

發明專利說明書

中文說明書替換頁(98年4月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：095128307

※ 申請日期：95.8.2

※IPC 分類：C07C 323/52 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61K 31/10 (2006.01)

有機化合物

A61P 31/04 (2006.01)

ORGANIC COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

奧地利商奈比治療公司

NABRIVA THERAPEUTICS AG

代表人：(中文/英文)

羅傑 諾華克

NOVAK, RODGER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

奧地利威恩市禮伯路20號

LEBERSTRASSE 20, A-1112 WIEN, AUSTRIA

國 籍：(中文/英文)

奧地利 AUSTRIA

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 羅斯瑪莉 曼
MANG, ROSEMARIE
2. 漢茲 柏奈
BERNER, HEINZ

國 籍：(中文/英文)

1. 奧地利 AUSTRIA
2. 奧地利 AUSTRIA

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國；2005年08月03日；0515995.9

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於選自由下列各化合物組成之群之化合物：

14-O-(((單或二烷基胺基)-環烷基硫基-或-環烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林；14-O-(((環烷基-或雜環胺基)-環烷基硫基-或-環烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林；14-O-(((雜環-N-基-環烷基)-硫基-或-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林；14-O-((((單或二烷基胺基)-環烷基)-烷基硫基-或-烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林；14-O-((((環烷基-或雜環胺基)-環烷基)-烷基硫基-或-烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林；及14-O-(((雜環-N-基-環烷基)-烷基硫基-或-烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林，及關於其作為藥物之用途。

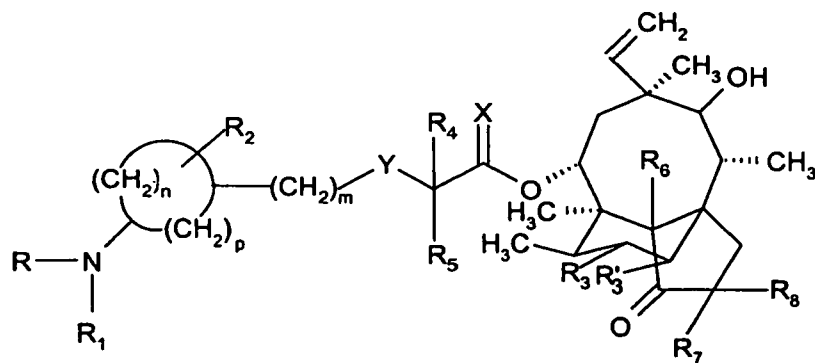
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



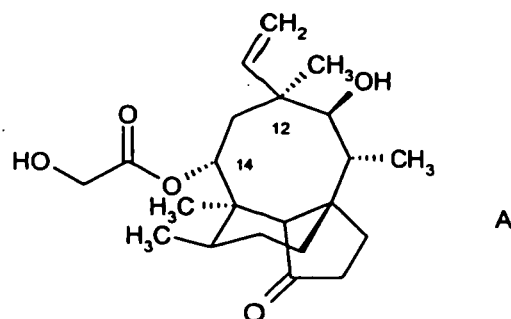
九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於有機化合物，如截短側耳素。

【先前技術】

截短側耳素，一種式A之化合物

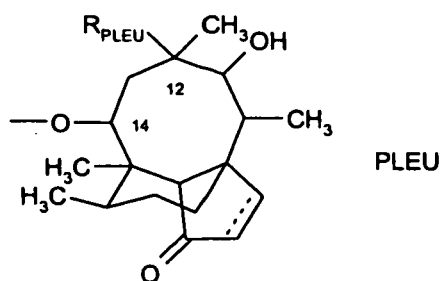


係一種天然產生之抗生素，例如由擔子菌類側耳屬姆替林及 *P. passeckerianus* 產生，參見例如 The Merck Index，第13版，第7617項。

已開發若干其他具有截短側耳素之基本環結構且在羥基上經取代之截短側耳素，如抗菌劑。

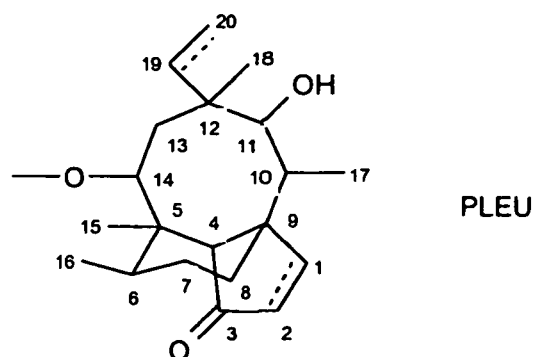
吾人現已發現具有有趣活性之截短側耳素。

由本發明提供之截短側耳素包括具有如式PLEU所示之姆替林環系統之基本結構要素之截短側耳素



其中 R_{PLEU} 為乙烯基或乙基，且該虛線為鍵結或無鍵。

在本申請案中使用以下編號系統：



19位與20位之間(及1位與2位之間)的虛線為鍵結或無鍵。在式A或式PLEU之化合物中，該環系統之4、7及/或8位上之氫原子可由氘取代，且若1位與2位之間虛線為無鍵(1位與2位之間為單鍵)，則該環系統可進一步在1位及/或2位上由例如鹵素、氘或羥基所取代。14位上之基團-O-進一步經取代，較佳由一經取代羰基所取代。

【發明內容】

在本發明之一態樣中提供一種化合物，即截短側耳素，其係選自由下列各化合物組成之群：

14-O-(((單或二烷基胺基)-環烷基硫基-或-環烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林、

14-O-(((環烷基-或雜環胺基)-環烷基硫基-或-環烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林、

14-O-(((雜環-N-基-環烷基)-硫基-或-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林、

14-O-((((單或二烷基胺基)-環烷基)-烷基硫基-或-烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林、

14-O-((((環烷基-或雜環胺基)-環烷基)-烷基硫基-或-烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林，及

14-O-(((雜環-N-基-環烷基)-烷基硫基-或-烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林，

較佳為，

14-O-(((單或二烷基胺基)-環烷基硫基-或-環烷基-氧)-乙醯基]-姆替林、

14-O-(((環烷基或雜環胺基)-環烷基硫基-或-環烷基-氧)-乙醯基]-姆替林、

14-O-(((雜環-N-基-環烷基)-硫基-或-氧)-乙醯基]-姆替林、

14-O-((((單或二烷基胺基)-環烷基)-烷基硫基-或-烷基-氧)-乙醯基]-姆替林、

14-O-((((環烷基或雜環胺基)-環烷基)-烷基硫基-或-烷基-氧)-乙醯基]-姆替林，及

14-O-(((雜環-N-基-環烷基)-烷基硫基-或-烷基-氧)-乙醯基]-姆替林，

更佳為

14-O-(((單或二烷基胺基)-環烷基硫基-或-環烷基-氧)-乙醯基]-姆替林、

14-O-(((環烷基或雜環胺基)-環烷基硫基-或-環烷基-氧)-乙醯基]-姆替林，及

14-O-(((雜環-N-基-環烷基)-硫基-或-氧)-乙醯基]-姆替林。

根據本發明之一較佳實施例，該化合物為

14-O-(((單或二烷基胺基)-環烷基硫基)-乙醯基]-姆替林、

14-O-(((環烷基或雜環胺基)-環烷基硫基)-乙醯基]-姆替林，或

14-O-(((雜環-N-基-環烷基)-硫基)-乙醯基]-姆替林。

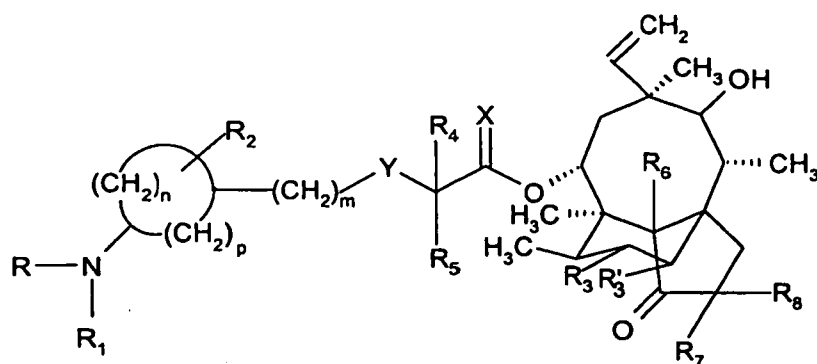
在以上化合物中

- 環烷基為(C₃₋₁₂)環烷基，如(C₄₋₈)環烷基，例如(C₅₋₇)環烷基，
- 雜環包括一雜環基團，其包含3至7員環，較佳5至6員環，及1至4個、較佳2個選自N、O及S、較佳為N、O之雜原子，該雜環可與其他諸如(C₆₋₁₂)芳基(例如苯基)之環/系統連接，
- "雜環-N-基-環烷基"意謂包含5至7員環及1至4個選自N、O及S之雜原子之雜環，其包含至少一個氮雜原子，其中氮原子與該環烷基鍵結，如嗎啉-1-基，
- 烷基較佳為(C₁₋₈)烷基，如(C₁₋₄)烷基，
- 烷基包括未經取代烷基及經取代烷基，例如未經取代烷基及由一個或多個以下基團所取代之烷基
- 例如一個或兩個羥基；
- 鹵素；
- 例如一個如(C₁₋₆)烷氧羰基之烷氧羰基；
- 例如一個如(C₁₋₄)烷胺基羰基之烷胺基羰基；
- 例如一個如(C₃₋₈)環烷基，如環己基之環烷基；

- 例如一個如(C₆₋₁₈)芳基，如苯基之芳基；
- 例如一個包括一雜環基團之雜環，其包含3至7員、較佳5至6員環，及1至4個、較佳2個選自N、O及S、較佳為N、O之雜原子，該雜環可與其他環/系統連接，如(C₆₋₁₈)芳基(例如苯基)，如咪唑基(例如咪唑-2-基)，苯并咪唑基(例如苯并咪唑-2-基)；

限制條件為，對於14-O-(((雜環-N-基-環烷基)-硫基-或-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林或14-O-(((雜環-N-基-環烷基)-烷基硫基-或-烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林之情況，將該雜環基團經由一雜環氮原子連接至環烷基。

根據本發明之一較佳化合物為通式 I 之化合物



其中

R為氫或(C₁₋₈)烷基，

R₁為

- 環烷基，包括(C₃₋₁₂)環烷基，如(C₄₋₈)環烷基，例如(C₅₋₇)環烷基，
- 未經取代(C₁₋₈)烷基，或

- 由一個或多個以下基團所取代之(C₁₋₈)烷基
- 較佳為一個或兩個氫；
- 鹵素；
- 較佳為一個如(C₁₋₆)烷氧羰基之烷氧羰基；
- 較佳為一個如(C₁₋₄)烷胺基羰基之烷胺基羰基；
- 較佳為一個如環己基之(C₃₋₈)環烷基；
- 較佳為一個如苯基之(C₆₋₁₈)芳基；
- 較佳為一個包括一雜環基團之雜環，其包含3至7員、較佳5至6員環，及1至4個、較佳2個選自N、O及S、較佳為N、O之雜原子，該雜環可與另一環/系統連接，如(C₆₋₁₈)芳基(例如苯基)，如咪唑基(例如咪唑-2-基)，苯并咪唑基(例如苯并咪唑-2-基)；

