

公告本

申請日期： 87 11 30	案號： 87117981
類別： C07H 17/08, A61K 31/70	
(以上各欄由本局填註)	

發明專利說明書		486485
一、發明名稱	中文	6, 11-橋聯紅黴素衍生物
	英文	6, 11-BRIDGED ERYTHROMYCIN DERIVATIVES
二、發明人	姓名 (中文)	1. 顏 孫 歐 2. 里平 李 3. 丹尼爾 T. 朱 4. 喬治 W. 葛立斯葛保
	姓名 (英文)	1. YAT SUN OR 2. LEPING LI 3. DANIEL T. CHU 4. GEORGE W. GRIESGRABER
	國 籍	1. 美國 2. 中國大陸 3. 美國 4. 美國
	住、居所	1. 美國伊利諾州里伯特維爾市威靈頓路1107號 2. 美國加州佛斯特市#104J雪爾路821號 3. 美國加州聖塔克羅拉市班頓街3767號 4. 美國明尼蘇達州伊根市深紅葉巷631號
三、申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 美商亞培公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. ABBOTT LABORATORIES
	國 籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國伊利諾州亞培公園市亞培公園路100號
	代表人姓名 (中文)	1. 查理士. 姆. 布魯克
	代表人姓名 (英文)	1. CHARLES M. BROCK.
		

本案已向

國(地區)申請專利	申請日期	案號	主張優先權
美國 US	1997/10/29	08/960,400	有
美國 US	1998/09/22	09/158,269	有

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



五、發明說明 (1)

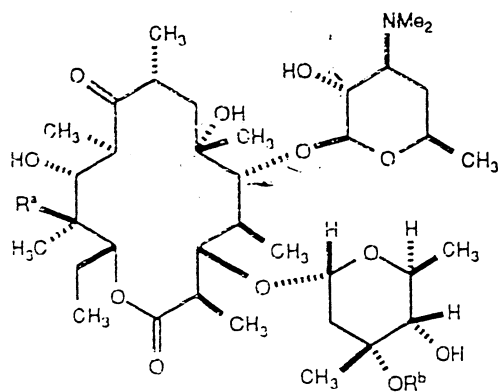
本申請案是申請日期為1997年10月29日專利申請序號第960,400號之部分接續申請案。

技藝範圍

本發明係關於新穎的半合成大環內酯(該化合物具有抗細菌活性)，含此化合物的醫藥組合物，以及其治療的醫療方法。更明確的說，本發明係關於新穎的6,11-橋聯紅黴素衍生物、其製備的方法、含此化合物之成分及用此成分治療細菌感染症之方法。

發明背景

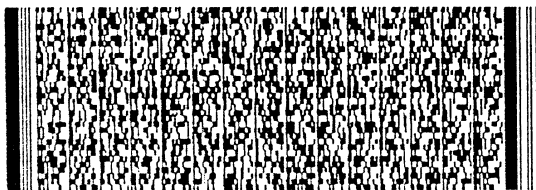
以式(E)代表之紅黴素A至D



(E)

紅黴素	R ^a	R ^b
A	-OH	-CH ₃
B	-H	-CH ₃
C	-OH	-H
D	-H	-H

為一種已知之強效抗細菌藥劑，廣泛地用於治療及預防細菌感染症。然而如同其他抗細菌的藥劑一般，已確認出對紅黴素具抗性或藥效不足的菌株。同時紅黴素A對於格蘭



五、發明說明 (2)

氏陰菌僅有微弱之活性。因此有必要繼續確認新的、抗細菌活性較佳、較不易造成抗性、具有適當的格蘭氏陰性活性、或對抗目標微生物具有非預期選擇性之紅黴素衍生物化合物。因此許多研究者製備紅黴素的化學衍生物企流程圖得到具有改良或改進抗生素活性之類似物。

Morimoto 等人於 J. Antibiotics, 37:187(1984) 中描述製備 6-0-甲基紅黴素 A。Morimoto 等人於 J. Antibiotics, 43:286(1990) 及美國專利第 4,990,602 號進一步的揭示 6-0-烷基紅黴素 A 衍生物。

美國專利第 5,444,051 號揭示某些 6-0-經取代的-3-氧基紅黴素 A 衍生物。PCT application WO 97/10251(公告於 3 月 20 日, 1997), 揭示用以製備 6-0-甲基-3-脫紅梅糖紅黴素衍生物之中間物。

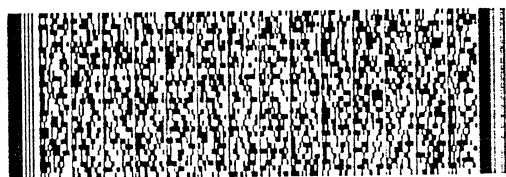
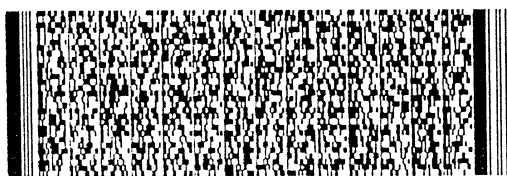
美國專利第 5,403,923 號揭示某些三環的 6-0-甲基紅黴素 A 衍生物, 美國專利第 5,527,780 號揭示某些雙環的 6-0-甲基-3-酮基紅黴素 A 衍生物。

PCT application WO 97/17356, 公告於 5 月 15 日, 1997, 揭示三環的 6-0-甲基紅黴素 A 衍生物。本發明之某些中間物揭示於美國專利申請案序號第 08/888,350 號。

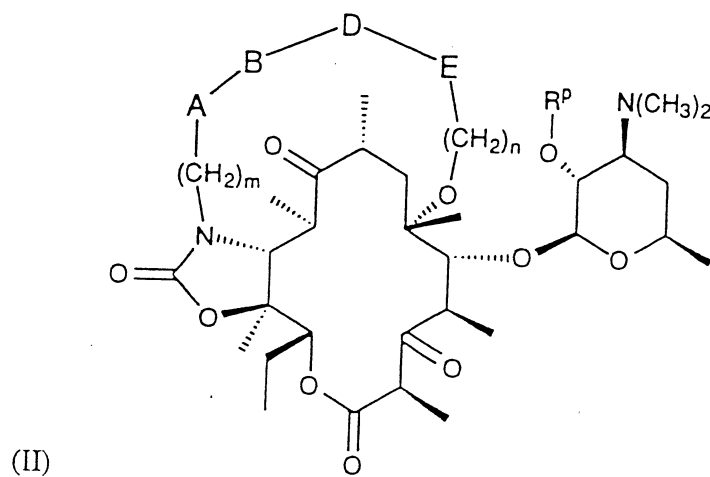
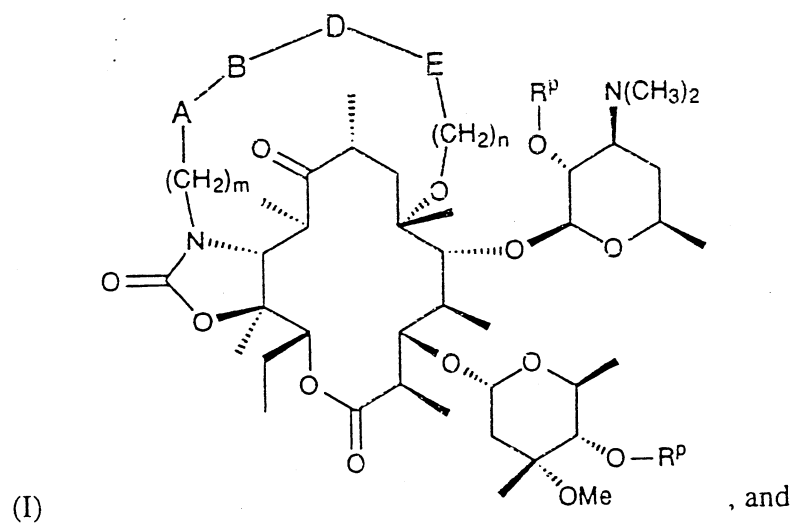
發明摘要

本發明提供一類新穎具抗細菌活性的 6,11-橋聯紅黴素衍生物。

本發明之特點之一是一種化合物或其醫藥學上可接受的鹽類及酯類, 該化合物選自以下通式



五、發明說明 (3)



其中

m 為 0、1、2、3、4、5、6 或 7；

n 為 0、1、2、3 或 4；



五、發明說明 (4)

R^p 於各實施例中分別為氫或羥基保護基；

A 為從缺或係選自

(1)-O-，及

(2)-N(R¹)-，其中 R¹ 為氫或 C₁-C₆-烷基(可選擇性的經芳基或雜芳基取代)；

B 為從缺或是選自

(1)-(CH₂)_q-，其中 q 為 0、1、2、3、4、5、或 6，

(2)-C(O)-(CH₂)_q-，

(3)-C(O)-O-(CH₂)_q-，

(4)-C(O)-NR¹-(CH₂)_q-，其中 R¹ 之定義如前，及

(5)-N=CH-(CH₂)_q-；

(6)-CH(OH)-(CH₂)_q-，及

(7)-CH(OH)-CH(OH)-(CH₂)_q-；

D 為從缺或是選自

(1)伸烯基，

(2)伸芳基，

(3)經取代的伸芳基，

(4)雜伸芳基，

(5)經取代的雜伸芳基；

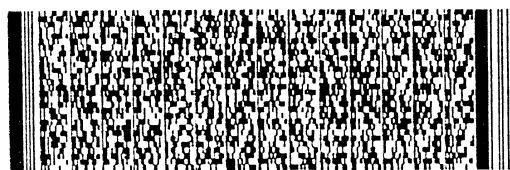
(6)伸烯基-伸芳基，

(7)伸芳基-伸芳基，

(8)經取代的伸芳基-伸芳基，

(9)雜伸芳基-伸芳基，

(10)經取代的雜伸芳基-伸芳基，



五、發明說明 (5)

- (11) 伸烯基-雜伸芳基，
- (12) 伸芳基-雜伸芳基，
- (13) 經取代的伸芳基-雜伸芳基，
- (14) 雜伸芳基-雜伸芳基，及
- (15) 經取代的雜伸芳基-雜伸芳基；

E 為從缺或是選自

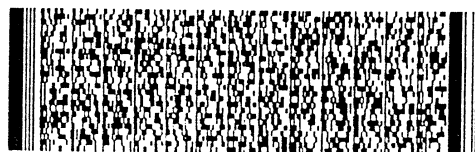
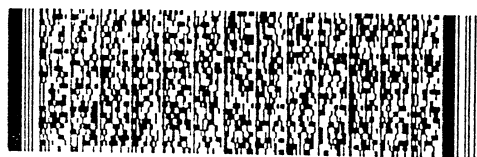
- (1) $-(CH_2)_r-CH=CH-$ ，
- (2) $-(CH_2)_r-O-$ ，其中 r 為 0、1、2、3 或 4，
- (3) $-(CH_2)_r-NR^1-CH_2-CH(OH)-$ ，其中 R^1 之定義如前，
- (4) $-(CH_2)_r-C(O)-O-$ ，
- (5) $-(CH_2)_r-N(R^1)-$ ，
- (6) $-(CH_2)_r-O-C(O)-$ ，
- (7) $-(CH_2)_r-C(O)-N(R^1)-$ ，及
- (8) $-(CH_2)_r-N(R^1)-C(O)-$ ，

其條件為 $m+q$ 之總和不為 0， $m+n+q+r$ 之總和為 2 至 7 的整數，若 A 及 B 的部分均從缺，則 m 不能為 0，若 E 為 $-CH=CH-$ 且 A, B 及 D 的部分均從缺，則 m 不能為 0，若 A 為從缺且 m 為 0，則 B 可為 $-N=CH-(CH_2)_q-$ 。

本發明亦提供一種醫藥組合物，該成分含定義如上之有效療量之化合物與醫藥學上可接受的載劑。

本發明進一步的係關於在有此治療須要的哺乳類寄主上治療細菌感染症的方法，該方法包括利用有效療量之定義如上之化合物來治療有須要的哺乳類。

本發明之另一特點是提供製備上述式(I)6,11-橋聯紅黴



五、發明說明 (6)

素衍生物之方法。

發明之詳細說明

定義

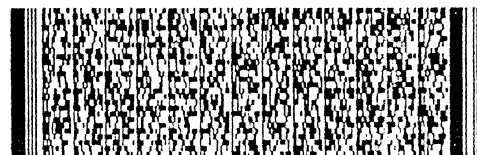
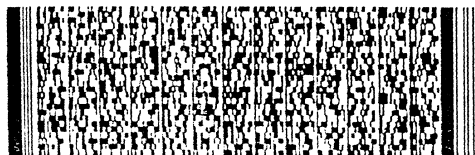
本文及附屬的申請專利範圍中，以下名稱之意義如下。

本文中" C_1-C_3 -烷基"、" C_1-C_6 -烷基"、及" C_1-C_{12} -烷基"係分別指由內含一至三個、一至六個、及一至十二個碳原子之碳氫化合物部分移除了一個氫原子後所形成的飽和、直鏈或支鏈的碳氫化合物官能基。 C_1-C_3 -烷基官能基之實施例包括：甲基、乙基、丙基及異丙基， C_1-C_6 -烷基官能基之實施例包括(但非限於)：甲基、乙基、丙基、異丙基、正-丁基、第三-丁基、新戊基及正-己基。 C_1-C_{12} -烷基官能基之實施例包括(但非限於)：所有上述之實施例以及正-庚基、正-辛基、正-壬基、正-癸基、正-十一基及正-十二基。

本文中"伸烷基"係指一種由直鏈或支鏈的飽和碳氫化合物經移除兩個氫原子後形成的兩價基團，例如亞甲基、1,2-伸乙基、1,1-伸乙基、1,3-丙烯、2,2-二甲基伸丙基等。

本文中" C_2-C_{12} -烯基"係指一種含二至十二個碳原子並且至少含一個碳-碳雙鍵之碳氫化合物部分在移除一個氫原子後所形成的單價基團。烯基包括，例如：乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。

本文中" C_2-C_{12} -伸烯基"係指一種含二至十二個碳原子並且至少含一個碳-碳雙鍵之碳氫化合物部分在移除兩個氫



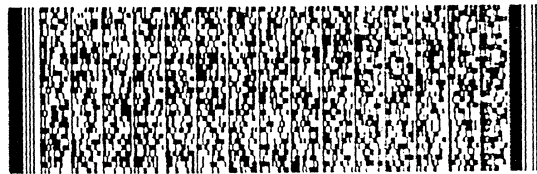
五、發明說明 (7)

原子後所形成的的兩價基團。伸烯基包括，例如：1,1-乙烯基、1,2-丙烯基、1,4-丁烯基、1-甲基-丁-1-烯-1,4-基等。

本文中" C_1-C_6 -烷氧基"係指前述之 C_1-C_6 -烷基經氧原子聯結本體之分子部分。 C_1-C_6 -烷氧基之實施例包括(但非限於)：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正-丁氧基、第三-丁氧基、新戊氧基及正-己氧基。

本文中" C_1-C_3 -烷基胺基"係指前述之一或兩個 C_1-C_3 -烷基經氮原子聯結本體之分子部分。 C_1-C_3 -烷基胺基之實施例包括(但非限於)：甲胺基、二甲胺基、乙胺基、二乙胺基、及丙胺基。

本文中"非質子性溶劑"係指質子活性相當惰性之溶劑，即不作為非質子供體。實施例包括(但非限於)：碳氫化合物，例如：己烷及甲苯，鹵化的碳氫化合物，例如：二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等，雜芳基化合物，例如：四氫呋喃及N-甲基吡咯啉二酮，及醚類，例如：乙醚、雙-甲氧基甲基乙醚。此類化合物為熟諳此藝者所熟知，並能依特定之化合物及反應條件(例如：試劑之溶解度、試劑之反應性及較佳之溫度範圍)選用較佳之個別溶劑或其混合物。有關非質子溶劑進一步的探討可參見有機化學教科書或特定的書籍，例如：Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4th ed., edited by John A. Riddick 等人, Vol. II, in the Techniques of Chemistry Series, John Wiley &



五、發明說明 (8)

Sons, NY, 1986。

本文中"芳基"係分別指含一個或二個芳香環之碳氫化合物部分在經移除了一個氫原子後所形成之單環或雙碳環之環系基團。此芳基官能基包括(但非限於): 苯基、萘基、四氫萘基、氫茛基、茛基等。

本文中"伸芳基"係指一種如上述之定義之芳基部分移除兩個氫原子後之兩價的基團。伸芳基包括, 例如: 1,2-苯基、1,3-苯基、1,4-苯基、1,2-萘基、1,4-萘基、1,6-萘基等。

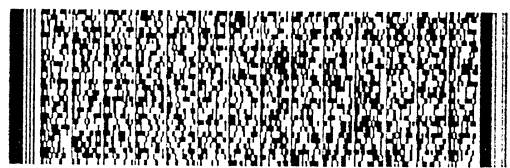
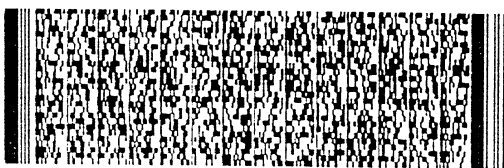
本文中" C_3-C_7 -環烷基"係指一種單環的或雙環的飽和碳環的環狀化合物在移除一個氫原子後形成之單價基團。實施例包括: 環丙基、環丁基、環戊基、環己基、及二環[2.2.1]庚基。

本文中"鹵"及"鹵素"係指選自氟、氯、溴及碘之原子。

本文中"烷基"係指具 $-NHR'$ 構造之基團, 其中 R' 為烷基, 定義如上, 烷基之實施例包括: 甲胺基、乙胺基、異丙胺基等。

本文中"二烷基"係指具 $-NR'R''$ 構造之基團, 其中 R' 及 R'' 各自選自烷基, 定義如上。此外, R' 及 R'' 可選擇性的合併成 $-(CH_2)_k-$, 而 k 為2至6的整數。二烷基之實施例包括、二甲胺基、二乙胺基、甲基乙胺基、N-六氫吡啶基等。

本文中"鹵烷基"係指一種烷基, 定義如上之, 其上連結著一、二、或三個鹵素原子, 實施例如: 氯甲基、溴乙



五、發明說明 (9)

基、三氟甲基等。

本文中"烷氧基羰基"係指酯基團，即烷氧基經由羰基(例如：甲氧基羰基、乙氧基羰基等)聯結至本體之分子部分。

本文中"硫烷氧基"係指定義如上之烷基經硫原子聯結至本體之分子部分。

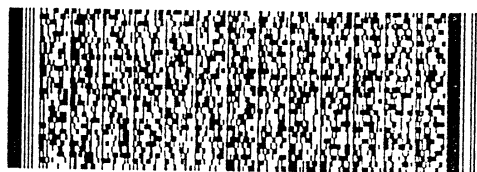
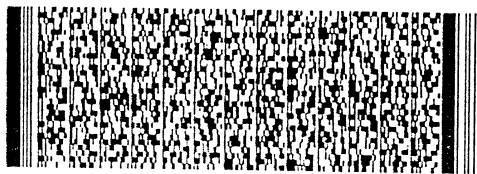
本文中"甲醯基"係指式-CHO之基團。

本文中"羧基"係指式-CO₂H之基團。

本文中"醯胺基"係指式-CONHR'R"-之基團，其中R'及R"各自選自氫或烷基，或R'及R"可選擇性的合併成-(CH₂)_k-，而k為2至6的整數。

本文中"雜芳基"係指環狀的芳基，該芳基之芳環上具五至十個原子，其中一個環上的原子係選自：S、O及N；環上另外有零、一或二個附加的雜原子，各自選自S、O及N；環上其餘的原子是碳，此基團經環上任何之原子與分子的其他部分連接。雜芳基包括，例如：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、異噻唑基、噻二氮唑基、噁二唑基、硫苯基、呋喃甲醯基、喹啉基、異喹啉基等。

本文中"雜伸芳基"係指一種由前述定義之雜芳基部分移除兩個氫原子後形成之兩價的基團。雜伸芳基包括，例如：2,3-吡啶基、2,4-吡啶基、2,6-吡啶基、2,3-喹啉基、2,4-喹啉基、2,6-喹啉基、1,4-異喹啉基、1,6-異喹啉基等。



五、發明說明 (10)

本文中"雜環烷基"係指3至10員環系的部份不飽和或完全飽和的非芳系，該環系包括3至8個原子大小的單環及雙或參環的環系，可包括芳族的六員芳基或融合至非芳環之雜芳基環。此類雜環烷基環包括：含一至三個雜原子，各自選自：氧、硫及氮，其中氮及硫之雜原子可選擇性的被氧化，且氮的雜原子可選擇性的被四級化。

代表性之雜環包括(但非限於)：吡咯啉基、吡啶基、吡啶啉基、咪啶基、咪啶啉基、六氫吡啶基、六氫吡啶基、嘔吡啶基、異噁啶基、嗎福啉基、噻啶基、異噻啶基、及四氫呋喃基。

本文中"雜芳基烷基"係指經伸烷基聯結至本體分子部分之雜芳基(定義如上)，其中伸烷基含一至四個碳原子。

"羥基保護基"係指一種可輕易移除之基團，該基團已知在合成方法中可保護羥基避免不必要的反應，並可選擇性地加以移除。使用羥基-保護基是一種已知的技藝，在合成方法中保護基可避免不必要的反應，此類保護基可參見，例如：T.H. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. 2nd edition, John Wiley & Sons, New York(1991)。羥基-保護基之實施例包括(但非限於)：甲基硫甲基、第三-二甲基矽烷基、第三-丁基二苯基矽烷基、乙醚，例如：甲氧基甲基、及酯類，包括乙醯基羧基等。

本文中"酮基保護基"係指一種可輕易加以移除之基團，該基團已知在合成方法中可保護酮基避免不必要的反應並



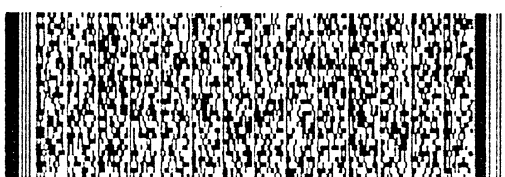
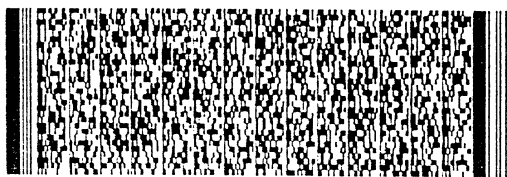
五、發明說明 (11)

可選擇性之移除。使用酮基保護基是一種已知的技藝，在合成方法中保護基可避免不必要的反應，許多此類保護基可參見，例如：T.H. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. 2nd Edition, John Wiley & Sons, New York(1991)。酮基保護基之實施例包括(但非限於)：縮酮、肟、O-經取代的肟，例如：O-苄基肟、O-苯基硫甲基肟、1-異丙氧基環己基肟等。

本文中"酮基"係指一種基團，其中烷基(定義如上)上一個碳原子之兩個氫原子被一個氧原子(即：羰基)取代。

本文中"N保護基"或"經N-保護的"係指在合成方法中保護胺基避免不必要的反應的基團。N-保護基包括：胺基甲酸酯、醯胺，包括：雜芳基、N-烷基衍生物、胺基縮乙醛衍生物、N-苄基衍生物、亞胺衍生物、烯胺衍生物及N-雜原子衍生物。較佳之N-保護基為：甲醯基、乙醯基、苄醯基、叔戊醯基、苯基磺醯基、苄基、三苯基甲基(三苯甲基)、第三-丁氧基羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)、菸鹼醯基等。常用之N-保護基揭示於T.H. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. 2nd edition, John Wiley & Sons, New York(1991)，全文在此并入參考文獻。

本文中"經保護之胺基"係指經N-保護基(定義如上之)所保護的胺基，包括：苄醯基、乙醯基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、甲氧基甲基等。



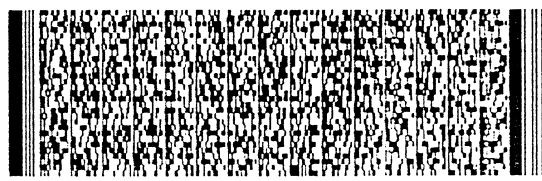
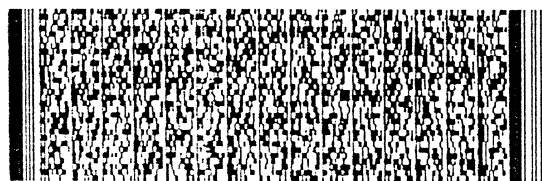
五、發明說明 (12)

本文中"經保護之羥基"係指經羥基保護基(定義如上)所保護之羥基,包括:甲醯基、乙醯基、 α -醯基、叔戊醯基、苯基磺醯基、 α -基、三苯基甲基(三苯甲基)、第三-丁氧基羰基(Boc)、及 α -氧羰基(Cbz)等。

本文中"產生質子的有機溶劑"係指有提供質子趨勢之溶劑,例如:醇類,如:甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、第三-丁醇等。此類化合物為熟諳此藝者所熟知,並能依特定之化合物及反應條件(例如:試劑之溶解度、試劑之反應性及較佳之溫度範圍)選用較佳之個別溶劑或其混合物。有關產生質子溶劑進一步的探討可參見有機化學教科書或特定的書籍,例如:Organic Solvents Physical Properties and Methods of Purification, 4th ed., edited by John A. Riddick 等人, Vol. II, in the Techniques of Chemistry Series, John Wiley & Sons, NY, 1986。

本文中"經取代的芳基"係指芳基(定義如上)上一個、兩個或三個氫原子各自經取代的基團,該取代基為:鹵基、羥基、氨基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、經芳基取代的 C_1-C_6 -烷氧基、鹵烷基、硫烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、醯胺基、硫氨基、硝基、甲醯基、羧基、烷氧基羰基及醯胺基。此外,任一取代基可為芳基、雜芳基、或雜環烷基。同時,經取代的芳基包括:四氟苯基及五氟苯基。

