

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97149455

A61K 38/14 (2006.01)

※ 申請日期：97.12.18

※IPC 分類：~~C07K~~ A61K 31/7042 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 31/04 (2006.01)

作為抗菌劑之新穎半合成糖肽

NOVEL SEMI-SYNTHETIC GLYCOPEPTIDES AS ANTIBACTERIAL AGENTS

二、申請人：(共1人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商利德製藥公司

LEAD THERAPEUTICS, INC.

代表人：(中文/英文)

喬雙

QIAO, SHUANG

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州聖布魯諾市灣陵大道999號130室

999 BAYHILL DRIVE, SUITE 130, SAN BRUNO, CA 94066, UNITED STATES OF AMERICA

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 丹尼爾 朱
CHU, DANIEL

2. 葉濤
YE, TAO

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.

2. 中華人民共和國 P.R.C.

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. 美國；2007年12月26日；61/016,783

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。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

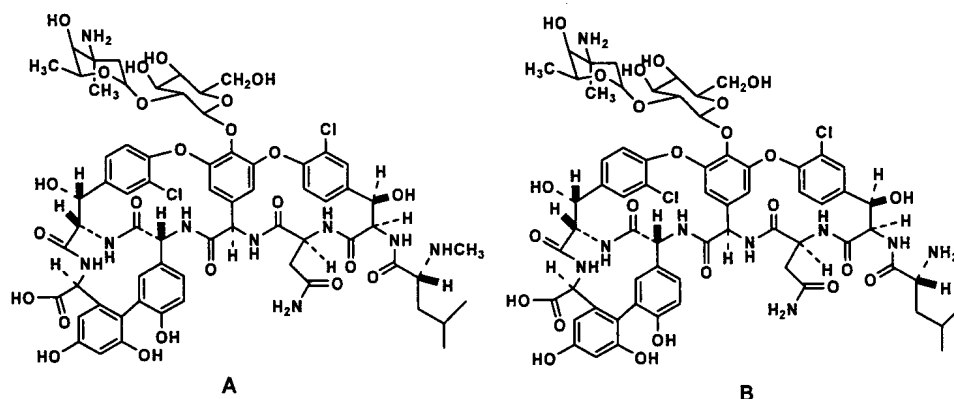
本申請案主張於2007年12月26日提出申請之美國臨時申請案第61/016,783號，該專利全文併入本案參考。

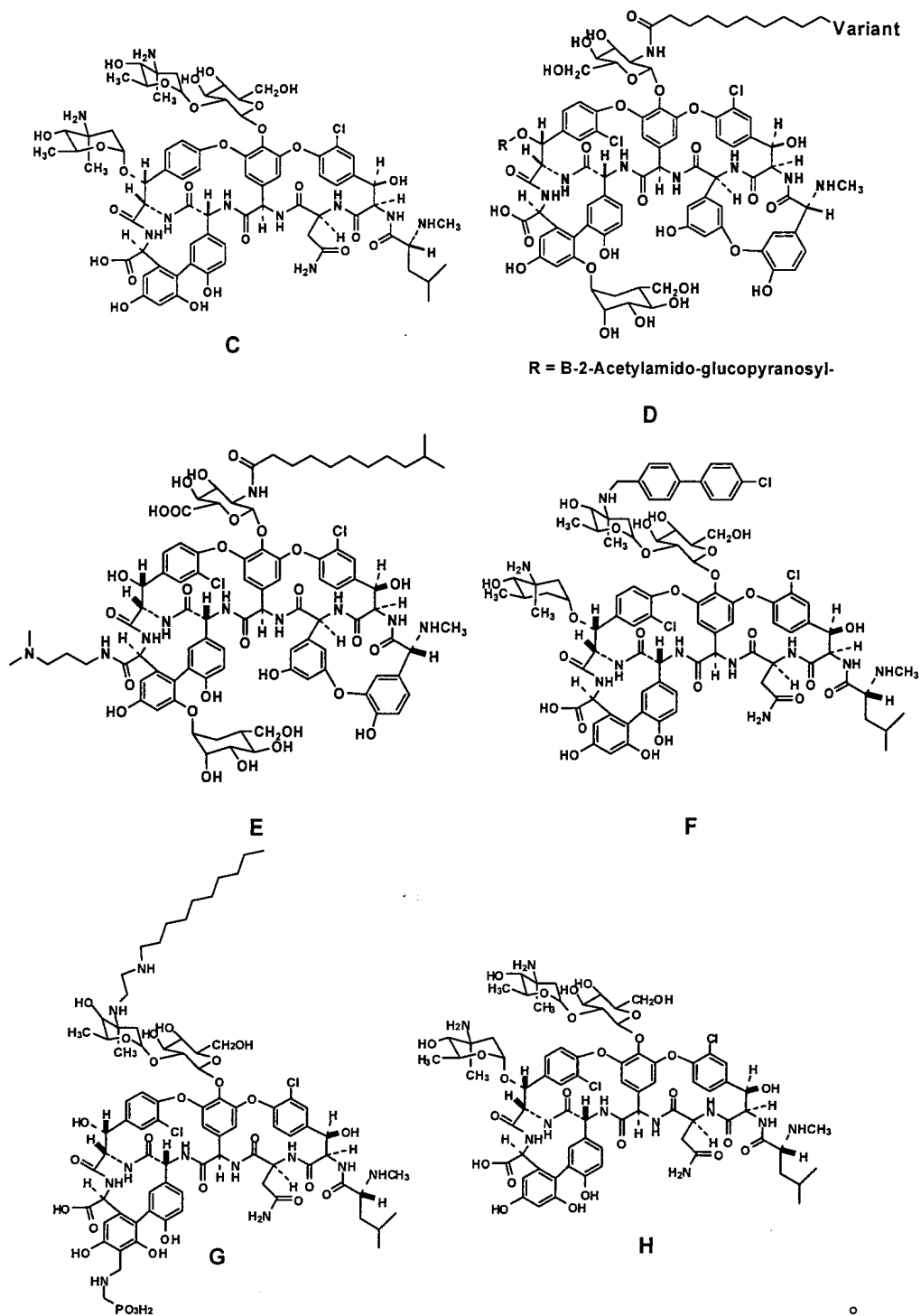
本發明揭露具有抗菌活性的半合成糖肽，包括這些化合物的醫藥組成物，及使用半合成糖肽治療之方法。

【先前技術】

發明背景

抗藥菌株的出現突顯合成及確定具有改良活性的抗生藥的需求。用以對抗細菌感染的天然產生及半合成糖肽抗生藥包含的化合物如萬古黴素、去甲基萬古黴素、依瑞蒙素(erebomycin)、替考拉寧(teicoplanin，五化合物之複合物)、達耳巴芬素(dalbavancin)、歐利他凡素(oritavancin)、特拉凡素(telavancin)、及具有結構A、B、C、D、E、F、G及H的A82846B(LY264826)：





此些化合物用於治療及預防細菌感染，但如其他抗生素，已確認對此些化合物具有抗藥性或感受性不足的菌種，且此些化合物已發現在對抗特定細菌感染上具有有限效用，如抗化合物A中介株之金黃色葡萄球菌造成的抗肺金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)感染或歸因於抗化合物A-腸球菌(enterococci)感染。

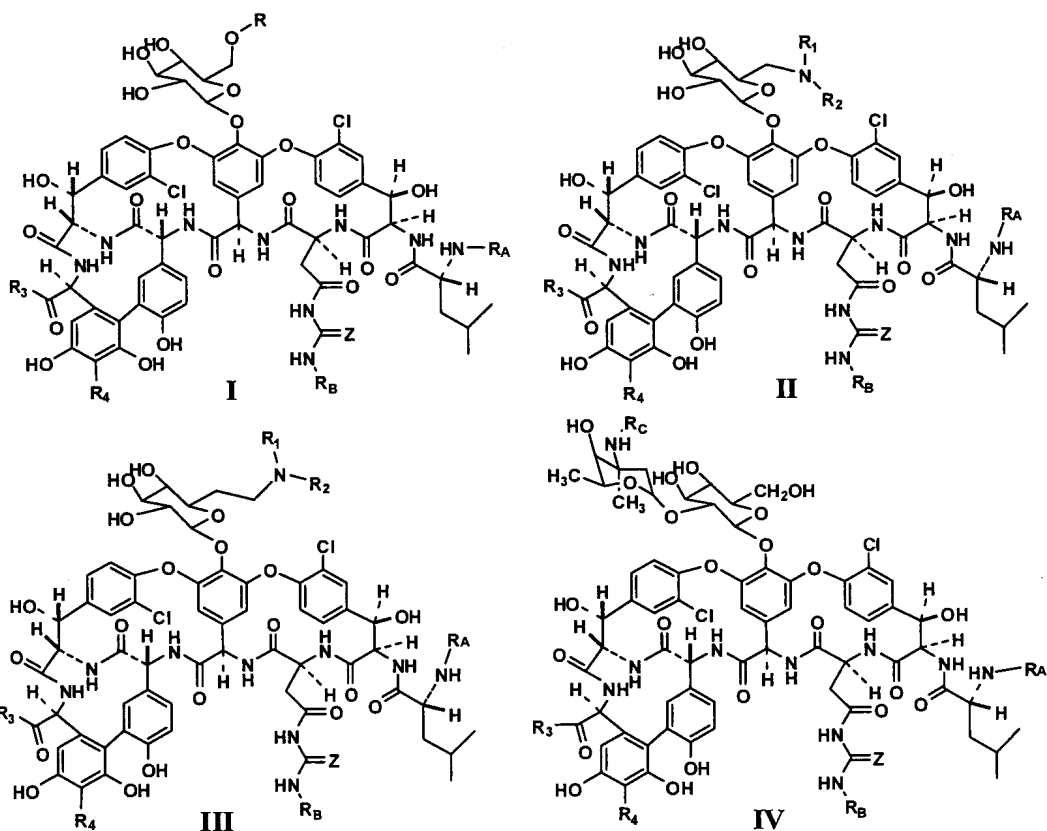
【發明內容】

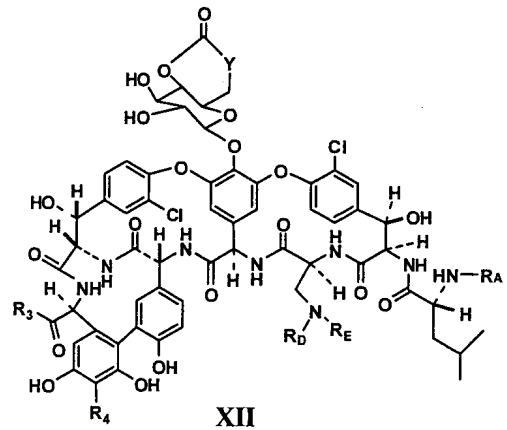
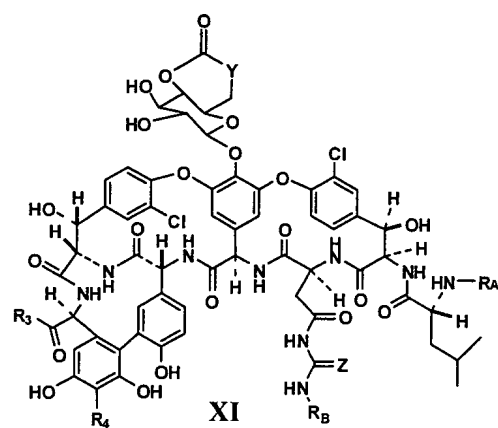
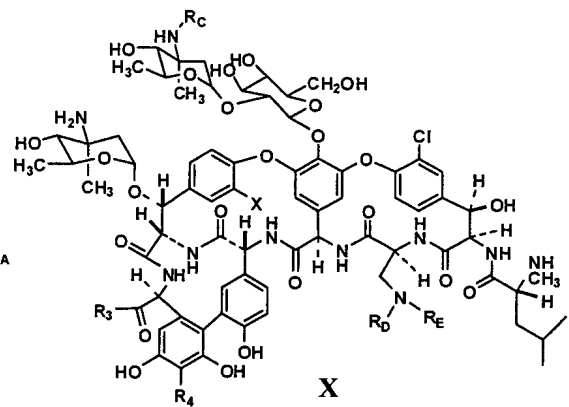
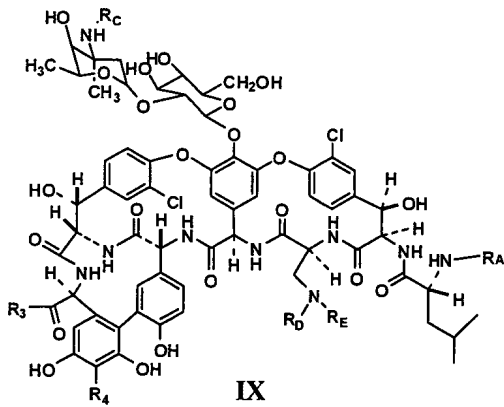
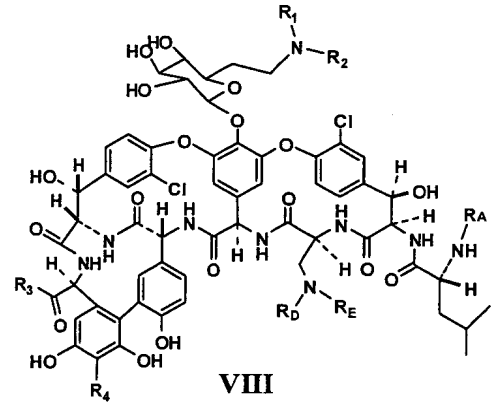
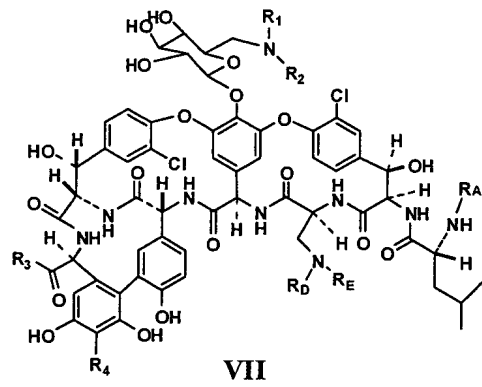
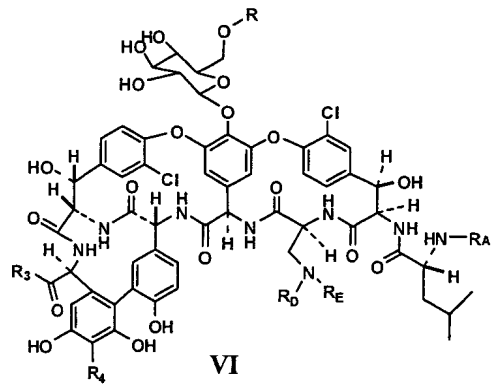
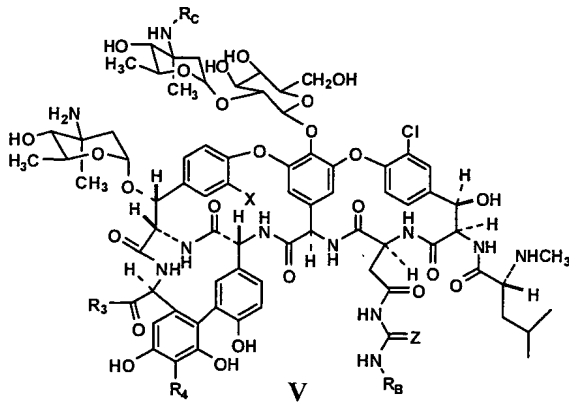
發明概要

本發明揭露具有抗菌活性的半合成糖肽。亦提供合成此化合物的方法，含有此化合物的組成物，及使用此化合物於疾病治療及/或預防之方法，特別是細菌感染。

本文描述的一態樣中為揭露藉由化合物A、化合物B、化合物C或化合物H支架的改質作用而形成之化合物以提供具有抗菌活性的半合成糖肽，以及其等之醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，且其在某些實施例中用於做為細菌感染治療的抗菌劑，其具有優於目前可得之糖肽抗菌劑的微生物學及藥動力性質。

本發明所述之一態樣為具有選自下列式(I-XII)組成之組群之結構的化合物：





其中，

R_A 係選自由下列基團組成之群

a) 氫，

b) 甲基，

c) C_2-C_{12} 烷基；

R_1 及 R_2 為各自獨立選自由下列基團組成之群

a) 氫，

b) C_1-C_{12} 烷基，

c) C_1-C_{12} 烷基，其係由一或多個選自由下列基團組成之群的取代基取代：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12} 烷氧基，

(d) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12} 烷基胺基，

(g) C_1-C_{12} 二烷基胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C_1-C_{12} 硫烷氧基，

d) 經芳基取代的 C_1-C_{12} 烷基，

e) 經取代芳基取代的 C_1-C_{12} 烷基，

f) 經雜芳基取代的 C_1-C_{12} 烷基，

g) 經取代雜芳基取代的 C_1-C_{12} 烷基，

h) 環烷基，

i) 環烯基，

j) 雜環烷基，

或

R_1 及 R_2 與其所連接之原子共同形成經取代雜芳基或3-10元雜環烷基環，其視情況含有一至兩個選自由下列基團組成之群之雜官能基： $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-N-$ 、 $-NH$ 、 $-N(C_1-C_6$ 烷基)-、 $-N(芳基)-$ 、 $-N(芳基-C_1-C_6$ 烷基)-、 $-N(經取代芳基-C_1-C_6$ 烷基)-、 $-N(雜芳基)-$ 、 $-N(雜芳基-C_1-C_6$ 烷基)-、 $-N(經取代雜芳基-C_1-C_6$ 烷基)-及 $-S-$ 或 $S(O)_n-$ ，其中 n 為1或2且該3-10元雜環烷基環視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C_1-C_3 烷氧基，
- (d) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C_1-C_3 烷基，
- (g) 鹵基- C_1-C_3 烷基，
- (h) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷基，

及

k) $C(=O)R_7$ ，

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ ，其中 R_8 、 R_9 及 R_{10} 係各自獨立選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，或

R_8 與 R_{10} 或 R_9 與 R_{10} 與其所連接的原子共同形成3-10元雜環烷基環，其視情況由一或多個獨立選自由下列基團組成之群的取代

基取代

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₃烷氧基，
- (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C₁-C₃烷基，
- (g) 鹵基-C₁-C₃烷基，
- (h) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷基；

R₇係選自由下列基團組成之群

- a) 氫，
- b) C₁-C₁₂烷基，
- c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之

C₁-C₁₂烷基：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₁₂烷氧基，
- (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (e) 胺基，
- (f) C₁-C₁₂烷基胺基，
- (g) C₁-C₁₂二烷基胺基，
- (h) 烯基，
- (i) 炔基，
- (j) C₁-C₁₂硫烷氧基，

- d) 經芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- e) 經取代芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- f) 經雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- g) 經取代雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- h) 環烷基，
- i) 環烯基，
- j) 雜環烷基，
- k) C₁-C₁₂烷基胺基；

X係選自由下列基團組成之群

- (1) 氫，
- (2) 氯；

Y係選自由下列基團組成之群

- (1) 氧，
- (2) NR₁，其中R₁係如先前所定義；

Z係選自由下列基團組成之群

- (1) 氧，
- (2) 硫；

R係選自由下列基團組成之群

- (1) 氫，
- (2) 環烷基，
- (3) 環烯基，
- (4) C₁-C₁₂烷基，
- (5) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之C₁-C₁₂烷基；

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₁₂烷氧基，
- (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (e) -COOR₅，其中R₅是氫或低碳烷基，
- (f) -C(O)NR₅R₆，其中R₅係如先前所定義且R₆是氫或低碳烷基，

(g) 胺基，

(h) -NR₅R₆，其中R₅及R₆係如先前所定義，或

R₅及R₆與其所連接的原子共同形成3-10元雜環烷基環，其視情況由一或多個獨立選自由下列基團組成之群的取代基取代

- (i) 鹵素，
- (ii) 羥基，
- (iii) C₁-C₃烷氧基，
- (iv) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (v) 側氧基，
- (vi) C₁-C₁₂烷基，
- (vii) 鹵基-C₁-C₁₂烷基，

及

(viii) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₁₂烷基，

- (i) 芳基，
- (j) 經取代芳基，
- (k) 雜芳基，
- (l) 取代雜芳基，

- (m) 氫硫基，
- (n) C_1-C_{12} 硫烷氧基，
- (6) $C(=O)OR_{11}$ ，其中 R_{11} 是氫、低碳烷基、取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，
- (7) $C(=O)NR_{11}R_{12}$ ，其中 R_{11} 係如先前所定義且 R_{12} 是氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，或

R_{11} 及 R_{12} 與其所連接的原子共同形成3-10元雜環烷基環，其視情況由一或多個獨立選自由下列基團組成之群的取代基取代

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C_1-C_3 烷氧基，
- (d) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C_1-C_{12} 烷基，
- (g) 取代低碳烷基，
- (h) 鹵基- C_1-C_{12} 烷基，
- (i) 胺基，
- (j) 烷基胺基，
- (k) 二烷基胺基

及

- (l) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_{12} 烷基，

或

R及其連接的氧原子共同為鹵素取代；

R_3 係選自由下列基團組成之群

- (1) OH,
- (2) 1-金剛烷胺基,
- (3) 2-金剛烷胺基,
- (4) 3-胺基-1-金剛烷胺基,
- (5) 1-胺基-3-金剛烷胺基,
- (6) 3-低碳烷基胺基-1-金剛烷胺基,
- (7) 1-低碳烷基胺基-3-金剛烷胺基,
- (8) 胺基,

(9) $NR_{13}R_{14}$, 其中 R_{13} 及 R_{14} 為各自獨立選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、環烷基、經取代環烷基、胺基低碳烷基，其中該胺基低碳烷基的胺基部份更以經未取代或經取代之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基芳基、烷氧基、芳基氧基、經取代烷氧基、及經取代芳基氧基取代

或

R_{13} 及 R_{14} 與其所連接的原子共同形成3-10元雜環烷基環，其視情況由一或多個獨立選自由下列基團組成之群的取代基取代

- (a) 鹵素,
- (b) 羥基,
- (c) C_1 - C_3 烷氧基,
- (d) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_3 烷氧基,
- (e) 側氧基,
- (f) C_1 - C_{12} 烷基,
- (g) 經取代低碳烷基,

(h) 鹵基-C₁-C₁₂烷基，

(i) 胺基，

(j) 烷基胺基，

(k) 二烷基胺基，

及

(l) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₁₂烷基；

R₄係選自由下列基團組成之群

(1) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-NHSO₂R_B，其中m為1至6且R₁₅為H或低碳烷基，

(2) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-CONHSO₂R_B，其中p為0至6且R₁₅為H或低碳烷基，

(3) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-COOH，其中p為0至6且R₁₅為H或低碳烷基，

(4) CH₂NR_F-CHR₁₅-(CH₂)_q-NR_GSO₂R_B，其中q為2至4且R₁₅為H或低碳烷基，R_F與R_G是獨立為氫、低碳烷基或共同表示-CH₂-，

(5) H，

(6) CH₂NHCH₂PO₃H₂，

(7) 胺基低碳烷基，其中胺基低碳烷基的胺基部份更以未經取代或經取代之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基芳基、烷氧基、芳基氧基、經取代烷氧基、及經取代芳基氧基取代；

R_B係選自由下列基團組成之群

a) 芳基，

b) C₁-C₁₂烷基，

- c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之
C₁-C₁₂烷基：
- (a) 鹵素，
 - (b) 羥基，
 - (c) C₁-C₁₂烷氧基，
 - (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
 - (e) 胺基，
 - (f) C₁-C₁₂烷基胺基，
 - (g) C₁-C₁₂-二烷基胺基，
 - (h) 烯基，
 - (i) 炔基，
 - (j) C₁-C₁₂硫烷氧基，
- d) 經芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- e) 經取代芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- f) 經雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- g) 經取代雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- h) 環烷基，
- i) 雜芳基，
- j) 雜環烷基，
- k) 芳基，其經一或多個選自由下列基團組成之群之取代
基取代：
- (a) 鹵素，
 - (b) 羥基，
 - (c) C₁-C₁₂烷氧基，

- (d) C₁-C₆烷氧基-C₁-C₆烷氧基，
- (e) 胺基，
- (f) 胺基-C₁-C₆烷氧基，
- (g) C₁-C₁₂烷基胺基，
- (h) C₁-C₁₂烷基胺基-C₁-C₆烷氧基，
- (i) C₁-C₁₂-二烷基胺基，
- (j) C₁-C₁₂-二烷基胺基-C₁-C₆烷氧基，
- (k) 烯基，
- (l) 炔基，
- (m) C₁-C₁₂硫烷氧基，
- (n) C₁-C₁₂烷基，

l) 雜芳基，其經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₁₂烷氧基，
- (d) C₁-C₆烷氧基-C₁-C₆烷氧基，
- (e) 胺基，
- (f) 胺基-C₁-C₆烷氧基，
- (g) C₁-C₁₂烷基胺基，
- (h) C₁-C₁₂烷基胺基-C₁-C₆烷氧基，
- (i) C₁-C₁₂-二烷基胺基，
- (j) C₁-C₁₂-二烷基胺基-C₁-C₆烷氧基，
- (k) 烯基，

- (l) 炔基，
- (m) C₁-C₁₂硫烷氧基，
- (n) C₁-C₁₂烷基；

R_C係各自選自由下列基團組成之群：

- a) 氫，
- b) C₁-C₁₂烷基，
- c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之

C₁-C₁₂烷基：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₁₂烷氧基，
- (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (e) 胺基，
- (f) C₁-C₁₂烷基胺基，
- (g) C₁-C₁₂-二烷基胺基，
- (h) 烯基，
- (i) 炔基，
- (j) C₁-C₁₂硫烷氧基，
- d) 經芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- e) 經取代芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- f) 經雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- g) 經取代雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- h) 環烷基，
- i) 環烯基，

j) 雜環烷基，

k) $C(=O)R_7$ ，其中 R_7 係如先前所定義，

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ ，其中 R_8 、 R_9 及 R_{10} 各自獨立選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，或

R_8 及 R_{10} 或 R_9 及 R_{10} 與其所連接的原子共同形成3-10元雜環烷基環，其視情況由一或多個獨立選自由下列基團組成之群的取代基取代

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C_1 - C_3 烷氧基，
- (d) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_3 烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C_1 - C_3 烷基，
- (g) 鹵基- C_1 - C_3 烷基，
- (h) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_3 烷基；

R_D 及 R_E 為各自獨立選自由下列基團組成之群

- a) 氫，
- b) C_1 - C_{12} 烷基，
- c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之 C_1 - C_{12} 烷基：
 - (a) 鹵素，
 - (b) 羥基，
 - (c) C_1 - C_{12} 烷氧基，

- (d) C₁-C₃烷氧基 - C₁-C₃烷氧基，
- (e) 胺基，
- (f) C₁-C₁₂烷基胺基，
- (g) C₁-C₁₂-二烷基胺基，
- (h) 烯基，
- (i) 炔基，
- (j) C₁-C₁₂硫烷氧基，
- d) 經芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- e) 經取代芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- f) 經雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- g) 經取代雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- h) 環烷基，
- i) 環烯基，
- j) 雜環烷基，

或

R_D及R_E與其所連接的原子共同形成3-10元雜環烷基環，其視情況含有一至兩個選自由下列基團組成之群之雜官能基：-O-、-N-、-NH、-N(C₁-C₆烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(經取代芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(雜芳基)-、-N(雜芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(經取代雜芳基-C₁-C₆烷基)-及-S-或S(O)_n-，其中n為1或2且該3-10元雜環烷基環為視情況由一或多個獨立選自由下列基團組成之群的取代基取代

- (a) 鹵素，

- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₃烷氧基，
- (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C₁-C₃烷基，
- (g) 鹵基-C₁-C₃烷基，
- (h) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷基，

及

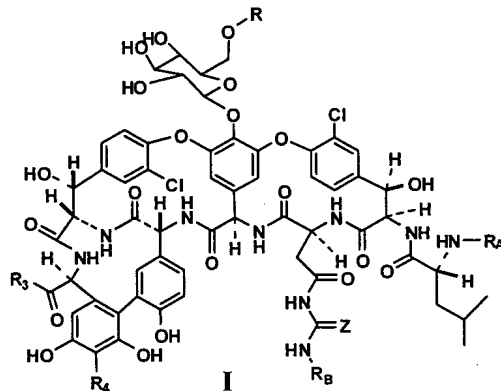
- k) C(=O)R₇，其中R₇係如先前所定義，
- l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀，其中R₈、R₉及R₁₀為各自獨立選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、取代低碳烷基、芳基、取代芳基、雜芳基或取代雜芳基，或

R₈與R₁₀或R₉與R₁₀與其所連接的原子共同形成3-10元雜環烷基環，其視情況由一或多個獨立選自由下列基團組成之群的取代基取代

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₃烷氧基，
- (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C₁-C₃烷基，
- (g) 鹵基-C₁-C₃烷基，
- (h) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷基，
- m) C(=O)CH R₈NR₉R₇，其中R₇、R₈及R₉係如先前所定義；

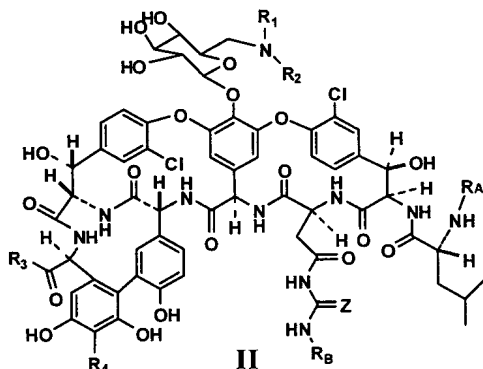
或醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥。

在又一實施例中，化合物具有式I的結構



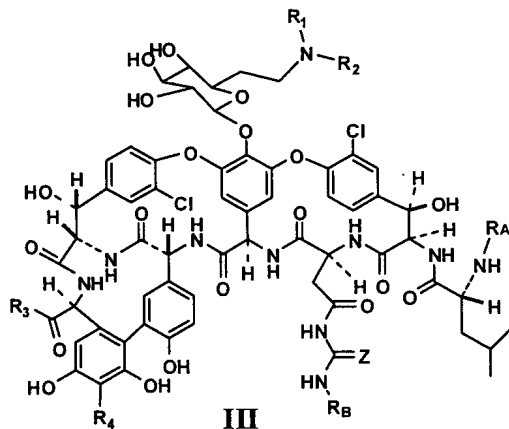
或醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中R等具有本文定義之含義。

在又一實施例中，化合物具有式II的結構



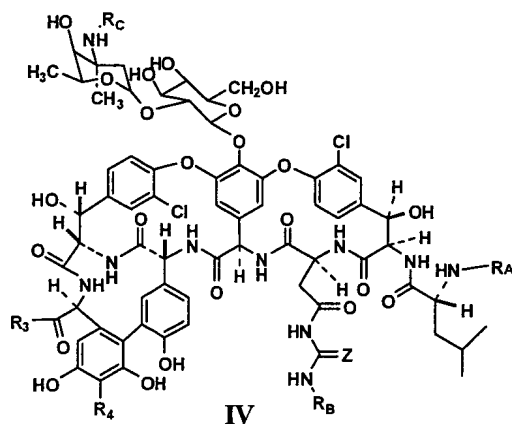
或醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中R等具有本文定義之含義。

在又一實施例中，化合物具有式III的結構



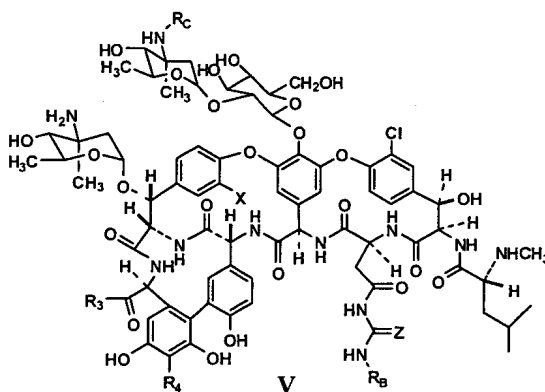
或醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中R等具有本文定義之含義。

在又一實施例中，化合物具有式IV的結構



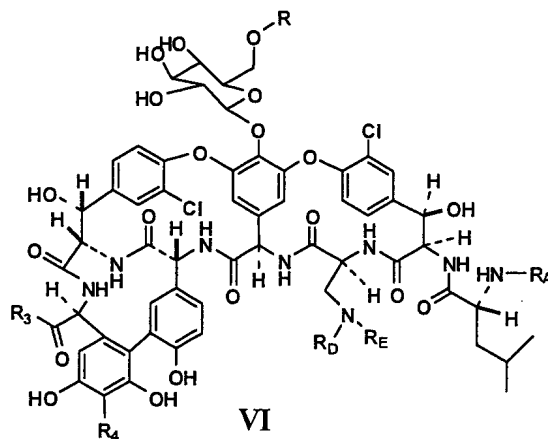
或醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中R等具有本文定義之含義。

在又一實施例中，化合物具有式V的結構



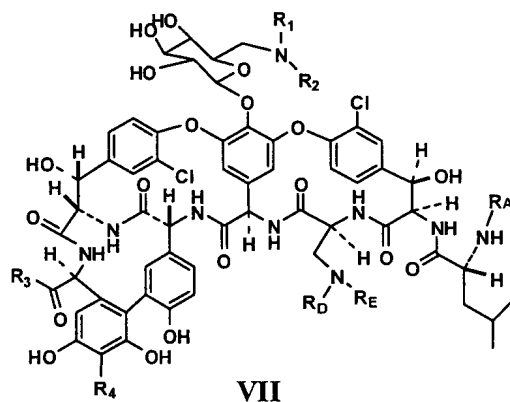
或醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中R等具有本文定義之含義。

在又一實施例中，化合物具有式VI的結構



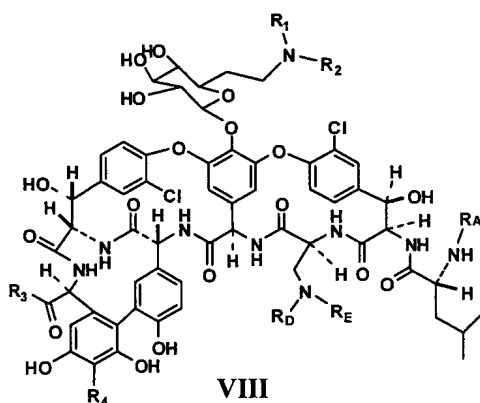
或醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中R等具有本文定義之含義。

在又一實施例中，化合物具有式VII的結構



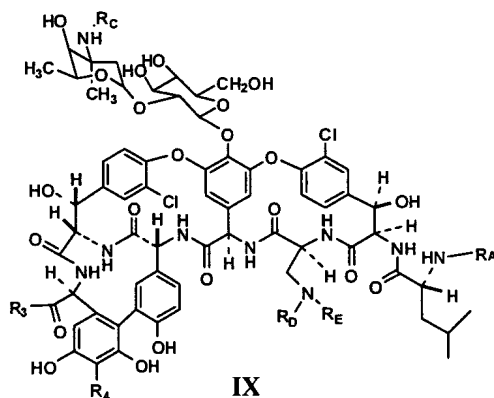
或醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中R等具有本文定義之含義。

在又一實施例中，化合物具有式VIII的結構



或醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中R等具有本文定義之含義。

在又一實施例中，化合物具有式IX的結構



或醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中R等具有本文定義之含義。

在任一前述結構之又一實施例中， R_A 為甲基且 R_4 為氫。在實施例中， R_A 為氫且 R_4 為氫。在另一實施例中，X為氫且 R_4 為氫。在又一實施例中，X為氯且 R_4 為氫。在另又一實施例中， R_A 為甲基且 R_4 為 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ 。在另一實施例中， R_A 為氫且 R_4 為 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ 。在一實施例中， R_A 為氫且 R_4 為 $\text{CH}_2\text{NH-CHR}_{15}\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NHSO}_2\text{R}_B$ ，其中m為1至6且 R_{15} 為H或低碳烷基。在另一實施例中， R_A 為氫且 R_4 為 $\text{CH}_2\text{NR}_F\text{-CHR}_{15}\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-NR}_G\text{SO}_2\text{R}_B$ ，其中q為2至4， R_{15} 、 R_F 、及 R_G 為H或低碳烷基， R_F 及 R_G 皆代表為 $-\text{CH}_2-$ 。在又另一實施例中， R_A 為氫且 R_4 為 $\text{CH}_2\text{NH-CHR}_{15}\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-CONHSO}_2\text{R}_B$ ，其中p為0至6且 R_{15} 為H或低碳烷基。在又一實施例中， R_A 為氫且 R_4 為 $\text{CH}_2\text{NH-CHR}_{15}\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-COOH}$ ，其中p為0至6且 R_{15} 為H或低碳烷基。在另又一實施例中， R_A 為甲基且 R_4 為 $\text{CH}_2\text{NH-CHR}_{15}\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-NHSO}_2\text{R}_B$ ，其中m為1至6且 R_{15} 為H或低碳烷基。在一實施例中， R_A 為甲基且 R_4 為 $\text{CH}_2\text{NH-CHR}_{15}\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-CONHSO}_2\text{R}_B$ ，其中p為0至6且 R_{15} 為H或低碳烷基。在另一實施例中， R_A 為甲基且 R_4 為 $\text{CH}_2\text{NH-CHR}_{15}\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-COOH}$ ，其中p為0至6且 R_{15} 為H或低碳烷基。

在任一前述實施例的又一實施例中， R_3 係選自由下列基團組成之群

- (1) OH，
- (2) 1-金剛烷胺基，
- (3) 2-金剛烷胺基，

- (4) 3-胺基-1-金剛烷胺基，
- (5) 1-胺基-3-金剛烷胺基，
- (6) 3-低碳烷基胺基-1-金剛烷胺基，
- (7) 1-低碳烷基胺基-3-金剛烷胺基，
- (8) 胺基
- (9) $NR_{13}R_{14}$ ，其中 R_{13} 及 R_{14} 為各自獨立選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、環烷基、經取代環烷基、胺基低碳烷基，其中該胺基低碳烷基之該胺基部分更經未經取代或經取代之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基芳基、烷氧基、芳基氧基、經取代烷氧基及經取代芳基氧基取代

或

R_{13} 及 R_{14} 與其所連接的原子共同形成3-10元雜環烷基環，其視情況由一或多個獨立選自由下列基團組成之群的取代基取代

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C_1 - C_3 烷氧基，
- (d) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_3 烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C_1 - C_{12} 烷基，
- (g) 取代低碳烷基，
- (h) 鹵基- C_1 - C_{12} 烷基，
- (i) 胺基，
- (j) 烷基胺基，

(k) 二烷基胺基，

及

(l) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_{12} 烷基。

在又一實施例中， R_3 為OH。在另一實施例中， R_3 為2-金剛烷胺基。在又另一實施例中， R_3 為二甲基胺基。在一實施例中， R_3 為二甲基胺基乙基胺基。在另一實施例中， R_3 為N-甲基哌嗪基。

在任一前述實施例的又一實施例中， R_1 及 R_2 為各自獨立選自由下列基團組成之群

a) 氫，

b) C_1-C_{12} 烷基，

c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之
 C_1-C_{12} 烷基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_{12} 烷氧基，

(d) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C_1-C_{12} 烷基胺基，

(g) C_1-C_{12} -二烷基胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C_1-C_{12} 硫烷氧基，

d) 經芳基取代的 C_1-C_{12} 烷基，

- e) 經取代芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- f) 經雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- g) 經取代雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- h) 環烷基，
- i) 環烯基，
- j) 雜環烷基，

或

R₁及R₂與其連接的原子共同形成一取代雜芳基或3-10元雜環烷基環，其視情況含有一至兩個選自由下列基團組成之群之雜官能基：-O-、-N-、-NH、-N(C₁-C₆烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(經取代芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(雜芳基)-、-N(雜芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(經取代雜芳基-C₁-C₆烷基)-及-S-或S(O)_n-，其中n為1或2且該3-10元雜環烷基環視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₃烷氧基，
- (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C₁-C₃烷基，
- (g) 鹵基-C₁-C₃烷基，
- (h) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷基，

及

k) $C(=O)R_7$,

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$, 其中 R_8 、 R_9 及 R_{10} 為各自獨立選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，或

R_8 與 R_{10} 或 R_9 與 R_{10} 與其連接的原子共同形成 3-10 元雜環烷基環，其視情況由一或多個獨立選自由下列基團組成之群的取代基取代

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C_1 - C_3 烷氧基，
- (d) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_3 烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C_1 - C_3 烷基，
- (g) 鹵基- C_1 - C_3 烷基，
- (h) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_3 烷基。

在任一前述實施例的又一實施例中， R_1 及 R_2 為氫。在另一實施例中， R_1 為 C_1 - C_{12} 烷基且 R_2 為氫。在又另一實施例中， R_1 為以芳基或取代芳基取代的 C_1 - C_{12} 烷基且 R_2 為氫。在又一實施例中， R_1 為 $C(=O)C_1$ - C_{12} 烷基且 R_2 為氫。在另又一實施例中， R_1 為 $C(=O)CH_2NHC_1$ - C_{12} 烷基且 R_2 為氫。在一實施例中， R_1 為以 C_1 - C_{12} 烷氧基取代的 C_1 - C_{12} 烷基且 R_2 為氫。在另一實施例中， R_1 為以 C_1 - C_{12} 硫烷氧基取代的 C_1 - C_{12} 烷基且 R_2 為氫。在又另一實施例中， R_1 為以 C_1 - C_{12} 烷基胺基取代的 C_1 - C_{12} 烷基且 R_2 為氫。

在任一前述實施例的又一實施例中， R 係選自由下列基團組成

之群

- (1) 氫，
- (2) 環烷基，
- (3) 環烯基，
- (4) C_1-C_{12} 烷基，
- (5) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取

代之 C_1-C_{12} 烷基：

- (a) 鹵素，
 - (b) 羥基，
 - (c) C_1-C_{12} 烷氧基，
 - (d) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，
 - (e) $-COOR_5$ ，其中 R_5 為氫或低碳烷基，
 - (f) $-C(O)NR_5R_6$ ，其中 R_5 係如先前所定義且 R_6 為氫或低碳烷基，
 - (g) 胺基，
 - (h) $-NR_5R_6$ ，其中 R_5 及 R_6 係如先前所定義，
- 或

R_5 及 R_6 與其連接的原子共同形成一 3-10 元雜環烷基環，其視情況由一或多個獨立選自由下列基團組成之群的取代基取代

- (i) 鹵素，
- (ii) 羥基，
- (iii) C_1-C_3 烷氧基，
- (iv) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，
- (v) 側氧基，

(vi) C_1-C_{12} 烷基，

(vii) 鹵基- C_1-C_{12} 烷基，

及

(viii) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_{12} 烷基，

(i) 芳基，

(j) 經取代芳基，

(k) 雜芳基，

(l) 經取代雜芳基，

(m) 氫硫基，

(n) C_1-C_{12} 硫烷氧基，

(6) $C(=O)OR_{11}$ ，其中 R_{11} 為氫、低碳烷基、取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，

(7) $C(=O)NR_{11}R_{12}$ ，其中 R_{11} 係如先前所定義且 R_{12} 為氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，或

R_{11} 及 R_{12} 與其所連接的原子共同形成3-10元雜環烷基環，其視情況由一或多個獨立選自由下列基團組成之群的取代基取代

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3 烷氧基，

(d) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，

(e) 側氧基，

(f) C_1-C_{12} 烷基，

(g) 取代低碳烷基，

- (h) 鹵基-C₁-C₁₂烷基，
 - (i) 胺基，
 - (j) 烷基胺基，
 - (k) 二烷基胺基，及
 - (l) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₁₂烷基，
- 或

R及其所連接的氧原子共同為鹵素。

在任一前述實施例的又一實施例中，R為氫。在另一實施例中，R為C₁-C₁₂烷基。在一實施例中，R為以芳基或取代芳基取代的C₁-C₁₂烷基。在又一實施例中，R為C(=O)NHC₁-C₁₂烷基。在另又一實施例中，R₁為以芳基或取代芳基取代的C(=O)NHC₁-C₁₂烷基。在一實施例中，R為C(=O)OC₁-C₁₂烷基。在另一實施例中，R₁為以雜芳基或取代雜芳基取代的C(=O)NHC₁-C₁₂烷基。

在任一前述實施例的又一實施例中，R_B係選自由下列基團組成之群

- a) 芳基，
- b) C₁-C₁₂烷基，
- c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之C₁-C₁₂烷基：
 - (a) 鹵素，
 - (b) 羥基，
 - (c) C₁-C₁₂烷氧基，
 - (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
 - (e) 胺基，

- (f) C₁-C₁₂烷基胺基，
- (g) C₁-C₁₂-二烷基胺基，
- (h) 烯基，
- (i) 炔基，
- (j) C₁-C₁₂硫烷氧基，
- d) 經芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- e) 經取代芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- f) 經雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- g) 經取代雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- h) 環烷基，
- i) 雜芳基，
- j) 雜環烷基，
- k) 經取代芳基，
- l) 經取代雜芳基。

在任一前述實施例的又一實施例中，R_B為C₁-C₁₂烷基。在另一實施例中，R_B為以芳基或取代芳基取代的C₁-C₁₂烷基。在又另一實施例中，R_B為以雜芳基或經取代雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基。

在任一前述實施例的又一實施例中，R_C係各自選自由下列基團組成之群

- a) 氫，
- b) C₁-C₁₂烷基，
- c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之C₁-C₁₂烷基：

- (a) 鹵素，

- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₁₂烷氧基，
- (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (e) 胺基，
- (f) C₁-C₁₂烷基胺基，
- (g) C₁-C₁₂-二烷基胺基，
- (h) 烯基，
- (i) 炔基，
- (j) C₁-C₁₂硫烷氧基，
- d) 經芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- e) 經取代芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- f) 經雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- g) 經取代雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- h) 環烷基，
- i) 環烯基，
- j) 雜環烷基，
- k) C(=O)R₇，其中R₇係如先前所定義，
- l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀，其中R₈、R₉及R₁₀為各自獨立選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或取代雜芳基，或
R₈及R₁₀或R₉及R₁₀與其連接的原子共同形成一3-10元雜環烷基環，其視情況由一或多個獨立選自由下列基團組成之群的取代基取代

- (a) 鹵素，

- (b) 羥基，
- (c) C_1-C_3 烷氧基，
- (d) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C_1-C_3 烷基，
- (g) 鹵基- C_1-C_3 烷基，
- (h) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷基。

在任一前述實施例的又一實施例中， R_C 為氫。在另一實施例中， R_C 為 C_1-C_{12} 烷基。在又另一實施例中， R_C 為以芳基或取代芳基取代之 C_1-C_{12} 烷基。在又一實施例中， R_C 為以雜芳基或取代雜芳基取代之 C_1-C_{12} 烷基。在一實施例中， R_C 為 $C(=O)C_1-C_{12}$ 烷基。在另一實施例中， R_C 為 $C(=O)CH_2NHC_1-C_2$ 烷基。在又另一實施例中， R_C 為以 C_1-C_{12} 烷氧基取代之 C_1-C_{12} 烷基。在又一實施例中， R_C 為以 C_1-C_{12} 硫烷氧基取代之 C_1-C_{12} 烷基。在另又一實施例中， R_C 為以 C_1-C_{12} 烷基胺基取代之 C_1-C_{12} 烷基。

在任一前述實施例的又一實施例中， R_D 及 R_E 為各自獨立選自由下列基團組成之群：

- a) 氫，
- b) C_1-C_{12} 烷基，
- c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之 C_1-C_{12} 烷基：
 - (a) 鹵素，
 - (b) 羥基，
 - (c) C_1-C_{12} 烷氧基，

- (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (e) 胺基，
- (f) C₁-C₁₂烷基胺基，
- (g) C₁-C₁₂-二烷基胺基，
- (h) 烯基，
- (i) 炔基，
- (j) C₁-C₁₂硫烷氧基，

- d) 經芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- e) 經取代芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- f) 經雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- g) 經取代雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- h) 環烷基，
- i) 環烯基，
- j) 雜環烷基，

或

R_D及R_E與其連接的原子共同形成一3-10元雜環烷基環，其視情況含有一至兩個選自由下列基團組成之群之雜官能基：-O-、-N-、-NH-、-N(C₁-C₆烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(經取代芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(雜芳基)-、-N(雜芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(經取代雜芳基-C₁-C₆烷基)-及-S-或S(O)_n-，其中n為1或2且該3-10元雜環烷基環視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代

- (a) 鹵素，

- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₃烷氧基，
- (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C₁-C₃烷基，
- (g) 鹵基-C₁-C₃烷基，
- (h) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷基，

及

k) C(=O)R₇，其中R₇係如先前所定義，

l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀，其中R₈、R₉及R₁₀係各自獨立地選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，或

R₈與R₁₀或R₉與R₁₀與其連接的原子共同形成一3-10元雜環烷基環，其視情況由一或多個獨立選自由下列基團組成之群的取代基取代

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₃烷氧基，
- (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C₁-C₃烷基，
- (g) 鹵基-C₁-C₃烷基，
- (h) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷基，

m) C(=O)CHR₈NR₉R₇ 其中R₇、R₈及R₉如前文定義。

在任一前述實施例的又一實施例中， R_D 及 R_E 為氫。在另一實施例中， R_D 為 C_1 - C_{12} 烷基且 R_E 為氫。在又另一實施例中， R_D 為以芳基或取代芳基取代的 C_1 - C_{12} 烷基且 R_E 為氫。在一實施例中， R_D 為 $C(=O)C_1$ - C_{12} 烷基且 R_E 為氫。在又一實施例中， R_D 為 $C(=O)CH_2NHC_1$ - C_2 烷基且 R_E 為氫。在另又一實施例中， R_D 為以 C_1 - C_{12} 烷氧基取代的 C_1 - C_{12} 烷基且 R_E 為氫。在另一實施例中， R_D 為以 C_1 - C_{12} 硫烷氧基取代的 C_1 - C_{12} 烷基且 R_E 為氫。在一實施例中， R_D 為以 C_1 - C_{12} 烷基胺基取代的 C_1 - C_{12} 烷基且 R_E 為氫。

在任一前述實施例的又一實施例中， Y 為氧且 R_4 為氫。在另一實施例中， Z 為氧且 R_4 為氫。在又另一實施例中， Y 為NH且 R_4 為氫。在又一實施例中， Z 為硫且 R_4 為氫。在另又一實施例中， Z 為氧且 R_4 為 $CH_2NHCH_2PO_3H_2$ 。在一實施例中， Y 為氧且 R_4 為 $CH_2NHCH_2PO_3H_2$ 。在另一實施例中， Y 為NH且 R_4 為 $CH_2NHCH_2PO_3H_2$ 。

