



(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 201825495 A

(43)公開日： 中華民國 107 (2018) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：106131448

(51)Int. Cl. : *C07D487/04 (2006.01)*
A61K31/519 (2006.01)
A61K31/541 (2006.01)
A61P31/04 (2006.01)

(30)優先權：2009/10/16 美國 61/252,478
 2010/03/16 美國 61/314,287
 2010/06/24 美國 61/358,201

(71)申請人：美商梅林塔療法公司 (美國) MELINTA THERAPEUTICS, INC. (US)
 美國

(72)發明人：杜菲 艾琳 DUFFY, ERIN M. (US)；巴塔查傑 阿修克 BHATTACHARJEE, ASHOKE (US)；歐道德 哈德溫 O'DOWD, HARDWIN (GB)；迪凡 馬可 DEVIVO, MARCO (IT)；康尤 左坦恩 KANYO, ZOLTAN F. (US)；馬汀諾 傑克 MARTYNOW, JACEK G. (PL)；白益炫 PAIK, IK-HYEON (KR)；雪德曼 馬修 SCHEIDEMAN, MATTHEW (US)；辛尼塔 珊卓 SINISHTAJ, SANDRA (US)；溫伯利 布萊恩 WIMBERLY, BRIANT. (US)；吳俞盛 WU, YUSHENG (CN)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 377 頁

(54)名稱

抗微生物性化合物，及製法及其用途

ANTIMICROBIAL COMPOUNDS AND METHODS OF MAKING AND USING THE SAME

(57)摘要

大體而言本發明係關於抗微生物性化合物，及製法及其用途的領域。這些抗微生物性化合物可用於治療，預防及減低人及動物的微生物感染的危險。

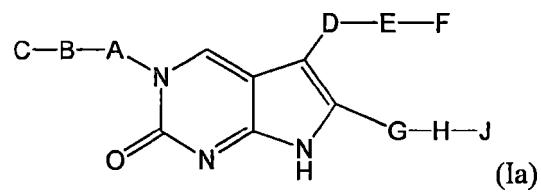
The present invention relates generally to the field of antimicrobial compounds and to methods of making and using them. These compounds are useful for treating, preventing, and reducing the risk of microbial infections in humans and animals.

特徵化學式：

201825495

TW 201825495 A

式 Ia



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

抗微生物性化合物，及製法及其用途

Antimicrobial compounds and methods of making and using the same

相關申請案

本發明申請案主張美國臨時專利申請案第 61/252,478 號(於 2009 年 10 月 16 日提出申請)；美國臨時專利申請案第 61/314,287 號(於 2010 年 3 月 16 日提出申請)；和美國臨時專利申請案第 61/358,201 號(於 2010 年 6 月 24 日提出申請)的優先權。前面提及的申請案之全文係作爲參考併入本文中。

【技術領域】

大體而言本發明係關於抗微生物性化合物，及製法及其用途的領域。這些抗微生物性化合物可用於治療，預防及減低人及動物的微生物感染的危險。

【先前技術】

自從在 20 世紀 20 年代發現青黴素及在 20 世紀 40 年代發現鏈黴素以來，許多新穎化合物業已被發現或被專門設計作爲抗生素使用。曾經以爲抗生素的使用可以完全控制或根絕傳染病。然而這樣的觀點已經受到挑戰，原因是

對目前有效的治療劑產生抗藥性的細胞株或微生物菌株持續地演化。幾乎每一種為臨床用途開發的抗生素最後都已經遇到抗藥性細菌出現的問題。舉例來說，格蘭氏陽性細菌抗藥性菌株例如抗二甲苯青黴素葡萄球菌、抗青黴素鏈球菌、抗萬古黴素腸球菌已經被發現。抗藥性細菌會造成受感染的患者嚴重的甚至是致命的結果。見(例如)Lowry, F.D. "Antimicrobial Resistance: The Example of *Staphylococcus aureus*," *J. Clin. Invest.*, vol. 111, no. 9, pp. 1265-1273 (2003); 及 Gold, H.S. and Moellering, R.C., Jr., "Antimicrobial-Drug Resistance," *N. Engl. J. Med.*, vol. 335, pp. 1445-53(1996)。

數十年來新穎抗菌劑的發現及發展已經是許多製藥公司最主要的聚焦。但是最近幾年已有製藥公司從此藥劑研究發展領域退出。由於這種退出的結果，進入市場的新穎抗生素已經非常地少。新穎抗生素的缺乏令人特別不安，尤其在醫院及社區內對現行的治療產生抗藥性的細菌增加的時候。

在新穎抗生素的研究中，研究員已經試圖結合或連結抗生素分子的各式各樣的部分來創造多功能的或雜化的化合物。其他研究員已經試圖製造已知種類的抗生素的衍生物，例如泰利黴素(telithromycin，以商品名 Ketek®販售)是紅黴素的一種衍生物。然而這些方法的成效有限。

發展新穎抗微生物性化合物的方法是設計調節劑，例如細菌的核糖體功能的抑制劑。經由調節或抑制細菌的核

糖體功能，該抗微生物性化合物可以干擾必要的程序(例如 RNA 轉譯及蛋白質合成)以提供抗微生物功效。事實上吾人已知一些抗生素(例如紅黴素、克林黴素、及利奈唑胺)與細菌的核糖體結合。

【發明內容】

本發明利用以結構為基礎的藥物設計方法來發現及發展新穎抗微生物性藥。這以結構為基礎的藥物設計方法是以核糖體的高解析度 X 射線結晶開始設計新種類的抗微生物性化合物，其具有特異的化學結構、核糖體結合特性、及抗微生物活性。這以結構為基礎的藥物發現方法在以下文獻中被敘述：Franceschi, F. and Duffy, E.M., “Structure-based drug design meets the ribosome”, *Biochemical Pharmacology*, vol. 71, pp. 1016-1025 (2006)。

以這種以結構為基礎的藥物設計方法為基礎，本發明描述用於治療人及動物的細菌感染症的新化學種類的抗微生物性化合物。不受理論的束縛，吾人咸信這些化合物經由和核糖體結合來抑制細菌的核糖體功能。利用這些核糖體結合位置，本發明之抗微生物性化合物可提供比現有的抗生素較佳的活性，特別是對抗抗藥性細菌菌株的活性。

本發明利用以結構為基礎的藥物設計方法來發現及發展新穎抗微生物性藥。這種以結構為基礎的藥物設計方法以核糖體的高解析度 X 射線結晶開始設計新種類的抗微生物性化合物，其具有特異的化學結構、核糖體結合特性、及抗微生物活性。這以結構為基礎的藥物發現方法在以下文獻中被敘述：Franceschi, F. and Duffy, E.M., “Structure-based drug design meets the ribosome”, *Biochemical Pharmacology*, vol. 71, pp. 1016-1025 (2006)。

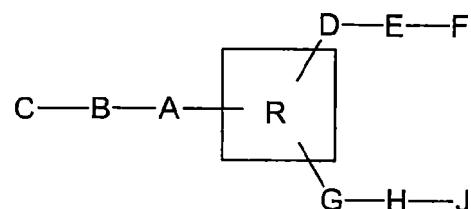
物性化合物，其具有特異的化學結構、核糖體結合特性、及希望的抗微生物活性。這種以結構為基礎的藥物發現方法在以下文獻中被敘述：Franceschi, F. and Duffy, E.M., "Structure-based drug design meets the ribosome", *Biochemical Pharmacology*, vol. 71, pp. 1016-1025 (2006)。

因此本發明滿足提供新穎抗微生物性藥，特別是具有對抗抗藥性致病細菌的活性的抗微生物性藥的重要的持續性需要。

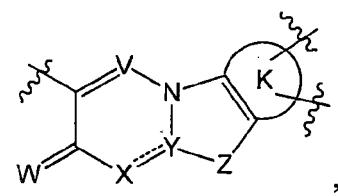
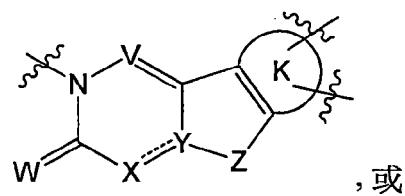
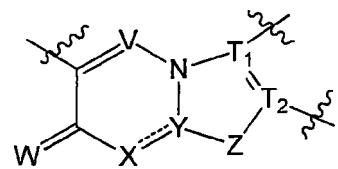
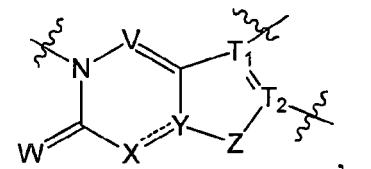
發明之概要

大體而言本發明係關於抗微生物性化合物，及製法及其用途的領域。這些抗微生物性化合物可用於治療，預防及減低人及動物的微生物感染的危險。本發明也提供這些抗微生物性化合物的藥學上可接受的鹽，酯，N-氧化物，及前藥。

本發明提供具有以下結構的化合物，或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



其中 **R** 為選自以下的化學部分：



其中 \textcircled{K} 代表稠合的 5 至 7 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環或雜環環系統，

其中 T^1 為碳原子或 N，約束條件為當 T^1 為 N 時-D-E-F 不存在，

其中 T^2 為碳原子或 N，約束條件為當 T^2 為 N 時-G-H-J 不存在，

其中 T^1 及 T^2 不同時為 N，

其中 V 獨立地選自 $-\text{CR}^{4a}-$ 或 $-\text{N}-$ ，

W 為 O、 NR^1 、 NOR^1 、或 S，另一個選擇是 W=選自連結同一碳原子的 HO- 和 H- 的結合或連結同一碳原子的 $(\text{C}_{1-8}\text{烷基})\text{O}$ - 和 H- 的結合；

$X \text{---} Y$ 代表單鍵或雙鍵，約束條件為當 $X \text{---} Y$ 為單鍵時 X 選自 O、 NR^2 、和 S(O)_n 且 Y 為 C-R^3 ，及當 $X \text{---} Y$ 為雙鍵時 X 為 N 且 Y 為碳原子，

Z 選自 O、 NR^4 、 S(O)_n 、或 NH，

R^1 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

R^2 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

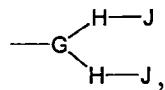
R^3 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

R^4 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

R^4 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

n 為 0, 1, 或 2，

另一個選擇是 -G-H-J 選自



其中每個 H 和 J 被獨立地選擇，

$C-B-A-$, $-D-E-F$ 及 $-G-H-J$ 為化學部分，其中 A, D 和 G 獨立地選自下列所組成的群組：

(a)單鍵，(b)-(C₁₋₈ 烷基)-，(c)-(C₂₋₈ 烯基)-，(d)-(C₂₋₈ 炔基)-，其中

i)在前面(b)到(d)的任一者中的 0 到 4 個碳原子任意地被選自下列所組成的群組的部分替代：-O-、S(O)_P、-NR⁶-、-(C=O)-、-S(O)_PNR⁶-、-NR⁶S(O)_P-、和-NR⁶S(O)_PNR⁶-，

ii)前面(b)到(d)的任一者任意地經一或多個 R⁵ 基團取代，及

iii)前面(b)到(d)的任一者任意地經-(C₁₋₈ 烷基)-R⁵ 基團取代；

(e)-O-，(f)-NR⁶-，(g)-S(O)_P-，(h)-C(O)-，(i)-C(O)O-，(j)-OC(O)-，(k)-OC(O)O-，(l)-C(O)NR⁶-，(m)-NR⁶CO-，(n)-NR⁶C(O)NR⁶-，(o)-C(=NR⁶)-，(p)-C(=NR⁶)O-，(q)-OC(=NR⁶)-，(r)-C(=NR⁶)NR⁶-，(s)-NR⁶C(=NR⁶)-，(t)-C(=S)-，(u)-C(=S)NR⁶-，(v)-NR⁶C(=S)-，(w)-C(O)S-，(x)-SC(O)-，(y)-OC(=S)-，(z)-C(=S)O-，(aa)-NR⁶(CNR⁶)NR⁶-，(bb)-CR⁶R⁶C(O)-

，(cc)-C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_{t-}，(dd)含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的3至14元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，(ee)3至14元飽和的，不飽和的或芳族的碳環，及(ff)-(CR⁶R⁶)_{t-}，

其中(dd)或(ee)經一或多個R⁵基團任意地取代；

B，E及H獨立地選自下列所組成的群組：

(a)單鍵，

(b)含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的3至14元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，

(c)3至14元飽和的，不飽和的或芳族的碳環，

其中(b)或(c)經一或多個R⁵基團任意地取代；

(d)-(C₁₋₈烷基)-，(e)-(C₂₋₈烯基)-，(f)-(C₂₋₈炔基)-，

其中

(i)在前面(d)到(f)的任一者中的0到4個碳原子任意地被選自下列所組成的群組的部分替代：

-O-、-S(O)_P-、-NR⁶-、-(C=O)-、-C(=NR⁶)-、

-S(O)_PNR⁶-、-NR⁶S(O)_P-、和-NR⁶S(O)_PNR⁶-，

(ii)前面(d)到(f)的任一者任意地經一或多個R⁵基團取代，及

(iii)前面(d)到(f)的任一者任意地經-(C₁₋₈烷基)-R⁵基團取代；及

(g)-(CR⁶R⁶)_{t-}，

C，F及J獨立地選自下列所組成的群組：

(a)氫，(c)F，(d)Cl，(e)Br，(f)I，(g)-CF₃，(h)-CN，

(i)-N₃ , (j)-NO₂ , (k)-NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸ , (l)-OR⁸ ,
 (m)-S(O)_P(CR⁶R⁶)_tR⁸ , (n)-C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸ ,
 (o)-OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸ , (p)-SC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸ ,
 (q)-C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁸ , (r)-NR⁶C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸ ,
 (s)-C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸ , (t)-C(=NR⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁸ ,
 (u)-C(=NNR⁶R⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁸ ,
 (v)-C(=NNR⁶C(O)R⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁸ ,
 (w)-C(=NOR⁸)(CR⁶R⁶)_tR⁸ , (x)-NR⁶C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁸ ,
 (y)-OC(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸ ,
 (z)-NR⁶C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸ ,
 (aa)-NR⁶S(O)_P(CR⁶R⁶)_tR⁸ , (bb)-
 S(O)_PNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸ , (cc)-NR⁶S(O)_PNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸ ,
 (dd)-NR⁶R⁸ , (ee)-NR⁶(CR⁶R⁶)R⁸ , (ff)-OH , (gg)-
 NR⁸R⁸ , (hh)-OCH₃ , (ii)-S(O)_PR⁸ , (jj)-NC(O)R⁸ ,
 (kk)-NR⁶C(NR⁶)NR⁶R⁸ , (ll)C₁₋₈ 烷基 , (mm)C₂₋₈ 烯
 基 , (nn)C₂₋₈ 炔基 , (oo)含有一或多個選自氮 , 氧和
 硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的 , 不飽和的或芳族的
 雜環 , (pp)3 至 14 元飽和的 , 不飽和的或芳族的碳
 環 , (qq)-(CR⁶R⁶)_tNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸ , (rr)-
 N[(CR⁶R⁶)_tR⁸][C=O(CR⁶R⁶)_tR⁸] ,
 (ss)-(CR⁶R⁶)_tN[(CR⁶R⁶)_tR⁸][(CR⁶R⁶)_tR⁸] ,
 (tt)-(CR⁶R⁶)_tNR⁶(C=O)(CR⁶R⁶)_tR⁸ , (uu)-鹵烷基 ,
 (vv)-C(O)(CR⁶)[(CR⁶R⁶)_tR⁸]R⁸ ,
 (ww)-(CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁸R⁸ ,

(xx)-(CR⁶R⁶)_tC(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁸，

(yy)-NR⁶C(O)CR⁸R⁸R⁸，(zz)-N[(CR⁶R⁶)_tR⁸]C(O)R⁸，

及(aaa)-S(O)_pNR⁸R⁸；

其中(l1)到(pp)經一或多個R⁷基團任意地取代；

R⁵選自：(a)氫，(b)F，(c)Cl，(d)Br，(e)I，(f)-CF₃，
 (g)-CN，(h)-N₃，(i)-NO₂，(j)-NR⁶R⁶，(k)-OR⁸，(l)-
 NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶，(m)-C₁₋₈烷基，(n)-C₁₋₈烯基，(o)-C₁₋₈
 炔基，(p)-(C₁₋₈烷基)-(含有一或多個選自氮，氧和硫的雜
 原子的3至14元飽和的，不飽和的或芳族的雜環)，(q)-
 (C₁₋₈烷基)-(3至14元飽和的，不飽和的或芳族的碳環)，
 (r)-鹵烷基，(s)-SR⁶，(t)-含有一或多個選自氮，氧和硫的
 雜原子的3至14元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，及
 (u)-3至14元飽和的，不飽和的或芳族的碳環；

另一個選擇是二個R⁵基團一起形成一碳環，

其中(m)到(r)及(t)到(u)經一或多個R⁸任意地取代；

R⁶選自：(a)氫，(b)-C₁₋₈烷基或另一個選擇是二個R⁶
 基團一起形成一碳環，(c)-鹵烷基，(d)-含有一或多個選自
 氮，氧和硫的雜原子的3至14元飽和的，不飽和的或芳
 族的雜環，及(e)-3至14元飽和的，不飽和的或芳族的碳
 環；

其中(b)到(e)經一或多個R⁸任意地取代；

R⁷選自：(a)氫，(b)F，(c)Cl，(d)Br，(e)I，(f)-CF₃，
 (g)-CN，(h)-N₃，(i)-NO₂，(j)-NR⁶R⁶，(k)-OR⁶，(l)-
 NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶，(m)-C₁₋₈烷基，(n)-C₁₋₈烯基，(o)-C₁₋₈

炔基，(p)-(C₁₋₈ 烷基)-(含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環)，(q)-(C₁₋₈ 烷基)-(3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環)，(r)-鹵烷基，(s)-NR⁶R⁸，(t)-OR⁸，(u)-(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁸，(v)-CR⁶R⁸R⁸，(w)-SR⁶，(x)-含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，(y)-3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環，(z)-(CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁸R⁸，(aa)-S(O)_pR⁸，(bb)-NR⁶C(O)NR⁶R⁶，(cc)-NR⁶C(O)R⁶，及(dd)-C(=NR⁶)NR⁶R⁶；

其中(m)到(q)及(x)到(y)經一或多個 R⁹ 任意地取代；

R⁸ 選自：(a)氫，(b)F，(c)Cl，(d)Br，(e)I，(f)-CF₃，(g)-CN，(h)-N₃，(i)-NO₂，(j)-NR⁶R⁹，(k)-OR⁹，(l)-NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶，(m)-C₁₋₈ 烷基，(n)-C₁₋₈ 烯基，(o)-C₁₋₈ 炔基，(p)-(C₁₋₈ 烷基)-(含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環)，(q)-(C₁₋₈ 烷基)-(3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環)，(r)-含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，(s)-3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環，(t)-鹵烷基，(u)-C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹，(v)-SR⁶，(w)-OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹，(x)-NR⁶C(O)NR⁶R⁹，(y)-NR⁶C(O)R⁹，(z)-NR⁶(CNR⁹)(NR⁶R⁶)，(aa)-ONR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶，(bb)-C(=NR⁹)NR⁶R⁶，(cc)-S(O)_pR⁹，(dd)-(CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁶R⁹，(ee)-(CR⁶R⁶)_tOR⁹，及(ff)-(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁹；

其中(m)到(s)經一或多個 R^9 任意地取代；

R^9 選自：(a)氫，(b)F，(c)Cl，(d)Br，(e)I，(f)- CF_3 ，(g)-CN，(h)- N_3 ，(i)- NO_2 ，(j)- NR^6R^{10} ，(k)- OR^6 ，(l)- $NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ ，(m)- $C(O)(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ ，(n)- C_{1-8} 烷基，(o)- C_{1-8} 烯基，(p)- C_{1-8} 炔基，(q)-含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，(r)-3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環，(s)-鹵烷基，(t)-(CR⁶R⁶)_tOR⁶，(u)-O(CR⁶R⁶)_tNR⁶R¹⁰，(v)-C(O)R⁶，(w)-SR⁶，(x)-C(O)OR¹⁰，(y)-S(O)_pR⁶，(z)-(C₁₋₈ 烷基)-(含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環)，(aa)-(C₁₋₈ 烷基)-(3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環)，(bb)-O(CR⁶R⁶)_tOR⁶，(cc)-C(=NR⁶)NR⁶R⁶，(dd)-ONR⁶R⁶，(ee)-NR⁶C(O)NR⁶R⁶，(ff)-O(CR⁶R⁶)_tOR⁶，(gg)-NR⁶C(O)R⁶，及(hh)-(CR⁶R⁶)_tNR⁶R¹⁰；

其中(n)到(r)及(z)到(aa)經一或多個 R^{10} 任意地取代；

R^{10} 選自：(a)氫，(b)F，(c)Cl，(d)Br，(e)I，(f)- CF_3 ，(g)-CN，(h)- N_3 ，(i)- NO_2 ，(j)- NR^6R^6 ，(k)- OR^6 ，(l)- $NR^6(CNR^6)NR^6R^6$ ，(m)- $C(O)(CR^6R^6)_tNR^6R^6$ ，(n)- C_{1-8} 烷基，(o)- C_{1-8} 烯基，(p)- C_{1-8} 炔基，(q)-含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，(r)-3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環，(s)-鹵烷基，(t)-(CR⁶R⁶)_tOR⁶，(u)-O(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶，(v)-C(O)R⁶，(w)-SR⁶，(x)-C(O)OR⁶，(y)-S(O)_pR⁶，(z)-

(C₁₋₈ 烷基)-(含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環)，(aa)-(C₁₋₈ 烷基)-(3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環)，(bb)-O(CR⁶R⁶)_tOR⁶，(cc)-C(=NR⁶)NR⁶R⁶，(dd)-ONR⁶R⁶，(ee)-NR⁶C(O)NR⁶R⁶，(ff)-O(CR⁶R⁶)_tOR⁶，(gg)-NR⁶C(O)R⁶，及(hh)-(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶；

任意地，其中-D-E-F 基團或-G-H-J 基團任一者不存在，但是-D-E-F 及-G-H-J 二者不同時不存在；

p 為 0，1 或 2，及

t 為 0，1，2 或 3。

除此之外，本發明還提供合成前述化合物的方法。在合成之後可以將治療有效劑量的前述化合物中的一或多種和用於投服的藥學上可接受的載體配製給人或動物作為抗微生物性藥(特別是作為抗細菌性藥)使用。在某些體系中本發明之化合物可用於治療，預防或減低微生物感染的危險，或可用於製造用於治療，預防或減低微生物感染的危險的藥劑。因此，前述化合物或調合物可(例如)經口、胃腸外、靜脈內、耳、眼、鼻、或局部的途徑投服來提供人或動物有效劑量的化合物。

前述的及其他本發明之方面及體系可藉參考後面的詳細描述及申請專利範圍被更完整地瞭解。

發明之詳細描述

本發明提供一家族的可以被作為抗微生物性藥，更特

別地作為抗細菌性藥用的化合物。

本發明包括本發明之化合物的藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，N-氧化物，及前藥。

本發明中所描述之化合物可具有不對稱中心。含有經不對稱取代的原子的本發明之化合物可被單離成旋光性型或外消旋型。本領域中眾所週知如何準備旋光性型，例如經由外消旋型的離析或經由從旋光性起始物質合成。許多烯烴、C=N 雙鍵及其類似者的幾何異構物也可在本發明所描述之化合物中存在，且所有的安定的幾何異構物被本發明仔細考慮。本發明之化合物的順式及反式幾何異構物被描述且可被單離成順式及反式幾何異構物的混合物或可被單離成個別的異構物型。本發明旨在涵蓋結構的所有手性異構物型，非鏡像異構物型，外消旋異構物型，及幾何異構物型，除非特殊的立體化學或異構物型被專一地指定。被用來製造本發明之化合物及製造本發明之化合物的中間物的所有方法被認為是本發明之一部份。被呈現的或被描述的化合物的所有互變異構物也被認為是本發明之一部份。此外本發明也包括本發明中所描述的化合物的代謝產物。

本發明旨在包括存在於本發明之化合物中的原子的所有同位素。同位素包括具有相同的原子序但不同的質量數的原子。經由一般範例且不受限制，氫的同位素包括氘和氚。碳的同位素包括 C-13 和 C-14。

當任何變數(例如 R⁶)在化合物的任何組成分或化學式

中出現多於一次時，該變數在每次出現的定義和隔次出現的定義無關。因此，舉例來說，如果基團被顯示經一或多個 R^6 部分取代，則每次出現的 R^6 獨立地選自 R^6 的定義。再者，取代基和/或變數的結合是可允許的，只要該結合導致安定的化合物(在指定的原子的正常價內)。

顯示以虛線代表化學鍵的化學結構指示該鍵是任意存在的。例如實心單線旁有虛線表示該鍵可為單鍵或雙鍵。

當取代基的鍵被顯示橫越在環中連結的二個原子的鍵時，該取代基可與環上的任一原子連結。當取代基不指示原子(該取代基經由該原子連結已知化學式的化合物的剩餘部分)而被列舉時，該取代基可經由在該取代基中的任一原子被連結。取代基和/或變數的結合是可允許的，只要該結合導致安定的化合物。

在本發明之化合物中有氮原子的情形下，這些氮原子(視情況而定)可以經氧化劑(例如 MCPBA 和/或過氧化氫)處理轉變成 N-氧化物。因此，所顯示及主張的氮原子被認為涵蓋所顯示的氮原子及其 N-氧化物($N \rightarrow O$)衍生物(視情況而定)。

一種發展經改良的抗增生藥及抗感染藥的方法是提供核糖體功能的調節劑(例如抑制劑)。

核糖體是核糖核蛋白，其存在於原核生物及真核生物二者中。核糖體是負責蛋白質合成的細胞器。在基因表現期間核糖體把被編碼於信息核糖核酸中的遺傳信息轉譯成蛋白質(Garrett *et al.* (2000) “*The Ribosome: Structure,*

Function, Antibiotics and Cellular Interactions," American Society for Microbiology, Washington, D.C.)。

核糖體包含二種非對等核糖核蛋白亞基。較大的亞基(也稱爲"核糖體大亞基")的大小是較小的亞基(也稱爲"核糖體小亞基")的二倍左右。核糖體小亞基結合信息核糖核酸(mRNA)且仲介在信息核糖核酸(mRNA)與轉移核糖核酸(tRNA)反密碼子(轉譯作用的保真度所依賴者)之間的相互作用。核糖體大亞基催化肽鍵形成(即蛋白質合成的肽基轉移酶反應)且包括至少三種不同的轉移核糖核酸結合位點(被稱爲胺醯基位點、肽基位點、及排出位點)。胺醯基位點或 A 位點容納進入的胺醯基轉移核糖核酸(提供其胺基酸給正在成長的肽鏈)。再者 A 位點的 A 區是重要的。肽基位點或 P 位點容納肽基轉移核糖核酸複合物(即具有其胺基酸(正在成長的肽鏈的一部分)的轉移核糖核酸)。在脫醯轉移核糖核酸已經捐獻其之胺基酸給正在成長的多肽鏈之後，排出位點或 E 位點容納脫醯轉移核糖核酸。

1. 定義

"異構現象"表示化合物具有相同的分子式但其原子鍵結的性質或順序不同，或其原子在空間中的排列不同。原子在空間中的排列不同的異構物被稱爲"立體異構物"。不爲彼此的鏡像的立體異構物被稱爲"非鏡像異構物"，鏡像不能重疊的立體異構物被稱爲"鏡像異構物"或有時被稱爲旋光異構物。鍵結四個不同的取代基的碳原子被稱爲"

手性中心"。

"手性異構物"表示具有至少一個手性中心的化合物。手性異構物具有相反手性的二種鏡像型，且可能以個別鏡像異構物或以鏡像異構物的混合物形式存在。含有等量的相反手性的個別鏡像異構物的混合物被稱為"外消旋混合物"。具有多於一個的手性中心的化合物具有 2^{n-1} 個鏡像異構物對，其中 n 為手性中心數目。具有多於一個的手性中心的化合物可能以個別非鏡像異構物或以非鏡像異構物的混合物(被稱為"非鏡像異構物混合物")形式存在。當一個手性中心存在時，立體異構物可能被該手性中心的絕對組態(R 或 S)特徵化。絕對組態指的是連接手性中心的取代基的空間排列。值得考慮的連接手性中心的取代基根據下列被分等：*Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog.* (*Cahn et al, Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; *Cahn et al., Angew. Chem.* 1966, 78, 413; *Cahn and Ingold, J. Chem. Soc.* 1951(London), 612; *Cahn et al., Experientia* 1956, 12, 81; *Cahn, J., Chem. Educ.* 1964, 41, 116)。

"幾何異構物"表示其之存在歸功於繞雙鍵之受阻旋轉的非鏡像異構物。這些組態被命名的字首順式及反式，或 Z 及 E 區分，該字首根據 *Cahn-Ingold-Prelog* 優先法則指出基團位於分子中雙鍵的同一面或反面。

另外，本申請案中所論述的結構及其他化合物包括其之所有限制構形異構物。"限制構形異構物"是一種立體

異構物，其中二個異構物的原子在空間中的排列不同。限制構形異構物之存在歸功於大基團繞中心鍵旋轉的阻礙所造成的受限旋轉。限制構形異構物典型上以混合物形式存在，然而由於新近的層析技術的發展，在選擇的案例中已經可以把二種限制構形異構物的混合物單離。

"互變異構物"指的是化合物的結構在原子的排列上顯著地不同但以容易的且快速的平衡形式存在。應該理解的是式 I 之化合物可能被描述成不同的互變異構物。也請瞭解當化合物具有互變異構物型時，本發明之範圍旨在包含所有互變異構物型，且該化合物之命名不排除任何互變異構物型。

一些本發明之化合物可以互變異構物型存在，本發明之範圍也旨在包含該互變異構物型。

本發明之化合物，鹽及前藥可以幾種互變異構物型存在，該互變異構物型包括烯醇及亞胺型，及酮及烯胺型，及其之幾何異構物及混合物。所有該互變異構物型包含於本發明之範圍內。互變異構物在溶液中以互變異構物組的混合物形式存在。在固態中通常一種互變異構物佔主導地位。即使一種互變異構物可能被描述，本發明包括本發明之化合物的所有互變異構物。

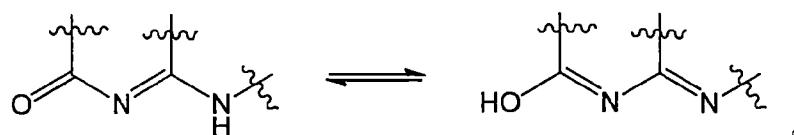
互變異構物是二或多種結構異構物中的一種，該結構異構物平衡地存在且容易從一種異構物型轉變成另一種異構物型。這反應導致由相鄰的共軛雙鍵的開關相伴的氫原子的正式遷移。在有可能互變異構作用的溶液中，互變異

構物的化學平衡可被達到。互變異構物的精確比例取決於幾個因素，包括溫度、溶劑、及 pH 值。可被互變異構作用相互轉換的互變異構物的概念被稱為互變異構現象。

在可能的各類型互變異構現象中常見的有二類型。在酮-烯醇互變異構現象中發生電子及氫原子的同時轉移。葡萄糖顯示出環-鏈互變異構現象。其來自於在糖鏈分子中的醛基(-CHO)與同一分子中的羥基(-OH)中的一者反應形成環(環形)型態。

互變異構作用被以下催化：鹼：1.去質子化；2.非定域陰離子(例如烯醇鹽)的形成；3.在陰離子的不同位置的質子化；酸：1.質子化；2.非定域陽離子的形成；3.在鄰近陽離子的不同位置的去質子化。

常見的互變異構配對是：酮-烯醇，醯胺-腈，內醯胺-內醯亞胺，雜環(例如核鹼基鳥嘌呤，胸腺嘧啶，及胞嘧啶)內的醯胺-亞胺酸互變異構現象，胺-烯胺，及烯胺-烯胺。以下的實例被包括用以舉例說明，且本發明不受限於這實例：



“多晶形晶體”或“多晶體”或“晶形”表示晶體結構，其中化合物(或其鹽或溶劑化物)可以不同的晶體充填排列結晶化，所有排列具有相同的元素組成。不同的晶形通常具有不同的 X 射線繞射圖式，紅外線光譜，熔點，密度，硬度，晶體形狀，光電性質，安定性，及溶解度。再

結晶溶劑，結晶速率，儲存溫度，及其他因素可能造成一種晶形佔優勢地位。化合物的多晶形晶體可以在不同的條件下被結晶化製造。

本發明中使用的“經取代”表示在指定的原子(通常碳原子，氧原子，或氮原子)上的任何一或多個氫被選自指定的基團的基團取代，條件是不超過該指定的原子的正常價，且該取代導致安定的化合物。當取代基為酮基(即=O)時，原子上的二個氫被取代。本發明中使用的環雙鍵為在二個相鄰的環原子(例如 C=C，C=N，N=N 等)之間形成的雙鍵。

本發明中使用的“變旋異構碳”表示醣苷的縮醛碳。

本發明中使用的“醣苷”為環狀的縮醛。

本發明中使用的“烷基”旨在包括具有指定數目的碳原子的支鏈及直鏈飽和的脂族烴基團。例如 C₁₋₆ 烷基旨在包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、及 C₆ 烷基。烷基的一些實例包括(但不限於)：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、正己基、正庚基、及正辛基。

本發明中使用的“烯基”旨在包括直鏈或支鏈組態且可以在沿著鏈的任何穩定點存在的一或多個不飽和碳-碳鍵的烴鏈，例如乙烯基及丙烯基。例如 C₂₋₆ 烯基旨在包括 C₂、C₃、C₄、C₅、及 C₆ 烯基。

本發明中使用的“炔基”旨在包括直鏈或支鏈組態且可以在沿著鏈的任何穩定點存在的一或多個不飽和碳-碳

參鍵的烴鏈，例如乙炔基及丙炔基。例如 C_{2-6} 炔基旨在包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、及 C_6 炔基。

此外“烷基”，“烯基”，及“炔基”旨在包括二價基團(即具有二個連結點)部分，在本發明中二價基團之實例是在 D 選自這些化學基團的時候。烷基二價基團部分的非限定實例是 $-CH_2CH_2-$ ，即經由每個末端碳原子和該分子的剩餘部分共價結合的 C_2 烷基。烷基二價基團也被稱為“亞烷基”基團。烯基二價基團也被稱為“亞烯基”基團。炔基二價基團也被稱為“亞炔基”基團。

本發明中使用的"環烷基"旨在包括飽和環基團，例如環丙基、環丁基、或環戊基。 C_{3-8} 環烷基旨在包括 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、及 C_8 環烷基。

本發明中使用的"抗衡離子"被用於表示與相反電荷的離子一起存在的正電荷離子或負電荷離子。抗衡離子的非限定實例是呈現使有機化合物上的電荷或電荷群抵消的離子或離子群。抗衡離子的非限定實例包括氯離子、溴離子、羥離子、醋酸根、硫酸根、及銨。

本發明中使用的"鹵代"或"鹵素"指的是氟、氯、溴、及碘取代基。

本發明中使用的"鹵烷基"旨在包括經一或多個鹵素取代的具有指定數目的碳原子的支鏈及直鏈飽和脂族烴基團(例如 $-C_vF_w$ ，其中 $v=1$ 到 3 及 $w=1$ 到 $(2v+1)$)。鹵烷基的實例包括(但不限於)：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、及五氯乙基。

本發明中使用的“烷氧基”指的是通過氧橋被連結的前面所定義的具有指定數目的碳原子的烷基。 C_{1-6} 烷氧基旨在包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、及 C_6 烷氧基。 C_{1-6} 烷氧基旨在包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、及 C_8 烷氧基。烷氧基的實例包括(但不限於)：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、仲戊氧基、正庚氧基、及正辛氧基。

本發明中使用的“烷硫基”指的是通過硫橋被連結的前面所定義的具有指定數目的碳原子的烷基。 C_{1-6} 烷硫基旨在包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、及 C_6 烷硫基。 C_{1-6} 烷硫基旨在包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、及 C_8 烷硫基。

本發明中使用的“碳環 (carbocycle)”或“碳環 (carbocyclic ring)”旨在表示(除非另外指定)任何穩定的 3，4，5，6，7，8，9，10，11，或 12 元的單環，二環，或三環的環，任一者可為飽和的，不飽和的(包括部份不飽和的及完全不飽和的)，或芳族的環。該碳環的實例包括(但不限於)：環丙基、環丁基、環丁烯基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環庚基、環庚烯基、金剛烷基、環辛基、環辛烯基、環辛二烯基、[3.3.0]二環辛烷、[4.3.0]二環壬烷、[4.4.0]二環癸烷、[2.2.2]二環辛烷、芴基、苯基、萘基、二氫化茚基、金剛烷基、及四氫萘基。前面所顯示的橋環也包括於碳環(例如[2.2.2]二環辛烷)的定義內。橋環出現在一或多個碳原子連結二個不相鄰的碳

原子時。合宜的橋是一或二個碳原子。請注意橋總是將單環的環轉變成三環的環。當環被橋連時所列述的環的取代基也可以出現在橋上。稠環(例如萘基及四氫萘基)及螺環也被包括。

本發明中使用的"雜環"表示(除非另外敘述)穩定的3，4，5，6，7，8，9，10，11，或12元的單環，二環，或三環的環，該環為飽和的，不飽和的(包括部份不飽和的及完全不飽和的)，或芳族的環且由碳原子及一或多個(例如1個，或1到2個，或1到3個，或1到4個，或1到5個，或1到6個雜原子)獨立地選自氮、氧及硫的環雜原子組成且包括任何二環或三環的基團(其中前述雜環中的任一者與第二個環(例如苯環)稠合或連結)。氮及硫雜原子可任意地被氧化(即 $N \rightarrow O$ 及 $S(O)_p$ ，其中 $p=1$ 或2)。當環內包括氮原子時，該氮原子是N或NH，取決於其是否與環內的雙鍵連結(即如果需要保持氮原子的三價則氫存在)。氮原子可經取代或未取代(即N或NR，其中R是H或另一個前面定義的取代基)。在導致穩定的結構的任何雜原子或碳原子位置雜環可以與其側基連結。如果形成的化合物是穩定的，本發明中描述的雜環在碳原子或氮原子位置可被取代。雜環中的氮可任意地經季銨化。橋環也可包括於雜環的定義內。橋環出現在一或多個原子(即C，O，N，或S)連結二個不相鄰的碳原子或氮原子時。合宜的橋包括(但不限於)：一個碳原子、二個碳原子、一個氮原子、二個氮原子、及碳-氮基團。當環經橋連時所列

述的環的取代基也可以出現在橋上。螺環及稠環也被包括。

本發明中使用的“芳雜環”或“雜芳基”旨在表示穩定的 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 或 12 元的單環或二環的芳環，該芳環由碳原子及一或多個(例如 1 個，或 1 到 2 個，或 1 到 3 個，或 1 到 4 個，或 1 到 5 個，或 1 到 6 個雜原子)獨立地選自氮、氧及硫的雜原子組成。在二環的雜環芳環情形下，儘管二個環皆可以是芳環(例如 喹啉)，然而二個環中只有一者需要是芳環(例如 2,3-二氫吲哚)。第二個環也可以如前面雜環的定義的經稠合或橋連。氮原子可經取代或未取代(即 N 或 NR，其中 R 是 H 或另一個前面定義的取代基)。氮及硫雜原子可任意地經氧化(即 N → O 及 S(O)_p，其中 p=1 或 2)。在某些化合物中，芳雜環內的硫原子及氧原子的總數不多於 1。

雜環的實例包括(但不限於)：吖啶基、氮雜雙環辛醯基、氮雜環庚烷基、吖丁啶基、吖辛因基、苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並硫呋喃基、苯並噻吩基、苯並噁唑基、苯並噁唑啉基、苯並噁唑基、苯並三唑基、苯並四唑基、苯並異噁唑基、苯並異噁唑基、苯並咪唑啉基、苯並二噁茂基、苯並噁二唑基、咔唑基、4aH-咔唑基、咔啉基、色原烷基、色原烯基、噌啉基、環庚基、十氫喹啉基、二氫苯並二噁芑基、2H,6H-1,5,2-二噁嗪基、二氫呋喃並[2,3-b]四氫呋喃、呋喃基、呋咗基、咪唑烷基、咪唑烷亞胺、咪唑啉基、咪唑基、咪唑啉酮基、1H-吲唑基、吲哚烯

基、吲哚啉基、吲嗪基、吲哚基、 $3H$ -吲哚基、靛紅醯基、異苯並呋喃基、異色原烷基、異吲唑基、異吲哚啉基、異吲哚基、異噁啉基、異噁唑基、異噁唑基、亞甲二氧基苯基、甲基苯並三唑基、甲基呋喃基、甲基咪唑基、甲基噁唑基、嗎啉基、萘啶基、八氫異噁啉基、噁二唑基、 $1,2,3$ -噁二唑基、 $1,2,4$ -噁二唑基、 $1,2,5$ -噁二唑基、 $1,3,4$ -噁二唑基、噁唑烷基、噁唑烷酮基、噁唑基、羥吲哚基、啡啶基、菲羅啉基、吩嗪基、吩噁嗪基、吩噁噁基、吩噁噁基、酞嗪基、哌嗪基、哌嗪醯基、哌啶基、哌啶基(piperidonyl)、哌啶酮基、4-哌啶酮基、哌酮基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、噠嗪基、吡啶並噁唑基、吡啶並咪唑基、吡啶並噁唑基、吡啶基、吡啶酮基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、 $2H$ -吡咯基、吡咯基、噠唑啉基、噠啉基、 $4H$ -噠嗪基、噠噁啉基、噠核鹼基、四氫呋喃基、四氫異噁啉基、四氫噠啉基、四唑基、 $6H$ - $1,2,5$ -噠二嗪基、 $1,2,3$ -噠二唑基、 $1,2,4$ -噠二唑基、 $1,2,5$ -噠二唑基、 $1,3,4$ -噠二唑基、噠蒽基、噠唑基、噠吩基、噠吩並噠唑基、噠吩並噁唑基、噠吩並咪唑基、噠吩基、二氧化硫嗎啉基、三嗪基、三唑並嘧啶基、 $1,2,3$ -三唑基、 $1,2,4$ -三唑基、 $1,2,5$ -三唑基、 $1,3,4$ -三唑基、及咲噠基。

本發明中使用的詞組"藥學上可接受的"指的是在需經深思熟慮之醫療決定範疇內的無過度的毒性，刺激，過敏

反應，或其他的問題或併發症，和合理的效益/危險比相稱的適合用來和人及動物的組織接觸的化合物、原料、組成物、及/或劑量型。

本發明中使用的"藥學上可接受的鹽"指的是所揭露的化合物的衍生物，其中母化合物經由製造其之酸式鹽或鹼式鹽方式修改。藥學上可接受的鹽的實例包括(但不限於)：鹼性基團(例如胺類)的無機酸鹽或有機酸鹽；酸性基團(例如羧酸類)的鹼金屬鹽或有機鹽等。藥學上可接受的鹽包括(例如)無毒鹽類或從無毒的無機酸或有機酸形成的母化合物的習用的季銨鹽。舉例來說，該習用的無毒鹽類包括(但不限於)起源於選自下列的無機酸及有機酸的無毒鹽類：2-乙醯氨基苯甲酸、2-羥基乙烷磺酸、醋酸、抗壞血酸、苯磺酸、苯甲酸、二甲酸、碳酸、檸檬酸、乙二胺四醋酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、葡萄糖酸、麩胺酸、羥乙酸、羥乙醯基對氨基苯胂酸、己基間苯二酚酸、hydrabamic acid、氫溴酸、氫氯酸、氫碘酸、羥基順丁烯二酸、羥萘甲酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖醛酸、十二烷基磺酸、順丁烯二酸、羥基丁二酸、羥基苯乙酸、甲烷磺酸、萘磺酸、硝酸、草酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、次乙酸、丁二酸、胺磺酸、磺胺酸、硫酸、單寧酸、酒石酸、及甲苯磺酸。

本發明之藥學上可接受的鹽可經由習用的化學方法從含有鹼性部分或酸性部分的母化合物合成。一般來說，本

發明之藥學上可接受的鹽可經由以下方式被製造：在水中或在有機溶劑中或在水和有機溶劑的混合物中使游離的酸式或鹼式的母化合物與化學計量的適當的鹼或酸反應；一般來說，吾人偏好非水性介質像醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇、或乙腈。適當的鹽的名單在以下被找到：*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, USA, p. 1445(1990)。

由於前藥被認為加強藥物的許多令人滿意的特性(例如溶解度、生物利用率、製造等)，本發明之化合物可以前藥形式被遞送。因此本發明旨在包含本發明提出要求的化合物的前藥，遞送該前藥及含有該前藥的組成物的方法。“前藥”旨在包括在前藥被投服予哺乳動物研究對象時在活體內釋放本發明之活性母藥的任何經共價結合的載體。本發明之前藥經由以下方式被製造：以在例行操作或在活體內修改物被裂解成母化合物的方式來修改存在於化合物中的官能基。前藥包括本發明之化合物，其中羥基、胺基、或氫硫基與任何的基團結合，該基團在本發明之前藥被投服予哺乳動物研究對象時裂解分別形成游離羥基、游離胺基、或游離氫硫基。前藥的實例包括(但不限於)本發明之化合物中的醇及胺官能基的醋酸根、甲酸根、及苯甲酸根衍生物。

本發明中使用的“穩定的化合物”及“穩定的結構”意指足夠強健地從反應混合物單離到有用的純度且配製成有效的治療劑的化合物。

本發明中使用的“患者”意指遭受外科的或侵入性的醫療程序的人或動物研究對象(在動物案例中較典型是哺乳動物)。該患者或研究對象可被認為需要降低外科的或侵入性的醫療程序所引起的感染的危險或預防該感染的方法。該患者或研究對象也可被認為需要手術期間之預防。

本發明中使用的“治療”意指提供治療介入於治癒或改善感染症。

本發明中使用的“預防”意指完全或幾乎完全地阻止(例如)在患者或研究對象易受感染或冒感染的危險時發生感染。預防也可包括抑制，即阻止感染的發展。

本發明中使用的“降低危險”意指降低(例如)在患者或研究對象易受感染或冒感染的危險時發生感染的可能性或機率。

本發明中使用的“不飽和”指的是化合物具有至少一個的不飽和度(例如至少一個多重鍵)，且“不飽和”包括部份不飽和及完全不飽和的化合物。

本發明中使用的“有效劑量”指的是在被單一或被合併作為抗微生物藥投服時有效的本發明之化合物或其之組合物的劑量。例如有效劑量指的是給予接受的患者或研究對象的組成物、調合物或醫療器材中存在的化合物的劑量，該劑量足夠引起生物活性，例如抗感染活性，例如抗微生物活性、抗細菌活性、抗真菌活性、抗病毒活性、或抗寄生蟲活性。

“預防有效劑量”意指被投服以預防或降低外科的或

侵入性的醫療程序所引起的感染危險的本發明之化合物或化合物群的有效劑量。

應該理解的是"氫鍵接受體-氫鍵接受體-氫鍵給予體"及"氫鍵接受體-氫鍵接受體-氫鍵接受體"的表示法意指氫鍵接受體及給予體的相對定向，且不限制該基團被直接結合在一起，原因是吾人希望額外的原子或原子群可包括於前述的基團內。

在本說明書中，單數形式也包括複數形式，除非文章另外清楚地指示。除非另外定義，本發明中使用的所有科學及技術措詞具有和本領域之普通技術人員一般瞭解的相同的意義。在不一致的情形下本說明書會對照。本發明中使用的“哺乳動物”指的是人及非人患者。

本發明中使用的“治療有效劑量”指的是存在於接受者體內或身上的本發明之化合物或其之組合物的劑量足夠引起生物活性，例如抗微生物活性、抗真菌活性、抗病毒活性、抗寄生蟲活性、止腹瀉活性、和/或抗增生活性。化合物的組合物宜為增效組合物。增效作用(例如 Chou 及 Talalay, *Adv. Enzyme Regul.* vol. 22, pp.27-55 (1984)所描述者)出現在化合物被合併投服時的效應大於化合物被單獨投服作為單一藥劑時的累加效應時。一般來說增效效應在化合物的次最佳化濃度下被最明確地證實。增效效應可以用以下來表示：較低的細胞毒性、提高的抗增生效應和/或抗感染效應，或一些和個別組成分比較組合物的其他有益效應。

本發明中使用的“RNA 微螺旋體結合位點”指的是被式 III 之 RNA 微螺旋體佔據的核糖體大亞基的核糖官能位點。RNA 微螺旋體結合位點定義排出位點(E-site)的至少一部份或與排出位點重疊。

本發明中使用的“A 位點”指的是在參與肽鍵形成反應之前被胺醯基轉移核糖核酸分子佔據的核糖官能位點。

本發明中使用的“E 位點”指的是在參與肽鍵形成反應之後被脫醯轉移核糖核酸分子佔據的核糖官能位點。

本發明中使用的“P 位點”指的是在參與肽鍵形成反應時被肽基轉移核糖核酸分子佔據的核糖官能位點。

本發明中使用的“A 區”指的是在肽基轉移酶中心內的 A 位點部分，其中胺醯基轉移核糖核酸的胺基酸部分結合該 A 位點部分，或者利奈唑胺的噁唑烷酮環結合該 A 位點部分。

如本發明中使用及引用的核糖體或核糖體亞基，吾人認為"的一部分"或"的三維結構的一部分"意指由至少三種，較偏好至少三到十種，最偏好至少十種的核糖體或核糖體亞基的胺基酸殘基和/或核苷酸殘基形成的核糖體或核糖體亞基的三維結構的一部分(包括電荷分佈及親水性/疏水性)。形成該一部分的殘基可為(例如)(i)以(例如)核糖體核糖核酸或核糖體蛋白質的主要序列為基礎的相連殘基，(ii)形成核糖體或核糖體亞基的三維結構的相連部分的殘基，或(c)前者的結合。如本發明中使用及引用的 RNA 微螺旋體，吾人認為"的一部分"或"的三維結構的一

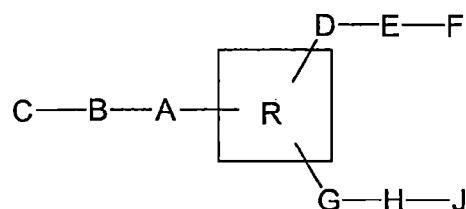
部分"意指由式 III 的一或多個核心殘基中的至少三個，較偏好至少三到十個原子形成的 RNA 微螺旋體的三維結構的一部分(包括電荷分佈及親水性/疏水性)。形成該一部分的原子可為(例如)(i)埋藏在 RNA 微螺旋體核心內的不受溶劑影響的原子，(ii)RNA 微螺旋體的易受溶劑影響的原子，或(iii)前者的結合。

本發明中使用的所有百分率及比率(除非另外指定)是以重量計。

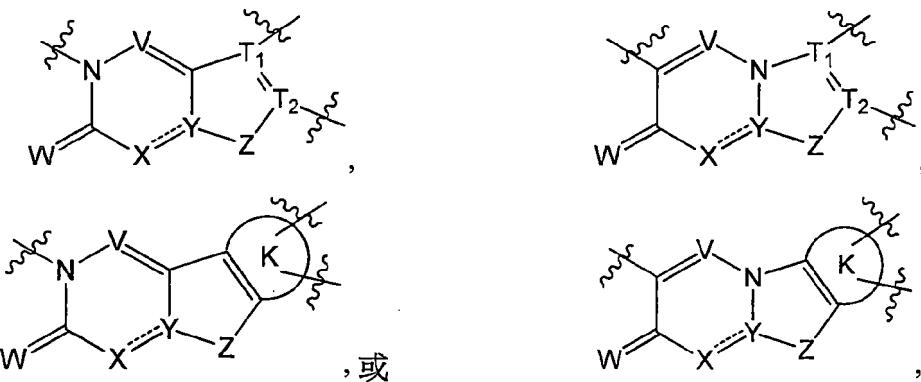
在整個發明說明中，組成物被描述成具有、包括、或含有專一的組成分，或者程序被描述成具有、包括、或含有專一的處理步驟，吾人希望本發明之組成物也實質地由或也由所描述的組成分組成，且本發明之程序也實質地由或也由所描述的處理步驟組成。再者應瞭解進行某些動作的步驟次序或順序是不重要的，只要保持本發明可實行即可。此外二或多個步驟或動作可被同時實行。

2. 本發明之化合物

本發明提供具有以下結構的化合物，或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



其中 R 為選自下列的化學部分：



其中 \textcircled{K} 代表耦合的 5 至 7 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環或雜環環系統，

其中 T^1 為碳原子或 N，約束條件為當 T^1 為 N 時 -D-E-F 不存在，

其中 T^2 為碳原子或 N，約束條件為當 T^2 為 N 時 -G-H-J 不存在，

其中 T^1 及 T^2 不同時為 N，

其中 V 獨立地選自 $-\text{CR}^{4a}-$ 或 $-\text{N}-$ ，

W 為 O、 NR^1 、 NOR^1 、或 S，另一個選擇是 W=選自連結同一碳原子的 HO- 和 H- 的結合或連結同一碳原子的 $(\text{C}_{1-8}\text{烷基})\text{O}-$ 和 H- 的結合；

$X \text{---} Y$ 代表單鍵或雙鍵，約束條件為當 $X \text{---} Y$ 為單鍵時 X 選自 O、 NR^2 、和 S(O)_n 且 Y 為 C-R^3 ，及當 $X \text{---} Y$ 為雙鍵時 X 為 N 且 Y 為碳原子，

Z 選自 O、 NR^4 、 S(O)_n 、或 NH，

R^1 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

R^2 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

R^3 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

R^4 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

R^{4a} 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

n 為 0, 1, 或 2。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 \boxed{R} 進一步含有氫鍵給予體部分或額外的氫鍵接受體部分。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 \boxed{R} 為含有至少二個氫鍵接受體部分和至少一個氫鍵給予體部分的化學部分。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中氫鍵接受體部分和氫鍵給予體部分是氫鍵接受體-氫鍵接受體-氫鍵給予體定向。前面使用的"定向"不表示氫鍵給予體部分或氫鍵接受體部分必須直接結合在一起，原因是在氫鍵給予體部分或氫鍵接受體部分之間可以有其他的介於中間的原子或原子群。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中氫鍵接受體部分是在彼此的 5\AA 以內及氫鍵給予體部分是在氫鍵接受體部分的 5\AA 以內。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中氫鍵接受體部分是在彼此的 3\AA 以內及氫鍵給予體部分是在氫鍵接受體部分的 3\AA 以內。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中氫鍵接受體部分包含於環結構內，其中該環結構是單環結構或稠合的多環結構。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 \boxed{R} 是含有至少三個氫鍵接受體部分的化學部分。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中氫鍵接受體部分是氫鍵接受體-氫鍵接受體-氫鍵接受體定向。前面使用的"定向"不表示氫鍵給予體部分或氫鍵接受體部分必須直接結合在一起，原因是在氫鍵接受體部分之間可以有其他的介於中間的原子或原子群。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中每個氫鍵接受體部分是在至少一個其他的氫鍵接受體部分的大約 5\AA 以內。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中每個氫鍵接受體部分是在至少一個其他的氫鍵接受體部分的大約 3\AA 以內。

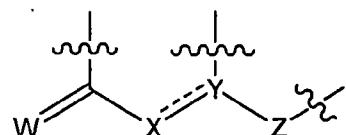
在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中氫鍵接受體部分中的至少二個包含於環結構內，其中前述環結構是單環

結構或稠合的多環結構。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中該氫鍵接受體部分獨立地選自下列所組成群中：羰基、硫羰基、亞胺基、經烷基取代的亞胺基、亞礦基、礦基、肟基、經烷基取代的肟基、腙基、經一烷基或二烷基取代的腙基、氧醚基(-O-)、硫化物(也稱為硫醚基(-S-))、羥基、烷氧基、氨基、經一烷基或二烷基取代的氨基、和硝基。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中前述氫鍵給予體部分選自下列所組成群中：羥基、硫醇基、氨基、和經單取代的氨基。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 \boxed{R} 含有結構部分



其中 W 為 O 、 NR^1 、 NOR^1 、或 S ，另一個選擇是 $W=$ 選自連結同一碳原子的 $HO-$ 和 $H-$ 的結合或連結同一碳原子的(C_{1-8} 烷基) $O-$ 和 $H-$ 的結合；

$X \text{---} Y$ 代表單鍵或雙鍵，約束條件為當 $X \text{---} Y$ 為單鍵時 X 選自 O 、 NR^2 、和 $S(O)_n$ 且 Y 為 $C-R^3$ ，及當 $X \text{---} Y$ 為雙鍵時 X 為 N 且 Y 為碳原子，

Z 選自 O 、 NR^4 、或 $S(O)_n$ ，

R^1 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

R^2 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

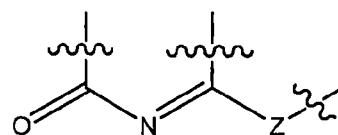
R^3 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

R^4 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

和 n 為 0, 1, 或 2。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 W 為 O、 NR^1 、 NOR^1 、或 S。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 \boxed{R} 含有結構部分

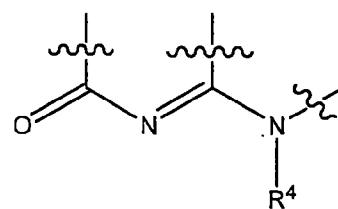


其中 Z 選自 O、 NR^4 、或 $S(O)_n$ ；

R^4 選自氫和 C_{1-6} 烷基，

和 n 為 0, 1, 和 2。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 \boxed{R} 含有結構部分



其中 R^4 選自 H 和 C_{1-6} 烷基。

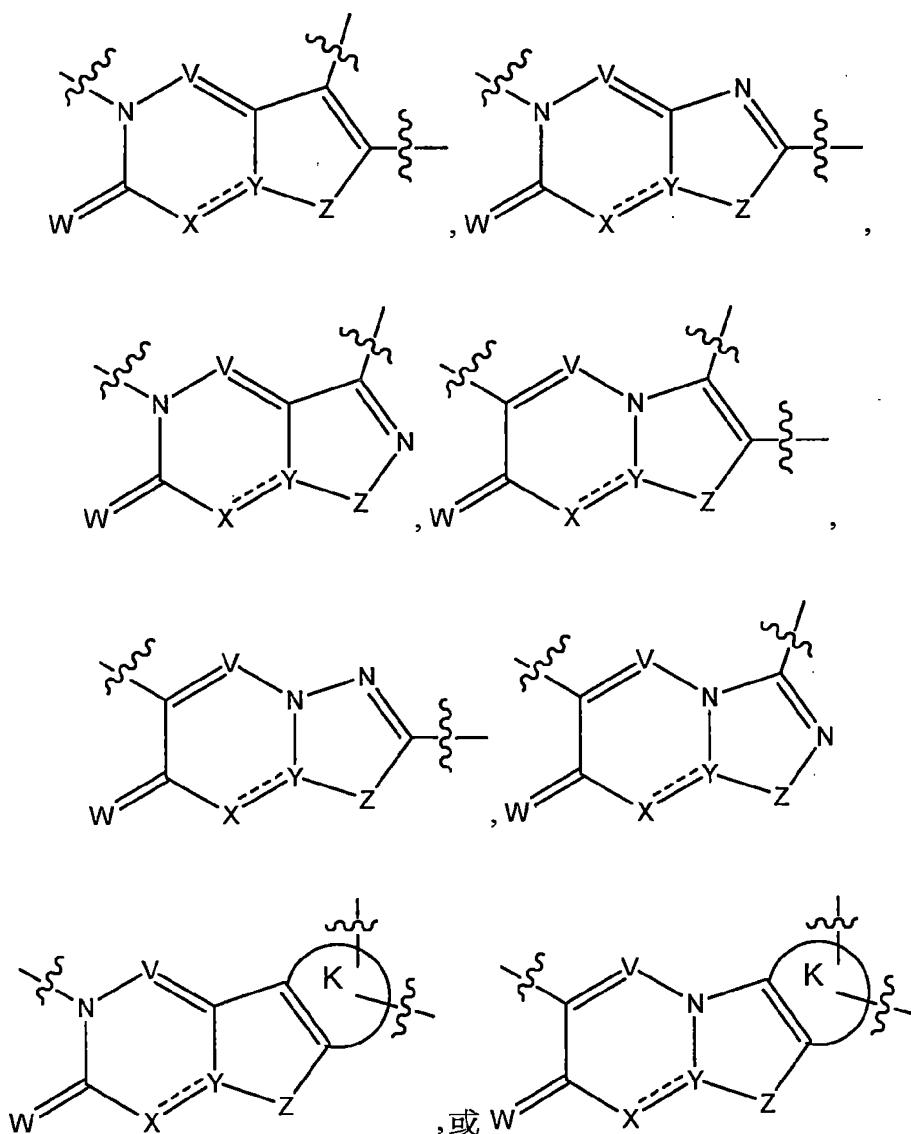
在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可

接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 R⁴ 為氫。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 R 含有一個吡咯並胞嘧啶或其衍生物。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 R⁴ 為氫。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 R 含有結構部分



其中 \textcircled{K} 代表稠合的 5 至 7 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環或雜環環系統，

其中 V 獨立地選自 $-\text{CR}^4\text{a}-$ 或 $-\text{N}-$ ，

W 為 O、 NR^1 、 NOR^1 、或 S，另一個選擇是 W=選自連結同一碳原子的 HO- 和 H- 的結合或連結同一碳原子的 (C_{1-8} 烷基)O- 和 H- 的結合；

$X \text{---} Y$ 代表單鍵或雙鍵，約束條件為當 $X \text{---} Y$ 為單鍵時 X 選自 O、 NR^2 、和 S(O)_n 且 Y 為 C-R^3 ，及當 $X \text{---} Y$ 為雙鍵時 X 為 N 且 Y 為碳原子，

Z 選自 O、 NR^4 、 S(O)_n 、或 NH，

R^1 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

R^2 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

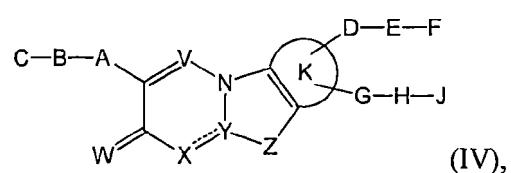
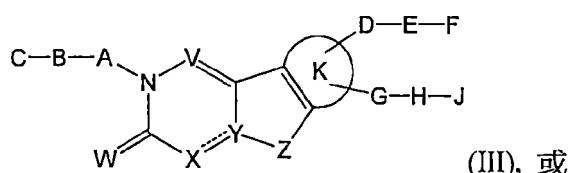
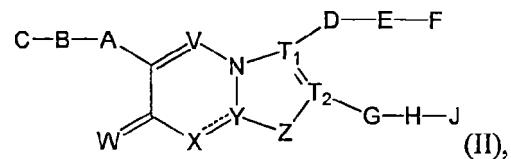
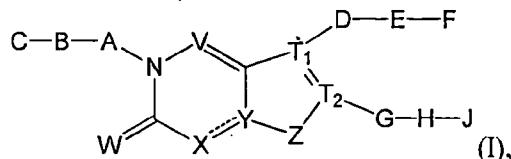
R^3 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

R^4 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

$\text{R}^{4\text{a}}$ 選自 H 和 C_{1-8} 烷基，

n 為 0，1，或 2。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式的化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



其中 \textcircled{K} 代表稠合的 5 至 7 元飽和的，不飽和的或芳族

的碳環或雜環環系統，

其中 T^1 為碳原子或 N，約束條件為當 T^1 為 N 時 -D-E-F 不存在，

其中 T^2 為碳原子或 N，約束條件為當 T^2 為 N 時 -G-H-J 不存在，

其中 T^1 及 T^2 不同時為 N，

其中 V 獨立地選自 -CR^{4a}- 或 -N-，

W 為 O、NR¹、NOR¹、或 S，另一個選擇是 W=選自連結同一碳原子的 HO- 和 H- 的結合或連結同一碳原子的 (C₁₋₈ 烷基)O- 和 H- 的結合；

X —— Y 代表單鍵或雙鍵，約束條件為當 X —— Y 為單鍵時 X 選自 O、NR²、和 S(O)_n 且 Y 為 C-R³，及當 X —— Y 為雙鍵時 X 為 N 且 Y 為碳原子，

Z 選自 O、NR⁴、S(O)_n、或 NH，

R¹ 選自 H 和 C₁₋₈ 烷基，

R² 選自 H 和 C₁₋₈ 烷基，

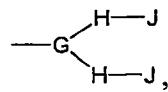
R³ 選自 H 和 C₁₋₈ 烷基，

R⁴ 選自 H 和 C₁₋₈ 烷基，

R^{4a} 選自 H 和 C₁₋₈ 烷基，

n 為 0，1，或 2，

另一個選擇是 -G-H-J 選自



其中每個 H 和 J 被獨立地選擇，

C-B-A-，-D-E-F 及 -G-H-J 為化學部分，其中 A，D 和

G 獨立地選自下列所組成的群組：

(a)單鍵，(b)-(C₁₋₈ 烷基)-，(c)-(C₂₋₈ 烯基)-，(d)-(C₂₋₈ 炔基)-，其中

i)在前面(b)到(d)的任一者中的 0 到 4 個碳原子任意地被選自下列所組成的群組的部分替代：-O-

、 S(O)_P 、 -NR⁶- 、 -(C=O)- 、 -S(O)_PNR⁶- 、 -NR⁶S(O)_P- 和 -NR⁶S(O)_PNR⁶- ，

ii)前面(b)到(d)的任一者任意地經一或多個 R⁵ 基團取代，及

iii)前面(b)到(d)的任一者任意地經-(C₁₋₈ 烷基)-R⁵ 基團取代；

(e)-O-，(f)-NR⁶-，(g)-S(O)_P-，(h)-C(O)-，(i)-C(O)O-，(j)-OC(O)-，(k)-OC(O)O-，(l)-C(O)NR⁶-，(m)-NR⁶CO-，(n)-NR⁶C(O)NR⁶-，(o)-C(=NR⁶)-，(p)-C(=NR⁶)O-，(q)-OC(=NR⁶)-，(r)-C(=NR⁶)NR⁶-，(s)-NR⁶C(=NR⁶)-，(t)-C(=S)-，(u)-C(=S)NR⁶-，(v)-NR⁶C(=S)-，(w)-C(O)S-，(x)-SC(O)-，(y)-OC(=S)-，(z)-C(=S)O-，(aa)-NR⁶(CNR⁶)NR⁶-，(bb)-CR⁶R⁶C(O)-，(cc)-C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_t-，(dd)含有一或多個選自
氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，(ee)3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環，及 (ff)-(CR⁶R⁶)_t-，

其中(dd)或(ee)經一或多個 R⁵ 基團任意地取代；

B，E 及 H 獨立地選自下列所組成的群組：

- (a) 單鍵，
- (b) 含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，
- (c) 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環，
其中 (b) 或 (c) 經一或多個 R^5 基團任意地取代；
- (d)-(C₁₋₈ 烷基)-，(e)-(C₂₋₈ 烯基)-，(f)-(C₂₋₈ 炔基)-，
其中
- (i) 在前面 (d) 到 (f) 的任一者中的 0 到 4 個碳原子
任意地被選自下列所組成的群組的部分替代：
 $-O-$ 、 $-S(O)_P-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-C(=NR^6)-$ 、
 $-S(O)_P NR^6-$ 、 $-NR^6 S(O)_P-$ 和 $-NR^6 S(O)_P NR^6-$ ，
- (ii) 前面 (d) 到 (f) 的任一者任意地經一或多個 R^5 基
團取代，及
- (iii) 前面 (d) 到 (f) 的任一者任意地經 -(C₁₋₈ 烷基)-
 R^5 基團取代；及
- (g)-(CR⁶R⁶)_t-，
C，F 及 J 獨立地選自下列所組成的群組：
- (a) 氢，(c) F，(d) Cl，(e) Br，(f) I，(g)-CF₃，(h)-CN，
(i)-N₃，(j)-NO₂，(k)-NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸，(l)-OR⁸，
(m)-S(O)_P(CR⁶R⁶)_tR⁸，(n)-C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸，
(o)-OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸，(p)-SC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸，
(q)-C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁸，(r)-NR⁶C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸，
(s)-C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸，(t)-C(=NR⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁸，
(u)-C(=NNR⁶R⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁸，

(v)-C(=NNR⁶C(O)R⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁸，
 (w)-C(=NOR⁸)(CR⁶R⁶)_tR⁸， (x)-NR⁶C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁸，
 (y)-OC(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸，
 (z)-NR⁶C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸，
 (aa)-NR⁶S(O)_P(CR⁶R⁶)_tR⁸， (bb)-
 S(O)_PNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸， (cc)-NR⁶S(O)_PNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸，
 (dd)-NR⁶R⁸， (ee)-NR⁶(CR⁶R⁶)R⁸， (ff)-OH， (gg)-
 NR⁸R⁸， (hh)-OCH₃， (ii)-S(O)_PR⁸， (jj)-NC(O)R⁸，
 (kk)-NR⁶C(NR⁶)NR⁶R⁸， (ll)C₁₋₈烷基， (mm)C₂₋₈烯
 基， (nn)C₂₋₈炔基， (oo)含有一或多個選自氮， 氧和
 硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的， 不飽和的或芳族的
 雜環， (pp)3 至 14 元飽和的， 不飽和的或芳族的碳
 環， (qq)-(CR⁶R⁶)_tNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸， (rr)-
 N[(CR⁶R⁶)_tR⁸][C=O(CR⁶R⁶)_tR⁸]，
 (ss)-(CR⁶R⁶)_tN[(CR⁶R⁶)_tR⁸][(CR⁶R⁶)_tR⁸]，
 (tt)-(CR⁶R⁶)_tNR⁶(C=O)(CR⁶R⁶)_tR⁸， (uu)-鹵烷基，
 (vv)-C(O)(CR⁶)[(CR⁶R⁶)_tR⁸]R⁸，
 (ww)-(CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁸R⁸，
 (xx)-(CR⁶R⁶)_tC(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁸，
 (yy)-NR⁶C(O)CR⁸R⁸R⁸， (zz)-N[(CR⁶R⁶)_tR⁸]C(O)R⁸，
 及 (aaa)-S(O)_PNR⁸R⁸；
 其中 (ll) 到 (pp) 經一或多個 R⁷ 基團任意地取代；
 R⁵ 選自： (a) 氢， (b) F， (c) Cl， (d) Br， (e) I， (f) -CF₃，
 (g) -CN， (h) -N₃， (i) -NO₂， (j) -NR⁶R⁶， (k) -OR⁸， (l) -

