申請日期： 87.4.27	案號： 87115176
類別： [illegible]	

（以上各欄由本局填註）

公告本

發明專利說明書

一、發明名稱	中文	環狀亞磷酸鹽及磷酸鹽 457245
	英文	CYCLIC PHOSPHITES AND PHOSPHATES
二、發明人	姓名（中文）	1.顏孫歐 2.理查 F. 克拉克 3.丹尼爾 T. 朱
	姓名（英文）	1.YAT SUN OR 2.RICHARD F. CLARK 3.DANIEL T. CHU
	國籍	1.美國 2.美國 3.美國
	住、居所	1.美國伊利諾州里伯特維爾市威靈頓路1107號 2.美國伊利諾州芒德林市西丘邊道425號 3.美國加州聖塔克羅拉市班頓街3767號
三、申請人	姓名（名稱）（中文）	1.美商亞培公司
	姓名（名稱）（英文）	1.ABBOTT LABORATORIES
	國籍	1.美國
	住、居所（事務所）	1.美國伊利諾州亞培公園市亞培公園路100號
	代表人姓名（中文）	1.查理士. 姆. 布魯克
	代表人姓名（英文）	1.CHARLES M. BROCK.

本案已向

國(地區)申請專利	申請日期	案號	主張優先權
美國 US	1997/09/26	08/938,143	有

有關微生物已寄存於　　寄存日期　　寄存號碼

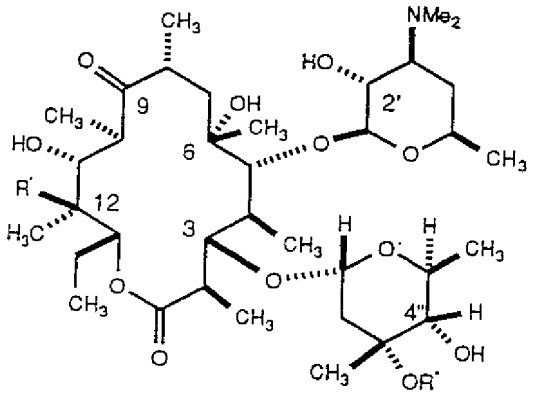
五、發明說明 (1)

技術領域

本發明係關於具有抗菌活性而可用於治療及預防細菌性感染之新穎半合成巨環素類(macrolides)。特別本發明係關於具有抗菌性質之環狀亞磷酸鹽類，含有該化合物之組合物，及使用該化合物之方法，及該化合物之製法。

發明背景

式(I)表示之紅黴素(Erythromycin)A至D，



(I)

紅黴素	R'	R"
A	-OH	$-CH_3$
B	-H	$-CH_3$
C	-OH	-H
D	-H	-H

為眾所周知之強力抗菌劑，廣用於治療及預防抗菌性感染，但如同其它抗菌劑般已經識別具有抗藥性或對紅黴素之感受性不足之細菌菌株。又紅黴素A對革蘭氏陰性菌僅具弱活性。因此，仍然持續需要識別新穎紅黴素衍生物化合物其具有改良抗菌活性，其出現抗藥性之可能性較低，其具有所需革蘭氏陰性活性，或其對目標微生物具有出乎意外的選擇性。結果，無數研究學者製備紅黴素之化學衍生物意圖獲得具有修改或改良之抗生素活性之類似物。

五、發明說明 (2)

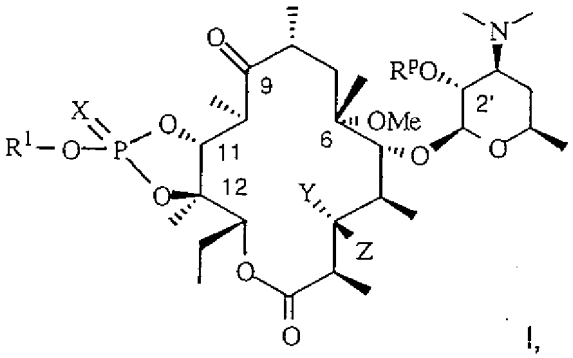
美國專利4,331,803揭示6-O-甲基紅黴素A，其對多種革蘭氏陽性菌，黴漿體等具有所需抗菌活性，且於臨床上廣為人使用。但對革蘭氏陰性菌僅具微弱抗微生物活性，及酸穩定性不佳。

Slowinski等敘述紅黴素11,12-碳酸鹽之製備於Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. (1975) 94:236-238。又已經公開若干專利申請案係有關6-O-甲基-3-去克拉定糖(descladinose)-3-氧基紅黴素環狀11,12-胺基甲酸鹽衍生物之製備(Taisho Pharm. Co. Ltd. WO9321199-A1，Roussel-Uclaf FR2697524-A1，Roussel-Uclaf EP596802-A1)。於EP-A-0 248 279，Baker等揭示6-O-甲基-紅黴素環狀11,12-胺基甲酸鹽衍生物。

本發明之目的係提供新穎抗生素化合物及其無毒性醫藥可接受性鹽，該化合物之新穎製法及其製備中間物。

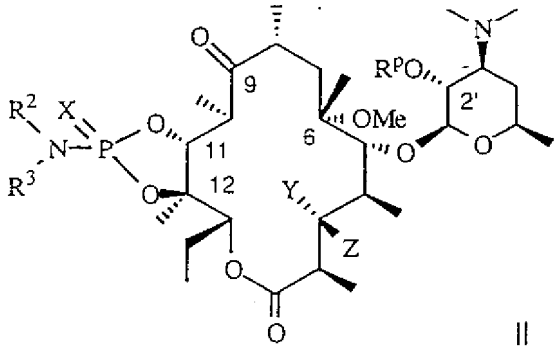
發明概述

一方面，本發明係關於一種具有下式之化合物：



I, 或

五、發明說明 (3)



II

或其醫藥可接受性鹽或酯。上式I及II中，

R^1為氫，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_{12}烯基，或C_1-C_{12}炔基，其各自可選擇性以芳基、取代芳基、雜芳基、或取代雜芳基取代；

X為O或不存在；

R^p為氫或羥基保護基；

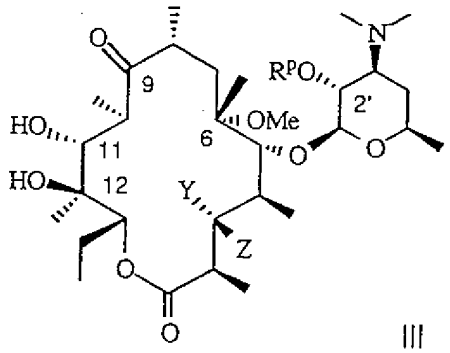
R^2及R^3於各次出現時分別為氫，C_1-C_{10}烷基，C_1-C_{12}烯基，或C_1-C_{12}炔基，其各自可選擇性以芳基、取代芳基、雜芳基、或取代雜芳基取代；或R^2及R^3與其附接原子共同形成一個3-10員雜環烷基環；及

Y為氫，Z為克拉定糖(cladinose)或Y及Z共同形成一個氧基。

另一方面，本發明係關於一種製備對應式I化合物之方法，該方法包含下列步驟：

a)下式化合物：

五、發明說明 (4)



III

其中：

R^p為氫或羥基保護基；

Y為氫，Z為克拉定糖，或Y及Z共同形成一個氧基；

(a)與三氯化磷及2,6-二甲基吡啶反應；

(b)步驟(a)之化合物與R^1-OH反應，其中R^1定義如上；及

(c)選擇性氧化得自步驟(b)之化合物及脫去羥基保護基之保護。

又另一方面關本發明係關於一種製備式II化合物之方法，該方法包含式III化合物與三氯化磷與胺反應，氧化所得化合物；及選擇性脫去羥基保護基之保護。

又另一方面本發明係關於醫藥組合物其包含治療有效量之本發明化合物組合醫藥可接受性載劑，及使用此種組合物治療細菌性感染。也揭示適當載劑及配方方法。預期本發明化合物及組合物具有抗菌活性。

本發明之又另一方面為一種治療細菌性感染之方法，包含對需要此種治療之哺乳類投予一種醫藥組合物含有治療

五、發明說明 (5)

有效量之本發明化合物。

發明之詳細說明

定義

此處使用"C_1-C_{10}烷基"一詞表示含1至10個碳原子之飽和直鏈或分支鏈烴基。C_1-C_{10}烷基之例包括甲基，乙基，丙基及異丙基，正丁基，第三丁基，新戊基，正己基，正庚基，辛基，及正癸基(舉例)。

"C_1-C_{12}烯基"表示衍生自含2至12個碳原子之烴基部分，且具有經由去除單一氫原子所得之至少一個碳-碳雙鍵之一價基。烯基包括例如乙烯基，丙烯基，丁烯基，1-甲基-2-丁烯-1-基等。

此處使用"C_1-C_{12}炔基"表示衍生自含2至12個碳原子之烴基，且具有藉由去除單一氫原子所得之至少一個碳-碳參鍵之一價基。代表性炔基包括例如乙炔基，2-丙炔基，1-丙炔基等。

此處使用"質子惰性溶劑"表示對質子活性相對呈惰性，亦即不會作為質子給予者之溶劑。實例包括但非限於烴類如己烷及甲苯，鹵化烴類如二氯甲烷，伸乙基氯，氯仿等，雜環系化合物例如四氫呋喃及N-甲基吡咯啶酮及醚類如乙醚，貳-甲氧甲基醚。此等化合物為業界人士眾所周知，且業界人士顯然易知個別溶劑或其混合物可能對特定化合物及反應條件為較佳，依據反應劑溶解度，反應劑反應性，及較佳溫度範圍等因素決定。質子惰性溶劑之進一步討論可參考有機化學教科書或特定單篇，例如：有機溶

五、發明說明 (6)

劑之物理性質及純化方法，第4版，John A. Riddick等編輯，第2卷，化學技術系列約翰威利父子公司，紐約，1986年。

此處使用"芳基"一詞表示含1或2芳香環之單環或雙環碳環系環系，包括但非限於苯基，萘基，四氫萘基，四氫茚基，茚基等。

此處使用"鹵原子"及"鹵素"表示選自氟、氯、溴及碘之原子。

此處使用"鹵-C_1-C_3-烷基"一詞表示如前定義之C_1-C_3-烷基，其中之1、2或3個氫原子分別以鹵原子置換。

此處使用"雜芳基"一詞表示含5至10個環原子之環狀芳族基，其中一個環原子係選自S、O及N；0，1或2個環原子為分別選自S、O及N之額外雜原子；及其餘環原子為碳，該基團係透過任一個環原子接合至分子其餘部分，例如吡啶基，吡咯基，嘧啶基，吡咯基，吡唑基，咪唑，噻唑基，噁唑基，異噁唑基，噻二唑基，噁二唑基，噻吩基，呋喃基，喹啉基，異喹啉基等。

此處使用"雜環烷基"一詞表示非-芳族5-、6-或7-員環，或雙環或參環基包含稠合六員環含有1至3個分別選自氧，硫及氮之雜原子，其中(i)各個5員環含有0至1個雙鍵，及各個6員環含有0至2個雙鍵，(ii)氮及硫雜原子可選擇性經氧化，(iii)氮雜原子可選擇性經第四化，及(iv)前述任一個雜環族環可稠合至一個苯環。代表性雜環包括但非限於吡咯啶基，吡唑啉基，吡唑啶基，咪唑啉