在任一前述實施例的又一實施例中， R_1 為氫且 R_2 為 $COCHR_8NHR_{15}$ ，其中 R_{15} 為取代芳基烷基且 R_8 係如先前所定義。

在另一態樣中為化合物，其係選自化合物(23)、化合物(24)、化合物(25)、化合物(26)、化合物(27)、化合物(28)、化合物(29)、化合物(30)、化合物(31)、化合物(32)、化合物(33)、化合物(34)、化合物(44)、化合物(45)、化合物(46)、化合物(48)、化合物(49)、化合物(50)、化合物(51)、化合物(57)、化合物(58)、化合物(59)、化合物(60)、化合物(73)、化合物(74)、化合物(75)、化合物(76)、化合物(77)、化合物(78)、化合物(79)、化合物(80)、化合物(81)、化合物(84)、化合物(85)、化合物(86)、化

合物(87)、化合物(88)、化合物(89)、化合物(90)、化合物(91)、
化合物(92)、化合物(93)、化合物(94)、化合物(95)、化合物
(96)、化合物(97)、化合物(98)、化合物(99)、化合物(100)、化
合物(101)、化合物(102)、化合物(103)、化合物(104)、化合物
(105)、化合物(106)、化合物(107)、化合物(108)、化合物
(124)、化合物(125)、化合物(126)、化合物(127)、化合物
(128)、化合物(129)、化合物(130)、化合物(131)、化合物
(132)、化合物(133)、化合物(134)、化合物(135)、化合物
(136)、化合物(137)、化合物(138)、化合物(140)、化合物
(141)、化合物(142)、化合物(143)、化合物(145)、化合物
(151)、化合物(152)、化合物(153)、化合物(154)、化合物
(155)、化合物(156)、化合物(157)、化合物(158)、化合物
(159)、化合物(160)、化合物(161)、化合物(163)、化合物
(164)、化合物(165)、化合物(166)、化合物(167)、化合物
(168)、化合物(169)、化合物(170)、化合物(171)、化合物
(172)、及化合物(173)。

另一態樣為醫藥組成物，其包括一治療有效量之前述任一化合物與一醫藥上可接受載劑。

另一態樣為治療一需要此治療之哺乳動物的方法，其包括向該哺乳動物投予抗菌有效量之前述任一化合物與一醫藥上可接受載劑。在一實施例中，此哺乳動物具有一對另一抗生素抗藥性的細菌感染，包含如萬古黴素，去甲基萬古黴素、依瑞蒙素、替考拉寧(五化合物之複合物)、達耳巴芬素、歐利他凡素、特拉凡素、及具有結構A、B、C、D、E、F、G及H的化合物之

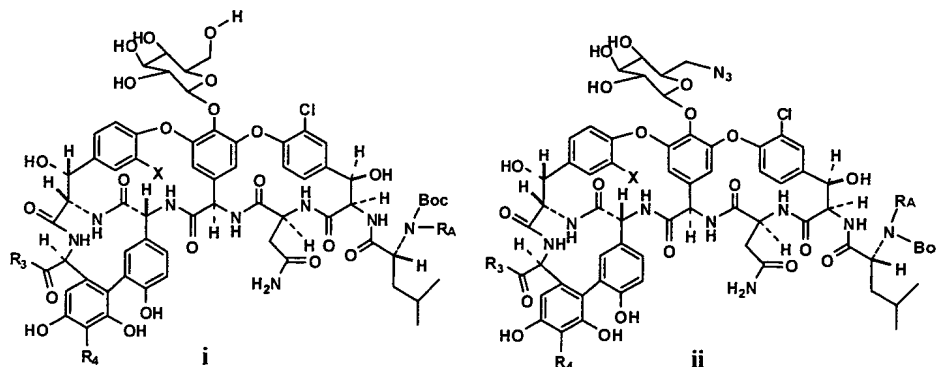
A82846B (LY264826)；或這類抗生素的組合。

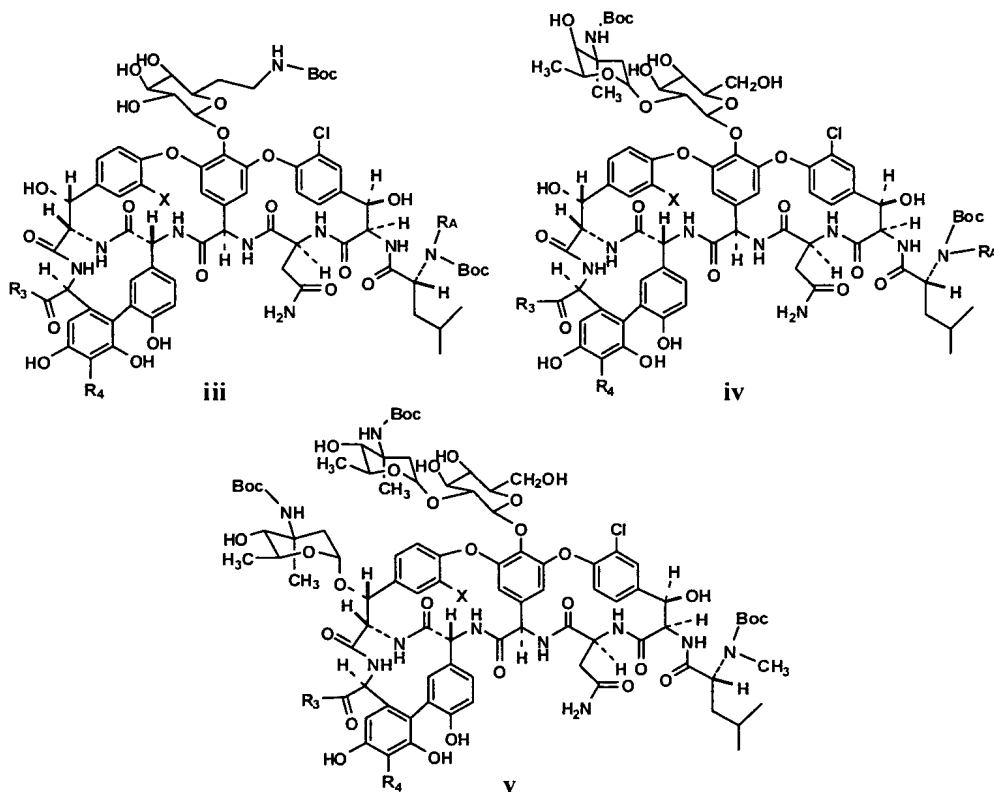
在另一態樣中，本發明揭露本發明所述之化合物於製造治療細菌-有關疾病或症狀的製劑上的使用。在一實施例中，此細菌有關的疾病或症狀係由對另一抗生素具抗藥性的細菌引起，該抗生素包含如：萬古黴素、去甲基萬古黴素、依瑞蒙素、替考拉寧(五化合物之複合物)、達耳巴芬素、歐利他凡素、特拉凡素、及具有結構A、B、C、D、E、F、G及H的化合物之A82846B (LY264826)；或這類抗生素的組合。

在另一態樣中，本發明為揭露一製造物品，其包括包裝材料、於包裝材料內之式I、式II、式III、式IV、式V、式VI、式VII、式VIII、式IX、式X、式XI或式XII之任一化合物及一標籤，其中該化合物可有效用於治療、預防或改善細菌-媒介疾病或症狀之一或多個症狀，及該標籤係說明該化合物或組成物、或醫藥上可接受的鹽、醫藥上可接受的N-氧化物、醫藥上可接受醯基葡萄糖醛酸結合物之代謝物、醫藥上可接受藥物前體、或其醫藥上可接受之溶劑合物為可用於治療、預防或改善細菌-媒介疾病或症狀之一或多個症狀。

另一態樣為製造式I-V及XI之化合物的方法，其包括：

藉由使用由下列技術組成之群之技術改質選自由式 i、ii、iii、iv及v組成之群的化合物，





其中 R_A 為氫或甲基， X 為氯或氫， R_3 為如本文定義的烷氧基、2-金剛烷胺基、或低碳烷基胺基，或 R_4 為氫或經適當保護之 $CH_2NHCH_2PO_3H_2$ 、或如本文定義的Boc-胺基低碳烷基，

(a) 在諸如二甲基胺基吡啶及其類似物之鹼存在下以 R_B -異氰酸酯或 R_B -硫代異氰酸酯來醯化第3胺基酸天冬醯胺之一級醯胺，

(b) 以諸如三氟乙酸之溫和酸移除Boc保護基，

(c) 若 R_3 為烷氧基，則藉由溫和鹼或酸水解來移除烷氧基以得到羧酸衍生物，

(d) 使疊氮官能基還原為胺，

(e) 以具有 J 為鹵素之結構 R_1-J 或 J 為鹵素之結構 R_C-J 的烷基鹵化物使該化合物之第4胺基酸的經胺基取代之糖部分上的單糖或胺基取代基之一級醇烷基化，

(f) 以具有結構 $C(=O)R_7$ 之醯基使該化合物之該第4胺

基酸的該經胺基取代之糖部分上的該單糖或該胺基取代基之一級醇醯化，

(g) 以具有結構 $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ 之醯基使該化合物之該第4胺基酸的該經胺基取代之糖部分上的該單糖或該胺基取代基之一級醇醯化，

(h) 使該化合物之該第4胺基酸的該經胺基取代之糖部分上的該胺基取代基與醛或酮反應，隨後使所得亞胺進行還原胺化，

(i) 用如 R_3 所定義之經取代醯胺使該化合物之巨環的酸部分轉化，

(j) 使該化合物之該第4胺基酸的該單糖部分之一級醇或一級胺與相鄰羥基發生光氣反應，

(k) 使疊氮基與炔烴發生偶極環加成以形成1,2,3-三唑，

(l) (a) 及 (b) 之組合，

(m) (a)、(b)及(c)的組合，

(n) (a)、(c)、(i)及(b)的組合，

(o) (a)、(e)及(b)的組合，

(p) (a)、(f)及(b)的組合，

(q) (a)、(g)及(b)的組合，

(r) (a)、(h)及(b)的組合，

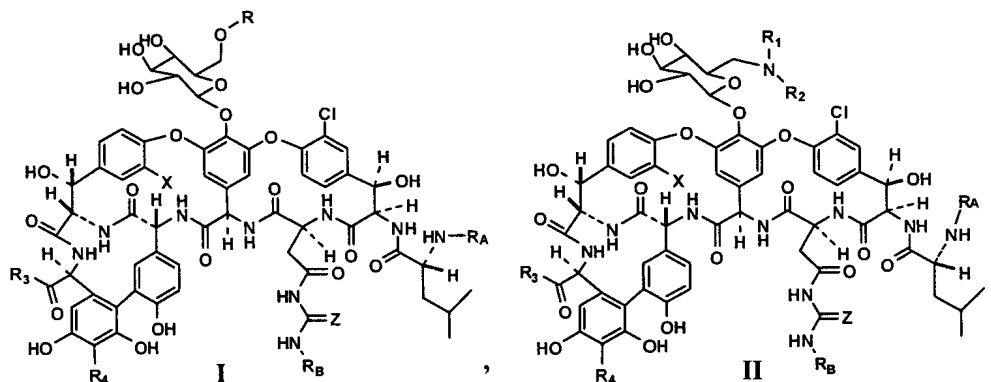
(s) (a)、(d)及(b)的組合，

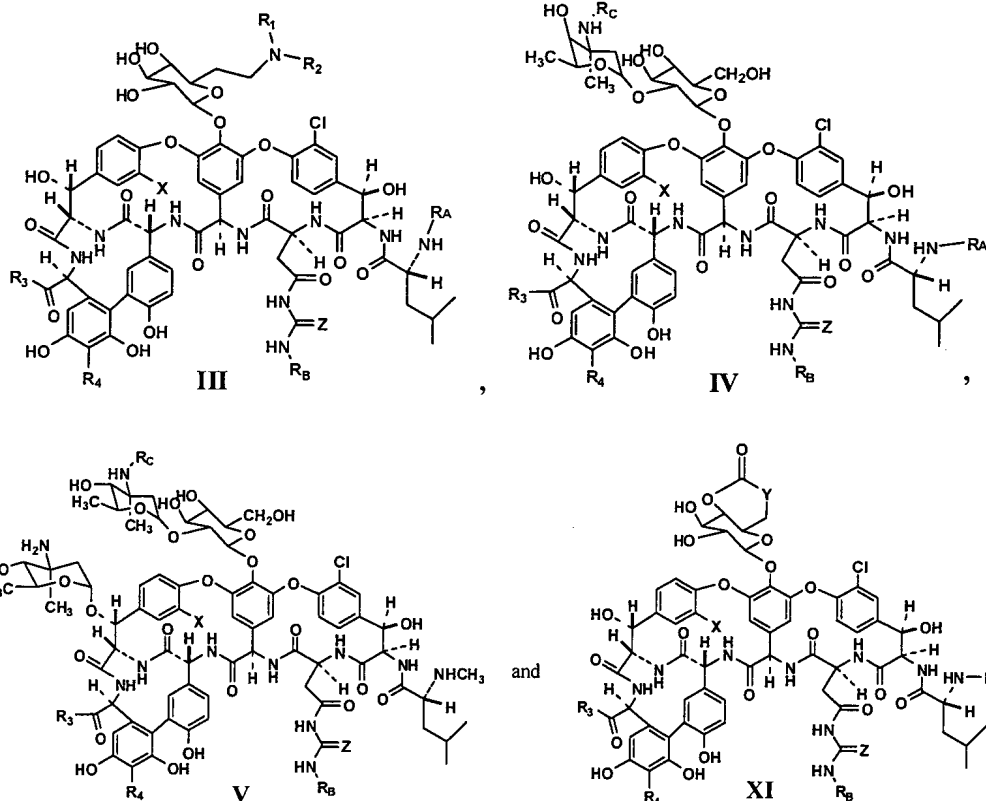
(t) (a)、(d)、(c)及(b)的組合，

(u) (a)、(c)、(i)、(d)及(b)的組合，

- (v) (a)、(c)、(d)及(b)的組合，
 (w) (a)、(c)、(i)、(d)、(e)及(b)的組合，
 (x) (a)、(c)、(i)、(d)、(f)及(b)的組合，
 (y) (a)、(c)、(i)、(d)、(g)及(b)的組合，
 (z) (a)、(c)、(i)、(d)、(h)及(b)的組合，
 (aa) (a)、(c)、(d)、(e)及(b)的組合，
 (bb) (a)、(c)、(d)、(f)及(b)的組合，
 (cc) (a)、(c)、(d)、(g)及(b)的組合，
 (dd) (a)、(c)、(d)、(h)及(b)的組合，
 (ee) (a)、(j)及(b)的組合，
 (ff) (a)、(j)、(c)、(i)及(b)的組合，
 (gg) (a)、(d)、(j)及(b)的組合，
 (hh) (a)、(d)、(j)、(c)、(i)及(b)的組合，
 (ii) (a)、(k)及(b)的組合，
 (jj) (a)、(k)、(c)、(i)及(b)的組合，

以形成具有選自下列組成之組群中之式的化合物：

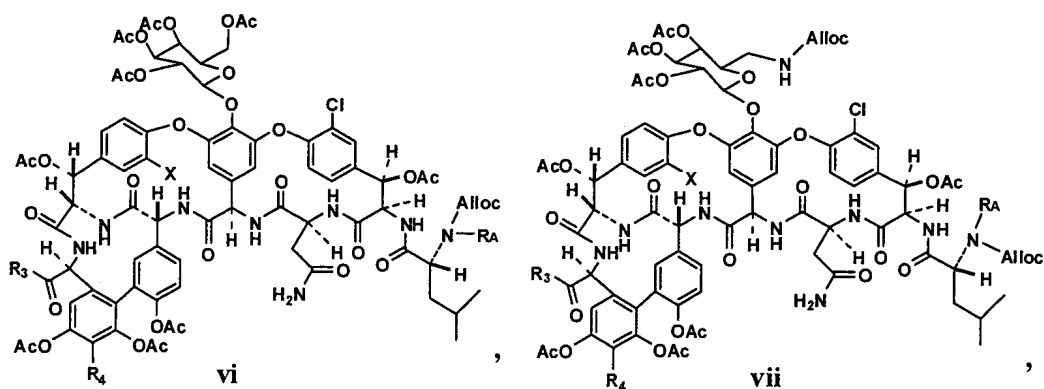


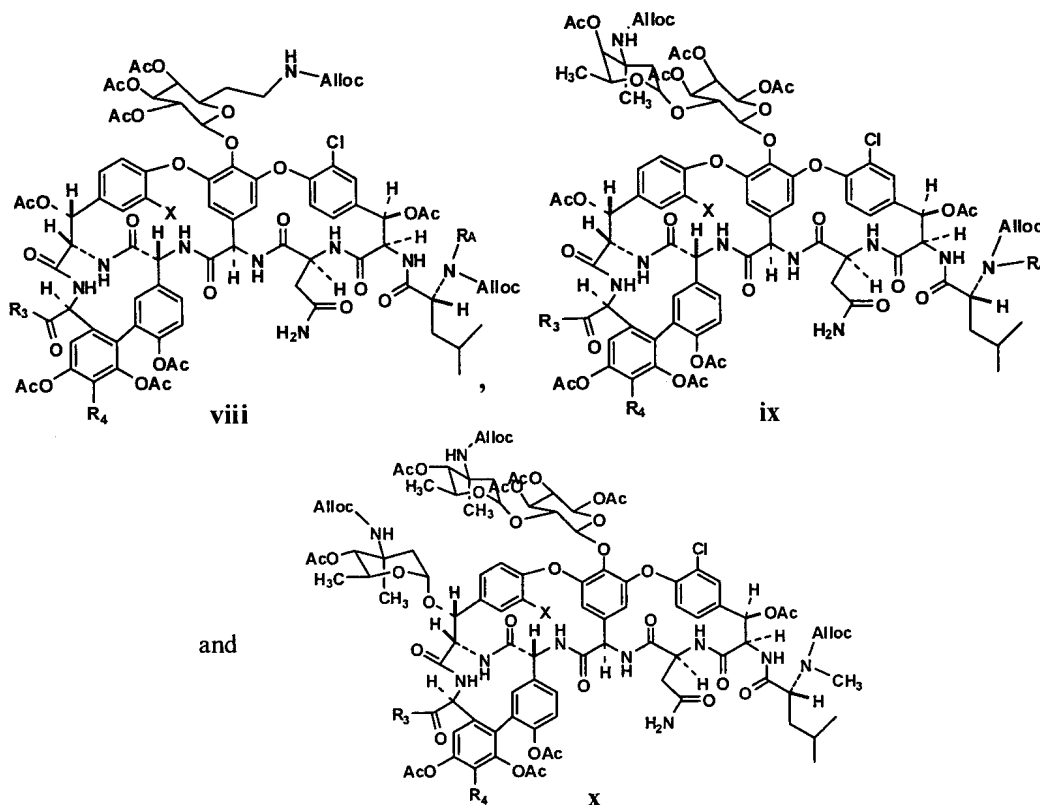


其中R、R₁、R₂、R₃、R₄、R_A、R_B、R_C、X、Y及Z如本說明書的定義。

另一態樣為製造具式VI-X及XII之化合物的方法，其包括：

藉由使用選自由下列技術組成之群之技術改質選自由式vi、vii、viii、ix及x組成之群之化合物，





其中 R_A 為氫或甲基， X 為氯或氫， R_3 為如本文定義的烷氧基、2-金剛烷胺基、或低碳烷基胺基，或 R_4 為氫或適當保護之 $CH_2NHCH_2PO_3H_2$ 、或如本文中定義的Boc-胺基低碳烷基，

(a) 以苯基碘-雙-三氟乙酸鹽使第3胺基酸天冬醯胺之一級醯胺基發生霍夫曼(Hofmann)降解以得到一級胺，

(b) 以具有 J 為鹵素之結構 R_1-J 或 J 為鹵素之結構 R_C-J 的烷基鹵化物使該一級胺烷基化，

(c) 以具有結構 $C(=O)R_7$ 之醯基使該一級胺醯化，

(d) 以具有結構 $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ 之醯基使該一級胺醯化，

(e) 藉由使用 $Pd(OAc)_2$ 、 PPh_3 及 $(nBu)_3SnH$ 來移除N-Alloc保護基，

(f) 水解所有乙酸酯基以得到醇，

(g) 若 R_3 為烷氧基，則藉由溫和鹼或酸水解來移除烷氧基以得到羧酸衍生物，

(h) 以具有 J 為鹵素之結構 R_1-J 或 J 為鹵素之結構 R_C-J 之烷基鹵化物使該化合物之第4胺基酸的經胺基取代之糖部分上的單糖或胺基取代基之一級醇烷基化，

(i) 以具有結構 $C(=O)R_7$ 之醯基使該化合物之該第4胺基酸的該經胺基取代之糖部分上的該單糖或該胺基取代基之一級醇醯化，

(j) 以具有結構 $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ 之醯基使該化合物之該第4胺基酸的該胺基取代之糖部分上的該單糖或該胺基取代基之一級醇醯化，

(k) 使該化合物之第4胺基酸的該經胺基取代之糖部分上的該胺基取代基與醛或酮反應，隨後使所得亞胺進行還原胺化，

(l) 以如 R_3 所定義之經取代醯胺使該化合物之巨環上的酸部分轉化，

(m) 使該化合物之第4胺基酸的該單糖部分之一級醇或一級胺與相鄰羥基發生光氣反應，

(n) (a)、(e)及(f)的組合，

(o) (a)、(b)、(e)及(f)的組合，

(p) (a)、(c)、(e)及(f)的組合，

(q) (a)、(d)、(e)及(f)的組合，

(r) (a)、(c)、(e)、(f)及(g)的組合，

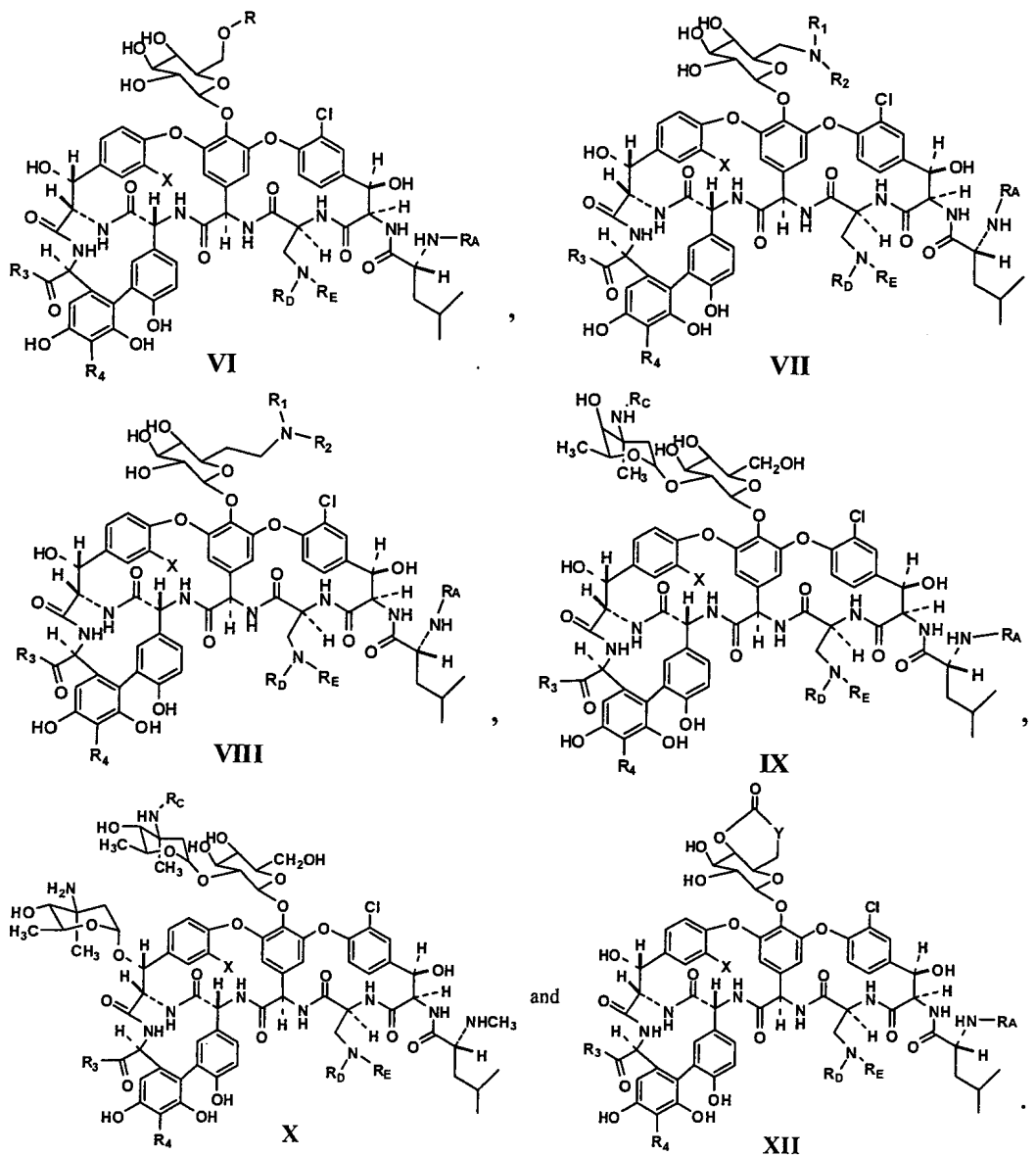
(s) (a)、(c)、(e)、(f)、(g)及(l)的組合，

- (t) (a)、(d)、(e)、(f)及(g)的組合，
- (u) (a)、(d)、(e)、(f)、(g)及(l)的組合，
- (v) (a)、(c)、(e)、(h)及(f)的組合，
- (w) (a)、(d)、(e)、(h)及(f)的組合，
- (x) (a)、(c)、(e)、(h)(f)及(g)的組合，
- (y) (a)、(d)、(e)、(h)(f)及(g)的組合，
- (z) (a)、(c)、(e)、(h)、(f)、(g)及(l)的組合，
- (aa) (a)、(d)、(e)、(h)、(f)、(g)及(l)的組合，
- (bb) (a)、(c)、(e)、(i)及(f)的組合，
- (cc) (a)、(d)、(e)、(i)及(f)的組合，
- (dd) (a)、(c)、(e)、(i)、(f)及(g)的組合，
- (ee) (a)、(d)、(e)、(i)、(f)及(g)的組合，
- (ff) (a)、(c)、(e)、(i)、(f)、(g)及(l)的組合，
- (gg) (a)、(d)、(e)、(i)、(f)、(g)及(l)的組合，
- (hh) (a)、(c)、(e)、(j)及(f)的組合，
- (ii) (a)、(d)、(e)、(j)、及(f)的組合，
- (jj) (a)、(c)、(e)、(j)、(f)及(g)的組合，
- (kk) (a)、(d)、(e)、(j)、(f)及(g)的組合，
- (ll) (a)、(c)、(e)、(j)、(f)、(g)及(l)的組合，
- (mm) (a)、(d)、(e)、(j)、(f)、(g)及(l)的組合，
- (nn) (a)、(c)、(e)、(k)及(f)的組合，
- (oo) (a)、(d)、(e)、(k)、及(f)的組合，
- (pp) (a)、(c)、(e)、(k)、(f)及(g)的組合，
- (qq) (a)、(d)、(e)、(k)、(f)及(g)的組合，

(rr) (a)、(c)、(e)、(k)、(f)、(g)及(l)的組合，

(ss) (a)、(d)、(e)、(k)、(f)、(g)及(l)的組合，

以形成具有選自下列組成之組群中之式的化合物：



其中R、R₁、R₂、R₃、R₄、R_A、R_C、R_D、R_E、X、Y及Z如本說明書中所定義。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

本發明所述之材料及伴隨的技術與裝置將配合數個實施例描

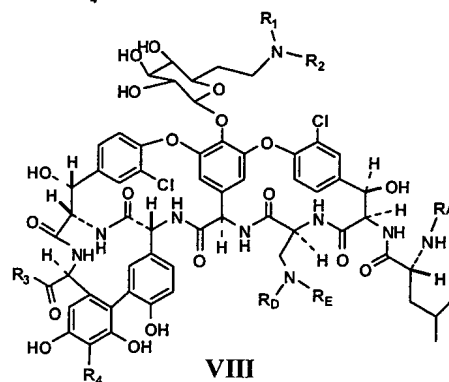
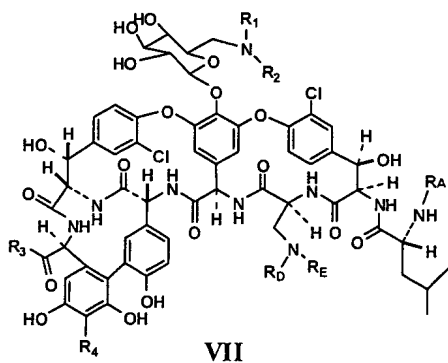
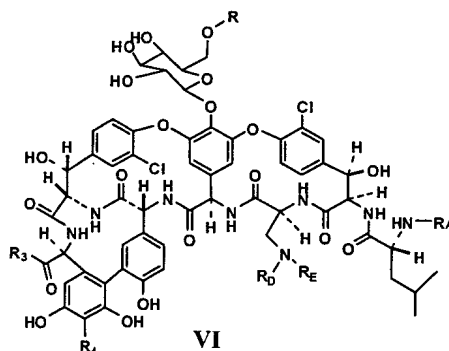
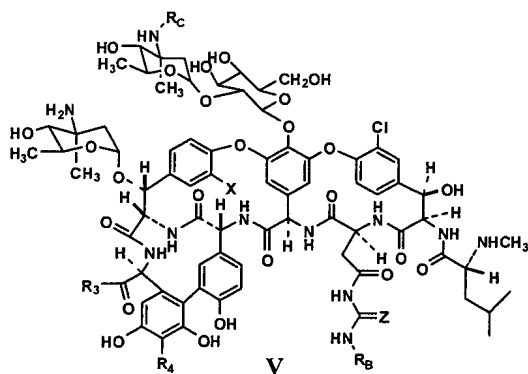
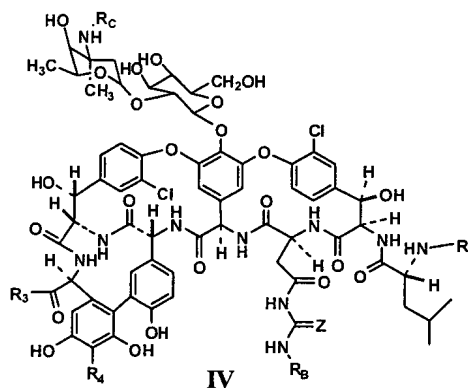
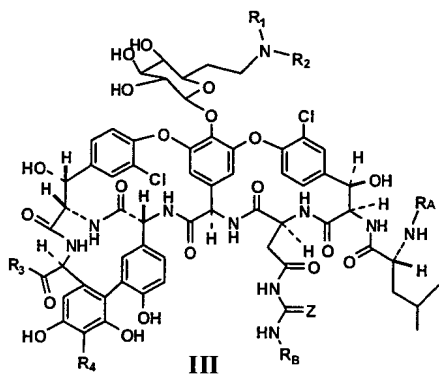
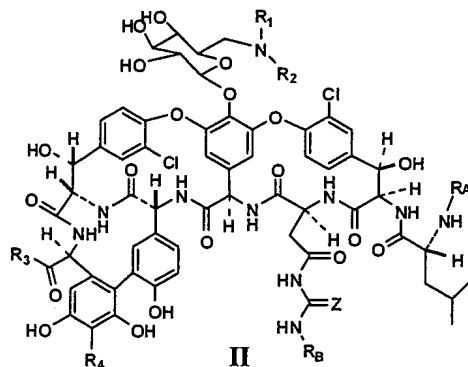
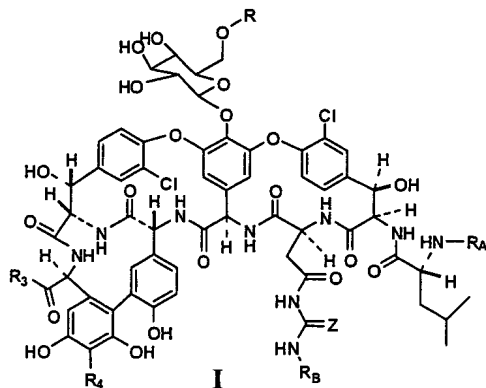
述。描述之實施例的重要性質與特性將說明於內容中的結構。雖然本發明所述之組成物、化合物方法將以此些實施例描述，應瞭解本發明所述之組成物、化合物及方法並未限制於此些實施例。相反地，本發明描述之組成物、化合物及方法涵括在後附申請專利範圍之技術思想及範疇中所包含的替代、潤飾及等效物。在下列描述中，陳述數個特定細節以提供本發明所述之組成物、化合物及方法的完整瞭解。本發明所述之組成物、化合物及方法視情況在無此些特定細節之部份或全部下實施。已知的製程操作未詳細描述以避免不必要的模糊本發明所述之組成物、化合物及方法。

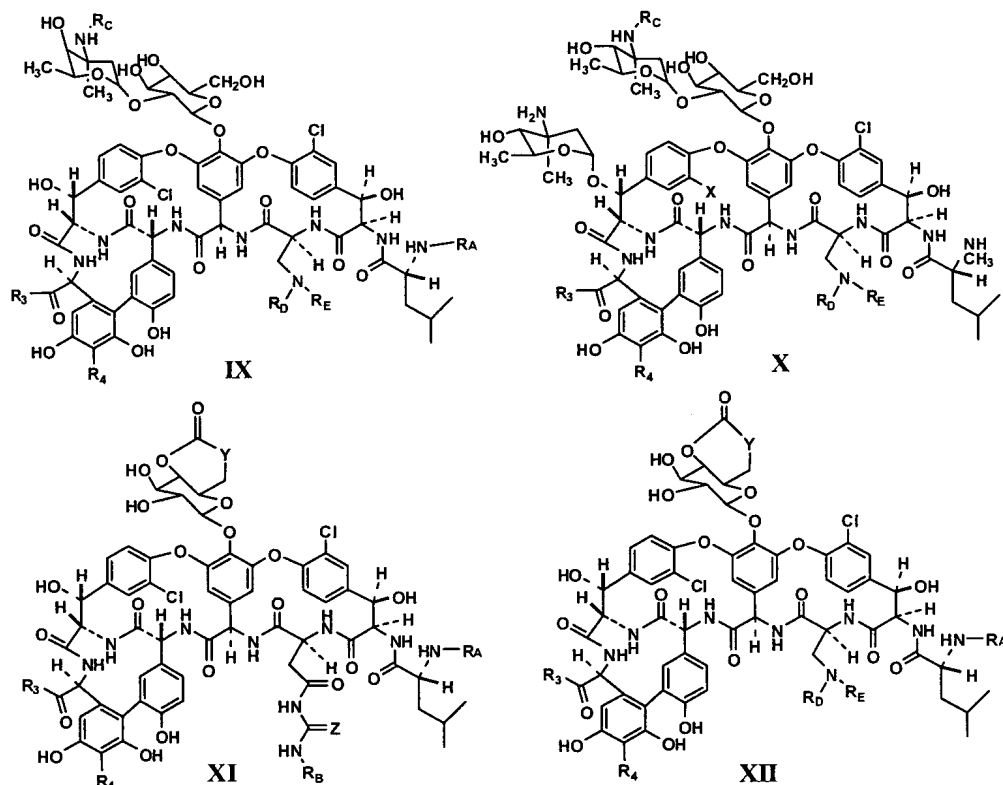
對具有改良抗菌活性的新衍生物化合物有持續需求，其對於發展中的抗藥性具有較少的潛在性，其對於以目前可取得之抗生素治療具有抗藥性的細菌感染可達改良的有效性，或其對標的微生物具有不可預期的選擇性。

因此，本發明揭露具有抗菌活性的半合成糖肽。本發明描述之半合成糖肽基係藉由將母糖肽的胺基酸-4之二糖基水解為單糖；單糖轉化為胺基-糖；以特定醯基醯化在此些支架上的胺基-取代之糖基之胺基取代基；及將在此些支架之巨環上的酸基團轉化為特定取代醯胺。關鍵反應為以異氰酸酯處理適當保護之中間介質化合物或以苯基-雙-三氟乙酸進行第3胺基酸天冬醯胺酸之一級醯胺之霍夫曼(Hofmann)降解作用而得一級胺。亦提供化合物合成的方法、含有此化合物的醫藥組成物及使用此化合物於治療及/或預防疾病的方法，特別是用於細菌感染。

化合物

本發明揭露具有選自下列組成之結構的化合物：式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、及 XII：





其中，

R_A 係選自由下列基團組成之群

- 氫，
- 甲基，
- C_2-C_{12} 烷基；

R_1 及 R_2 係各自獨立地選自由下列基團組成之群：

- 氫，
- C_1-C_{12} 烷基，
- 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之

C_1-C_{12} 烷基

- 鹵素，
- 羥基，
- C_1-C_{12} 烷氧基，
- C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，

- (e) 胺基，
 - (f) C₁-C₁₂烷基胺基，
 - (g) C₁-C₁₂-二烷基胺基，
 - (h) 烯基，
 - (i) 炔基，
 - (j) C₁-C₁₂硫烷氧基，
- d) 經芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
 - e) 經取代芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
 - f) 經雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
 - g) 經取代雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
 - h) 環烷基，
 - i) 環烯基，
 - j) 雜環烷基，

或

R₁及R₂與其所連接之原子共同形成經取代雜芳基或3-10元雜環烷基環，其視情況含有一至兩個選自由下列基團組成之群之雜官能基：-O-、-N-、-N-、-NH、-N(C₁-C₆烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(經取代芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(雜芳基)-、-N(雜芳基-C₁-C₆烷基)-、-N(經取代雜芳基-C₁-C₆烷基)-及-S-或S(O)_n-，其中n為1或2且該3-10元雜環烷基環視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，

- (c) C₁-C₃烷氧基，
- (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C₁-C₃烷基，
- (g) 鹵基-C₁-C₃烷基，
- (h) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷基，

及

k) C(=O) R₇，

l) C(=O) CH R₈NR₉R₁₀，其中R₈、R₉及R₁₀係各自獨立地選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，或

R₈及R₁₀或R₉與R₁₀與其所連接之原子共同形成3-10元雜環烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₃烷氧基，
- (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C₁-C₃烷基，
- (g) 鹵基-C₁-C₃烷基，
- (h) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷基；

R₇係選自由下列基團組成之群

- a) 氫，

b) C₁-C₁₂烷基，

c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之

C₁-C₁₂烷基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C₁-C₁₂烷氧基，

(d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C₁-C₁₂烷基胺基，

(g) C₁-C₁₂-二烷基胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C₁-C₁₂硫烷氧基，

d) 經芳基取代之C₁-C₁₂烷基，

e) 經經取代芳基取代之C₁-C₁₂烷基，

f) 經雜芳基取代之C₁-C₁₂烷基，

g) 經雜芳基取代之C₁-C₁₂烷基，

h) 環烷基，

i) 環烯基，

j) 雜環烷基，

k) C₁-C₁₂烷基胺基；

X係選自由下列基團組成之群

(1) 氫，

(2) 氯；

Y係選自由下列基團組成之群

- (1) 氧，
- (2) NR_1 ，其中 R_1 係如先前所定義；

Z係選自由下列基團組成之群

- (1) 氧，
- (2) 硫；

R係選自由下列基團組成之群

- (1) 氫，
 - (2) 環烷基，
 - (3) 環烯基，
 - (4) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基，
 - (5) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基：
 - (a) 鹵素，
 - (b) 羥基，
 - (c) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷氧基，
 - (d) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基，
 - (e) $-\text{COOR}_5$ ，其中 R_5 為氫或低碳烷基，
 - (f) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$ ，其中 R_5 係如先前所定義且 R_6 為氫或低碳烷基，
 - (g) 胺基，
 - (h) $-\text{NR}_5\text{R}_6$ ，其中 R_5 及 R_6 係如先前所定義，
- 或

R_5 及 R_6 與其所連接之原子共同形成3-10元雜環烷基環，

其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之
取代基取代：

- (i) 鹵素，
- (ii) 羥基，
- (iii) C₁-C₃烷氧基，
- (iv) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (v) 側氧基，
- (vi) C₁-C₁₂烷基，
- (vii) 鹵基-C₁-C₁₂烷基，
- 及
- (viii) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₁₂烷基，

(i) 芳基，

(j) 取代芳基，

(k) 雜芳基，

(l) 經取代雜芳基，

(m) 氫硫基，

(n) C₁-C₁₂硫烷氧基，

(6) C(=O)OR₁₁，其中R₁₁為氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，

(7) C(=O)NR₁₁R₁₂，其中R₁₁係如先前所定義且R₁₂為氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，或

R₁₁及R₁₂與其所連接之原子共同形成3-10元雜環烷基環，
其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之

取代基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₃烷氧基，
- (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C₁-C₁₂烷基，
- (g) 取代低碳烷基，
- (h) 鹵基-C₁-C₁₂烷基，
- (i) 胺基，
- (j) 烷基胺基，
- (k) 二烷基胺基，

及

- (l) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₁₂烷基，

或

R及其所連接之氧原子共同為鹵素；

R₃係選自由下列基團組成之群

- (1) OH，
- (2) 1-金剛烷胺基，
- (3) 2-金剛烷胺基，
- (4) 3-胺基-1-金剛烷胺基，
- (5) 1-胺基-3-金剛烷胺基，
- (6) 3-低碳烷基胺基-1-金剛烷胺基，
- (7) 1-低碳烷基胺基-3-金剛烷胺基，

(8) 胺基，

(9) $NR_{13}R_{14}$ ，其中 R_{13} 及 R_{14} 係各自獨立地選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、環烷基、經取代環烷基、胺基低碳烷基，其中該胺基低碳烷基之該胺基部分更經未經取代或經取代之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基芳基、烷氧基、芳基氧基、經取代烷氧基及經取代芳基氧基取代，或

R_{13} 及 R_{14} 與其所連接之原子共同形成 3-10 元雜環烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C_1 - C_3 烷氧基，
- (d) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_3 烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C_1 - C_{12} 烷基，
- (g) 取代低碳烷基，
- (h) 鹵基- C_1 - C_{12} 烷基，
- (i) 胺基，
- (j) 烷基胺基，
- (k) 二烷基胺基，及
- (l) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_{12} 烷基；

R_4 係選自由下列基團組成之群

- (1) $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B$ ，其中 m 為 1 至 6 且 R_{15} 為 H

或低碳烷基，

(2) $\text{CH}_2\text{NH-CHR}_{15}\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-CONHSO}_2\text{R}_B$ ，其中 p 為 0 至 6 且 R_{15} 為 H 或低碳烷基，

(3) $\text{CH}_2\text{NH-CHR}_{15}\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-COOH}$ ，其中 p 為 0 至 6 且 R_{15} 為 H 或低碳烷基，

(4) $\text{CH}_2\text{NR}_F\text{-CHR}_{15}\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-NR}_G\text{SO}_2\text{R}_B$ ，其中 q 為 2 至 4 且 R_{15} 為 H 或低碳烷基， R_F 與 R_G 是獨立為氫、低碳烷基或共同表示 $\text{-CH}_2\text{-}$ ，

(5) H，

(6) $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ ，

(7) 胺基低碳烷基，其中該胺基低碳烷基之胺基部分更經未經取代或經取代之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基芳基、烷氧基、芳基氧基、經取代烷氧基及經取代芳基氧基取代；或

R 與其連接的氧原子共同為鹵素；

R_B 係選自由下列基團組成之群

a) 芳基，

b) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基，

c) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基，其係由一或多個選自由下列基團組成之群的取代基取代

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷氧基，

(d) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基，

- (e) 胺基，
 - (f) C_1-C_{12} 烷基胺基，
 - (g) C_1-C_{12} -二烷基胺基，
 - (h) 烯基，
 - (i) 炔基，
 - (j) C_1-C_{12} 硫烷氧基，
- d) 經芳基取代的 C_1-C_{12} 烷基，
- e) 經取代芳基取代的 C_1-C_{12} 烷基，
- f) 經雜芳基取代的 C_1-C_{12} 烷基，
- g) 經取代雜芳基取代的 C_1-C_{12} 烷基，
- h) 環烷基，
- i) 雜芳基，
- j) 雜環烷基，
- k) 芳基，其係由一或多個選自由下列基團組成之群的取代基取代：
- (a) 鹵素，
 - (b) 羥基，
 - (c) C_1-C_{12} 烷氧基，
 - (d) C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷氧基，
 - (e) 胺基，
 - (f) 胺基- C_1-C_6 烷氧基，
 - (g) C_1-C_{12} 烷基胺基，
 - (h) C_1-C_{12} 烷基胺基- C_1-C_6 烷氧基，
 - (i) C_1-C_{12} -二烷基胺基，

- (j) C_1-C_{12} -二烷基胺基- C_1-C_6 烷氧基，
- (k) 烯基，
- (l) 炔基，
- (m) C_1-C_{12} 硫烷氧基，
- (n) C_1-C_{12} 烷基，

l) 雜芳基，其係由一或多個選自由下列基團組成之群的取代基
取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C_1-C_{12} 烷氧基，
- (d) C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷氧基，
- (e) 胺基，
- (f) 胺基- C_1-C_6 烷氧基，
- (g) C_1-C_{12} 烷基胺基，
- (h) C_1-C_{12} 烷基胺基- C_1-C_6 烷氧基，
- (i) C_1-C_{12} -二烷基胺基，
- (j) C_1-C_{12} -二烷基胺基- C_1-C_6 烷氧基，
- (k) 烯基，
- (l) 炔基，
- (m) C_1-C_{12} 硫烷氧基，
- (n) C_1-C_{12} 烷基；

R_C 為各自選自由下列基團組成之群：

- a) 氫，
- b) C_1-C_{12} 烷基，

c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之
C₁-C₁₂烷基：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₁₂烷氧基，
- (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (e) 胺基，
- (f) C₁-C₁₂烷基胺基，
- (g) C₁-C₁₂-二烷基胺基，
- (h) 烯基，
- (i) 炔基，
- (j) C₁-C₁₂硫烷氧基，

d) 經芳基取代之C₁-C₁₂烷基，

e) 經取代芳基取代的C₁-C₁₂烷基，

f) 經雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，

g) 經取代雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，

h) 環烷基，

i) 環烯基，

j) 雜環烷基，

k) C(=O)R₇，其中R₇係如先前所定義，

l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀，其中R₈、R₉及R₁₀各自獨立地選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，或

R₈及R₁₀或R₉及R₁₀與其所連接之原子共同形成3-10元雜環

烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₃烷氧基，
- (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C₁-C₃烷基，
- (g) 鹵基-C₁-C₃烷基，
- (h) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷基；

R_D及R_E為各自獨立選自由下列基團組成之群

- a) 氫，
- b) C₁-C₁₂烷基，
- c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之C₁-C₁₂烷基：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₁₂烷氧基，
- (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (e) 胺基，
- (f) C₁-C₁₂烷基胺基，
- (g) C₁-C₁₂-二烷基胺基，
- (h) 烯基，
- (i) 炔基，

- (j) C_1-C_{12} 硫烷氧基，
- d) 經芳基取代的 C_1-C_{12} 烷基，
- e) 經取代芳基取代的 C_1-C_{12} 烷基，
- f) 經雜芳基取代的 C_1-C_{12} 烷基，
- g) 經取代雜芳基取代的 C_1-C_{12} 烷基，
- h) 環烷基，
- i) 環烯基，
- j) 雜環烷基，或

R_D 及 R_E 與其所連接之原子共同形成3-10元雜環烷基環，其視情況含有一至兩個選自由下列基團組成之群之雜官能基： $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-NH$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})-$ 、 $-N(\text{芳基})-$ 、 $-N(\text{芳基}-C_1-C_6\text{烷基})-$ 、 $-N(\text{經取代芳基}-C_1-C_6\text{烷基})-$ 、 $-N(\text{雜芳基})-$ 、 $-N(\text{雜芳基}-C_1-C_6\text{烷基})-$ 、 $-N(\text{經取代雜芳基}-C_1-C_6\text{烷基})-$ 及 $-S-$ 或 $S(O)_n-$ ，其中 n 為1或2且該3-10元雜環烷基環視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C_1-C_3 烷氧基，
- (d) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C_1-C_3 烷基，
- (g) 鹵基- C_1-C_3 烷基，
- (h) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷基，及

k) $C(=O)R_7$ ，其中 R_7 係如先前所定義，

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ ，其中 R_8 、 R_9 及 R_{10} 係各自獨立地選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、取代低碳烷基、芳基、取代芳基、雜芳基或取代雜芳基，或

R_8 及 R_{10} 或 R_9 及 R_{10} 與其所連接之原子共同形成 3-10 元雜環烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C_1 - C_3 烷氧基，
- (d) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_3 烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C_1 - C_3 烷基，
- (g) 鹵基- C_1 - C_3 烷基，
- (h) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_3 烷基，

m) $C(=O)CHR_8NR_9R_7$ ，其中 R_7 、 R_8 及 R_9 係如先前所定義；

或醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥。

本發明亦提供醫藥組成物，其包括一治療有效量之如前述的化合物與一醫藥上可接受載劑或稀釋劑組合。

依本發明提供的治療方法，在一個體如人類或低級哺乳動物中治療或預防細菌感染，其係藉由投藥予個體一治療有效量之本發明的化合物，其量及其次數為獲得期待結果所必需者。

又一態樣為提供一製備前述式 I、II、III、IV、V、VI、VII、

VIII、IX、X、XI、及XII之半合成糖肽的方法及中間介質。

另一實施例為提供式II、III、VII、及VIII的化合物，其中 R_1 為氫且 R_2 為選自由下列組成組成的組群中：氫、未經取代或經取代烷基、烯基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基、芳基烷基、烷基芳基、及雜芳基，且該芳基、烷基芳基、芳基烷基或雜芳基視情況含有一或多個視情況經取代之芳基、雜芳基、或縮合環、 $C(=O)R_7$ 、 $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ 或 R_1 及 R_2 與其所接合的原子共同形成一取代雜芳基或環雜環，該環視情況含有額外的選自視情況經取代之O、N、及S的雜原子組成之群中。在特定實施例中， R_2 為氫或以未經取代或經取代之聯苯基取代之甲基，例如聯苯基或氯-聯苯基。