X為硫、氧或NR₁₀，其中R₁₀為氫或(C₁₋₈)烷基；

Y為硫或氧；

R₂為氫或一個或多個取代基，例如包括如有機中習知之截短側耳素之取代基，如化學中習知之(C₁₋₄)烷基、鹵素之取代基；

R₄及R₅彼此獨立地為氫或(C₁₋₈)烷基；

R₃及R_{3'}為氫、氖或鹵素；

R₆、R₇及R₈彼此獨立地為氫、鹵素或氖；

m為選自0至4之數字，

n為選自0至10之數字，及

p為選自0至10之數字；

限制條件為，n加上p至少為1，且較佳小於13，如3至8，例如3至5。

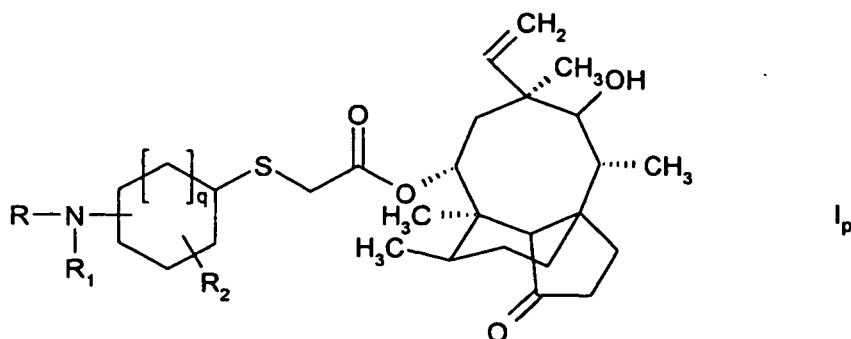
根據一較佳實施例，在式 I 化合物中，

- R 及 R₁ 如上文中所定義，
- R₂ 為氫或 (C₁₋₄) 烷基；
- R₃ 為氫，
- R_{3'} 為氫，
- R₄ 為氫，
- R₅ 為氫，
- R₆ 為氫，
- R₇ 為氫，
- X 為氧，
- Y 為硫，
- m 為選自 0 至 4 之數字，更佳 m 為 0，
- n 為選自 0 至 8 之數字，更佳為 0 至 7，如 2 或 3，
- p 為選自 0 至 8 之數字，更佳為 0 至 7，如 1，

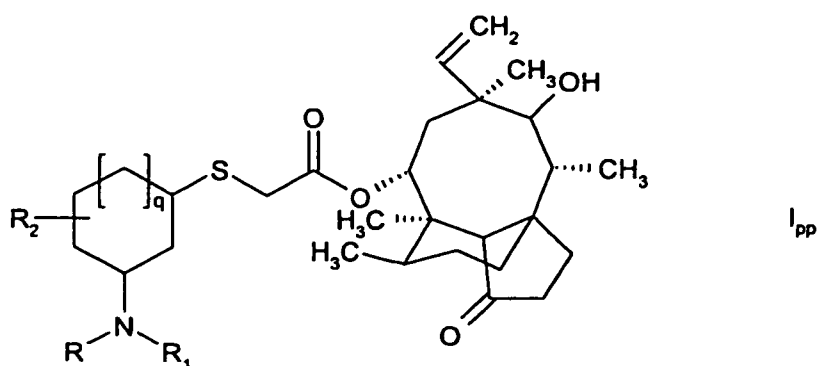
限制條件為，n 加上 p 至少為 2，且較佳小於 9，n 加上 p 更佳為 3 或 4；

例如其中所定義之各單獨取代基可為一較佳取代基，相對其他所定義取代基獨立。

本發明之另一更佳化合物為式 I_p 化合物：



如式 I_{pp}之化合物：



其中 R 及 R₁ 如上文中所定義，

R₂ 為氫或 (C₁₋₄) 烷基，及

q 為選自 0、1 及 2 之數字。

在式 I_p 中，-N(RR₁) 基團可處於該環烷基環系統上任意位置，且較佳在 3 位或 4 位上，更佳在 3 位上，例如如在式 I_{pp} 之化合物中。

根據本發明之另一更佳實施例，該化合物係選自由下列各化合物組成之群：

14-O-[(3-二乙基胺基-環己-1-基)-硫基乙醯基]-姆替林，
諸如

14-O-[(3(R*)-二乙基胺基-環己-1(S*)-基)-硫基乙醯基]-
姆替林，及

14-O-[(3(R*)-二乙基胺基-環己-1(R*)-基)-硫基乙醯基]-
姆替林；

14-O-{[(3-甲基胺基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替
林，諸如

14-O-{[(3(R/S)-甲基胺基-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯

基}-姆替林；

14-O-{[(3-乙基胺基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[(3(R/S)-乙基胺基-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林；

14-O-{[(3-乙基胺基-1-甲基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[(3(R/S)-乙基胺基-1-甲基-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林；

14-O-{[(3-乙基胺基-2-甲基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[(3(R/S)-乙基胺基-2-甲基-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林；

14-O-{[3-乙基胺基-環己基硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[3(S)-乙基胺基-環己-1(R)-基硫基]-乙醯基}-姆替林，及

14-O-{[3(R)-乙基胺基-環己-1(R)-基硫基]-乙醯基}-姆替林；

14-O-{[3-(第二丁基胺基)-環戊-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[(3(R/S)-((S)-第二丁基胺基)-環戊-1(R/S)-基硫基]-乙醯基}-姆替林，及

14-O-{[(3(R/S)-((R)-第二丁基胺基)-環戊-1(R/S)-基硫基]-乙醯基}-姆替林；

14-O-(((3-(第二丁基胺基)-環己-1-基)-硫基)-乙醯基)-姆替林，諸如

14-O-(((3(S*)-(第二(R)丁基胺基)-環己-1(R*)-基)-硫基)-乙醯基)-姆替林，

14-O-(((3(S*)-(第二-(R)-丁基胺基)-環己-1(S*)-基)-硫基)-乙醯基)-姆替林，

14-O-(((3(S*)-(第二-(S)-丁基胺基)-環己-1(S*)-基)-硫基)-乙醯基)-姆替林，及

14-O-(((3(S*)-(第二-(S)-丁基胺基)-環己-1(R*)-基)-硫基)-乙醯基)-姆替林；

14-O-(((1-(第二丁基胺基)-環庚-3-基)-硫基)-乙醯基)-姆替林，諸如

14-O-(((1-((R/S)-(第二-(R)-丁基胺基)-環庚-3(R/S)-基)-硫基)-乙醯基)-姆替林；

14-O-{[3-(2,2,2-三氟-乙基胺基)-環戊-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[(3(R/S)-(2,2,2-三氟-乙基胺基)-環戊-1(R/S)-基硫基)-乙醯基]-姆替林；

14-O-{[3-(2,2,2-三氟-乙基胺基)-環己-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[(3(R/S)-(2,2,2-三氟-乙基胺基)-環己-1(R/S)-基硫基)-乙醯基]-姆替林；

14-O-{[3-(2,2-二氟-乙基胺基)-環己-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[(3(R/S)-(2,2-二氟-乙基胺基)-環己-1(R/S)-基硫基]-乙醯基}-姆替林；

14-O-{[(3-(2-羥基-乙基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[(3(R/S)-(2-羥基-乙基胺基)-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林；

14-O-{[3-(2-羥基-乙基胺基)-環戊-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[(3(R/S)-(2-(S)-羥基-丙基胺基)-環戊-1(R/S)-基硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-{[(3(R/S)-(2-(R)-羥基-丙基胺基)-環戊-1(R/S)-基硫基)-乙醯基]-姆替林；

14-O-[(3-(1-異丙基-2-羥基-乙基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-[(3(R/S)-(1(S)-異丙基-2-羥基-乙基胺基)-環戊-1(R/S)-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林；

14-O-[(3-(1-異丙基-2-羥基-乙基胺基)-環己-1-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，諸如

14-O-[(3(R/S)-(1(S)-異丙基-2-羥基-乙基胺基)-環己-1(R/S)-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林；

14-O-{[(3-(2-羥基-1-羥基甲基-1-甲基-乙基胺基)-環戊-1-基硫基)-乙醯基]-姆替林，諸如

14-O-{[(3(R/S)-(2-羥基-1-羥基甲基-1-甲基-乙基胺基)-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林；

14-O-{[(3-(2-羥基-1,1-雙-羥基甲基-乙基胺基)-環戊-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[(3(R/S)-(2-羥基-1,1-雙-羥基甲基-乙基胺基)-環戊-1(R/S)-基硫基]-乙醯基}-姆替林；

14-O-[(3-(甲氧羰基-甲基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林，諸如

14-O-[(3(R/S)-(甲氧羰基-乙基胺基)-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林；

14-O-[(3-(乙氧羰基-甲基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林，諸如

14-O-[(3(R/S)-(乙氧羰基-乙基胺基)-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林；

14-O-[(3-(異丙氧羰基-甲基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林，諸如

14-O-[(3(R/S)-(異丙氧羰基-乙基胺基)-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林；

14-O-{[3-(甲氧丙醯基-2-胺基)-環戊-1-基-硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[3(S*)-(甲氧丙醯基-2(S)-胺基)-環戊-1(R*)-基-硫基]-乙醯基}-姆替林；

14-O-{[3-(異丙氧丙醯基-2-胺基)-環戊-1-基-硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[3(R*)-(異丙氧丙醯基-2(S)-胺基)-環戊-1(R*)-基-硫基]-乙醯基}-姆替林

14-O-{[3(R*)-(異丙氧丙醯基-2(R)-胺基)-環戊-1(R*)-基-
 硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[3(S*)-(異丙氧丙醯基-2(R)-胺基)-環戊-1(R*)-基-
 硫基]-乙醯基}-姆替林，及

14-O-{[3(S*)-(異丙氧丙醯基-2(S)-胺基)-環戊-1(R*)-基-
 硫基]-乙醯基}-姆替林；

14-O-{[(3-甲基胺甲醯基甲基胺基-環戊-1-基)-硫基]-乙
 醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[(3(R/S)-甲基胺甲醯基甲基胺基-環戊-1(R/S)-
 基)-硫基]-乙醯基}-姆替林；

14-O-[(3-(1-環己基乙基)-胺基)-環己-1-基)-硫基]-乙醯
 基]-姆替林，諸如

14-O-[(3-((1(R)-環己基乙基)-(S*)-胺基)-環己-1(R*)-
 基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，及

14-O-[(3-((1(R)-環己基乙基)-(S*)-胺基)-環己-1(S*)-
 基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，及

14-O-[(3-(苯乙基)-胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基]-姆
 替林，諸如

14-O-[(3-((S)-苯乙基)-(R*)-胺基)-環戊-1(S*)-基)-硫
 基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-[(3-((S)-苯乙基)-(S*)-胺基)-環戊-1(S*)-基)-硫
 基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-[(3-((R)-苯乙基)-(R*)-胺基)-環戊-1(S*)-基)-硫
 基)-乙醯基]-姆替林，及

14-O-[(((3-((R)-苯乙基)-(S*)-胺基)-環戊-1(S*)-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-[(((3-(苯乙基)-胺基)-環己-1-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，諸如

14-O-[(((3(R*)-((S)-苯乙基)-胺基)-環己-1(R*)-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-[(((3(S*)-((S)-苯乙基)-胺基)-環己-1(R*)-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-[(((3(S*)-((R)-苯乙基)-胺基)-環己-1(R*)-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-[(((3(R*)-((R)-苯乙基)-胺基)-環己-1(R*)-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-[(((3(R*)-((R)-苯乙基)-胺基)-環己-1(S*)-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，及

14-O-[(((3(S*)-((R)-苯乙基)-胺基)-環己-1(S*)-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林；

