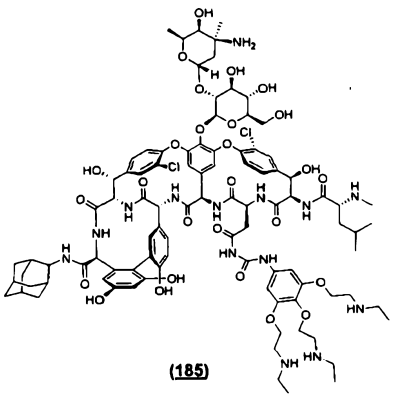
(160)



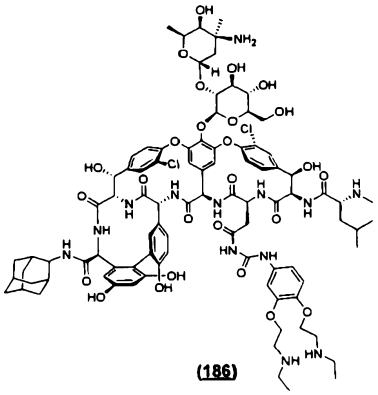
(161)



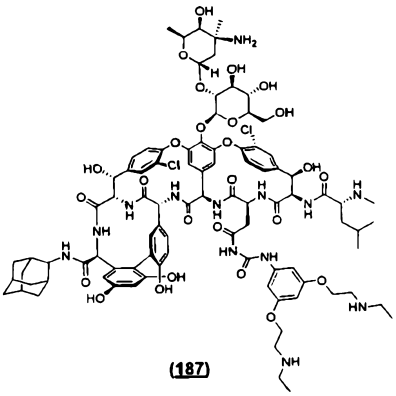
(190)



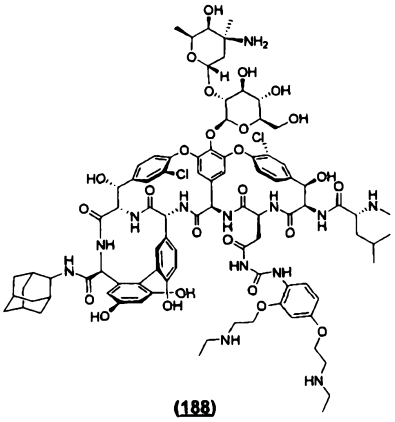
(185)



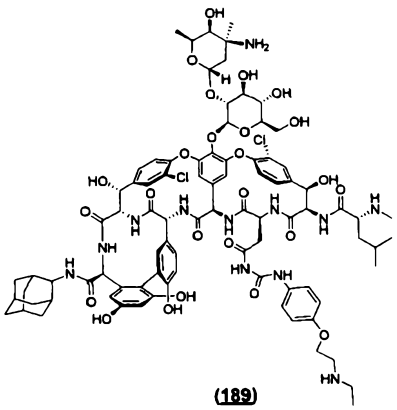
(186)



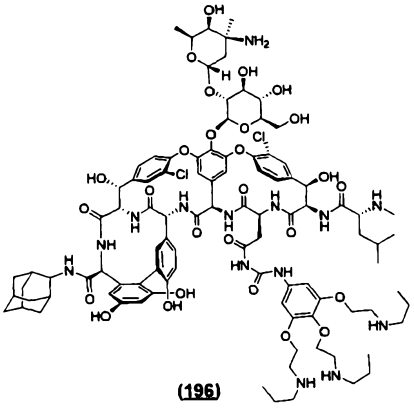
(187)



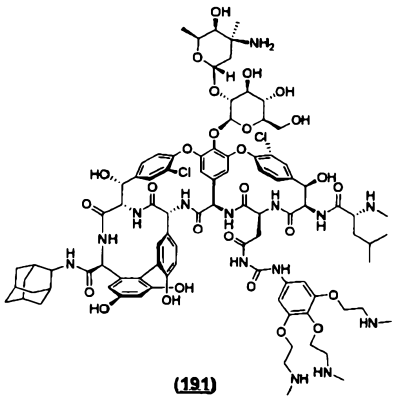
(188)



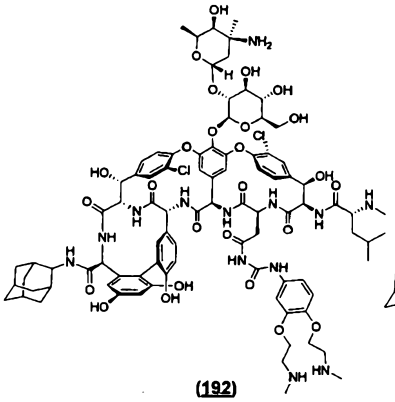
(189)



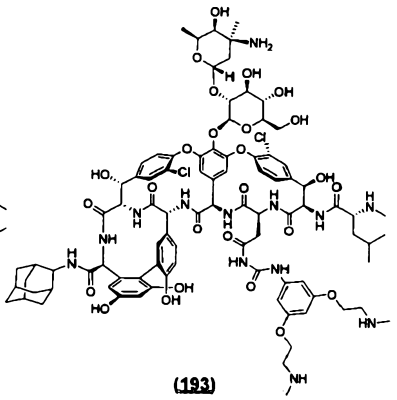
(196)



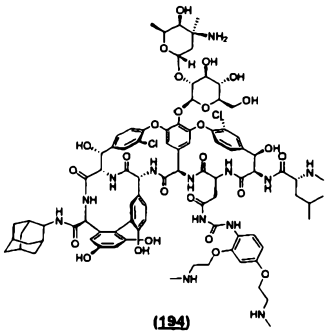
(191)



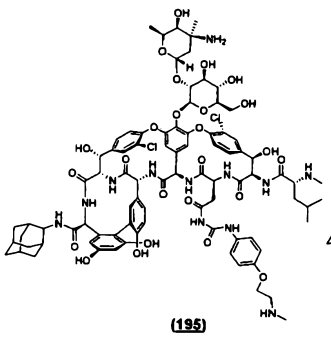
(192)



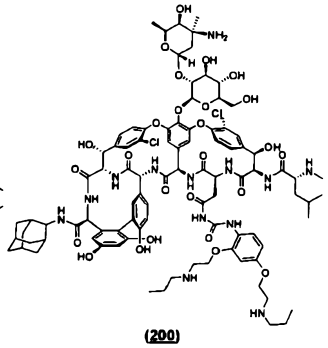
(193)



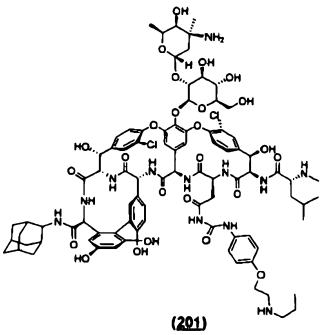
(194)



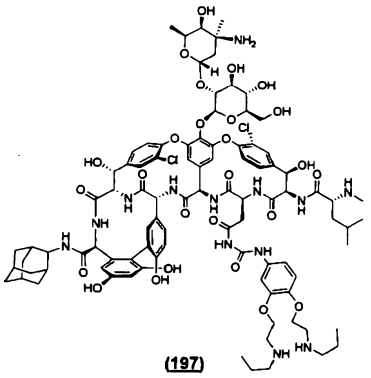
(195)



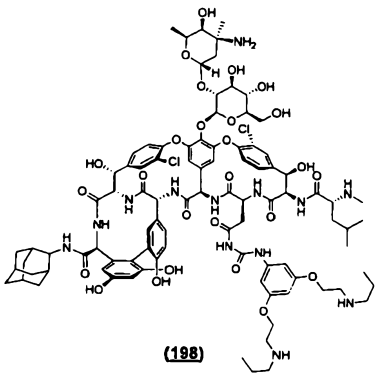
(200)



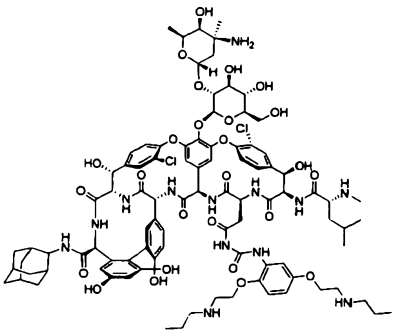
(201)



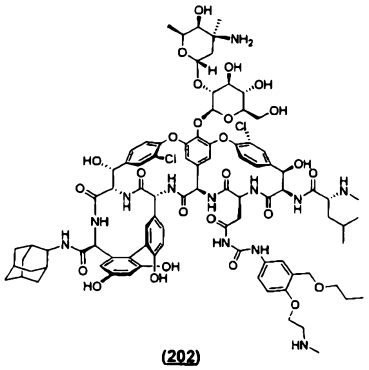
(197)



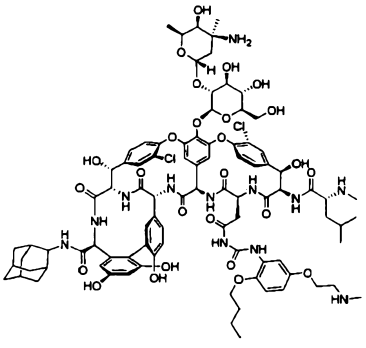
(198)



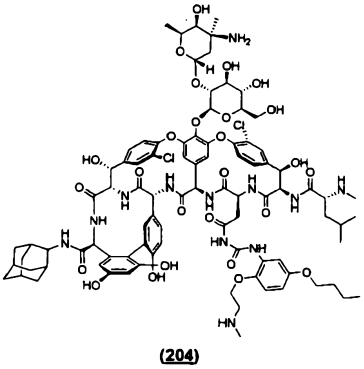
(199)



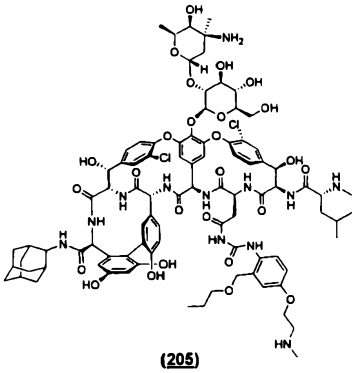
(202)



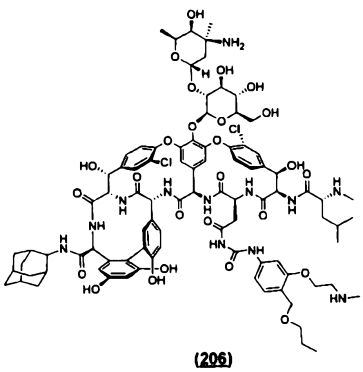
(203)



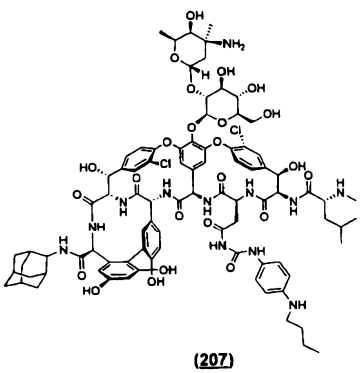
(204)



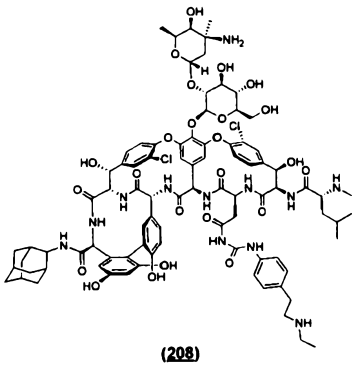
(205)



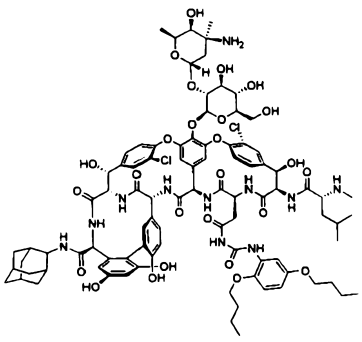
(206)



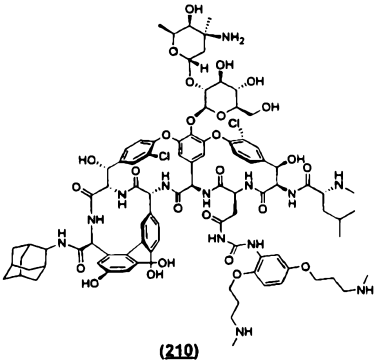
(207)



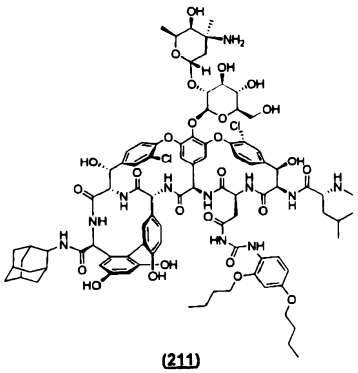
(208)



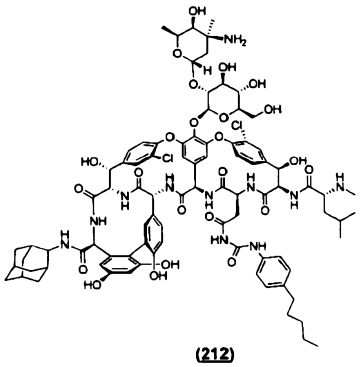
(209)



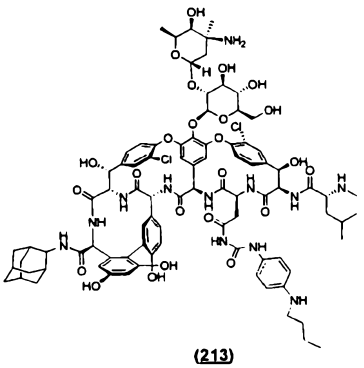
(210)



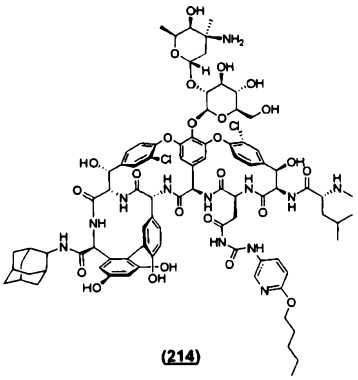
(211)



