

# 發明專利說明書 200414906

(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：92/132490

※申請日期：92-11-20

※IPC 分類：A61K 31/551,

壹、發明名稱：(中文/英文)

新穎抗生素 - 姆拉明黴素 (Muraminomicin)

NOVEL ANTIBIOTIC COMPOUND, MURAMINOMICIN

C07D 243/08,  
C07D 405/14

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

三共股份有限公司(三共株式会社)

SANKYO COMPANY, LIMITED

代表人：(中文/英文)

庄田隆

SHODA, TAKASHI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

〒103-8426 東京都中央區日本橋本町 3 丁目 5 番 1 號

5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

國籍：(中文/英文)

日本/Japan

參、發明人：(共 6 人)

姓名：(中文/英文)

1. 村松康範/MURAMATSU, YASUNORI

2. 藤田陽子/FUJITA, YOKO

3. 青柳安珠佐(青柳あずさ)/AOYAGI, AZUSA

4. 木塚正明/KIZUKA, MASAOKI

5. 高津敏夫/TAKATSU, TOSHIO

6. 宮越俊一/MIYAKOSHI, SHUNICHI

住居所地址：(中文/英文)

1. 東京都品川區廣町 1 丁目 2 番 58 號 三共株式會社內  
c/o SANKYO COMPANY, LIMITED  
2-58, Hiromachi 1-chome, Shinagawa-ku, Tokyo Japan
2. ~ 3. 同上 1.
4. 茨城縣つくば市(筑波市)御幸が丘 33 三共株式會社內  
c/o SANKYO COMPANY, LIMITED  
33, Miyukigaoka, Tsukuba-shi, Ibaraki Japan
5. ~ 6. 同上 1.

國 籍：(中文/英文)

1. ~ 6. 日本/Japan

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項  第一款但書或  第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 2002.11.20 特願 2002-336248
2. 日本 2002.12.05 特願 2002-353215
- 3.
- 4.
- 5.

主張國內優先權（專利法第二十五條之一）：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

食品工業發展研究所 93.01.15 BCRC910240

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

日本 獨立行政法人產業技術綜合研究所專利生物寄存中心  
2002.03.27 FERM BP-7984

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種新穎化合物，其具有優異抗菌活性，或作為導致增強抗菌活性目的之相關衍生物之合成原料上為可能的，含有該化合物作為有效成分之醫藥(特別是抗菌劑)，該化合物之製造方法，及生產該化合物之新穎微生物。

### 【先前技術】

向來細菌感染症之預防及治療上使用各種 $\beta$ -內醯胺抗生素、胺基配糖體、巨環類、肽聚醣、喹啉酮等，最近顯示感染菌對此等抗生素之耐受性增加，因此冀望不同於先前型式之抗生素。

細菌細胞壁構成成分上，關於肽聚糖生合成之轉位酵素(translocase) I為細菌生長上之必須酵素，近年，基於對轉位酵素 I 之抑制活性，已報告對於分枝桿菌屬

(Mycobacterium) 之細菌顯示抗菌活性之化合物，利波希朵黴素(liposidomycin)類及卡派拉黴素(caprazamycin)類等(例如參閱專利文獻1、非專利文獻1及非專利文獻2)。

(專利文獻1)

國際公開第01/12643號公報

(非專利文獻1)

抗生素雜誌，1985年，第38卷，p.1617-1621

(J. Antibiotics, 1985, 38, p1617-1621)

(非專利文獻2)

農業生物化學，1989年，第53卷，p.1811-1815

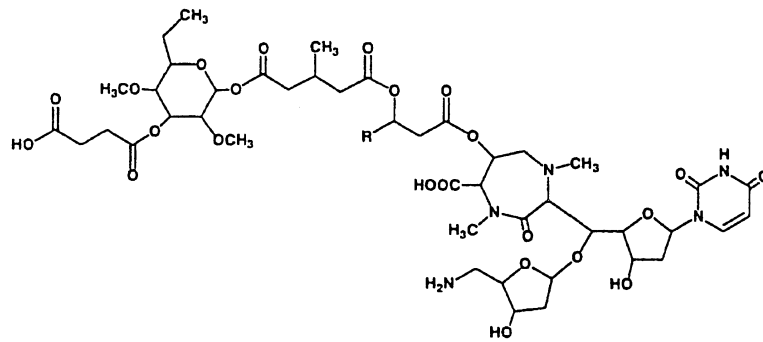
(Agric. Biol. Chem., 1989, 53, p.1811-1815)

【發明內容】

本發明者們於培養液中發現新穎化合物，不斷進行此等化合物之藥理活性研究之結果，發線此等化合物具有對轉位酵素I抑制活性之抗菌活性，而與先前型式之藥劑無交叉耐受性，同時又發現較先前已知化合物有較優異之抗菌活性，確立生產該化合物之新穎微生物及該化合物之製造方法，因而完成本發明。

本發明為：

(1)下列一般式(I)，



(I)

[式中，R為烴鏈]所示化合物或其鹽。

(2)如(1)記載之化合物或其鹽，R為飽和烴鏈。

(3)如(2)記載之化合物或其鹽，R為直鏈狀飽和烴鏈。

(4)如(3)記載之化合物或其鹽，R為碳數7至17之直鏈狀飽和烴鏈。

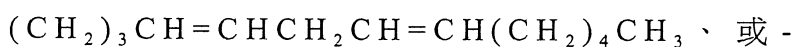
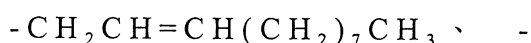
(5)如(4)記載之化合物或其鹽，R為碳數9至15之直鏈狀飽和烴鏈。

(6)如(5)記載之化合物或其鹽，R表示 $-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ 。

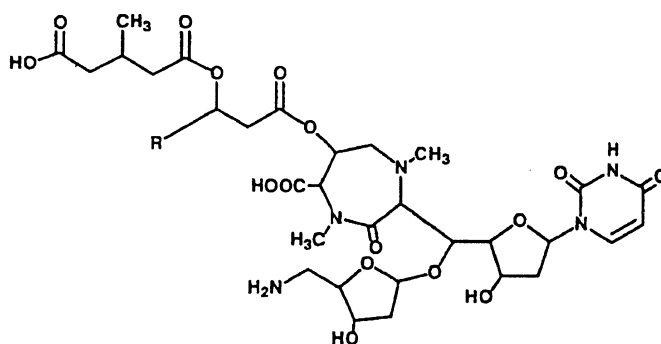
(7)如(2)記載之化合物或其鹽，R表示 $-(\text{CH}_2)_8\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

(8)如(1)記載之化合物或其鹽，R為直鏈狀不飽和烴鏈。

(9)如(8)記載之化合物或其鹽，R表示-



(10)下列一般式(II)，



(II)

[式中，R為烴鏈]所示化合物或其鹽。

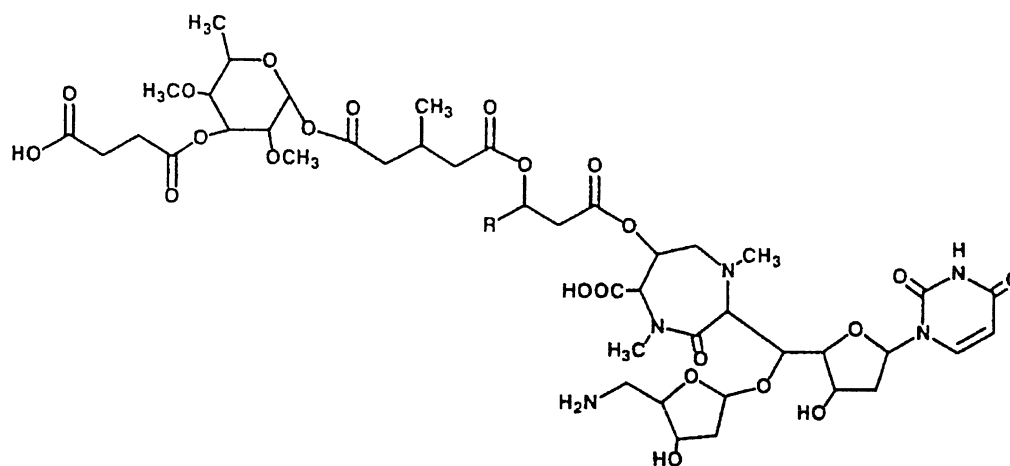
(11)如(10)記載之化合物或其鹽，R為直鏈狀飽和烴鏈。

(12)如(11)記載之化合物或其鹽，R為碳數7至17之直鏈狀飽和烴鏈。

(13)如(12)記載之化合物或其鹽，R為碳數9至15之直鏈狀飽和烴鏈。

(14)如(13)記載之化合物或其鹽，R表示 $(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ 。

(15) 下列一般式 (III) ,



(III)

[式中，R為烴鏈]所示化合物或其鹽。

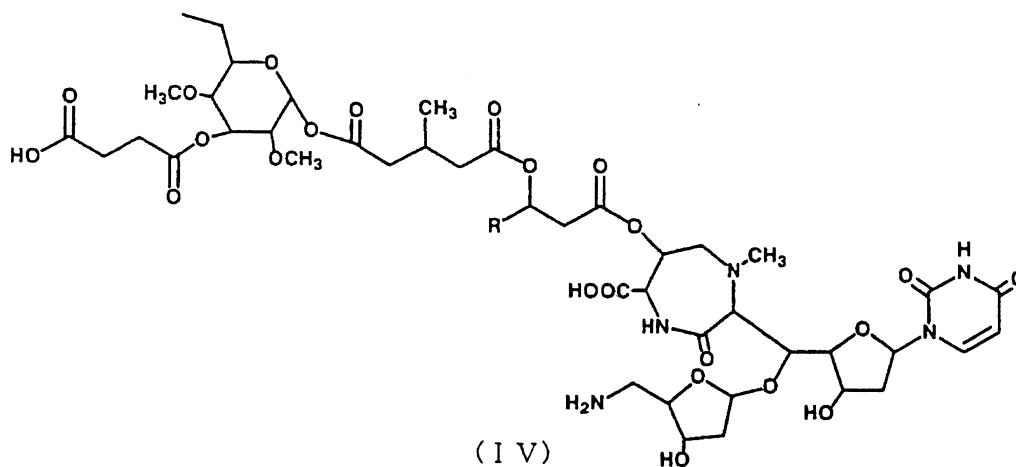
(16) 如(15)記載之化合物或其鹽，R為直鏈狀飽和烴鏈。

(17) 如(16)記載之化合物或其鹽，R為碳數7至17之直鏈狀飽和烴鏈。

(18) 如(17)記載之化合物或其鹽，R為碳數9至15之直鏈狀飽和烴鏈。

(19) 如(18)記載之化合物或其鹽，R表示  $-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ 。

(20) 下列一般式 (IV) ,



(IV)

[式中，R為烴鏈]所示化合物或其鹽。

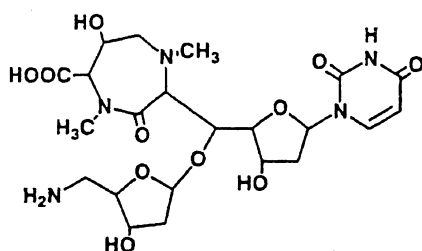
(21)如(20)記載之化合物或其鹽，R為直鏈狀飽和烴鏈。

(22)如(21)記載之化合物或其鹽，R為碳數7至17之直鏈狀飽和烴鏈。

(23)如(22)記載之化合物或其鹽，R為碳數9至15之直鏈狀飽和烴鏈。

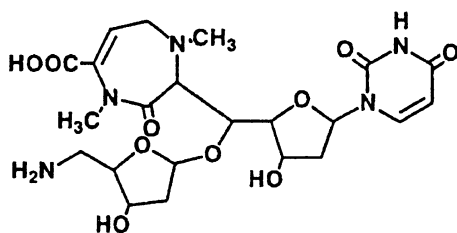
(24)如(23)記載之化合物或其鹽，R表示 $-(CH_2)_{10}CH_3$ 。

(25)下列一般式(V)所示化合物或其鹽，



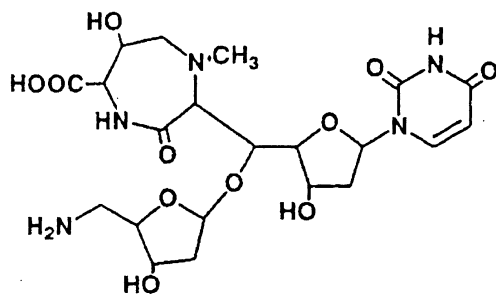
(V)

(26)下列一般式(VI)所示化合物或其鹽，



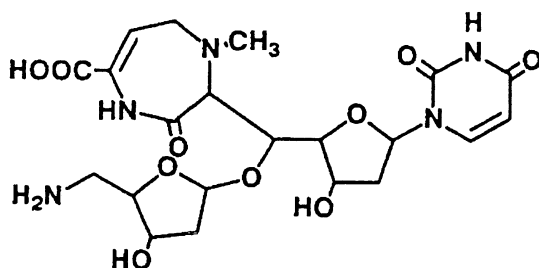
(VI)

(27)下列一般式(VII)所示化合物或其鹽，



(VII)

(28)下列一般式(VIII)所示化合物或其鹽，



(VIII)

(29)一種如(1)至(28)或(i)至(xii)中任1項記載之化合物之製造方法，其特徵為培養生產(1)至(28)或(i)至(xii)中任1項記載之化合物之生產菌鏈孢囊菌屬(Streptosporangium)，由其培養物中收集(1)至(28)或(i)至(xii)中任1項記載之化合物。

(30)如(29)記載之製造方法，其中該培養係於含脂肪酸之培養基中進行。

(31)如(30)記載之製造方法，其中該脂肪酸為碳數10至20之直鏈狀飽和脂肪酸。

(32)如(31)記載之製造方法，其中脂肪酸為碳數12至18之直

鏈狀飽和脂肪酸。

(33)如(29)至(32)中任1項記載之製造方法，其中培養生產(1)至(28)或(i)至(xii)中任1項記載之化合物之生產菌鏈孢囊菌屬(Streptosporangium)，為鏈孢囊菌屬(Streptosporangium sp.) SANK60501(FERM BP-7984)。

(34)一種特徵為生產(1)至(28)或(i)至(xii)中任1項記載之化合物之微生物鏈孢囊菌屬(Streptosporangium sp)。

(35)一種鏈孢囊菌屬(Streptosporangium sp) SANK60501(FERM BP-7984)。

(36)一種製造如(21)或(viii)中之記載化合物之方法，其係將(1)至(19)、(i)至(vii)及(x)至(xi)中任1項記載之化合物水解或還原。

(37)一種製造如(22)或(ix)中記載之化合物之方法，其係將(1)至(19)、(i)至(vii)及(x)至(xi)中任1項記載之化合物水解或還原。

(38)一種製造如(27)中記載之化合物之方法，其係將(20)至(24)及(xii)中任1項記載之化合物水解或還原。

(39)一種製造如(28)中記載之化合物之方法，其係將(20)至(24)及(xii)中任1項記載之化合物水解或還原。

(40)一種醫藥組成物，其含有(1)至(28)或(i)至(xii)中任1項記載之化合物或其藥理學上容許鹽為有效成分。

(41)如(40)中記載之醫藥組成物，其為一種抗菌劑。

(42)一種細菌感染症之治療方法，其包含將有效量之(1)至

(28)或(i)至(xii)中任1項記載之化合物或其藥理學上容許鹽投與病患。

(43)一種如(1)至(28)或(i)至(xii)中任1項記載之化合物或其藥理學上容許鹽之用途，其用於製造抗菌劑。

又，本發明係關於下列記載之化合物：

(i)

一種具有下述物理化學性狀之化合物或其鹽：

1) 物質之性狀：無色粉末狀物質

2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砜，不溶於氯仿

3) 分子式： $C_{55}H_{85}N_5O_{23}$

4) 分子量：1183(以FAB質譜法測定)

5) 依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列表示：

實測值：1184.5699

計算值：1184.5713

6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

263nm( $\epsilon$  9200)

7) 旋光度：

於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$ ：+7.5° (c0.5)

8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀(KBr)錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3414, 2928, 2856, 1738, 1696, 1631, 1465, 1384, 1273, 1161,  
1127, 1104, 1015, 960  $\text{cm}^{-1}$

9)  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砒中，內部標準使用重二甲亞砒（2.49 ppm）測定，以下所示為其  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

0.84(6H, t), 0.91(3H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 1.2-1.3(10H, m), 1.42(1H, m), 1.57(2H, m), 1.71(1H, m), 2.0(7H, m), 2.12(1H, m), 2.16(1H, m), 2.26(3H, s), 2.3(3H, m), 2.41(1H, m), 2.46(2H, m), 2.6(4H, m), 2.80(1H, dd,  $J=6.6, 12.8\text{ Hz}$ ), 2.92(3H, s), 2.94(1H, m), 2.98(1H, br. m), 3.26(1H, t,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 3.36(3H, s), 3.37(3H, s), 3.4(2H, m), 3.53(1H, m), 3.83(1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 3.9(3H, m), 4.13(1H, m), 4.19(2H, m), 4.96(1H, dd,  $J=2.9, 9.2\text{ Hz}$ ), 5.12(1H, m), 5.3(2H, m), 5.37(2H, m), 5.65(1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 5.90(1H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.93(1H, m), 7.82(1H, d,  $J=7.7$ ) ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砒中，內部標準使用重二甲亞砒（39.5 ppm）測定，以下所示為其  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

9.5(q), 14.0(q), 19.0(q), 22.1(t), 23.9(t), 24.8(t), 26.3(t), 26.6(t), 27.1(d), 28.3(t), 28.7(t), 29.1(t), 9.2(t), 31.2(t), 32.9(t), 36.4(q), 37.8(q), 38.8(t), 9.8(t), 39.9(t), 40.2(t), 40.6(t), 41.5(t), 56.6(t), 8.7(q), 60.0(q), 62.3(d), 66.5(d), 69.0(d), 69.9(d), 70.6(d), 72.7(d), 73.0(d), 74.1(d), 76.6(d), 77.3(d), 77.5(d), 82.0(d), 83.9(d), 87.4(d), 90.5(d), 101.3(d), 106.8(d), 129.1(d), 130.1(d), 140.5(d), 150.2(s), 163.3(s), 168.7(s), 169.2(s), 17

0.1(s),170.7(s),171.1(s).171.g(s).173.6(s) ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK C<sub>18</sub>UG120,4.6 φ × 150mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有10mM重碳酸銨之40%乙腈水溶液

流速：1.0ml/分鐘

檢出：紫外線吸收260nm

保持時間：9.3分鐘

(ii)

具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽：

1) 物質之性狀：無色粉末狀物質

2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砜，不溶於氯仿

3) 分子式： $C_{55}H_{85}N_5O_{23}$

4) 分子量：1171(以FAB質譜法測定)

5) 依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列表示：

實測值：1172.5704

計算值：1172.5713

6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：  
263nm( $\epsilon$  9100)

7) 旋光度：

於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$ ：+6.3° (c0.2)

## 8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀 (KBr) 錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3403, 2927, 2855, 1738, 1691, 1631, 1466, 1385, 1273, 1161,  
1104, 1014, 961  $\text{cm}^{-1}$

9)  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重二甲亞砷 (2.49 ppm) 測定，以下所示為其  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

0.84 (6H, t), 0.92 (3H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 1.2 - 1.3 (16H, m), 1.42 (1H, m), 1.55 (2H, m), 1.71 (1H, m), 2.0 (3H, m), 2.14 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.3 (3H, m), 2.41 (1H, m), 2.47 (2H, m), 2.6 (4H, m), 2.80 (1H, dd,  $J=6.9, 13.7\text{ Hz}$ ), 2.92 (3H, s), 2.93 (1H, br. m), 3.01 (1H, dd,  $J=2.9, 13.7\text{ Hz}$ ), 3.27 (1H, t,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 3.36 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.38 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.53 (1H, t,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 3.86 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 3.9 (2H, m), 3.97 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.18 (2H, m), 4.96 (1H, dd,  $J=2.9, 9.3\text{ Hz}$ ), 5.11 (1H, m), 5.38 (2H, m), 5.66 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 5.90 (1H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.93 (1H, m), 7.82 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ) ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重二甲亞砷 (39.5 ppm) 測定，以下所示為其  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

9.5 (q), 14.0 (q), 19.0 (q), 22.1 (t), 23.9 (t), 24.5 (t), 27.2 (d), 28.7 (t), 28.9 (0), 29.0 (t), 29.1 (d), 31.3 (t), 33.3 (t), 36.4 (q), 37.8 (q), 39.4 (t), 39.6 (t), 39.8 (t), 39.9 (t), 40.7 (t), 41.5 (t), 56.5 (t), 58.7 (q), 60.0 (q), 62.3 (d), 66.6 (d), 69.1 (d), 70.0 (d), 70.7 (d), 7

2.7(d),73.0(d),74.1(d),76.6(d),77.3(d),77.6 (d),82.0(d),84.0(d),87.4(d),90.4(d),101.3(d),106.8 (d),140.5(d),150.2(s),163.3(s),168.5(s).169.3(s),170.1(s),170.6(s),171.1(s),171.8(s),173.5(s)ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK C18UG120,4.6 φ × 150mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有10mM重碳酸銨之40%乙腈水溶液

流速：1.0ml/分鐘

檢出：紫外線吸收260nm

保持時間：9.8分鐘

(iii)

具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽：

1) 物質之性狀：無色粉末狀物質

2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砷，不溶於氯仿

3) 分子式： $C_{55}H_{85}N_5O_{23}$

4) 分子量：1183(以FAB質譜法測定)

5) 依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列表示：

實測值：1184.5723

計算值：1184.5714

6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

263nm( $\epsilon$  8100)

## 7) 旋光度：

於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$$[\alpha]_D^{29} : +6.5^\circ \quad (c 0.2)$$

## 8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀 (KBr) 錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

$$3403, 2927, 2855, 1738, 1690, 1631, 1466, 1385, 1273, 1162, \\ 1104, 1015, 962 \text{ cm}^{-1}$$

9)  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砒中，內部標準使用重二甲亞砒 (2.49 ppm) 測定，以下所示為其  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