14-O-{[3-(1H-苯并咪唑-2-基甲基胺基)-環戊-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[(3(R/S)-(1H-苯并咪唑-2-基甲基胺基)-環戊-1(R/S)-基硫基)-乙醯基]-姆替林；

14-O-{[(3-二甲基胺基-環戊基-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[(3(S*)-二甲基胺基-環戊-1(R*)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，及

14-O-{[(3(S*)-二甲基胺基-環戊-1(S*)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林；

14-O-{[(3-二乙基胺基-環戊-1)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[(3(S*)-二乙基胺基-環戊-1(S*)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，及

14-O-{[(3(S*)-二乙基胺基-環戊-1(R*)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林；

14-O-[[[(3-二乙基胺基-環庚-1-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林，諸如

14-O-[[[(3(R/S)-二乙基胺基-環庚-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林；

14-O-{[(3-環丙基胺基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[(3(R/S)-環丙基胺基-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林；

14-O-{[(3-環丙基胺基-環己-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[(3(S)-環丙基胺基-環己-1(R)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，及

14-O-{[(3(R)-環丙基胺基-環己-1(R)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林；

14-O-[[[(3-(嗎啉-4-基)-環己-1-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林，諸如

14-O-(((3(R*)-(嗎啉-4-基)-環己-1(S*)-基)-硫基)-乙醯基)-姆替林，及

14-O-(((3(R*)-(嗎啉-4-基)-環己-1(R*)-基)-硫基)-乙醯基)-姆替林；

14-O-{[(3-(1H-咪唑-2-基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[(3(R/S)-(1H-咪唑-2-基胺基)-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林；及

14-O-{[(3-(1H-苯并咪唑-2-基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，諸如

14-O-{[(3(R/S)-(1H-苯并咪唑-2-基胺基)-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林；

例如以鹽之形式，諸如氫氯酸鹽。

一種由本發明提供之化合物在此亦命名為"(根據)本發明之化合物"。本發明之化合物包括如上所定義之姆替林-14-基乙酸酯，其包括一種式I、I_p或I_{pp}之化合物。本發明之化合物包括一種呈任意形式之化合物，例如呈游離態、鹽形式、溶劑合物形式及鹽與溶劑合物之形式。

在本發明之另一態樣中提供一種鹽及/或溶劑合物形式之本發明化合物。

該等鹽較佳包括醫藥學上可接受之鹽，但也包括醫藥學上不接受之鹽，例如用於製備/分離/純化之目的。

本發明化合物之鹽包括鹼鹽或酸加成鹽。醫藥學上可接受之鹼鹽包括諸如三甲基銨鹽之銨鹽、諸如鈉鹽及鉀鹽之

鹼金屬鹽、諸如鈣鹽及鎂鹽之鹼土金屬鹽及與有機鹼形成之鹽，其包括第一、第二及第三胺，如異丙基胺、二乙基胺、乙醇胺、三甲基胺、二環己基胺及N-甲基-D-葡萄糖胺。酸加成鹽包括與酸(例如氫反丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、乙烷-1,2-二磺酸、順丁烯二酸、萘-1,5-磺酸、氫氯酸、氘氯酸，較佳為氫氯酸)形成之本發明化合物之鹽。

可將游離態之本發明化合物轉化為呈相應鹽形式之化合物，反之亦然。可將呈游離態或鹽形式及溶劑合物形式之本發明化合物轉化為相應非溶劑合物形式游離態或鹽形式之化合物，反之亦然。

本發明之化合物可以異構體或其混合物之形式存在，例如光學異構體、非對映異構體、順/反構象異構體。本發明之化合物可含有例如不對稱碳原子並可因此以鏡像異構體或非對映異構體及其混合物之形式存在，例如外消旋體。任意不對稱碳原子上之取代基可處於(R)-、(S)-或(R,S)組態，較佳為(R)-或(S)-組態。

例如，在式I_{pp}化合物中，與側面硫原子連接之環烷基環之碳原子，及N(RR₁)基團所連接之環烷基環之碳原子，皆為不對稱碳原子。與該不對稱碳原子連接之取代基可因此以(R)及(S)組態(包括其混合物)存在。例如，若式I_{pp}之化合物中R₂不為氫，則R₂所連接之碳原子為不對稱碳原子且R₂可因此以(R)及(S)組態(包括其混合物)存在。

例如，若在式I化合物中，R₁為經取代烷基且該取代基

連接至該烷基側鏈上一碳原子，則該取代基所連接之碳原子為不對稱碳原子且該取代基可為(R)及(S)組態(包括其混合物)。與姆替林環之不對稱碳原子連接之取代基組態較佳與天然截短側耳素中相同。

例如可類似地根據例如一種習知方法適當地將異構混合物分離，以獲得純異構體。本發明包括一種呈任意異構形式及任意異構混合物之本發明化合物。本發明亦包括本發明化合物(其中可存在互變異構體)之互變異構體。

於此所描述之任何化合物，如本發明之化合物及其生產中之中間物，可類似地根據例如一種習知方法或例如於此指定而適當地製備。

在本發明之另一態樣中提供一種方法，用於製備以下化合物：14-O-(((單或二烷基胺基)-環烷基硫基-或-環烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林；14-O-(((環烷基-或雜環胺基)-環烷基硫基-或-環烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林；14-O-(((雜環-N-基-環烷基)-硫基-或-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林；14-O-((((單或二烷基胺基)-環烷基)-烷基硫基-或-烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林；14-O-((((環烷基-或雜環胺基)-環烷基)-烷基硫基-或-烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林；或14-O-(((雜環-N-基-環烷基)-烷基硫基-或-烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林，其分別包含：

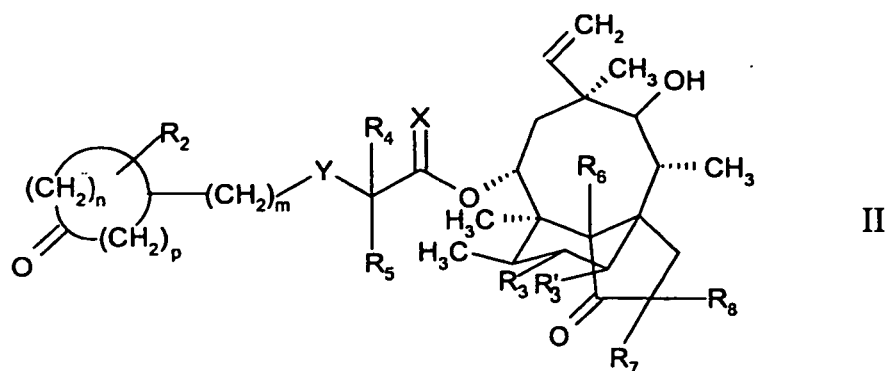
a. 將14-O-[(環烷酮-硫基-或環烷酮-氧)-乙醯基、-硫乙醯

基或-亞胺基-氧]-姆替林或14-O-[(環烷酮-烷基硫基-或環烷酮-烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林，在異丙醇鈦存在情況下，分別與胺(例如包括包含至少一個作為雜原子之氮原子的雜環胺)反應，

- b. 在諸如無水乙醇之無水有機溶劑中，用氰基硼氫化鈉處理該所得混合物，並添加水，及
- c. 從該反應混合物中分別分離14-O-[(單或二烷基胺基)-環烷基硫基-或-環烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林；14-O-[(環烷基-或雜環胺基)-環烷基硫基-或-環烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林；14-O-[(雜環-N-基-環烷基)-硫基-或-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林；14-O-[(單或二烷基胺基)-環烷基)-烷基硫基-或-烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林；14-O-[(環烷基-或雜環胺基)-環烷基)-烷基硫基-或-烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林或14-O-[(雜環-N-基-環烷基)-烷基硫基-或-烷基-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林。

在本發明之另一態樣中，提供一種用於製備式I化合物之方法，其包含以下步驟

- a. 將式II化合物



(其中 X、Y、 R_2 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、n 及 p 如上文中所定義)與式 -N(R)(R_1)-之胺在異丙醇鈦存在情況下反應(其中 R 及 R_1 如上文中所定義)，

- b. 在諸如無水乙醇之無水有機溶劑中，用氰基硼氫化鈉處理步驟 a 中所得混合物，並添加水，
- c. 及將式 I 化合物(其中 X、Y、R、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R'_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、n 及 p 如上文中所定義)從該反應混合物中分離。

例如可類似地根據一種習知方法而獲得 14-O-[(環烷酮-硫基-或環烷酮-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林(例如式 II 化合物)，例如在諸如三乙胺之胺存在情況下，將環烷酮與 14-O-[(硫基-或羥基)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林反應，且將 14-O-[(環烷酮-硫基-或環烷酮-氧)-乙醯基、-硫乙醯基或-亞胺基-氧]-姆替林(如式 II 化合物)從所得反應混合物中分離。

例如亦可根據例如類似於 WO 0204414 中所揭示之方法，獲得本發明之化合物或本發明之化合物製備中之中間物。

類似地根據一種習知方法，例如分別藉由用酸或鹼(如金屬鹼或有機鹼)處理，可將藉由本發明所提供方法而獲得之化合物轉化為相應鹽，以分別獲得酸加成鹽或鹼加成鹽，反之亦然。類似地根據一種習知方法，例如藉由用酸處理(若獲得鹼加成鹽)及用鹼處理(若獲得酸加成鹽)，可將藉由本發明所提供方法而獲得之鹽形式化合物轉化為相應游離鹼化合物。

本發明之該等化合物展示出醫藥學上之活性，且因此可用於醫藥上。

例如，本發明之該等化合物展示出抗菌性，例如對革蘭氏陽性菌之抗菌活性，如凝固酶陽性葡萄球菌(*coagulase positive Staphylococci*)，例如金黃素葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、凝固酶陰性葡萄球菌(*coagulase negative Staphylococci*)，例如表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、溶血葡萄球菌(*Staphylococcus haemolyticus*)及鏈球菌(*Streptococci*)，例如化膿性鏈球菌(*Streptococcus pyogenes*)、肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、腸球菌(*Enterococci*)，例如乳酸腸球菌(*Enterococcus faecium*)及單核球增多性李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)，及對革蘭氏陰性菌之抗菌活性，如莫拉克氏菌(*Moraxella*)，例如卡他莫拉菌(*Moraxella catarrhalis*)，及嗜血桿菌(*Haemophilus*)，例如流感嗜血桿菌(*Haemophilus influenzae*)，及退伍軍人桿菌(*Legionella*)，例如嗜肺性退伍軍人桿菌(*Legionella pneumophila*)，奈瑟氏菌(*Neisseriaceae*)，例如淋病奈瑟氏

菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)，以及對菌質 (*Mycoplasmas*)、披衣菌 (*Chlamydia*) 及偏性厭氧菌之抗菌活性，例如脆弱類桿菌 (*Bacteroides fragilis*)、難養芽胞梭菌 (*Clostridium difficile*)、梭桿菌 (*Fusobacterium spp.*) 及初油酸菌 (*Propionibacterium spp.*)。

根據 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, former NCCLS) Document M7-A7 第 26 卷，第 2 號："Methods for dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically-Approved Standard；第七版(2006)"，藉由瓊脂稀釋測試法或微量稀釋測試法，測定對於好氧菌之體外活性；並根據 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, former NCCLS), Document, M11-A6，第 24 卷，第 2 號："Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria-Approved Standard；第七版(2004)"，進行對於厭氧菌之測試，且藉由敗血症鼠類模型測試對於金黃素葡萄球菌之體內活性。