基，咪唑啶基，六氫吡啶基，六氫吡咯基，嗯唑啶基，異嗯唑啶基，嗎啉基，噻唑啶基，異噻唑啶基，及四氫呋喃基。

此處使用"取代芳基"一詞表示如前定義之芳基分別以Cl，Br，F，I，OH，CN，C_1-C_3-烷基，C_1-C_6-烷氧基，C_1-C_6-烷氧基取代有芳基，鹵烷基，硫烷氧基，胺基，烷基胺基，二烷基胺基，巯基，硝基，羧醛，羧基，烷氧羰基及羧醯胺置換。其中1，2或3個氫原子。此外，任一個取代基可為芳基，雜芳基或雜環烷基。又取代芳基包括四氟苯基及五氟苯基。

此處使用"雜芳基"一詞表示前文定義之雜芳基分別以Cl，Br，F，I，OH，CN，C_1-C_3-烷基，C_1-C_6-烷氧基，C_1-C_6-烷氧基取代有雜芳基，鹵烷基，硫烷氧基，胺基，烷基胺基，二烷基胺基，巯基，硝基，羧醛，羧基，烷氧羰基及羧醯胺置換。其中1，2或3個氫原子。此外，任一個取代基可為芳基，雜芳基或雜環烷基。

此處使用"羥基-保護基"表示業界已知於合成過程可保護羥基不受非期望之反應，且可被選擇性去除之易去除基。羥基保護基之使用為業界眾所周知可保護基團對抗合成程序之非期望反應，而多種保護基為已知，例如參考T. H. Greene及P.G.M. Wuts，有機合成保護基，第2版，約翰威利父子公司，紐約(1991年)。羥基保護基之例包括但非限於甲基硫甲基，第三-二甲基矽烷基，第三丁基二苯基矽烷基，醯基取代有芳族基等。

五、發明說明 (8)

"經保護之羥基"一詞表示以如前定義之羥基保護基保護之羥基，此等保護基包括苯甲醯基，乙醯基，三甲基矽烷基，三乙基矽烷基，甲氧甲基等。

此處使用"質子產生性有機溶劑"一詞表示容易提供質子之溶劑，例如醇類如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，第三丁醇等。此等溶劑為業界人士眾所周知，且對業界人士顯然易知，個別溶劑或其混合物對特定化合物及反應條件為佳，例如依反應劑溶解度，反應劑反應性，及較佳溫度範圍等因素而定。有關質子產生性溶劑之進一步討論可參考有機化學教科書或特定單篇，例如：有機溶劑之物理性質及純化方法，第4版，John A. Riddick等編輯，第2卷，化學技術系列，約翰威利父子公司，紐約，1986年。

此處使用"取代芳基"一詞表示如此處定義之芳基經由以Cl，Br，F，I，OH，氰基，硫基，硝基，C_1-C_3-烷基，鹵-C_1-C_3-烷基，C_1-C_6-烷氧基，硫-C_1-C_6-烷氧基，甲氧甲氧基，胺基，C_1-C_3-烷基-胺基，二(C_1-C_3-烷基)胺基，甲醯基，羧基，烷氧羰基，C_1-C_3-烷基-CO-O-，C_1-C_3-烷基-CO-NH-，或羧醯胺分別置換其中1、2或3個氫原子取代；但四氟苯基及五氟苯基也含括於"經取代芳基"定義內。

此處使用"經取代雜芳基"表示如此處定義之雜芳基經由以Cl，Br，F，I，OH，C_1-C_3-烷基，C_1-C_6-烷氧基，甲氧甲氧基，胺基，或C_1-C_3-烷基-胺基分別置換其中1、2或3個氫原子取代，或可表示單-氧基取代雜芳基化合物，如4-氧基-1H-喹啉。

五、發明說明 (9)

此處使用"取代雜環烷基"一詞表示如此處定義之雜環烷基經由以Cl，Br，F，I，OH，氰基，巯基，硝基，C_1-C_3-烷基，鹵-C_1-C_3-烷基，C_1-C_6-烷氧基，硫-C_1-C_6-烷氧基，甲氧甲氧基，胺基，C_1-C_3-烷基-胺基，二(C_1-C_3-烷基)胺基，羧醛基，羧基，烷氧羰基，C_1-C_3-烷基-CO-O-，C_1-C_3-烷基-CO-NH-，或羧醯胺分別置換其中1、2或3個氫原子取代。

無數非對稱中心可存在於本發明化合物。但除非另行註明，否則本發明涵蓋多種立體異構物及其混合物。如此當一個鍵以浪形線表示時，代表可存在有立體定向之混合物或具有指定或未指定取向之個別異構物。

如此處使用"醫藥可接受性鹽"一詞表示於深刻醫學判定範圍適合接觸人類及低等動物組織而具有不當之毒性、刺激性、過敏反應等，且具有合理效益/風險比之該等鹽類。醫藥可接受性鹽為業界眾所周知。例如S.M. Berge等敘述醫藥可接受性鹽細節於J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)，併述於此以供參考。鹽可於本發明化合物之最終分離及純化過程原位製備，或經由自由態鹼官能基與適當有機酸反應而分開製備。醫藥可接受性無毒性酸加成鹽之例為胺基與無機酸例如氫氯酸，氫溴酸，磷酸，硫酸及過氯酸，或與有機酸如乙酸，草酸，馬來酸，酒石酸，檸檬酸，丁二酸或丙二酸形成之鹽，或經由使用業界方法例如離子交換形成之鹽。其它醫藥可接受性鹽包括己二酸鹽，褐藻酸鹽，抗壞血酸鹽，天冬酸

五、發明說明 (10)

鹽，苯磺酸鹽，苯甲酸鹽，硫酸氫鹽，硼酸鹽，丁酸鹽，樟腦酸鹽，樟腦磺酸鹽，檸檬酸鹽，環戊烷丙酸鹽，二葡萄糖酸鹽，十二基硫酸鹽，乙烷磺酸鹽，甲酸鹽，反丁烯二酸鹽，葡萄糖基庚酸鹽，甘油基磷酸鹽，葡萄糖酸鹽，半硫酸鹽，庚酸鹽，己酸鹽，氫碘酸鹽，2-羥乙烷磺酸鹽，乳糖二酸鹽，乳酸鹽，月桂酸鹽，月桂基硫酸鹽，蘋果酸鹽，馬來酸鹽，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，pamoate，果膠酸鹽，過硫酸鹽，3-苯基丙酸鹽，磷酸鹽，苦味酸鹽，特戊酸鹽，丙酸鹽，硬脂酸鹽，丁二酸鹽，硫酸鹽，酒石酸鹽，硫氰酸鹽，對-甲苯磺酸鹽，十一烷酸鹽，戊酸鹽等。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉，鋰，鉀，鈣，鎂等。其它醫藥可接受性鹽，若屬適宜，包括使用相對離子例如鹵化物，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銨，第四銨及胺陽離子。

如此處使用"醫藥可接受性酯"一詞表示可於活體內水解之酯，包括易於人體分解而產生親代化合物或其鹽之酯。適當酯基包括衍生自醫藥可接受性脂族羧酸者，特別烷酸，烯酸，環烷酸，及烷二酸，其中各個烷基或烯基部分較佳含有不多於6個碳原子。特定酯之例包含甲酸酯，乙酸酯，丙酸酯，丁酸酯，丙烯酸酯及乙基丁二酸酯。

較佳具體例

本發明之一個具體例為具有前述式(I)之化合物。較佳

五、發明說明 (11)

具體例為一種式(I)化合物其中Y及Z共同形成氧基。另一較佳具體例中，一種式(I)化合物，其中Y及Z共同形成一個氧基，及X為氧。

本發明之另第二具體例為具有前述式(II)之化合物。較佳具體例為式(II)化合物，其中Y及Z共同形成氧基，及X為氧。

代表性本發明化合物包括但非限於下列化合物：

式(I)化合物，其中：R^1為甲基，R^p為苯甲醯基，X不存在，及Y及Z共同形成一個氧基；

式(I)化合物其中：R^1為甲基，R^p為氫，X不存在，及Y及Z共同形成一個氧基；

式(I)化合物其中：R^1為乙基，R^p為苯甲醯基，X不存在，及Y及Z共同形成一個氧基；

式(I)化合物其中：R^1為乙基，R^p為氫，X不存在，及Y及Z共同形成一個氧基；

式(I)化合物其中R^1為氫，R^p為苯甲醯基，X=O，及Y及Z共同形成一個氧基；

式(I)化合物其中R^1為氫，R^p為苯甲醯基，X=O，及Y及Z共同形成一個氧基；

式(I)化合物其中R^1為甲基，R^p為苯甲醯基，X=O，及Y及Z共同形成一個氧基；

式(I)化合物其中R^1為甲基，R^p為氫，X=O，及Y及Z共同形成一個氧基；

式(III)化合物其中R^p為苯甲醯基，R^2及R^3各自為

五、發明說明 (12)

($-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$)，X=O，及Y及Z共同形成一個氧基；

式(III)化合物其中R^p為氫，R^2及R^3各自為($-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$)，X=O，及Y及Z共同形成一個氧基。

醫藥組合物

本發明之醫藥組合物包含治療有效量之本發明化合物與一種或多種醫藥可接受性載劑共同配方。如此處使用"醫藥可接受性載劑"一詞表示無毒性，惰性固體、半固體或液體填充劑，稀釋劑，包膠材料或任一型配方佐劑。若干可作為醫藥可接受性載劑之物料之例包括糖類如乳糖，葡萄糖及蔗糖；澱粉類如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，如羧甲基纖維素鈉，乙基纖維素及乙酸纖維素；粉狀西黃著膠；麥芽糖；明膠；滑石；賦形劑如可可脂及栓劑蠟；油類如花生油，棉籽油；紅花籽油；芝麻油；橄欖油；玉米油及大豆油；甘醇類如丙二醇；酯類如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑如氫氧化鎂及氫氧化鋁；褐藻酸；無熱源水；等張鹽水；林格氏溶液；乙醇及磷酸鹽緩衝液，及其它無毒性相配伍性潤滑劑，如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂，及著色劑，脫模劑，塗布劑，甜味、矯味及芳香劑，保藏劑及抗氧化劑也可存在於組合物係由配方師之判斷決定。本發明之醫藥組合物可經口，經直腸，腦窩內，陰道內，腹內，局部(藉散劑，軟膏劑或滴劑)，經頰，或呈經口或鼻噴霧投藥。

口服投藥用之液體劑型包括醫藥可接受性乳液劑、微乳液劑、溶液劑、懸浮液劑、糖漿劑及酏劑。除了活性化合

五、發明說明 (13)