另一實施例為提供式I-X及XII之化合物，其中 R_7 為選自由下列基團組成之群

- a) 氫，
- b) C_1 - C_{12} 烷基，
- c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之 C_1 - C_{12} 烷基：
 - (a) 鹵素，
 - (b) 羥基，
 - (c) C_1 - C_{12} 烷氧基，
 - (d) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_3 烷氧基，
 - (e) 胺基，
 - (f) C_1 - C_{12} 烷基胺基，
 - (g) C_1 - C_{12} -二烷基胺基，

- (h) 烯基，
- (i) 炔基，
- (j) C₁-C₁₂硫烷氧基，
- d) 經芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- e) 經取代芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- f) 經雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- g) 經取代雜芳基取代的C₁-C₁₂烷基，
- h) 環烷基，
- i) 環烯基，
- j) 雜環烷基，
- k) C₁-C₁₂烷基胺基。

另一實施例為提供式I及VI之化合物，其中R係選自由下列基團組成之群

- (1) 氫，
- (2) 環烷基，
- (3) 環烯基，
- (4) C₁-C₁₂烷基，
- (5) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之C₁-C₁₂烷基：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₁₂烷氧基，
- (d) C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基，
- (e) -COOR₅，其中R₅為氫或低碳烷基，

(f) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$ ，其中 R_5 係如先前所定義且 R_6 為氫或低碳烷基，

(g) 胺基，

(h) $-\text{NR}_5\text{R}_6$ ，其中 R_5 及 R_6 係如先前所定義，

或

R_5 及 R_6 與其所連接的原子共同形成3-10元雜環烷基環，其視情況由一或多個獨立選自由下列基團組成之群的取代基取代

(i) 鹵素，

(ii) 羥基，

(iii) C_1 - C_3 烷氧基，

(iv) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_3 烷氧基，

(v) 側氧基，

(vi) C_1 - C_{12} 烷基，

(vii) 鹵基- C_1 - C_{12} 烷基，

及

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

(i) 芳基，

(j) 取代芳基，

(k) 雜芳基，

(l) 取代雜芳基，

(m) 氫硫基，

(n) C_1 - C_{12} 硫烷氧基，

(6) $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{11}$ ，其中 R_{11} 為氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，

(7) $C(=O)NR_{11}R_{12}$ ，其中 R_{11} 係如先前所定義且 R_{12} 為氫、經低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，或

R_{11} 及 R_{12} 與其所連接的原子共同形成3-10元雜環烷基環，其視情況由一或多個獨立選自由下列基團組成之群的取代基取代

- (a) 鹵素，
 - (b) 羥基，
 - (c) C_1 - C_3 烷氧基，
 - (d) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_3 烷氧基，
 - (e) 側氧基，
 - (f) C_1 - C_{12} 烷基，
 - (g) 取代低碳烷基，
 - (h) 鹵基- C_1 - C_{12} 烷基，
 - (i) 胺基，
 - (j) 烷基胺基，
 - (k) 二烷基胺基，
- 及
- (l) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_{12} 烷基，

或

R 及其連接的氧原子共同為鹵素。

另一實施例為提供式I-XII之化合物，其中 X 為氯且 R_4 為氫。

另一實施例為提供式I-XII之化合物，其中 X 為氫且 R_4 為氫。

另一實施例為提供式XI及XII之化合物，其中 Y 為氧且 R_4 為氫。

另一實施例為提供式 XI 及 XII 之化合物，其中 Y 為 NH 且 R₄ 為氫。

另一實施例為提供式 I-V 及 XI 之化合物，其中 Z 為氧且 R₄ 為氫。

另一實施例為提供式 I-V 及 XI 之化合物，其中 Z 為硫且 R₄ 為氫。

另一實施例為提供式 I-IV、VI-IX 及 XI-XII 之化合物，其中 R_A 為甲基及 R₄ 為氫。

另一實施例為提供式 I-IV、VI-IX 及 XI-XII 之化合物，其中 R_A 為氫且 R₄ 為氫。

另一實施例為提供式 I-IV、VI-IX 及 XI-XII 之化合物，其中 R_A 為甲基或氫且 R₃ 係選自由下列基團組成之群

- (1) OH，
- (2) 1-金剛烷胺基，
- (3) 2-金剛烷胺基，
- (4) 3-胺基-1-金剛烷胺基，
- (5) 1-胺基-3-金剛烷胺基，
- (6) 3-低碳烷基胺基-1-金剛烷胺基，
- (7) 1-低碳烷基胺基-3-金剛烷胺基，
- (8) 胺基
- (9) NR₁₃R₁₄，其中 R₁₃ 及 R₁₄ 為各自獨立選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、環烷基、經取代環烷基、胺基低碳烷基，其中該胺基低碳烷基之該胺基部分更經未經取代或經取代之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基芳基、烷氧基、芳基氧基、經取代烷氧基及經取代芳基氧基取代，

或

R_{13} 及 R_{14} 與其所連接之原子共同形成3-10元雜環烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
 - (b) 羥基，
 - (c) C_1 - C_3 烷氧基，
 - (d) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_3 烷氧基，
 - (e) 側氧基，
 - (f) C_1 - C_{12} 烷基，
 - (g) 取代低碳烷基，
 - (h) 鹵基- C_1 - C_{12} 烷基，
 - (i) 胺基，
 - (j) 烷基胺基，
 - (k) 二烷基胺基，
- 及
- (l) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_{12} 烷基。

另一實施例為提供式I-IV、VI-IX及XI-XII化合物，其中 R_A 為甲基或氫且 R_4 係選自由下列基團組成之群：

- (1) $(CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_m-NHSO_2R_B)$ ，其中 m 為1至6且 R_{15} 為H或低碳烷基，
- (2) $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_p-CONHSO_2R_B$ ，其中 p 為0至6且 R_{15} 為H或低碳烷基，
- (3) $CH_2NH-CHR_{15}-(CH_2)_p-COOH$ ，其中 p 為0至6且 R_{15} 為H或

低碳烷基，

(4) $\text{CH}_2\text{NR}_F\text{-CHR}_{15}\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-NR}_G\text{SO}_2\text{R}_B$ ，其中 q 為 2 至 4 且 R_{15} 為 H 或低碳烷基， R_F 及 R_G 獨立為氫、低碳烷基或共同呈現 $\text{-CH}_2\text{-}$ ，

(5) H，

(6) $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ ，

(7) 胺基低碳烷基，其中胺基低碳烷基的胺基部份更以未經取代或經取代烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基芳基、烷氧基、芳基氧基、經取代烷氧基、及經取代芳基氧基取代。

另一實施例為提供式 i、ii、iii、iv、v、vi、vii、viii、ix、及 x 之中間介質化合物以用於式 I-XII 之抗菌劑的合成，其中 R_A 為氫或甲基，X 為氯或氫，且 R_4 為氫、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ 、或胺基低碳烷基， R_3 為烷氧基或胺基。

定義

除非特別指明，本文所用的名詞應賦予熟於此項技術人士所知的一般定義。

本文所用的“烷基”為指由含有介於 1 至 20 碳原子藉由去除單一氫原子的羥基衍生的飽和、直鏈或支鏈羥基。

本文所用的取代之烷基為指由鹵素、烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、羥基、芳基、雜芳基、烯基或炔基之組成之群的一、二、或三基取代之烷基。

本文所用的“烯基”為指由含有介於 1 至 20 碳原子藉由去除單一氫原子的羥基衍生的未飽和、直鏈或支鏈羥基。

本文所用的“環烷基”一詞為指由含有介於 3 至 20 碳原子藉由去除單一氫原子的單環或雙環之飽和碳環化合物衍生的單價基。

本文所用的取代環烷基一詞為指由鹵素、烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、羥基、芳基、雜芳基、烯基或炔基組成之群的一、二、或三基取代之環烷基。

本文所用的“環烯基”一詞為指由藉由在含有介於3至20碳原子之單環或雙環之未飽和碳環化合物去除單一氫原子所衍生的單價基。

本文所用的“C₁-C₃烷基”、“C₁-C₆烷基”、及“C₁-C₁₂烷基”等一詞為指分別藉由在含有介於1至3、1至6及1至12碳原子之羥基中去除單一氫原子所衍生的飽和、直鏈或支鏈羥基。C₁-C₃烷基的範例包含甲基、乙基、丙基及異丙基。C₁-C₆烷基的範例包含，但不限制為，甲基、乙基、丙基、異丙基、n-丁基、第三-丁基、新戊基及n-己基。C₁-C₁₂烷基的範例包含，但不限制為，甲基、乙基、丙基、異丙基、n-丁基、第三-丁基、新戊基、n-己基、N-庚基、n-辛基、n-壬基、n-癸基、n-十一烷基及n-十二烷基。

本文所用的低碳烷基一詞為如前所述的C₁-C₁₂烷基。

本文所用的取代低碳烷基一詞為指由鹵素、烷氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、羥基、芳基、雜芳基、烯基或炔基組成之群的一、二或三基取代之C₁-C₁₂烷基。

本文所用的“C₃-C₁₂-環烷基”為代表一藉由在單環或雙環飽和碳環化合物除去單一氫原子的所衍生的單價基。範例包含環丙基、環丁基、環戊基、環己基、雙環[2.2.1]庚基、及雙環[2.2.2]辛基。

本文所用的“C₁-C₃烷氧基”、“C₁-C₆烷氧基”一詞為指如先前所定義的C₁-C₃烷基及C₁-C₆烷基經由一氧原子接合至母分子基團。

C₁-C₆烷氧基自由基的範例包含但不限制為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、n-丁氧基、三級丁氧基、新戊氧基及n-己氧基。

本文所用的“低碳烷基胺基”一詞為指如先前所定義的C₁-C₁₂烷基經由一氮原子接合至母分子基。低碳烷基胺基的範例包含，但不限制為甲基胺基、二甲基胺基、乙基胺基、二乙基胺基、丙基胺基及癸基胺基。

“側氧基”一詞為指表示一基團，其中在一如前述所定義的烷基中單一碳原子的二氫原子以單一氧原子(即一羰基)替代。

本文所用的“芳基”一詞為指單-或雙環碳環系統，其具有一或二個芳香環，該環包含但不限制為苯基、萘基、四氫萘基、二氫茛基、茛基及其類似物且視情況以獨立選自由下列基團組成之群的一、二或三取代基未經取代或經取代(包含雙環芳基)：低碳烷基、取代低碳烷基、鹵烷基、C₁-C₁₂烷氧基、硫代烷氧基、C₁-C₁₂硫烷氧基、芳基氧基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、乙醯胺基、氰基、羥基、鹵素、氫硫基、硝基、羰醛、羧基、烷氧基羰基及羰醯胺。此外，取代芳基群組包含四氟苯基及五氟苯基。

本文所用的“取代芳基”一詞為指單-或雙環碳環系統，其具有以獨立選自由下列基團組成之群的一、二或三取代基未經取代或經取代(包含雙環芳基)的一或二個芳香環，該環包含但不限制為苯基、萘基、四氫萘基、二氫茛基、茛基，該取代基組群：低碳烷基、取代低碳烷基、鹵烷基、C₁-C₁₂烷氧基、硫代烷氧基、C₁-C₁₂硫烷氧基、烷氧基烷基烷氧基、芳基氧基、胺基、胺基烷

基、胺基烷基烷氧基、烷基胺基、烷基胺基烷基、烷基胺基烷基烷氧基、二烷基胺基、二烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基烷氧基、乙醯胺基、氰基、羥基、鹵素、氫硫基、硝基、羧基、羧基、烷氧基羧基、芳基、雜芳基、雜環芳基及羧基。此外，取代芳基群組包含四氟苯基及五氟苯基。

本文所用的“芳基烷基”一詞為指如先前定義的芳基經由一烷基接合至母分子基團，其中烷基具有1至12個碳原子。

本文所用的“取代芳基烷基”一詞為指指如先前定義的取代芳基經由一烷基接合至母分子基團，其中烷基具有1至12個碳原子。

本文所用的“烷基芳基”一詞為指一如先前定義的烷基經由一芳基接合至母分子基團。

本文所用的“鹵代”及“鹵素”一詞為指一選自氟、氯、溴及碘的原子。

“烷基胺基”一詞為指具有結構-NHR'的基團，其中R'為烷基，如前述所定義。烷基胺基的範例包含甲基胺基、乙基胺基、異丙基胺基及其類似物。

“二烷基胺基”一詞為指具有結構-NHR'R''的基團，其中R'及R''為獨立選自如前述所定義的烷基。此外，R'及R''視情況共同為-(CH₂)_k，其中k為2至6的整數。二烷基胺基的範例包含二甲基胺基、二乙基胺基、甲基丙基胺基、吡啶子基、及其類似物。

“鹵烷基”一詞為指如前述所定義之烷基具有一、二或三鹵素原子接合至其上且此基團的範例如氯甲基、溴乙基、三氟甲基、及其類似物。

“烷氧基羰基”一詞為指酯基；即一烷氧基經羰基群組如甲氧基羰基、乙氧基羰基、及其類似物接至母分子基團。

“硫代烷氧基”一詞為指如前述所定義的烷基經硫原子接至母基團上。

本文所用的“羰醛”一詞為指式-CHO的基團。

本文所用的“羧基”一詞為指式-CO₂H的基團。

本文所用的“羧醯胺”一詞為指式-CONHR'R''的基團，其中R'及R''為獨立選自氫、烷基、取代低碳烷基，或R'及R''視情況共同為-(CH₂)_k-，其中k為2到6的整數。

本文所用的“雜芳基”一詞為指一在每一環具有5至10環原子之環或雙環芳香族自由基，在該環或雙環中一或多個原子為選自可選擇取代的S、O、及N；零、一或二環原子為額外的雜原子，其係獨立地選自可選擇取代的S、O、及N；且其餘的環原子為碳，自由基可經由任一環原子接合至分子的其餘部份，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、異噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、硫代苯基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基；及其類似物。

本文所用的“取代雜芳基”一詞為指一在每一環具有5至10環原子之環或雙環芳香族自由基，在該環或雙環中一或多個原子為選自可選擇取代的S、O、及N；零、一或二環原子為額外的雜原子，其係獨立地選自可選擇取代的S、O、及N；且其餘的環原子為碳，自由基可經由任一環原子接合至分子的其餘部份，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、異噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、硫代苯

基、呋喃基、喹啉基、異喹啉基、萘啶基；及其以獨立選自下列組群的一、二或三取代基取代之類似物：低碳烷基、取代低碳烷基、鹵烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、硫代烷氧基、 C_1 - C_{12} 硫烷氧基、烷氧基烷基烷氧基、芳基氧基、胺基、胺基烷基、胺基烷基烷氧基、烷基胺基、烷基胺基烷基、烷基胺基烷基烷氧基、二烷基胺基、二烷基胺基烷基、二烷基胺基烷基烷氧基、醯胺基、氰基、羥基、鹵素、氫硫基、硝基、羧基、羧基、烷氧基羧基、芳基、雜芳基、雜環芳基及羧醯胺。

本文所用的“雜環烷基”一詞為指非-芳香族部份未飽和或完全飽和之3-至10-元環系統，其包含3至8原子大小之單一環及包含由芳香族6-元芳基或雜芳基環融合為一非芳香環的雙或三環系統。這些雜環烷基環包含具有一至三雜原子為獨立選自氧、硫及氮者，其中氮及硫雜原子視情況氧化且氮雜原子視情況四級化。代表性的雜環烷基環包含但不限制為吡咯烷基、吡啶基、吡啶烷基、咪啶基、咪啶烷基、哌啶子基、哌啶基、噁啶烷基、異噁啶烷基、嗎啉基、噻啶烷基、異噻啶烷基、及四氫呋喃基。

本文所用的“雜芳基烷基”一詞為指一如前述所定義的雜芳基，其經一烯烴基接合至母分子基團，其中烯烴基為具有1至4碳原子。

“保護基”一詞為指易於除去基團，其在習知技術中已知在合成製程中可保護官能基例如羥基、丙酮或胺，免於不期待之反應且可選擇的去除。此保護基的範例為已知，參考例如 T. H. Greene 及 P. G. M. Wuts 著之 Protective Groups in Organic

Synthesis，第2版，John Wiley & Sons，New York (1991)。羥基-保護基的範例包含但不限制為甲基硫代甲基、第三-二甲基矽基、第三-丁基二苯基矽基、醚如甲氧基甲基、及酯包含乙醯基、苯甲醯基、及其類似物。丙酮保護基的範例包含但不限制為縮酮、肟、O-取代肟例如O-苯甲基肟、O-苯基硫代甲基肟、1-異丙氧基環己基肟、及其類似物。胺保護基的範例包含但不限制為三級丁氧基羰基(Boc)及碳苯甲基氧基(Cbz)。

“保護-羥基”一詞為指以一羥基保護基保護的羥基，如前述所定義。

本文所用的胺基酸一詞為指具有D或L立體化學的胺基酸，且亦指除了已發現之20種一般胺基酸外之合成、非-天然的具有側鏈之胺基酸。非-天然胺基酸為商業可取得或視情況依US 5,488,131及其中的參考文獻製備。胺基酸視情況進一步取代以包含對胺基、羧基、或側鏈基的改質作用。這些改良包含數種廣泛用於勝肽合成的保護基(T. H. Greene及P. G. M. Wuts著，Protective Groups in Organic Synthesis，第2版，John Wiley & Sons公司出版，New York，1991)。

本文所用的“取代雜芳基”一詞為如指本文定義的雜芳基上的一、二或三個氫原子被選自下列的取代基獨立替代而取代：Cl、Br、F、I、OH、CN、C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₂烷氧基、以芳基取代的C₁-C₁₂烷氧基、鹵烷基、硫代烷基、胺基、烷基胺基、二烷基胺基、氫硫基、硝基、羧基、羧基、烷氧基羰基及羧基。此外，任一取代基視情況為芳基、雜芳基、或雜環烷基。

本文所用的“取代雜環烷基”一詞為指一如本文定義的雜環烷上

的一、二或三個氫原子被選自下列的取代基獨立替代而取代：
Cl、Br、F、I、OH、CN、C₁-C₁₂烷基、C₁-C₁₂烷氧基、以芳基
取代的C₁-C₁₂烷氧基、鹵烷基、硫代烷基、胺基、烷基胺基、二
烷基胺基、氫硫基、硝基、羧醛、羧基、烷氧基羰基及羧醯
胺。此外，任一取代基視情況為芳基、雜芳基、或雜環烷基。

本文所用的“立體異構物”一詞為指一化合物的二種型式，該
化合物具有相同的分子式且具有其等構成原子在相同的序位上
接合，但若其等原子在空間上相對一不對稱中心為具有不同的
配置。若在所述的化合物中存有非對稱中心，除非特別指明，
本發明所述之化合物包含不同立體異構物及其混合物。因此，
除非特別指明，預期存在立體定向的混合物或指定或未指定定
向之個別異構物。

本文所用的“互變異構物”一詞為指呈現互變異構性之化學化
合物的二種型式之一，其為特定化學化合物在平衡態下經質子移
轉而可以二可相互轉換之異構物混合物存在的能力。羰基化
合物之酮類及烯醇為互變異構物之範例。其等在微量的酸及鹼下
經一共振安定陰離子(烯醇基離子)存在下為可相互轉換的。

“醫藥上可接受的鹽”一詞為指該鹽類在合理的醫藥判斷範圍內
可適於與人類組織及低階動物接觸而無不當毒性、發炎、過敏
反應及其類似情形，且相對具有一合理的利益/風險比例。例
如，S. M. Berge 等人在 *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-
19(1977)中詳述的醫藥上可接受的鹽，其以此目的併入參考。此
鹽在本發明所述之化合物的最後單離及純化期間於原位製備，
或分離地藉由將自由鹼官能基與合宜的有機酸反應而製備。醫

藥上可接受、無毒性酸加成鹽的範例為與無機酸如氫氯酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及過氯酸或與有機酸如乙酸、草酸、順丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、琥珀酸或丙二酸或經由使用其他文獻方法如離子交換而形成的胺基鹽。其他醫藥上可接受的鹽包含己二酸鹽、藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、雙硫酸鹽、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、葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙烷磺酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、葡萄糖酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫化碘、2-羥基-乙烷磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、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、雙羥萘酸鹽(pamoate)、果凍酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、三甲基乙酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、p-甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽、及其類似物。代表性的鹼或鹼土金屬鹽包含鈉、鋰、鉀、鈣、鎂、及其類似物。其他的醫藥上可接受鹽包含，當適當時使用抗衡離子如鹵化物、氫氧化物、羧酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、低碳烷基磺酸鹽及芳基磺酸鹽形成之無毒性銨，第四銨鹽，及胺陽離子。

“醫藥上可接受酯”一詞為指在活體內可水解之酯且其包含在人體中裂解以留下母化合物或其鹽類。合宜之酯基包含例如由醫藥上可接受脂肪羧酸衍生者，特別是烷酸、烯酸、環烷酸及烷二酸，其中每一烷基或烯基有利地具有不多於6個碳原子。酯的

特別代表性範例包含但不限制為甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、丙烯酸鹽及乙基丁二酸鹽。

本文所用的“溶劑合物”一詞為指一由溶合作用形成的化合物溶劑分子與本發明所述之化合物組成之溶質的分子或離子的組合。“醫藥上可接受之溶劑合物”一詞為指該溶劑合物在合理的醫藥判斷範圍內可適於與人類組織及低階動物接觸而無不當毒性、發炎、過敏反應及其類似情形，且相對具有一合理的利益/風險比例。

本文所用的“烷基化第四銨鹽”一詞為指一化合物，其係藉由分子之一級、二級或三級胺的氮原子與烷基鹵化物之烷化作用以形成烷基四級銨鹽而形成。

“醫藥上可接受之藥物前體”一詞為指本發明所述之化合物的藥物前體在合理的醫藥判斷範圍內可適於與人類組織及低階動物接觸而無不當毒性、發炎、過敏反應及其類似情形，且相對具有一合理的利益/風險比例及其的使用為有效，以及本發明所述之化合物可能之兩性離子形式。“前藥”一詞為指在活體內轉形的化合物以產生前述式的母化合物，例如在血液中藉由水解產生。一完整的討論可見於T. Higuchi及V. Stella著，Pro-drugs as Novel Delivery Systems，Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series，及在Edward B. Roche編著之，Bioreversible Carriers in Drug Design，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press，1987，此二者皆以此目的併入本案參考。

合成方法

本發明所述之化合物合成廣義的概述如下。本發明所述之化合

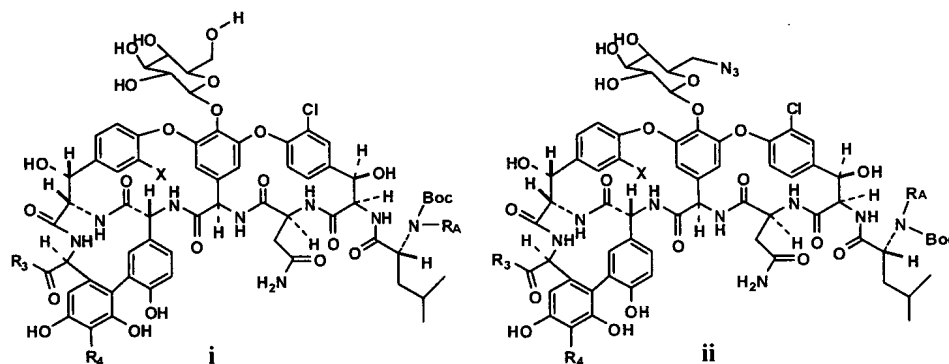
物例如藉由化合物A、化合物B、化合物H及化合物C支架之化學改質作用而製成。特別地，本發明所述之半合成糖肽之製備係藉由化合物A、化合物B、化合物H及化合物C的化學改質作用或將母糖肽在酸介質中水解母糖肽之胺基酸-4的二糖基以得單糖而製得之糖肽的單糖的化學改質作用；藉由t-丁氧基羰基、碳苯甲基氧基或烯丙氧基羰基之胺官能基的保護作用；此些支架的巨環上之酸基團轉化為特定取代醯胺並將此化合物與異氰酸酯處理。可替代地，若在單糖上形成胺官能基為必要，將單糖轉化為胺基-糖衍生物；以特定醯基醯化在此些支架上的胺基-取代之糖基的胺基取代基；藉由t-丁氧基羰基、碳苯甲基氧基或烯丙氧基羰基之胺官能基的保護作用；此些支架的巨環上之酸基團轉化為特定取代醯胺並將此化合物與異氰酸酯處理。本發明所述之化合物之製備例如藉由將由前述支架的官能化或未官能化糖肽之胺基-糖基與適當的醯基及/或胺基在醯胺形成條件下偶合並轉化在生成之糖肽衍生物的巨環上的酸基團為特定取代醯胺；或以特定烷基在此的支架之胺基-取代糖基團上的取代基之烷化改質作用或以特定醯基、 α -胺基酸或 β -胺基酸或其衍生物在此的支架上之胺基-取代糖基團上的取代基之醯化改質作用作用的組合，及此些支架的巨環上之酸基團轉化為特定取代醯胺。在另一系列中，本發明所述化合物之製備例如係藉由化合物A、化合物B、化合物H及化合物C支架的化學改質作用。特別地，本發明所述之半合成糖肽之製備係藉由化合物A、化合物B、化合物H及化合物C的化學改質作用或將母糖肽在酸介質中水解母糖肽之胺基酸-4的二糖基以得單糖而製得之有關糖肽的單糖的化學改

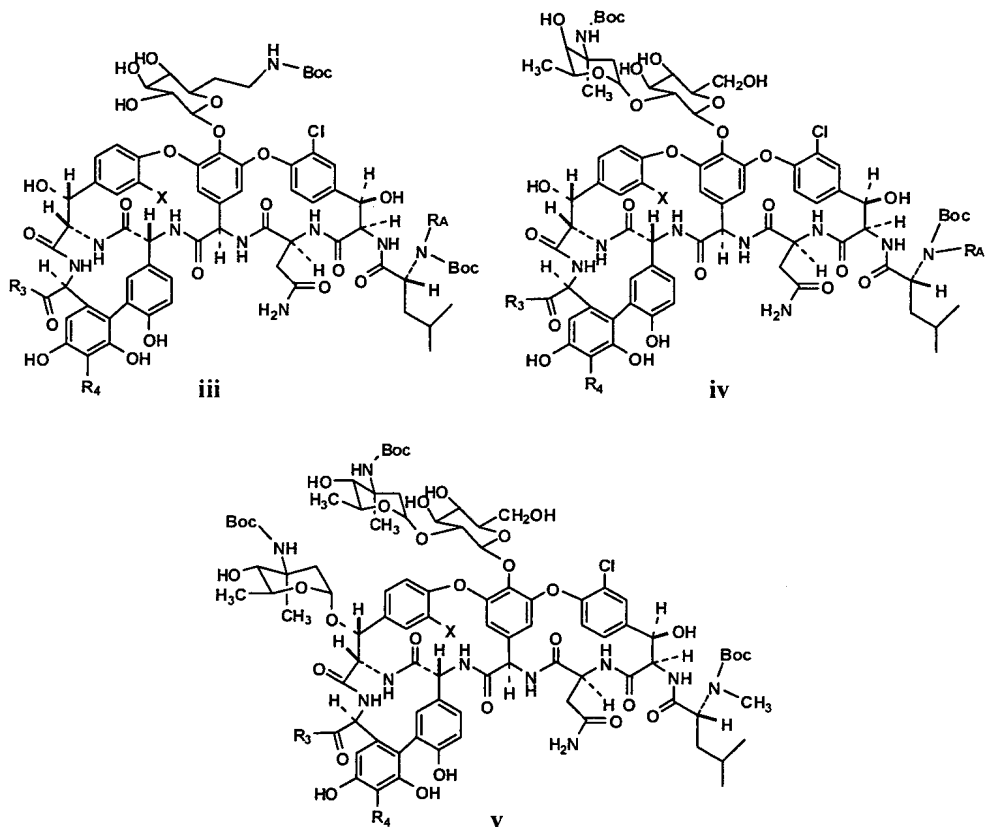
質作用；藉由t-丁氧基羰基、碳苯甲基氧基或烯丙氧基羰基之胺官能基的保護作用；此些支架的巨環上之酸基團轉化為特定取代醯胺且第3胺基酸天冬醯胺酸之一級醯胺以苯基-雙-三氟乙酸霍夫曼(Hofmann)降解為一級胺。在某些實施例中，化合物合成亦涉及保護或阻擋基團的使用以使產量最大化、不欲之副產物最小化或改良純度。

特別地，本發明所述之化合物的半合成糖肽例如，藉由改質化合物A、化合物B、化合物H及化合物C支架而製得。糖肽的起始材料視情況在苯基環之4'位置的第7胺基酸以 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ 或本文定義之胺基低碳烷基取代或未取代。

以酸選擇性水解化合物A、化合物B、化合物H或化合物C可得單糖中間介質，其中該化合物在苯基環之4'位置的第7胺基酸以氫、 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ 、或如本文定義之胺基低碳烷基取代。

一般而言，本發明所述之式I-V及XI的化合物係藉由使用下列組成之組群中的技術改質由式i、ii、iii、iv及v組成之組群中的化合物而製得，





其中R_A為氫或甲基，X為氯或氫，R₃為如本文中所述定義之烷氧基、2-金剛烷胺基或低碳烷基胺基，或R₄為氫或經適當保護之CH₂NHCH₂PO₃H₂或如本文中所述定義之Boc-胺基低碳烷基，

(a) 在諸如二甲基胺基吡啶及其類似物之鹼存在下以R_B-異氰酸酯或R_B-硫代異氰酸酯來醯化第3胺基酸天冬醯胺之一級醯胺，

(b) 以諸如三氟乙酸之溫和酸移除Boc保護基，

(c) 若R₃為烷氧基，則藉由溫和鹼或酸水解來移除烷氧基以得到羧酸衍生物，

(d) 使疊氮官能基還原為胺，

(e) 以具有J為鹵素之結構R₁-J或J為鹵素之結構R_C-J的烷基鹵化物使該化合物之第4胺基酸的經胺基取代之糖部

分上的單糖或胺基取代基之一級醇烷基化，

(f) 以具有結構 $C(=O)R_7$ 之醯基使該化合物之該第4胺基酸的該經胺基取代之糖部分上的該單糖或該胺基取代基之一級醇醯化，

(g) 以具有結構 $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ 之醯基使該化合物之該第4胺基酸的該經胺基取代之糖部分上的該單糖或該胺基取代基之一級醇醯化，

(h) 使該化合物之該第4胺基酸的該經胺基取代之糖部分上的該胺基取代基與醛或酮反應，隨後使所得亞胺進行還原胺化，

(i) 用如 R_3 所定義之經取代醯胺使該化合物之巨環的酸部分轉化，

(j) 使該化合物之該第4胺基酸的該單糖部分之一級醇或一級胺與相鄰羥基發生光氣反應，

(k) 使疊氮基與炔烴發生偶極環加成以形成1,2,3-三唑，

(l) (a) 及 (b) 之組合，

(m) (a)、(b)及(c)的組合，

(n) (a)、(c)、(i)及(b)的組合，

(o) (a)、(e)及(b)的組合，

(p) (a)、(f)及(b)的組合，

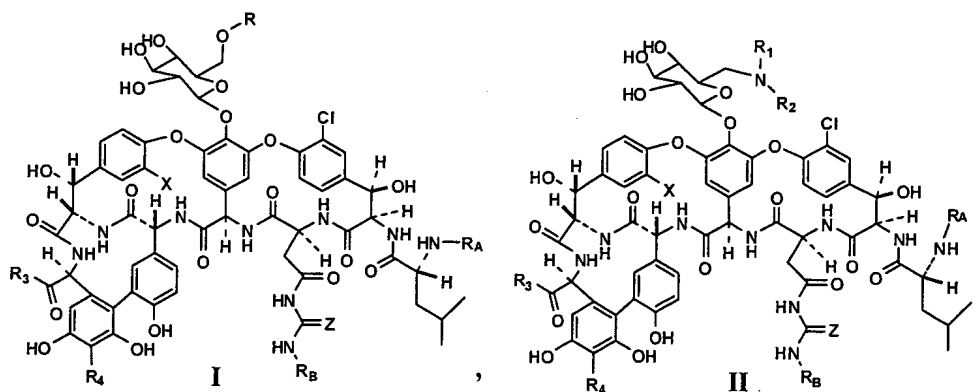
(q) (a)、(g)及(b)的組合，

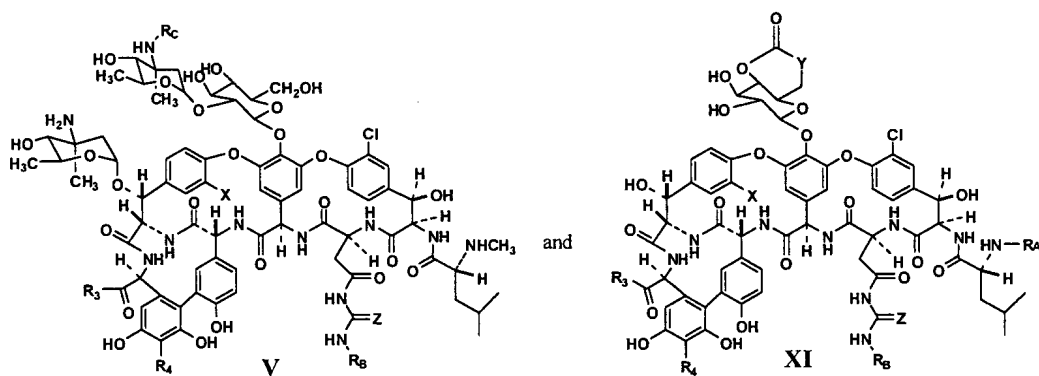
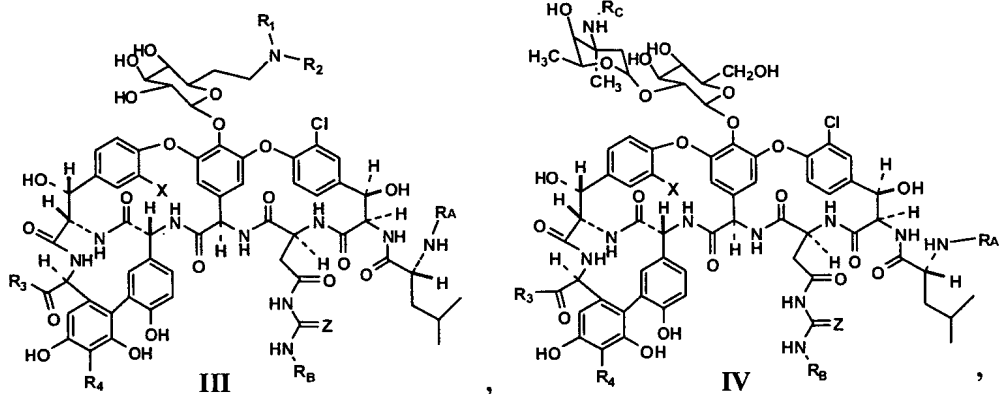
(r) (a)、(h)及(b)的組合，

(s) (a)、(d)及(b)的組合，

- (t) (a)、(d)、(c)及(b)的組合，
 (u) (a)、(c)、(i)、(d)及(b)的組合，
 (v) (a)、(c)、(d)及(b)的組合，
 (w) (a)、(c)、(i)、(d)、(e)及(b)的組合，
 (x) (a)、(c)、(i)、(d)、(f)及(b)的組合，
 (y) (a)、(c)、(i)、(d)、(g)及(b)的組合，
 (z) (a)、(c)、(i)、(d)、(h)及(b)的組合，
 (aa) (a)、(c)、(d)、(e)及(b)的組合，
 (bb) (a)、(c)、(d)、(f)及(b)的組合，
 (cc) (a)、(c)、(d)、(g)及(b)的組合，
 (dd) (a)、(c)、(d)、(h)及(b)的組合，
 (ee) (a)、(j)及(b)的組合，
 (ff) (a)、(j)、(c)、(i)及(b)的組合，
 (gg) (a)、(d)、(j)及(b)的組合，
 (hh) (a)、(d)、(j)、(c)、(i)及(b)的組合，
 (ii) (a)、(k)及(b)的組合，
 (jj) (a)、(k)、(c)、(i)及(b)的組合，

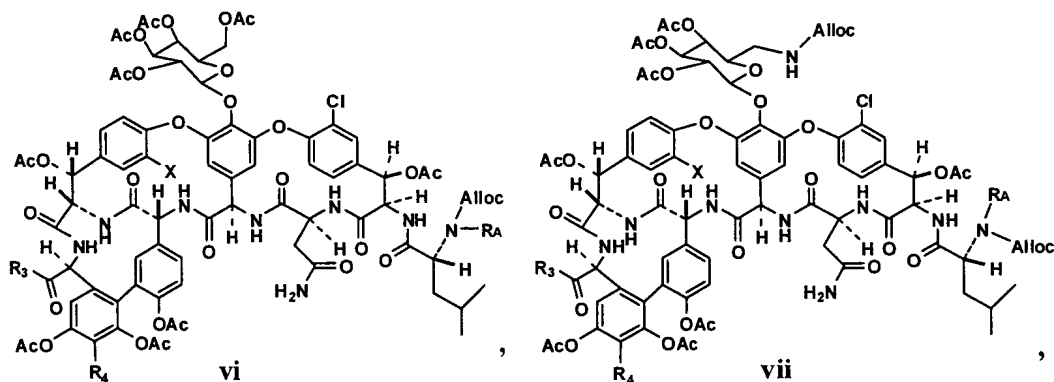
以形成具有選自下列組成之組群中之式的化合物：

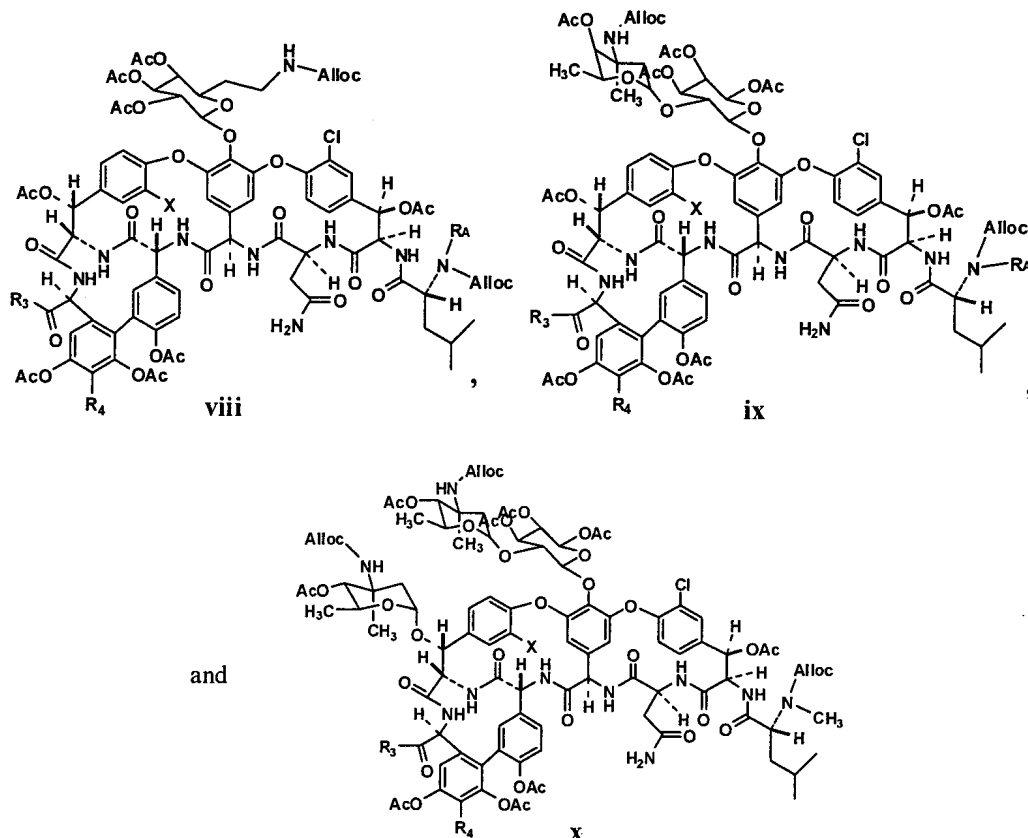




其中R、R₁、R₂、R₃、R₄、R_A、R_B、R_C、X、Y、及Z如前述所定義。

大體而言，本發明所述之式VI-X及XII的化合物係藉由使用下列組成之組群中的技術改質選自由式vi、vii、viii、ix及x組成之群之化合物而製得，





其中 R_A 為氫或甲基， X 為氯或氫， R_3 為如本文中所定義之烷氧基、2-金剛烷胺基或低碳烷基胺基，或 R_4 為氫或經適當保護之 $CH_2NHCH_2PO_3H_2$ 或如本文中所定義之Boc-胺基低碳烷基，

(a) 以苯基碘-雙-三氟乙酸鹽使第3胺基酸天冬醯胺之一級醯胺基發生霍夫曼 (Hofmann) 降解以得到一級胺，

(b) 以具有 J 為鹵素之結構 R_1-J 或 J 為鹵素之結構 R_C-J 的烷基鹵化物使該一級胺烷基，

(c) 以具有結構 $C(=O)R_7$ 之醯基使該一級胺醯化，

(d) 以具有結構 $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ 之醯基使該一級胺醯化，

(e) 藉由使用 $Pd(OAc)_2$ 、 PPh_3 及 $(nBu)_3SnH$ 來移除N-Alloc保護基，

- (f) 水解所有乙酸酯基以得到醇，
- (g) 若 R_3 為烷氧基，則藉由溫和鹼或酸水解來移除烷氧基以得到羧酸衍生物，
- (h) 以具有 J 為鹵素之結構 R_1-J 或 J 為鹵素之結構 R_C-J 之烷基鹵化物使該化合物之第4胺基酸的經胺基取代之糖部分上的單糖或胺基取代基之一級醇烷基化，
- (i) 以具有結構 $C(=O)R_7$ 之醯基使該化合物之該第4胺基酸的該經胺基取代之糖部分上的該單糖或該胺基取代基之一級醇醯化，
- (j) 以具有結構 $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ 之醯基使該化合物之該第4胺基酸的該胺基取代之糖部分上的該單糖或該胺基取代基之一級醇醯化，
- (k) 使該化合物之第4胺基酸的該經胺基取代之糖部分上的該胺基取代基與醛或酮反應，隨後使所得亞胺進行還原胺化，
- (l) 以如 R_3 所定義之經取代醯胺使該化合物之巨環上的酸部分轉化，
- (m) 使該化合物之第4胺基酸的該單糖部分之一級醇或一級胺與相鄰羥基發生光氣反應，
- (n) (a)、(e)及(f)的組合，
- (o) (a)、(b)、(e)及(f)的組合，
- (p) (a)、(c)、(e)及(f)的組合，
- (q) (a)、(d)、(e)及(f)的組合，
- (r) (a)、(c)、(e)、(f)及(g)的組合，

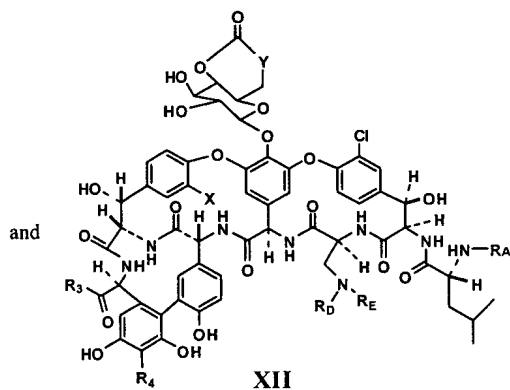
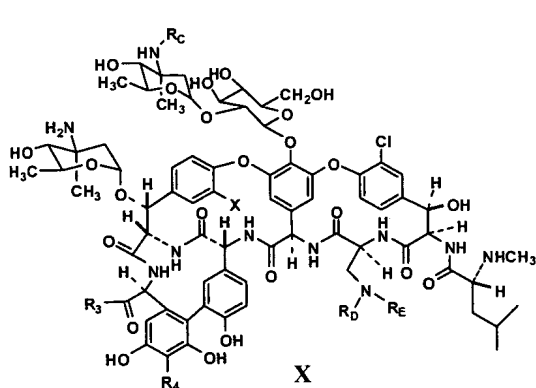
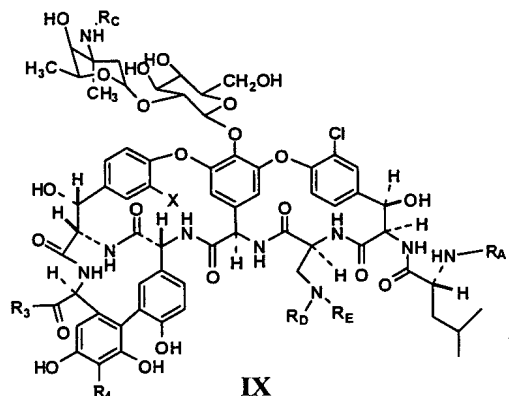
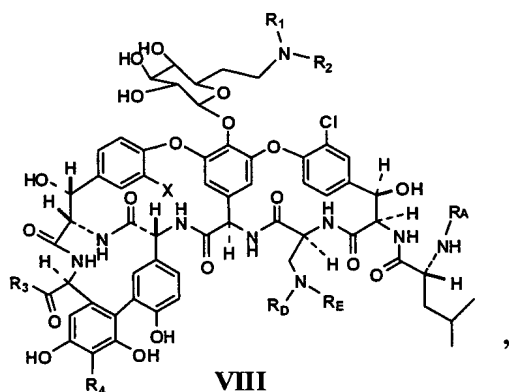
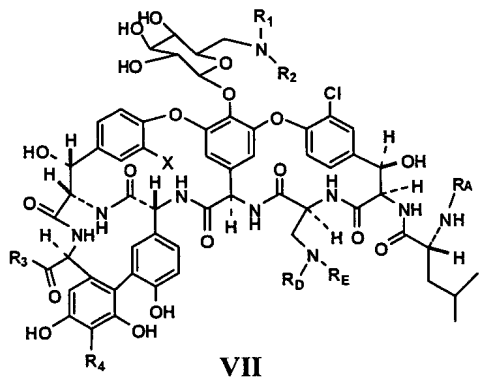
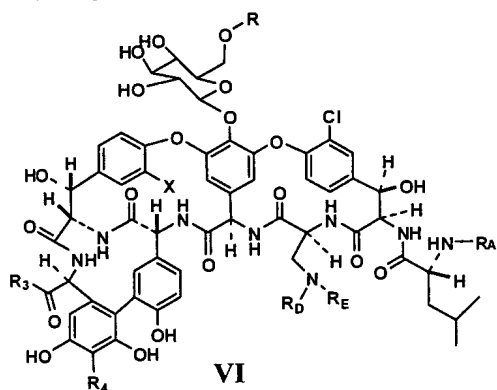
- (s) (a)、(c)、(e)、(f)、(g)及(l)的組合，
- (t) (a)、(d)、(e)、(f)及(g)的組合，
- (u) (a)、(d)、(e)、(f)、(g)及(l)的組合，
- (v) (a)、(c)、(e)、(h)及(f)的組合，
- (w) (a)、(d)、(e)、(h)及(f)的組合，
- (x) (a)、(c)、(e)、(h)、(f)及(g)的組合，
- (y) (a)、(d)、(e)、(h)、(f)及(g)的組合，
- (z) (a)、(c)、(e)、(h)、(f)、(g)及(l)的組合，
- (aa) (a)、(d)、(e)、(h)、(f)、(g)及(l)的組合，
- (bb) (a)、(c)、(e)、(i)及(f)的組合，
- (cc) (a)、(d)、(e)、(i)及(f)的組合，
- (dd) (a)、(c)、(e)、(i)、(f)及(g)的組合，
- (ee) (a)、(d)、(e)、(i)、(f)及(g)的組合，
- (ff) (a)、(c)、(e)、(i)、(f)、(g)及(l)的組合，
- (gg) (a)、(d)、(e)、(i)、(f)、(g)及(l)的組合，
- (hh) (a)、(c)、(e)、(j)及(f)的組合，
- (ii) (a)、(d)、(e)、(j)及(f)的組合，
- (jj) (a)、(c)、(e)、(j)、(f)及(g)的組合，
- (kk) (a)、(d)、(e)、(j)、(f)及(g)的組合，
- (ll) (a)、(c)、(e)、(j)、(f)、(g)及(l)的組合，
- (mm) (a)、(d)、(e)、(j)、(f)、(g)及(l)的組合，
- (nn) (a)、(c)、(e)、(k)及(f)的組合，
- (oo) (a)、(d)、(e)、(k)及(f)的組合，
- (pp) (a)、(c)、(e)、(k)、(f)及(g)的組合，

(qq) (a)、(d)、(e)、(k)、(f)及(g)的組合，

(rr) (a)、(c)、(e)、(k)、(f)、(g)及(l)的組合，

(ss) (a)、(d)、(e)、(k)、(f)、(g)及(l)的組合，

以形成一具有選自下列組成之群組中的式之化合物：



其中R、R₁、R₂、R₃、R₄、R_A、R_C、R_D、R_E、X、Y及Z如前文所定義。

特別地，本發明所述之半合成糖肽例如藉由改質化合物A、化合物B、化合物H或化合物C支架而製成。此些天然糖肽起始材

料視情況在R₄以如本文定義之CH₂NHCH₂PO₃H₂、或胺基低碳烷基取代或未取代。

在R₄的取代作用的導入可藉由例如曼尼奇(Mannich)反應，其中該糖肽以一胺處理並在鹼性條件下形成醛(例如，於The Journal of Antibiotics, Vol.50, No.6, 第509-513頁所述)。

醫藥組成物

本發明所述之醫藥組成物包括一與一或多個醫藥上可接受載劑調配的治療有效量之本發明所述之化合物。如本文所述及，“醫藥上可接受載劑”一詞意無毒、惰性固體、半-固體或液體填充劑、稀釋劑、封裝材料或任何型式之配方助劑。可做為醫藥上可接受載劑之材料的範例為糖如乳糖、葡萄糖及蔗糖；澱粉如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素與其衍生物如羧基甲基纖維素鈉、乙基纖維素及纖維素乙酸鹽；粉末黃耆膠；麥芽；明膠；滑石；輔藥如可可脂及栓劑蠟；油如花生油、棉花籽油；紅花油；芝麻油；橄欖油；玉米油及黃豆油；乙二醇；如丙二醇；酯如油酸乙酯及月桂酸乙酯；洋菜；緩衝劑如氫氧化鎂及氫氧化鋁；藻酸；無熱原水；等張食鹽水；林格氏溶液；乙醇，及磷酸鹽緩衝溶液，如同其他無毒可相容潤滑劑如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂，如著色劑、釋放劑、塗覆劑、甜味劑、香料及芳香劑、防腐劑與抗氧化劑亦依調配者的判斷存在於組成物中。本發明所述之醫藥組成物可經口服、直腸、腸胃外、腦池內、陰道內、腹膜內、局部(如以粉末、軟膏、或滴液)、頰內、或經口或鼻噴霧、或一用於吸入劑的液態氣霧劑或乾粉末配方投藥予人類及其他動物。