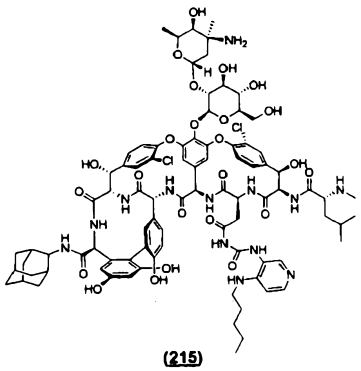
(212)



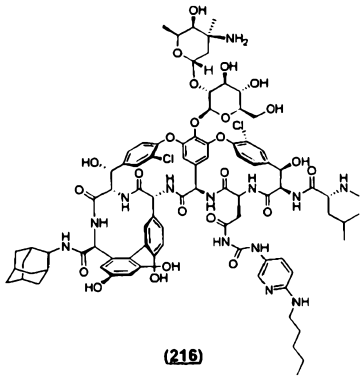
(213)



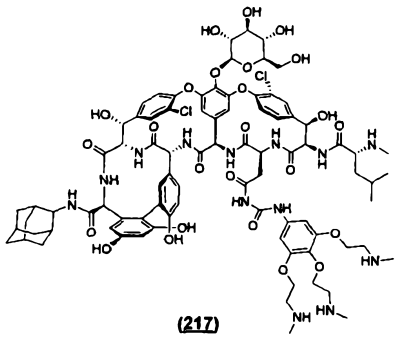
(214)



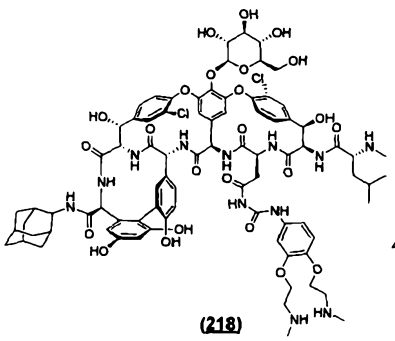
(215)



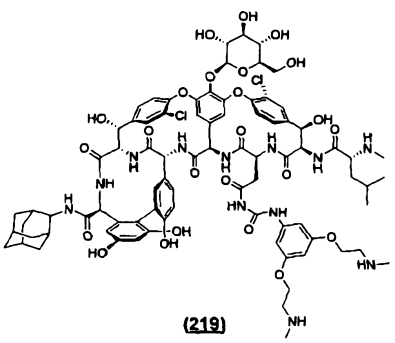
(216)



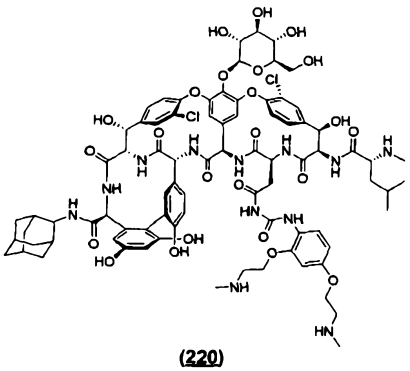
(217)



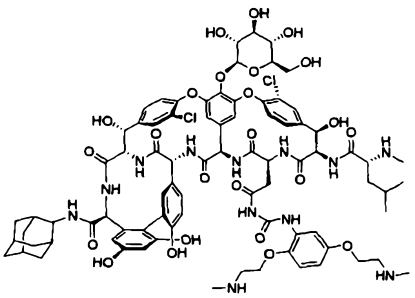
(218)



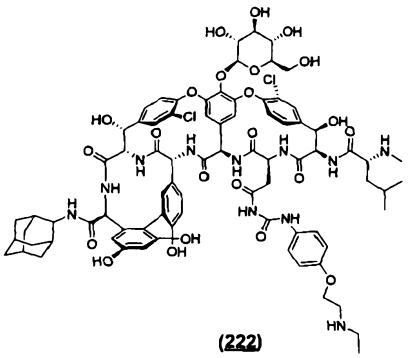
(219)



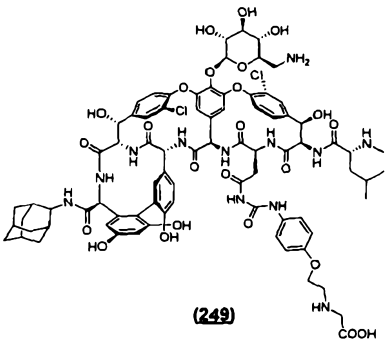
(220)



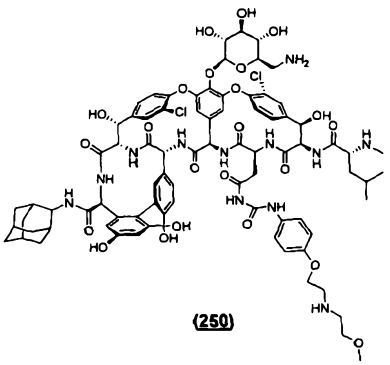
(221)



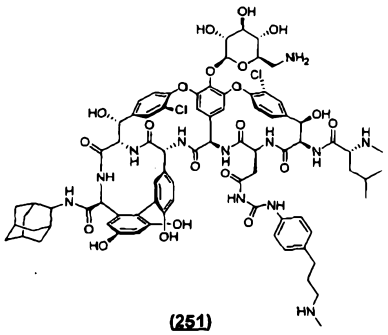
(222)



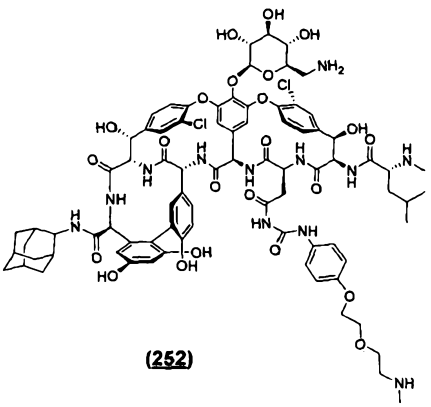
(249)



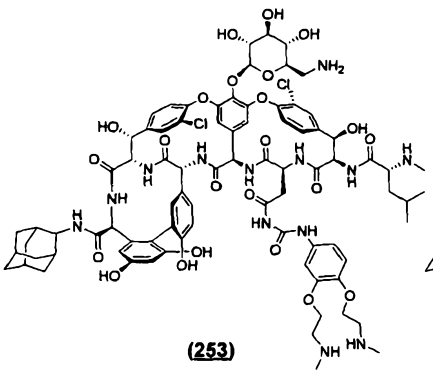
(250)



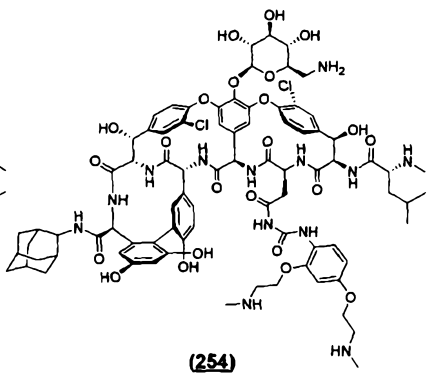
(251)



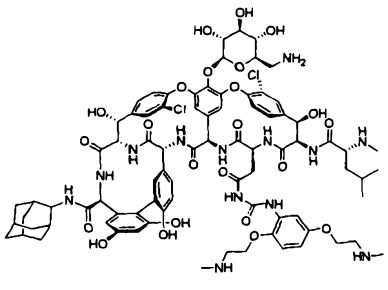
(252)



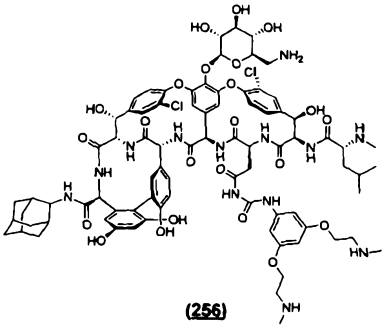
(253)



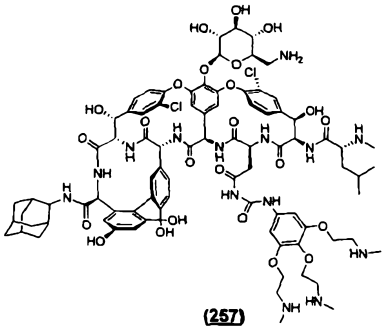
(254)



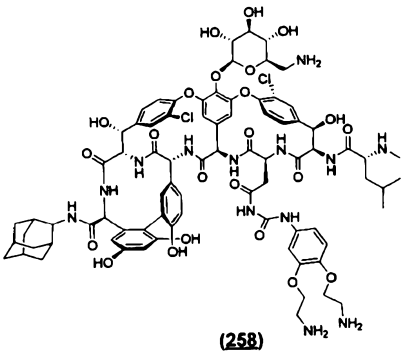
(255)



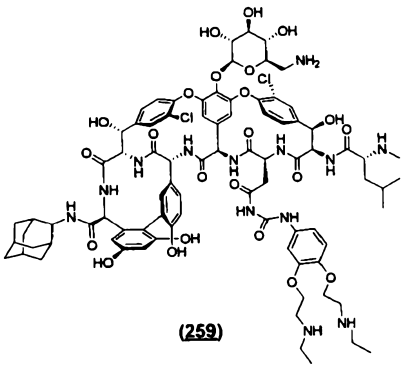
(256)



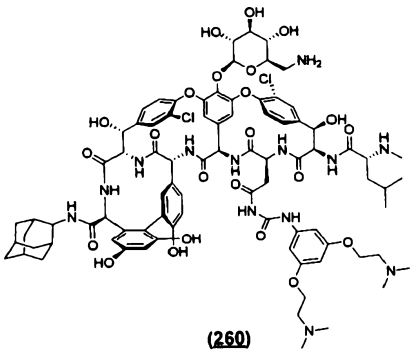
(257)



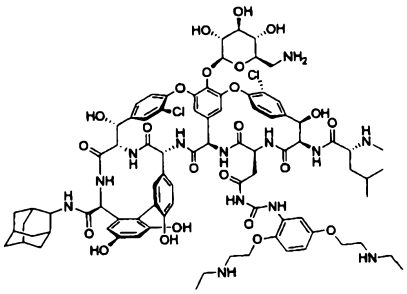
(258)



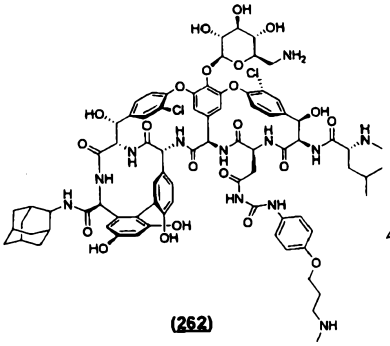
(259)



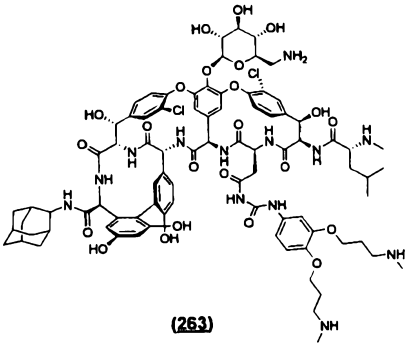
(260)



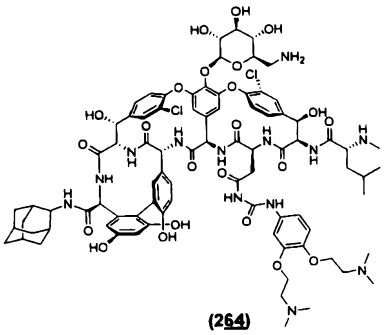
(261)



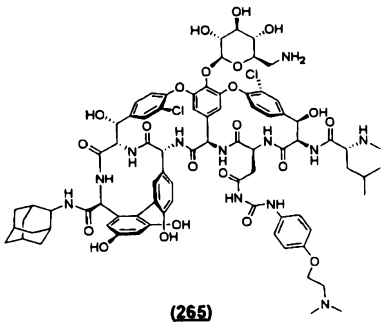
(262)



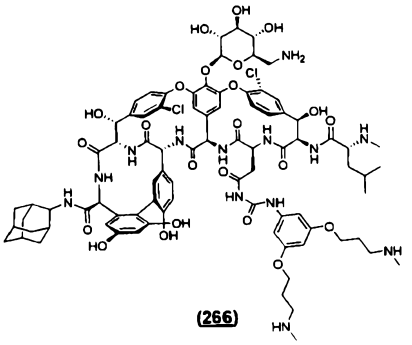
(263)



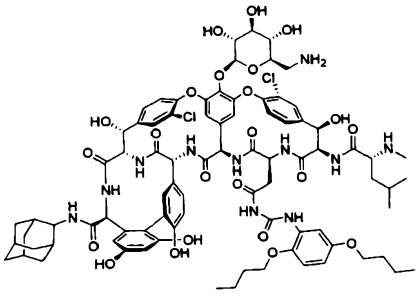
(264)



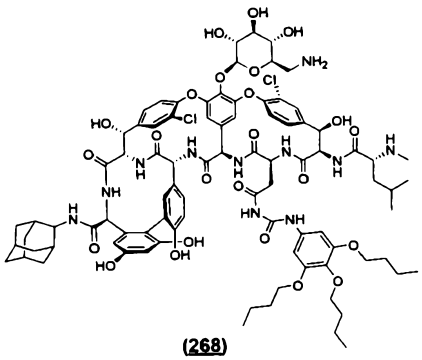
(265)



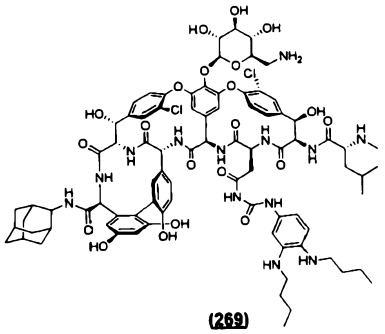
(266)



