

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2015 年 2 月 26 日 (26.02.2015)



(10) 国际公布号
WO 2015/024389 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07K 9/00 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
A61K 38/14 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/075905
- (22) 国际申请日: 2014 年 4 月 22 日 (22.04.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
2013103615770 2013 年 8 月 19 日 (19.08.2013) CN
- (71) 申请人: 南京友杰医药科技有限公司 (ACESYS PHARMATECH LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市新模范马路 5 号南京科技广场 B 座 24 楼, Jiangsu 210009 (CN)。
- (72) 发明人: 葛敏 (GE, Min); 中国江苏省南京市新模范马路 5 号南京科技广场 B 座 24 楼, Jiangsu 210009 (CN)。
- (74) 代理人: 南京知识律师事务所 (ZHISHI LAW FIRM OF INTELLECTUAL PROPERTY); 中国江苏省南京市新模范马路 5 号南京科技广场 B 座 9 楼, Jiangsu 210009 (CN)。

- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

— 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: VANCOMYCIN DERIVATIVE, AND PREPARATION METHOD AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 万古霉素衍生物、制备方法及其应用

(57) Abstract: The present invention provides a vancomycin derivative, and a preparation method and an application thereof. The vancomycin derivative of the present invention is obtained by introducing a glyceric acid part between a vancomycin derivative and a fat-soluble modification group, and has reduced fat solubility and improved water solubility, thereby reducing a side effect in the cardiovascular aspect.

(57) 摘要: 本发明提供了一种万古霉素衍生物及其制备方法和应用。本发明的万古霉素衍生物是在万古霉素衍生物和脂溶性修饰基团之间引入甘油酸部分获得的, 具有降低的脂溶性和提高的水溶性, 从而在心血管方面的副作用降低。



WO 2015/024389 A1

说明书

万古霉素衍生物、制备方法及其应用

技术领域

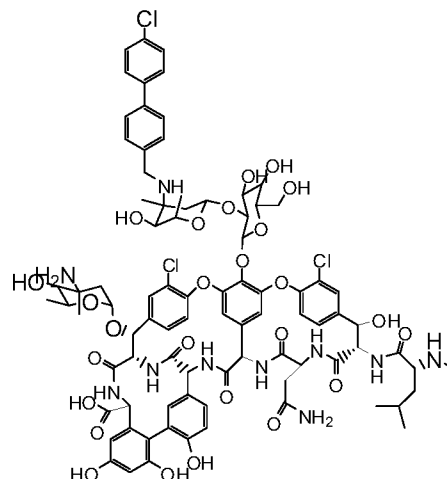
本发明涉及的是万古霉素衍生物及其制备方法。

技术背景

自 1940 年青霉素应用于临床以来，抗生素的种类已达到几千种，在临床上常用的亦有几百种。2006 年全球畅销药 500 强中的抗感染药物数量已达 77 个，是 19 大类药物中居于首位的药物。由于临床上的大规模使用抗生素，细菌逐渐进化出抗药性，使越来越多的抗生素逐渐失效。

万古霉素是由东方链霉菌 (*Streptomyces Orientalis*) 菌株产生的一种糖肽类抗生素。他在 1958 年被美国 FDA 批准用于临床，主要对革兰氏阳性菌有效，具有很强的杀菌能力，曾被誉为是人类对抗细菌感染的最后一道防线。一直到上个世纪 90 年代，在近 40 年的使用后，对万古霉素有抗药性的细菌才终于出现，引起了医学界的恐慌，使得发现和改造抗生素的工作提到了一个非常急迫的日程上来。

在对万古霉素的长期改造中，WO9630401A1 中 Eli Lilly 的科学家们发现在这类化合物的多糖部分引入脂肪链或芳香链能够大大提高这类化合物的活性，甚至对耐药菌都有非常好的抑制能力，其代表为 Oritavancin，如下所示：



“Synthesis of Vancomycin from the Aglycon.” J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1237-1244 一文研究表明，经过长链修饰后的万古霉素衍生物，在杀菌过程中表现出了双重作用机制：除了多肽部分原有的结合机制之外，其多糖部分能够对细胞壁合成过程中间的转糖基酶产生抑制作用。这两种作用机理相辅相成，从而达到大大增加活性的目的。