口服給藥的液體劑量型式包含醫藥上可接受之乳劑、微乳劑、溶液、懸浮液、糖漿及丹劑。除了活性化合物外，液體劑量型式可選擇的含有惰性稀釋劑例如，水或其他溶劑、溶解劑及乳化劑如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲基苯甲酸鹽、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲醯胺，油(特別是棉花籽油、落花生、玉米油、胚芽、橄欖油、蓖麻油、及芝麻油)、甘油、四氫呋喃甲醇、聚乙二醇與山梨醇酐的脂肪酸酯、及其混合物。除了惰性稀釋劑，口服組成物視情況亦包含輔藥如濕潤劑、乳化及懸浮劑、甜化劑、香料及芳香劑。

可注射製劑，例如無菌可注射水溶液或含油懸浮液係使用適當的分散或濕潤及懸浮劑調製。此無菌可注射製劑可選擇為一在無毒腸胃外可接受稀釋劑或溶劑之無菌可注射溶液、懸浮液或乳劑，例如在1,3-丁二醇之溶液。尤其，可選擇使用之可接受載劑及溶劑為水、林格氏溶液、U.S.P.及等張氯化鈉溶液。此外，亦可使用無菌、固定油做為溶劑或懸浮介質。為此目的，可使用任何溫和的固定油，其包含合成單-或雙酸甘油酯。此外，使用脂肪酸如油酸於注射製劑。

此可注射配方為無菌的，例如藉由細菌-保留濾器的過濾作用、或藉由加入為殺菌固體組成物型式之殺菌劑，其在使用前可溶解或分散於無菌水或其他無菌可注射介質。

為了延長藥的效用，其通常需要由皮下或肌肉注射緩慢藥的吸收。此可例如，藉由一具不良水溶解性的結晶液態懸浮液或非晶系材料與而達成。藥的吸收速率接著依其溶解速率而定，此依續為依結晶大小及結晶形式而定。可替代地，腸胃外給藥

的延遲吸收可藉由溶解或懸浮於藥於油性介質中而達成。可注射安瓿型式為藉由在可生物降解之聚合物如聚乳酸-聚甘醇酸中形成藥的微膠囊基體。依藥對聚合物的比例及使用的顆粒聚合物性質，視情況控制藥物釋放速率。其他可生物降解聚合物的範例包含聚(正酯)及聚(酐)。亦可製備可注射安瓿配方，例如藉由將藥包圍可與身體組織相容的脂質體或微乳劑中。

用於直腸或陰道給藥的組成物較佳為栓劑，其之製備視情況藉由將本發明所述之化合物與不刺激的輔藥或載劑如可可脂、聚乙二醇或一栓劑臘混合，其等在室溫為固體但在體溫為液體，因此在直腸或陰道的腔穴中溶解並釋出活性化合物。

用於口服給藥固體劑量劑量型式包含膠囊、藥片、藥丸、粉末、及細粒。在此固體劑量型式，活性化合物與一或多個惰性、醫藥上可接受輔藥或載劑如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或下列一者混合：(a)填充劑或增量劑如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、及矽酸，(b)結合劑例如，羧基甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、及阿拉伯膠，(c)保溼劑如甘油，(d)崩散劑如洋菜-洋菜、碳酸鈣、馬鈴薯或樹薯澱粉、藻酸、特定矽酸鹽、及碳酸鈉，(e)溶液耐燃劑如石蠟，(f)吸收促進劑如第四胺化合物，(g)濕潤劑，例如乙醯基醇及甘油單硬脂酸，(h)吸附劑如高嶺土及膨潤土，及(i)潤滑劑如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、月桂基硫酸鈉、及其混合物。在膠囊、藥片及藥丸的實例中，此劑量型式視情況包括緩衝劑。

在軟及硬充填的明膠膠囊視情況使用相似型式的固體組成物做

填充劑，其使用輔藥如乳糖或牛乳糖如同高分子量聚乙二醇及其類似物。

例如以覆膜或外殼製備藥片、糖衣錠、膠囊、藥丸、及細粒之固體劑量型式，該覆膜或外殼如腸衣錠及其他文件中的塗層。其視情況含有不透明劑且亦可為一僅在或較佳在腸道特定部份視情況以一延遲方式釋出活性成份的組成物。使用之包埋組成物的範例包含聚合物質及蠟。

在軟及硬充填的明膠膠囊視情況使用相似型式的固體組成物做填充劑，其使用輔藥如乳糖或牛乳糖如同高分子量聚乙二醇及其類似物。

活性化合物視情況與前述一或多個輔藥微包封。視情況以覆膜或外殼製備藥片、糖衣錠、膠囊、藥丸、及細粒之固體劑量型式，該覆膜或外殼如腸衣錠、釋出控制塗膜及其他文件中的塗層。在此固體劑量型式中，活性化合物與例如，一或多個惰性稀釋劑如蔗糖、乳糖或澱粉摻合。此劑量型式視情況包括除了惰性稀釋劑外的額外物，如藥片潤滑劑及其他藥用助劑如硬脂酸鎂及微結晶纖維素。在膠囊、藥片及藥丸的實例中，此劑量型式視情況包括緩衝劑。其視情況含有不透明劑且亦可為一僅在或較佳在腸道特定部份視情況以一延遲方式釋出活性成份的組成物。用於包埋組成物的範例包含聚合物物質及蠟。

用於本發明所述化合物之局部或經皮給藥的劑量型式包含軟膏、糊劑、乳霜、乳液、凝膠、粉末、溶液、噴霧液、噴霧吸入劑或貼片。活性成份在無菌條件下與醫藥上可接受載劑及可依需要的任何必要防腐劑或緩衝劑摻合。亦預期眼用配方、耳

朵滴液、及其類似物。

軟膏、糊劑、乳霜及凝霜除了含有本發明所述之活性化合物外，視情況含有輔藥如動物及植物脂肪、油、蠟、石蠟、澱粉、紫雲英樹膠、纖維素衍生物、聚乙二醇、矽酮、膨潤土、矽酸、滑石及氧化鋅、或其混合物。

本發明所述之組成物視情況調配為用於以一液態噴霧劑或噴霧吸入乾粉末傳送。液態噴霧劑配方噴霧化至例如，主要粒子大小可傳送至末梢及呼吸性細支氣管，在支氣管感染之個體中細菌為存在於該處具，如慢性支氣管炎及肺炎。致病細菌一般經由吸呼道下至支氣管、細支氣管及肺實質部，尤其是末梢及呼吸性細支氣管。在感染加劇期間，細菌亦存在於肺泡。液態噴霧劑或噴霧吸入乾粉末配方較佳地經內支氣管樹狀部傳送至末梢支氣管且實質至肺實質部組織。

本發明所述之氣霧配方使用例如氣霧形成裝置傳送，如一噴射、振動多孔板或超音波噴霧器，較佳為選用可允許形成具有質量平均直徑主要介於1至5間的噴霧粒子。此外，此配方較佳具有平衡之滲透壓離子強度及氣濃度，且最小的可氣霧化體積可傳送有效劑量之本發明所述化合物至感染位置。此外，氣霧化配方較佳未賦予呼吸道不良功能且不會造成不期待的副作用。

適於本發明所述之氣霧配方給藥的氣霧化裝置包含，例如噴射、振動多孔板、超音波噴霧器及加能乾粉末氣霧吸入器，其能氣霧化配方至主要在1-5之大小範圍內的氣霧顆粒大小。在此應用中主要係指所有產生的氣霧粒子之至少70%為在1-5範圍

間，但較佳為至少90%。一噴射噴霧器藉由空氣壓力操作以打散液體溶液為氣霧液滴。振動多孔板噴霧器係藉由使用快速振動多孔板產生的音波真空操作以經由多孔板擠壓溶劑液滴。一超音波噴霧器藉由一壓電晶體操作，其可剪切一液體為小氣霧液滴。多種可取得之合宜裝置包含例如，AeroNeb™及AeroDose™振動多孔板氣霧器(美國加州 Sunnyvale 市 AeroGen 公司)、Sidestream®氣霧器(英國西塞西克郡 Medic-Aid 公司)、Pari LC®及Pari LC Star®噴霧氣霧器(美國維吉尼亞州理察孟德市Pari Respiratory Equipment 公司)、及Aerosonic™(德國海登市DeVilbiss Medizinische Produkte(德國)GmbH 公司)及UltraAire®(美國伊利諾州弗諾市Omron Healthcare公司)超音波氣霧器。

本發明所述之化合物例如用於局部粉末及噴劑的調配，其含有除了本發明所述之化合物外的輔藥如乳糖、滑石、矽酸、氫氧化鋁、鈣及聚醯胺粉末，或此些物質的混合物。噴劑視情況含有一般使用的推進劑如氟氯羥。

經皮貼片具有提供控制傳送化合物至身體的附加優點。此劑量型式例如，藉由溶解或分散化合物於適當的介質中而製作。可選擇的使用吸收促進劑以增加化合物經皮膚的回流。此速率的控制係例如藉由提供一速率控制膜或藉由分散化合物於一聚合物基體或凝膠中。

本發明所述之治療方法，在人類或低碳哺乳動物之個體中藉由給予該個體一有效治療量的本發明所述之化合物以治療或預防細菌感染，使用的此量及時間為獲得預期結果所必需。本發明

所述之化合物的“治療有效量”為意指在適用於任何醫療治療的合理利益/風險比例下以一足夠量的化合物治療細菌感染。本發明所述之化合物與組成物的總日用劑量藉由醫生合理的醫藥判斷範圍內所決定。任何特定個體的特定治療有效劑量依多種因素決定，其包含治療的不適症及不適症的嚴重性；使用特定化合物的活性；使用的特定組成物；個體的年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；使用之特定化合物的給藥時間、給藥途徑、及排泄速率；治療時間；用於與特定化合物組合或同時的藥；及在藥理技術領域中已知的因素。

本發明所述之化合物在單一或分離劑量投藥給人類或其他哺乳動物之總日劑量為例如，由0.01至50 mg/kg體重的量或更通常為0.1至25 mg/kg體重的量。單一劑量組成物含有例如，此量或其之次多量以達成日劑量。一般而言，本發明所述之治療療法包括將約10 mg至約2000 mg之本發明所述化合物以單一或多重劑量每天給藥予需要此治療的個體。

縮寫

用於反應描述及實施例中的縮寫說明如下：AcOH為乙酸；AIBN為偶氮雙異丁腈；nBu為正丁基；(Boc)₂O為二-第三-丁基二碳酸鹽，Bu₃SnH為三丁基氫化錫；CDI為羰基二咪唑；DBU為1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯；DCC為二環己基碳二醯亞胺；DCM為二氯甲烷；DEAD為二乙基偶氮二羧酸鹽；DMF為二甲基甲醯胺；DIEA或DIPEA為N,N-二異丙基乙基胺；DMP為2,2-二甲氧基丙烷；DMSO為二甲基亞砷(或甲基亞砷)；DPPA為二苯基偶磷疊氮；Et₃N為三乙胺；EtOAc為乙酸乙酯；Et₂O為

二乙醚；EtOH為乙醇；HOAc為乙酸；HOSu為N-羥基琥珀醯亞胺；LiHMDS或LiN(TMS)₂為雙(三甲基矽甲基)醯胺鋰；MCPBA為間-氯過苯酸；MeOH為甲醇；MsCl為甲磺醯氯；NaHMDS或NaN(TMS)₂為雙(三甲基矽甲基)鈉；NMO為N-甲基嗎啉N-氧化物；SOCl₂為氯化硫醯基；PPTS為嘓啶*p*-甲苯磺酸鹽；Pd(OAc)₂為乙酸鈮(II)；PPh₃為三苯基磷；Py為吡啶；TFA為三氟乙酸；TEA為三乙基胺；THF為四氫呋喃；TMSCl為三甲基矽甲基氯；TMSCF₃為三甲基(三氟甲基)-矽烷；TPP為三苯基磷；TPAP為四-*n*-丙基高鈳酸銨；DMAP為4-二甲基胺基吡啶；TsOH為*p*-甲苯磺酸；MsOH為甲磺酸；OMs為甲磺酸鹽，OTs為甲苯磺酸鹽；OTf為三氟甲基磺酸鹽；Boc為三級丁氧基羰基；Fmoc為N-芴基甲氧基羰基；Su為琥珀醯亞胺；Ph為苯基；HBPyU為O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-雙(四亞甲基)脲六氟磷酸鹽；PyBOP為苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷酮磷六氟磷酸鹽；HATU為N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氯雜苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸鹽。

具甲氧苯青黴素抗藥性之金黃色葡萄球菌

金黃色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)為一球狀菌，其已知為葡萄球菌感染最一般的原因。已知金黃色葡萄球菌造成一廣範圍的疾病由輕微的皮膚感染，如丘疹、膿痂疹、癬、蜂窩組織炎、毛囊炎、癬、癰、皮膚燙傷症狀、膿腫，至造成生命危險的疾病如肺炎、腦膜炎、骨髓炎心內膜炎、中毒性休克症狀、及敗血症。再者，金黃色葡萄球菌為院內感染最一般的原因之一，通常造成外科後傷口感染。

甲氧苯青黴素在1950年代末期引入用於治療由盤尼西林抗藥性

之金黃色葡萄球菌引起的感染。先前已提出金黃色葡萄球菌分離物已對甲氧苯青黴素具抗藥性(具甲氧苯青黴素抗藥性之金黃色葡萄球菌，MRSA)。此甲氧苯青黴素抗藥性基因(*mecA*)編碼一不存在感受型菌株內之具甲氧苯青黴素抗藥性之盤尼西林-結合蛋白質。*mecA*位於一可移動基因片段上(staphylococcal cassette chromosome *mec* (SCC*mec*))，其已揭露為不同大小及基因性組成物的四種型式。甲氧苯青黴素-抗藥性盤尼西林-結合蛋白質允許對 β -內酯抗生素的抗藥性且排除在MRSA感染期間的醫藥使用。

在一態樣中為治療一具有抗藥性細菌之個體的方法，其包括將式(I)-(XII)之化合物或其醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥投藥予個體。在一實施例中，此細菌為革蘭氏陽性菌。在另一實施例中，此革蘭氏陽性菌為金黃色葡萄球菌。在又一實施例中，此金黃色葡萄球菌對 β -內酯抗生素具抗藥性及抗性且。在另又一實施例中， β -內酯抗生素屬於盤尼西林屬。在又一實施例中， β -內酯抗生素為甲氧苯青黴素。在又另一實施例中，此個體具有具甲氧苯青黴素抗藥性之金黃色葡萄球菌。在一實施例中，此 β -內酯抗生素為氟氯寧素(flucloxacillin)。在另一實施例中為治療一具有雙氯噁唑西林(dicloxacillin)抗藥性細菌之個體的方法，其包括將式(I)-(XII)之化合物或其醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥投藥予個體，其中該個體對雙氯噁唑西林具抗性。本發明亦揭露治療一具有甲氧苯青黴素抗藥性細菌之個體的方法，其包括將式(I)-

(XII)之化合物或其醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥投藥予個體，其中該個體已檢測具有具甲氧苯青黴素抗藥性之細菌。在一實施例中，此個體進行具甲氧苯青黴素抗藥性之細菌篩檢。在另一實施例中，此個體之篩檢經一鼻培養物進行。在又一實施例中，此具甲氧苯青黴素抗藥性之細菌藉由擦拭個體的鼻孔並分離細菌而檢測。在另一實施例中，使用即時PCR及/或定量PCR以測定該個體是否具有具甲氧苯青黴素抗藥性之細菌。

一實施例為為治療一具有抗第一代頭芽孢菌素抗生素抗藥性細菌之個體的方法，其包括將式(I)-(XII)之化合物或其醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥投藥予個體，其中該個體對第一代頭芽孢菌素抗生素具抗藥性。在一實施例中，細菌為抗第一代頭芽孢菌素抗生素。在又一實施例中，此細菌為雪華賽曲(cefacetrile)抗藥性。在另一實施例中，此細菌為西華卓西(cefadroxil)抗藥性。在又另一實施例中，此細菌為左氧氟沙星(cefalexin)抗藥性。在一實施例中，此細菌為頭孢來星(cefaloglycin)抗藥性。在另一實施例中，此細菌為頭孢洛寧(cefalonium)抗藥性。在另一實施例中，此細菌為比塞孢菌素(cefaloridine)抗藥性。在又另一實施例中，此細菌為西華洛廷(cefalotin)抗藥性。在又一實施例中，此細菌為西華比林(cefapirin)抗藥性。在另又一實施例中，此細菌為頭孢曲秦(cefatrizine)抗藥性。在一實施例中，此細菌為西華雜弗(cefazaflur)抗藥性。在另一實施例中，此細菌為西華佐酮(cefazedone)抗藥性。在又另一實施例中，此細菌為西華佐寧

(cefazolin) 抗藥性。在又一實施例中，此細菌為頭孢拉定 (cefradine) 抗藥性。在另又一實施例中，此細菌為西弗洛啉 (cefroxadine) 抗藥性。在一實施例中，此細菌為頭孢替唑 (ceftezole) 抗藥性。

在一實施例中為治療一具有第二代頭芽孢菌素抗生素抗藥性細菌之個體的方法，其包括將式(I)-(XII)之化合物或其醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥投藥予個體，其中該個體對第二代頭芽孢菌素抗生素具抗性。在另一實施例中，此細菌為抗第二代頭芽孢菌素抗生素。在又一實施例中，此細菌為西華克樂 (cefaclor) 抗藥性。在另一實施例中，此細菌為頭孢尼噻 (cefonicid) 抗藥性。在又另一實施例中，此細菌為西普洛啉 (cefprozil) 抗藥性。在一實施例中，此細菌為西弗肱 (cefuroxime) 抗藥性。在另一實施例中，此細菌為西弗佐喃 (cefuzonam) 抗藥性。在另一實施例中，此細菌為西嗎唑 (cefmetazole) 抗藥性。在又另一實施例中，此細菌為西弗提塔 (cefotetan) 抗藥性。在又一實施例中，此細菌為西弗辛堤 (cefoxitin) 抗藥性。

在一實施例中為治療一具有第三代頭芽孢菌素抗生素抗藥性之細菌之個體的方法，其包括將式(I)-(XII)之化合物或其醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥投藥予個體，其中該個體對第三代頭芽孢菌素抗生素具抗藥性。在另一實施例中，此細菌為抗第三代頭芽孢菌素抗生素。在又一實施例中，細菌為頭孢卡品酯 (cefcapene) 抗藥性。在另一實施例中，此細菌為西達洛辛 (cefdaloxime) 抗藥

性。在又另一實施例中，此細菌為西苄嗪(cefdinir)抗藥性。在一實施例中，此細菌為西提多仁(cefditoren)抗藥性。在另一實施例中，此細菌為西費辛(cefixime)抗藥性。在另一實施例中，此細菌為西孟肱辛(cefmenoxime)抗藥性。在又另一實施例中，此細菌為抗西弗定辛(cefodizime)。在又一實施例中，此細菌為西弗塔辛(cefotaxime)抗藥性。在另又一實施例中，此細菌為西平米唑(cefpimizole)抗藥性。在一實施例中，此細菌為西坡杜辛(cefpodoxime)抗藥性。在另一實施例中，此細菌為西得倫(cefteram)抗藥性。在又另一實施例中，此細菌為西提布田(ceftibuten)抗藥性。在又一實施例中，此細菌為西提歐佛(ceftiofur)抗藥性。在另又一實施例中，此細菌為西提歐林(ceftiolene)抗藥性。在一實施例中，此細菌為西提肱(ceftizoxim)抗藥性。在另一實施例中，此細菌為西弗奇松(ceftriaxone)抗藥性。在又另一實施例中，此細菌為cefoperazone抗藥性。在另又一實施例中，此細菌為西塔嗪(ceftazime)抗藥性。

在一實施例中為治療一具有第四代頭芽孢菌素抗生素抗藥性細菌之個體的方法，其包括將式(I)-(XII)之化合物或其醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥投藥予個體，其中該個體對第四代頭芽孢菌素抗生素具抗藥性。在另一實施例中，此細菌為具第四代頭芽孢菌素抗生素之抗藥性。在又一實施例中，此細菌為西克里啉(cefclidine)抗藥性。在另一實施例中，此細菌為邁菌平(cefepime)抗藥性。在又另一實施例中，此細菌為頭孢瑞南(cefluprenam)抗藥性。在一實施例中，此細菌為頭孢噻利

(cefoselis) 抗藥性。在另一實施例中，此細菌為頭孢唑蘭 (cefazopran) 抗藥性。在另一實施例中，此細菌為頭孢吡羅 (cefpirome) 抗藥性。在又另一實施例中，此細菌為頭孢喹肟 (cefquinome) 抗藥性。

在一實施例中為治療一具有抗碳青黴烯類抗生素抗藥性細菌之個體的方法，其包括將式(I)-(XII)之化合物或其醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥投藥予個體，其中該個體對碳青黴烯類抗生素具抗藥性。在另一實施例中，此細菌為抗碳青黴烯類抗生素。在又一實施例中，此細菌為依明平南(imipenem)抗藥性。在另一實施例中，此細菌為美洛平南(meropenem)抗藥性。在又另一實施例中，此細菌為厄塔平南(ertapenem)抗藥性。在一實施例中，此細菌為法洛平南(faropenem)抗藥性。在另一實施例中，此細菌為多利平南(doripenem)抗藥性。在另一實施例中，此細菌為潘尼平南(panipenem)抗藥性。在又另一實施例中，此細菌為比阿平南(biapenem)抗藥性。

萬古黴素-中介株及萬古黴素抗藥性金黃色葡萄球菌

萬古黴素-中介株金黃色葡萄球菌及萬古黴素抗藥性金黃色葡萄球菌為抗生素抗藥性葡萄球菌細菌的特殊型式，其對萬古黴素治療具有抗性。金黃色葡萄球菌單株對萬古黴素MIC為4-8 $\mu\text{g}/\text{Ml}$ 者分類為萬古黴素-中介株，而單株對萬古黴素MICs為 ≥ 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 者分類為萬古黴素-抗藥性 (Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Sixteenth informational

supplement. M100-S16. Wayne, PA : CLSI, 2006)。

本文使用之“最低抑菌濃度”(MIC)一詞為指需要抑制細菌單株在活體外生長之抗生藥的最低濃度。測定抗生藥之MIC的一般方法為製備數個試管，其含有一系列抗生藥稀釋液，接著培養需要的細菌單株。抗生藥之MIC係由未顯示混濁度(無生長)之具有最低濃度的試管而測定。

在一態樣中為治療一具有細菌感染之個體的方法，其包括將式(I)-(XII)之化合物或其醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥投藥予個體，其中該細菌感染包括萬古黴素-中介株金黃色葡萄球菌細菌。在一實施例中，萬古黴素-中介株金黃色葡萄球菌細菌具有約4至約8 g/mL的MIC。在另一實施例中，萬古黴素-中介株金黃色葡萄球菌細菌具有約4 g/mL的MIC。在又另一實施例中，萬古黴素-中介株金黃色葡萄球菌細菌具有約5 g/mL的MIC。在又一實施例中，萬古黴素-中介株金黃色葡萄球菌細菌具有約6 g/mL的MIC。在另又一實施例中，萬古黴素-中介株金黃色葡萄球菌細菌具有約7 g/mL的MIC。在一實施例中，萬古黴素-中介株金黃色葡萄球菌細菌具有約8 g/mL的MIC。

在一態樣中為治療一具有細菌感染之個體的方法，其包括將式(I)-(XII)之化合物或其醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥投藥予個體，其中該細菌感染包括萬古黴素-抗藥性金黃色葡萄球菌。在一實施例中，萬古黴素-抗藥性金黃色葡萄球菌細菌具有約16 g/mL的MIC。在另一實施例中，萬古黴素-抗藥性金黃色葡萄球菌細菌具有約 ≥ 16

g/mL的MIC。在又另一實施例中，萬古黴素-抗藥性金黃色葡萄球菌具有約20 g/mL的MIC。在又一實施例中，萬古黴素-抗藥性金黃色葡萄球菌具有約25 g/mL的MIC。

在一實施例中，本發明所述之化合物治療的狀況包含但不限制於，心內膜炎、骨髓炎、腦膜炎、皮膚及皮膚結構感染、生殖泌尿道感染、膿腫、及壞死性感染。在另一實施例中，本發明所述之化合物為用於治療狀況如但不限制為，糖尿病足部感染、褥瘡、燒傷感染、動物或人類咬傷感染、合併-壞死性壞死症、噬肉病、腹腔內感染伴隨腸阻塞穿孔、骨盆腔感染伴隨腸阻塞穿孔、吸入性肺炎、及手術後傷口感染。在另一實施例中，本文列出的狀況係藉由、含有或因VISA及/或VRSA的存在而引起。

抗萬古黴素腸球菌

腸球菌為一般見存在於人類腸道及女性生殖道且常見於環境中的細菌。此些細菌有時造成感染。在某些狀況中，腸球菌已具萬古黴素抗性(亦已知為抗萬古黴素腸球菌或VRE)。萬古黴素抗性的一般型式發生於腸球菌中，其有關取得一組編碼蛋白質基因，其將胜肽聚糖前驅物以併入D-Ala-D-Lac而不是D-Ala-D-Ala。腸球菌顯示的抗萬古黴素性的六種不同型式為：Van-A、Van-B、Van-C、Van-D、Van-E及Van-F。在某些實例中，Van-A VRE為同時抗萬古黴素及替考拉寧，同時在其他狀況中，Van-B VRE為抗萬古黴素但對替考拉寧敏感；在又一狀況中，Van-C為部份抗萬古黴素，且對替考拉寧敏感。

在一態樣中為治療一具有抗萬古黴素腸球菌之個體的方法，其

包括將式(I)-(XII)之化合物或其醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥投藥予個體，其中該腸球菌已發展為具有抗萬古黴素性。在一實施例中，此個體先前已使用萬古黴素治療一持續時間。在另一實施例中，此個體已住院治療中。在又另一實施例中，此個體具有一弱的免疫系統如個體在加護病房或在癌症或移植病房。在又一實施例中，此個體已進行外科手術，例如腹部或胸部手術。在另又一實施例中，此個體已感染VRE。在一實施例中，此個體使用一醫療器材，故已引起感染。在另一實施例中，此醫療器材為導尿管或中心靜脈 (IV) 導管。

另一實施例為治療一具有抗萬古黴素腸球菌之個體的方法，其包括將式(I)-(XII)之化合物或其醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥投藥予個體，其中該腸球菌具抗Van-A性。

另一實施例為治療一具有抗萬古黴素腸球菌之個體的方法，其包括將式(I)-(XII)之化合物或其醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥投藥予個體，其中該腸球菌具抗Van-B性。

另一實施例為治療一具有抗萬古黴素腸球菌之個體的方法，其包括將式(I)-(XII)之化合物或其醫藥上可接受的鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥投藥予個體，其中該腸球菌具抗Van-C性。

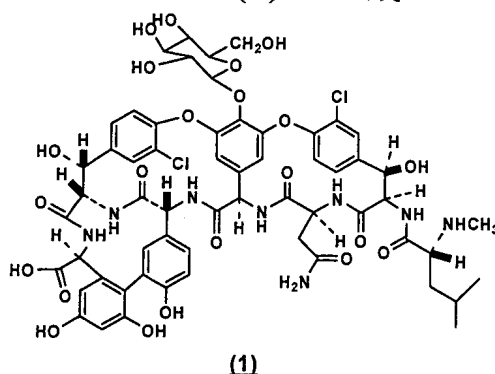
實施例

下列實施例提供有關本發明所述之半合成糖肽合成、性質及活

性與應用的詳細說明。應瞭解下列實施例僅為說明之用。

實施例1

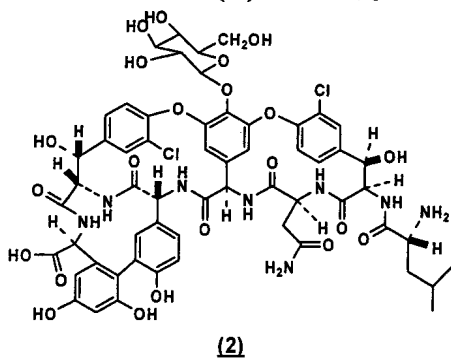
化合物(1)之合成



萬古黴素(30 g)在10°C緩慢加至混合物溶液(300 ml, TFA : H₂O = 9 : 1)。接著反應混合物在10°C攪拌2小時(以HPLC檢查反應進度)。反應混合物以1500 ml二乙醚驟冷，過濾此沈澱物並以乙醚沖洗數次，然後在真空乾燥。粗產物以逆相管柱(MeCN : H₂O=10%~20%)純化可得為白色固體的化合物(1)。(產率=45%)。

實施例2

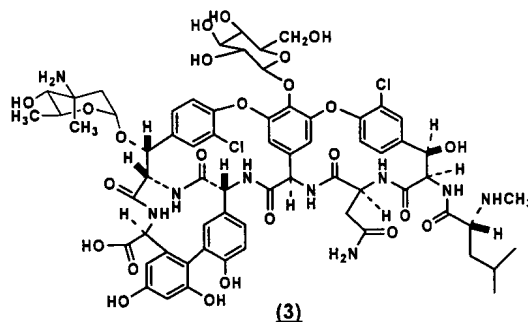
化合物(2)之合成



使用相似於製備化合物(1)的步驟，並以去甲基萬古黴素取代萬古黴素製備化合物(2)。

實施例3

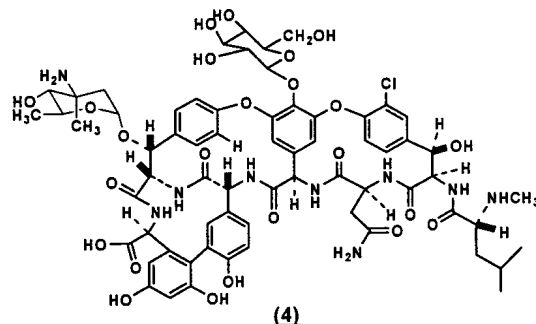
化合物(3)之合成



使用相似於製備化合物(1)的步驟，並以LY264826取代萬古黴素製備化合物(3)。

實施例4

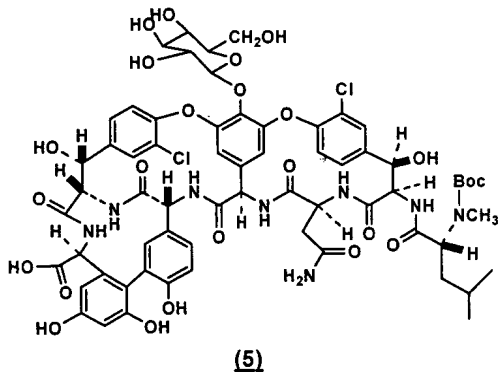
化合物(4)之合成



使用相似於製備化合物(1)的步驟，並以依瑞蒙素取代萬古黴素製備化合物(4)。

實施例5

化合物(5)之合成

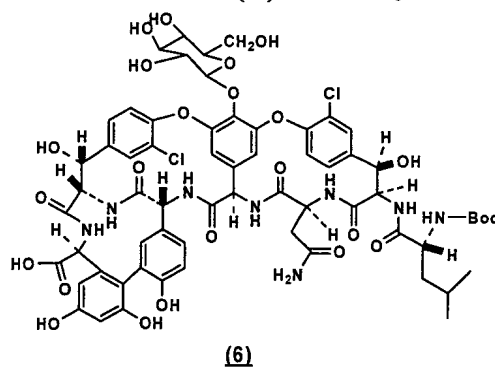


化合物(1)(5.0g, 3.72 mmol)溶解於THF/H₂O(35 ml/35 ml)中。接著加入TEA(0.77 ml, 5.58 mmol)。反應混合物冷卻至15°C且接著緩慢加入(Boc)₂O(0.89 g, 4.08 mmol)。在加入作用後，反

應混合物允許在15°C攪拌7小時。濃縮並以逆向管柱(MeCN : H₂O=1 : 5-3 : 10)純化粗產物。可得為白色固體的3 g化合物(5) (產率=60%)。

實施例6

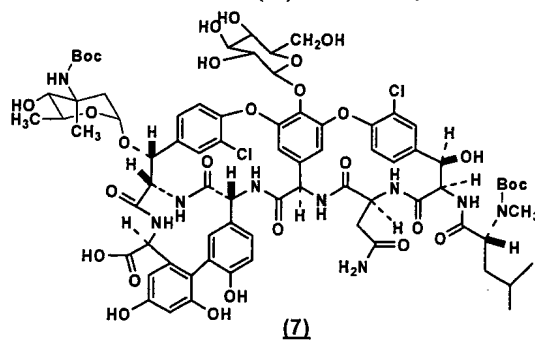
化合物(6)之合成



使用相似於製備化合物(5)的步驟，並以化合物(2)取代化合物(1)製備化合物(6)。

實施例7

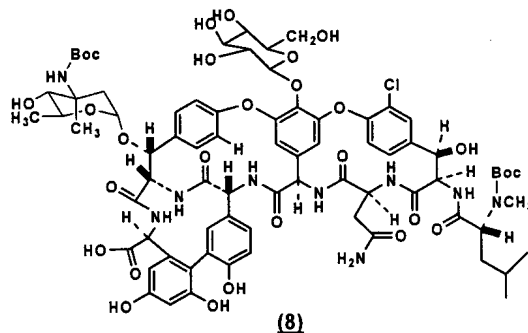
化合物(7)之合成



使用相似於製備化合物(5)的步驟，並以化合物(3)取代化合物(1)製備化合物(7)。

實施例8

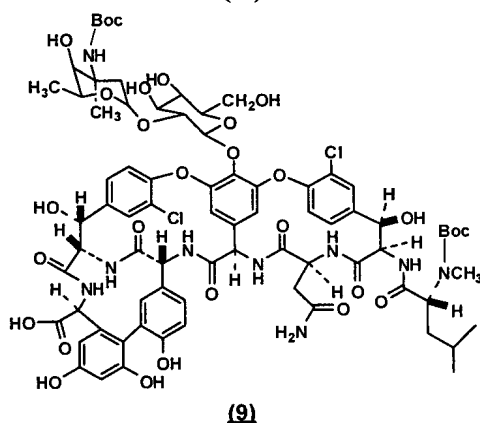
化合物(8)之合成



使用相似於製備化合物(5)的步驟，並以化合物(4)取代化合物(1)製備化合物(8)。

實施例9

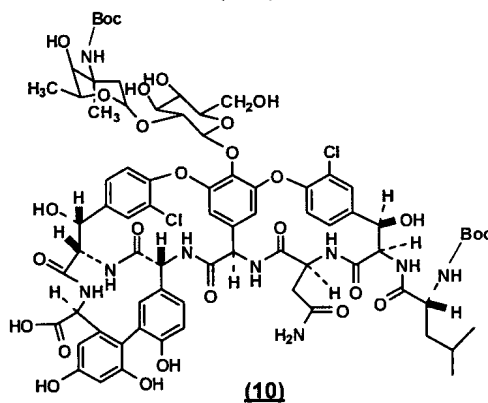
化合物(9)之合成



使用相似於製備化合物(5)的步驟，並以萬古黴素取代化合物(1)製備化合物(9)。

實施例10

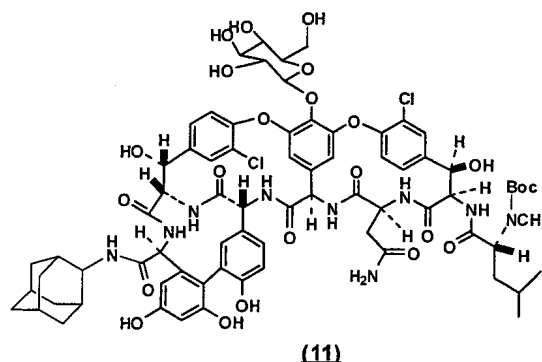
化合物(10)之合成



使用相似於製備化合物(5)的步驟，並以去甲基萬古黴素取代化合物(1)製備化合物(10)。

實施例11

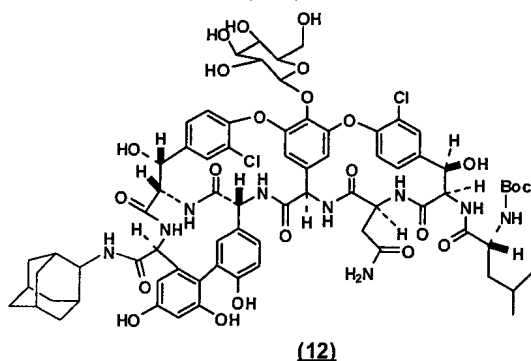
化合物(11)之合成



化合物(5)(1g, 0.712 mmol)及2-金剛烷胺氯化氫(0.4g, 2.1 mmol)溶解於無水DMSO(12ml)中。DIEA加至溶液中以調整反應混合物之pH至8。接著在DIEA存在下加入HATU(0.3g, 0.789 mmol)。持續攪拌約1小時，藉由TLC檢查反應的進行至完成。生成之混合物接著加至120 ml水中並過濾。此餅以水沖洗二次並在真空乾燥。進行正相氧化矽管柱(MeOH : CH₂Cl₂ = 1 : 7-1 : 3)的純化作用以得一如白色固體的化合物(11)(850 mg, 產率=77%)。

實施例12

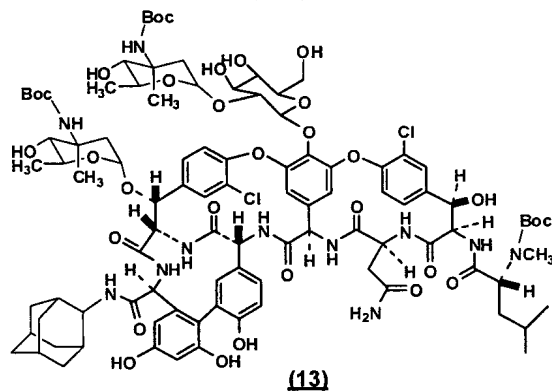
化合物(12)之合成



使用相似於製備化合物(11)的步驟，並以化合物(6)取代化合物(5)製備化合物(12)。

實施例13

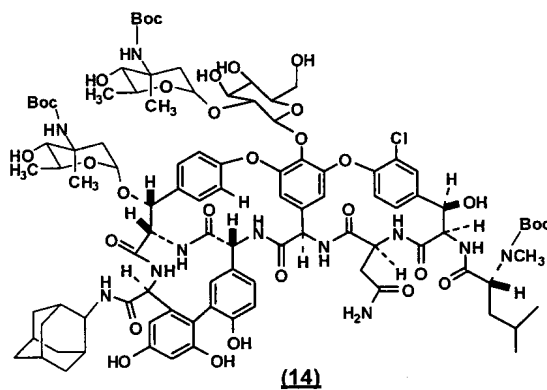
化合物(13)之合成



使用相似於製備化合物(11)的步驟，並以化合物(7)取代化合物(5)製備化合物(13)。

實施例 14

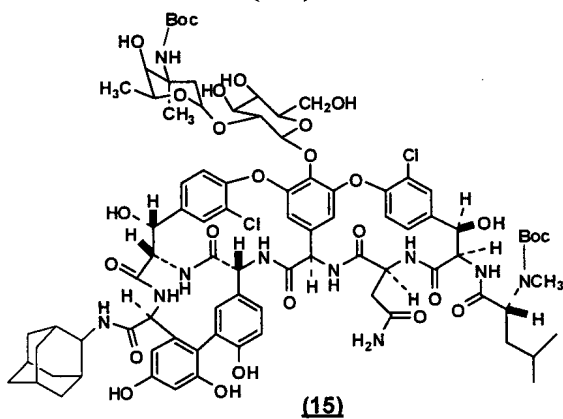
化合物(14)之合成



使用相似於製備化合物(11)的步驟，並以化合物(8)取代化合物(5)製備化合物(14)。

實施例 15

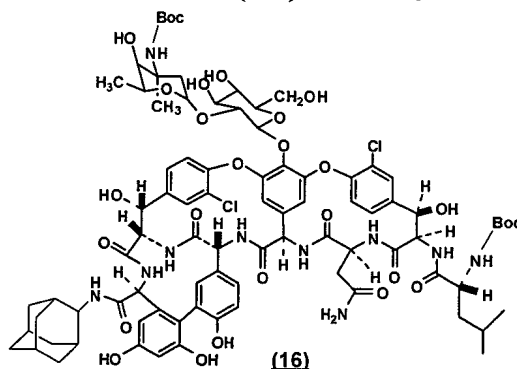
化合物(15)之合成



使用相似於製備化合物(11)的步驟，並以化合物(9)取代化合物(5)製備化合物(15)。

實施例16

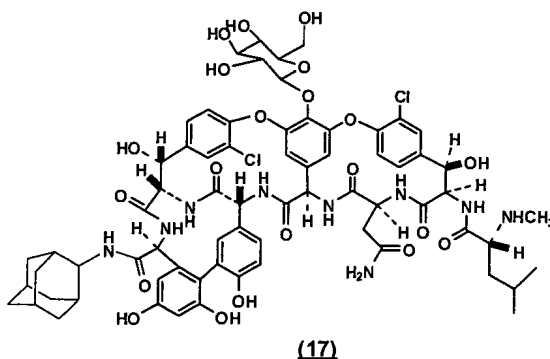
化合物(16)之合成



使用相似於製備化合物(11)的步驟，並以化合物(10)取代化合物(5)製備化合物(16)。

實施例17

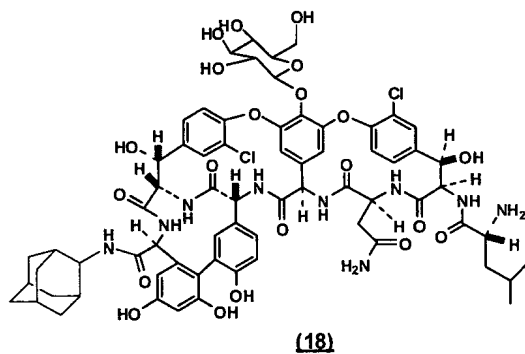
化合物(17)之合成



在化合物(11)(380 mg)於CH₂Cl₂ (4ml)懸浮液中於0°C逐滴加入TFA (0.5 ml)。反應混合物在0°C攪拌1小時並接著在室溫再一小時。此反應接著以HPLC直至分析顯示無起始材料存在。加入醚(30 ml)並收集形的固體，再以醚沖洗二次。乾燥收集的白色固體並以預備的HPLC純化以產生為TFA鹽的化合物(17)。

實施例18

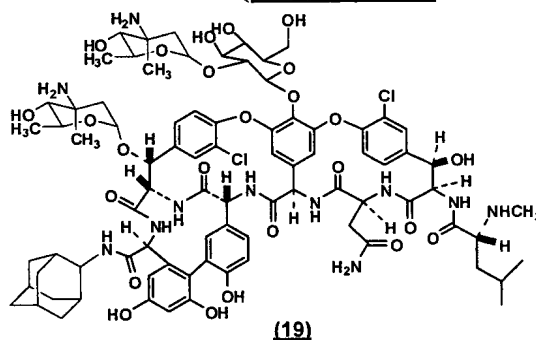
化合物(18)之合成



使用相似於製備化合物(17)的步驟，並以化合物(12)取代化合物(11)製備為TFA鹽之化合物(18)。

實施例19

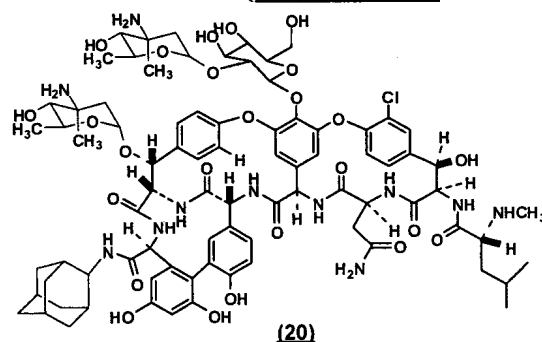
化合物(19)之合成



使用相似於製備化合物(17)的步驟，並以化合物(13)取代化合物(11)製備為TFA鹽之化合物(19)。

實施例20

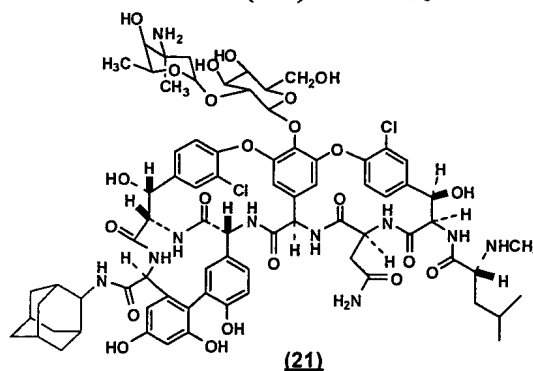
化合物(20)之合成



使用相似於製備化合物(17)的步驟，並以化合物(14)取代化合物(11)製備為TFA鹽之化合物(20)。

實施例21

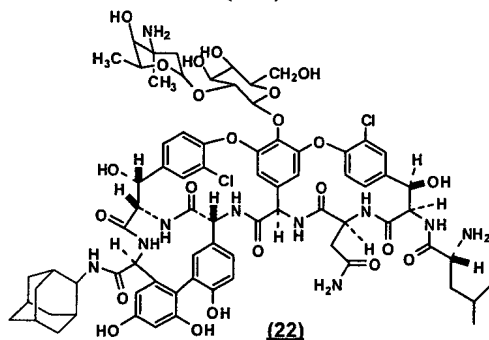
化合物(21)之合成



使用相似於製備化合物(17)的步驟，並以化合物(15)取代化合物(11)製備為TFA鹽之化合物(21)。

實施例22

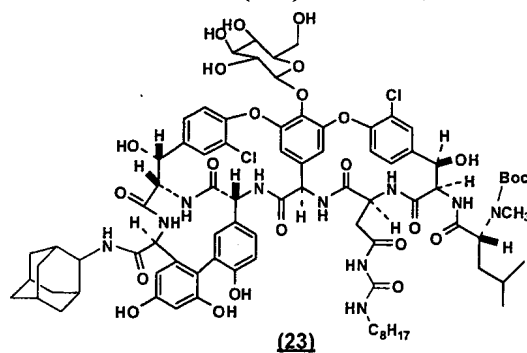
化合物(22)之合成



使用相似於製備化合物(17)的步驟，並以化合物(16)取代化合物(11)製備為TFA鹽之化合物(22)。

實施例23

化合物(23)之合成

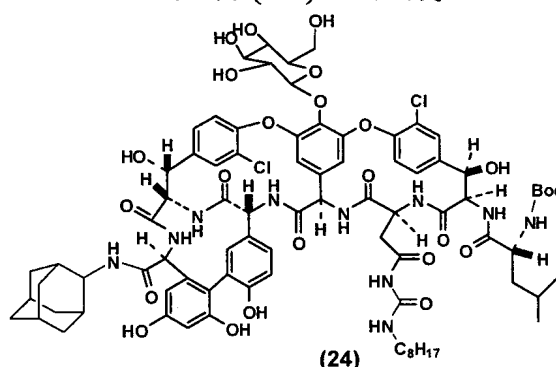


在化合物(11) (1.0 g, 0.65 mmol)及DMAP(0.25 g, 2.0 mmol)於乾 DMF(15 ml)中在室溫緩慢加入 $C_8H_{17}NCO$ (0.20 g, 1.30

mmol)。在室溫攪拌15小時後，此反應混合物沈澱於乙醚中並以水沖洗固體，可收集產生的白色固體之化合物(23)(1.0 g, 91%產量)。進行化合物(23)之製備條件條改如下。化合物(11)(100 mg)與甲苯共沸三次。此溶解於1 ml乾DMF中。在1 ml乾DMF中的DBU(3.0 當量)於氬氛圍中加至一冰浴中並接著加入在1 ml DMF中的異氰酸鹽 $C_8H_{17}NCO$ (2.0當量)。此混合物在室溫攪拌過夜。此反應經HPLC-MS檢查是否完全。此反應藉由加入水驟冷並接著過濾。此餅以水沖洗三次。粗化合物經預備之HPLC純化以提供化合物(23)。