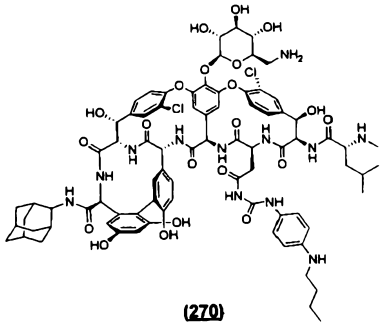
(267)



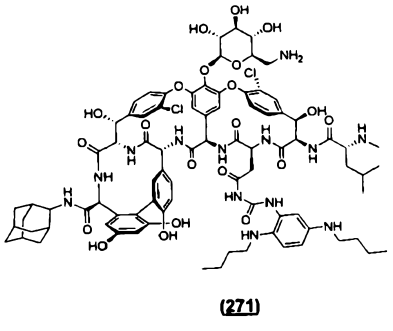
(268)



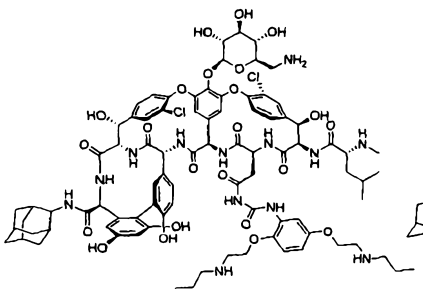
(269)



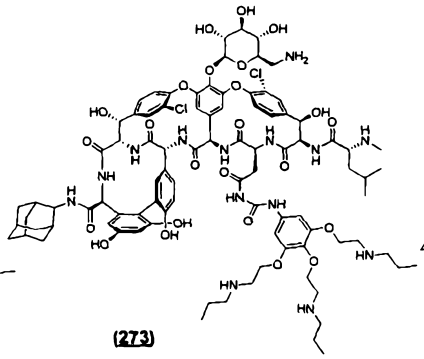
(270)



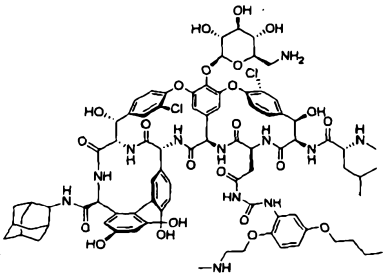
(271)



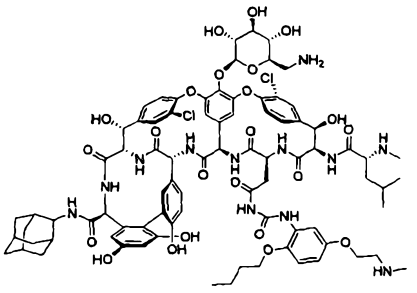
(272)



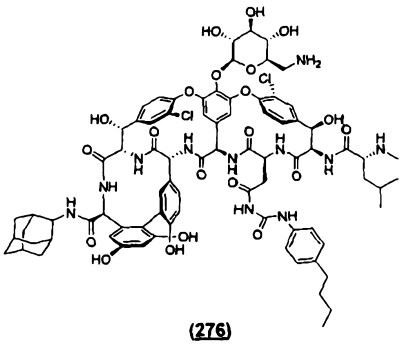
(273)



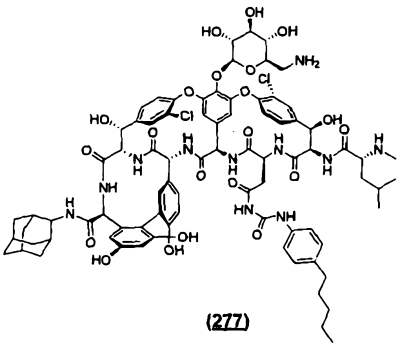
(274)



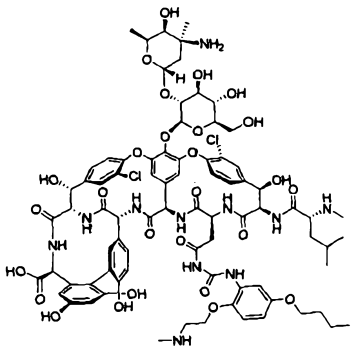
(275)



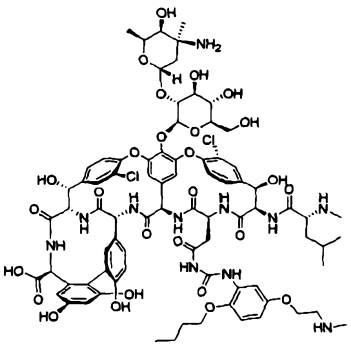
(276)



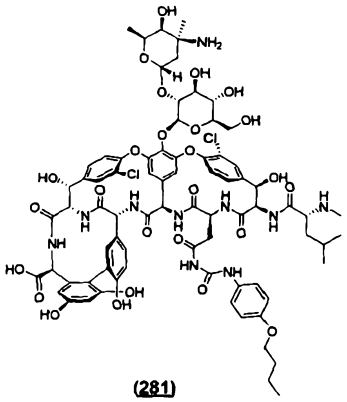
(277)



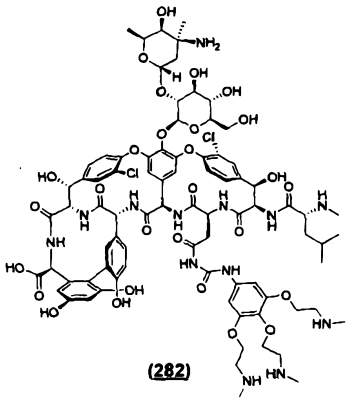
(279)



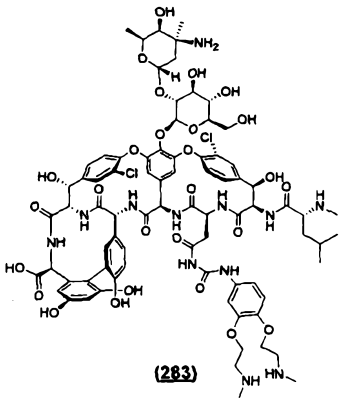
(280)



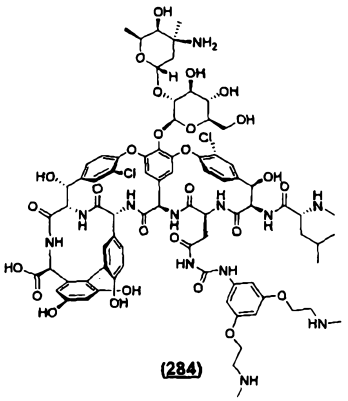
(281)



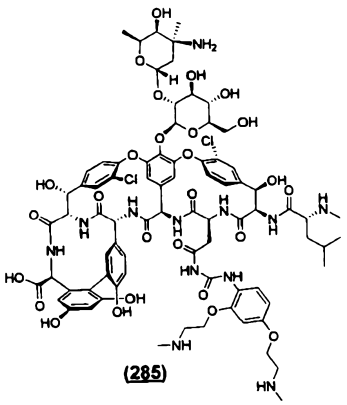
(282)



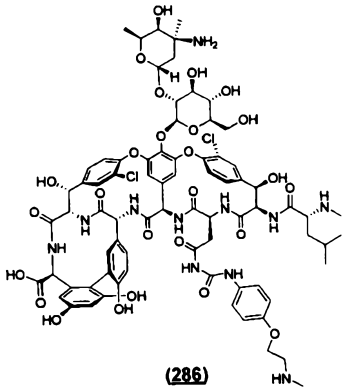
(283)



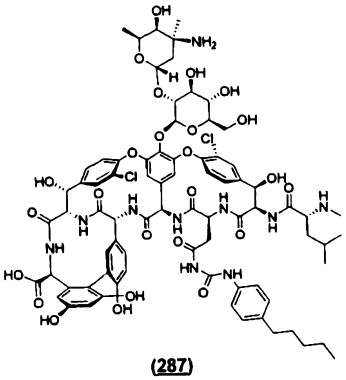
(284)



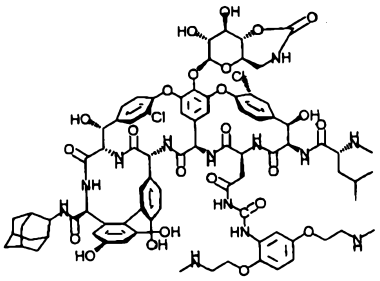
(285)



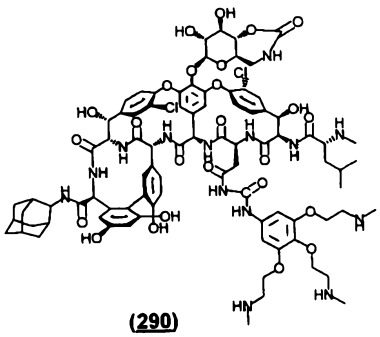
(286)



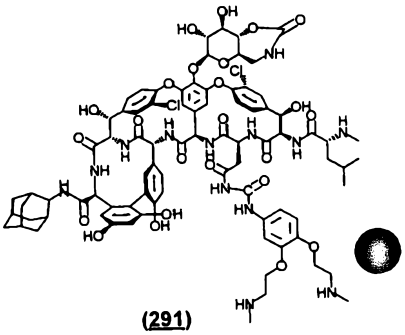
(287)



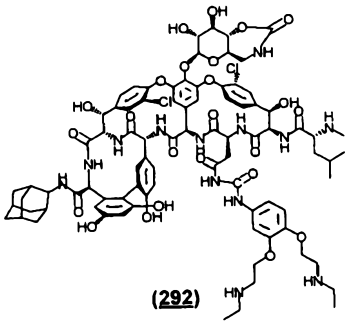
(289)



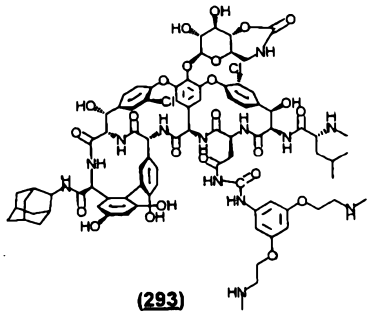
(290)



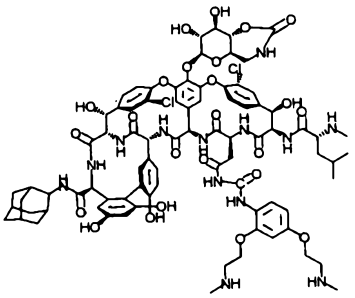
(291)



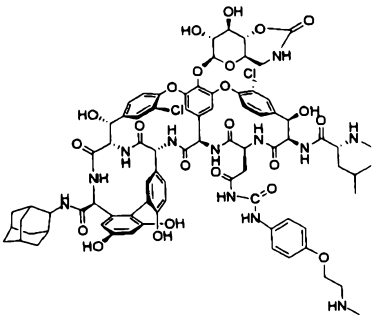
(292)



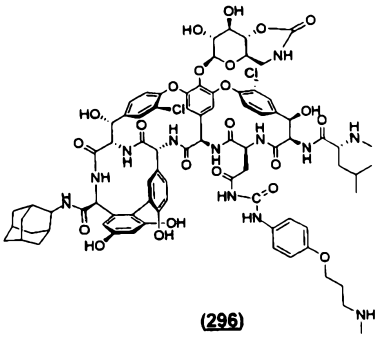
(293)



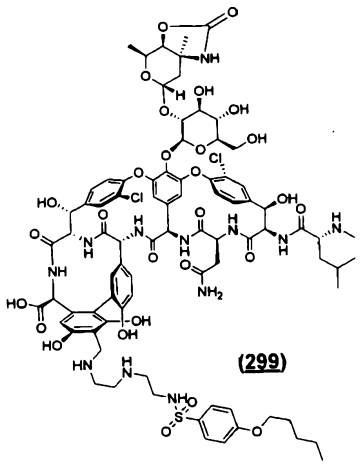
(294)



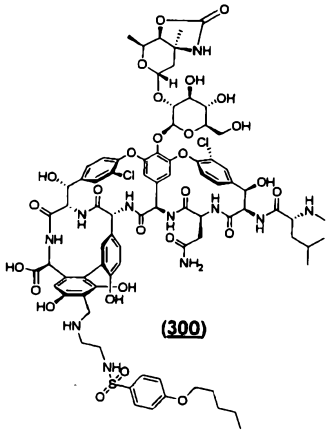
(295)



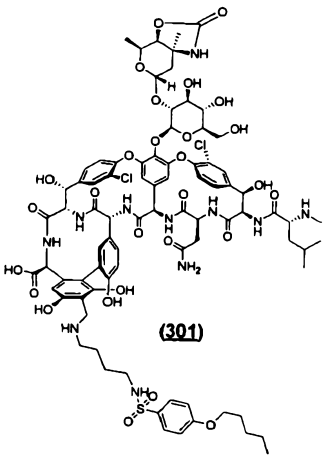
(296)



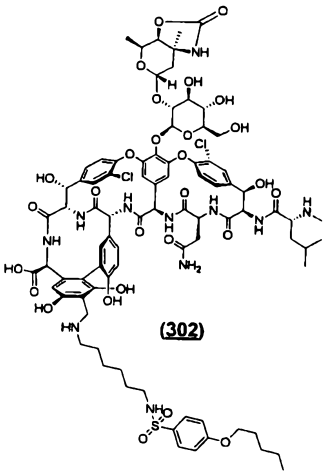
(299)



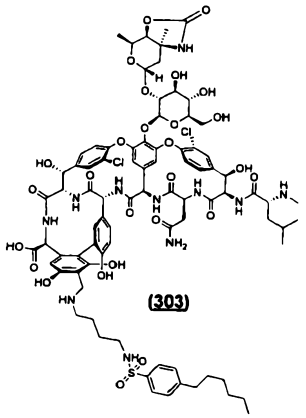
(300)