物外，液體劑型含有業界常用之惰性稀釋劑，例如水或其它有機溶劑，增溶劑及乳化劑如乙醇，異丙醇，碳酸乙酯，乙酸乙酯，苯甲醇，苯甲酸苄酯，丙二醇，1,3-丁二醇，二甲基甲醯胺，油類(特別棉籽油，花生油，玉米油，胚芽油，橄欖油，蓖麻油及芝麻油)，甘油，四氫糠醇，聚乙二醇類及聚山梨糖醇之脂肪酸酯類，及其混合物。除了惰性稀釋劑外，口服組合物也包含佐劑如濕潤劑，乳化及懸浮劑，甜味劑，矯味劑及芳香劑。

注射製劑例如無菌注射水性或油性懸浮液劑可根據已知技術使用適當分散劑或濕潤劑及懸浮劑配方。無菌注射製劑亦可為於無毒腸外投藥可接受性稀釋劑或溶劑之無菌注射溶液、懸浮液或乳液，例如於1,3-丁二醇之溶液。可使用之可接受性媒劑及溶劑包括水，林格氏溶液(美國藥典)及等張氯化鈉溶液。此外，習知使用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。用於此種用途，任何品牌之固定油皆可使用包括合成一酸-或二酸-甘油酯類。此外，脂肪酸如油酸可用於製備注射劑。

注射用配方例如可經由細菌截留形過濾器或藉攙混無菌固體組合物形式之滅菌劑其可於使用前溶解或分散於無菌水或其它無菌注射介質滅菌。

為了延長藥物效果，經常需要減慢藥物由皮下或肌肉注射吸收。可使用水中溶解度不佳之結晶形或不定形物料之液體懸浮液達成。藥物之吸收速率依據其溶解速率而定，而溶解速率又可依據晶體大小及結晶形式決定。另外，腸

五、發明說明 (14)

外投藥形式之延遲吸收可藉由溶解或懸浮藥物於油媒劑達成。注射用長效形式係經由形成藥物於可生物分解聚合物如聚丙交酯-聚乙交酯之微囊基體製造。依據使用之藥物對聚合物比及特定聚合物性質，可控制藥物釋放速率。其它可生物分解聚合物之例包括聚(原酸酯類)及聚(酐類)。長效注射配方也可藉由將藥物捕捉於脂小體內或與身體組織可相容之微乳液製備。

直腸或陰道投藥用組合物較佳為栓劑，其製法係經由混合本發明化合物與適當非刺激性賦形劑或載劑如可可脂、聚乙二醇或栓劑蠟製備，此等賦形劑或載劑於周圍溫度為固體，但於體溫為液體，因此於直腸或陰道腔內熔化及釋放出活性化合物。

經口投藥用之固體劑型包括膠囊劑，錠劑，丸劑，散劑及粒劑。此等固體劑型中，活性化合物混合至少一種惰性醫藥可接受性賦形劑或載劑，例如檸檬酸鈉或磷酸二鈣及/或a)填充劑或增量劑例如澱粉類，乳糖，蔗糖，葡萄糖，甘露糖醇及矽酸，b)黏結劑例如羧甲基纖維素，褐藻酸酯類，明膠，聚乙烯基吡咯啶酮，蔗糖及阿拉伯膠，c)濕潤劑如甘油，d)崩散劑如瓊脂，碳酸鈣，馬鈴薯或樹薯澱粉，褐藻酸，某些矽酸鹽及碳酸鈉，e)溶液延遲劑如石蠟，f)吸收加速劑如第四銨化合物，g)濕潤劑如鯨蠟醇及一月桂酸甘油酯，h)吸收劑如高嶺土及皂土，及i)潤滑劑如滑石，硬脂酸鈣，硬脂酸鎂，固體聚乙二醇類，月桂基硫酸鈉及其混合物。於膠囊劑、錠劑及丸劑之例，劑型也

五、發明說明 (15)

包含緩衝劑。

類似類型之固體組合物也可使用乳糖或乳糖及高分子量聚乙二醇類等賦形劑作為軟及硬填充明膠膠囊之填充劑。

錠劑、糖衣錠、膠囊劑、丸劑及粒劑之固體劑型可製備成具有包衣及殼，例如腸衣及醫藥配方業界之眾所周知之其它包衣。其可選擇性含有不透明劑，亦可為僅或偏好釋放於腸道之某個部位，選擇性以延遲方式釋放之組合物。埋置組合物之有用之例包括聚合物物質及蠟。

類似類型之固體組合物也可使用乳糖或乳糖及高分子量聚乙二醇類等賦形劑於軟及硬填充明膠膠囊作為填充劑。

活性化合物亦可與前述一種或多種賦形劑呈微包膠形式。錠劑、糖衣錠、膠囊劑、丸劑及粒劑等固體劑型可製備成附有包衣及殼，例如醫藥配方業界眾所周知之腸衣、釋放控制包衣及其它包衣。此種固體劑型中，活性化合物可混合至少一種惰性稀釋劑如蔗糖，乳糖或澱粉。此種劑型如一般實務也包含惰性稀釋劑以外之其它物質例如打錠潤滑劑及其它打錠鑄劑如硬脂酸鎂及微晶纖維素。於膠囊劑、錠劑及丸劑之例，劑型也包含緩衝劑。其也選擇性含有不透明劑，也可具有僅或偏好釋放活性成分於腸道某個部位，選擇性以延遲方式釋放之組合物。埋置組合物之例也可使用，包括聚合物物質及蠟。

本發明化合物之局部或經皮投藥用劑型包括軟膏劑，糊劑，乳膏劑，洗劑，凝膠劑，散劑，溶液劑，噴霧劑，吸入劑或貼片劑。活性成分係於無菌條件下混合醫藥可接受

五、發明說明 (16)

性載劑，及視需要之任何保藏劑或緩衝劑。眼用配方，耳用滴劑，眼用軟膏劑、散劑及溶液劑也涵蓋於本發明之範圍。

軟膏劑、糊劑、乳膏劑及凝膠劑除了本發明之活性化合物外，含有賦形劑例如動植物脂肪，油類，蠟類，石蠟類，澱粉，西黃著膠，纖維素衍生物，聚乙二醇類，矽氧類，皂土類，矽酸，滑石及氧化鋅，或其混合物。

散劑及噴霧劑除了本發明化合物外，含有賦形劑如乳糖，滑石，矽酸，氫氧化鋁，鈣矽酸鹽類及聚醯胺粉末，或此等物質之混合物。噴霧劑可額外含有習用推進劑如氯氟化烴類。

經皮貼片可具有提供經控制釋放化合物至體內之額外優點。此等劑型可經溶解或分散化合物於適當介質製備。吸收促進劑也可用於增加化合物通過皮膚之通量。通過速率可藉由提供速率控制膜或經由分散化合物於聚合物基體或凝膠控制。

根據本發明之處理方法，可經由對病人投予治療有效量之本發明化合物，而以可達成期望效果所需量及時間對病體如人類或低等哺乳類治療或預防細菌性感染。"治療有效量"之本發明化合物表示可以適用於任何醫藥治療之合理效益/風險比治療細菌性感染之足量化合物。但需了解，本發明化合物及組合物之總每日劑量須由臨床醫師於深刻醫學判定範圍內決定。任何特定病人之特定治療有效劑量將隨多種因素決定，包括接受治療之病症及病症嚴重

五、發明說明 (17)

程度；使用之特定化合物活性；使用之特定組合物；病人年齡、體重、全面健康情況、性別及飲食；使用之特定化合物之投藥時間，投藥途徑，及排泄速率；治療持續時間；與特定化合物合併或重疊使用之藥物；及醫藥業界眾所周知之類似因素。

以單劑或平分多劑投予人類或其它哺乳類之本發明化合物之總每日劑量通常為0.01至50毫克/千克體重或以上，或更常為0.1至25毫克/千克體重。單劑組合物可含有此量或其分數而組成每日劑量。一般而言，根據本發明之治療計畫包含對需要此種治療之病人以每日單劑或多劑投予約10毫克至約1000毫克本發明化合物。

縮寫

後文反應圖及實例說明使用之縮寫為：9-BBN表示9-硼烷雙環[3.3.1]壬烷；AIBN表示偶氮貳異丁腈；Bu_3SnH表示氫化三丁基錫；CDI表示羰基二咪唑；DBU表示1,8-二吖雙環[5.4.0]十一碳-7-烯；DEAD表示偶氮二羧酸二乙酯；DMAP表示4-二甲基胺基吡啶；DMF表示二甲基甲醯胺；DPPA表示二苯基磷醯疊氮；EtOAc表示乙酸乙酯；MeOH表示甲醇；NaHMDS表示六甲基二矽胺烷鈉；$NaN(TMS)_2$表示貳(三甲基矽烷基)醯胺鈉；NMMO表示N-甲基嗎啉N-氧化物；TEA表示三乙基胺；THF表示四氫呋喃；TPP表示三苯基膦。

本發明化合物可經由下述代表性方法製備。

合成方法

五、發明說明 (18)

本發明化合物及方法由後文合成計畫，其示例說明製備本發明化合物之方法將更為明瞭。

式I及II之本發明化合物之製備摘述於如下反應圖1-4。

反應圖1示例說明製備本發明式I及II化合物用之起始化合物6，亦即6-O-甲基紅黴素A之製備。6-O-取代紅黴素A之製備述於美國專利4,990,602，4,331,803，4,680,368及4,670,549，併述於此以供參考。也合併供參考者為歐洲專利申請案EP 260,938。6-O-甲基紅黴素A稱作克力梭黴素(clarithromycin)市面上可得自亞伯實驗室。

一般而言，化合物1之C-9-羰基保護呈肟[V為=N-O-R^1或=N-O-C(R^4)(R^5)-O-R^1，此處R^1定義如前，及R^4及R^5各自分別選自包括(a)氫，(b)無取代C_1-C_{12}烷基，(c)以芳基取代之C_1-C_{12}烷基，及(d)以經取代之芳基取代C_1-C_{12}烷基，或R^7及R^8與其附接之碳共同形成C_3-C_{12}環烷基環]。特佳羰基保護基V為O-(1-異丙氧-環己基)肟。

2之2'-及4"-羥基係經由與適當羥基保護劑反應而受保護，例如述於T.W. Greene及P.G.M. Wuts，有機合成保護基，第2版，約翰威利父子公司，1991年，併述於此以供參考。羥基保護基包括例如乙酐，苯甲酐，氯甲酸苄酯，六甲基二矽胺烷或三烷基矽烷基氯於質子惰性溶劑。質子惰性溶劑之例包括二氯甲烷，氯仿，DMF，四氫呋喃(THF)，N-甲基吡咯啶酮，二甲亞碸，二乙亞碸，N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺，六甲基磷酸三醯胺，其混合物或其中一種溶劑與醚，四氫呋喃，1,2-二甲氧乙

五、發明說明 (19)

烷，乙腈，乙酸乙酯，丙酮等之混合物。質子惰性溶劑對反應無不良影響，較佳為二氯甲烷，氯仿，DMF，四氫呋喃(THF)，N-甲基吡咯啶酮或其混合物。化合物2之2'-及4"-羥基之保護可循序或同時完成俾提供化合物3，此處R^p為羥基保護基。較佳保護基R^1為三甲基矽烷基。