本文中"經取代的伸芳基"係指伸芳基(定義如上)上一



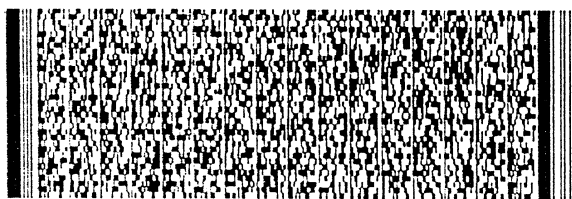
五、發明說明 (13)

個、兩個或三個氫原子各自經取代的基團，該取代基為：鹵、羥基、氰基、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、經芳基取代的 C_1-C_6 -烷氧基、鹵烷基、硫烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、鹽胺基、硫氫基、硝基、甲鹽基、羧基、烷氧基羰基及鹽胺基。此外，任一取代基可為芳基、雜芳基、或雜環烷基。同時，經取代的芳基包括：四氟苯基及五氟苯基。

本文中"經取代的雜芳基"係指雜芳(定義如上)上一個、兩個或三個氫原子各自經取代的基團，該取代基為：Cl、Br、F、I、OH、CN、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、經芳基取代的 C_1-C_6 -烷氧基、鹵烷基、硫烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硫氫基、硝基、甲鹽基、羧基、烷氧基羰基及鹽胺基。此外，任一取代基可為芳基、雜芳基、或雜環烷基。

本文中"經取代的雜伸芳基"係指雜伸芳基(定義如上)上一個、兩個或三個氫原子各自經取代的基團，該取代基為：Cl、Br、F、I、OH、CN、 C_1-C_3 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、經芳基取代的 C_1-C_6 -烷氧基、鹵烷基、硫烷氧基、胺基、烷胺基、二烷胺基、硫氫基、硝基、甲鹽基、羧基、烷氧基羰基及鹽胺基。此外，任一取代基可為芳基、雜芳基、或雜環烷基。

本發明化合物有許多不對稱中心。若非另有說明，本發明包括各種立體異構物及其混合物。因此當鍵結用波狀線代表時，表示存在著一種立體取向的混合物或為指定或未

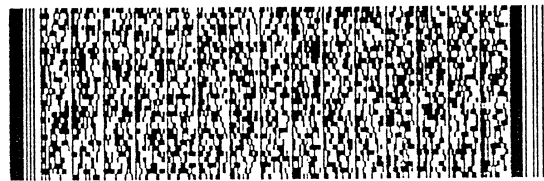
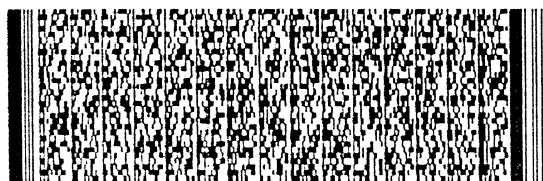


五、發明說明 (14)

指定取向之個別異構物。

本文中"醫藥學上可接受的鹽類"係指一種鹽類，該鹽類在宣稱的醫療範圍內可適當地與人類及低等動物組織接觸而不會引起不當的毒性、發炎、過敏的反應等，並有相稱的合理之受益/冒險比例。醫藥學上可接受的鹽類是已知技藝中所熟知。例如，S.M.Berge等人詳細描述醫藥學上可接受的鹽類於J. Pharmaceutical Sciences. 66 :

1-19(1977)，全文在此并入參考文獻。此鹽類可在最後分離及純化本發明化合物時在原地製備，或獨自的將化合物之自由鹼基與適當的有機酸反應得之。醫藥學上可接受的、無毒性的酸性加成鹽類之實施例為胺基與無機酸或有機酸形成之鹽類或用其他方法(例如：離子交換)形成之鹽類。無機酸，例如：鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸。有機酸，例如：乙酸、草酸、失水蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸。其他醫藥學上可接受的鹽類包括：己二酸鹽、褐藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天門冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯酸鹽、重硫酸鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸、磷酸甘油、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、碘化氫、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸酯、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、失水蘋果酸鹽、丙二酸、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、甲基東莨菪酸鹽、果

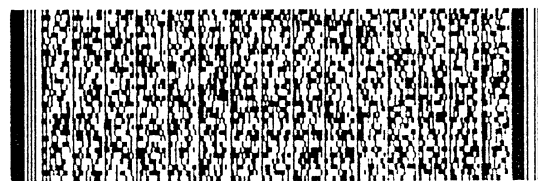
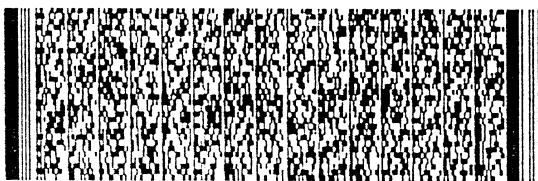


五、發明說明 (15)

膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、叔戊酸酯、丙酸鹽、十八酸鹽、琥珀酸酯、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰化物、p-甲苯磺酸鹽、十一酸鹽、戊酸鹽等。代表性的鹼金屬或鹼土金屬鹽類包括：鈉、鋰、鉀、鈣、鎂等。其他適當之醫藥學上可接受的鹽類，包括：無毒性的銨、四級銨、及用相對離子形成之胺陽離子，相對離子例如：鹵化物、氫氧化物、羧化、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、低碳的烷基磺酸鹽及芳基磺酸鹽。

本文中"醫藥學上可接受的酯類"係指可在活體中水解之酯類，包括：在人體中迅速分解而產生本體化合物或其鹽類之酯類。適當的酯類，包括：例如來自醫藥學上可接受的脂族羧酸，尤其是烷羧酸、烯羧酸、環烷羧酸及烷二羧酸之酯類，其中各烷基或烯基部分不超過6個碳原子。特定酯類之實施例，包括：甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯及琥珀酸乙酯。

本文中"醫藥學上可接受的藥物前驅質"係指本發明化合物之藥物前驅質，該前驅質在宣稱的醫療範圍內，可適當的與人類及低等動物組織接觸，而不會引起不適當的毒性、發炎、過敏的反應等，並有相稱的合理之受益/冒險比例，本發明化合物及其可能的兩性離子形式能有效的使用。本文中"藥物前驅質"係指能在活體中快速轉形之化合物，產生上式之本體化合物，例如在血液中水解。詳細之討論參見T.Higuchi And V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S.



五、發明說明 (16)

Symposium Series, 及Edward B. Roche, ed.,
Bioreversible Carriers in Drug Design, American
Pharmaceutical Association and Pergamon Press,
1987, 二者全文在此并入參考文獻。

較佳之具體實施例

本發明第一個具體實施例是式(I)化合物。在式(I)之較佳具體實施例中, E為 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 且n為1。

本發明第二個具體實施例是式(II)化合物。式(II)之較佳具體實施例中, E為 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 且n為1。

本發明代表之化合物選自:

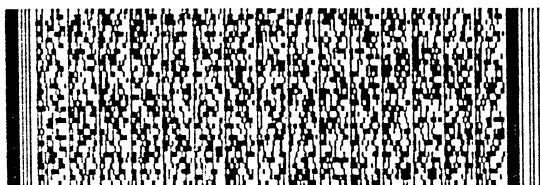
式(I)化合物, $2'-\text{R}^p$ 為H、 $4''-\text{R}^p$ 為乙醯基、m為2、A為NH、B為 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$ 、q為0、D為1,3-伸苯基、E為 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$ 、r為0、n為1;

式(I)化合物, $2'-\text{R}^p$ 為H、 $4''-\text{R}^p$ 為H、m為2、A為NH、B為 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$ 、q為0、D為1,3-伸苯基、E為 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$ 、r為0、n為1;

式(I)化合物, $2'-\text{R}^p$ 為H、 $4''-\text{R}^p$ 為乙醯基、m為2、A為NH、B為 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$ 、q為0、D為1,2-伸苯基、E為 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$ 、r為0、n為1;

式(I)化合物, $2'-\text{R}^p$ 為H、 $4''-\text{R}^p$ 為H、m為2、A為NH、B為 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$ 、q為0、D為1,2-伸苯基、E為 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$ 、r為0、n為1;

式(I)化合物, $2'-\text{R}^p$ 為H、 $4''-\text{R}^p$ 為乙醯基、m為2、A為NH、B為 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$ 、q為1、D為1,2-伸苯基、E為 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}$



五、發明說明 (17)

=CH-、r 為 0、n 為 1；

式(I)化合物， $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為 H、m 為 2、A 為 NH、B 為 $-C(O)-(CH_2)_q-$ 、q 為 1、D 為 1,2-伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r$ $-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(I)化合物， $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為乙醯基、m 為 0、A 為從缺、B 為 $-N=CH-$ 、D 為 1,2-伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(I)化合物， $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為乙醯基、m 為 0、A 為 NH、B 為 $-(CH_2)_q-$ 、q 為 1、D 為 1,2-伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r$ $-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(I)化合物， $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為乙醯基、m 為 0、A 為 NH、B 為 $-(CH_2)_q-$ 、q 為 1、D 為 1,3-伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r$ $-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

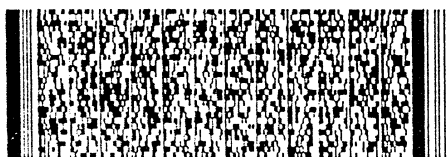
式(I)化合物， $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為乙醯基、m 為 2、A 為 NH、B 為 $-(CH_2)_q-$ 、q 為 1、D 為 1,3-伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r$ $-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(I)化合物， $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為 H、m 為 2、A 為 NH、B 為 $-(CH_2)_q-$ 、q 為 1、D 為 1,3-伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(II)化合物， R^P 為 H、m 為 2、A 為 -O-、B 為 $-(CH_2)_q-$ 、q 為 1、D 為 1,2-伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(I)化合物， R^P 為乙醯基、m 為 2、A 為 -O-、B 為從缺、D 為 3、4-伸喹啉基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(I)化合物， R^P 為乙醯基、m 為 1、A 為從缺、B 為從缺、



五、發明說明 (18)

D 為從缺、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(I)化合物， R^P 為 H、m 為 3、A 為從缺、B 為從缺、D 為從缺、E 為從缺、n 為 1；

式(II)化合物， R^P 為 H、m 為 1、A 為從缺、B 為從缺、D 為從缺、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(I)化合物， R^P 為 H、m 為 2、A 為從缺、B 為從缺、D 為從缺、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(II)化合物， R^P 為 H、m 為 2、A 為從缺、B 為從缺、D 為從缺、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(I)化合物， R^P 為 H、m 為 1、A 為從缺、B 為 $-CHOH-(CH_2)_q-$ 、q 為 1、D 為從缺、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

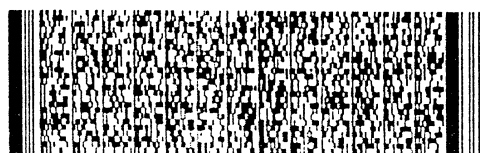
式(I)化合物， R^P 為乙醯基、m 為 1、A 為從缺、B 為 $-C(O)-(CH_2)_q-$ 、q 為 1、D 為從缺、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(II)化合物， R^P 為 H、m 為 2、A 為 $-NH-$ 、B 為 $-C(O)-(CH_2)_q-$ 、q 為 0、D 為 1, 2-伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(I)化合物， R^P 為 H、m 為 1、A 為從缺、B 為 $-CH(OH)-(CH_2)_q-$ 、q 為 0、D 為從缺、E 為從缺、n 為 3；

式(I)化合物， R^P 為 H、m 為 1、A 為從缺、B 為 $-CH(OH)-CH(OH)-(CH_2)_q-$ 、q 為 0、D 為從缺、E 為從缺、n 為 1；及

式(I)化合物， $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為 H、m 為 2、A 為 NH、B 為 $-C(O)-(CH_2)_q-$ 、q 為 0、D 為 1, 2-伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r$



五、發明說明 (19)

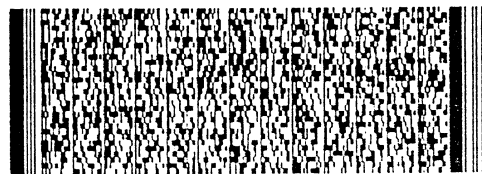
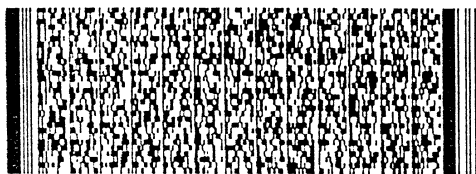
-CH=CH-、r 為 1、n 為 1。

抗細菌的活性

本發明的代表性化合物係以如下之方法測定離體的抗細菌活性：製備十二個培養盤，內含經連續稀釋之待測化合物水溶液與 10 毫升滅菌腦心灌流(BHI)瓊脂(Difco 0418-01-5)。各培養盤在旋轉複製板(Steers replicator block)上接種 1:100 倍(或 1:10 慢速生長之菌株，例如：球狀菌及鏈球菌)稀釋的多至 32 種不同的微生物。接種的培養盤在 35-37℃ 下培養 20 至 24 小時。此外，用不含測試化合物的 BHI 瓊脂製備成控制組培養盤，各於測試前後進行培養。

此外，製備內含對生物具已知效力、且與待測化合物屬於同類抗生素之化合物的培養盤並進行測試以作為控制組，作為相容性測試。因而使用紅黴素 A。

培養後目視檢查各培養盤。最低抑制濃度(MIC)之定義為無生長狀況(與生長控制組比較下，接種點只有輕微模糊或稀疏之菌落)下藥物之最低濃度。本發明化合物抗細菌的活性之結果示於表 1。



五、發明說明 (20)

表 1 選定的化合物抗細菌的活性(MIC's)

微生物	微生物編碼	紅黴素 A
金黃色葡萄球菌 ATCC 6538P	AA	0.2
金黃色葡萄球菌 A5177	BB	3.1
金黃色葡萄球菌 A-5278	CC	>100
金黃色葡萄球菌 CMX642A	DD	0.39
金黃色葡萄球菌 NCTC10649M	EE	0.39
金黃色葡萄球菌 CMX553	FF	0.39
金黃色葡萄球菌 1775	GG	>100
表皮葡萄球菌 3519	HH	0.39
糞腸球菌 ATCC 8043	II	0.05
牛鏈球菌 A-5169	JJ	0.02
無乳鏈球菌 CMX 508	KK	0.05
膿膿鏈球菌 EES61	LL	0.05
膿膿鏈球菌 930	MM	>100
膿膿鏈球菌 PIU 2548	NN	6.2
藤黃牙生球菌 ATCC9341	OO	0.05
藤黃牙生球菌 ATCC4698	PP	0.2
大腸桿菌 JUHL	QQ	>100
大腸桿菌 SS	RR	0.78
大腸桿菌 DC-2	SS	>100
白假絲酵母 CCH 442	TT	>100
恥垢分枝桿菌 ATCC114	UU	3.1
星狀諾卡氏菌 ATCC9970	VV	0.1
流感嗜血菌 DILL AMP R	WW	4
肺炎鏈球菌 ATCC6303	XX	0.06
肺炎鏈球菌 GYR1171	YY	0.06
肺炎鏈球菌 5979	ZZ	>128
肺炎鏈球菌 5649	ZZA	16



五、發明說明 (21)

表 I(續)
選定的化合物抗細菌的活性(MIC's)

微生物編號	實施例 4	實施例 6	實施例 10	實施例 11	實施例 12	實施例 13
AA	1.56	0.78	6.2	3.1	0.78	1.56
BB	25	12.5	25	50	0.78	6.2
CC	>100	>100	100	>100	>100	>100
DD	1.56	1.56	6.2	3.1	0.78	1.56
EE	-	1.56	6.2	-	0.78	1.56
FF	1.56	0.78	6.2	3.1	0.78	1.56
GG	>100	>100	100	>100	>100	>100
HH	1.56	0.78	6.2	3.1	0.78	1.56
II	0.39	0.39	0.78	0.2	0.1	0.2
JJ	0.2	0.1	0.39	0.1	0.05	0.1
KK	0.2	0.1	0.39	0.1	0.1	0.39
LL	0.39	0.2	0.78	0.2	0.05	0.2
MM	>100	>100	25	>100	50	25
NN	12.5	12.5	6.2	12.5	0.39	12.5
OO	0.2	0.1	0.39	0.2	0.2	0.2
PP	1.56	0.78	1.56	3.1	0.39	0.39
QQ	100	100	>100	>100	>100	>100
RR	6.2	3.1	6.2	6.2	1.56	25
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	3.1	0.39	0.39	0.2	0.78	0.2
VV	0.2	0.39	1.56	0.2	0.78	0.78
WW	16	8	64	32	16	16
XX	0.03	0.03	0.12	0.12	0.25	0.5
YY	0.03	0.03	0.25	0.25	0.125	0.5
ZZ	>128	>128	64	>128	128	64
ZZA	16	16	8	32	1	4

* 未收集之數據係以“-”代表

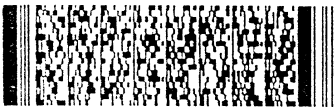


五、發明說明 (22)

表 I(續)
選定的化合物抗細菌的活性(MIC's)

微生物編號 code	實施例 14	實施例 15	實施例 16	實施例 17	實施例 18	實施例 19
AA	0.2	0.39	0.39	0.1	0.78	0.39
BB	3.1	3.1	0.39	6.2	0.78	3.1
CC	>100	>100	>100	>100	>100	>100
DD	0.2	0.39	0.39	0.2	0.78	0.78
EE	0.39	0.78	0.39	0.2	0.78	0.78
FF	0.2	0.39	0.39	0.1	0.78	0.78
GG	>100	>100	>100	>100	>100	>100
HH	0.2	0.39	0.39	0.2	1.56	0.78
II	0.1	0.1	0.2	0.05	0.39	0.1
JJ	0.05	0.05	0.2	0.01	0.2	0.02
KK	0.05	0.05	0.2	0.01	0.2	0.05
LL	0.05	0.1	0.2	0.02	0.2	0.05
MM	>100	>100	>100	>100	>100	>100
NN	6.2	6.2	0.39	25	1.56	12.5
OO	0.05	0.05	0.2	0.02	0.39	0.05
PP	0.39	0.39	0.39	0.1	0.78	0.78
QQ	50	>100	>100	>100	>100	25
RR	0.78	3.1	0.78	0.78	1.56	0.78
SS	>100	>100	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100	>100	>100
UU	0.78	1.56	6.2	0.2	12.5	0.39
VV	0.05	0.1	0.39	0.02	0.78	0.05
WW	8	32	32	8	128	8
XX	0.03	0.03	0.25	0.015	1	0.03
YY	0.03	0.03	0.25	0.015	0.5	0.03
ZZ	>128	>128	>128	>128	>128	>128
ZZA	16	16	0.5	8	2	16

* 未收集之數據係以“-“代表



五、發明說明 (23)

表 I(續)
選定的化合物抗細菌的活性(MIC's)

微生物編號	實施例	實施例	實施例	實施例
code	20	21	22	24
AA	3.1	1.56	1.56	0.78
BB	12.5	1.56	12.5	25
CC	>100	>100	>100	>100
DD	3.1	3.1	1.56	1.56
EE	3.1	3.1	1.56	1.56
FF	3.1	3.1	1.56	0.78
GG	>100	>100	>100	>100
HH	3.1	1.56	1.56	1.56
II	0.2	0.2	0.2	0.2
JJ	0.2	0.1	0.05	0.1
KK	0.39	0.1	0.1	0.1
LL	0.2	0.1	0.1	0.1
MM	100	>100	>100	>100
NN	25	0.78	12.5	12.5
OO	0.2	0.2	0.1	0.1
PP	0.78	0.39	0.39	1.56
QQ	>100	>100	100	100
RR	3.1	1.56	0.78	6.2
SS	>100	>100	>100	>100
TT	>100	>100	>100	>100
UU	0.39	6.2	0.78	0.39
VV	0.2	0.39	0.1	0.1
WW	8	64	4	16
XX	0.25	0.25	0.06	0.03
YY	0.25	0.25	0.06	0.03
ZZ	128	>128	>128	128
ZZA	1	2	16	16

* 未收集之數據係以“-”代表

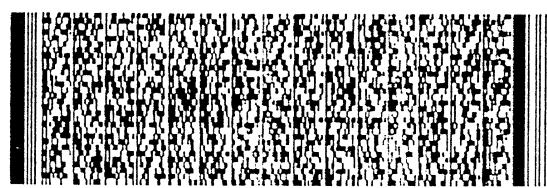
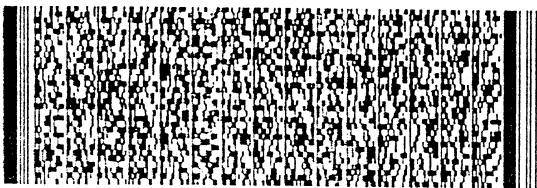


五、發明說明 (24)

藥學的成分

本發明的藥學成分包括本發明化合物有效治療量之配方與一種或多種醫藥學上可接受的載劑。本文中"醫藥學上可接受的載劑"指無毒的、惰性固體、半固體或液體填充劑、稀釋劑、封膠的物質或任何形態之配方輔劑。某些可作為醫藥學上可接受的載劑物質的實施例為糖，例如：乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉，例如：玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，例如：羧基甲基纖維素鈉、乙基纖維素及纖維素乙酸鹽；粉末狀的特拉加康斯膠樹；麥芽；凝膠；滑石粉；賦形劑，例如：可可油及栓劑蠟；油類，例如：花生油、棉花籽油；紅花油；芝麻油；橄欖油；玉米油及大豆油；乙二醇；例如：丙烯乙二醇；酯類，例如：油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，例如：氫氧化鎂及氫氧化鋁；藻膠酸；無熱原之水；等張的生理食鹽水；林格氏溶液；酒精、及磷酸鹽緩衝溶液，及其他無毒的相容的潤滑劑，例如：月桂基硫酸鈉及十八酸鎂，及著色劑、稀釋劑、包覆劑、甜劑、風味劑及芳香劑、保存劑及抗氧化劑亦可依據調劑師之判斷加入藥劑成分。本發明之藥學的成分可經口服的、直腸的、非經腸的、腦池內的、陰道內的、腹腔內的、局部的(散劑、藥膏、或點滴)、頰的、或口腔或鼻腔噴灑的路徑治療人類及其他動物。

口服治療的液體劑量形式包括：醫藥學上可接受的乳狀液、微乳狀液、溶液、懸浮液、糖漿及香酒。除了活性化



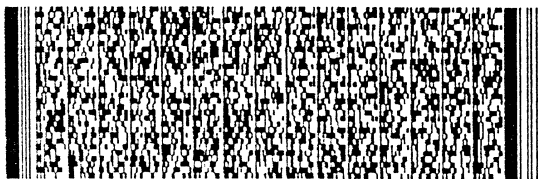
五、發明說明 (25)

合物之外，液體劑量形式可含一般技藝常用之惰性稀釋劑，例如：水或其他溶劑、溶解劑及乳化劑，例如：酒精、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄基醇、苯甲酸苄酯、丙烯乙二醇、1,3-丁烯乙二醇、二甲基甲醯胺、油類（尤其是棉籽、落花生、玉米、胚芽、橄欖、蓖麻子、及芝麻油類）、甘油、四氫呋喃基醇、聚乙二醇及脂肪酸山梨醇之酯類、及其混合物。除了惰性稀釋劑之外，口服的成分可包括：佐藥，例如：溼潤劑、乳化劑及懸浮劑、甜劑、風味劑、及芳香劑。

注射劑，例如：滅菌的注射水溶液或油狀的懸浮液，可依據已知之技藝使用適當的分散劑或溼潤劑及懸浮劑配製。滅菌的注射製劑可為滅菌的注射溶液、懸浮液或乳化劑之無毒性的非經腸接受的稀釋劑或溶劑，例如：1,3-丁二醇溶液。可接受的載劑及溶劑中可使用水，林格氏溶液、U.S.P、及等張的氯化鈉溶液。此外滅菌固定的油類傳統上可使用溶劑或懸浮介質。為此目的可使用任何無刺激性固定的油類，包括：合成的單或雙酸甘油酯。此外，脂肪酸，例如：油酸可用於製備注射劑。

注射配方之滅菌的方式，例如：用擋住細菌的濾膜過濾，或在使用前加入滅菌固體成分形式（可為溶解的或分散之滅菌水或其他滅菌的注射介質）的滅菌試劑。

為了延長藥物之效應，常常須要降低皮下或肌肉注射部位對藥物之吸收。因此可用溶解度差之結晶或非結晶形物質的液體懸浮液。藥物之吸收速率視溶解速率而定，即視

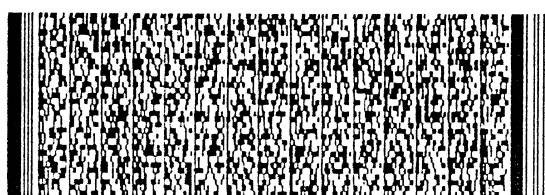
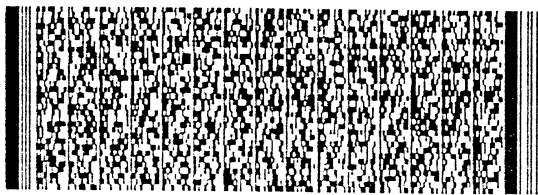


五、發明說明 (26)

結晶大小及形式而定。此外，延遲非經腸吸收的藥物治療形式可使用溶於或懸浮於油性之載劑中達成。注射液的儲存形式可為藥物之微封膠的基質之生物可降解的聚合物，例如：聚減水乳酸-聚減水乙醇酸。視藥物與聚合物之比例及使用之聚合物特性而定，可控制藥物之釋放。生物可降解之聚合物的實施例，包括聚(正酯類)及聚(酐)。儲存注射液的配方亦可用藥物之微脂粒或微乳狀液(與身體組織相容)製備。

較佳之直腸的或陰道的治療成分為栓劑，其製備是將本發明化合物與適當的非過敏的輔藥或載劑混合，例如：可可油、聚乙二醇或在常溫下為固體但在體溫下為液體之栓劑，因此可在直腸或陰道熔化釋出活性之化合物。