0.84 (6H, t), 0.91 (3H, d,  $J=6.0 \text{ Hz}$ ), 1.2-1.3 (12H, m), 1.42 (1H, m), 1.70 (1H, m), 2.0 (5H, m), 2.14 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.3 (4H, m), 2.42 (1H, m), 2.5 (2H, m), 2.6 (4H, m), 2.80 (1H, dd,  $J=6.8, 12.8 \text{ Hz}$ ), 2.91 (3H, s), 2.95 (1H, br. m), 3.01 (1H, dd,  $J=2.6, 12.8 \text{ Hz}$ ), 3.27 (1H, t,  $J=9.0 \text{ Hz}$ ), 3.36 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.4 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.85 (1H, d,  $J=8.1 \text{ Hz}$ ), 3.9 (2H, m), 3.96 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.19 (2H, m), 4.96 (1H, dd,  $J=2.6, 9.4 \text{ Hz}$ ), 5.13 (1H, m), 5.30 (1H, dt,  $J=7.3, 9.8 \text{ Hz}$ ), 5.38 (2H, m), 5.47 (1H, dt,  $J=7.3, 9.8 \text{ Hz}$ ), 5.66 (1H, d,  $J=8.1 \text{ Hz}$ ), 5.90 (1H, t,  $J=5.6 \text{ Hz}$ ), 5.93 (1H, m), 7.82 (1H, d,  $J=8.1 \text{ Hz}$ ) ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砒中，內部標準使用重二甲亞砒 (39.5 ppm) 測定，以下所示為其  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

9.5(q), 14.0(q), 19.0(q), 22.1(t), 23.9(t), 26.7(t), 27.1(d), 28.7(t), 28.7(t), 28.9(t), 28.9(t), 29.0(t), 29.0(t), 29.1(t), 31.3(t), 33.1(t), 36.4(q), 37.8(q), 38.2(t), 39.8(t), 39.9(t), 40.2(t), 40.7(t), 41.5(t), 56.6(t), 58.7(q), 60.0(q), 62.3(d), 66.5(d), 69.1(d), 69.8(d), 70.7(d), 72.7(d), 73.0(d), 74.1(d), 76.6(d), 77.3(d), 77.5(d), 82.0(d), 84.0(d), 87.4(d), 90.5(d), 101.3(d), 106.8(d), 123.6(d), 133.1(d), 140.5(d), 150.2(s), 163.3(s), 168.6(s), 169.3(s), 170.2(s), 170.6(s), 171.0(s), 171.8(s), 173.5(s)ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK C18UG120, 4.6  $\phi$   $\times$  150mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有10mM重碳酸銨之40%乙腈水溶液

流速：1.0ml/分鐘

檢出：紫外線吸收260nm

保持時間：10.9分鐘

(iv)

具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽：

1) 物質之性狀：無色粉末狀物質

2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砷，不溶於氯仿

3) 分子式： $C_{57}H_{87}N_5O_{23}$

6) 分子量：1209(以FAB質譜法測定)

7) 依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列表示：

實測值：1210.5867

計算值：1210.5870

6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

263nm ( $\epsilon$  9900)

7) 旋光度：

於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$ ：+13.2° (c0.2)

8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀 (KBr) 錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3383, 2957, 2930, 1738, 1695, 1629, 1464, 1384, 1273, 1161,  
1104, 1014, 960  $\text{cm}^{-1}$

9)  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砒中，內部標準使用重二甲亞砒 (2.49ppm) 測定，以下所示為其  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

0.84(6H, t), 0.91(3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.2-1.3(8H, m), 1.42(1H, m),  
1.57(2H, m), 1.70(1H, m), 2.0(7H, m), 2.11(1H, m), 2.17(1H, m),  
2.26(3H, s), 2.3(3H, m), 2.4(3H, m), 2.5-2.6(4H, m), 2.71(2H, d,  
d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.80(1H, dd,  $J=7.0, 12.8\text{Hz}$ ), 2.91(3H, s), 2.93(1H,  
br. m), 2.98(1H, dd,  $J=2.7, 12.8\text{Hz}$ ), 3.26(1H, t,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 3.36  
(3H, s), 3.37(3H, s), 3.4(2H, m), 3.52(1H, m), 3.84(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ )  
z), 3.9(2H, m), 3.94(1H, m), 4.14(1H, m), 4.2(2H, m), 4.96(1H, d,  
d,  $J=2.9, 9.5\text{Hz}$ ), 5.12(1H, m), 5.30(4H, m), 5.37(2H, m), 5.66(1  
H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 5.90(1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.93(1H, m), 7.82(1H, d,  $J=$

8.1Hz)ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重二甲亞砷（39.5ppm）測定，以下所示為其 $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

9.4(q),13.9(q),19.0(q),22.0(t),23.9(t),24.6(t),25.2(t),26.3(t),26.6(t),27.1(d),28.7(t),29.3(t),29.4(t),30.9(t),32.9(t),36.4(q),37.8(q),38.8(t),39.8(t),39.9(t),40.2(t),40.7(t),41.5(t),56.6(t),58.7(q),60.0(q),62.3(d),66.7(d),69.0(d),69.9(d),70.6(d),72.7(d),73.1(d),74.1(d),76.6(d),77.3(d),77.4(d),82.2(d),83.9(d),87.5(d),90.5(d),101.3(d),106.7(d),127.6(d),128.2(d),129.2(d),129.8(d),140.5(d),150.3(s),163.3(s),168.6(s),169.2(s),170.1(s),170.8(s),171.1(s),171.9(s),173.8(s)ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK C18UG120,4.6 $\phi$ ×150mm(資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有10mM重碳酸銨之40%乙腈水溶液

流速：1.0ml/分鐘

檢出：紫外線吸收260nm

保持時間：14.8分鐘

(v)

具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽：

1) 物質之性狀：無色粉末狀物質

2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砷，不溶於氯仿

3) 分子式： $C_{55}H_{87}N_5O_{23}$

4) 分子量：1185(以FAB質譜法測定)

5) 依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列表示：

實測值：1186.5828

計算值：1186.5870

6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：  
263nm( $\epsilon$  11000)

7) 旋光度：

於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：  
 $[\alpha]_D^{29}$ ：+13.9° (c0.2)

8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀(KBr)錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：  
3393,2953,2927,1738,1695,1632,1466,1384,1273,1162,  
1104,1014,960 $cm^{-1}$

9)  $^1H$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砒中，內部標準使用重二甲亞砒(2.49ppm)測定，以下所示為其 $^1H$ -核磁共振光譜：

0.83(6H,t,J=6.6Hz),0.84(3H,t,J=7.3Hz),0.92(3H,d,J=6.2Hz),1.12(2H,dt,J=6.6Hz),1.2-1.3(12H,m),1.4-1.5(2H,m),1.55(2H,m),1.70(1H,m),2.0(3H,m),2.11(1H,m),2.17(1H,m),2.26(3H,s),2.3(3H,m),2.4-2.5(3H,m),2.5-2.6(3H,m),2.79(1H,

dd,  $J=6.6, 12.8$  Hz), 2.91 (3H, s), 2.94 (1H, br. m), 2.99 (1H, dd,  $J=2.8, 12.8$  Hz), 3.27 (1H, t,  $J=9.3$  Hz), 3.36 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.40 (2H, m), 3.52 (1H, m), 3.84 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 3.87 (2H, m), 3.94 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.19 (2H, m), 4.96 (1H, dd,  $J=2.9, 9.2$  Hz), 5.11 (1H, m), 5.37 (2H, m), 5.37 (2H, m), 5.66 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 5.90 (1H, t,  $J=5.5$  Hz), 5.93 (1H, m), 7.83 (1H, d,  $J=8.1$  Hz) ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砒中，內部標準使用重二甲亞砒 (39.5 ppm) 測定，以下所示為其  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

9.5(q), 19.0(q), 22.5(q), 23.9(t), 24.5(t), 26.8(t), 27.1(d), 27.4(d), 28.7(t), 28.9(d), 28.9(d), 29.3(t), 29.3(t), 29.5(t), 33.2(t), 36.4(q), 37.8(q), 38.5(t), 38.8(t), 39.8(t), 39.9(t), 40.1(t), 40.2(t), 41.5(t), 56.6(t), 58.7(q), 60.0(q), 62.3(d), 67.3(d), 69.1(d), 70.0(d), 70.6(d), 72.7(d), 73.1(d), 74.1(d), 76.6(d), 77.2(d), 77.5(d), 82.2(d), 83.9(d), 87.6(d), 90.5(d), 101.3(d), 106.6(d), 140.5(d), 150.3(s), 163.3(s), 168.5(s), 169.3(s), 170.1(s), 170.8(s), 171.1(s), 172.0(s), 173.8(s) ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK C18UG120, 4.6  $\phi$  × 150 mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有 10 mM 重碳酸銨之 42% 乙腈水溶液

流速：1.0 ml/分鐘

檢出：紫外線吸收 260 nm

保持時間：9.5 分鐘

(vi)

具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽：

- 1) 物質之性狀：無色粉末狀物質
- 2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砷，不溶於氯仿
- 3) 分子式： $C_{56}H_{87}N_5O_{23}$
- 6) 分子量：1197(以FAB質譜法測定)
- 7) 依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列

表示：

實測值：1198.5875

計算值：1198.5870

- 6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

263nm( $\epsilon$  8700)

- 7) 旋光度：

於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29} : -6.8^\circ (c0.2)$

- 8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀(KBr)錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3414, 2928, 2856, 1738, 1689, 1632, 1465, 1394, 1273, 1161,  
1126, 1104, 1014, 959  $cm^{-1}$

- 9)  $^1H$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重二甲亞砷(2.49ppm)測定，以下所示為其 $^1H$ -核磁共振光譜：

0.84(6H,t),0.92(3H,d,J=6.2Hz),1,2-1.3(12H,m),1.42(1H,m),1.57(2H,m),1.71(1H,m),2.0(7H,m),2.11(1H,m),2.17(1H,m),2.25(3H,s),2.3(3H,m),2.41(1H,m),2.43(2H,m),2.6(4H,m),2.80(1H,dd,J=6.6,13.6Hz),2.91(3H,s),2.93(1H,m),2.98(1H,dd,3.3,13.6Hz),3.27(1H,t,J=9.5Hz),3.36(3H,s),3.37(3H,s),3.4(2H,m),3.52(1H,m),3.84(1H,d,J=8.4Hz),3.87(2H,m),3.94(1H,m),4.13(1H,m),4.19(2H,m),4.96(1H,dd,J=3.3,9.5Hz),5.90(1H,t,J=5.9Hz),5.37(2H,m),5.66(1H,d,J=8.1Hz),5.90(1H,t,J=5.9Hz),5.93(1H,m),7.83(1H,d,J=8.1Hz)ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砒中，內部標準使用重二甲亞砒（39.5ppm）測定，以下所示為其 $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

9.5(q),14.0(q),19.0(q),22.1(q),23.9(t),24.8(t),26.3(t),26.6(q),27.1(d),28.6(t),28.6(t),29.0(t),29.1(t),29.3(t),31.3(t),32.9(t),36.4(q),37.8(q),38.9(t),39.8(t),39.9(t),40.2(t),40.7(t),41.5(t),56.6(t),58.7(q),60.0(q),62.3(d),66.7(d),69.0(d),69.9(d),70.5(d),72.7(d),73.2(d),74.1(d),76.6(d),77.2(d),77.5(d),82.2(d),83.9(d),89.1(d),90.5(d),101.3(d),106.6(d),129.1(d),130.1(d),140.6(d),150.3(s),163.3(s),168.4(s),169.2(s),170.1(s),170.8(s),171.1(s),172.0(s),173.8(s)ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK C18UG120,4.6 $\phi$ ×150mm(資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有10mM重碳酸銨之42%乙腈水溶液

流速：1.0ml/分鐘

檢出：紫外線吸收260nm

保持時間：10.2分鐘

(vii)

具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽：

- 1) 物質之性狀：無色粉末狀物質
- 2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砜，不溶於氯仿
- 3) 分子式： $C_{55}H_{87}N_5O_{23}$
- 4) 分子量：1185(以FAB質譜法測定)
- 5) 依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列

表示：

實測值：1186.5912

計算值：1186.5870

- 6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

263nm( $\epsilon$  3600)

- 7) 旋光度：

於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$ ：+4.3° (c0.5)

- 8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀(KBr)錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3371, 2926, 2855, 1738, 1691, 1628, 1466. 1384, 1273, 1161,

1104, 1016, 962 cm<sup>-1</sup>

9) <sup>1</sup>H-核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重二甲亞砷（2.05 ppm）測定，以下所示為其<sup>1</sup>H-核磁共振光譜：

0.84(6H,t), 0.92(3H,d, J=5.5 Hz), 1.2-1.3(18H,m), 1.42(1H, m), 1.55(2H,m), 1.70(1H,m), 2.0(3H,m), 2.14(2H,m), 2.26(3H, s), 2.3(3H,m), 2.41(1H,m), 2.47(2H,m), 2.6(4H,m), 2.80(1H, dd, J=6.2, 13.6 Hz), 2.92(3H,s), 2.94(1H, br. m), 3.01(1H. dd, J=2.2, 13.6 Hz), 3.27(1H,t, J=8.8 Hz), 3.36(3H, s), 3.37(3H, s), 3.40(2H,m), 3.53(1H,m), 3.86(1H,d, J=9.5 Hz), 3.9(3H,m), 4.13(1H,m), 4.19(2H,m), 4.96(1H, dd, J=1.8, 9.2 Hz), 5.11(1H,m), 5.37(2H,m), 5.65(1H,d, J=7.7 Hz), 5.90(1H,t, J=5.0 Hz), 5.93(1H, m), 7.81(1H,d, J=7.7 Hz) ppm

10) <sup>13</sup>C-核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重二甲亞砷（39.5 ppm）測定，以下所示為其<sup>13</sup>C-核磁共振光譜：

9.5(q), 14.0(q), 19.0(q), 22.1(t), 23.9(t), 24.5(t), 27.2(d), 28.7(t), 28.7(0), 28.9(t), 28.9(t), 29.0(t), 29.0(t), 29.1(d). 31.3(t), 33.3(t), 36.4(q), 37.8(q), 38.8(t), 39.8(t), 39.9(t), 40.2(t), 40.7(t), 41.5(t), 56.5(t), 58.7(q), 60.0(q), 62.4(d), 66.5(d), 69.0(d), 70.6(d), 72.7(d), 72.9(d), 74.1(d), 76.6(d), 77.3(d), 77.5(d), 82.0(d), 84.0(d), 87.3(d), 90.4(d), 101.3(d), 106.9(d), 140.5(d), 150.2(s), 163.3(s), 168.7(s), 169.3(s), 170.1(s), 170.6(s), 171.1(s), 171.8(s), 173.5(s) ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK C18UG120, 4.6  $\phi$   $\times$  150mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有10mM重碳酸銨之42%乙腈水溶液

流速：1.0ml/分鐘

檢出：紫外線吸收260nm

保持時間：11.2分鐘

(viii)

具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽：

1) 物質之性狀：無色粉末狀物質

2) 溶解性：可溶於水，不溶於氯仿

3) 分子式： $C_{22}H_{33}N_5O_{11}$

4) 分子量：543(以FAB質譜法測定)

5) 依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列表示：

實測值：544.2240

計算值：544.2255

6) 紫外線吸收光譜：

於水中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：  
263nm ( $\epsilon$  8700)

7) 旋光度：

於水中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$ ：+62.7° (c0.2)

8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀 (KBr) 錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3393, 2929, 1688, 1620.1468, 1394, 1274.1094, 1065, 1019, 962  $\text{cm}^{-1}$

9)  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

重水中，內部標準使用重水 (4.75 ppm) 測定，以下所示為其  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

2.21 (1H, ddd,  $J=3.3, 5.9, 14.7\text{Hz}$ ), 2.3-2.4 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.86 (1H, dd,  $J=9.2, 13.6\text{Hz}$ ), 2.97 (1H, d,  $J=14.7\text{Hz}$ ), 3.07 (3H, s), 3.13 (1H, d,  $J=14.7\text{Hz}$ ), 3.24 (1H, dd,  $J=4.4, 13.6\text{Hz}$ ), 3.80 (1H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 3.93 (1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.20 (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.25 (1H, dt,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 4.38 (1H, m), 4.41 (1H, d,  $J=9.9\text{Hz}$ ), 4.44 (1H, m), 5.56 (1H, dd,  $J=3.3, 5.9\text{Hz}$ ), 5.81 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.00 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ) ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重水中，內部標準使用二噁烷 (66.5 ppm) 測定，以下所示為其  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

36.4 (q), 38.6 (q), 38.7 (t), 40.1 (t), 40.4 (t), 58.6 (t), 63.1 (d), 68.7 (d), 69.1 (d), 69.4 (d), 71.8 (d), 76.9 (d), 81.6 (d), 85.0 (d), 85.3 (d), 101.3 (d), 109.0 (d), 142.2 (d), 151.4 (s), 166.5 (s), 172.3 (s), 173.5 (s) ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK  $\text{C}_{18}$ UG120, 4.6  $\phi$   $\times$  150 mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：10mM重碳酸銨

流速：1.0ml/分鐘

檢出：紫外線吸收260nm

保持時間：9.2分鐘

(iX)

具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽：

1)物質之性狀：無色粉末狀物質

2)溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砜，不溶於氯仿

3)分子式： $C_{22}H_{31}N_5O_{10}$

4)分子量：525(以FAB質譜法測定)

5)依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列表示：

實測值：526.2153

計算值：526.9149

6)紫外線吸收光譜：

於水中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：  
260nm( $\epsilon$  8700)

7)旋光度：

於水中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$ ：+65.5° (c0.2)

8)紅外線吸收光譜：

以溴化鉀(KBr)錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3403,2953,1690,1633,1467,1382,1361,1274,1098,1067,

1013.964 cm<sup>-1</sup>

9) <sup>1</sup>H-核磁共振光譜：

重水中，內部標準使用重水（4.75 ppm）測定，以下所示為其<sup>1</sup>H-核磁共振光譜：

2.2-2.4(4H,m),2.43(3H,s),2.86(1H,dd,J=9.9,13.6Hz),2.92(1H,dd,J=6.6,12.7Hz),2.97(3H,s),3.23(1H,dd,J=4.0,13.6Hz),3.32(1H,dd,J=7.3,12.7Hz),3.87(1H,d,J=9.5Hz),4.08(1H,m),4.18(1H,m),4.31(1H,dt,J=5.8Hz),4.35(1H,m),4.38(1H,m),5.56(1H,dd,J=2.6,5.9Hz),5.80(1H,d,J=8.1Hz),6.06(1H,t,J=5.9Hz),6.47(1H,dd,J=6.6,7.3Hz),7.64(1H,d,J=8.1Hz) ppm

10) <sup>13</sup>C-核磁共振光譜：

重水中，內部標準使用二噁烷（66.5 ppm）測定，以下所示為其<sup>13</sup>C-核磁共振光譜：

32.7(q),38.6(t),40.0(q),40.5(t),40.9(t),51.0(t),63.2(d),69.8(d),71.7(d),76.7(d),82.4(d),85.2(d),85.6(d),101.8(d),107.7(d),123.1(d),141.4(d),144.2(s),152.4(s),167.7(s),168.6(s),171.0(s) ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK C<sub>18</sub>UG120,4.6 φ × 150 mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有10 mM重碳酸銨之3%乙腈水溶液

流速：1.0 ml/分鐘

檢出：紫外線吸收260 nm

保持時間：13.0分鐘

(x)

具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽：

- 1) 物質之性狀：無色粉末狀物質
- 2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砜，不溶於氯仿
- 3) 分子式： $C_{42}H_{67}N_5O_{16}$
- 4) 分子量：897(以FAB質譜法測定)
- 5) 依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列表示：

實測值：898.4669

計算值：898.4661

- 6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

263nm( $\epsilon$  7500)

- 7) 旋光度：

於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$ ：+19.8° (c0.2)

- 8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀(KBr)錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3394, 2926, 2855, 1737, 1691, 1629, 1467, 1397, 1274, 1203,  
1131, 1094, 1013, 962  $cm^{-1}$

- 9)  $^1H$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砜中，內部標準使用重二甲亞砜(2.49ppm)測

定，以下所示為其  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

0.84(3H,t,J=7.1Hz),0.88(3H,d,J=6.3Hz),1.2-1.3(18H,m),1.57(2H,m),1.9-2.2(8H,m),2.24(3H,s),2.43(1H,dd,J=5.5-15.1Hz),2.54(1H,dd,J=8.2,15.4Hz),2.66(1H,dd,J=4.4,15.4Hz),2.74(1H,dd,J=6.3,12.6Hz),2.91(3H,s),2.93(1H,m),2.99(1H,dd,J=3.8,12.6Hz),3.30(1H,m),3.83(1H,d,J=9.1Hz),3.9-4.0(3H,m),4.12(1H,dt,J=5.2,5.5Hz),4.2(2H,m),5.08(1H,m),5.38(2H,m),5.67(1H,d,J=8.0Hz),5.90(1H,t,J=6.0Hz),7.81(1H,d,J=8.0Hz),5.90(1H,t,J=6.0Hz),7.81(1H,d,J=8.0)ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重二甲亞砷(39.5ppm)測定，以下所示為其  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

14.0(q),19.4(q),22.1(t),24.6(t),27.1(d),28.7(t),28.7(t),28.9(t),29.0(t),31.3(t),33.2(t),36.4(q),37.8(q),38.9(t),39.8(t),39.9(t),40.1(t),40.4(t),41.5(t),56.6(t),62.3(d),66.6(d),69.1(d),69.9(d),70.7(d),72.8(d),77.6(d),82.0(d),83.9(d),87.4(d),101.3(d),107.0(d),140.5(d),150.2(d),163.3(s),168.5(s),169.3(s),170.7(s),171.5(s),173.8(s)ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK  $\text{C}_{18}$ UG120,4.6 $\phi$ ×150mm(資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有0.2%三乙基胺-磷酸緩衝液，調節pH3.3之55%乙腈水溶液

流速：1.0ml/分鐘

檢出：紫外線吸收 260nm

保持時間：4.0分鐘

(xi)

具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽：

- 1) 物質之性狀：無色粉末狀物質
- 2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砷，不溶於氯仿
- 3) 分子式： $C_{54}H_{85}N_5O_{23}$
- 4) 分子量：1171(以FAB質譜法測定)
- 5) 依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列

表示：

實測值：1172.5731

計算值：1172.5713

- 6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

263nm( $\epsilon$  10400)

- 7) 旋光度：

於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$ ：+10.6° (c0.3)

- 8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀(KBr)錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3403, 2926, 2855, 1739, 1695, 1628, 1467, 1384, 1273, 1162,  
1103, 1013, 966  $cm^{-1}$

- 9)  $^1H$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砒中，內部標準使用重二甲亞砒（2.49 ppm）測定，以下所示為其<sup>1</sup>H-核磁共振光譜：