因此本發明之化合物適於治療及預防由微生物(如細菌)所介導之疾病。還可治療之疾病包括例如由螺旋桿菌(如幽門螺旋桿菌)介導之疾病及由結核分枝桿菌介導之疾病。還可治療之疾病一般而言包括發炎性疾病、其中微生物介導該炎症，例如包括痤瘡。

在本發明之另一態樣中提供一種本發明化合物，其用作一藥物，較佳用作諸如抗生素，例如抗厭氧菌之一抗菌劑。

在本發明之另一態樣中提供一種本發明化合物，其用於

治療瘰癧。

在本發明之又一態樣中提供一種本發明化合物，其用於製備用於治療由諸如細菌之微生物所介導之疾病的藥劑，例如

由選自例如葡萄球菌、鏈球菌、腸球菌之細菌所介導之疾病；

由選自例如莫拉克氏菌、嗜血桿菌、退伍軍人桿菌、奈瑟氏菌之細菌所介導之疾病；

由螺旋桿菌介導之疾病

由結核分枝桿菌介導之疾病，

例如由菌質、披衣菌及偏性厭氧菌介導之疾病，

並用於瘰癧之治療。

在本發明之又一態樣中提供一種治療由微生物介導疾病之方法，其包含對需要該治療之患者投與有效劑量之本發明化合物，例如以醫藥組合物之形式。

在本發明之又一態樣中提供一種治療瘰癧之方法，其包含對需要該治療之患者投與有效劑量之本發明化合物，例如以醫藥組合物之形式。

治療包括治療及預防。

對於抗菌劑及瘰癧治療，合適劑量當然將根據例如所使用本發明化合物之化學特性及藥物動力學資料、個別主體、投藥模式及所治療症狀之特性與嚴重程度而變化。然而，一般而言，為了得到對於大型哺乳動物(例如人類)之滿意結果，指示每日劑量在約0.5毫克至3克本發明化合物

之範圍內，便利地投藥，例如每日分為四次服用。

可藉由任意習知途徑投與本發明之化合物，例如經腸，例如包括鼻、口、直腸、口服；非經腸，例如包括靜脈內、肌肉內、皮下用藥；或局部地，例如包括上表皮、鼻內、氣管內用藥，例如以包衣錠劑及非包衣錠劑膠囊、可注射溶液或懸浮液之形式，例如安瓿、小瓶之形式，以乳霜、凝膠、糊狀物、吸入粉末、發泡體、酏劑、唇膏、滴劑、噴霧劑之形式，或以栓劑形式，例如在對於大環內酯之類似方法中，例如紅黴素，如克拉黴素或阿奇黴素。

本發明之化合物可以醫藥學上可接受鹽形式(例如酸加成鹽或金屬鹽)或游離態形式(視情況為溶劑合物形式)投藥。鹽形式之本發明化合物展示出與游離態(視情況為溶劑合物形式)化合物相同之活性順序。

本發明化合物可單獨或與一種或多種其他醫藥活性劑組合，用於根據本發明之醫藥上治療。該等其他醫藥活性劑包括例如其他抗菌劑及抗炎症劑，且若本發明之化合物用於治療痤瘡，則其他醫藥試劑包括其他對於痤瘡具有活性之試劑。

組合包括固定組合，其中兩種或兩種以上醫藥活性劑在同一調配物中；且包括套組，其中不同調配物中兩種或兩種以上醫藥活性劑在同一封包中銷售，例如連同關於共同投藥之說明書；且包括自由組合，其中醫藥活性劑獨立封裝，但提供關於同時或連續投藥之說明書。

在本發明之另一態樣中，提供一種醫藥組合物，其包含

游離態或醫藥學上可接受鹽及/或溶劑合物形式之本發明化合物，其與至少一種醫藥賦形劑有關，例如載體或稀釋劑，例如包括填料、黏合劑、粉碎器、流動調整器、潤滑劑、糖及甜味劑、芳香劑、防腐劑、穩定劑、濕潤劑及/或乳化劑、增溶劑、用於調節滲透壓之鹽及/或緩衝劑。

在本發明之另一態樣中，提供一種根據本發明之醫藥組合物，其進一步包含另一種醫藥活性劑。

可類似地根據例如一種習知方法，例如藉由混合、顆粒化、塗敷、溶解或冷凍乾燥方法，製造該等醫藥組合物。單位劑型可含有例如約0.5毫克至約1000毫克，如1毫克至100毫克。

本發明之化合物另外適於用作獸醫學試劑，例如獸醫學活性化合物，用於預防及治療動物(如家禽、豬及牛等)中微生物(如細菌)之疾病，及用於人工授精及卵浸泡技術之稀釋流體。

在本發明之另一態樣中提供一種用於獸醫學藥劑之本發明化合物。

在本發明之另一態樣中提供一種本發明化合物，其用於製備一種用作獸醫學試劑之獸醫學組合物。

在本發明之另一態樣中提供一種預防及治療微生物(如細菌)疾病之獸醫學方法，其包含對需要該治療之主體投與有效劑量之本發明化合物，例如以獸醫學組合物之形式。

對於本發明之活性化合物作為獸醫學試劑之用途，其劑

量當然將根據動物之大小及年齡及所需效果而變化，例如對於預防性治療，應在較長時段內(如1至3週)投與相對較低之劑量。飲用水中之較佳劑量為0.0125至0.05容重，尤其為0.0125至0.025；而在食物中為20至400克/公噸，較佳為20至200克/公噸。較佳將作為獸醫學試劑之本發明活性化合物經飲用水投與母雞，經飼料投與豬及經口腔或非經腸投與牛，例如以口服製劑或非經腸製劑之形式。

【實施方式】

在以下實例中，所有溫度均為攝氏度(°C)且未校正。

實例1

氫氯酸鹽形式之14-O-[(3(R*)-二乙基胺基-環己-1(S*)-基)-硫基乙醯基]-姆替林及氫氯酸鹽形式之14-O-[(3(R*)-二乙基胺基-環己基-1(R*)-基)-硫基乙醯基]-姆替林

A. 14-O-硫基乙醯基-姆替林

將15.2克硫脲與106.4克截短側耳素-22-O-甲苯磺酸鹽之混合物在250毫升丙酮中於回流溫度下加熱1.5小時，將從該混合物中獲得之溶劑蒸發，並將100毫升己烷添加至蒸發殘餘物中。形成一沉澱並將其分離。將25毫升H₂O及100毫升CCl₄中之4.7克Na₂S₂O₅溶液添加至20乙醇及35毫升H₂O之混合物中(加熱至90°C)之12.2克該經分離沉澱之溶液。將所得混合物在回流溫度下加熱2小時。將該有機相分離、乾燥，並將溶劑蒸發至乾燥。獲得14-O-硫基乙醯基-姆替林，其無需進一步純化即可用於進一步反應步驟。

¹H-NMR(CDCl₃)：ABX-系統($\nu_A=3.15$, $\nu_B=3.22$, $\nu_X=1.92$,

2H, H_{22} , $J=15.8\text{Hz}$, $J=8.2\text{Hz}$)。MS $m/e:417(M^+ + Na)$ 。

B. 14-O-[(環己酮-3(R/S)-基)-硫基乙醯基]-姆替林

將吡啶中 1.92 克環己酮、7.88 克 14-O-硫基乙醯基姆替林及 0.5 毫升三乙基胺在 25°C 下攪拌 15 小時。將乙酸乙酯添加至所得混合物，並用 1 N HCl 萃取所得混合物及用鹽水反覆洗滌。將溶劑從有機相中蒸發(至乾燥)。獲得 14-O-[(環己酮-3(R/S)-基)-硫基乙醯基]-姆替林，其無需進一步純化即可用於進一步反應步驟。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.22 (m, 1H, SCH), AB-系統: ($\nu_A=3.29$, $\nu_B=3.37$, 2H, H_{22} , $J=14.8\text{Hz}$)。MS $m/e:513(M^+ + Na)$ 。

B1. 14-O-[(環庚酮-3(R/S)-基)-硫基乙醯基]-姆替林

係類似於實例 1、步驟 B 中方法而製備，但使用合適之起始物質。 $^1\text{H-NMR}(d_6\text{-DMSO})$: AB-系統: ($\nu_A=3.32$, $\nu_B=3.22$, 2H, H_{22} , $J=14.8\text{Hz}$), 3.15(m, 1H, SCH), AB-系統: ($\nu_A=2.75$, $\nu_B=2.62$, 2H, COCH_2CHS , $J=14\text{Hz}$)。14-O-[(環庚酮-3(R/S)-基)-硫基乙醯基]-姆替林並不在實例 1 中使用，而在其他實例中作為一種起始物質使用。

B2. 14-O-[(環戊酮-3(R/S)-基)-硫基乙醯基]-姆替林

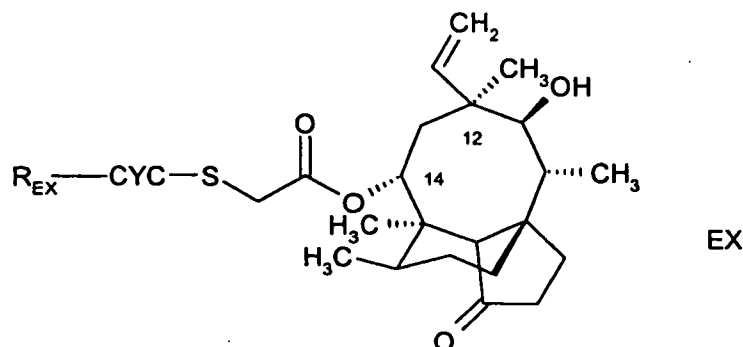
係類似於實例 1、步驟 B 中方法而製備，但使用合適之起始物質。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.6 (m, 1H, SCH), AB-系統: ($\nu_A=3.25$, $\nu_B=3.17$, 2H, H_{22} , $J=14.8\text{Hz}$), AB-系統: ($\nu_A=2.55$, $\nu_B=2.2$, 2xm, 2H, CHCH_2CO)。

14-O-[(環戊酮-3(R/S)-基)-硫基乙醯基]-姆替林並不在實例 1 中使用，而在其他實例中作為一種起始物質使用。

C. 氫氯酸鹽形式之14-O-[(3(R*)-二乙基胺基-環己-1(S*)-基)-硫基乙醯基]-姆替林及氫氯酸鹽形式之14-O-[(3(R*)-二乙基胺基-環己基-1(R*)-基)-硫基乙醯基]-姆替林

將5.39克14-O-[(環己酮-3(R/S)-基)-硫基乙醯基]-姆替林、803毫克二乙胺及3.9克異丙醇鈦(IV)在25℃下攪拌1至8小時，隨後添加456毫克氰基硼氫化鈉及10毫升無水乙醇。將該反應混合物保持在25℃下持續3小時。添加10毫升水並用乙酸乙酯萃取所得混合物。將該有機相乾燥，並將溶劑蒸發至乾燥。該蒸發殘餘物經由矽膠(EE/MeOH 1:1)上之層析生成1.58克14-O-[(3(R*)-二乙基胺基-環己基-1(S*)-基)-硫基乙醯基]-姆替林及2.81克14-O-[(3(R*)-二乙基胺基-環己基-1(R*)-基)-硫基乙醯基]-姆替林。藉由在醚中用0.1 N HCl處理該等游離胺而獲得14-O-[(3(R*)-二乙基胺基-環己基-1(S*)-基)-硫基乙醯基]-姆替林及14-O-[(3(R*)-二乙基胺基-環己基-1(R*)-基)-硫基乙醯基]-姆替林之鹽酸鹽。