口服治療之固體劑量形式，包括：膠囊、藥片、藥丸、散劑、及細粒。此固體劑量形式中，活性的化合物與至少一種惰性的、醫藥學上可接受的輔藥或載劑混合，例如：檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或a)填充劑或增量劑，例如：澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、及矽酸，b)黏結劑例如：羧基甲基纖維素、褐藻酸鹽、凝膠、聚乙炔基吡咯啉二酮、蔗糖、及阿拉伯膠樹、c)濕潤劑例如：甘油，d)崩解劑例如：瓊脂-瓊脂、鈣碳酸鹽、馬鈴薯或樹薯澱粉、藻膠酸、某些矽酸鹽、及碳酸鈉，e)溶液阻滯劑例如：石蠟，f)吸收促進劑例如：四級銨化合物，g)濕化劑例如：十六醇及單十八酸甘油酯、h)吸收劑例如：高嶺土及皂黏土，及i)潤滑劑，例如：滑石粉、十八酸鈣、十



五、發明說明 (27)

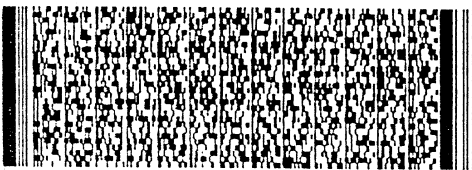
八酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、及其混合物。膠囊、藥片及藥丸之劑量形式亦包括緩衝劑。

類似的固體成分可作為軟及硬充填凝膠膠囊(使用乳糖或牛乳糖及高分子量之聚乙二醇等作為賦形劑)之填充劑。

在製備固體劑量形式之藥片、糖衣藥丸、膠囊、藥丸及細粒時可含外殼及塗層(例如：腸的塗層及其他製藥配方上已知的塗層)。其可選擇性的含不透明的試劑，亦可含僅能釋放活性成分的成份，或較佳者選擇性的於某些腸道部分延遲釋放。可作為包埋成分之實施例包括：聚合的物質及蠟。

類似的固體成分可作為軟及硬充填凝膠膠囊(使用乳糖或牛乳糖及高分子量之聚乙二醇等作為賦形劑)之填充劑。

活性的化合物亦可為含一種或多種上述賦形劑之微封膠形式。固體劑量形式之藥片，糖衣藥丸、膠囊、藥丸及細粒製備時可含塗層及外殼例如：腸的塗層及其他製藥配方上已知的塗層。此固體劑量形式之活性化合物可與至少一個惰性稀釋劑混合，例如：蔗糖、乳糖或澱粉。正常情況下，此劑量形式亦可包括惰性稀釋劑(藥片的潤滑劑及其他藥片的輔劑，例如十八酸鎂及微結晶纖維素)之外其他的物質。膠囊、藥片及藥丸之劑量形式可包括緩衝劑。彼可選擇性的包含不透明之試劑且亦可含僅能釋放活性成分的成份，或較佳者選擇性的於某些腸道部分延遲釋放。可



五、發明說明 (28)

作為包埋成分之實施例包括：聚合的物質及蠟。

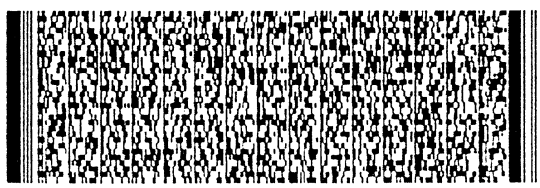
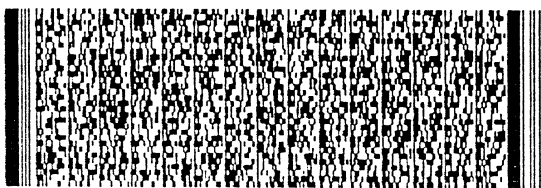
本發明化合物局部或經皮治療的劑量形式，包括：藥膏、軟膏、乳膏、塗劑、凝膠、散劑、溶液、噴灑、吸入劑或貼片。活性的成分在滅菌的條件下與醫藥學上可接受的載劑及必要的保存劑或緩衝混合。眼藥製劑、眼藥水、眼藥膏、散劑及溶液均屬於本發明之範圍。

藥膏、軟膏、乳膏及凝膠除了本發明化合物活性外亦可含賦形劑，例如：動物及蔬菜油、油類、蠟、石蠟、澱粉、特拉加康斯膠樹、纖維素衍生物、聚乙二醇、聚矽氧烷、皂土、矽酸、滑石粉及氧化鋅或其混合物。

除了本發明之化合物外，散劑及噴灑劑可含賦形劑，例如：乳糖、滑石粉、矽酸、氫氧化鋁、矽酸鈣及聚醯胺粉末或其混合物。此外噴灑劑可含慣用的推噴劑例如：氯氟碳氫化合物。

經皮的貼片尚有控制化合物遞送至體內之優點。其劑量形式可將化合物溶於或分散於適當的介質。可用吸收增強劑增加化合物通過皮膚的流量。其速率可速率控制膜或將化合物分散於聚合物基質或凝膠而加以控制。

依據本發明之治療方法，對於病人(例如：人類或低等哺乳類)細菌感染症進行治療或預防時，可給予病人有效療量之本發明化合物，於此劑量下治療一段時間以達成必要的結果。本發明化合物之"有效療量"指任何醫療治療中，足以治療細菌感染症且有合理之受益/冒險比例的化合物量。本發明化合物成分之每日劑量可由醫師依其宣稱



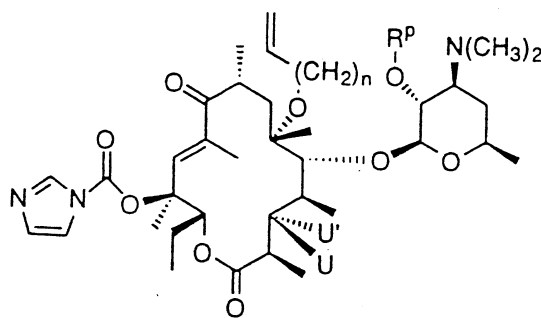
五、發明說明 (29)

的醫療範圍決定。任何特定病人特定的有效療量視各種因素而定，包括治療的病症及其嚴重性、使用之特定化合物活性、使用之特定成分、年齡、體重、一般健康狀況、性別、病人之飲食、治療時間、治療路徑、使用之特定化合物之分泌速率、治療期、使用之藥物組合或同時使用之特定之化合物、及其他已知醫療技藝之因素。

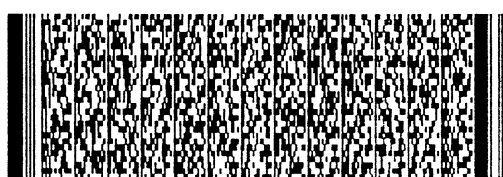
治療人類或其他哺乳類時，本發明化合物之單一或分別劑量之總劑量可為，例如：0.01至50毫克/仟克體重或更常用的0.1至25毫克/仟克體重。單一劑量成分可含此劑量或分成多重劑量達成每日劑量。一般而言，依據本發明之治療流程，包括對有須要治療的病人，每天用大約10毫克至大約2000毫克之本發明化合物進行單一或多重劑量治療。

製備式(I)或(II)化合物(其中 m 、 n 、 R^P 、 A 、 B 、及 D 之定義如前且 E 為從缺或是 $-\text{CH}=\text{CH}-$)的方法包括

(a) 將式10之化合物

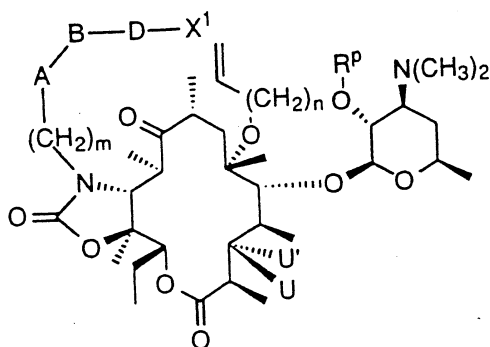


10



五、發明說明 (30)

(其中U是4"-R^P-O-紅梅糖且U'是H，或者U及U'可用本身之碳原子合并聯結成羰基)與試劑化合物(該化合物具式H₂N-(CH₂)_m-A-B-D-X¹，其中m、A、B之定義如前，D之定義如前且X¹為脫離基)反應，製備中間化合物(該化合物具分子式)

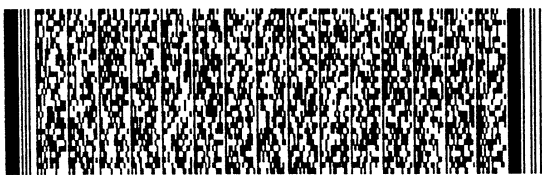


；及

(b) 將步驟(a)之中間化合物環化與選擇性的還原。

上述方法之較佳方法中，m、n、R^P、A、B、及D之定義如前且E為從缺或是-CH=CH-、U為4"-R^P-O-紅梅糖，產物是式(I)化合物。

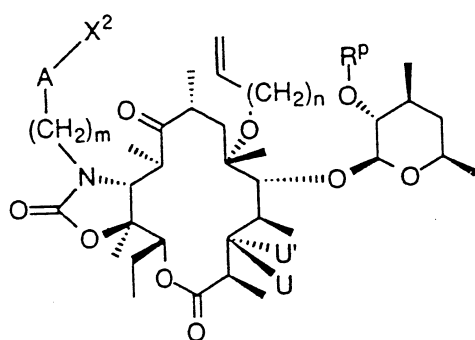
上述方法另一較佳之方法中，m、n、R^P、A、B、及D之定義如前且E為從缺或是-CH=CH-、U及U'可用本身之碳原子合并聯結成羰基，產物是式(II)化合物。更佳之方法中，步驟(a)之試劑是2-((2-碘苯基)甲氧基)乙胺。



五、發明說明 (31)

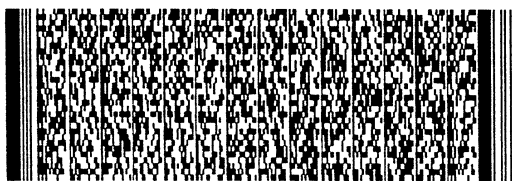
製備式(I)或(II)化合物，其中 m 、 n 、 R^P 、 A 、 B 、及 D 之定義如前且 E 為從缺或是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ，另一方法包括

(a) 將分子式10之化合物(其中 U 是4''- R^P -O-紅梅糖且 U' 是 H ，或者 U 及 U' 可用本身之碳原子合併聯結成羰基)與第一試劑化合物(該化合物具式 $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_m-A-X^2$ ，其中 m 及 A 之定義如前，且 X^2 為 H)反應，製備中間化合物(該化合物具分子式)

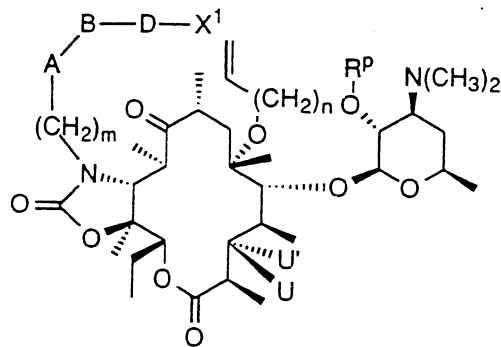


；及

(b) 用步驟(a)之中間化合物與試劑化合物(該化合物具分子式 $B'-D-X^1$ ，其中 X^1 為脫離基， B' 為 B -前驅物部分，且 D 之定義如前)反應，製備第二中間化合物(具分子式)



五、發明說明 (32)



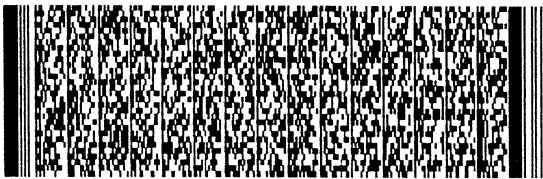
；及

(c) 將步驟(b)之化合物環化及選擇性的還原。

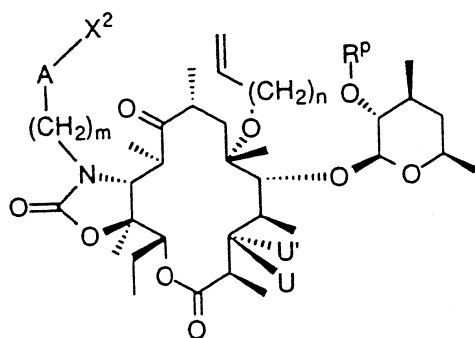
上述方法較佳之實施例中，U為4"-R^P-O-紅梅糖，產物是式(I)化合物。此方法更佳之方法中，步驟(a)之試劑為式H₂N-(CH₂)_m-A-X²，係選自肼及乙二胺。

另一製備式(I)或(II)化合物(其中m、n、R^P、A、B、及D之定義如前且E為從缺或是-CH=CH-)之方法包括

(a) 將分子式10之化合物(其中U是4"-R^P-O-紅梅糖且U'是H，或者U及U'可用本身之碳原子合并聯結成羰基)與第一試劑化合物(該化合物具式H₂N-(CH₂)_m-A-X²，其中m及A之定義如前，且X²為N-保護基)反應，製備中間化合物(該化合物具分子式)

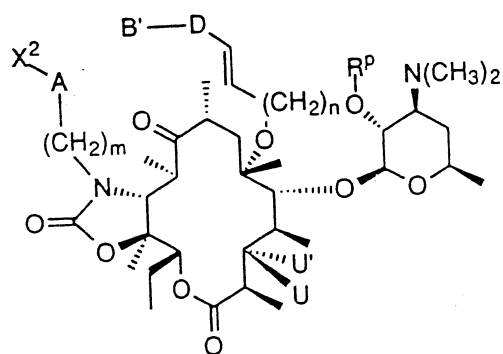


五、發明說明 (33)



； 及

(b) 用步驟(a)之中間化合物與試劑化合物(該化合物具分子式 $B'-D-X^1$ ，其中 X^1 為脫離基， B' 為B-前驅物部分，且D之定義如前)反應，製備第二中間化合物(具分子式)

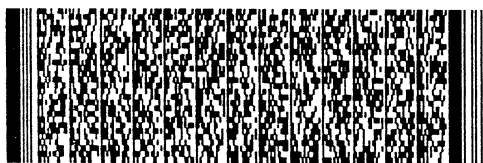


； 及

(c) 將步驟(b)之化合物環化及選擇性的還原。

上述方法較佳之實施例中，U為4"-R^P-O-紅梅糖，產物是式(I)化合物。

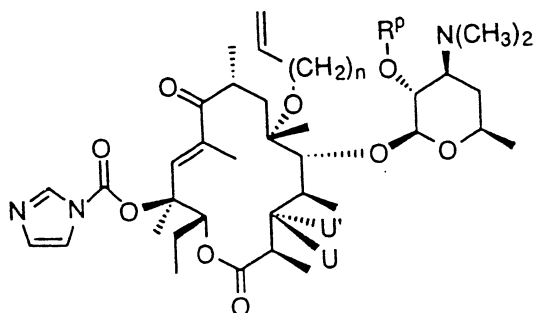
本發明方法之另一實施例包括製備選自式(I)及(II)之



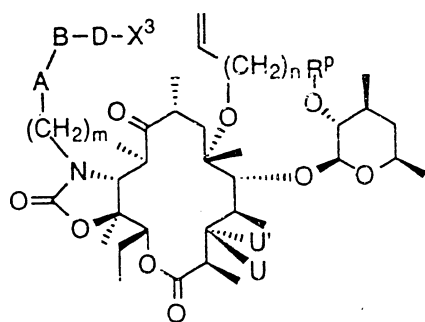
五、發明說明 (34)

化合物，其中A、B及D之定義如上之，E之定義如前述之選項(2)-(8)，包括

(a) 將分子式之化合物



(其中U是4"-R^P-O-紅梅糖，R^P係一經羥基保護基團，且U'是H，或者U及U'可用本身之碳原子合併聯結成羰基)與第一試劑化合物(該化合物具式H₂N-(CH₂)_m-A-B-D-X³，其中m、A、B、D之定義如前)反應，製備第一中間化合物(該化合物具分子式)

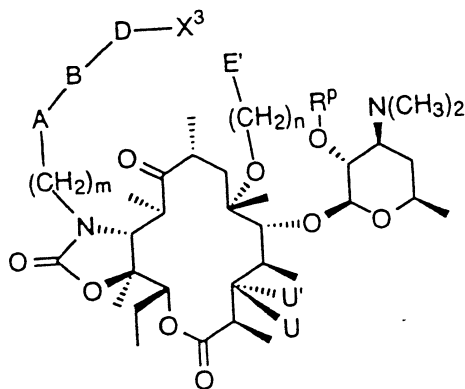


；及



五、發明說明 (35)

(b) 用步驟(a)之第一中間化合物與雙鍵修飾試劑反應，製備第二中間化合物(具分子式)



其中E' 是E-前驅物；及

(c) 將步驟(b)之化合物環化。

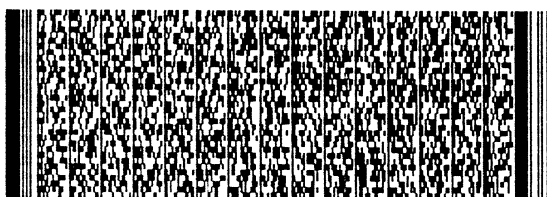
最後之方法之較佳方法中，U為4"-R^P-O-紅梅糖，產物為式(I)化合物。

縮寫

本方法及實施例使用之縮寫為：DMF是二甲基甲醯胺；DMSO是二甲基亞砜；EtOH是乙醇；HOAc是乙酸；MeOH是甲醇；NaN(TMS)₂是雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉；THF是四氫呋喃。

合成方法

用流程圖1-5對本發明化合物之製備方法加以說明，可更了解本發明之化合物及方法。本發明化合物代表性的製備方法描述如下。基團A、B、D、E、m、n及R^P之定義如



五、發明說明 (36)

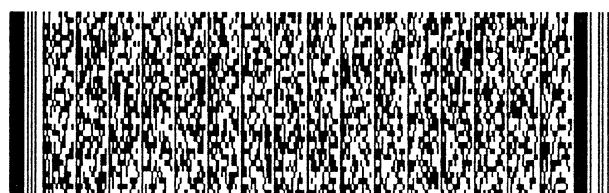
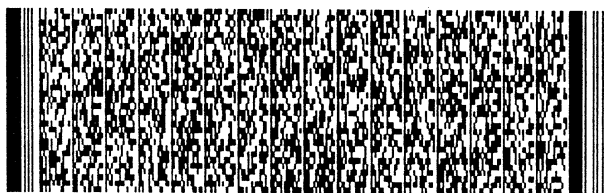
前。流程圖1-5如下文。

流程圖1-5是從紅黴素A製備本發明式(I)-(V)化合物之大綱。製備保護的紅黴素A描述於United States patents, US 4,990,602; US 4,331,803, US 4,680,368, 及US 4,670,549, 全文在此并入參考文獻。同時European Patent Application EP 260,938, 全文在此并入參考文獻。

流程圖1中, 化合物1之C-9-羰基經肟保護得到化合物2, 其中V為 $=N-O-R^a$ 或 $=N-O-C(R^b)(R^c)-O-R^a$, R^a 之定義如上, R^b 及 R^c 各自選自

(a) 氫、(b) 未經取代的 C_1-C_{12} -烷基、(c) 經芳基取代的 C_1-C_{12} -烷基、及(d) 經取代的芳基取代的 C_1-C_{12} -烷基, 或 R^b 及 R^c 用本身之碳原子合并聯結成 C_3-C_{12} -環烷基環。尤佳之羰基保護基V為O-(1-異丙氧基環己基)肟。

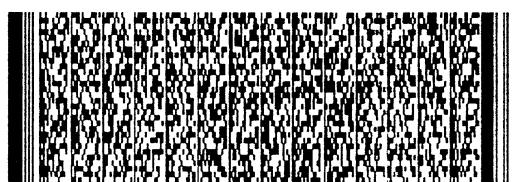
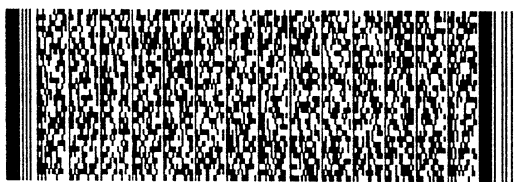
化合物2之2'-及4"-羥基經適當的羥基保護試劑(例如: 描述於T.W.Greene and P.G.M. Wuts in Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed., John Wiley & Son, Inc., 1991, 全文在此并入參考文獻)反應後加以保護。羥基保護基包括, 例如: 乙酸酐、苯甲酸酐、基氯甲酸、六甲基二矽氮烷、或非質子溶劑中的三烷基矽烷基氯化物。非質子溶劑的實施例為二氯甲烷、氯仿、DMF、四氫呋喃(THF)、N-甲基吡咯啉二酮、二甲基亞砷、二乙基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、六甲基磷酸三醯胺、其混合物或一種此類溶劑與乙醚、四氫呋



五、發明說明 (37)

喃、1,2-二甲氧基乙烷、乙腈、乙酸乙酯、丙酮等之混合物。非質子性溶劑不會影響反應，較佳者為二氯甲烷、氯仿、DMF、四氫呋喃(THF)、N-甲基吡咯啉二酮或其混合物。依序保護化合物²之2'-及4"-羥基後得到化合物3，而R^P為羥基保護基。較佳之R^P保護基包括：乙醯基、苄醯基及三甲基矽烷基。

接著將化合物3之6-羥基在鹼存在下用烷化劑進行烷化反應，得到化合物4。烷化劑包括：烷基氯化物、溴化物、碘化物或烷基磺酸酯。烷化劑特定的實施例包括：烯丙基溴化物、炔丙基溴化物、苄基溴化物、2-氯乙基溴化物、4-硝基苄基溴化物、4-氯苄基溴化物、4-甲氧基苄基溴化物、 α -溴基-p-甲苯腈、桂皮基溴化物、4-溴巴豆酸甲酯、巴豆基溴化物、1-溴基-2-戊烯、3-溴1-丙烯基苯基醚、3-溴基-1-三甲基矽烷基-1-丙炔、3-溴基-2-辛炔、1-溴基-2-丁炔、2-皮考基(picoly)氯化物、3-皮考基(picoly)氯化物、4-皮考基(picoly)氯化物、4-溴甲基喹啉、溴乙腈、3-氯-1,2-環氧丙烷、溴氯甲烷、溴硝基甲烷、溴乙酸甲酯、甲氧基甲基氯化物、溴乙醯胺、2-溴苯乙酮、1-溴基-2-丁酮、溴氯甲烷、溴甲基苯基醚、1,3-二溴-1-丙烯等。磺酸烷酯之實施例為：0-甲苯磺醯烯丙酯、3-苯基丙基-0-三氯甲烷磺酸酯、正-丁基-0-甲烷磺酸酯等。非質子溶劑使用的實施例，例如：二甲基亞砷、二乙基亞砷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、六甲基磷酸三醯胺、其混



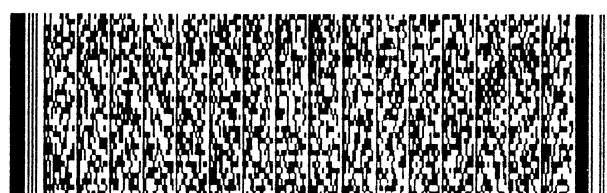
五、發明說明 (38)

合物或一種此類溶劑與乙醚、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、乙腈、乙酸乙酯、丙酮等之混合物。鹼類之實施例包括：氫氧化鉀、氫氧化鈉、四烷基氫氧化銨、氫化鈉、氫化鉀、異丙氧化鉀、第三-丁氧化鉀、異丁氧化鉀等。

本發明較佳之中間化合物4，其中R為烯丙基。

2'-及4"-羥基之去保護係依據如：T.W. Greene and P. G.M. Wuts in *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley & Son, Inc., 1991 描述之方法進行，全文在此并入參考文獻。2'-及4"-羥基去保護的反應條件通帶使X轉換成=N-OH。例如，使用乙酸之乙腈及水進行2'-及4"-羥基之去保護，將X從=N-O-R^a或=N-O-C(R^b)(R^c)-O-R^a (其中R^a、R^b及R^c之定義如上)轉換成=N-OH。否則轉換可於分開的步驟中進行。

去脛作用之反應可依據文獻描述之方法進行，例如：By Greene(如上述)及其他的文獻。去脛劑之實施例為無機氧化硫化合物，例如：氫亞硫酸鈉、焦硫酸鈉、硫代硫酸鈉、硫酸鈉、亞硫酸鈉、氫亞硫酸鈉、偏重亞硫酸鈉、二磺酸鈉、硫代硫酸鉀、偏重亞硫酸鉀等。溶劑之實施例為質子性溶劑，例如：水、甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、三甲基矽醇或一種或多種上述溶劑的混合物等。去脛作用之反應在有機酸(例如：甲酸、乙酸及三氟乙酸)之存在下更易進行。酸之用量介於大約1至大約10當量之化合物5的用量。較佳之具體實施例中，去脛作用使用有機酸(例如：甲酸在乙醇及水中)進行得到須要的6-O-經取代的紅



五、發明說明 (39)

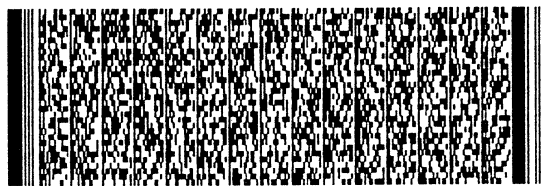
微素化合物6。在本發明較佳之方法中，化合物6中R為烯丙基。

流程圖2說明製備本發明中間化合物之方法。6-0-經取代的化合物可經前述之方法轉換成羥基保護的化合物7。

將化合物7與溫和之酸性水溶液水解或酵素水解移除紅梅糖部分，得到化合物8。代表性的酸包括：稀鹽酸、硫酸、過氯酸、氯乙酸、二氯乙酸或三氯乙酸。反應的適當溶劑包括：甲醇、乙醇、異丙醇、丁醇等。典型的反應時間為0.5至24小時。較佳之反應溫度為-10至35℃。

化合物8經柯瑞金氏(Corey-Kim)反應用N-琥珀酸二鹽亞胺氯-二甲基硫化物或經修飾的史氏(Swern)氧化方法用氯胺-二甲基亞砷將3-羥基氧化成酮基，轉換成化合物2。在較佳之反應中，將化合物8在-10至25℃下加至預先形成之N-琥珀酸二鹽亞胺氯及二甲基硫化物複合物之氯化溶劑(例如：二氯甲烷)。攪拌大約0.5至大約4小時後，加入三級胺(例如：三乙胺或胡氏(Hunig)鹼)以產生酮9。