化合物3之6-羥基隨後經由與甲基化劑於鹼存在下反應甲基化獲得化合物4。甲基化劑包括甲基氯、溴、碘或磺酸甲酯。使用之溶劑之例有質子惰性溶劑如二甲亞碸，二乙亞碸，N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺，N-甲基-2-吡咯啶酮，六甲基磷酸三醯胺，其混合物或其中任一種溶劑與醚，四氫呋喃，1,2-二甲氧乙烷，乙腈，乙酸乙酯，丙酮等之混合物。有用之鹼之例包括氫氧化鉀，氫氧化銫，氫氧化四烷基銨，氫化鈉，氫化鉀，異丙氧化鉀，第三丁氧化鉀，異丁氧化鉀等。

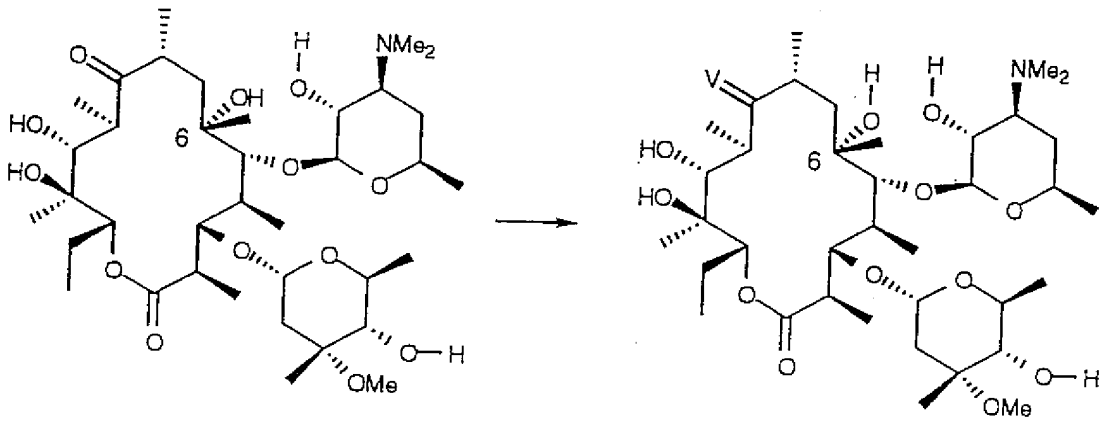
2'-及4"-羥基之脫去保護隨後可根據參考文獻例如Greene及Wuts(同文)所述方法進行。用於2'-及4"-羥基脫去保護之條件通常可使X轉成=N-OH。(例如使用乙酸於乙腈及水導致2'-及4"-羥基脫去保護，及X由=N-O-R^1或=N-O-C(R^4)(R^5)-O-R^1，此處R^1、R^4及R^5定義如前轉成=N-OH)。若非為此種情況，則轉化可以分開步驟進行。

脫肟反應可根據參考文獻例如Greene及Wuts(同文)及其它所述方法進行。脫肟劑之例包括無機硫氧化化合物如亞硫酸氫鈉，焦硫酸鈉，硫代硫酸鈉，硫酸鈉，亞硫酸鈉，亞硫酸氫鈉，偏亞硫酸氫鈉，連二硫酸鈉，硫代硫酸鉀，

五、發明說明 (20)

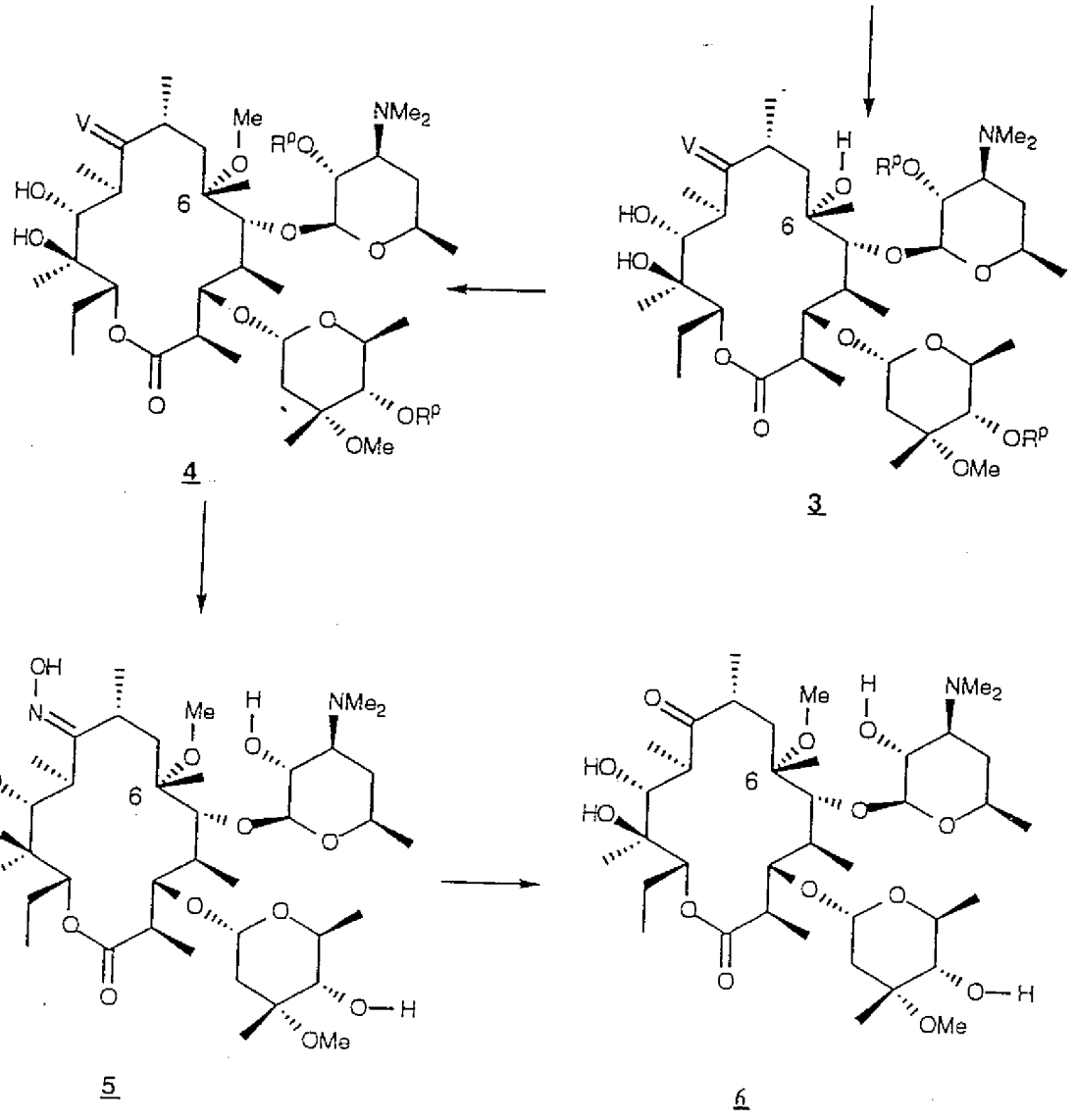
偏亞硫酸氫鉀等；及無機亞硝酸鹽類如亞硝酸鈉或亞硝酸鉀。使用之溶劑之例有質子溶劑如水，甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，三甲基矽烷醇，或一種或多種前述溶劑之混合物等。脫肟反應更方便地於有機酸如甲酸，乙酸及三氟乙酸存在下進行。酸用量通常為化合物5用量之約1至約10當量。較佳具體例中，脫肟反應係使用有機酸如甲酸於乙醇及水進行，而獲得所需產物6。

反應圖 1



1　　2

五、發明說明 (21)

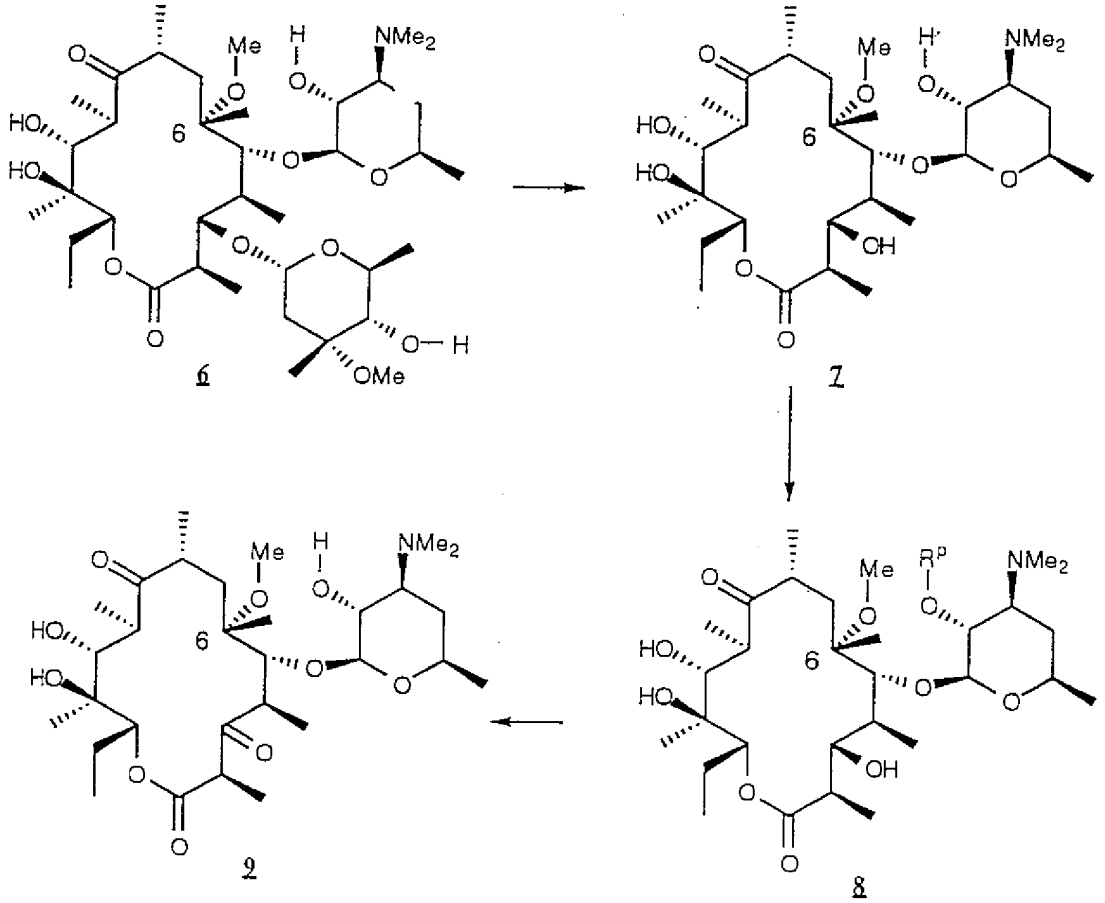


反應圖2示例說明製備式I及II化合物用之化合物9之製備，其中Y及Z共同形成氧基。根據反應圖，化合物6之克拉定糖部分係藉酸水溶液水解或藉酶催化水解去除獲得化合物7。典型，6-O-取代紅黴素A6與稀釋濃度之強酸於約

五、發明說明 (22)