實施例24

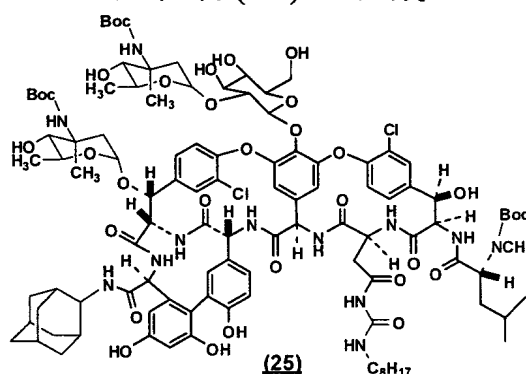
化合物(24)之合成



使用相似於製備化合物(23)的步驟，並以化合物(12)取代化合物(11)製備化合物(24)。

實施例25

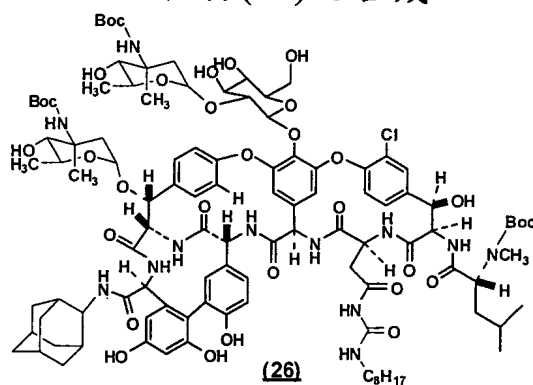
化合物(25)之合成



使用相似於製備化合物(23)的步驟，並以化合物(13)取代化合物(11)製備化合物(25)。

實施例26

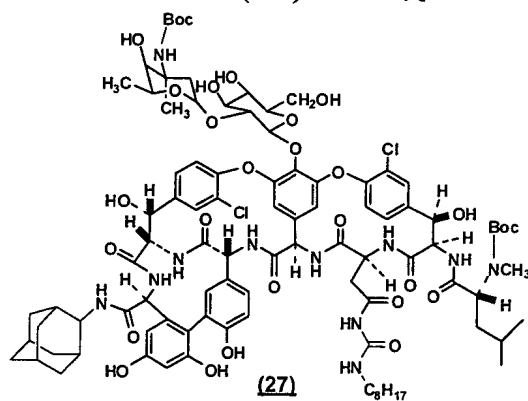
化合物(26)之合成



使用相似於製備化合物(23)的步驟，並以化合物(14)取代化合物(11)製備化合物(26)。

實施例27

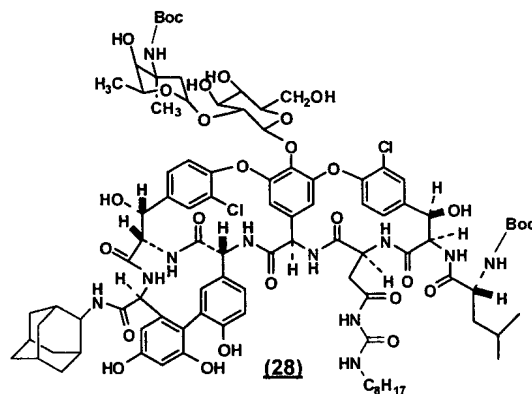
化合物(27)之合成



使用相似於製備化合物(23)的步驟，並以化合物(15)取代化合物(11)製備化合物(27)。

實施例28

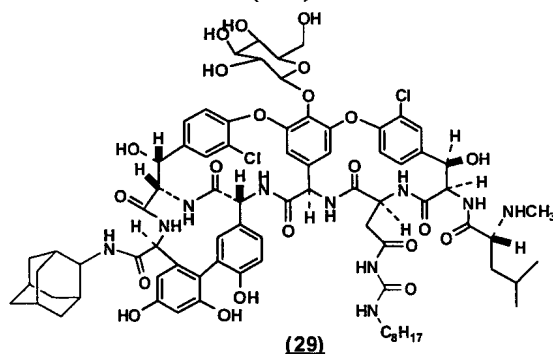
化合物(28)之合成



使用相似於製備化合物(23)的步驟，並以化合物(16)取代化合物(11)製備化合物(28)。

實施例 29

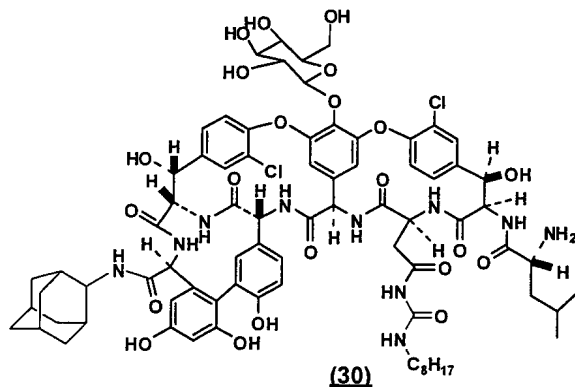
化合物(29)之合成



在化合物(23)(1.0 g, 0.58 mmol)於CH₂Cl₂(16 ml)之懸浮液中在0°C逐滴加入TFA(4 ml)。此反應混合物在0 °C攪拌1小時。加入乙醚(80 ml)且收集形成的固體並以乙醚沖洗三次。乾燥收集的白色固體並以預備的HPLC純化以產生為白色固體之TFA鹽的化合物(29)(150 mg, 15%)。製備HPLC條件：洗提液：65/35之MeCN/H₂O(具0.1 % TFA)；流速：10 ml/分鐘；管柱大小：250*22 mm；滯留時間：約10分鐘。

實施例 30

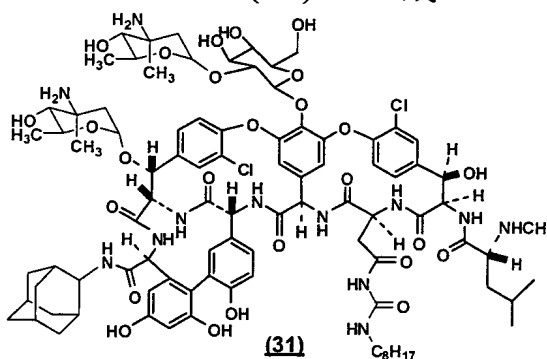
化合物(30)之合成



使用相似於製備化合物(29)的步驟，並以化合物(24)取代化合物(23)製備為TFA鹽之化合物(30)。

實施例31

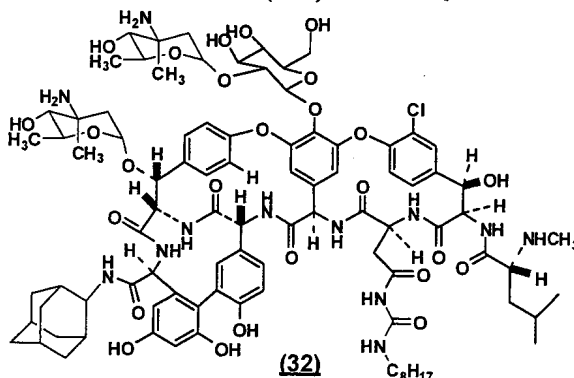
化合物(31)之合成



使用相似於製備化合物(29)的步驟，並以化合物(25)取代化合物(23)製備為TFA鹽之化合物(31)。

實施例32

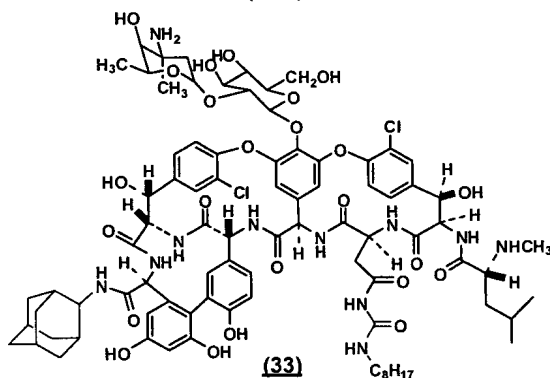
化合物(32)之合成



使用相似於製備化合物(29)的步驟，並以化合物(26)取代化合物(23)製備為TFA鹽之化合物(32)。

實施例33

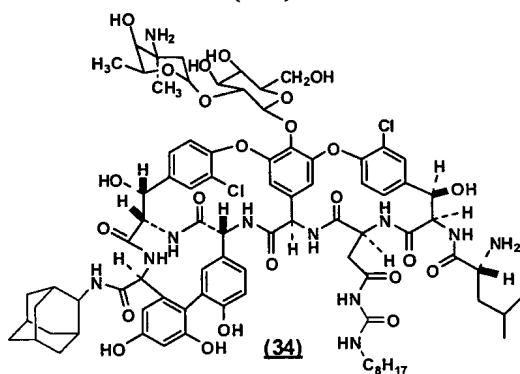
化合物(33)之合成



使用相似於製備化合物(29)的步驟，並以化合物(27)取代化合物(23)製備為TFA鹽之化合物(33)。

實施例34

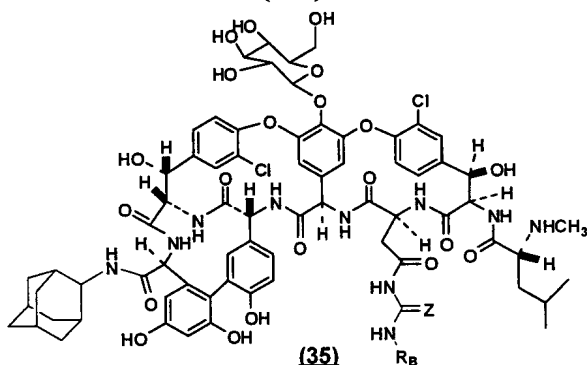
化合物(34)之合成



使用相似於製備化合物(29)的步驟，並以化合物(28)取代化合物(23)製備為TFA鹽之化合物(34)。

實施例35

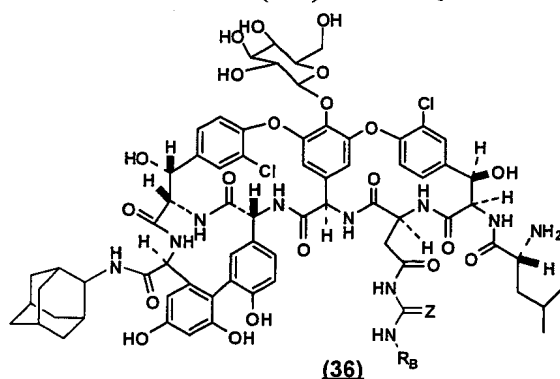
化合物(35)之合成



使用相似於製備化合物(23)的步驟，並將化合物(11)與適當的異氰酸鹽或硫代異氰酸鹽($R_B\text{-NCO}$ 或 $R_B\text{-NCS}$)反應，且依如實施例29述明的步驟以TFA處理生成之產物以產生為TFA鹽之化合物(35)，其中Z是O或S且 R_B 是低碳烷基、取代低碳烷基、苯基、吡啶基、取代芳基或取代雜芳基。

實施例36

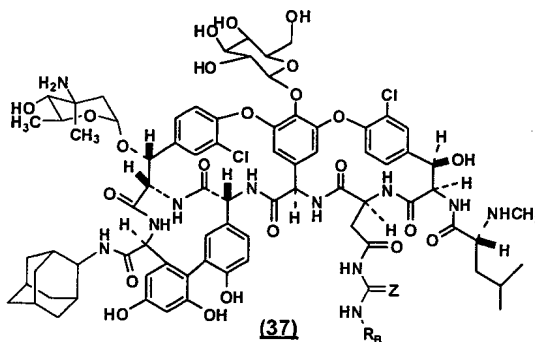
化合物(36)之合成



使用相似於製備化合物(23)的步驟，並將化合物(12)與適當的異氰酸鹽或硫代異氰酸鹽($R_B\text{-NCO}$ 或 $R_B\text{-NCS}$)反應，且依如實施例29述明的步驟以TFA處理生成之產物以產生為TFA鹽之化合物(36)，其中Z是O或S且 R_B 是低碳烷基、取代低碳烷基、苯基、吡啶基、取代芳基或取代雜芳基。

實施例37

化合物(37)之合成

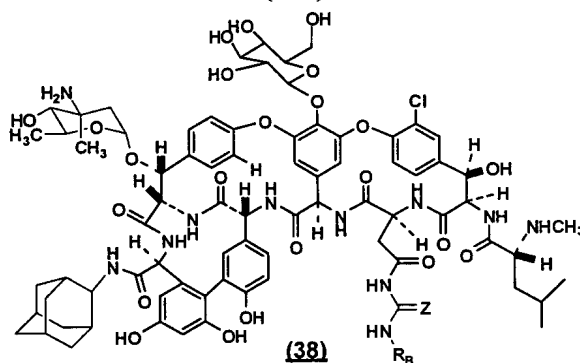


使用相似於製備化合物(23)的步驟，並將化合物(13)與適當的

異氰酸鹽或硫代異氰酸鹽($R_B\text{-NCO}$ 或 $R_B\text{-NCS}$)反應，且依如實施例29述明的步驟以TFA處理生成之產物以產生為TFA鹽之化合物(37)，其中Z是O或S且 R_B 是低碳烷基、取代低碳烷基、苯基、吡啶基、取代芳基或取代雜芳基。

實施例38

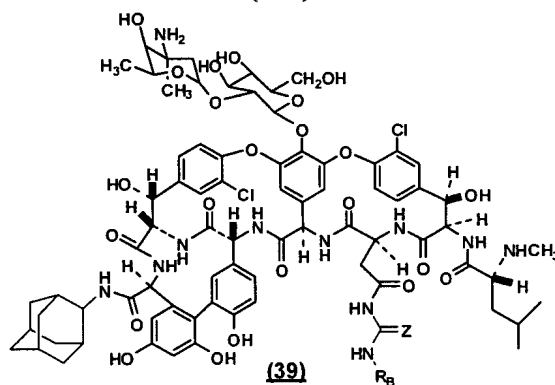
化合物(38)之合成



使用相似於製備化合物(23)的步驟，並將化合物(14)與適當的異氰酸鹽或硫代異氰酸鹽($R_B\text{-NCO}$ 或 $R_B\text{-NCS}$)反應，且依如實施例29述明的步驟以TFA處理生成之產物以產生為TFA鹽之化合物(38)，其中Z是O或S且 R_B 是低碳烷基、取代低碳烷基、苯基、吡啶基、取代芳基或取代雜芳基。

實施例39

化合物(39)之合成

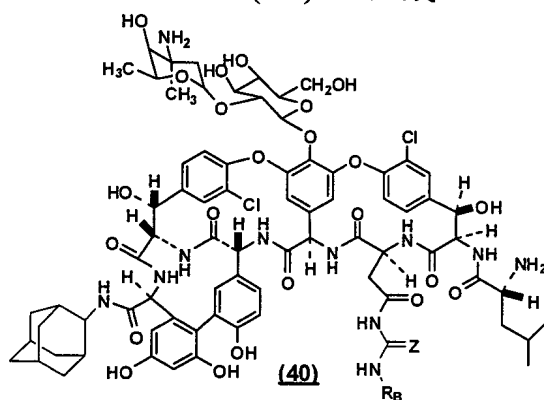


使用相似於製備化合物(23)的步驟，並將化合物(15)與適當的異氰酸鹽或硫代異氰酸鹽($R_B\text{-NCO}$ 或 $R_B\text{-NCS}$)反應，且依如實施

例29述明的步驟以TFA處理生成之產物以產生為TFA鹽之化合物(39)，其中Z是O或S且R_B是低碳烷基、取代低碳烷基、苯基、吡啶基、取代芳基或取代雜芳基。

實施例40

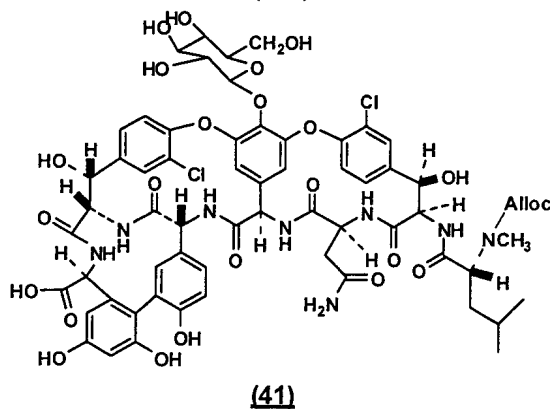
化合物(40)之合成



使用相似於製備化合物(23)的步驟，並將化合物(16)與適當的異氰酸鹽或硫代異氰酸鹽(R_B-NCO或R_B-NCS)反應，且依如實施例 29述明的步驟以TFA處理生成之產物以產生為TFA鹽之化合物(40)，其中Z是O或S且R_B是低碳烷基、取代低碳烷基、苯基、吡啶基、取代芳基或取代雜芳基。

實施例41

化合物(41)之合成

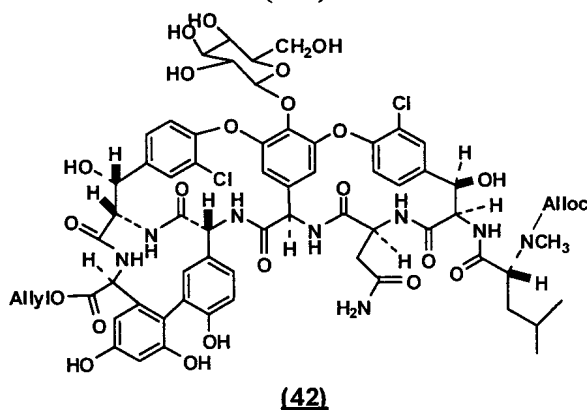


在化合物(1)(7.30 g, 5.59 mmol)溶解於H₂O(28 mL)及THF(28 mL)之溶液中於室溫加入 Alloc-OSu(2.07 g, 11.18 mmol, 2

eq.)。在前述混合物中，於室溫逐滴加入DIPEA(1.4 mL)(約5分鐘)。在室溫攪拌1.5小時後，此反應混合物著以分析HPLC監控直至反應完全。揮發性溶劑在減壓下去除且殘餘的材料再溶解於MeOH(10 mL)。此清澈溶液以攪拌緩慢倒入乙醚(200 mL)中。一白色沈澱物質塊快速形成。在真空下過濾可得7.18 g白色固體化合物(41)。

實施例42

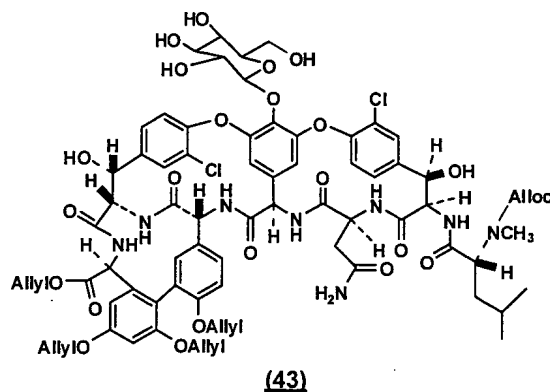
化合物(42)之合成



在化合物(41)(7.18 g, 5.16 mmol)於DMF(50mL)之溶液中於室溫加入NaHCO₃(5.20 g, 61.9 mmol, 10 eq.)。在攪拌的懸浮液中於室溫逐滴加入烯丙基溴 (6.25 g, 51.6 mmol, 12 eq.)(約10分鐘)。此反應混合物在室溫攪拌並接著以HPLC分析直至完全(約24小時)。未溶解的無機固體經過濾移除。此清澈溶液緩慢倒入乙醚(200 mL)以產生似糖漿殘餘物。上層溶劑以傾析去除。殘餘糖漿溶解於MeOH(20 mL)並再次倒入乙醚中。形成的固體在真空下經過濾收集。此操作重覆二次。最後，可得為白色固體的6.79 g化合物(42)。

實施例43

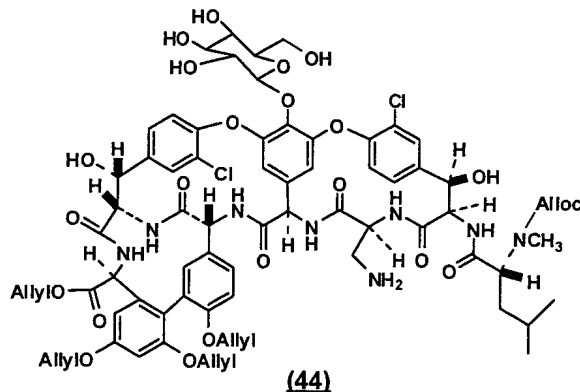
化合物(43)之合成



在化合物(42)(1.43 g, 1.0 mmol)於DMF(5 mL)的溶液中於室溫在快速攪拌下加入 Cs_2CO_3 (1.14 g, 3.5 mmol)。在攪拌的懸浮液中於室溫下30分鐘內逐滴加入烯丙基溴(375 mg, 3.1 mmol)。在室溫攪拌過夜後，未溶解的無機固體經過濾移除。此清澈溶液緩慢倒入乙醚以形成白色固體質塊。在靜置30分鐘後，上層溶劑以傾析去除。殘餘固體再溶解於MeOH(20 mL)並再次倒入乙醚中。形成的固體在真空下經過濾收集。此操作重覆一次。以過濾收集為白色固體之1.09 g粗化合物(43)。經由預備HPLC再之純化以得純化合物(43)。分離管柱：ALL TIMA C18, 22mm I.D.×250mm, 5 μm ；移動相： $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}=50/50$ ；泵流速：10 ml/分鐘。

實施例44

化合物(44)之合成

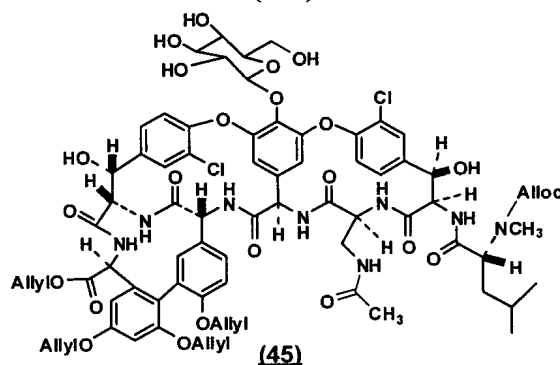


在溶解於去離子水 H_2O (20mL)與 CH_3CN (20 mL)之化合物(43)(3 g, 1.93 mmol)溶液中於 0°C 加入苯基碘-雙-三氟乙酸(1.78 g, 2.5

eq.)。此反應自然回溫至室溫並攪拌過夜。所有溶劑在真空下移除。殘餘固體以乙醚沖洗(3×30 mL)。藉由矽膠泥體驟管柱色層分析(矽膠泥體：300-400 篩目；洗提液：CH₂Cl₂/MeOH=80/20→40/60)進行進一步純化。獲得之化合物(44)(1.2 g)為淡黃色固體。

實施例45

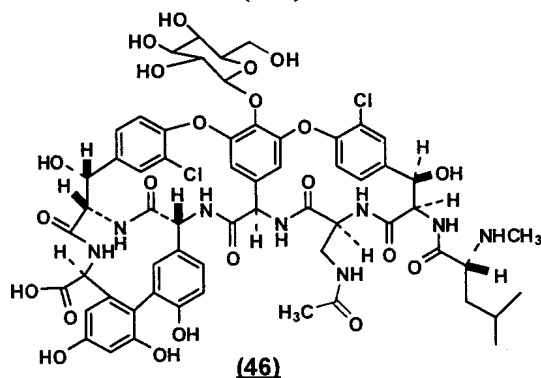
化合物(45)之合成



在化合物(44)(152 mg, 0.10 mmol)及吡啶(24 mg, 0.30 mmol)於乾DMF(0.5 ml)之混合物中於室溫在N₂下緩慢加入乙醯氯(8 mg, 0.10 mmol)於乾DMF(0.5 ml)之溶液。在室溫攪拌1小時後，HPLC顯示在約14 分鐘滯留時間一新化合物形成。反應混合物沈澱於乙醚中且此形成之固體以乙醚沖洗並收集為白色固體的化合物(45)(110 mg, 71%)。

實施例46

化合物(46)之合成

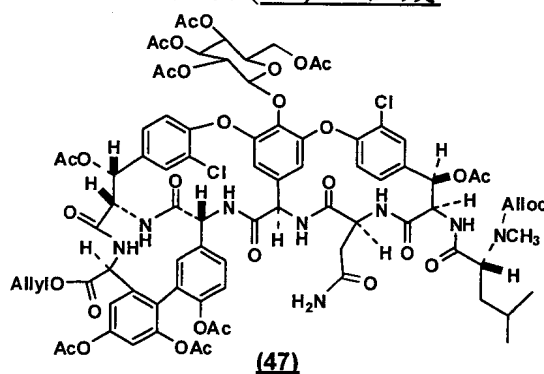


在化合物(45)(110 mg)、Pd(OAc)₂(22 mg, 0.10 mmol)及

PPh₃(105 mg, 0.40 mmol)於DMF/AcOH(1 ml/1ml)之混合物中在室溫下一次加入Bu₃SnH(2.91 g, 10.0 mmol)。反應混合物在室溫攪拌10分鐘。加入乙醚並收集形成的固體且以乙醚沖洗數次直至到白色。乾燥收集的白色固體並以預備之HPLC純化以得為TFA鹽的化合物(46)(7 mg, 7%)。預備HPLC條件：洗提液：50/50之MeCN/H₂O(with 0.1% TFA)；流速：10 ml/分鐘；管柱大小：250*22 mm；滯留時間：約14.5 分鐘。

實施例47

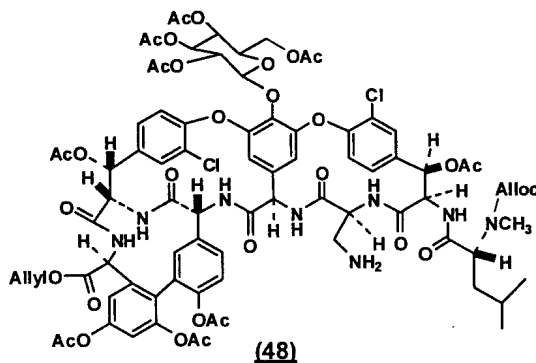
化合物(47)之合成



在化合物(42)於CH₂Cl₂(5 g, 3.5 mmol)的溶液中於室溫逐滴連續加入吡啶(20 mL)及乙酸酐(25mL)並快速攪拌。加入一催化量之DMAP(500 mg)。此反應在室溫攪拌3天。反應混合物以滷水沖洗(3×30 mL)，在MgSO₄上乾燥，並在減壓下濃縮以得如淡黃色固體之5.0 g粗化合物(47)。藉由矽膠泥體驟管柱色層分析(矽膠泥體：300-400篩目；洗提液：CH₂Cl₂/MeOH=100/0→30/70)進行進一步純化以得如白色固體之3.0 g化合物(47)。

實施例48

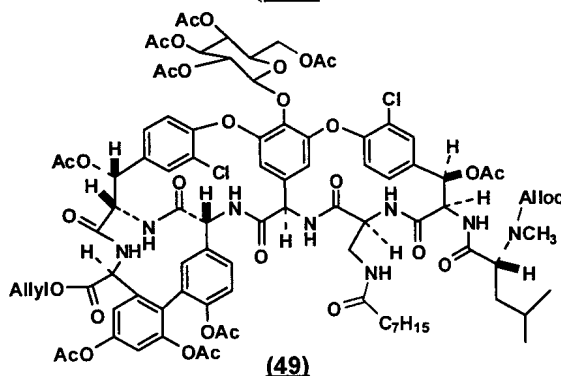
化合物(48)之合成



在化合物(47)(3 g, 1.66 mmol)溶解於去離子H₂O(25 mL)及CH₃CN(25 mL)的溶液於0°C加入苯基碘-雙-三氟乙酸(1.78 g, 2.5 eq.)。此反應自然回至室溫天然並攪拌過夜。揮發性溶劑在真空下去除。此殘餘物再溶解於CH₂Cl₂(50 mL)中。有機相以滴水沖洗(3×30 mL)，在無水Na₂SO₄上乾燥並濃縮為粗化合物(48)。藉由矽膠泥體驟管柱色層分析(矽膠泥體：300-400 mesh；洗提液：CH₂Cl₂/MeOH=100/0→40/60)進行再純化可得為淡白色固體的to 2.6 g 化合物(48)。

實施例48

化合物(49)之合成

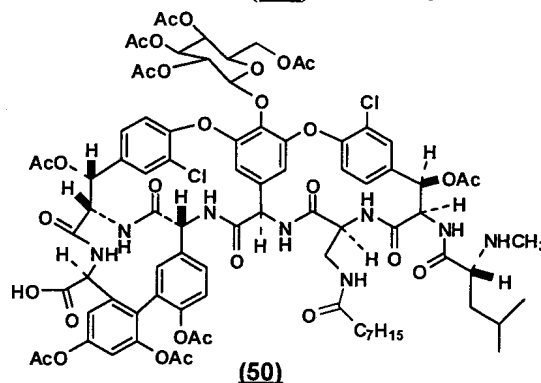


在化合物(48)(900 mg, 0.51 mmol)於DMF(10 mL)之攪拌溶液中連續加入辛酸(73 mg, 1 eq.)、HATU(385mg, 1 eq.)、及DIPEA(1 mL)。在攪拌50分鐘後，反應混合物倒入CH₂Cl₂(50 mL)。新生成的溶液以滴水(3×30 mL)沖洗，在無水MgSO₄上乾燥並在減壓下濃縮為粗化合物(49)。純化作用藉由預備的HPLC

進行。分離管柱：ALL TIMA C18，22mm I.D. ×250mm，5 μm；
 移動相：CH₃CN/H₂O=88/12；泵流速：10 mL/分鐘。此粗產物藉
 由矽膠泥體驟管柱色層分析(矽膠泥體：300-400 mesh；洗提
 液：己烷/EtOAc =50/50/至0/100)純化。

實施例50

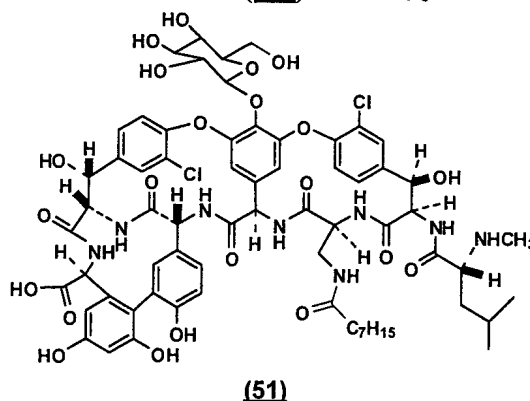
化合物(50)之合成



使用相似於製備化合物(46)的步驟，並以化合物(49)取代化合物(45)製備化合物(50)。

實施例51

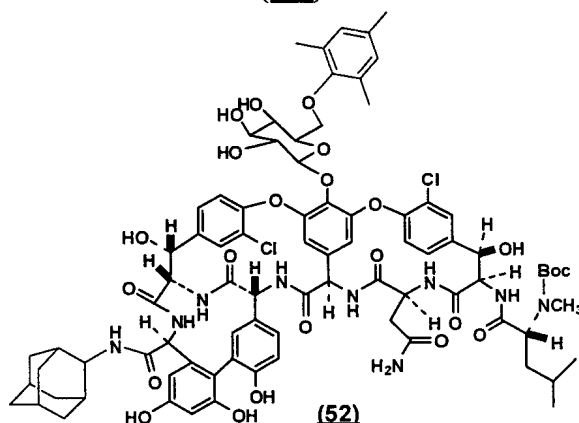
化合物(51)之合成



在圓底燒瓶中，在5mL 甲醇/水混合物(3：1)的0.10 mmol化合物(50)中加入1.1 mmol碳酸鉀。混合物在室溫攪拌20小時產生化合物(51)。

實施例52

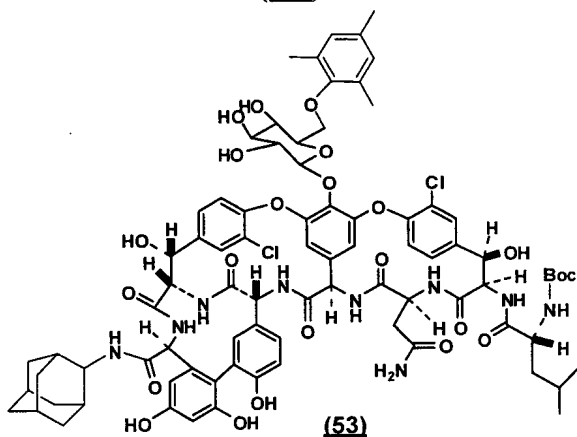
化合物(52)之合成



化合物(11)(1 g, 0.649 mmol)與甲苯共沸三次並接著溶解於脫水吡啶。於1 ml脫水吡啶中的三甲基苯磺醯氯(426 mg, 1.95 mmol)在0°C逐滴加至溶液中，及混合物保持攪拌2小時。反應混合物倒入水中並過濾。此固體使用驟正相管柱(MeOH/DCM=1/10~1/5)純化以得白色固體的化合物(52)(500 mg, 產率=50%)。LC-MS (ESI)：1620(M⁺+1-Boc)。

實施例53

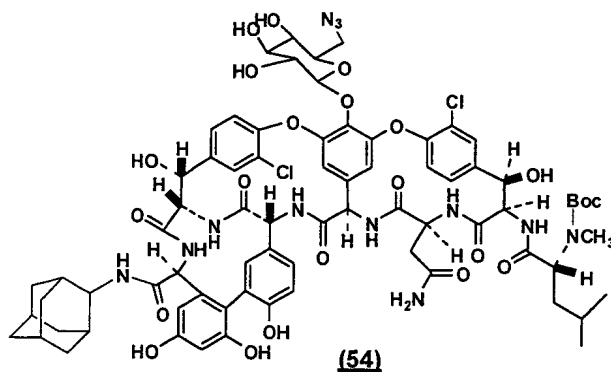
化合物(53)之合成



使用相似於製備化合物(52)的步驟，並以化合物(12)取代化合物(11)製備化合物(53)。

實施例54

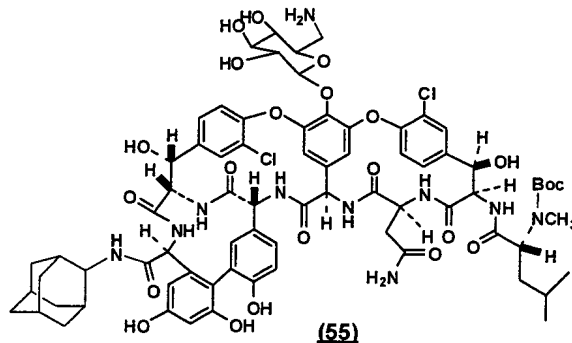
化合物(54)之合成



化合物(52)(1g, 0.581 mmol)及疊氮化鈉(377mg, 5.81 mmol, 10eq.)在無水DMF中之溶液加熱至70°C過夜。反應混合物冷卻並加至水。過濾固體，以水沖洗並以使用驟正相管柱(MeOH/DCM = 1/12~1/9)純化以得淡黃色固體的化合物(54)(500 mg, 產率=50%)。LC-MS (ESI): 1463(M⁺+1-Boc)。

實施例 55

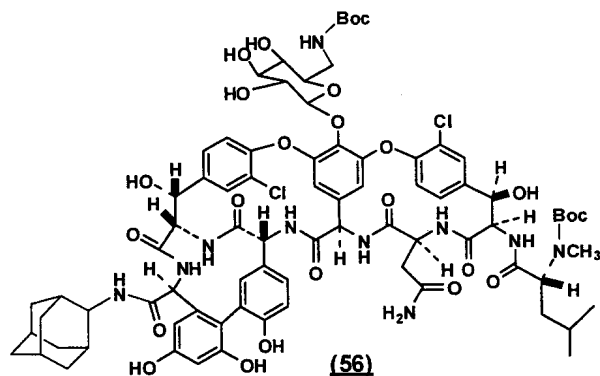
化合物(55)之合成



在化合物(54)(1 g, 0.639 mmol)於含有數滴水之5 ml THF的溶液中加入n-Bu₃P(905 mg, 4.47 mmol)。加熱混合物並迴流過夜，接著冷卻室溫並加至水。過濾固體，以水沖洗並以使用驟正相管柱(MeCN/ H₂O=1/9~1/3)純化以得淡黃色固體的化合物(55)(100 mg, 產率=10%)。LC-MS (ESI): 1537(M⁺+1)。

實施例 56

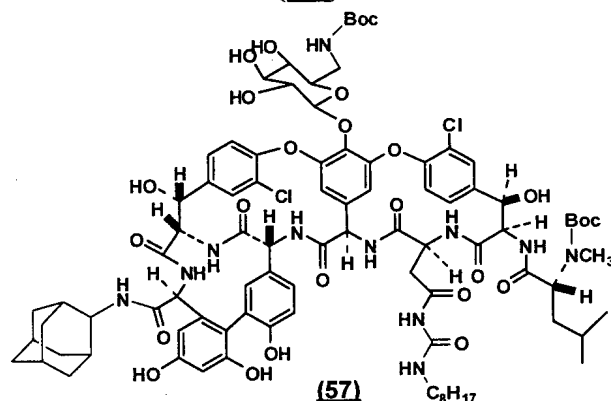
化合物(56)之合成



在化合物(55)(380 mg)於含有10滴水之2 ml THF的溶液中加入二-第三丁基二碳酸酯(1.05 eq)及TEA(2.0 eq)。混合物在室溫攪拌5小時。以HPLC-MS檢查反應完成。蒸發溶劑以當藉由預備-HPLC純化時可得化合物(56)。

實施例57

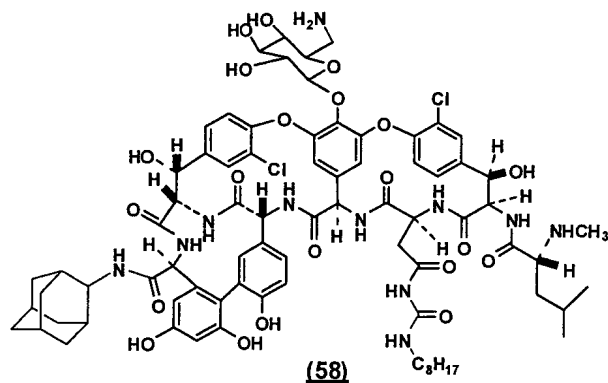
化合物(57)之合成



使用化合物(56)(100 mg)與甲苯共沸三次。其溶解於1 ml乾DMF。在氮氛圍下於冰浴中加入於1 ml乾DMF中的DBU(3.0當量)並接著加入在1 ml DMF的異氰酸鹽 $C_8H_{17}NCO$ (2.0 當量)。混合物在室溫攪拌過夜。以HPLC-MS檢查反應完成。反應以水驟冷並接著過濾。濾餅以水沖洗三次。粗化合物藉由預備之HPLC純化以得化合物(57)。

實施例58

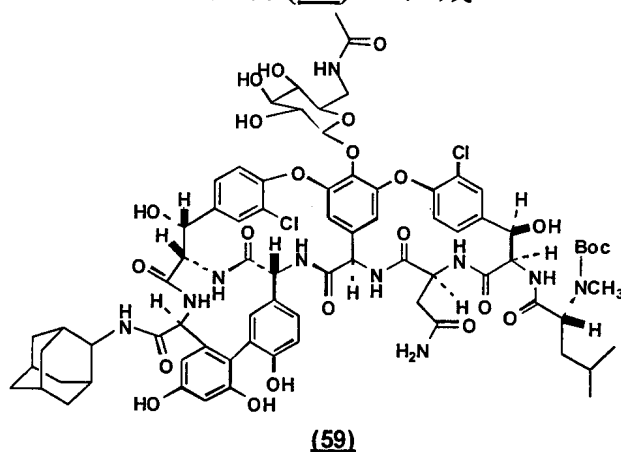
化合物(58)之合成



於 2 ml TEA/DCM(1/1)的化合物(57)在冰浴中攪拌1小時。以 HPLC-MS檢查反應的完成。在減壓下於0⁰C除去溶劑。殘餘物以乙醚沖洗並過濾以得為TFA鹽的化合物(58)。

實施例 59

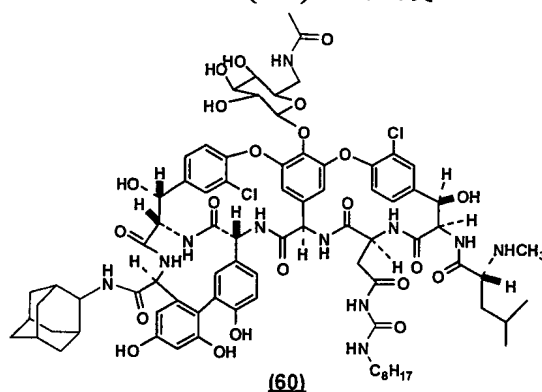
化合物(59)之合成



使用相似於製備化合物(45)的步驟，並以化合物(55)取代化合物(44)製備化合物(59)。

實施例 60

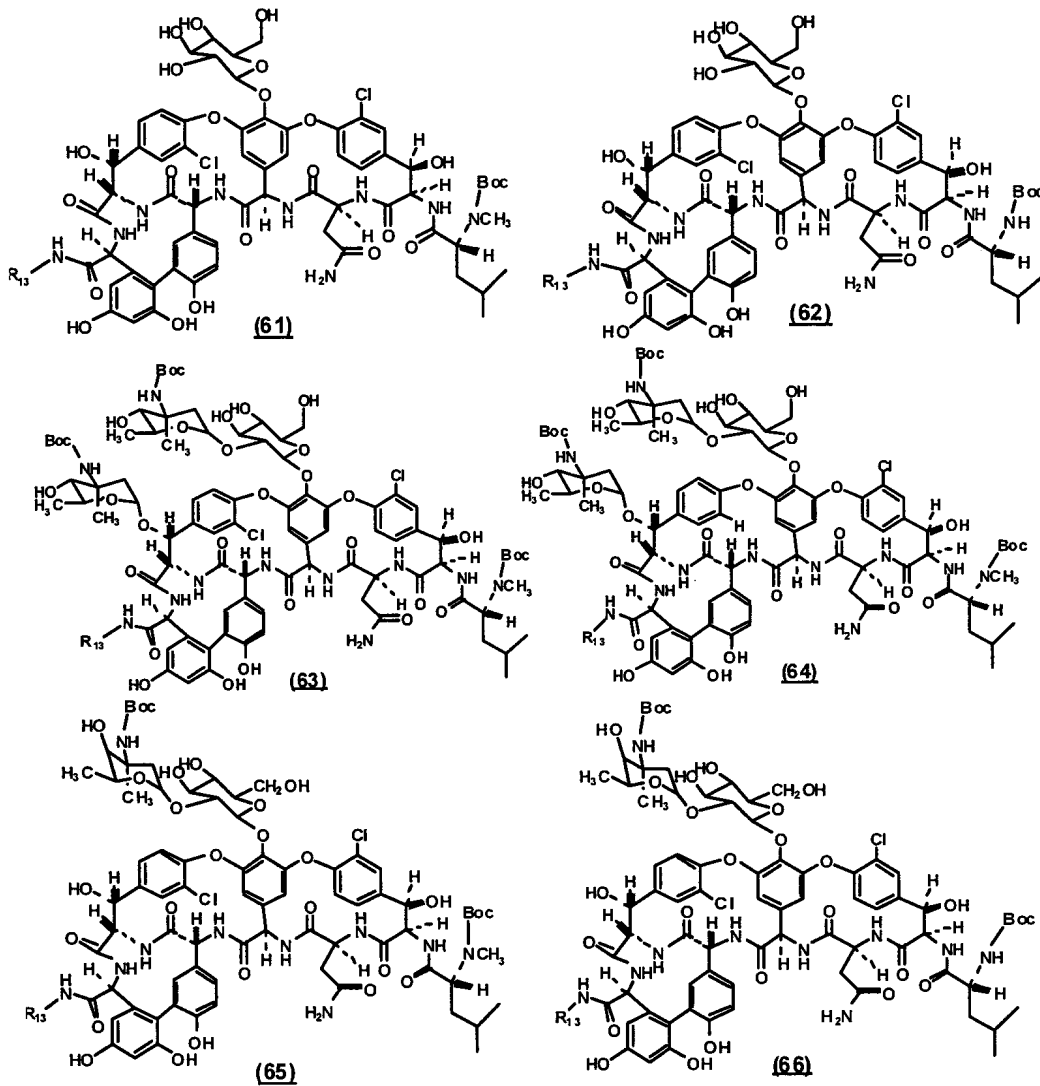
化合物(60)之合成



使用相似於製備化合物(29)的步驟，並以化合物(59)取代化合物(23)製備化合物(60)。

實施例61

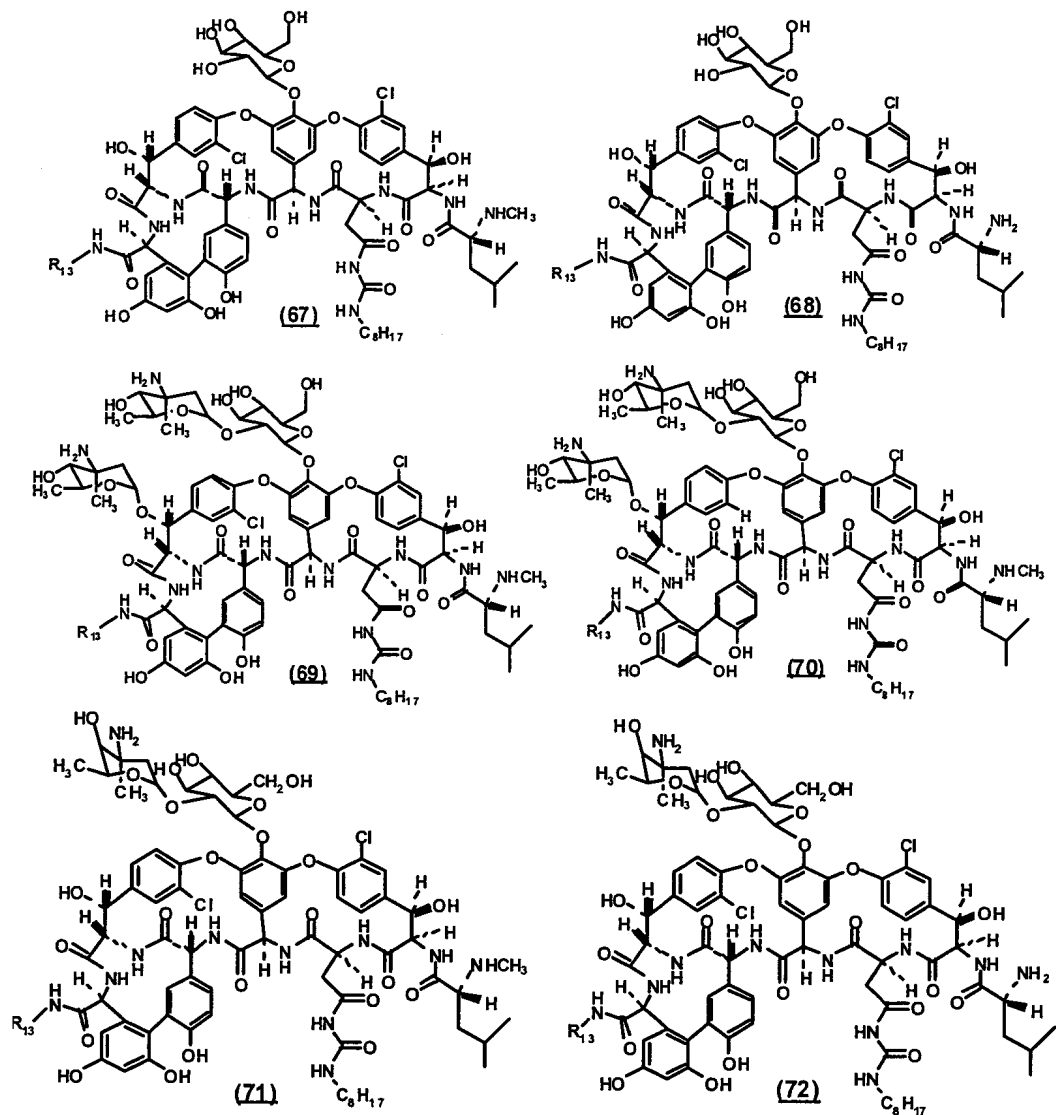
不同羰醯胺糖肽衍生物(61-66)之合成



使用相似於製備化合物(11-16)的步驟，並以R₁₃-NH₂ 氯化氫取代2-金剛烷胺氯化氫並將其與化合物(5-10)，以製備化合物(61-66)反應，其中R₁₃如前文義者。