將化合物7及9在羰基二咪唑之非質子性溶劑存在下與過量之六甲基二矽疊氮(disilazide)鈉或氫化鹼在大約-30℃至室溫下反應大約8至大約24小時，分別得到化合物10a及10b。氫化鹼可為，例如：氫化鈉、氫化鉀、或氫化鋰，非質子性溶劑可為前述定義中之一種。視使用之條件，反應可冷卻或加熱至大約-20℃至大約70℃之間，較佳者大約0℃至大約室溫。反應完成須要大約0.5小時至大約10天，較佳者大約10小時至2天。此反應之步分方法之



五、發明說明 (40)

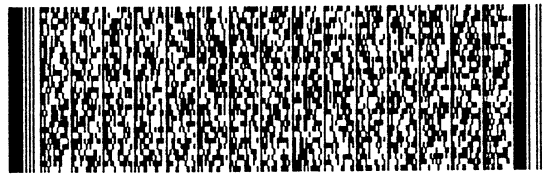
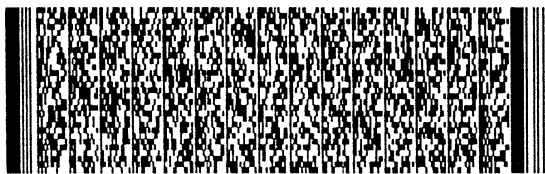
程序參見Baker等人, J. Org. Chem., 1988, 53, 2340, 全文在此并入參考文獻。

流程圖3說明許多製備式(I)及(II)化合物之路徑。熟悉此技藝之專業人士能視須要的產物輕易的決定所使用步驟。

於較佳之路徑中, 當 $H_2N-(CH_2)_m-A-B-D$ -前驅物可方便之製備時, 化合物10a及10b可與前驅物在適當的鹼存在下反應, 分別得到化合物12a及12b。適當的 $H_2N-(CH_2)_m-A-B-D$ -前驅物化合物為, 例如: $H_2N-(CH_2)_m-A-B-D-X^1$, 其中A, B, D及m之定義如前, X^1 為適當的脫離基。適當的鹼包括, 例如: 三乙胺及胡氏(Hunig's)鹼, 適當的脫離基包括(但非限於): Cl、Br、I及三氟甲烷磺酸酯。當D是選自選項(6)-(15)(定義如前), D之部分前驅物或前驅物可商購或用已知的標準方法製備。

製備化合物(I)及(II)(其中m為0、A為-O-)時, $H_2N-(CH_2)_m-A-B-D-X^1$ 試劑為羥胺化合物 $H_2N-O-B-D-X^1$ (其中m為0、B、D及 X^1 如前述之定義)。此化合物可用兩步驟反應製備, 包括將N-羥基鄰苯二甲醯亞胺與適當的醇類反應, 用胼切割中間物, 參見Grochowski and Jurczak, Synthesis, 682-683, (1976)。從標準起始物質中間物及前驅物製備須要的羥胺試劑, 熟諳此藝者可輕易的完成此反應。

製備化合物(I)及(II)(其中m不為0、A為-O-)時, $H_2N-(CH_2)_m-A-B-D-X^1$ 試劑為胺基乙醚化合物分子式 $H_2N-(CH_2)_m$



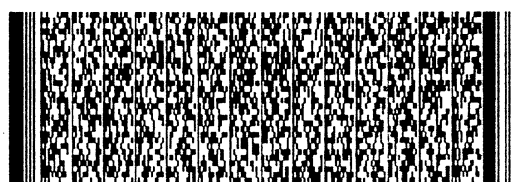
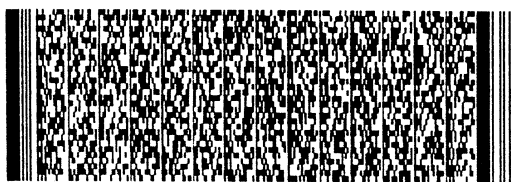
五、發明說明 (41)

-O-B-D-X¹ (其中m不為0, 定義如上, B、D及X之定義如前)。此類化合物可用適當的胺基醇類經兩步驟反應, 將胺基醇類化合物之胺基轉換成鄰苯二甲醯亞胺衍生物(參見上述Grochowski and Jurczak之文獻)而製備。將衍生物分子之自由羥基與適當的試劑反應形成適當的B部分, 肼用反應移除鄰苯二甲醯亞胺保護基, 得到須要的胺基乙醚化合物。適當的試劑, 例如: H₂N-(CH₂)_m-A-B-D-X¹ 試劑, 其分子式為: H₂N-(CH₂)_m-O-(CH₂)_q-D-X¹、H₂N-(CH₂)_m-O-C(O)-(CH₂)_q-D-X¹、H₂N-(CH₂)_m-O-C(O)-O-(CH₂)_q-D-X¹、H₂N-(CH₂)_m-O-C(O)-NR¹-(CH₂)_q-D-X¹ 及 H₂N-(CH₂)_m-O-C(O)-NR¹-(CH₂)_q-D-X¹ 可用此方法製備。熟悉此技藝之專業人士經適當的努力能製備此化合物。

流程圖3亦顯示製備中間化合物12a及12b之另一路徑。當H₂N-(CH₂)_m-A-B-D-前驅物化合物不能用方便的方法事先製備時, 則此多重步驟方法較佳。例如: A為-O-或-N(R¹)-且B為-C(O)-(CH₂)_q-、-C(O)-O-(CH₂)_q-、或-C(O)-NR¹-(CH₂)_q-時。

此替代路徑之實施例中, 將化合物10a與10b與試劑化合物(分子式為H₂N-(CH₂)_m-A-X², 其中m及A之定義如前, X²為H或當A為-NH-為N-保護基)反應得到中間化合物11a及11b。例如當m為0及A為-N(R¹)-, 其中R¹為H, 此試劑為肼, 產生中間物11a及11b, 其中m為0、A為-NH-且X²為H。

中間物11a及11b(其中m為0、A為-NH-、X²為H)可與式B'-D-X¹試劑(其中B'為B部分之前驅物)反應。例如: 當



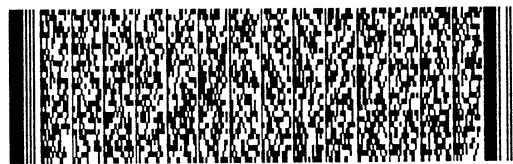
五、發明說明 (42)

$B'-D-X^1$ 為式 $H-C(O)-(CH_2)_q-D-X^1$ (B' 為 $H-C(O)-$ 、 q 及 D 之定義如前) 之醛類，此反應產生化合物 12a 及 12b，其中 m 為 0、 A 為從缺且 B 為 $-N=CH-$ 、 q 及 D 之定義如前。將此中間化合物之亞胺基用還原劑還原得到化合物 12a 及 12b，其中 m 為 0、 A 為 $-NH-$ 、 B 為 $-NH-(CH_2)_q-$ 、 q 至少為 1， D 之定義如前。

此反應路徑之另一實施例中，當化合物 10a 及 10b 與二胺試劑化合物(分子式為 $H_2N-(CH_2)_m-A-X^2$ ，其中 m 不為 0、 A 為 $-N(R^1)-$ 、 X^2 為 H 或 N -保護基)反應可製備中間物 11a 及 11b，其中 m 不為 0、 A 為 $-N(R^1)-$ 、 X^2 為 H 或 N -保護基。若 N 保護的此類中間物用標準的反應去保護可得到化合物其中， X^2 為 H 。

此化合物 11a 及 11b(其中 X^2 為 H)可與 $B'-D-X^1$ 試劑(其中 B' 為 B -部分之前驅物、 X^1 之定義如前)反應，得到化合物 12a 及 12b，其中 A 為 $-N(R^1)-$ 、 B 為 $-C(O)-(CH_2)_q-$ 。此 $B'-D-X^1$ 試劑之實施例包括：醯化試劑，例如，鹵化酸(分子式為鹵素- $C(O)-(CH_2)_q-D-X^1$)。其他的醯化試劑可為酸酐(分子式為 $O(C(O)-D-X^1)_2$)，或在活化劑(例如：氰胺)存在下之自由酸(分子式為 $HO-C(O)-(CH_2)_q-D-X^1$)。適當的氰胺試劑之一為 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基氰胺氯化氫。

其他的 $B'-D-X^1$ 試劑包括：鹵素- $C(O)-O-(CH_2)_q-D-X^1$ 或 $O(C(O)-O-(CH_2)_q-D-X^1)_2$ 之類的碳酸酯化試劑，能產生化合物 12a 及 12b，其中 A 為 $-NH-$ 、 B 為 $-C(O)-O-(CH_2)_q-$ 。尚有其他之 $B'-D-X^1$ 試劑包括：鹵素- $C(O)-N(R^1)-(CH_2)_q-D-X^1$ 之類



五、發明說明 (43)

的胺基甲酸酯化試劑化合物，能產生12a及12b，其中A為 $-N(R^1)-$ 、B為 $-C(O)-N(R^1)-(CH_2)_q-$ 。

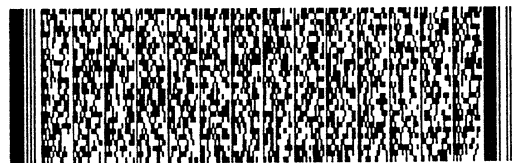
中間物11a及11b(其中m為0、A為 $-NH-$ 、 X^2 為H)之製備如前述，可與適當的 $B'-D-X^1$ 醯化試劑、碳酸酯化試劑或基甲酸酯化試劑反應得到須要的中間化合物12a及12b，其中m為0、A為 $-NH-$ 、B為 $-C(O)-(CH_2)_q-$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_q-$ 、或 $-C(O)-NR^1-(CH_2)_q-$ 。

另一多種步驟路徑之實施例中，將化合物10a及10b與胺基醇類 $H_2N-(CH_2)_m-OH$ (其中m為2-7)反應，得到中間物11a及11b，其中m為2-7、A為 $-O-$ 、 X^2 為H。此中間物新引入的自由羥基可用各種反應製備額外的中間物。例如，自由羥基可與醯化試劑、碳酸酯化試劑或胺基甲酸酯化試劑反應(如前述)得到化合物，其中A為 $-O-$ 、B分別為

$-C(O)-(CH_2)_q-$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_q-$ 或 $-C(O)-N(R^1)-(CH_2)_q-$

。羥基可用標準反應轉換成磺酸酯，接著轉換成疊氮化物，還原後得到胺基化合物。新形成之11a及11b化合物，其中A為 $-NH-$ ， X^2 為H，可與適當的 $B'-D-X^1$ 醯化試劑、碳酸酯化試劑或胺基甲酸酯化試劑反應(如前述)得到化合物，其中B分別為 $-C(O)-(CH_2)_q-$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_q-$ 或 $-C(O)-N(R^1)-(CH_2)_q-$ 。

化合物12a及12b經製備後可以封閉環狀構造並製備化合物14a及14b。若D存在且E為 $-CH=CH-$ ，一般在 $(Pd(II))$ 或 $Pd(0)$ 、膦、及胺或無機鹼(參見Organic Reactions, 1982, 27, 345-390)存在下用漢克(Heck)反應完成。當D



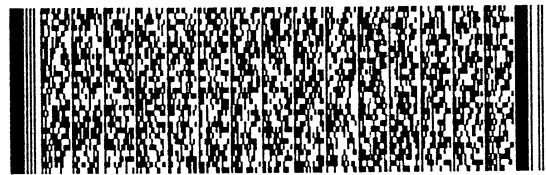
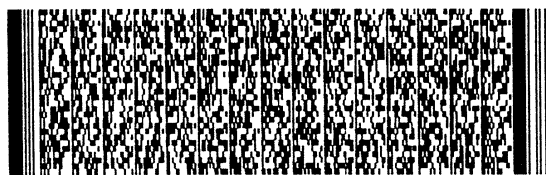
五、發明說明 (44)

為伸烯基時可用烯烴置換反應封閉環狀構造(參見R. H. 古氏(Grubbs), S. J. Miller, and G. G. Fu, Acc. Chem. Res., 28, 446, (1995))。伸烯基可用試劑(例如：四氧化鐵及嗎啉N-氧化物)氧化成乙二醇(-CH(OH)-CH(OH)-)。

如流程圖3所示，尚有另一式(I)及(II)化合物之製備路徑。依據此方法，若D存在且B之定義如上，則將化合物11a及11b與B'-D-X¹試劑用上述之漢克(Heck)反應進行反應，得到化合物13a及13b。此時，X²與13a及13b之B'部分反應，得到封閉之環狀構造。當A為O，X²為H，B'為選擇的醯化試劑，碳酸酯化試劑或胺基甲酸酯化試劑(如前述)時，封閉環狀構造得到化合物14a及14b，其中B為-C(O)-(CH₂)_q-、-C(O)-O-(CH₂)_q-、或-C(O)-NR¹-(CH₂)_q-。羰基(-C(O)-(CH₂)_q-)可經還原劑(例如：NaBH₄、NaBH₃CN等)還原成C(OH)-(CH₂)_q-。

化合物14a及14b(如上述)選擇性的去保護得到15a及15b，分別為本發明之式(I)及(II)化合物，其中E為-CH=CH-。

將化合物15a及15b之雙鍵還原，得到對應之-CH₂-CH₂-化合物，此化合物其構造為式(I)及(II)，其中E為從缺且n至少為2。流程圖4說明製備額外之本發明化合物，其中E不為-CH=CH-。為了製備此化合物，必須將本發明中間化合物之雙鍵修飾。將化合物10a或10b與新的試劑H₂N-(CH₂)_m-A-B-D-X³進行反應，其中m為定義如前、X³為



五、發明說明 (45)

$-(CH_2)_r-Y$ ，其中 r 為 0、1、2、3 或 4，且 Y 為 N-前驅物、酯基-前驅物、羥基或 $-CH_2-I$ 部分，可輕易的製備此中間化合物 16a 及 16b。

酯基前驅物可為例如： $C(O)-X'$ ，其中 X' 為 H 或分離基，或酯基前驅物可為酯氧基。

適當的 N-前驅物的部分是 N-保護的胺基，例如：鹽胺基，可經去保護形成自由胺基(例如： $-N_3$ 及 $-NO_2$)，經還原後形成胺基。

漢克(Heck)反應後，可用氫在 Pd/C 催化劑存在下將 $-CH=CH-$ 雙鍵還原。此還原可製備本發明之化合物，其中 E 為伸芳基- CH_2-CH_2- 或伸芳基- CH_2-CH_2- 。

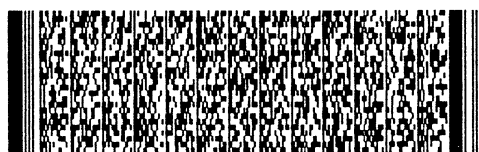
流程圖 4 的下半部中顯示，與雙鍵修飾試劑(當 E 為 $-CH=CH-$)，的額外反應。M' 之部分為大環內酯部分之短臂與 $6-O-(CH_2)_n-CH=CH_2$ 部分聯結。雙鍵修飾試劑之實施例如下。例如，化合物 16a 及 16b 可與過氧酸反應，將 $-CH=CH-$ 部分轉換成環氧基部分，分別得到化合物 17a 及 17b。化合物 16a 及 16b 可與臭氧，或 OsO_4 及 $NaIO_4$ ，分別得到醛類化合物 18a 及 18b。醛類化合物 18a 及 18b 可與硼氫化物還原劑(例如：硼氫化鈉或硼氫化鉀)反應分別被還原成醇類化合物 19a 及 19b。此外、化合物 18a 及 18b 可在還原劑(例如： $NaBH_3CN$ 或 H_2 及 Pd/C)存在下，將式 R^1NH_2 之胺經還原的胺化作用分別轉換成胺化合物 20a 及 20b，或者，醛類化合物 18a 及 18b 可用瓊斯(Jones)試劑進行氧化作用分別轉換成羧基化合物 21a 及 21b。

五、發明說明 (46)

流程圖5 進一步的說明將本發明方法4 製備之化合物 18a、18b、19a、19b、20a、20b、21a 或 21b 轉換成化合物 (I) 或 (II)。各種 E' 代表 E- 前驅物部分，例如：描述於方法 4 之基團，例如： $-\text{CH}(\text{O})$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 或化合物之環氧環。

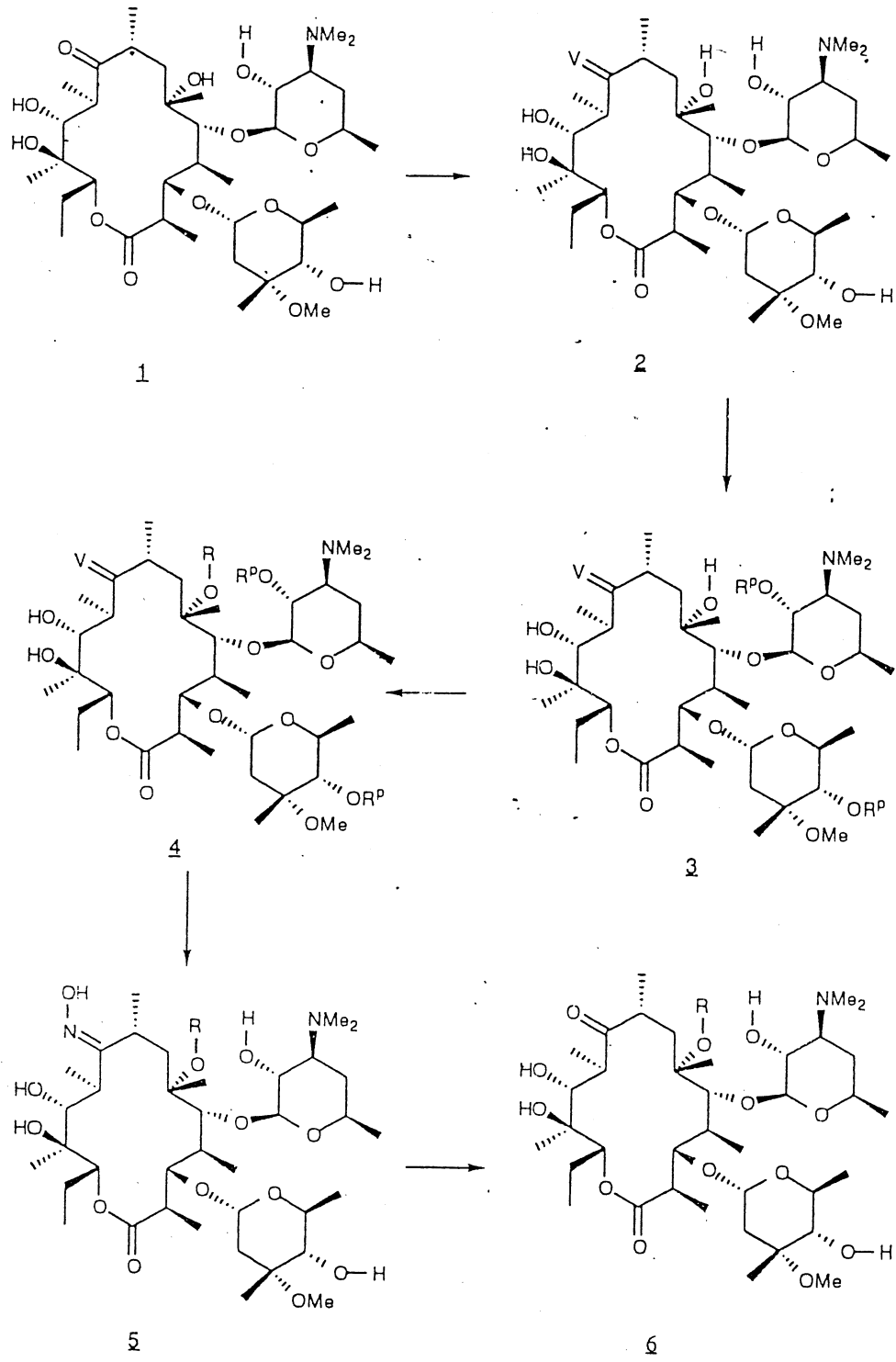
化合物 16a 及 16b 中， X^3 為 $-(\text{CH}_2)_r-\text{Y}$ ，其中 r 及 Y 之定義如上。

適當的 N- 前驅物的部分是 N 保護的胺基，例如：醯胺基，可去保護的形成自由胺基，例如： $-\text{N}_3$ 和 $-\text{NO}_2$ ，後還原成胺基。胺基可作為試劑與新合成之化合物 17a 及 17b 的環氧基反應形成式 (I) 或 (II) 化合物，其中 E 為 $-(\text{CH}_2)_r-\text{NR}^1-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$ 。胺基亦可作為試劑與新合成之化合物 18a 及 18b 之乙醛基反應形成亞胺化合物，接著與氫在 Pd 或 Pt 催化劑存在下反應得到式 (I) 或 (II) 化合物，其中 E 為 $-(\text{CH}_2)_r-\text{N}(\text{R}^1)-$ 。胺基亦可作為試劑與新合成之化合物 21a 及 21b 之羧基反應得到式 (I) 或 (II) 化合物，其中 E 為 $(\text{CH}_2)_r-\text{N}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{O})-$ 。在某些例子中 N 保護的醯胺基的部分可與須要的新形成的官能基反應得到式 (I) 或 (II) 化合物。



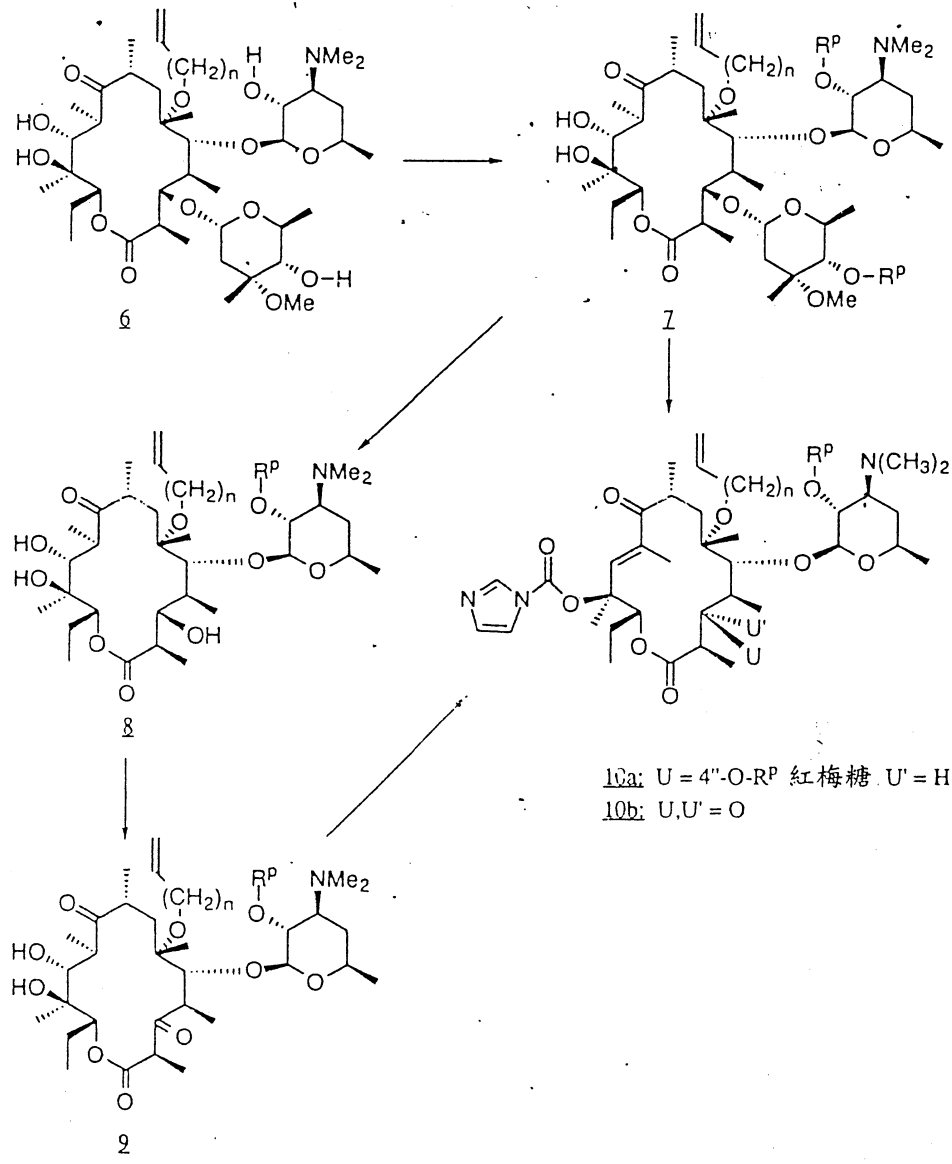
五、發明說明 (47)