0.83(3H,t,J=6.6Hz),0.91(3H,d,J=6.3Hz),1.17(3H,d,J=6.0Hz),1.2-1.3(18H,m),1.55(2H,m),1.9-2.1(3H,m),2.13(2H,m),2.26(3H,s),2.3-2.4(3H,m),2.41(1H,dd,J=6.0,15.4Hz),2.47(2H,m),2.6(4H,m),2.80(1H,dd,J=5.8,12.6Hz),2.92(3H,s),2.9-3.0(2H,m),3.20(1H,dd,J=9.0,9.6Hz),3.32(1H,m),3.36(3H,s),3.37(1H,m),3.38(3H,s),3.41(1H,m),3.52(1H,m),3.59(1H,dq,J=6.0,9.0Hz),3.80(1H,d,J=8.5Hz),3.9(2H,m),3.94(1H,d,J=3.3Hz),4.10(1H,m),4.21(2H,m),4.94(1H,dd,J=3.0,9.6Hz),5.11(1H,m),5.37(2H,m),5.66(1H,d,J=8.0Hz),5.89(1H,t,J=5.5Hz),5.90(1H,d,J=1.4Hz),7.81(1H,d,J=8.0Hz)ppm

10) <sup>13</sup>C-核磁共振光譜：

重二甲亞砒中，內部標準使用二甲亞砒（39.5 ppm）測定，以下所示為其<sup>13</sup>C-核磁共振光譜：

14.0(q),17.7(q),19.0(q),22.1(t),24.6(t),27.1(d),28.7(t),28.7(t),28.9(t),29.0(t),29.1(t),31.3(t),33.3(t),36.3(q),37.8(q),38.8(t),39.8(t),39.9(t),40.0(t),40.2(t),41.4(t),56.6(t),58.7(q),60.2(q),62.4(d),66.4(d),69.0(d),69.6(d),70.0(d),70.5(d),72.5(d),72.8(d),76.7(d),77.4(d),79.2(d),82.0(d),84.0(d),87.2(d),90.4(d),101.2(d),107.0(d),140.4(d),150.2(5),163.3(5),169.0(5),169.3(5),170.2(5),170.7(5),171.2(5),171.8(5),173.5(5)ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：資生堂股份有限公司製

溶劑：含有 0.2% 三乙基胺 - 磷酸緩衝液，調節 pH 3.3 之 55%

乙腈水溶液

流速：1.0 ml/分鐘

檢出：紫外線吸收 260 nm

保持時間：6.5 分鐘

( xii )

具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽：

1) 物質之性狀：無色粉末狀物質

2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砜，不溶於氯仿

3) 分子式： $C_{54}H_{85}N_5O_{23}$

4) 分子量：1171 (以 FAB 質譜法測定)

5) 依高分解能 FAB 質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$  如下列表示：

實測值：1172.5731

計算值：1172.5713

6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

262 nm ( $\epsilon$  11000)

7) 旋光度：

於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$ ：+ 14.2° (c 0.2)

8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀 (KBr) 錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3368, 2927, 2856, 1735, 1707, 1674, 1651, 1615, 1466, 1378, 1276, 1161, 1104, 951  $\text{cm}^{-1}$

9)  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

重甲醇中，內部標準使用重甲醇 (4.78ppm) 測定，以下所示為其  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

0.76 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 0.81 (3H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 0.90 (3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.2-1.3 (18H, m), 1.37 (1H, m), 1.51 (2H, m), 1.68 (1H, m), 2.1-2.2 (4H, m), 2.2-2.4 (5H, m), 2.42 (3H, s), 2.5-2.6 (6H, m), 2.85 (1H, dd,  $J=8.3, 13.4\text{Hz}$ ), 3.0 (2H, br, d), 3.09 (1H, dd,  $J=4.0, 13.4\text{Hz}$ ), 3.22 (1H, dd,  $J=9.0, 9.0\text{Hz}$ ), 3.32 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.37 (1H, m), 3.49 (1H, dd,  $J=2.3, 3.3\text{Hz}$ ), 3.8 (1H, br, d), 4.0 (2H, m), 4.10 (1H, dd,  $J=6.0, 6.4\text{Hz}$ ), 4.2 (2H, m), 4.26 (1H, dd,  $J=2.0, 8.7\text{Hz}$ ), 4.96 (1H, dd,  $J=3.3, 9.0\text{Hz}$ ), 5.14 (1H, m), 5.2-5.4 (1H, br m), 5.41 (1H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 5.94 (1H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.71 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ) ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重甲醇 (49.0ppm) 測定，以下所示為其  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

10.1(q), 14.5(q), 20.1(q), 23.8(t), 25.6(t), 26.3(t), 28.9(d), 29.8(t), 30.3(t), 30.4(t), 30.5(t), 30.6(t), 30.7(t), 30.8(t), 33.9(t), 35.3(t), 37.0(q), 40.7(t), 40.8(t), 41.2(t), 41.5(t), 58.4(t), 59.7(q), 61.0(q), 62.6(d), 66.3(d), 68.8(d), 69.4(d), 69.7(d), 72.0

(d), 72.9(d), 73.0(d), 74.8(d), 76.2(d), 78.6(d), 79.3(d), 84.2(d), 86.6(d), 87.1(d), 92.4(d), 103.3(d), 109.1(d), 144.3(d), 141.9(s), 164.4(s), 165.8(s), 170.1(s), 171.0(s), 172.2(s), 173.6(s), 175.9(s) ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK C<sub>18</sub>UG120, 4.6 φ × 150mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有 0.2% 三乙基胺 - 磷酸緩衝液，pH 3.3 之 55% 乙腈水溶液調節

流速：1.0 ml/分鐘

檢出：紫外線吸收 260nm

保持時間：7.0 分鐘

本發明係關於一般式 (I) 乃至 (IV) 中任 1 項之一般式所表示之構造所形成之化合物，或，具有 (i) 乃至 (vii) 及 (x) 乃至 (xii) 中記載之物理化學性狀之化合物，稱為「姆拉明黴素類抗生素」之化合物。

本發明之姆拉明黴素類抗生素包含一般式 (I) 乃至 (IV) 中任 1 項之一般式所表示之全部化合物，較佳者中 R 為烴鏈之化合物，前述烴鏈並未特別限定，可為含有直鏈狀烴、分枝狀烴、飽和烴、不飽和烴等，較佳為直鏈狀烴鏈，更較佳為直鏈狀飽和烴鏈。烴鏈之長度未特別限定，但較佳為碳數 7 至 17 者，更佳者為碳數 9 至 15 者。

本發明之姆拉明黴素類抗生素之具體例，可列舉下列者但未限定於此。

姆拉明黴素 A (Muraminomicin A) 為上述一般式 (I) 中 R 為  $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$  之化合物或有上述 (i) 中記載所示物理化學性狀之化合物。同樣地，姆拉明黴素 B (Muraminomicin B) 係 R 為  $-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$  之化合物或含有上述 (ii) 中記載所示物理化學性狀之化合物，姆拉明黴素 C (Muraminomicin C) 係 R 為  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  之化合物或含有上述 (iii) 中記載之物理化學性狀之化合物，姆拉明黴素 D (Muraminomicin D) 係 R 為  $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  之化合物或含有上述 (iv) 中記載之所示物理化學性狀之化合物，姆拉明黴素 E1 (Muraminomicin E1) 係 R 為  $-(\text{CH}_2)_8\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  之化合物或含有上述 (v) 中記載之所示物理化學性狀之化合物，姆拉明黴素 E2 (Muraminomicin E2) 係 R 為  $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$  之化合物或含有上述 (vi) 中記載之所示物理化學性狀之化合物，姆拉明黴素 F (Muraminomicin F) 係 R 為  $-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$  之化合物或含有上述 (vii) 中記載之所示物理化學性狀之化合物。

又，姆拉明黴素類抗生素中，姆拉明黴素 G (Muraminomicin G) 係上述一般式 (II) 中，R 為  $-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$  之化合物或含有上述 (x) 中記載之所示物理化學性狀之化合物，姆拉明黴素 H (Muraminomicin H) 係上述一般式 (III) 中 R 為  $-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$  之化合物或含有上述 (xi) 中記載之所示物理化學性狀之化合物，姆拉明黴素 I (Muraminomicin I) 係上述一般式 (IV) 中 R 為  $-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$  之化合物或含有上述 (xii) 中記載之所述物理化學性狀之化合物。

本發明中，式(V)乃至(VIII)中任1項中所表示之化合物稱為「姆拉明黴素母核物質」、姆拉明黴素母核物質中，姆拉明黴素 Z1(Muraminomicin Z1)為上述式(V)所表示之化合物或含有如上述(viii)中記載之物理化學性狀之化合物，姆拉明黴素 Z2(Muraminomicin Z2)係上述式(VI)所示之化合物或含有如上述(ix)中記載之物理化學性狀之化合物，姆拉明黴素 Z3(Muraminomicin Z3)係上述式(VII)所示化合物，姆拉明黴素 Z4(Muraminomicin Z4)為上記式(VIII)所示化合物。

本發明中，姆拉明黴素類抗生素及姆拉明黴素母核物質統稱為「姆拉明黴素物質」。

本發明化合物對於現在問題包含迫切對耐性菌提供細菌感染症之預防及治療為可能的。又，該化合物作為具有較優異抗菌活性之衍生物時之起始原料亦為可能。

本發明之化合物含有至少一個不對稱碳原子，而存有各種光學異構物，一般式(I)乃至(IV)及式(V)乃至(VIII)中，係以此等異構物之單一式表示，但本發明為含有外消旋化合物之異構物、及其異構物之混合物方式。此等異構物依立體特異的合成法，若光學活性化合物作為原料化合物合成時則能夠製造，或，以異構物之混合物製造後，使用色層分析等習用方法分離為可製造所冀望之異構物。

由於本發明化合物具有羧基、胺基等，使用此項業者中習知方法能夠做成酸或鹼之鹽類，而本發明亦包含此等鹽。本發明化合物之鹽作為醫藥使用之場合，醫學上使用時，

只要是藥理學上容許者則未特別限定。又，本發明之化合物之鹽使用於醫藥以外用途之場合時，例如作為中間體使用之場合，只要能使用於該用途者，未特別限定。

此等鹽可列舉例如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等之鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等之鹼土金屬鹽；鋁鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、鎳鹽、鈷鹽等之金屬鹽；鉍鹽等之無機鹽；t-辛基胺鹽、二苄胺鹽、嗎啉鹽、葡糖胺、苯基甘胺酸烷基酯鹽、乙二胺鹽、N-甲基葡糖胺鹽、胍鹽、二乙基胺鹽、三乙基胺鹽、二環己基胺鹽、N,N'-二苄基乙二胺鹽、氯普羅卡因鹽、普羅卡因鹽、二乙醇胺鹽、N-苄基-苄乙基胺鹽、哌吡鹽、四甲基氮鹽、參(羥基甲基)胺甲烷鹽等之有機胺鹽；甘胺酸鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、鳥胺酸鹽、天冬醯胺酸鹽等之胺基酸鹽；乙酸鹽、溴化物鹽、氯化物鹽、鹽酸鹽、溴酸鹽、碘化物鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、二磷酸鹽等之無機鹽；及檸檬酸鹽、順丁烯二酸鹽、雙羥萘酸鹽、酒石酸鹽等之有機酸鹽等。較佳者為藥理學上容許鹽，更佳者為鈉鹽、鉀鹽、鹽酸鹽、鉍鹽、雙羥萘酸鹽。

又，本發明之化合物及其鹽，於大氣中放置會與水或有機溶劑混和而與水或溶劑結合，可形成水合物或溶劑化物時，本發明亦包含此等水合物及溶劑化物之「藥理上容許鹽」。

本發明之姆拉明黴素物質，較佳為姆拉明黴素類抗生素，係培養屬於鏈孢囊菌屬之菌株，可自此種培養液中得到。又，姆拉明黴素母核物質可為單獨姆拉明黴素類抗生素或

於混合物狀態經還原或水解而得到。

本發明之姆拉明黴素物質之製造法中使用屬於鏈孢囊菌 (*Streptosporangium*) 屬之菌株，例如可列舉如鏈孢囊菌屬 (*Streptosporangium* sp.) SANK60501 株。SANK60501 株之菌學特徵說明如下。

#### 1. 形態學特徵

SANK60501 株以 ISP[國際鏈黴菌計畫, International streptomyces Project] 規定之瓊脂培養基，於 28℃ 培養 14 日後之形態學特徵表示，以光學顯微鏡觀察，顯示 SANK60501 株之基礎菌絲有良好之伸長性，分枝，褐色、淺褐色、淡紅褐色至褐紫色，但未觀察到奴卡氏菌 (*Nocardia*) 屬菌株之菌絲斷裂或鋸齒形伸長樣，氣菌絲之形成為比較貧弱之單純分枝，顯示白色至粉白色，氣菌絲之頂端或側生孢子之柄上著生球狀之孢子囊孢子，其大小為 2 至 11  $\mu\text{m}$ ，孢子囊孢子呈橢圓形，為 0.9 $\times$ 1.4  $\mu\text{m}$ ，不認為孢子囊孢子有遊走性。

#### 2. 各種培養基上之諸性質

以各種培養基 28℃ 培養 14 日後之性狀示於表 1，SANK60501 株菌於瓊脂培養基中多數產生紫色之針狀結晶。依據曼賽努 (Munsell) 方式之日本色彩研究所版「標準色票」之色卡號碼表示其色調。

【表 1】

培養基之種類	項目* 1	SANK60501 株之性狀
蔗糖・硝酸鹽瓊脂	G	不怎麼良好，隆起狀，褐白色 (2.5Y 9/1)* 2
	AM	不良，絲絨狀，粉白色(10YR9/2)
	R	淺粉紅色(10R8/3)
	SP	未產生
葡萄糖・天冬胺酸瓊脂	G	不良，無色
	AM	未著生
	R	無色
	SP	未產生
甘油・天冬胺酸瓊脂( ISP 5)	G	不良，隆起狀，褐白色(2.5Y 9/1)
	AM	不良，原痕跡的，白色
	R	褐白色(2.5Y 9/1)
	SP	未產生
澱粉・無機鹽瓊脂( ISP 4)	G	不怎麼良好，隆起狀，褐色 (7.5YR4/4)
	AM	未著生
	R	暗褐色(7.5YR3/3)
	SP	未產生
酪胺酸瓊脂( ISP 7)	G	不良，隆起狀，淡紅褐色 (10R5/4)
	AM	不良，原痕跡著生，白色
	R	灰紅褐色(10R4/4)
	SP	未產生
營養瓊脂( Difco)	G	不怎麼良好，隆起狀，亮褐色 (5YR5/8)

	AM	未著生
	R	灰橄欖色(5Y4/4)
	SP	未產生
酵母菌提取物·麥芽提 取物 (ISP 2)	G	良好，隆起狀，褐紫色(10R3/3)
	AM	未著生
	R	暗紅紫色(10R3/4)
	SP	未產生
燕麥片瓊脂 (ISP 3)	G	不怎麼良好，平坦，暗紅褐色 (2.5YR3/3)
	AM	未著生
	R	(5YR3/4)
	SP	未產生
水瓊脂	G	不良，褐白色(10YR 9/1)
	AM	不良，原痕跡的，粉白色(10R 9/2)
	R	黃灰色(10Y 9/1)
	SP	未產生
馬鈴薯提取物·人參提 取物瓊脂	G	不良好，淡黃橙色(10YR 8/3)
	AM	未著生
	R	淡黃褐色(10YR 7/4)
	SP	未產生

\* 1 「G」代表生長、「AM」代表氣菌絲、「R」代表裡面、「SP」代表可溶性色素。

\* 2 性狀欄內之( )內為曼賽努方式之色調表示。

### 3. 生理學性質

28℃培養後，於2至21日間觀察 SANK60501 株之生理

學性狀如表 2 所示。

表 2

澱粉之水解		陽性
明膠之液化		陰性
硝酸鹽之還原		陰性
牛奶之胰化		陰性
牛奶之凝固		陰性
	黑色素樣色素之生產性	陰性
	(培養基 1) *	
	(培養基 2) *	陰性
	(培養基 3) *	陰性
基質分解性	酪蛋白	陽性
	酪胺酸	陽性
	黃嘌呤	陰性
生長溫度範圍	(培養基 4) *	12-38℃
生長適合溫度	(培養基 4) *	30-36℃
食鹽耐性		3%

\* : 培養基 1 : 胰蛋白 · 酵母菌提取物 · 肉汁培養基  
(ISP 1)

培養基 2 : 胰 · 酵母菌提取物 · 鐵瓊脂 (ISP 6)

培養基 3 : 酪胺酸瓊脂 (ISP 7)

培養基 4 : 酵母菌提取物 · 麥芽提取物瓊脂 (ISP 2)

又，使用 Pridham and Gottlieb 瓊脂培養基（ISP 9），28℃培養 14 日後觀察本菌株碳源之消化性示於表 3 中。

表 3

D-葡萄糖	+	D-果糖	+
L-阿戊糖	+	L-鼠李糖	±
D-木糖	+	蔗糖	±
肌醇	-	棉實糖	-
D-甘露糖醇	±	對照	-

表 3 中「+」表示利用，「±」表示較弱利用，「-」表示不利用。

#### 4. 化學分類學性質

SANK60501 株之化學分類學性狀依據「放線菌之分類與鑑定」（日本放線菌學會編，日本學會事務中心，2001 年，p.49-82）如下所示。全細胞中主要檢測出糖成分，細胞壁肽聚糖中胞壁酸（muramic acid）之醯基型為乙醯基型。又，主要甲基萘醌類（維生素 K<sub>3</sub> 類，menaquinon）分子種為檢測出 MK-9（H<sub>0</sub>）、MK-9（H<sub>2</sub>）及被 MK-9（H<sub>4</sub>），磷脂質為 PIV 型，未檢測出黴菌酸。

本菌株之分類係依據 ISP[國際鏈黴菌計畫, International streptomyces Project]基準、渥克斯著，「放線菌」，第 2 卷(S. A. Waksman, "The Actinomycetes", 2)，布奇納與奇柏編，「伯格氏參考指南」，第 8 版，1974 年(R. E. Buchanan and N. E. Gibbons, "Bergey's Manual of Determinative Bacteriology", 8<sup>th</sup> edition, 1974)，「伯格氏參考指南」，第

4卷，1989年(Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 4, 1989)，「放線菌之分類與鑑定」，日本放線菌學會編，日本學會事務中心，2001年(Identification Manual of Actinomycetes)及鏈孢囊菌(Streptosporangium)屬放線菌相關之最近文獻，放線菌中為鏈孢囊菌(Streptosporangium)屬。因此，鑑定本菌株鏈孢囊菌屬(Streptosporangium sp.) SANK60501株(本說明書中稱為「SANK60501株」)。又，本菌株於2002年3月27日國際寄託於日本茨城縣筑波市東1丁目1番地1之獨立行政法人產業技術綜合研究所專利生物寄存中心，授與受託編號FERM BP-7984號。

放線菌於自然界中或人工操作(例如紫外線照射、放射線照射、化學藥品處理等)後，容易產生變異為周知之事，本發明之SANK60501株亦同樣地，但本發明之SANK60501株，包含此等變異株之全部。又，此等變異株亦包含以遺傳學學之方法，例如重組、形質導入、形質轉等得到者。

因此，SANK60501株生產姆拉明黴素物質，較佳為姆拉明黴素類抗生素，其變異株及與其無法明確區別之菌株，全部包含於SANK60501株中。

又，本發明包含屬於鏈孢囊菌屬之生產姆拉明黴素物質，較佳為生產姆拉明黴素類抗生素之全部菌株。

培養本發明之姆拉明黴素物質之生產菌時使用之培養基，可含有選擇自碳源、氮源、無機離子及有機營養源等之適宜培養基，合成或天然培養基中任一種皆可使用。

該營養源為先前公知之真菌類或放線菌類菌株之培養所

利用者，可使用微生物可代謝之碳源、氮源及無機鹽。

具體而言，作為碳源者為葡萄糖、果糖、麥芽糖、蔗糖、甘露糖醇、甘油、糊精、燕麥、黑麥、玉米澱粉、馬鈴薯、玉米粉、大豆粉、棉實油、水飴、糖蜜、大豆油、檸檬酸、酒石酸等為單一或合併使用。一般性之上述碳源可使用培養基之量之1至10重量%，但並未限定其範圍。

又，氮源可使用含有蛋白質或其水解物之物質，或含氮無機鹽類，較佳之氮源，例如可使用大豆粉、麩、落花生粉、綿實粉、脫脂奶粉、酪蛋白水解物、法嗎明(pharmamin)、魚粉、玉米浸漬液、腓、肉提取物、生酵母菌、乾燥酵母菌、酵母菌提取物、馬路托(maruto)提取物、馬鈴薯、硫酸銨、硝酸銨、硝酸鈉等。該氮源於單一或合併使用，較佳使用培養基量之0.2乃至6重量%之範圍。

再者，營養無機鹽可使用包含鈉、銨、鈣、磷酸根、硫酸根、氯化物、碳酸根等離子之習用鹽類。

又，為液體培養基時，可使用作為消泡劑之矽油、植物油、界面活性劑等。

培養SANK60501株生產姆拉明黴素物質之培養基pH值較佳為5.0至8.0。

SANK60501株之生長溫度為12乃至38℃，但為了生產姆拉明黴素物質，培養該菌株培養於18乃至36℃為較佳，更佳為培養於20乃至32℃。

姆拉明黴素物質係好氣性培養SANK60501株所得者，而此等培養法可以通常習用之好氣培養法，例如可使用固體

培養法、震盪培養法、通氣攪拌培養法等。

於小規模之培養，進行20至32℃震盪培養數日為較佳，此培養隔以折流板(水流調節壁)，或者不隔於三角燒瓶中，以1或2個階段之種培養步驟開始。

種培養階段之培養基中可併用碳源及氮源。種培養於20乃至32℃之恆溫培養箱中，8日間震盪，或震盪至充分成長後進行。生長之種於第二種培養基或生產培養基中接種。

使用中間生長步驟時，可進行與種培養同樣之方法。中間生長步驟所得之種，將其一部份接種於生產培養基中。

生產之培養可將此種接種於生產培養用燒瓶中於一定溫度下數日震盪培養進行。

進行大量生產培養時，以攪拌機、通氣裝置附隨於發酵器或槽中培養者為較佳。其中，首先將營養培養基於121乃至130℃加熱滅菌，將其冷卻，之後，將以前述方法生長之種接種於該滅菌培養基。之後培養於20乃至32℃通氣攪拌下進行，以此方法可適當獲得多量化合物。

培養終了後，將燒瓶內之培養物離心分離或過濾，或提取使用之培養物全體，經由純化可得到目的化合物。

伴隨培養經過所生產之姆拉明黴素物質之量，採取培養液之一部份而提取該化合物群，測定轉位酵素I抑制活性而確認該化合物之總活性量，又，進行高速液體色層分析，可個別監測以測定該化合物群。姆拉明黴素物質之生產量通常以3至15日達到最高值。