$\text{NR}^6(\text{CNR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$, (m)- C_{1-8} 烷基, (n)- C_{1-8} 烯基, (o)- C_{1-8} 炔基, (p)-(C₁₋₈ 烷基)-(含有一或多個選自氮, 氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的, 不飽和的或芳族的雜環), (q)-(C₁₋₈ 烷基)-(3 至 14 元飽和的, 不飽和的或芳族的碳環), (r)-鹵烷基, (s)- SR^6 , (t)-含有一或多個選自氮, 氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的, 不飽和的或芳族的雜環, 及 (u)-3 至 14 元飽和的, 不飽和的或芳族的碳環;

另一個選擇是二個 R^5 基團一起形成一碳環,

其中(m)到(r)及(t)到(u)經一或多個 R^8 任意地取代;

R^6 選自: (a)氫, (b)- C_{1-8} 烷基或另一個選擇是二個 R^6 基團一起形成一碳環, (c)-鹵烷基, (d)-含有一或多個選自氮, 氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的, 不飽和的或芳族的雜環, 及 (e)-3 至 14 元飽和的, 不飽和的或芳族的碳環;

其中(b)到(e)經一或多個 R^8 任意地取代;

R^7 選自: (a)氫, (b) F , (c) Cl , (d) Br , (e) I , (f)- CF_3 , (g)- CN , (h)- N_3 , (i)- NO_2 , (j)- NR^6R^6 , (k)- OR^6 , (l)- $\text{NR}^6(\text{CNR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$, (m)- C_{1-8} 烷基, (n)- C_{1-8} 烯基, (o)- C_{1-8} 炔基, (p)-(C₁₋₈ 烷基)-(含有一或多個選自氮, 氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的, 不飽和的或芳族的雜環), (q)-(C₁₋₈ 烷基)-(3 至 14 元飽和的, 不飽和的或芳族的碳環), (r)-鹵烷基, (s)- NR^6R^8 , (t)- OR^8 , (u)- $(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{NR}^6\text{R}^8$, (v)- $\text{CR}^6\text{R}^8\text{R}^8$, (w)- SR^6 , (x)-含有一或多個選自氮, 氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的, 不飽和的或芳族的雜環,

(y)-3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環，(z)-(CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁸R⁸，(aa)-S(O)_PR⁸，(bb)-NR⁶C(O)NR⁶R⁶，(cc)-NR⁶C(O)R⁶，及(dd)-C(=NR⁶)NR⁶R⁶；

其中(m)到(q)及(x)到(y)經一或多個 R⁹任意地取代；

R⁸選自：(a)氫，(b)F，(c)Cl，(d)Br，(e)I，(f)-CF₃，(g)-CN，(h)-N₃，(i)-NO₂，(j)-NR⁶R⁹，(k)-OR⁹，(l)-NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶，(m)-C₁₋₈烷基，(n)-C₁₋₈烯基，(o)-C₁₋₈炔基，(p)-(C₁₋₈烷基)-(含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環)，(q)-(C₁₋₈烷基)-(3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環)，(r)-含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，(s)-3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環，(t)-鹵烷基，(u)-C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹，(v)-SR⁶，(w)-OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹，(x)-NR⁶C(O)NR⁶R⁹，(y)-NR⁶C(O)R⁹，(z)-NR⁶(CNR⁹)(NR⁶R⁶)，(aa)-ONR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶，(bb)-C(=NR⁹)NR⁶R⁶，(cc)-S(O)_PR⁹，(dd)-(CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁶R⁹，(ee)-(CR⁶R⁶)_tOR⁹，及(ff)-(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁹；

其中(m)到(s)經一或多個 R⁹任意地取代；

R⁹選自：(a)氫，(b)F，(c)Cl，(d)Br，(e)I，(f)-CF₃，(g)-CN，(h)-N₃，(i)-NO₂，(j)-NR⁶R¹⁰，(k)-OR⁶，(l)-NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶，(m)-C(O)(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶，(n)-C₁₋₈烷基，(o)-C₁₋₈烯基，(p)-C₁₋₈炔基，(q)-含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，(r)-3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳

環，(s)-鹵烷基，(t)-(CR⁶R⁶)_tOR⁶，(u)-O(CR⁶R⁶)_tNR⁶R¹⁰，(v)-C(O)R⁶，(w)-SR⁶，(x)-C(O)OR¹⁰，(y)-S(O)_pR⁶，(z)-(C₁₋₈ 烷基)-(含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環)，(aa)-(C₁₋₈ 烷基)-(3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環)，(bb)-O(CR⁶R⁶)_tOR⁶，(cc)-C(=NR⁶)NR⁶R⁶，(dd)-ONR⁶R⁶，(ee)-NR⁶C(O)NR⁶R⁶，(ff)-O(CR⁶R⁶)_tOR⁶，(gg)-NR⁶C(O)R⁶，及(hh)-(CR⁶R⁶)_tNR⁶R¹⁰；

其中(n)到(r)及(z)到(aa)經一或多個 R¹⁰ 任意地取代； R¹⁰ 選自：(a)氫，(b)F，(c)Cl，(d)Br，(e)I，(f)-CF₃，(g)-CN，(h)-N₃，(i)-NO₂，(j)-NR⁶R⁶，(k)-OR⁶，(l)-NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶，(m)-C(O)(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶，(n)-C₁₋₈ 烷基，(o)-C₁₋₈ 烯基，(p)-C₁₋₈ 炔基，(q)-含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，(r)-3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環，(s)-鹵烷基，(t)-(CR⁶R⁶)_tOR⁶，(u)-O(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶，(v)-C(O)R⁶，(w)-SR⁶，(x)-C(O)OR⁶，(y)-S(O)_pR⁶，(z)-(C₁₋₈ 烷基)-(含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環)，(aa)-(C₁₋₈ 烷基)-(3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環)，(bb)-O(CR⁶R⁶)_tOR⁶，(cc)-C(=NR⁶)NR⁶R⁶，(dd)-ONR⁶R⁶，(ee)-NR⁶C(O)NR⁶R⁶，(ff)-O(CR⁶R⁶)_tOR⁶，(gg)-NR⁶C(O)R⁶，及(hh)-(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶；

任意地，其中-D-E-F 基團或-G-H-J 基團任一者不存

在，但是-D-E-F 及-G-H-J 二者不同時不存在；

p 為 0，1 或 2，及

t 為 0，1，2 或 3。

在一些體系中本發明係關於式 I，II，III，IV，Ia，IIa，IIIa，IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 A 為：

(a)含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，

(b)3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環，或

(c)單鍵，

其中(a)或(b)經一或多個 R⁵ 基團任意地取代。

在一些體系中本發明係關於式 I，II，III，IV，Ia，IIa，IIIa，IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 B 為(a)-(C₁₋₈ 烷基)-，(b)-(C₂₋₈ 烯基)-，(c)-(C₂₋₈ 炔基)-，或(d)單鍵，其中

i)在前面(a)到(c)的任一者中的 0 到 4 個碳原子任意地被選自下列的部分替代：-O-、-S(O)_P-、-NR⁶-、-(C=O)-、-C(=NR⁶)-、-S(O)_PNR⁶-、和-NR⁶S(O)_PNR⁶-，

ii)前面(a)到(c)的任一者任意地經一或多個 R⁵ 基團取代，及 / 或

iii)前面(a)到(c)的任一者任意地經-(C₁₋₈ 烷基)-R⁵ 基團取代。

在一些體系中本發明係關於式 I，II，III，IV，Ia，

IIa, IIIa, IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 C 為 (a)NH₂，(b)-NHC(=NH)NH₂，或(c)氫。

本發明係關於式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa 之化合物的藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥。

在一些體系中本發明係關於式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa 之化合物，或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 A 為

a)含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 4 至 7 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，

b)4 至 7 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環，或

c)單鍵，

其中(a)或(b)經一或多個 R⁵基團任意地取代。

在一些體系中本發明係關於式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 A 為氮雜環庚烷基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、苯基、吡啶基、環己烯基、環己二烯基、二氫吡啶基、呋喃基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、吖丁啶基、吡咯烷基、哌啶基、或哌啶基(piperidinyl)；

其中 A 任意地經一或多個 R⁵基團取代。

或者，本發明係關於式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異

構物，或前藥，其中 A 為單鍵。

在一些體系中本發明係關於式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 B 為-(C₁₋₈烷基)-，其中

i) 0 到 4 個碳原子任意地經選自下列的部分替代：-O-、-S(O)_P-、-NR⁶-、-(C=O)-、-S(O)_PNR⁶-、或-NR⁶S(O)_PNR⁶-，

ii)(a)B 任意地經一或多個 R⁵基團取代，及/或

iii)B 任意地經-(C₁₋₈烷基)-R⁵基團取代。

或者，本發明係關於式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 B 為單鍵。

在一些體系中本發明係關於式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 C 為-NHC(=NH)NH₂。

在一些體系中本發明係關於式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中-D-E-F 基團代表氫。

在一些體系中本發明係關於式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 G 為

(a)含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，

(b)3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環，或

(c) 單鍵，

其中(a)或(b)經一或多個 R⁵基團任意地取代。

在一些體系中本發明係關於式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 G 為

a)含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 4 至 7 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，

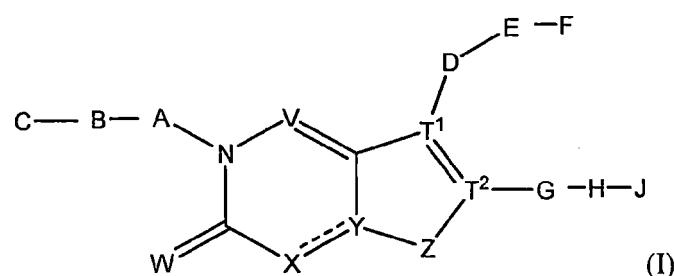
b)4 至 7 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環，或

c) 單鍵，

其中(a)或(b)經一或多個 R⁵基團任意地取代。

在一些體系中本發明係關於式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 G 為氮雜環庚烷基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、苯基、吡啶基、環己烯基、環己二烯基、二氫吡啶基、呋喃基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、吖丁啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶基(piperidenyl)、或單鍵。

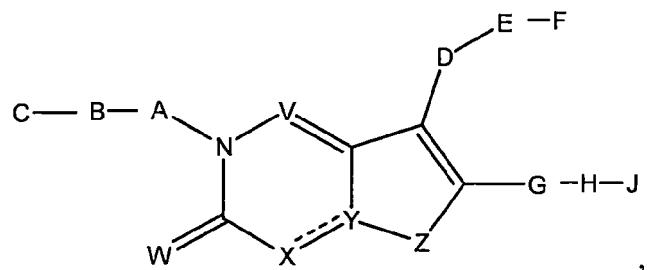
在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



其中 C-B-A-, -D-E-F, -G-H-J, W, X, Y, Z, V, T¹,

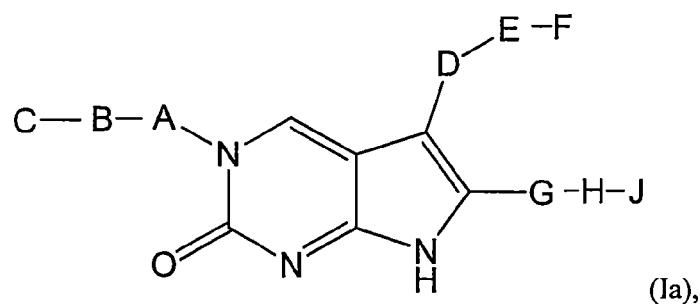
及 T^2 如前面所定義者。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



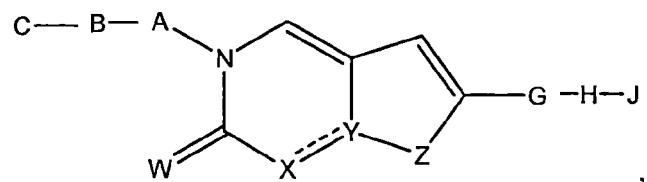
其中 $C-B-A-$ ， $-D-E-F$ ， $-G-H-J$ ， W ， X ， Y ， Z ，及 V 如前面所定義者。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



其中 $C-B-A-$ ， $-D-E-F$ ，及 $-G-H-J$ 如前面所定義者。

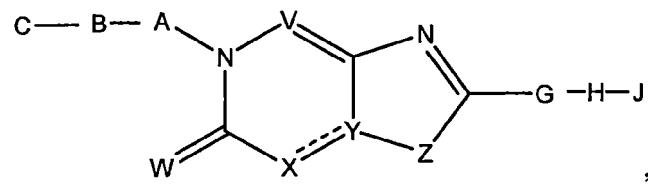
在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



其中 $C-B-A-$ ， $-G-H-J$ ， W ， X ， Y ，及 Z 如前面所定義者。

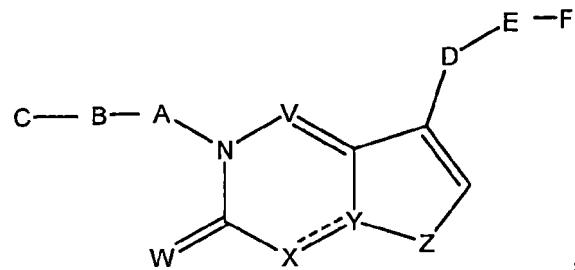
在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或

其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



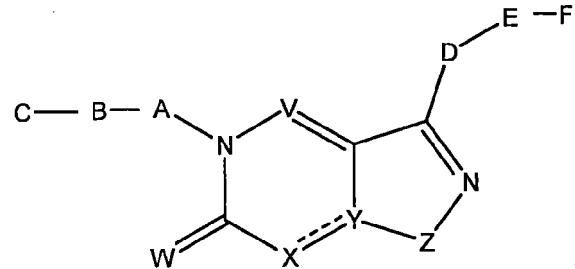
其中 C-B-A-，-G-H-J，W，X，Y，Z，及 V 如前面式 I 所定義者。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



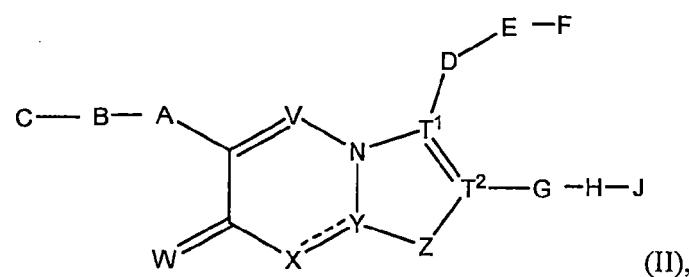
其中 C-B-A-，-D-E-F，W，X，Y，Z，及 V 如前面式 I 所定義者。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



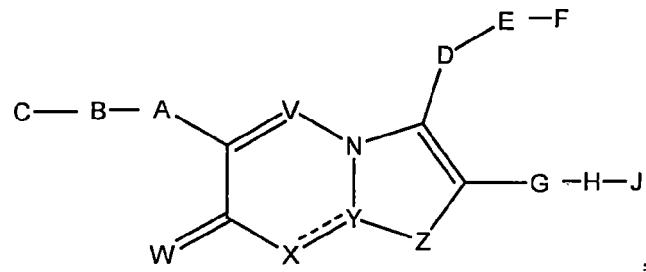
其中 C-B-A-，-D-E-F，-G-H-J，W，X，Y，Z，及 V 如前面式 I 所定義者。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



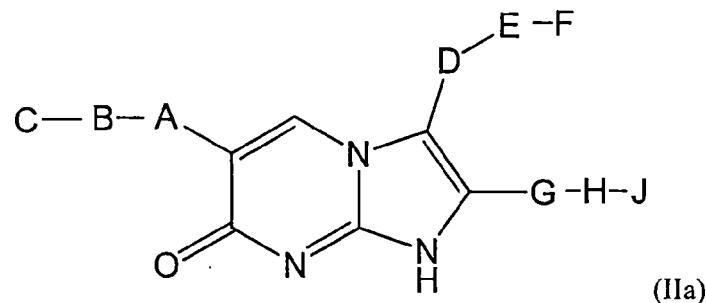
其中 $C-B-A-$ ， $-D-E-F$ ， $-G-H-J$ ， W ， X ， Y ， Z ， V ， T^1 ，及 T^2 如前面式 II 所定義者。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



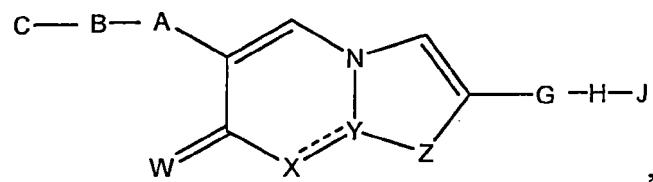
其中 $C-B-A-$ ， $-D-E-F$ ， $-G-H-J$ ， W ， X ， Y ， Z ，及 V 如前面式 II 所定義者。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



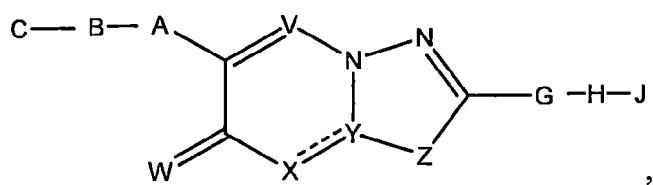
其中 $C-B-A-$ ， $-D-E-F$ ，及 $-G-H-J$ 如前面所定義者。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



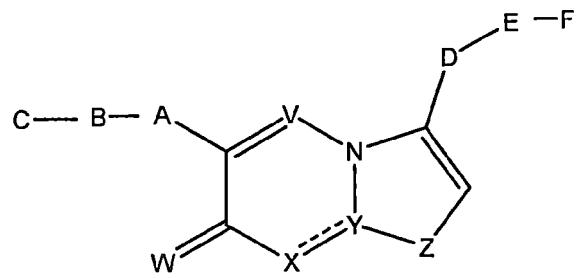
其中 C-B-A-，-G-H-J，W，X，Y，及 Z 如式 II 所定義者。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



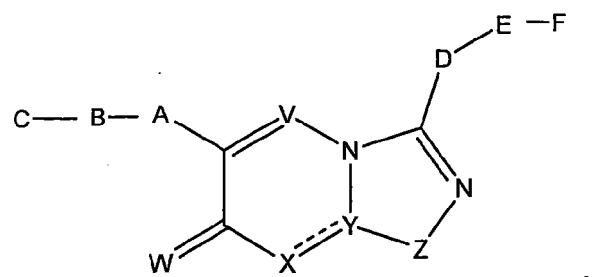
其中 C-B-A-，-G-H-J，W，X，Y，Z，及 V 如式 II 所定義者。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



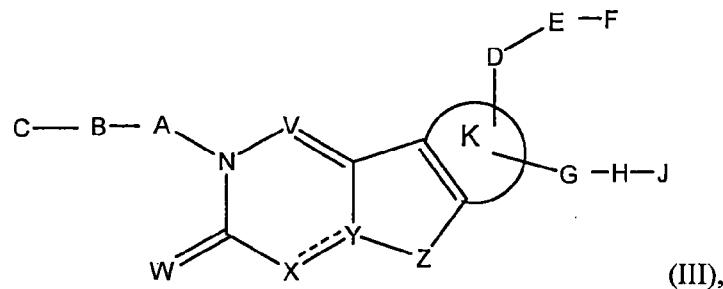
其中 C-B-A-，-D-E-F，W，X，Y，Z，及 V 如式 II 所定義者。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



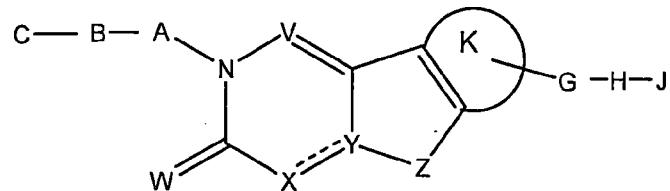
其中 C-B-A-，-D-E-F，W，X，Y，Z，及 V 如式 II 所定義者。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



其中 C-B-A-，-D-E-F，-G-H-J，W，X，Y，Z，V，及 K 如式 III 所定義者。

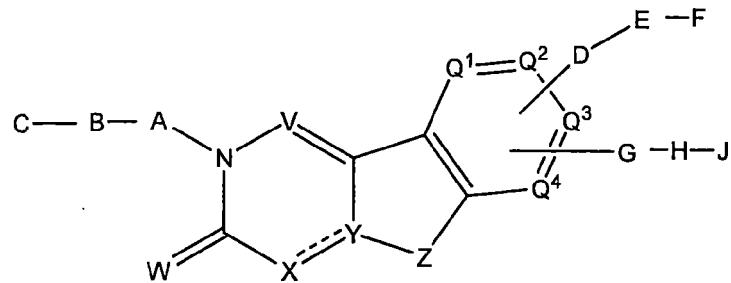
在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



其中 C-B-A-，-G-H-J，W，X，Y，Z，V，及 K 如式 III 所定義者。

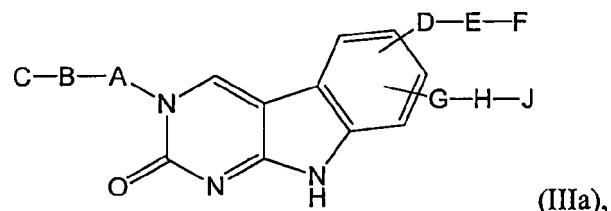
在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 \textcircled{K} 代表稠合的 6 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環或雜環環系統。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



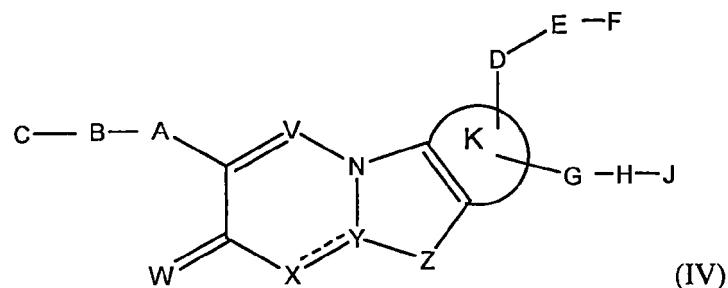
其中 C-B-A-， -D-E-F， -G-H-J， W， X， Y， Z， V， 及 K 如式 III 中所定義者；且 Q¹， Q²， Q³， 及 Q⁴ 獨立地選自氮原子、碳原子、或 CH，其中-D-E-F 及 -G-H-J(當存在時)各別連接到碳原子。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



其中 C-B-A-， -D-E-F， 及 -G-H-J 如式 III 中所定義者。

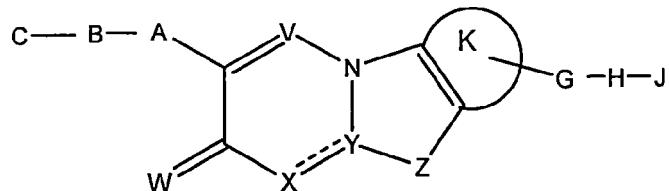
在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



其中 C-B-A-， -D-E-F， -G-H-J， W， X， Y， Z， V， 及 K

如式 IV 中所定義者。

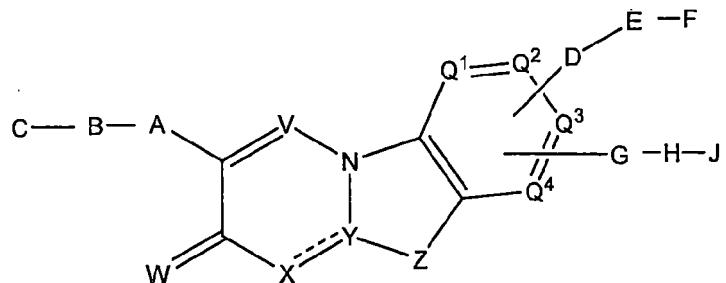
在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



其中 C-B-A-，-G-H-J，W，X，Y，Z，V，及 K 如式 IV 中所定義者。

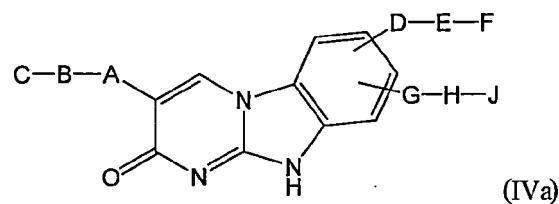
在一些體系中本發明係關於式 IV 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 \textcircled{K} 代表稠合的 6 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環或雜環環系統。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



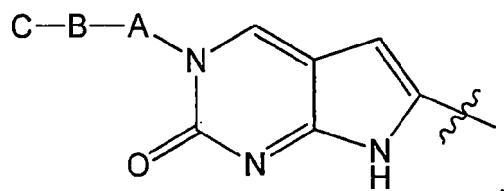
其中 C-B-A-，-D-E-F，-G-H-J，W，X，Y，Z，V，及 K 如式 IV 中所定義者；且 Q^1 ， Q^2 ， Q^3 ，及 Q^4 獨立地選自氮原子、碳原子、或 CH，其中 -D-E-F 及 -G-H-J(當存在時)各別連接到碳原子。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



其中 C-B-A-，-D-E-F，及-G-H-J 如式 IV 中所定義者。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



其中 A 為

- (a)含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，
- (b)3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環，或
- (c)單鍵，

其中(a)或(b)經一或多個 R^5 基團任意地取代；

B 為 (a)-(C₁₋₈ 烷基)-，(b)-(C₂₋₈ 烯基)-，(c)-(C₂₋₈ 炔基)-，或(d)單鍵，其中

i)在前面(a)到(c)的任一者中的 0 到 4 個碳原子任意地被選自下列的部分替代：-O-、-S(O)_p-、-NR⁶-、-(C=O)-、-C(=NR⁶)-、-S(O)_pNR⁶-、和-NR⁶S(O)_pNR⁶-，

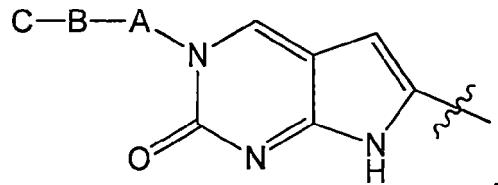
ii)前面(a)到(c)的任一者任意地經一或多個 R^5 基團取代，及/或

iii)前面(a)到(c)的任一者任意地經-(C₁₋₈ 烷基)-R⁵

基團取代，及

C 選自(a)NH₂，(b)-NHC(=NH)NH₂，和(c)氫。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物：



其中 A 為氮雜環庚烷基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、苯基、吡啶基、環己烯基、環己二烯基、二氫吡啶基、呋喃基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、吖丁啶基、吡咯烷基、哌啶基、或哌啶基(piperidinyl)，其中 A 任意地經一或多個 R⁵ 基團取代；

或 A 為單鍵；

B 為(a)-(C₁₋₈ 烷基)-，其中

i)在前面(a)中的 0 到 4 個碳原子任意地被選自下列的部分替代：-O-、-S(O)_P-、-NR⁶-、-(C=O)-、-S(O)_PNR⁶-、和-NR⁶S(O)_PNR⁶-，

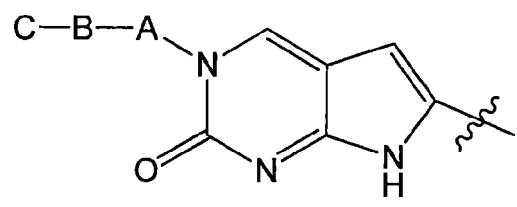
ii)前面(a)任意地經一或多個 R⁵ 基團取代，及/或

iii)前面(a)任意地經-(C₁₋₈ 烷基)-R⁵ 基團取代；

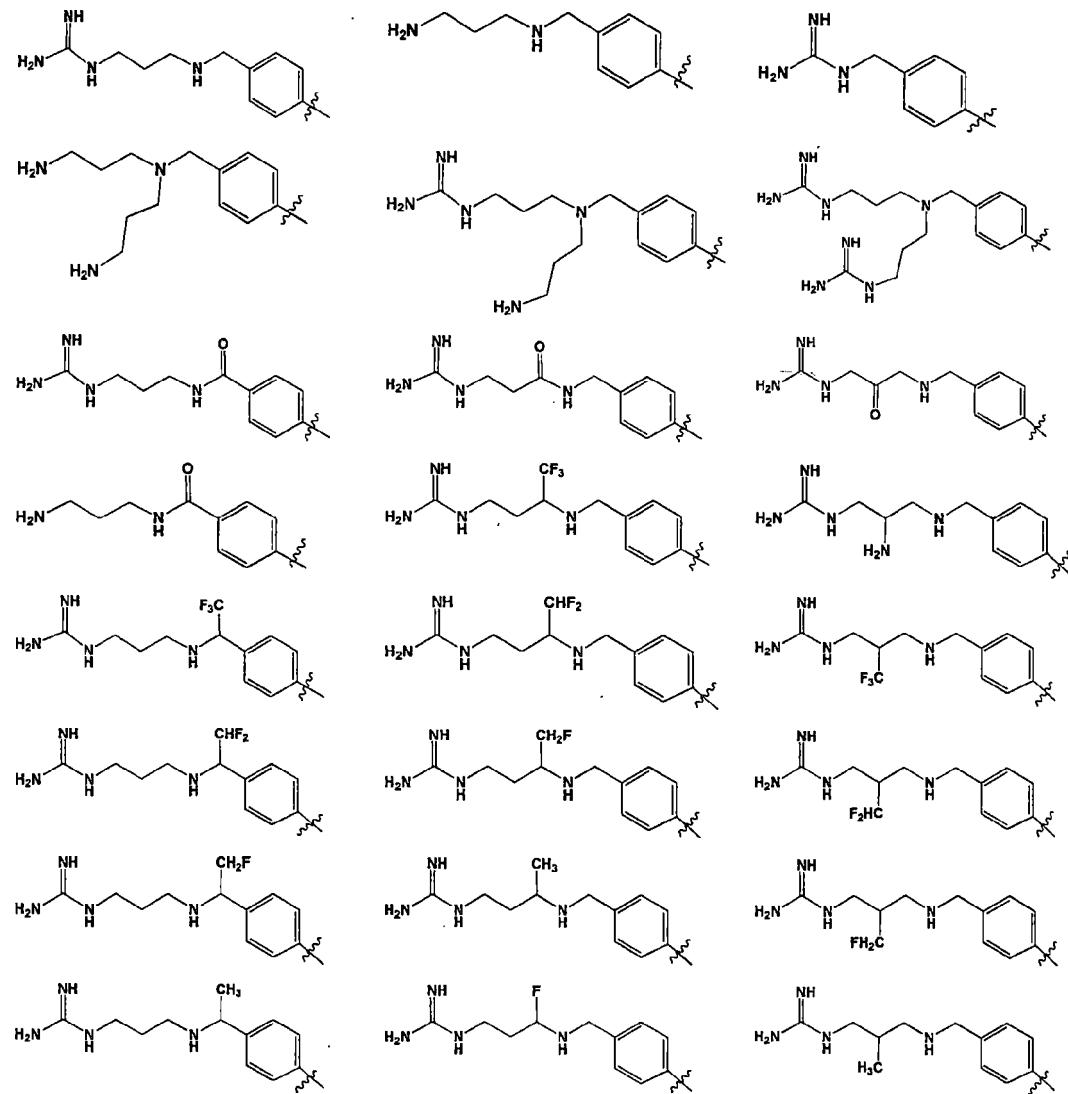
或 B 為單鍵；

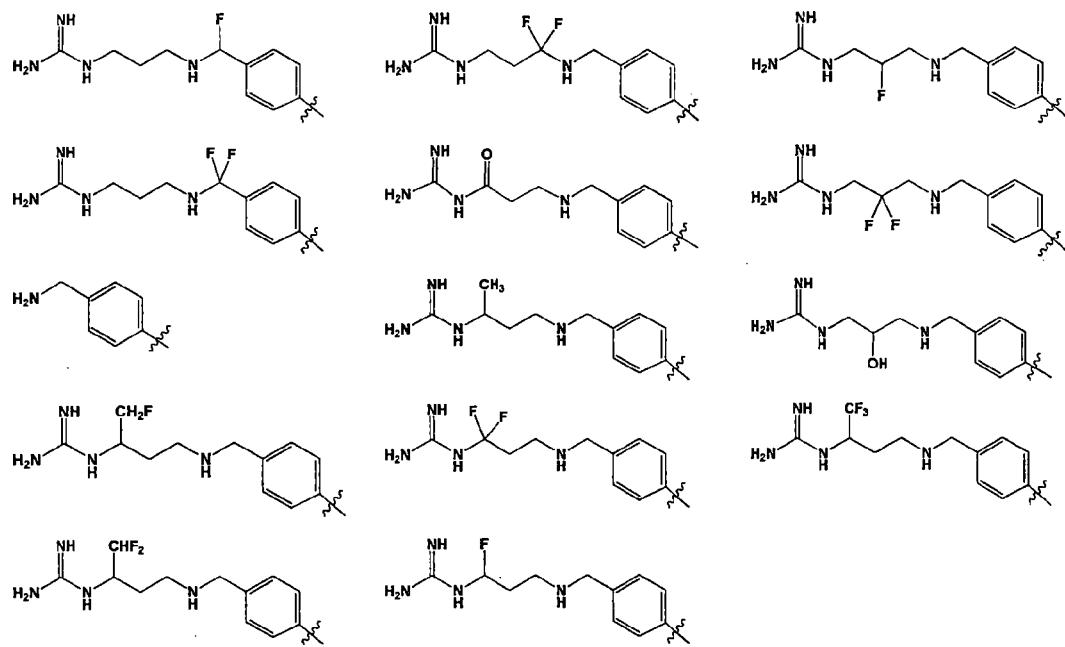
C 為(a)NH₂，(b)-NHC(=NH)NH₂，或(c)氫。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：

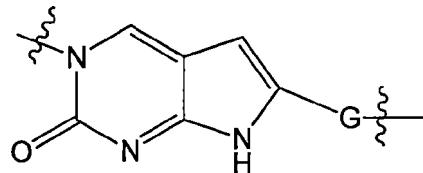


其中 C-B-A 選自：氫、





在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



其中 G 為

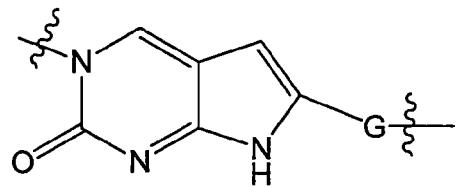
(a)含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，

(b)3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環，或

(c)單鍵，

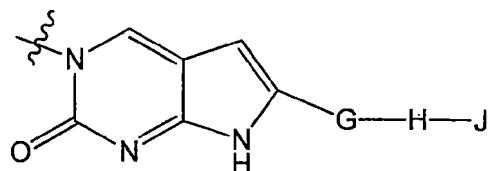
其中(a)或(b)經一或多個 R⁵ 基團任意地取代。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：

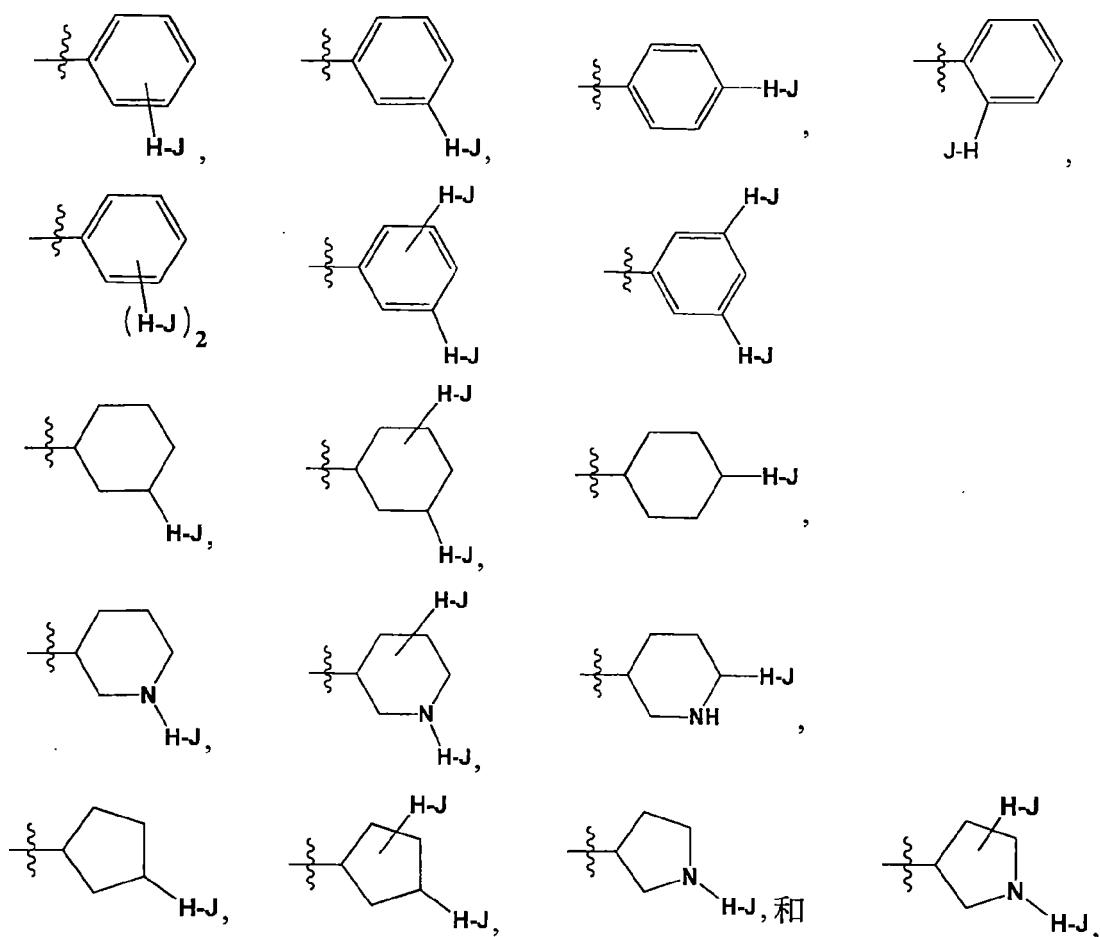


其中 G 為氮雜環庚烷基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、苯基、吡啶基、環己烯基、環己二烯基、二氫吡啶基、呋喃基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、吖丁啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶基、或單鍵。

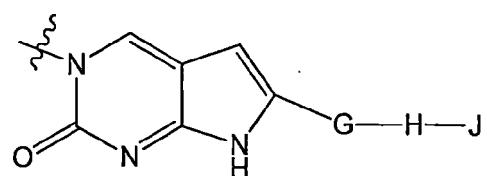
在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



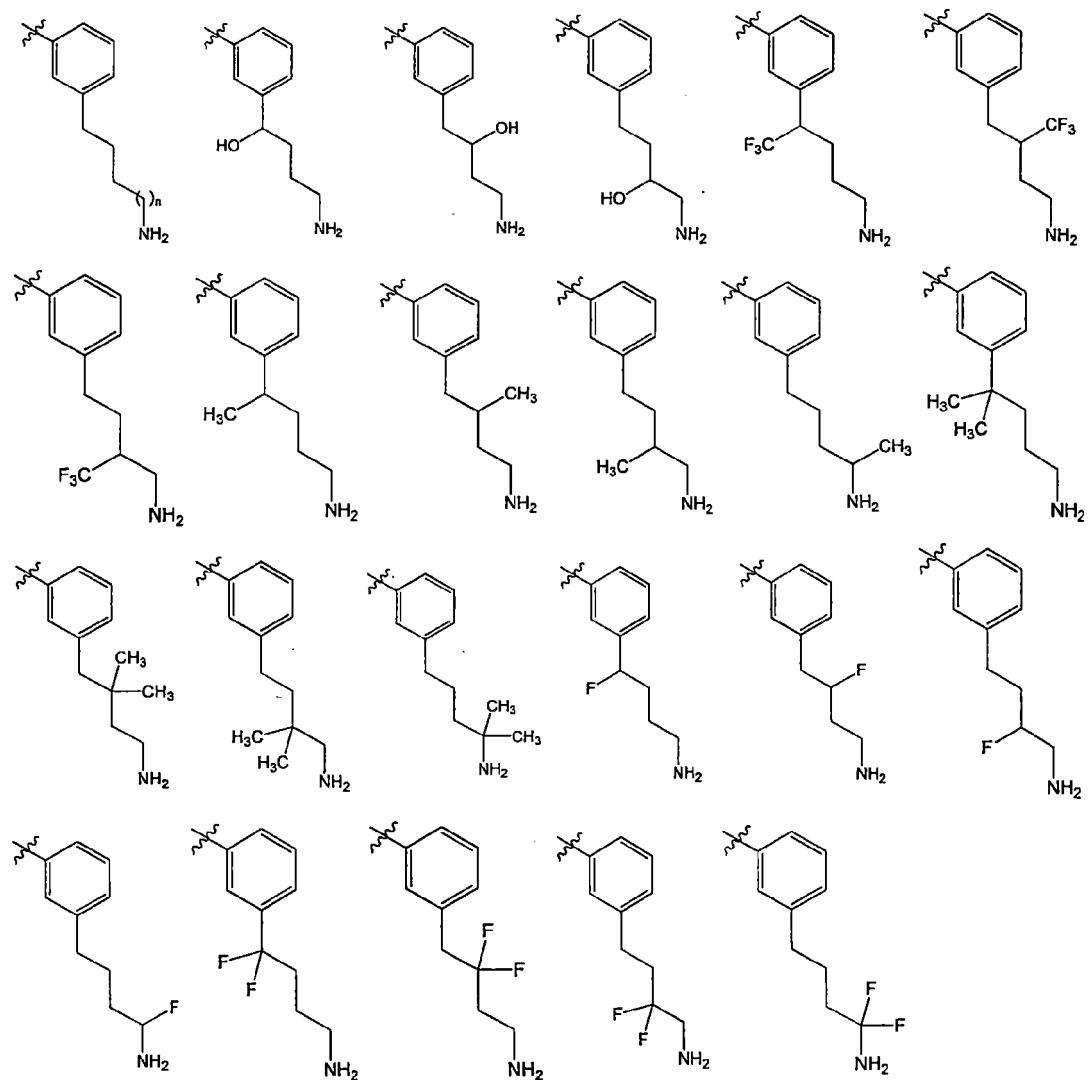
其中 -G-H-J 選自：氫、

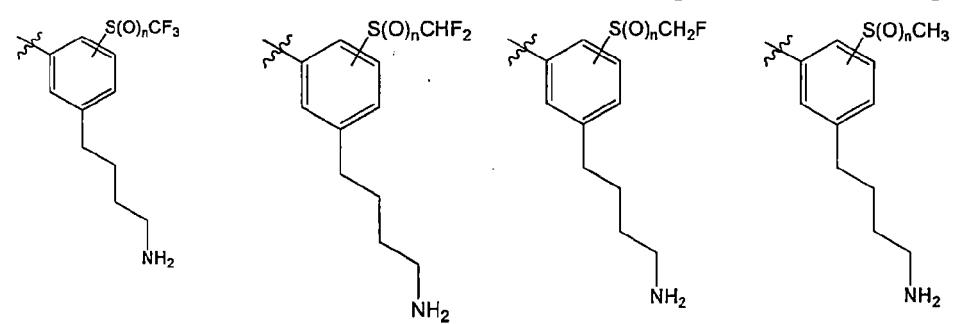
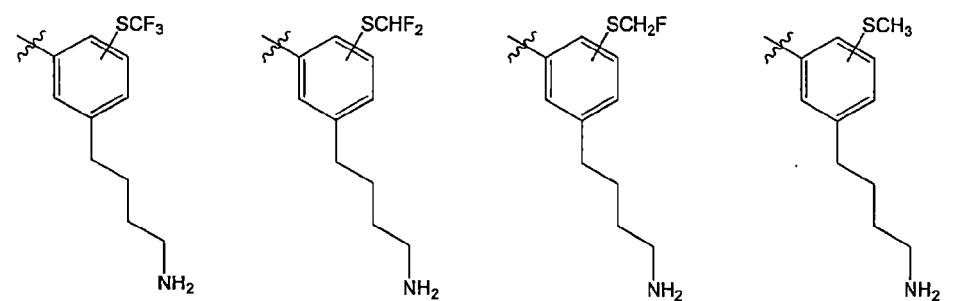
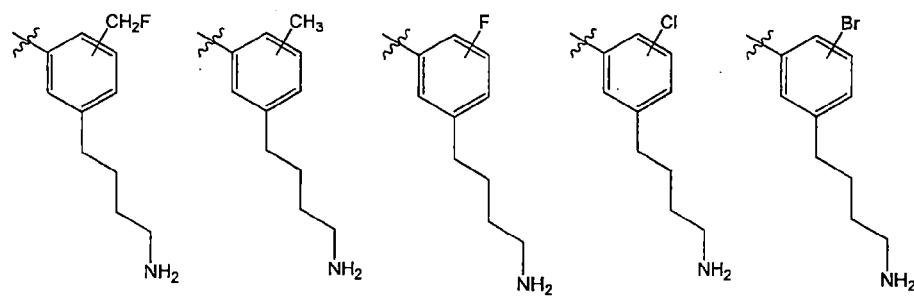
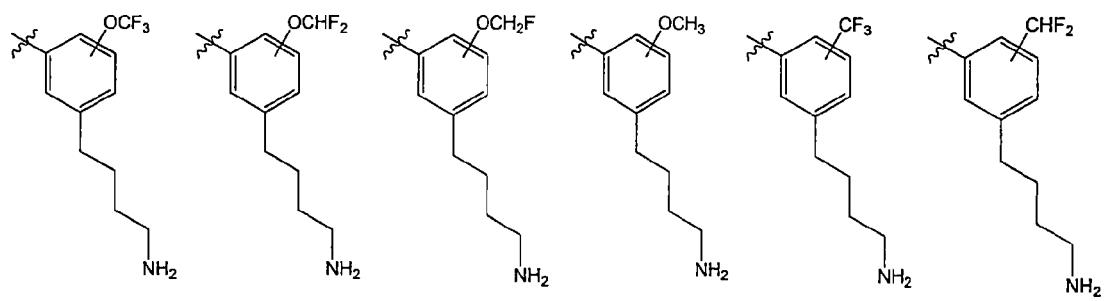


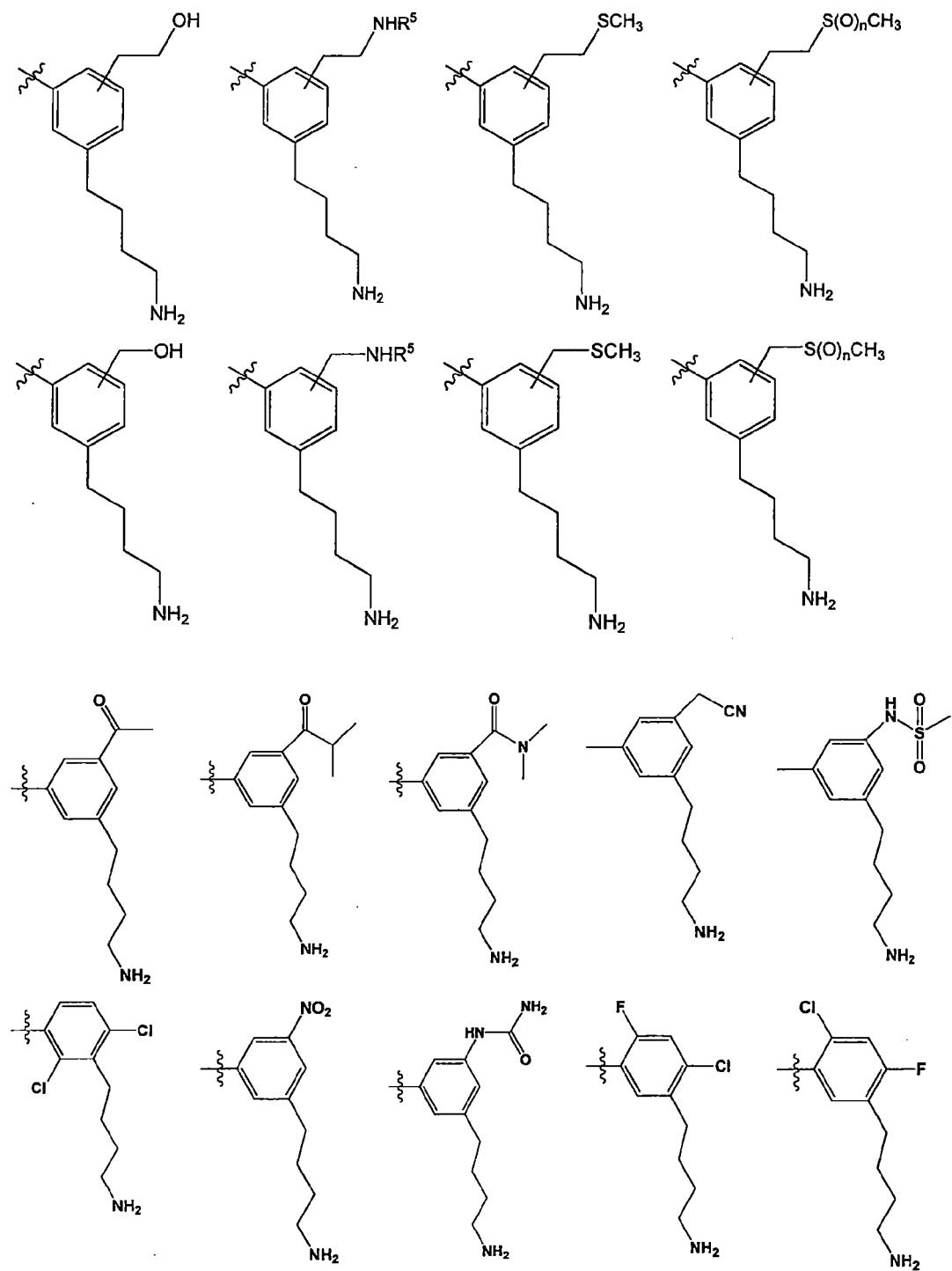
在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或
其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：

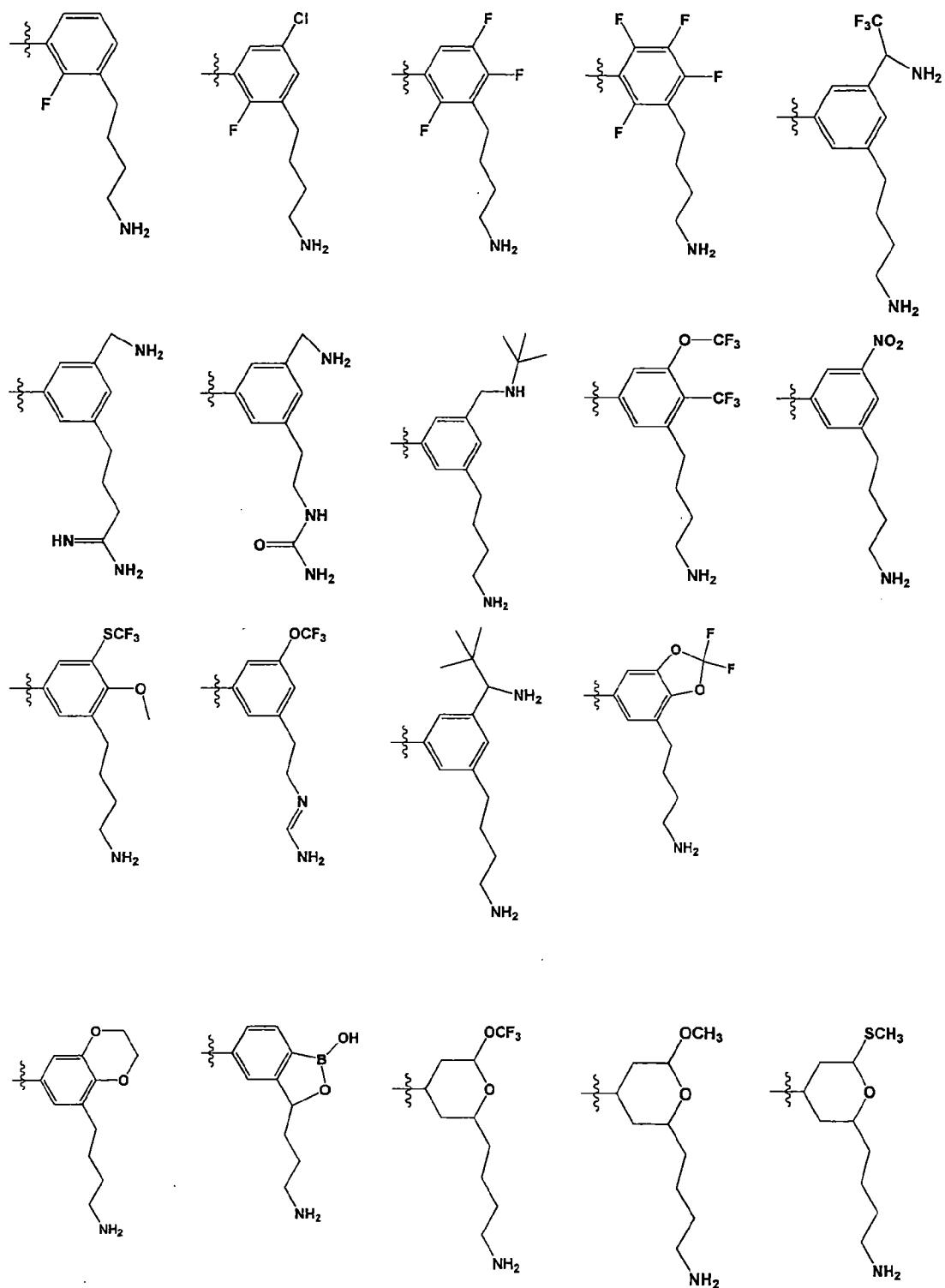


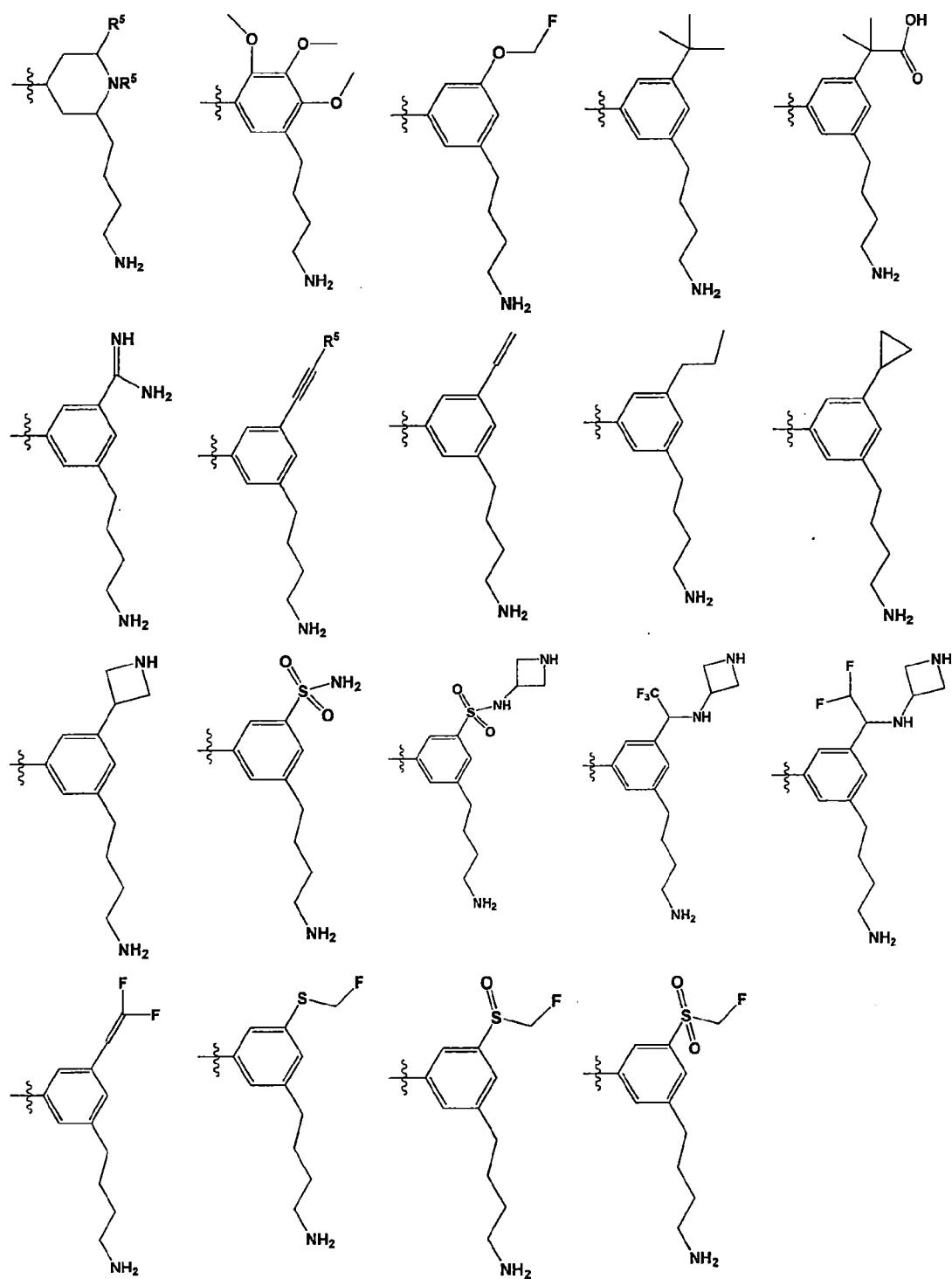
氫、

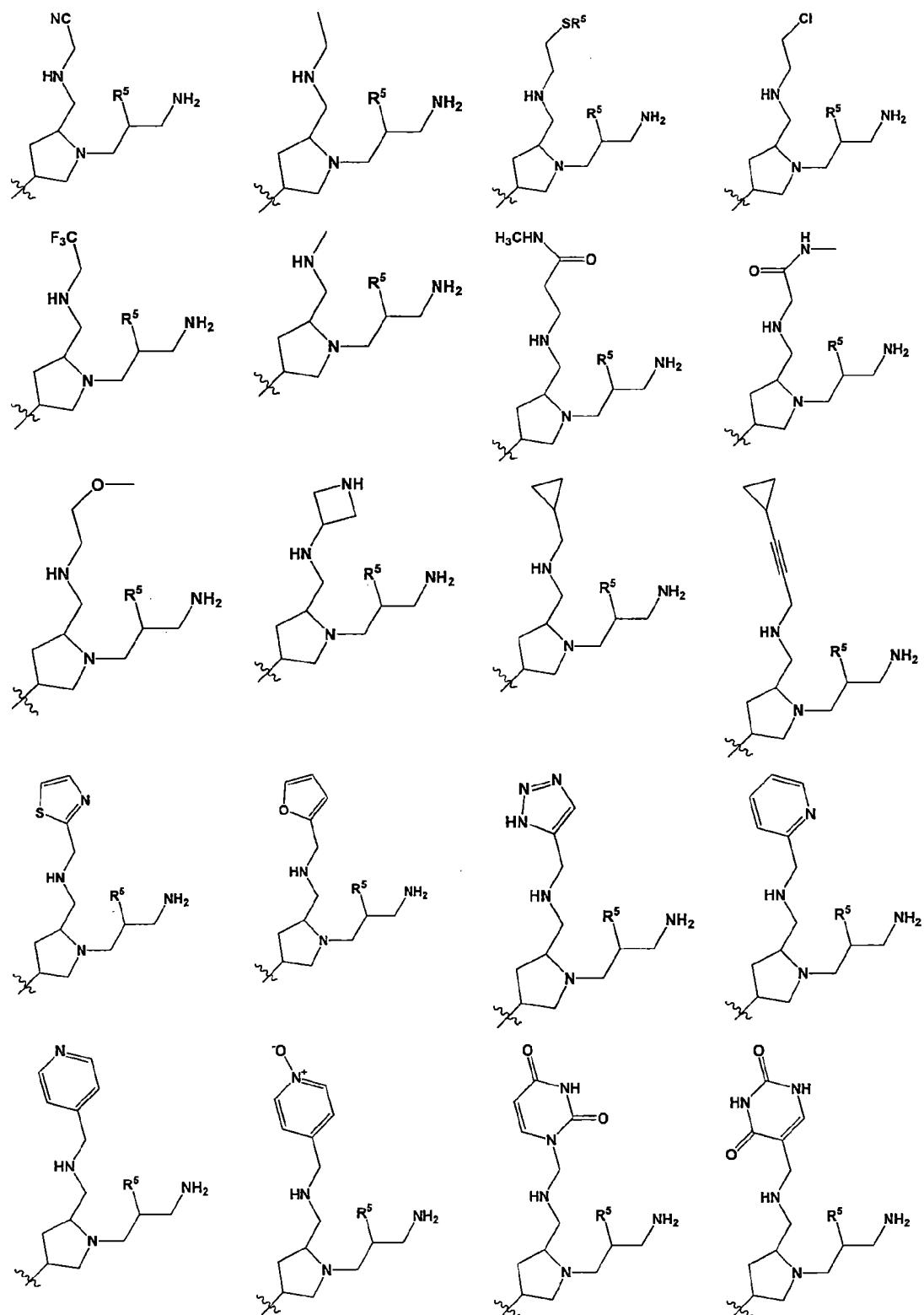






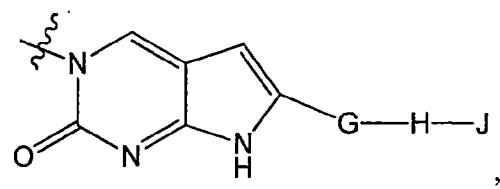




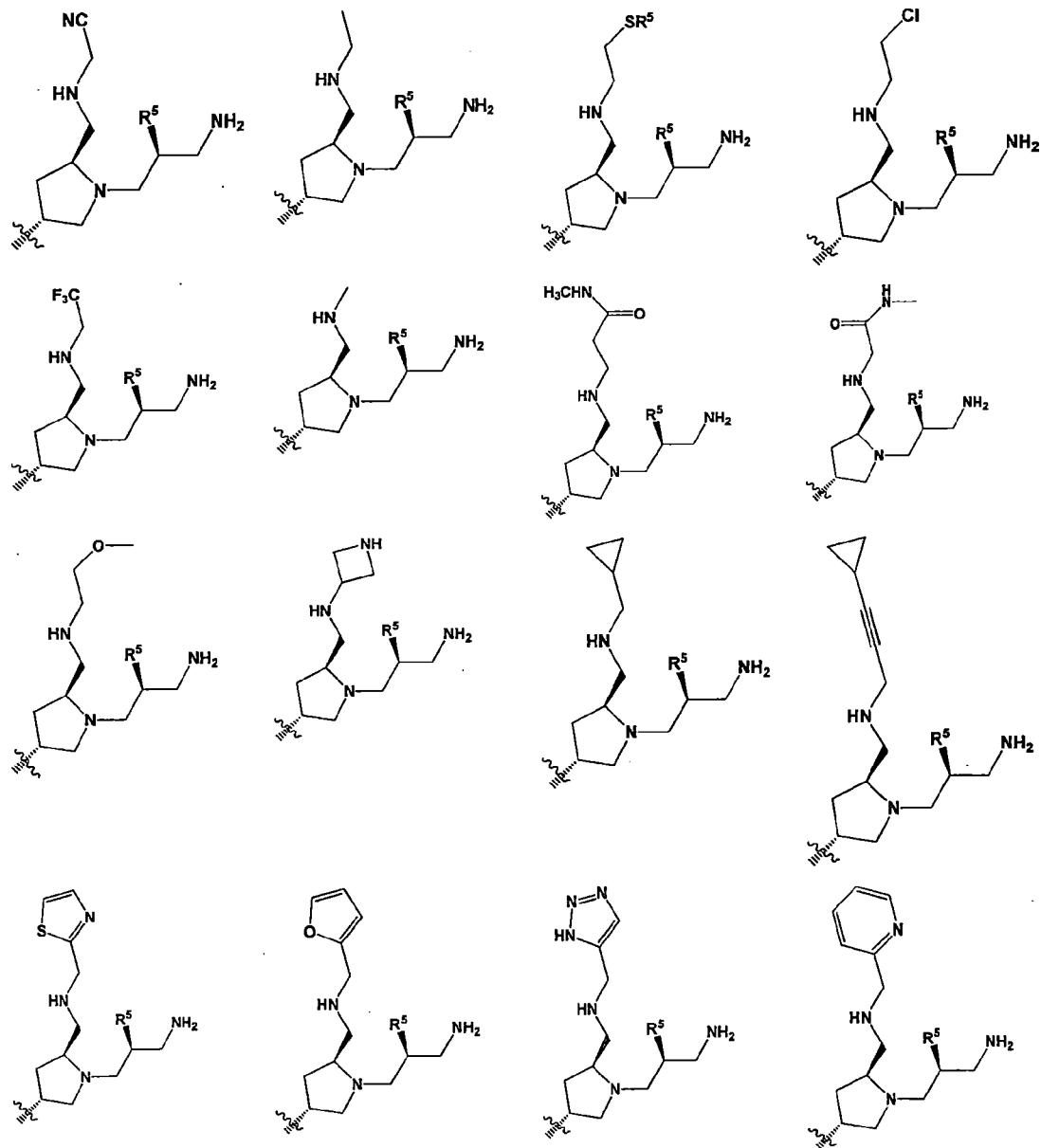


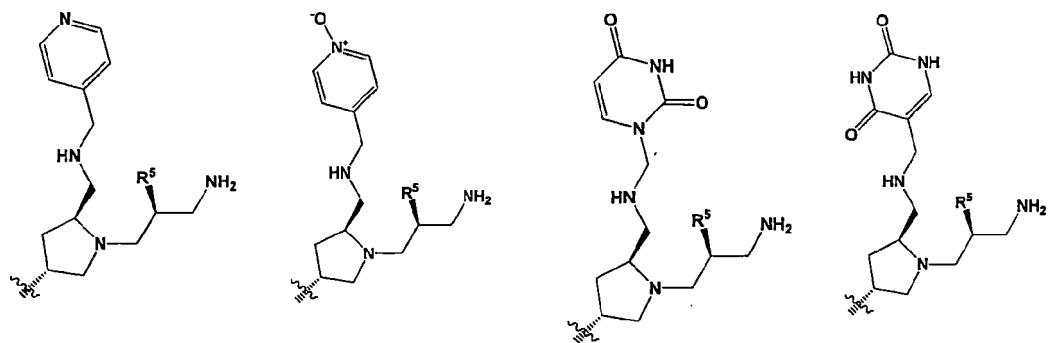
其中 n 為 0, 1, 或 2。

在一些體系中本發明係關於一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：

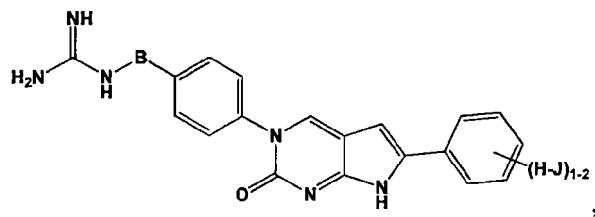


其中 -G-H-J 選自：





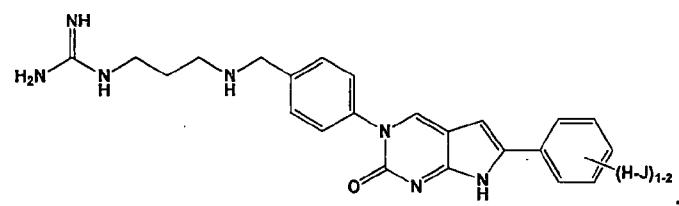
在一些體系中本發明係關於一種下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



其中 B 為 C₁₋₈烷基；

其中每個 -H-J 獨立地選自 CF₃、OCF₃、及 -(C₁₋₈)烷基-NH₂。

在一些體系中本發明係關於一種下式之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥：



其中每個 -H-J 獨立地選自 CF₃、OCF₃、及 -(C₁₋₈)烷基-NH₂。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，該化合物含有 R⁵，其中 R⁵選自：(a)氫，(b)F，(c)Cl，(d)Br，(e)I，(f)-CF₃，(g)-CN，(h)-N₃，(i)-NO₂，(j)-NH₂，(k)-OR⁶，(l)-

NHC(=NH)NH₂，(m)-C₁₋₈ 烷基，(n)-C₁₋₈ 烯基，(o)-C₁₋₈ 炔基，(p)-(C₁₋₈ 烷基)-(含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環)，(q)-(C₁₋₈ 烷基)-(3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環)，(r)-鹵烷基，(s)-SR⁶，(t)-含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，及(u)-3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環；

另一個選擇是二個 R⁵ 基團一起形成一碳環。

在一些體系中本發明係關於一種化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，該化合物含有 R⁶，其中 R⁶ 選自：(a)氫，(b)-C₁₋₈ 烷基或另一個選擇是二個 R⁶ 基團一起形成一碳環，(c)-鹵烷基，(d)-含有一或多個選自氮，氧和硫的雜原子的 3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的雜環，及(e)-3 至 14 元飽和的，不飽和的或芳族的碳環。

在一些體系中本發明係關於式 I，II，III，IV，Ia，IIa，IIIa，IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 W(當存在時)為 O、NR¹、NOR¹、或 S。

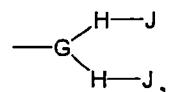
在一些體系中本發明係關於式 I，II，III，IV，Ia，IIa，IIIa，IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 X—Y(當存在時)為雙鍵及 X 為 N 且 Y 為碳原子。

在一些體系中本發明係關於式 I，II，III，IV，Ia，

IIa, IIIa, IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 R^5 為 $-OR^6$ ，且 R^6 為 CF_3 。

在一些體系中本發明係關於式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 R^5 為 CF_3 。

在一些體系中本發明係關於式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 $-G-H-J$ 選自



其中每個 $-H-J$ 獨立地選自 $-O-CF_3$ 及 $-(C_{1-8} \text{烷基})-NH_2$ 。

在一些體系中本發明係關於式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 R^{4a} (當存在時)為氫。

在一些體系中本發明係關於式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 Z (當存在時)為 NR^4 。

在一些體系中本發明係關於式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其中 R^4 為氫。

在一些體系中本發明係關於式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 或 IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，其結合核糖體。

在一些體系中本發明係關於式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 或 IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，

互變異構物，或前藥，其結合核糖體，其中該核糖體為細菌的核糖體。

在一些體系中本發明係關於在表 1 中的化合物中的任一者之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥。

在一些體系中本發明係關於一種藥學組成物，其含有本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，及藥學上可接受的載體。