-10至約35℃溫度反應約0.5至約24小時而去除克拉定糖部分獲得化合物7。適當強酸包括但非限於鹽酸，硫酸，二氯乙酸，三氯乙酸，過氯酸，氯乙酸，三氯乙酸等。反應可以反應劑於純水溶液如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，鄰-丁醇或第三丁醇之懸浮液完成。然後反應混合物以鹼金屬鹼中和，產物以適當有機溶劑如醚，乙酸乙酯或二氯甲烷萃取，及有機層經洗滌及脫水。化合物可選擇性分離，但較佳於溶液內繼續進行。

反應圖 2



6　7　8　9

五、發明說明 (23)

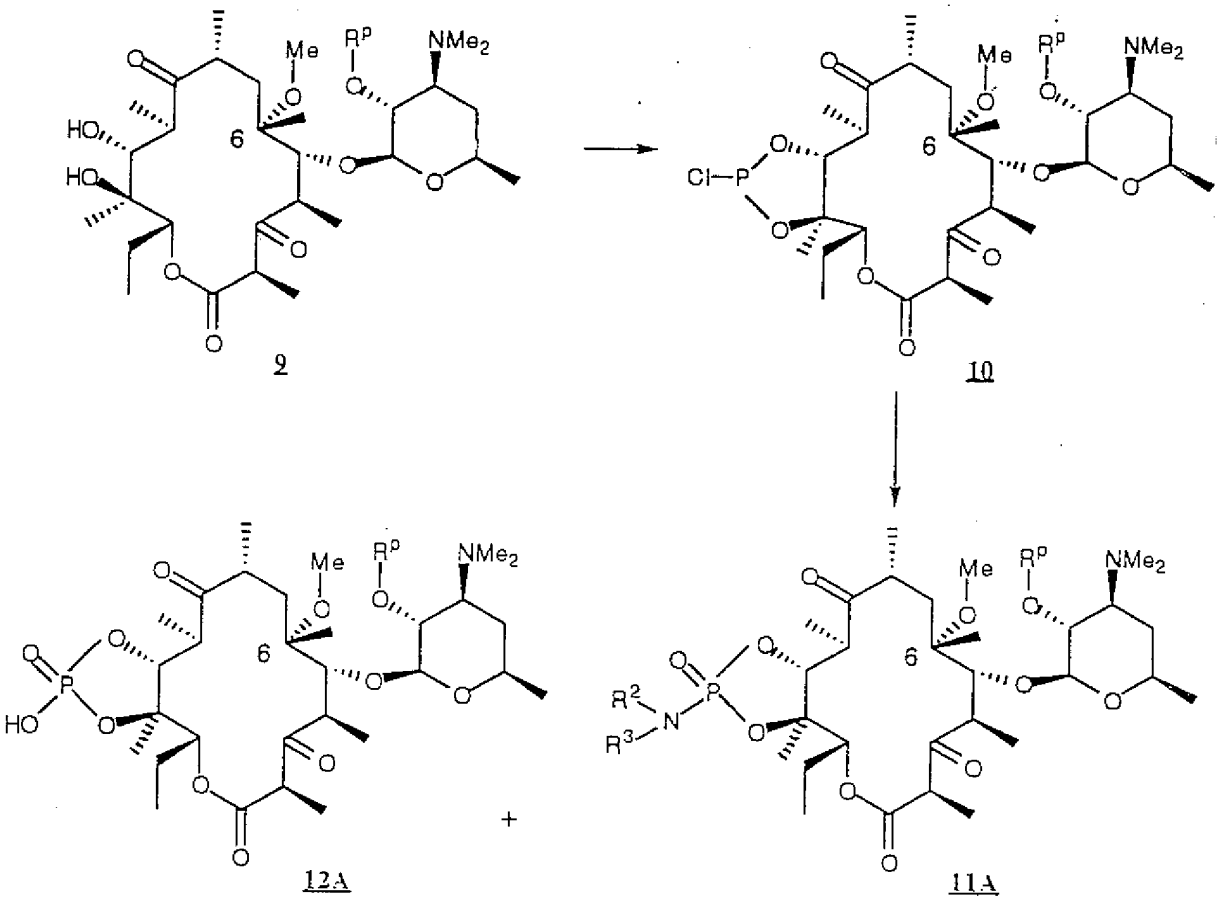
化合物7之2'-羥基可經由使用適當羥基保護劑於質子惰性溶劑保護，如由T.W. Greene及P.G.M. Wuts述於有機合成保護基，第2版，約翰威利父子公司，1991年，併述於此以供參考，而獲得2'-經保護之化合物8。羥基保護劑包括例如乙酐，苯甲酐，氯甲酸苄酯，六甲基二矽胺烷，或三烷基矽烷基氯。質子惰性溶劑之例有二氯甲烷，氯仿，DMF，四氫呋喃(THF)，N-甲基吡咯啶酮，二甲亞碸，二乙亞碸，N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺，六甲基磷酸三醯胺，其混合物或其中任一種溶劑與醚、四氫呋喃、1,2-二甲氧乙烷、乙腈、乙酸乙酯、丙酮等之混合物。質子惰性溶劑對反應無不良影響，較佳為二氯甲烷，氯仿，DMF，四氫呋喃(THF)，N-甲基吡咯啶酮或其混合物。較佳保護基為三甲基矽烷基，乙醯基及苯甲醯基。舉例言之，化合物7以苯甲酐及三乙基胺處理製備2'-苯甲醯衍生物。可逆轉去除克拉定糖及保護2'-羥基之步驟而不影響製程產率。如此所得化合物8之3-羥基可使用經修改之史文(Swern)氧化程序氧化成為酮基而獲得化合物9。適當氧化劑為N-氯丁二醯亞胺-二甲基硫化物或甲二醯亞胺-二甲亞碸。典型例中，化合物8添加入預先形成之N-氯-丁二醯亞胺及二甲基硫化物錯合物於氯化溶劑如二氯甲烷於-10至25℃。攪拌0.5-4小時後，加入第三胺如三乙基胺或亨寧氏(Hunig's)鹼而生產對應酮。

根據反應圖3A，然後化合物9與三氯化磷於2,6-二甲基吡啶及四氫呋喃存在下由約0℃至周圍溫度反應歷約1小時

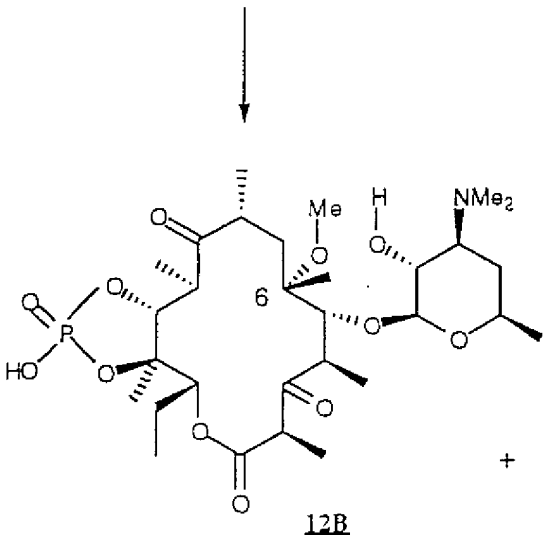
五、發明說明 (24)

獲得中間化合物10，其然後與式R^2-NH-R^3胺反應，其中R^2及R^3定義如前。反應於室溫進行約12小時獲得化合物11A與12A之混合物。分離化合物11A與12A後，根據參考文獻所述程序去除個別2'-羥基保護基，例如T.W. Greene及P.G.M. Wuts述於有機合成保護基，第2版，約翰威利父子公司，1991年(併述於此以供參考)進行獲得化合物11B及12B。

反應圖 3A

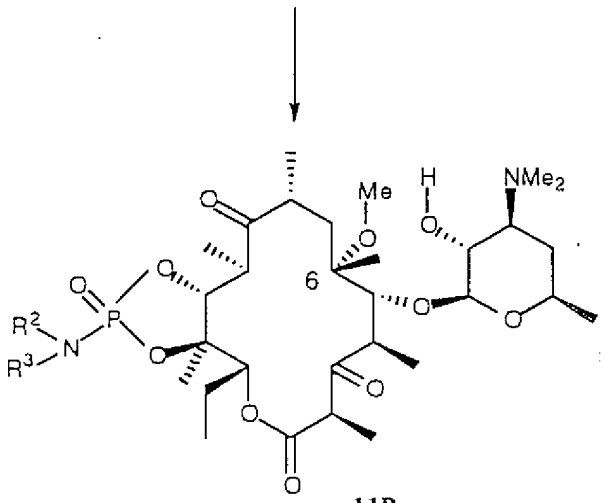


五、發明說明 (25)



12B

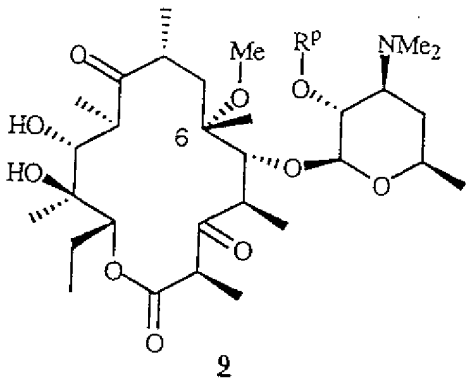
+



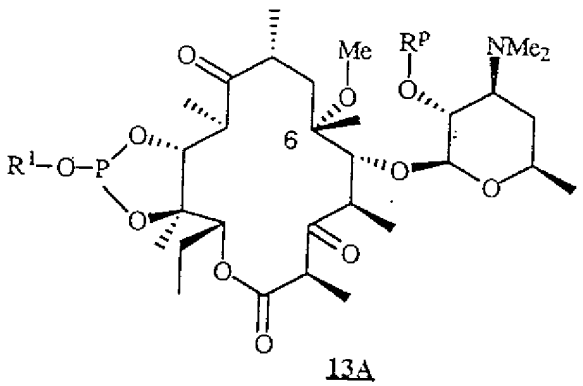
11B

另外，根據反應圖3B，化合物9可與三氯化磷於2,6-二甲基吡啶及THF於約0℃至約周圍溫度反應約1小時，接著與醇於室溫反應約12小時獲得化合物13A。然後化合物13A以N-甲基嗎啉N-氧化物氧化獲得化合物14A。各該化合物13A及14A又如前述脫去保護分別獲得13B及14B。