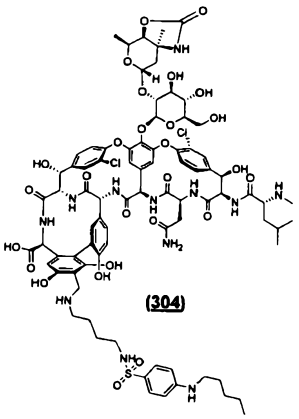
(301)



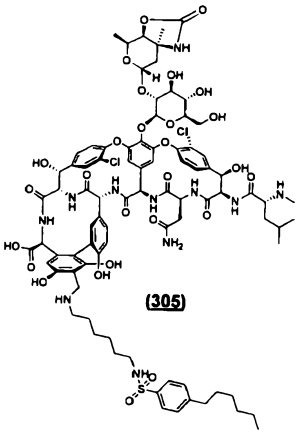
(302)



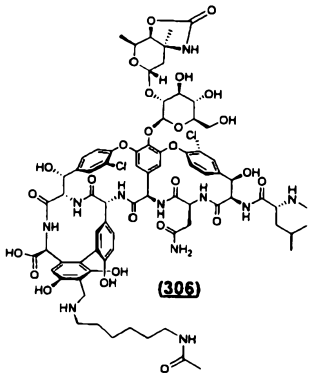
(303)



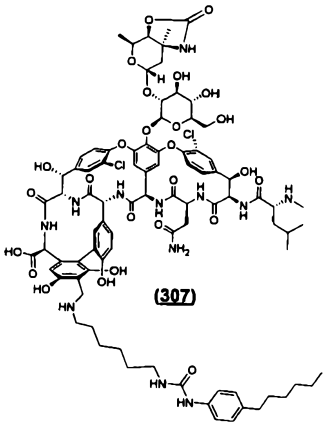
(304)



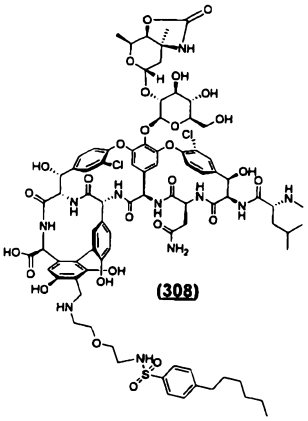
(305)



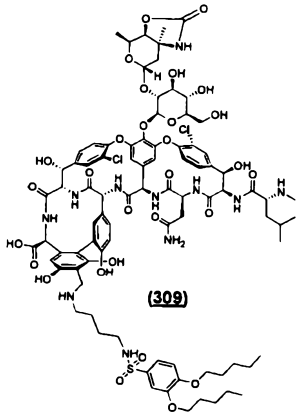
(306)



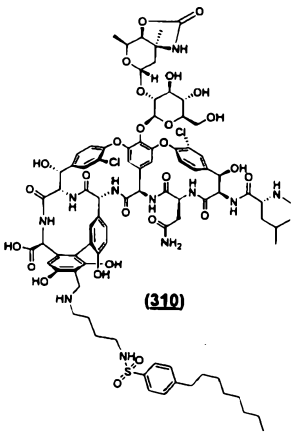
(307)



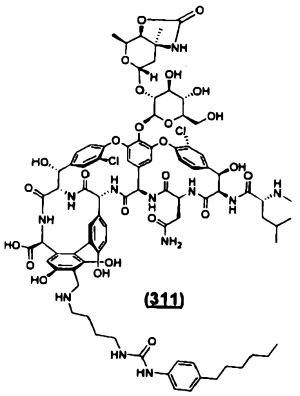
(308)



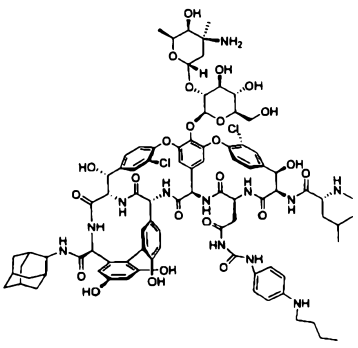
(309)



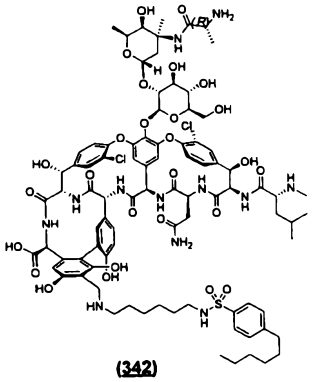
(310)



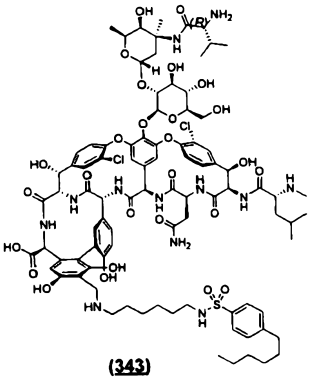
(311)



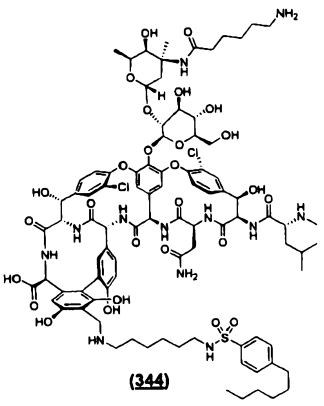
(327)



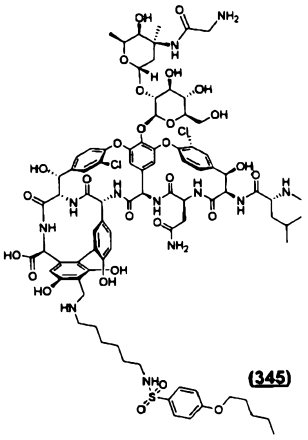
(342)



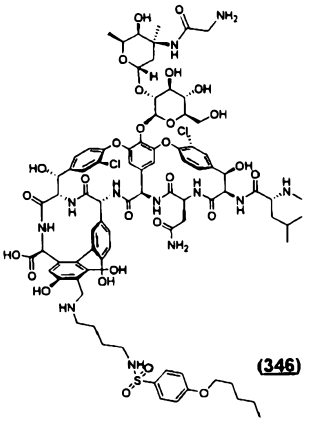
(343)



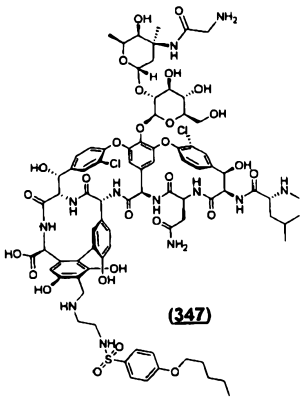
(344)



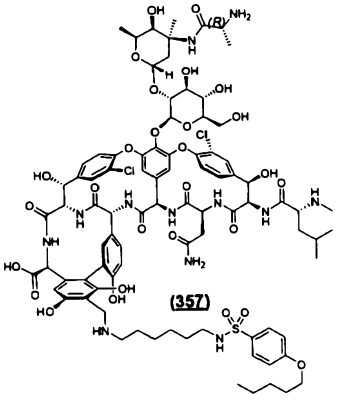
(345)



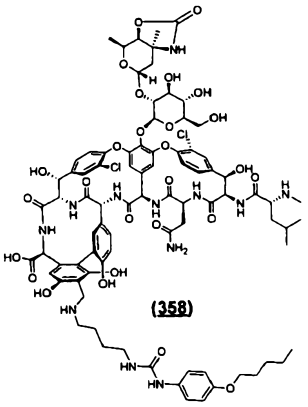
(346)



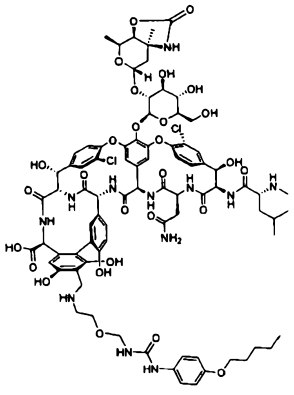
(347)



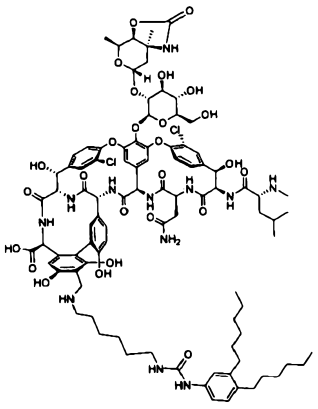
(357)



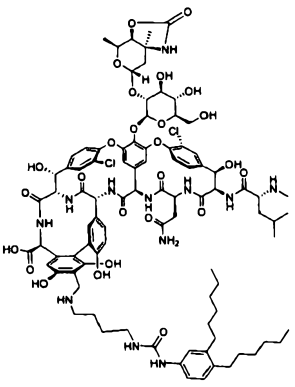
(358)



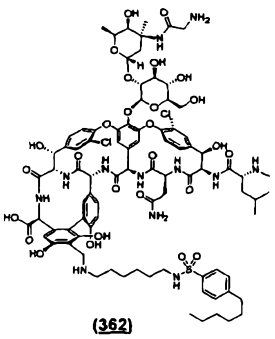
(359)

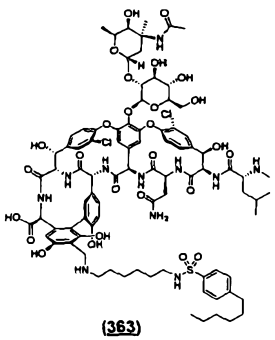


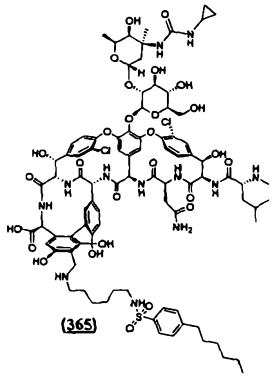
(360)

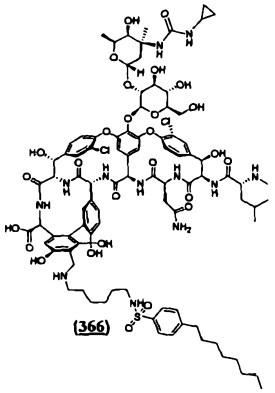


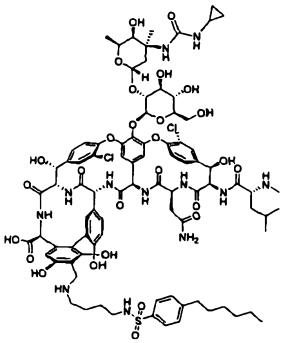
(361)

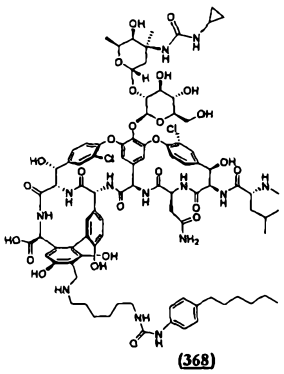

(362)


(363)

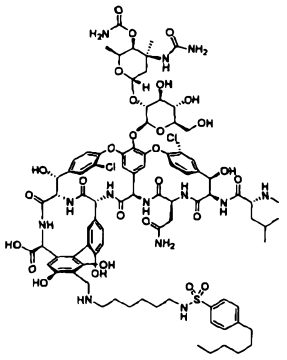

(365)


(366)


(367)


(368)

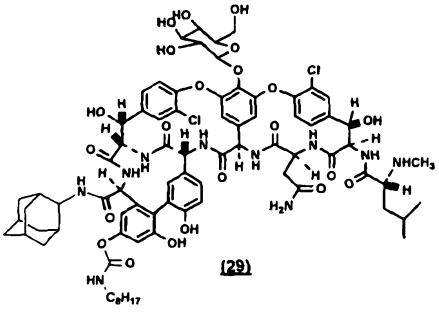
and

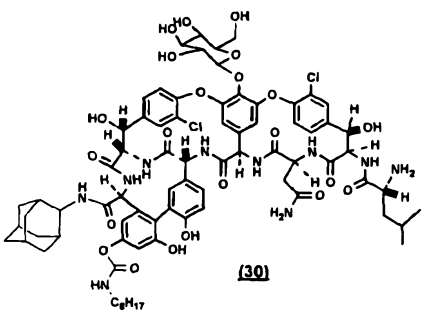

(370)

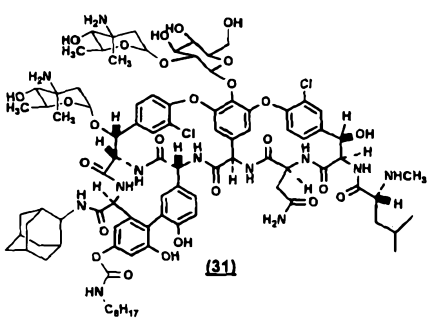
;

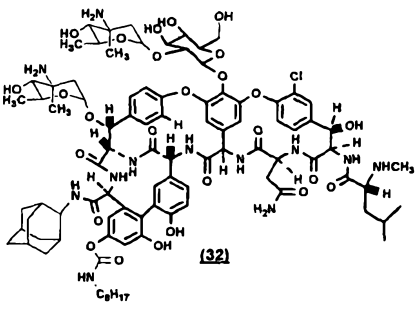
或其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

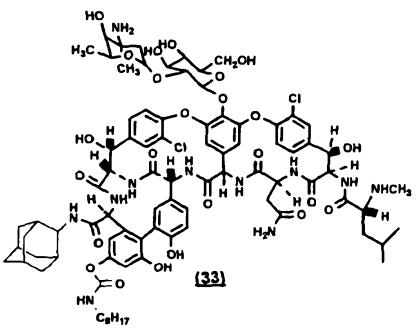
52. 一擇自下列群組之化合物：

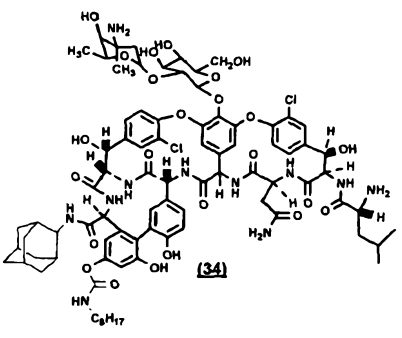

(29)