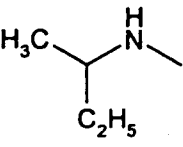
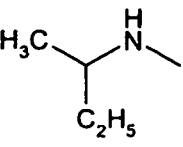
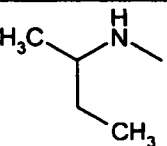
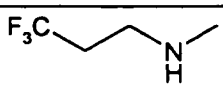
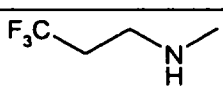
類似於實例1中所示方法，但使用合適之起始物質，一種式EX之化合物

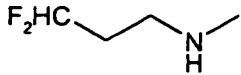
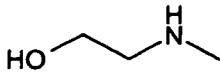
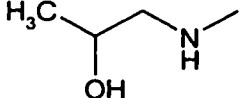
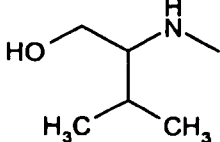
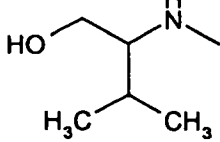
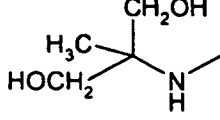


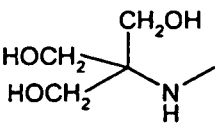
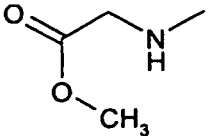
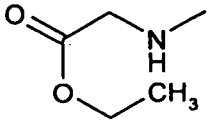
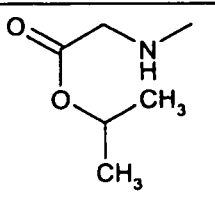
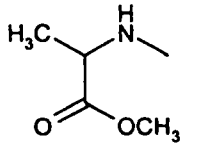
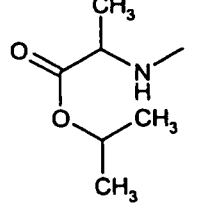
其中獲得如以下表1中所定義之CYC及R_{EX}。

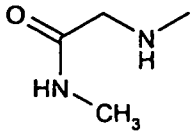
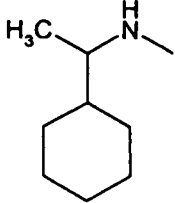
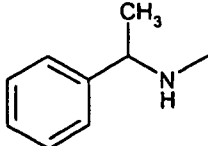
表 1

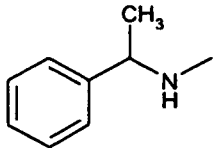
EX	R _{EX}	CYC	資料
1a 1b		C6	14-O-[(3(R*)-二乙基胺基-環己-1(S*)-基)-硫基乙醯基]-姆替林：10.05 (b, 1H, NH ⁺), 6.15 (dd, 1H, H ₁₉ , J=17.6Hz, J=11.2Hz), 5.6 (d, 1H, H ₁₄ , J=8.2Hz), 5.05 (m, 2H, H ₂₀), AB-系統：v _A =3.44, v _B =3.33 (2H, SCH ₂ , J=14.9Hz), 3.05, 3.2(2xb, 5H, NCH ₂ , NCH), 2.8 (b, 1H, SCH), 2.4 (b, 1H, H ₄), 1.34 (s, 3H, (CH ₃) ₁₅), 1.25 (t, 6H, NCH ₂ CH ₃ , J= 8.2Hz), 1.05 (s, 1H, (CH ₃) ₁₈), 0.81 (d, 3H, (CH ₃) ₁₇ , J=6.9Hz), 0.63 (m, 3H, (CH ₃) ₁₆)。MS m/e: 548(MH ⁺)。14-O-[(3(R*)-二乙基胺基-環己-1(R*)-基)-硫基乙醯基]-姆替林：9.5(b, 1H, NH ⁺), 3.35 (m, 2H, H ₂₂), 3.05, 3.18(2xb, 5H, NCH ₂ , NCH), 1.25 (t, 6H, NCH ₂ CH ₃ , J= 8.2Hz), MS m/e: 548(MH ⁺)
2		C5	14-O-[(3(R/S)-甲基胺基-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林：8.8 (b, 2H, NH ₂ ⁺), 3.55(m, 1H, NCH), 3.15 (m, 1H, SCH), MS m/e: 492 (M ⁺)
3		C5	14-O-[(3(R/S)-乙基胺基-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林：8.8 (b, 2H, NH ₂ ⁺), 3.55, 3.35(2xm, 1H, NCH), 3.15 (m, 1H, SCH), 2.88 (q, 2H, NCH ₂ CH ₃ , J=7.2Hz), 1.18(t, 3H, CH ₂ CH ₃ , J=7.2Hz), MS m/e: 506 (MH ⁺)
4			14-O-[(3(R/S)-乙基胺基-1-甲基-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林：8.8 (b, 2H, (NH ₂) ⁺), 3.6(m, 1H, NCH), 2.9(m, 2H, NCH ₂), 3.35(m, 2H, H ₂₂), 1.3 (s, 3H, SCCH ₃), MS m/e: 520(MH ⁺)
5			14-O-[(3(R/S)-乙基胺基-2-甲基-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林：8.3-8.9 (b, 2H, (NH ₂) ⁺), 2.7, 2.85, 3.1(3xm, 4H, SCH, NCH, NCH ₂), 3.35(m, 2H, H ₂₂), 1.2(m, 6H, NCH ₂ CH ₃ , CCH ₃), MS m/e: 520(MH ⁺)
6a 6b 6c		C6	14-O-[(3-乙基胺基-環己基)-硫基]-乙醯基]-姆替林：8.6(b, 2H, NH ₂ ⁺), 3.3(m, 4H, NCH ₂ CH ₃ , H ₂₂), 2.95(m, 2H, NCH, SCH), 1.18 (t, 3H, CH ₃ CH ₂), MS m/e: 520(MH ⁺) 14-O-[(3(S)-乙基胺基-環己-1(R)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林+1S3R-非對映異構體：8.65(b, 2H, NH ₂ ⁺), 3.35(m, 2H, H ₂₂), 2.95, 2.75(2xm, 3H, NCH ₂ CH ₃ , NCH, SCH), 1.18 (t, 3H, NCH ₂ CH ₃), MS m/e: 520(MH ⁺) 14-O-[(3(R)-乙基胺基-環己-1(R)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林+1S3S-非對映異構體：

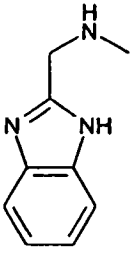
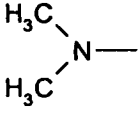
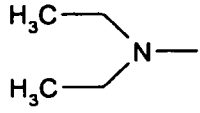
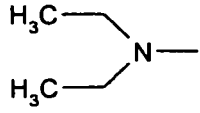
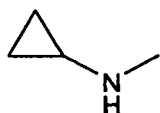
EX	R _{EX}	CYC	資料
			8.6(b, 2H, NH ₂ ⁺), 3.40 - 3.15 (m, 4H, H ₂₂ , NCH, SCH), 2.93 (q, 2H, NCH ₂ CH ₃), 1.17 (t, 3H, NCH ₂ CH ₃), MS m/e: 520(MH ⁺)
7a 7b		C5	14-O-[[3(R/S)-((S)-第二丁基氨基)-環戊-1(R/S)-基硫基]-乙醯基]-姆替林: 8.75, 8.6(2xb, 2H, NH ₂ ⁺), 3.15, 3.6(2xb, 2H, NCH, NCHCH ₃), 3.05 (b, 1H, SCH), 1.18(d, 3H, CH ₃ CH, 4.4Hz), 0.88 (t, 3H, CH ₃ CH ₂), MS m/e: 534(MH ⁺) 14-O-[[3-(R/S)-((R)-第二丁基氨基)-環戊-1(R/S)-基硫基]-乙醯基]-姆替林: 8.85, 8.65(2xb, 2H, NH ₂ ⁺), 3.15, 3.6, 3.7(3xb, 2H, NCH, NCHCH ₃), 3.3(m, 2H, H ₂₂), 3.02(b, 1H, SCH), 1.18(m, 3H, CH ₃ CH) 0.88 (t, 3H, CH ₃ CH ₂), MS m/e: 534(MH ⁺)
8a 8b 8c 8d		C6	14-O-[(3-(S*)-(第二-(R)-丁基氨基)-環己-1-(R*)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林: 3.3(b, 2H, NH ₂ ⁺), 3.3(m, 2H, H ₂₂) 3.1, 3.2(2xb, 2H, 2xNCH), 2.75 (b, 1H, SCH), 1.18(d, 3H, CH ₃ CH, 4.4Hz), 0.9 (t, 3H, CH ₃ CH ₂ , J=8.4Hz) 14-O-[(3-(S*)-(第二-(R)-丁基氨基)-環己-1-(S*)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林: 8.55(b, 2H, NH ₂ ⁺), 3.4(m, 2H, H ₂₂) 3.15 (b, 1H, SCH), 1.18(d, 3H, CH ₃ CH, 4.4Hz), 0.9 (t, 3H, CH ₃ CH ₂ , J=8.4Hz) 14-O-[(3-(S*)-(第二-(S)-丁基氨基)-環己-1-(S*)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林: 8.45, (b, 2H, NH ₂ ⁺), 3.4(m, 2H, H ₂₂) 3.05 (b, 1H, SCH), 3.2 (b, 1H, NCH), 1.18(d, 3H, CH ₃ CH, 4.4Hz), 0.9 (t, 3H, CH ₃ CH ₂ , J=8.4Hz) 14-O-[(3-(S*)-(第二-(S)-丁基氨基)-環己-1-(R*)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林: 8.45, 8.55 (2xb, 2H, NH ₂ ⁺), AB-系統(v _A =3.35, v _B =3.42, H ₂₂ , J=14.5Hz), 3.15 (b, 1H, SCH), 1.18(d, 3H, CH ₃ CH, 4.4Hz), 0.9 (t, 3H, CH ₃ CH ₂ , J=8.4Hz)
9		C7	14-O-[1-((R/S)-(第二-(R)-丁基氨基)-環庚-3(R/S)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林: 8.65, 8.55 (2xb, 2H, NH ₂ ⁺), 3.4-3.45(m, 3H, H ₁₁ , H ₂₂), 2.9(b, 1H, SCH), 3.1-3.3(m, 3H, NCH, NCHCH ₃), 1.18(d, 3H, CH ₃ CH, 4.4Hz), 0.9(m, 3H, CH ₃ CH ₂)
10		C5	14-O-[[3(R/S)-(2,2,2-三氟-乙基氨基)-環戊-1(R/S)-基硫基]-乙醯基]-姆替林: 9.9(b, 2H, (NH ₂) ⁺), 3.55, 3.7, 4.0(3xb, 3H, NCH ₂ , NCH), 3.3(m, 2H, H ₂₂), 3.1 (m, 1H, SCH)
11		C6	14-O-[[3(R/S)-(2,2,2-三氟-乙基氨基)-環己-1(R/S)-基硫基]-乙醯基]-姆替林:

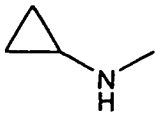
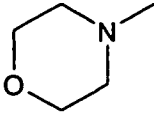
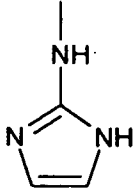
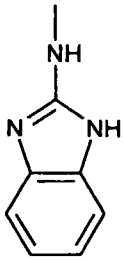
EX	R _{EX}	CYC	資料
			3.1-3.3 (m, 5H, H ₂₂ , NCH ₂ CF ₃), 2.35, 2.65, 2.78 (3xm, 2H, NCH, SCH), MS m/e: 574(MH ⁺), 596(MNa ⁺)
12		C6	14-O-[[3(R/S)-(2,2-二氟-乙基胺基)-環己-1(R/S)-基硫基]-乙醯基]-姆替林： 5.7 - 6.05 (m, 1H, NCH ₂ CHF ₂), 3.1 - 3.3 (m, 2H, H ₂₂), 2.85 (m, 2H, NCH ₂ CHF ₂), 2.35, 2.65, 2.74 (3xm, 2H, NCH, SCH), MS m/e: 556(MH ⁺), 578(MNa ⁺)
13		C5	14-O-[[3(R/S)-(2-羥基-乙基胺基)-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林： 8.2-8.7 (b, 2H, (NH ₂) ⁺), 5.15(b, 1H, CH ₂ OH), 3.6(m, 2H, CH ₂ OH), 3.3(m, 2H, H ₂₂), 3.1 (m, 1H, SCH), 2.9(m, 2H, NCH ₂ CH ₂ OH), MS m/e: 522(MH ⁺)
14a 14b		C5	14-O-[[3(R/S)-(2-(S)-羥基-丙基胺基)-環戊-1(R/S)-基硫基]-乙醯基]-姆替林：8.5 - 8.9 (2xb, 2H, (NH ₂) ⁺), 5.3(d, 1H, OH, J=4.4Hz), 3.3(m, 2H, H ₂₂), 3.9(m, 1H, CHOH), AB-系統(v _A =2.9, v _B =2.7, 2H, NCH ₂ CH), 3.1 (m, 1H, SCH), 2.4(m, 1H, NCH), 1.1(d, 3H, CHCH ₃) 14-O-[[3(R/S)-(2-(R)-羥基-丙基胺基)-環戊-1(R/S)-基硫基]-乙醯基]-姆替林：8.6-8.75(2xb, 2H, (NH ₂) ⁺), 3.3(m, 2H, H ₂₂), 3.9(m, 1H, CHOH), AB-系統(v _A =2.9, v _B =2.7, 2H, NCH ₂ CH), 3.1 (m, 1H, SCH), 2.4(m, 1H, NCH), 1.1 (d, 3H, CHCH ₃)
15		C5	14-O-[[3(R/S)-(1(S)-異丙基-2-羥基-乙基胺基)-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林：8.35, 8.75 (2xb, 2H, (NH ₂) ⁺), 5.3 (b, 1H, OH), 3.55-3.7(b, 2H, OCH ₂), 2.9, 3.0, 3.3(3xb, 2xNCH, SCH), 3.25 (m, 2H, H ₂₂), 1.0(m, 6H, CH(CH ₃) ₂), MS m/e: 550(MH ⁺)。
16		C6	14-O-[[3-(R/S)-(1(S)-異丙基-2-羥基-乙基胺基)-環己-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林：8.05, 8.35 (2xb, 2H, NH ₂ ⁺), 5.3(b, 1H, OH), 3.65 (b, 2H, CH ₂ OH), AB-系統(v _A =3.35, v _B =3.42, H ₂₂ , J=14.5Hz), 3.18(b, 2H, NCHCH ₂ , NCH), 2.7 (b, 1H, SCH), 1.18(d, 3H, CH ₃ CH, 4.4Hz), 0.9, 1.0(2xd, 6H, (CH ₃) ₂ CH, J=6.7Hz).
17		C5	14-O-[[3(R/S)-(2-羥基-1-羥基甲基-1-甲基-乙基胺基)-環戊-1(R/S)-基硫基]-乙醯基]-姆替林：4.25(b, 2H, OH), 3.25(m, 1H, NCH), 3.3(m, 2H, H ₂₂), 3.12(s, 4H, CH ₂ OH), 3.05(b, 1H, SCH), 0.85(s, 3H, CCH ₃)

EX	R _{EX}	CYC	資料
18		C5	14-O-[[3(R/S)-(2-羥基-1,1-雙-羥基甲基-乙基胺基)-環戊-1(R/S)-基-硫基]-乙醯基]-姆替林：8.2 (b, 2H, (NH ₂) ⁺), 3.6(s, 6H, CH ₂ OH), 3.3(m, 2H, H ₂₂), 3.1 (m, 1H, SCH), MS m/e: 582(MH ⁺)
19		C5	14-O-[[3(R/S)-(甲氧羰基甲基-胺基)-環戊-1(R/S)-基-硫基]-乙醯基]-姆替林：9.38 (b, 1H, (NH ₂) ⁺), 3.98(bs, 2H, COCH ₂ N), 3.72(s, 3H, OCH ₃), 3.25(m, 2H, H ₂₂) 3.12, 3.44, 3.62 (3xm, 2H, NCH, SCH), MS m/e: 550(MH ⁺)
20		C5	14-O-[[3(R/S)-(乙氧羰基甲基-胺基)-環戊-1(R/S)-基-硫基]-乙醯基]-姆替林： 9.35 (b, 1H, (NH ₂) ⁺), 4.2 (q, 2H, OCH ₂ CH ₃ , J=6.8Hz), 3.95(s, 2H, COCH ₂ N), 3.98(b, 1H, NHCH ₂), 3.25(m, 2H, H ₂₂) 3.12, 3.44, 3.62 (3xm, 2H, NCH, SCH), 1.25(t, 3H, OCH ₂ CH ₃), J=6.8Hz), MS m/e: 564(MH ⁺)
21		C5	14-O-[[3(R/S)-(異丙氧羰基-甲基-胺基)-環戊-1(R/S)-基-硫基]-乙醯基]-姆替林：9.35 (2xb, 2H, (NH ₂) ⁺), 3.98(b, 1H, NHCH ₂), 3.25(m, 2H, H ₂₂ , J=14.5Hz), 3.15, 3.45, 3.6 (3xm, 2H, NCH, SCH), 1.25(d, 6H, OCH(CH ₃) ₂ , J=6.5Hz), MS m/e: 578(MH ⁺)
22		C5	14-O-[[3(S*)-(甲氧丙醯基-2(S)-胺基)-環戊-1(R*)-基-硫基]-乙醯基]-姆替林： 9.3, 9.55 (2xb, 2H, NH ₂ ⁺), 4.1 (m, 1H, NCHCH ₃), 3.55 (m, 1H, NCH), 3.75 (s, 3H, OCH ₃), 3.12(m, 1H, SCH), MS m/e: 564 (M ⁺).
23a 23b 23c		C5	14-O-[[3(R*)-(異丙氧丙醯基-2(S)-胺基)-環戊-1(R*)-基-硫基]-乙醯基]-姆替林+IS*3S*非對映異構體：9.25, 9.6 (2xb, 2H, (NH ₂) ⁺), 5.05(m, 3H, COOCH, H ₂₀), 4.05(b, 1H, COCHN), 3.65(m, 1H, NCH), 3.3(m, 2H, H ₂₂), 1.25(m, 6H, OCH(CH ₃) ₂), 1.45(d, 3H, NCHCH ₃), MS m/e: 592(MH ⁺) 14-O-[[3(R*)-(異丙氧丙醯基-2(R)-胺基)-環戊-1(R*)-基-硫基]-乙醯基]-姆替林+IS*3S*非對映異構體：9.25, 9.55 (2xb, 2H, (NH ₂) ⁺), 5.05(m, 3H, COOCH, H ₂₀), 4.05(b, 1H, COCHN), 3.65 (m, 1H, NCH), 3.3(m, 2H, H ₂₂), 1.25(m, 6H, OCH(CH ₃) ₂), 1.45(d, 3H, NCHCH ₃), MS m/e: 592(MH ⁺) 14-O-[[3(S*)-(異丙氧丙醯基-2(R)-胺基)-環戊-1(R*)-基-硫基]-乙醯基]-姆替林+IS*3R*非對映異構體：9.3, 9.6

EX	R _{EX}	CYC	資料
23d			(2xb, 2H, (NH₂)⁺), 5.05(m, 3H, COOCH, H₂₀), 4.0 (b, 1H, COCHN), 3.3(m, 2H, H₂₂), 3.15(b, 1H, SCH), 1.25(m, 6H, OCH(CH₃)₂), 1.45(d, 3H, NCHCH₃), MS m/e: 592(MH⁺) 14-O-[[3(S*)-(異丙氧丙醯基-2(S)-胺基)-環戊-1(R*)-基-硫基]-乙醯基]-姆替林+IS*3R*非對映異構體: 9.3, 9.6 (2xb, 2H, (NH₂)⁺), 4.95(m, 3H, COOCH, H₂₀), 4.0 (b, 1H, COCHN), 3.3(m, 2H, H₂₂), 3.15(b, 1H, SCH), 1.25(m, 6H, OCH(CH₃)₂), 1.45(d, 3H, NCHCH₃), MS m/e: 592(MH⁺)
24		C5	14-O-[[3(R/S)-甲基胺甲醯基甲基-胺基-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林: 9.1, 8.4 (2xb, 3H, NH, (NH₂)⁺), 3.6(bs, 2H, COCH₂N), 3.1 (b, 1H, SCH), 2.62(d, 3H, NCH₃, J=4.6Hz), MS m/e: 549(MH⁺)
25a 25b 25c 25d		C6	14-O-[[3-((1(R)-環己基乙基)-(S)-胺基)-環己-1(R)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林+RS-非對映異構體: 8.05, 8.45 (2xb, 2H, NH₂⁺), AB-系統($v_A=3.35$, $v_B=3.42$, H₂₂, J=14.5Hz), 3.05, 3.2 (2xb, 2H, NCHCH₃, NCH), 2.75 (b, 1H, SCH), 1.18(d, 3H, CH₃CH, 4.4Hz) 14-O-[[3-((1(R)-環己基-乙基)-(S)-胺基)-環己-1-(S)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林+SS-非對映異構體: 8.05, 8.45 (2xb, 2H, NH₂⁺), AB-系統($v_A=3.35$, $v_B=3.42$, H₂₂, J=14.5Hz), 3.18 (b, 1H, SCH), 1.18(d, 3H, CH₃CH, 4.4Hz) 14-O-[[3-((1(R)-環己基-乙基)-(S*)-胺基)-環己-1-(R*)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林: 8.15, 8.55 (2xb, 2H, NH₂⁺), AB-系統($v_A=3.35$, $v_B=3.42$, H₂₂, J=14.5Hz), 3.18, 3.05(b, 2H, NCHCH₂, NCH), 2.75 (b, 1H, SCH), 1.12(d, 3H, CH₃CH, 4.4Hz) 14-O-[[3-((1(R)-環己-乙基)-(S*)-胺基)-環己基-1-(S*)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林: 8.35, 8.65 (2xb, 2H, NH₂⁺), AB-系統($v_A=3.38$, $v_B=3.28$, H₂₂, J=14.5Hz), 3.25(b, 1H, NCHCH₂), 3.15 (b, 1H, SCH), 1.2(d, 3H, CH₃CH, 4.4Hz)
26a		C5	14-O-[[3-((S)-苯乙基)-(R*)-胺基)-環戊-1-(S*)-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林: 9.25, 9.35, 9.55 (3xb, 2H, (NH₂)⁺), 7.4, 7.6(2xm, 5H, arom.H), AB-系統($v_A=3.22$, $v_B=3.32$, H₂₂, J=15Hz), 3.05, 3.15(2xb, 2H, SCH, NCH), 1.52 (d, 3H, C₆H₅CHCH₃N, J=6.5Hz), MS m/e: 582(MH⁺)