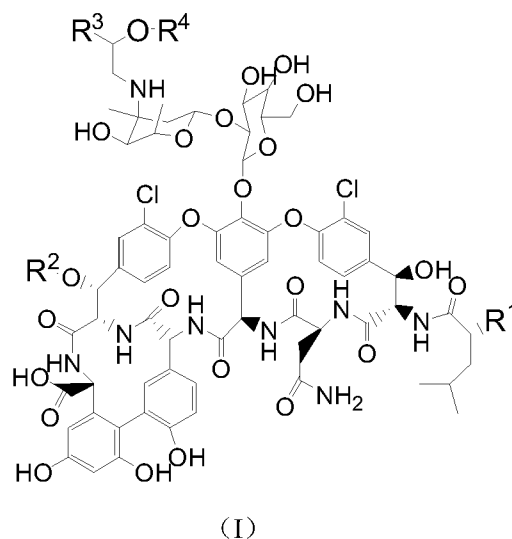
说明书

然而随着脂肪链和芳香链的加入，这类新型化合物的脂溶性（LogP）大大增加，相应的对离子通道的络合也增加，对心血管的毒副作用也加大，从而可能引起心血管方面的副作用。

发明内容

本发明提供了一种万古霉素衍生物及其制备方法，能够有效地增加化合物的水溶性和降低脂溶性，从而可以解决了脂溶性大的问题。

具体述及的化合物通式如下：



其中：

R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$ ；

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基；

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$, R^a 为 H, C1-C20 烷基, C5-C12 芳基, C2-C12 烯基, 或者 C2-C12 炔基；

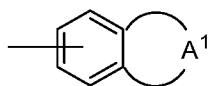
R^4 为氢, C1-C20 烷基, C5-C12 芳基, C2-C12 烯基, C2-C12 炔基, $(C1-C20 \text{ 烷基})-R^5$, $(C1-C20 \text{ 烷基})-O-R^5$, R^5 为以下所列结构：

a) 非取代 C5-C12 芳基或者单取代 C5-C12 芳基或者多取代 C5-C12 芳基，其中取代基独立的为：

- (I) 羟基
- (II) 卤素
- (III) 硝基
- (IV) 氨基

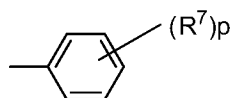
(V) C1-C20 烷基

b) 如下结构:



A^1 为 $-OC(A^2)_2-C(A^2)_2-O-$ 或者 $-O-C(A^2)_2-O-$ 或者 $-C(A^2)_2-O-$ 或者 $-C(A^2)_2-N-$ 或者 $-C(A^2)_2-C(A^2)_2-C(A^2)_2-$, 其中 A^2 独立地为氢或者 C1-C20 烷基

c) 如下结构:



p 为 1-5, 其中 R^7 独立地为如下基团:

(I) 氢

(II) 羟基

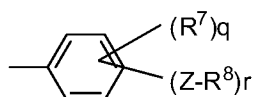
(III) 卤素

(IV) 硝基

(V) 氨基

(VI) C1-C20 烷基

d) 如下结构



q 为 0-4, 其中 R^7 独立地为如下基团

(I) 氢

(II) 羟基

(III) 卤素

(IV) 硝基

(V) 氨基

(VI) C1-C20 烷基

r 为 1-5, 但 $q+r$ 不大于 5

Z 为以下情况:

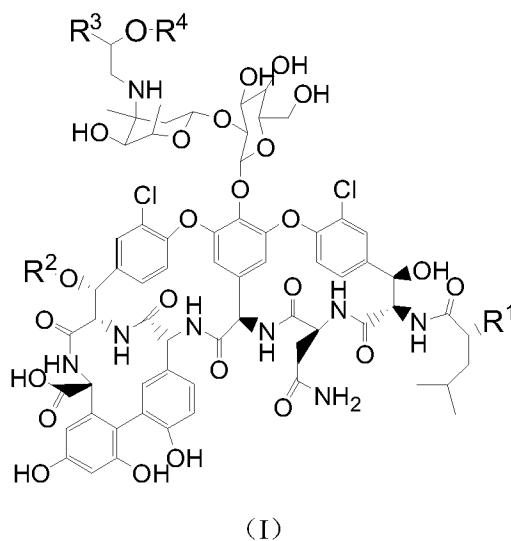
(I) 一个单键

(II) - (C1-C12) 烷基-

R^8 独立地为:

- (I) C5-C12 芳基
- (II) C5-C12 杂芳基
- (III) 1-5 取代苯基, 取代基独立地为:
 - (a) 氢
 - (b) 羟基
 - (c) 卤素
 - (d) 硝基
 - (e) 氨基
 - (f) C1-C20 烷基。

一种如式 (I) 所示的万古霉素衍生物:



其中:

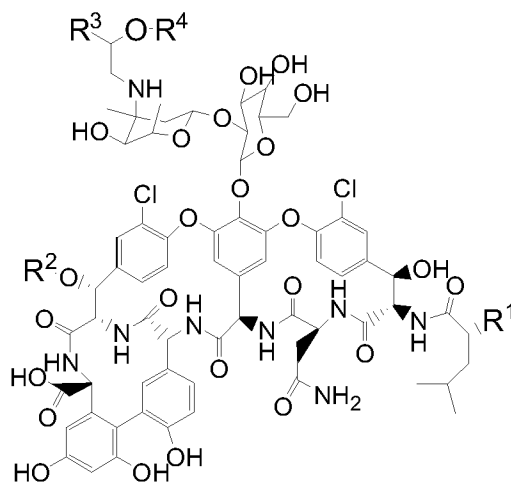
R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$;

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基;

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$; 其中 R^a 为 H、C1-C20 烷基、C5-C12 芳基、C2-C12 烯基或者 C2-C12 炔基;

R^4 为 C1-C20 烷基。

一种如式 (I) 所示的万古霉素衍生物:



(I)

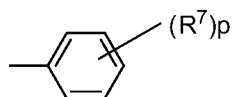
其中:

R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$;

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基;

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$; 其中 R^a 为 H、C1-C20 烷基、C5-C12 芳基、C2-C12 烯基或者 C2-C12 炔基;

R^4 为 (C1-C20 烷基) $-R^5$, 其中 R^5 为如下结构:



p 为 1-5, 其中 R^7 独立地为如下基团:

(I) 氢

(II) 羟基

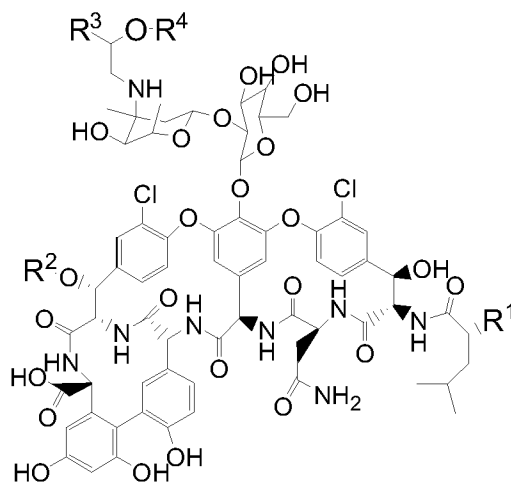
(III) 卤素

(IV) 硝基

(V) 氨基

(VI) C1-C20 烷基。

一种如式 (I) 所示的万古霉素衍生物:



(I)

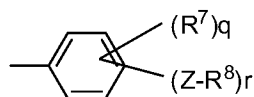
其中:

R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$;

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基;

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$; 其中 R^a 为 H、C1-C20 烷基、C5-C12 芳基、C2-C12 烯基或者 C2-C12 炔基;

R^4 为 (C1-C20 烷基) $-R^5$, 其中 R^5 为如下结构:



q 为 0-4, 其中 R^7 独立地为如下基团

(I) 氢

(II) 羟基

(III) 卤素

(IV) 硝基

(V) 氨基

(VI) C1-C20 烷基

r 为 1-5, 但 $q+r$ 不大于 5

Z 为以下情况:

(I) 一个单键

(II) $-(C1-C12)$ 烷基-

R^8 独立地为:

(I) C5-C12 芳基

(II) C5-C12 杂芳基

(III) 1-5 取代苯基, 取代基独立地为:

(a) 氢

(b) 羟基

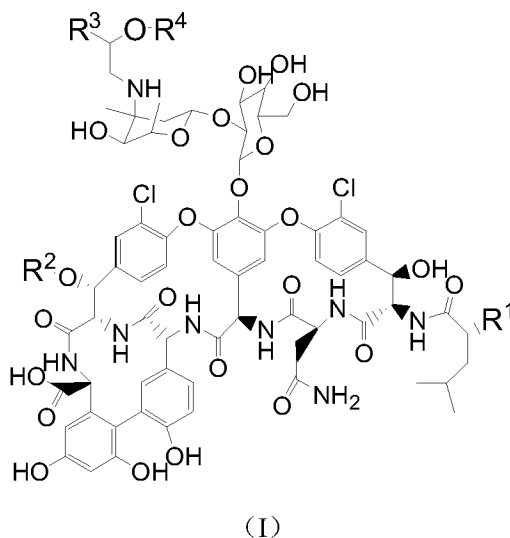
(c) 卤素

(d) 硝基

(e) 氨基

(f) C1-C20 烷基。

一种如式 (I) 所示的万古霉素衍生物:



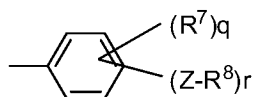
其中:

R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$;

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基;

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$; 其中 R^a 为 H;

R^4 为 (C1-C20 烷基) $-R^5$, 其中 R^5 为如下结构:



q 为 0-4, 其中 R^7 独立地为如下基团

(I) 氢

(II) 羟基

(III) 卤素

(IV) 硝基

(V) 氨基

(VI) C1-C20 烷基

r 为 1-5, 但 q+r 不大于 5

Z 为以下情况:

(I) 一个单键

(II) - (C1-C12) 烷基-

R⁸ 独立地为:

(I) C5-C12 芳基

(II) C5-C12 杂芳基

(III) 1-5 取代苯基, 取代基独立地为:

(a) 氢

(b) 羟基

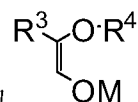
(c) 卤素

(d) 硝基

(e) 氨基

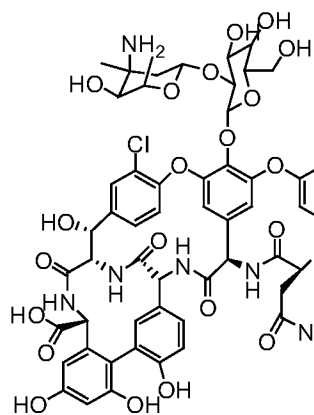
(f) C1-C20 烷基。

使用含有所述式 (I) 化合物或者其临床可接受盐的药物治疗革兰氏阳性菌或者耐万古霉素菌感染。

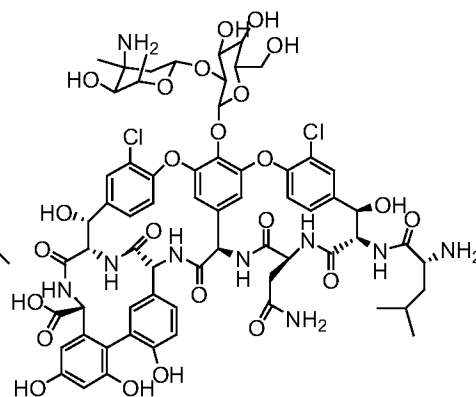


万古霉素衍生物的制备方法, 万古霉素及其类似物与通式为 $\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagdown \\ \text{C} = \text{O} \cdot \text{R}^4 \\ \diagup \\ \text{OM} \end{array}$ 的化合物, 在极性溶剂中与一种还原剂发生还原反应, 得到的产物再经过水解制得, 如果通式中 R^a 为 H, 则还原后直接得到产物, 不需要进行进一步水解;