培養終了後，培養液中之液體部分及菌體內，或存在於

雙方之姆拉明黴素物質，將培養終了液之全部，或菌株，其他固形部分，分別以矽藻土之助過濾劑過濾或離心分離，所得濾液或上清液及菌體中，以轉位酵素I抑制活性或高速液體色層分析為指標，利用其物理化學性狀提取而純化。

濾液或上清液中存在之姆拉明黴素物質，於中性pH條件下，以與水不能混和之有機溶劑，例如以乙酸乙酯、氯仿、二氯乙烷、氯化苯乙烯、丁醇等之單獨或此等之組合提取純化。又，作為吸著劑者，例如可使用活性碳或吸著用樹脂阿姆伯拉特XAD-2、XAD-4(登錄商標，Rohm and Haas公司製)等或Diaion HP-10、HP-20、CHP-20P、HP-50、SEPA BEADS SP-207(登錄商標，三菱化學公司製)等提取純化。使用吸著劑提取純化時，將含目的化合物之溶液通過吸著劑之層，不純物會被吸著劑吸著而去除，又，吸著目的化合物之不純物洗去流出後，使用甲醇水溶液、乙腈水溶液、丁醇水溶液等將目的化合物洗析出，可提取純化目的化合物。

可以50乃至90%之含乙腈或含水甲醇中提取，去除濃縮操作之有機溶劑後，進行上述同樣之提取純化操作而得到菌體內存在之姆拉明黴素物質，例如，於培養終了後取適當量(較佳為終濃度50%)，添加乙腈或甲醇可提取目的化合物。提取終了後，不進行以矽藻土之助過濾劑之過濾操作，得到之提取液與濾液相同的提取純化操作進行提取純化目的化合物。

依上述方法提取純化之含姆拉明黴素物質之溶液使用矽

膠、交聯葡聚糖 (Sephadex) LH-20 (Amersham biosciences 公司製)、矽酸鎂固相萃取 (Florisil) (Nacalai Tesque 公司製) 等載體分配管柱色層分析；使用 Diaion CHP-20P (三菱化學公司製) 等之載體吸著管柱色層分析；使用交聯葡聚糖 G-10 (Amersham biosciences 公司製)、TOYOPEARL HW40F (Toso 公司製) 等之膠體過濾色層分析；使用 DOWEX 50 (日產化學公司製) DOWEX 1 (日產化學公司製)、Diaion PK216 (三菱化學公司製)、Diaion PA316 (三菱化學公司製)、CM 交聯葡聚糖 C-25 (Amersham biosciences 公司製)、DEAE 交聯葡聚糖 A-25 (Amersham biosciences 公司製) 等之離子交換色層分析；及使用順層、逆層管柱之高速液體色層分析等進一步純化。

以上之分離、純化方式可單獨或適宜組合使用，依據場合反覆使用可分離純化本發明之姆拉明黴素物質。

以業者周知之方法，將姆拉明黴素 A、姆拉明黴素 B、姆拉明黴素 C、姆拉明黴素 D、姆拉明黴素 E1、姆拉明黴素 E2、姆拉明黴素 F、姆拉明黴素 G 或姆拉明黴素 H 等，如一般式 (I) 乃至 (III) 中任 1 項所示之姆拉明黴素類抗生素之單獨或混合物狀態還原或水解而得到姆拉明黴素 Z1 或姆拉明黴素 Z2。

姆拉明黴素 Z3 或姆拉明黴素 Z4，可以業者周知之方法，將姆拉明黴素 I 等，如一般式 (IV) 所示姆拉明黴素類抗生素之單獨或混合物狀態還原或水解而得到。

還原，例如可於溶劑中，將姆拉明黴素類抗生素以氫氧化硼鋰或氫化硼鈉等作用而達成。

所使用之溶劑可列舉如甲醇、乙醇等之醇或四氫呋喃等，較佳為四氫呋喃。

水解係於例如有機溶劑之存在下或不存在下，將姆拉明黴素 A、姆拉明黴素 B、姆拉明黴素 C、姆拉明黴素 D、姆拉明黴素 E1、姆拉明黴素 E2 或姆拉明黴素 F 於鹼性或酸性條件下而達成。

所使用之溶劑可列舉水；甲醇、乙醇、異丙醇之醇類；四氫呋喃或此等溶劑之 2 種以上之混合物，較佳為水。

鹼性化合物可列舉如鈉、鉀、鋰等之鹼金屬氫氧化物或其弱酸鹽；鈣鹽、鎂鹽等之鹼土金屬氫氧化物或其弱酸鹽；氨等之無機鹼性化合物或所示鹼性鹽；t-辛基胺、二苄基胺、嗎啉、葡糖胺、苯基甘胺酸烷基酯、乙二胺、N-甲基葡糖胺、胍、二乙基胺、三乙基胺、二環己基胺、N,N'-二苄基乙二胺、氯普羅卡因、普羅卡因、二乙醇胺鹽、N-苄基-苄乙基胺鹽、哌啶鹽、四甲基氨鹽、參(羥基甲基)胺甲烷鹽等之有機胺；或所示鹼基之鹽。又此等鹼金屬離子；含有鹼土金屬離子、氨等之無機離子、有機胺離子等之鹼性緩衝液可使用，較佳者為鹼金屬氫氧化物，更佳者為氫氧化鈉或氫氧化鉀。

酸性化合物可列舉鹽酸、氫溴酸、硫酸、過氯酸、磷酸等之無機酸或乙酸、甲酸、茚酸、甲烷磺酸、p-甲苯磺酸、樟腦磺酸、三氟乙酸、三氟甲烷磺酸等之有機酸等布氏酸 (Bronsted acid)；氯化鋅、四氯化錫、三氯化硼、三氟化硼、三溴化硼等之路易士酸。

又，上述中，可將將姆拉明黴素A、姆拉明黴素B、姆拉明黴素C、姆拉明黴素D、姆拉明黴素E1、姆拉明黴素E2、姆拉明黴素F、姆拉明黴素G或姆拉明黴素H中，如一般式(I)乃至(III)中任一者所示之姆拉明黴素類抗生素以金屬醇鹽作用得到姆拉明黴素Z1或姆拉明黴素Z2。

又，姆拉明黴素Z3或姆拉明黴素Z4，如姆拉明黴素I之一般式(IV)所示姆拉明黴素類抗生素以金屬醇鹽作用得可得到。

所使用之溶劑可列舉如甲醇、乙醇、t-丁醇等之醇類或四氫呋喃。

醇金屬鹽可列舉如為鈉甲醇鹽、鉀甲醇鹽、鈉乙醇鹽、鉀乙醇鹽、鈉第三丁醇鹽、鉀第三丁醇鹽等，較佳為鈉甲醇鹽或鈉乙醇鹽。

所得到之姆拉明黴素Z1或姆拉明黴素Z2以COSMOSIL(Nacalai Tesque公司製)等之載體之分配管柱色層分析；使用DiaionCHP-20P(三菱化學公司製)等之載體之吸著管柱色層分析；交聯葡聚糖G-10(Amershambiosciences公司製)、TOYOPEARL HW40F(Toso公司製)等膠體5週色層分析；DOWEX 50(日產化學公司製)DOWEX 1(日產化學公司製)、Diaion PK2 16(三菱化學公司製)、Diaion PA316(三菱化學公司製)、CM交聯葡聚糖C-25(Amershambiosciences公司製)、DEAE交聯葡聚糖A-25(Amershambiosciences公司製)等Diaion交換色層分析；或可使用順層、逆層管柱之高速液體色層分析等純化。

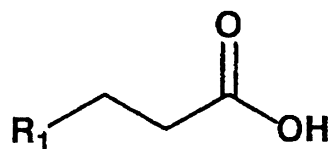
以上之分離、純化手段單獨或適宜組合，依場合反覆使用，可分離純化本發明之姆拉明黴素母核物質。

以上說明姆拉明黴素物質之製造法之代表性方法，但其製造方法並未以此限定，亦可使用此等方法以外之業者已知之其它製造方法。

本發明進一步係關於具有所冀望構造之姆拉明黴素類抗生素之製造方法。

關於上述姆拉明黴素物質生產菌之培養，使用通常之培養基中添加所望之脂肪酸，一般式(I)乃至(IV)，較佳為一般式(I)，其中R為前述脂肪酸中對應烴鏈之姆拉明黴素類抗生素之生產量增加而產出。所使用之脂肪酸為主鏈之碳數為3以上者而未特別限定，可使用直鏈脂肪酸、分枝鏈脂肪酸、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸等，較佳為直鏈狀飽和脂肪酸。直鏈狀飽和脂肪酸之鏈長為碳數3以上而未特別限定，但較佳為碳數10至20，更佳為碳數12至18。

例如，使用下述一般式(IX)所示脂肪酸時，生產量會增加之姆拉明黴素類抗生素為一般式(I)乃至(IV)中R=R1者，



(IX)

具體而言，關於當該之方法中，作為脂肪酸者，使用十二酸時，一般式(I)乃至(IV)中R為 $-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$ 之姆拉明黴素

類抗生素之生產量會增加，脂肪酸中使用十三酸時，一般式(I)乃至(IV)中R為 $-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ 之姆拉明黴素類抗生素之生產量會增加(最顯著者為姆拉明黴素B)，脂肪酸使用十四酸之場合，一般式(I)乃至(IV)中R為 $-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ 之姆拉明黴素類抗生素之生產量會增加(最顯著者為姆拉明黴素F)。

又，本發明之上述方法，即具有所冀望構造之姆拉明黴素類抗生素之製造方法，包含由其製造出之全部姆拉明黴素類抗生素。

以上所得之本發明化合物，對一般革蘭氏陽性細菌及革蘭氏陰性細菌之最少生長抑制濃度(MIC)，可使用普通瓊脂培養基(營硫化學公司製)或穆勒-因頓納賈瓊脂(Mueller-Hintonagar)培養基(BBL公司製)等，以業者周知之瓊脂平板稀釋法測定。

又，對於本發明化合物之轉位酵素I之酵素抑制活性，使用酵素與UDP-N-乙酰基-L-丙胺醯基- $\gamma$ -D-麩胺醯基-m-二胺基庚二醯基-(N $^\epsilon$ -丹醯)-D-丙胺醯基-D-丙胺酸(UDP-N-acetylmuramyl-L-Ala- $\gamma$ -D-Glu-m-DAP-(N $^\epsilon$ -dansyl)-D-Ala-D-Ala)及磷酸十一烷異戊二烯酯(undecaprenylphosphate)之反應來測定。

又，對於本發明之化合物之轉位酵素I之酵素抑制活性，可以業者周知之方法進行測定。

本發明之姆拉明黴素物質，較佳為姆拉明黴素A、姆拉明黴素B、姆拉明黴素C、姆拉明黴素D、姆拉明黴素E1、姆拉明黴素E2、姆拉明黴素F、姆拉明黴素G、姆拉明黴素H、

姆拉明黴素 I、姆拉明黴素 Z1 或姆拉明黴素 Z2、或其藥理學上容許鹽，可以各種形態投與。其投與形態可列舉例如以錠劑、膠囊劑、顆粒劑、乳劑、丸劑、粉末劑、糖漿劑(液劑)等經口投與，或注射劑(靜脈內、肌肉內、皮下或腹腔內投與)，點滴劑、栓劑(直腸投與)等之非經口投與。此等各種製劑，依據習用方法使用主藥製劑化之醫藥製劑技術領域中通常使用之賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、矯味矯臭劑、助溶劑、懸浮劑、塗覆劑等。

使用錠劑時，載劑可列舉如使用乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、尿素、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、結晶纖維素、矽酸等之賦形劑；水、乙醇、丙醇、單糖漿液、葡萄糖液、澱粉液；明膠溶液、羧甲基纖維素、蟲膠(shellac)、甲基纖維素、磷酸鉀、聚乙烯吡咯烷等之結合劑；乾燥澱粉、褐藻酸鈉、瓊脂末、昆布多糖末、碳酸水素鈉、碳酸鈣、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、月桂基硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯、澱粉、乳糖等之崩解劑；白糖、硬脂酸、可可脂油、氫添加油等之崩解抑制劑；第 4 級銨鹽類、月桂基硫酸鈉等之吸收促進劑；甘油、澱粉等之保濕劑；澱粉、乳糖、高嶺土、皂土、膠體狀矽酸等之吸著劑；純化滑石、硬脂酸鹽、硼酸末、聚乙二醇等之潤滑劑等。又，必要時施與所需通常包覆劑之錠劑，例如可為糖衣錠、明膠塗覆錠、腸衣塗覆錠、膜塗覆錠或二層錠、多層錠等。

使用丸劑時，作為載劑體者可使用例如葡萄糖、乳糖、可可油脂、澱粉、硬化植物油、高嶺土、滑石等之賦形劑；

阿拉伯樹膠末、西黃耆膠末、明膠、乙醇等之結合劑；昆布多糖瓊脂等之崩解劑等。

使用栓劑時，可廣泛使用作為載劑之技術領域中習用者，可列舉例如聚乙二醇、可可油脂、高級醇、高級醇之酯類、明膠、半合成甘油酯等。

作為注射劑使用時，可使用液劑、乳劑或懸滑劑，此等液劑、乳劑或懸滑劑較佳為經滅菌、與血液等張，以此等液劑、乳劑或懸滑劑製造之溶液，只要是醫療用之稀釋劑皆可使用而未特別限定，特別是可列舉例如水、乙醇、丙二醇、乙氧基化異硬脂醯醇、聚氧基化異硬脂醯醇、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯。又，此時，調製等張性溶液中可於製劑中含有充分量之食鹽、葡萄糖或甘油，或習用之溶解補助劑、緩衝劑、無痛劑等。

又，上述製劑中，必要時可含有著色劑、保存劑、香料、風味劑、甘味劑等，再者，可含有其它醫藥品。

上述製劑中所含有效成分化合物之量未特別限定，可於廣範圍中適宜選擇，但通常為全部組成物中1至70重量%，較佳為含有1至30重量%。

使用量會依症狀、年齡、體重、投與方法及劑形等而異，但通常相對應於症狀，成人中1日之上限為2000mg(較佳為100mg)，下限為0.1mg(較佳為1mg，更佳者為10mg)，可一日1回或分成數回投與。

#### 【實施方式】

[產業上之利用可能性]

由以上之結果，本發明化合物群係為包含革蘭氏陽性菌之各種細菌感染症之預防藥或治療藥，及以各種細菌感染症之預防藥或治療藥為目的，作為使用有機化學及微生物變換之衍生物之合成原料上為有用的。

[發明之實施中之最佳形態]

以下中以實施例具體說明本發明，但無意以此限制本發明之範疇於此。

[實施例]

(實施例1)鏈孢囊菌屬SANK60501株之培養

(1)一次培養

斜面培養基上中生長之SANK60501株，添加滅菌水，使用白金圈取菌絲，均質化此菌絲懸濁液後，以下列記載組成之前培養培養基500 ml加入7瓶2L之三角燒瓶(種燒瓶)中，無菌接種，其次將該燒瓶於Caudalie震盪機中28℃、210rpm，8日間震盪培養，進行一次前培養。

前培養之培養基

[表4]

葡萄糖	30 g
生酵母菌	10 g
大豆粉	30 g
CaCO <sub>3</sub>	4 g
MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	2 g
消泡劑(CB442)	10 mg
自來水	1000 ml

滅菌前之 pH 值為 7.2

滅菌，121°C 30 分鐘滅菌。

(2) 二次培養

以該一次前培養液，經滅菌之上記組成之前培養培養基 30L 放入 60L 容量槽培養機 2 中於 5%(V/V) 植菌，溫度 28°C，通氣量 1vvm，旋轉數次數為 100 至 200rpm，溶液含氧量為 5.0ppm，於 2 日間二次前培養。

(3) 本培養

滅菌下述組成之本培養培養基，400L 放入 600L 容器培養機 2 基中二次前培養液以 5%(V/V) 植菌，溫度 28°C，通氣量 1vvm，旋轉次數 83 至 200rpm，溶液含氧量 5.0ppm，以 11 日間培養。

本培養培養基

[表 5]

可溶性澱粉	70 g
Pharmamedia	30 g
C.S.L.	5 g
CaCO <sub>3</sub>	4 g
MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	2 g
消泡劑 (CB442)	10 mg
自來水	1000 ml

滅菌前之 pH 值為 7.2

滅菌，121°C 30 分鐘滅菌。

(實施例 2) 姆拉明黴素 A、姆拉明黴素 B、姆拉明黴素 C、姆

拉明黴素 D、姆拉明黴素 E1、姆拉明黴素 E2、姆拉明黴素之粗粉末之分離

以下之純化中，以下列高速液體色層分析(HPLC)監測活性成分。

(i)姆拉明黴素 A、姆拉明黴素 B、姆拉明黴素 C、姆拉明黴素 D

管柱： CAPCELL PAK C18UG120  
4.6  $\phi$  × 150 mm(資生堂股份有限公司製)  
溶劑： 含 10 mM 重碳酸銨之 40% 乙腈水溶液  
流速： 1.0 ml/分鐘  
檢出： 紫外光吸收 260 nm  
保持時間： 9.3 分鐘(姆拉明黴素 A)  
9.8 分鐘(姆拉明黴素 B)  
10.9 分鐘(姆拉明黴素 C)  
14.8 分鐘(姆拉明黴素 D)

(ii)姆拉明黴素 E1、姆拉明黴素 E2、姆拉明黴素 F

管柱： CAPCELL PAK C18UG120  
4.6  $\phi$  × 150 mm(資生堂股份有限公司製)  
溶劑： 含 10 mM 重碳酸銨之 42% 乙腈水溶液  
流速： 1.0 ml/分鐘  
檢出： 紫外光吸收 260 nm  
保持時間： 9.5 分鐘(姆拉明黴素 E1)  
10.2 分鐘(姆拉明黴素 E2)  
11.2 分鐘(姆拉明黴素 F)

## (1)混合粗粉末之提取

實施例1所得之培養終了液(800L)中添加水，稀釋為900L，稀釋液中加入乙腈1800L後，添加助過濾劑矽藻土(celite)545(45.4kg)，以壓力過濾器過濾，將所得到之溶液及洗液合併(2810L)並減壓濃縮後，加入水(1400L)稀釋，放入以水平衡之DiaionHP20管柱(110L)中，管柱以水(400L)及30%乙腈水溶液(400L)洗滌後，以50%乙腈水溶液(400L)將活性物質洗析出，減壓濃縮此洗析液後，冷凍乾燥得到粗粉末(129g)。

將此粗粉末懸浮於含有0.02%三氟乙酸之30%乙腈水溶液(3L)，供給於以相同溶劑系平衡之Diaion CHP20P管柱中(50L)，以30%乙腈水溶液(150L)洗滌後，進行依次以40%乙腈水溶液(150L)及50%乙腈水溶液(150L)洗析活性物質，將40%乙腈水溶液及50%乙腈水溶液溶出之部分個別減壓濃縮後冷凍乾燥，40%乙腈水溶液溶出之部分得到粗粉末36.5g，50%乙腈水溶液溶出之部分得到粗粉末17.3g。

接著，將50%乙腈水溶液溶出之部分所得粗粉末17.3g懸浮於甲醇500ml中，放入TOYOPEARL HW-40F管柱(2L)中，以相同溶劑展開。

洗析液以每500ml劃分各部分，收集濾分8至11，減壓濃縮得到粗粉末6.2g，將此粗粉末溶解於甲醇(100ml)中，將其中之50ml供給於以含10mM重碳酸銨之45%乙腈水溶液平衡HPLC管柱(YMC Pack)ODS-20AM，100 $\phi$ ×500mm)中。管柱以流速220ml/分鐘展開，目的物質於260nm紫外光吸收檢

出，保持時間 19.2 分鐘至 23.8 分鐘洗析之部分，23.8 分鐘至 26.8 分鐘之部分及 26.8 分鐘至 30.0 分鐘之洗析部分分 2 次分別取得，2 次分別取得相同保持時間之部分，將各部分分別減壓濃縮後，冷凍乾燥，保持時間 19.2 分鐘至 23.8 分鐘洗析出之部分得到含姆拉明黴素 A、姆拉明黴素 B 及姆拉明黴素 C 之粗粉末 1 (486 mg)，23.8 分鐘至 26.8 分鐘洗析出之部分含姆拉明黴素 D、姆拉明黴素 E1 及姆拉明黴素 E2 之粗粉末 2 (199 mg)，26.8 分鐘至 30.0 分鐘洗析出之部分含姆拉明黴素 F 之粗粉末 F (445 mg)。

#### (2) 姆拉明黴素 A、姆拉明黴素 B 及姆拉明黴素 C 之分離

將上述粗粉末 1 溶解甲醇 (30 ml) 中，將其中之 300  $\mu$ l 供給於經含 10 mM 重碳酸銨之 40% 乙腈水溶液平衡之 HPLC 管柱 (CAPCELL PAK C18UG120, 20  $\phi$   $\times$  250 mm) 中。管柱以流速 10.0 ml/分鐘展開，於 260 nm 之紫外光吸收檢出目的物質，於保持時間 21.1 分鐘析出之部分、22.6 分鐘析出之部分及 24.6 分鐘析出部分分成 100 回取得，合併相同保持時間所得之部分，將各部分分別減壓濃縮後冷凍乾燥，保持時間 21.1 分鐘洗析之部分得到含有姆拉明黴素 A 之粗粉末 A (25.1 mg)，24.6 分鐘洗析之部分含有姆拉明黴素 C 之粗粉末 C (42.5 mg)。又，22.6 分鐘洗析之部分之冷凍乾燥粗粉末 (88.0 mg) 再溶解於甲醇 (5 ml) 中，其中之 80  $\mu$ l 供給於含有 10 mM 甲酸銨之 44.4% 乙腈水溶液平衡之 HPLC 管柱 Develosil C30-UG-5, 20  $\phi$   $\times$  150 mm) 中。管柱以流速 10.0 ml/分鐘展開，於 260 nm 紫外光吸收檢出目的物質，保持時間 21.1 分鐘洗析