實施例61

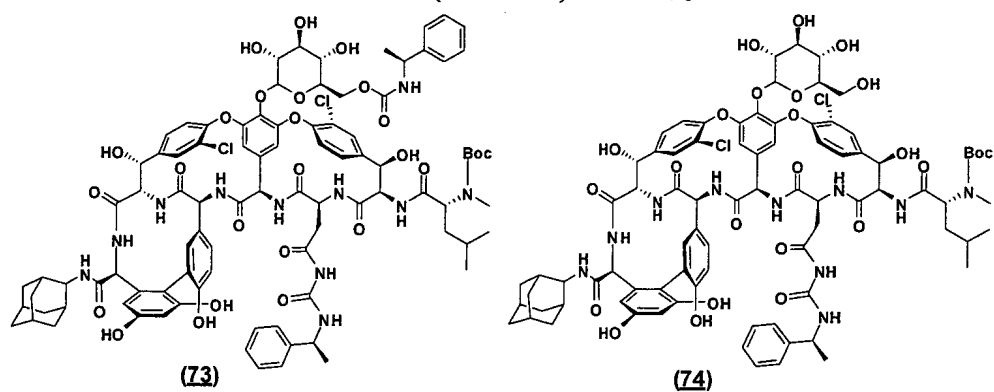
多種羰醯胺糖肽衍生物(67-72)之合成



依實施例23的合成方法並接著依實施例30步驟移去保護基，由化合物(61-66)製備化合物(67-72)反應，其中 R_{13} 如前文義者。

實施例62

化合物(73&74)之合成

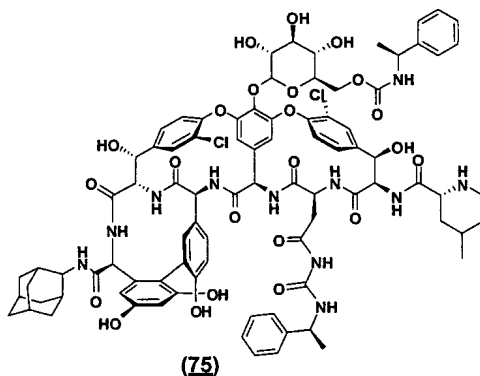


使用相似於製備化合物(23)的步驟，並以(1-異氰酸基乙基)苯取

代 $C_8H_{17}NCO$ 亦製備化合物(73)及化合物(74)。

實施例63

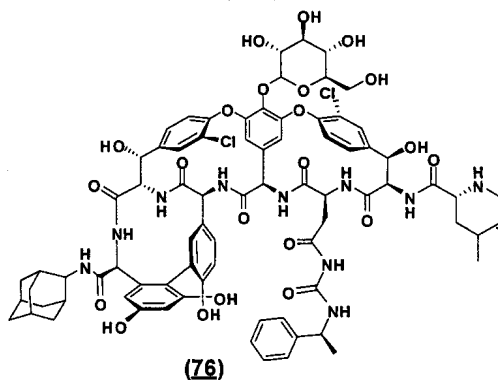
化合物(75)之合成



使用相似於製備化合物(29)的步驟，並以化合物(73)取代化合物(23)製備為TFA鹽之化合物(75)。

實施例64

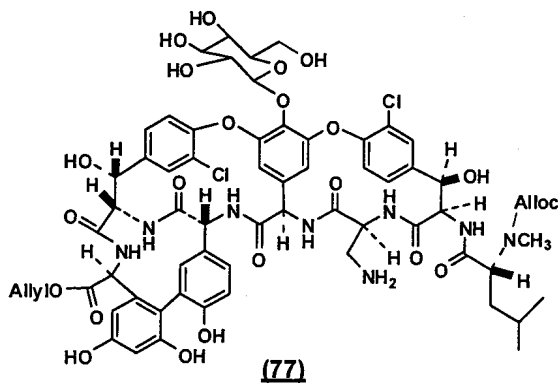
化合物(76)之合成



使用相似於製備化合物(29)的步驟，並以化合物(74)取代化合物(23)製備為TFA鹽之化合物(76)。

實施例65

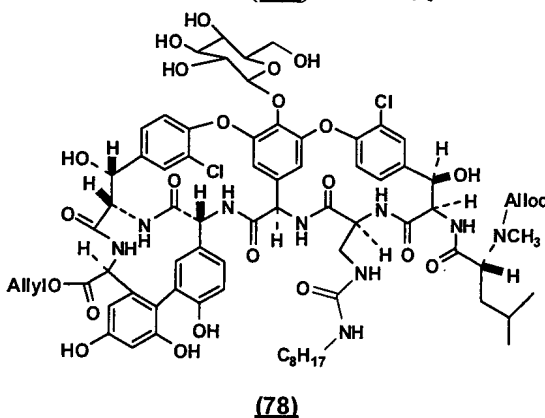
化合物(77)之合成



在一圓底燒瓶中，於10 mL 丙烯醇之0.10 mmol 化合物(48)中加入1.1 mmol 碳酸鉀。混合物在室溫攪拌20小時以產生化合物(77)。

實施例66

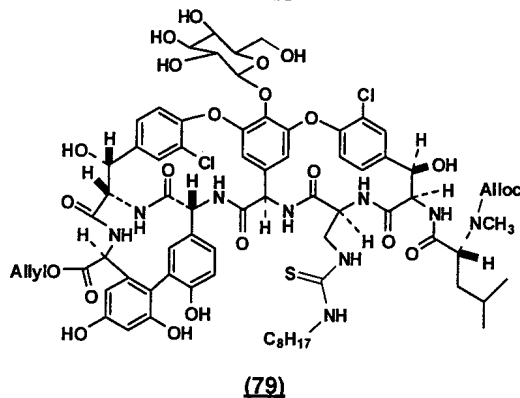
化合物(78)之合成



使用相似於製備化合物(23)的步驟，並以化合物(77)取代化合物(11)製備化合物(78)。

實施例67

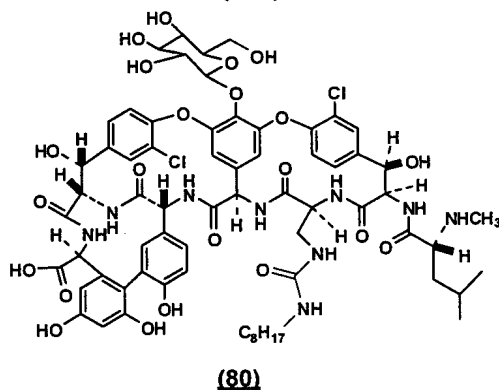
化合物(79)之合成



使用相似於製備化合物(23)的步驟，並以化合物(77)及 $C_8H_{17}NCO$ 與 $C_8H_{17}NCS$ 取代化合物(11)製備化合物(79)。

實施例68

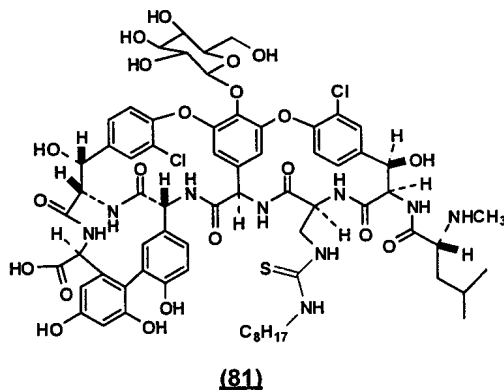
化合物(80)之合成



使用相似於製備化合物(46)的步驟，並以化合物(78)取代化合物(45)製備化合物(80)。

實施例69

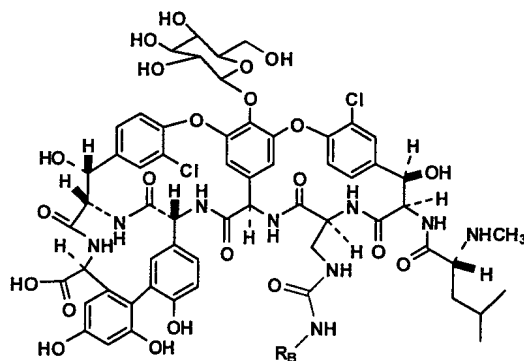
化合物(81)之合成



使用相似於製備化合物(46)的步驟，並以化合物(79)取代化合物(45)製備化合物(81)。

實施例70

化合物(82)之合成

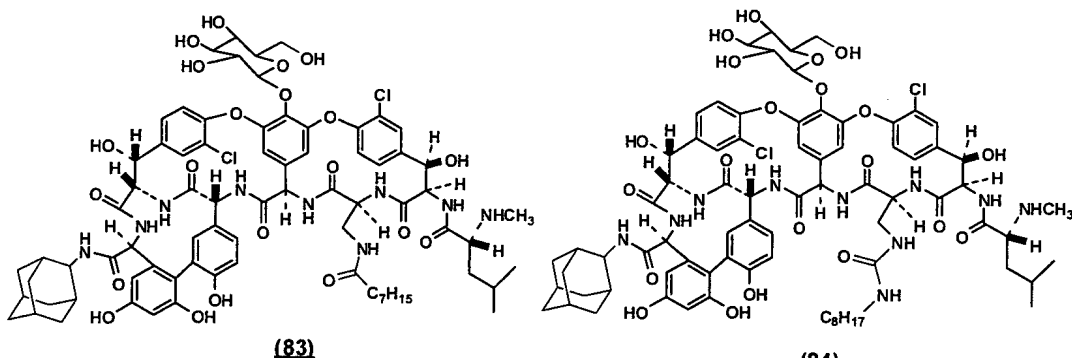


(82)

使用相似於製備化合物(23)的步驟，並以化合物(77)及 $C_8H_{17}NCO$ 與 $R_B NCO$ 取代化合物(11)，並以中實施例 46 的方法分離生成之產物而製備化合物(82)。

實施例 71

化合物(83&84)之合成



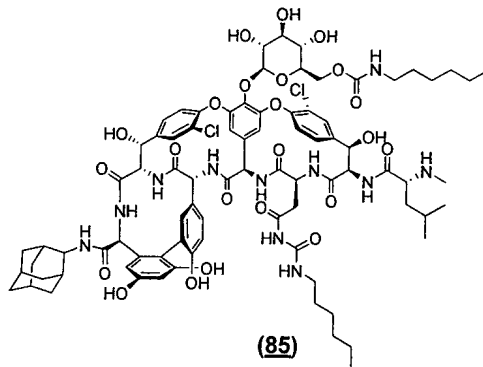
(83)

(84)

使用相似於實施例 11 之製備化合物(11)的步驟，並以化合物(51 或 80)取代化合物(11)製備化合物(83)及化合物(84)。

實施例 72

化合物(85)之合成



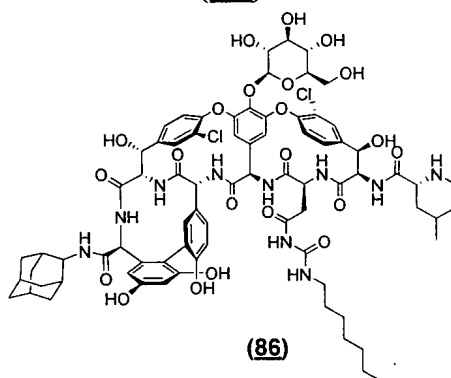
(85)

使用相似於製備化合物(23)的步驟(實施例 23)，並以試劑

$C_6H_{13}NCO$ 取代試劑 $C_8H_{17}NCO$ 製備氮保護 Boc-**85**。接著藉由依相似於製備化合物 (**29**) 的步驟 (實施例 29) 以 TFA 處理以使 Boc-**85** 去保護，以製備為 TFA 鹽之化合物 (**85**)。

實施例 73

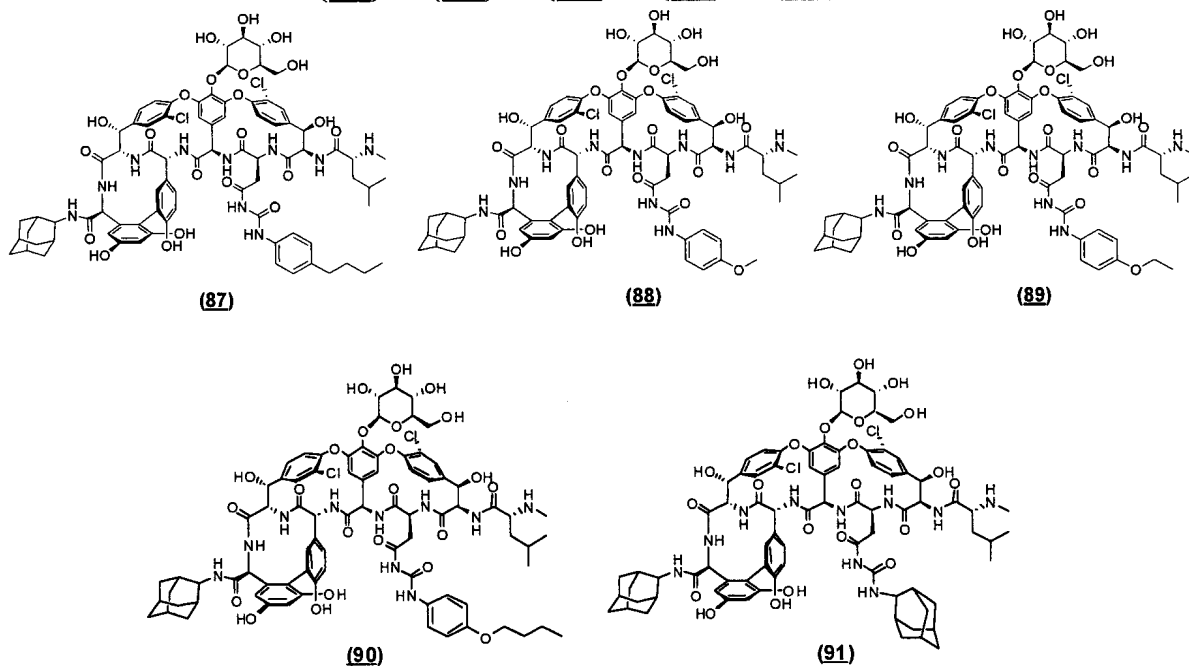
化合物 (**86**) 之合成



使用相似於製備化合物 (**85**) 的步驟 (實施例 72)，並以試劑 $C_7H_{15}NCO$ 取代試劑 $C_6H_{13}NCO$ 製備為 TFA 鹽的化合物 (**86**)。

實施例 74

化合物 (**87**)、(**88**)、(**89**)、(**90**) 及 (**91**) 之合成

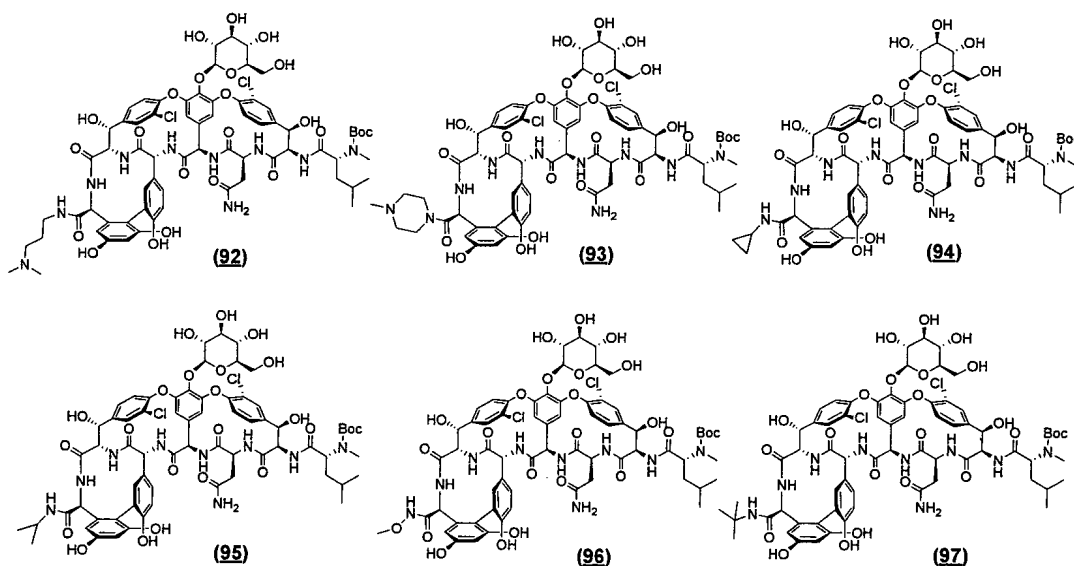


使用相似於製備化合物 (**85**) 的步驟 (實施例 72)，並以試劑 1-丁基-4-異氰酸苯、1-甲氧基-4-異氰酸苯、1-乙氧基-4-異氰酸苯、

1-丁氧基-4-異氰酸苯及2-金剛烷異氰酸鹽取代試劑 $C_6H_{13}NCO$ 以分別製備為TFA鹽的化合物(87)、(88)、(89)、(90)及(91)。LC-MS($M^+ + 1$): 化合物(87): 1613.5; 化合物(88): 1587.5; 化合物(89): 1601.5; 化合物(90): 1629.5; 化合物(81): 1615.6。

實施例75

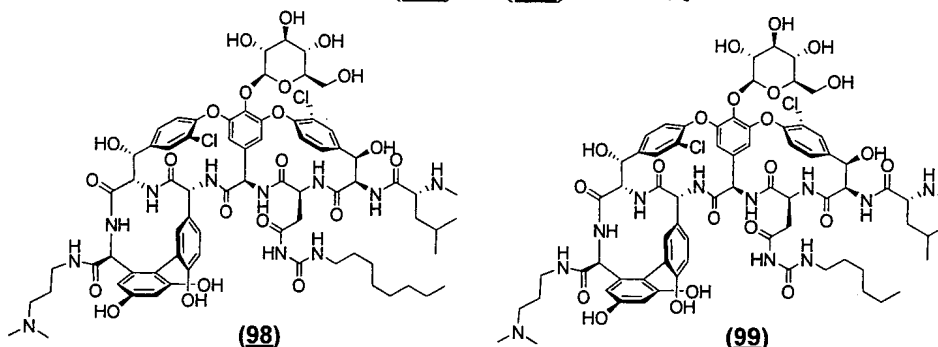
化合物(92)、(93)、(94)、(95)、(96)及(97)之合成



使用相似於製備化合物(11)的步驟(實施例11)，並以試劑 N^1, N^1 -二甲基丙烷-1,3-二胺、1-甲基哌嗪、環丙烷胺、丙烷-2-胺、*O*-甲基羥基胺及2-甲基丙烷-2-胺取代試劑2-金剛烷胺分別製備化合物(92)、(93)、(94)、(95)、(96)及(97)。

實施例76

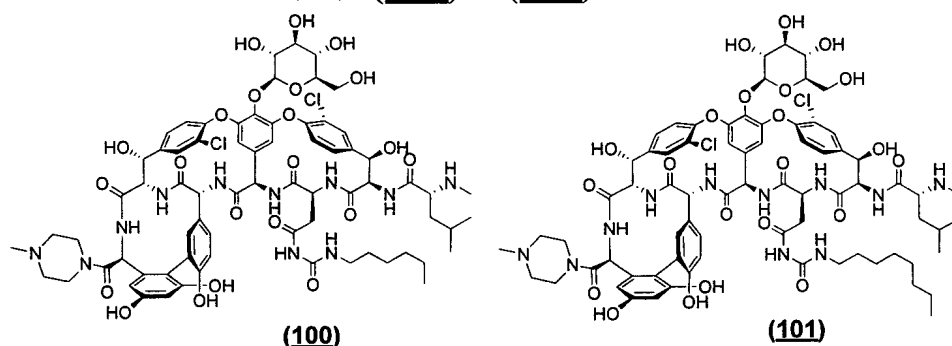
化合物(98)及(99)之合成



使用相似於製備化合物(23)的步驟(實施例23)，以化合物(92)替代化合物(11)，並以不同異氰酸鹽取代異氰酸鹽 $C_8H_{17}NCO$ ，製備氮保護醯基尿素。接著以相似於製備化合物(29)的步驟(實施例29)藉由TFA處理而去保護醯基醯胺，製備如TFA鹽的化合物(98)及(99)。LC-MS($M^+ + 1$)：化合物(98)：1544.6；化合物(99)：1516.5。

實施例77

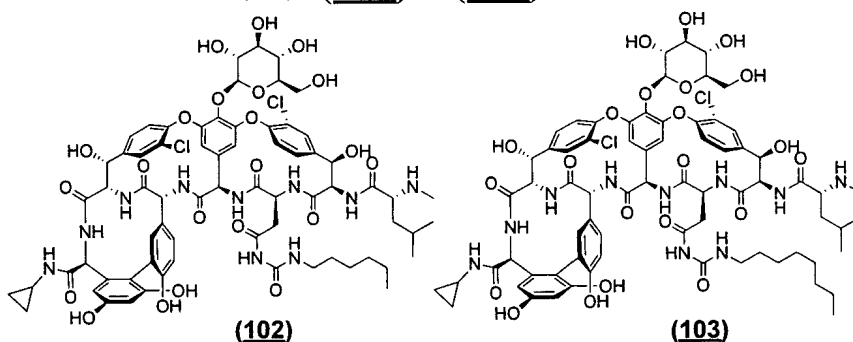
化合物(100)及(101)之合成



使用相似於製備化合物(23)的步驟(實施例23)，以化合物(93)替代化合物(11)，並以不同異氰酸鹽取代異氰酸鹽 $C_8H_{17}NCO$ ，製備氮保護醯基尿素。接著以相似於製備化合物(29)的步驟(實施例29)藉由TFA處理而去保護醯基醯胺，製備如TFA鹽的化合物(100)及(101)。LC-MS($M^+ + 1$)：化合物(100)：1514.5；化合物(101)：1542.5。

實施例78

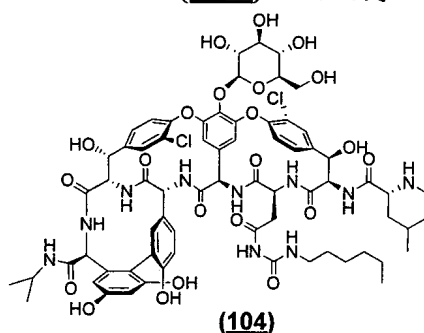
化合物(102)及(103)之合成



使用相似於製備化合物(23)的步驟(實施例23)，以化合物(94)替代化合物(11)，並以不同異氰酸鹽取代異氰酸鹽 $C_8H_{17}NCO$ ，製備氮保護醯基尿素。接著以相似於製備化合物(29)的步驟(實施例29)藉由TFA處理而去保護醯基醯胺，製備如TFA鹽的化合物(102)及(103)。LC-MS ($M^+ + 1$): 化合物(102): 1471.5; 化合物(103): 1499.5。

實施例79

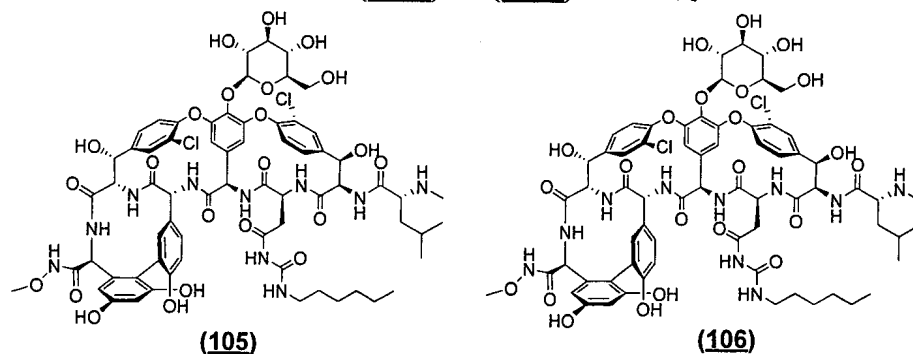
化合物(104)之合成



使用相似於製備化合物(23)的步驟(實施例23)，以化合物(95)替代化合物(11)，並以 $C_6H_{13}NCO$ 取代異氰酸鹽 $C_8H_{17}NCO$ ，製備氮保護醯基尿素。接著以相似於製備化合物(29)的步驟(實施例29)藉由TFA處理而去保護醯基醯胺，製備如TFA鹽的化合物(104)。LC-MS ($M^+ + 1$): 1473.5。

實施例80

化合物(105)及(106)之合成

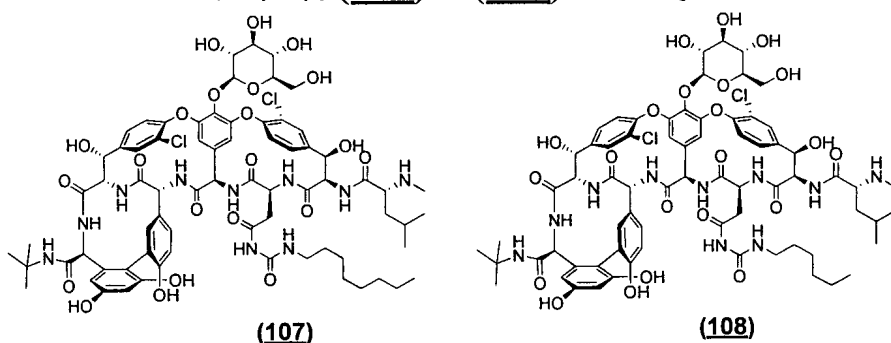


使用相似於製備化合物(23)的步驟(實施例23)，以化合物(96)替

代化合物(11)，並以不同異氰酸鹽取代異氰酸鹽 $C_8H_{17}NCO$ ，製備氮保護醯基尿素。接著以相似於製備化合物(29)的步驟(實施例29)藉由TFA處理而去保護醯基醯胺，製備如TFA鹽的化合物(105)及(106)。LC-MS($M^+ + 1$)：化合物(105)：1461.5；化合物(106)：1489.5。

實施例81

化合物(107)及(108)之合成



使用相似於製備化合物(23)的步驟(實施例23)，以化合物(97)替代化合物(11)，並以不同異氰酸鹽取代異氰酸鹽 $C_8H_{17}NCO$ ，製備氮保護醯基尿素。接著以相似於製備化合物(29)的步驟(實施例29)藉由TFA處理而去保護醯基醯胺，製備如TFA鹽的化合物(107)及(108)。LC-MS($M^+ + 1$)：化合物(107)：1515.5；化合物(108)：478.5。

實施例82

第三-丁基 2-(4-異氰酸基苯氧基)乙基(甲基)胺基甲酸酯合成

在2-(甲基胺基)乙醇(5.0 g, 66.5 mmol)於15ml乙酸乙酯的混合物中於冰浴下逐滴加入of $(Boc)_2O$ (14.5 g, 66.5 mmol)於5 ml 乙酸乙酯中的溶液。生成之混合物在室溫攪拌2小時，及溶劑於減壓下藉由蒸發去除。此殘餘物溶解在乙酸乙酯中，以水沖洗，在 Na_2SO_4 上乾燥並過濾。在除去溶劑後，使用未進一步純化後直

接使用粗第三-丁基 2-羥基乙基(甲基)胺基甲酸酯於下次反應(10.5 g, 90%)。二異丙基偶氮二羧酸酯(5.22 g, 25.9 mmol)於5 THF之溶液在於氮氬圍下冷卻之冰浴中逐滴加至4-硝醯酚(3.0 g, 21.56 mmol)、第三-丁基 2-羥基乙基(甲基)胺基甲酸酯(4.53 g, 25.9 mmol)及三苯基膦(6.78 g, 25.9 mmol)在60 ml THF溶液中。生成之混合物在室溫攪拌過夜。溶劑在減壓以蒸發去除。此殘餘物與乙醚混合及過濾。濃縮濾出物並以驟矽膠泥體管柱(石油醚/乙酸乙酯=10/1~8/1)純化以得中間介質第三-丁基甲基(2-(4-硝基苯氧基)乙基)胺基甲酸酯(2.48 g, 39%)。此中間介質第三-丁基甲基(2-(4-硝基苯氧基)乙基)胺基甲酸酯(2.48 g, 8.4 mmol)於甲醇中的溶液在氮氬圍下加入Pd/C。混合物加熱至50°C 1小時，且接著冷卻至室溫並過濾。濃縮濾出物以得粗第三-丁基 2-(4-胺基苯氧基)乙基(甲基)胺基甲酸酯(2.10 g, 95%)，其未經進一步純化使用於下一反應中。在三光氣(206 mg, 0.695 mmol)於DCM的溶液中於冰浴下加入第三-丁基 2-(4-胺基苯氧基)乙基(甲基)胺基甲酸酯(500 mg, 1.88 mmol)，接著逐滴加入TEA(380 mg, 3.76 mmol)。此後，此混合物在室溫攪拌2小時。在未加熱下於減壓下除去溶劑。此殘餘物與乙醚混合並過濾。濃縮濾出物以得第三-丁基 2-(4-異氰酸基苯氧基)乙基(甲基)胺基甲酸酯(500 mg)。

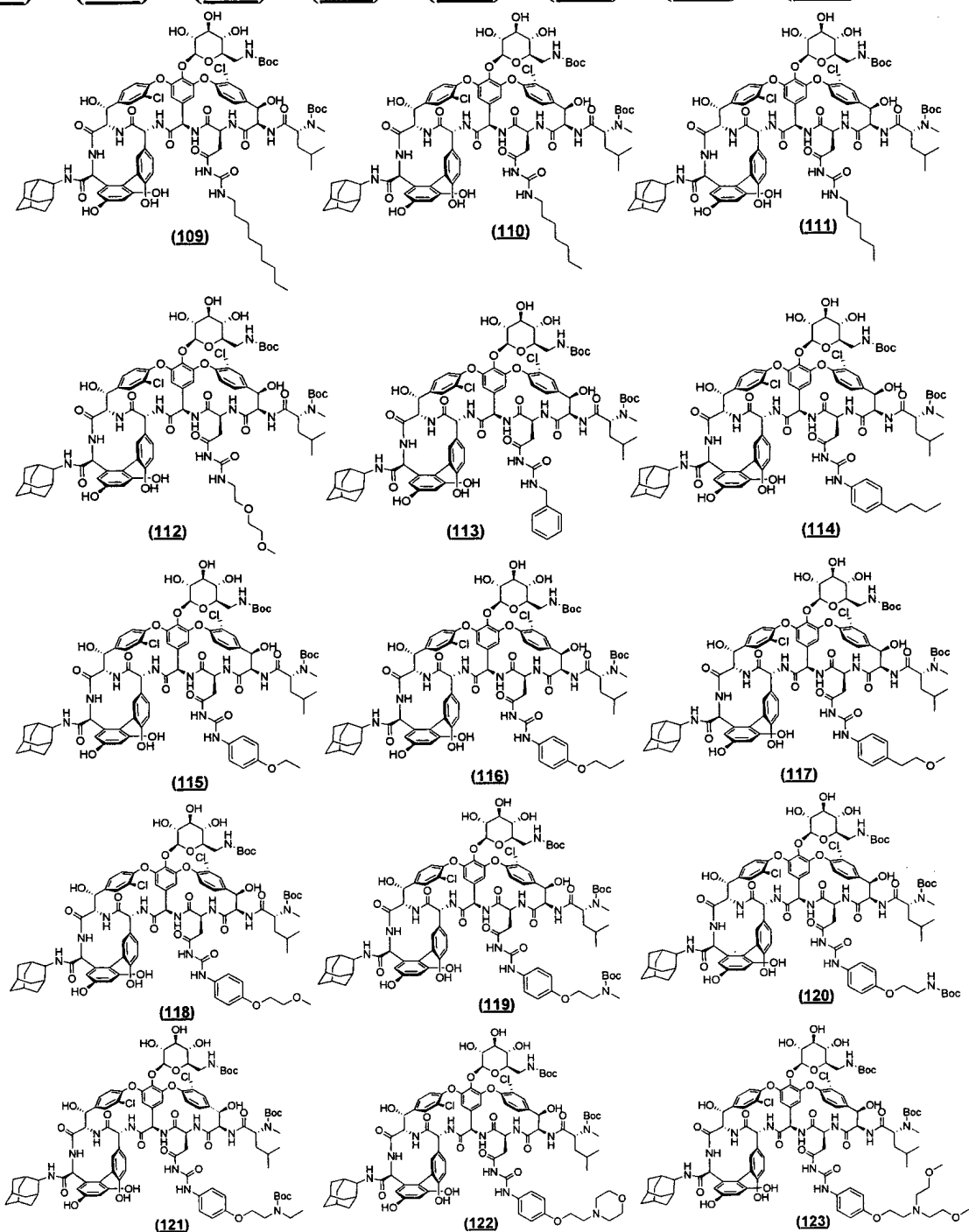
實施例83

第三-丁基 2-(4-異氰酸基苯氧基)乙基(乙基)胺基甲酸酯合成
使用相似於製備第三-丁基 2-(4-異氰酸基苯氧基)乙基(甲基)胺基甲酸酯之步驟(實施例 82)，以2-(乙基胺基)乙醇取代2-(甲基

胺基)乙醇，製備異氰酸鹽，第三-丁基 2-(4-異氰酸基苯氧基)乙基(乙基)胺基甲酸酯。

實施例 84

化合物(109)、(110)、(111)、(112)、(113)、(114)、(115)、(116)、(117)、(118)、(119)、(120)、(121)、(122)及(123)之合成



使用相似於實施例 57之製備化合物(57)之步驟，以適當的異氰酸鹽取代異氰酸鹽 $C_8H_{17}NCO$ ，製備化合物(109)、(110)、

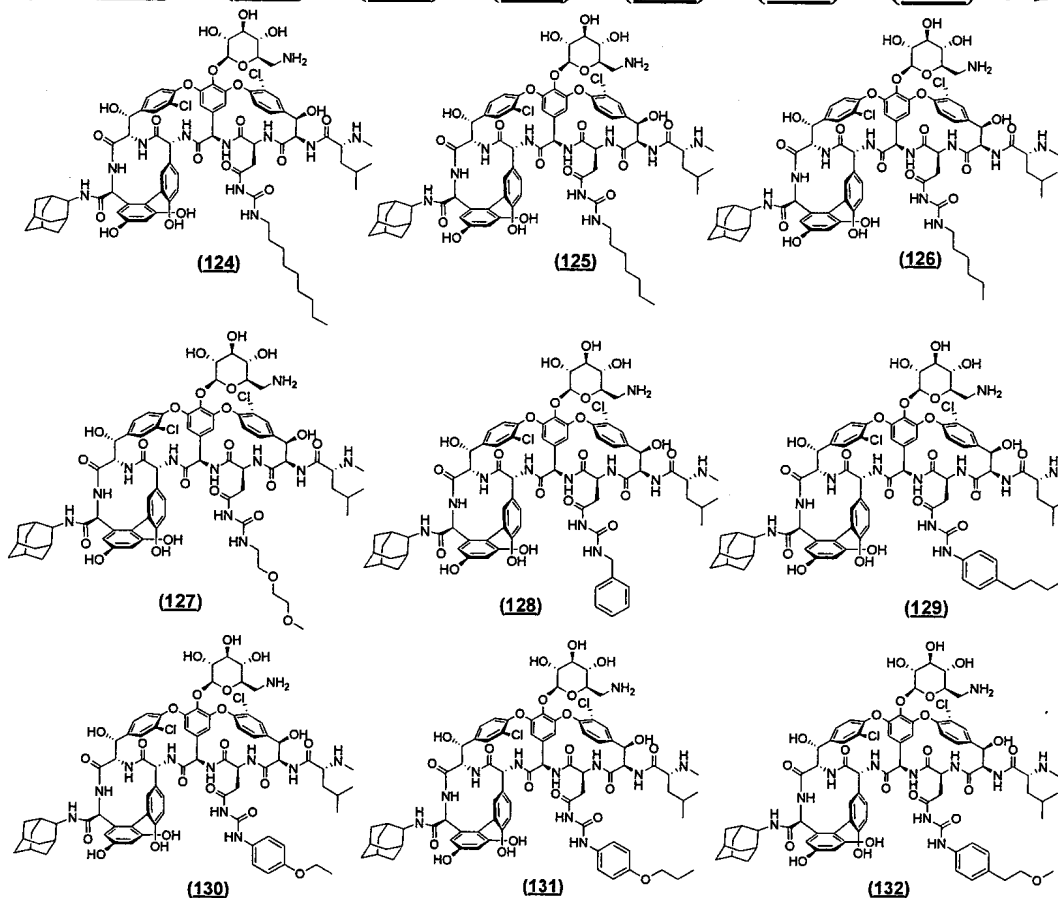
(111)、(112)、(113)、(114)、(115)、(116)、(117)、(118)、
(119)、(120)、(121)、(122)及(123)。

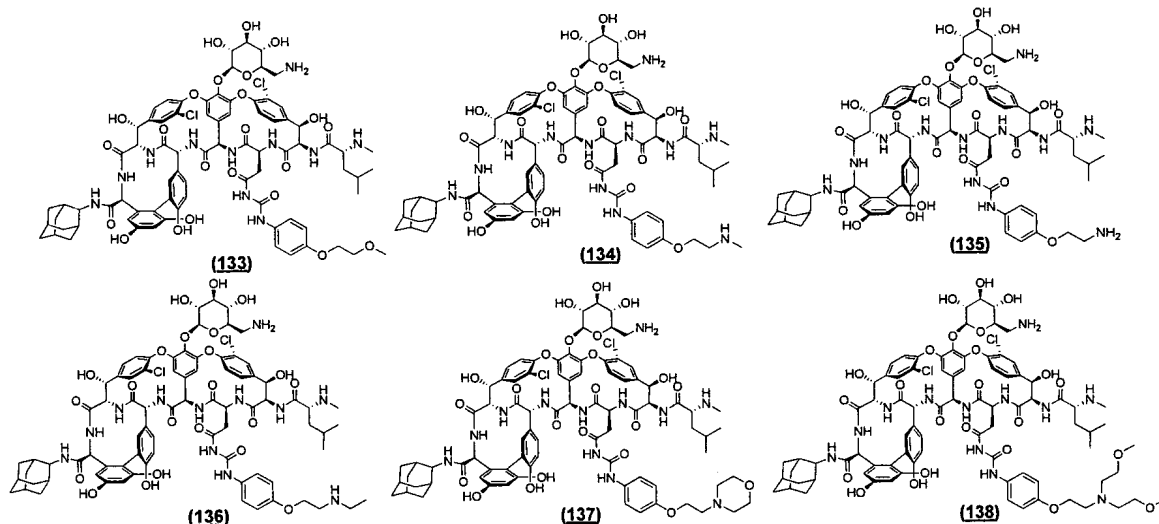
實施例 85

三-丁基 2-(4-異氰酸基苯氧基)乙基(丙基)胺基甲酸酯之合成
使用相似於製備第三-丁基2-(4-異氰酸基苯氧基)乙基(甲基)胺基甲酸酯之步驟(實施例 82)，以2-(丙基胺基)乙醇取代2-(甲基胺基)乙醇，製備異氰酸鹽，第三-丁基 2-(4-異氰酸基苯氧基)乙基(乙基)胺基甲酸酯。

實施例 86

化合物(124)、(125)、(126)、(127)、(128)、(129)、(130)、
(131)、(132)、(133)、(134)、(135)、(136)、(137)及(138)之合成

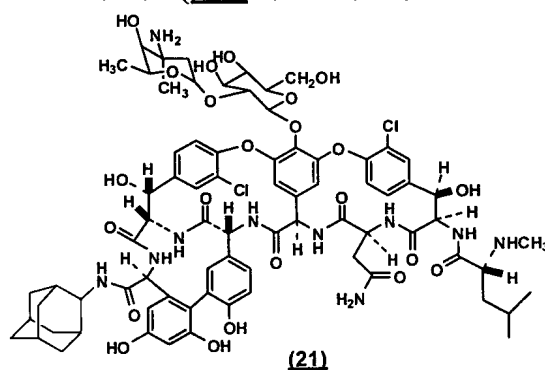




使用相似於實施例58之製備化合物(58)之步驟，以化合物(109)、(110)、(111)、(112)、(113)、(114)、(115)、(116)、(117)、(118)、(119)、(120)、(121)、(122)及(123)取代化合物(57)，製備為TFA鹽之醯基尿素衍生物化合物(124)、(125)、(126)、(127)、(128)、(129)、(130)、(131)、(132)、(133)、(134)、(135)、(136)、(137)及(138)。

實施例87

化合物(21)的可替代合成

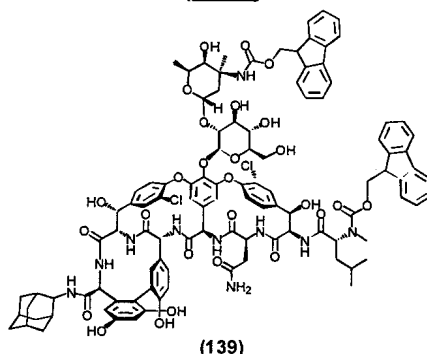


在萬古黴素氯化氫(100.0 g)於DMSO(800 mL)的溶液中在室溫於攪拌下加入2-金剛烷胺氯化氫(20.0 g)、DIPEA(35.0 g)及HATU(28.1 g)。反應混合物攪拌過夜。分析HPLC顯示反應完全。在真空下除去DMSO。殘餘物以逆向矽膠泥體管柱色層分析(C18矽膠泥體，CH₃CN-H₂O：5%-30%)進行純化作用。濃縮收

集的分量可得為白色粉末的化合物(21)(45 g)。

實施例88

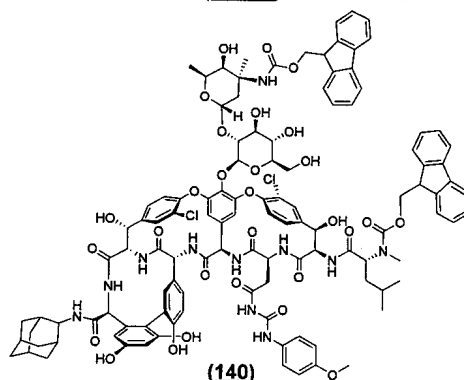
化合物(139)之合成



在化合物(21)(35.0 g)於1,4-二噁烷(50 mL)及水(50 mL)的溶液中在室溫於攪拌下加入Fmoc-OSu(9-芴基甲基羥基羰基-O-琥珀醯亞胺)(11.0 g)。在反應混合物於室溫攪拌2小時後，在減壓下除去溶劑。在真空下過濾以收集生成之固體並藉由矽膠泥體管柱色層分析(矽膠泥體，MeOH-CH₂Cl₂：10%-20%)純化以得為白色固體的化合物(139)(20 g)。

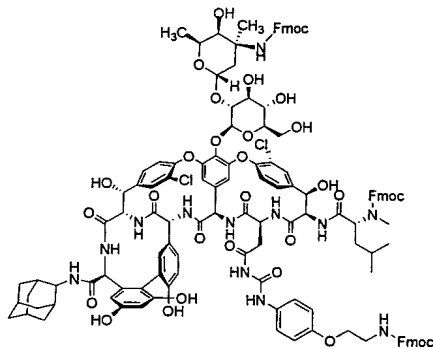
實施例89

化合物(140)之合成



使用相似於實施例57之製備化合物(57)之步驟，以化合物(139)取代化合物(56)，及以1-異氰酸基-4-甲氧基苯取代異氰酸鹽C₈H₁₇NCO，以製備化合物(140)。

實施例90

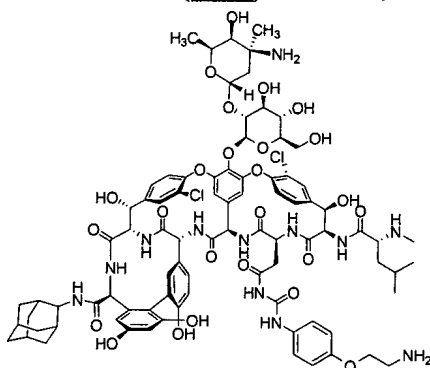


(144)

使用相似於實施例89之製備化合物(140)之步驟，以1-異氰酸基-4-(2-(9-芴基甲基羥基羰基胺基)乙氧基)苯取1-異氰酸基-4-甲氧基苯，以製得化合物(144)。

實施例93

化合物(145)之合成

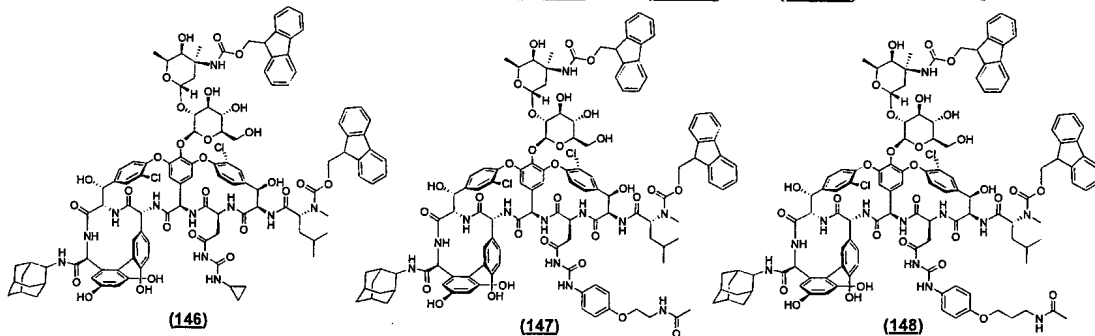


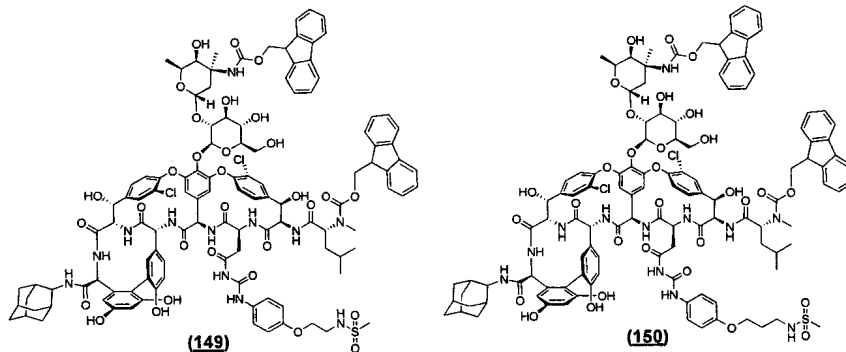
(145)

使用相似於實施例90之製備化合物(140)之步驟，以化合物(144)取代化合物(140)以製備化合物(145)。

實施例94

化合物(146)、(147)、(148)、(148)及(150)之合成

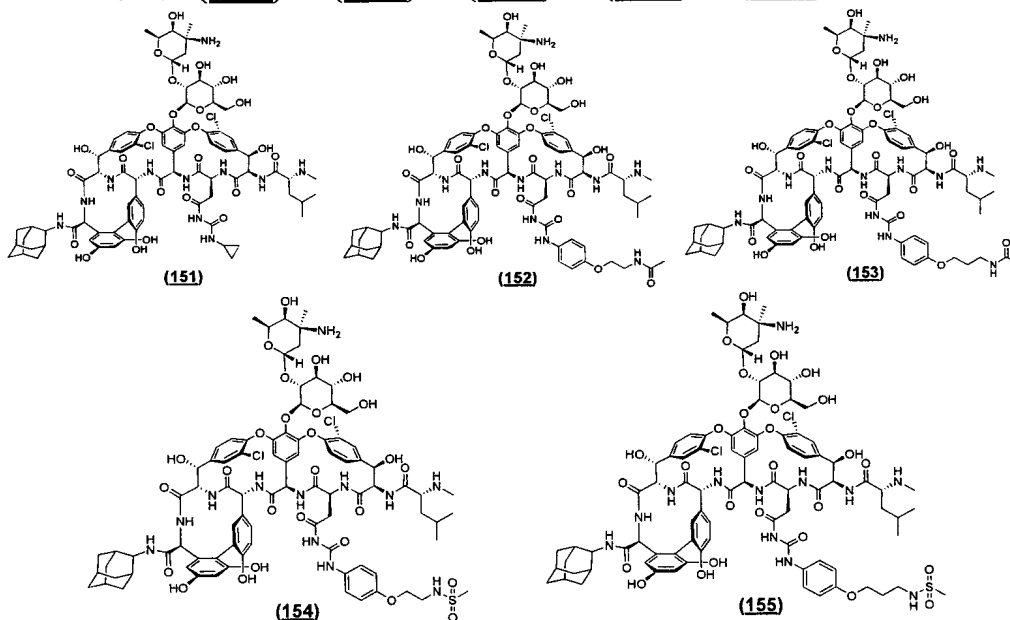




使用相似於實施例89之製備化合物(140)之步驟，以適當的異氰酸鹽取代1-異氰酸基-4-甲氧基苯，以分別製備化合物(146)、(147)、(148)、(148)及(150)。

實施例95

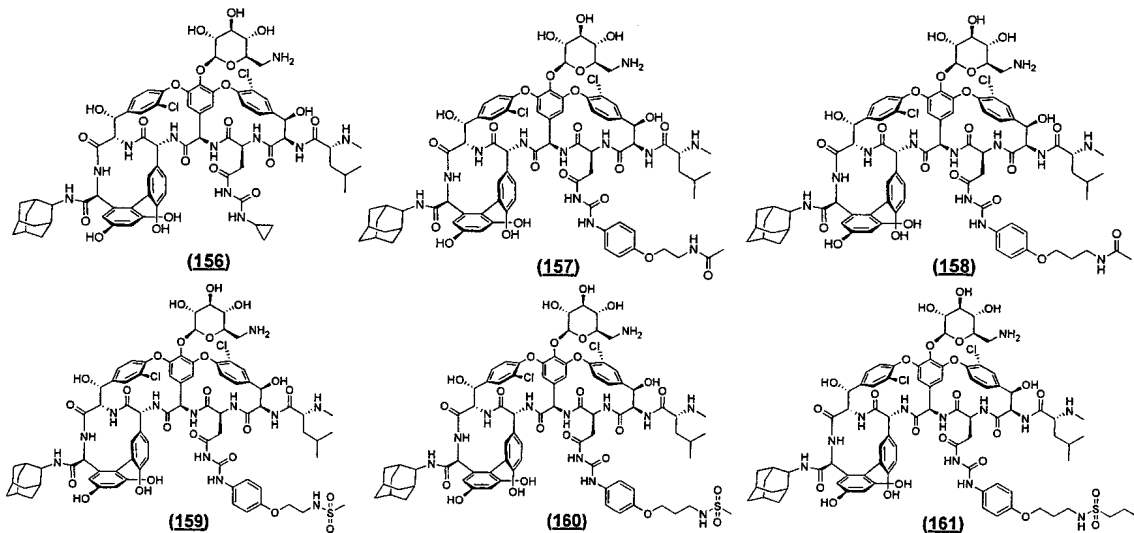
化合物(151)、(152)、(153)、(154)及(155)之合成



使用相似於實施例90之製備化合物(141)之步驟，以化合物(146)、(147)、(148)、(148)、及(150)取代化合物(140)，以分別製備化合物(151)、(152)、(153)、(154)、及(155)。

實施例96

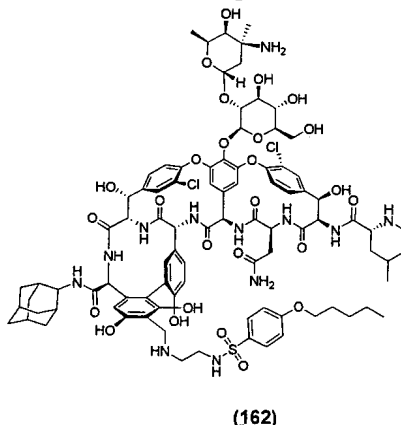
化合物(156)、(157)、(158)、(158)、(160)及(161)之合成



使用於實施例84及86提供之製備多種化合物醯基尿素衍生物如化合物(124)之步驟，且使用適當的異氰酸鹽以製備醯基尿素化合物 (156)、(157)、(158)、(158)、(160)、及(161)。

實施例97

化合物(162)之合成

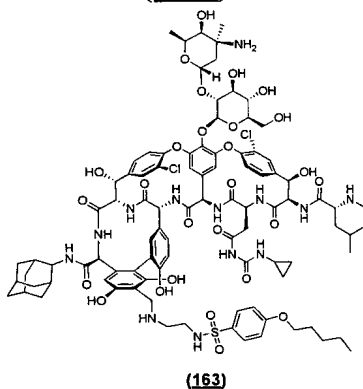


在N-(2-氨基乙基)-4-(戊氧基)苯磺胺(151 mg, 0.53 mmol)與化合物(139)(1 g, 0.53 mmol)的混合物於乙氰(30 mL)及水(30 mL)之溶液中在室溫加入37%水合形式的醛(1.2 g, 14.8 mmol)及乙酸(640 mg, 10.7 mmol)。反應混合物在室溫再攪拌20小時。在減壓下除去此揮發性溶劑。以過濾收集形成的固體並以EtOAc沖洗。此粗產物溶解於DMF(5 mL)。在加入二乙胺(22 mg)後，反應混合物在室溫攪拌40分鐘並接著倒入醚中(20 mL)。此形成的

固體施用至預備的HPLC可得為白色粉末的化合物(162)。

實施例98

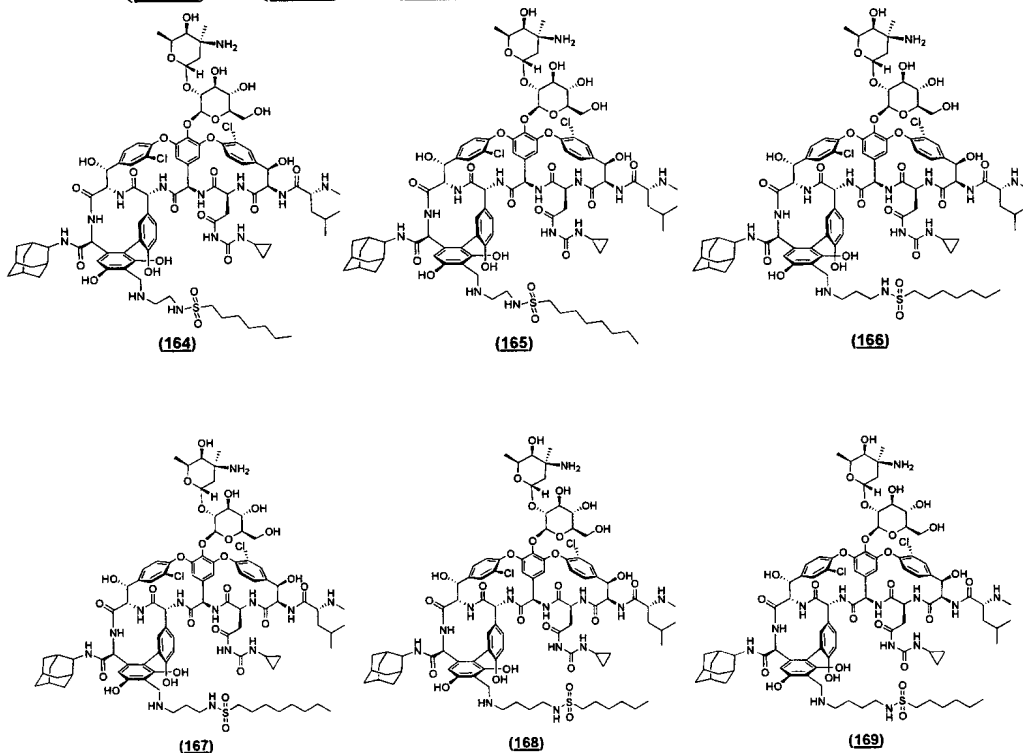
化合物(163)之合成



使用相似於實施例97之製備化合物(162)之步驟，以化合物(146) 取代化合物(139)可製得化合物(163)。

實施例99

化合物(164)、(165)、(166)、(167)、(168)及(169) 之合成

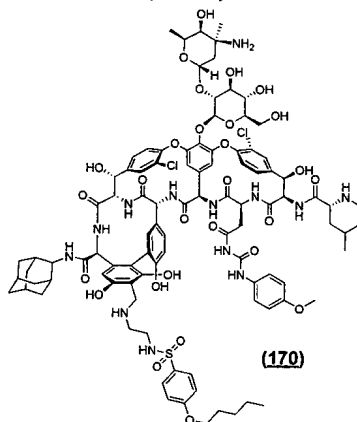


使用相似於實施例97之製備化合物(162)之步驟，以化合物(146) 取代化合物(139) 及以不同胺基烷基磺胺取代N-(2-胺基乙基)-4-(戊氧基)苯磺胺可製得化合物(164)、(165)、(166)、