流程圖 1



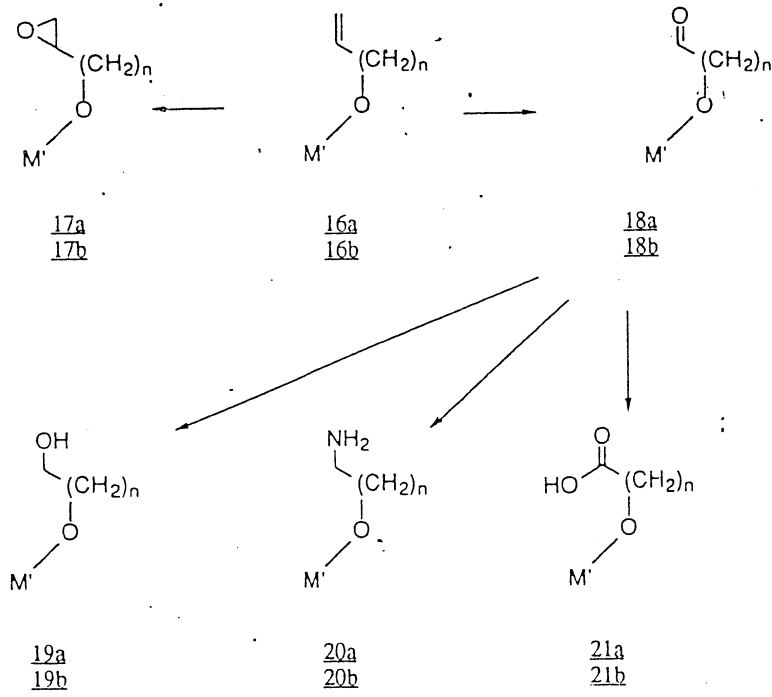
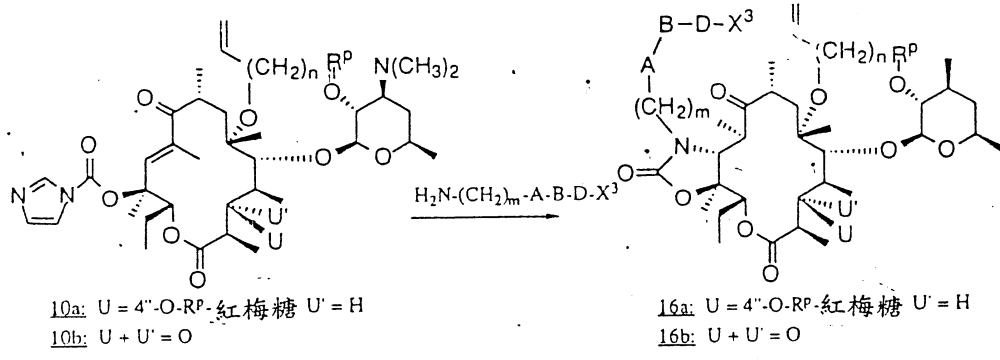
五、發明說明 (48)

流程圖 2



五、發明說明 (50)

流程圖 4



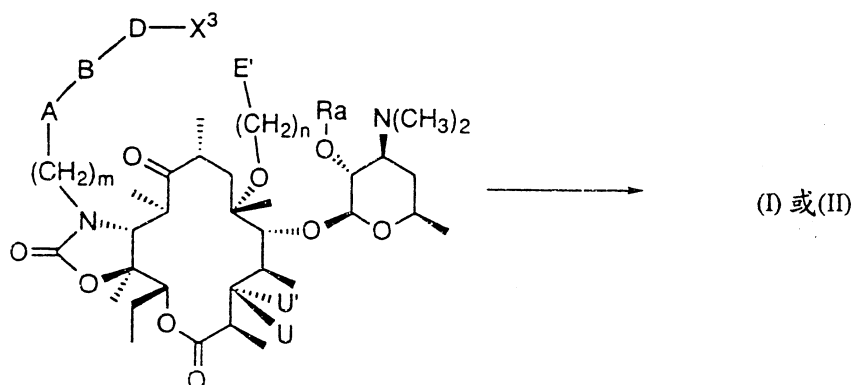
五、發明說明 (51)

鹽基前驅物部分可為例如： $C(O)-X'$ ，其中 X' 為H或分離基，或鹽基前驅物可為鹽氧基。此類前驅物可與新形成化合物19a及19b之羥基反應形成式(I)或(II)化合物，其中E為 $-(CH_2)_r-C(O)-O-$ ，或與新形成化合物20a及20b反應形成式(I)或(II)化合物，其中E為 $-(CH_2)_r-C(O)-N(R^1)-$ 。

當 X^3 之Y為羥基時，可與新形成之化合物21a及21b之羧基反應形成式(I)或(II)化合物，其中E為 $-(CH_2)_r-O-C(O)-$ 。

當 X^3 之Y為 $-CH_2-I$ 時，可與新形成之化合物19a及19b之羥基反應形成式(I)或(II)化合物，其中，其中E為 $-(CH_2)_r-O-$ 。

流程圖5



19a, 19b, 20a, 20b,
21a, 21b, 22a, or 22b

對熟悉此技藝之專業人士而言，可依分子之反應之部分



五、發明說明 (52)

決定使用某些上述之反應進行反應。因此可在技藝範圍內應用適當的保護及去保護步驟。

上述現象可用以下實施例加以說明，而非限制本發明之概念。

實施例1

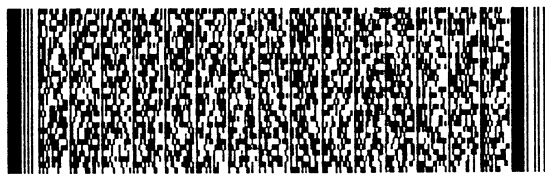
式(I)化合物； $2'-R^P$ 為H、 $4''-R^P$ 為乙醯基、 m 為2、 A 為NH、 B 為 $-C(O)-(CH_2)_q-$ 、 q 為0、 D 為1,3-伸苯基， E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為0、 n 為1

步驟1a：來自方法1之化合物4； V 為N-0-(1-異丙氧基環己基)、 R 為烯丙基、 R^P 為三甲基矽烷基

將 $2', 4''$ -雙-0-三甲基矽烷基紅黴素A 9-[0-(1-異丙氧基環己基)肟(1.032 g, 1.00毫莫耳，依據U.S. Pat. No. 4,990,602之方法製備)之5毫升的DMSO及5毫升的THF之 0°C 溶液中加入新鮮蒸餾的烯丙基溴化物(0.73毫升，2.00毫莫耳)。大約5分鐘後，在4小時的時間內逐滴加入第三-丁氧化鉀(1M 2.0毫升，2.0毫莫耳)之5毫升的DMSO及5毫升的THF溶液。反應混合物用乙酸乙酯萃取並用水及濃鹽水清洗。有機相在真空中濃縮得到白色的泡沫狀化合物(1.062克)。

步驟1b：來自流程圖1之化合物5； V 為NOH、 R 為烯丙基

在常溫下，將來自步驟1a化合物(1.7克)之17毫升的乙腈及8.5毫升的水溶液中加入9毫升之乙酸。數小時後，反應混合物用200毫升之甲苯稀釋並在真空中濃縮。得到之殘餘物中發現含有未反應的起始物質，故額外的加入乙腈



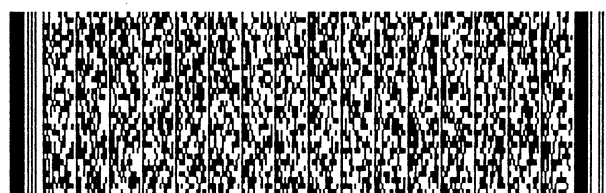
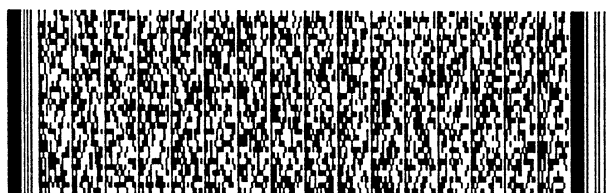
五、發明說明 (53)

(15 毫升)、水(70 毫升)及乙酸(2 毫升)。2 小時後，再額外的加入1 毫升之乙酸。大約三小時後，將反應混合物置於冷藏箱中過夜。反應混合物回溫至常溫後，用200 毫升之甲苯稀釋並在真空中濃縮。殘餘物用甲苯萃取兩次並乾燥至一般的重量(1.524 克)。

步驟1c：來自流程圖1 之化合物6；R 為烯丙基

將來自步驟1b 化合物(1.225 克)之16 毫升的1：1 乙醇-水用 NaHSO_3 (700 毫克)及甲酸(141 微升)在86 °C 下處理2.5 小時。將反應混合物冷卻至常溫，用5-6 毫升之水稀釋，1N NaOH 鹼化至pH 9-10 並用乙酸乙酯萃取。合并有機萃取液後用濃鹽水清洗， MgSO_4 乾燥，過濾並在真空中濃縮。粗產物經管柱色層分析純化，用含1%氫氧化銨1%MeOH 之二氯甲烷溶析，得到686 毫克(57%)之標題化合物。 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 219.3(C-9), 174.8(C-1), 135.5(C-17), 116.3(C-18), 101.9(C-1'), 95.9(C-1''), 79.7(C-5), 78.8(C-6), 78.5(C-3), 74.1(C-12), 72.4(C-3''), 70.6(C-11), 68.1(C-5'), 65.5(C-16), 65.1(C_2'), 49.0 (C-3'' O- CH_3), 45.0(C-2), 44.1(C-8), 9.7 (NMe_2), 37.9(C-4), 37.1(C-10), 34.6(C-2''), 28.4 (C-4'), 21.0, 20.6(C-3'' CH_3 , C-6' CH_3), 20.8 (C-14), 18.3(C-6''), 18.1(C-8 CH_3), 15.7, 15.6(C-2 CH_3 , C-6 CH_3), 11.9(C-10 CH_3), 10.1(C-15), 8.9(C-4 CH_3)。MS(FAB)+m/e 774 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 812 $[\text{M}+\text{K}]^+$ 。

步驟1d。 流程圖2 之化合物7；R^P 為乙醯基



五、發明說明 (54)

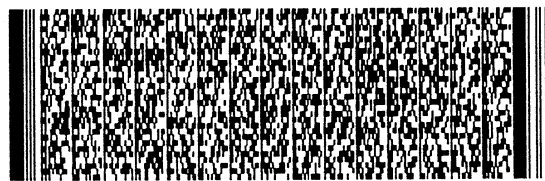
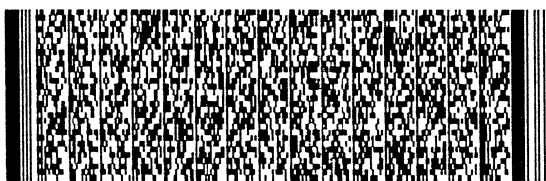
將來自實施例1c化合物(80克, 103毫莫耳)及DMAP(4.0克, 32.7毫莫耳)之二氯甲烷(200毫升)溶液中加入乙酸酐(40毫升, 400毫莫耳)。溶液在常溫下攪拌5小時, 混合物用二氯甲烷(800毫升)稀釋。有機相用5%Na₂CO₃、飽和的NaHCO₃及濃鹽水清洗, 並用MgSO₄乾燥。在真空中移除溶劑, 乾燥殘餘物。殘餘物在乙腈中結晶得到標題化合物(60.0克)。MS(APCI)m/z 858 [M+H]⁺。

步驟1e。流程圖3之化合物10a; R^P為乙醯基

將來自步驟1d化合物(42.85克, 50毫莫耳)之THF(250毫升)溶液用乾冰乙腈浴冷卻至-40℃, 在30分鐘的時間內加入雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉(65.0毫升, 1M之THF, 65.0毫莫耳)。45分鐘後加入32.43克(200毫莫耳)羰基二咪唑之150毫升的THF及100毫升的DMF溶液。混合物在-40℃下攪拌2.5小時, 在室溫下攪拌18小時。反應中加入0.5M NaH₂PO₄(500毫升)之溶液中止反應。反應混合物用乙酸乙酯萃取分離產物。萃取液用MgSO₄乾燥並濃縮得到粗產物, 經快速色層分析純化用40-60%丙酮/己烷溶析, 產生46克(100%)之標題化合物。MS(APCI)m/z 934 [M+H]⁺。

步驟1f。流程圖3之化合物11a; R^P為乙醯基、m為2、A為NH、X²為H

將步驟1e之化合物(25克, 26.8毫莫耳)及乙二胺(18毫升, 10當量, 0.27莫耳)之60毫升的CH₃CN, 10毫升的THF及5毫升的水溶液在70℃下加熱6小時。蒸發去除溶劑, 殘餘物用乙酸乙酯萃取, NaHCO₃、濃鹽水清洗, MgSO₄乾燥並濃



五、發明說明 (55)

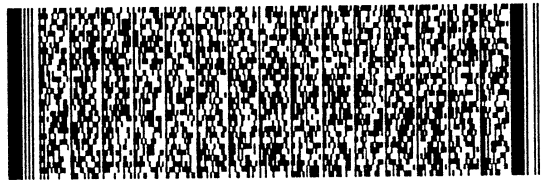
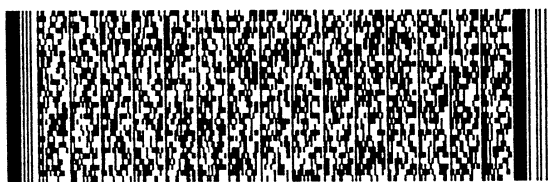
縮。此物質不須進一步純化可直接使用。MS(ESI) m/z 926 $[M+H]^+$ 。

步驟1g。流程圖3之化合物12a； R^p 為乙醯基、 m 為2、A為NH、B為 $-C(=O)-(CH_2)_q-$ 、 q 為0、D為1,3-伸苯基、 X^1 為碘

將步驟1f之化合物樣品(3.0克, 3.19毫莫耳)、3-碘苯甲酸(1.20克, 4.81毫莫耳)、1-羥基苯并三氮唑水合物(HOBT, 0.65克, 4.81毫莫耳)、及N-甲基嗎啉(0.71克, 7.02毫莫耳)溶於 CH_2Cl_2 (5.0毫升)。溶液在 $0^\circ C$ 下攪拌加入1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基氰胺氯化氫(0.95克, 4.81毫莫耳)。在 $0^\circ C$ 至室溫下攪拌3小時, 混合物用 CH_2Cl_2 稀釋, 有機層用水、 $NaHCO_3$ 及濃鹽水清洗。移除溶劑後, 粗產物經二氧化矽凝膠色層分析純化, 用1:2至1:1之丙酮/己烷溶析得到2.50克之白色泡沫狀產物(67.0%)。MS(APCI) m/z 1156 $[M+H]^+$ 。

步驟1h。式(I)化合物； R^p 為乙醯基、 m 為2、A為NH、B為 $-C(=O)-(CH_2)_q-$ 、 q 為0、D為1,3-伸苯基、E為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為0、 n 為1

將步驟1g化合物(1.16克, 1.0毫莫耳)之乙腈(100毫升)溶液中加入乙酸鈹(67.5毫克, 0.30毫莫耳)、三-(0-甲苯基)膦(137毫克, 0.45毫莫耳)及三乙胺(0.278毫升, 2.0毫莫耳)。混合物用 N_2 脫氣30分鐘, 在氮氣下密封試管, 在 $60^\circ C$ 下加熱1小時以及在 $80^\circ C$ 下加熱70小時。蒸除溶劑, 殘餘物用乙酸乙酯萃取, 用飽和的 $NaHCO_3$ 及濃鹽水清洗、 $MgSO_4$ 乾燥及濃縮。粗產物經二氧化矽凝膠色層分析



五、發明說明 (56)

純化，用丙酮/己烷(1:2至2:1)溶析得到0.799克淡黃色之泡沫狀產物。MS(APCI) m/z 1028 $[M+H]^+$ 。

步驟1i 式(I)化合物；2'-R^P為H、4"-R^P為乙醯基、m為2、A為NH、B為-C(O)-(CH₂)_q-、q為0、D為1,3-伸苯基、E為-(CH₂)_r-CH=CH-、r為0、n為1

將步驟1h化合物樣品(50毫克，0.049毫莫耳)之甲醇(5毫升)溶液在回流下加熱4小時，移除2'-乙醯基。蒸除甲醇，粗產物經二氧化矽凝膠色層分析純化，用CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH(15:1:0.05)溶析得到標題化合物(43毫克，89%)。MS(APCI) m/z 986 $[M+H]^+$ 。

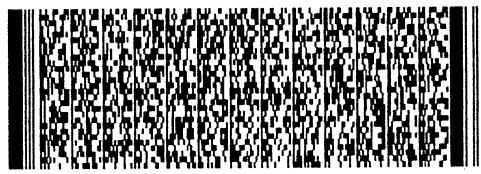
實施例2

式(I)化合物；2'-R^P為H、4"-R^P為H、m為2、A為NH、B為-C(O)-(CH₂)_q-、q為0、D為1,3-伸苯基、E為-(CH₂)_r-CH=CH-、r為0、n為1

將實施例1產物樣品(0.15克，0.146毫莫耳)用1N LiOH(1.0毫升，ca. 7當量)之甲醇(5毫升)在室溫下反應8小時。加入1N鹽酸將pH調至中性。部分移除甲醇後，將反應混合物用CH₂Cl₂稀釋。分離兩層，有機層用毫克MgSO₄乾燥、過濾及濃縮。粗產物經二氧化矽凝膠色層分析純化，用CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH(10:1:0.05)溶析得到標題化合物。MS(APCI) m/z 944 $[M+H]^+$ 。

實施例3

式(I)化合物；2'-R^P為H、4"-R^P為乙醯基、m為2、A為NH、B為-C(O)-(CH₂)_q-、q為0、D為1,2-伸苯基、E為-(CH₂)_r-



五、發明說明 (57)

$-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 r 為 0、 n 為 1

除了步驟 1a 用 2-碘苯甲酸替代 3-碘苯甲酸之外，如實施例 1，步驟 g 及 h 之方法，用色層分析純化中間物，得到兩種中間化合物(化合物 A 及 B)。中間化合物 A 依據實施例 1 步驟 i 之方法反應得到標題化合物：MS(APCI) m/z 986 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實施例 4

式(I)化合物； $2'-\text{R}^p$ 為 H、 $4''-\text{R}^p$ 為 H、 m 為 2、A 為 NH、B 為 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$ 、 q is 0、D 為 1, 2-伸苯基、E 為 $-(\text{CH}_2)_r$ $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 r 為 0、 n 為 1

除了用實施例 3 之化合物替代實施例 1 步驟 1i 之化合物外，依據實施例 2 之方法製備標題化合物。MS(APCI) m/z 944 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HRMS $\text{C}_{50}\text{H}_{78}\text{N}_3\text{O}_{14}$ ：估算值 944.5478；實測值 944.5484。

實施例 5

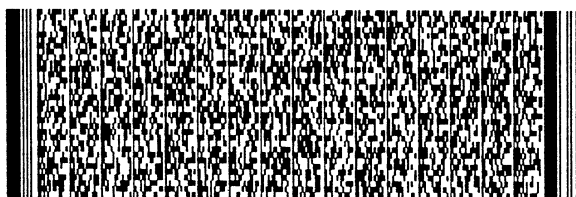
式(I)化合物： $2'-\text{R}^p$ 為 H、 $4''-\text{R}^p$ 為乙醯基、 m 為 2、A 為 NH、B 為 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$ 、 q 為 1、D 為 1, 2-伸苯基、E 為 $-(\text{CH}_2)_r$ $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 r 為 0、 n 為 1

除了用 2-溴苯基乙酸替代實施例 1 步驟 g、h 及 i 之 3-碘苯甲酸外，依據實施例 1 之方法製備標題化合物。

MS(APCI) m/z 1000 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實施例 6

式(I)化合物； $2'-\text{R}^p$ 為 H、 $4''-\text{R}^p$ 為 H、 m 為 2、A 為 NH、B 為 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$ 、 q 為 1、D 為 1, 2-伸苯基、E 為 $-(\text{CH}_2)_r$



五、發明說明 (58)

-CH=CH-、r 為 0、n 為 1

除了用實施例 5 之化合物替代實施例 1 步驟 1i 之化合物外，依據實施例 2 之方法製備標題化合物。MS(APCI) m/z 958 $[M+H]^+$ 。

實施例 7

式(I)化合物；2'-R^P 為 H、4''-R^P 為乙醯基、m 為 0、A 為從缺、B 為 -N=CH-、D 為 1,2-伸苯基、E 為 -(CH₂)_r-CH=CH-、r 為 0、n 為 1

步驟 7a：方法 3 之化合物 11a；2'-R^P 為 H、4''-R^P 為乙醯基、m 為 0、A 為 NH、X² 為 H

將實施例 1，步驟 1e 化合物(15 克，16.1 毫莫耳)之乙腈(100 毫升)溶液中加入胼(2.54 毫升，80.9 毫莫耳)，溶液在常溫下攪拌 48 小時。真空中移除溶劑得到 15.4 克之黃色的泡沫狀物。殘餘物用管柱色層分析(95:5:1 二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨)純化後在乙腈中結晶，得到白色泡沫狀物。

步驟 7b：方法 3 之化合物 11a；2'-R^P 為 H、4''-R^P 為乙醯基、m 為 0、A 為從缺、B 為 -N=CH-、D 為 1,2-伸苯基、X¹ 為碘

將步驟 7a 之化合物(0.25 克，0.292 毫莫耳)、4 Å 之分子篩(1g)及 2-碘苯甲醛(2.92 毫莫耳)溶於甲苯(5 毫升)並在 90 °C、氮氣下加熱 10 天。過濾淤漿並用管柱色層分析純化(CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 95:5:1)得到 0.138 克(44%)之白色泡沫狀物。

步驟 7c：式(I)化合物；2'-R^P 為 H、4''-R^P 為乙醯基、m 為 0、



五、發明說明 (59)

A 為從缺、B 為 $-N=CH-$ 、D 為 1,2-伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1

將步驟 7b 化合物 (0.20 克, 0.175 毫莫耳) 之乙腈 (18 毫升) 溶液中加入乙酸鈹 (12 毫克, 0.053 毫莫耳)、三-(0-甲基)膦 (16 毫克, 0.053 毫莫耳) 及三乙胺 (30 毫克, 0.35 毫莫耳)。混合物用 N_2 脫氣 30 分鐘, 在氮氣下密封試管, 在 $60^\circ C$ 下加熱 1 小時以及 $80^\circ C$ 下加熱 70 小時。蒸除溶劑, 殘餘物用乙酸乙酯萃取, 用飽和的 $NaHCO_3$ 及濃鹽水清洗, $MgSO_4$ 乾燥及濃縮。粗產物經二氧化矽凝膠色層分析純化, 用丙酮/己烷 (1:2 至 2:1) 溶析得到淡黃色泡沫狀之純化產物 (56.6%)。MS(APCI) m/z 942 $[M+H]^+$ 。

實施例 8

式 (I) 化合物; $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為乙醯基、m 為 0、A 為 NH、B 為 $-(CH_2)_q-$ 、q 為 1、D 為 1,2-伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0, n 為 1

步驟 8a: 方法 3 之化合物 11a; $2'-R^P$ 為 H, $4''-R^P$ 為乙醯基, m 為 0、A 為 NH、B 為 $-(CH_2)_q$ 、q 為 1、D 為 1,2-伸苯基、 X^1 為碘

將實施例 7 步驟 7b 化合物 (0.109 克) 之甲醇 (5 毫升) 溶液中加入乙酸 (0.1 毫升) 及 $NaBH_3CN$ (68 毫克, 1.08 毫莫耳)。溶液在回流下攪拌 18 小時, 加入飽和的 $NaHCO_3$ (20 毫升) 中止反應, 用乙酸乙酯 (20 毫升) 稀釋, 水 (20 毫升)、濃鹽水 (20 毫升) 清洗, Na_2SO_4 乾燥, 在真空中濃縮, 經管柱色層分析純化 (95:5:1 = CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH) 得到 0.091 克 (78%) 之白色泡沫狀物。



五、發明說明 (60)

步驟8b：方法3之化合物14a； $2'-R^P$ 為H、 $4''-R^P$ 為乙醯基、 m 為0、A為NH、B為 $-(CH_2)_q-$ 、 q 為1、D為1,2-伸苯基

除了用步驟8a之化合物替代步驟7b之化合物外，依據實施例7，步驟7c之方法得到標題化合物。

步驟8c：方法3之化合物14a； $2'-R^P$ 為H、 $4''-R^P$ 為H、 m 為0、A為NH、B為 $-(CH_2)_q-$ 、 q 為1、D為1,2-伸苯基

除了用實施例8步驟8b之化合物替代實施例1，步驟1i之化合物外，依據實施例2之方法製備標題化合物。

實施例9

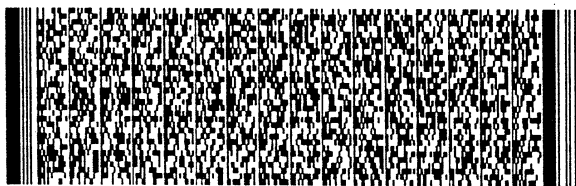
式(I)化合物； $2'-R^P$ 為H、 $4''-R^P$ 為乙醯基、 m 為0、A為NH、B為 $-(CH_2)_q-$ 、 q 為1，D為1,3-伸苯基、E為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為0、 n 為1

除了用3-碘苯甲醛替代步驟7b之2-碘苯甲醛之外，依據實施例7，步驟7a及7b之方法進行反應，產物依據實施例8，步驟8a之方法與 $NaBH_3CN$ 反應，接著依據實施例7步驟c進行漢克(Heck)反應製備標題化合物。MS(APCI) m/z 944 $[M+H]^+$ 。

實施例10

式(I)化合物； $2'-R^P$ 為H、 $4''-R^P$ 為乙醯基、 m 為2、A為NH、B為 $-(CH_2)_q-$ 、 q 為1、D為1,3-伸苯基、E為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為0、 n 為1

除了用乙二胺替代步驟7a之肼以及3-碘苯甲醛替代步驟7b之2-碘苯甲醛之外，依據實施例7之方法進行反應，產物依據實施例8，步驟8a之方法與 $NaBH_3CN$ 反應，接著依據



五、發明說明 (61)

實施例7步驟c進行漢克(Heck)反應製備標題化合物。

MS(ESI) m/z 972 $[M+H]^+$ 。

實施例11

式(I)化合物； $2'-R^P$ 為H、 $4''-R^P$ 為H、 m 為2、A為NH、B為 $-(CH_2)_q-$ 、 q 為1、D為1,3-伸苯基、E為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為0、 n 為1

將實施例10之化合物依據實施例1步驟j，及實施例2之方法製備標題化合物。MS(ESI) m/z 930 $[M+H]^+$ 。

實施例12

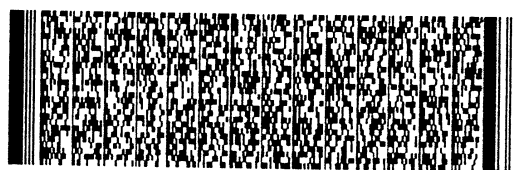
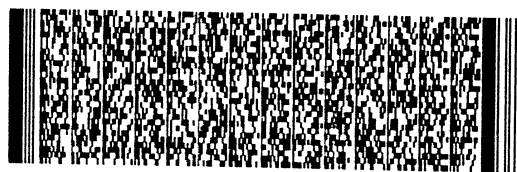
式(II)化合物； R^P 為H、 m 為2、A為-O-、B為 $-(CH_2)_q-$ 、 q 為1、D為1,2-伸苯基、E為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為0、 n 為1