EX	R _{EX}	CYC	資料
26b			14-O-[[3-((S)-苯乙基)-(S*)-胺基)-環戊-1-(S*)-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林：
26c			9.25, 9.9.7 (2xb, 2H, (NH ₂) ⁺), 7.4, 7.6 (2xm, 5H, arom.H), 3.22(m, 2H, H ₂₂), 4.3 (b, 1H, C ₆ H ₅ CHN),
26d			1.52(d, 3H, C ₆ H ₅ CHCH ₃ N, J=6.5Hz), MS m/e: 582(MH ⁺) 14-O-[[3-((R)-苯乙基)-(R*)-胺基)-環戊-1-(S*)-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林：9.25, 9.35, 9.55 (3xb, 2H, (NH ₂) ⁺), 7.4, 7.6(2xm, 5H, arom.H), 3.22 (m, 2H, H ₂₂), 4.3 (b, 1H, C ₆ H ₅ CHN), 3.05, 3.2(2xb, 2H, SCH, NCH), 1.52(d, 3H, C ₆ H ₅ CHCH ₃ N, J=6.5Hz), MS m/e: 582(MH ⁺) 14-O-[[3-((R)-苯乙基)-(S*)-胺基)-環戊-1-(S*)-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林：9.3, 9.75 (2xb, 2H, (NH ₂) ⁺), 7.4, 7.6 (2xm, 5H, arom.H), AB-系統 (v _A = 3.18, v _B = 3.30, H ₂₂ , J=14.5Hz), 4.3 (b, 1H, C ₆ H ₅ CHN), 1.58(d, 3H, C ₆ H ₅ CHCH ₃ N, J=6.5Hz), MS m/e: 582(MH ⁺)。
27a		C6	14-O-[(3-(R*)-((S)-苯乙基)胺基)-環己-1-(R*)-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林：
27b			8.95, 9.3(2xb, 2H, (NH ₂) ⁺), 7.4, 7.6 (2xm, 5H, arom. H), 3.15(s, 2H, H ₂₂), 4.5(b, 1H, C ₆ H ₅ CHN), 3.35(m, 1H, NCH), 2.9(b, 1H, SCH), 1.55(d, 3HC ₆ H ₅ CHCH ₃ N, J=6.5Hz)
27c			14-O-[(3-(S*)-((S)-苯乙基)胺基)-環己-1-(R*)-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林：8.8, 9.0 (2xb, 2H, (NH ₂) ⁺), 7.4, 7.6(2xm, 5H, arom.H), AB-系統 (v _A = 3.35, v _B = 3.4, 2H, H ₂₂ , J= 14Hz), 4.45(b, 1H, C ₆ H ₅ CHN), 3.18(b, 2H, SCH, NCH), 1.55(d, 3H, C ₆ H ₅ CHCH ₃ N, J=6.5Hz)
27d			14-O-[(3-(S*)-((R)-苯乙基)胺基)-環己-1-(R*)-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林：9.0, 9.5 (2xb, 2H, (NH ₂) ⁺), 7.4, 7.6(2xm, 5H, arom.H), 3.29 (s, 2H, H ₂₂), 4.45(b, 1H, C ₆ H ₅ CHN), 2.65(b, 2H, SCH, NCH), 1.55(d, 3H, C ₆ H ₅ CHCH ₃ N, J=6.5Hz)
27e			14-O-[(3-(R*)-((R)-苯乙基)胺基)-環己-1-(R*)-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林：8.95, 9.45 (2xb, 2H, (NH ₂) ⁺), 7.4, 7.6 (2xm, 5H, arom. H), 3.29 (s, 2H, H ₂₂), 4.55 (b, 1H, C ₆ H ₅ CHN), 2.9 (b, 1H, SCH), 1.55 (d, 3H, C ₆ H ₅ CHCH ₃ N, J=6.5Hz) 14-O-[(3-(R*)-((R)-苯乙基)-胺基)-環己-1-(S*)-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林：9.15, 9.45 (2xb, 2H, (NH ₂) ⁺), 7.4, 7.6 (2xm, 5H, arom.H), AB-系統 (v _A = 3.38, v _B = 3.42, H ₂₂ , J=14Hz), 4.55(b, 1H, C ₆ H ₅ CHN), 2.6 (b, 2H, NCH, SCH), 1.55(d, 3HC ₆ H ₅ CHCH ₃ N, J=6.5Hz)

EX	R _{EX}	CYC	資料
27f			14-O-[(3-(S*)-(R)-苄乙基)-胺基]-環己-1-(S*)-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林： 9.0, 9.35 (2xb, 2H, (NH₂)⁺), 7.4, 7.6 (2xm, 5H, arom.H), AB-系統($\nu_A = 3.12$, $\nu_B = 3.25$, H_{22}, $J = 15\text{Hz}$), 4.5 (b, 1H, C₆H₅CHN), 2.9 (b, 1H, SCH), 1.55 (d, 3HC₆H₅CHCH₃N, $J = 6.5\text{Hz}$)
28	 e	C5	14-O-{[(3(R/S)-(1H-苯并咪唑-2-基甲基胺基)-環戊-1(R/S)-基硫基]-乙醯基}-姆替林： 9.9 (b, 2H, (NH₂)⁺), 7.65, 7.3 (2xm, 4H, arom.H), 3.7, 3.85 (2xm, 1H, NCH), 3.45 (d, 2H, NCH₂, $J = 5.9\text{Hz}$), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 3.45, 3.15 (2xm, 1H, SCH), MS m/e: 608 (MH⁺)
29a 29b	 e	C5	14-O-{[(3(S*)-二甲基胺基)-環戊-1(R*)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林+1(S*)3(R*)非對映異構體： 10.02 (b, 1H, NH⁺), 3.48 (m, 1H, NCH), 3.2 (m, 1H, SCH), 2.7 (s, 6H, N(CH₃)₂), MS m/e: 506 (M⁺) 14-O-{[(3(S*)-二甲基胺基)-環戊-1(S*)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林+1(R*)3(R*)非對映異構體： 10.2 (b, 1H, NH⁺), 3.65 (m, 1H, NCH), 3.25 (m, 1H, SCH), 2.7 (s, 6H, N(CH₃)₂), MS m/e: 506 (M⁺)
30a 30b	 e	C5	14-O-{[(3(S*)-二甲基胺基)-環戊-1(R*)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林+1(S*)3(R*)非對映異構體： 10.0 (b, 1H, NH⁺), 3.6 (b, 1H, NCH), 3.02-3.15 (2xb, 4H, NCH₂CH₃), 1.15 (bt, 3H, CH₃CH₂). MS m/e: 534 (M⁺) 14-O-{[(3(S*)-二乙基胺基)-環戊-1(S*)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林+1(R*)3(R*)非對映異構體： 10.3 (b, 1H, NH⁺), 3.71 (m, 1H, NCH), AB-系統($\nu_A = 3.28$, $\nu_B = 3.35$, H_{22}, $J = 14.5\text{Hz}$), 3.05-3.15 (2xb, 4H, NCH₂CH₃), 1.15 (t, 3H, CH₃CH₂, $J = 4.4\text{Hz}$). MS m/e: 534 (M⁺)
31	 e	C7	14-O-[(3-(R/S)-二乙基胺基)-環庚-1(R/S)-基)-硫基乙醯基]-姆替林： 10.05 (b, 1H, N(C₂H₅)₂H⁺), 3.3-3.5 (m, 3H, H₁₁, H₂₂), 3.05, 3.12, 3.2 (3xb, 5H, NCH₂CH₃, NCH), 1.95 (b, 1H, SCH), 1.24, 1.28 (2xt, 6H, NCH₂CH₃, $J = 8.2\text{Hz}$)
32	 e	C5	14-O-{[(3-(R/S)-環丙基胺基)-環戊-1(R/S)-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林： 9.1 (b, 2H, (NH₂)⁺), 3.15, 3.55, 3.65 (3xm, 2H, 2xNCH), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 2.65 (b, 1H, SCH), 0.7, 0.9 (2xm, 4H, 環丙基-H)。

EX	R _{EX}	CYC	資料
33a 33b		C6	14-O-[[3-(S)-環丙基胺基-環己-1(R)-基]-硫基]-乙醯基]-姆替林+IS3R-非對映異構體：9.0 (b, 2H, (NH₂)⁺), 3.33(m, 2H, H₂₂), 2.68, 2.75, 3.08 (3xm, 3H, 2xNCH, SCH), 0.73, 0.85(2xm, 4H, 環丙基-H), MS m/e: 532(MH⁺)。 14-O-[[3-(R)-環丙基胺基-環己-1(R)-基]-硫基]-乙醯基]-姆替林1S3S-非對映異構體：8.9 (b, 2H, (NH₂)⁺), 3.2 - 3.35 (m, 4H, H₂₂, NCH, SCH), 2.65 (m, 1H, NCH), 0.74, 0.83 (2xm, 4H, 環丙基-H), MS m/e: 532(MH⁺)。
34a 34b		C6	14-O-[[3-(R*)-(嗎啉-4-基)-環己-1(S*)-基]-硫基]-乙醯基]-姆替林：10.5(b, 1H, NH⁺), 3.3-3.45(m, 4H, H₂₂, NCH, SCH), 3.75, 3.95 (2xb, 4H, OCH₂), 3.05, 3.25(2xb, 4H, NCH₂) 14-O-[[3-(R*)-(嗎啉-4-基)-環己-1(R*)-基]-硫基]-乙醯基]-姆替林：10.5(b, 1H, NH⁺), AB-系統(v_A=3.35, v_B=3.4, 2H, H₂₂, J=14Hz) 3.75, 3.95(2xb, 4H, OCH₂), 3.15, 3.25 (2xb, 4H, NCH₂), 3.05(b, 1H, NCH)
35		C5	14-O-[[3(R/S)-(1H-咪唑-2-基胺基)-環戊-1(R/S)-基硫基]-乙醯基]-姆替林： 12.0(s, 2H, 咪唑-NH), 8.1 (m, 2H, (NH₂)⁺), 6.9(s, 2H, 咪唑-H), 3.85, 4.0(2xm, 1H, NCH), 3.3(m, 2H, H₂₂), 3.1 (m, 1H, SCH), MS m/e: 544(MH⁺)
36		C5	14-O-[[3(R/S)-(1H-苯并咪唑-2-基胺基)-環戊-1(R/S)-基硫基]-乙醯基]-姆替林： 12.6(b, 2H, (NH₂)⁺), 9.1(d, 1H, NH, J=7.5Hz), 7.4, 7.2(2xm, 4H, arom.H), 4.1(m, 1H, NCH), 3.3(m, 2H, H₂₂), 2.6 (m, 1H, SCH), MS m/e: 594(MH⁺)

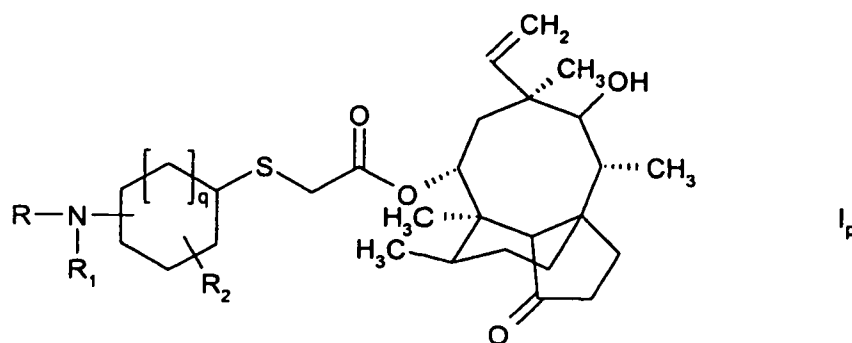
在表 1 中

- 在 "EX" 列中指示實例編號。
- 在所有列出化合物中，該取代基 "R_{EX}" 在相應環烷基之 3-位上，
- "CYC" 表示伸環烷基，且在 "CYC" 列中指示相應伸環烷基之環之員數及可選環烷基取代 (C5、C6 或 C7 分別表示除了 R_{EX} 取代外，未經取代之伸環戊烯、環己烯或環庚