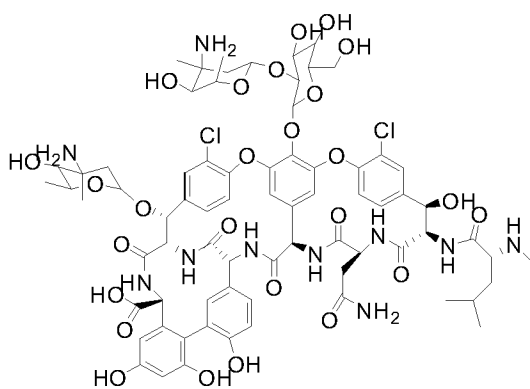
所述的万古霉素及其类似物是如下式 (II) 的万古霉素、式 (III) 去甲万古霉素、式 (IV) 的 4-表-万古霉素的氨基糖基万古霉素或者式 (V) 的 4-表-万古霉素的氨基糖基去甲万古霉素:



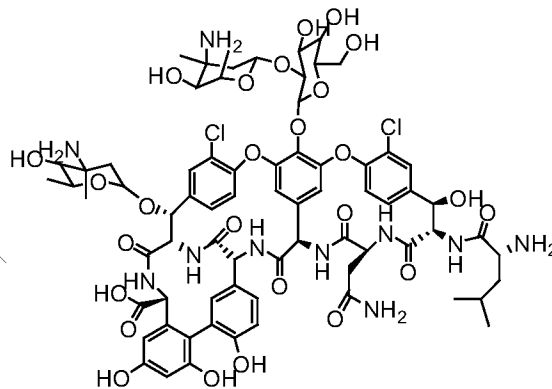
(II)



(III)



(IV)



(V)

M 为碱金属或者碱土金属；

R^3 为- (R) $COOR^a$ 或- (S) $COOR^a$ 或- (R/S) $COOR^a$, R^a 为 H, C1-C20 烷基, C5-C12 芳基, C2-C12 烯基, 或者 C2-C12 炔基；

R^4 为氢, C1-C20 烷基, C5-C12 芳基, C2-C12 烯基, C2-C12 炔基, (C1-C20 烷基) - R^5 , (C1-C20 烷基) -O- R^5 , R^5 为以下所列结构：

a) 非取代 C5-C12 芳基或者单取代 C5-C12 芳基或者多取代 C5-C12 芳基, 其中取代基独立的为：

(I) 羟基

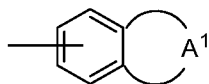
(II) 卤素

(III) 硝基

(IV) 氨基

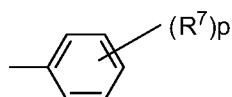
(V) C1-C20 烷基

b) 如下结构：



A¹ 为 -OC(A²)₂-C(A²)₂-O- 或者 -O-C(A²)₂-O- 或者 -C(A²)₂-O- 或者 -C(A²)₂-N- 或者 -C(A²)₂-C(A²)₂-C(A²)₂-C(A²)₂-, 其中 A² 独立地为氢或者 C1-C20 烷基

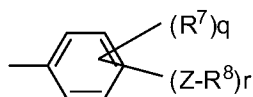
c) 如下结构:



p 为 1-5, 其中 R⁷ 独立地为如下基团:

- (I) 氢
- (II) 羟基
- (III) 卤素
- (IV) 硝基
- (V) 氨基
- (VI) C1-C20 烷基

d) 如下结构:



q 为 0-4, 其中 R⁷ 独立地为如下基团

- (I) 氢
- (II) 羟基
- (III) 卤素
- (IV) 硝基
- (V) 氨基
- (VI) C1-C20 烷基

r 为 1-5, 但 q+r 不大于 5

Z 为以下情况:

- (I) 一个单键
- (II) - (C1-C12) 烷基-

R⁸ 独立地为:

- (I) C5-C12 芳基

(II) C5-C12 杂芳基

(III) 1-5 取代苯基, 取代基独立地为:

(a) 氢

(b) 羟基

(c) 卤素

(d) 硝基

(e) 氨基

(f) C1-C20 烷基。

所述的极性溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺; 温度为 0-80 度; 还原剂为硼氢化钠、硼氢化钾、硼烷或者含有硼烷的络合物, 氰基硼氢化钠、氰基硼氢化钾、三乙酰氧基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钾, 万古霉素与还原剂的当量比为 1:0.8-5.0。

本发明的详细描述如下:

除非另有声明, 本发明中卤素指氟, 氯, 溴, 碘, 用 X 表示

除非另有声明, 本发明中 C1-C20 烷基指含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个碳原子的正、仲、叔或环结构的 C1-C20 烃基, 其实例包括但不限于如下结构:

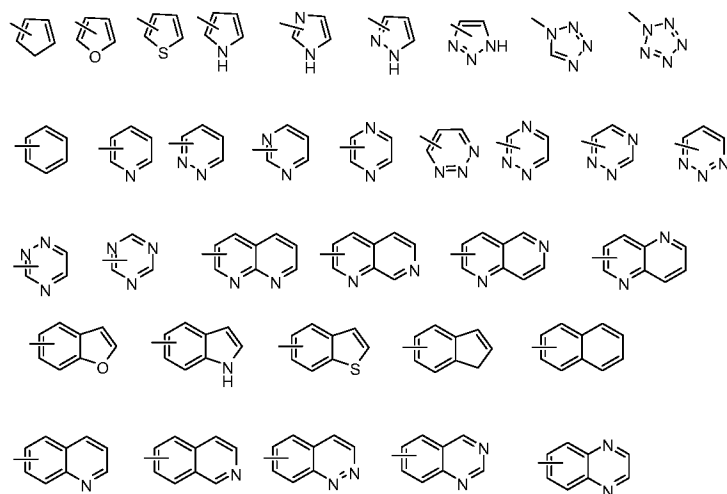
-CH₃,-CH₂CH₃,-CH₂CH₂CH₃,-CH(CH₃)₂,-CH₂CH₂CH₂CH₃,-CH₂CH(CH₃)₂,-CH(CH₃)CH₂CH₃,-C(CH₃)₃,-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃,-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃,-CH(CH₂CH₃)₂,-C(CH₃)₂CH₂CH₃,-CH(CH₃)CH(CH₃)₂,-CH₂CH₂CH(CH₃)₂,-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃,-CH₂C(CH₃)₃,-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃,-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃,-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃),-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃,-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃,-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂,-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂,-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂,-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂,-CH(CH₃)₂C(CH₃)₃, 环丙基, 环丁基, 环丙基甲基, 环戊基, 环丁基甲基, 1-环丙基-1-乙基, 2-环丙基-1-基, 环己基, 环戊基甲基, 1-环丁基-1-乙基, 2-环丁基-1-乙基, 1-环丙基-1-丙基, 2-环丙基-1-丙基, 3-环丙基-1-丙基, 2-环丙基-2-丙基和 1-环丙基-2-丙基。

除非另有声明, 本发明中 C2-C12 烯基是指含有 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个碳原子的正、仲、叔或环结构的 C2-C12 烯烃基, 其实例包括但不限于-CH=CH₂, -CH=CHCH₃, -CH₂CH=CH₂, -C(=CH₂)(CH₃),-CH=CHCH₂CH₃, -CH₂CH=CHCH₃, -CH₂CH₂CH=CH₂, -CH=C(CH₃)₂, -CH₂C(=CH₂)(CH₃),-C(=CH₂)CH₂CH₃, -C(CH₃)=CHCH₃, -C(CH₃)CH=CH₂, -C=CHCH₂CH₂CH₃, -CHCH=CHCH₂CH₃, -CHCH₂CH=CHCH₃,

-CHCH₂CH₂CH=CH₂, -C(=CH₂)CH₂CH₂CH₃, -C(CH₃)=CHCH₂CH₃, -CH(CH₃)CH=CHCH₃,
-CH(CH₃)CH₂CH=CH₂, -CH₂CH=C(CH₃)₂, 1-环戊-1-烯基, 1-环戊-2-烯基, 1-环戊-3-烯基,
1-环己-1-烯基, 1-环己-2-烯基和 1-环己-3-烯基

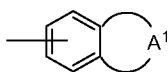
除非另有声明, 本发明中 C2-C12 炔基包括但不限于含有 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个碳原子的正、仲、叔或环结构的 C2-C12 炔烃基, 其实例有 -CCH₃, -CCCH₃,
-CH₂CCH₃, -CCCH₂CH₃, -CH₂CCCH₃, -CH₂CH₂CCH₃, -CH(CH₃)CCH₃, -CCCH₂CH₂CH₃,
-CH₂CCCH₂CH₃, -CH₂CH₂CCCH₃ 和 -CH₂CH₂CH₂CCH₃