步驟12a。方法2之化合物8； R^P 為H

將實施例1、步驟1c製備之化合物(7.73克，10.0毫莫耳)的乙醇(25毫升)及水(75毫升)懸浮液中在10分鐘的時間內加入1M HCl(18毫升)水溶液。反應混合物在常溫下攪拌9小時後靜置於冰箱中過夜。加入2M NaOH(9毫升、18毫莫耳)水溶液形成白色沈澱。混合物用水稀釋及過濾。用水清洗固體，真空中乾燥，得到脫紅梅糖基化合物7(3.11克)。

步驟12b。方法2之化合物8； R^P 為羧基

將步驟12a產物(2.49克，4.05毫莫耳)之二氯甲烷(20毫升)溶液中加入苯甲酸酐(98%，1.46克，6.48毫莫耳)及三乙胺(0.90毫升，6.48毫莫耳)，此白色懸浮液在常溫下攪拌26小時。加入5%碳酸鈉水溶液，將混合物攪拌20分鐘。



五、發明說明 (62)

混合物用二氯甲烷萃取。有機相用5%碳酸氫鈉水溶液及濃鹽水清洗、硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮，得到白色泡沫狀物。經二氧化矽凝膠色層分析(30% 丙酮-己烷)得到白色固體之標題化合物(2.46克)。

步驟12c。方法2之化合物9； R^P 為苄醯基

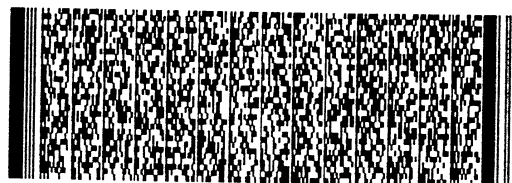
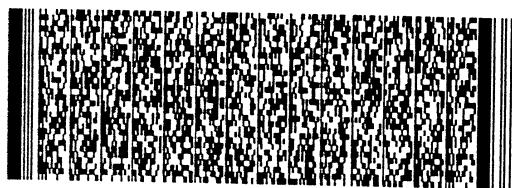
在 N_2 下，將N-琥珀酸二醯亞胺氯(0.68克，5.07毫莫耳)之 $-10^\circ C$ 的二氯甲烷(20毫升)溶液中在5分鐘的時間內加入二甲基硫化物(0.43毫升，5.92毫莫耳)。產生的白色淤漿在 $-10^\circ C$ 下攪拌20分鐘，然後加入步驟12b產生的化合物(2.43克，3.38毫莫耳)之二氯甲烷(20毫升)溶液，反應混合物在 -10 至 $-5^\circ C$ 下攪拌30分鐘。在5分鐘內逐滴加入三乙胺(0.47毫升，3.38毫莫耳)，反應混合物在 $0^\circ C$ 下攪拌30分鐘。反應混合物用二氯甲烷萃取。有機相用5%碳酸氫鈉水溶液清洗兩次，濃鹽水清洗一次，硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮得到白色泡沫狀物。經二氧化矽凝膠色層分析(30% 丙酮-己烷)得到白色泡沫狀之標題化合物(2.27克)。

步驟12d。流程圖2之化合物10b； R^P 為苄醯基

除了用步驟12c之化合物替代實施例1、步驟d之化合物外，依據上述實施例1、步驟e之方法製備標題化合物。

步驟12e。流程圖3之化合物12b； R^P 為苄醯基、m為2、A為 $-O-$ 、B為 $-(CH_2)_q-$ 、q為1、D為1,2-伸苯基、X為碘

將步驟12d化合物(1.13克，1.42毫莫耳)及2-((2-碘苯基)甲氧基)乙胺(1.18克(4.26毫莫耳)溶於3毫升之10% CH_3CN 水溶液，在 $60^\circ C$ 、氮氣下攪拌20小時。混合物用二



五、發明說明 (63)

氯甲烷稀釋並用50毫升之5% KH_2PO_4 中止反應。有機層用濃鹽水清洗， Na_2SO_4 乾燥。移除溶劑，殘餘物經二氧化矽凝膠色層分析，用25%丙酮之己烷溶析得到標題化合物。

步驟12f。方法3之化合物 14b； R^p 為苄醯基， m 為2、 A 為 $-O-$ 、 B 為 $-(\text{CH}_2)_q-$ 、 q 為1、 D 為1,2-伸苯基

將步驟12e化合物(0.75克，0.948毫莫耳)之乙腈(50毫升)溶液中加入乙酸鈹(85毫克，0.379毫莫耳)、三-(0-甲基)膦(228毫克，0.750毫莫耳)及三乙胺(0.50毫升，3.687毫莫耳)。混合物在 N_2 下脫氣30分鐘，在氮氣下密封試管，在 50°C 下加熱16小時。蒸除溶劑，殘餘物用乙酸乙酯萃取，飽和的 NaHCO_3 及濃鹽水清洗， MgSO_4 乾燥。移除溶劑，粗產物經二氧化矽凝膠色層分析純化，用1:4:1至1:3:1丙酮/己烷/第三-丁醇溶析得到332毫克之標題化合物。

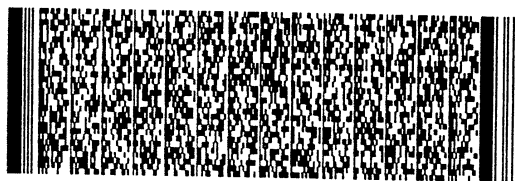
步驟12g。式(II)化合物； R^p 為 H 、 m 為2、 A 為 $-O-$ 、 B 為 $-(\text{CH}_2)_q-$ 、 q 為1、 D 為1,2-伸苯基、 E 為 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 r 為0、 n 為1

將步驟12g化合物(50毫克)之甲醇溶液攪拌2天。移除溶劑，產物經二氧化矽凝膠色層分析純化，用含0.5% NH_4OH 5% 甲醇之二氯甲烷溶析得到標題化合物(29毫克)。

$\text{MS}(\text{APCI})m/z$ 771 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實施例13

式(I)化合物； R^p 為乙醯基、 m 為2、 A 為 $-O-$ 、 B 為從缺、 D 為3,4-伸喹啉基、 E 為 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 r 為0、 n 為1



五、發明說明 (64)

步驟13a。流程圖3之化合物11a；m為2、A為-O-、 X^2 為H

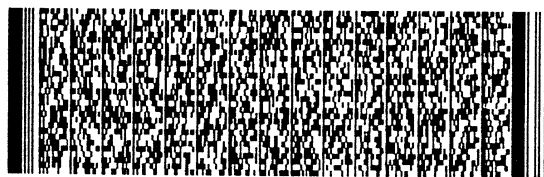
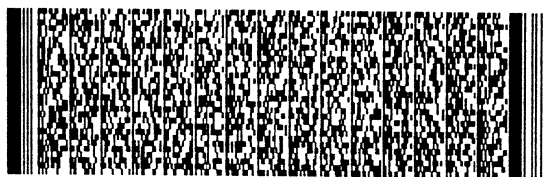
將咪唑類化合物(imidazolidine)(流程圖3之化合物10a，15克，16.6毫莫耳)之乙腈(200毫升)及水(20毫升)溶液中加入2-胺基-乙醇(6.91克，113毫莫耳)。溶液在常溫下攪拌48小時。真空中移除溶劑，物質用FSC(95:5:0.1= CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH)純化，在乙腈中結晶得到8.7克(56%)之白色泡沫狀物。 $\text{MS}(\text{ESI})m/z$ 927 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟13b。流程圖3之化合物12a；m為2、A為-O-、B為從缺、D為3,4-伸喹啉基、 X^1 為I

將步驟13a化合物(2.5克，2.70毫莫耳)、2-碘-3-羥基喹啉(0.74克，2.72毫莫耳)、及三苯基膦(1.06克，4.72毫莫耳)之THF(40毫升)之淤漿中加入DEAD(0.74毫升，4.72毫莫耳)。快速的將溶液變成均漿液並攪拌18小時。溶液中加入飽和的重碳酸鈉中止反應，在真空中移除溶劑。殘餘物溶於乙酸乙酯(75毫升)，用飽和的碳酸氫鈉(50毫升)、水(50毫升)、濃鹽水(50毫升)清洗，硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮。將黃色的泡沫狀物用MPLC(CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH =95:5:0.1)純化。用MPLC(7:3:0.1丙酮:己烷:三乙基胺)第二次純化得到2.96克(93%)之白色泡沫狀物。 $(\text{ESI})m/z$ 1178 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步驟13c。式(I)化合物； R^p 為乙醯基、m為2、A為-O-、B為從缺、D為3,4-伸喹啉基、E為 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$ 、r為0、n為1

將步驟15b之化合物用實施例1，步驟g之方法反應得到標



五、發明說明 (65)

題化合物。 $(ESI)m/z$ 1010 $[M+H]^+$ 。

實施例14

式(I)化合物； R^P 為乙醯基、 m 為1、 A 為從缺、 B 為從缺、 D 為從缺、 E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為0、 n 為1

步驟14a。流程圖3之化合物11a； R^P 為乙醯基、 m 為1、 A 為從缺、 X^2 為 $-CH=CH-H$

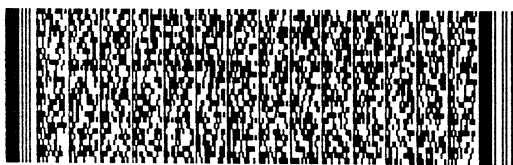
將實施例1，步驟e化合物(流程圖3之化合物10a，25克，26.8毫莫耳)與烯丙基胺(15毫升)之50毫升及5毫升之水在70℃下加熱6小時。蒸除溶劑，殘餘物用乙酸乙酯萃取， $NaHCO_3$ 、濃鹽水清洗， $MgSO_4$ 乾燥及濃縮。粗產物經二氧化矽凝膠色層分析純化，用丙酮/己烷從1:2至1:1溶析得到產物(15克，60.7%)。產物進一步的在乙基乙酸酯中結晶純化。 $MS(ESI)m/z$ 926 $[M+H]^+$ 。

步驟14b。式(I)化合物； R^P 為乙醯基、 m 為1、 A 為從缺、 B 為從缺、 D 為從缺、 E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為0、 n 為1

將步驟14a化合物(2.50克，2.71毫莫耳)及雙(三環己基膦)苄川(benylidene)鈦(IV)二氯(古氏(Grubbs)催化劑，0.25克)之二氯甲烷(500毫升)溶液在室溫、氮氣下攪拌24小時。蒸除溶劑，黑色的殘存物質經二氧化矽凝膠色層分析純化，用丙酮/己烷從1:2至2:1溶析得到產物(2.36克，97.4%)。

步驟14c。式(I)化合物； R^P 為H、 m 為1、 A 為從缺、 B 為從缺、 D 為從缺、 E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為0、 n 為1

將步驟14b化合物(75毫克)之甲醇(2毫升)溶液在回流下



五、發明說明 (66)

加熱3小時，移除C2'位置上之乙醯基。將溶液冷卻至室溫下加入LiOH(0.9毫升)反應5小時，移除C4"位置上之乙醯基。用1NHCl中和後，混合物用AcOEt萃取兩次。合并萃取液後用MgSO₄乾燥，濃縮及經二氧化矽凝膠重力管柱純化，用含0.5%氫氧化銨10%MeOH之二氯甲烷溶析，得到55毫克(57%)之標題化合物。MS(APCI)m/z 811 [M+H]⁺。

C₄₂H₇₁N₂O₁₃之HRMS估算值：811.4856；實測值：811.4968。
NMR 13C(CDC13) δ 216.1, 167.8, 157.6, 130.4, 130.1, 103.0, 95.4, 83.9, 80.3, 77.9, 77.2, 75.0, 72.7, 70.6, 69.1, 65.7, 65.6, 56.0, 55.4, 49.5, 45.4, 45.2, 42.3, 40.2, 39.2, 38.7, 38.4, 34.6, 30.8, 28.5, 22.9, 21.5, 21.4, 20.2, 18.5, 17.5, 14.2, 13.4, 13.2, 11.2, 8.50。

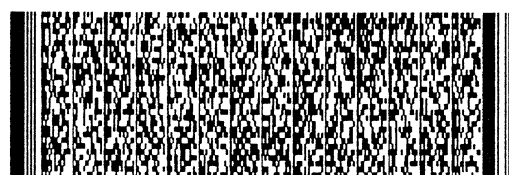
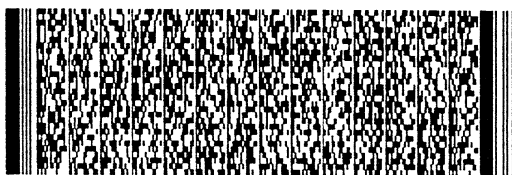
實施例15

式(I)化合物；R^p為H、m為3、A為從缺、B為從缺、D為從缺、E為從缺、n為1

將實施例16之化合物樣品(25毫克)與氫(1大氣壓)及10%pd/C(10毫克)之乙醇進行氫化作用。過濾移除催化劑，濃縮濾液，經二氧化矽凝膠重力管柱純化，用含0.5%氫氧化銨10%MeOH之二氯甲烷溶析，得到24毫克(96%)之標題化合物。(APCI)m/z 813 [M+H]⁺。C₄₂H₇₃N₂O₁₃之HRMS估算值：813.5113；實測值：813.5120。

實施例16

式(II)化合物；R^p為H、m為1、A為從缺、B為從缺、D為從

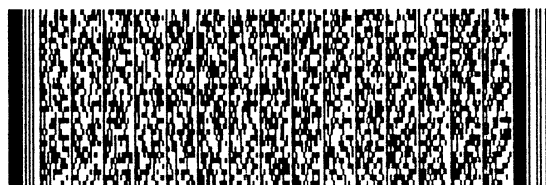
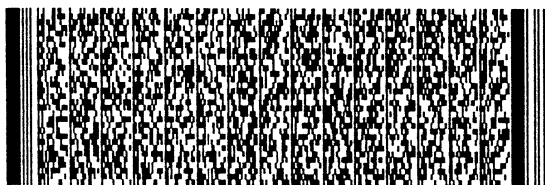


五、發明說明 (67)

缺、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

將實施例 14 步驟b之化合物樣品(1.25克, 1.40毫莫耳)與2N鹽酸(18毫升)之EtOH(15毫升)總共反應120小時。混合物用2N NaOH中和, CH_2Cl_2 萃取兩次。合并 CH_2Cl_2 萃取液, $MgSO_4$ 乾燥及濃縮。粗產物經二氧化矽凝膠快速色層分析純化, 用丙酮/己烷1:1至2:1溶析得到中間物C-3羥基化合物(0.65克, 81.2%)與0.21克之未反應的起始物質(16.8%)。

將 $-10^\circ C$ 之N-琥珀酸二鹽亞胺氯(0.173克, 1.30毫莫耳)之二氯甲烷(3毫升)溶液在 N_2 下, 以5分鐘以上之時間加入二甲基硫化物(0.12毫升, 1.63毫莫耳)。將產生的白色淤漿在 $-10^\circ C$ 下攪拌20分鐘, 加至中間物C-3羥基化合物(0.45克, 0.65毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)溶液, 反應混合物在 -10 至 $5^\circ C$ 下攪拌30分鐘。在5分鐘時間內逐滴加入三乙胺(0.23毫升, 1.63毫莫耳), 反應混合物在 $0^\circ C$ 下攪拌30分鐘。反應混合物用二氯甲烷萃取。有機相用5%碳酸氫鈉水溶液清洗兩次, 用濃鹽水清洗一次, 硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮, 得到白色泡沫狀物(370毫克)。此第二中間物在甲醇中加熱4小時, 移除C-2'位置之乙醯基。蒸除溶劑, 殘餘物經二氧化矽凝膠色層分析純化, 用含0.5%氫氧化銨、5%MeOH之二氯甲烷溶析, 得到標題化合物(301毫克, 兩步驟之產率為71.4%)。MS(APCI) m/z 651 $[M+H]^+$ 。
 $C_{34}H_{54}N_2O_{10}$ 之HRMS估算值: 651.3857; 實測值: 651.3843。



五、發明說明 (68)

實施例17

式(I)化合物， R^P 為H、 m 為2、A 為從缺、B 為從缺、D 為從缺、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為0、 n 為1

步驟17a。流程圖3之化合物11a； m 為1、A 為從缺、 X^2 為 $-CH_2-CH=CH-H$

用實施例1步驟e之化合物(流程圖3之化合物10a，1.0克，0.931毫莫耳)，依據步驟16a之方法，以高烯丙基胺(3-丁烯胺，2.0克，約20當量，其製備描述於Kozziara等人，Synthesis，1984，202-204)替代烯丙基胺，製備11-N高烯丙基環狀的胺基甲酸酯，產率為55%。MS(ESI) m/z 937 $[M+H]^+$ 。C₄₉H₈₁N₂O₁₅之HRMS估算值：937.5361；實測值：937.5636。

步驟17b。式(I)化合物； R^P 為乙醯基、 m 為2、A 為從缺、B 為從缺、D 為從缺、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為0、 n 為1

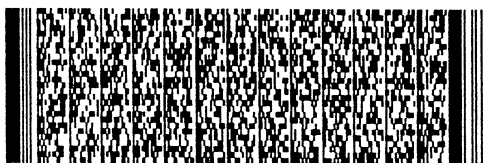
將步驟17a化合物之溶液，依據實施例14b之方法反應得到標題化合物。MS(ESI) m/z 909 $[M+H]^+$ 。C₄₇H₇₇N₂O₁₅之HRMS估算值：909.5324；實測值：909.5342。

步驟17c。式(I)化合物； R^P 為H、 m 為2、A 為從缺、B 為從缺、D 為從缺、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為0、 n 為1

將步驟17b之化合物溶液依據實施例14c之方法水解得到標題化合物。MS(ESI) m/z 825 $[M+H]^+$ 。

實施例18

式(II)化合物； R^P 為H、 m 為2、A 為從缺、B 為從缺、D 為從缺、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為0、 n 為1



五、發明說明 (69)

步驟18a。流程圖3之化合物12b； R^P 為H、m為2、A為從缺、B為從缺、D為從缺

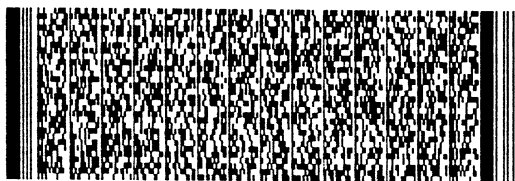
將步驟17a化合物(265毫克)之紅梅糖部分用3.0毫升之2N HCl及3.0毫升之EtOH依據前述之方法移除，得到3-羥基中間化合物。

將 -10°C N-琥珀酸二醯亞胺氯(57毫克，0.427毫莫耳)之二氯甲烷(2毫升)溶液在 N_2 下加入二甲基硫化物(37毫升，0.704毫莫耳)。產生的白色淤漿在 -10°C 下攪拌20分鐘，加至3-羥基中間化合物(120毫克，0.163毫莫耳)之二氯甲烷(1毫升)溶液，反應混合物在 -10°C 至 -5°C 下攪拌30分鐘。逐滴加入三乙胺(71毫升，0.509毫莫耳)，反應混合物在 0°C 下攪拌30分鐘。反應混合物用二氯甲烷萃取。有機相用5%碳酸氫鈉水溶液清洗兩次，濃鹽水清洗一次，硫酸鈉乾燥及在真空中濃縮，得到白色泡沫狀物。經二氧化矽凝膠(30% 丙酮-己烷)色層分析得到白色泡沫狀之標題化合物(70毫克，60.8%)。MS(APCI) m/z 735 $[M+H]^+$ 。

步驟18b。流程圖3之化合物12b； R^P 為H、m為2、A為從缺、B為從缺、D為從缺

將步驟18a之化合物(70毫克，0.256毫莫耳)於 CH_2Cl_2 (40毫升)中與鈈催化劑(15毫克)，依據實施例16步驟b之方法反應，純化後得到64毫克之標題化合物。MS(ESI) m/z 707 $[M+H]^+$ 。

步驟18d。式(II)化合物； R^P 為H、m為2、A為從缺、B為從缺、D為從缺、E為 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$ 、r為0、n為1



五、發明說明 (70)

將步驟18b之化合物與熱甲醇反應，經二氧化矽凝膠重力管柱純化，用含0.5%氫氧化銨5%MeOH之二氯甲烷溶析，得到標題化合物(36毫克，60%產率)。MS(ESI) m/z 665 $[M+H]^+$ 。

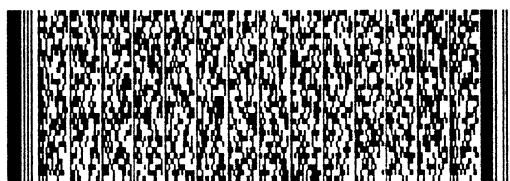
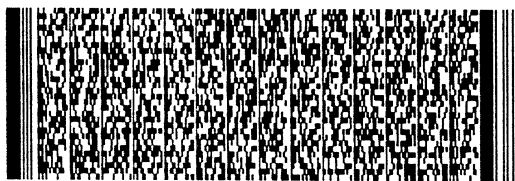
實施例19

式(I)化合物； R^p 為H、 m 為1、A為從缺、B為 $-CH(OH)-(CH_2)_q-$ 、 q 為1、D為從缺、E為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為0、 n 為1
 步驟19a。流程圖3之化合物11a； m 為1、A為從缺、 X^2 為 $-C(O)-$ 、 $(CH_2)_q-H$ 、 q 為0

將草醯氯(0.68毫升，7.85毫莫耳)之二氯甲烷(30毫升)溶液冷卻至 $-78^\circ C$ ，加入含DMSO(1.11毫升，15.7毫莫耳)之二氯甲烷(10毫升)。將溶液攪拌10分鐘後冷卻至 $-78^\circ C$ ，經插管加入來自實施例13步驟a化合物(4.85克，5.23毫莫耳)之二氯甲烷(30毫升)溶液。溶液在 $-78^\circ C$ 下攪拌3小時，加入三乙胺(3.65毫升，26.2)中止反應並回溫至常溫。用二氯甲烷(30毫升)稀釋溶液，用水(75毫升)及濃鹽水(75毫升)清洗，在硫酸鈉下乾燥，真空中濃縮，得到4.7克之白色泡沫狀物(97%)，不須純化可直接使用。
 MS(ESI) m/z 925 $[M+H]^+$ 。

步驟19b。流程圖3之化合物12a； m 為1、A為從缺、B為從缺、D為 $-CH(OH)-CH_2-CH=CH_2$ 、 X^1 為H

將步驟19a之化合物(1.2克，1.30毫莫耳)及烯丙基溴化物(0.63克，5.19毫莫耳)之THF(10毫升)及飽和的氫水氯化物(25毫升)之兩相溶液中加入鋅屑(0.34克，5.19毫莫



五、發明說明 (71)

耳)。猛烈的攪拌溶液4小時，用乙酸乙酯稀釋(100毫升)，用水(2 x 50毫升)及濃鹽水(50毫升)清洗，硫酸鈉乾燥，及在真空中濃縮。物質經FSC(95 : 5 : 0.1=CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH)純化，得到0.99克(78.6%)之白色泡沫狀物。MS(ESI)m/z 967 [M+H]⁺。

步驟19c。式(I)化合物；R^p為H、m為1、A為從缺、B為-CHOH-(CH₂)_q-、q為1、D為從缺

將步驟19b之化合物依據實施例14b之方法用古氏(Grubbs)催化劑處理，然後依據實施例1，步驟I及實施例2之方法用熱甲醇及LiOH處理移除乙醯基保護基，得到標題化合物。MS(ESI)m/z 855 [M+H]⁺。C₄₄H₇₅N₂O₁₄之HRMS估算值：855.5213；實測值：855.5212。

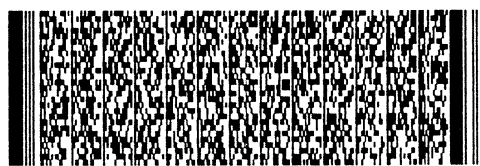
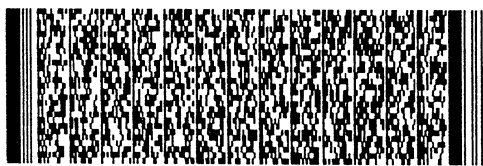
實施例20

式(I)化合物；R^p為乙醯基、m為1、A為從缺、B為-C(O)-(CH₂)_q-、q為1、D為從缺、E為-(CH₂)_r-CH=CH-、r為0、n為1

步驟20a。式(I)化合物；R^p為乙醯基、m為1、A為從缺、B為-C(O)-(CH₂)_q-、q為1、D為從缺、E為-(CH₂)_r-CH=CH-、r為0、n為1

將步驟19c之化合物依實施例19a之方法用史氏(Swern)試劑氧化，得到標題化合物。MS(ESI)m/z 895 [M+H]⁺。

步驟20b。式(I)化合物；R^p為H、m為1、A為從缺、B為-C(O)-(CH₂)_q-、q為1、D為從缺、E為-(CH₂)_r-CH=CH-、r為0、n為1



五、發明說明 (72)

將20a之化合物依實施例1，步驟I及實施例2之方法進一步的用熱甲醇及LiOH處理水解，得到標題化合物。

MS(ESI) m/z 853 $[M+H]^+$ 。

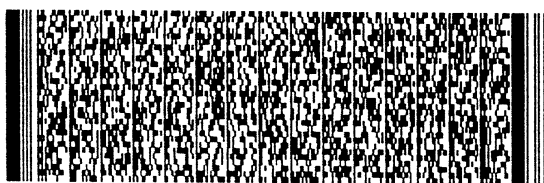
實施例21

式(II)化合物； R^p 為H、 m 為2、A為-NH-、B為- $C(=O)-(CH_2)_q-$ 、 q 為0、D為1,2-伸苯基、E為- $(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為0、 n 為1