(167)、(168)及(169)。

實施例100

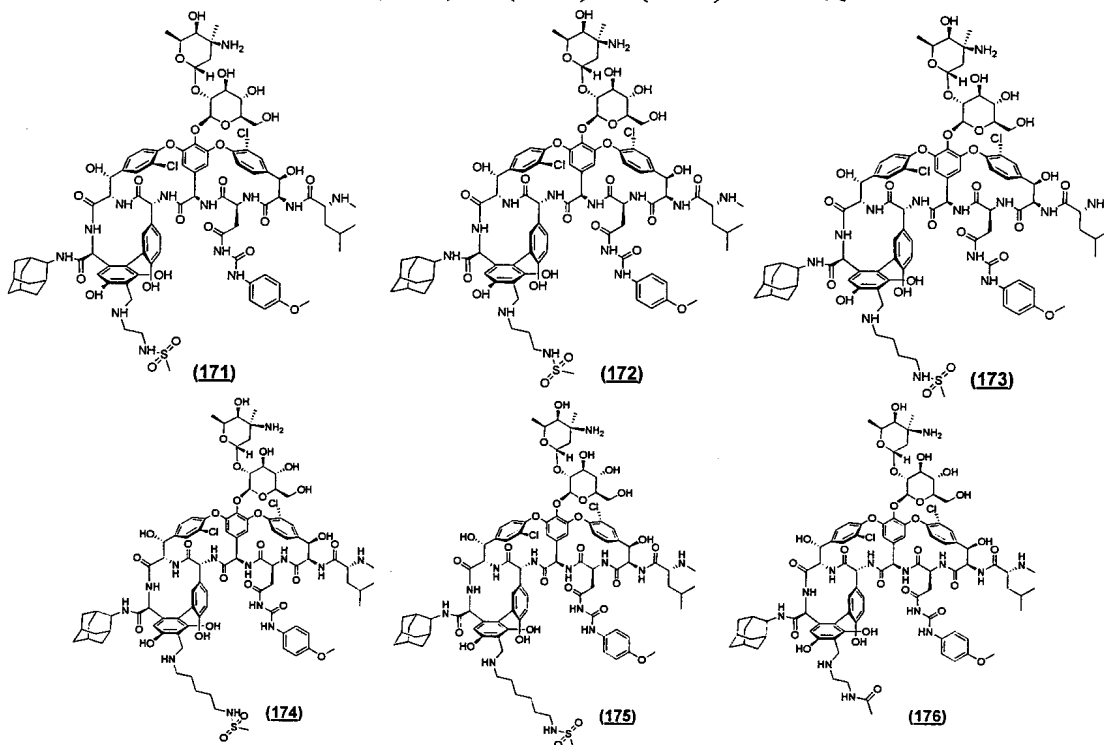
化合物(170)之合成

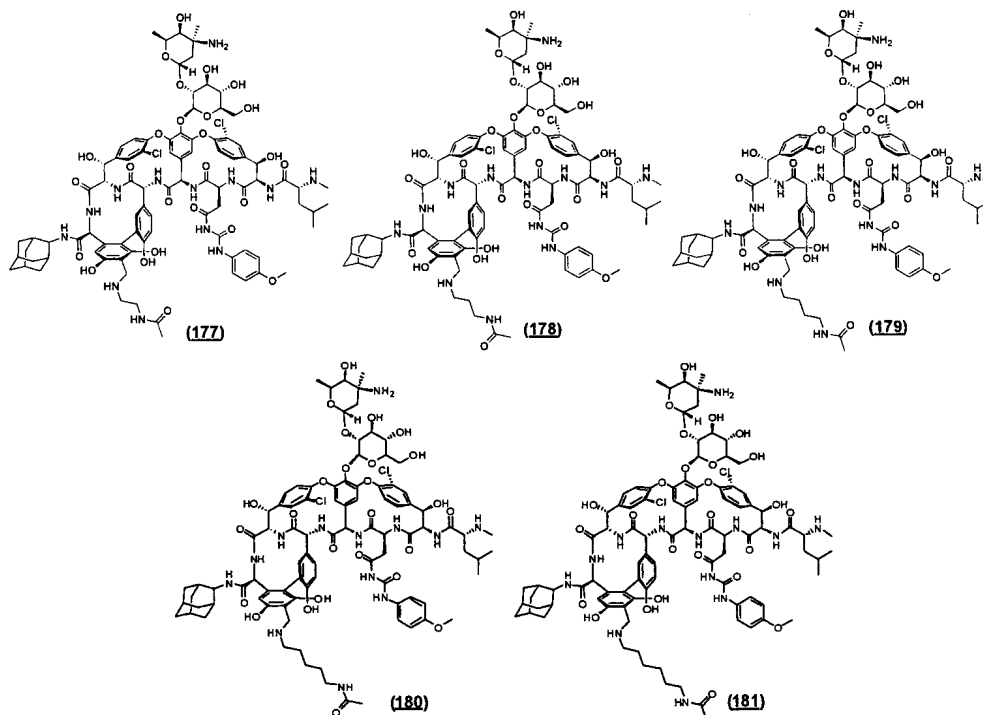


使用相似於實施例97之製備化合物(162)之步驟，以化合物(140) 取代化合物(139)可製得化合物(170)。

實施例101

化合物(171)、(172)、(173)、(174)、(175)、(176)、(177)、
(178)、(179)、(180)及(181)之合成





使用相似於實施例 97 之製備化合物 (162) 之步驟，以化合物 (140) 取代化合物 (139) 及以不同胺基烷基磺胺或胺基烷基乙醯胺取代 N-(2-胺基乙基)-4-(戊氧基) 苯磺胺可製得化合物 (171)、(172)、(173)、(174)、(175)、(176)、(177)、(178)、(179)、(180) 及 (181)。

抗菌性評估

在活體外的抗菌活性藉由 NCCLS 推薦之在 Mueller-Hinton 肉汁中的肉汁微滴定方法測定。所有測試的菌種為醫療單離，不論對天然糖肽為敏受型或抗型。MIC 值為使用 CLSI-推薦之肉汁微滴定步驟 (Clinical and Laboratory Standards Institute, *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Seventh Edition.*)。使用自動液體處理器 (Multidrop 384, Lab Systems, Helsinki, Finland; Biomek 2000 and Multimek 96, Beckman Coulter, Fullerton CA) 以進行一系列稀釋作用及液體傳送。

生物數據

#	SA 100	SA 757	SA 2012	SE 835	SE 831	E FC 101	E FC 848	E FCM 750	E FCM 752	S PNE 1195	S PYO 712
29	2	1	1	1	0.5	1	2	0.5	2	0.12	0.12
75	4	2	4	2	1	2	2	0.5	2	1	0.25
76	2	2	4	1	1	2	8	0.5	8	0.25	0.06

SA100=金黃色葡萄球菌100(MSSA)；SA757=金黃色葡萄球菌757(MRSA)；SA2012=金黃色葡萄球菌2012 (VISA)；SE835=表皮葡萄球菌835(*Staphylococcus epidermidis*835)(MSSE)；SE831=表皮葡萄球菌 831(*Staphylococcus epidermidis* 831)(MRSE)；EFC101=糞腸球菌101(*Enterococcus faecalis* 101)(萬古黴素感受性)；EFC 848=糞腸球菌848(*Enterococcus faecalis* 848)(VRE)；EFCM750=糞腸球菌750(*Enterococcus faecium* 750)(萬古黴素感受性)；EFCM752=糞腸球菌752 (*Enterococcus faecium*752)(VRE)；SPNE 1195=肺炎鏈球菌1195 (*Streptococcus pneumoniae* 1195) (盤尼西林感受性)；SPYO712=化膿性鏈球菌712(*Streptococcus pyogenes*712)(盤尼西林感受性)。

在具有困難梭腸菌腹瀉(C. difficile-associated diarrhea, CDAD)之個體上進行式(I)-(XII)之化合物安全性與有效性的臨床試驗

目的：此研究目的在測定本發明之糖肽化合物在困難梭腸菌腹瀉症狀的治療及降低腹瀉重複發生的風險之安全性與有效性。此化合物與目前標準的抗生素治療比較，故所有個體接受有效藥物醫療。提供之所有研究有關的照顧包括醫生訪視、生理檢

測、實驗室測試及研究藥物醫療。參予的總時間長度為約10週。

個體：合格個體為18歲及18歲以上之男性及女性。

條件：

納入條件：

為至少18歲；

具有進展中之溫和至中度的困難梭腸菌腹瀉；

能忍受口服給藥；

未懷孕或授乳中；及

簽署一已接受說明的同意書。

研究設計：此為式(I)-(XII)化合物在具有困難梭腸菌腹瀉的個體中之有效性、安全性及耐受性的隨機、雙盲、進展中的控制研究。

比較式(I)-(XII)化合物與治療MRSA骨髓炎之萬古黴素的臨床試驗

目的：本研究的目的是為測定本發明之糖肽化合物與治療具甲氧苯青黴素抗藥性之金黃葡萄球菌 (MRSA)骨髓炎的萬古黴素相比的有效性。

個體：合格個體為18歲及18歲以上之男性及女性。

條件：

納入條件：

培養-已確定的MRSA，其自骨骼位置在手術室或由無菌切片取得。此感染及取樣位置在骨骼或一鄰近骨骼的深軟-組織位置；或符合骨髓炎之放射線學影像異常與具有陽性的MRSA血液培

養；

當需要時，感染位置的清創手術；

個體能夠提供書面已接受說明同意書；及

個體能夠接受門診腸胃外治療12週。

排除性標準：

式(I) - (XII)化合物或萬古黴素之高感受性；

對式(I) - (XII)化合物或萬古黴素的抗藥性金黃色葡萄球菌；

直接由一慢性、開放傷口發展的骨髓炎；

多微生物培養(唯一例外為若凝固酶陰性葡萄球菌存在於培養物中則醫藥評估其為一污染物)；

在研究名單上，個體具有陽性懷孕測試；

基線腎臟或肝功能不足將排除給予研究藥的給藥；

使用無安全性條件的活性注射藥經靜脈注射給予抗生素3個月；及

對於骨髓炎外的感染預期使用抗生素大於14天。

研究設計：此為一隨機、開放標示、活性控制，有效性試驗以比較萬古黴素與式(I)-(XII)之化合物於MRSA骨髓炎的治療。

式(I)-(XII)化合物在由萬古黴素-抗藥性腸球菌(VRE)引起的選擇嚴重感染之臨床試驗評估

目的：本研究的目的為測定式(I) - (XII)之化合物本發明在治療由VRE引起的選擇性嚴重感染之安全性及有效性。

個體：合格個體為18歲及18歲以上之男性及女性。

條件：

納入條件：

單離下列多-抗生素抗藥性細菌之一：單獨使用萬古黴素-抗藥性糞腸球菌(*Enterococcus faecium*)、萬古黴素-抗藥性糞腸球菌(*Enterococcus faecalis*)或為多重微生物感染的一部份；及

具有一確定的嚴重感染診斷(例如，菌血症[除非因為一排除的感染]、併發腹腔內感染、併發皮膚及皮膚結構感染，或肺炎)需要靜脈(IV)抗生素治療給藥。

排除性標準：

具有任何同時存在的狀況或同時服用任何藥物之個體，依研究者的意見，其可能排除反應的評估或可能造成治療或後續評量的療程不能完成或將實質增加在此個體參予此研究的風險。

預期使用抗生素時間小於7天。

研究設計：此為式(I)-(XII)化合物在治療由VRE引起的選擇性嚴重感染之、及耐受性的隨機、雙盲、安全性有效性的研究。

雖然前述的實施例已為清楚瞭解本發明的目的而某種程度的詳述，其顯見在某些實施例中，在後附申請專利範圍中的某種改變及潤飾為可進行的。需注意到在實施本發明所述之方法及組成物有許多不同的替代方法。據此，本發明之實施例視為說明而非用以限制本發明，且本發明所述之態樣並未限制為本說明書所提出者，但在某些實施例中可依後附申請專利範圍的範疇及等效物內潤飾。

五、中文發明摘要：

本發明揭露具有抗菌活性的半合成糖肽，詳言之，本發明所述之半合成糖肽係藉由糖肽(化合物A、化合物B、化合物H或化合物C)或單糖的化學改質作用完成，該糖肽或單糖係藉由在酸介質中將母糖肽的胺基酸-4之二糖基水解以得胺基酸-4單糖；單糖轉化為胺基-糖；特定醯基醯化在此些支架上的胺基酸-4胺基-取代之糖基之胺基取代基；及轉化在此些支架之巨環上的酸基團為特定取代醯胺。關鍵反應為以異氰酸鹽處理適當保護之中間介質化合物或以苯基-雙-三氟乙酸進行第3胺基酸天冬醯胺酸之一級醯胺之霍夫曼(Hofmann)降解作用以得一級胺。亦提供合成該化合物的方法，含有該化合物之醫藥組成物，及使用該化合物於治療及/或預防疾病的方法，特別是細菌感染。

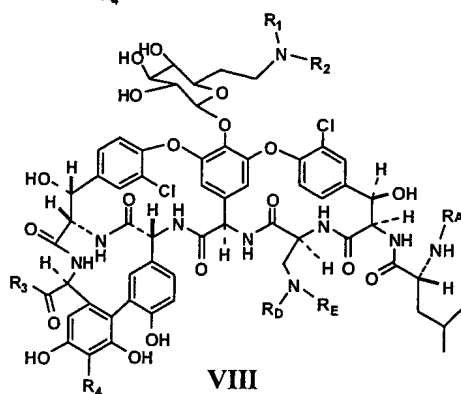
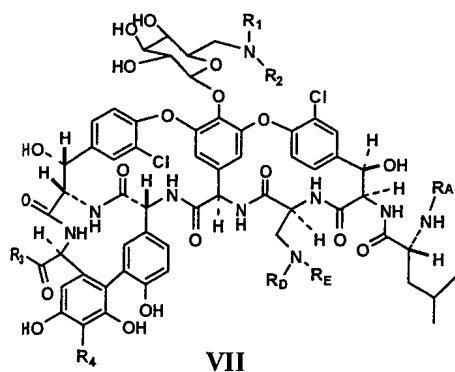
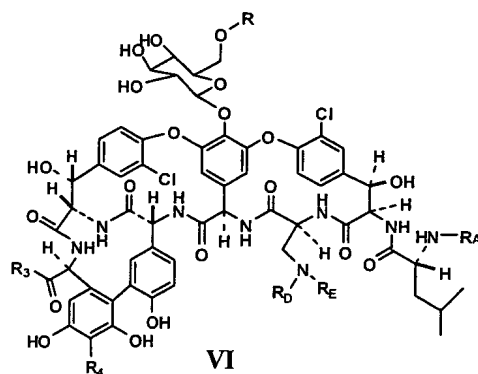
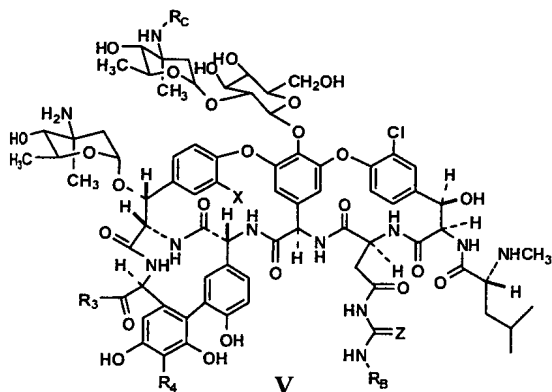
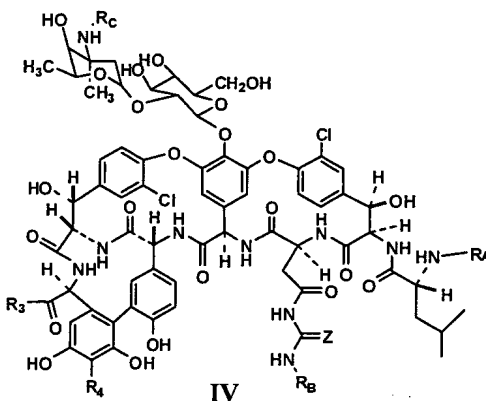
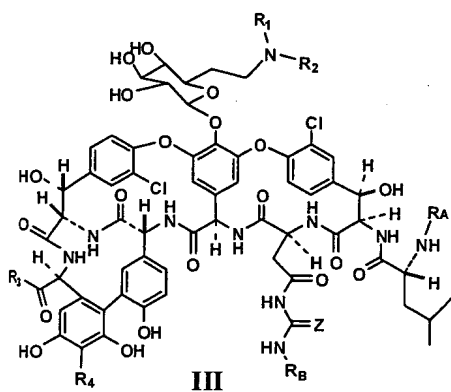
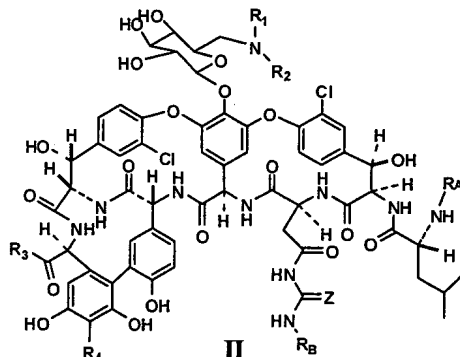
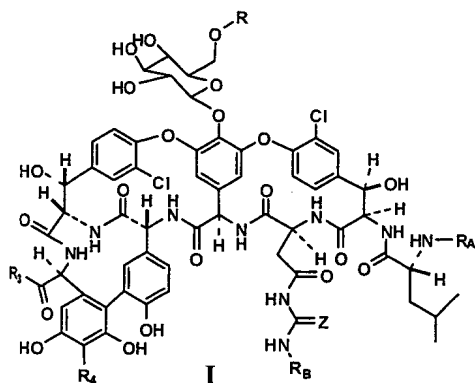
六、英文發明摘要：

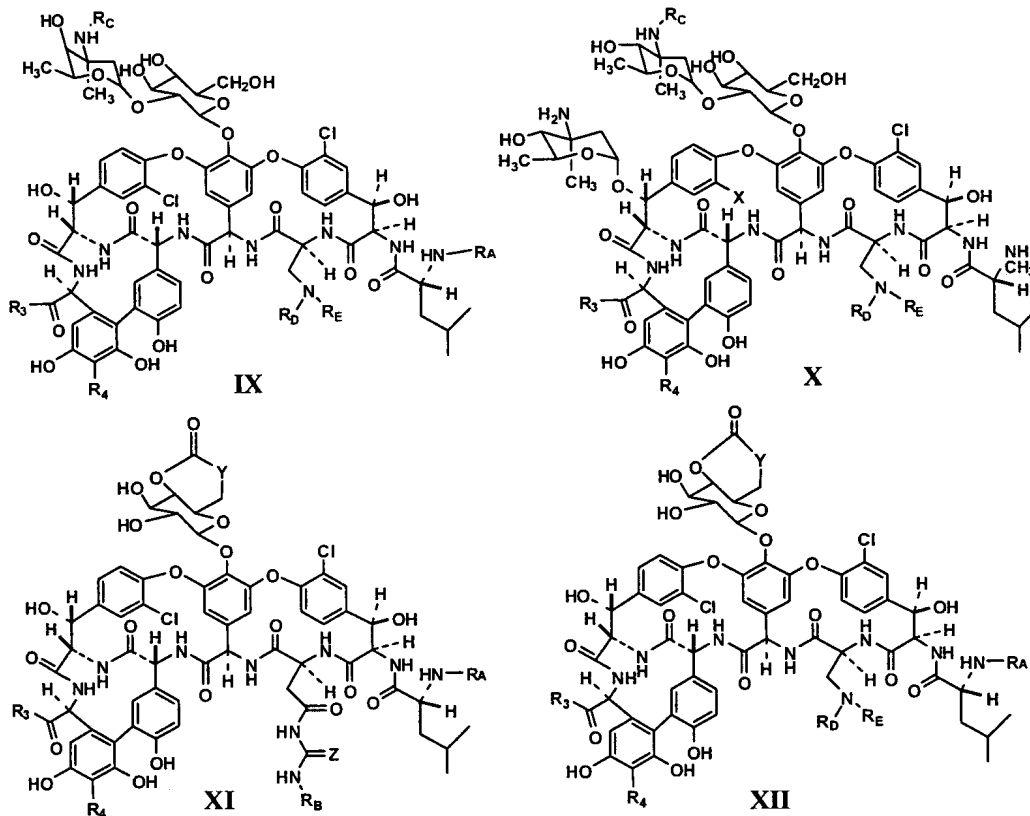
Semi-synthetic glycopeptides having antibacterial activity are described, in particular, the semi-synthetic glycopeptides described herein are made by chemical modification of a glycopeptide (Compound A, Compound B, Compound H or Compound C) or monosaccharide made by hydrolyzing the disaccharide moiety of the amino acid-4 of the parent glycopeptide in acidic medium to give the amino acid-4 monosaccharide; conversion of the monosaccharide to the amino-sugar derivative; acylation of the amino substituent on the amino

acid-4 amino-substituted sugar moiety on these scaffolds with certain acyl groups; and conversion of the acid moiety on the macrocyclic ring of these scaffolds to certain substituted amides. Key reaction is the treatment of properly protected intermediate compound with isocyanate or carrying a Hofmann degradation of the primary amide of the 3rd amino acid asparagines with phenyl-bis-trifluoroacetate to give the primary amine. Also provided are methods for the synthesis of the compounds, pharmaceutical compositions containing the compounds, and methods of use of the compounds for the treatment and/or prophylaxis of diseases, especially bacterial infections.

十、申請專利範圍：

1. 一種化合物，其具有選自由下列式 (I-XII) 組成之群之結構：





其中，

R_A 係選自由下列基團組成之群：

- 氫，
- 甲基，
- C_2-C_{12} 烷基；

R_1 及 R_2 係各自獨立地選自由下列基團組成之群：

- 氫，
- C_1-C_{12} 烷基，
- 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之 C_1-C_{12} 烷基：
 - 鹵素，
 - 羥基，
 - C_1-C_{12} 烷氧基，
 - C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，

- (e) 胺基，
 - (f) C₁-C₁₂ 烷基胺基，
 - (g) C₁-C₁₂ 二烷基胺基，
 - (h) 烯基，
 - (i) 炔基，
 - (j) C₁-C₁₂ 硫烷氧基，
 - d) 經芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
 - e) 經經取代芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
 - f) 經雜芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
 - g) 經經取代雜芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
 - h) 環烷基，
 - i) 環烯基，
 - j) 雜環烷基，
- 或

R₁ 及 R₂ 與其所連接之原子共同形成經取代雜芳基或 3-10 元雜環烷基環，其視情況含有一至兩個選自由下列基團組成之群之雜官能基：-O-、-N-、-N-、-NH、-N(C₁-C₆ 烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基-C₁-C₆ 烷基)-、-N(經取代芳基-C₁-C₆ 烷基)-、-N(雜芳基)-、-N(雜芳基-C₁-C₆ 烷基)-、-N(經取代雜芳基-C₁-C₆ 烷基)-及 -S- 或 S(O)_n-，其中 n 為 1 或 2 且該 3-10 元雜環烷基環視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，

- (c) C₁-C₃ 烷氧基，
- (d) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C₁-C₃ 烷基，
- (g) 鹵基-C₁-C₃ 烷基，
- (h) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷基，

及

k) C(=O)R₇，

l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀，其中 R₈、R₉ 及 R₁₀ 係各自獨立地選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，

或

R₈ 及 R₁₀ 或 R₉ 及 R₁₀ 與其所連接之原子共同形成 3-10 元雜環烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₃ 烷氧基，
- (d) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C₁-C₃ 烷基，
- (g) 鹵基-C₁-C₃ 烷基，
- (h) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷基；

R₇ 係選自由下列基團組成之群：

a) 氫，

b) C₁-C₁₂ 烷基，

c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之

C₁-C₁₂ 烷基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C₁-C₁₂ 烷氧基，

(d) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷氧基，

(e) 胺基，

(f) C₁-C₁₂ 烷基胺基，

(g) C₁-C₁₂ 二烷基胺基，

(h) 烯基，

(i) 炔基，

(j) C₁-C₁₂ 硫烷氧基，

d) 經芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，

e) 經經取代芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，

f) 經雜芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，

g) 經雜芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，

h) 環烷基，

i) 環烯基，

j) 雜環烷基，

k) C₁-C₁₂ 烷基胺基；

X 係選自由下列基團組成之群：

(1) 氫，

(2) 氣；

Y 係選自由下列基團組成之群：

(1) 氧，

(2) NR_1 ，其中 R_1 係如先前所定義；

Z 係選自由下列基團組成之群：

(1) 氧，

(2) 硫；

R 係選自由下列基團組成之群：

(1) 氫，

(2) 環烷基，

(3) 環烯基，

(4) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基，

(5) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷氧基，

(d) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基，

(e) $-\text{COOR}_5$ ，其中 R_5 為氫或低碳烷基，

(f) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$ ，其中 R_5 係如先前所定義且 R_6 為氫或
低碳烷基，

(g) 胺基，

(h) $-\text{NR}_5\text{R}_6$ ，其中 R_5 及 R_6 係如先前所定義，

或

R_5 及 R_6 與其所連接之原子共同形成 3-10 元雜環烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

(i) 鹵素，

(ii) 羥基，

(iii) C_1 - C_3 烷氧基，

(iv) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_3 烷氧基，

(v) 側氧基，

(vi) C_1 - C_{12} 烷基，

(vii) 鹵基- C_1 - C_{12} 烷基，

及

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

(i) 芳基，

(j) 經取代芳基，

(k) 雜芳基，

(l) 經取代雜芳基，

(m) 氫硫基，

(n) C_1 - C_{12} 硫烷氧基，

(6) $C(=O)OR_{11}$ ，其中 R_{11} 為氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，

(7) $C(=O)NR_{11}R_{12}$ ，其中 R_{11} 係如先前所定義且 R_{12} 為氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，

或

R_{11} 及 R_{12} 與其所連接之原子共同形成 3-10 元雜環烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C_1-C_3 烷氧基，
- (d) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C_1-C_{12} 烷基，
- (g) 經取代低碳烷基，
- (h) 鹵基- C_1-C_{12} 烷基，
- (i) 胺基，
- (j) 烷基胺基，
- (k) 二烷基胺基，

及

- (1) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_{12} 烷基，

或

R 及其所連接之氧原子共同為鹵素；

R_3 係選自由下列基團組成之群：

- (1) OH，
- (2) 1-金剛烷胺基，
- (3) 2-金剛烷胺基，
- (4) 3-胺基-1-金剛烷胺基，
- (5) 1-胺基-3-金剛烷胺基，

- (6) 3-低碳烷基胺基-1-金剛烷胺基，
- (7) 1-低碳烷基胺基-3-金剛烷胺基，
- (8) 胺基
- (9) $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ，其中 R_{13} 及 R_{14} 係各自獨立地選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、環烷基、經取代環烷基、胺基低碳烷基，其中該胺基低碳烷基之該胺基部分更經未經取代或經取代之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基芳基、烷氧基、芳基氧基、經取代烷氧基及經取代芳基氧基取代，

或

R_{13} 及 R_{14} 與其所連接之原子共同形成 3-10 元雜環烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基，
- (d) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基，
- (g) 經取代低碳烷基，
- (h) 鹵基- $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基，
- (i) 胺基，
- (j) 烷基胺基，
- (k) 二烷基胺基，

及

(1) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₁₂ 烷基；

R₄ 係選自由下列基團組成之群：

(1) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_m-NHSO₂R_B，其中 m 為 1 至 6 且 R₁₅ 為 H 或低碳烷基，

(2) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-CONHSO₂R_B，其中 p 為 0 至 6 且 R₁₅ 為 H 或低碳烷基，

(3) CH₂NH-CHR₁₅-(CH₂)_p-COOH，其中 p 為 0 至 6 且 R₁₅ 為 H 或低碳烷基，

(4) CH₂NR_F-CHR₁₅-(CH₂)_q-NR_GSO₂R_B，其中 q 為 2 至 4 且 R₁₅ 為 H 或低碳烷基，R_F 及 R_G 獨立地為氫、低碳烷基或共同表示 -CH₂-，

(5) H，

(6) CH₂NHCH₂PO₃H₂，

(7) 胺基低碳烷基，其中該胺基低碳烷基之胺基部分更經未經取代或經取代之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基芳基、烷氧基、芳基氧基、經取代烷氧基及經取代芳基氧基取代；

R_B 係選自由下列基團組成之群：

a) 芳基，

b) C₁-C₁₂ 烷基，

c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之 C₁-C₁₂ 烷基：

(a) 鹵素，

- (b) 羥基，
 - (c) C₁-C₁₂ 烷氧基，
 - (d) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷氧基，
 - (e) 胺基，
 - (f) C₁-C₁₂ 烷基胺基，
 - (g) C₁-C₁₂ 二烷基胺基，
 - (h) 烯基，
 - (i) 炔基，
 - (j) C₁-C₁₂ 硫烷氧基，
 - d) 經芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
 - e) 經經取代芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
 - f) 經雜芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
 - g) 經經取代雜芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
 - h) 環烷基，
 - i) 雜芳基，
 - j) 雜環烷基，
 - k) 芳基，其經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代：
- (a) 鹵素，
 - (b) 羥基，
 - (c) C₁-C₁₂ 烷氧基，
 - (d) C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷氧基，
 - (e) 胺基，
 - (f) 胺基-C₁-C₆ 烷氧基，

- (g) C₁-C₁₂ 烷基胺基，
- (h) C₁-C₁₂ 烷基胺基-C₁-C₆ 烷氧基，
- (i) C₁-C₁₂ 二烷基胺基，
- (j) C₁-C₁₂ 二烷基胺基-C₁-C₆ 烷氧基，
- (k) 烯基，
- (l) 炔基，
- (m) C₁-C₁₂ 硫烷氧基，
- (n) C₁-C₁₂ 烷基，

1) 雜芳基，其經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₁₂ 烷氧基，
- (d) C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷氧基，
- (e) 胺基，
- (f) 胺基-C₁-C₆ 烷氧基，
- (g) C₁-C₁₂ 烷基胺基，
- (h) C₁-C₁₂ 烷基胺基-C₁-C₆ 烷氧基，
- (i) C₁-C₁₂ 二烷基胺基，
- (j) C₁-C₁₂ 二烷基胺基-C₁-C₆ 烷氧基，
- (k) 烯基，
- (l) 炔基，
- (m) C₁-C₁₂ 硫烷氧基，
- (n) C₁-C₁₂ 烷基；

R_C 係各自選自由下列基團組成之群：

- a) 氫，
- b) C_1-C_{12} 烷基，
- c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之

C_1-C_{12} 烷基：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C_1-C_{12} 烷氧基，
- (d) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，
- (e) 胺基，
- (f) C_1-C_{12} 烷基胺基，
- (g) C_1-C_{12} 二烷基胺基，
- (h) 烯基，
- (i) 炔基，
- (j) C_1-C_{12} 硫烷氧基，
- d) 經芳基取代之 C_1-C_{12} 烷基，
- e) 經經取代芳基取代之 C_1-C_{12} 烷基，
- f) 經雜芳基取代之 C_1-C_{12} 烷基，
- g) 經經取代雜芳基取代之 C_1-C_{12} 烷基，
- h) 環烷基，
- i) 環烯基，
- j) 雜環烷基，
- k) $C(=O)R_7$ ，其中 R_7 係如先前所定義，
- l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ ，其中 R_8 、 R_9 及 R_{10} 各自獨立地選

自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，或

R_8 及 R_{10} 或 R_9 及 R_{10} 與其所連接之原子共同形成 3-10 元雜環烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C_1-C_3 烷氧基，
- (d) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C_1-C_3 烷基，
- (g) 鹵基- C_1-C_3 烷基，
- (h) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷基；

R_D 及 R_E 係各自獨立地選自由下列基團組成之群：

- a) 氫，
- b) C_1-C_{12} 烷基，
- c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之 C_1-C_{12} 烷基：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C_1-C_{12} 烷氧基，
- (d) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，
- (e) 胺基，
- (f) C_1-C_{12} 烷基胺基，

- (g) C₁-C₁₂ 二烷基胺基，
 - (h) 烯基，
 - (i) 炔基，
 - (j) C₁-C₁₂ 硫烷氧基，
 - d) 經芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
 - e) 經經取代芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
 - f) 經雜芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
 - g) 經經取代雜芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
 - h) 環烷基，
 - i) 環烯基，
 - j) 雜環烷基，
- 或

R_D 及 R_E 與其所連接之原子共同形成 3-10 元雜環烷基環，其視情況含有一至兩個選自由下列基團組成之群之雜官能基：-O-、-N-、-NH-、-N(C₁-C₆ 烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基-C₁-C₆ 烷基)-、-N(經取代芳基-C₁-C₆ 烷基)-、-N(雜芳基)-、-N(雜芳基-C₁-C₆ 烷基)-、-N(經取代雜芳基-C₁-C₆ 烷基)-及 -S- 或 S(O)_n，其中 n 為 1 或 2 且該 3-10 元雜環烷基環視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₃ 烷氧基，
- (d) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷氧基，

- (e) 側氧基，
 - (f) C₁-C₃ 烷基，
 - (g) 鹵基-C₁-C₃ 烷基，
 - (h) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷基，
- 及

k) C(=O)R₇，其中 R₇ 係如先前所定義，

l) C(=O)CHR₈NR₉R₁₀，其中 R₈、R₉ 及 R₁₀ 係各自獨立地選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、取代低碳烷基、芳基、取代芳基、雜芳基或取代雜芳基，

或

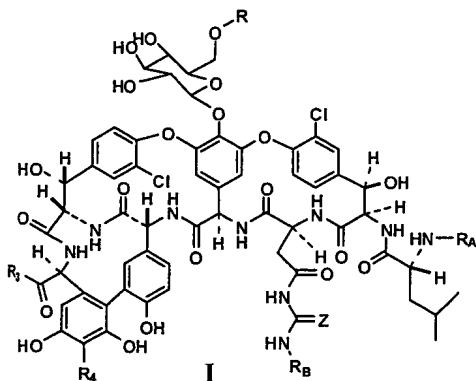
R₈ 及 R₁₀ 或 R₉ 及 R₁₀ 與其所連接之原子共同形成 3-10 元雜環烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
 - (b) 羥基，
 - (c) C₁-C₃ 烷氧基，
 - (d) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷氧基，
 - (e) 側氧基，
 - (f) C₁-C₃ 烷基，
 - (g) 鹵基-C₁-C₃ 烷基，
 - (h) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷基，
- m) C(=O)CHR₈NR₉R₇，其中 R₇、R₈ 及 R₉ 係如先前所定義；

或其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨

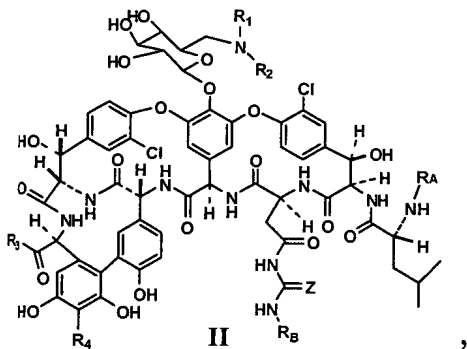
鹽、立體異構物、互變異構物或前藥。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有式 I



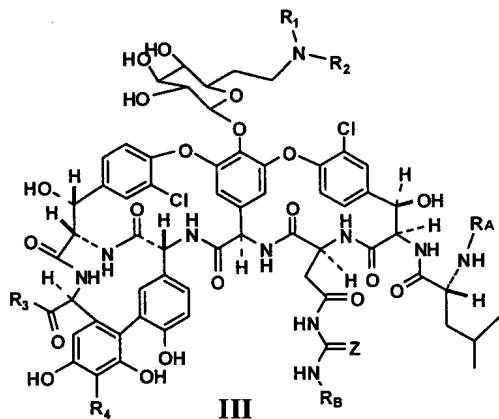
或其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中 R 等具有如申請專利範圍第 1 項定義之含義。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有式 II



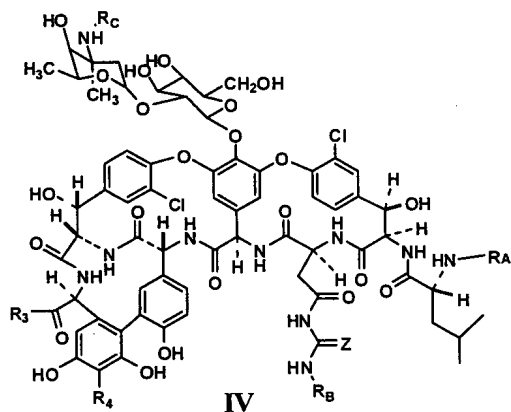
或其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中 R 等具有如申請專利範圍第 1 項定義之含義。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有式 III



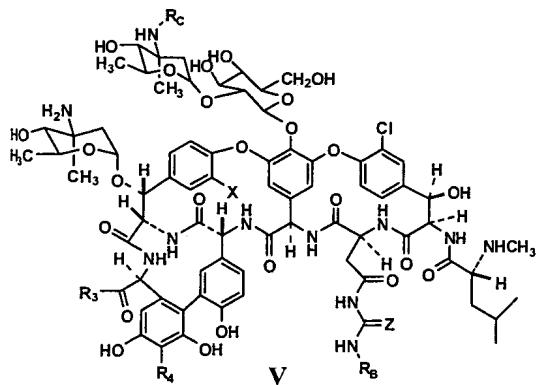
或其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中 R 等具有如申請專利範圍第 1 項定義之含義。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有式 IV



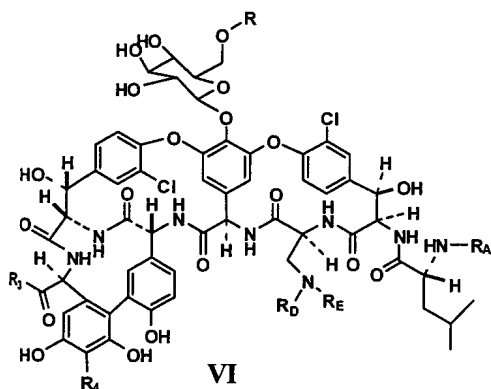
或其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中 R 等具有如申請專利範圍第 1 項定義之含義。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有式 V



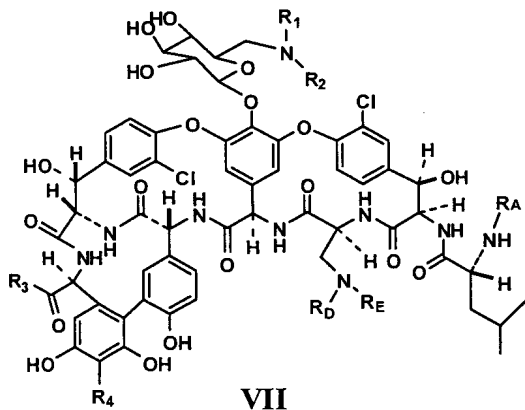
或其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中 R 等具有如申請專利範圍第 1 項定義之含義。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有式 VI



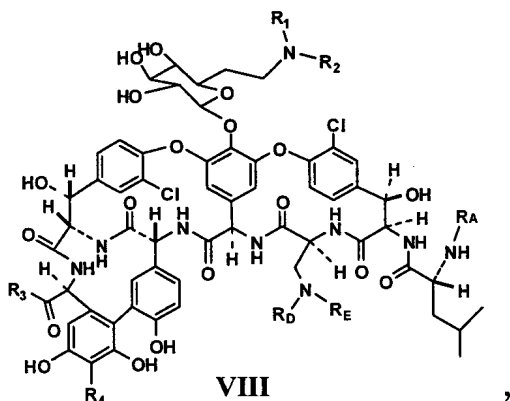
或其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中 R 等具有如申請專利範圍第 1 項定義之含義。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有式 VII



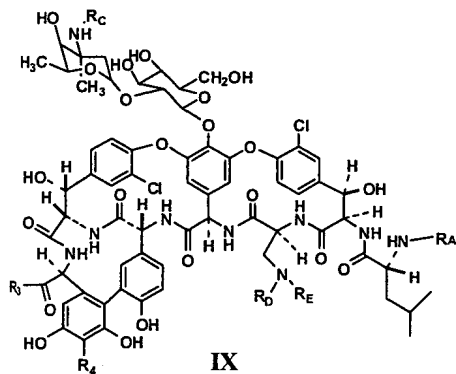
或其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中 R 等具有如申請專利範圍第 1 項定義之含義。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有式 VIII



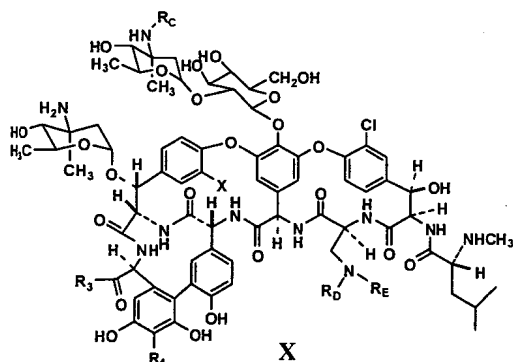
或其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中 R 等具有如申請專利範圍第 1 項定義之含義。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有式 IX



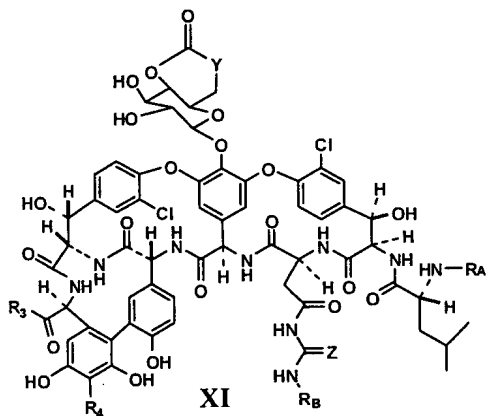
或其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中 R 等具有如申請專利範圍第 1 項定義之含義。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有式 X



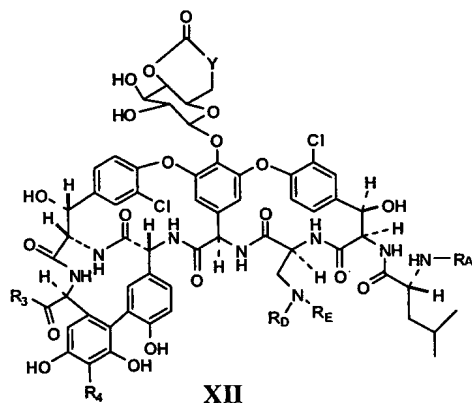
或其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中 R 等具有如申請專利範圍第 1 項定義之含義。

12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有式 XI



或其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中 R 等具有如申請專利範圍第 1 項定義之含義。

13. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物具有式 XII



或其醫藥上可接受之鹽、酯、溶劑合物、烷基化第四銨鹽、立體異構物、互變異構物或前藥，其中 R 等具有如申請專利範圍第 1 項定義之含義。

14. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R_A 為甲基且 R_4 為氫。

15. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R_A 為氫且 R_4 為氫。

16. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R_A 為氫且

R_4 為氫。

17. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中 R_A 為甲基且 R_4 為氫。

18. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R_A 為甲基且 R_4 為氫。

19. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R_A 為氫且 R_4 為氫。

20. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R_A 為甲基且 R_4 為氫。

21. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R_A 為氫且 R_4 為氫。

22. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 X 為氯且 R_4 為氫。

23. 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中 X 為氫且 R_4 為氫。

24. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 R_A 為甲基且 R_4 為氫。

25. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，其中 R_A 為氫且 R_4 為氫。

26. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R_A 為甲基且 R_4 為氫。

27. 如申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R_A 為氫且 R_4 為氫。

28. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 R_A 為甲基

且 R_4 為氫。

29. 如申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 R_A 為氫且 R_4 為氫。

30. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中 R_A 為甲基且 R_4 為氫。

31. 如申請專利範圍第 10 項之化合物，其中 R_A 為氫且 R_4 為氫。

32. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 X 為氯且 R_4 為氫。

33. 如申請專利範圍第 11 項之化合物，其中 X 為氫且 R_4 為氫。

34. 如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中 R_A 為甲基且 R_4 為氫。

35. 如申請專利範圍第 12 項之化合物，其中 R_A 為氫且 R_4 為氫。

36. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R_A 為甲基且 R_4 為氫。

37. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中 R_A 為氫且 R_4 為氫。

38. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_A 為甲基且 R_4 為 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ 。

39. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_A 為氫且 R_4 為 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ 。

40. 如申請專利範圍第 14 至 39 項中任一項之化合物，

其中 R_3 係各自選自由下列基團組成之群：

- (1) OH，
- (2) 1-金剛烷胺基，
- (3) 2-金剛烷胺基，
- (4) 3-胺基-1-金剛烷胺基，
- (5) 1-胺基-3-金剛烷胺基，
- (6) 3-低碳烷基胺基-1-金剛烷胺基，
- (7) 1-低碳烷基胺基-3-金剛烷胺基，
- (8) 胺基

(9) $NR_{13}R_{14}$ ，其中 R_{13} 及 R_{14} 係各自獨立地選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、環烷基、經取代環烷基、胺基低碳烷基，其中該胺基低碳烷基之該胺基部分更經未經取代或經取代之烷基、烯基、環烷基、環烯基、芳基芳基、烷氧基、芳基氧基、經取代烷氧基及經取代芳基氧基取代，

或

R_{13} 及 R_{14} 與其所連接之原子共同形成 3-10 元雜環烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C_1 - C_3 烷氧基，
- (d) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_3 烷氧基，
- (e) 側氧基，

- (f) C₁-C₁₂ 烷基，
- (g) 經取代低碳烷基，
- (h) 鹵基-C₁-C₁₂ 烷基，
- (i) 胺基，
- (j) 烷基胺基，
- (k) 二烷基胺基

及

(l) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₁₂ 烷基。

41. 如申請專利範圍第 14-23、34、35、38 及 39 項中任一項之化合物，其中 R_B 係獨立地選自由下列基團組成之群：

- a) 芳基，
- b) C₁-C₁₂ 烷基，
- c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之 C₁-C₁₂ 烷基：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₁₂ 烷氧基，
- (d) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷氧基，
- (e) 胺基，
- (f) C₁-C₁₂ 烷基胺基，
- (g) C₁-C₁₂ 二烷基胺基，
- (h) 烯基，
- (i) 炔基，

- (j) C₁-C₁₂ 硫烷氧基，
- d) 經芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
- e) 經經取代芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
- f) 經雜芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
- g) 經經取代雜芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
- h) 環烷基，
- i) 雜芳基，
- j) 雜環烷基，
- k) 經取代芳基，
- l) 經取代雜芳基。

42. 如申請專利範圍第 24-33、36、37、38 及 39 項中任一項之化合物，其中 R_D 及 R_E 係各自獨立地選自由下列基團組成之群：

- a) 氫，
- b) C₁-C₁₂ 烷基，
- c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之 C₁-C₁₂ 烷基：
 - (a) 鹵素，
 - (b) 羥基，
 - (c) C₁-C₁₂ 烷氧基，
 - (d) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷氧基，
 - (e) 胺基，
 - (f) C₁-C₁₂ 烷基胺基，
 - (g) C₁-C₁₂ 二烷基胺基，

- (h) 烯基，
 - (i) 炔基，
 - (j) C₁-C₁₂ 硫烷氧基，
 - d) 經芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
 - e) 經經取代芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
 - f) 經雜芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
 - g) 經經取代雜芳基取代之 C₁-C₁₂ 烷基，
 - h) 環烷基，
 - i) 環烯基，
 - j) 雜環烷基，
- 或

R_D 及 R_E 與其所連接之原子共同形成 3-10 元雜環烷基環，其視情況含有一至兩個選自由下列基團組成之群之雜官能基：-O-、-N-、-NH-、-N(C₁-C₆ 烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基-C₁-C₆ 烷基)-、-N(經取代芳基-C₁-C₆ 烷基)-、-N(雜芳基)-、-N(雜芳基-C₁-C₆ 烷基)-、-N(經取代雜芳基-C₁-C₆ 烷基)-及 -S- 或 S(O)_n-，其中 n 為 1 或 2 且該 3-10 元雜環烷基環視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₃ 烷氧基，
- (d) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷氧基，
- (e) 側氧基，

- (f) C_1-C_3 烷基，
- (g) 鹵基- C_1-C_3 烷基，
- (h) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷基，

及

- k) $C(=O)R_7$ ，其中 R_7 如先前所定義，
- l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ ，其中 R_8 、 R_9 及 R_{10} 係各自獨立地選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，

或

R_8 及 R_{10} 或 R_9 及 R_{10} 與其所連接之原子共同形成 3-10 元雜環烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C_1-C_3 烷氧基，
- (d) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C_1-C_3 烷基，
- (g) 鹵基- C_1-C_3 烷基，
- (h) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷基，
- m) $C(=O)CHR_8NR_9R_7$ ，其中 R_8 、 R_9 及 R_{10} 係如先前所定義。