之部分分成62回分次收取，得到相同保持時間之部分，經減壓濃縮後冷凍乾燥，得到含姆拉明黴素B之粗粉末B(29.9mg)。

### (3)姆拉明黴素D、姆拉明黴素E1及姆拉明黴素E2之分離

將上述粗粉末2溶解於甲醇(15ml)中，將其中300 $\mu$ l供給於經含10mM甲酸銨之48.4%乙腈水溶液平衡之HPLC管柱(Develosil C30-UG-5, 20 $\phi$  × 150mm)。管柱以流速10.0ml/分鐘展開，於260nm之紫外光吸收檢出目的物質，保持時間19.0分鐘洗析之濾分及20.1分鐘洗析之部分分成50次分次收取。將保持時間20.1分鐘洗析之部分經減壓濃縮後，冷凍乾燥，得到含姆拉明黴素E2之粗粉末E2(29.7mg)。又，將19.0分鐘洗析之部分合併並減壓濃縮後，冷凍乾燥得到粗粉末(85mg)，再溶解於甲醇(5ml)，將其中80 $\mu$ l供給於經含10mM重碳酸銨之42%乙腈水溶液平衡之HPLC管柱(CAPCELL PAK C18UG120, 20 $\phi$  × 250mm)中。管柱以流速10.0ml/分鐘展開，於260nm之紫外光吸收檢出目的物質，保持時間23.4分鐘洗析部分及24.5分鐘洗析之部分分成62次分次收取，所得相同保持時間之濾分經減壓濃縮後，冷凍乾燥，保持時間23.4分鐘洗析之部分得到含姆拉明黴素D之粗粉末D(11.2mg)。一方面，24.5分鐘洗析之部分減壓濃縮後，凍結乾燥得到粗粉末(22.7mg)再溶解於甲醇(2ml)，將其中80 $\mu$ l供給於經含10mM甲酸銨42.8%乙腈水溶液HPLC管柱(Develosil C30-UG-5, 20 $\phi$  × 150mm)。管柱以流速10.0ml/分鐘展開，於260nm紫外光吸收檢出目的物質，保持時間19.9分鐘洗析之部分

分成25回分次收取。得到之相同保持時間之部分，經減壓濃縮後冷凍乾燥，得到姆拉明黴素E1之粗粉末E1(13.3mg)。

#### (實施例3)姆拉明黴素A之純化

將含上述姆拉明黴素A之粗粉末A(25.1mg)溶解於甲醇(2ml)中，將其中80 $\mu$ l供給於經含10mM甲酸銨之42.8%乙腈水溶液平衡之HPLC管柱(Develosil C30-UG-5, 20 $\phi$  × 150mm)中，管柱以流速10.0ml/分鐘展開，260nm之紫外光吸收檢出目的物質，保持時間22.4分鐘洗析之部分以25回分次收取，將所得相同保持時間之部分，減壓濃縮後，冷凍乾燥，得到姆拉明黴素A(12.4mg)之無色粉末。

#### (實施例4)姆拉明黴素B之純化

將含上述姆拉明黴素B之粗粉末B(29.9mg)溶解於甲醇(2ml)，將其中80 $\mu$ l供給於經含10mM甲酸銨之42%乙腈水溶液平衡之HPLC管柱(Develosil C30-UG-5, 20 $\phi$  × 150mm)中，管柱以流速10.0ml/分鐘展開，260nm之紫外光吸收檢出目的物質，保持時間18.3分鐘洗析之部分以25回分次收取，將所得相同保持時間之部分，減壓濃縮後，冷凍乾燥，得到姆拉明黴素B(13.7mg)之無色粉末。

#### (實施例5)姆拉明黴素C之純化

將含上述姆拉明黴素C之粗粉末B(42.5mg)溶解於甲醇(3ml)，將其中80 $\mu$ l供給於經含10mM甲酸銨之42.8%乙腈水溶液平衡之HPLC管柱(Develosil C30-UG-5, 20 $\phi$  × 150mm)中，管柱以流速10.0ml/分鐘展開，260nm之紫外光吸收檢出目的物質，保持時間22.3分鐘洗析之部分以37回分次收

取，將所得相同保持時間之部分，減壓濃縮後，冷凍乾燥，得到姆拉明黴素 C(12.7mg)之無色粉末。

(實施例 6)姆拉明黴素 D之純化

將含上述姆拉明黴素 D之粗粉末 D ( 11.2mg ) 溶解於甲醇 (1ml)，將其中 80  $\mu$ l 供給於經含 10mM 甲酸銨之 42% 乙腈水溶液平衡之 HPLC 管柱 (CAPCELL PAK C18UG120, 20  $\phi$   $\times$  250mm) 中，管柱以流速 10.0ml/分鐘展開，260nm 之紫外光吸收檢出目的物質，保持時間 20.6 分鐘洗析之部分以 12 回分次收取，將所得相同保持時間之部分，減壓濃縮後，冷凍乾燥，得到姆拉明黴素 D(9.0mg)之無色粉末。

(實施例 7)姆拉明黴素 E1之純化

將含上述姆拉明黴素 E1之粗粉末 E1 ( 13.3mg ) 溶解於甲醇 (1ml)，將其中 80  $\mu$ l 供給於經含 10mM 甲酸銨之 40% 乙腈水溶液平衡之 HPLC 管柱 (CAPCELL PAK C18UG120, 20  $\phi$   $\times$  250mm) 中，管柱以流速 10.0ml/分鐘展開，260nm 之紫外光吸收檢出目的物質，保持時間 21.7 分鐘洗析之部分以 12 回分次收取，將所得相同保持時間之部分，減壓濃縮後，冷凍乾燥，得到姆拉明黴素 E1(10.3mg)之無色粉末。

(實施例 8)姆拉明黴素 E2之純化

將含上述姆拉明黴素 E2之粗粉末 E2 ( 29.7mg ) 溶解於甲醇 (2ml)，將其中 80  $\mu$ l 供給於經含 10mM 甲酸銨之 47.6% 乙腈水溶液平衡之 HPLC 管柱 (Develosil C30-UG-5, 20  $\phi$   $\times$  150mm) 中，管柱以流速 10.0ml/分鐘展開，260nm 之紫外光吸收檢出目的物質，保持時間 18.3 分鐘洗析之部分以 25 回分次收

取，將所得相同保持時間之部分，減壓濃縮後，冷凍乾燥，得到姆拉明黴素 E2(19.0mg)之無色粉末。

(實施例 9)姆拉明黴素 F 之純化

將含上述姆拉明黴素 F 之粗粉末 F ( 445mg ) 中之 100mg 溶解於甲醇 (6ml)，將其中 80  $\mu$ l 供給於經含 10mM 重碳酸銨之 40% 乙腈水溶液平衡之 HPLC 管柱 (Develosil C30-UG-5, 20  $\phi$   $\times$  150mm) 中，管柱以流速 10.0ml/分鐘展開，260nm 之紫外光吸收檢出目的物質，保持時間 21.1 分鐘洗析之部分以 75 回分次收取，將所得相同保持時間之部分，減壓濃縮後，冷凍乾燥，得到姆拉明黴素 F(57.7mg) 之無色粉末。

(實施例 10)姆拉明黴素 Z1 及姆拉明黴素 Z2 之取得及純化  
關於以下之純化，係活性濾分已下列高速液體色層分析 (HPLC) 監測。

(i) 姆拉明黴素 Z1

管柱： CAPCELL PAKC18UG120  
4.6  $\phi$   $\times$  150mm (資生堂股份有限公司製)  
溶劑： 10mM 重碳酸銨水溶液  
流速： 1.0ml/分鐘  
檢出： 紫外光吸收 260nm  
保持時間： 9.2 分鐘

(ii) 姆拉明黴素 Z2

管柱： CAPCELL PAKC18UG120  
4.6  $\phi$   $\times$  150mm (資生堂股份有限公司製)  
溶劑： 含有 10mM 重碳酸銨水之 3% 乙腈水溶液

流速： 1.0ml/分鐘

檢出： 紫外光吸收 260nm

保持時間： 13.0分鐘

管柱： CAPCELL PAK C18UG120

將以實施例 9 所得到之姆拉明黴素 F(80mg) 溶解於含有 0.2N 氫氧化鈉之 50% 甲醇水 (10ml) 中，攪拌 6 小時。以鹽酸中和後，減壓濃縮，餾去甲醇。將此濃縮液以乙酸乙酯 (5ml) 洗滌 2 次後，冷凍乾燥。所得之粗粉末溶解於 10mM 重碳酸銨水溶液 (2ml)，將其中 100  $\mu$ l 供給於經含 10mM 重碳酸銨水溶液平衡之 HPLC 管柱 (CAPCELL PAK C18UG120, 20  $\phi$   $\times$  250mm) 中。於 23 分鐘洗析出之溶劑於含 10mM 重碳酸銨之 5% 乙腈水溶液等之管柱以流速 10.0ml/分展開，於 260nm 紫外光吸收檢出目的物質，保持時間 16.0 分鐘洗析出之部分及 21.9 分鐘洗析出之部分分 20 回分次收取。將相同保持時間鐘洗析出之部分合併，分別減壓濃縮後冷凍乾燥，將保持時間 16.0 分鐘洗析出之部分得到為無色粉末之姆拉明黴素 Z1(11.8mg)，保持時間 21.9 分鐘洗析出部分得到為無色粉末姆拉明黴素 Z2(5.8mg)。

(試驗例 1) 抗菌活性之測定 (抗革蘭氏陽性菌活性)

本發明之姆拉明黴素 A、姆拉明黴素 B、姆拉明黴素 C、姆拉明黴素 D、姆拉明黴素 E1、姆拉明黴素 E2、姆拉明黴素 F、姆拉明黴素 Z1 及姆拉明黴素 Z 2 對於黃色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus) FDA209P JC-1 株 (以下略稱為對於黃色葡萄球菌 209P 株) 及枯草桿菌 (Bacillus

subtilis) ATCC 6633 株 (以下略稱為枯草桿菌 6633 株) 之最小生長抑制濃度 (MIC) 之測定係以下列方法進行。檢體水溶液以  $1000 \mu\text{g/ml}$  之濃度作 2 倍稀釋，調製 14 次階段 ( $1000 \mu\text{g/ml}$ 、 $500 \mu\text{g/ml}$ 、 $250 \mu\text{g/ml}$ 、 $125 \mu\text{g/ml}$ 、 $62.5 \mu\text{g/ml}$ 、 $31.3 \mu\text{g/ml}$ 、 $15.6 \mu\text{g/ml}$ 、 $7.8 \mu\text{g/ml}$ 、 $3.9 \mu\text{g/ml}$ 、 $2 \mu\text{g/ml}$ 、 $1 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.5 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.24 \mu\text{g/ml}$ 、 $0.12 \mu\text{g/ml}$ ) 之稀釋液。各稀釋液於圓形 Petri dish ( $90 \phi \times 20\text{mm}$ ，Terumo 公司製) 中分注 1ml 後，加入 9ml 穆勒-因頓納賈瓊脂培養基 (BBL 公司製) 混合，作成平板。被檢菌黃色葡萄球菌 209P 株及枯草桿菌 6633 株於胰蛋白酶酪蛋白胰肉汁培養基 (TSB) 培養基 (榮研化學公司製) 中  $37^\circ\text{C}$  前一夜培養。試驗當日，所得菌液使用 TSB 稀釋 100 倍，以 1 白金圈之菌塗抹平板培養基兩線塗抹。此兩線塗抹之平板培養基於  $37^\circ\text{C}$  培養 18 小時後，判定 MIC。

[表 6] 抗菌活性 (抗革蘭氏陽性菌活性)

試驗化合物	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	被檢菌：黃色葡萄球菌	枯草桿菌
姆拉明黴素 A	25	25
姆拉明黴素 B	6.25	6.25
姆拉明黴素 C	25	6.25
姆拉明黴素 D	6.25	6.25
姆拉明黴素 E1	6.25	6.25
姆拉明黴素 E2	6.25	6.25
姆拉明黴素 F	6.25	6.25

由以上結果，顯示出姆拉明黴素 A、姆拉明黴素 B、姆拉明黴素 C、姆拉明黴素 D、姆拉明黴素 E1、姆拉明黴素 E2 及姆拉明黴素 F 對黃色葡萄球菌 209P 株及枯草桿菌 6633 株具有抗菌活性。

(試驗例 2)轉位酵素 I 酵素抑制活性之測定

本發明之各化合物對轉位酵素 I 之酵素抑制活性，使用酵素與 UDP-N-乙醯基-L-丙胺醯基- $\gamma$ -D-麩胺醯基-m-二胺基庚二醯基-(N <sup>$\epsilon$</sup> -丹醯)-D-丙胺醯基-D-丙胺酸 (UDP-N-acetylmuramyl-L-Ala- $\gamma$ -D-Glu-m-DAP-(N <sup>$\epsilon$</sup> -dansyl)-D-Ala-D-Ala) 及磷酸十一烷異戊二烯酯 (undecaprenylphosphate) 之反應來測定。

即，將含編碼轉位酵素 I 之質體之大腸菌 E.coli/pTA5 株培養所得菌體於 Tris 鹽酸緩衝液 (pH8.0) 中以超音波震碎後，將粗提取液離心，得到之沉澱以界面活性化劑溶化之溶液作為酵素源來使用，UDP-N-乙醯基-L-丙胺醯基- $\gamma$ -D-麩胺醯基-m-二胺基庚二醯基-(N <sup>$\epsilon$</sup> -丹醯)-D-丙胺醯基-D-丙胺酸及磷酸十一烷異戊二烯酯與酵素液培育後，酵素反應所增加之螢光度，以激發波長 355nm，檢出波長 538nm 之條件定量為酵素活性，50% 酵素抑制濃度 (IC<sub>50</sub>) 由同時添加抑制劑之濃度計算出抑制率而求出。

[表 7]轉位酵素 I 抑制活性

試驗化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml)
姆拉明黴素 A	0.0105
姆拉明黴素 B	0.0068

姆拉明黴素 C	0.0104
姆拉明黴素 D	0.0099
姆拉明黴素 E1	0.0115
姆拉明黴素 E2	0.0109
姆拉明黴素 F	0.0089
姆拉明黴素 Z1	0.0313
姆拉明黴素 Z2	0.125

---

姆拉明黴素 A、姆拉明黴素 B、姆拉明黴素 C、姆拉明黴素 D、姆拉明黴素 E 1、姆拉明黴素 E2、姆拉明黴素 F、姆拉明黴素 Z1及姆拉明黴素 Z2對轉位酵素 I顯示出有抑制活性。  
(實施例 11)SANK60501株之十四酸添加培養

#### (1)前培養

在斜面培養基上生長之 SANK60501株，以白金圈取之 1.5cm 角落之菌絲片，將此菌絲片於生理食鹽水均質化之均質物，將下表 8 中記載之組成之前培養培養基 80ml 放入 500ml 容量之 1 個三角燒瓶（種燒瓶）中，無菌接種，其次將該燒瓶於 Caudalie 震盪機中，28℃，210rpm 震盪培養 6 日，進行一次前培養。

[表 8]前培養培養基 T-12 培養基

---

葡萄糖	30 g
生酵母菌	10 g
大豆粉	30 g
CaCO <sub>3</sub>	4 g
MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	2 g

消泡劑 (CB442)      0.05 g

---

※預先於 100°C 煮沸 30 分鐘後使用

自來水                      1000ml

滅菌前之 pH 值為 7.2

滅菌，121°C 滅菌 30 分鐘。

(2) 本培養

下列於表 9 及表 10 中記載之 2 種類組成之滅菌結束後各自將本培養培養基 80ml 放入 500ml 容量之燒瓶中種入 (1) 所得之前培養液 5% (V/V) 植菌，以溫度 28°C，210rpm 培養 12 日。

本培養培養基

[表 9] PCG-3 培養基

---

可溶性澱粉                      70 g

Pharmamedia                      30 g

C.S.L.                              5 g

CaCO<sub>3</sub>                              4 g

MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O                      2 g

FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O                      1 g

消泡劑 (CB442)                      0.05 g

---

自來水                              1000ml

滅菌前之 pH 值為 7.2，

滅菌，121°C 30 分鐘滅菌。

[表 10] PCG-4 培養基

---

可溶性澱粉                      70 g

Pharmamedia	30 g
C.S.L.	5 g
CaCO <sub>3</sub>	4 g
MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	2 g
FeSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	1 g
十四酸	5 g
消泡劑 (CB442)	0.05 g

---

自來水 1000 ml

滅菌前之 pH 值為 7.2，

滅菌，121°C 30 分鐘滅菌。

於所得培養液 3 ml 中加入乙腈 6 ml 震盪 10 分鐘進行乙腈提取，於離心分離 (3000 rpm，10 分鐘) 之上清液中分離菌體，此上清液於 Automatic Environmental Speed Vac (Servant 公司製) 中將乙腈餾出，注入 Sep Pak Plus PS-2 (Waters 公司製)，以 10% 乙腈水溶液 3 ml 洗滌後，於 50% 乙腈水溶液 3 ml 中洗析出。此 50% 乙腈水溶液洗析液於 Automatic Environmental Speed Vac 中濃縮乾固。乾固物中加入二甲亞砜 0.3 ml 溶解，所得培養液換算 10 倍濃縮樣本以下列高速液體色層分析 (HPLC) 監測結果，示於第 1 圖，添加十四酸，可增加姆拉明黴素 F 之生產量。

管柱： YMC-ODS-AM(S-3 μm)

12 nm 250 × 6 mm I.D. (Wai.m.si)

溶劑： 含有 0.05% 之三氟乙酸之 53% 乙腈水溶液

流速： 1.0 ml/分鐘

檢出： 紫外光吸收 260nm

保持時間： 45.1分鐘(姆拉明黴素F)

(實施例12)SANK60501株之大容量培養

#### 1)一次培養

以白金圈取於斜面培養基上生長之SANK60501株，將此菌絲片於生理食鹽水均質化，將實施例11之表8記載之組成之前培養培養基500ml加入7瓶2L之三角燒瓶(種燒瓶)中，無菌接種，其次將該燒瓶於Caudalie震盪機中28℃、210rpm，7日間震盪培養，進行一次前培養。

#### 2)二次培養

該一次前培養液，將實施例11之表8中記載之組成之前培養培養基滅菌終了後，30L放入60L容量槽培養機1基中以5%(V/V)植菌，溫度28C，通氣量1vvm，槽內壓100kPa，回轉數100至150rpm，溶解含氧量5ppm，2日間二次前培養。

#### 3)三次培養

將該二次前培養液，將實施例11之表8中記載之組成之前培養培養基滅菌終了後，300L放入60L容量槽培養機1基中以5%(V/V)植菌，溫度28C，通氣量1vvm，槽內壓100kPa，回轉數85rpm，2日間三次培養。

#### 4)本培養

將實施例11之表8中記載之組成之本培養培養基，4000L放入6000L容量槽培養機每1基之三次前培養液以7%(V/V)植菌，溫度28C，通氣量1vvm，槽內壓100kPa，回轉數60至120rpm，以溶解含氧量5ppm進行本培養，培養開始第5日追

加滅菌水，第7日追加30%蔗糖液200L，培養11日間。

本培養培養基

[表 11]PCG-5 改變培養基

可溶性澱粉	90 g
Pharmamedia	30 g
C.S.L.	5 g
CaCO <sub>3</sub>	4 g
MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	2 g
FeSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	1 g
十四酸	5 g
反丁烯二酸	2.5 g
消泡劑 (CB442)	0.2 g
自來水	1000ml

滅菌前之 pH 值為 7.2，

滅菌，121~125℃ 30 分間滅菌。

(實施例 13) 姆拉明黴素 G、姆拉明黴素 H、姆拉明黴素 I 之純化

以下之純化中，活性濾分以下列高速液體色層分析 (HPLC) 監測。

管柱：CAPCELL PAK C18UG120

4.6 φ × 150 mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有 0.2% 三基胺 - 磷酸緩衝液，以 pH 3.3 調節之 55% 乙腈水溶液

流速：1.0 ml/分鐘

檢出：                  紫外光吸收 260nm  
保持時間：          4.0分鐘(姆拉明黴素 G)  
                          6.5分鐘(姆拉明黴素 H)  
                          7.0分鐘(姆拉明黴素 I)

#### 1)粗純化濾分之提取

實施例 12 所得培養終了液中加入水，以全量為 7300L 稀釋，此稀釋液添加矽藻土 545(136.2kg)助過濾劑，以壓力過濾器過濾，得到之菌體(681kg)中添加 50% 含水乙腈 4200L 後，以壓力過濾器過濾。將所得之溶液及洗析液合併(4660L)，pH 以 75% 硫酸(2.6L)調整為 3 後，以乙酸乙酯 2400L 進行 2 次提取，乙酸乙酯提取液(6700L)以飽和食鹽水 2000L 洗滌後，減壓濃縮至 500L。所得濃縮液以磷酸緩衝液-水(100L)調整 pH 至 7，添加 3 回提取，接著將所得逆提取液(311L)等分成 2 等分，送入以水平衡之 Diaion HP20 管柱(8L)中，管柱以水(32L)及 30% 乙腈水溶液(32L)洗滌後，以 90% 乙腈水溶液(40L)將活性物質洗析出，進行脫鹽。進行相同管柱色層分析 2 次，將洗析液減壓濃縮得到油(337.6g)。

將此油溶於 2L 甲醇與乙腈 1：1 溶液中，取其中 1L，供給於以含有 0.5% 三乙基胺磷酸緩衝液調節 pH 為 3.4 之 40% 乙腈水溶液平衡之 COSMOSIL 管柱(36L)中，管柱以相同溶劑 80L 洗滌後，以含 0.5% 三乙基胺磷酸緩衝液 pH 調節為 3.4 之 45% 乙腈水溶液(120L)，接著為含 0.5% 三乙基胺磷酸緩衝液 pH 調節為 3.4 之 50% 乙腈水溶液(120L)進行活性物質洗析，洗析液以每 20L 為一部分，pH 調節為 7 之濾份 4 及 5 合併，為含

姆拉明黴素 G 之粗純化部份 1(40L)，同樣地，濾份 9 中含姆拉明黴素 H 之粗純化部份 2(20L)，及濾份 10 中含姆拉明黴素 1 之粗純化部分 3(20L)。

## 2) 姆拉明黴素 G 之分離

上述粗純化部分 1 中取 200ml 減壓濃縮，得到之濃縮液 (100ml) 供給於經水平衡之 Diaion HP20 管柱 (10ml) 中，以水 (50ml) 洗滌管柱後，以 90% 乙腈水溶液 (50ml) 將活性物質洗析進行脫鹽，所得洗析液經減壓濃縮後冷凍乾燥，得粗純化粉末 34.4mg，將此粗純化粉末溶解於乙腈與甲醇 1:1 溶液 (2ml) 中，取其中 150  $\mu$ l 供給於經含 0.5% 三乙基胺磷酸緩衝液調節 pH 3.3 之 48.4% 乙腈水溶液平衡之 HPLC 管柱 (CAPCELL PAK C18UG120, 20  $\phi$   $\times$  250mm) 中，管柱以流速 9.0ml/分鐘展開，於 260nm 紫外光吸收檢出目的物質，保持時間 21.0 分鐘洗析出之濾分分別取出，分別進行此操作 13 次，將相同保持時間之部分合併，調節 pH 為 7 後，經減壓濃縮，供給於以水平衡之 Diaion HP20 管柱 (10ml) 中，管柱以水 (50ml) 洗滌後，以 90% 乙腈水溶液 (50ml) 將活性物質洗析脫鹽。所得洗析液經減壓濃縮後冷凍乾燥，得到無色粉末之姆拉明黴素 G (17.8mg)。