將實施例3(200毫克，0.195毫莫耳)之化合物樣品用2N鹽酸(4毫升)之EtOH(6毫升)處理40小時。混合物用2N NaOH中和，用 CH_2Cl_2 萃取兩次。合并 CH_2Cl_2 萃取液，在 $MgSO_4$ 下乾燥及濃縮。粗產物經二氧化矽凝膠快速色層分析純化，用 $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH(10:1:0.05)$ 溶析得到中間物C-3羥基化合物(73.5毫克，45.6%)。

在 $-10^\circ C$ 、 N_2 下N-琥珀酸二醯亞胺氯(28毫克，0.211毫莫耳)之二氯甲烷(1毫升)溶液中加入二甲基硫化物(18.6微升，0.254毫莫耳)。將產生的白色淤漿在 $-10^\circ C$ 下攪拌20分鐘後加中間物C3-羥基化合物(70毫克，0.0845毫莫耳)之二氯甲烷(1毫升)溶液；反應混合物在 -10 至 $-5^\circ C$ 下攪拌30分鐘。逐滴加入三乙胺(35.4微升，0.254毫莫耳)，反應混合物在 $0^\circ C$ 下攪拌30分鐘。反應混合物用二氯甲烷萃取。有機相用5%碳酸氫鈉水溶液，濃鹽水清洗一次，在硫酸鈉下乾燥，真空中濃縮得到白色泡沫狀物。

上述之粗產物(30毫克)在甲醇中加熱4小時移除C-2'位置之乙醯基，得到標題化合物(27毫克)。MS(ESI) m/z 874



五、發明說明 (73)

$[M+H]^+$ 。

實施例22

式(I)化合物； R^p 為H、 m 為1、A 為從缺、B 為
 $-CH(OH)-(CH_2)_q-$ 、 q 為0、D 為從缺、E 為從缺、 n 為3

將實施例19之化合物用 H_2 與Pd/C進行氫化作用後得到標題化合物。MS(ESI) m/z 857 $[M+H]^+$ 。

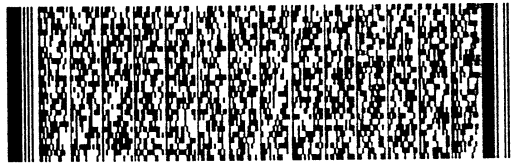
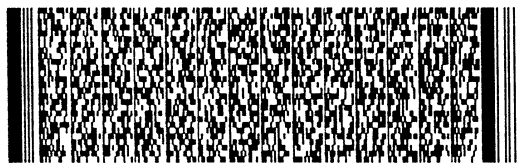
實施例23

式(I)化合物； R^p 為H、 m 為1、A 為從缺、B 為
 $-CH(OH)-CH(OH)-(CH_2)_q-$ 、 q 為0、D 為從缺、E 為從缺 n 為1

將來自實施例14，步驟b(900毫克，0.976毫莫耳)乙醯基保護的中間化合物與N-甲基嗎啉N-氧化物(120毫克，1.02毫莫耳於混合的溶劑含丙酮/THF/ H_2O (5/2/1毫升)之攪拌的溶液，在0℃下加入四氧化鉬(24克，0.094毫莫耳)。混合物在0℃至室溫下攪拌5小時完成反應。用 $NaHSO_3$ 溶液中止反應後，混合物於二氯甲烷及水中進行分配。乾燥有機層並濃縮得到乙醯基保護的中間物(920毫克，99.0%)。

將一部分的乙醯基保護的中間物(120毫克，0.129毫莫耳)在甲醇(5毫升)中加熱回流4小時，溶液用1N LiOH(0.8毫升，7.0當量)處理7小時。混合物用二氯甲烷萃取兩次，合并有機層後用 $MgSO_4$ 乾燥，濃縮。粗產物經重力二氧化矽凝膠管柱純化用 $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ (10:1:0.05)溶析得到標題化合物。MS(ESI) m/z 845 $[M+H]^+$ 。

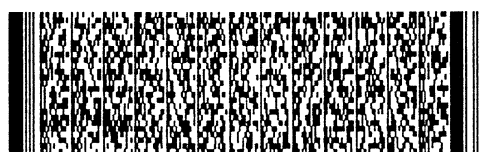
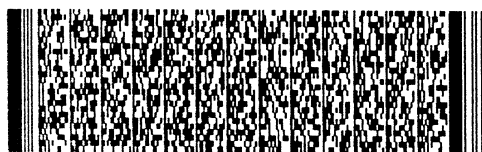
實施例24



五、發明說明 (74)

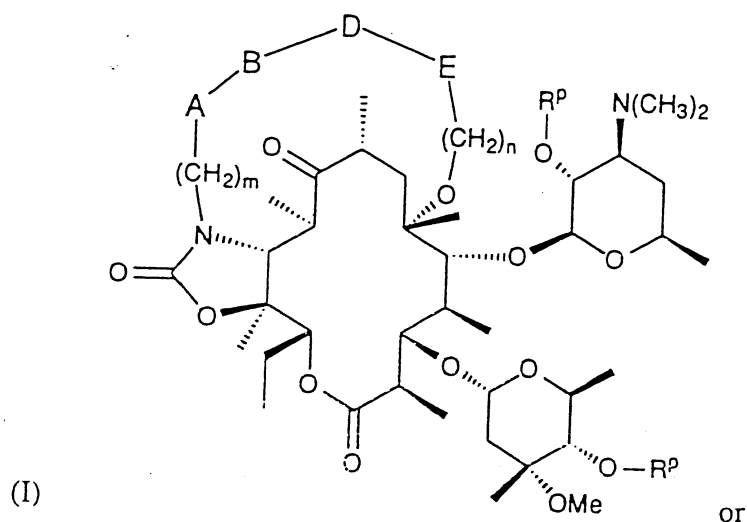
式(I)化合物；2'-R^p為H、4"-R^p為H、m為2、A為NH、B為-C(=O)-(CH₂)_q、q為0、D為1,2-伸苯基、E為-(CH₂)_r-CH=CH-、r為1、n為1

將來自實施例3(85毫克，0.083毫莫耳)之化合物B樣品溶於甲醇(10毫升)加熱回流4小時移除2'-乙醯基。將反應混合物冷卻至室溫。混合物在室溫下用1N LiOH(1.0毫升，ca. 10當量)處理7小時。加入1N 鹽酸使pH接近中性。移除部分甲醇後，反應混合物用CH₂Cl₂稀釋。分離兩層後，有機層用MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。粗產物經二氧化矽凝膠色層分析純化，用CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH(10:1:0.05)溶析得到標題化合物，74.5毫克，96.1%。MS(ESI)m/z 944 [M+H]⁺。HRMS：C₅₀H₇₈N₃O₁₄之估算值為944.5478；實測值為944.5479。



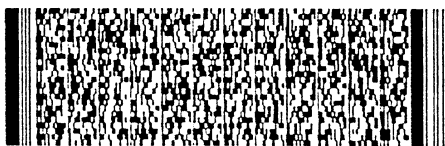
四、中文發明摘要 (發明之名稱：6,11-橋聯紅黴素衍生物)

新穎具有抗菌活性之6,11-橋聯紅黴素化合物及其醫藥學上可接受的鹽類及酯類，其具有下式

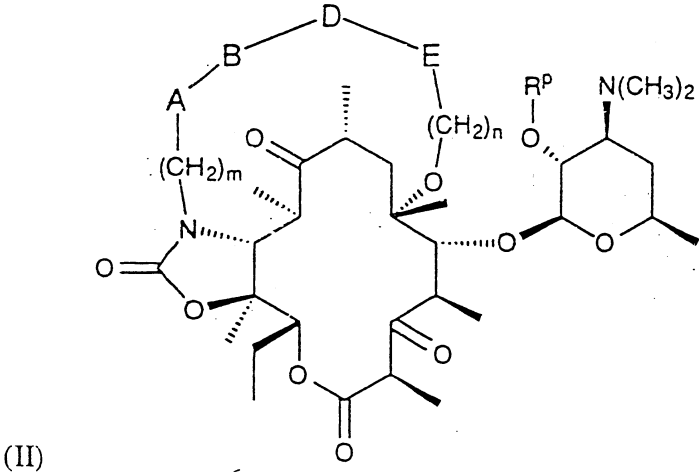


英文發明摘要 (發明之名稱：6,11-BRIDGED ERYTHROMYCIN DERIVATIVES)

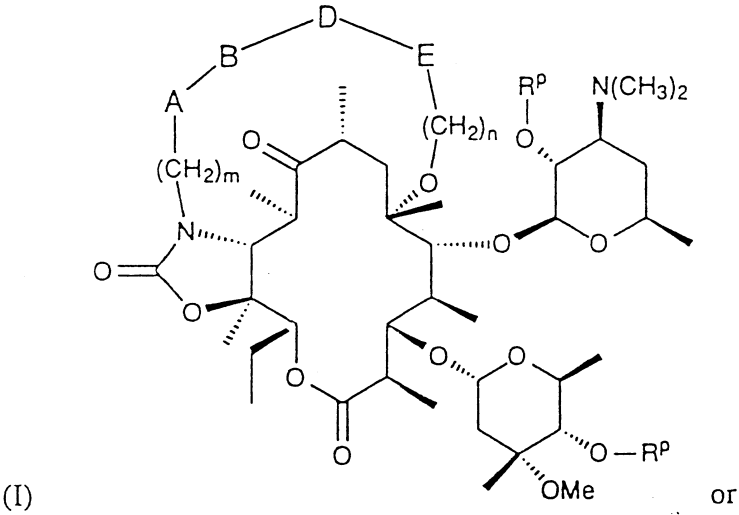
Novel 6,11-bridged erythromycin compounds and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof having antibacterial activity having a formula



四、中文發明摘要 (發明之名稱：6,11-橋聯紅黴素衍生物)



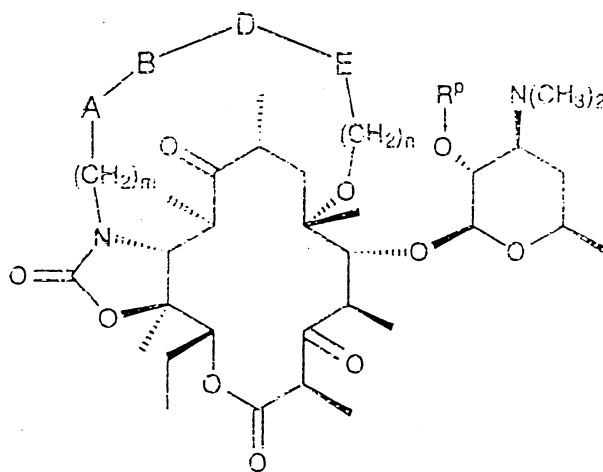
英文發明摘要 (發明之名稱：6,11-BRIDGED ERYTHROMYCIN DERIVATIVES)



四、中文發明摘要 (發明之名稱：6,11-橋聯紅黴素衍生物)

包含有效療量之本發明化合物與醫藥學上可接受的載劑之組合物，以含有效療量之本發明化合物之醫藥組合物來治療哺乳類的細菌感染症之方法，及其製備之方法。

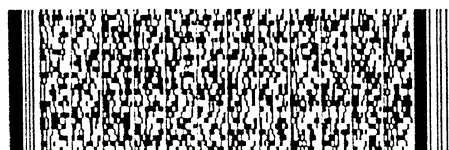
英文發明摘要 (發明之名稱：6,11-BRIDGED ERYTHROMYCIN DERIVATIVES)



四、中文發明摘要 (發明之名稱：6,11-橋聯紅黴素衍生物)

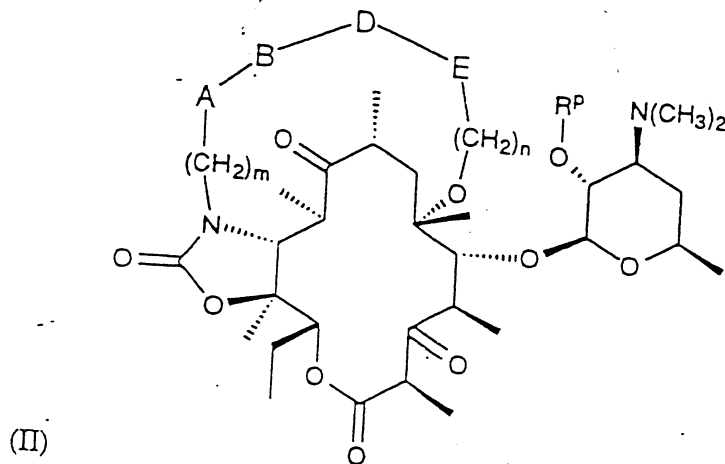
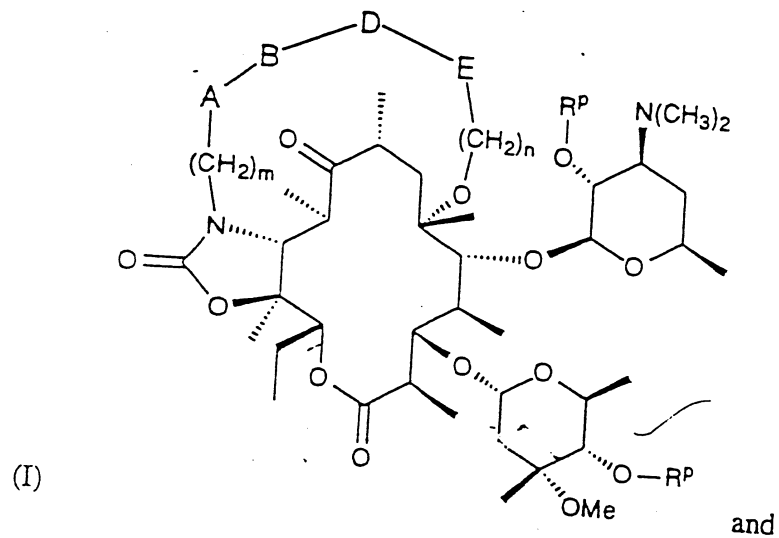
英文發明摘要 (發明之名稱：6,11-BRIDGED ERYTHROMYCIN DERIVATIVES)

compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound of the invention in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, a method for treating bacterial infections by administering to a mammal a pharmaceutical composition containing a therapeutically-effective amount of a compound of the invention, and processes for their preparation.



六、申請專利範圍

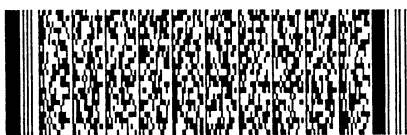
1. 一種化合物，選自包括：



其中

m 為 0、1、2、3、4、5、6 或 7；

n 為 0、1、2、3 或 4；



六、申請專利範圍

R^P 於各存在處獨立為氫或羥基保護基，其中該羥基保護基係選自包括下列之群：甲基硫甲基、第三-二甲基矽烷基、第三-丁基二苯基矽烷基、甲氧基甲基、乙醯基、苄醯基、三甲基矽烷基、乙酸酐、苯甲酸酐、苄基氯甲酸酯、六甲基二矽氮烷及三烷基矽烷基氯化物；

A 為從缺或是選自包括

(1) -O-，及

(2) -NH-；

B 為從缺或是選自包括：

(1) $-(CH_2)_q-$ ，其中 q 為 0、1、2、3、4、5、或 6，

(2) $-C(O)-(CH_2)_q-$ ，

(3) $-N=CH-(CH_2)_q-$ ；

(4) $-CH(OH)-(CH_2)_q-$ ，及

(5) $-CH(OH)-CH(OH)-(CH_2)_q-$ ；

D 為從缺或是選自包括：

(1) C_6-C_{10} 伸芳基，及

(2) 伸喹啉基，

E 為從缺或 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ ，其中 r 為 0，1，2，3 或 4，

其限制為 $m+q$ 之總和不可為 0， $m+n+q+r$ 之總和為 2 至 7 的整數，當 A 及 B 部分均從缺時，則 m 不能為 0，當 E 為 $-CH=CH-$ 且 A、B 及 D 部分均從缺時，則 m 不能為 0，及只有當 A 從缺且 m 為 0 時，B 方才可為 $-N=CH-(CH_2)_q-$ 。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自包括：

式(I)化合物， $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為乙醯基、 m 為 2、A 為



六、申請專利範圍

NH、B 為 $-C(O)-(CH_2)_q-$ 、 q 為 0、D 為 1, 3- 伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為 0、 n 為 1；

式(I) 化合物， $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為 H、 m 為 2、A 為 NH、B 為 $-C(O)-(CH_2)_q-$ 、 q 為 0、D 為 1, 3- 伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為 0、 n 為 1；

式(I) 化合物， $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為乙醯基、 m 為 2、A 為 NH、B 為 $-C(O)-(CH_2)_q-$ 、 q 為 0、D 為 1, 2- 伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為 0、 n 為 1；

式(I) 化合物， $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為 H、 m 為 2、A 為 NH、B 為 $-C(O)-(CH_2)_q-$ 、 q 為 0、D 為 1, 2- 伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為 0、 n 為 1；

式(I) 化合物， $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為乙醯基、 m 為 2、A 為 NH、B 為 $-C(O)-(CH_2)_q-$ 、 q 為 1、D 為 1, 2- 伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為 0、 n 為 1；

式(I) 化合物， $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為 H、 m 為 2、A 為 NH、B 為 $-C(O)-(CH_2)_q-$ 、 q 為 1、D 為 1, 2- 伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為 0、 n 為 1；

式(I) 化合物， $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為乙醯基、 m 為 0、A 為從缺、B 為 $-N=CH-$ 、D 為 1, 2- 伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為 0、 n 為 1；

式(I) 化合物， $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為乙醯基、 m 為 0、A 為 NH、B 為 $-(CH_2)_q-$ 、 q 為 1、D 為 1, 2- 伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、 r 為 0、 n 為 1；

式(I) 化合物， $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為乙醯基、 m 為 0、A 為



六、申請專利範圍

NH、B 為 $-(CH_2)_q-$ 、q 為 1、D 為 1,3-伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(I)化合物， $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為乙醯基、m 為 2、A 為 NH、B 為 $-(CH_2)_q-$ 、q 為 1、D 為 1,3-伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(I)化合物， $2'-R^P$ 為 H、 $4''-R^P$ 為 H、m 為 2、A 為 NH、B 為 $-(CH_2)_q-$ 、q 為 1、D 為 1,3-伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(II)化合物， R^P 為 H、m 為 2、A 為 $-O-$ 、B 為 $-(CH_2)_q-$ 、q 為 1、D 為 1,2-伸苯基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(I)化合物， R^P 為乙醯基、m 為 2、A 為 $-O-$ 、B 為從缺、D 為 3,4-伸喹啉基、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

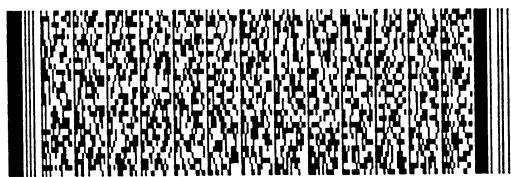
式(I)化合物， R^P 為乙醯基、m 為 1、A 為從缺、B 為從缺、D 為從缺、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(I)化合物， R^P 為 H、m 為 3、A 為從缺、B 為從缺、D 為從缺、E 為從缺、n 為 1；

式(II)化合物， R^P 為 H、m 為 1、A 為從缺、B 為從缺、D 為從缺、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(I)化合物， R^P 為 H、m 為 2、A 為從缺、B 為從缺、D 為從缺、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；

式(II)化合物， R^P 為 H、m 為 2、A 為從缺、B 為從缺、D 為從缺、E 為 $-(CH_2)_r-CH=CH-$ 、r 為 0、n 為 1；



六、申請專利範圍

式(I)化合物， R^P 為H、 m 為1、A為從缺、B為 $-\text{CHOH}-(\text{CH}_2)_q-$ 、 q 為1、D為從缺、E為 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 r 為0、 n 為1；

式(I)化合物， R^P 為乙醯基、 m 為1、A為從缺、B為 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$ 、 q 為1、D為從缺、E為 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 r 為0、 n 為1；

式(II)化合物， R^P 為H、 m 為2、A為 $-\text{NH}-$ 、B為 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$ 、 q 為0、D為1, 2-伸苯基、E為 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 r 為0、 n 為1；

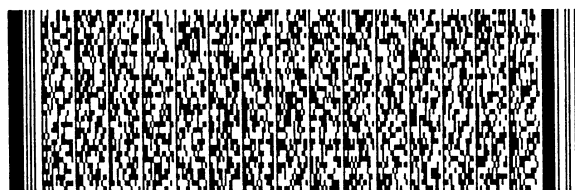
式(I)化合物， R^P 為H、 m 為1、A為從缺、B為 $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-$ 、 q 為0、D為從缺、E為從缺、 n 為3；

式(I)化合物， R^P 為H、 m 為1、A為從缺、B為 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_q-$ 、 q 為0、D為從缺、E為從缺、 n 為1；及

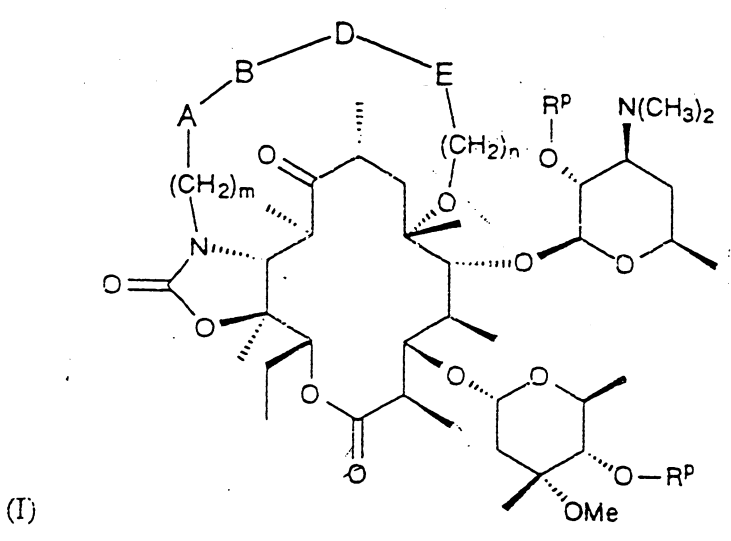
式(I)化合物， $2'-R^P$ 為H、 $4''-R^P$ 為H、 m 為2、A為NH、B為 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_q-$ 、 q 為0、D為1, 2-伸苯基、E為 $-(\text{CH}_2)_r-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 r 為1、 n 為1。

3. 一種治療細菌感染症之醫藥組合物，其含有效療量之申請專利範圍第1項的化合物或其醫藥學上可接受的鹽類或酯類及醫藥學上可接受的載劑。

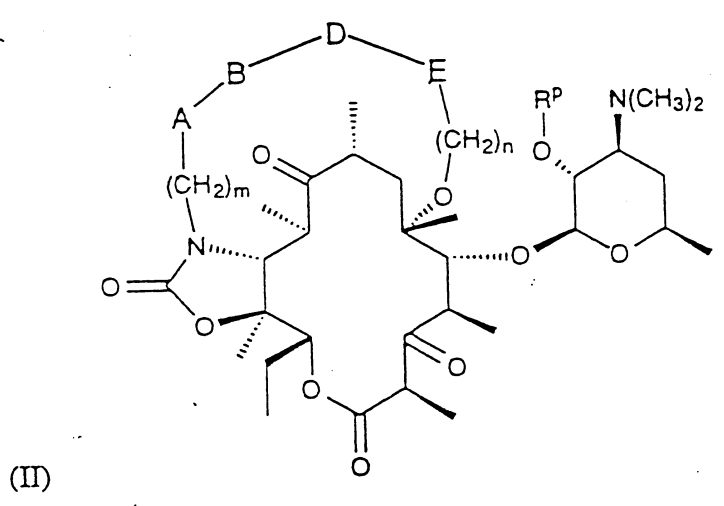
4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具式(I)



六、申請專利範圍



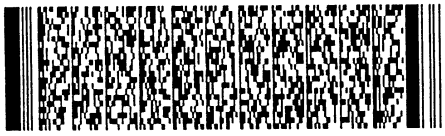
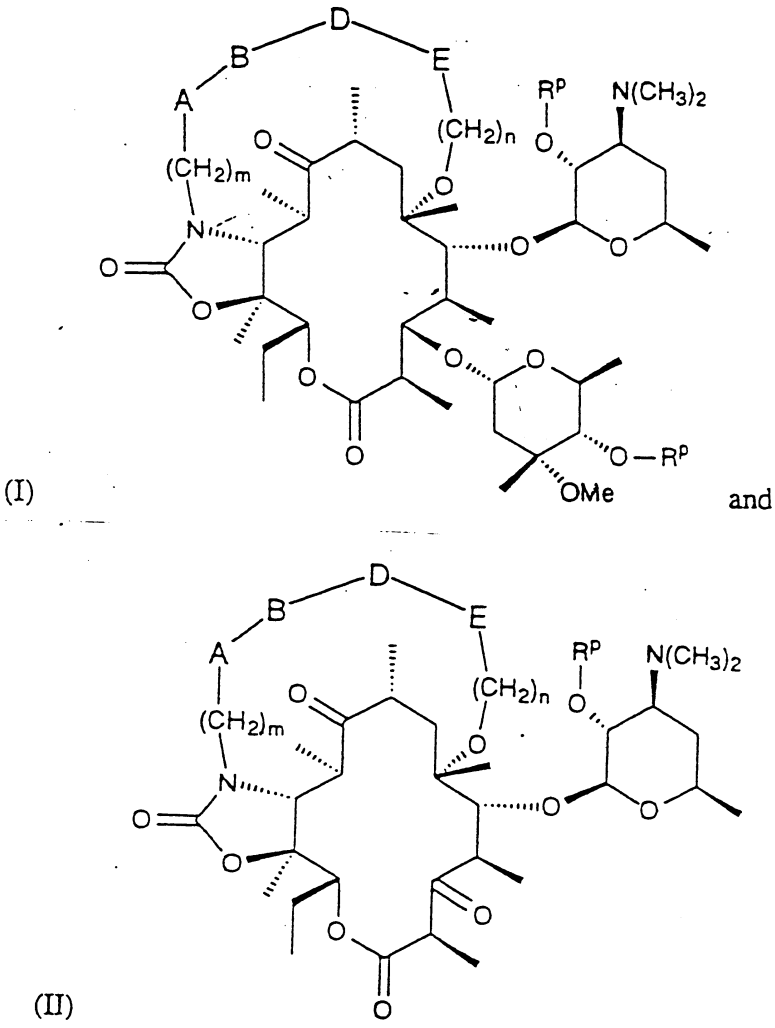
5. 如申請專利範圍第4項之化合物，其中E為 $-CH=CH-$ 且n為1。
6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其具有式(II)