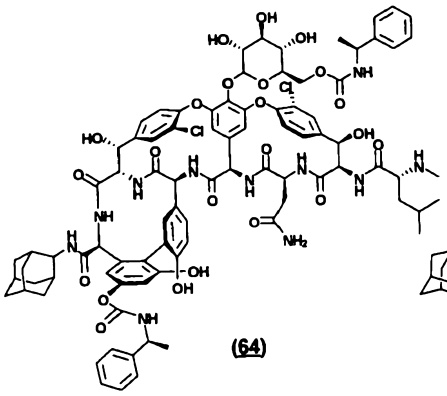

(30)


(31)

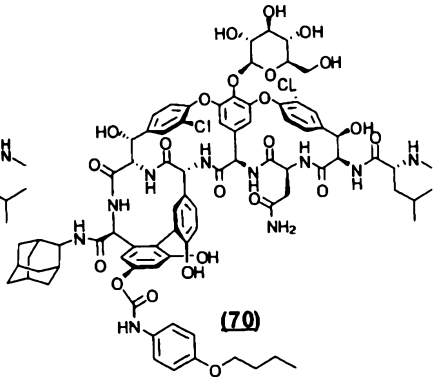

(32)


(33)

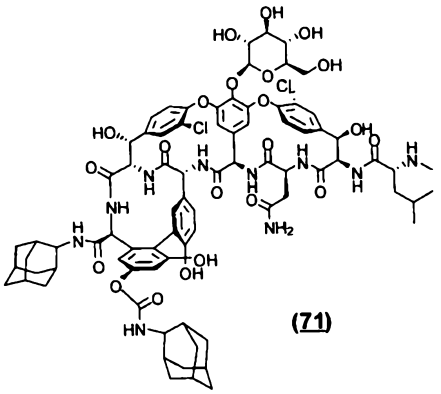

(34)



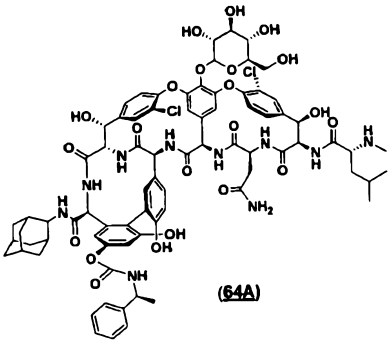
(64)



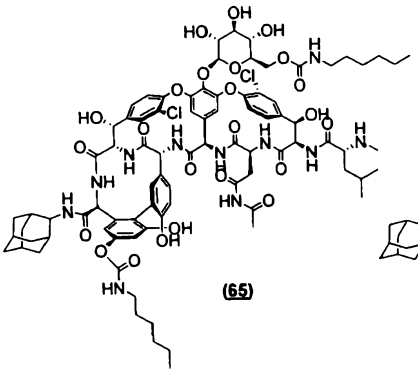
(70)



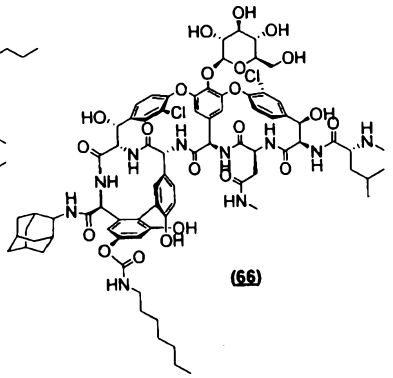
(71)



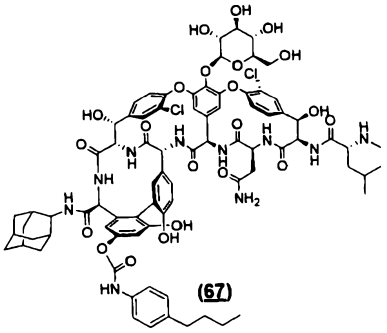
(64A)



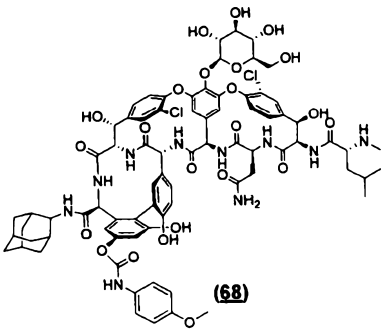
(65)



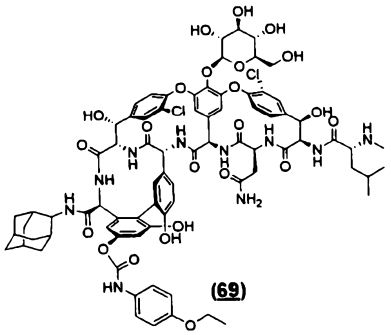
(66)



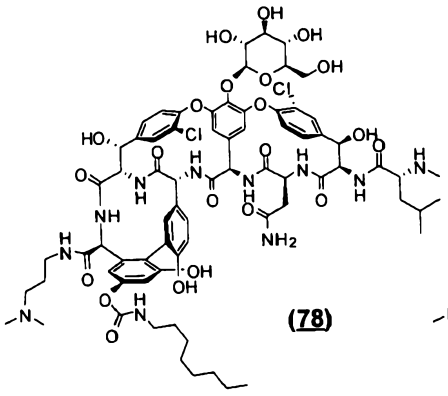
(67)



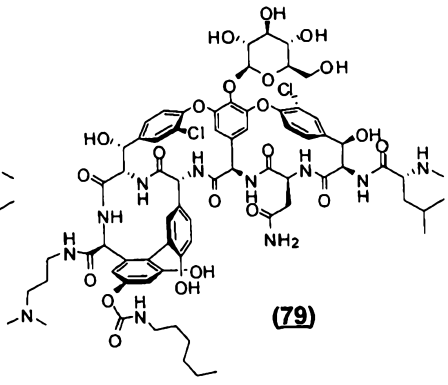
(68)



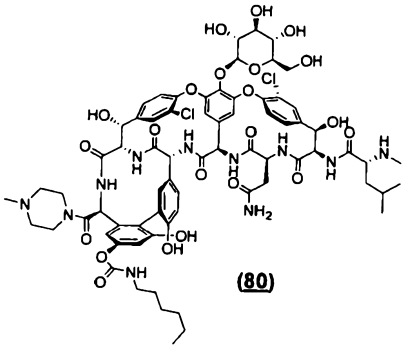
(69)



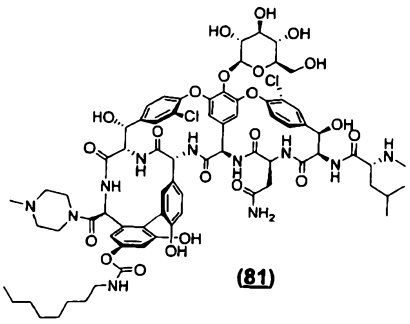
(78)



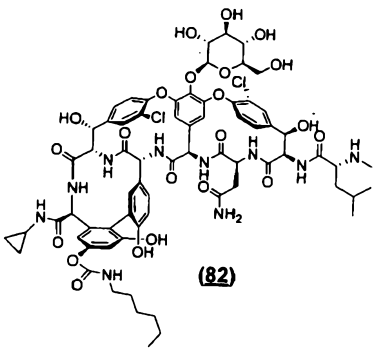
(79)



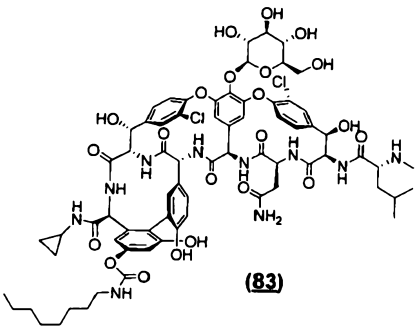
(80)



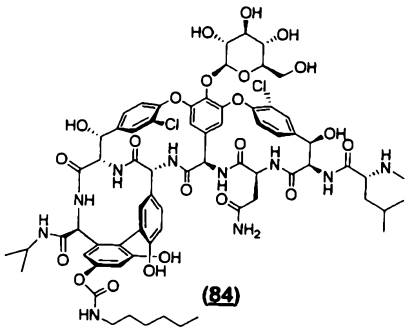
(81)



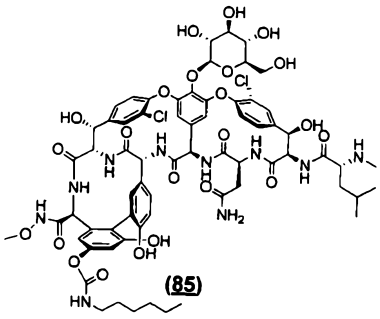
(82)



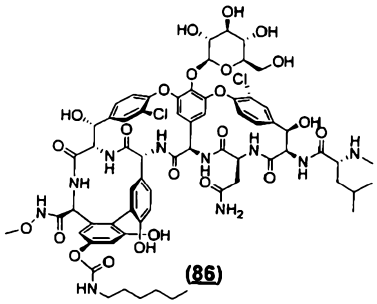
(83)



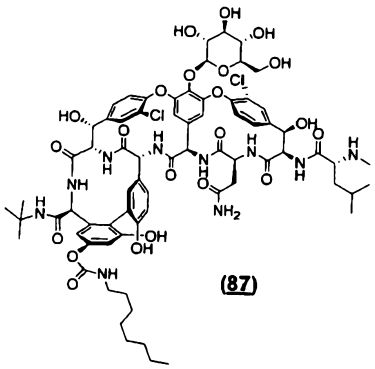
(84)



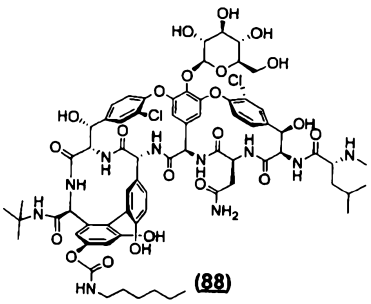
(85)



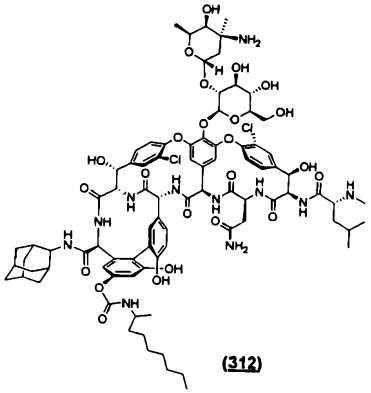
(86)



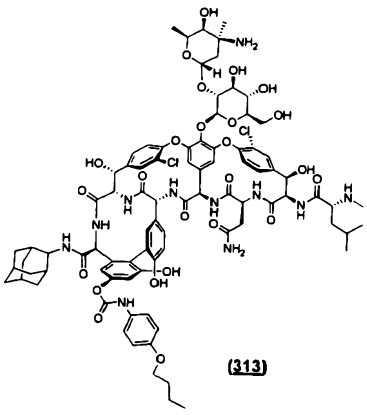
(87)



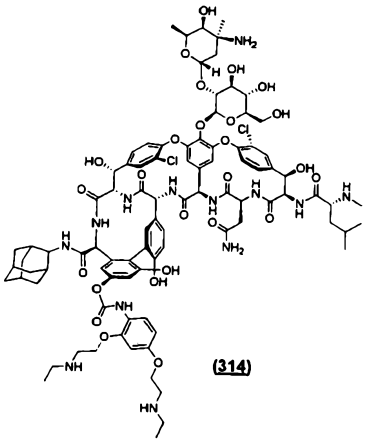
(88)



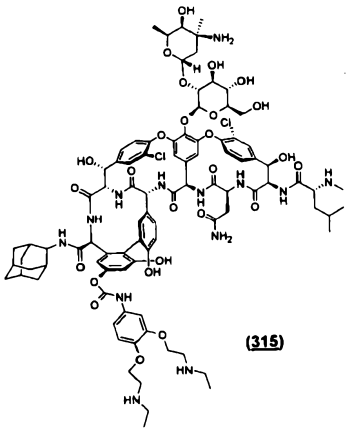
(312)



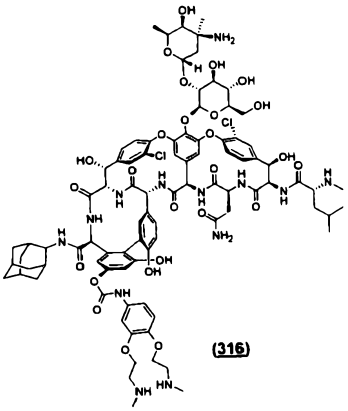
(313)



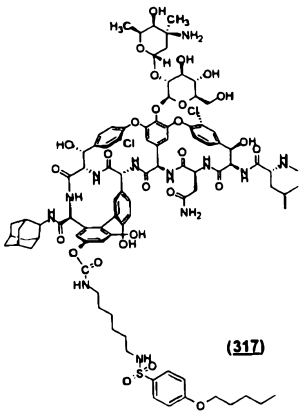
(314)



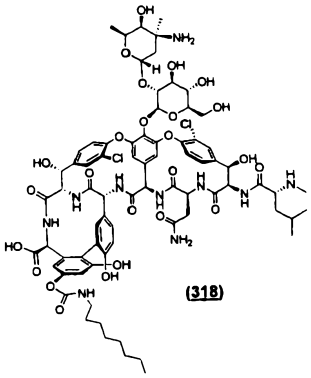
(315)



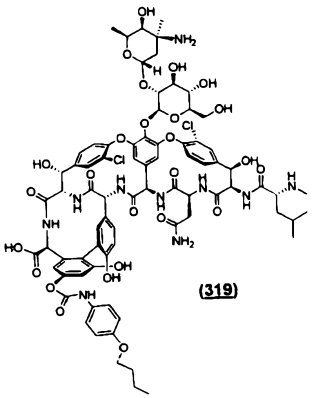
(316)