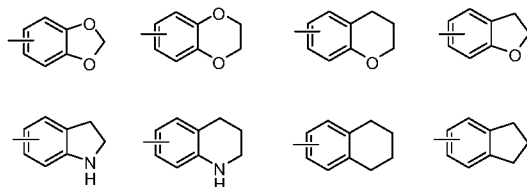
除非另有声明, 本发明中 C5-C12 芳基包括但不限于含有 5、6、7、8、9、10、11 或 12 个碳原子的芳香环, 或者含有 O, N, S 等杂原子杂化的芳香环。其实例有:

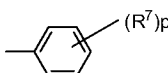


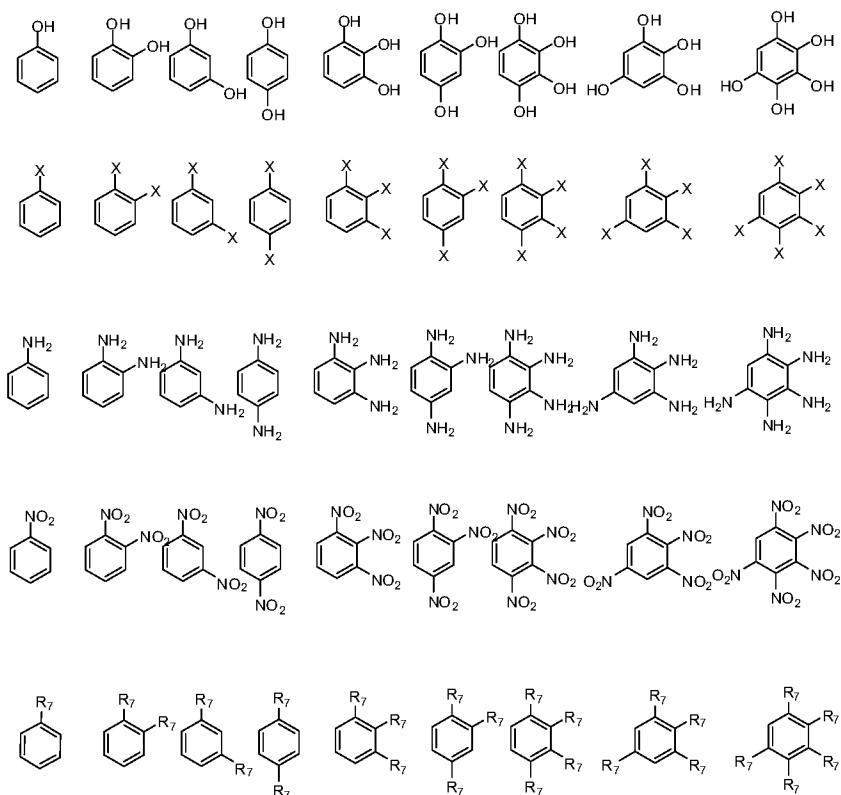
盐包括与适当的阴离子例如无机酸或有机酸结合而得到的盐。合适的酸包括具有足够的酸性能形成稳定的盐的酸, 优选毒性低的酸。例如, 可以通过用某些无机酸或有机酸 (例如 HF, HCl, HBr, HI, H₂SO₄, H₃PO₄) 进行酸加合而形成本发明的盐, 或者用有机磺酸, 有机羧酸与碱性中心 (典型为胺) 加合而形成本发明的盐。有机磺酸包括 C6-C16 芳基磺酸, C6-C16 杂芳基磺酸, 和 C1-C16 烷基磺酸, 例如苯基磺酸, 甲磺酸, 乙磺酸, 正丙基磺酸, 异丙基磺酸, 正丁基磺酸, 仲丁基磺酸, 异丁基磺酸, 叔丁基磺酸, 戊基磺酸和己基磺酸。有机羧酸的例子包括 C6-C16 芳基羧酸, C4-C16 杂芳基羧酸, 和 C1-C16 烷基羧酸, 例如乙酸, 乙醇酸, 乳酸, 丙酮酸, 丙二酸, 戊二酸, 酒石酸柠檬酸, 富马酸, 琥珀酸, 苹果酸, 马来酸, 羟基马来酸, 苯甲酸, 羟基苯甲酸, 苯乙酸, 肉桂酸, 水杨酸和 2-苯氧基苯甲酸。盐还包括本发明的还化合物与一种或多种氨基酸的加合盐。许多氨基酸都是合适的, 特别是作为蛋白质组分的天然氨基酸, 然而这些氨基酸典型地是杂其侧链上含有一个碱性基团或酸性基团的氨基酸 (例如赖氨酸, 精氨酸或谷氨酸), 或者带有中性基团的氨基酸 (例如甘氨酸, 丝氨酸, 苏氨酸, 丙氨酸, 异亮氨酸或者亮氨酸)。这些盐通常是生物相容的或药学上