## (3) 姆拉明黴素 H 之分離

上述粗純化部分 2 中取 60ml 減壓濃縮，得到之濃縮液 (30ml) 供給於經水平衡之 Sep pak Plus 筒型管柱 (1ml) 中，以水 (5ml) 洗滌筒型管柱後，以 90% 乙腈水溶液 (5ml) 將活性物質洗析進行脫鹽，所得洗析液經減壓濃縮後冷凍乾燥，得粗純化

粉末 26.3 mg，將此粗純化粉末溶解於乙腈與甲醇 1 : 2 溶液 (3 ml) 中，取其中 250  $\mu$ l 供給於經含 0.5% 三乙基胺磷酸緩衝液調節 pH 3.3 之 54.8% 乙腈水溶液平衡之 HPLC 管柱 (CAPCELL PAK C18UG120, 20  $\phi$   $\times$  250 mm) 中，管柱以流速 9.0 ml/分鐘展開，於 260 nm 紫外光吸收檢出目的物質，保持時間 23.9 分鐘洗析出之部分分別取出，分別進行此操作 12 次，將相同保持時間之部分合併，調節 pH 為 7 後，經減壓濃縮，供給於以水平衡之 Sep pak Plus 筒型管柱 (5 ml) 中，管柱以水 (5 ml) 洗滌後，以 90% 乙腈水溶液 (5 ml) 將活性物質洗析脫鹽。所得洗析液經減壓濃縮後冷凍乾燥，得到無色粉末之姆拉明黴素 H (14.0 mg)。

#### (4) 姆拉明黴素 I 之分離

上述粗純化部分 3 中取 600 ml 減壓濃縮，得到之濃縮液 (300 ml) 供給於經水平衡之 Diaion HP20 管柱 (10 ml) 中，以水 (50 ml) 洗滌管柱後，以 90% 乙腈水溶液 (50 ml) 將活性物質洗析進行脫鹽，所得洗析液經減壓濃縮後冷凍乾燥，得粗純化粉末 153.2 mg，將此粗純化粉末溶解於乙腈與甲醇 1 : 1 溶液 (2 ml) 中，再以 10 mM 重碳酸銨水 (6 ml) 3 倍稀釋，取其中 200  $\mu$ l 供給於經水平衡之 HPLC 管柱 (CAPCELL PAK C18UG120, 20  $\phi$   $\times$  250 mm) 中，管柱以流速 9.0 ml/分鐘展開，於 260 nm 紫外光吸收檢出目的物質，保持時間 22.5 分鐘洗析出之部分分別取出，分別進行此操作 40 次，將相同保持時間之部分合併，經減壓濃縮，冷凍乾燥，得到含姆拉明黴素 I 之醇化粉末 7.7 mg，將此粗醇化粉末溶解於乙腈與甲醇

1 : 1 溶液 (600  $\mu$ l) 中，再以調節 pH 為 3.3 之 0.5% 三乙基胺磷酸水 (600  $\mu$ l) 作 2 倍稀釋，取其中 150  $\mu$ l 供給於經含 0.5% 三乙基胺磷酸緩衝液調節 pH 3.3 之 54% 乙腈水溶液平衡之 HPLC 管柱 (CAPCELL PAK C18UG120, 20  $\phi$  × 250mm) 中，管柱以流速 9.0ml/分鐘展開，於 260nm 紫外光吸收檢出目的物質，分別取出保持時間 22.2 分鐘洗析之部分，分別進行此操作 8 次，所得相同保持時間之部分合併，調節 pH 為 7 後，減壓濃縮，供給於經水平衡之 Sep pak Plus PS-2 筒型 (1ml) 中，筒型以水 (5ml) 洗滌後，以 90% 乙腈水溶液 (5ml) 溶出活性物質脫鹽，所得溶出液經減壓濃縮後，冷凍乾燥，得到無色粉末之姆拉明黴素 I (1.9mg)。

(實施例 14) SANK660501 株之十三酸添加培養

#### (1) 前培養

在斜面培養基上生長之 SANK60501 株，以白金圈取之 1.5cm 角落之菌絲片，將此菌絲片於生理食鹽水均質化之均質物，將實施例 11 之表 8 中記載之組成之前培養培養基 80ml 放入 500ml 容量之 1 個三角燒瓶 (種燒瓶) 中，無菌接種，其次將該燒瓶於 Caudalie 震盪機中，28℃，210rpm 震盪培養 6 日，進行一次前培養。

#### (2) 本培養

將實施例 11 之表 9 記載之組成之本培養培養基滅菌結束後，或於此 1L 中加入 0.5% 十三酸之培養基 (表 12)，各自將 80ml 前培養液放入 500ml 容量之燒瓶中，以 5% (V/V) 植菌，以溫度 28℃，210rpm 培養 12 日。

本培養培養基

[表 12]PCG-3T培養基

可溶性澱粉	70 g
Pharmamedia	30 g
C.S.L.	5 g
CaCO <sub>3</sub>	4 g
MgSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	2 g
FeSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	1 g
十三酸	5 g
消泡劑 (CB442)	0.05 g
自來水	1000 ml

滅菌前之 pH 值為 7.2，

滅菌，121°C 30 分鐘滅菌。

依據實施例 11 之方法調製 HPLC 樣品，活性部分以下列高速液體色層分析 (HPLC) 監測之結果示於第 2 圖中，十三酸之添加會增加姆拉明黴素 B 之生產量。

管柱： YMC-ODS-AM(S-3 μm)

12nm 250×6mm I.D.(Wai.m.si)

溶劑： 含有 0.05% 之三氟乙酸之 53% 乙腈水溶液

流速： 1.0ml/分鐘

檢出： 紫外光吸收 260nm

保持時間： 28.5 分鐘 (姆拉明黴素 F)

(試驗例 3) 姆拉明黴素 G、H、I 之轉位酵素 I 酵素抑制活性之測定

本發明之各化合物對於轉位酵素I之酵素抑制活性，使用酵素與UDP-N-乙醯基-L-丙胺醯基- $\gamma$ -D-麩胺醯基-m-二胺基庚二醯基-(N <sup>$\epsilon$</sup> -丹醯)-D-丙胺醯基-D-丙胺酸(UDP-N-acetylmuramyl-L-Ala- $\gamma$ -D-Glu-m-DAP-(N <sup>$\epsilon$</sup> -dansyl)-D-Ala-D-Ala)及磷酸十一烷異戊二烯酯(undecaprenylphosphate)之反應來測定。

即，將含編碼轉位酵素I之質體之大腸菌E.coli/pTA5株培養所得菌體於Tris鹽酸緩衝液(pH8.0)中以超音波震碎後，將粗提取液離心，得到之沉澱以界面活性劑溶化之溶液作為酵素源來使用，UDP-N-乙醯基-L-丙胺醯基- $\gamma$ -D-麩胺醯基-m-二胺基庚二醯基-(N <sup>$\epsilon$</sup> -丹醯)-D-丙胺醯基-D-丙胺酸及磷酸十一烷異戊二烯酯與酵素液培育後，酵素反應所增加之螢光度，以激發波長355nm，檢出波長538nm之條件定量為酵素活性，50%酵素抑制濃度(IC<sub>50</sub>)由同時添加抑制劑之濃度與自抑制率計算而求出。其結果示於表13。

[表13]轉位酵素I抑制活性

試驗化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml)
姆拉明黴素G	0.0134
姆拉明黴素H	0.0186
姆拉明黴素I	0.0094

顯示出姆拉明黴素G、姆拉明黴素H及姆拉明黴素I對轉位酵素I有抑制活性。

(實施例15)姆拉明黴素Z3及姆拉明黴素Z4之取得及純化

以下列方法，將姆拉明黴素I作為起始材料可取得姆拉明

黴素 Z3 及 姆拉明 黴素 Z4。

以實施例 13 所得 姆拉明 黴素 I 溶解於含 0.2N 氫氧化鈉之 50% 甲醇水中，攪拌 6 小時之溶液以鹽酸中和後，減壓濃縮餾去甲醇，此濃縮液以乙酸乙酯洗滌 2 次後冷凍乾燥，將所得粗粉末溶解於 10mM 重碳酸銨水溶液中，將此溶液供給於經含 10mM 重碳酸銨水平衡之 HPLC 管柱 (CAPCELL PAK C18UG120, 20  $\phi$  × 250mm)，洗析溶劑於 23 分鐘含有 10mM 重碳酸銨之 5% 乙腈水溶液之梯度，管柱於流速 10.0ml/分鐘展開，於 260nm 紫外光吸收檢出目的物質，保持時間所溶出之部分分數回分別收取，將相同保持時間所溶出之部分合併，各別經減壓濃縮後冷凍乾燥，可得到 姆拉明 黴素 Z3 或 姆拉明 黴素 Z4 之粉末。關於保持時間之決定，基於 HPLC 圖表可由業者選擇。

(製劑例) 膠囊劑

姆拉明 黴素 F	1000 mg
乳糖	100 mg
玉米澱粉	148.8 mg
硬脂酸鎂	1.2 mg
<hr/>	
全量	350 mg

混合上述處方之粉末，通過 60 網眼之篩子後，將此粉末裝入膠囊中。

【圖式簡單說明】

第 1 圖 實施例 11 所得部分之 HPLC 圖表 (1-A：未添加十四酸、1-B：添加十四酸)。箭號表示 姆拉明 黴素 F 之高峰。

第 2 圖 實施例 14 所得部分之 HPLC 圖表 (2-A : 未添加十三酸、2-B : 添加十三酸)。箭號表示姆拉明黴素 B 之高峰。

### 伍、中文發明摘要：

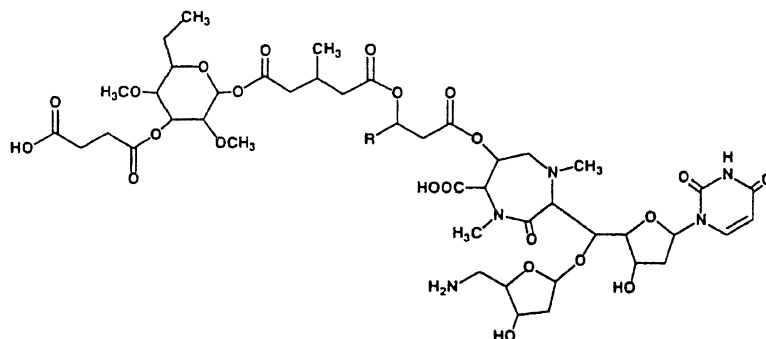
本發明係提供一種優異之具有抗菌活性之新穎化合物、產生該化合物之微生物、該化合物之製造方法及以含有該化合物作為有效成分之醫藥組成物(特別是抗菌劑)等。

### 陸、英文發明摘要：

The present invention is related to a novel compound having the superior anti-bacterial activity, the microorganism producing the said compound, the preparing method of the said compound and the pharmaceutical composition (especially antimicrobial) containing the said compound as the effective ingredient.

## 拾、申請專利範圍：

1. 一種下列一般式 (I) 所示之化合物或其鹽，

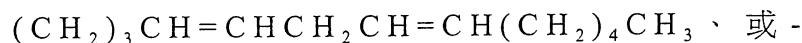
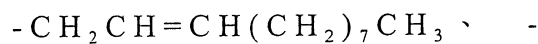


(I)

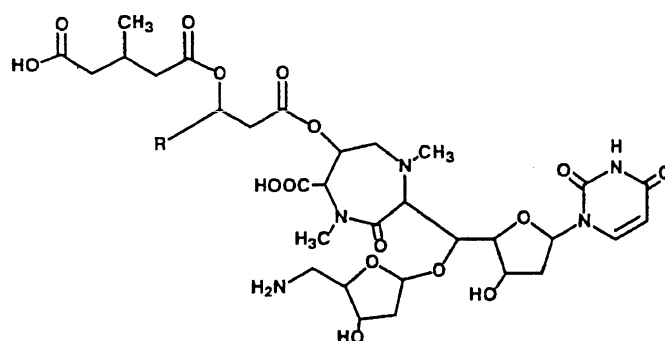
[式中，R 為烴鏈]。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中 R 為飽和烴鏈。
3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物或其鹽，其中 R 為直鏈狀飽和烴鏈。
4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物或其鹽，其中 R 為碳數 7 至 17 之直鏈狀飽和烴鏈。
5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物或其鹽，其中 R 為碳數 9 至 15 之直鏈狀飽和烴鏈。
6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物或其鹽，其中 R 表示 - $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$  或 - $(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ 。
7. 如申請專利範圍第 2 項之化合物或其鹽，其中 R 表示 - $(\text{CH}_2)_8\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。
8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其中 R 為直鏈狀不飽和烴鏈。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物或其鹽，其中 R 表示 -



10. 一種下列一般式 (II) 所示之化合物或其鹽，



(II)

[式中，R 為烴鏈]。

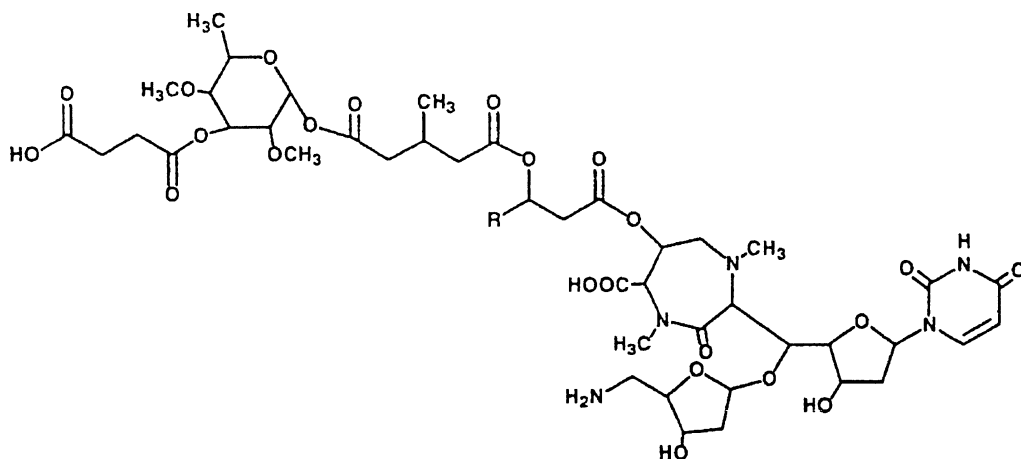
11. 如申請專利範圍第 10 項之化合物或其鹽，其中 R 為直鏈狀飽和烴鏈。

12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物或其鹽，其中 R 為碳數 7 至 17 之直鏈狀飽和烴鏈。

13. 如申請專利範圍第 12 項之化合物或其鹽，其中 R 為碳數 9 至 15 之直鏈狀飽和烴鏈。

14. 如申請專利範圍第 13 項之化合物或其鹽，其中 R 表示  $(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$ 。

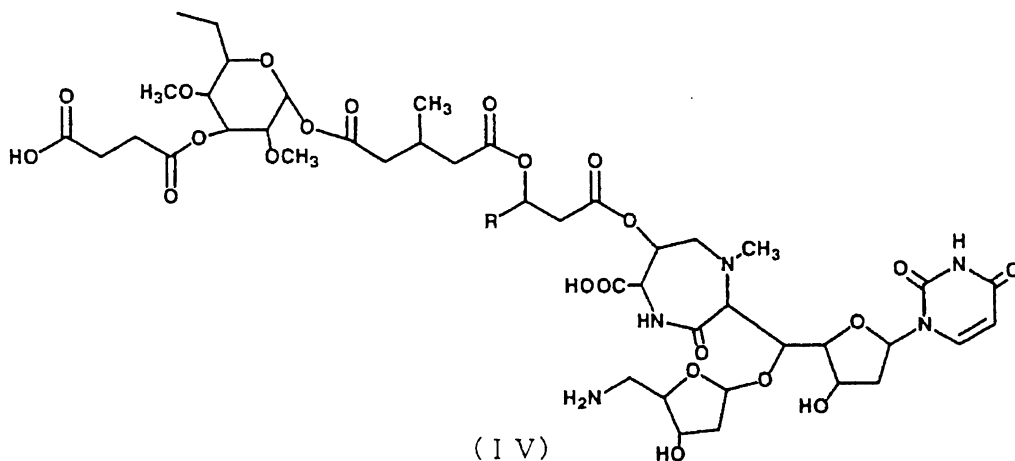
15. 一種下列一般式 (III) 所示之化合物或其鹽，



(III)

[式中，R為烴鏈]。

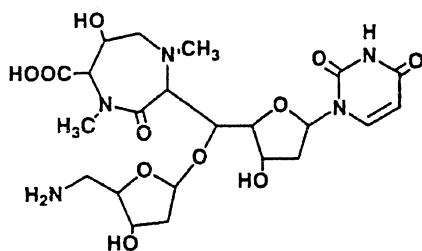
16. 如申請專利範圍第15項之化合物或其鹽，其中R為直鏈狀飽和烴鏈。
17. 如申請專利範圍第16項之化合物或其鹽，其中R為碳數7至17之直鏈狀飽和烴鏈。
18. 如申請專利範圍第17項之化合物或其鹽，其中R為碳數9至15之直鏈狀飽和烴鏈。
19. 如申請專利範圍第18項之化合物或其鹽，其中R表示 -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>。
20. 一種下列一般式(IV)所示之化合物或其鹽，



(IV)

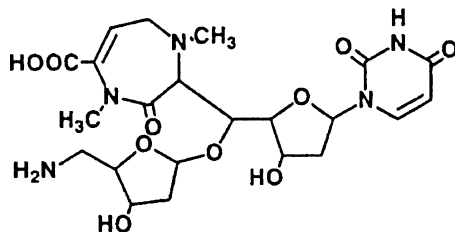
[式中，R為烴鏈]。

21. 如申請專利範圍第20項之化合物或其鹽，其中R為直鏈狀飽和烴鏈。
22. 如申請專利範圍第21項之化合物或其鹽，其中R為碳數7至17之直鏈狀飽和烴鏈。
23. 如申請專利範圍第22項之化合物或其鹽，其中R為碳數9至15之直鏈狀飽和烴鏈。
24. 如申請專利範圍第23項之化合物或其鹽，其中R表示 -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>。
25. 一種下列一般式(V)所示之化合物或其鹽，



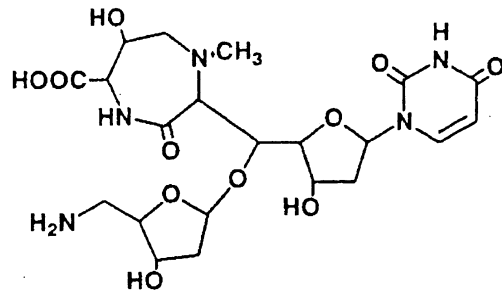
(V)

26. 一種下列一般式(VI)所示之化合物或其鹽，



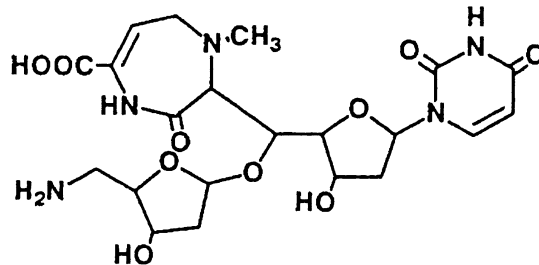
(VI)

27. 一種下列一般式(VII)所示之化合物或其鹽，



(VII)

28. 一種下列一般式(VIII)所示之化合物或其鹽，



(VIII)

29. 一種具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽，

- 1) 物質之性狀：無色粉末狀物質
- 2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砜，不溶於氯仿
- 3) 分子式： $C_{55}H_{85}N_5O_{23}$
- 4) 分子量：1183(以FAB質譜法測定)
- 5) 依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列表示：
  - 實測值：1184.5699
  - 計算值：1184.5713
- 6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

263nm ( $\epsilon$  9200)

7) 旋光度：

於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$  : +7.5° (c0.5)

8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀 (KBr) 錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3414, 2928, 2856, 1738, 1696, 1631, 1465, 1384, 1273, 1161, 1127, 1104, 1015, 960  $\text{cm}^{-1}$

9)  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砜中，內部標準使用重二甲亞砜 (2.49ppm) 測定，以下所示為其  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

0.84(6H, t), 0.91(3H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 1.2-1.3(10H, m), 1.42(1H, m), 1.57(2H, m), 1.71(1H, m), 2.0(7H, m), 2.12(1H, m), 2.16(1H, m), 2.26(3H, s), 2.3(3H, m), 2.41(1H, m), 2.46(2H, m), 2.6(4H, m), 2.80(1H, dd,  $J=6.6, 12.8\text{Hz}$ ), 2.92(3H, s), 2.94(1H, m), 2.98(1H, br. m), 3.26(1H, t,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 3.36(3H, s), 3.37(3H, s), 3.4(2H, m), 3.53(1H, m), 3.83(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.9(3H, m), 4.13(1H, m), 4.19(2H, m), 4.96(1H, dd,  $J=2.9, 9.2\text{Hz}$ ), 5.12(1H, m), 5.3(2H, m), 5.37(2H, m), 5.65(1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 5.90(1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.93(1H, m), 7.82(1H, d,  $J=7.7$ )ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砒中，內部標準使用重二甲亞砒（39.5 ppm）

測定，以下所示為其  $^{13}\text{C}$  -核磁共振光譜：

9.5(q), 14.0(q), 19.0(q), 22.1(t), 23.9(t), 24.8(t), 26.3(t),  
 26.6(t), 27.1(d), 28.3(t), 28.7(t), 29.1(t), 9.2(t), 31.2(t),  
 32.9(t), 36.4(q), 37.8(q), 38.8(t), 9.8(t), 39.9(t), 40.2(t),  
 40.6(t), 41.5(t), 56.6(t), 8.7(q), 60.0(q), 62.3(d), 66.5(d),  
 69.0(d), 69.9(d), 70.6(d), 72.7(d), 73.0(d), 74.1(d), 76.6(d),  
 77.3(d), 77.5(d), 82.0(d), 83.9(d), 87.4(d), 90.5(d), 101.3(d),  
 106.8(d), 129.1(d), 130.1(d), 140.5(d), 150.2(s),  
 163.3(s), 168.7(s), 169.2(s), 170.1(s), 170.7(s), 171.1(s),  
 171.6(s), 173.6(s) ppm

## 11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK  $\text{C}_{18}$ UG120, 4.6  $\varphi$  × 150 mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有 10 mM 重碳酸銨之 40% 乙腈水溶液

流速：1.0 ml/分鐘

檢出：紫外線吸收 260 nm

保持時間：9.3 分鐘

30. 一種具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽，

1) 物質之性狀：無色粉末狀物質

2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砒，不溶於氯仿

3) 分子式： $\text{C}_{55}\text{H}_{85}\text{N}_5\text{O}_{23}$

4) 分子量：1171 (以 FAB 質譜法測定)

5) 依高分解能 FAB 質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列表示：

實測值：1172.5704

計算值：1172.5713

6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

263nm ( $\epsilon$  9100)

7) 旋光度：

於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$ ：+6.3° (c0.2)

8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀 (KBr) 錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示

3403, 2927, 2855, 1738, 1691, 1631, 1466, 1385, 1273, 1161,  
1104, 1014, 961  $\text{cm}^{-1}$

9)  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砒中，內部標準使用重二甲亞砒 (2.49ppm) 測定，以下所示為其  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

0.84(6H, t), 0.92(3H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 1.2-1.3(16H, m), 1.42(1H, m), 1.55(2H, m), 1.71(1H, m), 2.0(3H, m), 2.14(2H, m), 2.26(3H, s), 2.3(3H, m), 2.41(1H, m), 2.47(2H, m), 2.6(4H, m), 2.80(1H, dd,  $J=6.9, 13.7\text{Hz}$ ), 2.92(3H, s), 2.93(1H, br. m), 3.01(1H, dd,  $J=2.9, 13.7\text{Hz}$ ), 3.27(1H, t,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 3.36(3H, s), 3.