43. 如申請專利範圍第 14 及 15 項中任一項之化合物，其中 R 係各自選自由下列基團組成之群：

- (1) 氫，
- (2) 環烷基，
- (3) 環烯基，
- (4) C₁-C₁₂ 烷基，
- (5) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之 C₁-C₁₂ 烷基：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₁₂ 烷氧基，
- (d) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷氧基，
- (e) -COOR₅，其中 R₅ 為氫或低碳烷基，
- (f) -C(O)NR₅R₆，其中 R₅ 係如先前所定義且 R₆ 為氫或

低碳烷基，

- (g) 胺基，
- (h) -NR₅R₆，其中 R₅ 及 R₆ 係如先前所定義，

或

R₅ 及 R₆ 與其所連接之原子共同形成 3-10 元雜環烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (i) 鹵素，
- (ii) 羥基，
- (iii) C₁-C₃ 烷氧基，
- (iv) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷氧基，
- (v) 側氧基，

(vi) C_1-C_{12} 烷基，

(vii) 鹵基- C_1-C_{12} 烷基，

及

(viii) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_{12} 烷基，

(i) 芳基，

(j) 經取代芳基，

(k) 雜芳基，

(l) 經取代雜芳基，

(m) 氫硫基，

(n) C_1-C_{12} 硫烷氧基，

(6) $C(=O)OR_{11}$ ，其中 R_{11} 為氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，

(7) $C(=O)NR_{11}R_{12}$ ，其中 R_{11} 係如先前所定義且 R_{12} 為氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，

或

R_{11} 及 R_{12} 與其所連接之原子共同形成 3-10 元雜環烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

(a) 鹵素，

(b) 羥基，

(c) C_1-C_3 烷氧基，

(d) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，

(e) 側氧基，

- (f) C₁-C₁₂ 烷基，
- (g) 經取代低碳烷基，
- (h) 鹵基-C₁-C₁₂ 烷基，
- (i) 胺基，
- (j) 烷基胺基，
- (k) 二烷基胺基，

及

- (l) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₁₂ 烷基，

或

R 及其所連接之氧原子共同為鹵素。

44. 如申請專利範圍第 30 至 33 項中任一項之化合物，其中 R_C 係選自由下列基團組成之群：

- a) 氫，
- b) C₁-C₁₂ 烷基，
- c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之

C₁-C₁₂ 烷基：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₁₂ 烷氧基，
- (d) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷氧基，
- (e) 胺基，
- (f) C₁-C₁₂ 烷基胺基，
- (g) C₁-C₁₂ 二烷基胺基，
- (h) 烯基，

- (i) 炔基，
- (j) C_1-C_{12} 硫烷氧基，
- d) 經芳基取代之 C_1-C_{12} 烷基，
- e) 經經取代芳基取代之 C_1-C_{12} 烷基，
- f) 經雜芳基取代之 C_1-C_{12} 烷基，
- g) 經經取代雜芳基取代之 C_1-C_{12} 烷基，
- h) 環烷基，
- i) 環烯基，
- j) 雜環烷基，
- k) $C(=O)R_7$ ，其中 R_7 係如先前所定義，
- l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ ，其中 R_8 、 R_9 及 R_{10} 係各自獨立地選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，或 R_8 及 R_{10} 或 R_9 及 R_{10} 與其所連接之原子共同形成 3-10 元雜環烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：
 - (a) 鹵素，
 - (b) 羥基，
 - (c) C_1-C_3 烷氧基，
 - (d) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，
 - (e) 側氧基，
 - (f) C_1-C_3 烷基，
 - (g) 鹵基- C_1-C_3 烷基，
 - (h) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷基。

45. 如申請專利範圍第 16-19 及 26-29 項中任一項之化合物，其中 R_1 及 R_2 係各自獨立地選自由下列基團組成之群：

- a) 氫，
- b) C_1 - C_{12} 烷基，
- c) 經一或多個選自由下列基團組成之群之取代基取代之 C_1 - C_{12} 烷基：
 - (a) 鹵素，
 - (b) 羥基，
 - (c) C_1 - C_{12} 烷氧基，
 - (d) C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_3 烷氧基，
 - (e) 胺基，
 - (f) C_1 - C_{12} 烷基胺基，
 - (g) C_1 - C_{12} 二烷基胺基，
 - (h) 烯基，
 - (i) 炔基，
 - (j) C_1 - C_{12} 硫烷氧基，
- d) 經芳基取代之 C_1 - C_{12} 烷基，
- e) 經經取代芳基取代之 C_1 - C_{12} 烷基，
- f) 經雜芳基取代之 C_1 - C_{12} 烷基，
- g) 經經取代雜芳基取代之 C_1 - C_{12} 烷基，
- h) 環烷基，
- i) 環烯基，
- j) 雜環烷基，

或

R_1 及 R_2 與其所連接之原子共同形成 3-10 元雜環烷基環，其視情況含有一至兩個選自下列基團組成之群之雜官能基： $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、 $-N(\text{芳基})-$ 、 $-N(\text{芳基}-C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、 $-N(\text{經取代芳基}-C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、 $-N(\text{雜芳基})-$ 、 $-N(\text{雜芳基}-C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 、 $-N(\text{經取代雜芳基}-C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 及 $-S-$ 或 $S(O)_n-$ ，其中 n 為 1 或 2 且 3-10 元雜環烷基環視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C_1-C_3 烷氧基，
- (d) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C_1-C_3 烷基，
- (g) 鹵基- C_1-C_3 烷基，
- (h) C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷基，

及

k) $C(=O)R_7$ ，

l) $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ ，其中 R_8 、 R_9 及 R_{10} 係各自獨立地選自由下列基團組成之群：氫、低碳烷基、經取代低碳烷基、芳基、經取代芳基、雜芳基或經取代雜芳基，

或

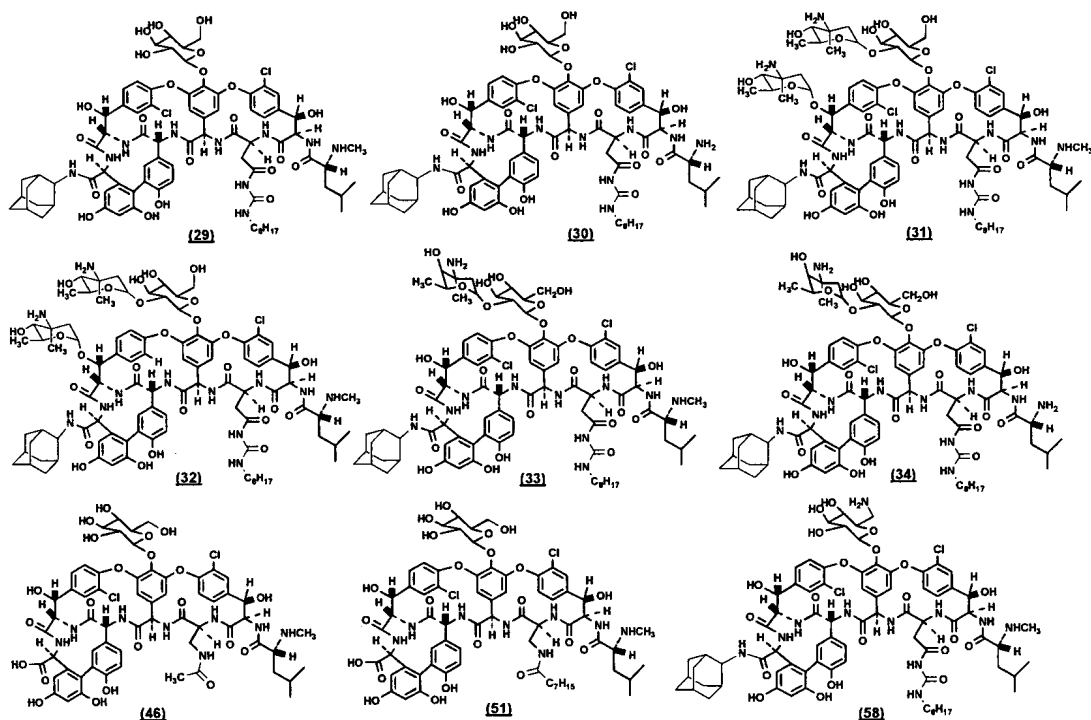
R_8 及 R_{10} 或 R_9 及 R_{10} 與其所連接之原子共同形成 3-10 元

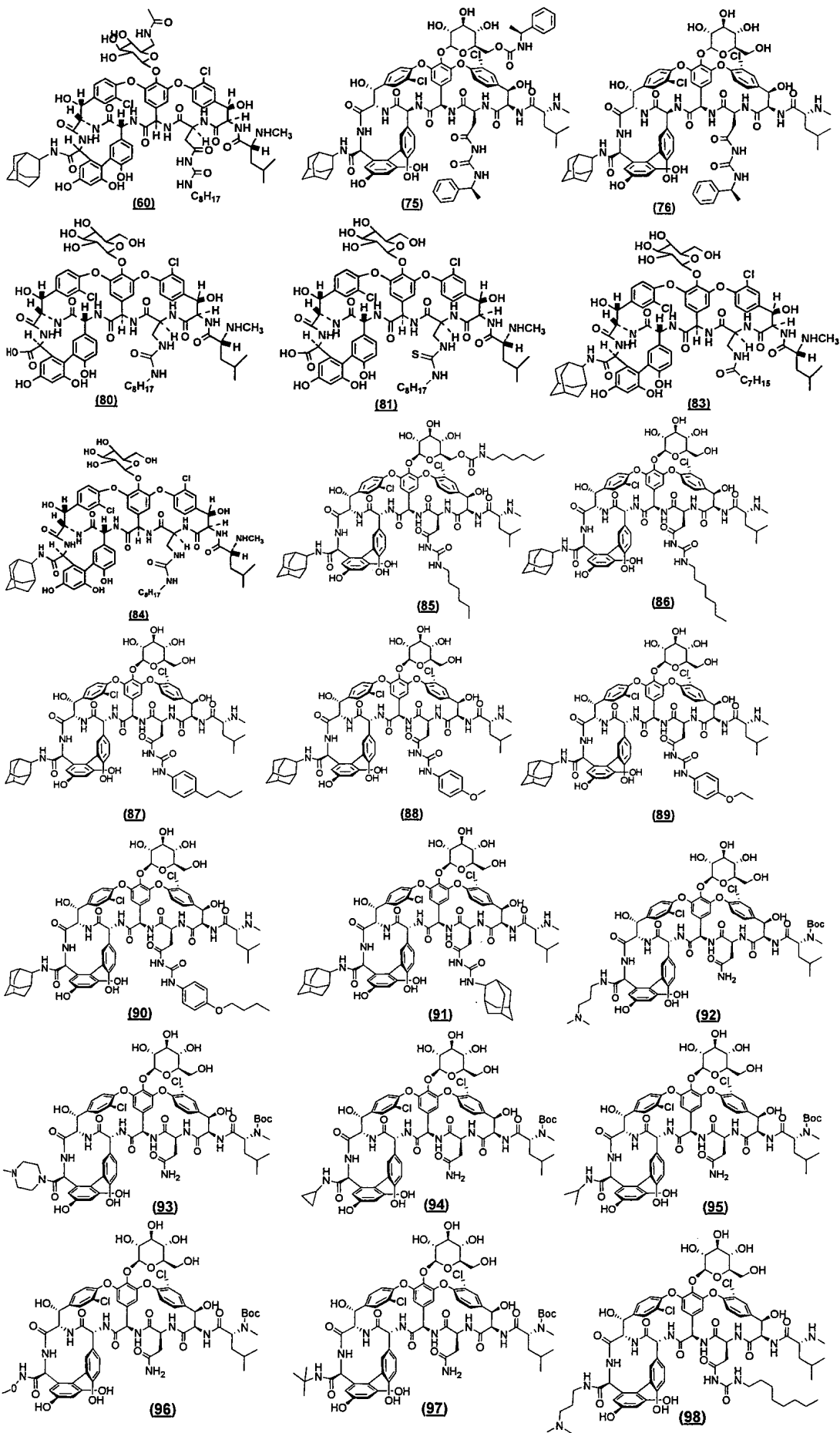
雜環烷基環，其視情況經一或多個獨立地選自由下列基團組成之群之取代基取代：

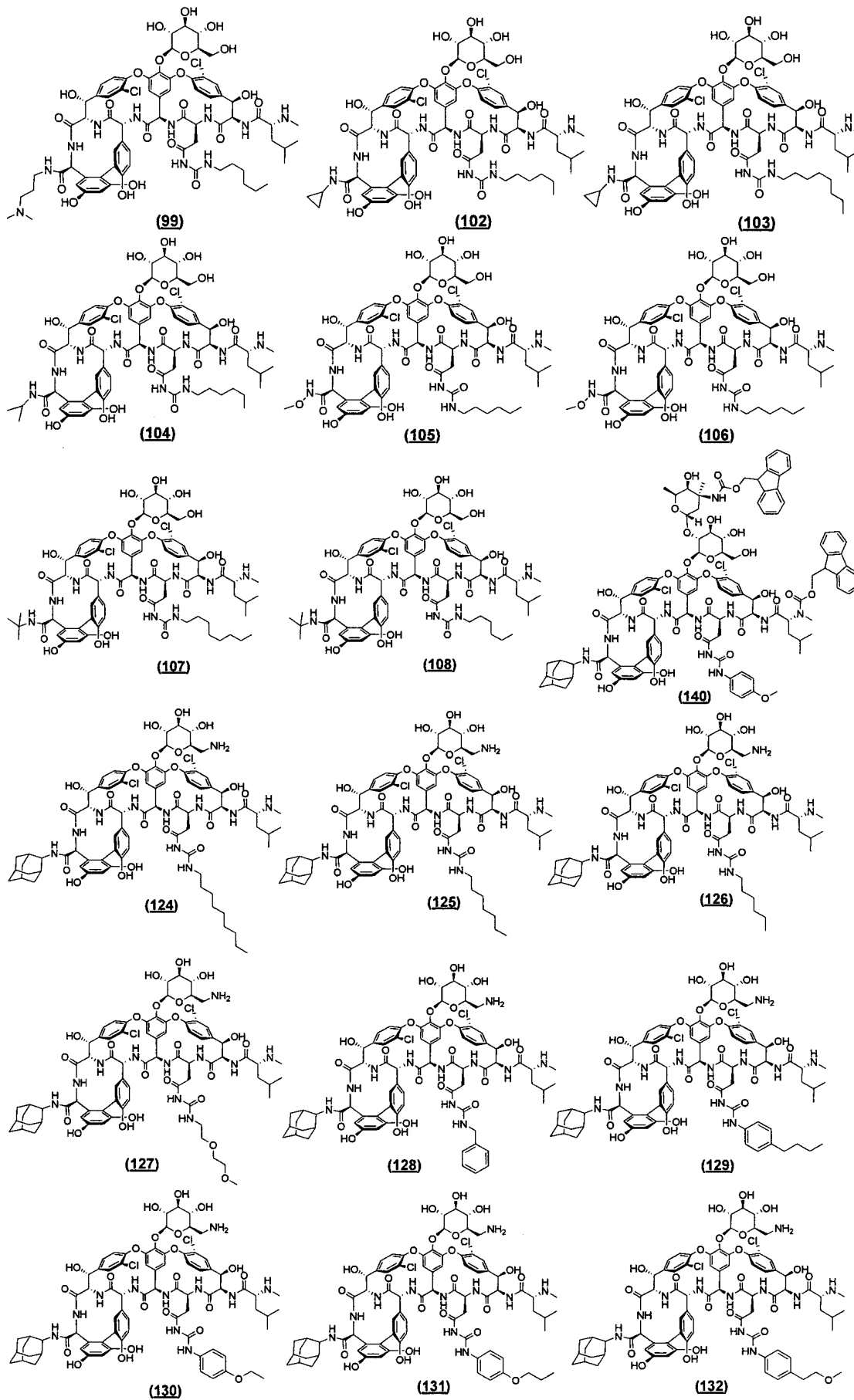
- (a) 鹵素，
- (b) 羥基，
- (c) C₁-C₃ 烷氧基，
- (d) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷氧基，
- (e) 側氧基，
- (f) C₁-C₃ 烷基，
- (g) 鹵基-C₁-C₃ 烷基，
- (h) C₁-C₃ 烷氧基-C₁-C₃ 烷基。

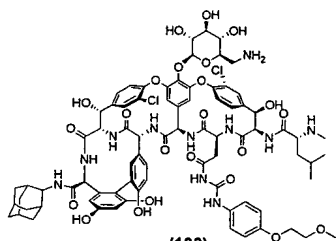
46. 如申請專利範圍第 14-23、34、35、38 及 39 項中任一項之化合物，其中 Z 係各自選自由氧及硫組成之群。

47. 一種化合物，其係選自由下列各物組成之群：

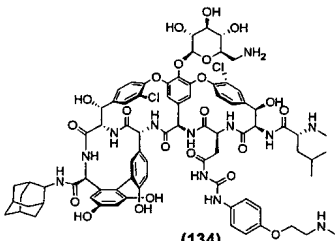




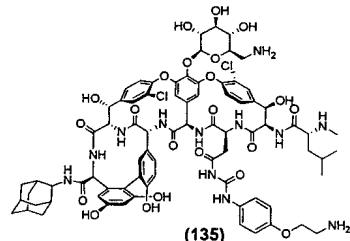




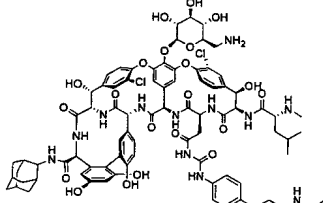
(133)



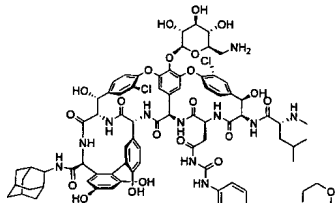
(134)



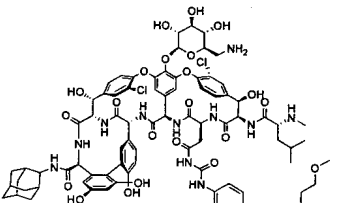
(135)



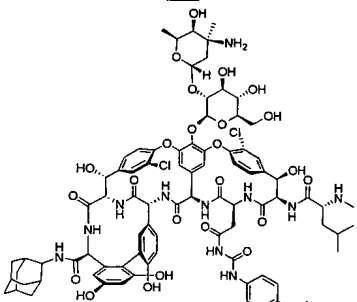
(136)



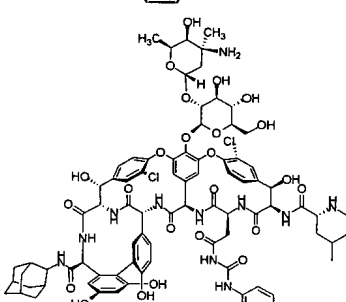
(137)



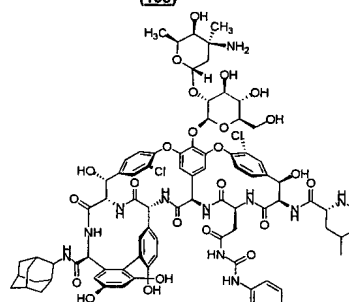
(138)



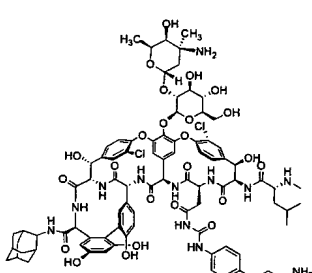
(141)



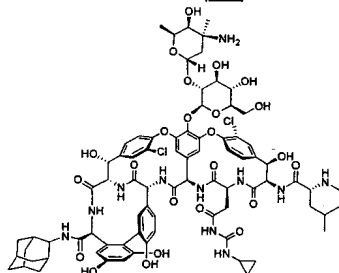
(142)



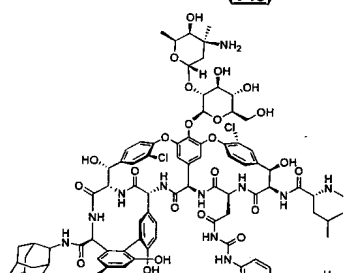
(143)



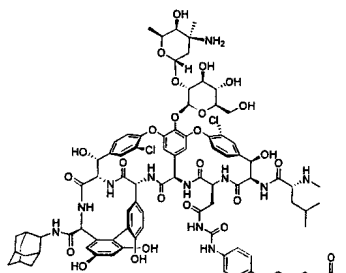
(145)



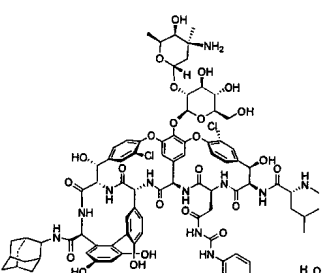
(151)



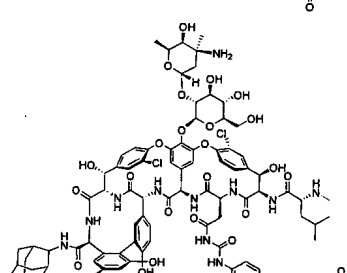
(152)



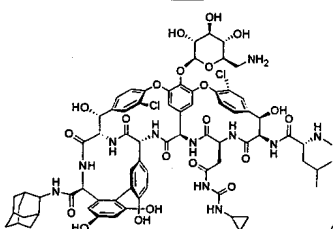
(153)



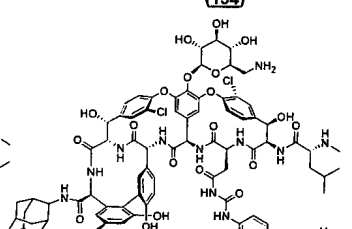
(154)



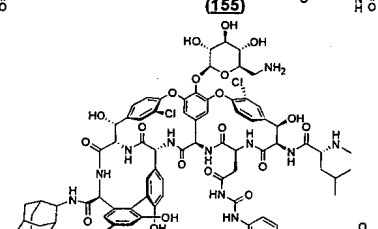
(155)



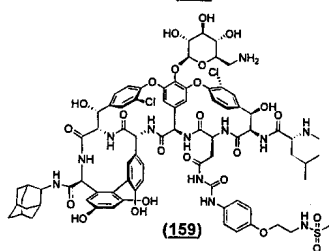
(156)



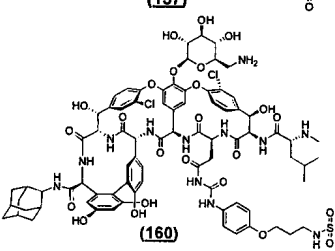
(157)



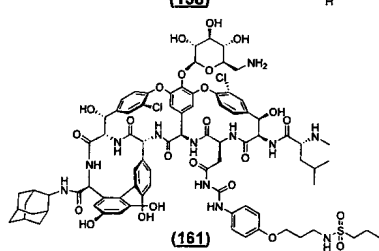
(158)



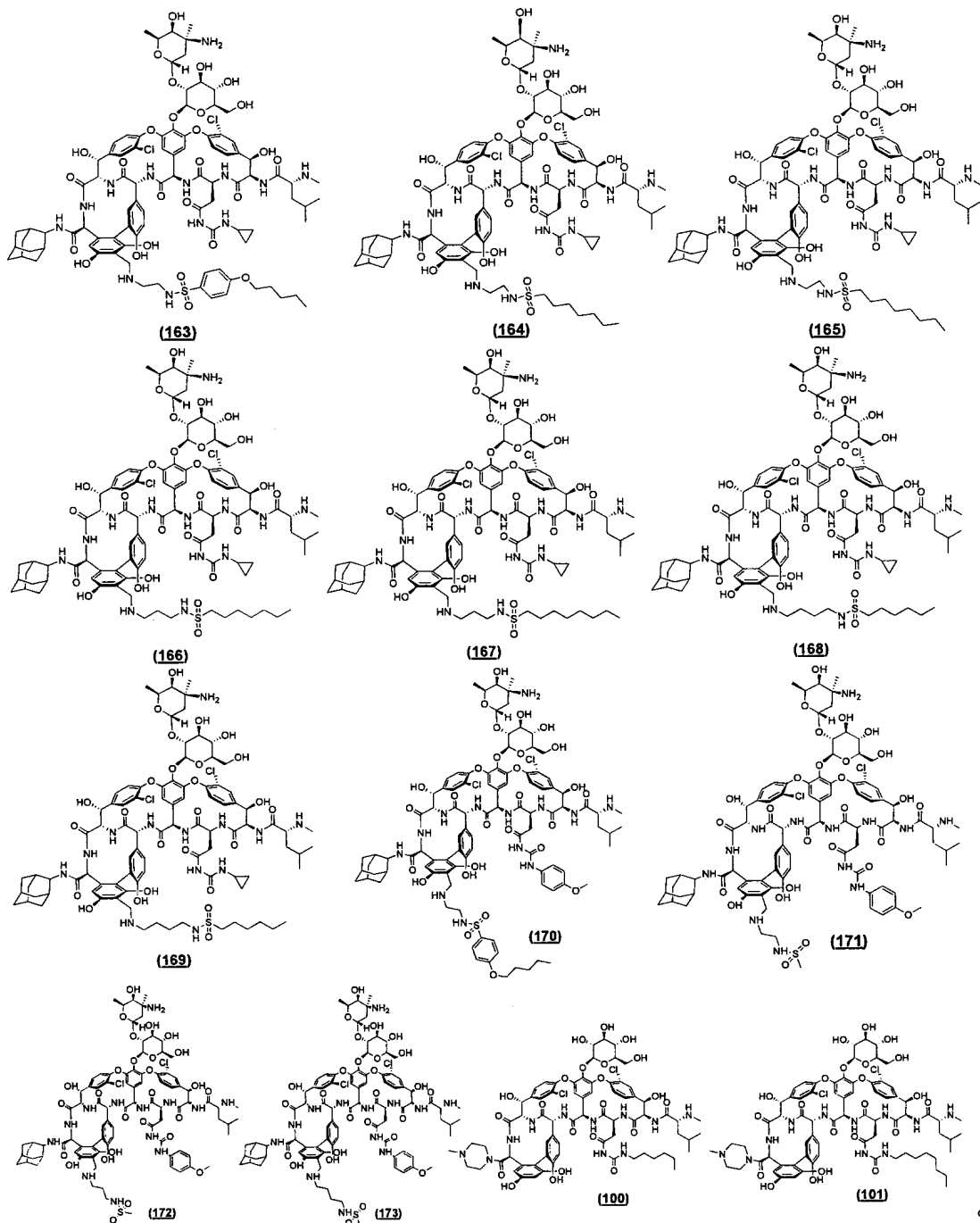
(159)



(160)



(161)

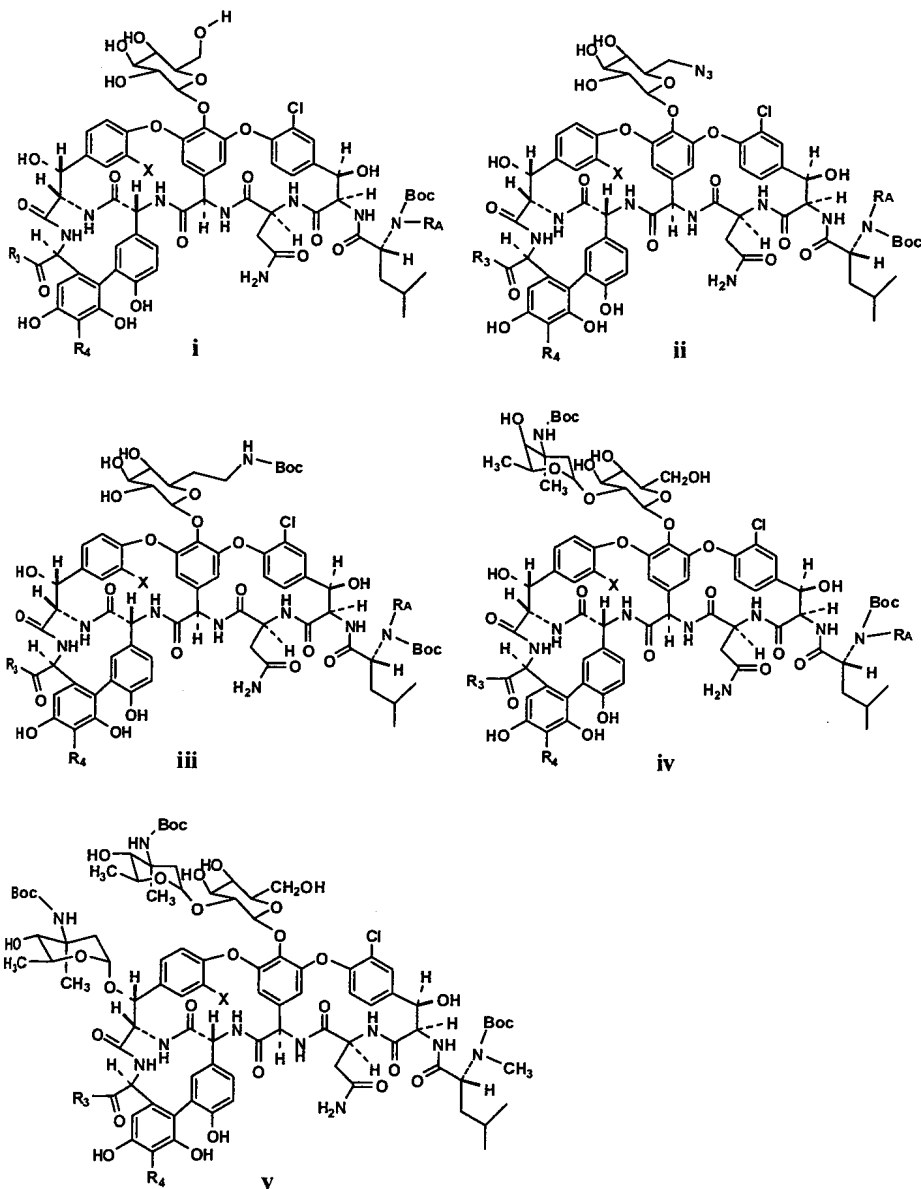


48. 一種醫藥組成物，其包括治療有效量之如申請專利範圍第 1 至 47 項中任一項之化合物以及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

49. 一治療需要此治療之哺乳動物之方法，其包括向該哺乳動物投予抗菌有效量之如申請專利範圍第 1 至 47 項中任一項之化合物以及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

50. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之式 I-V 及 XI 化合物之方法，其包括：

藉由使用由下列技術組成之群之技術改質選自由式 i、ii、iii、iv 及 v 組成之群的化合物，



其中 R_A 為氫或甲基，X 為氯或氫， R_3 為如本文中所定義之烷氧基、2-金剛烷胺基或低碳烷基胺基，或 R_4 為氫或經適當保護之 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ 或如本文中所定義之 Boc-胺基低碳烷基，

(a) 在諸如二甲基胺基吡啶及其類似物之鹼存在下以 R_B -

異氰酸酯或 R_B -硫代異氰酸酯來醞化第 3 胺基酸天冬醞胺之一級醞胺，

(b) 以諸如三氟乙酸之溫和酸移除 Boc 保護基，

(c) 若 R_3 為烷氧基，則藉由溫和鹼或酸水解來移除烷氧基以得到羧酸衍生物，

(d) 使疊氮官能基還原為胺，

(e) 以具有 J 為鹵素之結構 R_1 -J 或 J 為鹵素之結構 R_C -J 的烷基鹵化物使該化合物之第 4 胺基酸的經胺基取代之糖部分上的單糖或胺基取代基之一級醇烷基化，

(f) 以具有結構 $C(=O)R_7$ 之醞基使該化合物之該第 4 胺基酸的該經胺基取代之糖部分上的該單糖或該胺基取代基之一級醇醞化，

(g) 以具有結構 $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ 之醞基使該化合物之該第 4 胺基酸的該經胺基取代之糖部分上的該單糖或該胺基取代基之一級醇醞化，

(h) 使該化合物之該第 4 胺基酸的該經胺基取代之糖部分上的該胺基取代基與醛或酮反應，隨後使所得亞胺進行還原胺化，

(i) 用如 R_3 所定義之經取代醞胺使該化合物之巨環的酸部分轉化，

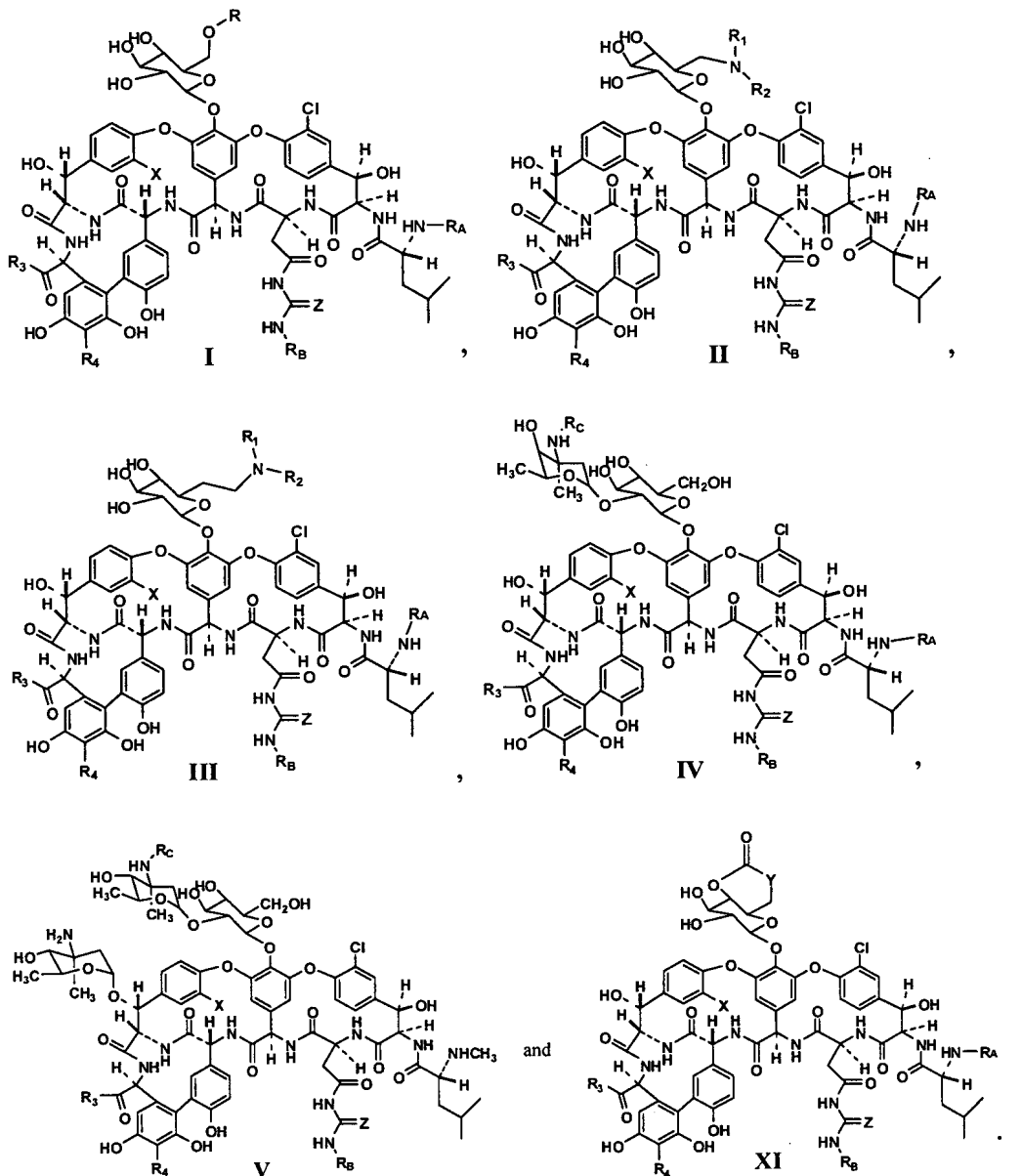
(j) 使該化合物之該第 4 胺基酸的該單糖部分之一級醇或一級胺與相鄰羥基發生光氣反應，

(k) 使疊氮基與炔烴發生偶極環加成以形成 1,2,3-三唑，

(l) (a) 及 (b) 之組合，

- (m) (a)、(b) 及 (c) 之組合，
- (n) (a)、(c) (i) 及 (b) 之組合，
- (o) (a)、(e) 及 (b) 之組合，
- (p) (a)、(f) 及 (b) 之組合，
- (q) (a)、(g) 及 (b) 之組合，
- (r) (a)、(h) 及 (b) 之組合，
- (s) (a)、(d) 及 (b) 之組合，
- (t) (a)、(d)、(c) 及 (b) 之組合，
- (u) (a)、(c)、(i)、(d) 及 (b) 之組合，
- (v) (a)、(c)、(d) 及 (b) 之組合，
- (w) (a)、(c)、(i)、(d)、(e) 及 (b) 之組合，
- (x) (a)、(c)、(i)、(d)、(f) 及 (b) 之組合，
- (y) (a)、(c)、(i)、(d)、(g) 及 (b) 之組合，
- (z) (a)、(c)、(i)、(d)、(h) 及 (b) 之組合，
- (aa) (a)、(c)、(d)、(e) 及 (b) 之組合，
- (bb) (a)、(c)、(d)、(f) 及 (b) 之組合，
- (cc) (a)、(c)、(d)、(g) 及 (b) 之組合，
- (dd) (a)、(c)、(d)、(h) 及 (b) 之組合，
- (ee) (a)、(j) 及 (b) 之組合，
- (ff) (a)、(j)、(c)、(i) 及 (b) 之組合，
- (gg) (a)、(d)、(j)、及 (b) 之組合，
- (hh) (a)、(d)、(j)、(c)、(i) 及 (b) 之組合，
- (ii) (a)、(k) 及 (b) 之組合，
- (jj) (a)、(k)、(c)、(i) 及 (b) 之組合，

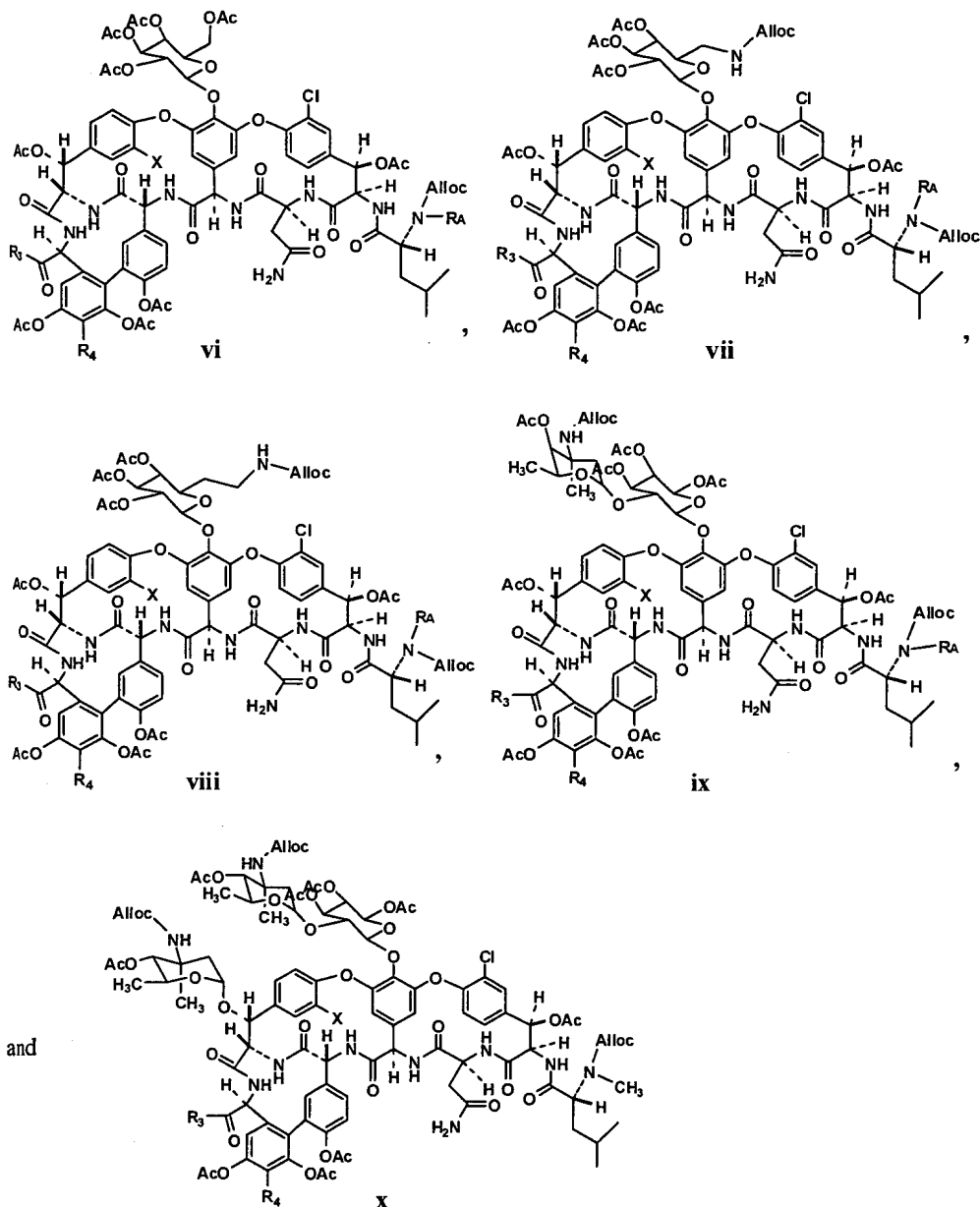
以形成具有選自由下列式組成之群之式的化合物：



其中 R、R₁、R₂、R₃、R₄、R_A、R_B、R_C、X、Y、及 Z 係如本文中所定義。

51. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之式 VI-X 及 XII 化合物之方法，其包括：

藉由使用選自由下列技術組成之群之技術改質選自由式 vi、vii、viii、ix 及 x 組成之群之化合物，



其中 R_A 為氫或甲基， X 為氯或氫， R_3 為如本文中所定義之烷氧基、2-金剛烷胺基或低碳烷基胺基，或 R_4 為氫或經適當保護之 $\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$ 或如本文中所定義之 Boc-胺基低碳烷基，

(a) 以苯基碘-雙-三氟乙酸鹽使第 3 胺基酸天冬醯胺之一級醯胺基發生霍夫曼 (Hofmann) 降解以得到一級胺，

(b) 以具有 J 為鹵素之結構 $R_1\text{-}J$ 或 J 為鹵素之結構 $R_C\text{-}J$ 的烷基鹵化物使該一級胺烷基化，

(c) 以具有結構 $\text{C}(=\text{O})R_7$ 之醯基使該一級胺醯化，

(d) 以具有結構 $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ 之醯基使該一級胺醯化，

(e) 藉由使用 $Pd(OAc)_2$ 、 PPh_3 及 $(nBu)_3SnH$ 來移除 N-Alloc 保護基，

(f) 水解所有乙酸酯基以得到醇，

(g) 若 R_3 為烷氧基，則藉由溫和鹼或酸水解來移除烷氧基以得到羧酸衍生物，

(h) 以具有 J 為鹵素之結構 R_1-J 或 J 為鹵素之結構 R_C-J 之烷基鹵化物使該化合物之第 4 胺基酸的經胺基取代之糖部分上的單糖或胺基取代基之一級醇烷基化，

(i) 以具有結構 $C(=O)R_7$ 之醯基使該化合物之該第 4 胺基酸的該經胺基取代之糖部分上的該單糖或該胺基取代基之一級醇醯化，

(j) 以具有結構 $C(=O)CHR_8NR_9R_{10}$ 之醯基使該化合物之該第 4 胺基酸的該胺基取代之糖部分上的該單糖或該胺基取代基之一級醇醯化，

(k) 使該化合物之第 4 胺基酸的該經胺基取代之糖部分上的該胺基取代基與醛或酮反應，隨後使所得亞胺進行還原胺化，

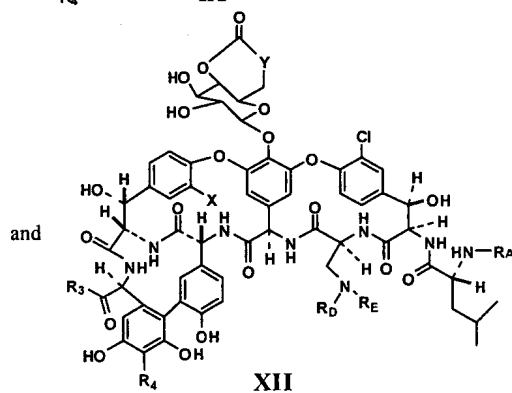
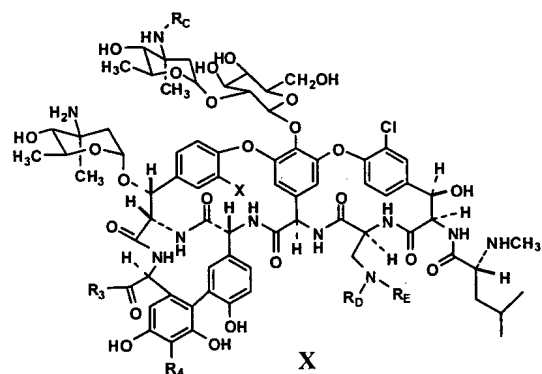
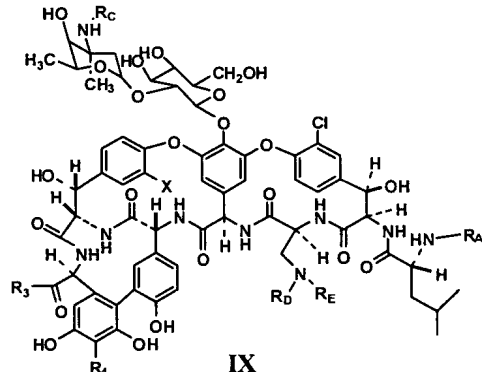
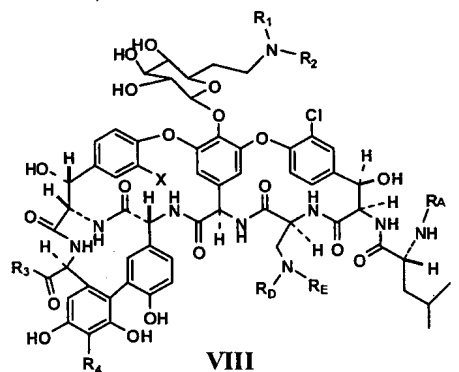
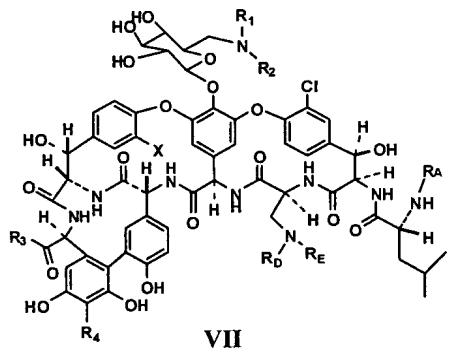
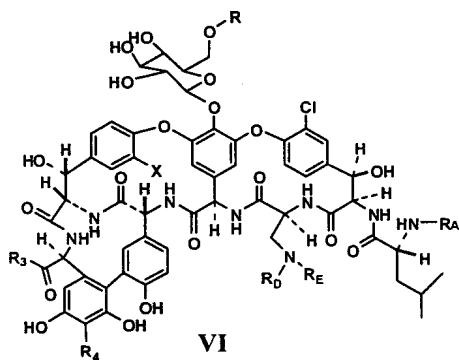
(l) 以如 R_3 所定義之經取代醯胺使該化合物之巨環上的酸部分轉化，

(m) 使該化合物之第 4 胺基酸的該單糖部分之一級醇或一級胺與相鄰羥基發生光氣反應，

(n) (a)、(e) 及 (f) 之組合，

- (o) (a)、(b)、(e) 及 (f) 之組合，
- (p) (a)、(c)、(e) 及 (f) 之組合，
- (q) (a)、(d)、(e) 及 (f) 之組合，
- (r) (a)、(c)、(e)、(f) 及 (g) 之組合，
- (s) (a)、(c)、(e)、(f)、(g) 及 (l) 之組合，
- (t) (a)、(d)、(e)、(f) 及 (g) 之組合，
- (u) (a)、(d)、(e)、(f)、(g) 及 (l) 之組合，
- (v) (a)、(c)、(e)、(h) 及 (f) 之組合，
- (w) (a)、(d)、(e)、(h) 及 (f) 之組合，
- (x) (a)、(c)、(e)、(h)、(f) 及 (g) 之組合，
- (y) (a)、(d)、(e)、(h)、(f) 及 (g) 之組合，
- (z) (a)、(c)、(e)、(h)、(f)、(g) 及 (l) 之組合，
- (aa) (a)、(d)、(e)、(h)、(f)、(g) 及 (l) 之組合，
- (bb) (a)、(c)、(e)、(i) 及 (f) 之組合，
- (cc) (a)、(d)、(e)、(i) 及 (f) 之組合，
- (dd) (a)、(c)、(e)、(i)、(f) 及 (g) 之組合，
- (ee) (a)、(d)、(e)、(i)、(f) 及 (g) 之組合，
- (ff) (a)、(c)、(e)、(i)、(f)、(g) 及 (l) 之組合，
- (gg) (a)、(d)、(e)、(i)、(f)、(g) 及 (l) 之組合，
- (hh) (a)、(c)、(e)、(j) 及 (f) 之組合，
- (ii) (a)、(d)、(e)、(j) 及 (f) 之組合，
- (jj) (a)、(c)、(e)、(j)、(f) 及 (g) 之組合，
- (kk) (a)、(d)、(e)、(j)、(f) 及 (g) 之組合，
- (ll) (a)、(c)、(e)、(j)、(f)、(g) 及 (l) 之組合，

(mm) (a)、(d)、(e)、(j)、(f)、(g) 及 (l) 之組合，
 (nn) (a)、(c)、(e)、(k) 及 (f) 之組合，
 (oo) (a)、(d)、(e)、(k) 及 (f) 之組合，
 (pp) (a)、(c)、(e)、(k)、(f) 及 (g) 之組合，
 (qq) (a)、(d)、(e)、(k)、(f) 及 (g) 之組合，
 (rr) (a)、(c)、(e)、(k)、(f)、(g) 及 (l) 之組合，
 (ss) (a)、(d)、(e)、(k)、(f)、(g) 及 (l) 之組合，
 以形成具有選自由下列式組成之群之式之化合物：



其中 R、R₁、R₂、R₃、R₄、R_A、R_C、R_D、R_E、X、Y 及 Z
 係如本文中所定義。

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：