烯)，

- 所有混合物皆以游離態及氫氯酸鹽之形式獲得，
- 在"資料"列中，指示 H^1 -NMR資料(在 d_6 -DMSO中400或500 MHz下測定)及可選質譜資料(MS-ESI)；且所有指示資料皆經由式EX之相應化合物之氫氯酸鹽而獲得，除了實例11及12，其中資料經由游離態獲得，
- 實例1a中指示三環姆替林之 1H -NMR資料。在其他實例中僅指示C-14側鏈之資料，除非具有關於姆替林環資料之實質改變。

十、申請專利範圍：

1. 一種式 I_p之化合物：

其中

R 為氫或 (C₁₋₈) 烷基，

R₁ 為

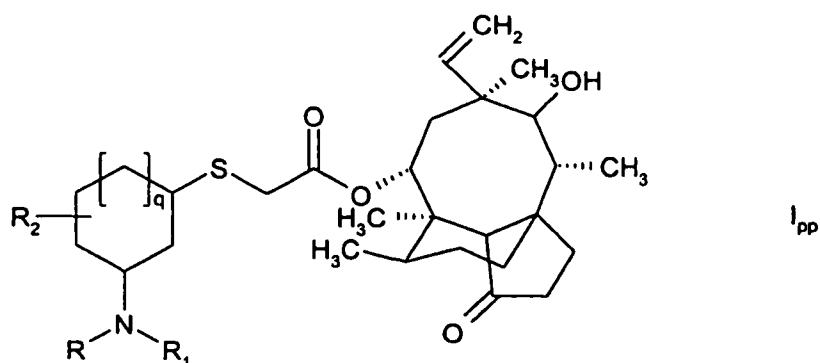
- (C₃₋₁₂) 環烷基，
- 未經取代之 (C₁₋₈) 烷基，或
- 由以下基團所取代之 (C₁₋₈) 烷基
 - 羥基；
 - 鹵素；
 - (C₁₋₆) 烷氧羰基；
 - (C₁₋₄) 烷胺基羰基；
 - (C₃₋₈) 環烷基或環己基；
 - (C₆₋₁₈) 芳基；或
 - 雜環，其包含 3 至 7 環員及 1 至 4 個選自由 N、O 及 S 所組成之群之雜原子，該雜環視情況可與其他環系統連接；

R₂ 為氫或 (C₁₋₄) 烷基，

q 為選自 0、1 及 2 之數字；且

該(NRR₁)基團係在環烷環的第3位置或第4位置。

2. 如請求項1之化合物，其具有通式 I_{pp}



其中R、R₁、R₂及q如請求項1中所定義。

3. 如請求項1或2之化合物，其係選自由下列所組成之群：

14-O-[(3-二乙基胺基-環己-1-基)-硫基乙醯基]-姆替林，

14-O-{[(3-甲基胺基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-乙基胺基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-乙基胺基-1-甲基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-乙基胺基-2-甲基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-[(3-乙基胺基-環己基硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-[(3-(第二丁基胺基)-環戊-1-基硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-[(3-(第二丁基胺基)-環己-1-基)-硫基]-乙醯基]-

姆替林，

14-O-(((1-(第二丁基胺基)-環庚-3-基)-硫基)-乙醯基)-

姆替林，

14-O-{[3-(2,2,2-三氟-乙基胺基)-環戊-1-基硫基]-乙醯

基}-姆替林，

14-O-{[3-(2,2,2-三氟-乙基胺基)-環己-1-基硫基]-乙醯

基}-姆替林，

14-O-{[3-(2,2-二氟-乙基胺基)-環己-1-基硫基]-乙醯

基}-姆替林，

14-O-{[(3-(2-羥基-乙基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯

基}-姆替林，

14-O-{[(3-(2-羥基-丙基胺基)-環戊-1-基硫基]-乙醯

基}-姆替林，

14-O-(((3-(1-異丙基-2-羥基-乙基胺基)-環戊-1-基)-硫

基)-乙醯基}-姆替林，

14-O-(((3-(1-異丙基-2-羥基-乙基胺基)-環己-1-基)-硫

基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-{[(3-(2-羥基-1-羥基甲基-1-甲基-乙基胺基)-環

戊-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-(2-羥基-1,1-雙-羥基甲基-乙基胺基)-環戊-

1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-(((3-(甲氧羰基-甲基胺基)-環戊-1-基)-硫基)-乙

醯基]-姆替林，

14-O-(((3-(乙氧羰基-甲基胺基)-環戊-1-基)-硫基)-乙

醯基]-姆替林，

14-O-((((3-(異丙氧羰基-甲基胺基)-環戊-1-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-{[3-(甲氧丙醯基-2-胺基)-環戊-1-基-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[3-(異丙氧丙醯基-2-胺基)-環戊-1-基-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-甲基胺甲醯基甲基胺基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-((((3-(1-環己基乙基)-胺基)-環己-1-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-((((3-(苯乙基)-胺基)-環戊-1-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-((((3-(苯乙基)-胺基)-環己-1-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-{[3-(1H-苯并咪唑-2-基甲基胺基)-環戊-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-二甲基胺基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-二乙基胺基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-((((3-二乙基胺基-環庚-1-基)-硫基)-乙醯基)-姆替林，

14-O-{[(3-環丙基胺基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替

林，

14-O-{[(3-環丙基胺基-環己-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-[[[(3-(嗎啉-4-基)-環己-1-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林，

14-O-{[(3-(1H-咪唑-2-基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，及

14-O-{[(3-(1H-苯并咪唑-2-基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

視情況呈鹽及/或溶劑合物之形式。

4. 如請求項1或2之化合物，其為呈鹽及/或溶劑合物之形式。
5. 如請求項1或2之化合物，其用作藥物。
6. 一種化合物，其係選自由下列所組成之群：

14-O-[(3-二乙基胺基-環己-1-基)-硫基乙醯基]-姆替林，

14-O-{[(3-甲基胺基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-乙基胺基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-乙基胺基-1-甲基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-乙基胺基-2-甲基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[3-乙基胺基-環己基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[3-(第二丁基胺基)-環戊-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-[((3-(第二丁基胺基)-環己-1-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-[((1-(第二丁基胺基)-環庚-3-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-{[3-(2,2,2-三氟-乙基胺基)-環戊-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[3-(2,2,2-三氟-乙基胺基)-環己-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[3-(2,2-二氟-乙基胺基)-環己-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-(2-羥基-乙基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-(2-羥基-丙基胺基)-環戊-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-[((3-(1-異丙基-2-羥基-乙基胺基)-環戊-1-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-[((3-(1-異丙基-2-羥基-乙基胺基)-環己-1-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-{[(3-(2-羥基-1-羥基甲基-1-甲基-乙基胺基)-環戊-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-(2-羥基-1,1-雙-羥基甲基-乙基胺基)-環戊-

1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-(((3-(甲氧羰基-甲基胺基)-環戊-1-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-(((3-(乙氧羰基-甲基胺基)-環戊-1-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-(((3-(異丙氧羰基-甲基胺基)-環戊-1-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-{[3-(甲氧丙醯基-2-胺基)-環戊-1-基-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[3-(異丙氧丙醯基-2-胺基)-環戊-1-基-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-甲基胺甲醯基甲基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-((((3-(1-環己基乙基)-胺基)-環己-1-基)-硫基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-((((3-(苯乙基)-胺基)-環戊-1-基)-硫基)-乙醯基)-姆替林，

14-O-((((3-(苯乙基)-胺基)-環己-1-基)-硫基)-乙醯基)-姆替林，

14-O-{[3-(1H-苯并咪唑-2-基甲基胺基)-環戊-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-二甲基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-二乙基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替

林，

14-O-(((3-二乙基胺基-環庚-1-基)-硫基)-乙醯基)-姆替

林，

14-O-{[(3-環丙基胺基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替

林，

14-O-{[(3-環丙基胺基-環己-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替

林，

14-O-(((3-(嗎啉-4-基)-環己-1-基)-硫基)-乙醯基)-姆替

林，

14-O-{[(3-(1H-咪唑-2-基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯

基}-姆替林，及

14-O-{[(3-(1H-苯并咪唑-2-基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-

乙醯基}-姆替林，

視情況呈鹽及/或溶劑合物之形式。

7. 一種醫藥組合物，其包含與至少一種醫藥學賦形劑相關聯的如請求項1或2中任一項之化合物。

8. 一種醫藥組合物，其包含與至少一種醫藥學賦形劑相關聯的選自由下列所組成之群之化合物：

14-O-[(3-二乙基胺基-環己-1-基)-硫基乙醯基]-姆替

林，

14-O-{[(3-甲基胺基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替

林，

14-O-{[(3-乙基胺基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替

林，

14-O-{\[(3-乙基胺基-1-甲基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{\[(3-乙基胺基-2-甲基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{\[3-乙基胺基-環己基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{\[3-(第二丁基胺基)-環戊-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{\[(3-(第二丁基胺基)-環己-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{\[(1-(第二丁基胺基)-環庚-3-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{\[3-(2,2,2-三氟-乙基胺基)-環戊-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{\[3-(2,2,2-三氟-乙基胺基)-環己-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{\[3-(2,2-二氟-乙基胺基)-環己-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{\[(3-(2-羥基-乙基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{\[(3-(2-羥基-丙基胺基)-環戊-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{\[(3-(1-異丙基-2-羥基-乙基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{\[(3-(1-異丙基-2-羥基-乙基胺基)-環己-1-基)-硫

基)-乙醯基]-姆替林，

14-O-{[(3-(2-羥基-1-羥基甲基-1-甲基-乙基胺基)-環戊-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-(2-羥基-1,1-雙-羥基甲基-乙基胺基)-環戊-1-基硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-[(3-(甲氧羰基-甲基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林，

14-O-[(3-(乙氧羰基-甲基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林，

14-O-[(3-(異丙氧羰基-甲基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林，

14-O-{[3-(甲氧丙醯基-2-胺基)-環戊-1-基-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[3-(異丙氧丙醯基-2-胺基)-環戊-1-基-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-甲基胺甲醯基-甲基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-[(3-(1-環己基乙基)-胺基)-環己-1-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林，

14-O-[(3-(苯乙基)-胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林，

14-O-[(3-(苯乙基)-胺基)-環己-1-基)-硫基]-乙醯基]-姆替林，

14-O-{[3-(1H-苯并咪唑-2-基甲基胺基)-環戊-1-基硫

基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-二甲基胺基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-二乙基胺基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-[(3-二乙基胺基-環庚-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-環丙基胺基-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-環丙基胺基-環己-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-[(3-(嗎啉-4-基)-環己-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

14-O-{[(3-(1H-咪唑-2-基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，及

14-O-{[(3-(1H-苯并咪唑-2-基胺基)-環戊-1-基)-硫基]-乙醯基}-姆替林，

視情況呈鹽及/或溶劑合物之形式。