3.7 (3H, s), 3.38 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.53 (1H, t, J=2.4 Hz), 3.86 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.9 (2H, m), 3.97 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.18 (2H, m), 4.96 (1H, dd, J=2.9, 9.3 Hz), 5.11 (1H, m), 5.38 (2H, m), 5.66 (1H, d, J=8.3 Hz), 5.90 (1H, t, J=5.9 Hz), 5.93 (1H, m), 7.82 (1H, d, J=8.3 Hz) ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重二甲亞砷 (39.5 ppm)

測定，以下所示為其  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

9.5 (q), 14.0 (q), 19.0 (q), 22.1 (t), 23.9 (t), 24.5 (t), 27.2 (d), 28.7 (t), 28.9 (q), 29.0 (t), 29.1 (d), 31.3 (t), 33.3 (t), 36.4 (q), 37.8 (q), 39.4 (t), 39.6 (t), 39.8 (t), 39.9 (t), 40.7 (t), 41.5 (t), 56.5 (t), 58.7 (q), 60.0 (q), 62.3 (d), 66.6 (d), 69.1 (d), 70.0 (d), 70.7 (d), 72.7 (d), 73.0 (d), 74.1 (d), 76.6 (d), 77.3 (d), 77.6 (d), 82.0 (d), 84.0 (d), 87.4 (d), 90.4 (d), 101.3 (d), 106.8 (d), 140.5 (d), 150.2 (s), 163.3 (s), 168.5 (s), 169.3 (s), 170.1 (s), 170.6 (s), 171.1 (s), 171.8 (s), 173.5 (s) ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK C18UG120, 4.6  $\phi$   $\times$  150 mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有 10 mM 重碳酸銨之 40% 乙腈水溶液

流速：1.0 ml/分鐘

檢出：紫外線吸收 260 nm

保持時間：9.8 分鐘

31. 一種具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽，

- 1) 物質之性狀：無色粉末狀物質
- 2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砷，不溶於氯仿
- 3) 分子式： $C_{55}H_{85}N_5O_{23}$
- 4) 分子量：1183(以FAB質譜法測定)
- 5) 依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列表示：

實測值：1184.5723

計算值：1184.5714

- 6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

263nm( $\epsilon$  8100)

- 7) 旋光度：於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$ ：+6.5° (c0.2)

- 8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀(KBr)錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3403, 2927, 2855, 1738, 1690, 1631, 1466, 1385, 1273, 1162,  
1104, 1015, 962  $cm^{-1}$

- 9)  $^1H$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重二甲亞砷(2.49ppm)測定，以下所示為其 $^1H$ -核磁共振光譜：

0.84(6H, t), 0.91(3H, d,  $J=6.0Hz$ ), 1.2-1.3(12H, m), 1.42(1H, m), 1.70(1H, m), 2.0(5H, m), 2.14(2H, m), 2.26(3H, s), 2.3(4

H, m), 2.42(1H, m), 2.5(2H, m), 2.6(4H, m), 2.80(1H, dd, J=6.8, 12.8 Hz), 2.91(3H, s), 2.95(1H, br. m), 3.01(1H, dd, J=2.6, 12.8 Hz), 3.27(1H, t, J=9.0 Hz), 3.36(3H, s), 3.37(3H, s), 3.4(2H, m), 3.53(1H, m), 3.85(1H, d, J=8.1 Hz), 3.9(2H, m), 3.96(1H, m), 4.13(1H, m), 4.19(2H, m), 4.96(1H, dd, J=2.6, 9.4 Hz), 5.13(1H, m), 5.30(1H, dt, J=7.3, 9.8 Hz), 5.38(2H, m), 5.47(1H, dt, J=7.3, 9.8 Hz), 5.66(1H, d, J=8.1 Hz), 5.90(1H, t, J=5.6 Hz), 5.93(1H, m), 7.82(1H, d, J=8.1 Hz) ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重二甲亞砷 (39.5 ppm)

測定，以下所示為其  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

9.5(q), 14.0(q), 19.0(q), 22.1(t), 23.9(t), 26.7(t), 27.1(d), 28.7(t), 28.7(t), 28.9(t), 28.9(t), 29.0(t), 29.0(t), 29.1(t), 31.3(t), 33.1(t), 36.4(q), 37.8(q), 38.2(t), 39.8(t), 39.9(t), 40.2(t), 40.7(t), 41.5(t), 56.6(t), 58.7(q), 60.0(q), 62.3(d), 66.5(d), 69.1(d), 69.8(d), 70.7(d), 72.7(d), 73.0(d), 74.1(d), 76.6(d), 77.3(d), 77.5(d), 82.0(d), 84.0(d), 87.4(d), 90.5(d), 101.3(d), 106.8(d), 123.6(d), 133.1(d), 140.5(d), 150.2(s), 163.3(s), 168.6(s), 169.3(s), 170.2(s), 170.6(s), 171.0(s), 171.8(s), 173.5(s) ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK C18UG120, 4.6  $\phi$  × 150 mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有10mM重碳酸銨之40%乙腈水溶液

流速：1.0ml/分鐘

檢出：紫外線吸收260nm

保持時間：10.9分鐘

32. 一種具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽，

1) 物質之性狀：無色粉末狀物質

2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砜，不溶於氯仿

3) 分子式： $C_{57}H_{87}N_5O_{23}$

4) 分子量：1209(以FAB質譜法測定)

5) 依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列表示：

實測值：1210.5867

計算值：1210.5870

6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

263nm( $\epsilon$  9900)

7) 旋光度：

於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$ ：+13.2° (c0.2)

8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀(KBr)錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3383, 2957, 2930, 1738, 1695, 1629, 1464, 1384, 1273, 1161,

1104, 1014, 960  $\text{cm}^{-1}$

9)  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重二甲亞砷（2.49 ppm）

測定，以下所示為其  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

0.84(6H, t), 0.91(3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.2-1.3(8H, m), 1.42(1H, m), 1.57(2H, m), 1.70(1H, m), 2.0(7H, m), 2.11(1H, m), 2.17(1H, m), 2.26(3H, s), 2.3(3H, m), 2.4(3H, m), 2.5-2.6(4H, m), 2.71(2H, dd,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.80(1H, dd,  $J=7.0, 12.8\text{Hz}$ ), 2.91(3H, s), 2.93(1H, br. m), 2.98(1H, dd,  $J=2.7, 12.8\text{Hz}$ ), 3.26(1H, t,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 3.36(3H, s), 3.37(3H, s), 3.4(2H, m), 3.52(1H, m), 3.84(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 3.9(2H, m), 3.94(1H, m), 4.14(1H, m), 4.2(2H, m), 4.96(1H, dd,  $J=2.9, 9.5\text{Hz}$ ), 5.12(1H, m), 5.30(4H, m), 5.37(2H, m), 5.66(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 5.90(1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.93(1H, m), 7.82(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ) ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重二甲亞砷（39.5 ppm）

測定，以下所示為其  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

9.4(q), 13.9(q), 19.0(q), 22.0(t), 23.9(t), 24.6(t), 25.2(t), 26.3(t), 26.6(t), 27.1(d), 28.7(t), 29.3(t), 29.4(t), 30.9(t), 32.9(t), 36.4(q), 37.8(q), 38.8(t), 39.8(t), 39.9(t), 40.2(t), 40.7(t), 41.5(t), 56.6(t), 58.7(q), 60.0(q), 62.3(d), 66.7(d), 69.0(d), 69.9(d), 70.6(d), 72.7(d), 73.1(d), 74.1(d), 76.6(d), 77.3(d), 77.4(d), 82.2(d), 83.9(d), 87.5(d), 90.5(d), 101.3(d), 106.7(d), 127.6(d), 128.2(d), 129.2(d), 129.8(d), 140.5

(d),150.3(s),163.3(s),168.6(s),169.2(s),170.1(s),170.8(s),171.1(s),171.9(s),173.8(s)ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK C18UG120, 4.6  $\phi$  × 150mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有10mM重碳酸銨之40%乙腈水溶液

流速：1.0ml/分鐘

檢出：紫外線吸收260nm

保持時間：14.8分鐘

33. 具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽：

1) 物質之性狀：無色粉末狀物質

2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砷，不溶於氯仿

3) 分子式： $C_{55}H_{87}N_5O_{23}$

4) 分子量：1185(以FAB質譜法測定)

5) 依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列表示：

實測值：1186.5828

計算值：1186.5870

6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

263nm( $\epsilon$  11000)

7) 旋光度：

於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29} : +13.9^\circ \quad (c 0.2)$

8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀 (KBr) 錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3393, 2953, 2927, 1738, 1695, 1632, 1466, 1384, 1273, 1162, 1104, 1014, 960  $\text{cm}^{-1}$

9)  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砒中，內部標準使用重二甲亞砒 (2.49 ppm) 測定，以下所示為其  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

0.83 (6H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 0.84 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 0.92 (3H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 1.12 (2H, dt,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.2-1.3 (12H, m), 1.4-1.5 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.70 (1H, m), 2.0 (3H, m), 2.11 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.3 (3H, m), 2.4-2.5 (3H, m), 2.5-2.6 (3H, m), 2.79 (1H, dd,  $J=6.6, 12.8\text{ Hz}$ ), 2.91 (3H, s), 2.94 (1H, br. m), 2.99 (1H, dd,  $J=2.8, 12.8\text{ Hz}$ ), 3.27 (1H, t,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 3.36 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.40 (2H, m), 3.52 (1H, m), 3.84 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 3.87 (2H, m), 3.94 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.19 (2H, m), 4.96 (1H, dd,  $J=2.9, 9.2\text{ Hz}$ ), 5.11 (1H, m), 5.37 (2H, m), 5.37 (2H, m), 5.66 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 5.90 (1H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 5.93 (1H, m), 7.83 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ) ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砒中，內部標準使用重二甲亞砒 (39.5 ppm) 測定，以下所示為其  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

9.5 (q), 19.0 (q), 22.5 (q), 23.9 (t), 24.5 (t), 26.8 (t), 27.1 (d), 2

7.4(d), 28.7(t), 28.9(d), 28.9(d), 29.3(t), 29.3(t), 29.5(t), 33.2(t), 36.4(q), 37.8(q), 38.5(t), 38.8(t), 39.8(t), 39.9(t), 40.1(t), 40.2(t), 41.5(t), 56.6(t), 58.7(q), 60.0(q), 62.3(d), 67.3(d), 69.1(d), 70.0(d), 70.6(d), 72.7(d), 73.1(d), 74.1(d), 76.6(d), 77.2(d), 77.5(d), 82.2(d), 83.9(d), 87.6(d), 90.5(d), 101.3(d), 106.6(d), 140.5(d), 150.3(s), 163.3(s), 168.5(s), 169.3(s), 170.1(s), 170.8(s), 171.1(s), 172.0(s), 173.8(s) ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK C18UG120, 4.6  $\phi$  × 150mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有10mM重碳酸銨之42%乙腈水溶液

流速：1.0ml/分鐘

檢出：紫外線吸收260nm

保持時間：9.5分鐘

34. 一種具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽：

1) 物質之性狀：無色粉末狀物質

2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砜，不溶於氯仿

3) 分子式： $C_{56}H_{87}N_5O_{23}$

4) 分子量：1197(以FAB質譜法測定)

5) 依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列表示：

實測值：1198.5875

計算值：1198.5870

6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

263 nm ( $\epsilon$  8700)

7) 旋光度：於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$  :  $-6.8^\circ$  (c 0.2)

8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀 (KBr) 錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3414, 2928, 2856, 1738, 1689, 1632, 1465, 1394, 1273, 1161,  
1126, 1104, 1014, 959  $\text{cm}^{-1}$

9)  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重二甲亞砷 (2.49 ppm)

測定，以下所示為其  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

0.84 (6H, t), 0.92 (3H, d,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 1, 2-1.3 (12H, m), 1.42 (1H, m), 1.57 (2H, m), 1.71 (1H, m), 2.0 (7H, m), 2.11 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.3 (3H, m), 2.41 (1H, m), 2.43 (2H, m), 2.6 (4H, m), 2.80 (1H, dd,  $J=6.6, 13.6\text{ Hz}$ ), 2.91 (3H, s), 2.93 (1H, m), 2.98 (1H, dd, 3.3, 13.6 Hz), 3.27 (1H, t,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 3.36 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.4 (2H, m), 3.52 (1H, m), 3.84 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 3.87 (2H, m), 3.94 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.19 (2H, m), 4.96 (1H, dd,  $J=3.3, 9.5\text{ Hz}$ ), 5.90 (1H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.37 (2H, m), 5.66 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 5.90 (1H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.93 (1H, m), 7.83 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ) ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重二甲亞砷（39.5 ppm）

測定，以下所示為其  $^{13}\text{C}$  -核磁共振光譜：

9.5(q), 14.0(q), 19.0(q), 22.1(q), 23.9(t), 24.8(t), 26.3(t), 26.6(q), 27.1(d), 28.6(t), 28.6(t), 29.0(t), 29.1(t), 29.3(t), 31.3(t), 32.9(t), 36.4(q), 37.8(q), 38.9(t), 39.8(t), 39.9(t), 40.2(t), 40.7(t), 41.5(t), 56.6(t), 58.7(q), 60.0(q), 62.3(d), 66.7(d), 69.0(d), 69.9(d), 70.5(d), 72.7(d), 73.2(d), 74.1(d), 76.6(d), 77.2(d), 77.5(d), 82.2(d), 83.9(d), 89.1(d), 90.5(d), 101.3(d), 106.6(d), 129.1(d), 130.1(d), 140.6(d), 150.3(s), 163.3(s), 168.4(s), 169.2(s), 170.1(s), 170.8(s), 171.1(s), 172.0(s), 173.8(s) ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK C18UG120, 4.6  $\phi$  × 150 mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有 10 mM 重碳酸銨之 42% 乙腈水溶液

流速：1.0 ml/分鐘

檢出：紫外線吸收 260 nm

保持時間：10.2 分鐘

35. 一種具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽：

1) 物質之性狀：無色粉末狀物質

2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砷，不溶於氯仿

3) 分子式： $\text{C}_{55}\text{H}_{87}\text{N}_5\text{O}_{23}$

4) 分子量：1185 (以 FAB 質譜法測定)

5) 依高分解能 FAB 質譜法測定之精密質量， $[\text{M}+\text{H}]^+$  如下

列表示：

實測值：1186.5912

計算值：1186.5870

6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

263 nm ( $\epsilon$  3600)

7) 旋光度：

於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$ ：+ 4.3° (c 0.5)

8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀 (KBr) 錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3371, 2926, 2855, 1738, 1691, 1628, 1466. 1384, 1273, 1161, 1104, 1016, 962  $\text{cm}^{-1}$

9)  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砜中，內部標準使用重二甲亞砜 (2.05 ppm) 測定，以下所示為其  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

0.84 (6H, t), 0.92 (3H, d,  $J=5.5$  Hz), 1.2-1.3 (18H, m), 1.42 (1H, m), 1.55 (2H, m), 1.70 (1H, m), 2.0 (3H, m), 2.14 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.3 (3H, m), 2.41 (1H, m), 2.47 (2H, m), 2.6 (4H, m), 2.80 (1H, dd,  $J=6.2, 13.6$  Hz), 2.92 (3H, s), 2.94 (1H, br. m), 3.01 (1H, dd,  $J=2.2, 13.6$  Hz), 3.27 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 3.36 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.40 (2H, m), 3.53 (1H, m), 3.8

6(1H, d, J=9.5 Hz), 3.9(3H, m), 4.13(1H, m), 4.19(2H, m), 4.9  
6(1H, dd, J=1.8, 9.2 Hz), 5.11(1H, m), 5.37(2H, m), 5.65(1H, d,  
J=7.7 Hz), 5.90(1H, t, J=5.0 Hz), 5.93(1H, m), 7.81(1H, d, J=7.  
7 Hz) ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重二甲亞砷(39.5 ppm)  
測定，以下所示為其 $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

9.5(q), 14.0(q), 19.0(q), 22.1(t), 23.9(t), 24.5(t), 27.2(d),  
28.7(t), 28.7(0), 28.9(t), 28.9(t), 29.0(t), 29.0(t), 29.1(d).  
31.3(t), 33.3(t), 36.4(q), 37.8(q), 38.8(t), 39.8(t), 39.9(t),  
40.2(t), 40.7(t), 41.5(t), 56.5(t), 58.7(q), 60.0(q), 62.4(d  
, 66.5(d), 69.0(d), 70.6(d), 72.7(d), 72.9(d), 74.1(d), 76.  
6(d), 77.3(d), 77.5(d), 82.0(d), 84.0(d), 87.3(d), 90.4(d),  
101.3(d), 106.9(d), 140.5(d), 150.2(s), 163.3(s), 168.7(s),  
169.3(s), 170.1(s), 170.6(s), 171.1(s), 171.8(s), 173.5(s)  
ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK C18UG120, 4.6  $\phi$   $\times$  150 mm (資生  
堂股份有限公司製)

溶劑：含有10 mM重碳酸銨之42%乙腈水溶液

流速：1.0 ml/分鐘

檢出：紫外線吸收260 nm

保持時間：11.2分鐘

36.一種具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽，

- 1) 物質之性狀：無色粉末狀物質
- 2) 溶解性：可溶於水，不溶於氯仿
- 3) 分子式： $C_{22}H_{33}N_5O_{11}$
- 4) 分子量：543(以FAB質譜法測定)
- 5) 依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列表示：

實測值：544.2240

計算值：544.2255

- 6) 紫外線吸收光譜：

於水中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

263 nm ( $\epsilon$  8700)

- 7) 旋光度：

於水中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$ ：+62.7° (c0.2)

- 8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀(KBr)錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3393, 2929, 1688, 1620.1468, 1394, 1274.1094, 1065, 1019,  
962  $cm^{-1}$

- 9)  $^1H$ -核磁共振光譜：

重水中，內部標準使用重水(4.75 ppm)測定，以下所示為其 $^1H$ -核磁共振光譜：

2.21(1H, ddd,  $J=3.3, 5.9, 14.7$  Hz), 2.3-

2.4(3H, m), 2.44(3H, s), 2.86(1H, dd, J=9.2, 13.6 Hz), 2.97(1H, d, J=14.7 Hz), 3.07(3H, s), 3.13(1H, d, J=14.7 Hz), 3.24(1H, dd, J=4.4, 13.6 Hz), 3.80(1H, d, J=9.9 Hz), 3.93(1H, d, J=6.6 Hz), 4.20(1H, d, J=5.1 Hz), 4.25(1H, dt, J=7.0 Hz), 4.38(1H, m), 4.41(1H, d, J=9.9 Hz), 4.44(1H, m), 5.56(1H, dd, J=3.3, 5.9 Hz), 5.81(1H, d, J=8.1 Hz), 6.00(1H, t, J=5.5 Hz), 7.74(1H, d, J=8.1 Hz) ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重水中，內部標準使用二噶烷（66.5 ppm）測定，以下所示為其 $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

36.4(q), 38.6(q), 38.7(t), 40.1(t), 40.4(t), 58.6(t), 63.1(d), 68.7(d), 69.1(d), 69.4(d), 71.8(d), 76.9(d), 81.6(d), 85.0(d), 85.3(d), 101.3(d), 109.0(d), 142.2(d), 151.4(5), 166.5(5), 172.3(5), 173.5(5) ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK  $\text{C}_{18}$ UG120, 4.6  $\phi$  × 150 mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：10 mM 重碳酸銨

流速：1.0 ml/分鐘

檢出：紫外線吸收 260 nm

保持時間：9.2 分鐘

37. 一種具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽：

1) 物質之性狀：無色粉末狀物質

2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砷，不溶於氯仿

3) 分子式： $C_{22}H_{31}N_5O_{10}$

4) 分子量：525(以FAB質譜法測定)

5) 依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下列表示：

實測值：526.2153

計算值：526.9149

6) 紫外線吸收光譜：

於水中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

260nm( $\epsilon$  8700)

7) 旋光度：

於水中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$ ：+65.5° (c0.2)

8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀(KBr)錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3403,2953,1690,1633,1467,1382,1361,1274,1098,1067,  
1013.964 $cm^{-1}$

9)  $^1H$ -核磁共振光譜：

重水中，內部標準使用重水(4.75ppm)測定，以下所示為其 $^1H$ -核磁共振光譜：

2.2-

2.4(4H,m),2.43(3H,s),2.86(1H,dd,J=9.9,13.6Hz),2.92(1

H,dd,J=6.6,12.7Hz),2.97(3H,s),3.23(1H,dd,J=4.0,13.6

Hz), 3.32(1H, dd, J=7.3, 12.7 Hz), 3.87(1H, d, J=9.5 Hz), 4.08(1H, m), 4.18(1H, m), 4.31(1H, dt, J=5.8 Hz), 4.35(1H, m), 4.38(1H, m), 5.56(1H, dd, J=2.6, 5.9 Hz), 5.80(1H, d, J=8.1 Hz), 6.06(1H, t, J=5.9 Hz), 6.47(1H, dd, J=6.6, 7.3 Hz), 7.64(1H, d, J=8.1 Hz) ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重水中，內部標準使用二噁烷（66.5 ppm）測定，以下所示為其  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