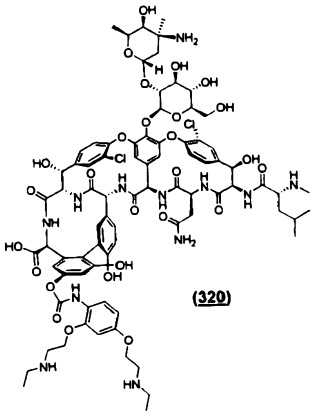
(317)



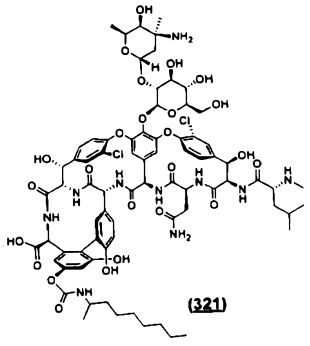
(318)



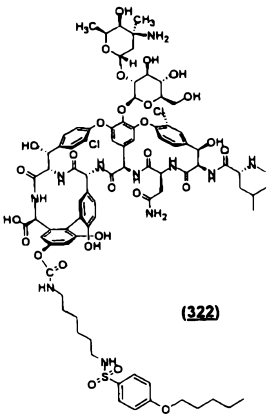
(319)



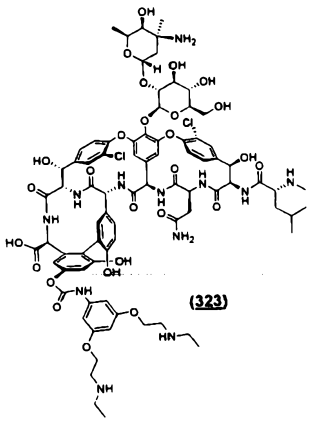
(320)



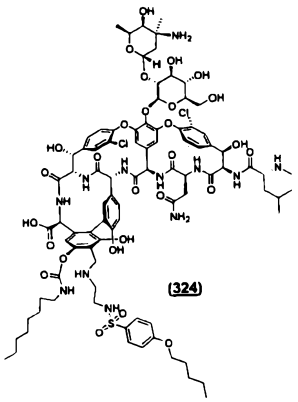
(321)



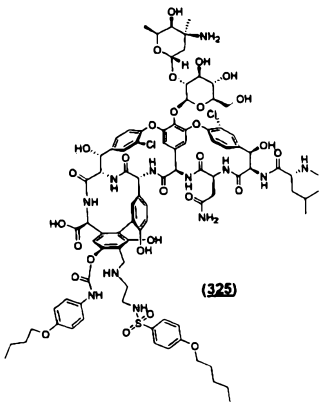
(322)



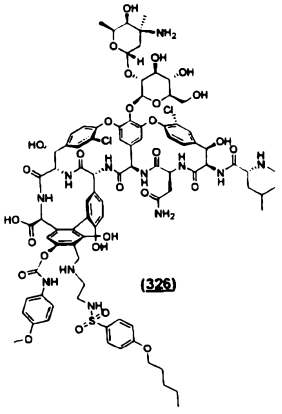
(323)



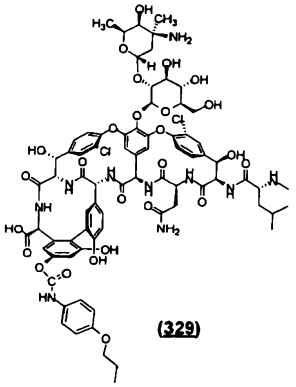
(324)



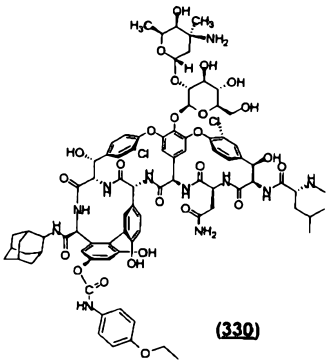
(325)



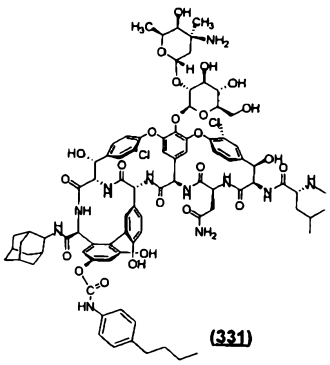
(326)



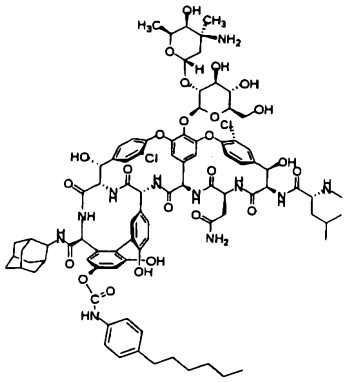
(329)



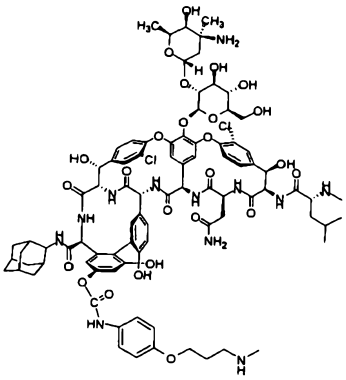
(330)



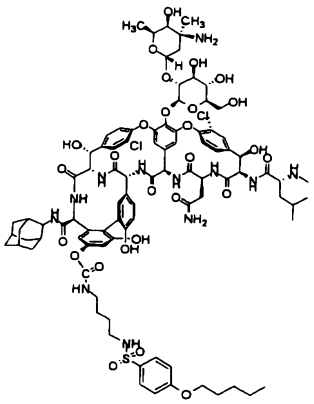
(331)



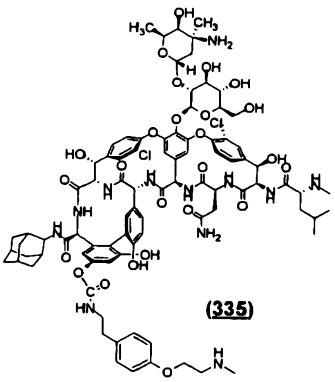
(332)



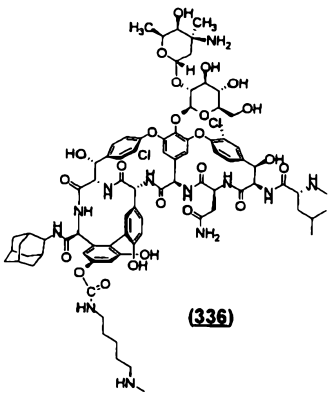
(333)



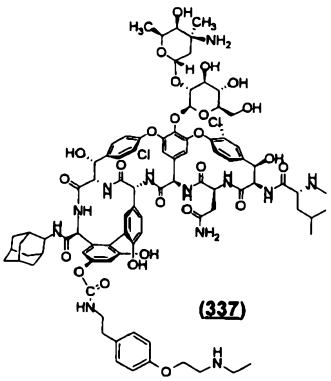
(334)



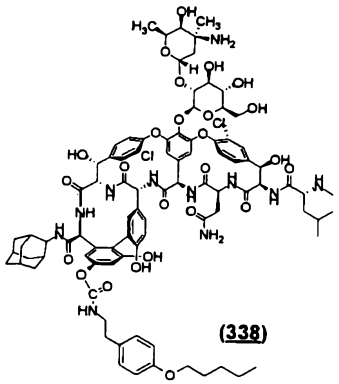
(335)



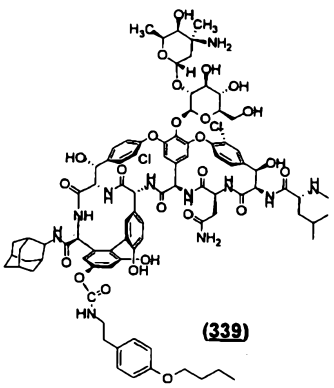
(336)



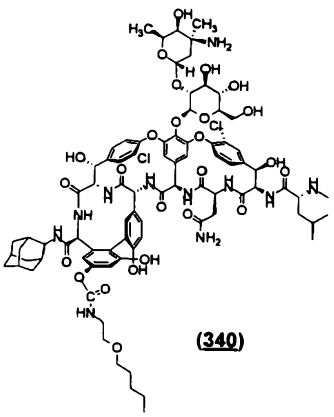
(337)



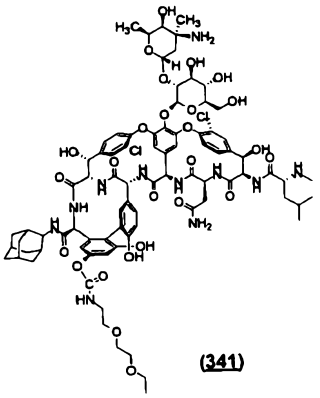
(338)



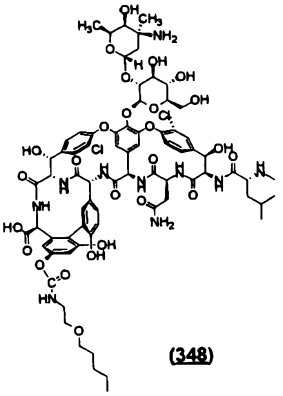
(339)



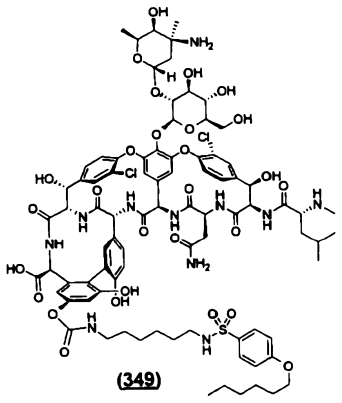
(340)



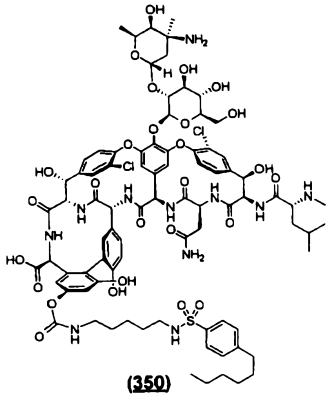
(341)



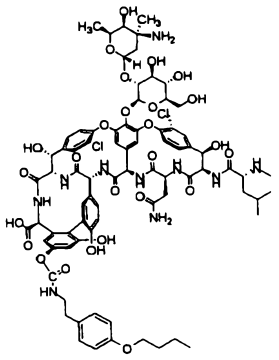
(348)



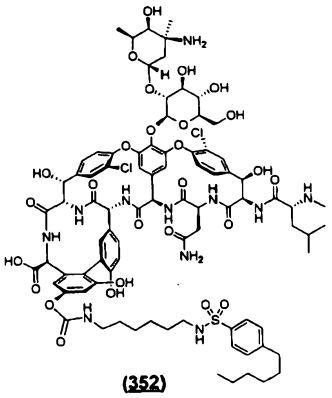
(349)



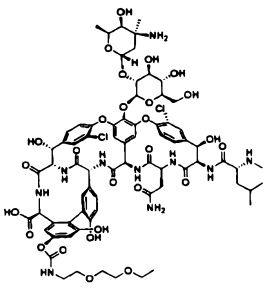
(350)



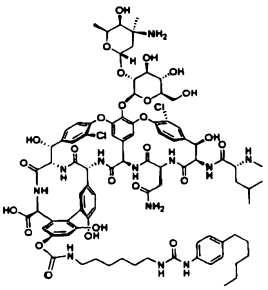
(351)



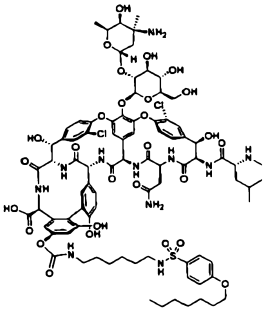
(352)



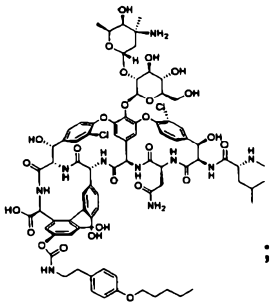
(353)



(354)



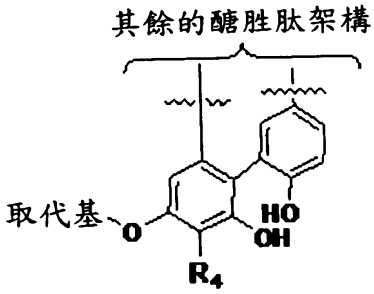
and



(356)

;

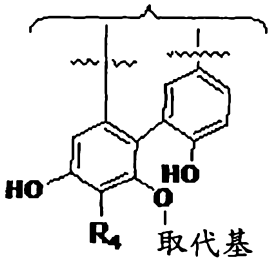
其中之酚羥基上的取代基具有如結構(A)所示之一般結構：



(A)

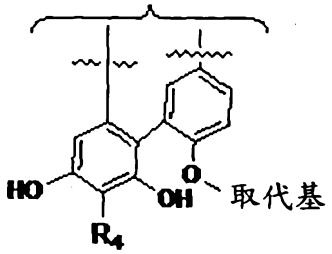
其包含如下列結構(B)或結構(C)所示之酚醛類(phenolic)位向異構物(regioisomer)：

其餘的醣胜肽架構



(B)

其餘的醣胜肽架構



(C)

;

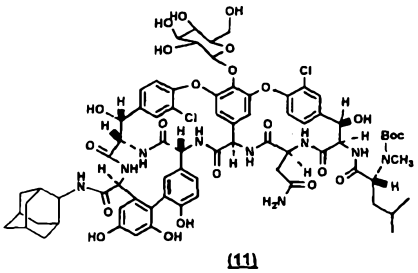
其中R_4為H，或在化合物324、325、及326中為相對應的烷胺基取代基；或

其藥學上可接受之鹽類、酯類、溶劑化物、烷基化季銨鹽、立體異構物、互變異構物或前驅藥物。

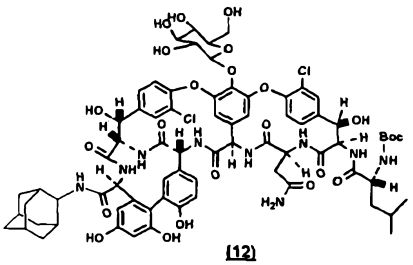
53. 一藥學組成物，包含一有效劑量之如請求項1至52中任一項之化合物，及一藥學上可接受之載體、稀釋劑或賦形劑。