在一些體系中本發明係關於一種治療或降低人或動物的疾病狀態危險的方法，該方法包含投服予有需要的人或動物有效劑量的本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥。

在一些體系中本發明係關於一種治療人或動物的微生物感染症的方法，該方法包含投服予該人或動物有效劑量的本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥。

在一些體系中本發明係關於本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥於製造用於治療人或動物的微生物感染症的藥劑上之用途。

在一些體系中本發明係關於一種治療、預防、或降低人或動物的微生物感染症危險的方法，該方法包含投服予該人或動物有效劑量的式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 或 IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，或關於本發明之化合物或其藥學上可接受的

鹽，酯，互變異構物，或前藥於製造用於治療、預防、或降低人或動物的微生物感染症危險的藥劑上之用途，其中該微生物感染症選自下列所組成的群組：皮膚感染症、格蘭氏陽性細菌感染症、格蘭氏陰性細菌感染症、醫院感染性肺炎、社區感染性肺炎、後病毒性肺炎、院內感染性肺炎/呼吸器相關肺炎、呼吸道感染症(例如慢性呼吸道感染症(CRTI))、急性盆腔炎、複雜皮膚及皮膚結構感染症、皮膚及軟組織感染症(SSTI)(包括單純皮膚及軟組織感染症(uSSTI)及複雜皮膚及軟組織感染症)、腹腔感染症、複雜腹腔內感染症、尿路感染症、菌血症、敗血症、心內膜炎、房室通路感染症、動靜脈廈管之血管通路發炎、腦膜炎、手術預防、腹膜感染症、骨感染症、關節感染症、抗藥性金黃色葡萄球菌感染症、抗萬古黴素腸球菌感染症、抗利奈唑胺微生物感染症、炭疽桿菌感染症、土拉文氏桿菌感染症、鼠疫耶氏桿菌感染症、及結核病。

在一些體系中本發明係關於一種治療、預防、或降低人或動物的複雜腹腔內感染症危險的方法，該方法包含投服予該人或動物有效劑量的式 I，II，III，IV，Ia，IIa，IIIa，或 IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，或關於本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥於製造用於治療、預防、或降低人或動物的複雜腹腔內感染症危險的藥劑上之用途，其中該複雜腹腔內感染症選自由下列微生物引起的多種微生物感染症(例如膿腫)：大腸桿菌、梭狀梭菌、胃

腸道細菌、消化鏈球菌、脆弱擬桿菌、狄氏擬桿菌、卵形擬桿菌、多形擬桿菌、單形擬桿菌、咽峽炎鏈球菌、星座鏈球菌、糞腸球菌、奇異變形桿菌、或產氣莢膜梭菌。

在一些體系中本發明係關於一種治療、預防、或降低人或動物的複雜皮膚及皮膚結構感染症危險的方法，該方法包含投服予該人或動物有效劑量的式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 或 IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，或關於本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥於製造用於治療、預防、或降低複雜皮膚及皮膚結構感染症危險的藥劑上之用途，其中該複雜皮膚及皮膚結構感染症選自由下列微生物引起的糖尿病足感染症(無骨髓炎)：金黃色葡萄球菌(二甲苯青黴素敏感性及抗藥性分離株)、無乳鏈球菌、化膿鏈球菌、大腸桿菌、克雷伯氏肺炎菌、奇異變形桿菌、脆弱擬桿菌、消化鏈球菌、不解糖卟啉單胞菌、或二路普雷沃氏菌。

在一些體系中本發明係關於一種治療、預防、或降低人或動物的社區感染性肺炎危險的方法，該方法包含投服予該人或動物有效劑量的式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 或 IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，或關於本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥於製造用於治療、預防、或降低社區感染性肺炎危險的藥劑上之用途，其中該社區感染性肺炎是由以下引起：細菌肺炎鏈球菌(青黴素

敏感性及抗藥性分離株)(包括有併發菌血症的案例)、流感嗜血桿菌(包括 β 內醯胺分解酶陽性分離株)、黏膜莫拉克氏菌、或非典型細菌(像黴漿菌)。

在一些體系中本發明係關於一種治療、預防、或降低人或動物的複雜尿路感染症危險的方法，該方法包含投服予該人或動物有效劑量的式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 或 IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，或關於本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥於製造用於治療、預防、或降低複雜尿路感染症危險的藥劑上之用途，其中該複雜尿路感染症選自由大腸桿菌、並發菌血症、或克雷伯氏肺炎菌引起的腎盂腎炎。

在一些體系中本發明係關於一種治療、預防、或降低人或動物的急性盆腔炎危險的方法，該方法包含投服予該人或動物有效劑量的式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 或 IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，或關於本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥於製造用於治療、預防、或降低急性盆腔炎危險的藥劑上之用途，其中該急性盆腔炎(包括(例如)產後子宮肌內膜炎、膿毒性流產、和手術後婦科感染症)是由以下引起：無乳鏈球菌、大腸桿菌、脆弱擬桿菌、不解糖卟啉單胞菌、消化鏈球菌、或二路普雷沃氏菌。

在一些體系中本發明係關於一種治療、預防、或降低

人或動物的院內感染性肺炎/呼吸器相關肺炎危險的方法，該方法包含投服予該人或動物有效劑量的式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 或 IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，或關於本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥於製造用於治療、預防、或降低院內感染性肺炎/呼吸器相關肺炎危險的藥劑上之用途，其中該院內感染性肺炎/呼吸器相關肺炎是由以下引起：細菌肺炎鏈球菌(青黴素敏感性及抗藥性分離株)、金黃色葡萄球菌(二甲苯青黴素敏感性及抗藥性分離株)、克雷伯氏肺炎菌、綠膿桿菌、不動桿菌、嗜麥芽窄食單胞菌、流感嗜血桿菌(包括 β 內醯胺分解酶陽性分離株)、或嗜肺退伍軍人桿菌。

在一些體系中，本發明係關於一種治療、預防、或降低人或動物的由需氧性或兼性格蘭氏陽性微生物引起的微生物感染症危險的方法，該方法包含投服予該人或動物有效劑量的式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 或 IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，或關於本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥於製造用於治療、預防、或降低由需氧性或兼性格蘭氏陽性微生物引起的微生物感染症危險的藥劑上之用途，其中該需氧性或兼性格蘭氏陽性微生物選自下列所組成的群組：金黃色葡萄球菌(二甲苯青黴素敏感性及抗藥性分離株)、細菌肺炎鏈球菌(青黴素敏感性及抗藥性分離株)、腸球菌(萬古黴素敏感性及抗藥性分離株)、無乳

鏈球菌、化膿鏈球菌、或表皮葡萄球菌(二甲苯青黴素敏感性及抗藥性分離株)。

在一些體系中本發明係關於一種治療、預防、或降低人或動物的由需氧性和兼性格蘭氏陰性微生物引起的微生物感染症危險的方法，該方法包含投服予該人或動物有效劑量的式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 或 IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，或關於本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥於製造用於治療、預防、或降低由需氧性或兼性格蘭氏陰性微生物引起的微生物感染症危險的藥劑上之用途，其中該需氧性和兼性格蘭氏陰性微生物選自下列所組成的群組：大腸桿菌(包括產 ESBL 和 KPC 分離株)、流感嗜血桿菌(包括 β 內醯胺分解酶陽性分離株)、克雷伯氏肺炎菌(包括產 ESBL 和 KPC 分離株)、佛氏檸檬酸桿菌、產氣腸桿菌、陰溝腸桿菌、摩氏摩根菌、黏質沙雷氏菌、綠膿桿菌、鮑氏不動桿菌、黏膜莫拉克氏菌、奇異變形桿菌、克氏檸檬酸桿菌、副流感嗜血桿菌、產酸克雷伯氏菌(包括產 ESBL 和 KPC 分離株)、普通變形桿菌、雷氏普羅威登斯菌、和司氏普羅威登斯菌。

在一些體系中本發明係關於一種治療、預防、或降低人或動物的由厭氧性微生物引起的微生物感染症危險的方法，該方法包含投服予該人或動物有效劑量的式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 或 IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，或關於本發明之化合

物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥於製造用於治療、預防、或降低由厭氧性微生物引起的微生物感染症危險的藥劑上之用途，其中該厭氧性微生物是：脆弱擬桿菌、狄氏擬桿菌、卵形擬桿菌、多形擬桿菌、單形擬桿菌、梭狀梭菌、胃腸道細菌、消化鏈球菌、不解糖卟啉單胞菌、二路普雷沃氏菌、普通擬桿菌、產氣莢膜梭菌、或梭桿菌。

在一些體系中本發明係關於一種治療或降低人或動物的微生物感染症危險的方法，該方法包含投服予該人或動物有效劑量的式 I, II, III, IV, Ia, IIa, IIIa, 或 IVa 之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥，或關於本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥於製造用於治療、預防、或降低微生物感染症危險的藥劑上之用途，其中該微生物是嗜肺退伍軍人桿菌。

在一些體系中本發明係關於一種方法或用途，其中本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥經耳、眼、鼻、口、腸胃外、或局部投服。

在一些體系中本發明係關於一種合成本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥的方法。

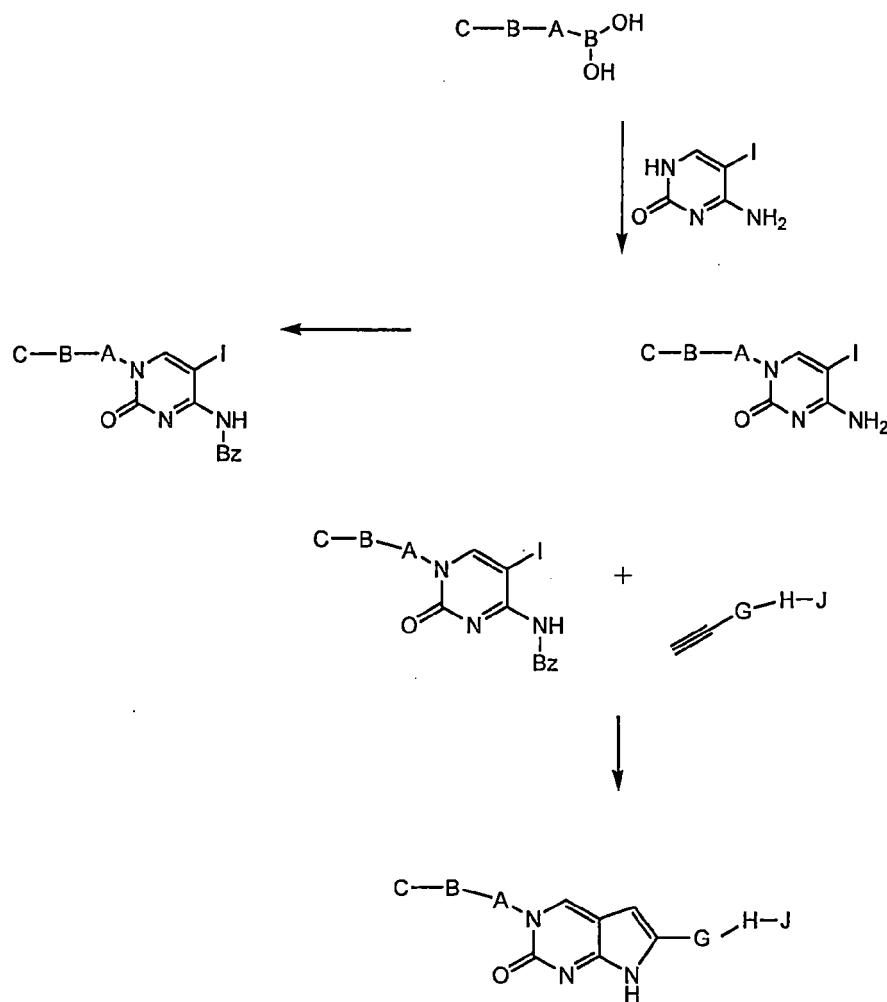
在一些體系中本發明係關於一種含有本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽，酯，互變異構物，或前藥的醫療器材。

在一些體系中本發明係關於一種含有本發明之化合物的醫療器材，其中該醫療器材是支架。

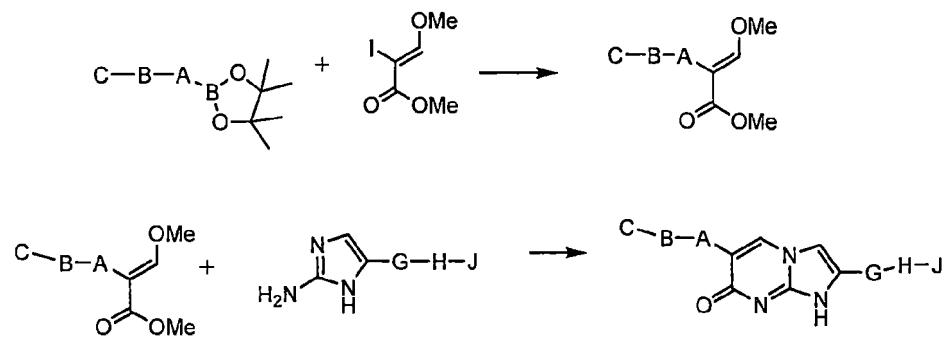
3. 本發明之化合物的合成

本發明提供用於製造本發明之化合物的方法。以下的反應計畫 1a 到 5a 概括地描繪出用於合成本發明之化合物的示範途徑。較特定的化學細節被提供於實施例中。

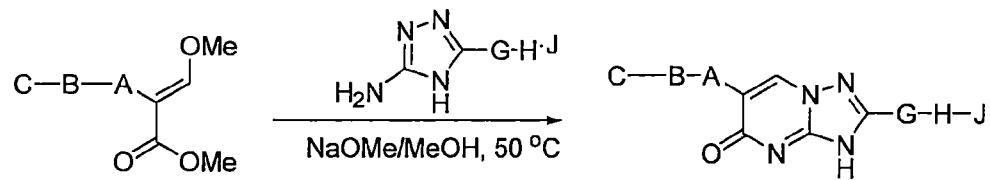
反應計畫1a - 吡咯並胞嘧啶



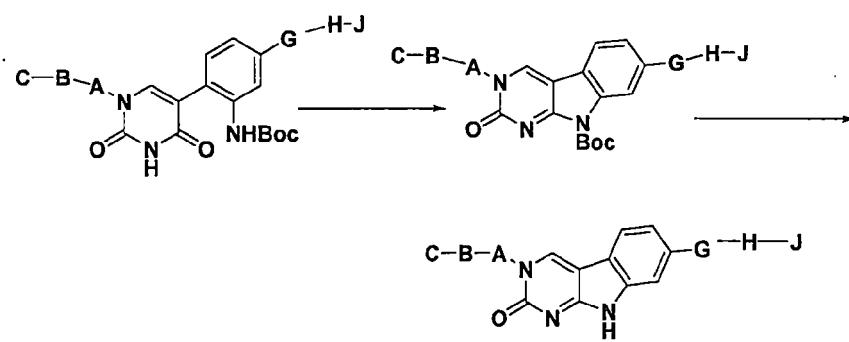
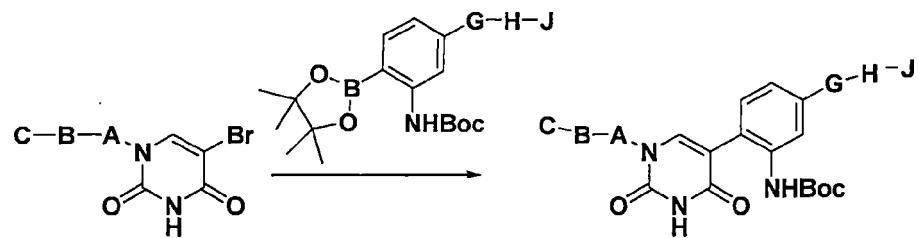
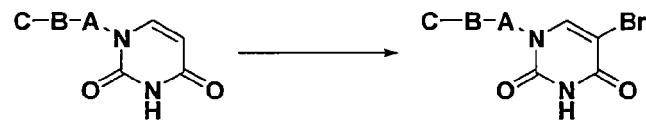
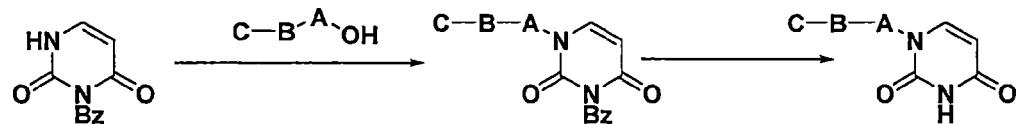
反應計畫2a - 吡咯並異胞嘧啶



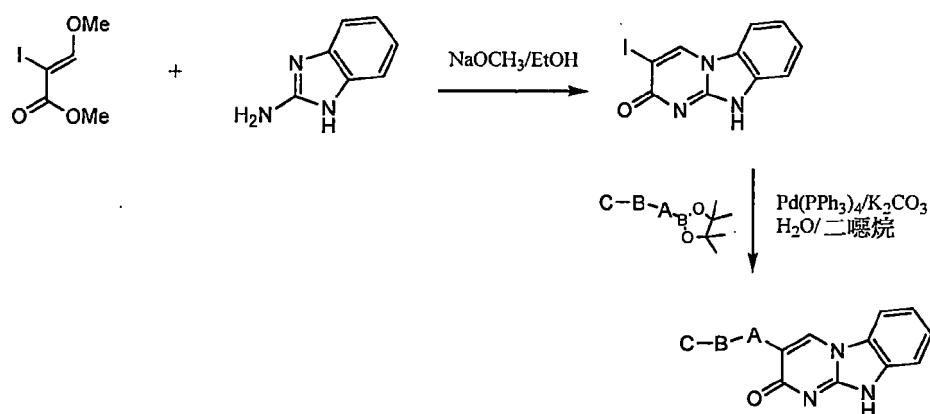
反應計畫3a - 三唑異胞嘧啶



反應計畫4a - [6,5,6]-呪咯並胞嘧啶



反應計畫5a - [6,5,6]-吡咯並異胞嘧啶



4. 本發明之化合物的特性化

經前面描述的方法設計，選擇和/或最佳化的化合物(一旦被製造)可以使用精於此藝人士熟悉的各式各樣的檢測特性化以測定化合物是否具有生物活性。舉例來說分子可以被習用的檢測(包括但不限於以下所描述的檢測)特性化以測定分子是否具有預料的活性、結合活性、和/或結合專一性。

此外，高速藥物篩選可被用來增加使用該檢測的分析速度。所以快速篩選本發明所描述的分子的以下的活性是可能的：(例如)抗癌活性、抗細菌活性、抗真菌活性、抗寄生蟲活性、或抗病毒活性。再者使用本領域熟悉的技術可以檢測化合物如何與核糖體或核糖體亞基相互作用，和/或化合物如何有效地作為蛋白質合成的調節劑(例如抑制劑)。進行高速藥物篩選的泛用方法論於(例如)Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker；和美國專利 5,763,263 號中被描述。高速藥物篩選可使用一或多種不同的檢測技術，檢測技術包括(但不限於)以下所描

述者。

(1)表面結合研究。各式各樣的結合檢測可用來篩選新分子的結合活性。一種檢測方法包括表面電漿子共振技術(SPR)，該技術可被用來評估和核糖體、核糖體亞基或其片段有關的關注的分子的結合特性。

表面電漿子共振技術方法論通過量子力學表面電漿子的產生即時測量在二或多個大分子之間的相互作用。一種裝置(BIAcore Biosensor RTM from Pharmacia Biosensor, Piscataway, N.J.)提供多色光束聚焦於金箔(以用完即丟式生物感測器晶片形式提供)和緩衝隔間(可被使用者調整)之間的介面上。一百奈米厚的"水溶膠"被貼在金箔上，水溶膠是由羧甲基化的葡聚糖組成，該羧甲基化的葡聚糖提供用於關注的被分析物的共價固定化的基質。當聚焦光束和金箔的自由電子雲互相作用時電漿子共振提高。形成的反射光的波長(最理想發展共振)衰減。經由把反射的多色光經由稜鏡單離成成分波長與測定衰減的頻率，BIAcore 建立一個精確地報告所產生的表面電漿子共振行為的光學介面。在如前述的設計時在衰減場(大體上和水溶膠的厚度一致)中電漿子共振(衰減光譜)對質量敏感。如果相互作用對中的一個成分固定於水溶膠上且透過緩衝隔間提供相互作用夥伴，則在二個成分之間的相互作用可被即時測量，該測量以在衰減場中質量的累積及其經由衰減光譜測量的對應的電漿子共振效果為基礎。這系統允許不需標記任一成分即可迅速靈敏的即時測量分子的相互作用。

(2)螢光偏振。 螢光偏振(FP)是為了得到在二個分子之間的締合反應的 IC_{50} 和 K_d 值可容易地被應用於蛋白質-蛋白質、蛋白質-配體、或 RNA-配體相互作用的一種測量技術。在此技術中關注的分子中的一者與螢光團共軛。一般來說這是在系統(在此案例中為關注的化合物)中的較小的分子。樣本混合物(含有配體-探針軛合物和核糖體二者，核糖體亞基及其片段)被垂直偏振光激發。光線被探針螢光團吸收且過一會兒再被發射。發射光的偏振度被測量。發射光的偏振取決於幾個因素，但最重要是取決於溶液的黏度和螢光團的表觀分子量。隨適當的控制，發射光的偏振度變化只取決於螢光團的表觀分子量變化，其次取決於探針-配體軛合物在溶液中是否是游離的或是與受體結合的。以螢光偏振為基礎的結合檢測有一些重要的優勢，包括在真實均相平衡條件下 IC_{50} 和 K_d 值的測量、分析的速度、自動化的便利、和在混濁懸浮液與有色溶液中篩選的能力。

(3)蛋白質合成。 吾人希望除了經由前述生化檢測特性化之外，關注的化合物也可視為核糖體或核糖體亞基的功能活性調節劑(例如蛋白質合成的抑制劑)。

此外，更專一的蛋白質合成抑制檢測可經由以下方式進行：把關注的化合物投服予所有的生物、組織、器官、細胞器、細胞、細胞或亞細胞萃取物、或經純化的核糖體製劑，且經由測定(例如)其之抑制蛋白質合成的抑制常數 IC_{50} 來觀察其之藥理特性及抑制性。 3H 白胺酸或 ^{35}S 甲硫

胺酸的併入或相似的實驗可被進行以研究蛋白質合成活性。在關注的分子存在下細胞內蛋白質合成的數量或速率的變化指出關注的分子是蛋白質合成調節劑。蛋白質合成的速率或數量的減少指出關注的分子是蛋白質合成抑制劑。

(4)抗微生物性檢測和其他的評估。此外，關注的化合物可以被檢測在細胞的抗增生性或抗感染性。例如在標靶生物是微生物情形下，可經由把關注的微生物植於培養基(含有或沒有關注的化合物)中檢測關注的化合物的活性。生長抑制可指出關注的分子可以擔任蛋白質合成抑制劑。更具體地說，關注的化合物的抗細菌病原體活性可經由化合物抑制指定的人病原體菌株生長的能力證明。為此目的，一組細菌菌株可被集合成包括各式各樣的標靶病原物種，含有抗藥性機制的標靶病原物種已經被特性化。該一組微生物的使用允許不僅與效力和光譜有關的而且以消除抗藥性機制為目的的結構-活性關係的測定。

最小抑制濃度(MICs)經由微稀釋法(典型地說最終體積 100 微升)根據 The Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI; formerly the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)]概述的草案測定。見 CLSI : Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. Wayne, PA: NCCLS; 2000。檢測也可根據 CLSI 公布的習用的方法論在微滴板中被進行。見 CLSI。

Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition. CLSI Document M7-A7 [ISBN 1-56238-587-9] CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne Pennsylvania 19087-1898 USA, 2006)。

化合物的抗微生物性和其他的藥性可進一步以各種活體內哺乳動物檢測評估，該檢測例如小鼠或大鼠腹膜炎感染模型、皮膚和軟組織模型(常被稱為股模型)、或小鼠肺炎模型。有本領域的技術人員熟悉的敗血症或器官感染模型。這些效力模型可被作為評估程序的一部份用及可被作為在人體的潛在效力的引導用。端點可在細菌負荷的減少到致死之間變動。對致死端點而言，結果常被表示成 PD_{50} 值，或藥劑的劑量保護 50% 的動物免於死亡。

也可使用重組人酶系統或使用更複雜的系統(像人肝微粒體)測量細胞色素 P450 酶和第二相代謝酶活性的抑制作用進一步評估化合物的類藥性。再者，化合物也可被評定為這些代謝酶活性的酶作用物。這些活性可用於測定化合物引起藥物與藥物交互作用或產生保留的或不具有用的抗微生物活性的代謝產物的潛力。

化合物也可進行溶解度和 Caco-2 細胞檢測以評估化合物的口服生物利用率。Caco-2 細胞是來自人上皮組織的細胞株，其容許藥物的吸收和通過 Caco-2 細胞單細胞層(通常植於 24 孔微滴板(裝備 1 微米薄膜)孔內)的測量。游離藥物濃度可在單細胞層的基底端(評估藥物可通過腸道

單細胞層的量)被測量。保證單細胞層完整性和間隙接合緊密性的適當的控制被需要。使用同一系統可評估 P-糖蛋白中介的藥物排出。P-糖蛋白是一種泵，位於形成極化單細胞層的細胞的細胞膜頂端。此泵可取消穿過 Caco-2 細胞細胞膜的主動吸收或被動吸收造成較少的藥物通過腸道上皮層。這些結果常與溶解度測量一起被完成，且這些因素被認為對哺乳動物的口服生物利用率有貢獻。使用傳統的藥物動力學實驗測量動物和人(最終)的口服生物利用率會測定絕對口服生物利用率。

實驗結果也可被用於建立對預料對類藥性有貢獻的物理化學參數有幫助的模型。在該模型被證實時，實驗方法論可隨對模型可預測性的信心提高而被減少。

5. 調合物和投藥

本發明之化合物可用於預防或治療各式各樣的人或其他的動物(包括哺乳動物或非哺乳動物)的病症，包括(例如)細菌感染症、真菌感染症、病毒感染症、腹瀉、寄生蟲病、和癌。吾人希望(一旦指定)本發明之活性分子在使用之前可被併入任何合適的載體中。活性分子劑量、投藥模式、適當載體的使用會取決於指定的接受者和標靶生物。本發明之化合物用於家畜和人的醫用調合物典型地包括與藥學上可接受的載體共存的本發明之化合物。

從與調合物的其他組成分相容的角度來看，載體應該是"可接受的"且不會對接受者有害的。在這點上藥學上可

接受的載體旨在包括與藥物投服上相容的任何的和所有的溶劑、分散介質、被覆、抗細菌劑和抗真菌劑、等滲劑、延後吸收劑等。介質和藥劑於藥學活性物質的用途是本領域眾所周知的。但與活性化合物不相容的任何習用的介質或藥劑則除外，其於組成物的用途被仔細考慮。補充的活性化合物(根據本發明指定或設計的和/或本領域眾所周知的)也可被併入組成物中。調合物可便利地存在於單一式劑量型中且可經由製藥學/微生物學領域眾所周知的方法中的任一者被製造。一般來說，一些調合物經由下列方式被製造：把化合物與液體載體或極細的固體載體或二者結合，接著(視需要)把產物成形成希望的調合物。

本發明之藥學組成物應該被配製為與其指定的投藥途徑相容的。投藥途徑之實例包括：口、耳、眼、鼻、或腸胃外(例如靜脈內、皮內、吸入、透皮(局部)、透黏膜、和直腸)投藥。用於腸胃外、皮內、或皮下投服的溶液或懸浮液可包括以下的成分：無菌稀釋劑(例如注射用的水、生理食鹽水、定性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇、或其他的合成溶劑)；抗細菌劑(例如苯甲醇或對羥基苯甲酸甲酯)；抗氧化劑(例如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉)；螯合劑(例如乙二胺四醋酸)；緩衝劑(例如醋酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽)；和滲性調節劑(例如氯化鈉或葡萄糖)。pH 值可被酸或鹼(例如鹽酸或氫氧化鈉)調整。

對口服或腸胃外投服有用的溶液可經由藥學領域中眾所周知的方法中的任一種被製造，例如在 Remington's

Pharmaceutical Sciences, (Gennaro, A., ed.), Mack Pub., (1990)中所描述的方法。腸胃外投服的調合物也可包括：用於頰投服的甘氨膽酸鹽、用於直腸投服的甲氨基水楊酸鹽、或用於陰道投服的檸檬酸。腸胃外製劑可被封入安瓿、可棄式注射筒、或玻璃或塑膠製成的多次劑量瓶中。用於直腸投服的栓劑也可經由混合藥物與非刺激性賦形劑(例如可可脂、其他的甘油酯、或在室溫是固體及在體溫是液體的其他的組成物)的方式被製造。調合物也可包括(例如)聚烷二醇(例如聚乙二醇)、植物油、和氫化菸。用於直接投服的調合物可包括甘油和其他的高黏性組成物。用於這些藥物的其他可能有用的腸胃外用載體包括乙烯醋酸乙烯酯共聚物粒、滲透泵、植入型輸注系統、和脂質體。用於吸入投服的調合物可含有賦形劑(例如乳糖)，或可為水性溶液(含有例如聚氧乙烯-9-十二烷基乙醚、甘氨膽酸鹽、和去氧膽酸鹽)，或以鼻滴劑形式投服的油性溶液，或鼻內施用的凝膠。留置灌腸也可用於直腸遞送。

適合口服的本發明之調合物可為以下形式：分散的單元(例如膠囊、明膠膠囊、小藥囊、錠劑、片劑、或菱形錠劑，每一者含有預定劑量的藥物)；粉體或粒體組成物；溶液或水性液體或非水性液體的懸浮液；或水包油型或油包水型乳液。藥物也可以團劑、舐劑、或糊劑形式被投服。錠劑可經由把藥物任意地與一或多種的副成份壓製或模製方式被製造。經壓製錠劑可經由在適當的機器中把任意地與黏合劑、潤滑劑、惰性稀釋劑、表面活性劑、或

分散劑混合的流動性良好的形態(例如粉體或粒體)的藥物壓製被製造。經模製錠劑可經由在適當的機器中把經惰性液體稀釋劑潤濕的的粉狀藥物和適當的載體的混合物模製被製造。

口服組成物一般包括惰性稀釋劑或食用載體。爲了口服目的可混合活性化合物與賦形劑。使用流質載體製造的作爲漱口藥使用的口服組成物包括在流質載體中的化合物，且該口服組成物被經口施用與被嚙嚙聲地漱口與被吐出或吞下。藥學上相容的黏合劑和/或佐劑可被包括作爲口服組成物的一部份。錠劑、丸劑、膠囊、片劑等可含有以下組成分或相似特性的化合物中的任一種：黏合劑(例如微晶型纖維素、黃蓍樹膠、或明膠)；賦形劑(例如澱粉或乳糖)；崩解劑(例如藻酸、Primogel、或玉米澱粉)；潤滑劑(例如硬脂酸鎂或 Sterotes)；滑動劑(例如膠體二氧化矽)；甜味劑(例如蔗糖或糖精)；或調味劑(例如薄荷、水楊酸甲酯、或橘子口味劑)。

適合注射用途的藥學組成物包括無菌的水性溶液(水溶性的)或分散體和用於即席製造無菌的注射用溶液或分散體的無菌粉體。對靜脈內投服而言，適當的載體包括：生理食鹽水、抑菌水、Cremophor ELTM(BASF, Parsippany, NJ)、或磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)。在製造和儲存的條件下適當的載體應該是穩定的且應該被保存以預防微生物(例如細菌和真菌)的污染作用。適當的載體可爲溶劑或分散介質，分散介質含有(例如)水、乙醇、多元醇(例如

甘油、丙二醇、和液態聚乙二醇)、及前述介質的混合物。適當的流動性可(例如)經由以下方式保持：被覆(例如卵磷脂)的使用、在分散體中維持需要的粒徑、和表面活性劑的使用。在許多情形下在藥學組成物中偏好含有等滲劑，例如糖、多元醇(例如甘露糖醇、山梨糖醇)、或氯化鈉。注射式組成物的延長吸收可起因於在組成物中含有延緩吸收劑(例如單硬脂酸鋁和明膠)。

無菌注射液可經由以下方式被製造：把需要的劑量的活性化合物與適當的溶劑與前面所列舉的組成分中的一種或結合物(視需要)合併，接著滅菌。一般來說，分散體經由把活性化合物攏入無菌溶媒中被製造，該溶媒含有基底分散介質與需要的來自前面所列舉的其他的組成分。在用於製造無菌注射液的無菌粉體情形下，製造法包括真空乾燥與冷凍乾燥，其產生活性組成分加上來自前述經過濾滅菌之溶液的任何額外的希望的組成分的粉體。

適合關節內投服的調合物可為藥物(可為微晶形態)的無菌水性製劑形式，例如水性微晶懸浮液形式。脂質體調合物或生物降解性聚合物系統也可被用來呈現用於關節內投服和眼內投服的藥物。

適合局部投服(包括眼治療)的調合物包括液體或半液體製劑，例如塗擦劑、洗劑、凝膠、塗覆劑、水包油型或油包水型乳液(例如乳膏、軟膏、或糊劑)、或溶液或懸浮液(例如滴劑)。用於皮膚表面的局部投服的調合物可經由使藥物分散於皮膚學可接受的載體(例如洗劑、乳膏、軟

膏、或皂)中被製造。特別有用的是能夠在皮膚上形成薄膜或薄層以局部施用與阻止移除的載體。對內組織表面的局部投服而言，藥劑可被分散於液態組織接著劑或其他的已知會加強對組織表面的吸著的物質中。例如羥基丙基纖維素或血纖維蛋白原/凝血酶溶液可被有利地使用。或者，組織塗布液(例如含有果膠的調合物)可被使用。

對吸入治療而言，可使用以噴霧罐、噴霧器、霧化器給粉(自動推進式或噴霧式調合物)的吸入。該調合物可為用於肺部投服的細粉形式，細粉來自粉體吸入器或自動推進式給粉調合物。在自動推進溶液與噴霧劑調合物的情形下，效果可經由選擇具有希望的噴霧劑特性(即能夠產生具希望的粒徑的噴霧)的閥，或經由攪入作為經控制的粒徑的懸浮粉體的活性組分被達到。對吸入投服而言，化合物也可以氣溶膠噴霧劑形式被遞送，氣溶膠噴霧劑來自含有適當推進劑(例如二氧化碳氣體)的高壓容器或分配器或噴霧器。

全身性投服也可經由透黏膜或透皮的方式。對透黏膜或透皮投服而言，適合滲透屏障的滲透劑被用於調合物中。該滲透劑一般是本領域眾所周知的且包括(例如用於透黏膜投服)清潔劑和膽鹽類。透黏膜投服可透過鼻噴霧劑或栓劑的使用被實現。對透皮投服而言，活性化合物典型上被配製成本領域眾所周知的軟膏、油膏、凝膠、或乳膏。

活性化合物可連同載體被製造(該載體會保護化合物

防備身體的迅速排除)成(例如)控制釋放調合物，包括埋植物和微膠囊包埋遞送系統。可使用生物降解性、生物相容性的聚合物，例如乙烯醋酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、膠原、聚原酸酯、和聚乳酸。製造控制釋放調合物的方法對本領域技術人員而言顯而易見。脂質體懸浮液也可被作為藥學上可接受的載體用。這些可根據本領域技術人員熟悉的方法，例如在美國專利 4,522,811 號中所描述的方法被製造。

口服或腸胃外組成物可以容易投服和劑量一致的單一式劑量型被配製。單一式劑量型指的是適合接受治療的研究對象用的單一式劑量的實際上分散的單元；每一單元含有經計算在與需要的藥學載體共存下產生希望的治療效果的先已決定的劑量的活性化合物。本發明之單一式劑量型的規格受下列支配且直接取決於：活性化合物的獨特特性，和所達到的特有的治療效果，和在混合用於治療個體的活性化合物的技藝中固有的限制。此外，可週期性快速濃注投服，或可自外部器(例如靜脈輸液袋)經由靜脈內、肌內、或腹腔投服較持續性地投服。

在希望附著組織表面的場合，組成物可包括分散於血纖維蛋白原-凝血酶組成物或其他的生物黏著劑中的藥物。接著化合物可被塗布、噴灑或其他的施用到希望的組織表面。或者藥物可以被配製以(例如)治療有效劑量經耳、眼、鼻、腸胃外或口投服予人或其他哺乳動物，治療有效劑量是(例如)在足夠引起希望的效果的時間提供適當

的藥物濃度給標靶組織的劑量。

在活性化合物被作為移植步驟的一部份用的場合，在從捐贈者移出組織或器官之前可提供活性化合物予待移植的活組織或器官。可提供活性化合物予捐贈者。或者(或除此之外)，一旦從捐贈者身上移出，器官或活組織可被置於含有活性化合物的保存液中。就一切情況而論，活性化合物可被直接投服予希望的組織(經由注射到組織)，或可使用本發明中所描述的和/或本領域眾所周知的方法和調合物中的任一者被全身性投服(例如經由耳、眼、鼻、口或腸胃外投服)。在藥物含有組織或器官保存液的一部份的場合，任何商業上可取得的保存液被有利地使用。舉例來說，本領域眾所周知的有用的溶液包括 Collins 液、Wisconsin 液、Belzer 液、Eurocollins 液、和乳酸化林格氏液。

本發明之化合物可經由把其施用於被放置與組織接觸的醫療器材被直接投服予組織。醫療器材的一實例是支架，其含有或被覆以本發明之化合物中的一或多種。

舉例來說，活性化合物可被施用於位於血管損傷部位的支架。支架可經由藥學領域中眾所周知的方法中的任一者被製造。見(例如)Fattori, R. and Piva, T., “Drug Eluting Stents in Vascular Intervention,” Lancet, 2003, 361, 247-249; Morice, M. C., “A New Era in Treatment of Coronary Disease?” European Heart Journal, 2003, 24, 209-211; and Toutouzas, K. et al., “Sirolimus-Eluting

Stents: A Review of Experimental and Clinical Findings," Z. Kardiol., 2002, 91(3), 49-57。支架可由不銹鋼或另一種生物相容性金屬製造，或可由生物相容性聚合物製造。活性化合物可被結合到支架的表面，可被嵌入和被釋放自被覆於支架上的聚合物原料，或可被包覆或環繞支架的載體包圍及透過載體被釋放。支架可被用於把單一或多種活性化合物投服予支架附近的組織。

經本發明中描述的方法指定的或設計的活性化合物可被投服予個體治療病症(預防或治療)。基因藥理學(即在個體的基因型之間的關係和個體對外來化合物或藥物的反應的研究)可被考慮與該治療一起。經由改變藥理學活性藥物的劑量和血中濃度之間的關係，治療藥的代謝作用差異可導致嚴重的毒性或治療失敗。因此住院醫師或臨床醫師可考慮是否把在有意義的基因藥理學研究中得到的知識應用於測定是否投藥及修改以藥物治療的劑量和/或治療療法。

在用於治療或對抗哺乳動物的細菌感染症的治療用途中，化合物或其藥學組成物會以得到及保持受有效的抗微生物治療的動物體內的活性組成分的濃度(即劑量)、或血中含量或組織含量的劑量經耳、眼、鼻、口、腸胃外、和/或局部投服。一般來說，活性組成分的有效劑量會是在從大約 0.1 到大約 100 的範圍內，較偏好從大約 1.0 到大約 50 mg/kg 體重/日。投藥劑量也很可能會取決於以下變數：被治療的疾病或指示的類型與程度、特定患者的全面

健康狀態、經遞送的化合物的相對生物功效、藥物調合物、在調合物中的賦形劑的存在與類型、和投藥途徑。再者，應該理解的是為了很快達到希望的血中含量或組織含量，被投服的最初劑量可被提高超過前述的上限，或者最初劑量可小於最適宜劑量且每日劑量在視特定情況而定的療程內可被逐漸提高。若須要，每日劑量也可被分成多劑投服，例如每日二到四次。

人和其他哺乳動物的各種疾病狀態或病症被發現是由無意義突變或錯義突變引起或仲介。這些突變經由不利地影響(例如)蛋白質合成、折疊、運輸、和/或功能造成或仲介疾病狀態或病症。可觀比例的疾病或病症被相信是由無意義突變或錯義突變引起，該疾病狀態或病症的實例包括：血友病(人類第八凝血因子基因)、神經纖維瘤病(NF1 與 NF2 基因)、色素沉著性視網膜炎(人類 USH2A 基因)、類大疱性表皮松解症的大疱性皮膚病(COL7A1 基因)、囊腫性纖維化(囊腫性纖維化透膜調節因子基因)、乳腺及卵巢癌(BRCA1 與 BRCA2 基因)、杜興氏肌肉失養症(肌肉萎縮蛋白基因)、結腸癌(錯配修復基因，主要是在 MLH1 與 MSH2)、溶酶體儲積症(例如尼曼匹克症(酸性神經磷脂酶基因))。見 Sanders CR, Myers JK. Disease-related misassembly of membrane proteins. Annu Rev Biophys Biomol Struct. 2004; 33:25-51; National Center for Biotechnology Information(U.S.) Genes and disease Bethesda, MD:NCBI, NLM ID:10113860; and Raskó,

István; Downes, C S Genes in medicine:molecular biology and human genetic disorders 1st ed. London; New York:Chapman & Hall, 1995. NLM ID:9502404。經由投服予需要的哺乳動物本發明的有效劑量以抑制該疾病狀態所牽涉的無意義突變或錯義突變，本發明之化合物可被用來治療或預防由該無意義突變或錯義突變引起的哺乳動物的疾病狀態。

【實施方式】

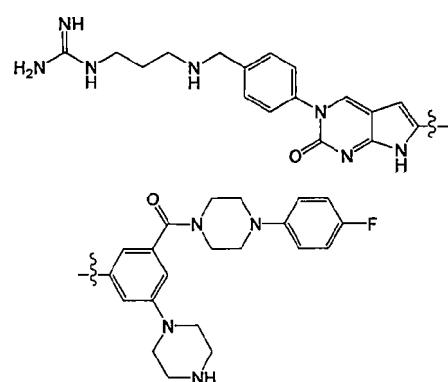
核磁共振(NMR)光譜在 Bruker Avance 300 或 Avance 500 光譜儀，或一些情況下在 GE-Nicolet 300 光譜儀上得到。一般的反應溶劑是高性能液相層析(HPLC)等級或美國化學學會(ACS)等級且無水(從製造商取得，除非另外指明)。“層析”或“經由矽膠純化”指的是使用矽膠(EM Merck, Silica Gel 60, 230-400 mesh)的快速管柱層析(除非另外指明)。

本發明之化合物可使用適應在手邊的特定情況的已知化學變化被製造。

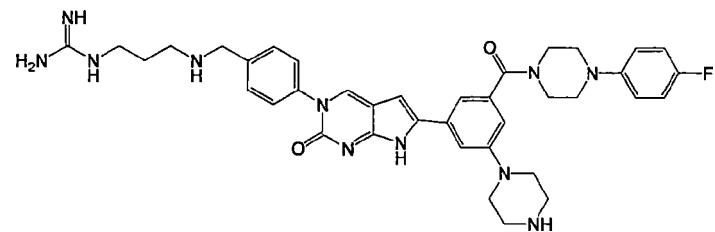
用於以下實施例之合成作用的實驗細節中的縮寫字中的一些被定義於下：h 或 hr = 小時；min = 分鐘；mol = 莫耳；mmol = 毫莫耳；M = 莫耳濃度； μ M = 微莫耳濃度；g = 公克； μ g = 微克；rt = 室溫；L = 公升；mL = 毫升；Et₂O = 二乙醚；THF = 四氫呋喃；DMSO = 二甲亞礦；EtOAc = 乙酸乙酯；Et₃N = 三乙胺；i-Pr₂NEt 或 DIPEA =

二異丙基乙胺； CH_2Cl_2 = 二氯甲烷； CHCl_3 = 三氯甲烷； CDCl_3 = 氣化三氯甲烷； CCl_4 = 四氯化碳； MeOH = 甲醇； CD_3OD = 氣化甲醇； EtOH = 乙醇； DMF = 二甲基甲醯胺； BOC = 叔丁氧羰基； CBZ = 苯甲基氧羰基； TBS = 叔丁基二甲基甲矽烷基； TBSCl = 叔丁基二甲基氯矽烷； TFA = 三氟醋酸； DBU = 二氮雜二環十一碳烯； TBDPSCl = 叔丁基二苯基氯矽烷； Hunig's Base = N,N -二異丙基乙胺； DMAP = 4-二甲基氨基吡啶； CuI = 碘化亞銅； MsCl = 甲磺醯氯； NaN_3 = 叠氮化鈉； Na_2SO_4 = 硫酸鈉； NaHCO_3 = 碳酸氫鈉； NaOH = 氢氧化鈉； MgSO_4 = 硫酸鎂； K_2CO_3 = 碳酸鉀； KOH = 氢氧化鉀； NH_4OH = 氢氧化銨； NH_4Cl = 氯化銨； SiO_2 = 二氧化矽； Pd-C = 鈀/碳； $\text{Pd}(\text{dpf})\text{Cl}_2$ = 二氯[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]鈀(II)。

根據本發明合成的示範的化合物被列舉於表 1 中。粗體鍵或虛鍵被顯示來指示手性中心的特定立體化學，而波狀鍵指示取代基可為任何的方向或指示化合物是混合物。也請了解為了保存空間，一些化合物的化學結構已經被分成具二個連結點(每個連結點被經波狀線橫穿的鍵指出)的二部份。見(例如)化合物 755，其被繪成以下二部份：



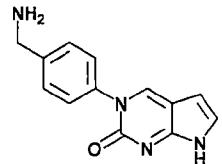
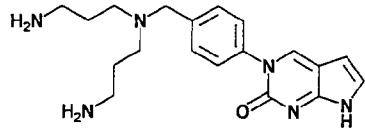
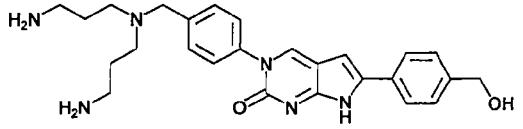
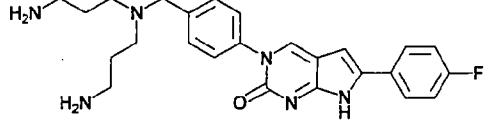
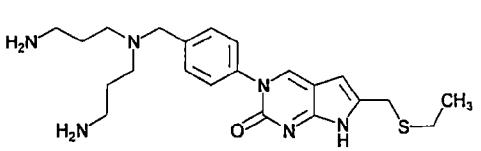
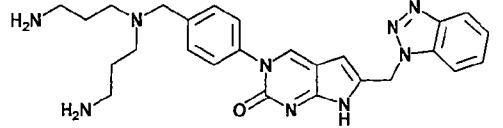
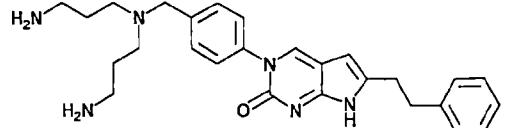
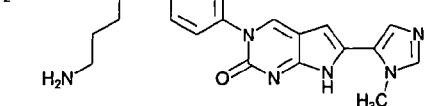
但和以下的完整化學結構一致：

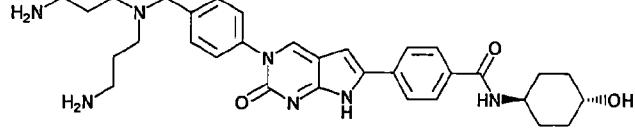
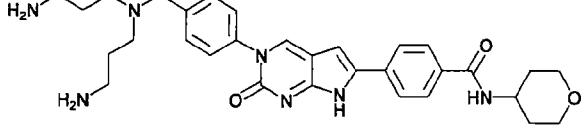
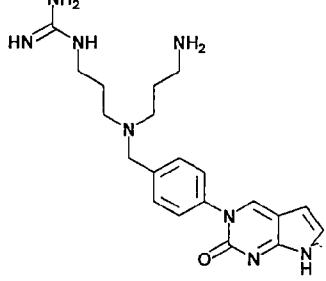
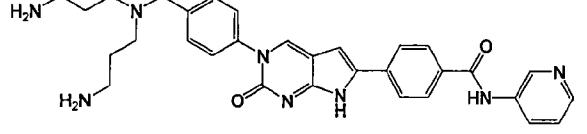
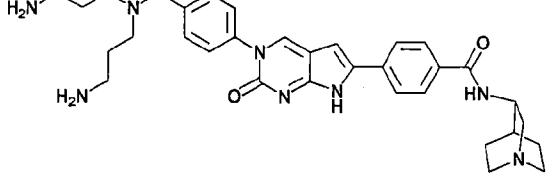
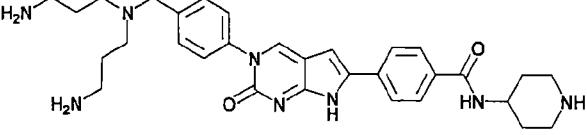
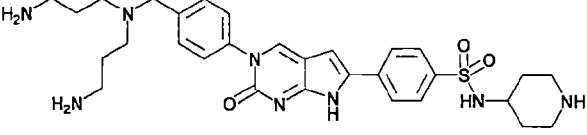


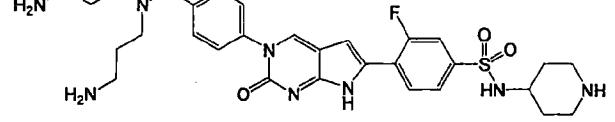
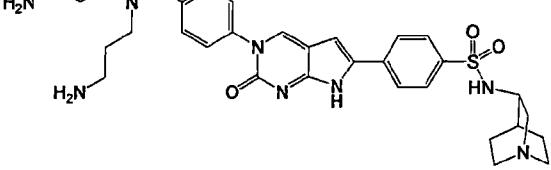
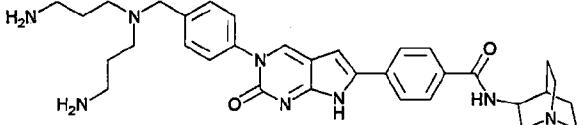
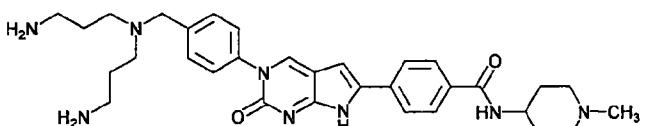
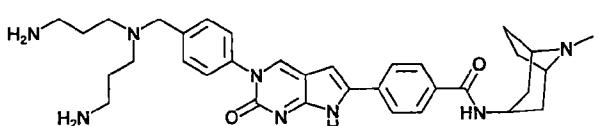
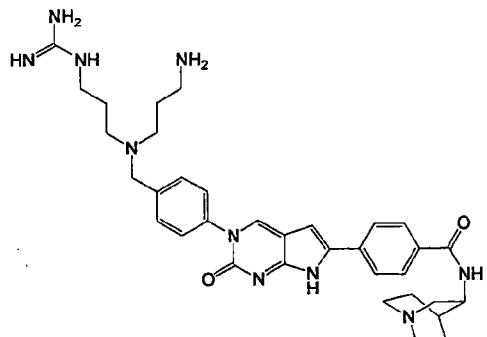
本發明之化合物可以鹽類、酯類、和前藥類形式被製造，調製，和遞送。為方便起見，化合物被概括地顯示(不指出特定的鹽、酯、或前藥形式)。

本發明之化合物被顯示於表 1 中。LCMS(液相層析質譜儀)數據被提供(在可取得情形下)。在數據不可取得時以“NA”指示。使用用於 m/z 的型式 $[M+H]^+$ 慣例提供 LCMS 數據(除了另外指定)。

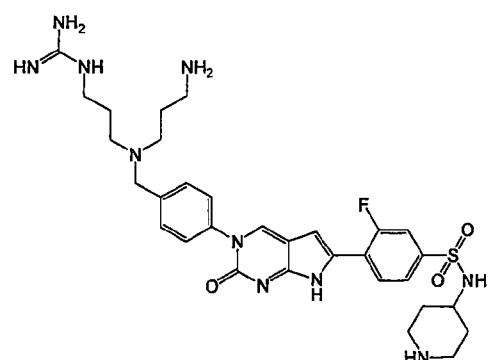
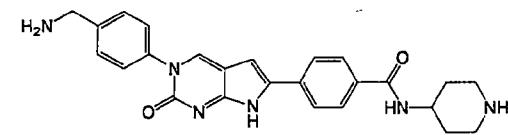
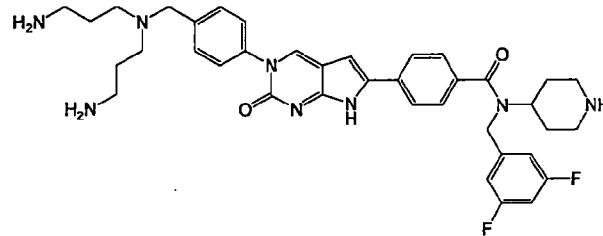
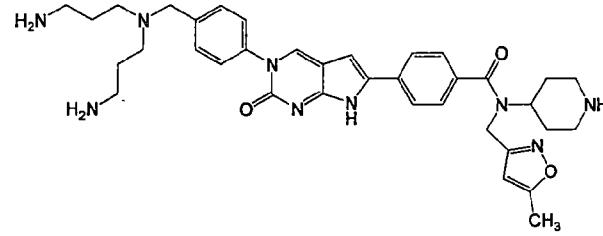
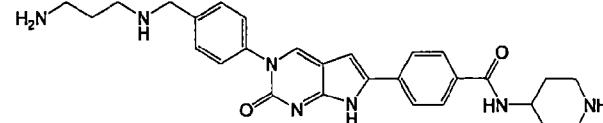
表 1.

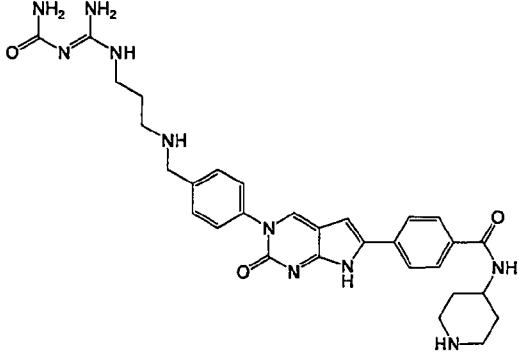
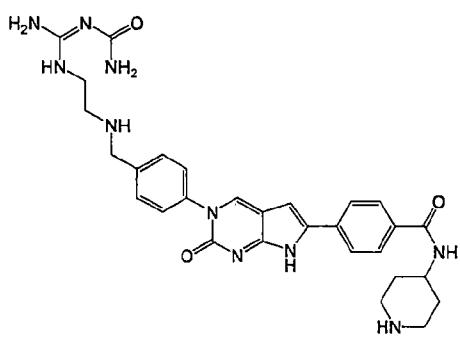
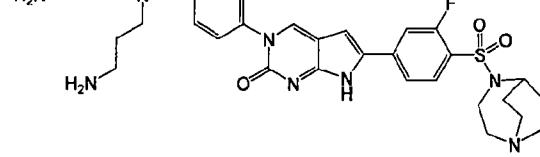
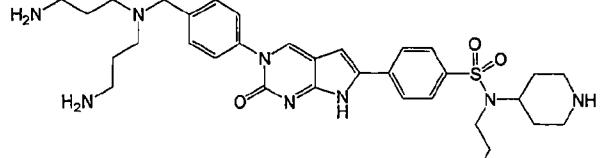
化合物 編號	結構	LCMS
142		241.00
154		355.10
179		461.30
180		449.20
181		486.10
182		486.10
183		459.20
184		435.00

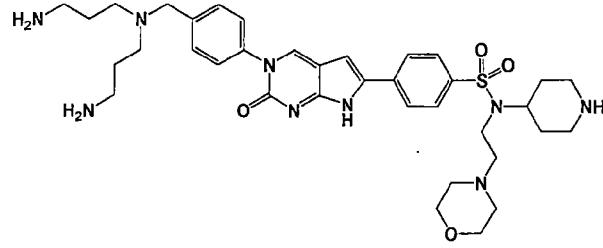
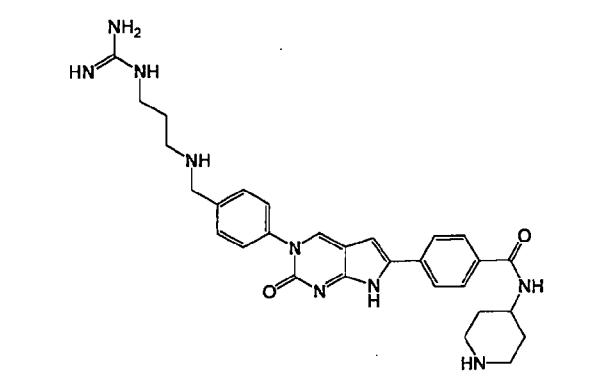
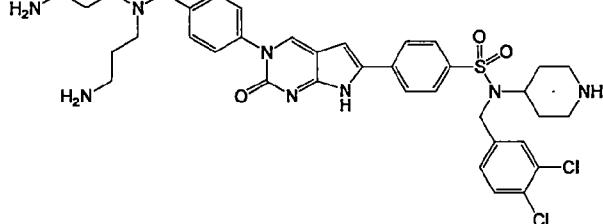
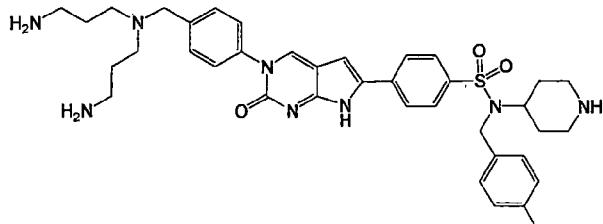
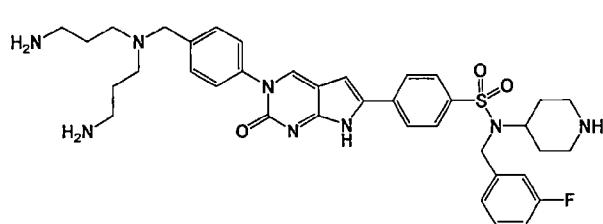
192		572.30
193		558.30
194		397.20
195		551.30
196		583.30
197		557.30
198		593.20

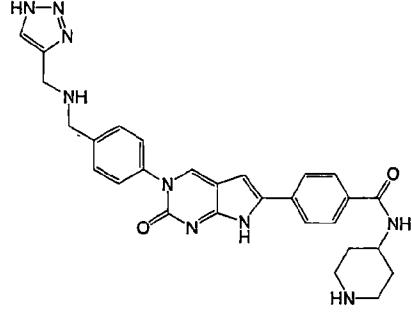
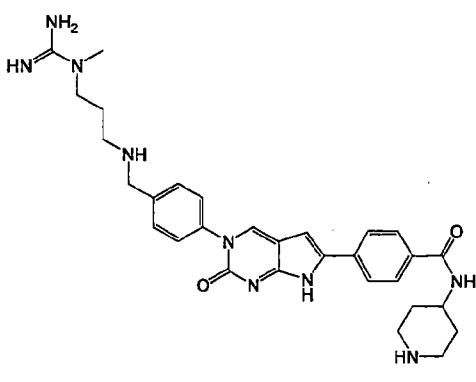
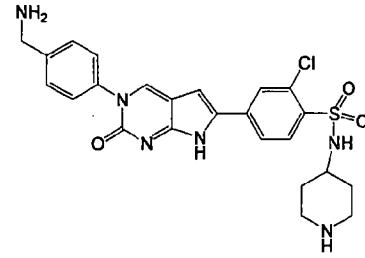
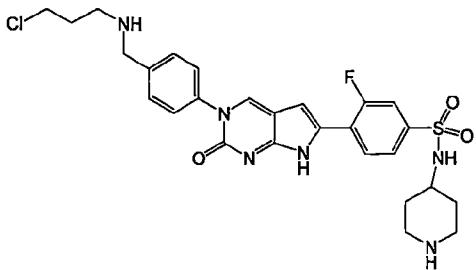
200		611.30
201		619.40
203		583.10
204		571.30
206		597.70
216		625.30

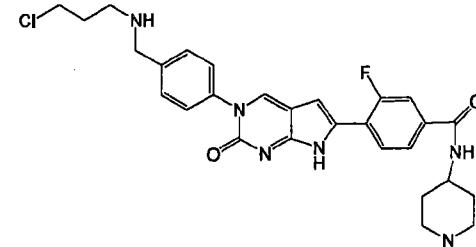
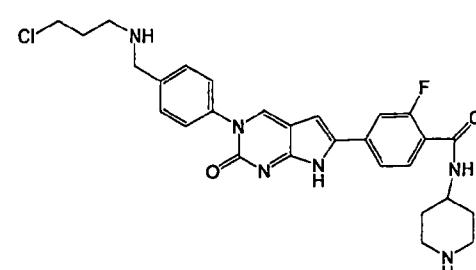
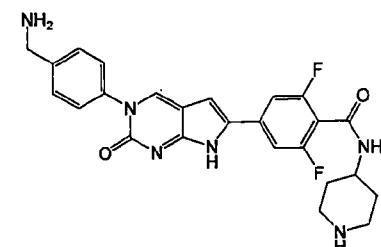
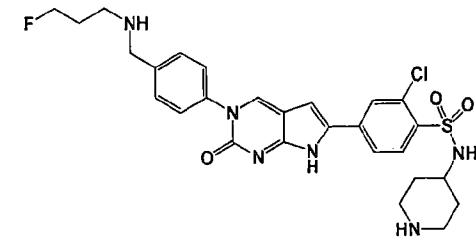
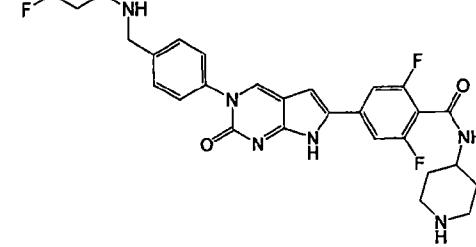
217		559.30
218		475.20
219		661.40
220		635.50

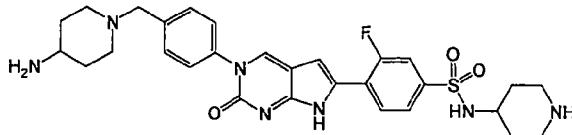
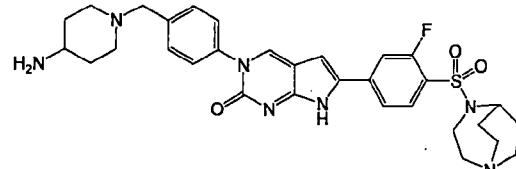
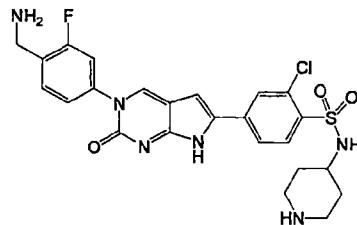
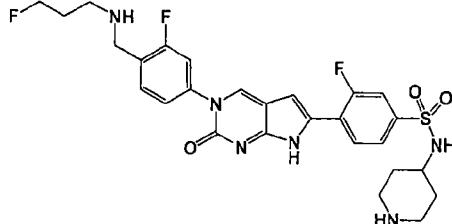
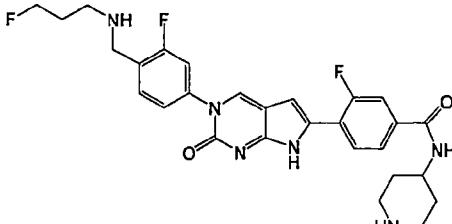
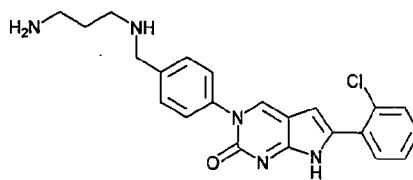
221		653.30
224		443.80
225		683.40
226		652.49
227		501.20

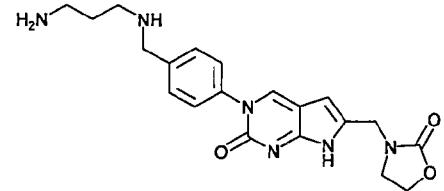
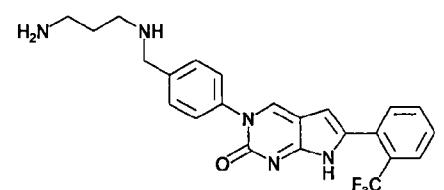
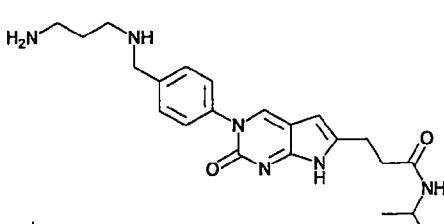
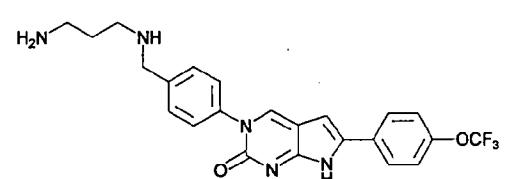
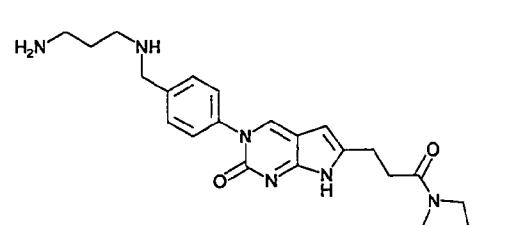
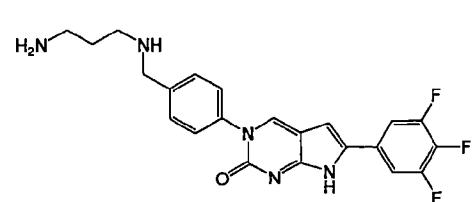
228		585.30
229		572.40
230		651.70
231		637.30
232		667.60

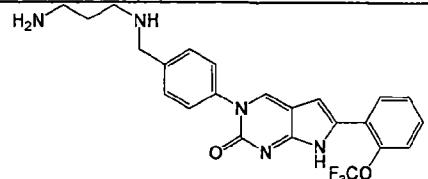
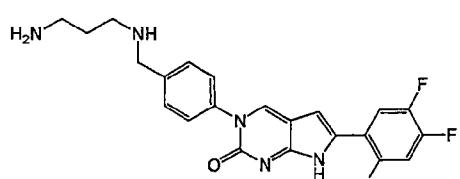
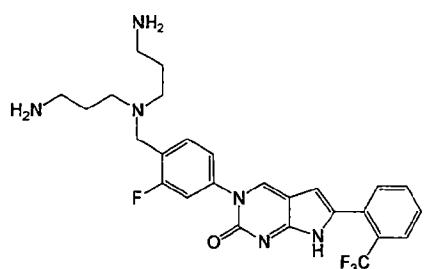
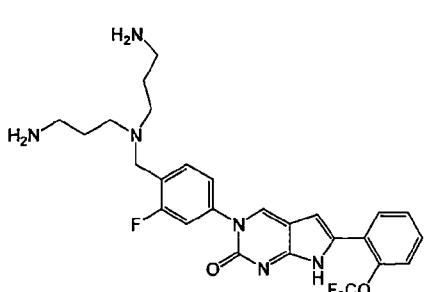
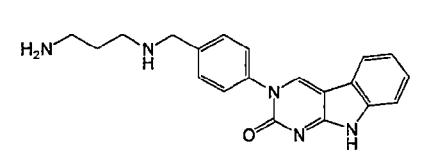
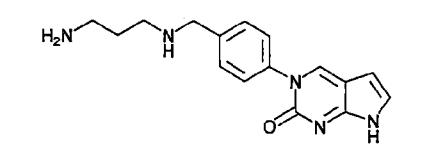
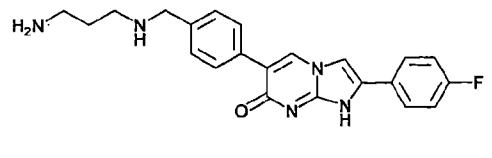
233		706.60
234		542.40
235		753.70
236		783.50
237		715.60

240		524.40
241		556.40
245		513.10
250		573.30

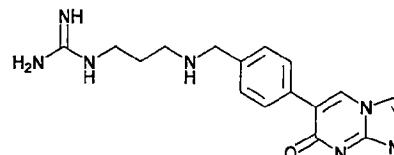
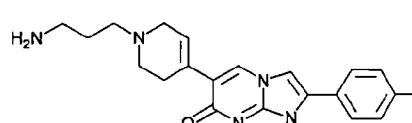
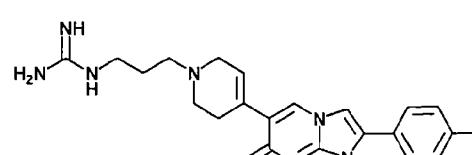
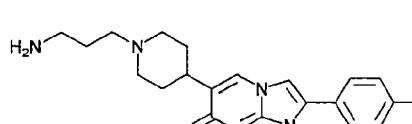
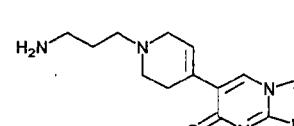
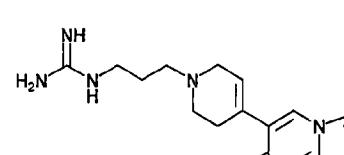
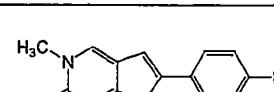
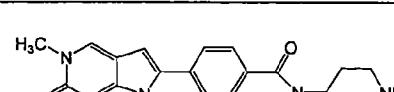
253		537.60
254		537.30
258		479.20
261		573.40
262		539.30

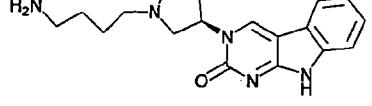
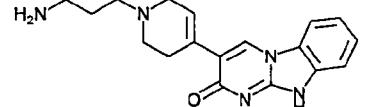
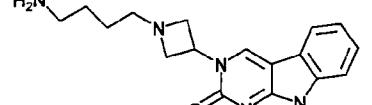
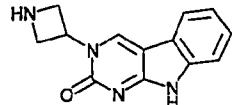
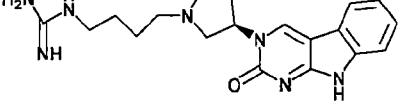
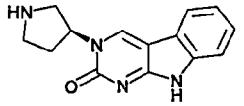
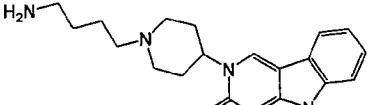
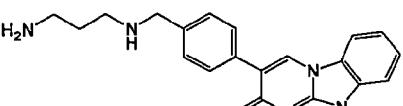
263		580.70
264		606.40
272		531.30
279		575.30
280		539.30
288		408.20