32.7(q), 38.6(t), 40.0(q), 40.5(t), 40.9(t), 51.0(t), 63.2(d), 69.8(d), 71.7(d), 76.7(d), 82.4(d), 85.2(d), 85.6(d), 101.8(d), 107.7(d), 123.1(d), 141.4(d), 144.2(s), 152.4(s), 167.7(s), 168.6(s), 171.0(s) ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK  $\text{C}_{18}$ UG120, 4.6  $\phi$  × 150 mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有 10 mM 重碳酸銨之 3% 乙腈水溶液

流速：1.0 ml/分鐘

檢出：紫外線吸收 260 nm

保持時間：13.0 分鐘

38. 一種具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽，

1) 物質之性狀：無色粉末狀物質

2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砜，不溶於氯仿

3) 分子式： $\text{C}_{42}\text{H}_{67}\text{N}_5\text{O}_{16}$

4) 分子量：897(以 FAB 質譜法測定)

5) 依高分解能 FAB 質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下

列表示：實測值：898.4669 計算值：898.4661

6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

263nm ( $\epsilon$  7500)

7) 旋光度：於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$ ：+19.8° (c0.2)

8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀 (KBr) 錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3394, 2926, 2855, 1737, 1691, 1629, 1467, 1397, 1274, 1203, 1131, 1094, 1013, 962  $\text{cm}^{-1}$

9)  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重二甲亞砷 (2.49ppm) 測定，以下所示為其  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

0.84 (3H, t, J=7.1 Hz), 0.88 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.2-

1.3 (18H, m), 1.57 (2H, m), 1.9-

2.2 (8H, m), 2.24 (3H, s), 2.43 (1H, dd, J=5.5-

15.1 Hz), 2.54 (1H, dd, J=8.2, 15.4 Hz), 2.66 (1H, dd, J=4.4, 1

5.4 Hz), 2.74 (1H, dd, J=6.3, 12.6 Hz), 2.91 (3H, s), 2.93 (1H,

m), 2.99 (1H, dd, J=3.8, 12.6 Hz), 3.30 (1H, m), 3.83 (1H, d, J=

9.1 Hz), 3.9-

4.0 (3H, m), 4.12 (1H, dt, J=5.2, 5.5 Hz), 4.2 (2H, m), 5.08 (1H,

m), 5.38 (2H, m), 5.67 (1H, d, J=8.0 Hz), 5.90 (1H, t, J=6.0 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.0 Hz), 5.90 (1H, t, J=6.0 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.0) ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重二甲亞砷 (39.5 ppm) 測定，以下所示為其  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

14.0(q), 19.4(q), 22.1(t), 24.6(t), 27.1(d), 28.7(t), 28.7(t), 28.9(t), 29.0(t), 31.3(t), 33.2(t), 36.4(q), 37.8(q), 38.9(t), 39.8(t), 39.9(t), 40.1(t), 40.4(t), 41.5(t), 56.6(t), 62.3(d), 66.6(d), 69.1(d), 69.9(d), 70.7(d), 72.8(d), 77.6(d), 82.0(d), 83.9(d), 87.4(d), 101.3(d), 107.0(d), 140.5(d), 150.2(d), 163.3(s), 168.5(s), 169.3(s), 170.7(s), 171.5(s), 173.8(s) ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK  $\text{C}_{18}$ UG120, 4.6  $\phi$  × 150 mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有 0.2% 三乙基胺-磷酸緩衝液，調節 pH 3.3 之 55% 乙腈水溶液

流速：1.0 ml/分鐘

檢出：紫外線吸收 260 nm

保持時間：4.0 分鐘

39. 一種具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽，

1) 物質之性狀：無色粉末狀物質

2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砷，不溶於氯仿

3) 分子式： $C_{54}H_{85}N_5O_{23}$

4) 分子量：1171(以 FAB 質譜法測定)

5) 依高分解能 FAB 質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$  如下列表示：

實測值：1172.5731

計算值：1172.5713

6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表示：

263 nm ( $\epsilon$  10400)

7) 旋光度：

於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$ ：+ 10.6° (c 0.3)

8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀 (KBr) 錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下列所示之極大吸收表示：

3403, 2926, 2855, 1739, 1695, 1628, 1467, 1384, 1273, 1162, 1103, 1013, 966  $cm^{-1}$

9)  $^1H$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砒中，內部標準使用重二甲亞砒 (2.49 ppm) 測定，以下所示為其  $^1H$ -核磁共振光譜：

0.83 (3H, t, J=6.6 Hz), 0.91 (3H, d, J=6.3 Hz), 1.17 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.2-1.3 (18H, m), 1.55 (2H, m), 1.9-2.1 (3H, m), 2.13 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.3-2.4 (3H, m), 2.41 (1H, dd, J=6.0, 15.4

Hz), 2.47 (2H, m), 2.6 (4H, m), 2.80 (1H, dd, J=5.8, 12.6 Hz), 2.92 (3H, s), 2.9-3.0 (2H, m), 3.20 (1H, dd, J=9.0, 9.6 Hz), 3.32 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.37 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.41 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.59 (1H, dq, J=6.0, 9.0 Hz), 3.80 (1H, d, J=8.5 Hz), 3.9 (2H, m), 3.94 (1H, d, J=3.3 Hz), 4.10 (1H, m), 4.21 (2H, m), 4.94 (1H, dd, J=3.0, 9.6 Hz), 5.11 (1H, m), 5.37 (2H, m), 5.66 (1H, d, J=8.0 Hz), 5.89 (1H, t, J=5.5 Hz), 5.90 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.81 (1H, d, J=8.0 Hz) ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用二甲亞砷 (39.5 ppm)

測定，以下所示為其  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

14.0(q), 17.7(q), 19.0(q), 22.1(t), 24.6(t), 27.1(d), 28.7(t), 28.7(t), 28.9(t), 29.0(t), 29.1(t), 31.3(t), 33.3(t), 36.3(q), 37.8(q), 38.8(t), 39.8(t), 39.9(t), 40.0(t), 40.2(t), 41.4(t), 56.6(t), 58.7(q), 60.2(q), 62.4(d), 66.4(d), 69.0(d), 69.6(d), 70.0(d), 70.5(d), 72.5(d), 72.8(d), 76.7(d), 77.4(d), 79.2(d), 82.0(d), 84.0(d), 87.2(d), 90.4(d), 101.2(d), 107.0(d), 140.4(d), 150.2(5), 163.3(5), 169.0(5), 169.3(5), 170.2(5), 170.7(5), 171.2(5), 171.8(5), 173.5(5) ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK C18UG120, 4.6  $\phi$   $\times$  150 mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有 0.2% 三乙基胺-磷酸緩衝液，調節 pH 3.3 之 55% 乙腈水溶液

流速：1.0ml/分鐘

檢出：紫外線吸收260nm

保持時間：6.5分鐘

40.一種具有下列物理化學性狀之化合物或其鹽，

1) 物質之性狀：無色粉末狀物質

2) 溶解性：可溶於甲醇、二甲亞砜，不溶於氯仿

3) 分子式： $C_{54}H_{85}N_5O_{23}$

4) 分子量：1171(以FAB質譜法測定)

5) 依高分解能FAB質譜法測定之精密質量， $[M+H]^+$ 如下  
列表示：

實測值：1172.5731

計算值：1172.5713

6) 紫外線吸收光譜：

於甲醇中測定紫外光吸收光譜，如下所示極大吸收表  
示：

262nm( $\epsilon$  11000)

7) 旋光度：

於甲醇中測定旋光度，如下列所示值表示：

$[\alpha]_D^{29}$ ：+14.2° (c0.2)

8) 紅外線吸收光譜：

以溴化鉀(KBr)錠劑法測定之紅外線吸收光譜以下  
列所示之極大吸收表示：

3368,2927,2856,1735,1707,1674,1651,1615,1466,1378,  
1276,1161,1104,951 $cm^{-1}$

9)  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

重甲醇中，內部標準使用重甲醇（4.78 ppm）測定，

以下所示為其  $^1\text{H}$ -核磁共振光譜：

0.76(3H,t,J=7.0Hz),0.81(3H,d,J=7.4Hz),0.90(3H,d,J=6.4Hz),1.2-1.3(18H,m),1.37(1H,m),1.51(2H,m),1.68(1H,m),2.1-2.2(4H,m),2.2-2.4(5H,m),2.42(3H,s),2.5-2.6(6H,m),2.85(1H,dd,J=8.3,13.4Hz),3.0(2H,br,d),3.09(1H,dd,J=4.0,13.4Hz),3.22(1H,dd,J=9.0,9.0Hz),3.32(3H,s),3.34(3H,s),3.37(1H,m),3.49(1H,dd,J=2.3,3.3Hz),3.8(1H,br,d),4.0(2H,m),4.10(1H,dd,J=6.0,6.4Hz),4.2(2H,m),4.26(1H,dd,J=2.0,8.7Hz),4.96(1H,dd,J=3.3,9.0Hz),5.14(1H,m),5.2-5.4(1H,br m),5.41(1H,t,J=4.9Hz),5.94(1H,t,J=5.0Hz),7.71(1H,d,J=8.0Hz)ppm

10)  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

重二甲亞砷中，內部標準使用重甲醇（49.0 ppm）測定，以下所示為其  $^{13}\text{C}$ -核磁共振光譜：

10.1(q),14.5(q),20.1(q),23.8(t),25.6(t),26.3(t),28.9(d),29.8(t),30.3(t),30.4(t),30.5(t),30.6(t),30.7(t),30.8(t),33.9(t),35.3(t),37.0(q),40.7(t),40.8(t),41.2(t),41.5(t),58.4(t),59.7(q),61.0(q),62.6(d),66.3(d),68.8(d),69.4(d),69.7(d),72.0(d),72.9(d),73.0(d),74.8(d),76.2(d),78.6(d),79.3(d),84.2(d),86.6(d),87.1(d),92.4(d),103.3(d),109.1(d),144.3(d),141.9(s),164.4(s),165.8(s),170.1(s),171.0(s),172.2(s),173.6(s),175.9(s)ppm

11) 高速液體色層分析法：

管柱：CAPCELLPAK C<sub>18</sub>UG120, 4.6 φ × 150 mm (資生堂股份有限公司製)

溶劑：含有 0.2% 三乙基胺 - 磷酸緩衝液，pH 3.3 之 55% 乙腈水溶液調節

流速：1.0 ml/分鐘

檢出：紫外線吸收 260 nm

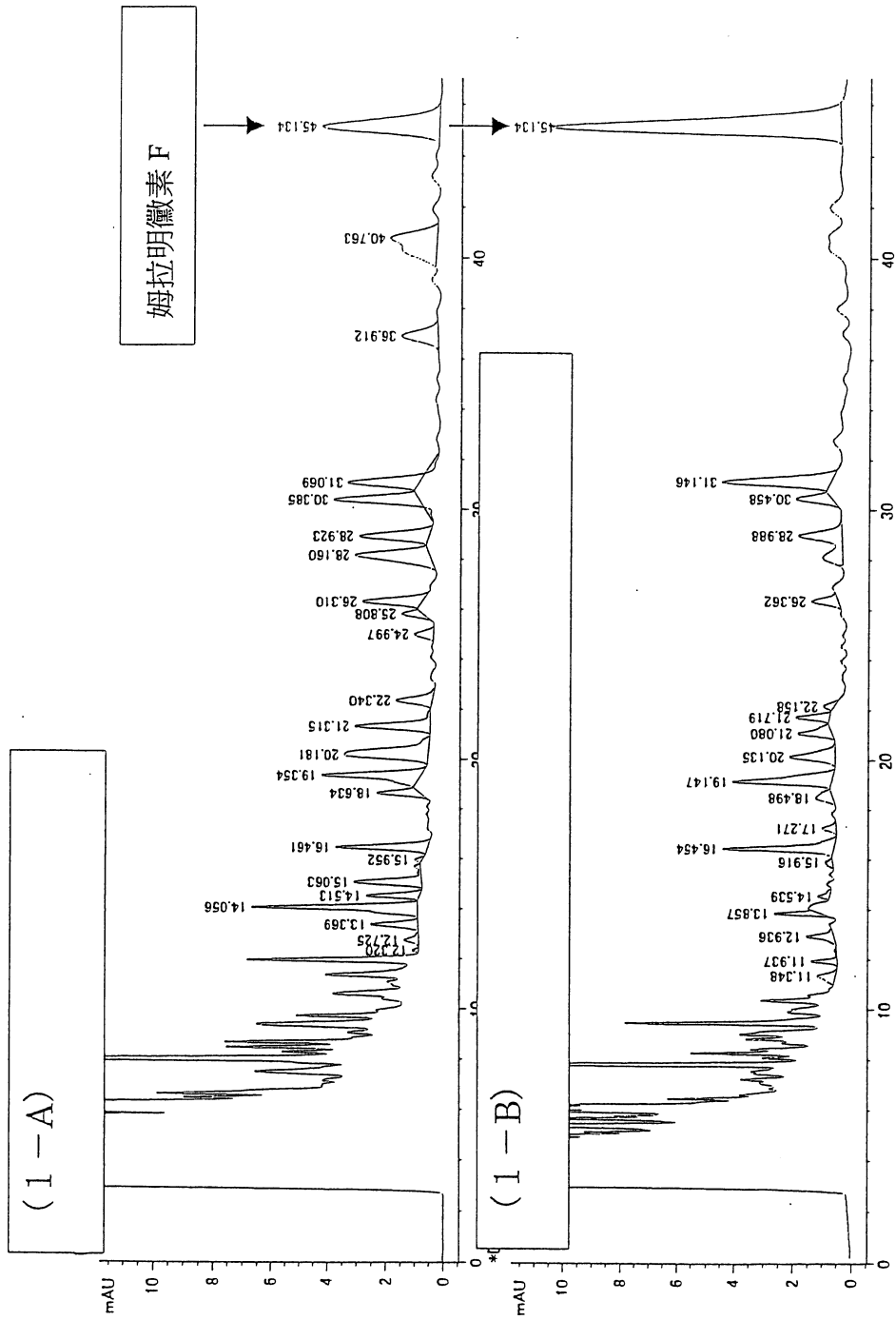
保持時間：7.0 分鐘

41. 一種如申請專利範圍第 1 至 40 項中任 1 項化合物之製造方法，其特徵為培養屬於鏈孢囊菌屬 (*Streptosporangium*) 之生產申請專利範圍第 1 至 40 項中任 1 項化合物之生產菌，自培養物中收取申請專利範圍第 1 至 40 項中任 1 項之化合物。
42. 如申請專利範圍第 41 項之製造方法，其中該培養係於含脂肪酸之培養基中進行。
43. 如申請專利範圍第 42 項之製造方法，其中該脂肪酸為碳數 10 至 20 之直鏈狀飽和脂肪酸。
44. 如申請專利範圍第 42 項之製造方法，其中脂肪酸為碳數 12 至 18 之直鏈狀飽和脂肪酸。
45. 如申請專利範圍第 41 至 44 項中任 1 項之製造方法，其中屬於鏈孢囊菌屬 (*Streptosporangium*) 之生產申請專利範圍第 1 至 40 項中任 1 項之化合物之生產菌為鏈孢囊菌 (*Streptosporangium* sp.) SANK60501 (FERM BP-7984)。
46. 一種生產申請專利範圍第 1 至 40 項中任 1 項化合物之微生

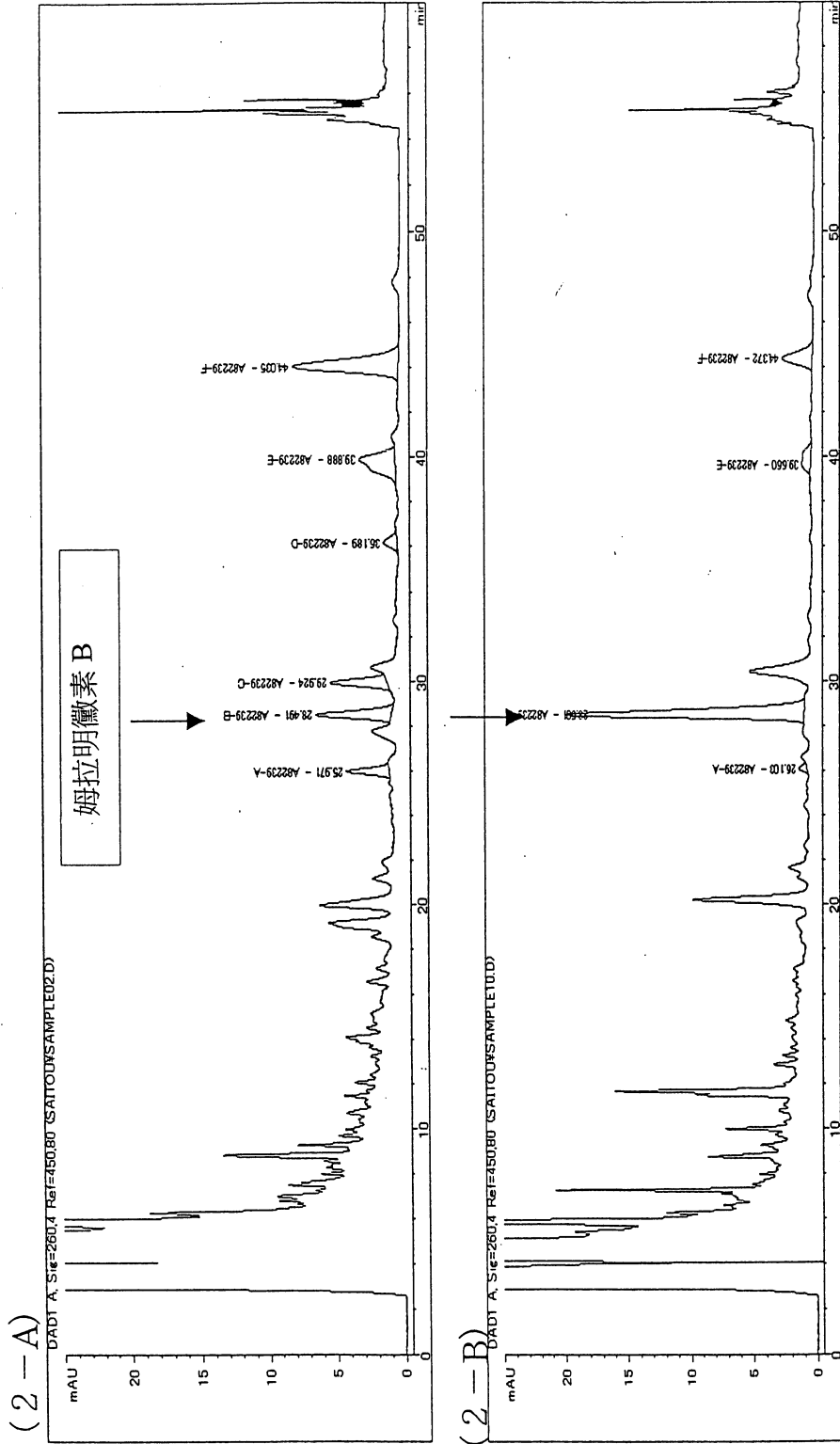
物，其屬於鏈孢囊菌屬 (*Streptosporangium* sp)。

47. 一種鏈孢囊菌 (*Streptosporangium* sp) SANK 60501 (FERM BP-7984)。
48. 一種製造申請專利範圍第 25 或 36 項化合物之方法，其係將申請專利範圍第 1 至 19、29 至 35 及 38 至 39 中任 1 項之化合物水解或還原。
49. 一種製造申請專利範圍第 26 或 37 項化合物之方法，其係將申請專利範圍第 1 至 19、29 至 35 及 38 至 39 中任 1 項之化合物水解或還原。
50. 一種製造申請專利範圍第 27 項化合物之方法，其係將申請專利範圍第 20 至 24 及 40 項中任 1 項之化合物水解或還原。
51. 一種製造申請專利範圍第 28 項化合物之方法，其係將申請專利範圍第 20 至 24 及 40 項中任 1 項之化合物水解或還原。
52. 一種醫藥組成物，其含有申請專利範圍第 1 至 40 項中任 1 項之化合物或其藥理學上容許鹽為有效成分。
53. 如申請專利範圍第 53 項之醫藥組成物，其為一種抗菌劑。
54. 一種細菌感染症之治療方法，其包含將有效量之申請專利範圍第 1 至 40 項中任 1 項之化合物或其藥理學上容許鹽投與病患。
55. 一種如申請專利範圍第 1 至 40 項中任 1 項之化合物或其藥理學上容許鹽之用途，其用於製造抗菌劑。

拾壹、圖式：



第 1 圖



第 2 圖

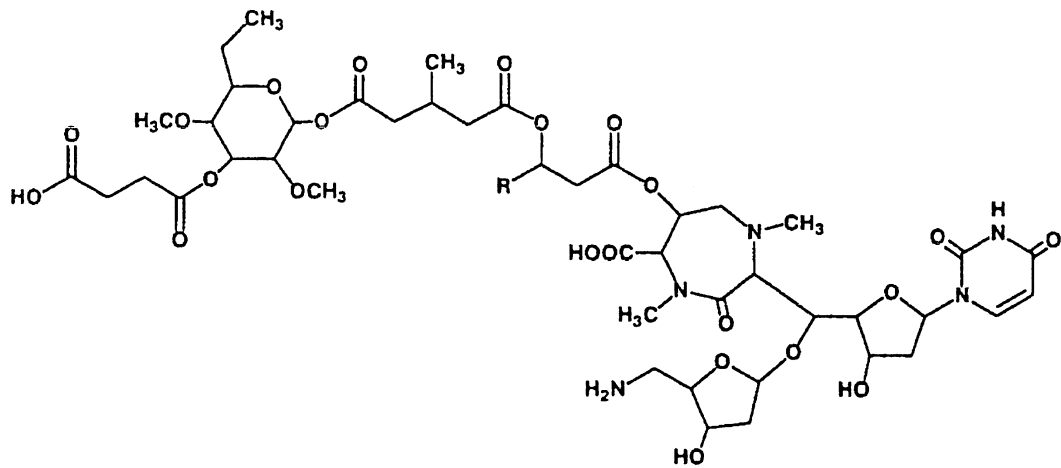
## 柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( ) 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無，本發明說明書之附圖未能代表本發明。

## 捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)