六、申請專利範圍

7. 如申請專利範圍第6項之化合物，其中E為-CH=CH-且n為1。

8. 一種製備化合物之方法，該化合物選自包括



六、申請專利範圍

其中

m 為 0、1、2、3、4、5、6 或 7；

n 為 0、1、2、3 或 4；

A 為從缺或是選自包括

(1)-O-，及

(2)-NH-；

B 為從缺或是選自包括：

(1)-(CH₂)_q-，其中 q 為 0、1、2、3、4、5、或 6，

(2)-C(O)-(CH₂)_q-，

(3)-N=CH-(CH₂)_q-；

(4)-CH(OH)-(CH₂)_q-，及

(5)-CH(OH)-CH(OH)-(CH₂)_q-；

D 為從缺或是選自包括：

(1)C₆-C₁₀ 伸芳基，及

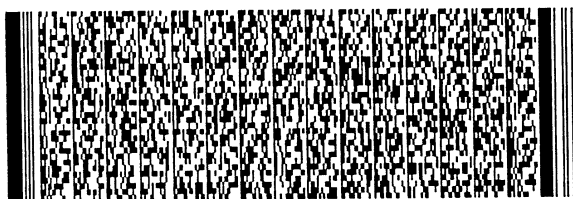
(2)伸喹啉基，

E 為從缺或-(CH₂)_r-CH=CH-，其中 r 為 0，1，2，3 或 4，

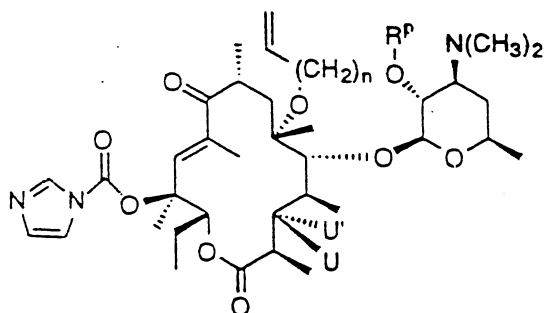
其限制為 m+q 之總和不可為 0，m+n+q+r 之總和為 2 至 7 的整數，當 A 及 B 部分均從缺時，則 m 不能為 0，當 E 為 -CH=CH- 且 A、B 及 D 部分均從缺時，則 m 不能為 0，只有當 A 從缺且 m 為 0 時，B 才可為 -N=CH-(CH₂)_q-，

該方法包括

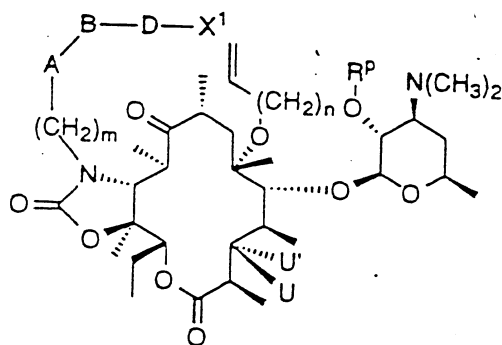
(a) 將具有下式之化合物



六、申請專利範圍



其中U是4"-R^P-O-紅梅糖且U'是H，或者U及U'與其所連接之碳原子一起形成羰基)以試劑化合物(具有式H₂N-(CH₂)_m-A-B-D-X¹，其中m、A、B之定義如前，D之定義如前，且X¹為選自Cl、Br、I及三氟甲烷磺酸根之脫離基)處理，製備具有下式之中間化合物

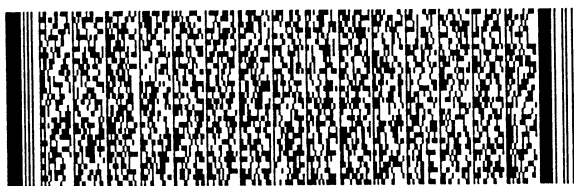


; 及

(b) 將步驟(a)之化合物環化及選擇性地還原。

9. 如申請專利範圍第8項之方法，其中U為4"-R^P-O-紅梅糖，產物為式(I)化合物。

10. 如申請專利範圍第8項之方法，其中U及U'係與其所

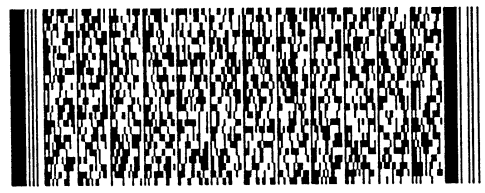
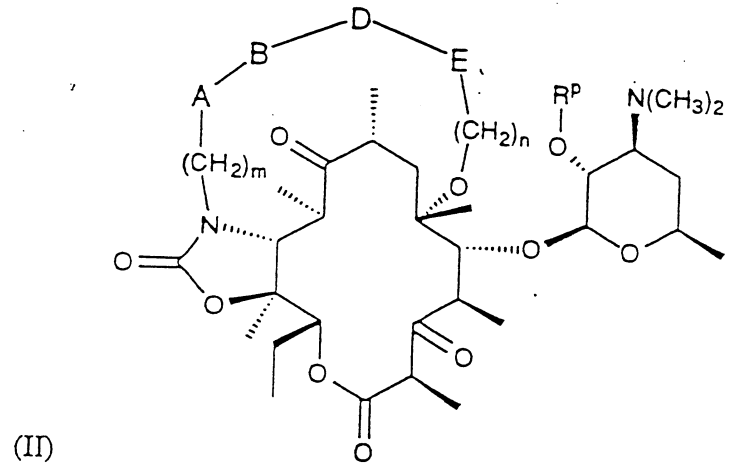
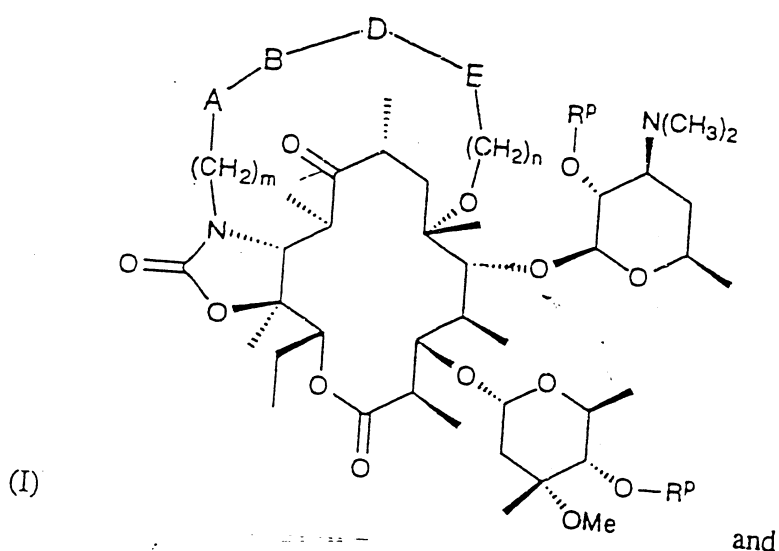


六、申請專利範圍

連接之碳原子一起形成羰基，產物為式(II)化合物。

11. 如申請專利範圍第10項之方法，其中步驟(a)之試劑為2-((2-碘苯基)甲氧基)乙胺。

12. 一種製備化合物之方法，該化合物係選自包括



六、申請專利範圍

其中

m 為 0、1、2、3、4、5、6 或 7；

n 為 0、1、2、3 或 4；

A 為從缺或是選自包括

(1)-O-，及

(2)-NH-；

B 為從缺或是選自包括：

(1)- $(\text{CH}_2)_q$ -，其中 q 為 0、1、2、3、4、5、或 6，(2)-C(O)- $(\text{CH}_2)_q$ -，(3)-N=CH- $(\text{CH}_2)_q$ -；(4)-CH(OH)- $(\text{CH}_2)_q$ -，及(5)-CH(OH)-CH(OH)- $(\text{CH}_2)_q$ -；

D 為從缺或是選自包括：

(1) C_6 - C_{10} 伸芳基，及

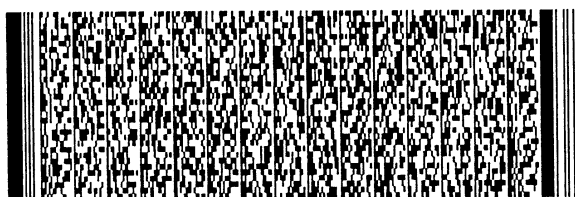
(2) 伸喹啉基，

E 為從缺或- $(\text{CH}_2)_r$ -CH=CH-，其中 r 為 0，1，2，3 或 4，

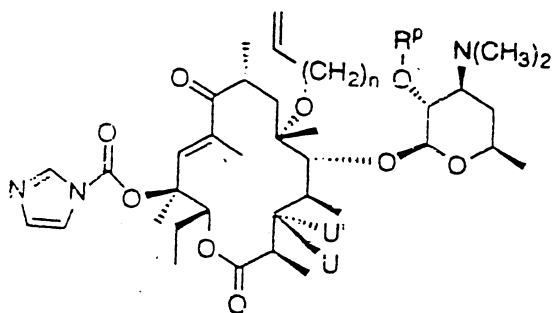
其限制為 m+q 之總和不可為 0，m+n+q+r 之總和為 2 至 7 的整數，當 A 及 B 部分均從缺時，則 m 不能為 0，當 E 為 -CH=CH- 且 A、B 及 D 部分均從缺時，則 m 不能為 0，只有當 A 從缺且 m 為 0 時，B 才可為 -N=CH- $(\text{CH}_2)_q$ -，

該方法包括

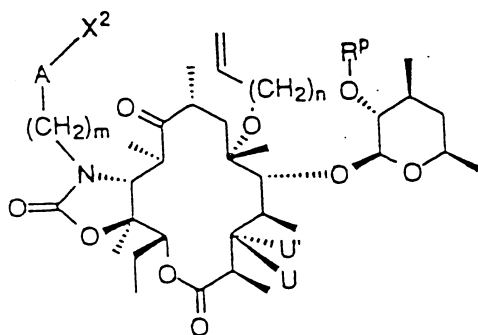
(a) 將具有下式之化合物



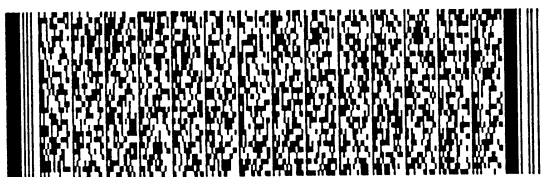
六、申請專利範圍



其中U是4''-R^P-O-紅梅糖且U'是H，或者U及U'與其所連接之碳原子一起形成羰基)以第一試劑化合物(具有式H₂N-(CH₂)_m-A-X²，其中A之定義如前，且X²為氫)處理，製備具有下式之中間化合物

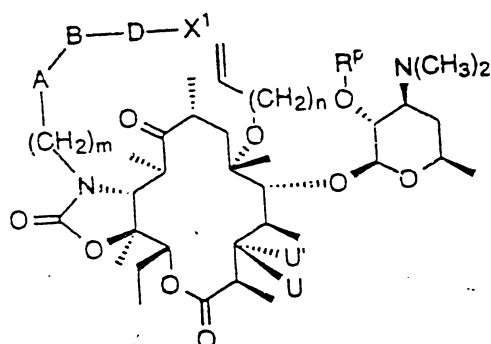


(b) 將步驟(a)之中間化合物以試劑化合物(具式B'-D-X¹，其中X¹為選自Cl, Br, I及三氟甲烷磺酸根之脫離基，B'為B-前驅物部分，且D之定義如前)處理，製備具有



六、申請專利範圍

下式之第二中間化合物



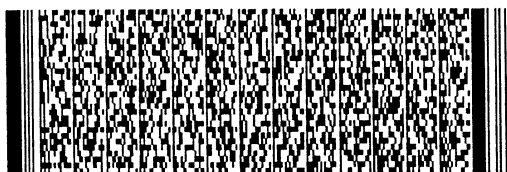
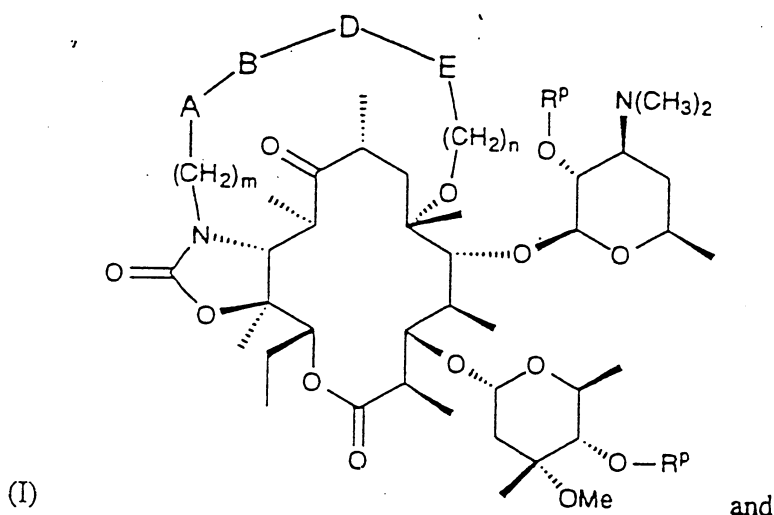
; 及

(c) 將步驟(b)之化合物環化及選擇性地還原。

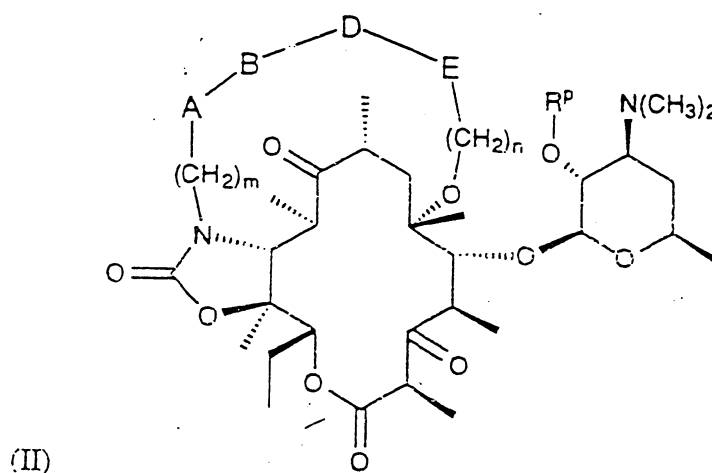
13. 如申請專利範圍第12項之方法，其中U為4''-R^P-O-紅梅糖，產物為式(I)化合物。

14. 如申請專利範圍第13項之方法，其中步驟(a)具有式H₂N-(CH₂)_m-A-X²之試劑，係選自胍及乙二胺。

15. 一種製備化合物之方法，該化合物係選自包括



六、申請專利範圍



其中

m 為 0、1、2、3、4、5、6 或 7；

n 為 0、1、2、3 或 4；

A 為從缺或是選自包括

(1) -O-，及

(2) -NH-；

B 為從缺或是選自包括：

(1) $-(CH_2)_q-$ ，其中 q 為 0、1、2、3、4、5、或 6，

(2) $-C(O)-(CH_2)_q-$ ，

(3) $-N=CH-(CH_2)_q-$ ；

(4) $-CH(OH)-(CH_2)_q-$ ，及



六、申請專利範圍

(5)-CH(OH)-CH(OH)-(CH₂)_q- ;

D 為從缺或是選自包括：

(1) C₆-C₁₀ 伸芳基，及

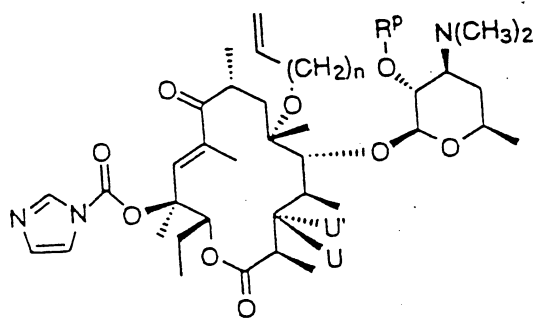
(2) 伸噻啉基，

E 為從缺或-(CH₂)_r-CH=CH-，其中 r 為 0，1，2，3 或 4，

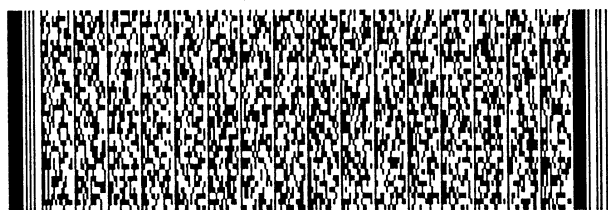
其限制為 m+q 之總和不可為 0，m+n+q+r 之總和為 2 至 7 的整數，當 A 及 B 部分均從缺時，則 m 不能為 0，當 E 為 -CH=CH- 且 A、B 及 D 部分均從缺時，則 m 不能為 0，只有當 A 從缺且 m 為 0 時，B 才可為 -N=CH-(CH₂)_q-，

該方法包括

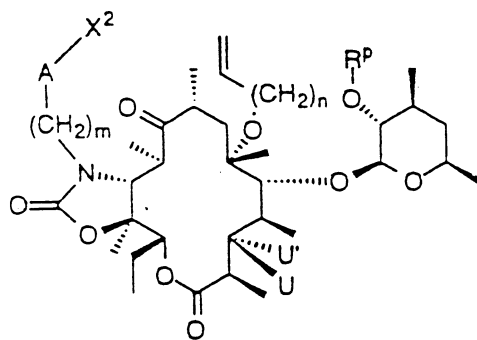
(a) 將具有下式之化合物



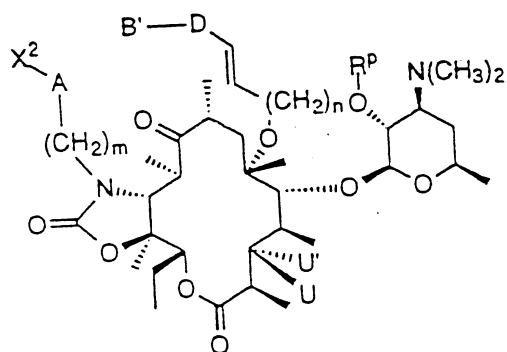
其中 U 是 4"-R^P-O-紅梅糖且 U' 是 H，或者 U 及 U' 與其所連接碳原子一起形成羰基)以第一試劑化合物(具有式 H₂N-(CH₂)_m-A-X²，其中 A 之定義如前，且 X² 為 N-保護基)處理，製備具有下式之中間化合物



六、申請專利範圍



(b) 將步驟(a)之中間化合物以試劑化合物(具有式 $B'-D-X^1$, 其中 X^1 為選自Cl、Br、I及三氟甲烷磺酸根之脫離基, B' 為B-前驅物部分, 且D之定義如前)處理, 製備具有下式之第二中間化合物

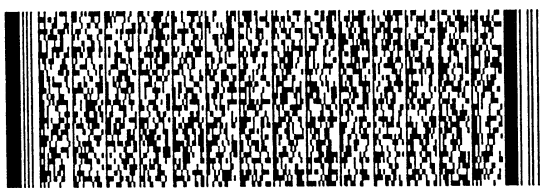


; 及

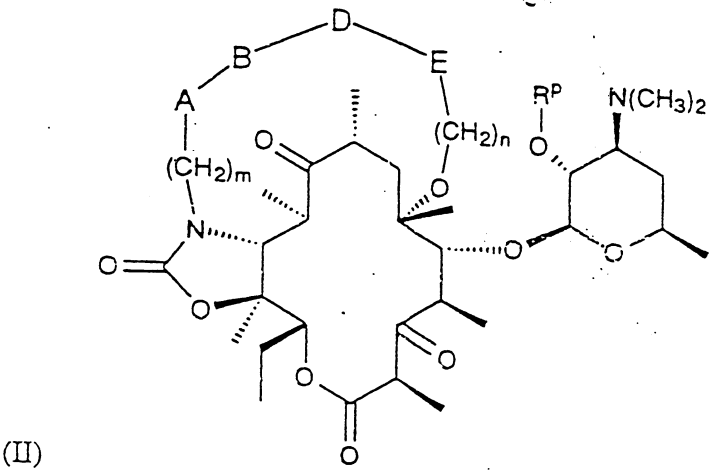
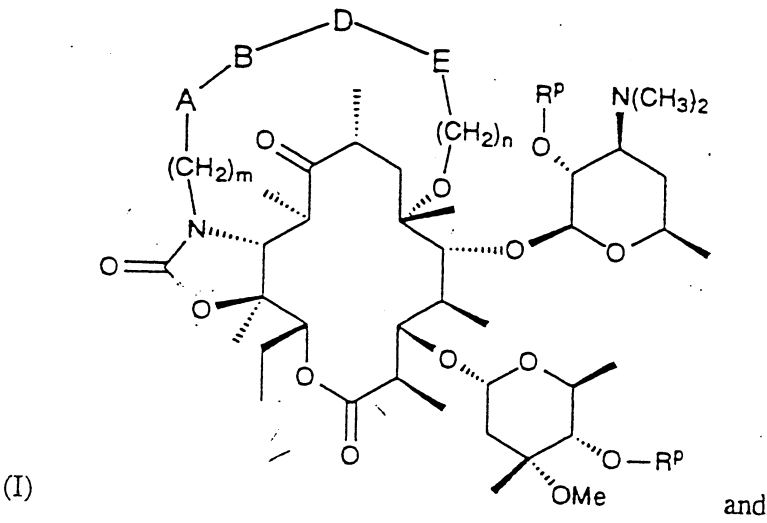
(c) 將步驟(b)之化合物環化及選擇性地還原。

16. 如申請專利範圍第15項之方法, 其中U為4"- R^P -O-紅梅糖, 產物為式(I)化合物。

17. 一種製備化合物之方法, 該化合物係選自包括



六、申請專利範圍



其中

m 為 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 或 7 ；

n 為 0 、 1 、 2 、 3 或 4 ；



六、申請專利範圍

A 為從缺或是選自包括

(1) -O- , 及

(2) -NH- ;

B 為從缺或是選自包括 :

(1) -(CH₂)_q- , 其中 q 為 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 或 6 ,

(2) -C(O)-(CH₂)_q- ,

(3) -N=CH-(CH₂)_q- ;

(4) -CH(OH)-(CH₂)_q- , 及

(5) -CH(OH)-CH(OH)-(CH₂)_q- ;

D 為從缺或是選自包括 :

(1) C₆-C₁₀ 伸芳基 , 及

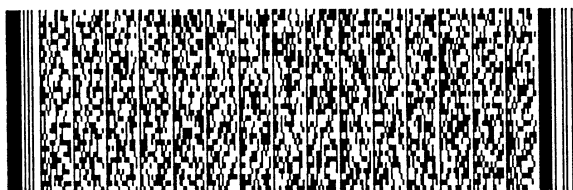
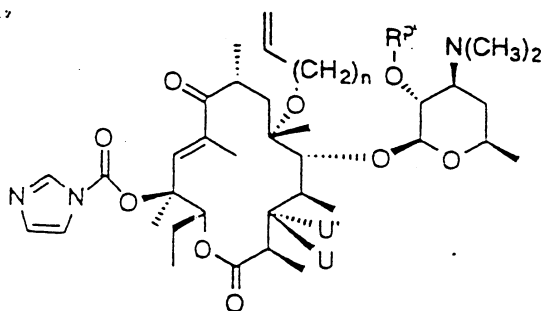
(2) 伸噻啉基 ,

E 為從缺或 -(CH₂)_r-CH=CH- , 其中 r 為 0, 1, 2, 3 或 4 ,

其限制為 m+q 之總和不可為 0 , m+n+q+r 之總和為 2 至 7 的整數 , 當 A 及 B 部分均從缺時 , 則 m 不能為 0 , 當 E 為 -CH=CH- 且 A 、 B 及 D 部分均從缺時 , 則 m 不能為 0 , 只有當 A 從缺且 m 為 0 時 , B 才可為 -N=CH-(CH₂)_q- ,

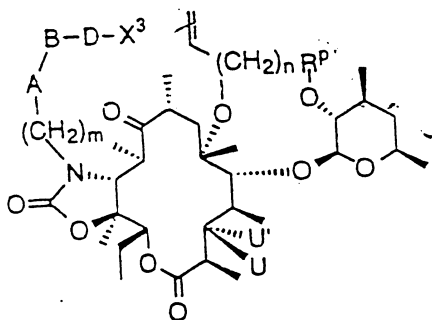
該方法包括

(a) 將具有下式之化合物



六、申請專利範圍

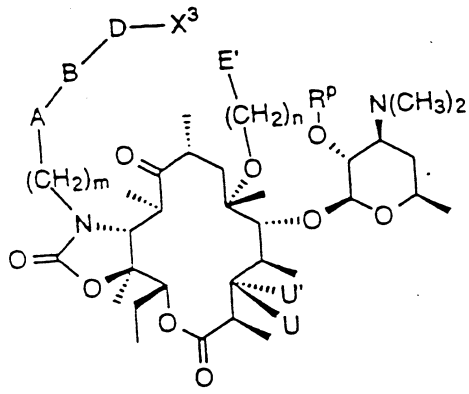
其中U是4"-R^P-O-紅梅糖，R^P為羥基保護基，且U'是H，或者U及U'與其所連接之碳原子一起形成羰基)以第一試劑化合物(具有式H₂N-(CH₂)_m-A-B-D-X³，其中m、A、B、D之定義如前，且X³為-(CH₂)_r-Y，其中r之定義如前，Y可為N-前驅物、醯基-前驅物、羥基或-CH₂-I部分)處理，製備具有下式之第一中間化合物



(b) 將步驟(a)之第一中間化合物以雙鍵修飾試劑處理，製備具有下式之第二中間化合物



六、申請專利範圍



其中E' 為E-前驅物，具有反應性部分選自包括
-CH(O)、-OH、-NH₂、-C(O)OH、及環氧環；及

(c) 將步驟(b)之化合物環化。

18. 如申請專利範圍第17項之方法，其中U 為4"-R^P-O-紅
梅糖，產物為式(I)化合物。