289		397.20
292		442.20
293		411.20
296		458.20
298		441.20
306		428.20

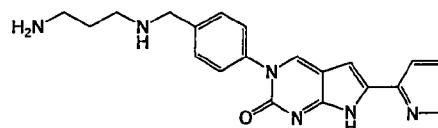
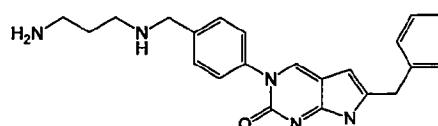
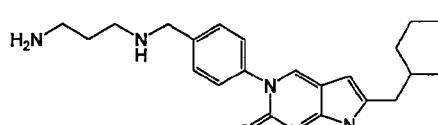
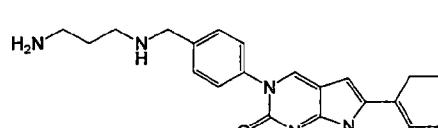
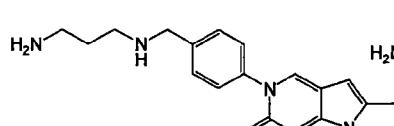
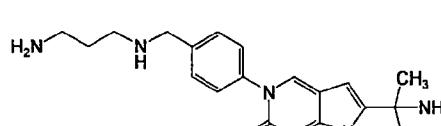
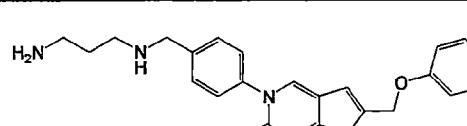
309		458.20
310		428.20
318		517.30
333		533.30
335		348.10
498		320.00
506		391.90

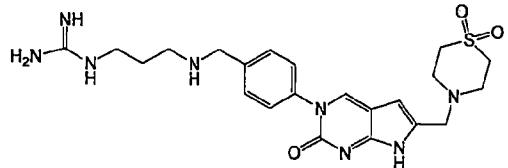
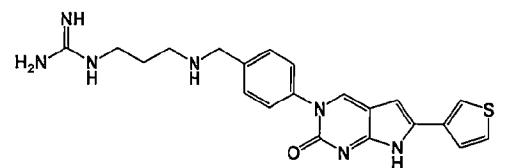
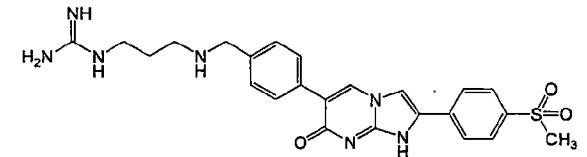
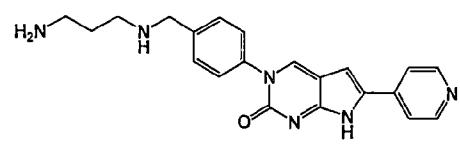
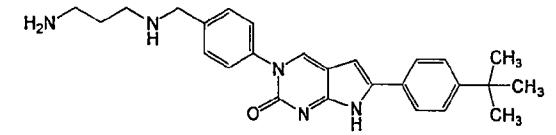
507		504.00
508		396.00
511		382.00
542		326.20
559		370.10
560		384.00
561		298.90
562		368.00
563		297.00

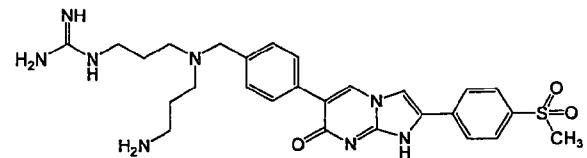
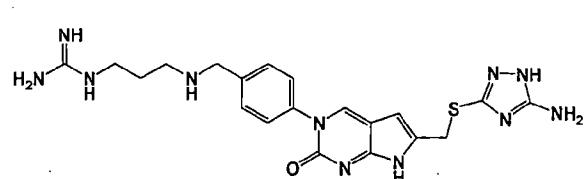
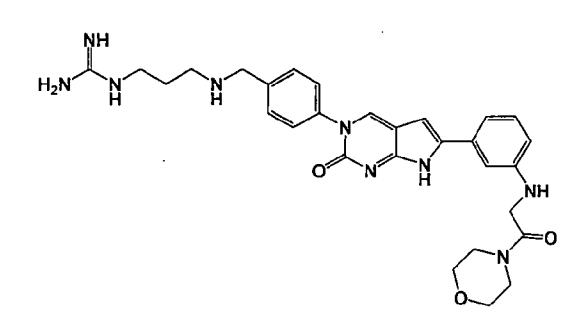
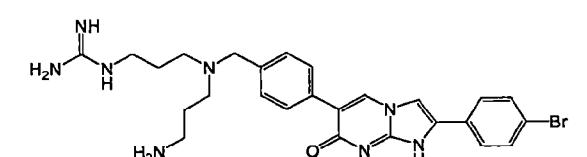
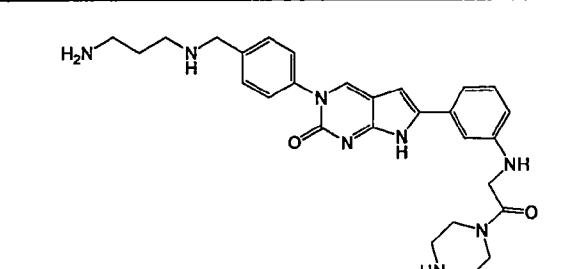
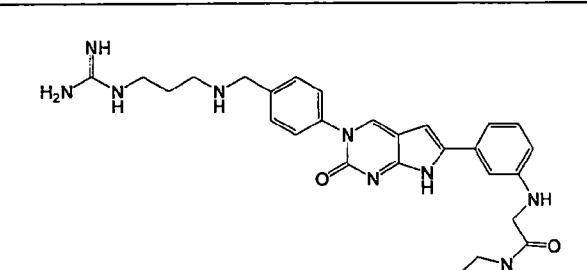
564		339.70
565		368.00
566		410.10
567		370.90
571		274.00
572		315.90
580		243.80
581		352.00

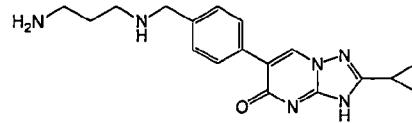
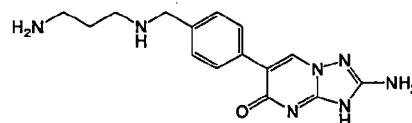
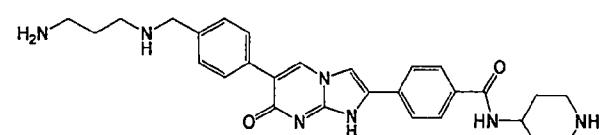
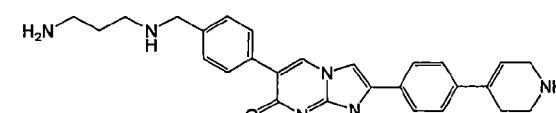
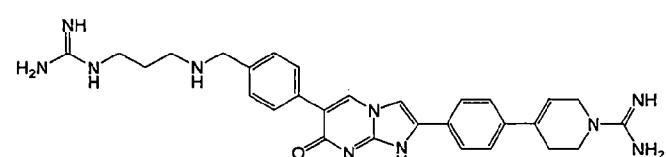
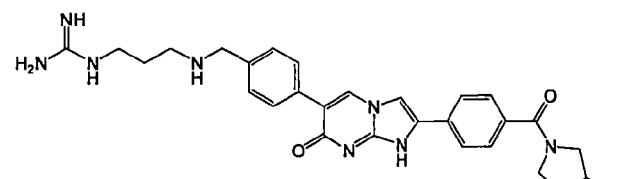
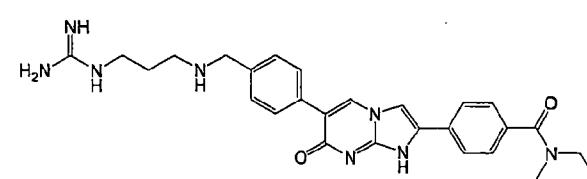
586		325.90
587		323.90
590		312.00
591		241.00
596		368.00
597		254.80
600		340.00
601		348.10

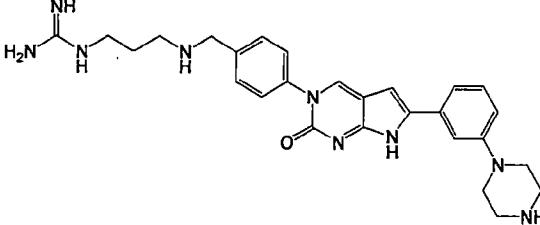
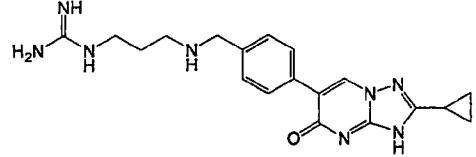
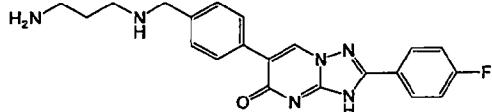
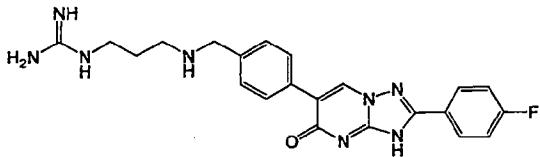
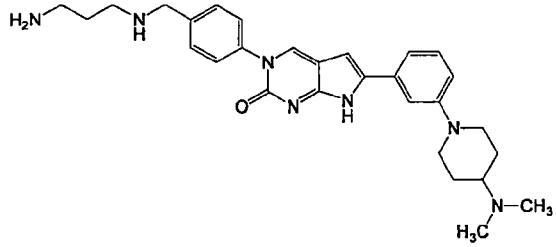
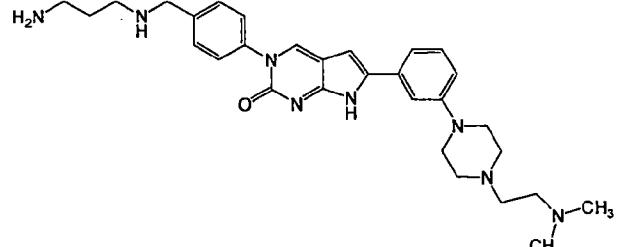
602		391.00
609		408.00
610		342.00
611		442.00
612		380.00
613		445.00
616		396.70
617		454.00

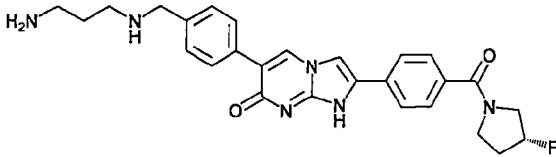
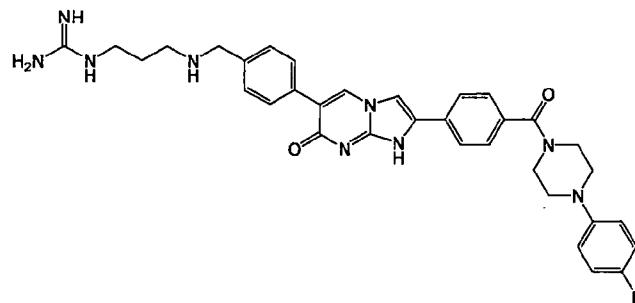
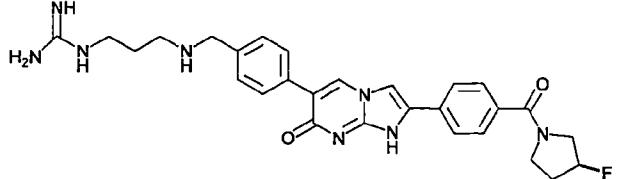
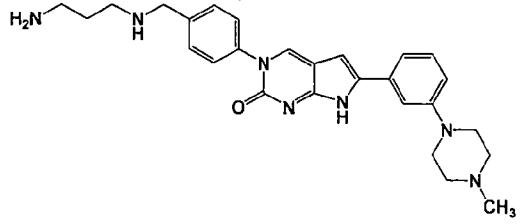
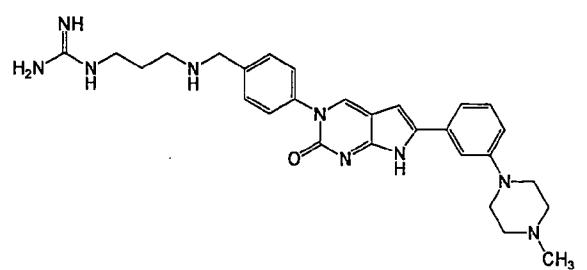
618		496.00
620		375.00
621		387.90
622		394.00
623		378.00
624		341.00
625		355.00
626		404.00

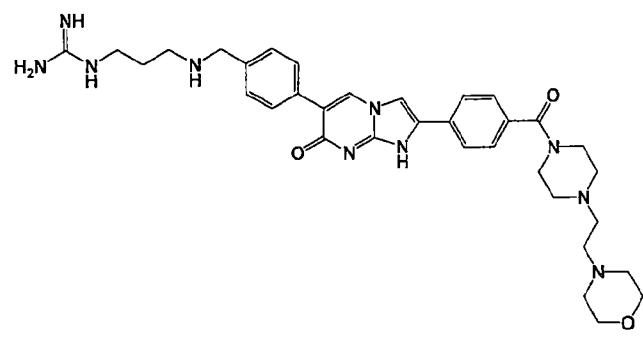
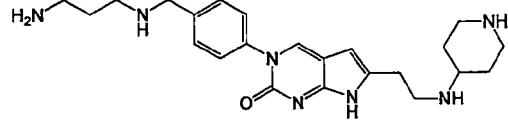
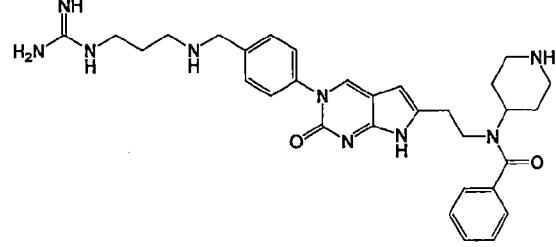
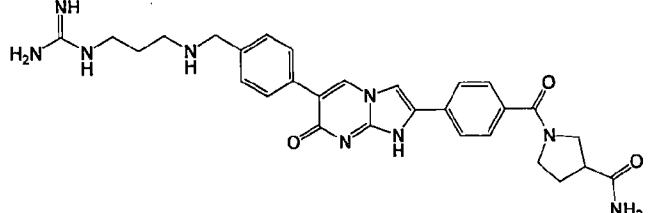
628		487.00
629		422.00
630		446.00
631		452.00
632		494.10
633		375.00
634		N/A

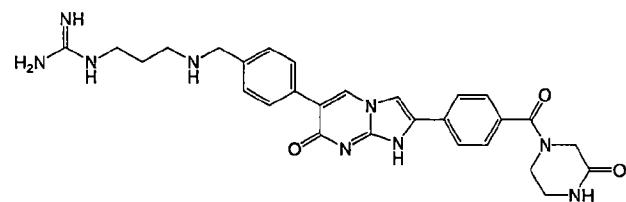
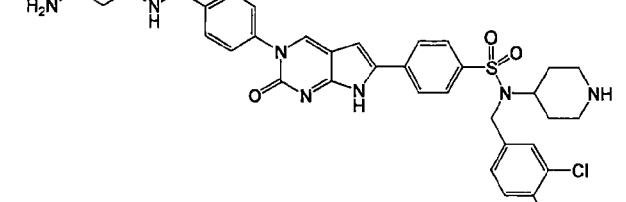
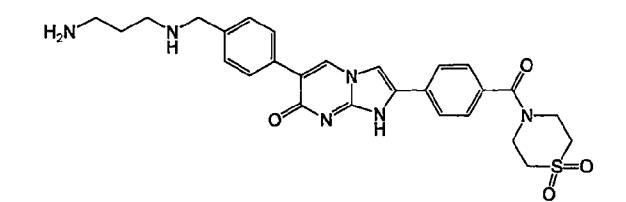
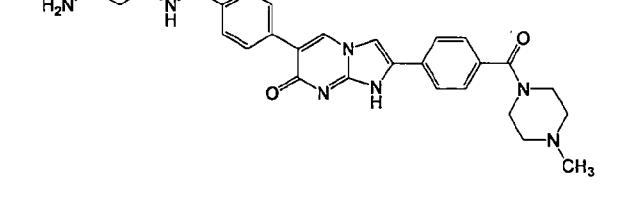
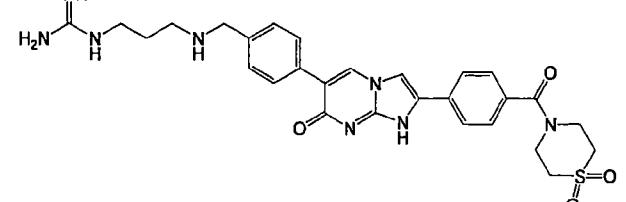
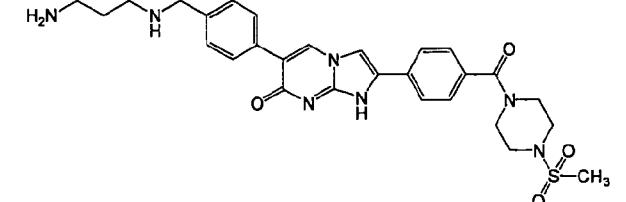
635		551.10
636		468.00
637		558.00
640		N/A
644		515.00
645		557.00

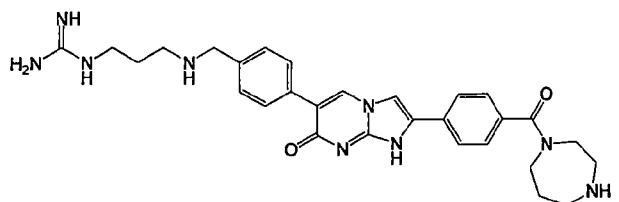
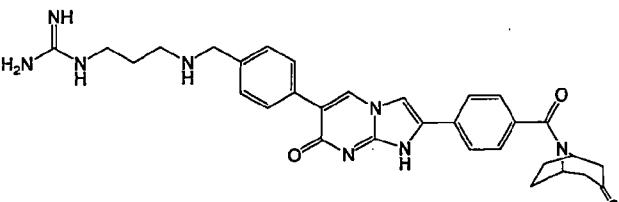
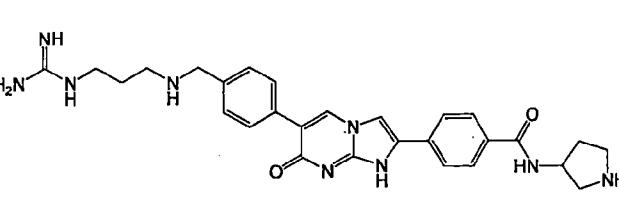
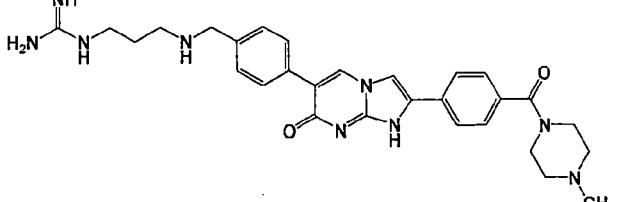
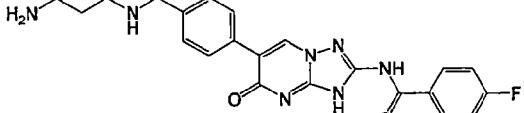
646		338.90
647		314.00
648		500.00
649		455.00
650		539.20
653		529.20
654		529.10

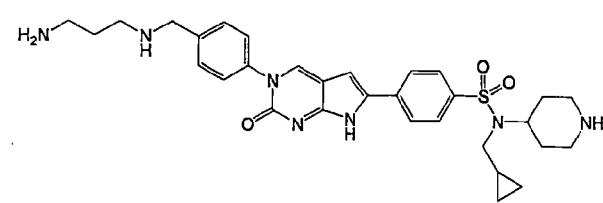
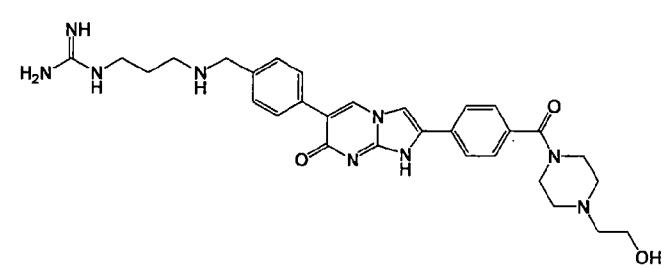
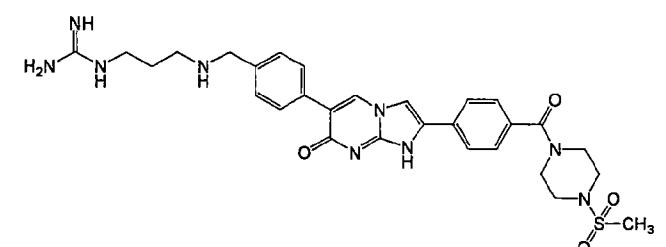
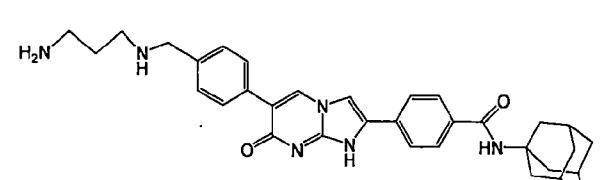
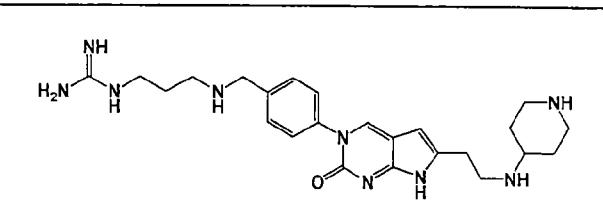
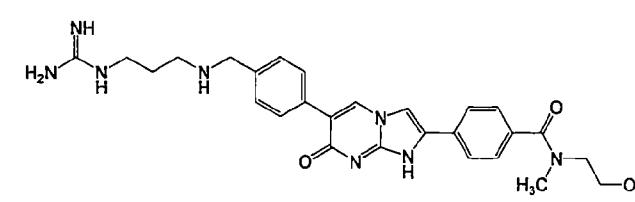
655		500.00
661		381.00
662		393.00
663		435.50
665		500.2
666		543.00

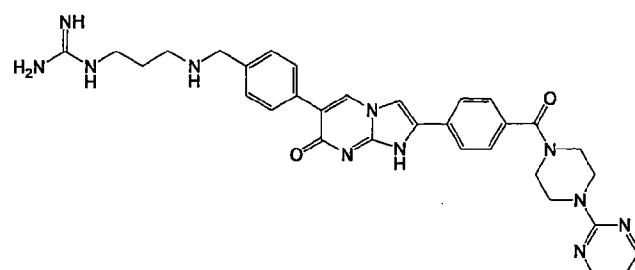
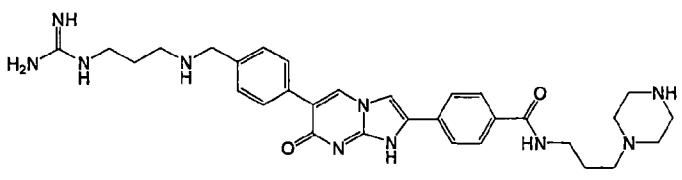
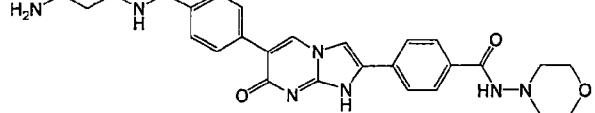
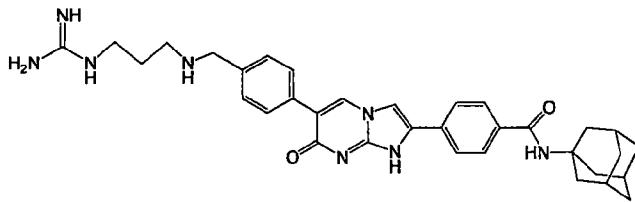
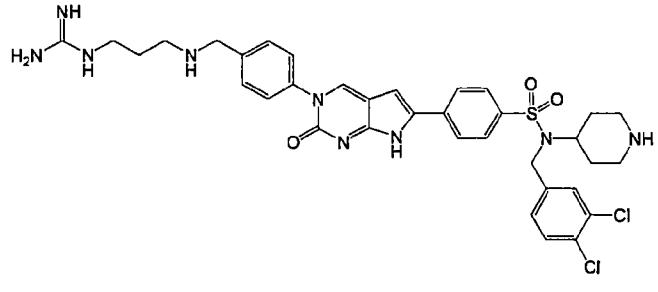
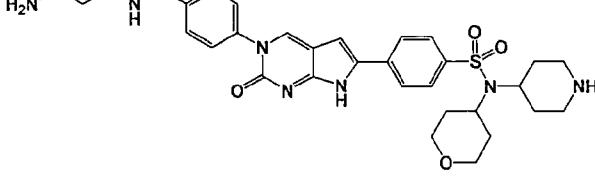
668		489.10
670		622.30
673		531.10
677		472.00
678		514.00
679		409.10

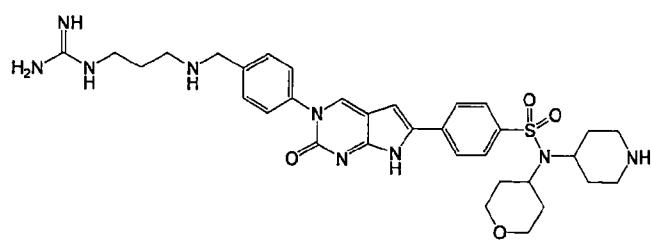
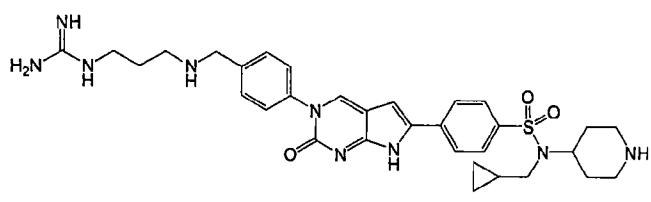
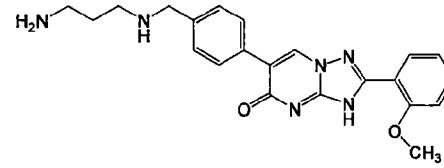
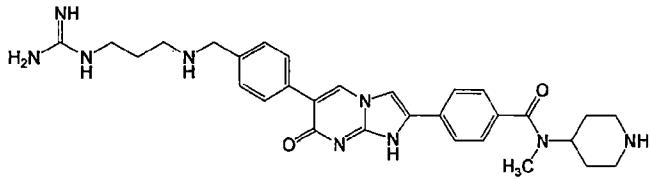
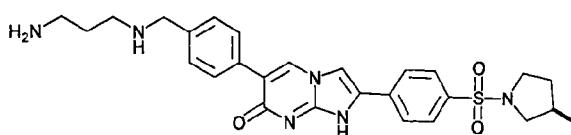
682		486.10
683		528.00
684		641.30
687		424.00
688		570.00
692		556.10

693		542.10
697		694.10
698		N/A
699		N/A
700		577.10
701		564.10

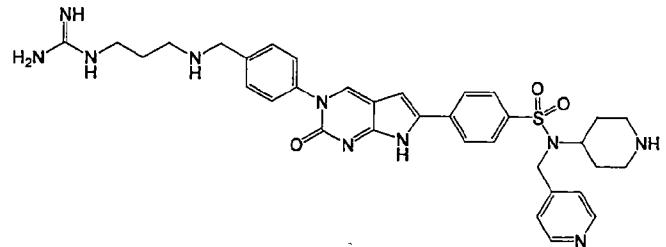
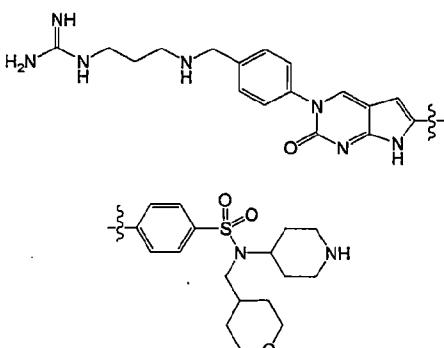
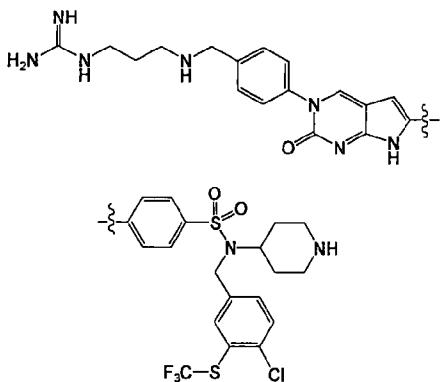
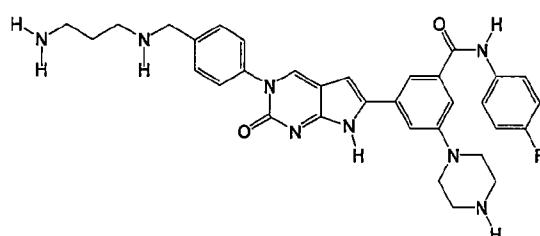
702		543.10
703		567.20
704		563.20
705		528.10
706		542.30
709		436.00

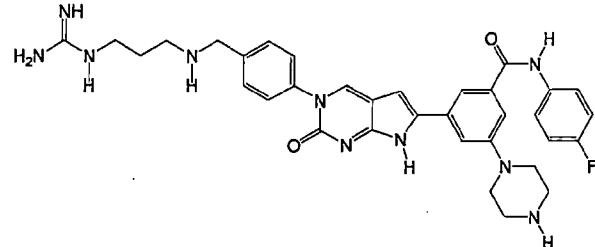
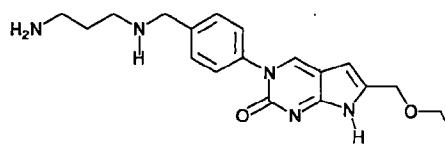
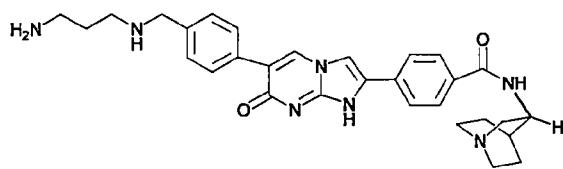
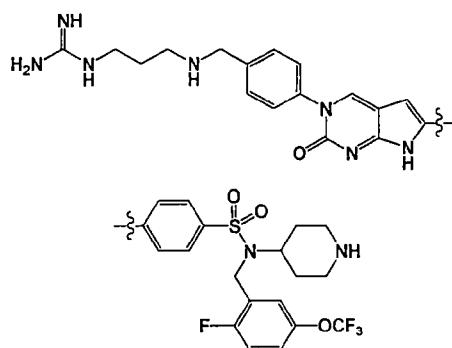
711		590.10
713		572.30
716		606.20
717		551.20
719		466.00
720		517.10

721		606.30
722		585.20
723		502.20
724		593.30
725		736.20
726		620.20

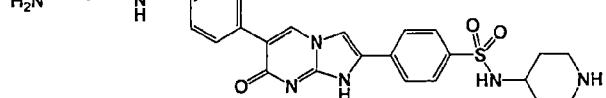
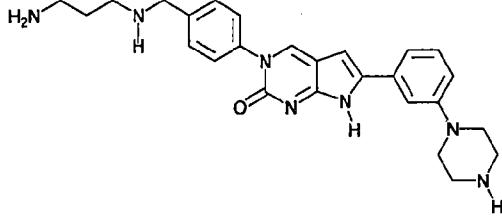
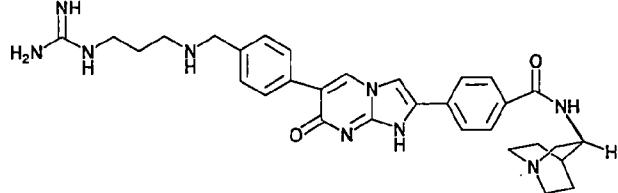
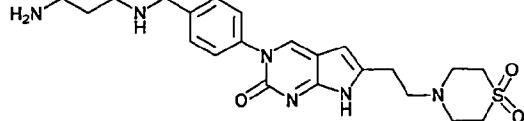
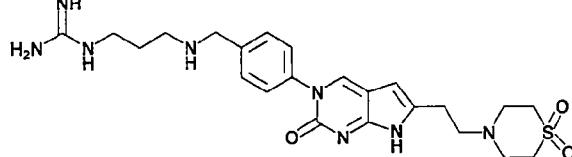
727		662.30
728		632.30
734		404.80
736		556.10
737		517.20
742		498.20
743		525.10

744		567.20
745		540.20
746		523.10
755		706.50
756		768.00

757		669.00
758		676.00
759		802.00
760		595.30

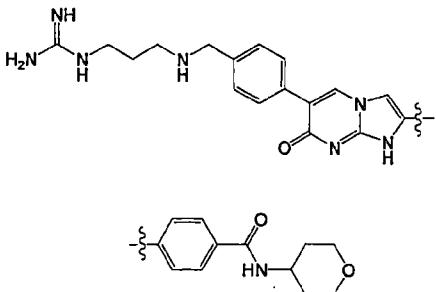
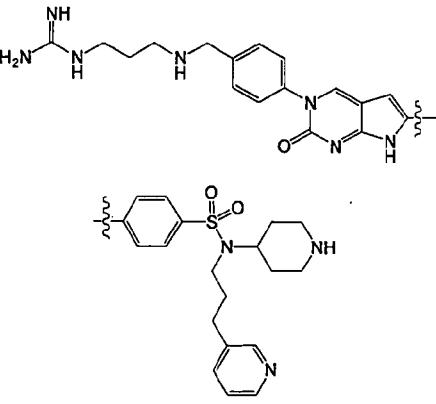
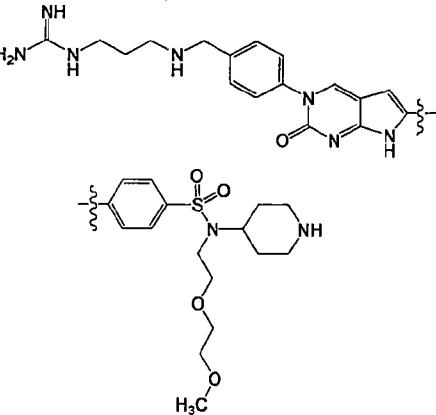
761		637.30
762		565.20
764		356.00
766		527.30
767		770.00

768		726.00
769		710.00
770		716.00
771		475.20

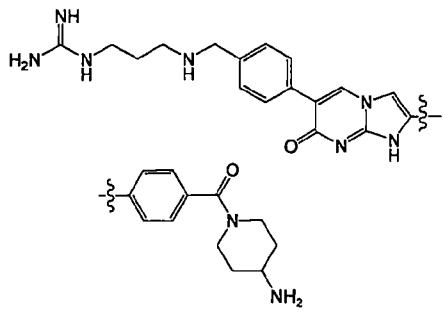
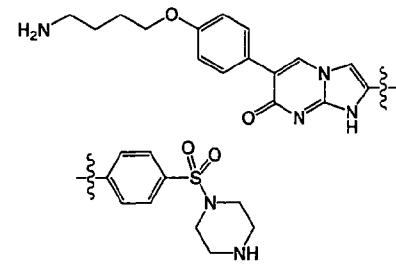
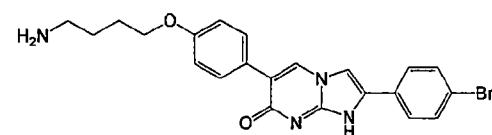
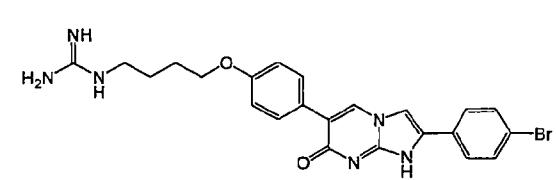
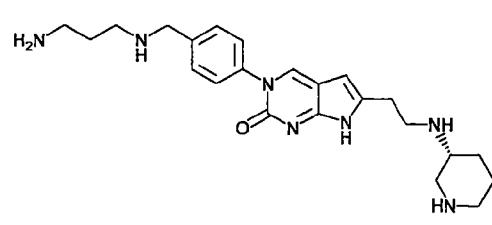
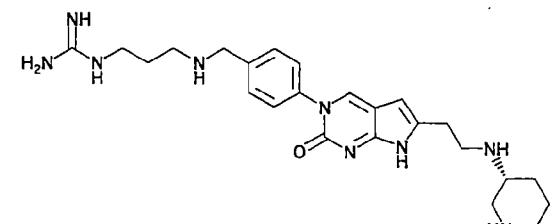
772		578.30
773		536.20
775		458.20
778		569.40
784		459.00
785		501.00

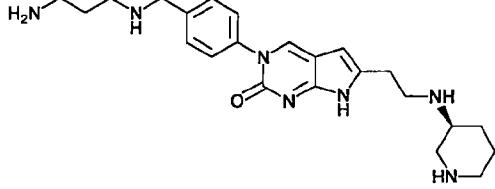
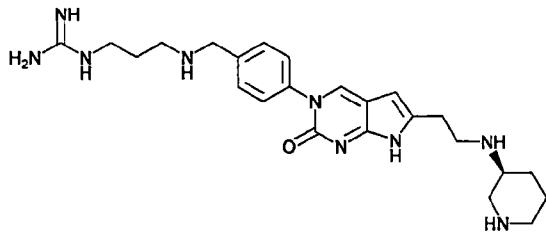
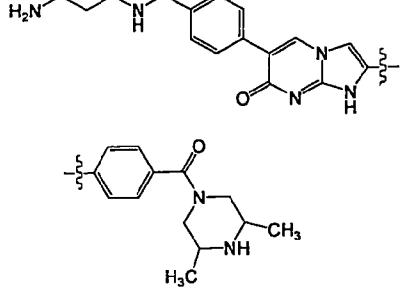
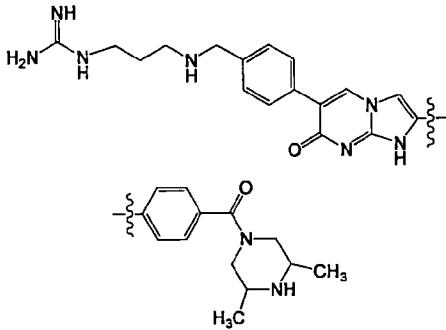
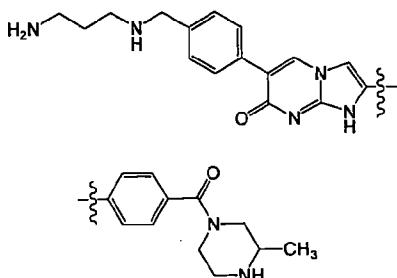
786	 	819.00
787	 	743.00
788	 	564.20
789	 	522.00

790	 	698.30
791		656.30
796		529.00
797		571.00
799		502.20

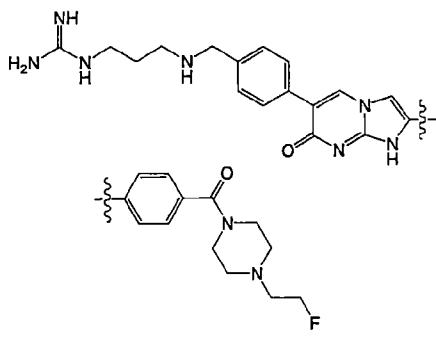
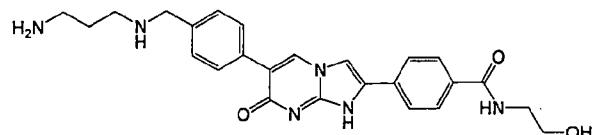
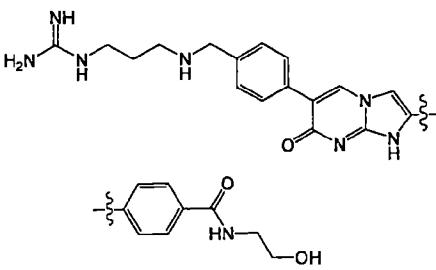
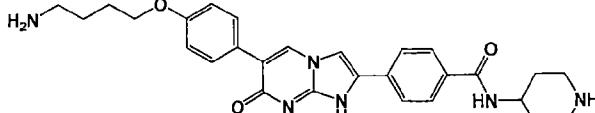
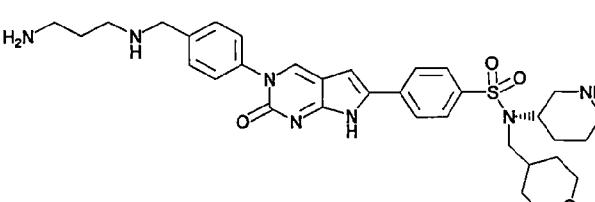
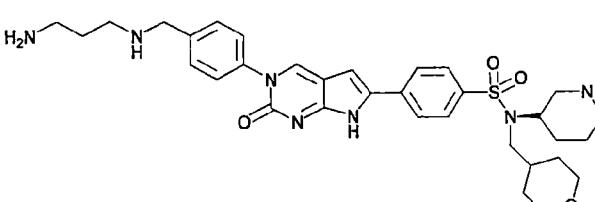
800		544.30
801		697.00
802		680.00

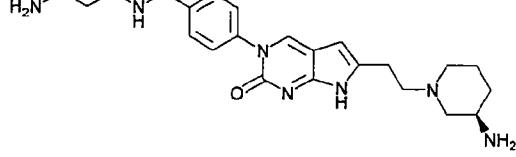
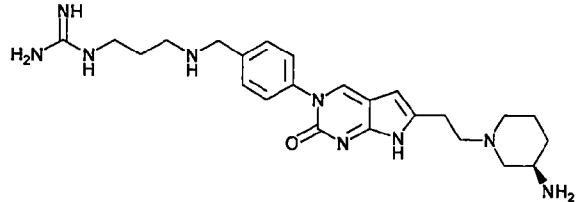
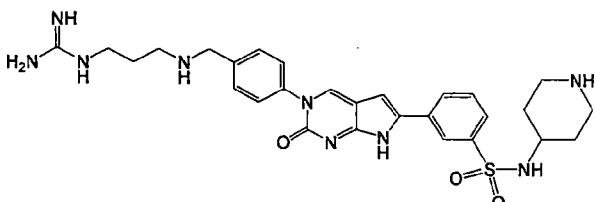
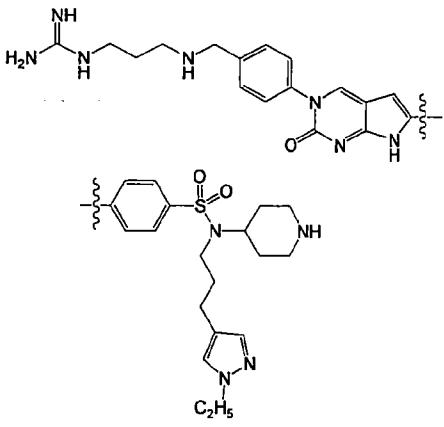
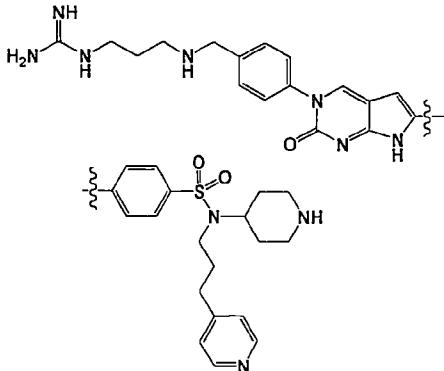
803		769.00
804		N/A
805		N/A
806		N/A
807		N/A

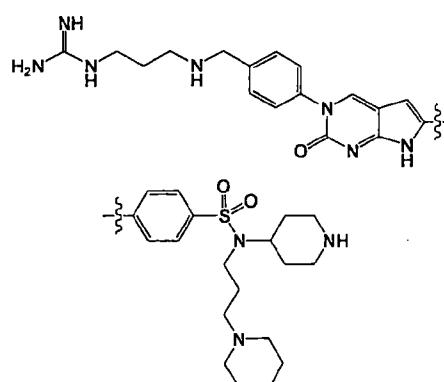
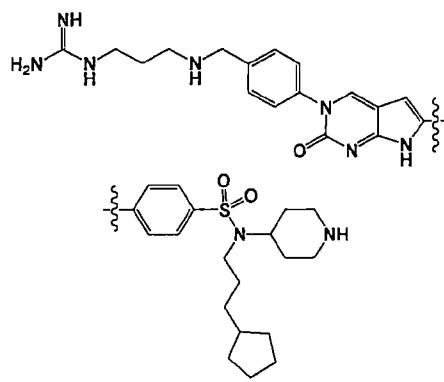
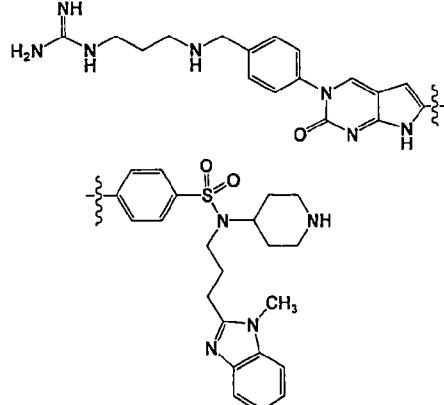
808		542.30
809		523.20
810		453.00
813		497.10
814		424.00
815		466.00

816		424.00
817		466.00
819		514.30
820		556.30
821		500.20

822		542.30
823		536.10
824		N/A
825		532.20

826		574.30
827		461.20
828		503.10
829		501.40
830		634.30
831		634.30

834		438.00
835		480.00
836		578.30
837		714.00
838		697.00

839		703.00
840		688.00
841		750.00

842		645.00
843		663.00
844		676.40
845		676.40

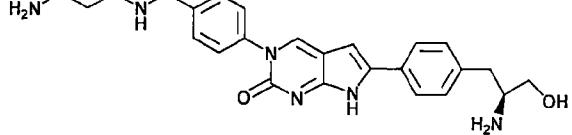
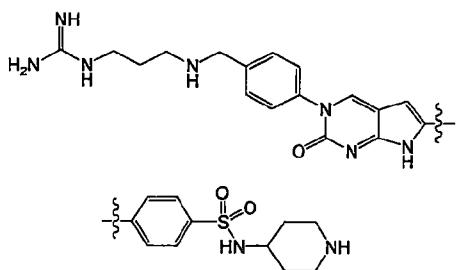
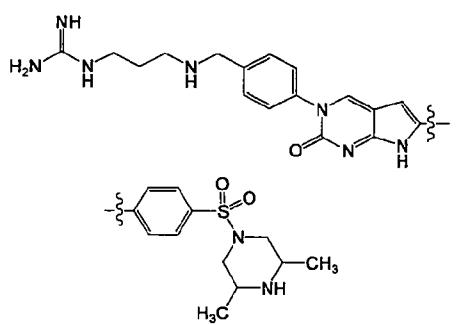
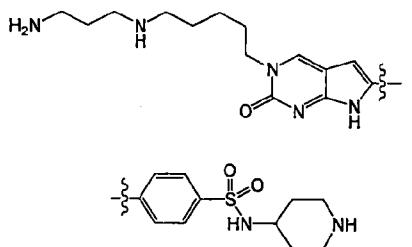
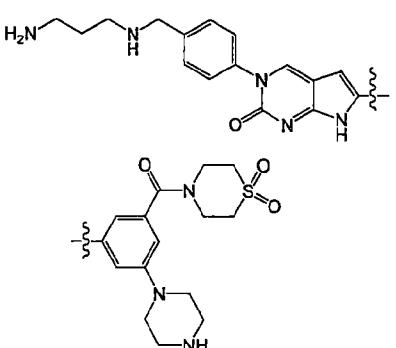
846		636.30
847		487.20
848		585.30
849		438.00

850	 	480.00
851		678.40
852		536.20
853		550.30

854		770.00
855		753.00
856		687.00

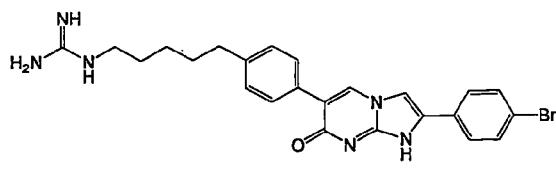
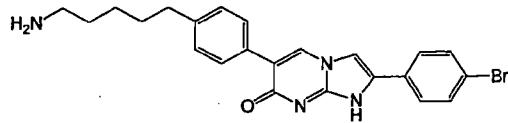
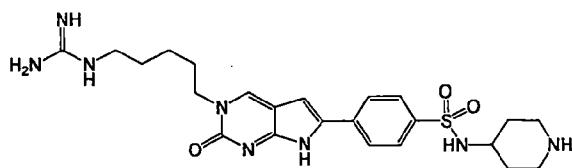
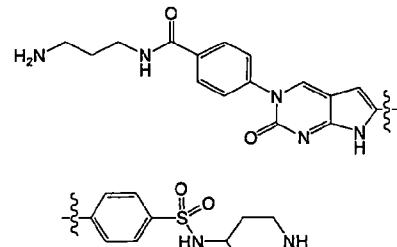
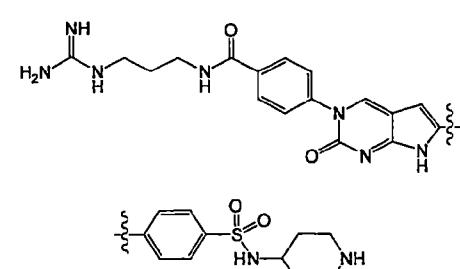
857		668.00
860		614.00
861		656.00
862		738.00

863		803.00
864		579.00
865		768.00
866		709.00

867		447.30
871		578.30
872		592.20
873		516.30
874		619.00

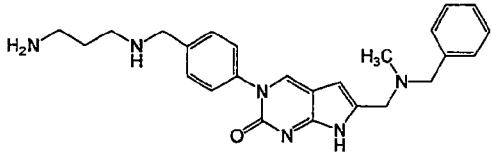
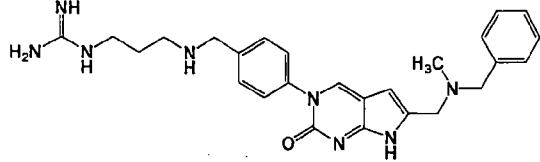
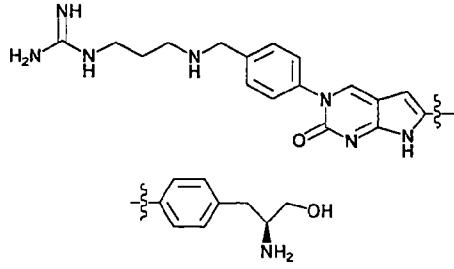
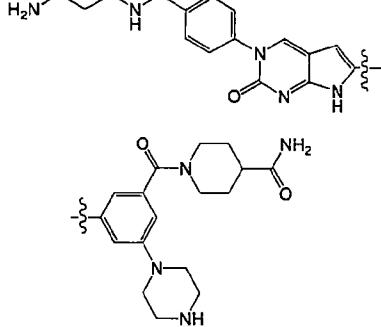
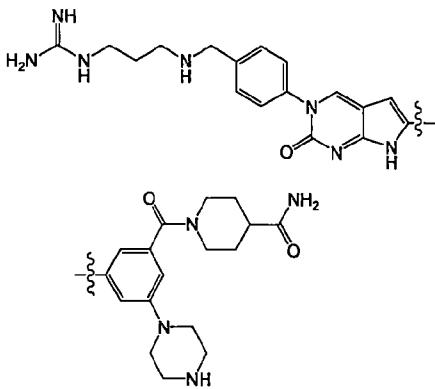
875		661.00
876		769.00
877		727.00
878		704.00

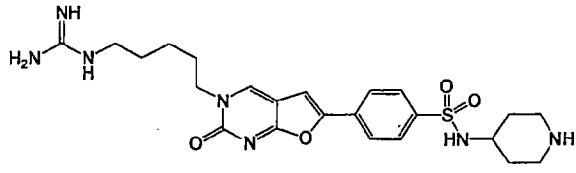
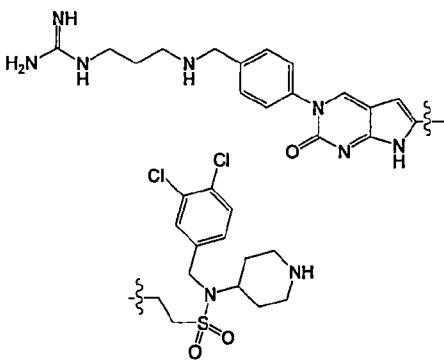
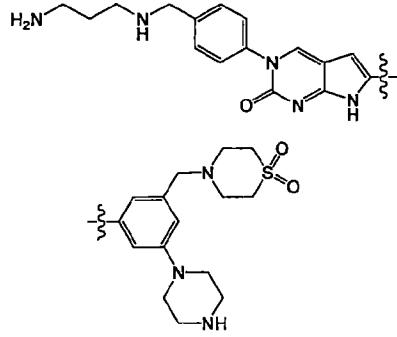
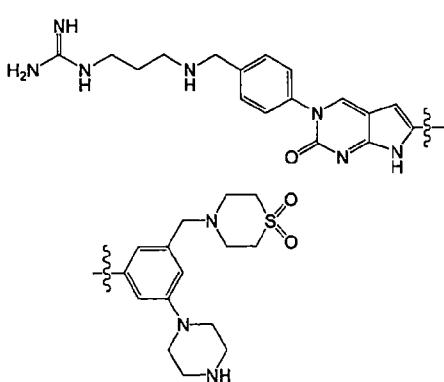
879		771.00
880		717.00
881		488.10
882		501.10
883		461.10
884		376.90

885		493.10
886		453.20
887		501.30
892		550.17
893		592.30

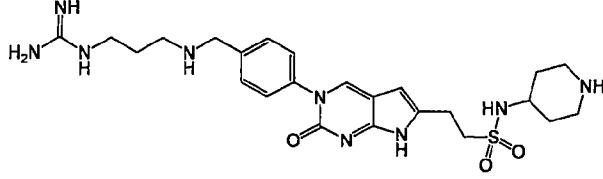
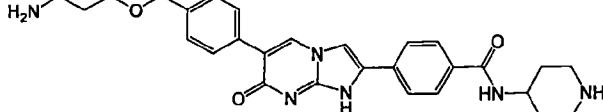
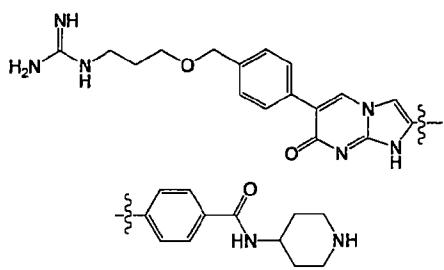
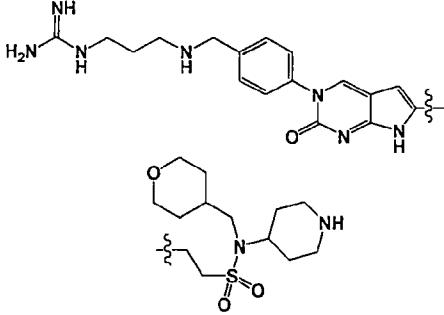
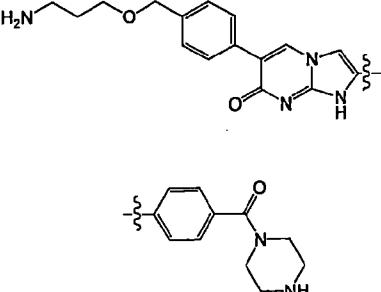
894	<p>Chemical structure of compound 894: A complex molecule containing a 2-aminoethyl side chain, a biphenyl group, a purine ring system, and a piperazine ring.</p>	589.00
895	<p>Chemical structure of compound 895: Similar to 894 but with a 2-(aminomethyl)imidazole group instead of the 2-aminoethyl group.</p>	631.00
896	<p>Chemical structure of compound 896: Similar to 894 but with a 4-chlorophenyl group attached to the purine ring.</p>	646.30
897	<p>Chemical structure of compound 897: Similar to 894 but with a 4-(4-methoxyphenyl)sulfone group attached to the purine ring.</p>	754.00

898		737.00
899		718.00
900		529.40
901		497.10
902		455.00

905		431.20
906		473.20
907		489.20
910		612.00
911		654.00

912		502.20
913		688.20
914		605.00
915		647.00

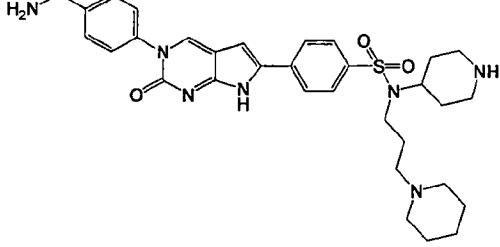
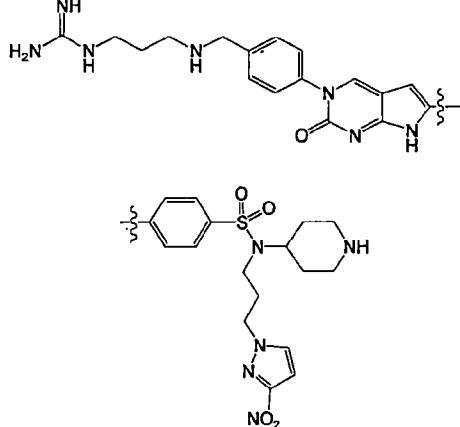
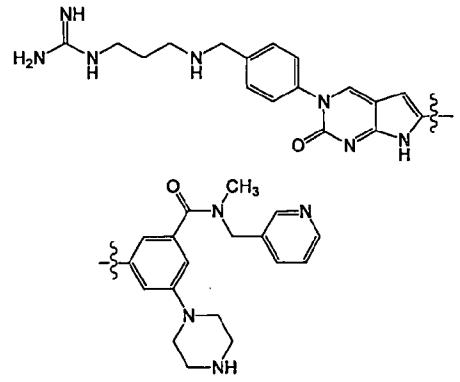
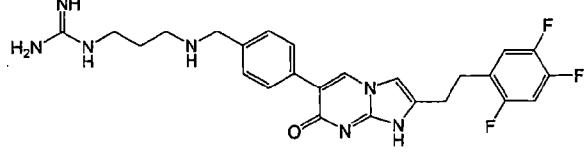
918	 	554.30
922	 	770.00
923	 	586.30
924	 	558.30
925	 	541.20

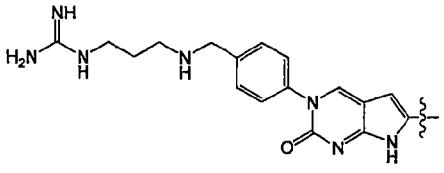
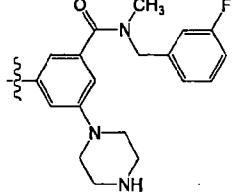
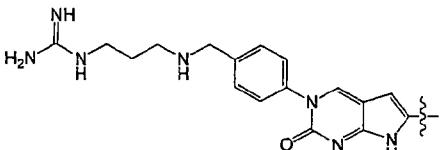
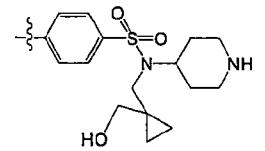
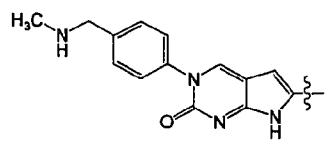
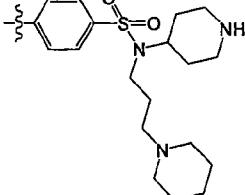
926		530.30
927		501.00
928		543.30
930		628.40
931		487.30

932	<p>Chemical structure 932: A complex molecule containing a guanine nucleobase linked to a phenyl ring, which is further linked to a piperazine-1-carboxamide group.</p>	529.30
933	<p>Chemical structure 933: A molecule consisting of a guanine nucleobase linked to a phenyl ring, which is further linked to a chain ending in a 4-chlorophenylsulfonamide group.</p>	651.00
934	<p>Chemical structure 934: A molecule consisting of a guanine nucleobase linked to a phenyl ring, which is further linked to a chain ending in a trifluoromethyl group.</p>	754.00
935	<p>Chemical structure 935: A molecule consisting of a guanine nucleobase linked to a phenyl ring, which is further linked to a cyclopropylmethyl chain.</p>	533.00

936		547.00
937		601.00
939		488.80
940		615.00

943		624.73
944		596.40
945		637.00
946		589.00
947		603.00

948		604.00
949		731.00
951		648.00
952		498.20

957	 	665.40
958	 	662.00
959	 	618.00

960		679.00
961		611.00
962		625.00

963	<p>Chemical structure 963 is a complex molecule. It features a guanine nucleotide at the top right, connected via its 2'-OH group to a 4-hydroxyphenyl ring. This ring is part of a piperazine ring system. Attached to the piperazine is a long-chain amine: 4-(4-aminobutyl)butylamine. The chain continues through a 4-aminobutyl group, a 4-aminobutyl group, and finally a 4-aminobutyl group terminating in a guanine nucleotide. Additionally, there is a fluorophenyl group attached to the 4-hydroxyphenyl ring.</p>	665.00
964	<p>Chemical structure 964 is a complex molecule. It features a guanine nucleotide at the top right, connected via its 2'-OH group to a 4-hydroxyphenyl ring. This ring is part of a piperazine ring system. Attached to the piperazine is a long-chain amine: 4-(4-aminobutyl)butylamine. The chain continues through a 4-aminobutyl group, a 4-aminobutyl group, and finally a 4-aminobutyl group terminating in a guanine nucleotide. Additionally, there is a methylamino group attached to the 4-hydroxyphenyl ring.</p>	662.40
965	<p>Chemical structure 965 is a complex molecule. It features a guanine nucleotide at the top right, connected via its 2'-OH group to a 4-hydroxyphenyl ring. This ring is part of a piperazine ring system. Attached to the piperazine is a long-chain amine: 4-(4-aminobutyl)butylamine. The chain continues through a 4-aminobutyl group, a 4-aminobutyl group, and finally a 4-aminobutyl group terminating in a guanine nucleotide. Additionally, there is a fluorophenyl group attached to the 4-hydroxyphenyl ring.</p>	477.20
966	<p>Chemical structure 966 is a complex molecule. It features a guanine nucleotide at the top right, connected via its 2'-OH group to a 4-hydroxyphenyl ring. This ring is part of a piperazine ring system. Attached to the piperazine is a long-chain amine: 4-(4-aminobutyl)butylamine. The chain continues through a 4-aminobutyl group, a 4-aminobutyl group, and finally a 4-aminobutyl group terminating in a guanine nucleotide. Additionally, there is a chlorophenyl group attached to the 4-hydroxyphenyl ring.</p>	712.00

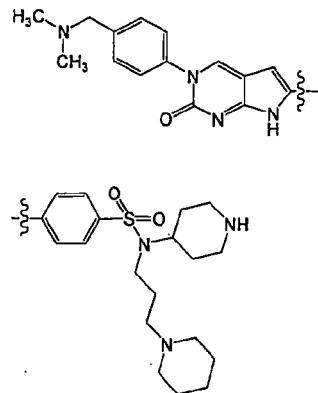
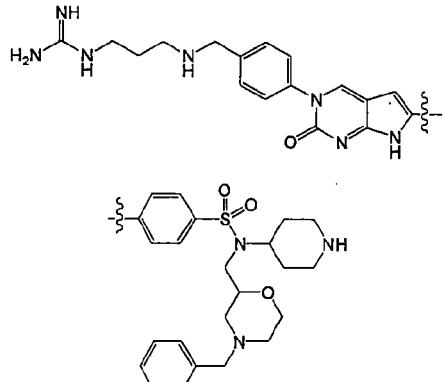
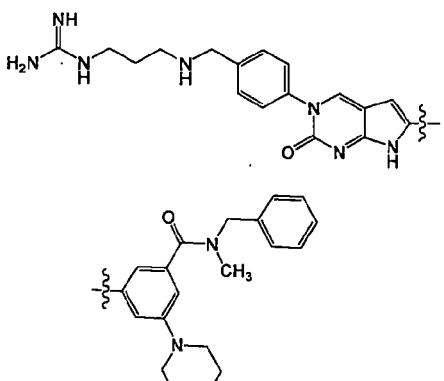
967		664.00
968		641.00
969		608.00

970		607.00
971		625.00
974		543.10
975		528.20

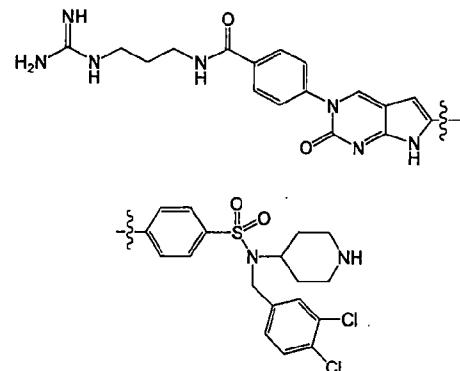
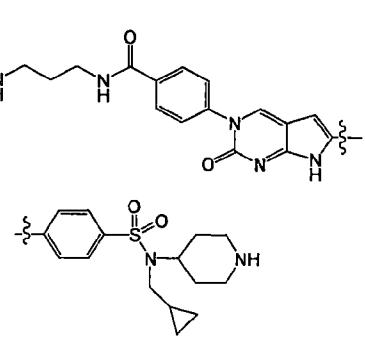
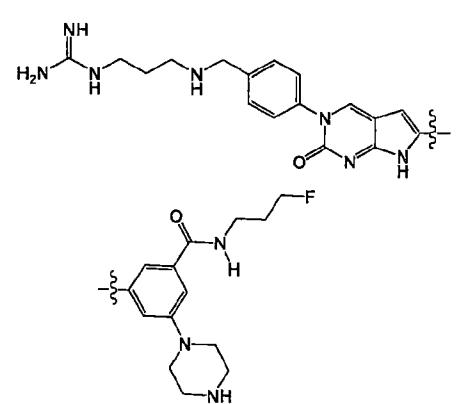
977		546.70
978		655.40
979		736.40
980		636.60

981		645.00
982		637.00
983		665.00

984		702.00
985		627.00
986		766.00

987		632.00
988		767.00
989		647.00

990		648.10
991		627.40
992		666.50
994		638.40

995		752.00
996		646.40
997		603.00

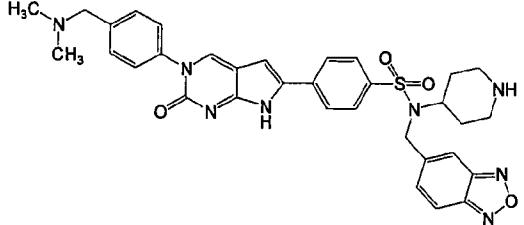
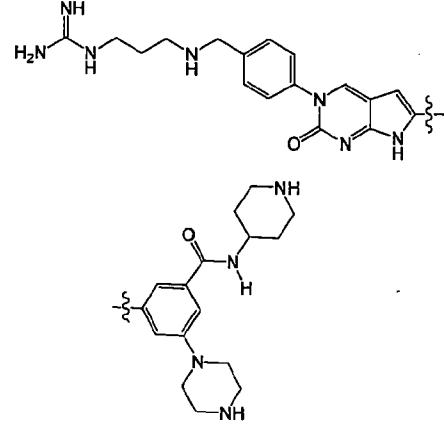
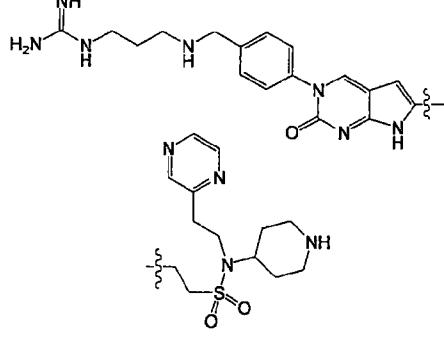
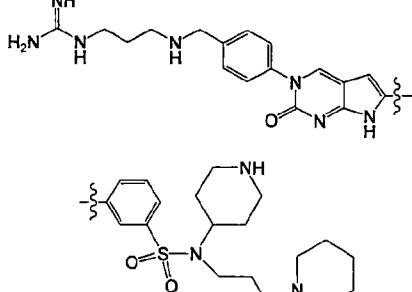
998		745.00
999		655.00
1000		617.00
1001		561.00

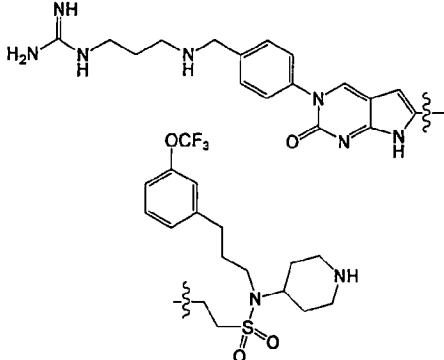
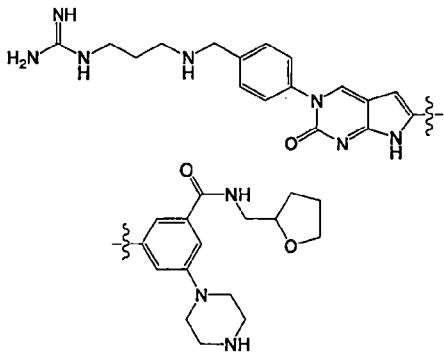
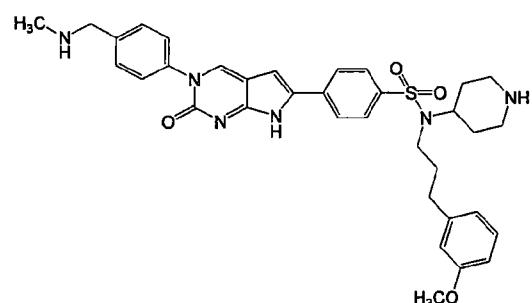
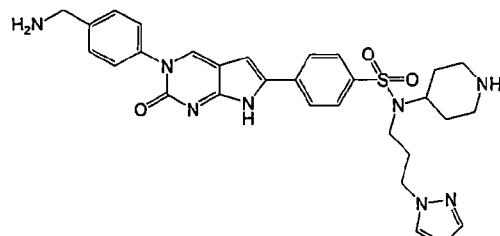
1002		655.00
1003		720.00
1004		686.00