54. 一治療方法，用於治療一需要此類治療之哺乳類，其包含對該哺乳類投以具抗菌效用劑量之如請求項1至52中任一項之化合物，及一藥學上可接受之載體、稀釋劑或賦形劑。

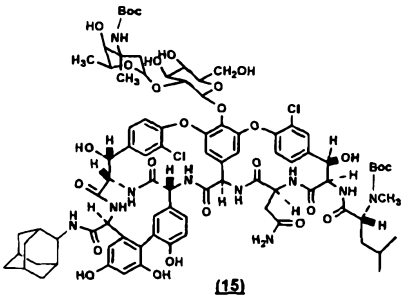
55. 一合成中介化合物，其係擇自下列群組：



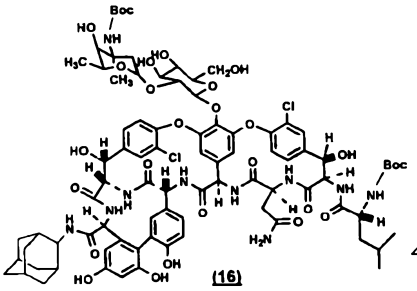
(11)



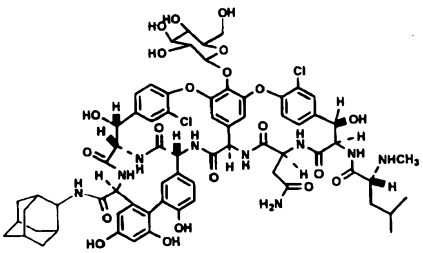
(12)



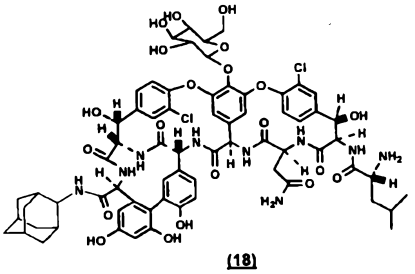
(15)



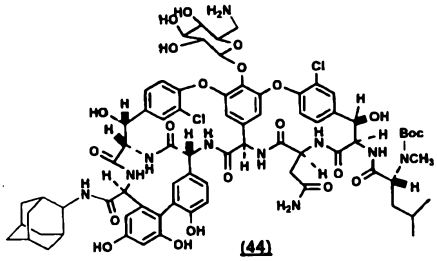
(16)



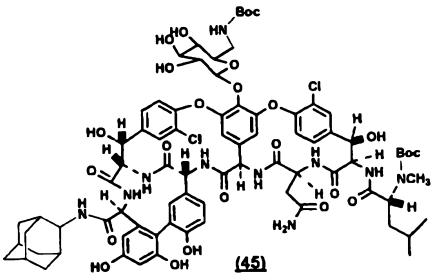
(17)



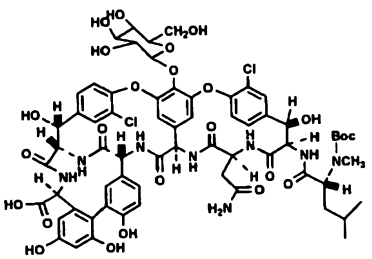
(18)



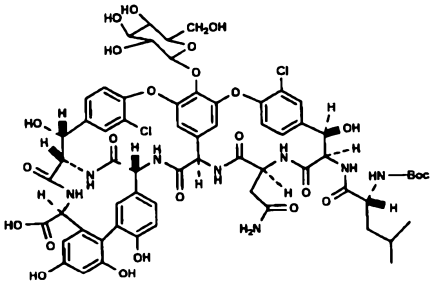
(44)



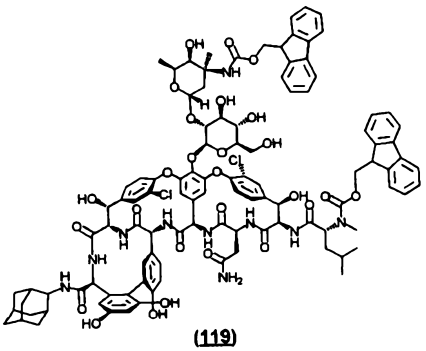
(45)



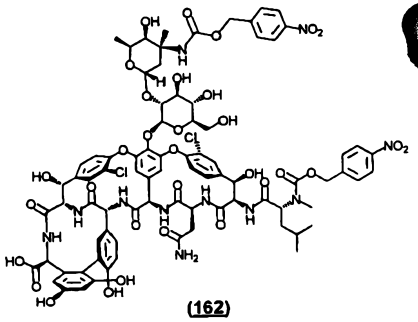
(5)



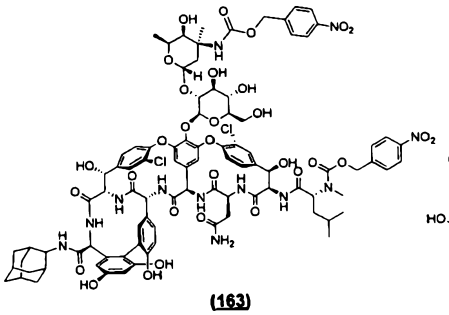
(6)



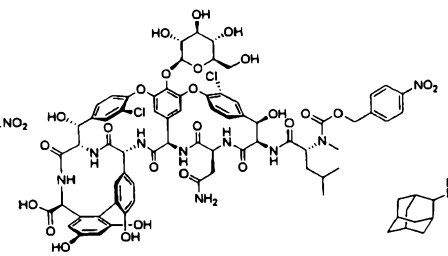
(119)



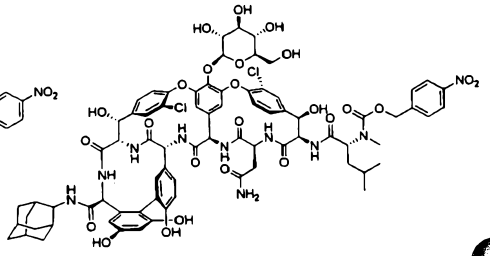
(162)



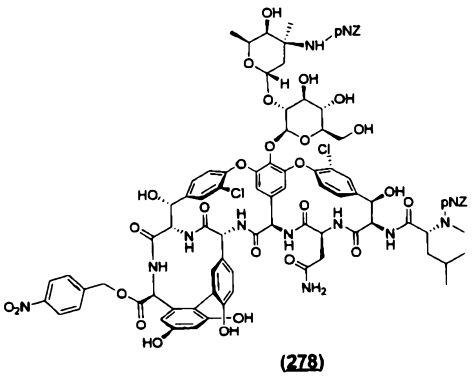
(163)



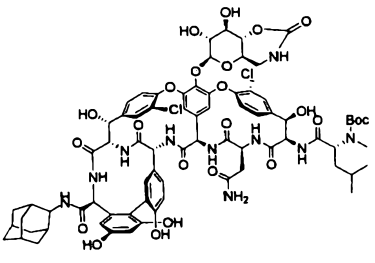
(164)



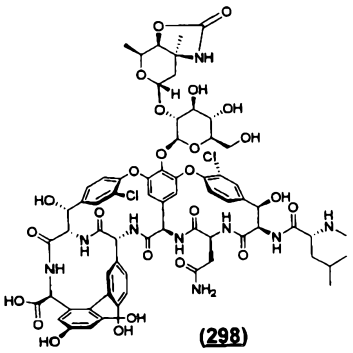
(165)



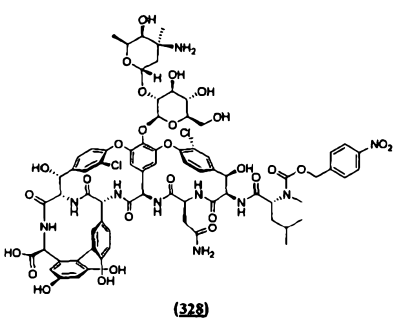
(278)

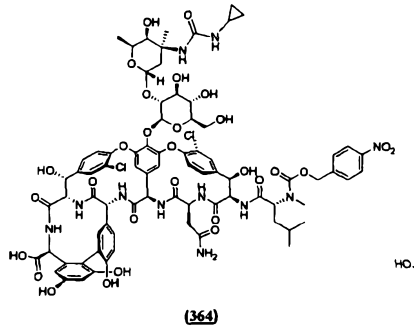


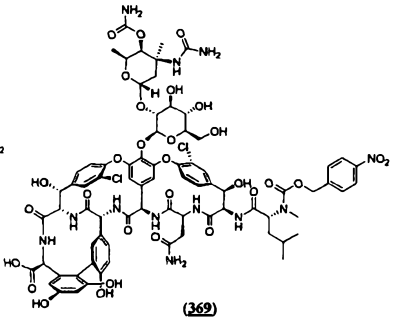
(288)



(298)

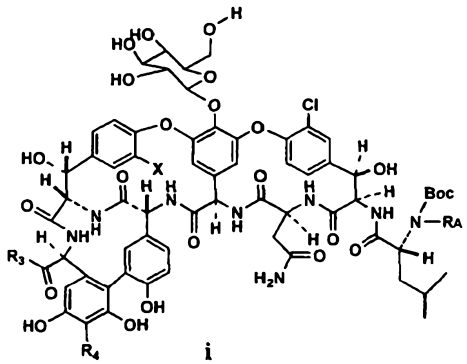

(328)

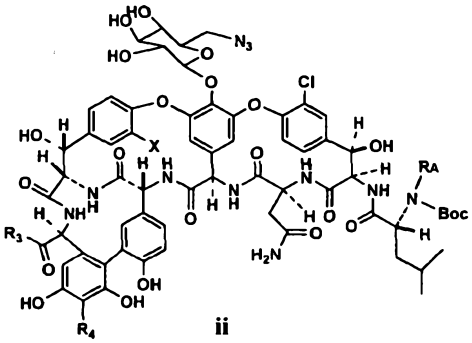

(364)

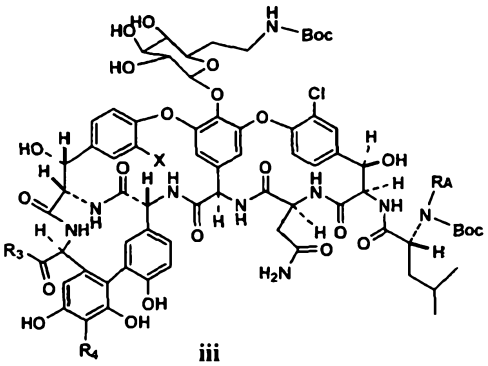

(369)

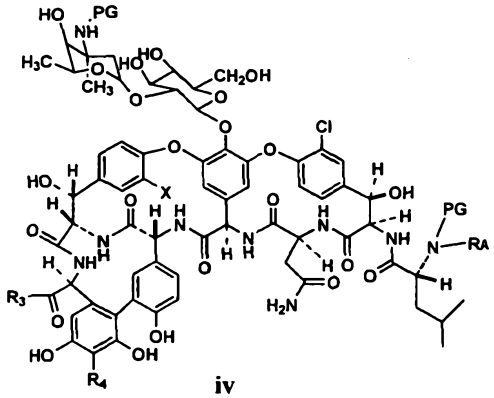
56. 一製備方法，用於製備如請求項1之具有化學式I-XIV之化合物，該製備方法包含下列步驟：

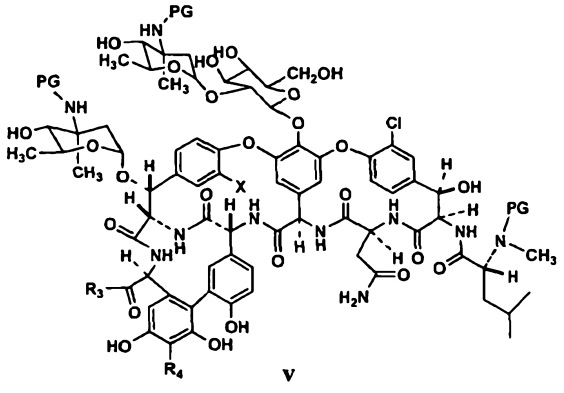
修飾一化合物，此化合物具有擇自下列群組之化學式：化學式i、ii、iii、iv、v、vi、及vii，

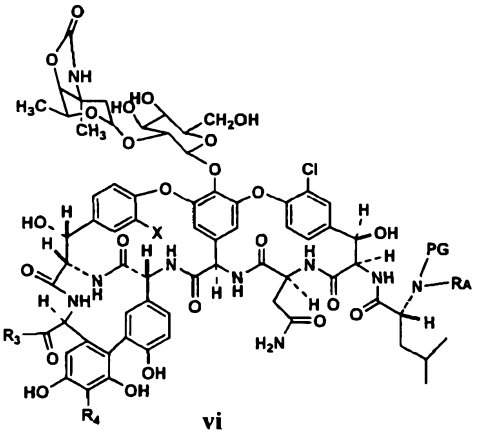

i

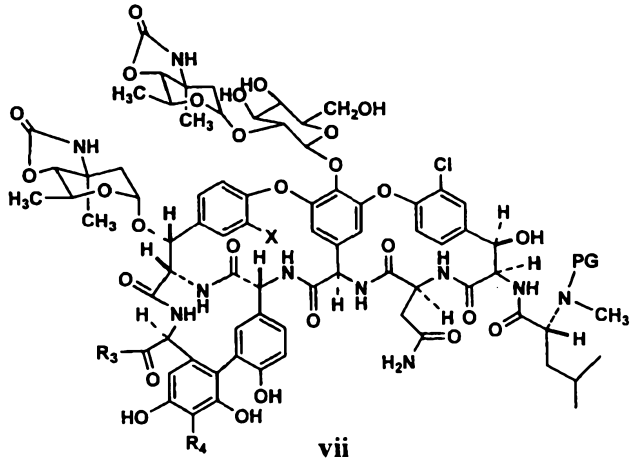

ii


iii


iv


v


vi



vii

其中，R_A為氫或甲基，X為氯或氫，R_3為烷氧基、2-金剛烷胺、或低碳數烷胺基，或R_4為氫或適當保護之$CH_2NHCH_2PO_3H_2$、或Boc-胺基低碳數烷基，或PG為經由擇自下列群組之方法形成的氮保護基團：