反應圖 3B

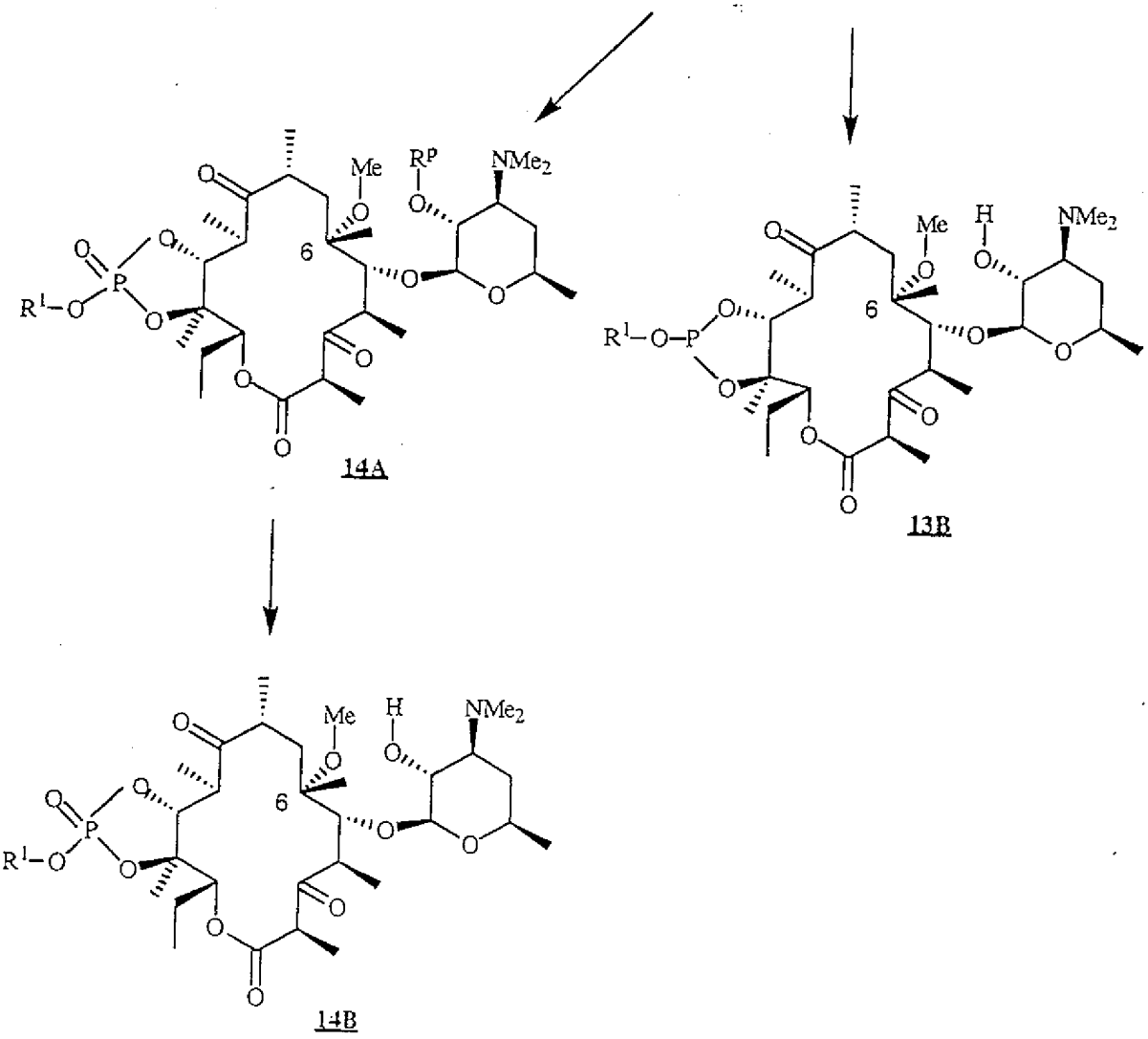


9



13A

五、發明說明 (26)

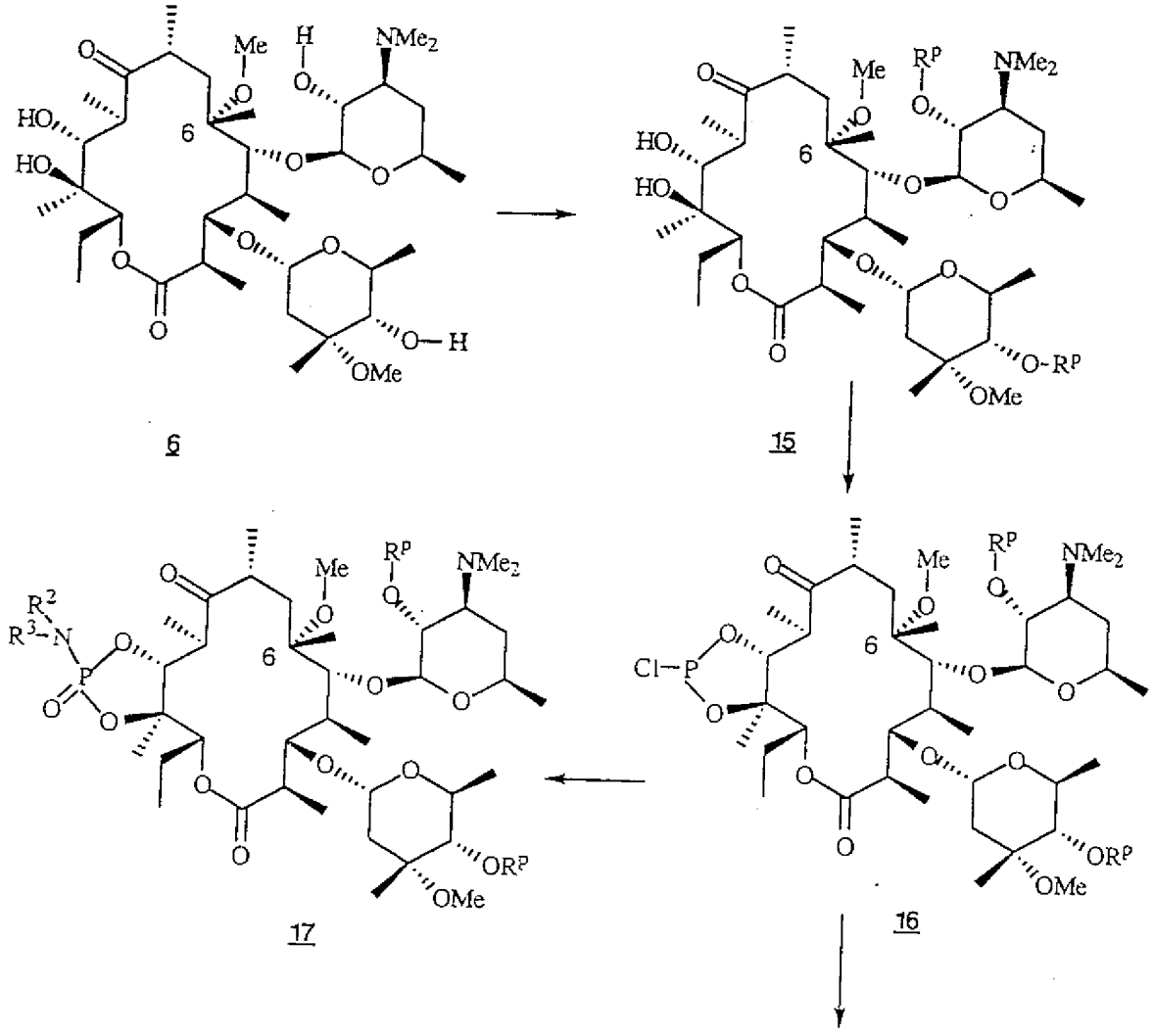


反應圖4示例說明式II及I之本發明化合物17、18及19，其中Y為氫及Z為克拉定糖之製備。起始化合物6首先於2'-及4"-羥基經保護獲得對應雙保護化合物15。然後化合物15如反應圖3A所示以三氯化磷及2,4-二甲基吡啶於四氫呋

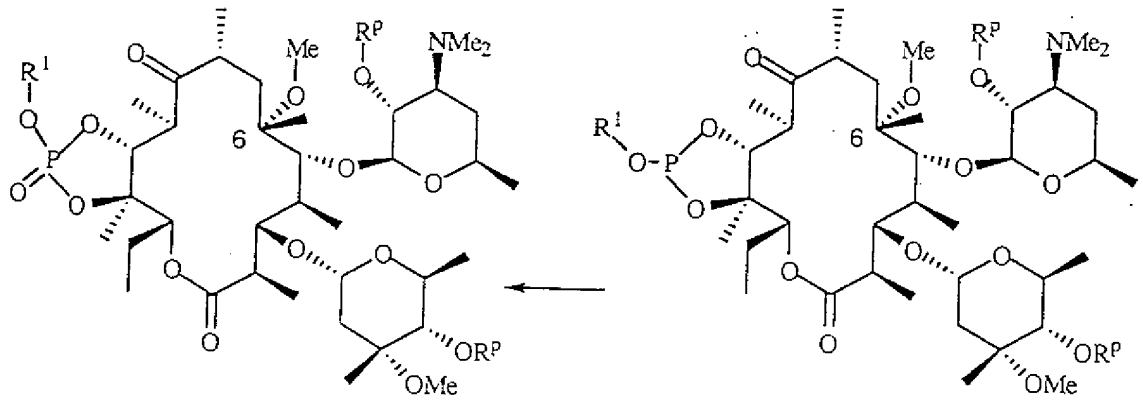
五、發明說明 (27)

喃處理獲得中間化合物16，其又與胺反應獲得本發明化合物17。另外化合物16與R^1-OH反應獲得本發明化合物18，其然後經由與N-甲基嗎啉N-氧化物反應獲得本發明化合物19。

反應圖 4



五、發明說明 (28)



19 18

下列實例示例說明本發明而非限制本發明。

實例

實例1

2'-O-苯甲醯基-5-O-去糖胺基(desosaminyl)-3-去氧-3-氧基-6-O-甲基紅諾萊(erythronolide)A

實例1示例說明反應圖2之化合物9之製備，其係用作製備實例2、3及5化合物之起始物料。

步驟1a. 5-O-去糖胺基-6-O-甲基紅諾萊A

以克力梭黴素得自亞伯實驗室之反應圖1之化合物6(900克，1.2莫耳)懸浮於水(10.8升)及乙醇(4.0升)，所得漿液於室溫攪拌至均質(約20分鐘)。以15分鐘時間加入鹽酸(1.00M，2.16升)及反應混合物攪拌20小時。以30分鐘時間加入氫氧化鈉溶液(2.00M，1.20升)至達pH 10.5-11.0，反應混合物攪拌2小時。收集沉澱及以冷水洗滌，於50℃真空脫水獲得601克標題化合物。MS m/z

五、發明說明 (29)

$(M+H)^+$：590。

步驟1b. 2'-O-苯甲醯基-5-O-去糖胺基-6-O-甲基紅諾萊A

於5-O-去糖胺基-6-O-甲基紅諾萊A(600克，1.01莫耳得自如上步驟1a)於二氯甲烷(2.0升)之溶液加入90%技術級苯甲酐(380克，1.59莫耳)。三乙基胺(222毫升，1.59莫耳)以10分鐘時間添加，稠厚溶液攪拌48小時。加入碳酸氫鈉溶液(10%，1.5升)，及混合物攪拌30分鐘。分離各層，有機層以水(3×600毫升)及鹽水(600毫升)洗滌。有機層經脫水(硫酸鈉)及過濾，於旋轉蒸發器去除揮發物而留下糖漿狀物。與己烷(2.0升)及乙酸乙酯(100毫升)之溫熱溶液研製而將產物轉成生白色晶體。產物經過濾，以己烷洗滌及於周圍溫度於真空烘箱脫水隔夜，獲得標題化合物(691克)。MS m/z $(M+H)^+$：694。