1005		649.60
1009		659.00
1010		740.40
1011		702.00

1012		718.50
1013		680.50
1015		646.30
1017		717.40

1018		632.40
1019		703.00
1020		601.00
1021		669.00

1022		639.00
1023		626.00
1024		636.40
1027		703.40

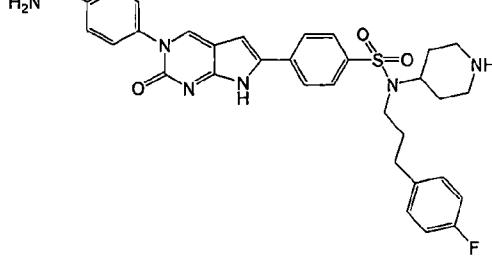
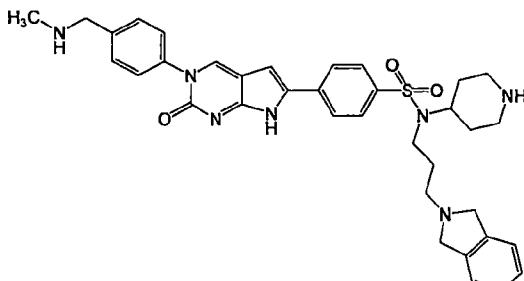
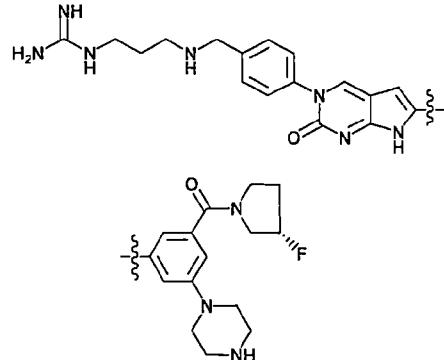
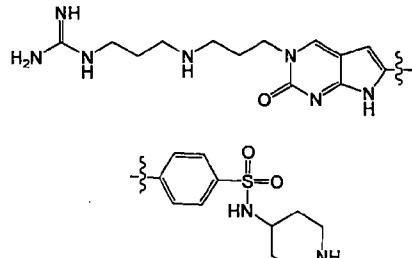
1028		732.30
1029		627.40
1034		641.00
1035		587.00

1036		627.00
1037		620.00
1038		606.00
1039		632.00

1040	<p>Chemical structure 1040: A complex molecule consisting of a guanine nucleobase linked via its N1 position to a 2-(4-aminophenyl)-5-methylimidazole ring. This ring is further linked via its N3 position to a 4-(4-(4-(4-(trifluoromethyl)amino)phenyl)piperazine ring.</p>	611.00
1043	<p>Chemical structure 1043: A complex molecule consisting of a guanine nucleobase linked via its N1 position to a 2-(4-aminophenyl)-5-methylimidazole ring. This ring is further linked via its N3 position to a 4-(4-(4-(4-(4-(trifluoromethyl)amino)phenyl)piperazine ring.</p>	641.30
1044	<p>Chemical structure 1044: A complex molecule consisting of a guanine nucleobase linked via its N1 position to a 2-(4-aminophenyl)-5-methylimidazole ring. This ring is further linked via its N3 position to a 4-(4-(4-(4-(4-(4-(trifluoromethyl)amino)phenyl)piperazine ring.</p>	651.40

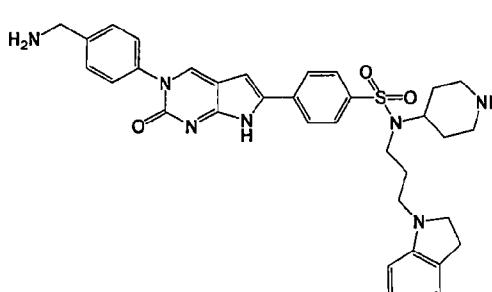
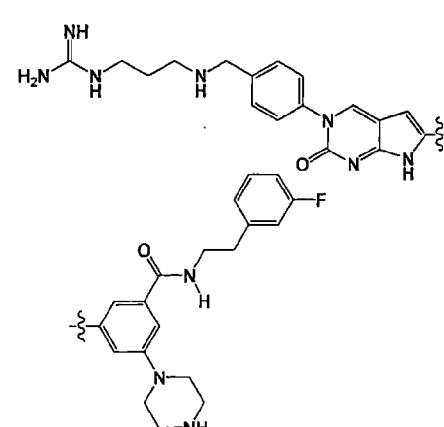
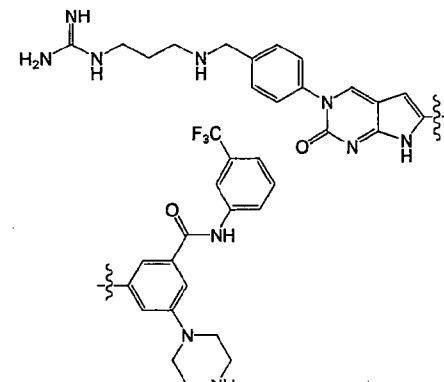
1045		661.30
1046		665.30
1047		688.40
1048		578.30

1049		651.40
1050		631.00
1051		618.00
1052		605.00

1053		615.00
1054		652.00
1057		615.30
1059		530.30

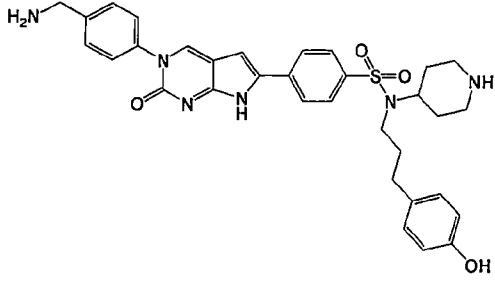
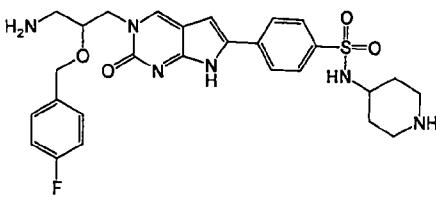
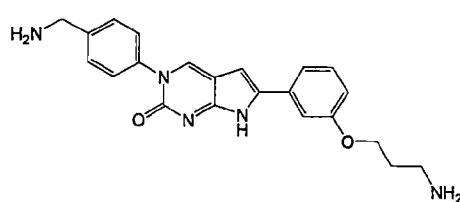
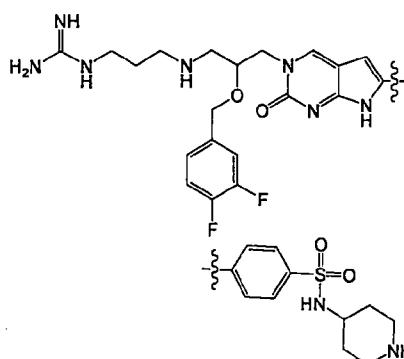
1060		623.00
1061		694.30
1062		629.00

1063	<p>Chemical structure of compound 1063:</p> <p>Structure 1063: A tricyclic core consisting of a purine ring fused to a pyridine ring, which is further fused to a 2-methylimidazolidine ring. The purine ring has an N-methylaminoethyl side chain at position 6 and a carbonyl group at position 2. A sulfonamide side chain is attached to the pyridine ring.</p>	652.00
1064	<p>Chemical structure of compound 1064:</p> <p>Structure 1064: Similar to Structure 1063, but the sulfonamide side chain is attached to a phenyl ring instead of the pyridine ring.</p>	627.00
1065	<p>Chemical structure of compound 1065:</p> <p>Structure 1065: Similar to Structure 1063, but the imidazolidine ring is replaced by a morpholine ring.</p>	638.00
1066	<p>Chemical structure of compound 1066:</p> <p>Structure 1066: Similar to Structure 1063, but the imidazolidine ring is replaced by a tetrahydrofuran ring.</p>	591.00

1067		638.00
1068		665.40
1069		687.00

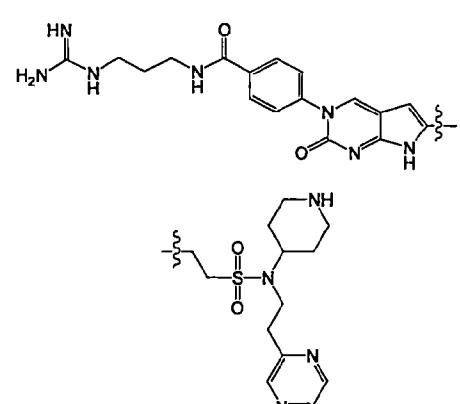
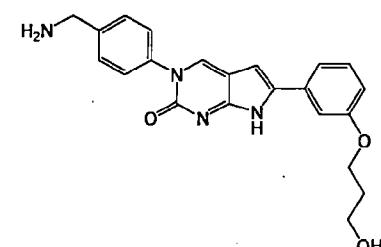
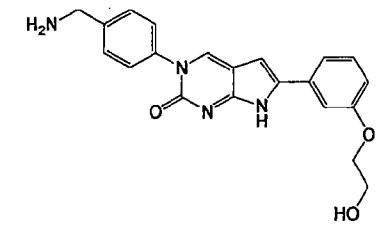
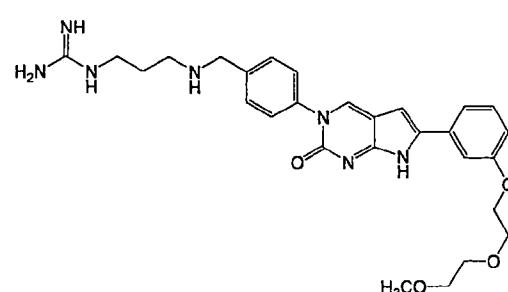
1074	 	647.30
1075	 	592.20
1076	 	710.40

1077		689.40
1078		649.40
1079		634.00
1080		631.00

1081		613.00
1085		555.10
1087		390.10
1088		377.00
1089		672.40

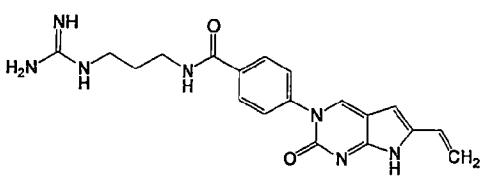
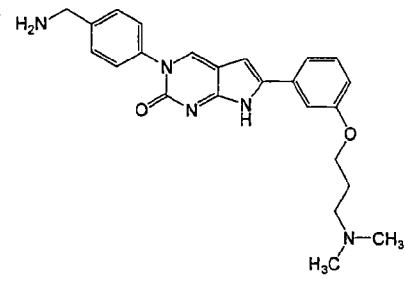
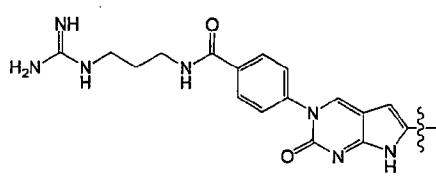
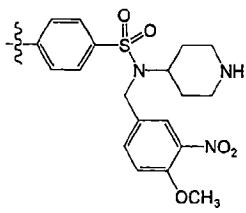
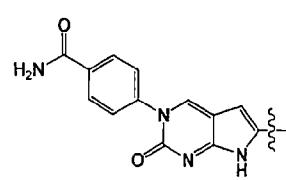
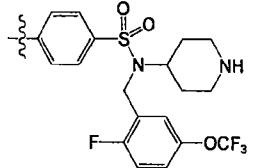
1090		784.00
1091		658.00
1092		620.00

1093		730.00
1094		435.00
1095		657.40
1097		654.30

1098		650.30
1099		391.00
1100		377.00
1101		534.00

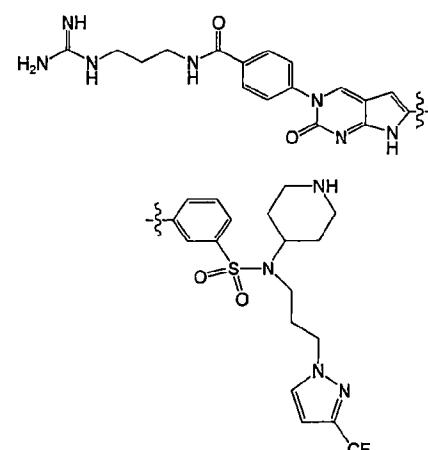
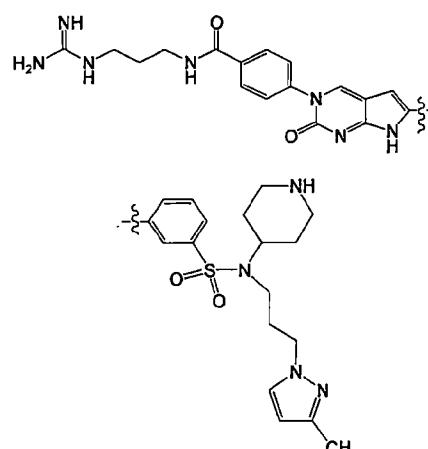
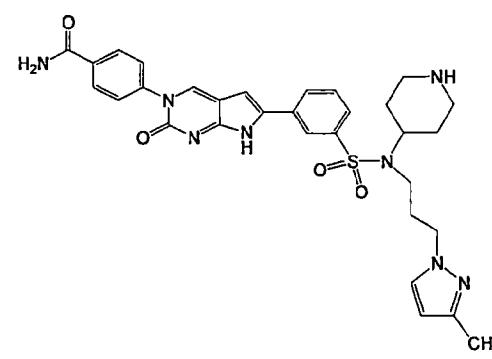
1102		580.30
1103		628.20
1104		564.30
1105		391.00
1106		390.10

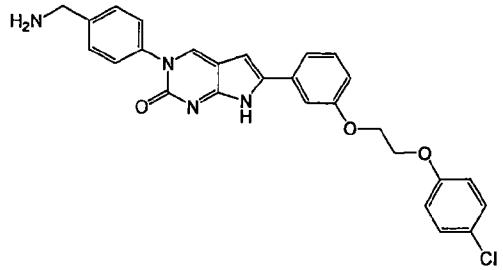
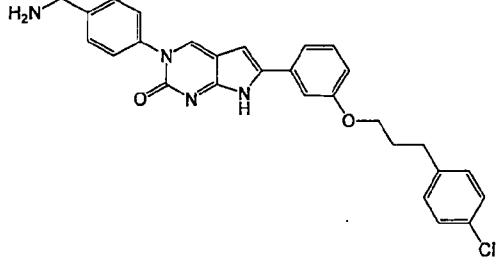
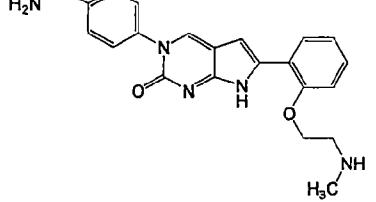
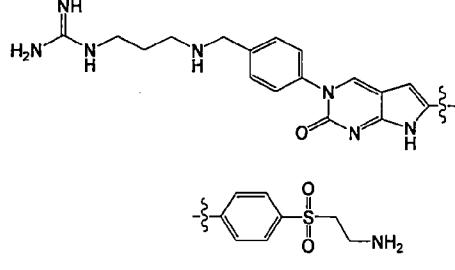
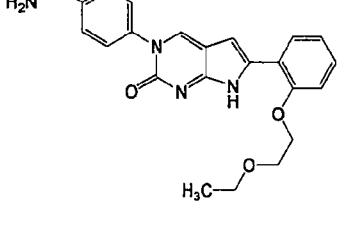
1107		459.00
1108		532.20
1109		515.10
1110		490.10
1111		404.10

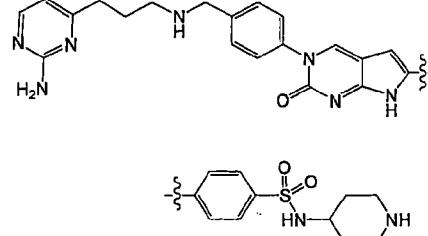
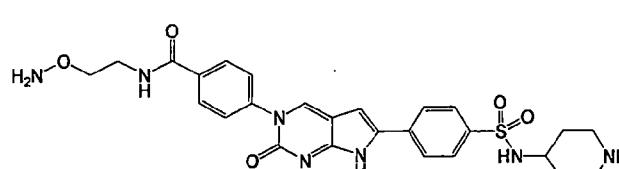
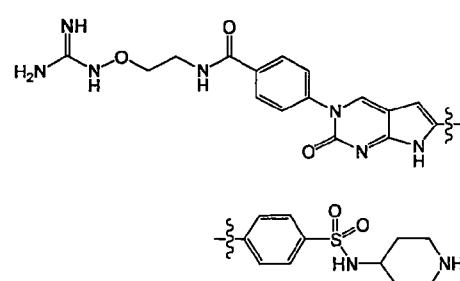
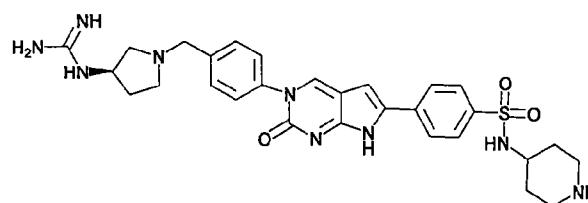
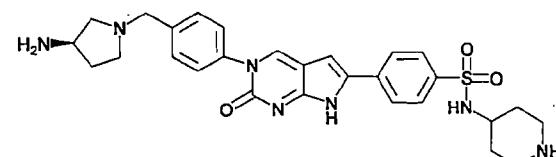
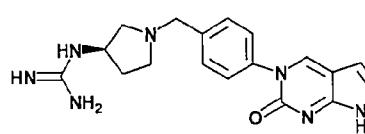
1112		380.40
1113		418.00
1114	 	757.00
1115	 	685.00

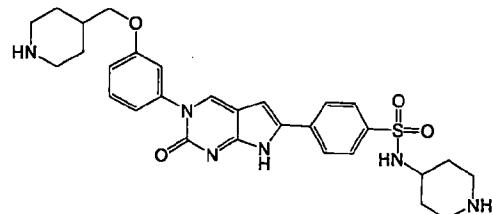
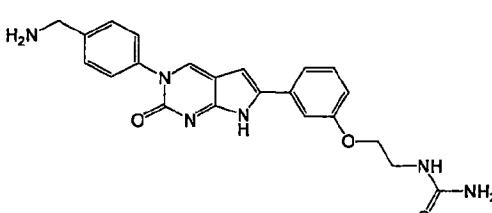
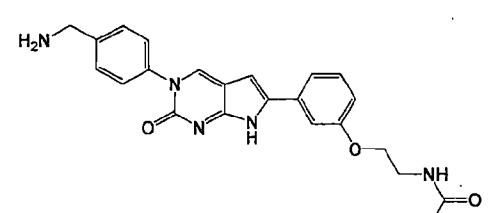
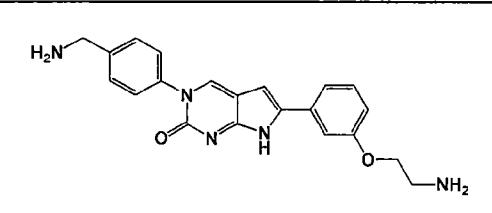
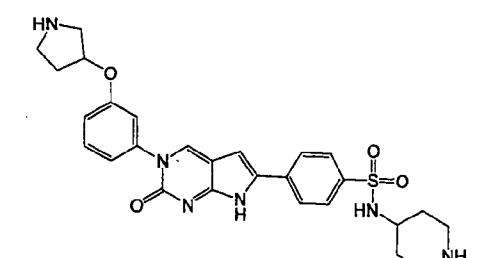
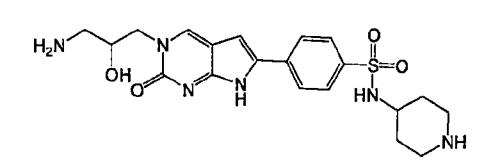
1116		669.00
1117		459.00
1118		656.30
1119		604.30

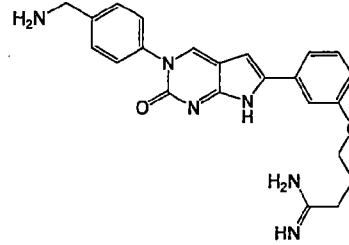
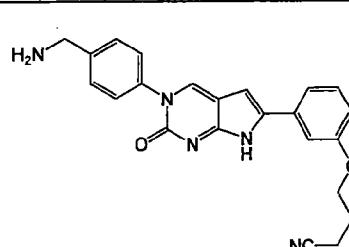
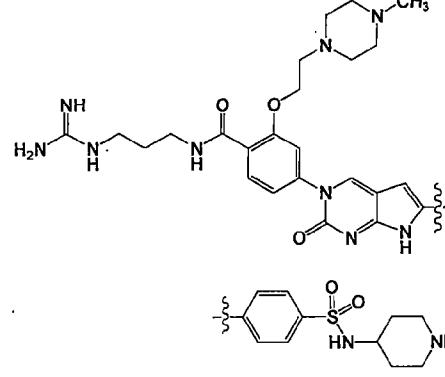
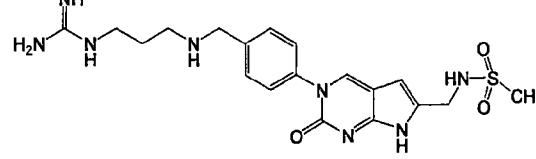
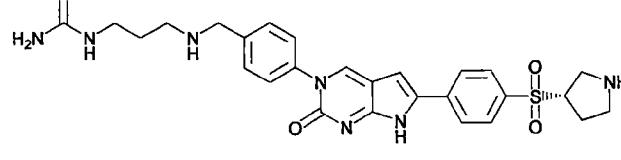
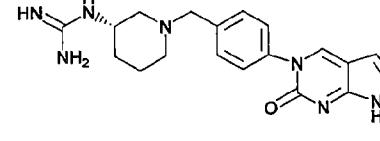
1120		562.20
1121		405.00
1122		550.30
1123		617.00

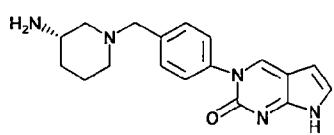
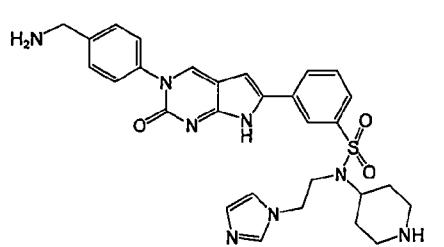
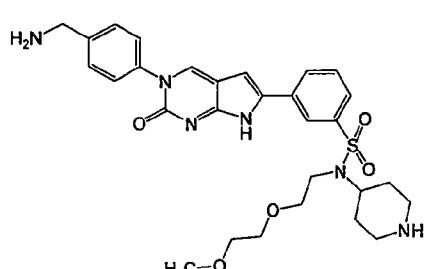
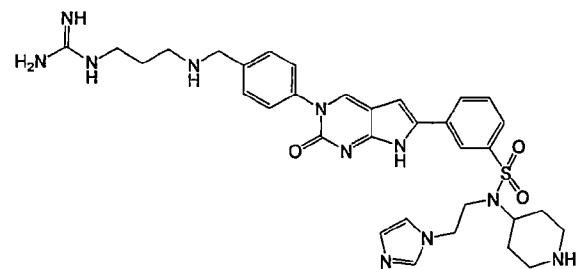
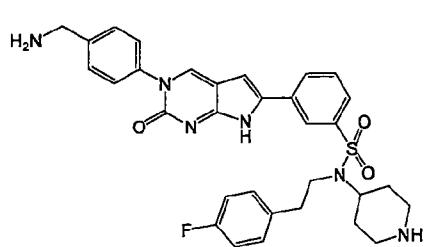
1124		768.00
1125		714.00
1126		615.00

1127		487.00
1128		485.10
1129		390.10
1130		523.10
1131		405.00

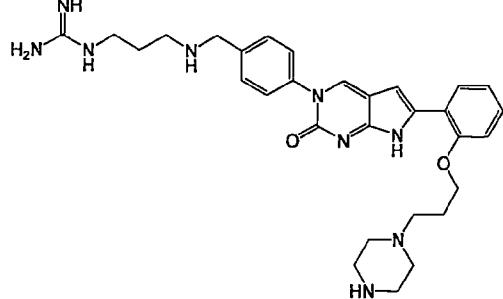
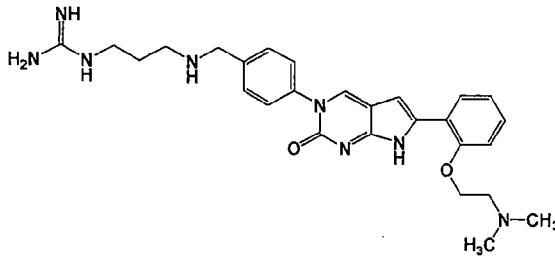
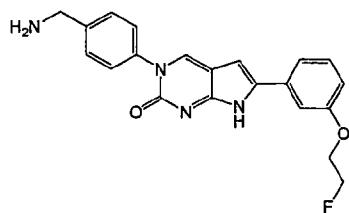
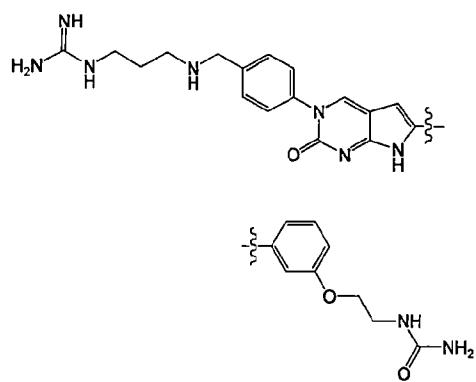
1132		614.20
1136		552.10
1137		594.20
1138		590.20
1139		448.20
1140		352.00

1141		563.10
1142		419.00
1143		418.10
1144		376.20
1148		535.10
1149		447.00

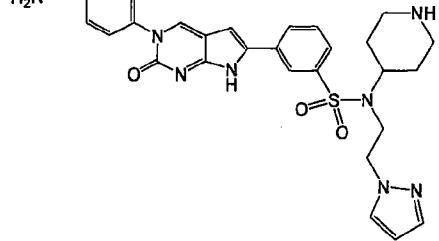
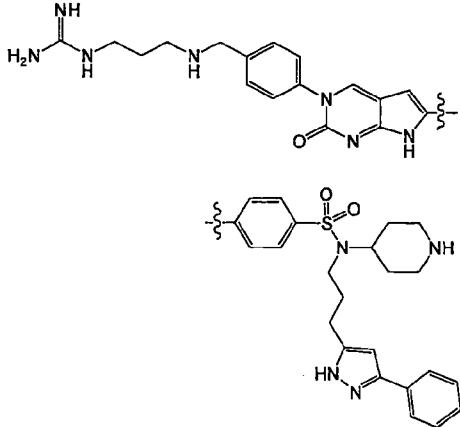
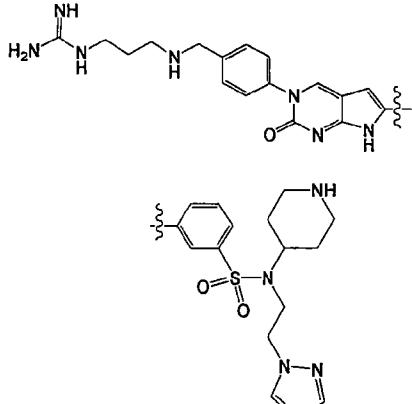
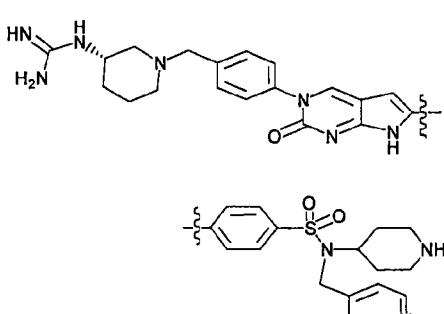
1150		417.00
1151		400.00
1152		734.40
1153		447.10
1154		549.10
1155		366.00

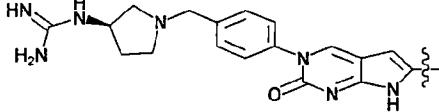
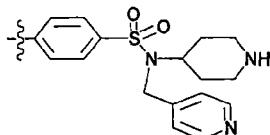
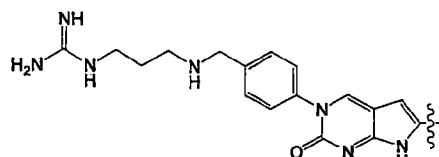
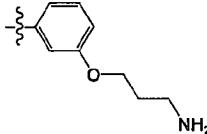
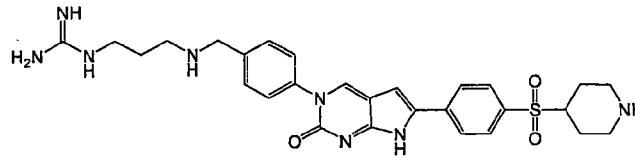
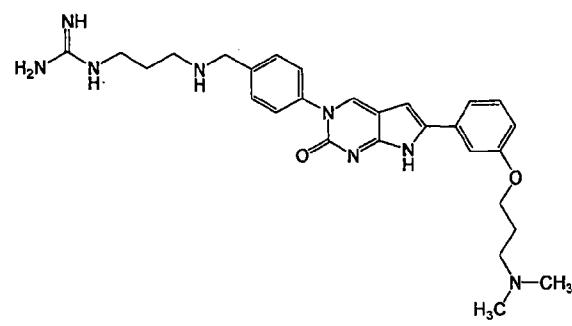
1156		324.10
1157		573.00
1158		581.00
1159		NA
1160		601.00

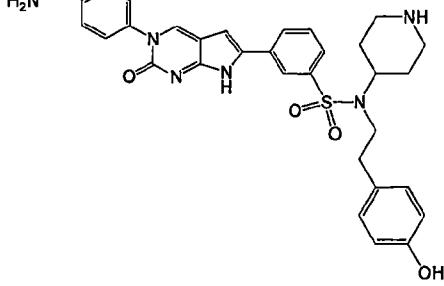
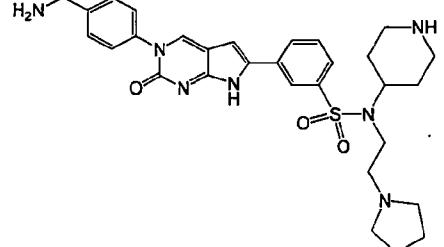
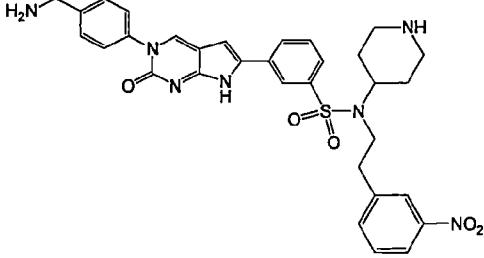
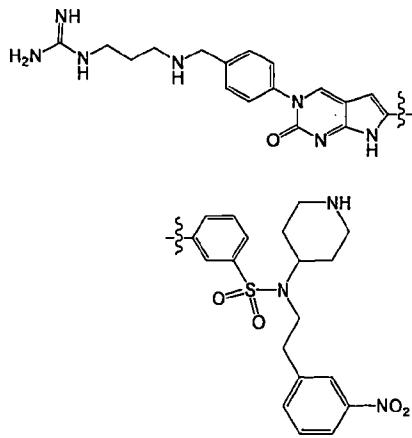
1161		680.00
1162		558.00
1163		503.20
1164		503.20
1165		563.10

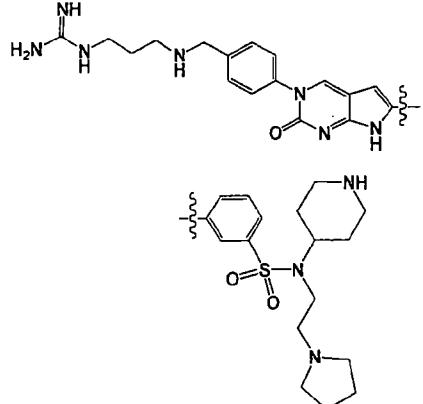
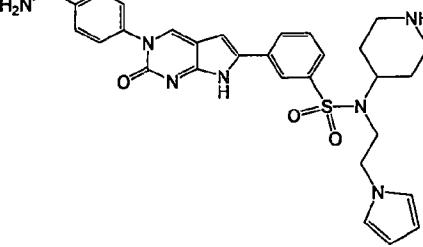
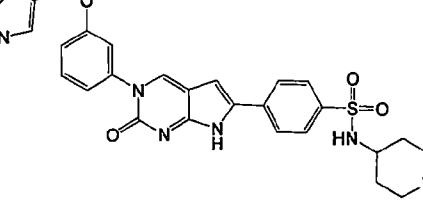
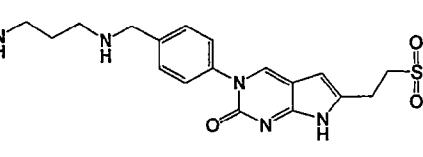
1166		558.00
1167		503.20
1168		379.00
1169		512.20

1170		490.20
1171		621.30
1172		700.00
1173		NA

1174		573.00
1175		762.00
1176		672.00
1177		695.10

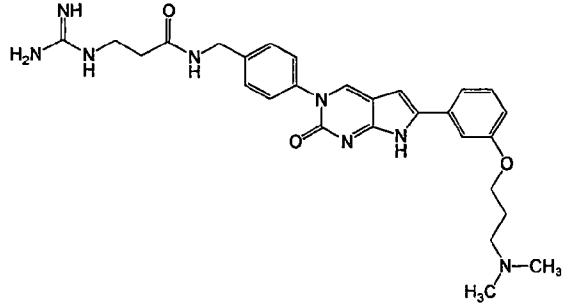
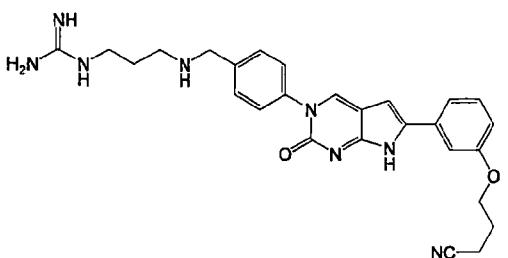
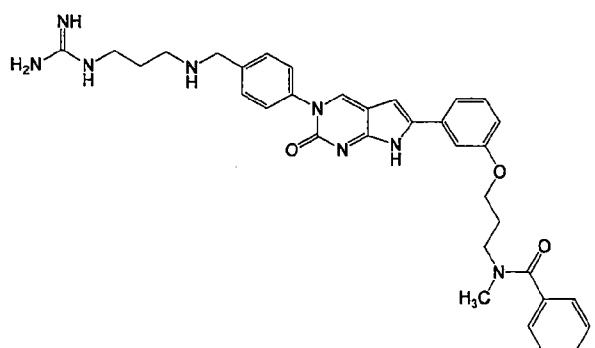
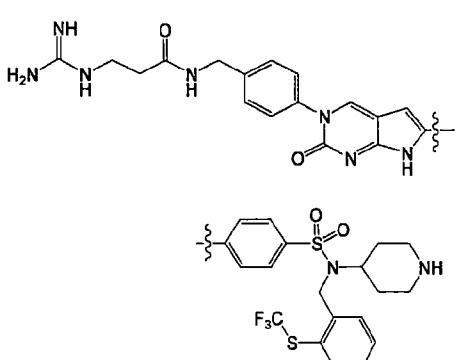
1178	 	681.20
1179	 	489.20
1180		563.10
1181		517.30

1182		599.00
1183		576.00
1184		628.00
1185		727.00

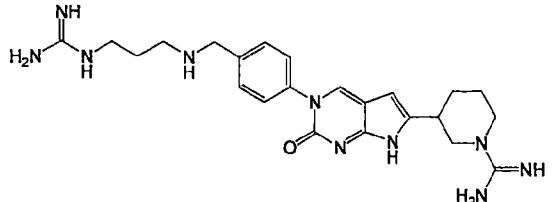
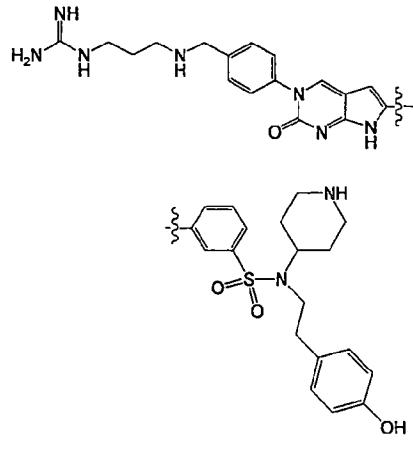
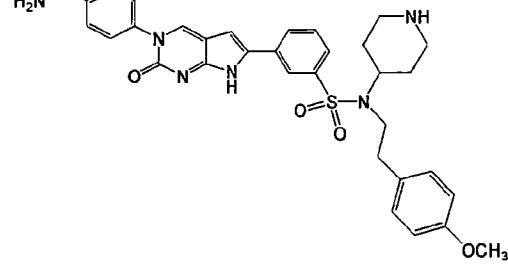
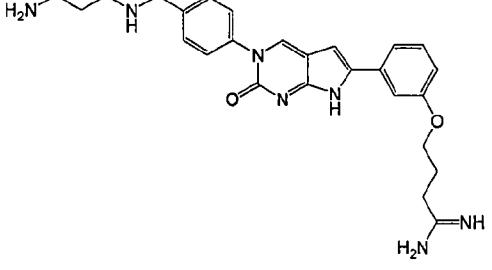
1186		675.00
1187		572.00
1188		546.10
1189		475.10

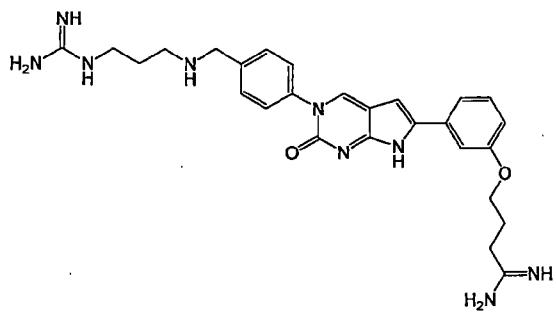
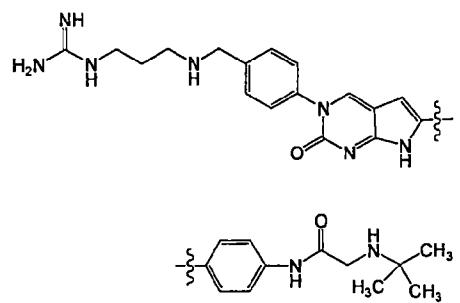
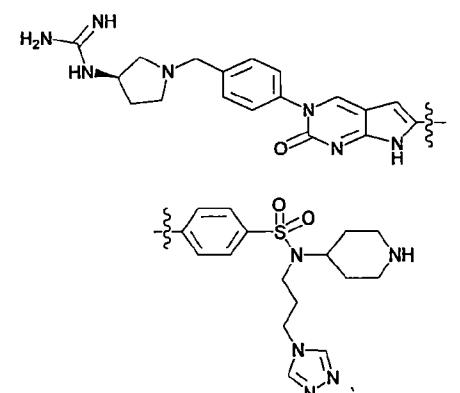
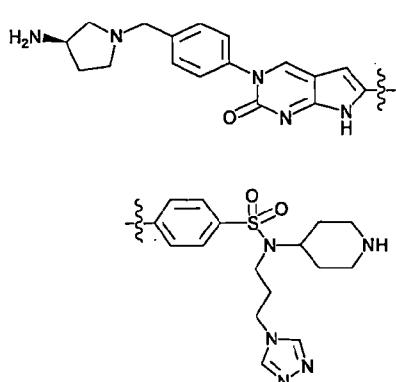
1190	<p>The first structure shows a guanine nucleobase linked via its N1 position to a 4-aminobutyryl group, which is further linked to a 4-phenylbutyryl chain. The second structure shows a repeating unit consisting of a 4-aminobutyl chain linked to a 4-(4-phenylbutyryl)benzenesulfonamide.</p>	711.20
1191	<p>The first structure shows a guanine nucleobase linked via its N1 position to a 4-aminobutyryl group, which is further linked to a 4-phenylbutyryl chain. The second structure shows a repeating unit consisting of a 4-aminobutyl chain linked to a 4-(4-phenylbutyryl)benzenesulfonamide.</p>	516.00
1194	<p>The first structure shows a guanine nucleobase linked via its N1 position to a 4-aminobutyryl group, which is further linked to a 4-phenylbutyryl chain. The second structure shows a repeating unit consisting of a 4-aminobutyl chain linked to a 4-(4-phenylbutyryl)benzenesulfonamide.</p>	677.20
1195	<p>The first structure shows a guanine nucleobase linked via its N1 position to a 4-aminobutyryl group, which is further linked to a 4-phenylbutyryl chain. The second structure shows a repeating unit consisting of a 4-aminobutyl chain linked to a 4-(4-phenylbutyryl)benzenesulfonamide.</p>	659.30

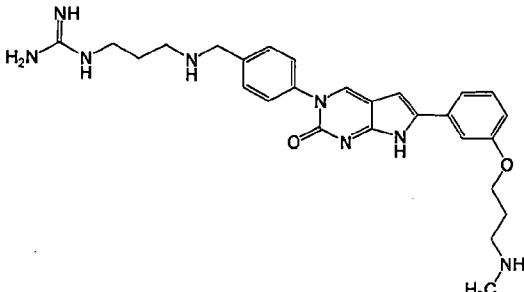
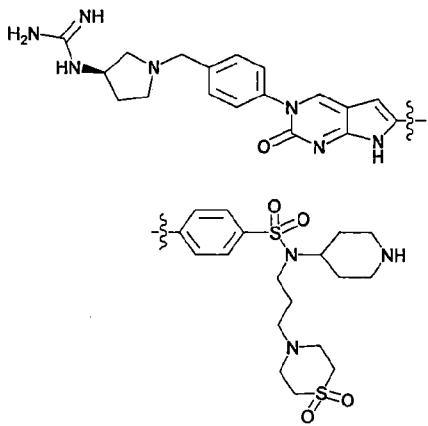
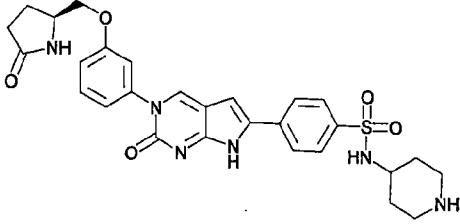
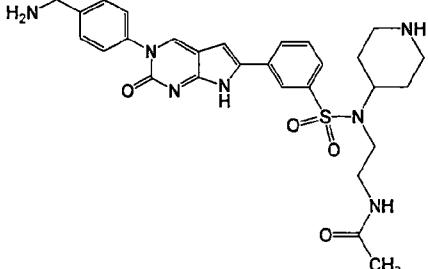
1196	 	730.20
1199		528.00
1200		429.00
1201	 	715.40

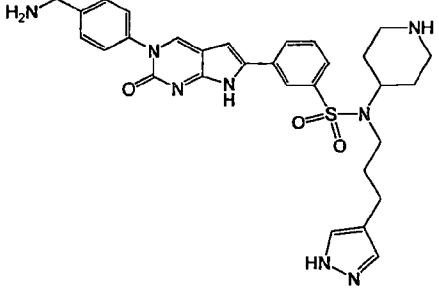
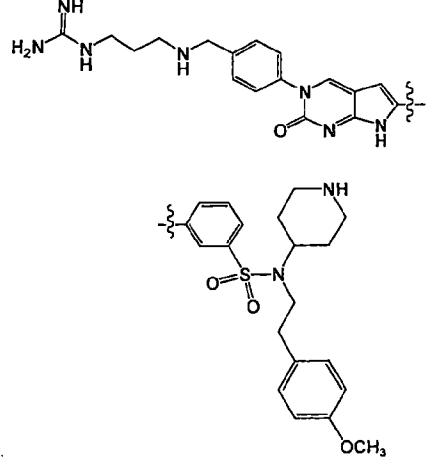
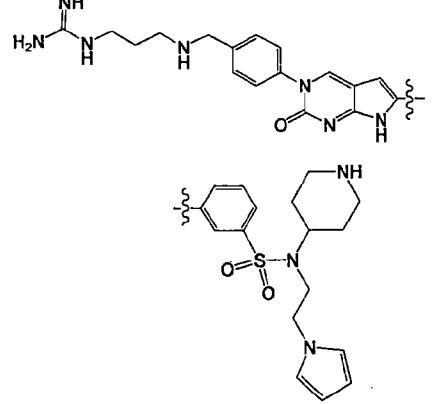
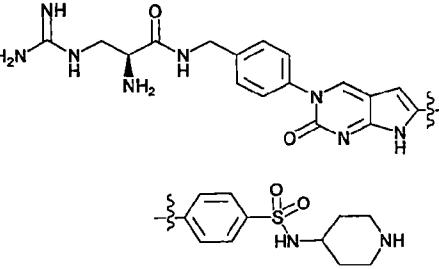
1202		531.40
1203		499.00
1204		607.30
1205		782.30

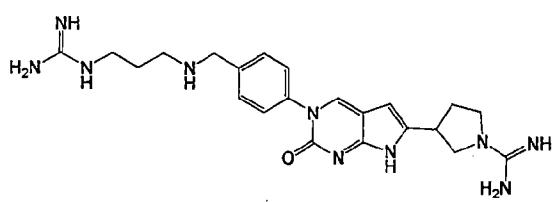
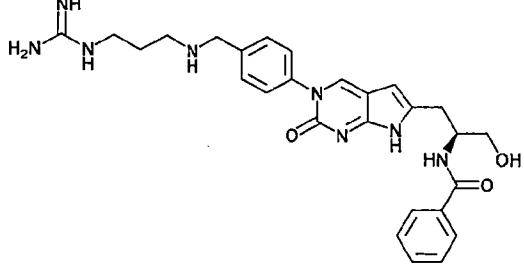
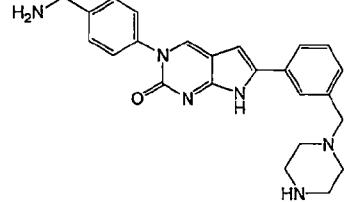
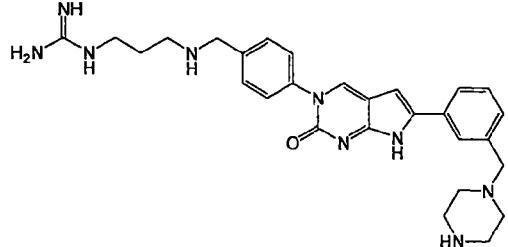
1206	 	688.40
1207		730.30
1208		466.00
1209		572.10
1210		423.10

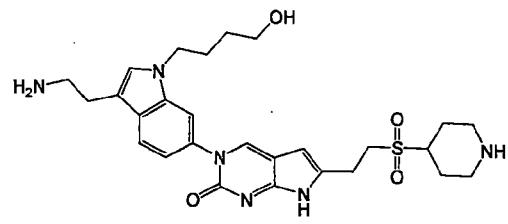
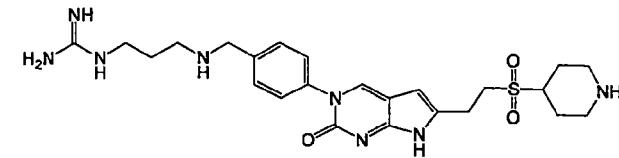
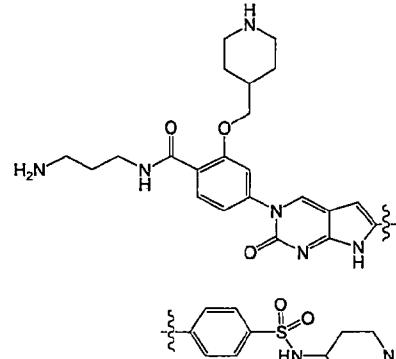
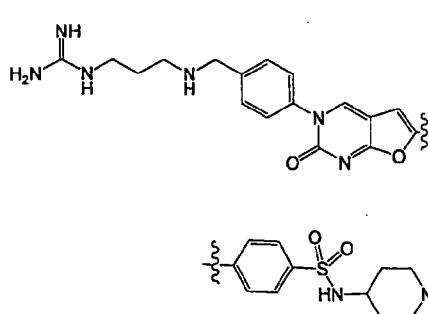
1211		465.20
1214		698.00
1215		613.00
1216		474.00

1217		516.00
1218		544.10
1219		699.30
1220		657.30

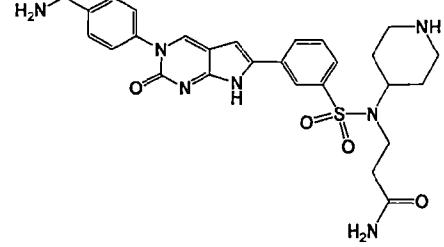
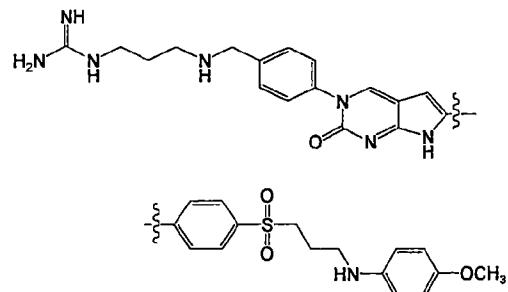
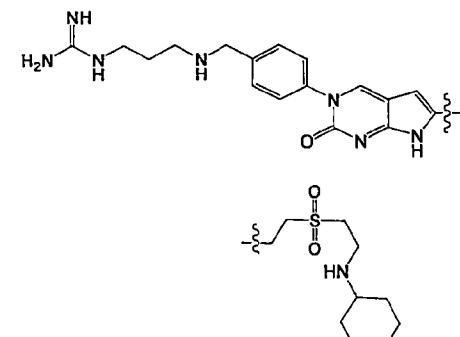
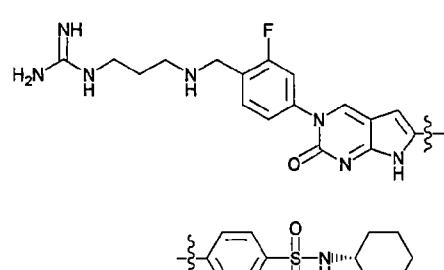
1221		503.20
1222		765.30
1223		563.10
1224		564.00

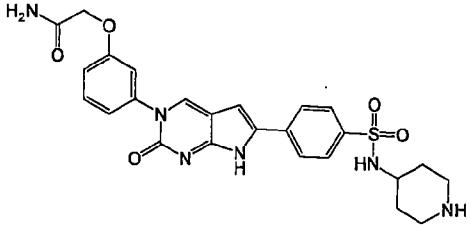
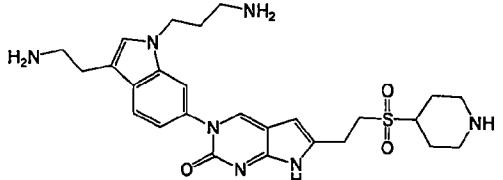
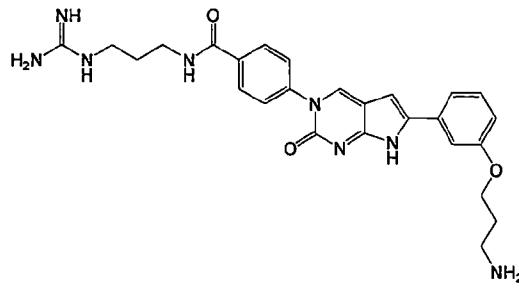
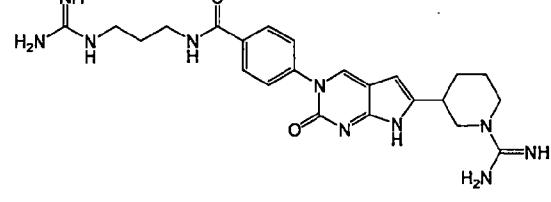
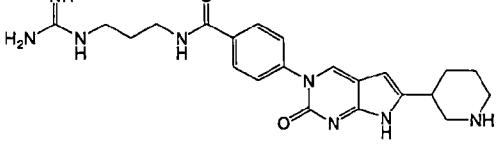
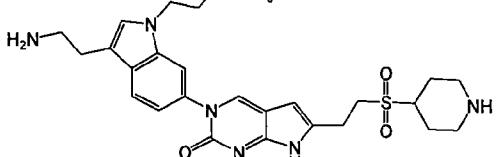
1225		587.00
1226		712.00
1227		671.00
1228		607.20

1229		409.10
1230		451.00
1231		517.10
1232		415.00
1233		514.00

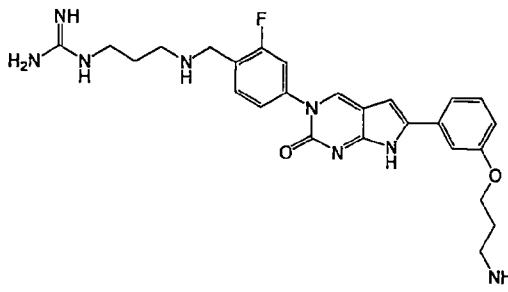
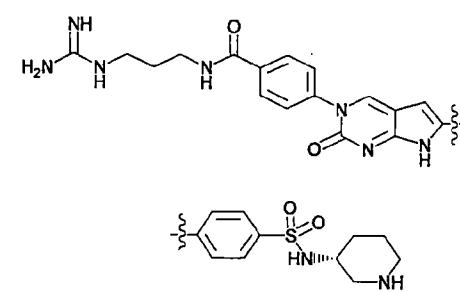
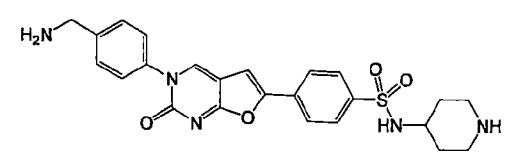
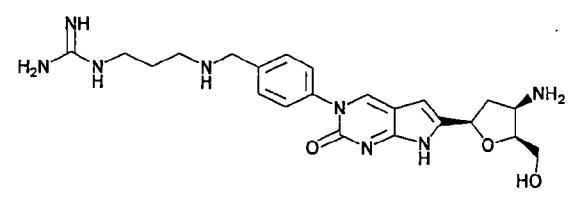
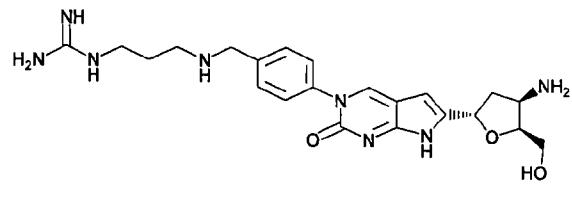
1239		541.10
1240		515.30
1241		663.10
1242		579.10

1243	<p>Chemical structure of compound 1243: A complex molecule containing a guanine nucleotide, a piperazine ring, a phenyl ring, and a cyclic sulfide group.</p>	663.00
1245	<p>Chemical structure of compound 1245: A complex molecule containing a guanine nucleotide, a piperazine ring, a phenyl ring, and a cyclopentane ring substituted with an amino group and a hydroxyl group.</p>	455.10
1246	<p>Chemical structure of compound 1246: A complex molecule containing a guanine nucleotide, a piperazine ring, a phenyl ring, and a cyclopentane ring substituted with an amino group and a hydroxyl group.</p>	413.20
1247	<p>Chemical structure of compound 1247: A complex molecule containing a guanine nucleotide, a piperazine ring, a phenyl ring, and a cyclic sulfide group, along with a separate cyclic sulfide group.</p>	608.10
1248	<p>Chemical structure of compound 1248: A complex molecule containing a guanine nucleotide, a piperazine ring, a phenyl ring, and a cyclic sulfide group, along with a separate cyclic sulfide group.</p>	588.00

1249		550.00
1250		643.00
1251		558.20
1252		596.00

1253		523.10
1254		528.00
1255		503.10
1256		479.10
1257		437.10
1258		525.10

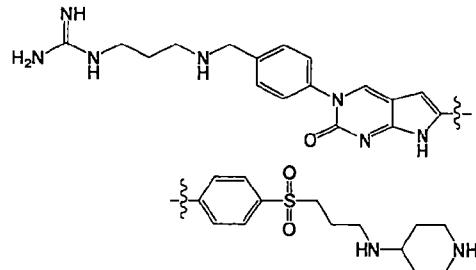
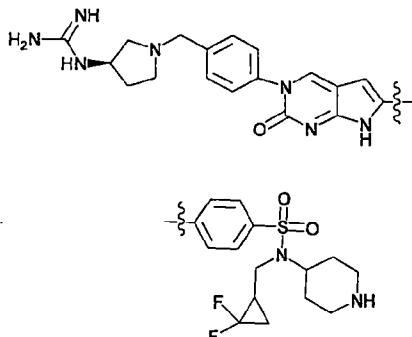
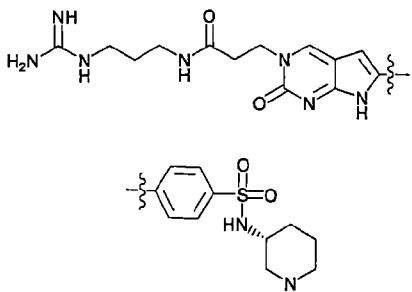
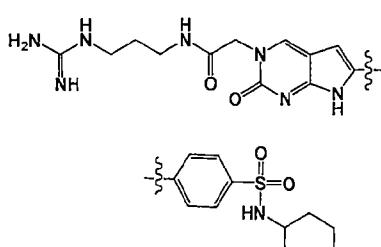
1259		649.00
1260		657.00
1261		634.00
1262		687.00

1263		507.00
1264		592.50
1265		580.30
1266		455.10
1267		455.10

1268	 	564.40
1272	 	608.60
1273	 	519.30
1274	 	593.00

1275		621.00
1276		632.00
1277		579.00
1278		469.00
1279		592.00

1280		503.00
1281		558.70
1282		482.80
1284		635.00

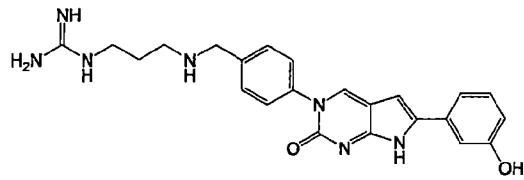
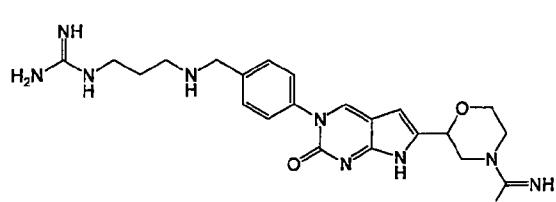
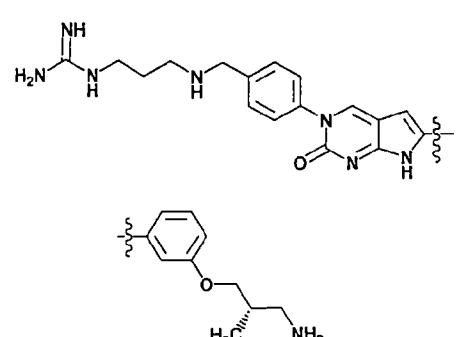
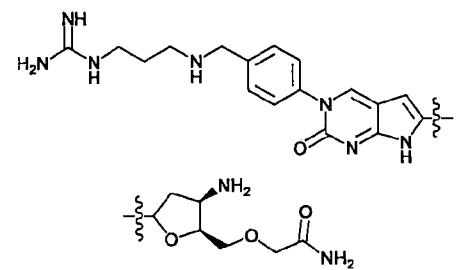
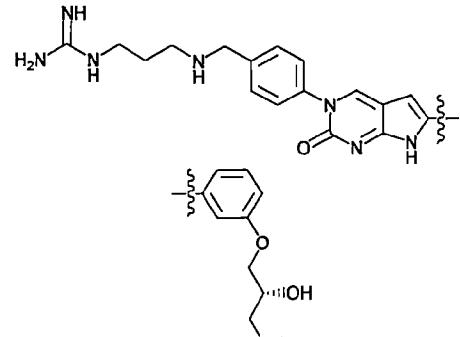
1285		620.00
1286		680.10
1287		501.90
1288		544.10
1289		531.10

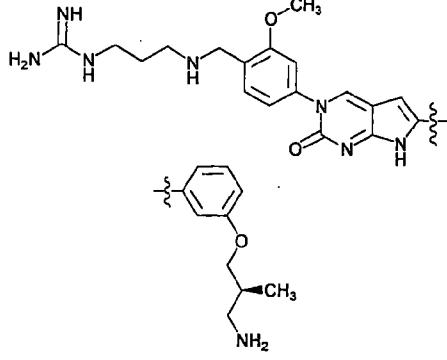
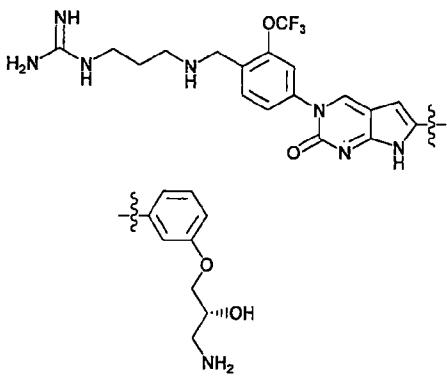
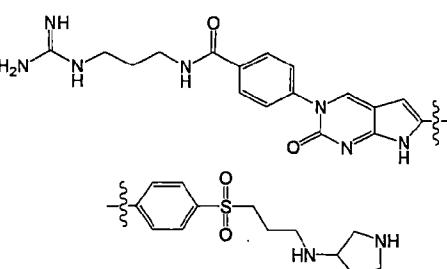
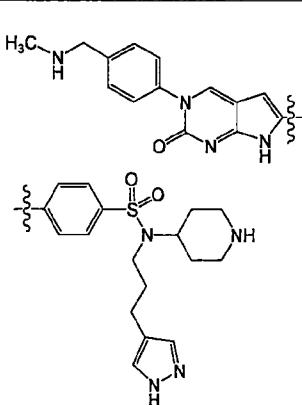
1290	 	570.60
1292	 	606.00
1293	 	620.00
1298		502.30
1299	 	544.30

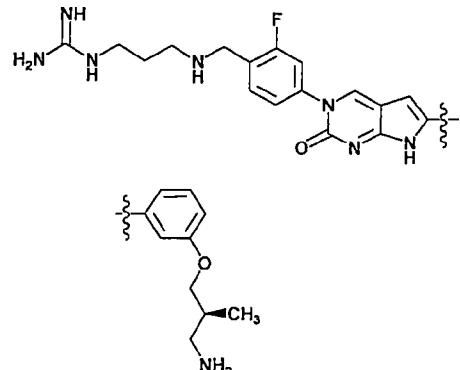
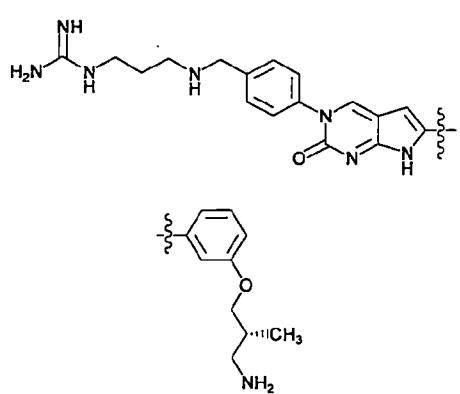
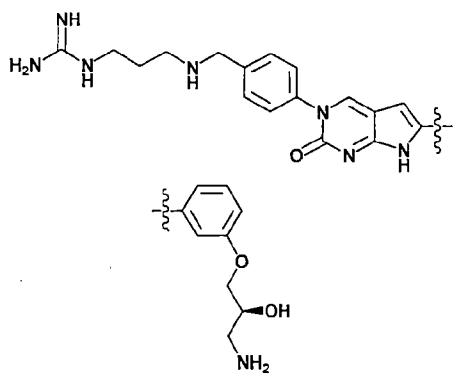
1300		573.00
1301		355.10
1306		646.37
1307		604.10
1309		592.00

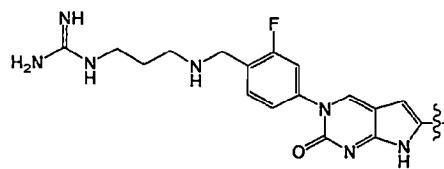
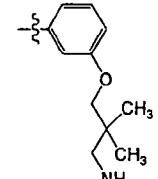
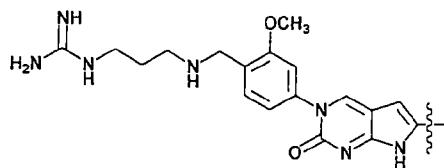
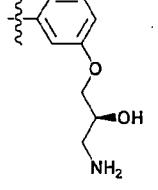
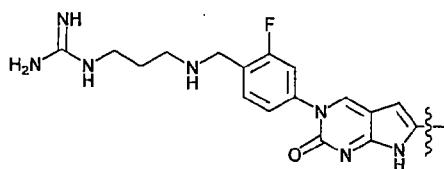
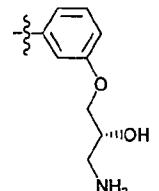
1310		579.00
1316		491.1
1324		590.2
1325		594.3

1326	 	578.4
1327	 	517.2
1328	 	547.5
1329		425.8
1330	 	606

1334		432.1
1335		466.8
1336		503.0
1342		512.4
1343		505.8

1344		533.6
1349		535.3
1350		620
1351		601

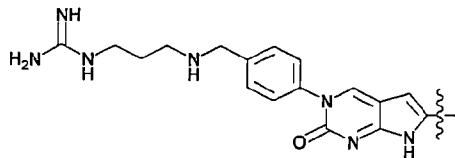
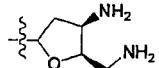
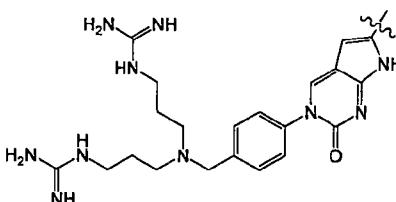
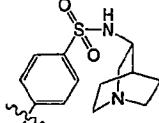
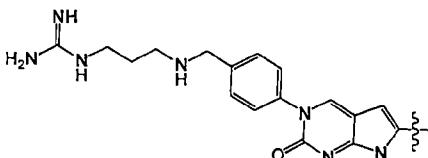
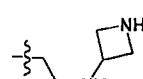
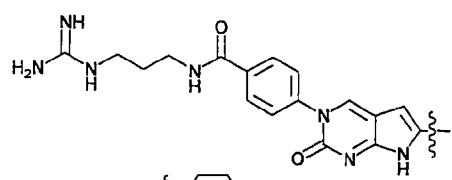
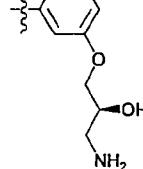
1352		521.00
1359		502.8
1360		505.8

1361	 	535.4
1365	 	535.1
1366	 	523.1

1367	 	525.00
1371	 	535.4
1372	 	507.00

1373		536.9
1374		525.00
1379		502.2
1380		487.6

1381		496.3
1390		507.3
1391		N/A
1392		455.3

1393	 	455.3
1397	 	704.2
1398	 	438.00
1399	 	519.1

1400		519.7
1404		525.00
1405		505.2

1406		508.3
1408		452.00
1410		517.3
1411		498.4

1412	 	514.8
1413	 	514.4
1414	 	503.2
1415	 	618.1

1416		566.3
1417		608.6
1418		501.00
1422		496.4

1423		515.00
1428		420.00
1431		568.2
1432		610.1

1433	<p>Chemical structure 1433: A complex molecule consisting of a guanine nucleobase linked via its N1 position to a 2-aminobenzylidene group. This group is further attached to a 4-(aminomethyl)benzylidene chain, which is part of a poly(ethylene imine) polymer repeat unit.</p>	501.1
1434	<p>Chemical structure 1434: A complex molecule consisting of a guanine nucleobase linked via its N1 position to a 2-aminobenzylidene group. This group is further attached to a 4-(aminomethyl)benzylidene chain, which is part of a poly(ethylene imine) polymer repeat unit. The chain also contains a cyclobutane ring substituted with an amino group.</p>	529.0
1435	<p>Chemical structure 1435: A complex molecule consisting of a guanine nucleobase linked via its N1 position to a 2-aminobenzylidene group. This group is further attached to a 4-(aminomethyl)benzylidene chain, which is part of a poly(ethylene imine) polymer repeat unit. The chain also contains a cyclobutane ring substituted with an amino group.</p>	408.00
1436	<p>Chemical structure 1436: A complex molecule consisting of a guanine nucleobase linked via its N1 position to a 2-aminobenzylidene group. This group is further attached to a 4-(aminomethyl)benzylidene chain, which is part of a poly(ethylene imine) polymer repeat unit. The chain also contains a cyclobutane ring substituted with an amino group.</p>	426.00

1437	<p>Chemical structure of compound 1437: A complex molecule consisting of a guanine nucleobase linked via its N1 position to a 2-aminoethyl side chain. This chain is further substituted with a 4-(4-aminobutyl)phenyl group, which is attached to a polymer backbone indicated by a wavy line.</p>	480.3
1438	<p>Chemical structure of compound 1438: Similar to 1437, but the 4-(4-aminobutyl)phenyl group is replaced by a 4-(4-aminocyclohexyl)phenyl group.</p>	515.3
1439	<p>Chemical structure of compound 1439: Similar to 1437, but the 4-(4-aminobutyl)phenyl group is replaced by a 4-(4-aminobutyl)phenyl group with a methyl group on the nitrogen atom.</p>	503.2
1440	<p>Chemical structure of compound 1440: Similar to 1437, but the 4-(4-aminobutyl)phenyl group is replaced by a 4-(4-aminobutyl)phenyl group with a chiral methyl group (H3C-CH(CH3)-NH2) on the nitrogen atom.</p>	503.2