(a) 在一鹼基存在的環境中，使第三胺基酸天門冬醯胺酸上的一級醯胺基團與R_B-異氰酸酯或R_B-硫代異氰酸酯進行醯化反應，該鹼基可以是如：1,8-二氮雜[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)及其類似物；或在一鹼基存在的環境中，使其酚醇與一R_B-異氰酸酯或R_B-硫代異氰酸酯或$OCN\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_m\text{-}NHSO_2R_B$進行醯化反應，該鹼基可以是如：二甲胺基吡啶(DMAP)及其類似物；或者，使其酚醇在甲醛及$NH_2\text{-}CHR_{15}\text{-}(CH_2)_m\text{-}NHSO_2R_B$存在之環境中進行曼尼希反應(Mannich reaction)，

(b) 以一弱酸，移除該Boc保護基團，該弱酸可以是例如：三氟乙酸，或依據適當去保護基之方法，移除其它氮保護基團，

(c) 當R_3為烷氧基時，以一弱酸或酸水解反應移除該

烷氧基，得一羧酸衍生物，

(d) 將其疊氮化物官能基還原為一胺類，

(e) 以一烷基鹵化物，將該化合物之第四胺基酸的胺基取代醣基團上的單糖或胺類取代基的一級醇烷基化，該烷基鹵化物具有R_1-J之結構，其中J係一鹵素，或R_C-J之結構，其中J係一鹵素，

(f) 以一具有C(=O)R_7結構之醯基團，將該化合物之第四胺基酸的胺基取代醣基團上的單糖或胺類取代基的一級醇醯化，

(g) 以一具有C(=O)CHR_8N$R_9$$R_{10}$結構之醯基團，使該化合物之第四胺基酸的胺基取代醣基團上的單糖或胺類取代基的一級醇醯化，

(h) 使該化合物之第四胺基酸的胺基取代醣基團上的胺類取代基與一乙醛或酮反應，接著使所得之亞胺進行還原胺化反應，

(i) 以如R_3定義之具取代之醯胺，轉化該化合物之巨環上的酸基團，

(j) 使該化合物之第四胺基酸之單醣的一級醇或一級胺基團，與鄰近的羥基團進行光氣反應，

(k) 使其疊氮化物與炔屬烴進行偶極環加成反應，形成一1,2,3-三唑，

(l) (a)及(b)之組合，

(m) (a)、(b)及(c)之組合，

(n) (a)、(c)、(i)及(b)之組合，

(o) (a)、(e)及(b)之組合

(p) (a)、(f)及(b)之組合，

(q) (a)、(g)及(b)之組合，

(r) (a)、(h)及(b)之組合，

(s) (a)、(d)及(b)之組合，

(t) (a)、(d)、(c)及(b)之組合，

(u) (a)、(c)、(i)、(d)及(b)之組合，

(v) (a)、(c)、(d)及(b)之組合，

(w) (a)、(c)、(i)、(d)、(e)及(b)之組合，

(x) (a)、(c)、(i)、(d)、(f)及(b)之組合，

(y) (a)、(c)、(i)、(d)、(g)及(b)之組合，

(z) (a)、(c)、(i)、(d)、(h)及(b)之組合，

(aa) (a)、(c)、(d)、(e)及(b)之組合，

(bb) (a)、(c)、(d)、(f)及(b)之組合，

(cc) (a)、(c)、(d)、(g)及(b)之組合，

(dd) (a)、(c)、(d)、(h)及(b)之組合，

(ee) (a)、(j)及(b)之組合，

(ff) (a)、(j)、(c)、(i)及(b)之組合，

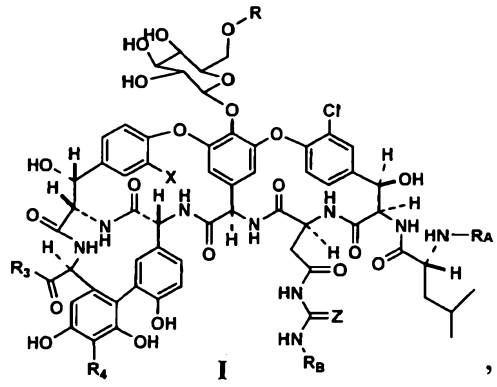
(gg) (a)、(d)、(j)及(b)之組合，

(hh) (a)、(d)、(j)、(c)、(i)及(b)之組合，

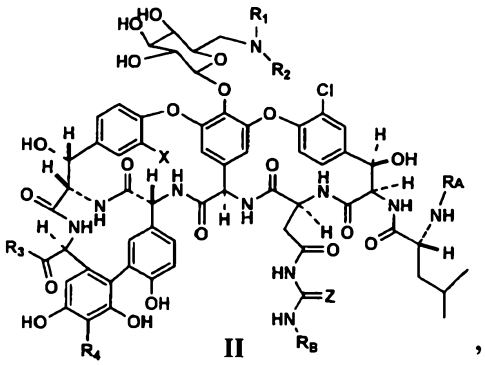
(ii) (a)、(k)及(b)之組合，

(jj) (a)、(k)、(c)、(i)及(b)之組合，

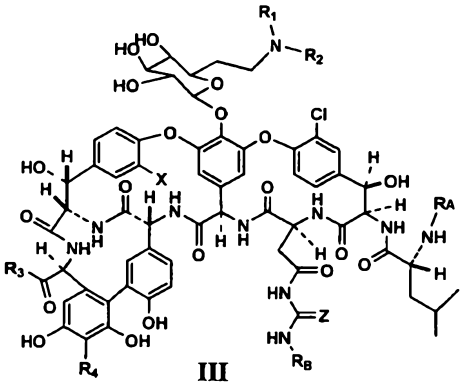
以形成具有擇自下列群組之化學式的化合物：



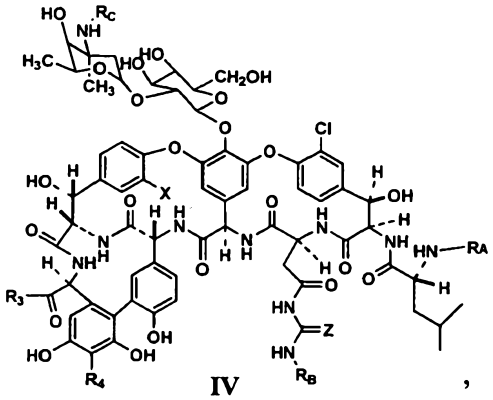
I ,



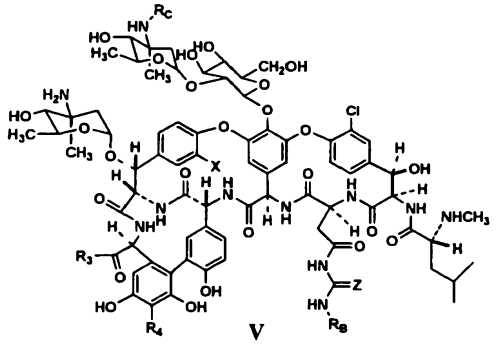
II ,



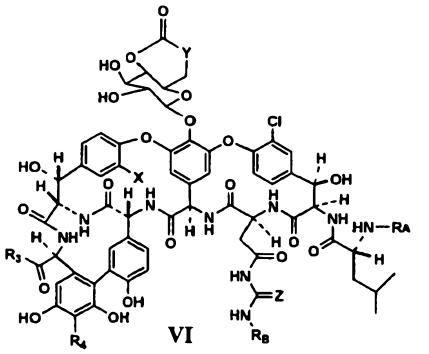
III ,



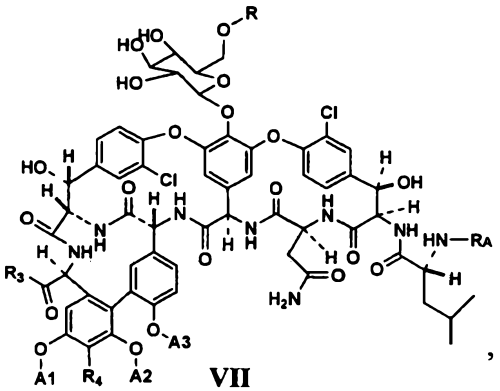
IV ,



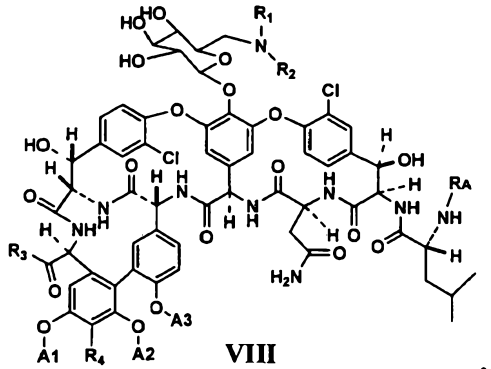
V ,



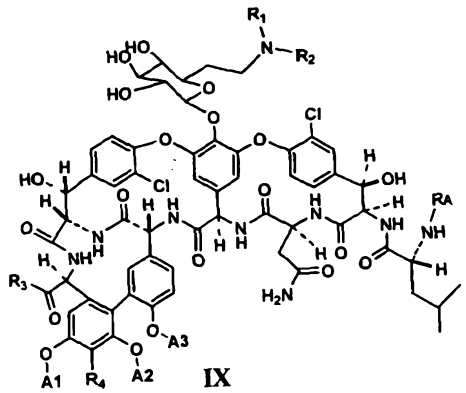
VI ,



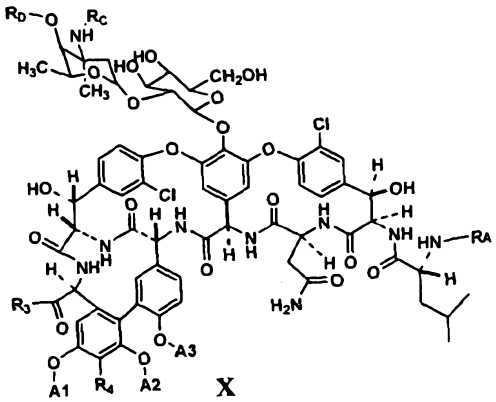
VII ,



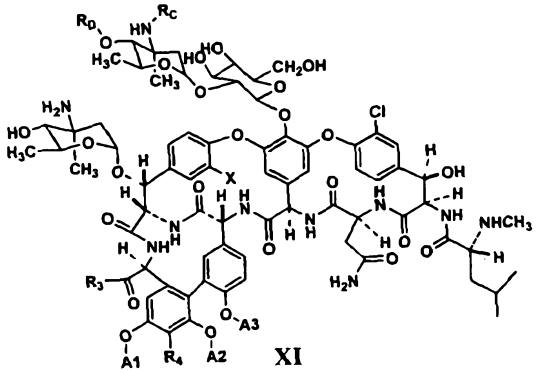
VIII ,



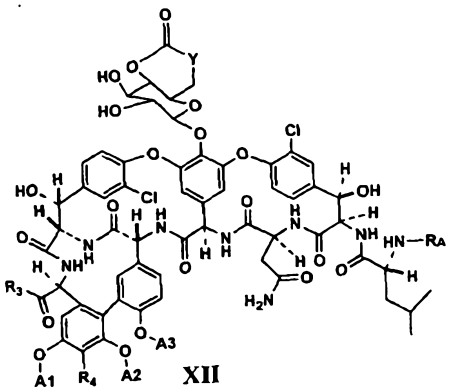
IX



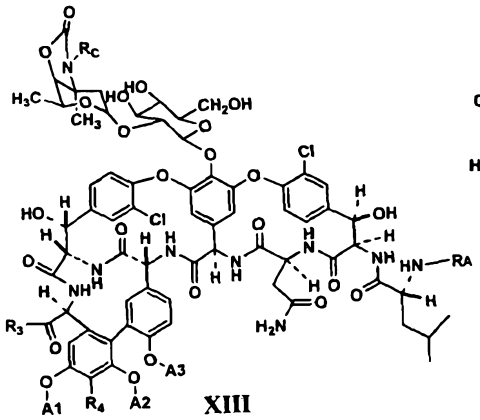
X



XI

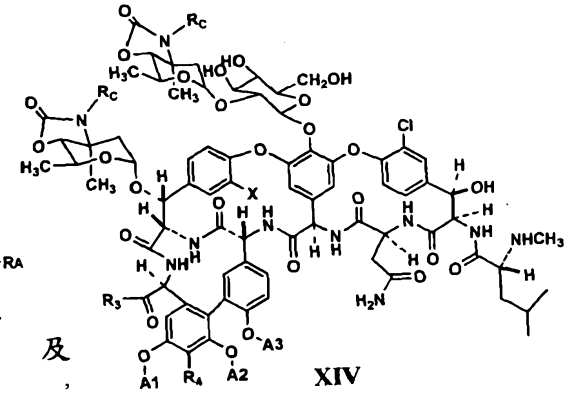


XII



XIII

及



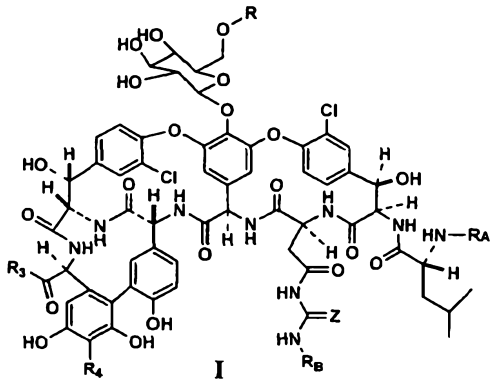
XIV

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



I