步驟1c. 2'-O-苯甲醯基-5-O-去糖胺基-3-去氧-3-氧基-6-O-甲基紅諾萊A

N-氯丁二醯亞胺(57.0克，0.42莫耳)樣本於無水二氯甲烷(600毫升)調成漿液，以30分鐘時間逐滴加入二甲基硫化物(36.0毫升，0.49莫耳)。得自步驟2b化合物(200.0克，0.29莫耳)樣本溶解於二氯甲烷(1.20升)，此溶液以45分鐘時間加至反應混合物。攪拌30分鐘後，三乙基胺(40.0毫升)於二氯甲烷(200毫升)之溶液以30分鐘時間逐滴添加。所得溶液以碳酸氫鈉(10%，3×600毫升)及鹽水(600毫升)洗滌。有機層經脫水(硫酸鈉)及過濾，於旋轉蒸發器去除揮發物獲得稠厚糖漿狀物，其於放置時變成固

五、發明說明 (30)

體。固體經軋碎及於周圍溫度於真空烘箱脫水隔夜，獲得標題化合物(196克)。MS m/z $(M+H)^+$：692。

實例2

2a. 得自反應圖3A之化合物11A：R^2，R^3為$-(CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-)$，R^p為苯甲醯基

2b. 得自反應圖3A之化合物12A：R^p為苯甲醯基

於19微升三氯化磷及1微升THF之0℃溶液內以2分鐘時間加入分開製備之150毫克得自實例1之化合物，100微升2,6-二甲基吡啶(4當量)，及1毫升THF之個別製備溶液。混合物於0℃攪拌1.5小時，及加入48微升(2.5當量)嗎啉。任混合物溫熱至周圍溫度，及攪拌16小時。反應混合物經3克矽氧凝膠柱塞過濾，首先以35%丙酮/己烷類溶離而溶離出極性較低之醯胺基磷酸鹽產物2a.(12毫克，7%產率)，MS m/z $(M+H)^+$：823，然後以89:10:1二氯甲烷/甲醇/氫氧化銨溶離而溶離出極性較高之磷酸產物2b，(79毫克，49%產率)MS m/z $(M+H)^+$：754

^{13}C NMR ($CDCl_3$) d 169.4(C-1), 51.0(C-2), 20.9(C-2Me), 204.6 (C-3), 47.0(C-4), 13.9(C-4Me), 78.0(C-5), 77.7(C-6), 19.6 (C-6Me), 49.3(C-6OMe), 38.9(C-7), 44.2(C-8), 18.2(C-8Me), 215.1(C-9), 38.9(C-10), 14.2(C-10Me), 80.5(C-11), 82.8(C-12), 77.6(C-13), 21.8(C-14), 10.5(C-15), 101.4(C-1'), 71.8(C-2'), 63.5(C-3'), 40.7(C-3'NMe), 31.3(C-4'), 69.1(C-5'), 20.9 (C-6'), 165.1 (苯甲醯基羰基碳),

五、發明說明 (31)

132.7, 130.3, 129.7, 128.2（芳族碳）。

實例3

得自反應圖3B之化合物13B：R^1為甲基

實例3a. 得自反應圖3B之化合物13A：R^1為甲基，R^p為苯甲醯基

於138微升(1.1當量)三氯化磷於7毫升新餾THF之-20℃溶液內以1分鐘時間加入分開製備之1克得自實例1之化合物，740微升2,6-二甲基吡啶(4.4當量)及4毫升THF之分開製備溶液。添加時，反應溫熱至0℃歷10分鐘。反應混合物溫熱至周圍溫度及攪拌2小時。然後再冷卻至0℃，及以3分鐘時間加入160微升甲醇(3.5當量)。混合物溫熱至周圍溫度及攪拌1.5小時。反應混合物裝載至35克矽氧凝膠柱塞及以30:90丙酮/己烷類溶離，收集30毫升溶離分獲得亞磷酸甲酯(486毫克)。MS m/z $(M+H)^+$：752

實例3b. 得自反應圖3B之化合物13B：R^1為甲基，R^p為H

實例3a所得化合物溶解於甲醇，及於惰性氣氛下於65℃加熱2小時。濃縮及乾燥至恆重後，粗產物於惰性氣氛下於矽氧凝膠純化，以甲醇/氯仿溶離獲得標題化合物。MS m/z $(M+H)^+$：648

實例4

得自反應圖3B之化合物14A：R^1為甲基，R^p為苯甲醯基

於450毫克得自實例3a之化合物於4毫升丙酮之室溫溶液內加入62毫克4-甲基嗎啉N-氧化物(1當量)。混合物於周圍溫度於惰性氣氛下攪拌1小時及真空濃縮。然後混合物

五、發明說明 (32)

以矽氧凝膠層析純化，以40:60丙酮/己烷類溶離獲得磷酸甲酯標的物。MS m/z $(M+H)^+$：768

實例5

得自反應圖3B之化合物13B：R^1為乙基

實例5a. 得自反應圖3B之化合物13A：R^1為乙基，R^p為苯甲醯基

於138微升(1.1當量)三氯化磷於7毫升新餾THF之-20℃溶液內以1分鐘時間加入分開製備之1克得自實例1之化合物，740微升2,6-二甲基吡啶(4.4當量)及4毫升THF之分開製備溶液。添加時，反應溫熱至0℃歷10分鐘。反應混合物溫熱至周圍溫度及攪拌2小時。然後再冷卻至0℃及以3分鐘時間加入160微升乙醇。混合物溫熱至周圍溫度及攪拌1.5小時。反應混合物裝載至35克矽氧凝膠柱塞及以30：90丙酮/己烷類溶離，收集30毫升溶離分獲得亞磷酸乙酯。

實例5b. 得自反應圖3B之化合物13B：R^1為乙基，R^p為H

實例3a所得化合物溶解於甲醇，及於惰性氣氛下於65℃加熱2小時。濃縮及乾燥至恆重後，粗產物於惰性氣氛下於矽氧凝膠純化，以甲醇/氯仿溶離獲得標題化合物。MS m/z $(M+H)^+$：662

實例6

抗菌活性

代表性本發明化合物於試管試驗檢定分析抗菌活性如下：準備12個培養皿其中含有循序稀釋之水溶液，包含試

五、發明說明 (33)

驗化合物混合10毫升無菌腦心浸液(BHI)瓊脂(Difco 0418-01-5)。各平板使用Steers重複區段接種高達32種不同微生物之1:100(或生長緩慢菌株為1:10，例如微球菌及鏈球菌)稀釋液。接種後平板於35-37℃培育20至24小時。此外，使用未含試驗化合物之BHI瓊脂製備對照平板，及於各試驗之起點及終點培育。

也準備另一片平板含有對接受試驗之有機體具有已知之敏感度類型且屬於試驗化合物之同類抗生素之化合物，及培育作為進一步對照以及提供試驗與試驗間比較。紅黴素A用於此種用途。

培育後，目測檢視各平板。最低抑制濃度(MIC)定義為比較生長對照組可於接種點上獲得毫無生長、略為混濁、或稀落隔開菌落之最低藥物濃度。下表1顯示本檢定分析結果，驗證本發明化合物之抗菌活性。

五、發明說明 (34)

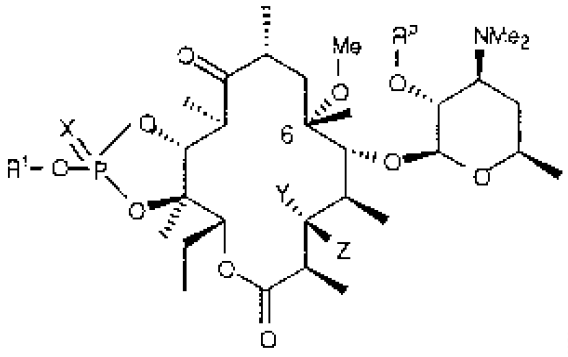
表 1

選用化合物之抗菌活性(MIC)

微生物	紅微素A標準品	實例3	實例5
金黃葡萄球菌(Staphylococcus aureus) ATCC 6538P	0.2	25	25
金黃葡萄球菌 A5177	3.1	25	25
金黃葡萄球菌 A-5278	>100	>100	>100
金黃葡萄球菌 CMX 624A	0.39	25	50
金黃葡萄球菌 NCTC10649M	0.39	25	25
金黃葡萄球菌 CMX 553	0.39	50	50
金黃葡萄球菌 1775	>100	>100	>100
表皮葡萄球菌(Staphylococcus epidermidis)3519	0.39	25	25
糞腸球菌(Enterococcus faecium) ATCC 8043	0.05	25	25
牛鏈球菌(Streptococcus bovis) A-5169	0.02	12.5	12.5
無乳鏈球菌(Streptococcus agalactiae) CMX 508	0.05	12.5	12.5
釀膿鏈球菌(Streptococcus pyogenes) EES61	0.05	12.5	12.5
釀膿鏈球菌 930	>100	>100	>100
釀膿鏈球菌 PIU 2548	6.2	12.5	12.5
藤黃微球菌(Micrococcus luteus) ATCC 9341	0.05	25	25
藤黃微球菌 ATCC 4698	0.2	25	50
大腸桿菌(Escherichia coli) JUHL	>100	>100	>100
大腸桿菌 SS	0.78	50	50
大腸桿菌 DC-2	>100	>100	>100
白色念珠菌(Candida albicans) CCH 442	>100	>100	>100
陰垢分枝桿菌(Mycobacterium smegmatis) ATCC 114	3.1	100	100
星狀諾卡氏菌(Nocardia Asteroides) ATCC 9970	0.1	12.5	12.5
流行性感冒嗜血桿菌(Haemophilis Influenzae) DILL AMP R	4	>128	>128
肺炎鏈球菌(Streptococcus Pheumoniae) ATCC6303	0.06		
肺炎鏈球菌 GYR 1171	0.06	8	4
肺炎鏈球菌 5979	>128	>128	>128
肺炎鏈球菌 5649	16	16	16

四、中文發明摘要　（發明之名稱：環狀亞磷酸鹽及磷酸鹽）

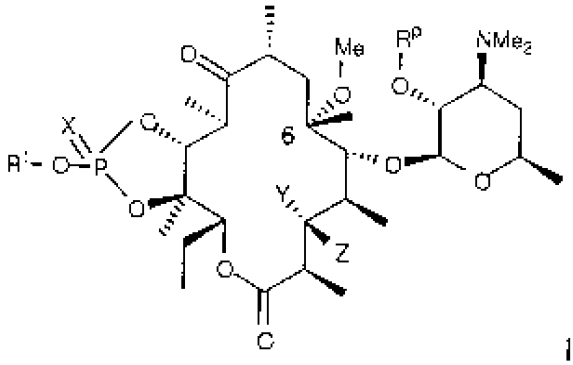
揭示具有下式之抗菌化合物：



I或

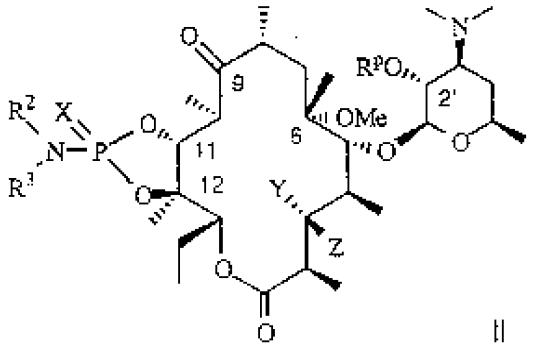
英文發明摘要　（發明之名稱：CYCLIC PHOSPHITES AND PHOSPHATES）