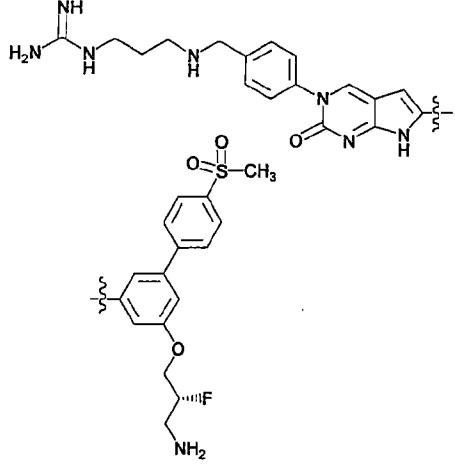
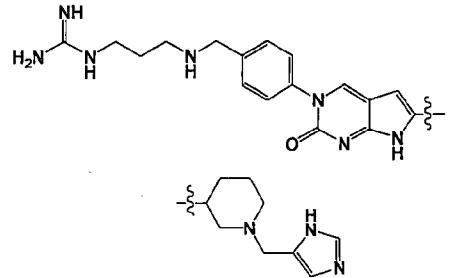
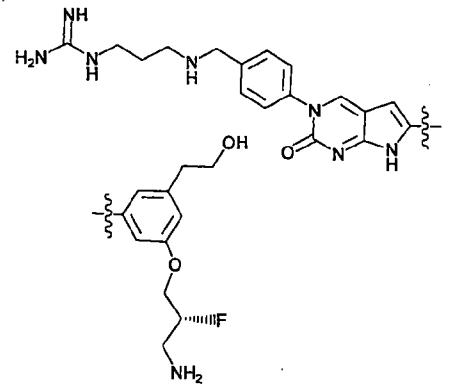
1442		505.8
1443		408.00
1444		419.5
1446		473.5

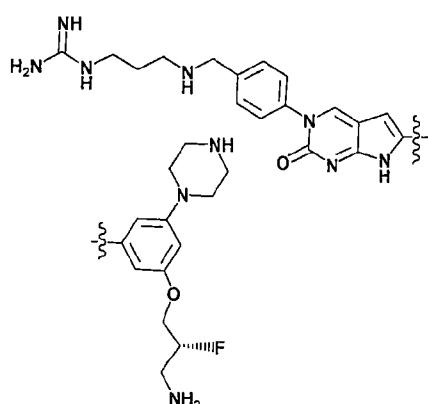
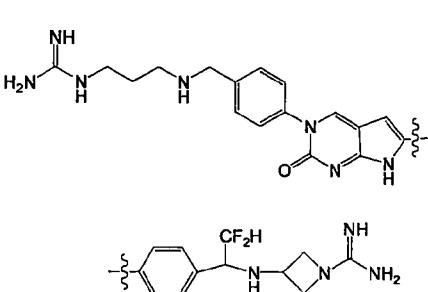
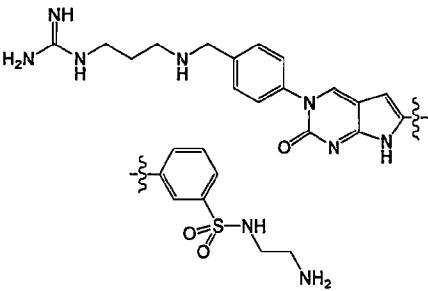
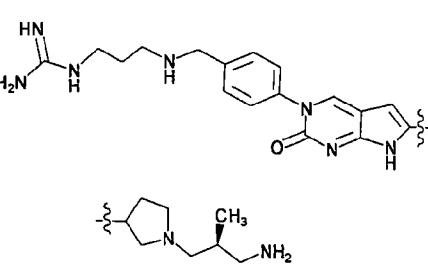
1447		543.6
1448		466.2
1451		491.5
1452		531.00

1453		518.7
1455		587.00
1456		482.1
1457		508.2

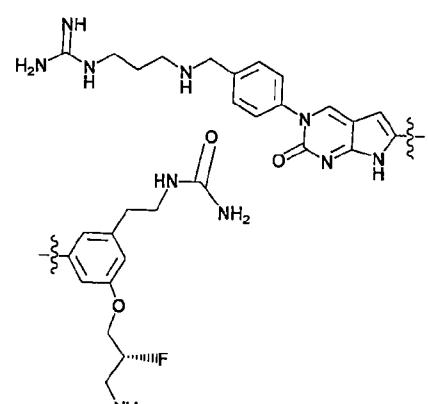
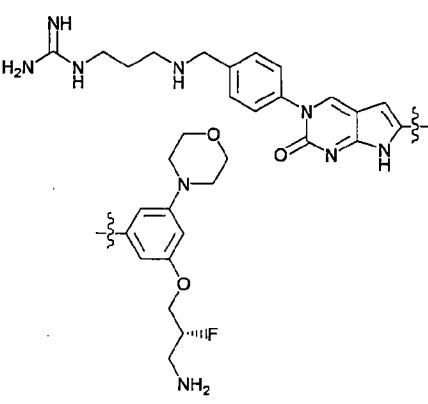
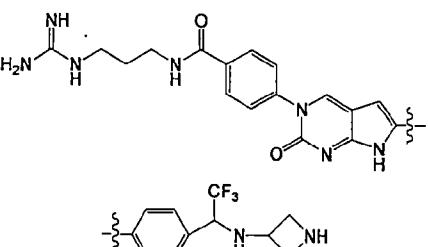
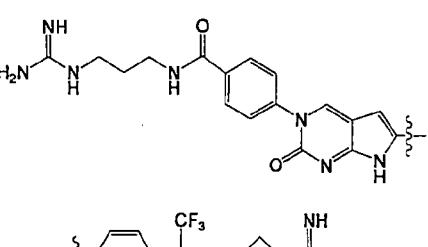
1458	 	533.7
1459	 	549.7
1460	 	537.1
1461	 	534.7

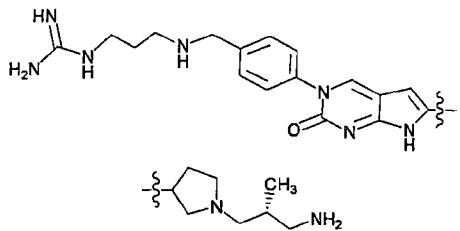
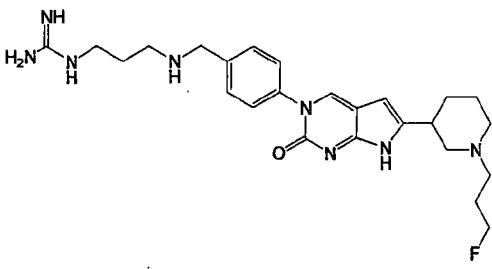
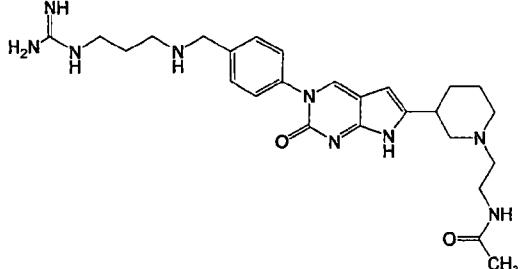
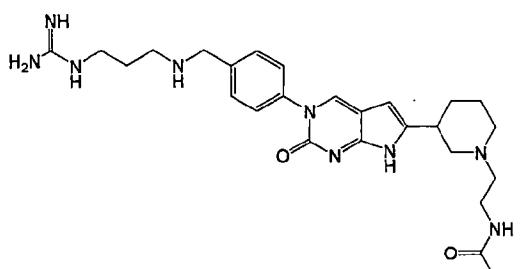
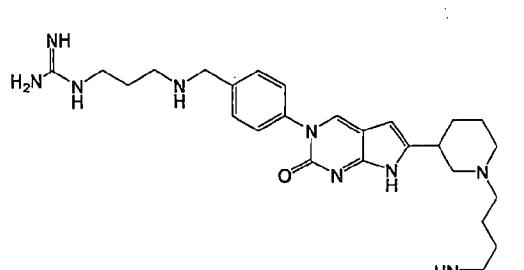
1462	 	550.7
1463	 	591.00
2000a	 	485.10
2001a	 	584.40

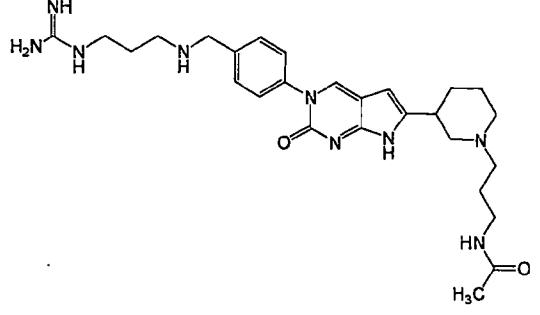
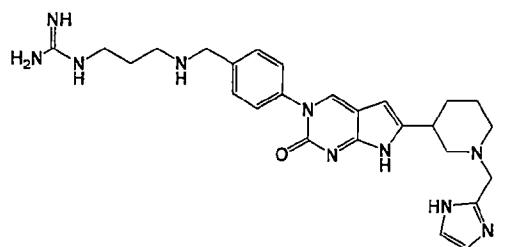
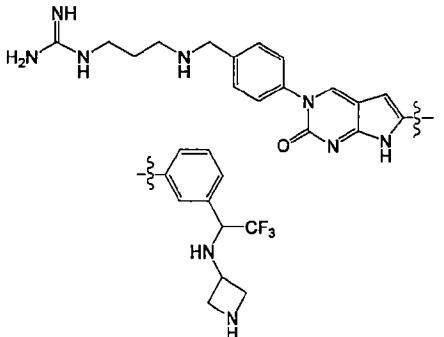
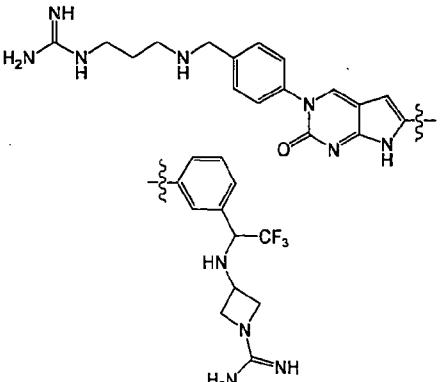
2002a		661.30
2003a		503.0
2004a		551.00

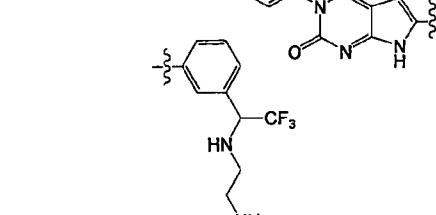
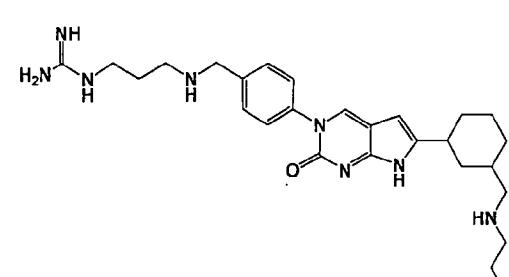
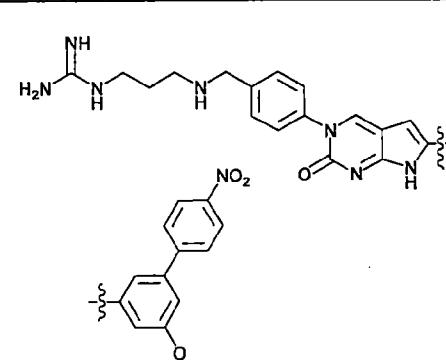
2005a		591.60
2006a		592.60
2007a		538.1
2008a		480.20

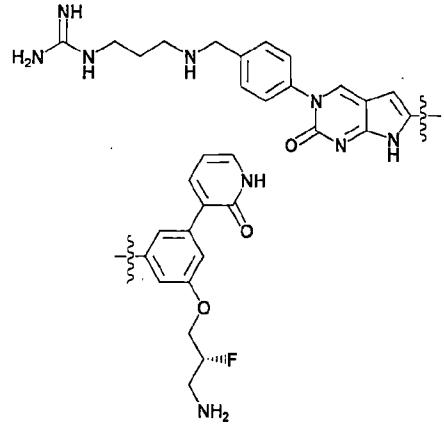
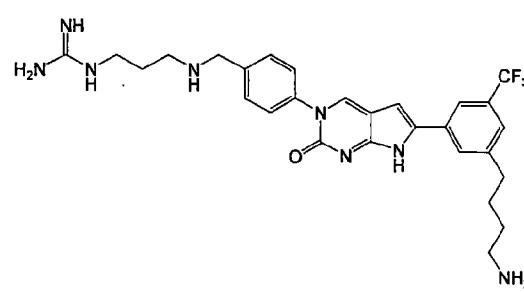
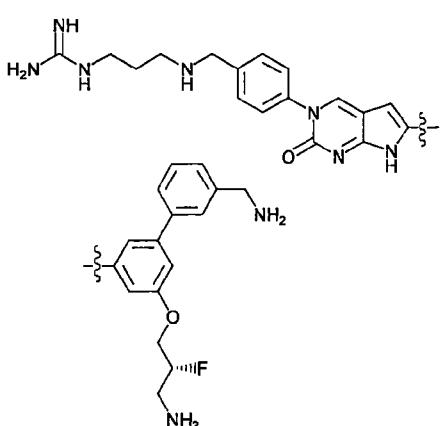
2009a		571.12
2010a		571.40
2011a		550.00

2012a		593.00
2013a		592.30
2014a		582.80
2015a		624.30

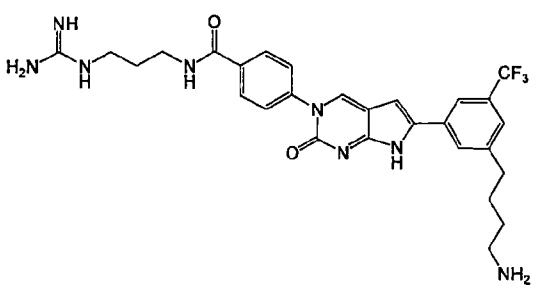
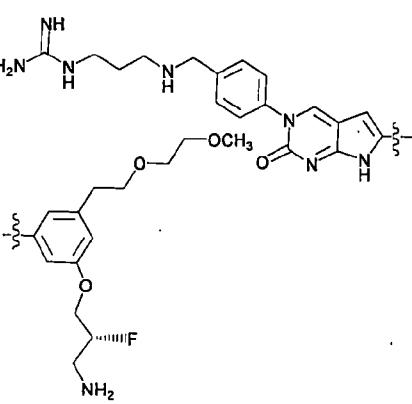
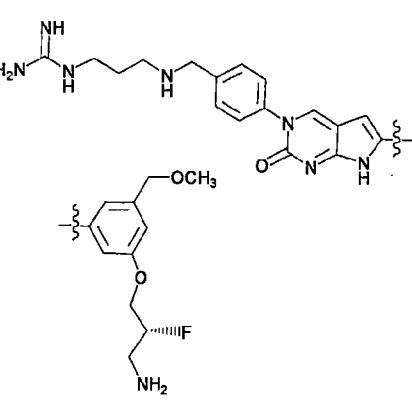
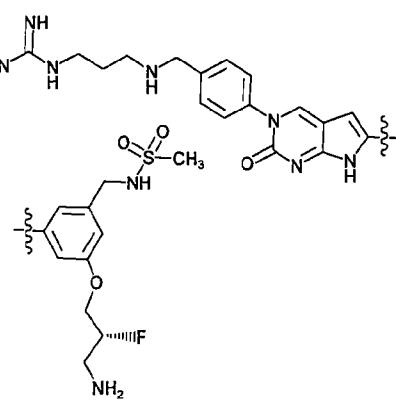
2016a		480.30
2017a		482.9
2018a		508.3
2019a		509.0
2020a		507.4

2021a		522.1
2022a		502.9
2023a		600.40 [M+ Na 23]
2024a		610.10

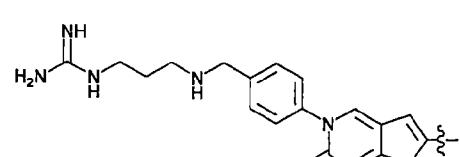
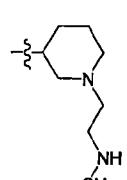
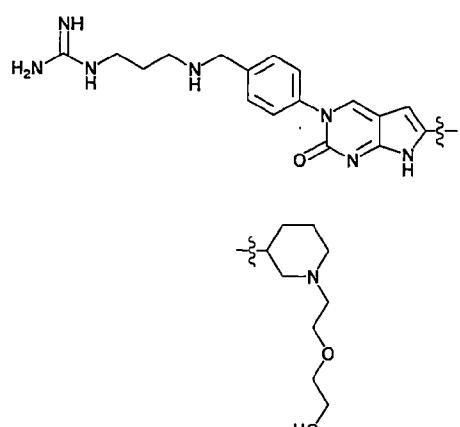
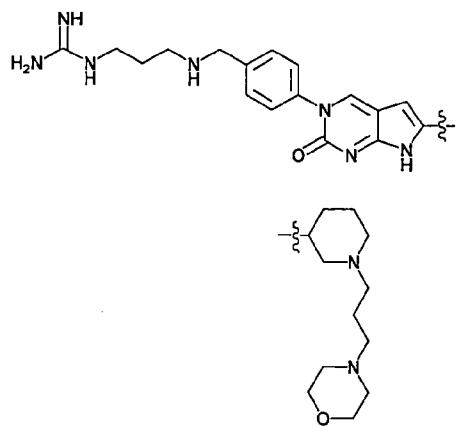
2025a		556.10
2026a		495.20
2027a		628.30

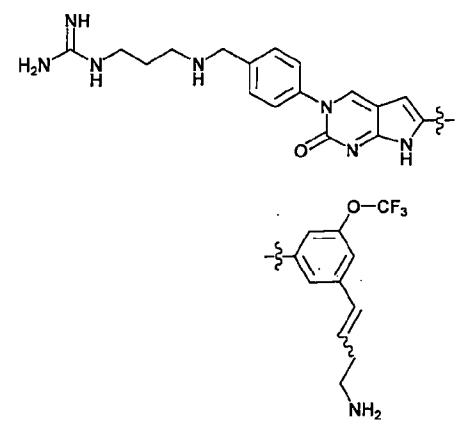
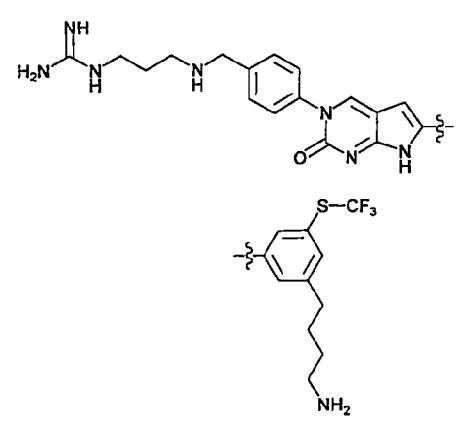
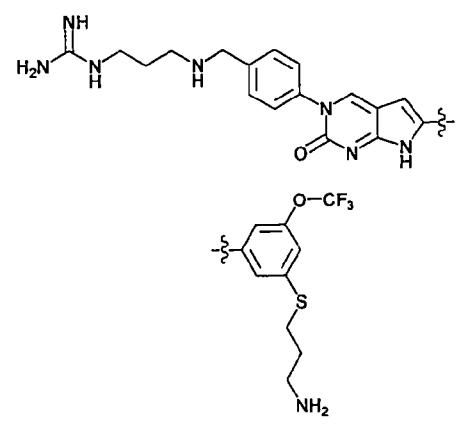
2028a		600.30
2029a		555.30
2030a		612.30

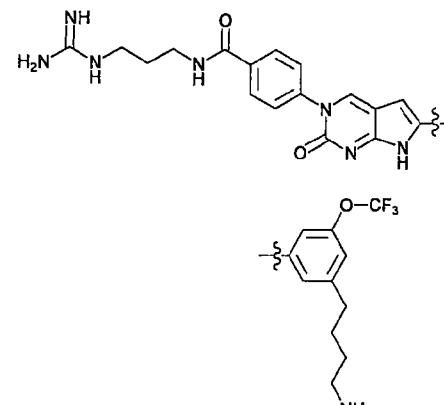
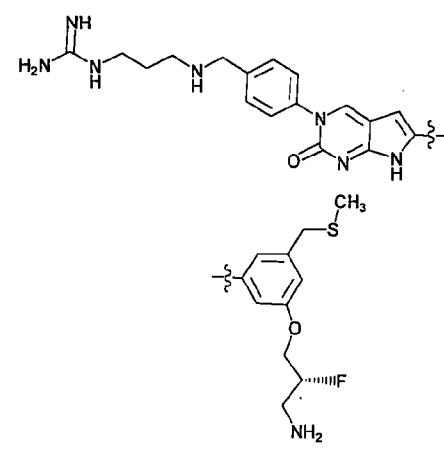
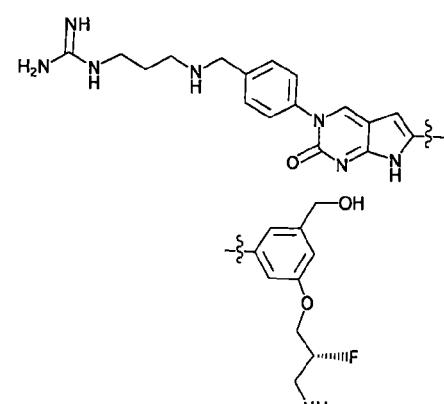
2031a		628.00
2032a		592.50
2033a		578.00

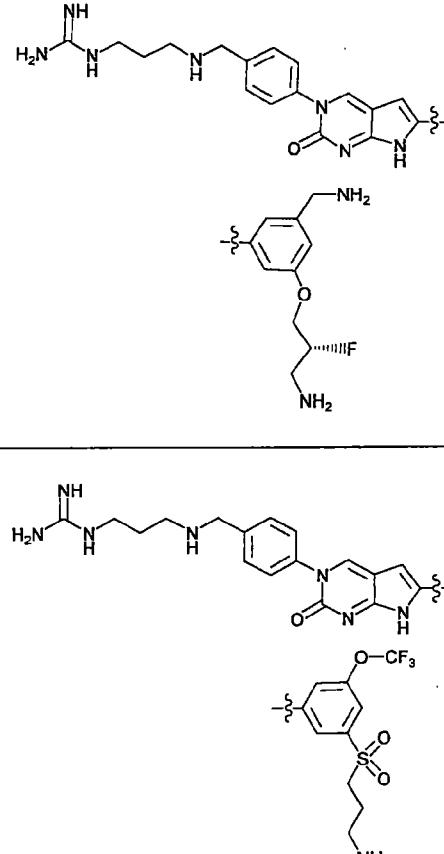
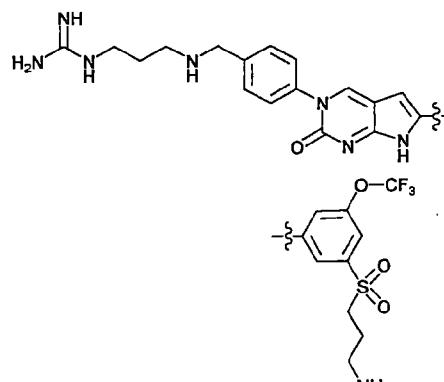
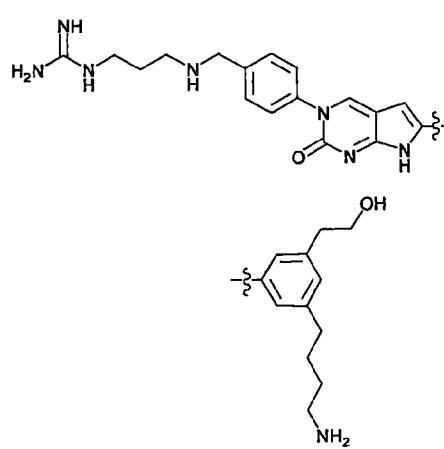
2034a		569.10
2035a		609.50
2036a		551.4
2037a		614.3

2038a	 	480.30
2039a	 	498.80
2040a	 	480.2
2041a	 	437.3

2042a	 	480.0
2043a		511.0
2044a		550.0

2045a		569.5
2046a		587.0
2047a		589.4

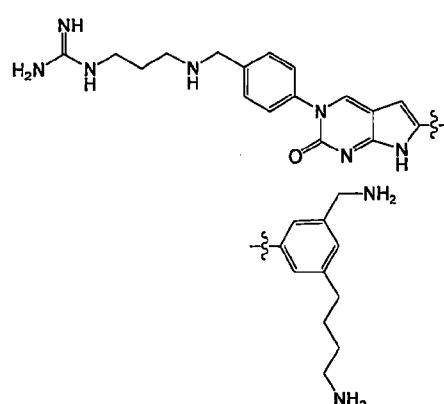
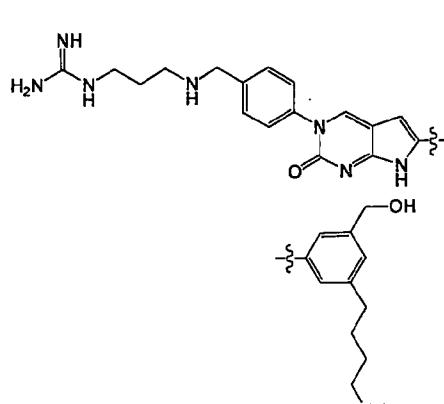
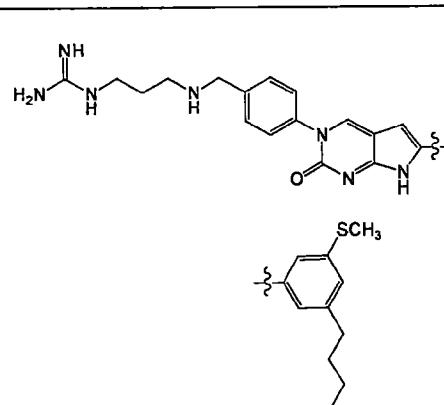
2048a		585.6
2049a		568.2
2050a		537.6

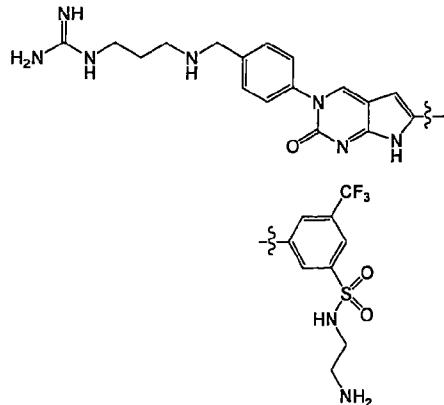
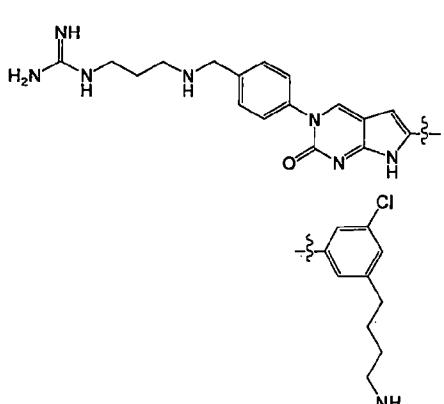
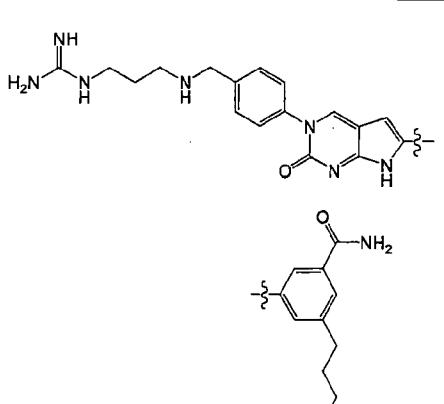
2051a		535.7
2052a		621.3
2053a		531.0

2054a		603.0
2055a		619.0
2056a		388.6
2057a		374.6

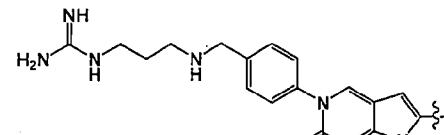
2058a		557.1
2059a		622.1
2060a		488.3

2061a		573.3
2062a		530.2
2063a		416.3

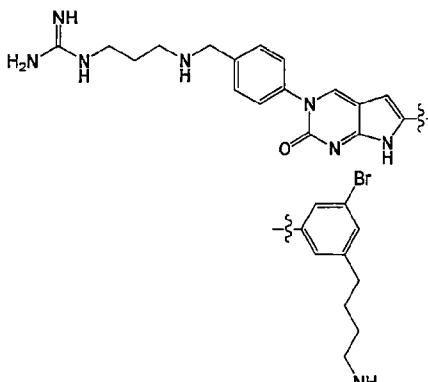
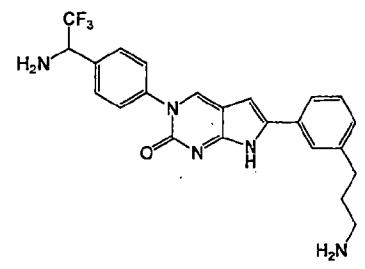
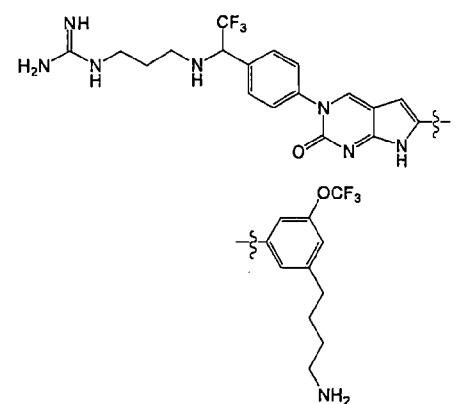
2064a		516.3
2065a		517.3
2066a		533.2

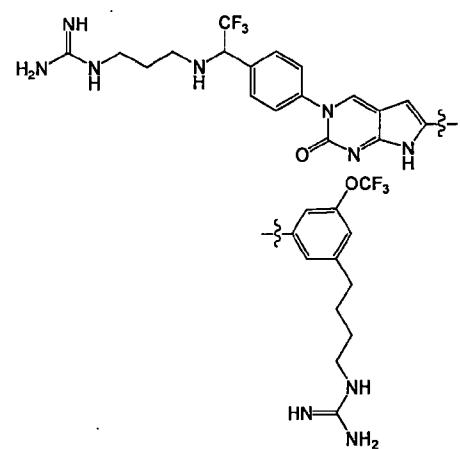
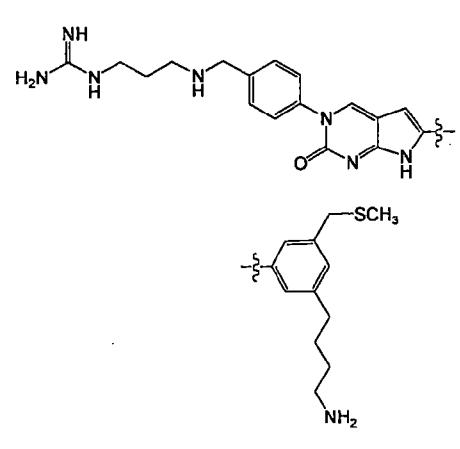
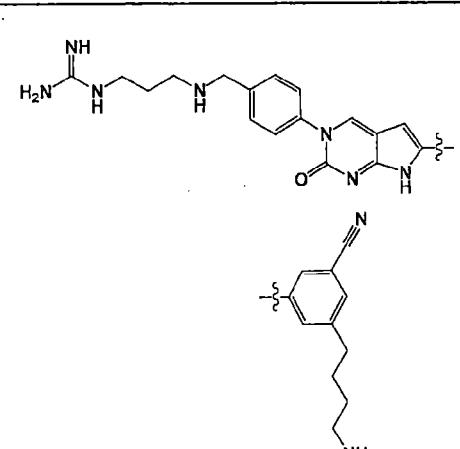
2067a		606.3
2068a		521.3
2069a		530.0

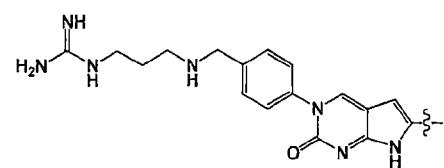
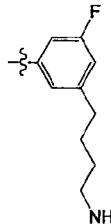
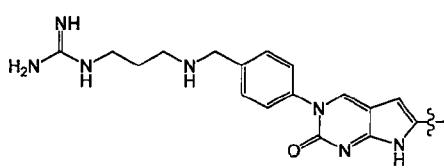
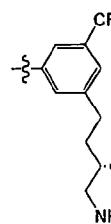
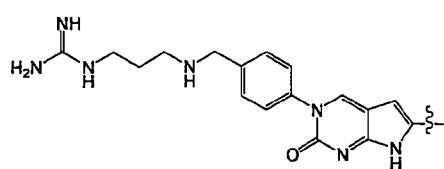
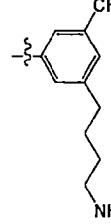
2070a		572.3
2071a		505.3
2072a		571.3

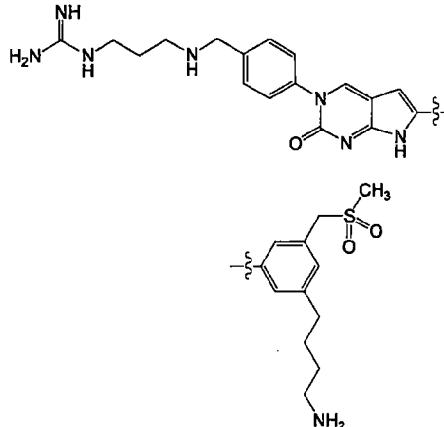
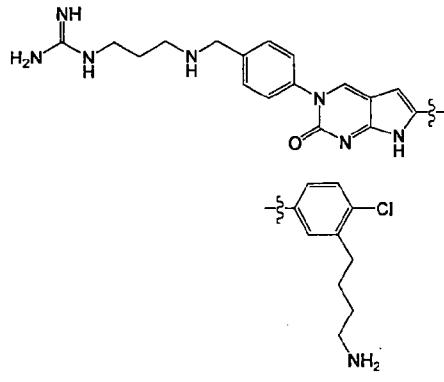
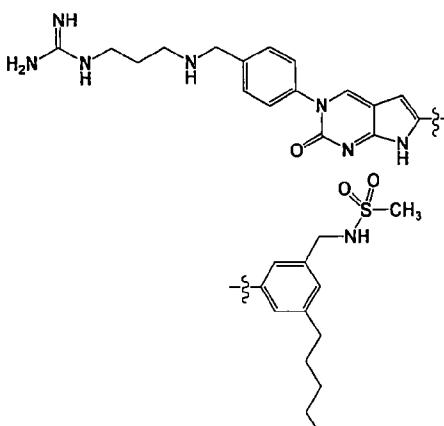
2073a		521.3
2074a		553.3
2075a		555.1

2076a		605.1
2077a		589.1
2078a		639.1

2079a		567.0
2080a		442.1
2081a		639.2

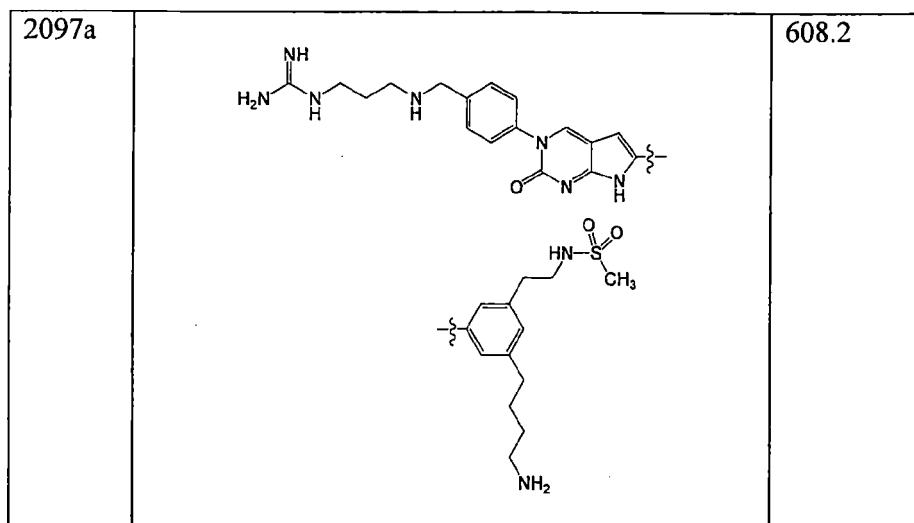
2082a		681.1
2083a		547.1
2084a		512.1

2085a	 	505.1
2086a	 	569.1
2087a	 	537.1

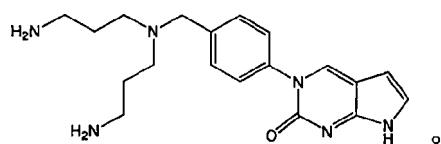
2088a		579.1
2089a		521.2
2090a		594.2

2091a		505.2
2092a		566.1
2093a		521.1

2094a	 	621.1
2095a	 	621.2
2096a	 	574.1



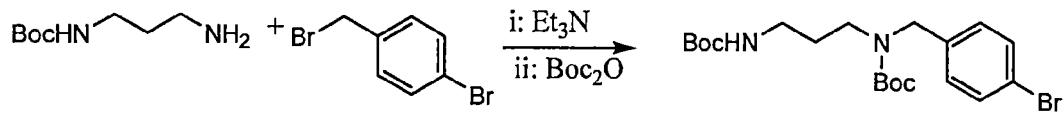
在另外的體系中本發明之化合物不包含具有以下結構之化合物：



本發明之化合物可使用本領域技術人員眾所周知的合成化學技術被製造。

實施例

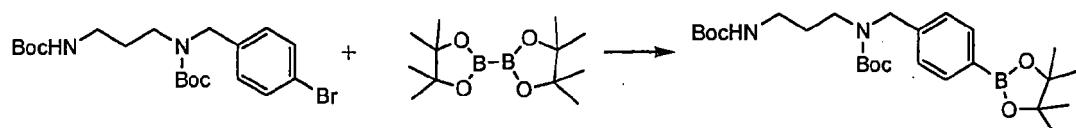
實施例 1-化合物 682 之合成



{3-[({4-溴-苯甲基)-叔丁氧羰基-氨基}-丙基]-氨基}-甲酸叔丁酯：

在 80°C 取 1-溴-4-溴甲基-苯(17.79 g, 71.17 mmol)之甲苯(50 mL)溶液花 30 分鐘滴狀加入 3-氨基-丙基-氨基-甲酸叔丁酯(16.1 g, 92.51 mmol)，三乙胺(29.6 ml, 213.5 mmol)之甲苯(200 mL)溶液的混合物中。在 80°C 加熱所形

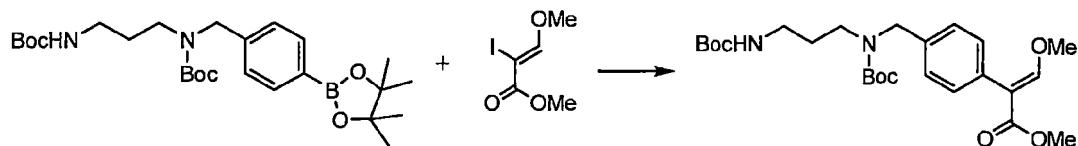
成的混合物 2 小時，接著冷卻到 0°C。在 0°C 取焦碳酸二叔丁酯(23.5 g, 107.80 mmol)加入。經過 2 小時，加溫混合物到室溫，攪拌整夜，以乙酸乙酯(500 mL)稀釋，以水(300 mL)和鹽水(300 mL)清洗。濃縮有機溶液，經由快速層析(10%到 25%的乙酸乙酯之庚烷溶液)純化，得到無色油體的所需產物(16.15 g，產率 51%)。¹NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (br, 2H), 5.16 (br.s, 0.5H), 4.62 (br.s, 0.5H), 4.34 (br, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.43 (br.s, 18H)。



(3-叔丁氧羰基胺基-丙基)-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁環戊硼烷-2-基)-苯甲基]-胺甲酸叔丁酯：

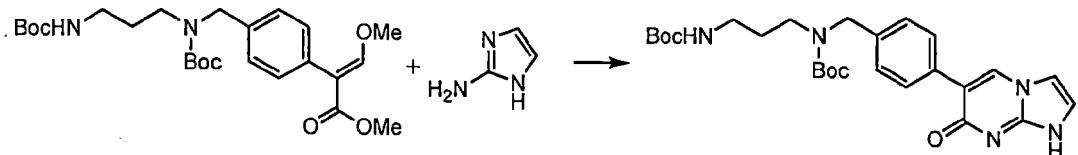
在氰氣氛下在 80°C 將 {3-[(4-溴-苯甲基)-叔丁氧羰基-胺基]-丙基}-胺甲酸叔丁酯(16.15 g, 36.46 mmol)，硼酸雙頻哪醇酯(10.20 g, 40.11 mmol)，KOAc(10.72 g, 109.38 mmol)，Pd(PPh₃)₄(0)(2.03 g, 1.82 mmol)和二甲基甲醯胺(80 mL)的混合物加熱 16 小時。以乙酸乙酯(500 mL)稀釋反應混合物，以水(300 mL)和鹽水(300 mL)清洗。濃縮有機溶液，經由快速層析(10%到 30%的乙酸乙酯之庚烷溶液)純化，得到無色油體的所需產物(14.15 g，產率 80%)。¹NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.01 (br.s, 2H), 5.16 (br.s, 0.5H), 4.62 (br.s, 0.5H), 4.40 (br, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)，

1.43 (br.s, 18H), 1.34 (s, 12H)。



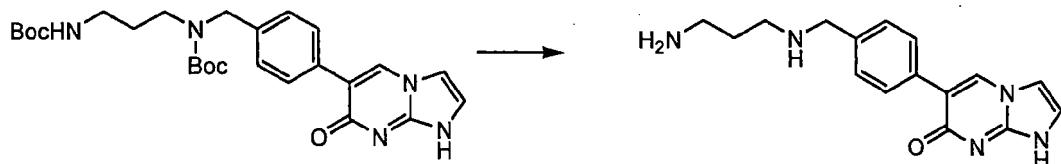
2-(4-{[叔丁氧羰基-(3-叔丁氧羰基胺基-丙基)-胺基]-甲基}-苯基)-3-甲氧基-丙烯酸甲酯：

將(3-叔丁氧羰基胺基-丙基)-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁環戊烷-2-基)-苯甲基]-胺甲酸叔丁酯(6.00 g, 12.25 mmol)，2-碘-3-甲氧基-丙烯酸甲酯(4.45 g, 18.38 mmol)， K_3PO_4 (7.79 g, 36.75 mmol)， $Pd(PPh_3)_4(O)$ (0.68 g, 0.61 mmol)，二噁烷(60 mL)和水(12 mL)的混合物除氣，和在氰氣氛下在80°C加熱20小時。以乙酸乙酯(500 mL)稀釋反應混合物，以水(300 mL)和鹽水(300 mL)清洗。濃縮有機溶液，經由快速層析(0%到30%的乙酸乙酯之庚烷溶液)純化，得到棕色油體的所需產物(5.35 g，產率91%)。 1NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.20 (br.d, 2H), 5.20 (br.s, 0.5H), 4.62 (br.s, 0.5H), 4.39 (br, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.50 (br.d, 9H), 1.43 (s, 9H)。LCMS (EI) m/z : 501 ($M+Na^+$)。



(3-{叔丁氧羰基-[4-(7-合氧基-1,7-二氢-咪唑並[1,2-a]噁啶-6-基)-苯甲基]-胺基}-丙基)-胺甲酸叔丁酯：

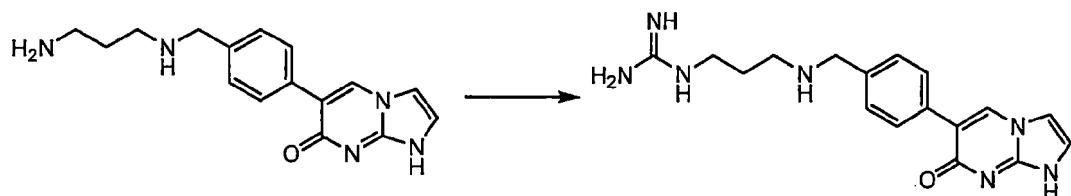
取 0.5M 甲醇鈉之甲醇溶液(0.5 mL, 0.25 mmol)加入 2-(4-{[叔丁氧羰基-(3-叔丁氧羰基胺基-丙基)-胺基]-甲基}-苯基)-3-甲氧基-丙烯酸甲酯(97 mg, 0.2 mmol), 1H-咪唑-2-基胺硫酸鹽(29 mg, 0.223 mmol), 和乙醇(10 mL)的混合物中。把所形成的混合物回流 18 小時，另取 0.5M 甲醇鈉之甲醇溶液(0.5 mL, 0.5 mmol)加入，持續回流 20 小時。濃縮反應混合物，以乙酸乙酯(30 mL)稀釋，以水(20 mL)和鹽水(20 mL)清洗。濃縮乙酸乙酯溶液。經由快速層析(10%甲醇之二氯甲烷溶液)純化粗製產物，得到白色固體的希望的產物(48 mg, 產率 48%)。¹NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.40 (s, 1H), 7.59 (br.s, 2H), 7.29 (m, 4H), 4.46 (s, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (br.d, 9H), 1.42 (s, 9H)。LCMS (EI) m/z: 498.1 (M+H⁺)。



6-{4-[(3-胺基-丙基胺基)-甲基]-苯基}-1H-咪唑並[1,2-a]嘧啶-7-酮鹽酸鹽(化合物 563 之鹽酸鹽)：

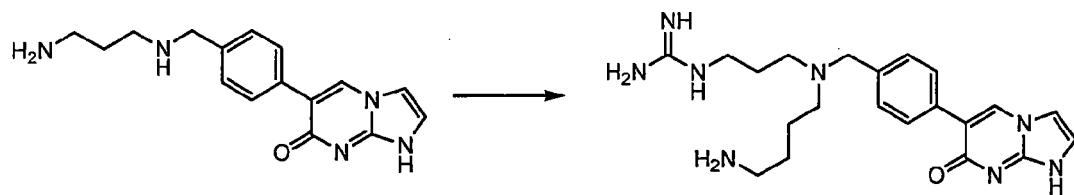
取二氯甲烷(5 mL)溶解{(3-{叔丁氧羰基-[4-(7-合氧基-1,7-二氢-咪唑並[1,2-a]嘧啶-6-基)-苯甲基]-胺基}-丙基)-胺甲酸叔丁酯(48 mg, 0.097 mmol)，取三氟醋酸(1 mL)加入，在室溫攪拌 2 小時。濃縮反應混合物，取 0.6N 鹽酸(3 mL)和乙腈(2 mL)加入，攪拌 0.5 小時，濃縮到大約 3 mL，冷凍乾燥，得到標題化合物(35 mg, 產率 100%)。¹NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.90 (s, 1H), 7.79 (s,

1 H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.23 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.15 (m, 2H)。LCMS (EI) m/z: 297.1 ($M+H^+$)。



N-{3-[4-(7-合氧基-1,7-二氢-咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)-苯甲基胺基]-丙基}-胍鹽酸鹽 (564) :

取 N,N-雙叔丁氧羰基-1-甲脒基吡唑 (22 mg, 0.07 mmol) 加入化合物 563 (26 mg, 0.07 mmol), N,N-二異丙基乙胺 (90 mg, 0.70 mmol) 和二甲基甲醯胺 (10 mL) 的混合物中。在室溫攪拌反應混合物整夜，以水 (30 mL) 稀釋，以乙酸乙酯萃取 (50 mL x 3)。濃縮有機溶液，經由 PTLC (2N 氨之甲醇/二氯甲烷 (1:4) 溶液) 純化，得到白色固體的胍基化的產物 (30 mg, 產率 80%)，以二氯甲烷 (3 mL) 溶解，取三氟醋酸 (1 mL) 加入。攪拌所形成的混合物整夜，濃縮。取 0.6N 鹽酸 (3 mL) 和乙腈 (2 mL) 加入，攪拌 0.5 小時，濃縮到大約 3 mL，冷凍乾燥，得到標題化合物 (20 mg, 產率 100%)。 1 NMR (300 MHz, D₂O): δ 8.41 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.96 (m, 2H)。LCMS (EI) m/z: 339.7 ($M+H^+$)。



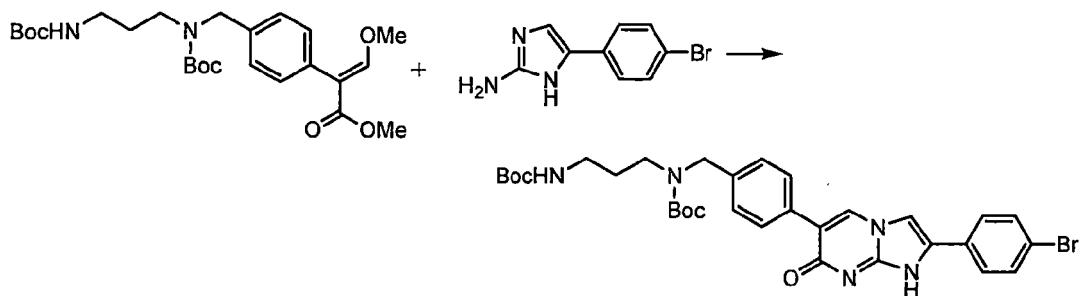
N-(3-{(4-胺基-丁基)-[4-(7-合氧基-1,7-二氫-咪唑並[1,2-a]嘧啶-6-基)-苯甲基]-胺基}-丙基)-胍鹽酸鹽(化合物 616 之鹽酸鹽)：

取 N,N-雙叔丁氧羰基-1-甲脒基吡唑(22 mg, 0.07 mmol)加入化合物 563(26 mg, 0.07 mmol), N,N-二異丙基乙胺(90 mg, 0.70 mmol)和二甲基甲醯胺(10 mL)的混合物中。在室溫攪拌反應混合物整夜，以水(30 mL)稀釋，以乙酸乙酯萃取(50 mL x 3)。濃縮有機溶液，經由 PTLC(2N 氨之甲醇/二氯甲烷(1:4)溶液)純化，得到白色固體的胍基化產物(30 mg，產率 80%)。

在室溫將胍基化的化合物(27 mg, 0.05 mmol), (3-合氧基-丙基)-胺甲酸叔丁酯(9 mg, 0.05 mmol)，醋酸(6 mg, 0.1 mmol)和二氯甲烷(5 mL)的混合物攪拌 30 分鐘，接著取氰基硼氫化鈉(13 mg, 0.2 mmol)加入。攪拌所形成的混合物整夜，以二氯甲烷(15 mL)稀釋，以飽和碳酸氫鈉溶液清洗。濃縮二氯甲烷溶液，經由 PTLC(2N 氨之甲醇/二氯甲烷(1:9)溶液)純化，得到白色固體的希望的叔胺(13 mg，產率 37%)。

以二氯甲烷(3 mL)溶解該叔胺產物(13 mg, 0.0187 mmol)，取三氟醋酸(1 mL)加入。攪拌所形成的混合物整夜，濃縮。取 0.6N 鹽酸(3 mL)和乙腈(2 mL)加入，攪拌

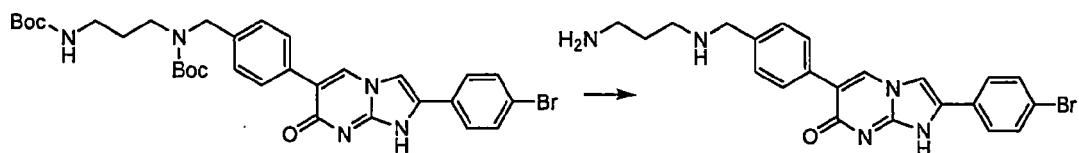
0.5 小時，濃縮到大約 3 mL，冷凍乾燥，得到標題化合物 (9.4 mg，產率 100%)。¹NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.99 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 (br.s, 4H), 7.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.36(m, 6H), 3.05 (m, 2H), 2.22(m, 2H), 2.09 (m, 2H)。LCMS (EI) m/z: 396.9 (M+H⁺)。



{4-[2-(4-溴-苯基)-7-合氧基-1,7-二氫-咪唑並[1,2-a]噁唑-6-基]-苯甲基}-(3-叔丁氧羰基胺基-丙基)-胺甲酸叔丁酯：

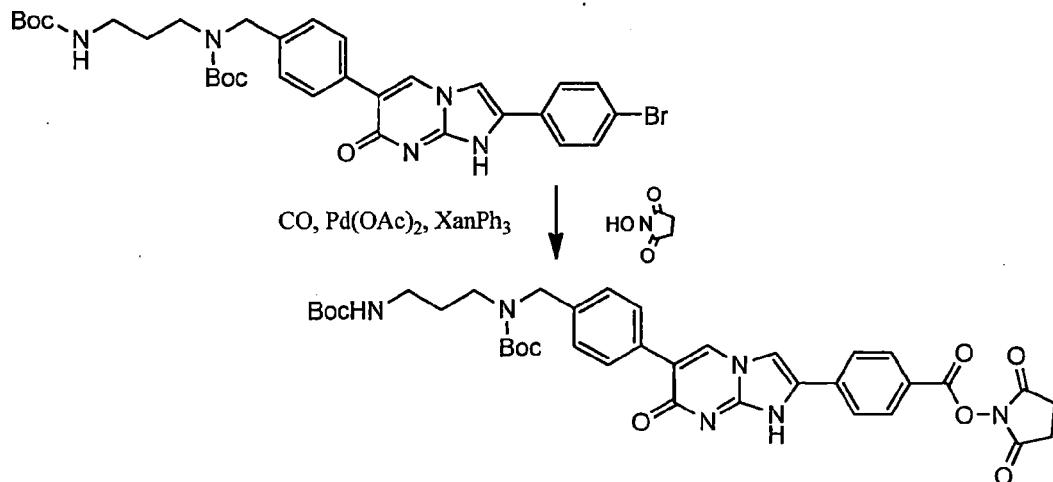
取 0.5M 甲醇鈉之甲醇溶液 (12 mL, 6 mmol) 加入 2-(4-{[叔丁氧羰基-(3-叔丁氧羰基胺基-丙基)-胺基]-甲基}-苯基)-3-甲氧基-丙烯酸甲酯 (5.70 g, 11.92 mmol)，5-(4-溴-苯基)-1H-咪唑-2-基胺 (2.84 g, 11.92 mmol) 和乙醇 (60 mL) 的混合物中。把所形成的混合物回流 18 小時，另取 0.5M 甲醇鈉之甲醇溶液 (12 mL, 6 mmol) 加入，持續回流 20 小時。濃縮反應混合物，以乙酸乙酯 (300 mL) 稀釋，以水 (200 mL) 和鹽水 (200 mL) 清洗。濃縮乙酸乙酯溶液。經由快速層析 (0% 到 8% 甲醇之二氯甲烷溶液) 純化粗製產物，得到棕色固體的希望的產物 (4.05 g，產率 52%)。¹NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.35(s, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.25

(br.s, 0.5H), 4.70 (br.s, 0.5H), 4.44 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.52 (br.d, 9H), 1.44 (s, 9H)。LCMS (EI) m/z: 654 ($M+H^+$)。



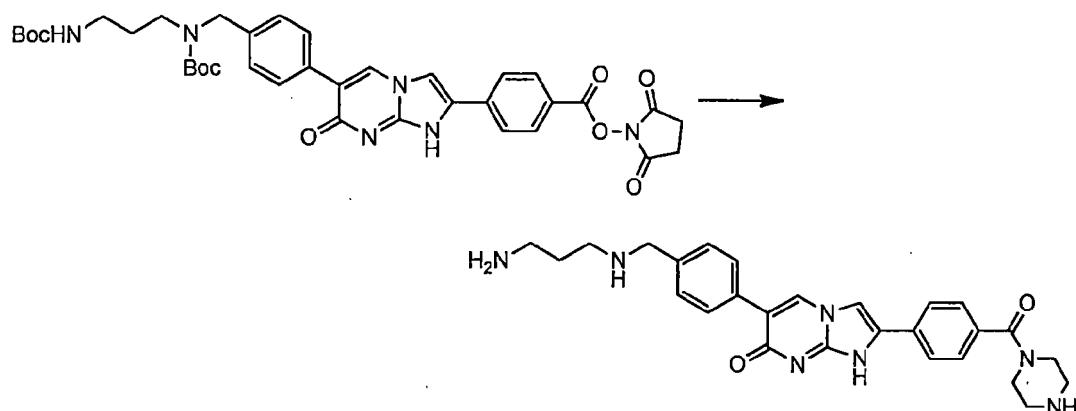
6-{4-[*[(3-胺基-丙基胺基)-甲基]-苯基}-2-(4-溴-苯基)-1*H*-咪唑並[1,2-a]嘧啶-7-酮鹽酸鹽(化合物 617 之鹽酸鹽)：*

取二氯甲烷(5 mL)溶解 {4-[2-(4-溴-苯基)-7-合氧基-1,7-二氫-咪唑並[1,2-a]嘧啶-6-基]-苯甲基}-(3-叔丁氧羰基胺基-丙基)-胺甲酸叔丁酯(100 mg, 0.153 mmol)，取三氟醋酸(1 mL)加入，在室溫攪拌 2 小時。濃縮反應混合物，取 0.6N 鹽酸(3 mL)和乙腈(2 mL)加入，攪拌 0.5 小時，濃縮到大約 3 mL，冷凍乾燥，得到標題化合物(80 mg，產率 100%)。 1 NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.99 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.75 (m, 8H), 4.30 (s, 2H), 3.32 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.17 (m, 2H)。LCMS (EI) m/z: 454 ($M+H^+$)。



4-[6-{[叔丁氧羰基-(3-叔丁氧羰基胺基-丙基)-胺基]-甲基}-苯基)-7-合氧基-1,7-二氢-咪唑並[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯甲酸 2,5-二合氧基-吡咯烷-1-基酯：

將在密封管內的 {4-[2-(4-溴-苯基)-7-合氧基-1,7-二氢-咪唑並[1,2-a]嘧啶-6-基]-苯甲基}-(3-叔丁氧羰基胺基-丙基)-胺甲酸叔丁酯(1.50 g, 2.3 mmol)，羥基丁二醯亞胺(0.40 g, 3.45 mmol)，9,9-二甲基-4,5-雙(二苯麟基)咼噠(67 mg, 0.115 mmol)，醋酸鈀(26 mg, 0.115 mmol)，三乙胺(700 mg, 6.9 mmol)，和 DMSO(3 mL)的混合物除氣，以一氧化碳(20 psi)再充滿。在 80°C 加熱反應混合物 16 小時。冷卻到室溫，接著以水(30 mL)稀釋反應混合物，以二氯甲烷萃取(50 mL x 3)。濃縮二氯甲烷溶液，經由快速層析(0 到 10% 的甲醇之二氯甲烷溶液)純化，得到棕色固體的活性酯(1.0 g，產率 61%)。¹NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.59 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 5.25 (br.s, 0.5H), 4.69 (br.s, 0.5H), 4.45 (s, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.92 (s, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.52 (br.d, 9H), 1.44 (s, 9H)。LCMS (EI) m/z: 715 (M+H⁺)。



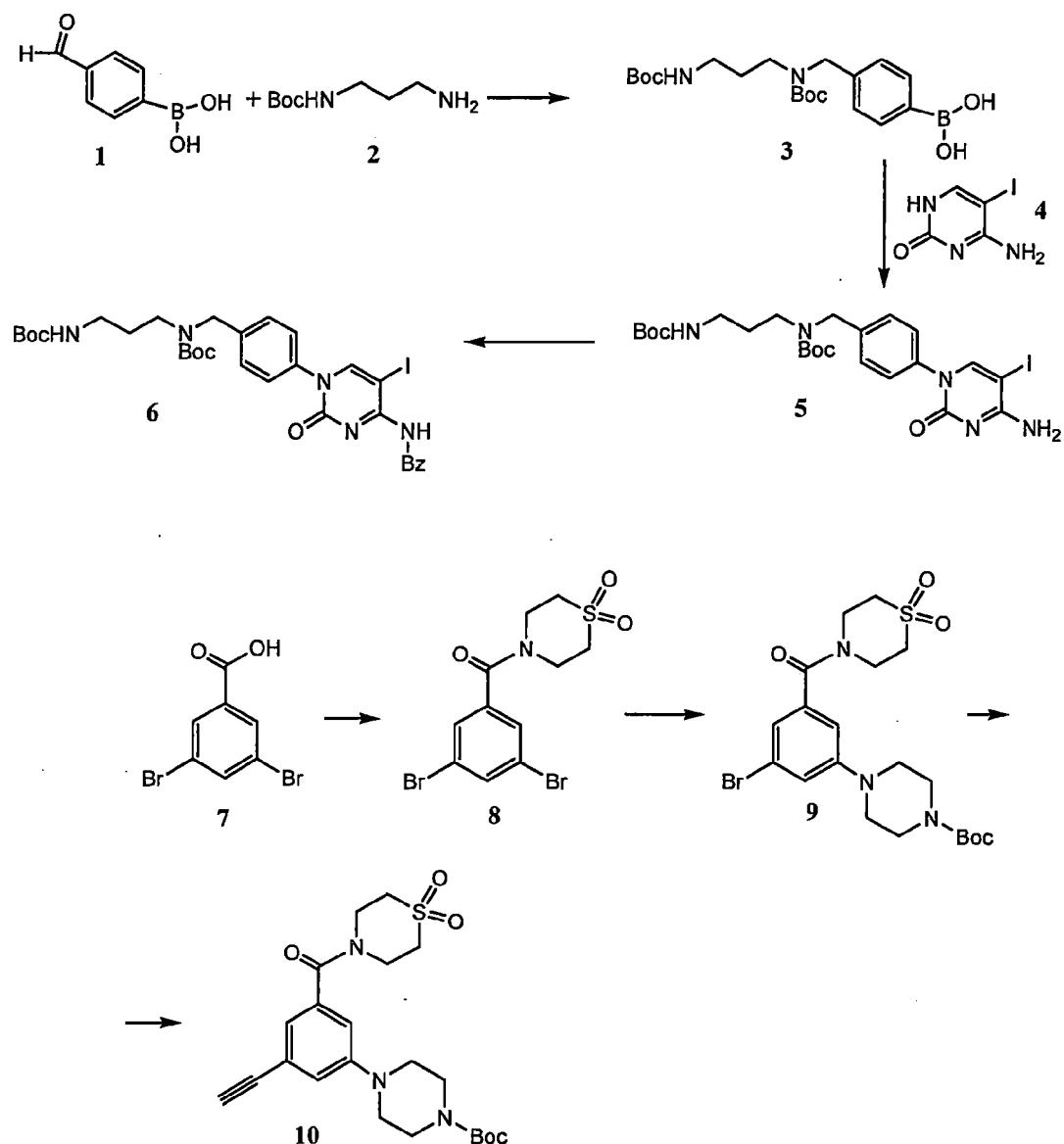
6-{4-[(3-胺基-丙基胺基)-甲基]-苯基}-2-[4-(哌嗪-1-羧基)-苯基]-1H-咪唑並[1,2-a]嘧啶-7-酮鹽酸鹽(化合物 682 之鹽酸鹽)：

在室溫將 4-[6-(4-{[叔丁氧羰基-(3-叔丁氧羰基胺基-丙基)-胺基]-甲基}-苯基)-7-合氧基-1,7-二氫-咪唑並[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯甲酸 2,5-二合氧基-吡咯烷-1-基酯，1-叔丁氧羰基哌嗪(229 mg, 1.23 mmol)和二氯甲烷(5 mL)的混合物攪拌整夜，濃縮，經由快速層析(0 到 10% 的甲醇之二氯甲烷溶液)純化，得到白色固體的希望的醯胺(330 mg，產率 76%)。¹NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (s, 1H), 7.85 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 5.35 (br.s, 0.5H), 4.95 (br.s, 0.5H), 4.44 (s, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.44 (m, 6H), 3.20 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.52 (br.d, 9H), 1.48 (s, 9H) 1.44 (s, 9H)。LCMS (EI) m/z: 786 (M+H⁺)。

取二氯甲烷(5 mL)溶解該醯胺產物(330 mg)，取三氟醋酸(1 mL)加入，在室溫攪拌 2 小時。濃縮反應混合物，

取 0.6N 鹽酸(4 mL)和乙腈(4 mL)加入，攪拌 0.5 小時，濃縮到大約 5 mL，冷凍乾燥，得到標題化合物(250 mg，產率 100%)。¹NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.02 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.90 (br.s, 4H), 3.34 (m, 2H), 3.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.17 (m, 2H)。LCMS (EI) m/z: 486.1 (M+H⁺)。

實施例 2-呡咯並胞嘧啶之合成



化合物 3 之合成：

取乙醇(150 mL)溶解化合物 2(65.0 g, 373 mmol)。以氩氣吹洗燒瓶。接著取化合物 1(55.93 g, 373 mmol)加入，在室溫攪拌混合物 2 小時。接著取反應溶液花 20 分鐘經由加料漏斗加入在 0 °C 的硼氫化鈉(14.18 g, 373 mmol)之甲苯(150 mL)懸浮液中。除去冰浴，在室溫攪拌所形成的混合物 3 小時。取 1N 鹽酸(750 mL)加入溶液中，在室溫攪拌混合物 30 分鐘。取碳酸鉀(205.9 g, 1.49

mol)，二碳酸二叔丁酯(81.41 g, 373 mmol)和四氫呋喃(200 mL)加入溶液中，在室溫攪拌 23 小時。取反應溶液分佈於乙酸乙酯和 1:1 鹽水/水中。取乙酸乙酯(2 x 300 mL)清洗含水層。以鹽水(500 mL)清洗經複合的有機層，在硫酸鈉上面乾燥，過濾，濃縮。經由 Combi Flash 層析(3 份)純化粗製產物，得到白色固體的產物(119.43 g，產率 78%)。¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (bs, 18H), 1.63 (m, 2H), 2.95-3.30 (m, 4H), 4.45 (m, 2H), 5.93 (bs, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.34 (bs, 1H), 7.78 (d: 8Hz, 1H), 8.19 (d: 8Hz, 1H)。

化合物 5 之合成：

取甲醇(3 L)和水(750 mL)加入化合物 3(42.28 g, 103.5 mmol)和化合物 4(24.54 g, 103.5 mmol)的混合物中。在對空氣開放下在室溫劇烈攪拌混合物 30 分鐘。先後取 Cu(OAc)₂ · H₂O(20.67 g, 103.5 mmol)和 TMEDA(18.63 mL, 124.3 mmol)加入。在對空氣開放下在室溫攪拌溶液 5 小時。一旦反應完全，濃縮溶液到 0.7 L，接著取溶液分佈於二氯甲烷(700 mL)和經氯化銨飽和的 20% 氨水/水(500 mL)中。取二氯甲烷(500 mL, 200 mL)清洗含水層。在硫酸鎂上面乾燥經複合的有機層，過濾，濃縮。經由 Combi Flash 層析(A:二氯甲烷 B:15:1 的二氯甲烷/2N 氨之甲醇溶液，0 到 100% 的 B，2 根 330 g 管柱)花 85 分鐘純化粗製產物。得到白色固體的產物(35.52 g，產率 58%)；

LCMS (ESI): m/e 600(M+H)⁺。

化合物 6 之合成：

取四氫呋喃(40 mL)溶解化合物 5(10.0 g, 16.68 mmol)。以氬氣吹洗燒瓶。接著先後取吡啶(40 mL)和 BzCl(3.10 mL, 26.69 mmol)加入。在氬氣氣氛在室溫攪拌溶液 3 小時。取甲醇(4 mL)加入，在室溫攪拌混合物 10 分鐘，接著取混合物分佈於乙酸乙酯(200 mL)、庚烷(100 mL)和 5% 碳酸氫鉀/水(200 mL)中。取乙酸乙酯(100 mL, 50 mL)清洗含水層。取 5% 碳酸氫鉀/水(300 mL)清洗經複合的有機層，在硫酸鈉上面乾燥，過濾，濃縮。經由 Combi Flash 層析(0 到 100% 的乙酸乙酯/庚烷，1 根 330 g 管柱)花 55 分鐘純化粗製產物。得到米白色粉體的產物(9.81 g，產率 84%)；LCMS (ESI): m/e 704(M+H)⁺。

化合物 8 之合成：

取二甲基甲醯胺(30 mL)溶解 3,5-二溴苯甲酸 7(3.35 g, 11.97 mmol)。取 TBTU(5.38 g, 16.76 mmol)加入，在氬氣氣氛在 22°C 攪拌溶液 5 分鐘。取二異丙基乙胺(4.95 mL, 29.92 mmol)加入，接著立刻取噻噁嗪 S,S-二氧化物(2.26 g, 16.76 mmol)加入。在 22°C 攪拌混合物 24 小時，接著取混合物分佈於乙酸乙酯(200 mL)和 3% 碳酸氫鉀/水(300 mL)中。先後取水(200 mL)和鹽水(100 mL)清洗有機相，在硫酸鈉上面乾燥，過濾，濃縮。經由矽膠(200 g)快速層析(3% 的 2.5M 氨之甲醇溶液/二氯甲烷)純化粗製產

物。得到固體的化合物 8(1.72 g, 產率 36%)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 3.10–3.30 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 7.75 (d: 2.0 Hz, 2H), 7.97 (t: 2.0 Hz, 1H)。

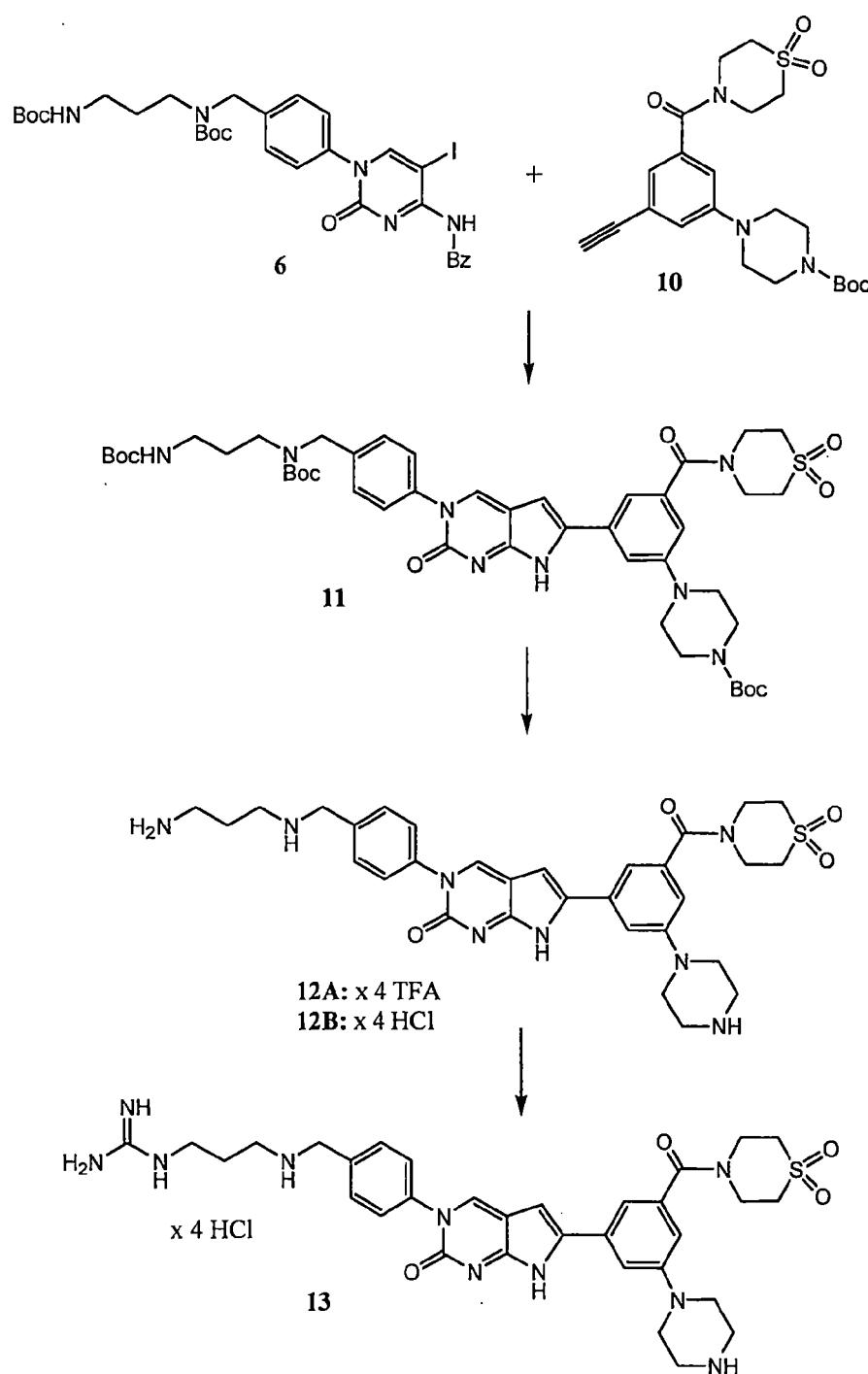
化合物 9 之合成：

取化合物 8(1.72 g, 4.33 mmol), N-叔丁氧羰基哌嗪 (931 mg, 5.0 mmol), 碳酸鉀(1.26 g, 9.1 mmol), 碘化亞銅 (83 mg, 0.43 mmol), 和 L-脯胺酸(100 mg, 0.87 mmol)懸浮於二甲亞礦(15 mL)中。以氬氣吹洗混合物，接著在氬氣氣氛在 85°C 攪拌混合物 20 小時。冷卻到環溫，接著取混合物分佈於水(150 mL)和乙酸乙酯(200 mL)中，取水(100 mL)清洗有機相，在硫酸鈉上面乾燥，濃縮。經由矽膠(200 g)快速層析(2%的 2.5M 氨之甲醇溶液/二氯甲烷)純化粗製產物。得到固體的化合物 9(0.65 g, 產率 30%)。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 1.42 (s, 9H), 3.12–3.28 (m, 8H), 3.44 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 7.02 (bs, 2H), 7.17 (bs, 1H)。

化合物 10 之合成：

取四氫呋喃(10 mL)溶解化合物 9(0.63 g, 1.25 mmol)。把溶液放置於壓力容器中，以氬氣吹洗，接著取碘化亞銅(60 mg, 0.313 mmol), Pd(PPh₃)₄(145 mg, 0.125 mmol)，三乙胺(1.40 mL, 10 mmol)和三甲基甲矽烷基乙炔(0.353 mL, 2.5 mmol)加入。密封壓力容器，在 45 到 50°C

攪拌混合物。經過 3 小時後，取乙酸乙酯(30 mL)稀釋混合物，濃縮，接著經由矽膠(120 g)快速層析(70%乙酸乙酯-30%庚烷)純化。得到半固體(1.2 g)，取甲醇(70 mL)溶解半固體。以氬氣吹洗溶液，取碳酸鉀(1.0 g)加入，在氬氣氣氛在 45°C 攪拌混合物 30 分鐘。過濾混合物，濃縮，經由矽膠(120 g)快速層析(75%乙酸乙酯-25%庚烷)純化。得到白色固體泡沫體的化合物 10(0.425 g，產率 76%)；LCMS (ESI): m/e 448($M+H$)⁺。



化合物 11 之合成：

取化合物 6(669 mg, 0.95 mmol)和化合物 10(425 mg, 0.95 mmol)放置於壓力容器中，取無水二甲基甲醯胺(15 mL)加入。以氬氣吹洗溶液，接著取碘化亞銅(46 mg, 0.24 mmol)， $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (110 mg, 0.095 mmol)，三乙胺(1.06 mL,

7.6 mmol)加入，密封壓力容器，在 22°C攪拌混合物 15 分鐘。接著加溫到 80 到 85°C，攪拌混合物 14 小時。冷卻到環溫，接著取甲醇(10 mL)加入，密封壓力容器，在 90 °C攪拌混合物 3 小時。冷卻到環溫，取混合物分佈於飽和 KH₂PO₄/水(250 mL)和乙酸乙酯(200 mL)中，取鹽水(150 mL)清洗有機相，在硫酸鈉上面乾燥，過濾，濃縮。經由矽膠(150 g)快速層析(5%的 2.5M 氨之甲醇溶液/二氯甲烷)純化粗製產物。得到黃色固體的化合物 11(490 mg，產率 56%)；LCMS (ESI): m/e 920(M+H)⁺。

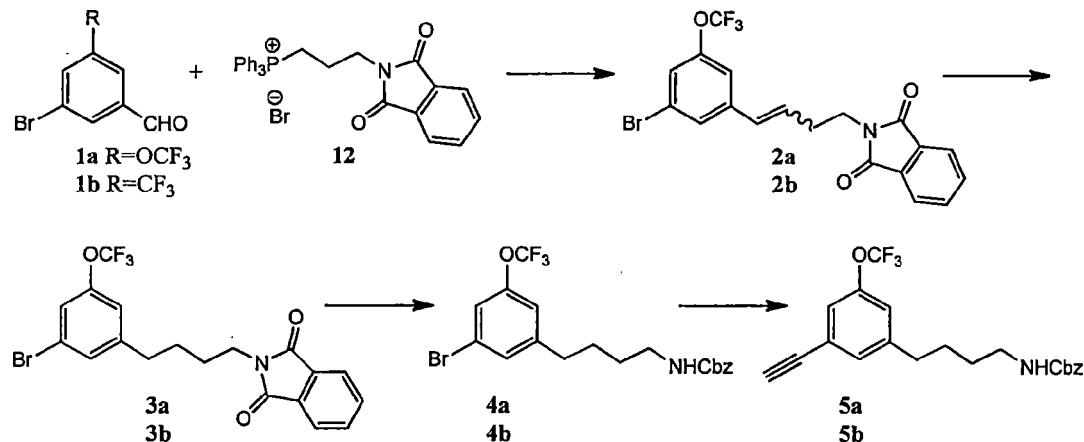
化合物 12A 和 12B 之合成：

取二氯甲烷(20 mL)溶解化合物 11(490 mg, 0.533 mmol)，取三氟醋酸(20 mL)加入，在 22°C攪拌混合物 40 分鐘。取二氯甲烷(30 mL)加入，在真空中濃縮混合物成黏性油。取水(3 mL)和乙醇(70 mL)加入，濃縮混合物，得到固體殘渣的粗製化合物 12A。取 [(10% 甲醇 -90% 水)+0.15% 三氟醋酸](40 mL)溶解固體殘渣。取溶液(10 mL)注射到 Dynamax 41.4 mm, C-18 製備級高性能液相層析單元(保護+管柱)上，花 40 分鐘以 10% 到 55%(甲醇/水 +0.15% 三氟醋酸)的溶劑梯度洗提。複合純的層析流份，連同乙醇濃縮到乾燥。取 1N 鹽酸水溶液(5 mL)和乙醇(70 mL)處理此試樣，濃縮。重複此操作，得到固體，從水-乙腈(4:1)把固體冷凍乾燥，得到黃色粉體的化合物 12B(78 mg)；LCMS (ESI): m/e 619(M+H)⁺。

化合物 13 之合成：

把化合物 12A 之前面描述的溶劑 [(10% 甲醇 - 90% 水) + 0.15% 三氟醋酸] 混合物溶液 (30 mL, 0.40 mmol) 連同乙醇濃縮成黏性油。取二甲基甲醯胺 (10 mL) 和二異丙基乙胺 (0.53 mL, 3.2 mmol) 的混合物溶解此試樣。取 N,N'-雙叔丁氧羰基-1-甲脒基吡唑 (149 mg, 0.48 mmol) 加入，在 22°C攪拌混合物 15 小時。取乙醇 (80 mL) 加入，在真空 (<1 mm Hg, 45°C) 中濃縮混合物成黏性油，取二氯甲烷 (25 mL) 和三氟醋酸 (30 mL) 的混合物溶解該黏性油。在 22°C攪拌混合物 2 小時，接著取二氯甲烷 (70 mL) 加入，濃縮溶液，取甲醇 (30 mL) 溶解殘渣，以 Amberslyst A26(OH)樹脂 (10 g) 處理。攪拌混合物 1 小時，過濾，濃縮濾液成半固體。經由製備級高性能液相層析 Dynamax 41.4 mm, C-18 製備級高性能液相層析單元 (保護 + 管柱) 純化此試樣，花 40 分鐘以 10% 到 55% (甲醇 / 水 + 0.15% 三氟醋酸) 的溶劑梯度洗提。複合純的層析流份，連同乙醇濃縮到乾燥。以 1N 鹽酸水溶液 (5 mL) 和乙醇 (70 mL) 處理此試樣，濃縮。重複此操作，得到固體，從水 - 乙腈 (4:1) 把固體冷凍乾燥，得到黃色粉體的化合物 13 (122 mg)；LCMS (ESI): m/e 661(M+H)⁺。

實施例 3-化合物 2009a (“a” 系列)和 2029a (“b” 系列)之合成



2a 和 2b 之合成：

在氫氣氣氛回流加熱鏽鹽 12(5.24 g, 9.88 mmol)，1a(或 1b)(2.65 g, 9.88 mmol)，碳酸鉀(1.36 g, 9.88 mmol)和 18-冠醚-6(觸媒量)之甲苯(50 mL)溶液的混合物整夜。完成時冷卻混合物到室溫，取水加入。取乙酸乙酯(3 x 75 mL)萃取含水層，在硫酸鈉上面乾燥經複合的有機物，接著濃縮。經由矽膠層析(2:1 的庚烷/乙酸乙酯)純化殘渣。化合物 2a 被潔淨地單離成 E 和 Z 異構物的混合物(3.78 g，產率 87%)。

3a 和 3b 之合成：

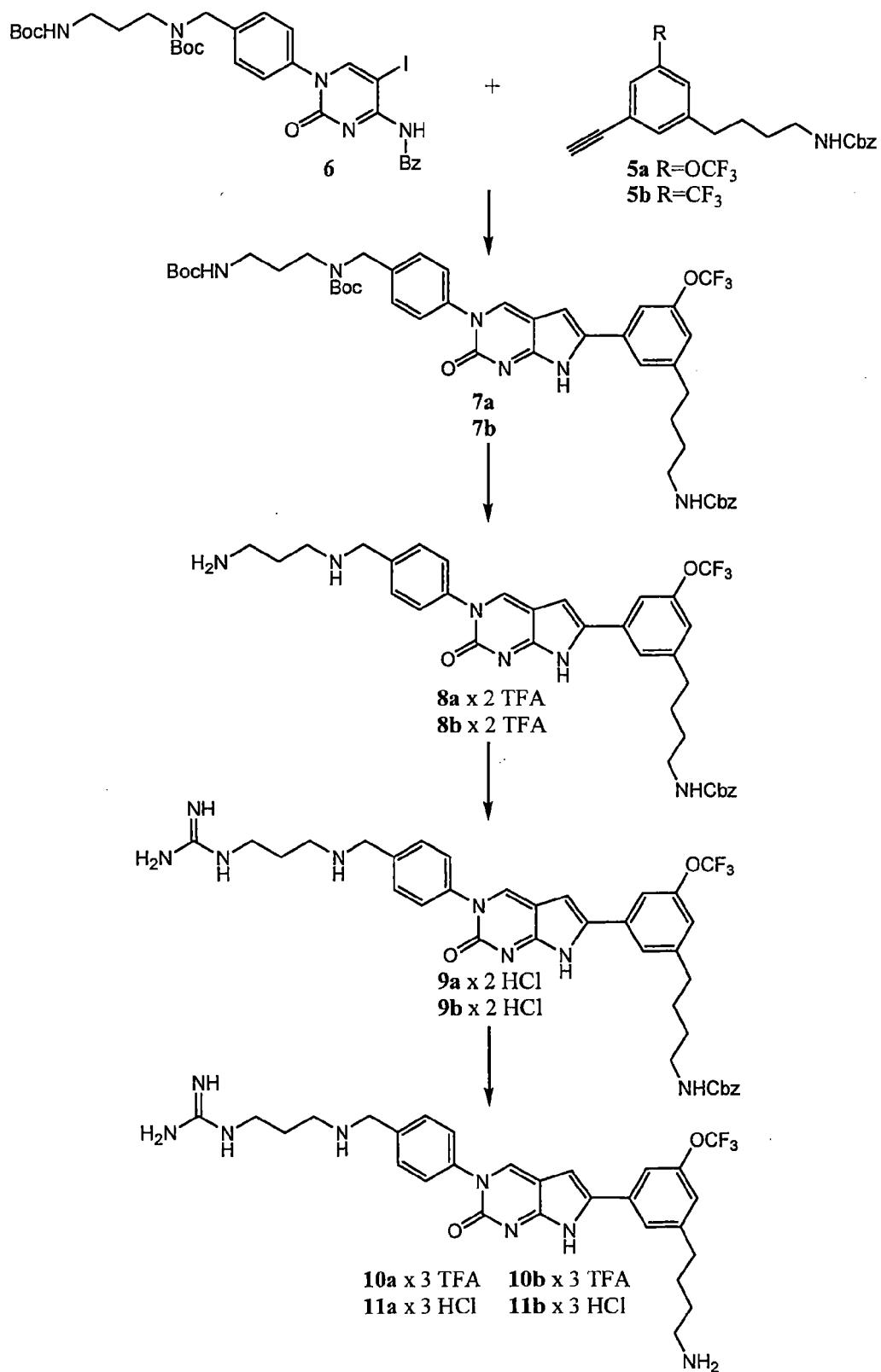
取 10% 鈀 / 碳(0.76 g, 20% w/w)加入含有酞醯亞胺 2a(3.78 g, 8.58 mmol)(或 2b)之乙酸乙酯溶液的燒瓶中。把燒瓶抽成真空，經由氣球組件充滿氫氣。在室溫持續攪拌 45 分鐘，期間以氫氣吹洗內容物。透過矽藻土過濾混合物，接著蒸發溶劑，得到定量產量的希望的產物 3a(3.77 g)。

4a 和 4b 之合成：

在螺紋蓋壓力管內 3a(3.70 g, 8.37 mmol)(或 3b)溶於無水乙醇。取水合肼(1.62 mL, 33.5 mmol)加入溶液中，在65°C 加熱 8 小時。冷卻到室溫，接著過濾漿料除去白色固體副產物，濃縮所形成的溶液到乾燥。取水加入，取乙酸乙酯萃取含水層三次。接著取水和鹽水清洗經複合的有機物，在硫酸鈉上面乾燥。蒸發溶劑得到透明無色油體(2.32 g, 產率 89%)，取二氯甲烷(75 mL)溶解，在 0°C 取氯甲酸苯甲酯(1.27 mL, 8.94 mmol)和三乙胺(2.07 mL, 14.9 mmol)處理。攪拌 1 小時，接著取水加入，收集有機層，在硫酸鈉上面乾燥，濃縮。經由矽膠層析(2:1 的庚烷/乙酸乙酯)純化粗製的殘渣，得到黏性油體 4a(3.06 g, 產率 92%)。

5a 和 5b 之合成：

經由和用於炔 10 的合成的 Sonogashira 脫保護順序相同的二個步驟製造化合物 5a(和 5b)。從 4a(1.5 g)開始，得到希望的產物(0.69 g, 產率 53%)。



7a 和 7b 之合成：

根據用於 11 之合成的前述步驟從共通的中間物 6 分別和炔 5a 和 5b 的偶合作用製造吡咯並胞嘧啶 7a 和 7b。從 5a(690 mg)開始，得到橙棕色固體的希望的化合物(1.23 g，產率 81%)；LCMS (ESI): m/e 863.4(M+1)⁺。

8a 和 8b 之合成：

如前面 12A 之製造所描述的方式(授權備註：臨時專利申請案編號)以三氟醋酸把 7a (0.60 g, 0.69 mmol)(和 7b)脫保護。或者經由在 50°C 取 6N 鹽酸(8 mL)和無水乙醇(30 mL)處理起始物質來進行此轉換 2 小時。蒸發溶劑，接著取來自任一途徑的粗製殘渣(不進一步純化)到下一個步驟；LCMS (ESI): m/e 663.3(M+1)⁺。

9a 和 9b 之合成：

根據用於製造化合物 13(授權備註：臨時專利申請案編號)的草案進行胍形成作用，除了起始物質 8a(~0.48 g, 0.65 mmol)(和 8b)被作為粗製油體或半固體用而不用甲醇-水溶液以外。取無水乙醇(35 mL)溶解經保護的胍中間物，接著取 6N 鹽酸(10 mL)加入除去叔丁基。加熱溶液到 70°C 達 3 小時。在冷卻後立即濃縮混合物，經由連同另外的無水乙醇共沸進一步乾燥。黃棕色固體不進一步純化直接在下一個步驟被使用。

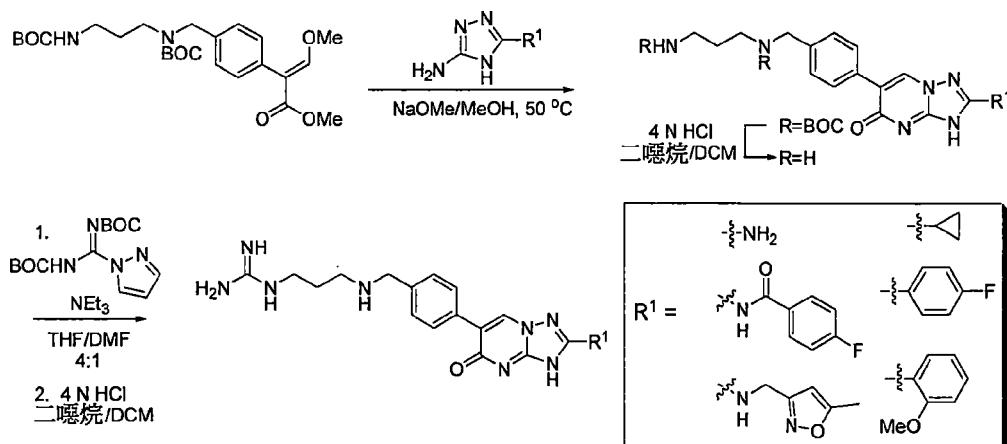
11a 和 11b 之合成：

在氫氣氣氛下取三氟醋酸(30 mL)溶解胍 9a(或 9b)。取茴香硫醚(0.5 mL)滴狀加入，在室溫攪拌溶液 3 到 4 小時。在完成後立即蒸發溶劑，得到油體或半固體。取二乙醚加入，倒出含有大部份殘留的茴香硫醚的液體層。接著取[(20%甲醇-90%水)+0.15%三氟醋酸](20 mL)溶解粗製的 10a。取溶液(10 mL)注射到 Dynamax 41.4 mm, C-18 製備級高性能液相層析單元(保護+管柱)上，花 45 分鐘以 10% 到 65%(甲醇/水+0.15%三氟醋酸)的溶劑梯度洗提。複合純的層析流份，連同乙醇濃縮到乾燥。取 1N 鹽酸水溶液(5 mL)和乙醇(70 mL)處理此試樣，濃縮。重複此操作，得到固體，從水-乙腈(4:1)把固體冷凍乾燥，得到黃色粉體的化合物 11a(171 mg)；LCMS (ESI) m/e 571.2 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 1.50-1.61 (m, 4H), 1.87-1.97 (m, 2H), 2.56 (bs, 2H), 2.87 (bs, 2H), 3.08 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.20 (t, J=6.9 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.7, 2H), 7.57 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H)

11b 的數據：LCMS (ESI) m/e 555.3 ($M+1$)⁺; ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 1.33-1.46 (m, 4H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.44-2.47 (m, 2H), 2.70-2.75 (m, 2H), 2.84 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.03 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 7.25-7.27 (m, 3H), 7.40-7.44 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 8.13 (s, 1H)。

實施例 4-三唑並嘧啶酮之合成

反應計畫 1. 用於製造 [1,2,4] 三唑並 [1,5-a] 嘧啶 -5- 酮的合成途徑



示範例：

6-{4-[(3-胺基-丙基胺基)-甲基]-苯基}-2-(4-氟-苯基)-3H-[1,2,4]三唑並[1,5-a]嘧啶-5-酮

取 5-(4-氟苯基)-3-胺基-1,2,4-三唑(0.50 g, 2.81 mmol)加入 2-(4-{{[叔丁氧羰基-(3-叔丁氧羰基胺基-丙基)-胺基]-甲基}-苯基)-3-甲氧基-丙烯酸甲酯(1.13 g, 2.16 mmol)之甲醇(10 mL)溶液中。取 0.5M 甲醇鈉之甲醇溶液(5.6 mL, 2.81 mmol)滴狀加入，把橙色混合物逐步地加熱到 50°C，保持 50°C 整夜。在完成後立即在真空中除去甲醇，取殘渣分佈於二氯甲烷(100 mL)和水(100 mL)中。收集有機層，在硫酸鈉上面乾燥，濃縮成橙黃色沉澱物。把粗製的沉澱物裝載於矽膠管柱，如下條件洗提：以 100:0 二氯甲烷/甲醇以流率 40 mL/分鐘洗提 5 分鐘；以 95:5 二氯甲烷/甲醇以流率 40 mL/分鐘洗提 15 分鐘；以 90:10 二氯甲烷/甲醇以流率 40 mL/分鐘洗提 15 分鐘；從管柱收集希望的

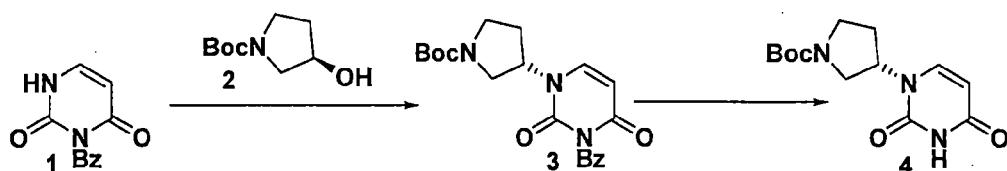
產物。蒸發溶劑，得到淡黃色沉澱物，把沉澱物和乙醚研磨，得到白色粉體(560 mg，產率 44%)。接著經由取二氯甲烷(10 mL)溶解固體，接著取三氟醋酸(3 mL)加入除去叔丁氧羰基保護基。在室溫經過 1 小時後看到完全轉變。取二氯乙烷(10 mL)加入，接著在減壓下除去揮發物。經由取 1N 鹽酸(大約 3 mL)加入，接著蒸發水加速鹽酸鹽的形成。從 1N 鹽酸/乙腈冷凍乾燥，得到白色粉體的希望的產物(396 mg)(有 90%來自經叔丁氧羰基保護的化合物)： ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.99-2.09 (m, 2H, CH_2), δ 2.90-3.02 (m, 4H, NCH_2), δ 4.17 (bs, 2H, CH_2Ar), δ 7.38 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ar), δ 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar), δ 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar), δ 8.07-8.12 (m, 3H, Ar, NH), δ 8.99 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), δ 9.54 (bs, 2H, NH), δ 13.4 (bs, 1H, NH); LCMS (ES $^+$) m/z 393.0 (MH^+)。

N-(3-{4-[2-(4-氟-苯基)-5-合氧基-3,5-二氫-[1,2,4]三唑並[1,5-a]噁啶-6-基]-苯甲基胺基}-丙基)-胍

取三乙胺(0.301 mL, 2.16 mmol)加入鹽酸鹽(250 mg, 0.54 mmol)之二甲基甲醯胺/四氫呋喃(5:1, 5.4 mL)懸浮液中。接著取 N,N' -雙叔丁氧羰基-1-甲脒基吡唑(167 mg, 0.54 mmol)加入溶液中，經由 LCMS 監測反應的進展。經過 5 小時後，連同甲苯/乙醇共沸蒸發溶劑(少量的二甲基甲醯胺殘留)。取粗製物分佈於二氯甲烷和水中。單離各層，取另外的二氯甲烷萃取含水相二次。取鹽水清洗經複

合的有機物，在硫酸鈉上面乾燥，濃縮，得到粗製的混合物油體。經由製備級薄層層析($2000\ \mu\text{m}$ 板，10%甲醇/二氯甲烷)純化，除去溶劑，得到白色固體。如前面描述的方式進行二胺的脫保護作用和鹽酸鹽的形成作用，冷凍乾燥，得到 145 mg(產率 53%)： ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.86-1.93 (m, 2H, CH_2), δ 2.89-2.95 (m, 2H, NCH_2), δ 3.20-3.27 (m, 2H, NCH_2), δ 4.19 (bs, 2H, CH_2Ar), δ 7.35 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ar), δ 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar), δ 7.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar), δ 8.07-8.12 (m, 2H, Ar), δ 8.99 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), δ 9.35 (bs, 2H, NH), δ 13.4 (bs, 1H, NH); LCMS (ES⁺) m/z 435.3 (MH^+)。

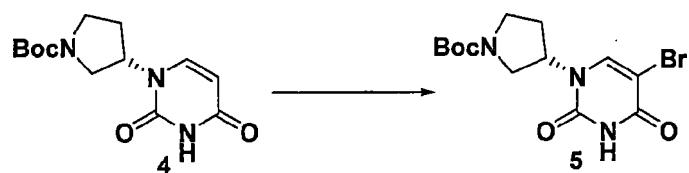
實施例 5-化合物 562 之合成



3-(2,4-二合氧基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(4)：

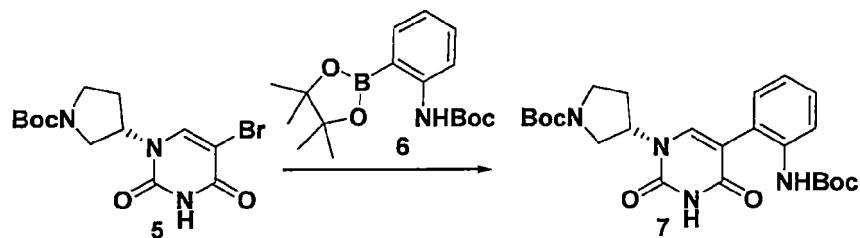
取 DIAD(1.16 mL, 5.87 mmol)滴狀加入 1(1 g, 5.3 mmol)和 2(1.26 g, 5.87 mmol)之四氫呋喃懸浮液中，在環溫攪拌整夜。減壓濃縮透明溶液成黏稠液體。經由矽膠快速層析(50 到 60%的乙酸乙酯-庚烷)純化粗製的混合物，得到純的 3。LCMS (EI) m/z 408.1 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.94 (2H, d), 7.67 (1H, t), 7.50 (2H, t), 7.27 (1H, d), 5.87 (1H, d), 5.14 (1H, m), 3.78 (1H, dd),

3.54 (3H, m), 2.34 (1H, m), 2.11 (1H, m), 1.49 (9H, s)。在環溫攪拌 3(2 g)之 2N 氨-甲醇 (30 mL) 溶液整夜。減壓蒸發溶液，得到粗製的混合物，經由矽膠快速層析 (70 到 100% 的乙酸乙酯-二氯甲烷) 純化粗製的混合物，得到白色固體的純的 4。LCMS (EI) m/z 281.1 ($M+H$)⁺ 1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.41 (1H, bs), 7.18 (1H, d), 5.78 (1H, d), 5.17 (1H, m), 3.76 (1H, dd), 3.52 (3H, m), 2.33 (1H, m), 2.07 (1H, m), 1.48 (9H, s)。



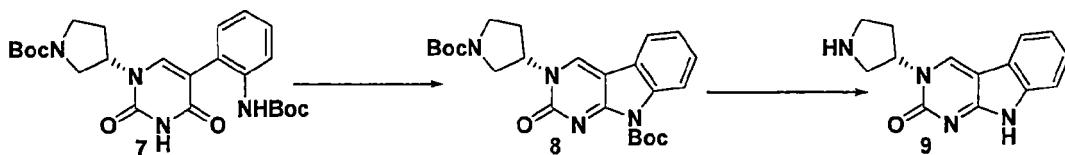
3-(5-溴-2,4-二合氧基-3,4-二氫-2H-嘧啶-1-基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (5)

取二甲基甲醯胺 (15 mL) 加入 4 (0.6 g, 2.13 mmol) 和 N-溴丁二醯亞胺 (0.456 g, 2.56 mmol) 的混合物中，在環溫攪拌 3 到 4 小時。取溶液分佈於乙酸乙酯 (50 mL) 和 10% 硫代硫酸鈉 (40 mL) 中。單離有機層，取鹽水 (3 x 50 mL) 清洗，在無水硫酸鈉上面乾燥，減壓濃縮。經由矽膠快速層析 (70% 的乙酸乙酯-二氯甲烷) 純化粗製物，得到純的 5。 1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.08 (1H, bs), 7.43 (1H, s), 5.14 (1H, m), 3.78 (1H, dd), 3.53 (3H, m), 2.35 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.49 (9H, s)。



3-{5-(2-叔丁基氨基苯基)-2,4-二合氧基-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(7)

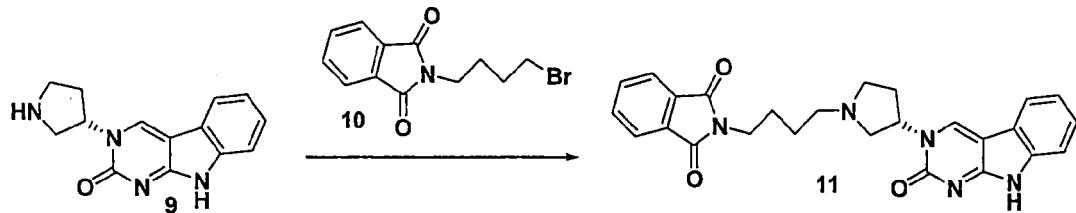
取二噁烷(8 mL)和水(2 mL)加入 5(0.515 g, 1.43 mmol), 6(0.547 g, 1.72 mmol), Pd(PPh₃)₄(0.165 g, 10 mol%)和碳酸鉀(0.592 g, 4.29 mmol)的混合物中。在真空下以氬氣吹洗懸浮液，在密封管中在 90℃ 加熱。經過 15 小時後溶液濃縮，取殘渣分佈於乙酸乙酯(50 mL)和鹽水(30 mL)中。單離有機層，取鹽水(2 x 30 mL)清洗，在無水硫酸鈉上面乾燥，蒸發，經由矽膠快速層析(50 到 70% 的乙酸乙酯-二氯甲烷)純化，得到標題化合物 7。LCMS (EI) *m/z* 495.1 (M+Na)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.28 (1H, b), 7.75 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.28 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.05 (1H, d), 5.23 (1H, m), 5.11 (1H, dd), 3.45 (3H, m), 2.35 (1H, m), 2.11 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.45 (9H, s)。



3-吡咯烷-3-基-3,9-二氢-1,3,9-三氮雜-芴-2-酮(9)

先取二氯甲烷(5 mL)，後取三乙胺(0.176 mL, 1.27 mmol)和 N,N-二甲胺基吡啶(0.039 g, 0.312 mmol)加入

7(0.3 g, 0.635 mmol)和 2-三甲苯磺醯氯(0.278 g, 1.27 mmol)的混合物中。在惰性氣氛下攪拌反應溶液 3 小時，接著取二氮雜二環十一碳烯(0.191 mL, 1.27 mmol)加入，在環溫攪拌整夜。取冷水鈍化，取混合物分佈於乙酸乙酯(50 mL)和鹽水(30 mL)中。單離有機層，取鹽水(3 x 30 mL)清洗，在無水硫酸鈉上面乾燥，減壓蒸發。得到粗製物，經由矽膠快速層析(70%的乙酸乙酯-二氯甲烷)純化粗製物，得到 8。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (1H, d), 8.09 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.42 (1H, t), 7.27 (1H, t), 5.44 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.60 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.25 (1H, m), 1.73 (9H, s), 1.51 (9H, m)。取三氟醋酸(3 mL)處理 8(0.2 g)之二氯甲烷(10 mL)溶液，在環溫攪拌 2 小時。減壓蒸發溶液，真空乾燥，得到 9。LCMS (EI) m/z 276.3 (M+Na)⁺。此 9 的三氟醋酸鹽不進一步純化直接在下一個步驟被使用。



2-[4-[3-(2-合氧基-2,9-二氢-1,3,9-三氮杂-芴-3-基)-吡咯烷-1-基]-異吲哚-1,3-二酮(11)：

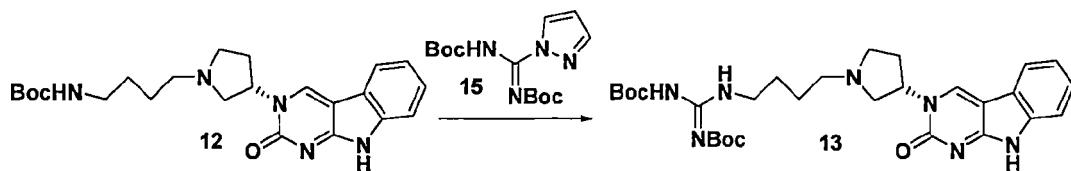
取三乙胺(0.245 mL, 1.762 mmol)之乙腈(10 mL)溶液中和 9 的三氟醋酸鹽，取溴化物 10(0.148 g, 0.528 mmol)處理，在環溫攪拌。經過 3 日後，濃縮溶液，經由矽膠快速層析(10%的甲醇之二氯甲烷溶液)純化粗製物，得到

11(0.08 g)。LCMS (EI) m/z 456.1($M+H$)⁺。



{4-[3-(2-合氧基-2,9-二氢-1,3,9-三氮雜-芴-3-基)-吡咯烷-1-基]-}氨基甲酸叔丁酯(12)：

取過量的肼(0.1 mL)加入 11(0.08 g, 0.176 mmol)之乙醇(8 mL)溶液中，在環溫攪拌 3 小時，接著加熱到 50°C 達 3 小時。濃縮溶液，取四氫呋喃(3 mL)和水(3 mL)溶解殘渣。接著取二碳酸二叔丁酯(0.384 g, 1.76 mmol)和碳酸鉀(0.1 g, 0.7 mmol)加入，在環溫攪拌整夜。減壓濃縮溶液，取殘渣分佈於乙酸乙酯(30 mL)和鹽水(30 mL)中。單離有機層，取乙酸乙酯(4 x 10 mL)反萃取含水層。複合所有有機層，在無水硫酸鈉上面乾燥，過濾，濃縮。經由矽膠快速層析(10%的甲醇之二氯甲烷溶液)純化粗製物，得到 12。LCMS (EI) m/z 426 ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.93 (1H, s), 7.71 (2H, dd), 7.38 (1H, t), 7.20 (1H, t), 5.67 (1H, bt), 4.75 (1H, m), 3.29 (1H, t), 3.20 (2H, d), 3.10 (1H, d), 2.60 (4H, m), 2.23 (1H, q), 1.90 (1H, m), 1.62 (4H, bs), 1.43 (9H, s)。



脈中間物 13：

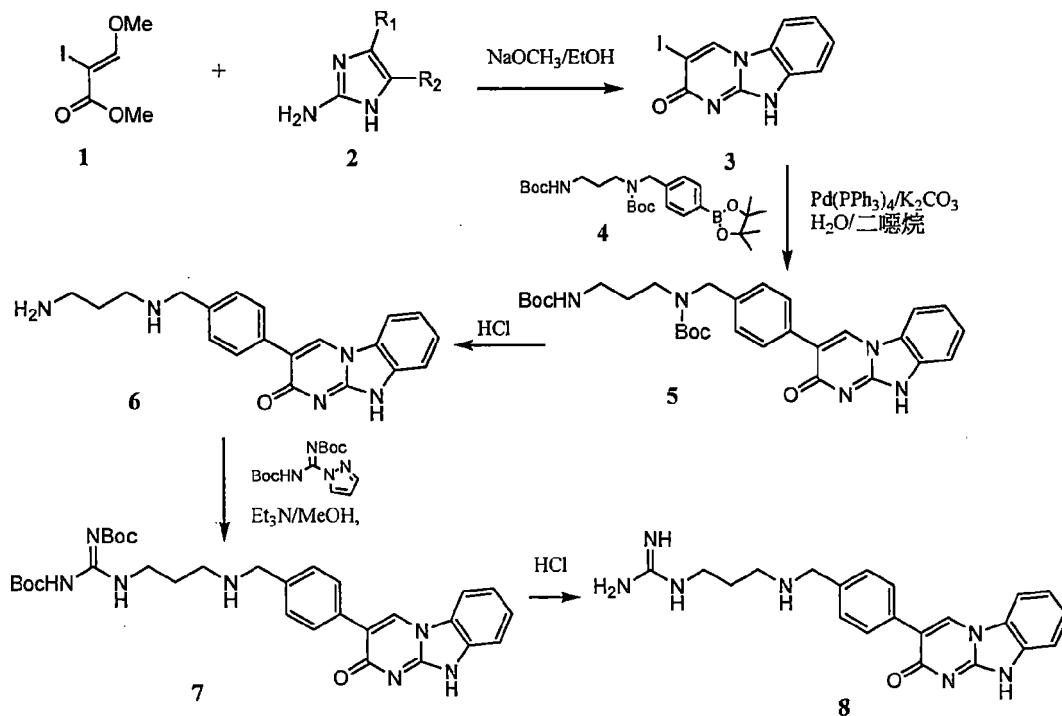
取三氟醋酸(1 mL)加入 12(40 mg)之二氯甲烷(4 mL)溶液中，在環溫攪拌 1 小時。減壓蒸發溶液，連同二氯甲烷(3 x 3 mL)共蒸發。取 0.6N 鹽酸(2 mL)處理此三氟醋酸鹽。經過 2 小時後，冷凍乾燥此溶液。LCMS (EI) m/z 325.8 ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 8.65 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.37 (1H, dd), 7.28 (1H, t), 7.22 (1H, t), 5.15 (1H, m), 4.05 (1H, d), 4.01 (1H, t), 3.60 (1H, t), 3.30 (3H, m), 3.00 (2H, t), 2.98 (1H, m), 2.54 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.72 (2H, m)。先取二甲基甲醯胺(2 mL)，後取 N,N-二異丙基乙胺(0.131 mL, 0.753 mmol)加入此鹽酸鹽(0.03 g, 0.0753 mmol)和(叔丁氧羰基亞胺基-吡唑-1-基-甲基)-胺甲酸叔丁酯 15(0.035 g, 0.113 mmol)的混合物中。在環溫攪拌溶液 2 小時，接著取乙酸乙酯(30 mL)稀釋。取鹽水(3 x 20 mL)清洗乙酸乙酯層，在無水硫酸鈉上面乾燥，過濾，減壓蒸發。經由矽膠快速層析(10%的甲醇之二氯甲烷溶液)純化粗製物，得到白色固體的 13(30 mg)。LCMS (EI) m/z 568.2 ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.97 (1H, s), 8.41 (1H, bt), 7.67 (2H, dd), 7.36 (1H, t), 7.18 (1H, t), 5.67 (1H, m), 3.51 (2H, q), 3.32 (1H, q), 3.15 (1H, d), 2.63 (4H, m), 2.10 (1H, m), 1.99 (1H, m), 1.70 (4H, m), 1.48 (9H, s), 1.47 (9H, s)。



N-{4-[3-(2-合氧基-2,9-二氯-1,3,9-三氮雜-芴-3-基)-吡咯烷-1-基]-丁基}-胍(14)：

取三氟醋酸(2 mL)加入化合物 13(0.028 g)之二氯甲烷(4 mL)溶液中，在環溫攪拌 3 小時。濃縮溶液，連同二氯甲烷(3 x 4 mL)共蒸發，真空乾燥，取 0.6N 鹽酸(2 mL)溶解，冷凍乾燥溶液，得到純的鹽酸鹽 14(0.028 g)。LCMS (EI) m/z 368.2 ($M+H$)⁺。¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 8.67 (1H, s), 7.68 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.29 (1H, t), 7.20 (1H, t), 5.14 (1H, m), 4.14 (1H, d), 3.93 (1H, t), 3.50 (1H, t), 3.24 (2H, m), 3.16 (2H, t), 2.70 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.65 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.57 (2H, m)。

實施例 6-化合物 602 之合成



(3-叔丁氧羰基胺基-丙基)-[4-(2-合氨基-2,10-二氢-苯並[4,5]咪唑並[1,2-a]嘧啶-3-基)-苯甲基]-胺甲酸叔丁酯(5)

取 0.5M 甲醇鈉之甲醇溶液(10 mL, 5 mmol)加入 2-碘-3-甲氨基-丙烯酸甲酯(1, 1.21 g, 5 mmol), 1H-苯並咪唑-2-基胺(2, 0.67 g, 5 mmol)和乙醇(30 mL)的混合物中。把形成的混合物回流 3 小時，濃縮，得到 3-碘-10H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-a]嘧啶-2-酮(3)。把(3-叔丁氧羰基胺基-丙基)-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二噁環戊硼烷-2-基)-苯甲基]-胺甲酸叔丁酯(4, 490 mg, 1 mmol), 3(311 mg, 1 mmol), K₂CO₂(414 g, 3 mmol), Pd(PPh₃)₄(0)(41 mg, 0.05 mmol), 乙醇(6 mL), 二噁烷(2 mL)和水(2 mL)的混合物除氣，在氬氣氛下在 80°C 加熱 20 小時。取乙酸乙酯(500 mL)稀釋反應混合物，取水(300 mL)和鹽水(300 mL)清洗。濃縮有機溶液，經由快速層析(0% 到 6% 的甲醇之二氯甲烷溶液)純化，得到淡黃色固體的希望的產物 5(170 mg, 產率 31%)。LCMS (EI) m/z: 570(M+Na)⁺。

3-{4-[(3-胺基-丙胺基)-甲基]-苯基}-10H-苯並[4,5]咪唑並[1,2-a]嘧啶-2-酮鹽酸鹽(601)：

取二氯甲烷(5 mL)溶解化合物 5(170 mg, 0.31 mmol)，取三氟醋酸(1 mL)加入，在室溫攪拌 2 小時。濃縮反應混合物，取 0.6N 鹽酸(3 mL)和乙腈(2 mL)加入，攪拌 0.5 小時，濃縮到大約 3 mL，冷凍乾燥，得到標題化合

物(150 mg, 產率 100%)。¹NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.43 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.69 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.25 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.18 (m, 2H)。LCMS (EI) m/z: 348.1 (M+H⁺)。

N-{3-[4-(2-合氧基-2,10-二氯-苯並[4,5]咪唑並[1,2-a]噁啶-3-基)-苯甲基胺基]-丙基}-胍鹽酸鹽(602)：

取 N,N-雙叔丁氧羰基-1-甲脒基吡唑(50 mg, 0.16 mmol)加入化合物 6(110 mg, 0.16 mmol), N,N-二異丙基乙胺(720 mg, 5.8 mmol)和乙腈(10 mL)的混合物中。在室溫攪拌反應混合物整夜，取水(30 mL)稀釋，取乙酸乙酯萃取(50 mL × 3)。濃縮有機溶液，經由快速層析(2N 氨之甲醇/二氯甲烷溶液，0 到 10%)純化，得到白色固體的胍基化的產物 7(60 mg)，取二氯甲烷(3 mL)溶解，取三氟醋酸(1 mL)加入。攪拌反應混合物整夜，濃縮。取 0.6N 鹽酸(3 mL)和乙腈(2 mL)加入，攪拌 0.5 小時，濃縮到大約 3 mL，冷凍乾燥，得到標題化合物(40 mg)。¹NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 9.41 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.68 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.20 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.07 (m, 2H)。LCMS (EI) m/z: 390.1 (M+H⁺)。

實施例 7-抗微生物活性

本發明之化合物被試驗抗微生物活性。這些數據被呈現於表 2 中。使用標準微稀釋測定進行本發明之化合物抗大腸桿菌菌株 ATCC25922 測定最小抑制濃度(MICs)。數據被以下符號表示：“+”指示化合物具有 16 微克/毫升或以下的最小抑制濃度值；“-”指示化合物具有大於 16 微克/毫升的最小抑制濃度值。“N/A”表示得不到數據。本領域技術人員會認可化合物可被評估抗其他的細菌，抗大腸桿菌活性的數據的表示法被說明且決不旨在限制本發明之範圍。視希望收集的性能活性而定，本發明之化合物可被測定抗一系列其他的微生物。此外，“+”，“-”和“N/A”表示法及轉換值 16 微克/ml 的選擇也被說明且決不旨在限制本發明之範圍。例如“-”不指出化合物必定缺乏活性或效用，而指出化合物抗指定的微生物的最小抑制濃度值大於 16 微克/毫升。

表 2.

化合物編號	大腸桿菌ATCC25922 最小抑制濃度
142	-
152	-
179	-
180	-
181	-
182	-
183	-
184	+
192	-
193	-
194	+
195	-
196	+
197	+
198	+
199	+
200	+
201	+
203	+
204	+
206	+
216	+
217	+
218	-
219	+
220	+
221	+
224	+

化合物編號	大腸桿菌ATCC25922 最小抑制濃度
225	+
226	-
227	+
228	+
229	+
230	-
231	+
232	+
233	+
234	+
235	+
236	+
237	+
240	-
241	+
245	-
250	-
253	-
254	-
258	+
261	-
262	-
263	+
264	-
272	-
279	-
280	-
288	-
289	-
292	-
293	-
296	-
298	-
306	-
309	-
310	-
318	-
333	-
335	-
498	-
506	-
507	+
508	-
511	-
542	-
559	-

化合物編號	大腸桿菌ATCC25922 最小抑制濃度
560	-
561	-
562	-
563	-
564	+
565	-
566	-
567	-
571	-
572	-
580	-
581	-
586	-
587	-
590	-
591	-
596	-
597	-
600	-
601	-
602	+
609	-
610	-
611	-
612	-
613	-
616	+
617	-
618	-
620	-
621	-
622	-
623	-
624	+
625	-
626	-
628	-
629	+
630	-
631	-
632	-
633	-
634	+
635	+
636	-
637	-

化合物編號	大腸桿菌ATCC25922 最小抑制濃度
640	+
644	+
645	+
646	-
647	-
648	+
649	+
650	+
653	-
654	-
655	+
661	-
662	-
663	-
665	+
666	-
668	-
670	-
673	-
677	+
678	+
679	-
682	+
683	+
684	-
687	+
688	+
689	+
692	-
693	+
697	+
698	-
699	-
700	-
701	-
702	+
703	-
704	-
705	+
706	+
709	-
711	+
713	+
716	-
717	-
719	+

化合物編號	大腸桿菌ATCC25922 最小抑制濃度
720	+
721	-
722	+
723	-
724	+
725	+
726	+
727	+
728	+
734	-
736	+
737	-
742	+
743	-
744	-
745	+
746	-
755	+
756	+
757	+
758	+
759	+
760	+
761	+
762	-
764	-
766	+
767	+
768	+
769	+
770	+
771	+
772	+
773	+
775	+
778	+
784	-
785	-
786	+
787	+
788	+
789	+
790	+
791	-
796	+
797	+

化合物編號	大腸桿菌ATCC25922 最小抑制濃度
799	-
800	-
801	+
802	+
803	+
804	+
805	+
806	+
807	+
808	+
809	-
810	-
813	-
814	+
815	+
816	+
817	+
819	+
820	+
821	+
822	+
823	+
824	-
825	-
826	-
827	-
828	+
829	-
830	-
831	+
834	+
835	+
836	+
837	+
838	+
839	+
840	+
841	+
842	+
843	+
844	+
845	+
846	+
847	-
848	+
849	+

化合物編號	大腸桿菌ATCC25922 最小抑制濃度
850	+
851	+
852	+
853	+
854	+
855	+
856	+
857	+
860	-
861	-
862	+
863	-
864	-
865	+
866	+
867	+
871	+
872	+
873	+
874	-
875	+
876	-
877	-
878	+
879	+
880	-
881	+
882	-
883	-
884	-
885	-
886	-
887	-
892	+
893	+
894	-
895	+
896	-
897	+
898	-
899	+
900	-
901	-
902	-
905	-
906	-

化合物編號	大腸桿菌ATCC25922 最小抑制濃度
907	+
910	-
911	-
912	-
913	+
914	-
915	+
918	+
922	+
923	+
924	+
925	-
926	+
927	-
928	+
930	+
931	-
932	-
933	-
934	+
935	-
936	-
937	+
939	-
940	+
943	+
944	+
945	-
946	-
947	-
948	-
949	+
951	-
952	-
957	+
958	+
959	-
960	+
961	-
962	-
963	+
964	-
965	-
966	+
967	+
968	-

化合物編號	大腸桿菌ATCC25922 最小抑制濃度
969	+
970	+
971	+
974	-
975	-
977	+
978	+
979	+
980	+
981	+
982	+
983	-
984	+
985	-
986	-
987	-
988	+
989	+
990	+
991	+
992	+
994	+
995	+
996	+
997	+
998	+
999	-
1000	-
1001	-
1002	-
1003	+
1004	+
1005	+
1009	+
1010	+
1011	+
1012	+
1013	+
1015	+
1017	+
1018	+
1019	+
1020	-
1021	-
1022	-
1023	+

化合物編號	大腸桿菌ATCC25922 最小抑制濃度
1024	+
1027	+
1028	+
1029	+
1034	-
1035	-
1036	-
1037	-
1038	-
1039	-
1040	+
1043	+
1044	+
1045	+
1046	+
1047	+
1048	+
1049	+
1050	+
1051	-
1052	-
1053	-
1054	-
1057	+
1059	+
1060	+
1061	+
1062	-
1063	-
1064	-
1065	-
1066	-
1067	-
1068	+
1069	+
1074	+
1075	+
1076	+
1077	+
1078	-
1079	-
1080	-
1081	-
1085	-
1087	-
1088	-

化合物編號	大腸桿菌ATCC25922 最小抑制濃度
1089	-
1090	+
1091	-
1092	-
1093	+
1094	-
1095	-
1097	-
1098	-
1099	-
1100	-
1101	-
1102	+
1103	+
1104	+
1105	-
1106	-
1107	-
1108	+
1109	-
1110	-
1111	-
1112	-
1113	-
1114	+
1115	-
1116	-
1117	-
1118	+
1119	+
1120	-
1121	-
1122	+
1123	-
1124	-
1125	-
1126	-
1127	-
1128	-
1129	-
1130	+
1131	-
1132	-
1136	-
1137	-
1138	+

化合物編號	大腸桿菌ATCC25922 最小抑制濃度
1139	-
1140	-
1141	-
1142	-
1143	-
1144	-
1148	-
1149	-
1150	-
1151	-
1152	-
1153	-
1154	+
1155	-
1156	-
1157	-
1158	-
1159	+
1160	-
1161	+
1162	+
1163	+
1164	+
1165	-
1166	-
1167	-
1168	-
1169	-
1170	-
1171	+
1172	+
1173	-
1174	-
1175	+
1176	+
1177	-
1178	+
1179	+
1180	+
1181	+
1182	-
1183	-
1184	-
1185	+
1186	+
1187	-

化合物編號	大腸桿菌ATCC25922 最小抑制濃度
1188	-
1189	+
1190	-
1191	-
1194	-
1196	-
1199	+
1200	-
1201	+
1202	-
1203	-
1204	-
1205	-
1206	-
1207	-
1208	-
1209	-
1210	+
1211	+
1214	+
1215	-
1216	+
1217	+
1218	+
1219	-
1220	-
1221	+
1222	-
1223	-
1224	-
1225	-
1226	+
1227	+
1228	+
1229	+
1230	+
1231	-
1232	-
1233	+
1239	-
1240	+
1241	-
1242	+
1243	+
1245	+
1246	+

化合物編號	大腸桿菌ATCC25922 最小抑制濃度
1247	+
1248	-
1249	-
1250	-
1251	+
1252	+
1253	-
1254	-
1255	+
1256	+
1257	-
1258	-
1259	+
1260	-
1261	+
1262	-
1263	+
1264	+
1265	-
1266	+
1267	+
1268	+
1272	+
1273	+
1274	-
1275	+
1276	+
1277	-
1278	-
1279	+
1280	+
1281	+
1282	-
1284	-
1285	+
1286	+
1287	-
1288	-
1289	-
1290	+
1292	+
1293	+
1298	-
1299	-
1300	-
1301	-

化合物編號	大腸桿菌ATCC25922 最小抑制濃度
1306	+
1307	-
1309	+
1310	+
1316	+
1324	-
1325	+
1326	+
1327	+
1328	+
1329	-
1330	+
1334	+
1335	+
1336	+
1342	-
1343	+
1344	+
1349	+
1350	+
1351	-
1352	+
1359	+
1360	+
1361	+
1365	+
1366	+
1367	+
1371	-
1372	+
1373	+
1374	+
1379	+
1380	+
1381	+
1390	+
1391	+
1392	+
1393	+
1397	+
1398	+
1399	+
1400	+
1404	-
1405	+
1406	+

化合物編號	大腸桿菌ATCC25922 最小抑制濃度
1408	-
1410	+
1411	+
1412	+
1413	+
1414	+
1415	+
1416	+
1417	+
1418	+
1422	+
1423	+
1428	-
1431	+
1432	+
1433	+
1434	+
1435	-
1436	-
1437	+
1438	+
1439	+
1440	+
1442	+
1443	-
1444	-
1446	+
1447	+
1448	+
1451	+
1452	+
1453	+
1455	+
1456	+
1457	-
1458	+
1459	+
1460	+
1461	+
1462	+
1463	+
2000a	+
2001a	-
2002a	-
2003a	-
2004a	-

化合物編號	大腸桿菌ATCC25922 最小抑制濃度
2005a	+
2006a	+
2007a	+
2008a	+
2009a	+
2010a	+
2011a	+
2012a	-
2013a	+
2014a	+
2015a	+
2016a	+
2017a	+
2018a	+
2019a	+
2020a	+
2021a	-
2022a	-
2023a	-
2024a	+
2025a	+
2026a	+
2027a	+
2028a	-
2029a	+
2030a	+
2031a	-
2032a	-
2033a	+
2034a	+
2035a	-
2036a	+
2037a	-
2038a	+
2039a	+
2040a	+
2041a	+
2042a	+
2043a	+
2044a	+
2045a	+
2046a	+
2047a	+
2048a	+
2049a	+
2050a	+

化合物編號	大腸桿菌 ATCC25922
	最小抑制濃度
2051a	+
2052a	+
2053a	+
2054a	+
2055a	+
2056a	-
2057a	-
2058a	+
2059a	+
2060a	+
2061a	+
2062a	+
2063a	-
2064a	+
2065a	+
2066a	+
2067a	+
2068a	+
2069a	+
2070a	+
2071a	+
2072a	+
2073a	+
2074a	+
2075a	+
2076a	+
2077a	+
2078a	+
2079a	+
2080a	-
2081a	+
2082a	+
2083a	+
2084a	+
2085a	+
2086a	+
2087a	+
2088a	+
2089a	+
2090a	+
2091a	+
2092a	+
2093a	+

以引用的方式併入

在此稱爲專利文獻和科學論文中的每一者之全文爲了一切目的以引用的方式併入本說明書中。

權利要求等效物

在不脫離本發明之精神或主要特性的前提下，本發明可爲其他特定形式被實施。因此從各方面來說都應將前述實施例視作本發明的例示而非限制。從而由所附申請專利範圍而非前述說明來指出本發明的範圍，且所有改變只要其屬於申請專利範圍等效物的含義和範圍內都應視作屬於本發明。

201825495

201825495

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

抗微生物性化合物，及製法及其用途

Antimicrobial compounds and methods of making and using the same

【中文】

大體而言本發明係關於抗微生物性化合物，及製法及其用途的領域。這些抗微生物性化合物可用於治療，預防及減低人及動物的微生物感染的危險。

【英文】

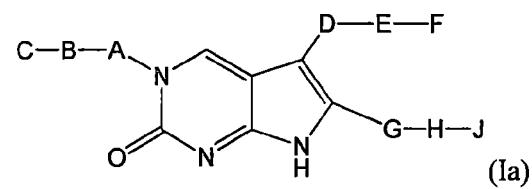
The present invention relates generally to the field of antimicrobial compounds and to methods of making and using them. These compounds are useful for treating, preventing, and reducing the risk of microbial infections in humans and animals.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

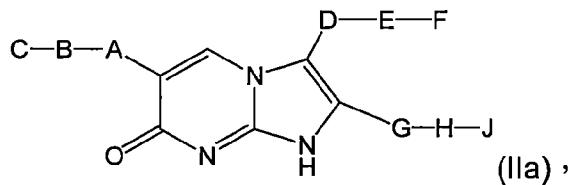
【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式 Ia

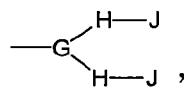


申請專利範圍

1. 一種具有下式之化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、互變異構物、或前藥，



其中另一個選擇是 -G-H-J 選自



其中每個 H 及 J 係獨立地選擇；

C-B-A-、-D-E-F 及 -G-H-J 為化學部分，其中

A、D 和 G 係獨立地選自下列所組成的群組：

(a) 單鍵，(b)-(C₁₋₈ 烷基)-，(c)-(C₂₋₈ 烯基)-，(d)-(C₂₋₈ 炔基)-，其中

i) 在前面(b)到(d)的任一者中的 0 到 4 個碳原子任意地被選自下列所組成之群組的部分(moiety)替代：-O-、S(O)_P、-NR⁶-、-(C=O)-、-S(O)_PNR⁶-、-NR⁶S(O)_P-、和-NR⁶S(O)_PNR⁶-，

ii) 前面(b)到(d)的任一者任意地經一或多個 R⁵ 基團取代，及

iii) 前面(b)到(d)的任一者任意地經-(C₁₋₈ 烷基)-R⁵ 基團取代；

(e)-O-，(f)-NR⁶-，(g)-S(O)_P-，(h)-C(O)-，(i)-C(O)O-，(j)-OC(O)-，(k)-OC(O)O-，(l)-C(O)NR⁶-，(m)-NR⁶CO-，(n)-NR⁶C(O)NR⁶-，(o)-C(=NR⁶)-，(p)-

$C(=NR^6)O^-$, (q)- $OC(=NR^6)^-$, (r)- $C(=NR^6)NR^6^-$, (s)- $NR^6C(=NR^6)^-$, (t)- $C(=S)^-$, (u)- $C(=S)NR^6^-$, (v)- $NR^6C(=S)^-$, (w)- $C(O)S^-$, (x)- $SC(O)^-$, (y)- $OC(=S)^-$, (z)- $C(=S)O^-$, (aa)- $NR^6(CNR^6)NR^6^-$, (bb)- $CR^6R^6C(O)^-$, (cc)- $C(O)NR^6(CR^6R^6)_t^-$, (dd)含有一或多個選自氮、氧和硫所組成之群組的雜原子的3至14元飽和的、不飽和的或芳族的雜環, (ee)3至14元飽和的、不飽和的或芳族的碳環, 及 $(ff)-(CR^6R^6)_t^-$,

其中(dd)或(ee)任意地經一或多個 R^5 基團取代;

B、E及H係獨立地選自下列所組成的群組:

(a)單鍵,

(b)含有一或多個選自氮、氧和硫所組成之群組的雜原子的3至14元飽和的、不飽和的或芳族的雜環,

(c)3至14元飽和的、不飽和的或芳族的碳環,

其中(b)或(c)任意地經一或多個 R^5 基團取代;

(d)-(C₁₋₈烷基)-, (e)-(C₂₋₈烯基)-, (f)-(C₂₋₈炔基)-,

其中

(i)在前面(d)到(f)的任一者中的0到4個碳原子任意地被選自下列所組成之群組的部分替代:

-O-、-S(O)_P-、-NR⁶-、-(C=O)-、-C(=NR⁶)-、-S(O)_PNR⁶-、-NR⁶S(O)_P-、和-NR⁶S(O)_PNR⁶-,

(ii)前面(d)到(f)的任一者任意地經一或多個 R^5 基團取代, 及

(iii)前面(d)到(f)的任一者任意地經-(C₁₋₈烷基)-

R^5 基團取代；及

(g)-(CR⁶R⁶)_{t-}，

C、F 及 J 係獨立地選自下列所組成的群組：

- (a) 氢，(c)F，(d)Cl，(e)Br，(f)I，(g)-CF₃，(h)-CN，
- (i)-N₃，(j)-NO₂，(k)-NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸，(l)-OR⁸，
- (m)-S(O)_P(CR⁶R⁶)_tR⁸，(n)-C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸，
- (o)-OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸，(p)-SC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸，
- (q)-C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁸，(r)-NR⁶C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁸，
- (s)-C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸，(t)-C(=NR⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁸，
- (u)-C(=NNR⁶R⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁸，
- (v)-C(=NNR⁶C(O)R⁶)(CR⁶R⁶)_tR⁸，
- (w)-C(=NOR⁸)(CR⁶R⁶)_tR⁸，(x)-NR⁶C(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁸，
- (y)-OC(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸，
- (z)-NR⁶C(O)NR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸，
- (aa)-NR⁶S(O)_P(CR⁶R⁶)_tR⁸，(bb)-
S(O)_PNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸，(cc)-NR⁶S(O)_PNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸，
- (dd)-NR⁶R⁸，(ee)-NR⁶(CR⁶R⁶)R⁸，(ff)-OH，(gg)-
NR⁸R⁸，(hh)-OCH₃，(ii)-S(O)_PR⁸，(jj)-NC(O)R⁸，
- (kk)-NR⁶C(NR⁶)NR⁶R⁸，(ll)C₁₋₈ 烷基，(mm)C₂₋₈ 烯
基，(nn)C₂₋₈ 炔基，(oo)含有一或多個選自氮、氧和
硫所組成之群組的雜原子的 3 至 14 元飽和的、不飽
和的或芳族的雜環，(pp)3 至 14 元飽和的、不飽和的
或芳族的碳環，(qq)-(CR⁶R⁶)_tNR⁶(CR⁶R⁶)_tR⁸，
- (rr)-N[(CR⁶R⁶)_tR⁸][C=O(CR⁶R⁶)_tR⁸]，

(ss)- $(CR^6R^6)_tN[(CR^6R^6)_tR^8][(CR^6R^6)_tR^8]$ ，
 (tt)- $(CR^6R^6)_tNR^6(C=O)(CR^6R^6)_tR^8$ ，
 (uu) -鹵烷基，(vv)-C(O)(CR⁶)[(CR⁶R⁶)_tR⁸]R⁸，
 (ww)-(CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁸R⁸，
 (xx)-(CR⁶R⁶)_tC(O)O(CR⁶R⁶)_tR⁸，
 (yy)-NR⁶C(O)CR⁸R⁸R⁸，
 (zz)-N[(CR⁶R⁶)_tR⁸]C(O)R⁸，及(aaa)-S(O)_pNR⁸R⁸；

其中(l1)到(pp)任意地經一或多個R⁷基團取代；
 R⁵選自：(a)氫，(b)F，(c)Cl，(d)Br，(e)I，(f)-CF₃，
 (g)-CN，(h)-N₃，(i)-NO₂，(j)-NR⁶R⁶，(k)-OR⁸，(l)-
 NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶，(m)-C₁₋₈烷基，(n)-C₁₋₈烯基，(o)-C₁₋₈
 炔基，(p)-(C₁₋₈烷基)-(含有一或多個選自氮、氧和硫所組
 成之群組的雜原子的3至14元飽和的、不飽和的或芳族
 的雜環)，(q)-(C₁₋₈烷基)-(3至14元飽和的、不飽和的或
 芳族的碳環)，(r)-鹵烷基，(s)-SR⁶，(t)-含有一或多個選
 自氮、氧和硫所組成之群組的雜原子的3至14元飽和的、不
 饋和的或芳族的雜環，及(u)-3至14元飽和的、不
 饋和的或芳族的碳環；

另一個選擇是二個R⁵基團一起形成碳環，

其中(m)到(r)及(t)到(u)任意地經一或多個R⁸取代；

R⁶選自：(a)氫，(b)-C₁₋₈烷基或另一個選擇是二個R⁶
 基團一起形成碳環，(c)-鹵烷基，(d)-含有一或多個選自
 氮、氧和硫所組成之群組的雜原子的3至14元飽和的、
 不飽和的或芳族的雜環，及(e)-3至14元飽和的、不飽和

的或芳族的碳環；

其中(b)到(e)任意地經一或多個 R⁸取代；

R⁷選自：(a)氫，(b)F，(c)Cl，(d)Br，(e)I，(f)-CF₃，(g)-CN，(h)-N₃，(i)-NO₂，(j)-NR⁶R⁶，(k)-OR⁶，(l)-NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶，(m)-C₁₋₈烷基，(n)-C₁₋₈烯基，(o)-C₁₋₈炔基，(p)-(C₁₋₈烷基)-(含有一或多個選自氮、氧和硫所組成之群組的雜原子的 3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的雜環)，(q)-(C₁₋₈烷基)-(3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的碳環)，(r)-鹵烷基，(s)-NR⁶R⁸，(t)-OR⁸，(u)-(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁸，(v)-CR⁶R⁸R⁸，(w)-SR⁶，(x)-含有一或多個選自氮、氧和硫所組成之群組的雜原子的 3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的雜環，(y)-3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的碳環，(z)-(CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁸R⁸，(aa)-S(O)_PR⁸，(bb)-NR⁶C(O)NR⁶R⁶，(cc)-NR⁶C(O)R⁶，及(dd)-C(=NR⁶)NR⁶R⁶；

其中(m)到(q)及(x)到(y)任意地經一或多個 R⁹取代；

R⁸選自：(a)氫，(b)F，(c)Cl，(d)Br，(e)I，(f)-CF₃，(g)-CN，(h)-N₃，(i)-NO₂，(j)-NR⁶R⁹，(k)-OR⁹，(l)-NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶，(m)-C₁₋₈烷基，(n)-C₁₋₈烯基，(o)-C₁₋₈炔基，(p)-(C₁₋₈烷基)-(含有一或多個選自氮、氧和硫所組成之群組的雜原子的 3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的雜環)，(q)-(C₁₋₈烷基)-(3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的碳環)，(r)-含有一或多個選自氮、氧和硫所組成之群組的雜原子的 3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的雜環；

環，(s)-3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的碳環，(t)-鹵烷基，(u)-C(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹，(v)-SR⁶，(w)-OC(O)(CR⁶R⁶)_tR⁹，(x)-NR⁶C(O)NR⁶R⁹，(y)-NR⁶C(O)R⁹，(z)-NR⁶(CNR⁹)(NR⁶R⁶)，(aa)-ONR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶，(bb)-C(=NR⁹)NR⁶R⁶，(cc)-S(O)_pR⁹，(dd)-(CR⁶R⁶)_tC(O)NR⁶R⁹，(ee)-(CR⁶R⁶)_tOR⁹，及(ff)-(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁹；

其中(m)到(s)任意地經一或多個 R⁹取代；

R⁹選自：(a)氫，(b)F，(c)Cl，(d)Br，(e)I，(f)CF₃，(g)-CN，(h)-N₃，(i)-NO₂，(j)-NR⁶R¹⁰，(k)-OR⁶，(l)-NR⁶(CNR⁶)NR⁶R⁶，(m)-C(O)(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶，(n)-C₁₋₈烷基，(o)-C₁₋₈烯基，(p)-C₁₋₈炔基，(q)-含有一或多個選自氮、氧和硫所組成之群組的雜原子的 3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的雜環，(r)-3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的碳環，(s)-鹵烷基，(t)-(CR⁶R⁶)_tOR⁶，(u)-O(CR⁶R⁶)_tNR⁶R¹⁰，(v)-C(O)R⁶，(w)-SR⁶，(x)-C(O)OR¹⁰，(y)-S(O)_pR⁶，(z)-(C₁₋₈烷基)-(含有一或多個選自氮、氧和硫所組成之群組的雜原子的 3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的雜環)，(aa)-(C₁₋₈烷基)-(3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的碳環)，(bb)-O(CR⁶R⁶)_tOR⁶，(cc)-C(=NR⁶)NR⁶R⁶，(dd)-ONR⁶R⁶，(ee)-NR⁶C(O)NR⁶R⁶，(ff)-O(CR⁶R⁶)_tOR⁶，(gg)-NR⁶C(O)R⁶，及(hh)-(CR⁶R⁶)_tNR⁶R¹⁰；

其中(n)到(r)及(z)到(aa)任意地經一或多個 R¹⁰取代；

R¹⁰選自：(a)氫，(b)F，(c)Cl，(d)Br，(e)I，(f)CF₃，(g)-CN，(h)-N₃，(i)-NO₂，(j)-NR⁶R⁶，(k)-OR⁶，(l)-

$\text{NR}^6(\text{CNR}^6)\text{NR}^6\text{R}^6$ ，(m)- $\text{C}(\text{O})(\text{CR}^6\text{R}^6)_t\text{NR}^6\text{R}^6$ ，(n)- C_{1-8} 烷基，(o)- C_{1-8} 烯基，(p)- C_{1-8} 炔基，(q)-含有一或多個選自氮、氧和硫所組成之群組的雜原子的 3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的雜環，(r)-3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的碳環，(s)-鹵烷基，(t)-(CR⁶R⁶)_tOR⁶，(u)-O(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶，(v)-C(O)R⁶，(w)-SR⁶，(x)-C(O)OR⁶，(y)-S(O)_pR⁶，(z)-(C₁₋₈烷基)-(含有一或多個選自氮、氧和硫所組成之群組的雜原子的 3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的雜環)，(aa)-(C₁₋₈烷基)-(3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的碳環)，(bb)-O(CR⁶R⁶)_tOR⁶，(cc)-C(=NR⁶)NR⁶R⁶，(dd)-ONR⁶R⁶，(ee)-NR⁶C(O)NR⁶R⁶，(ff)-O(CR⁶R⁶)_tOR⁶，(gg)-NR⁶C(O)R⁶，及(hh)-(CR⁶R⁶)_tNR⁶R⁶；
 任意地，其中 -D-E-F 基團或 -G-H-J 基團任一者不存在，但是 -D-E-F 及 -G-H-J 二者不同時不存在；
 p 為 0、1 或 2，及
 t 為 0、1、2 或 3。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、互變異構物、或前藥，其中