Disclosed are the antibacterical compounds having the formulas:



I or

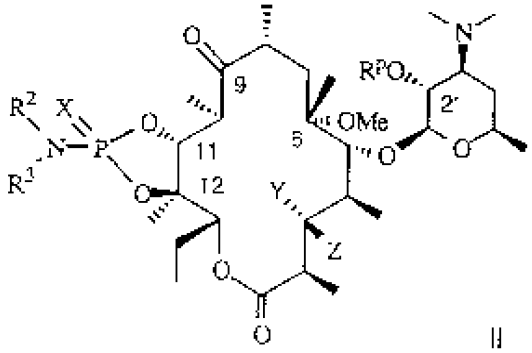
四、中文發明摘要　（發明之名稱：環狀亞磷酸鹽及磷酸鹽）



II

或其醫藥可接受性鹽及酯。也揭示本發明之式(I)及(II)化合物之製法，包括治療有效量之本發明化合物組合醫藥可接受性載劑之醫藥組合物，及經由對哺乳類投予一種含有治療有效量之本發明化合物之醫藥組合物治療細菌性感染之方法。

英文發明摘要　（發明之名稱：CYCLIC PHOSPHITES AND PHOSPHATES）



II

or pharmaceutically acceptable salts and esters thereof. Also disclosed are the processes for preparing compounds of formulas (I), and (II)

四、中文發明摘要　(發明之名稱：環狀亞磷酸鹽及磷酸鹽)

英文發明摘要　(發明之名稱：CYCLIC PHOSPHITES AND PHOSPHATES)

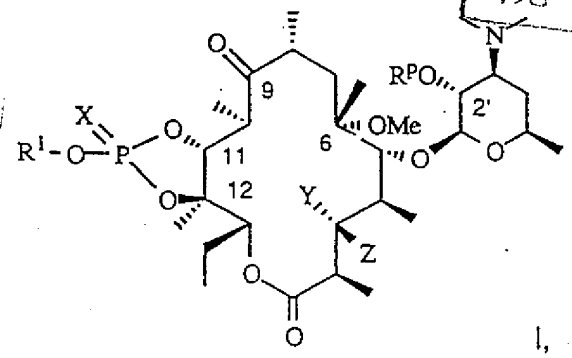
of the invention, pharmaceutical compositions comprising a therapeutically effective amount of a compound of the invention in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, as well as a method for treating bacterial infections by administering to a mammal a pharmaceutical composition containing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

六、申請專利範圍

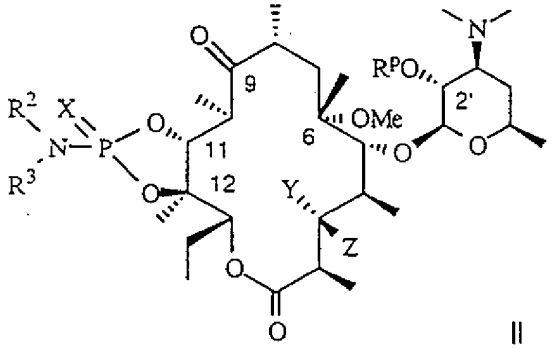
1. 一種下式化合物：

修正補充本90年5月15日

公告本



I, 或



II

或其醫藥可接受性鹽類及酯類，其中：

R^1 為氫或 C_1-C_6 烷基；

X 為O或不存在；

R^p 為氫或苯甲醯基；

R^2 及 R^3 各自為（$-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$）；及

Y 及Z 共同形成一個氧基。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係選自包括：

式（I）化合物，其中：R^1 為甲基，R^p 為苯甲醯基，X 不存在，及Y 及Z 共同形成一個氧基；

六、申請專利範圍

式(I)化合物其中：R^1為甲基，R^p為氫，X不存在，及Y及Z共同形成一個氧基；

式(I)化合物其中：R^1為乙基，R^p為苯甲醯基，X不存在，及Y及Z共同形成一個氧基；

式(I)化合物其中：R^1為乙基，R^p為氫，X不存在，及Y及Z共同形成一個氧基；

式(I)化合物其中R^1為氫，R^p為苯甲醯基，X=O，及Y及Z共同形成一個氧基；

式(I)化合物其中R^1為氫，R^p為苯甲醯基，X=O，及Y及Z共同形成一個氧基；

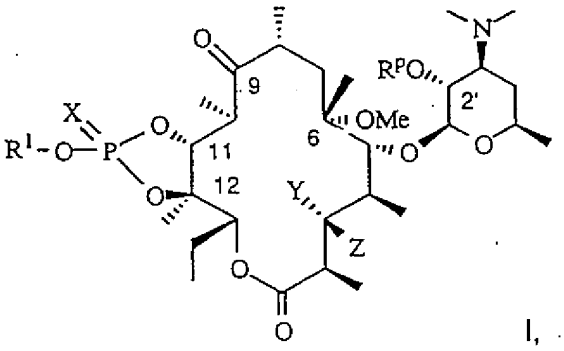
式(I)化合物其中R^1為甲基，R^p為苯甲醯基，X=O，及Y及Z共同形成一個氧基；

式(I)化合物其中R^1為甲基，R^p為氫，X=O，及Y及Z共同形成一個氧基；

式(III)化合物其中R^p為苯甲醯基，R^2及R^3各自為($-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$)，X=O，及Y及Z共同形成一個氧基；

式(III)化合物其中R^p為氫，R^2及R^3各自為($-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$)，X=O，及Y及Z共同形成一個氧基。

3. 一種製備下式化合物之方法



I,

六、申請專利範圍

其中：

R^1為氫，或C_1-C_6烷基；

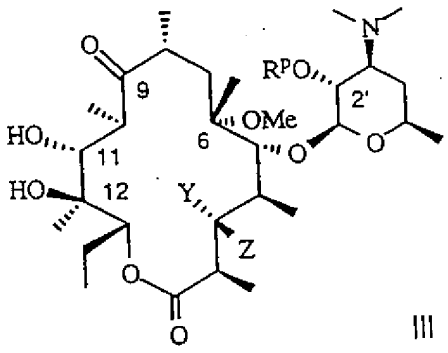
X為O或不存在；

R^p為氫或苯甲醯基；

Y及Z共同形成一個氧基；

該方法包含下列步驟：

(a)反應下式化合物：



III

其中：

R^p，Y及Z定義如上，與三氯化磷及2,6-二甲基吡啶；

(b)反應得自步驟(a)之化合物與R^1-OH，其中R^1定義如上；及

六、申請專利範圍

（c）選擇性氧化得自步驟（b）之化合物及脫去羥基保護基之保護。

4. 如申請專利範圍第3項之方法，其中Y及Z共同形成一個氧基，及X不存在。

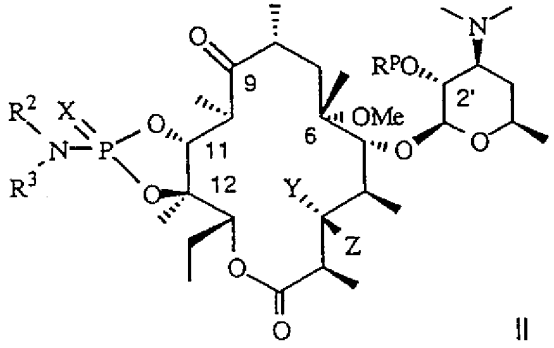
5. 如申請專利範圍第4項之方法，其中R^1為甲基及R^p為苯甲醯基或氫。

6. 如申請專利範圍第4項之方法，其中R^1為乙基，及R^p為苯甲醯基或氫。

7. 如申請專利範圍第3項之方法，其中R^1為甲基，R^p為苯甲醯基或氫，X=O及Y及Z共同形成一個氧基。

8. 如申請專利範圍第3項之方法，其中R^1為氫，R^p為苯甲醯基或氫，X=O及Y及Z共同形成一個氧基。

9. 一種製備下式化合物之方法：



II

其中：

X為O或不存在；

R^p為氫或苯甲醯基；

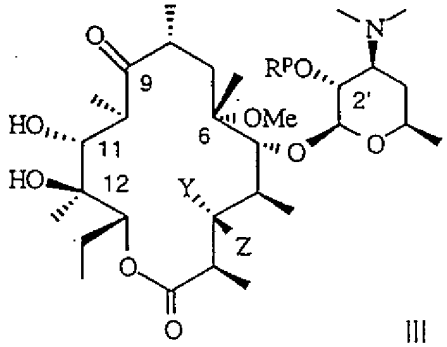
六、申請專利範圍

R^2及R^3各自為(-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-)；及

Y及Z共同形成一個氧基；

該方法包含下列步驟：

(a)下式化合物：



III

其中：

R^p，Y及Z定義如上；與三氯化磷及胺反應；

(b)選擇性氧化所得化合物；及

(c)選擇性脫去羥基保護基之保護。

10. 如申請專利範圍第9項之方法，其中Y及Z共同為氧基，及X=O。

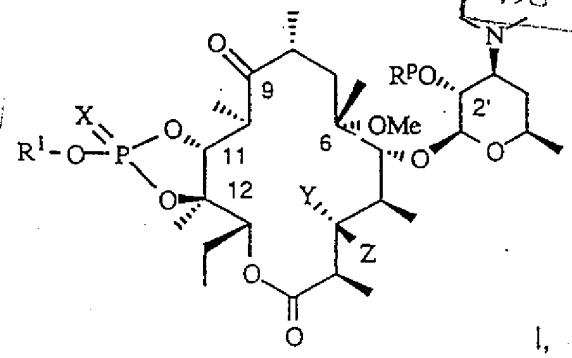
11. 如申請專利範圍第10項之方法，其中R^2及R^3各自為(-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-)，及R^p為苯甲醯基或氫。

六、申請專利範圍

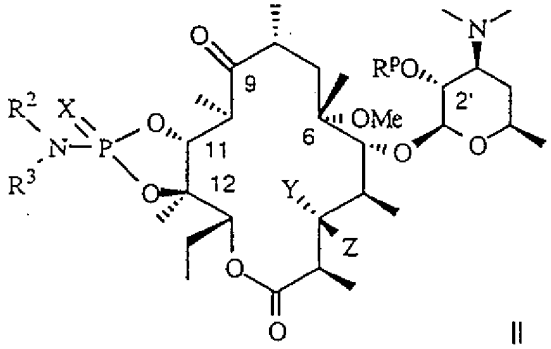
1. 一種下式化合物：

修正補充本90年5月15日

公告本



I, 或



II

或其醫藥可接受性鹽類及酯類，其中：

R^1 為氫或 C_1-C_6 烷基；

X 為O或不存在；

R^p 為氫或苯甲醯基；

R^2 及 R^3 各自為（$-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$）；及

Y 及Z 共同形成一個氧基。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係選自包括：

式（I）化合物，其中：R^1 為甲基，R^p 為苯甲醯基，X 不存在，及Y 及Z 共同形成一個氧基；