A 選自：

- (a)含有一或多個選自氮、氧和硫所組成之群組的雜原子的 3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的雜環，
- (b)3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的碳環，及
- (c)單鍵，

其中(a)或(b)任意地經一或多個 R⁵基團取代；

B 選自：(a)-(C₁₋₈烷基)-，(b)-(C₂₋₈烯基)-，(c)-(C₂₋₈炔基)-，(d)單鍵，其中

i)在前面(a)到(c)的任一者中的 0 到 4 個碳原子任意地被選自下列所組成的群組的部分替代：-O-、-S(O)_P-、-NR⁶-、-(C=O)-、-C(=NR⁶)-、-S(O)_PNR⁶-、和-NR⁶S(O)_PNR⁶-，

ii)前面(a)到(c)的任一者任意地經一或多個 R⁵基團取代，及

iii)前面(a)到(c)的任一者任意地經-(C₁₋₈烷基)-R⁵基團取代，及

C 選自：(a)NH₂，(b)-NHC(=NH)NH₂，及(c)氫。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、互變異構物、或前藥，其中

A 選自：氮雜環庚烷基(azepanyl)、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、苯基、吡啶基、環己烯基、環己二烯基、二氫吡啶基、呋喃基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、吖丁啶基(azetidinyl)、吡咯烷基(pyrrolidinyl)、哌啶基(piperidinyl)、和哌啶基(piperidenyl)，

其中前面 A 的任一者任意地經一或多個 R⁵基團取代；

另一個選擇是 A 為單鍵；

B 選自(a)-(C₁₋₈烷基)-，其中

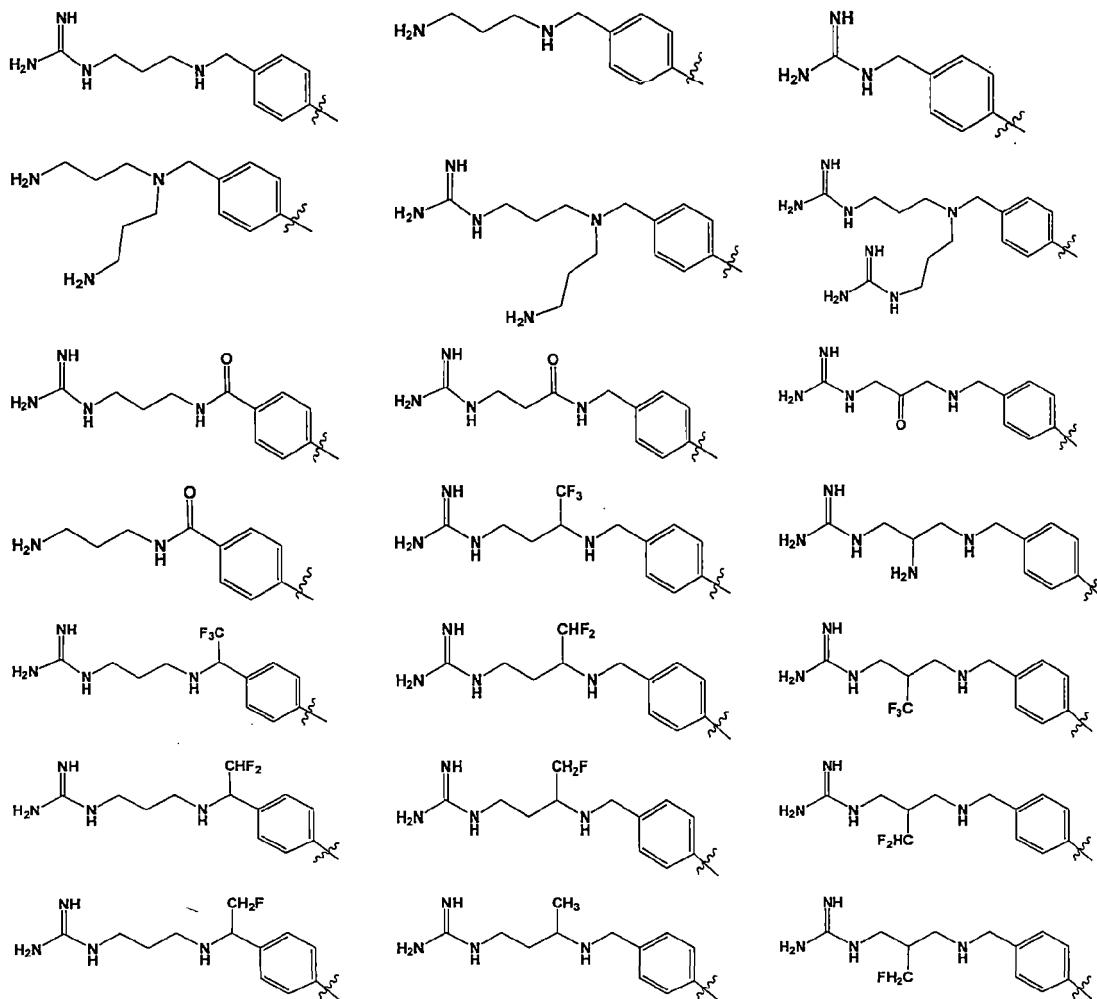
i)在前面(a)中的 0 到 4 個碳原子任意地被選自下

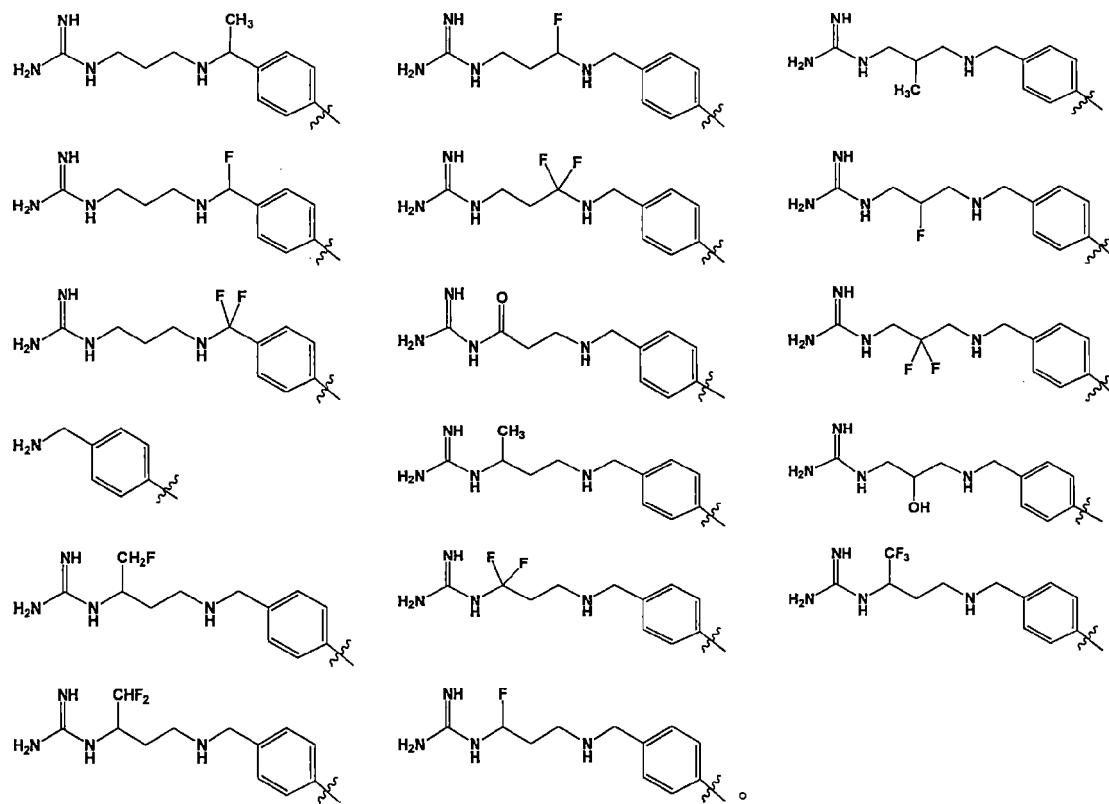
列所組成的群組的部分替代：-O-、-S(O)_p-、
-NR⁶-、-(C=O)-、-S(O)_pNR⁶-、和-NR⁶S(O)_pNR⁶-，

ii)前面(a)任意地經一或多個R⁵基團取代，及
iii)前面(a)任意地經-(C₁₋₈烷基)-R⁵基團取代；及
另一個選擇是B為單鍵；

C選自：(a)NH₂，(b)-NHC(=NH)NH₂，及(c)氫。

4. 如申請專利範圍第3項之化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、互變異構物、或前藥，其中C-B-A-選自下列所組成的群組：氫、





5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、互變異構物、或前藥，其中 G 選自：

- (a)含有一或多個選自氮、氧和硫所組成之群組的雜原子的 3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的雜環，
- (b)3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的碳環，及
- (c)單鍵；

其中(a)或(b)任意地經一或多個 R⁵ 基團取代。

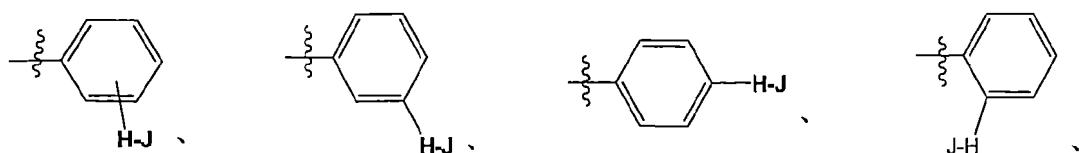
6. 如申請專利範圍第 2 項之化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、互變異構物、或前藥，其中 R⁵ 選自：(a)氫，(b)F，(c)Cl，(d)Br，(e)I，(f)-CF₃，(g)-CN，(h)-N₃，(i)-NO₂，(j)-NH₂，(k)-OR⁶，(l)-NHC(=NH)NH₂，(m)-C₁₋₈ 烷基，(n)-C₁₋₈ 烯基，(o)-C₁₋₈ 炔基，(p)-(C₁₋₈ 烷基)-(含有一或多個選自氮、氧和硫所組成之群組的雜原子的 3

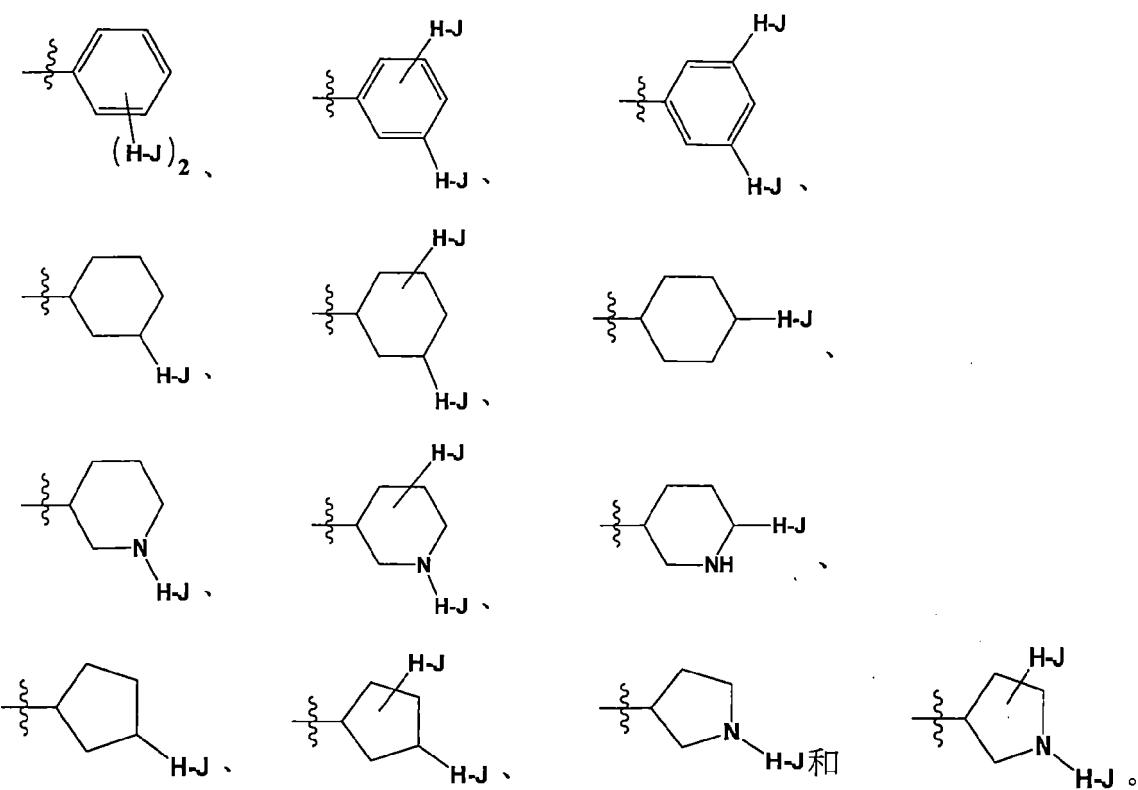
至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的雜環)，(q)-(C₁₋₈ 烷基)-(3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的碳環)，(r)-鹵烷基，(s)-SR⁶，(t)-含有一或多個選自氮、氧和硫所組成之群組的雜原子的 3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的雜環，及(u)-3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的碳環；另一個選擇是二個 R⁵ 基團一起形成碳環。

7. 如申請專利範圍第 2 項之化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、互變異構物、或前藥，其中 R⁶ 選自：(a)氫，(b)-C₁₋₈ 烷基或另一個選擇是二個 R⁶ 基團一起形成碳環，(c)-鹵烷基，(d)-含有一或多個選自氮、氧和硫所組成之群組的雜原子的 3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的雜環，及(e)-3 至 14 元飽和的、不飽和的或芳族的碳環。

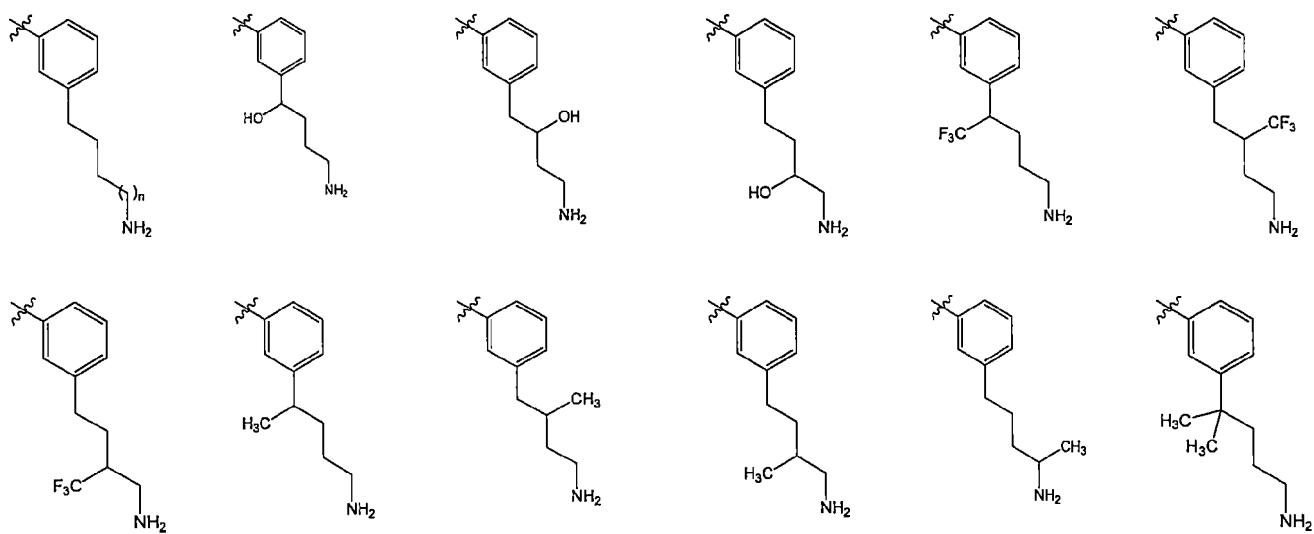
8. 如申請專利範圍第 5 項之化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、互變異構物、或前藥，其中 G 選自：氮雜環庚烷基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、苯基、吡啶基、環己烯基、環己二烯基、二氫吡啶基、呋喃基、四氫呋喃基、四氫吡啶基、吖丁啶基、吡咯烷基、哌啶基(piperidinyl)、哌啶基(piperidenyl)及單鍵。

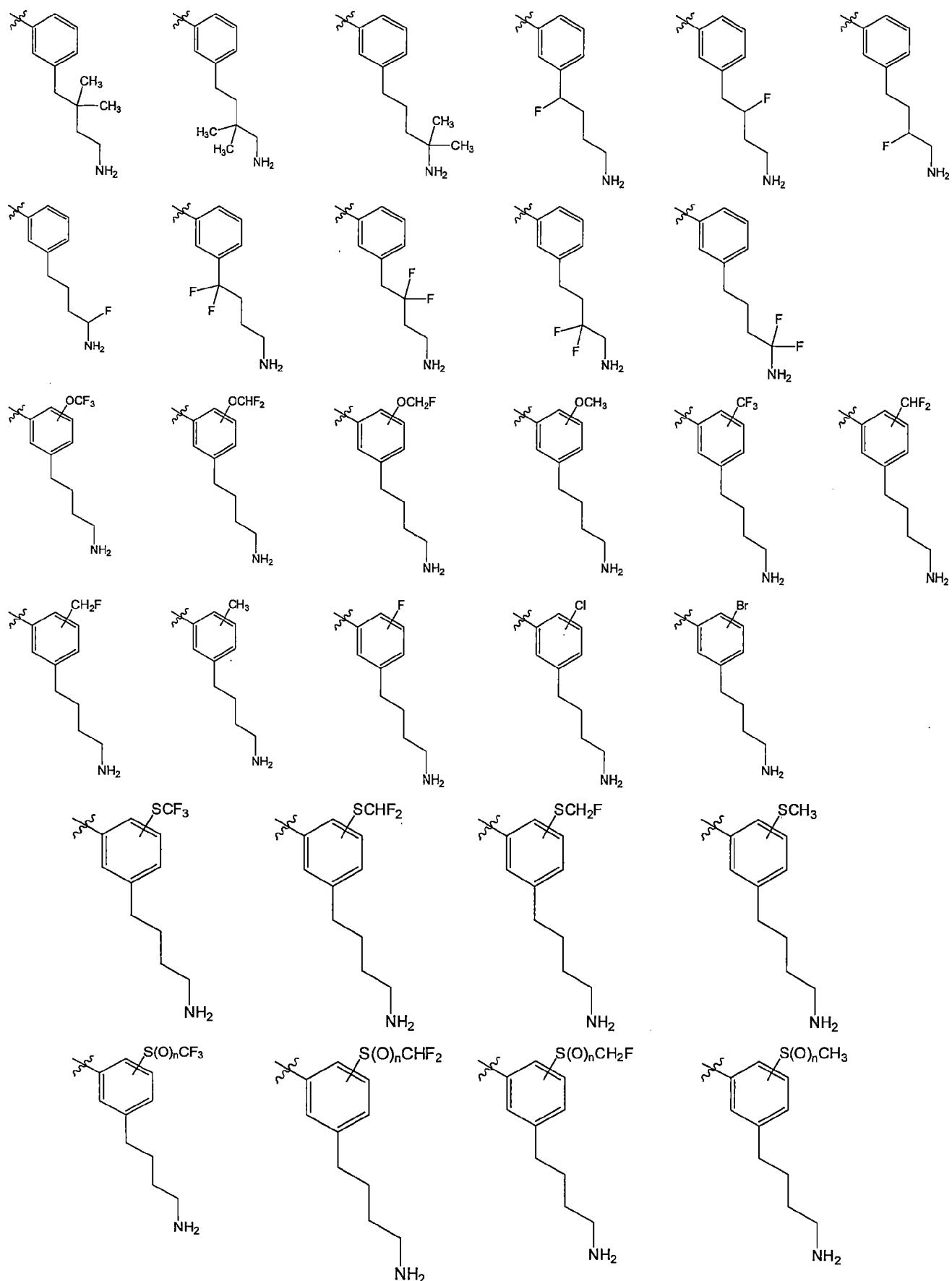
9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、互變異構物、或前藥，其中-G-H-J 選自：氫、

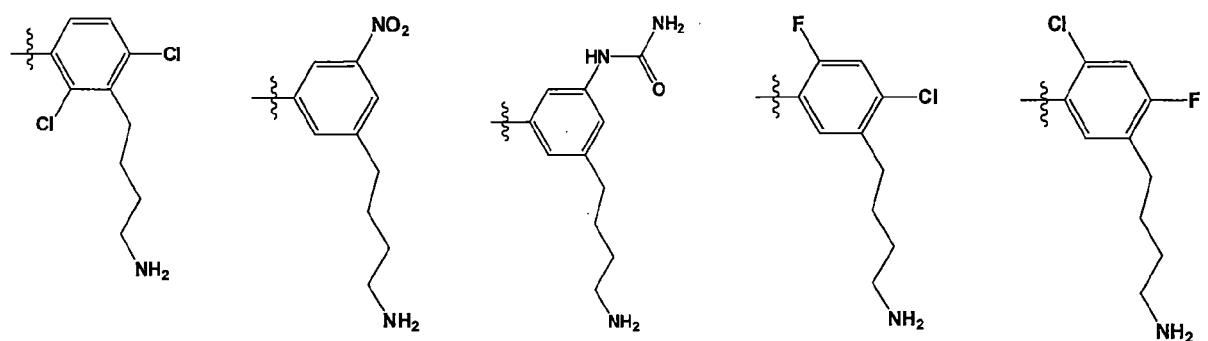
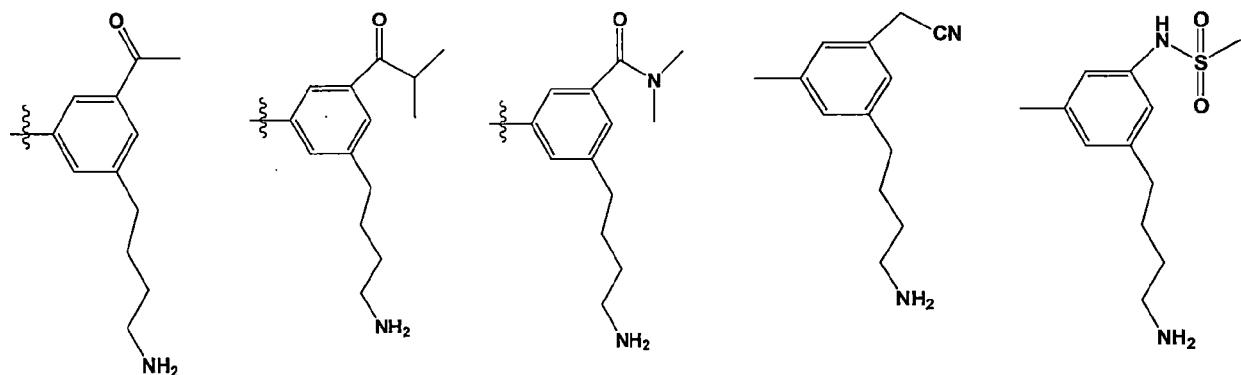
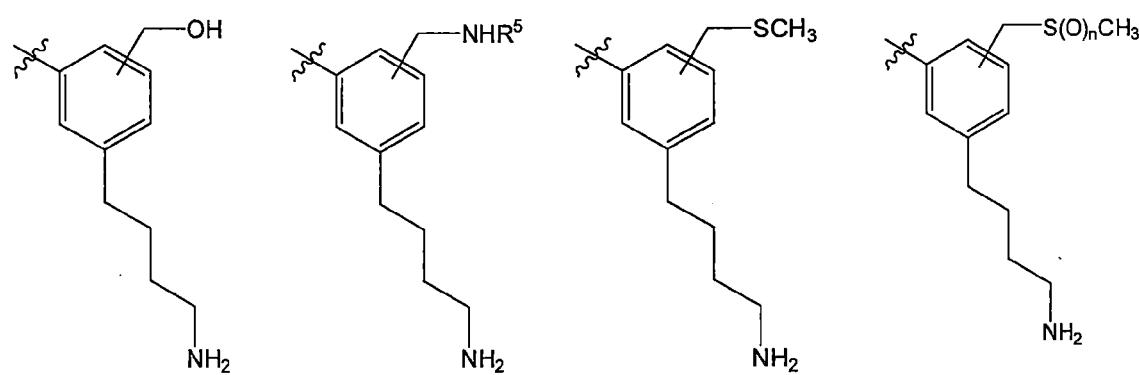
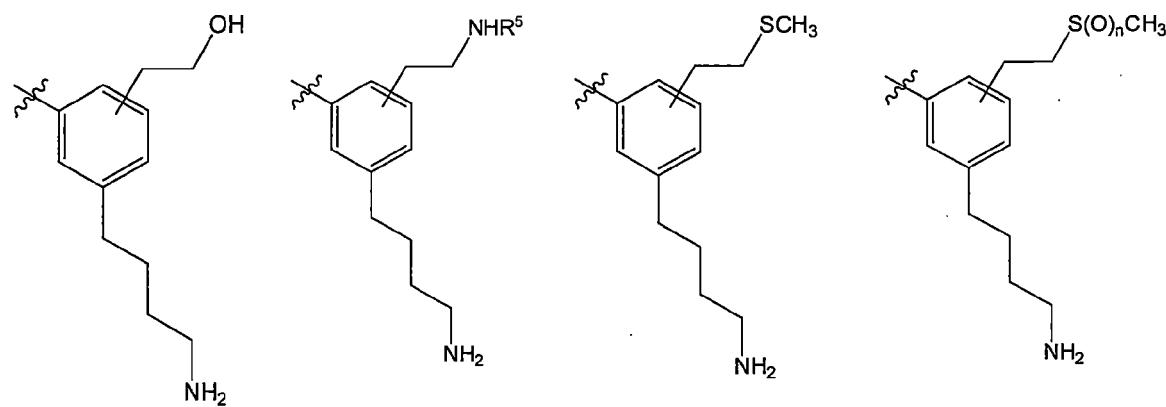


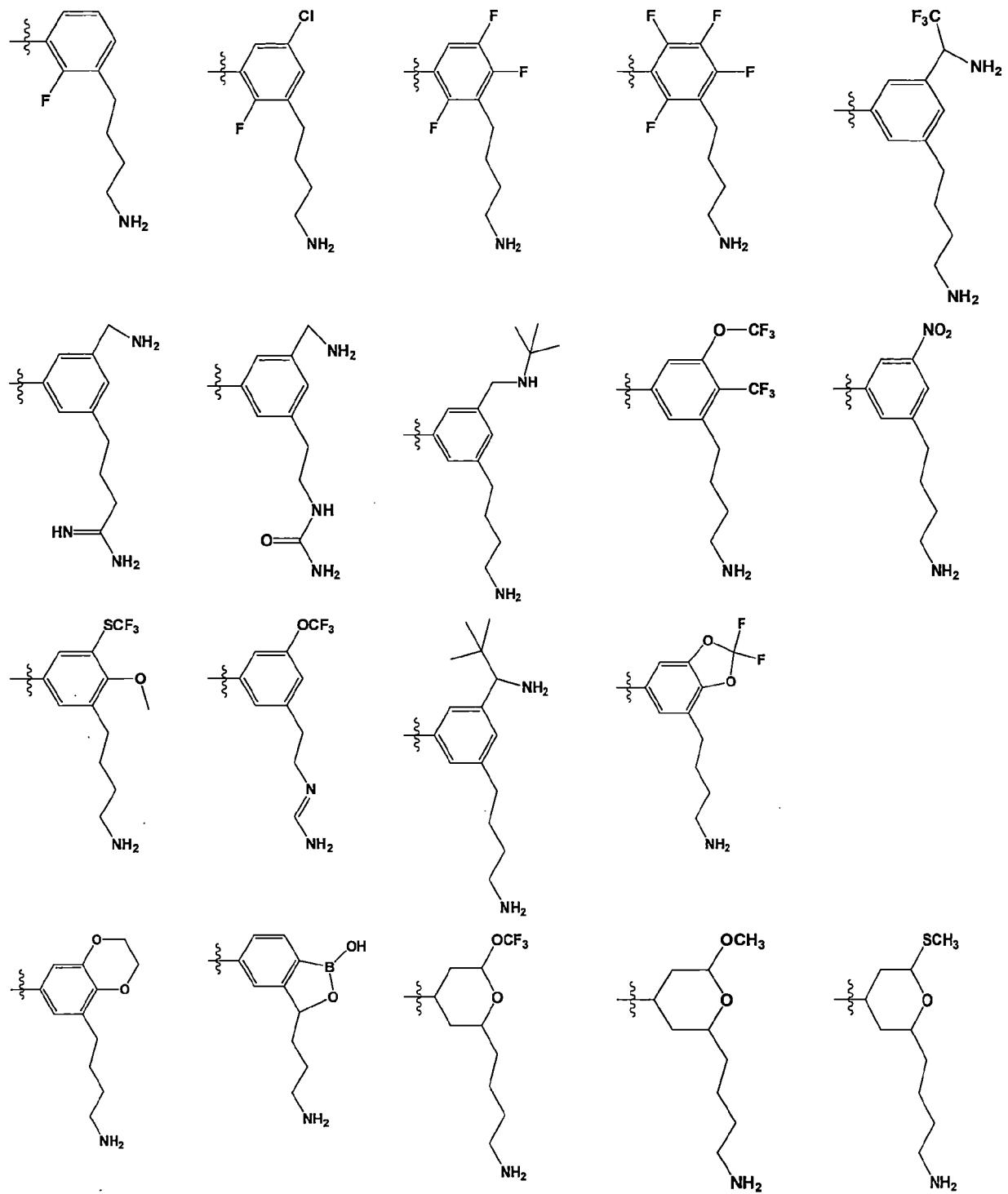


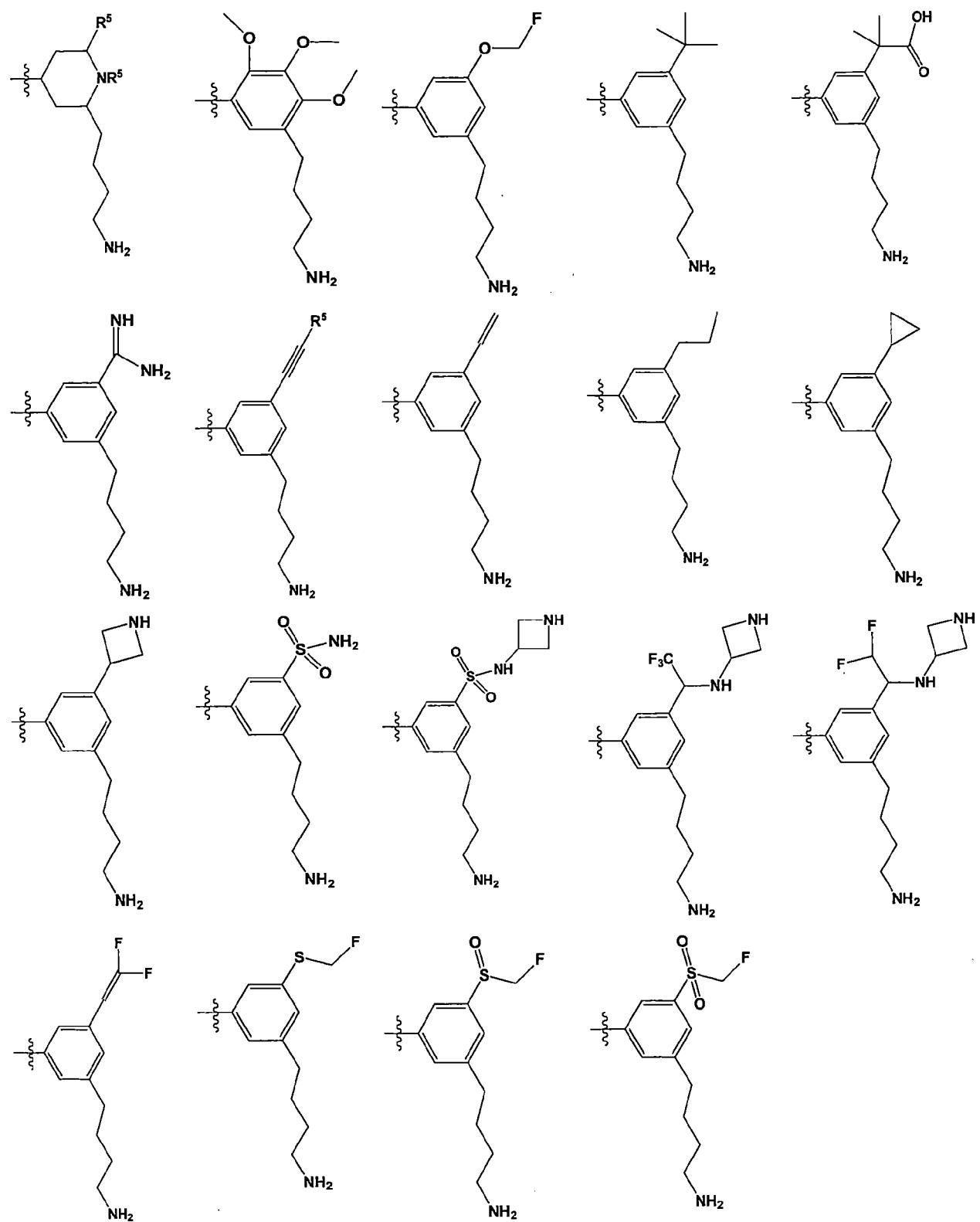
10. 如申請專利範圍第 9 項之化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、互變異構物、或前藥，其中各 -G-H-J 選自：氫、

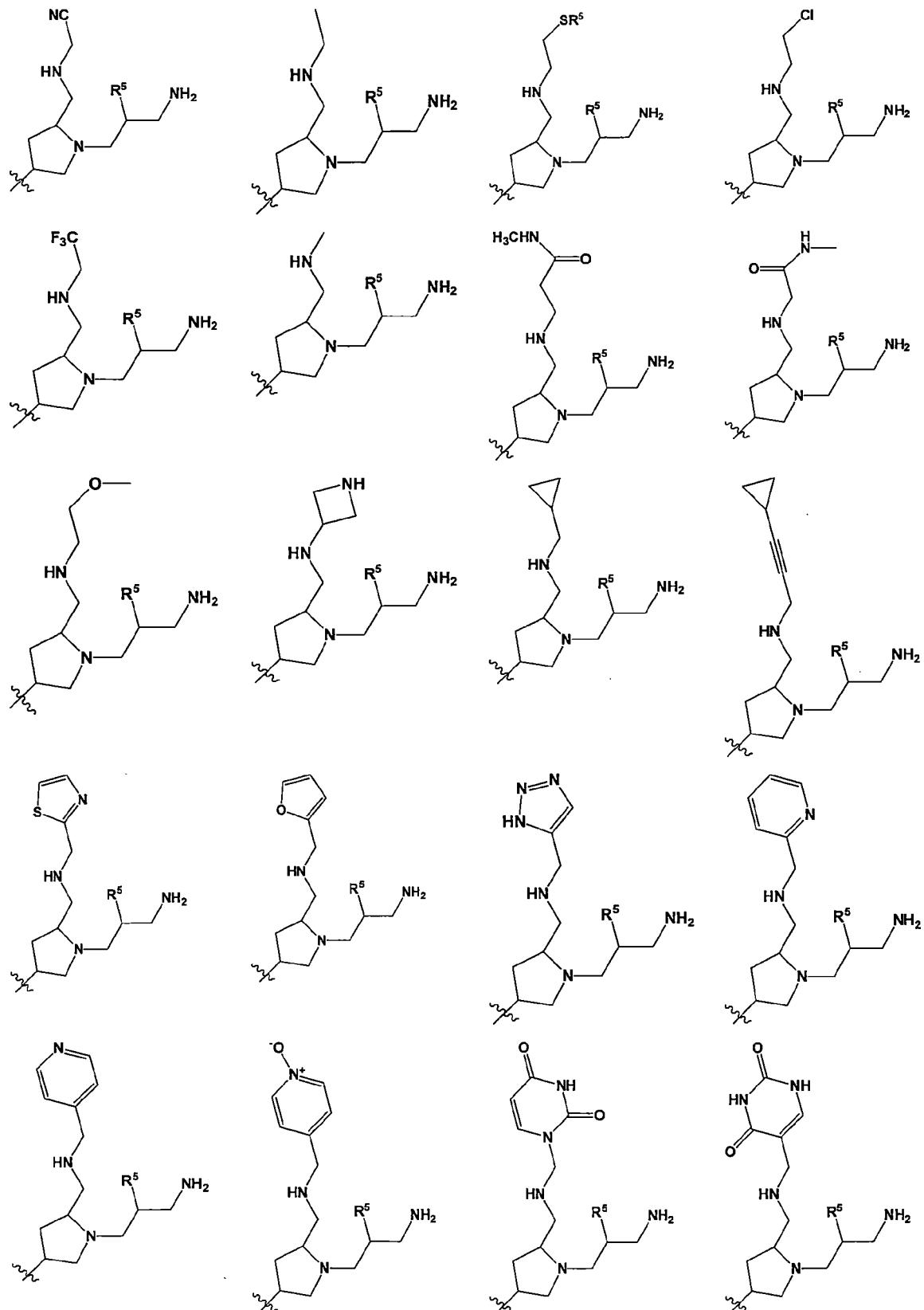












，其中 n 為 0、1 或 2，

又其中 R⁵ 係如申請專利範圍第 6 項中所定義。

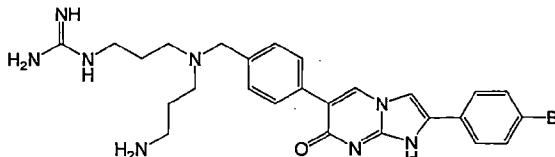
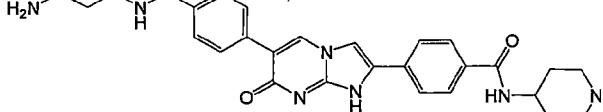
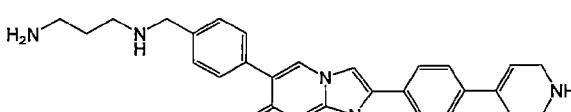
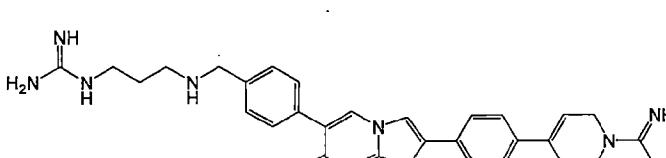
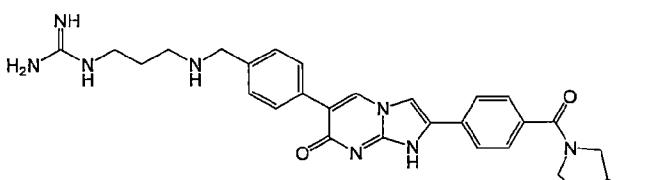
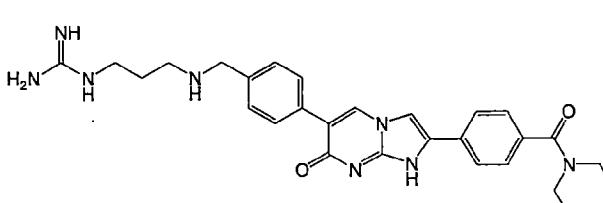
11. 如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物，其結合至核糖體。

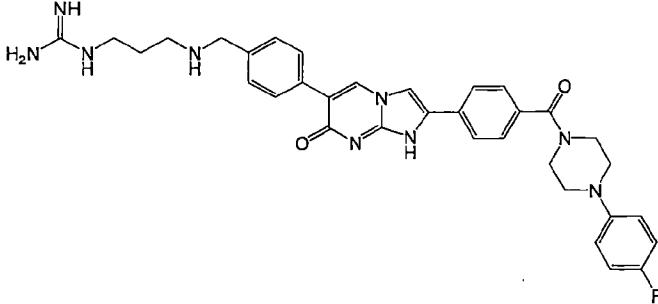
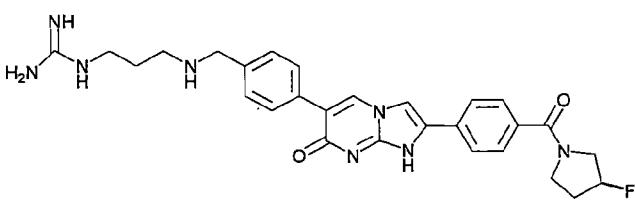
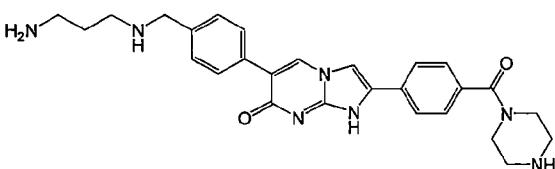
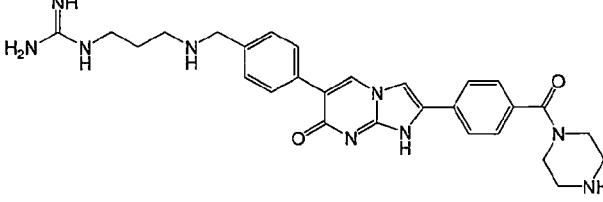
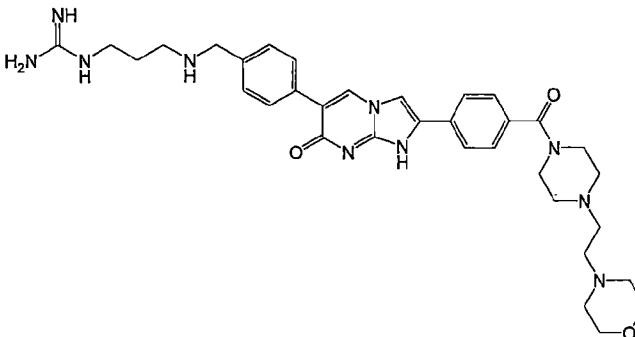
12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中該核糖體為細菌的核糖體 (bacterial ribosome)。

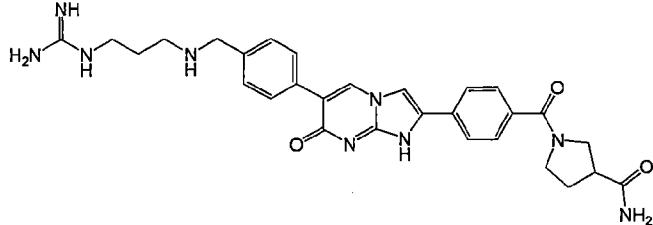
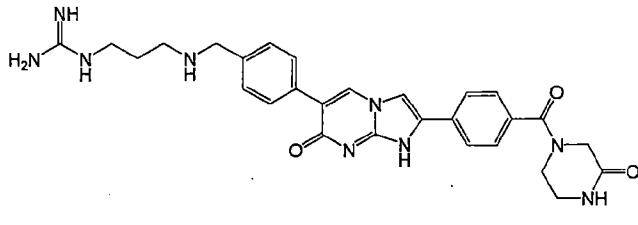
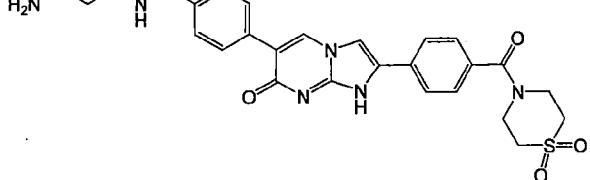
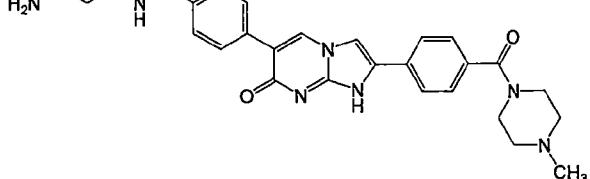
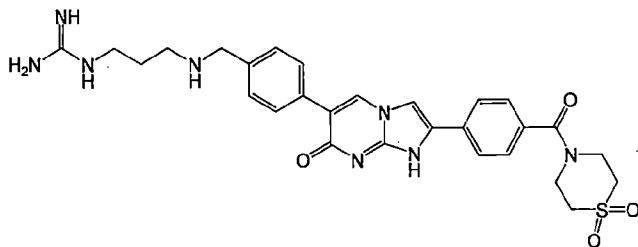
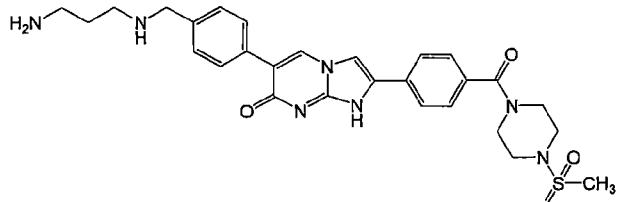
13. 一種如下表的化合物中任一者之化合物，或其藥學上可接受的鹽、酯、互變異構物、或前藥，

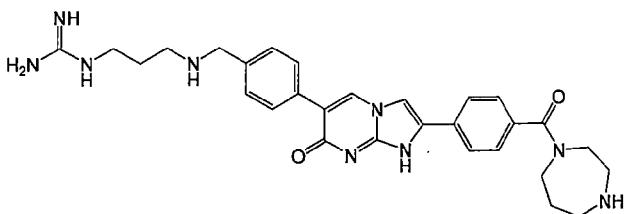
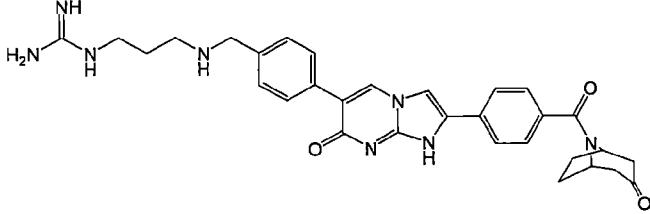
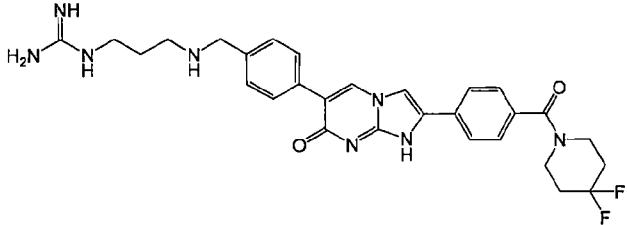
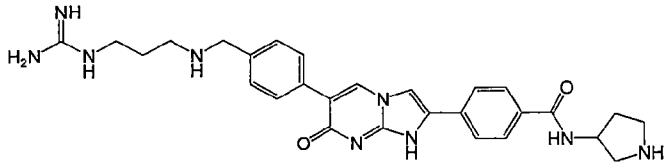
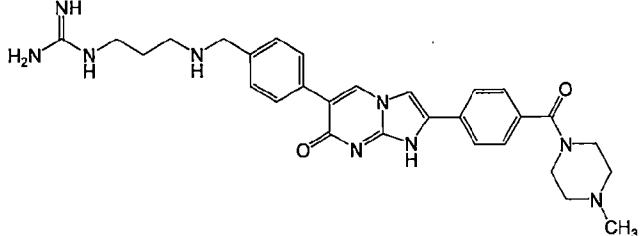
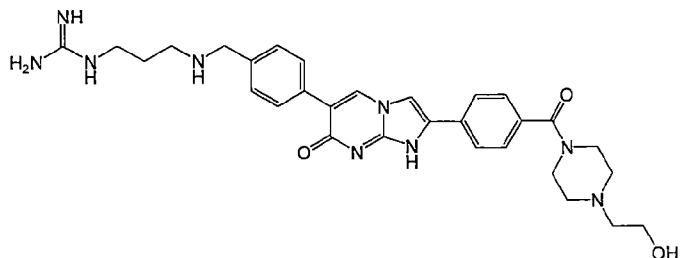
化合物 編號	結構
506	
563	
564	
565	
566	
567	

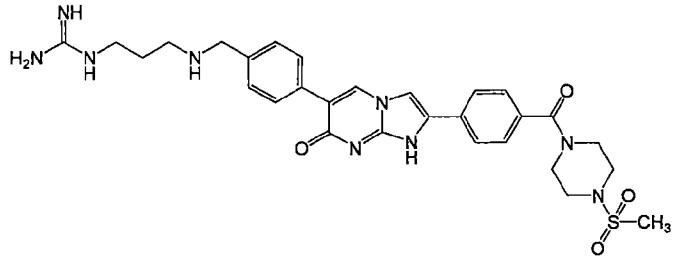
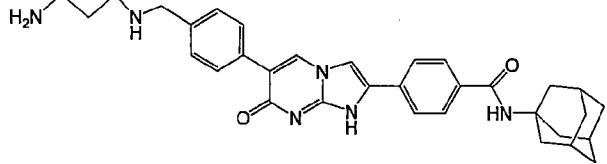
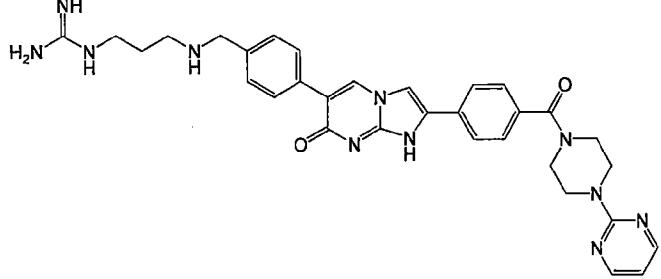
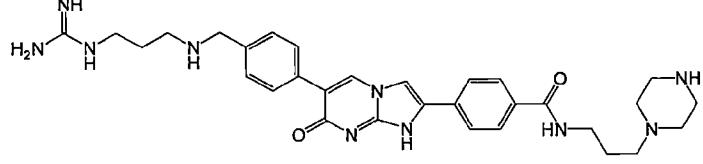
化合物 編號	結構
571	
572	
616	
617	
618	
631	
632	
635	

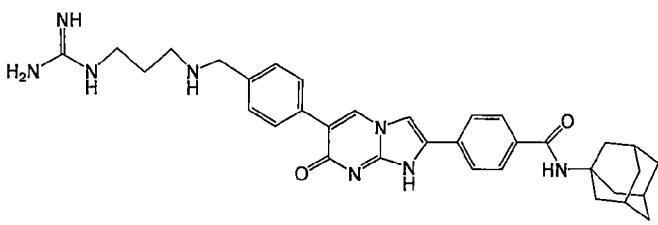
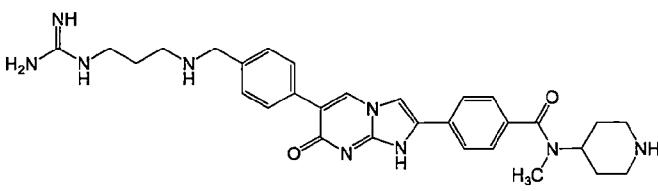
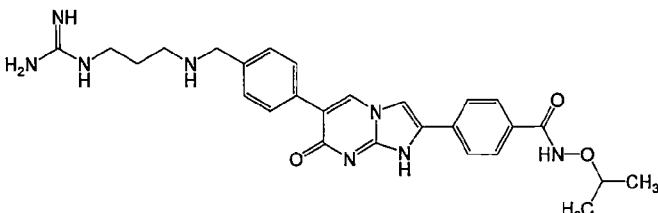
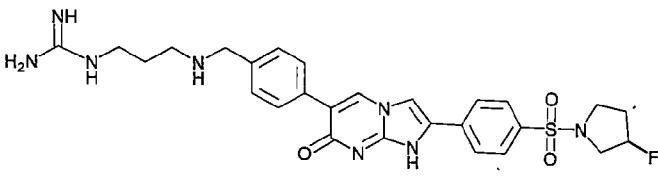
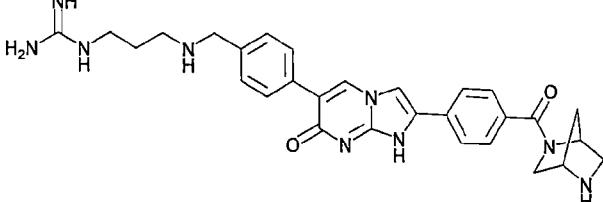
化合物 編號	結構
640	
648	
649	
650	
653	
654	
668	

化合物 編號	結構
670	
673	
682	
683	
684	

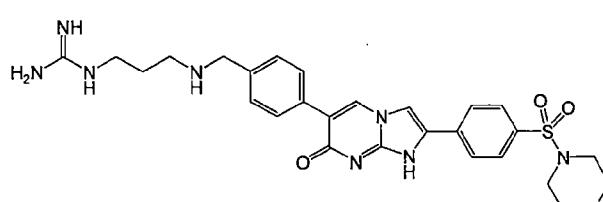
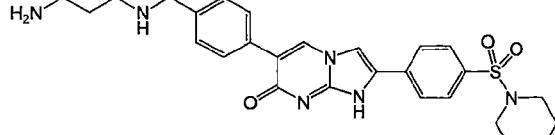
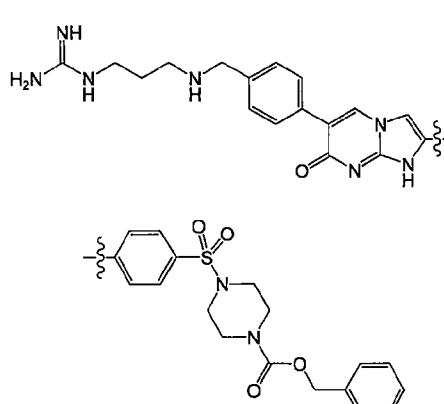
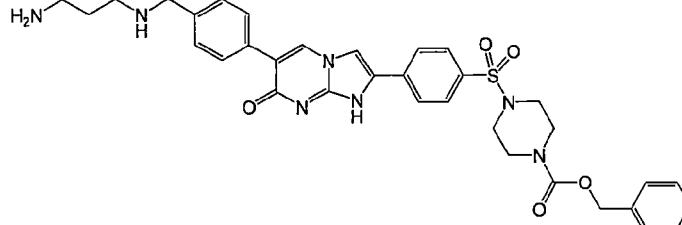
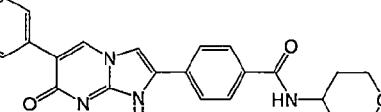
化合物 編號	結構
692	
693	
698	
699	
700	
701	

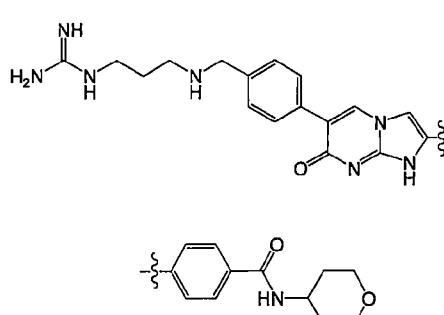
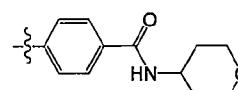
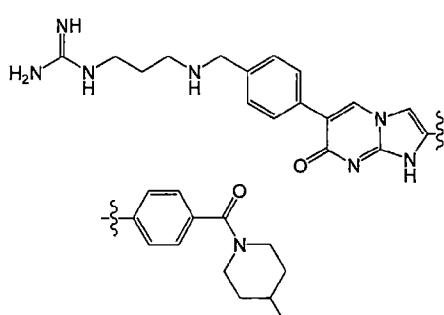
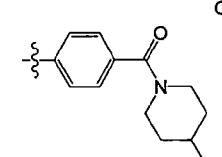
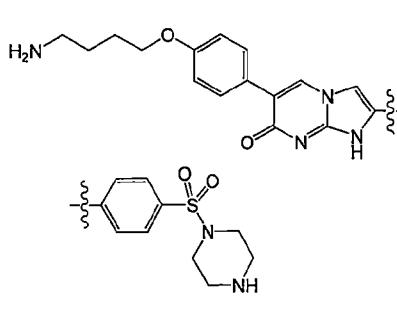
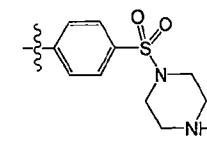
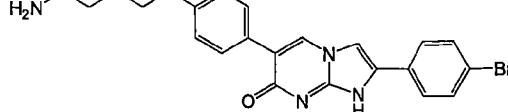
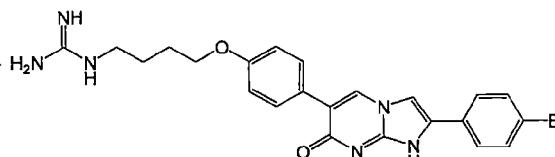
化合物 編號	結構
702	
703	
704	
705	
706	
713	

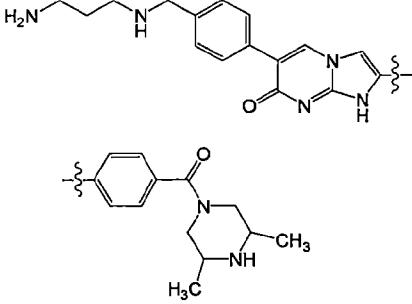
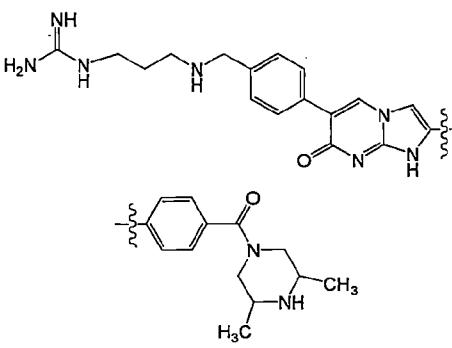
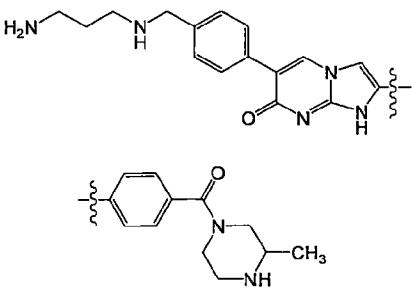
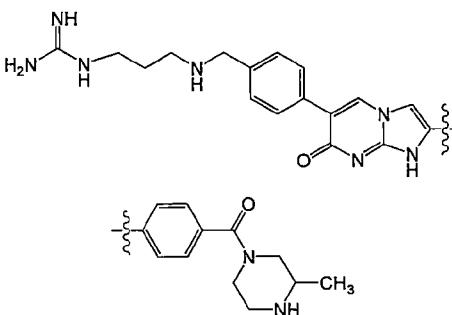
化合物 編號	結構
716	
717	
720	
721	
722	
723	

化合物 編號	結構
724	
736	
737	
742	
743	
744	
745	

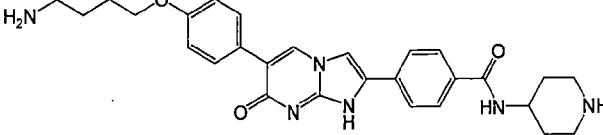
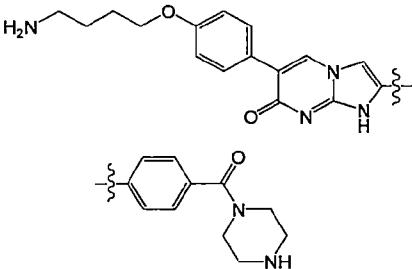
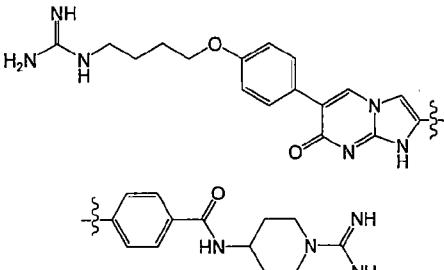
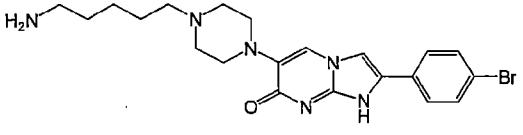
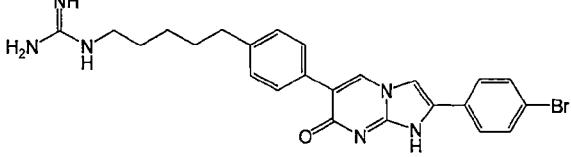
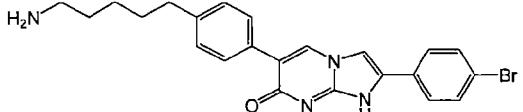
化合物 編號	結構
746	
762	
766	
771	
772	
773	
778	

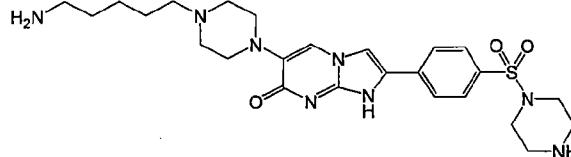
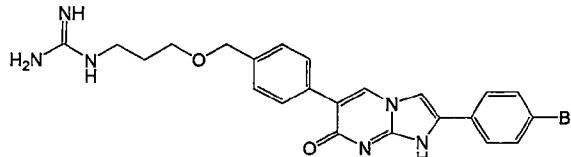
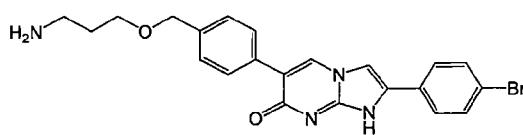
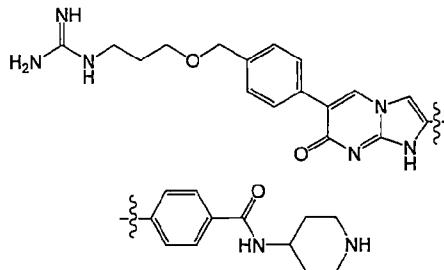
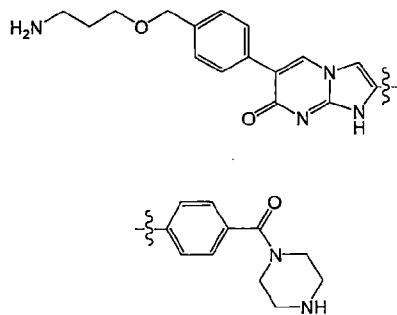
化合物 編號	結構
788	
789	
790	
791	
799	

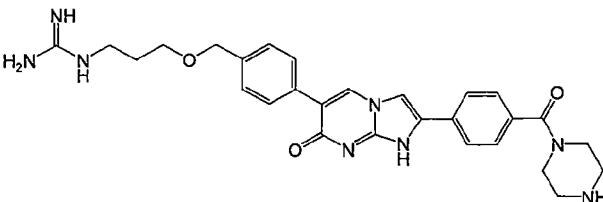
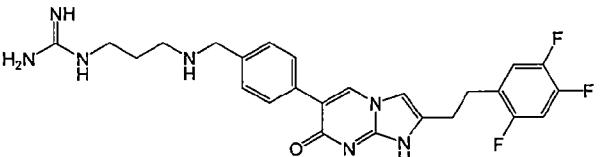
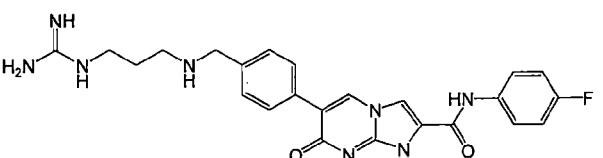
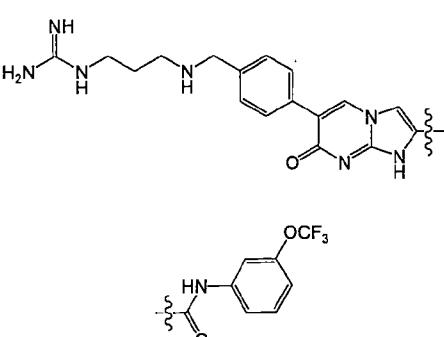
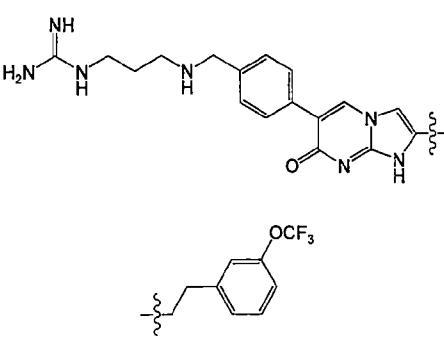
化合物 編號	結構
800	 
808	 
809	 
810	
813	

化合物 編號	結構
819	
820	
821	
822	

化合物 編號	結構
824	<p>Chemical structure of compound 824:</p> <p>Top part: Purine ring system linked to a phenyl ring via a carbonyl group. The phenyl ring is substituted with a 4-(4-aminobutyl)phenyl ether side chain and a 4-(4-(4-sulfophenyl)piperidin-1-yl)phenyl sulfone side chain.</p>
825	<p>Chemical structure of compound 825:</p> <p>Top part: Purine ring system linked to a phenyl ring via a carbonyl group. The phenyl ring is substituted with a 4-(4-aminobutyl)phenyl ether side chain and a 4-(4-(4-fluorobutyl)piperidin-1-yl)phenyl carbamate side chain.</p>
826	<p>Chemical structure of compound 826:</p> <p>Top part: Purine ring system linked to a phenyl ring via a carbonyl group. The phenyl ring is substituted with a 4-(4-aminobutyl)phenyl ether side chain and a 4-(4-(4-(4-fluorobutyl)piperidin-1-yl)phenyl)phenyl carbamate side chain.</p>
827	<p>Chemical structure of compound 827:</p> <p>Top part: Purine ring system linked to a phenyl ring via a carbonyl group. The phenyl ring is substituted with a 4-(4-aminobutyl)phenyl ether side chain and a 4-(4-(4-(2-hydroxyethyl)amino)phenyl)phenyl carbamate side chain.</p>
828	<p>Chemical structure of compound 828:</p> <p>Top part: Purine ring system linked to a phenyl ring via a carbonyl group. The phenyl ring is substituted with a 4-(4-aminobutyl)phenyl ether side chain and a 4-(4-(4-(2-hydroxyethyl)amino)phenyl)phenyl carbamate side chain.</p>

化合物 編號	結構
829	
847	
848	
882	
883	
885	
886	

化合物 編號	結構
900	
901	
902	
927	
928	
931	

化合物 編號	結構
932	
952	
965	
974	
975	

14. 一種藥學組成物，其包含如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、互

變異構物、或前藥，以及藥學上可接受的載體。

15. 一種用於治療或降低人或動物的疾病狀態危險的藥學組成物，其包含有效劑量的如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物、或其藥學上可接受的鹽或互變異構物。

16. 一種用於治療人或動物的微生物感染症(microbial infection)的藥學組成物，其包含有效劑量的如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物、或其藥學上可接受的鹽或互變異構物。

17. 一種如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、互變異構物、或前藥於製造用於治療人或動物的疾病狀態的藥劑之用途。

18. 一種如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、互變異構物、或前藥於製造用於治療人或動物的微生物感染症的藥劑之用途。

19. 一種用於治療或降低人或動物的微生物感染症危險的藥學組成物，其包含有效劑量的如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物、或其藥學上可接受的鹽或互變異構物，其中，該微生物感染症選自下列所組成的群組：

皮膚感染症、格蘭氏陽性細菌感染症、格蘭氏陰性細菌感染症、醫院感染性肺炎(nosocomial pneumonia)、社區感染性肺炎(community acquired pneumonia)、後病毒性

肺炎(post-viral pneumonia)、院內感染性肺炎/呼吸器相關肺炎(hospital acquired pneumonia/ventilator associated pneumonia)、呼吸道感染症(例如慢性呼吸道感染症(CRTI))、急性盆腔炎(acute pelvic infection)、複雜皮膚及皮膚結構感染症、皮膚及軟組織感染症(SSTI)(包括單純皮膚及軟組織感染症(uSSTI)及複雜皮膚及軟組織感染症)、腹腔感染症、複雜腹腔內感染症、尿路感染症、菌血症、敗血症、心內膜炎、房室通路感染症(atrio-ventricular shunt infection)、血管通路發炎(vascular access infection)、腦膜炎、手術預防(surgical prophylaxis)、腹膜感染症(peritoneal infection)、骨感染症、關節感染症、抗藥性金黃色葡萄球菌感染症(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection)、抗萬古黴素腸球菌感染症(vancomycin-resistant *Enterococci* infection)、抗利奈唑胺微生物感染症(linezolid-resistant organism infection)、炭疽桿菌感染症(*Bacillus anthracis* infection)、土拉文氏桿菌感染症(*Francisella tularensis* infection)、鼠疫耶氏桿菌感染症(*Yersinia pestis* infection)、及結核病(tuberculosis)。

20. 一種如申請專利範圍第1至13項中任一項之化合物、或其藥學上可接受的鹽或互變異構物於製造用於治療或降低人或動物的微生物感染症危險的藥劑之用途，其中，該微生物感染症選自下列所組成的群組：

皮膚感染症、格蘭氏陽性細菌感染症、格蘭氏陰性細

菌感染症、醫院感染性肺炎、社區感染性肺炎、後病毒性肺炎、院內感染性肺炎/呼吸器相關肺炎、呼吸道感染症（例如慢性呼吸道感染症(CRTI)）、急性盆腔炎、複雜皮膚及皮膚結構感染症、皮膚及軟組織感染症(SSTI)（包括單純皮膚及軟組織感染症(uncomplicated skin and soft tissue infection)(uSSTI) 及 複雜皮膚及軟組織感染症(complicated skin and soft tissue infection)）、腹腔感染症、複雜腹腔內感染症、尿路感染症、菌血症、敗血症、心內膜炎、房室通路感染症、血管通路發炎、腦膜炎、手術預防、腹膜感染症、骨感染症、關節感染症、抗藥性金黃色葡萄球菌感染症、抗萬古黴素腸球菌感染症、抗利奈唑胺微生物感染症、炭疽桿菌感染症、土拉文氏桿菌感染症、鼠疫耶氏桿菌感染症、及結核病。

21. 如申請專利範圍第 14 至 16 及 19 項中任一項之藥學組成物，其係由耳、眼、鼻、口、腸胃外、局部、或靜脈內投服。

22. 如申請專利範圍第 17、18 及 20 項中任一項之用途，其中該藥劑係由耳、眼、鼻、口、腸胃外、局部、或靜脈內投服。

23. 一種醫療器材，其含有如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之化合物或其藥學上可接受的鹽、酯、互變異構物、或前藥。

24. 如申請專利範圍第 23 項之醫療器材，其中該醫療器材為支架(stent)。