可接受的或无毒的，特别是对于哺乳动物来说。本发明化合物的盐可以是结晶或非结晶体。

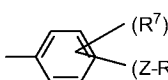
除非另有声明，本发明中  包括但不限于如下基团

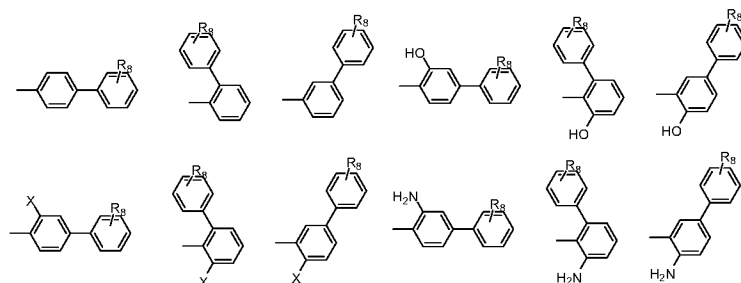


除非另有声明，本发明中  包括但不限于如下基团



R_7 为 C_{1-12} 烷基或 C_{1-12} 烷氧基

除非另有声明，本发明中  包括但不限于如下基团



其中， R^8 独立地为：

- (I) C5-C12 芳基
- (II) C5-C12 杂芳基
- (III) 1-5 取代苯基，取代基独立地为：
 - (a) 氢
 - (b) 羟基
 - (c) 卤素
 - (d) 硝基
 - (e) 氨基
 - (f) C1-C20 烷基。

有益效果：

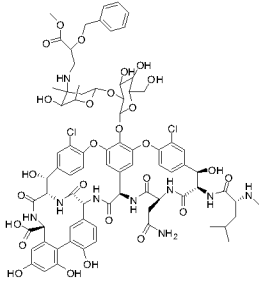
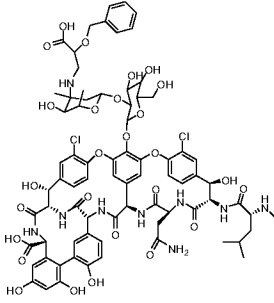
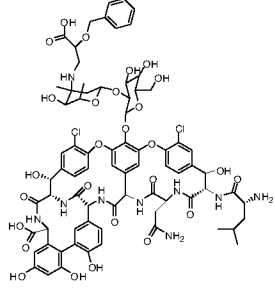
- (1) 本发明提供了一组化合物，在万古霉素衍生物和脂溶性修饰基团之间引入甘油酸部分，使化合物具备了氨基酸的易溶于水的特性，因此能够有效地增加化合物的水溶性和降低脂溶性，从而可以解决了脂溶性大的问题，降低了成药后在心血管方面的副作用。
- (2) 本发明提供的一组化合物大多对万古霉素敏感菌有不同程度的抑菌活性，其中脂肪长链和取代联苯衍生物具有优于万古霉素的抑菌活性，这对于治疗万古霉素耐受菌的感染有积极作用。

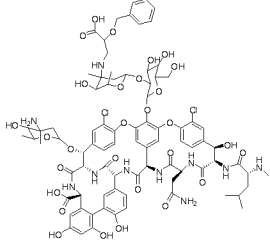
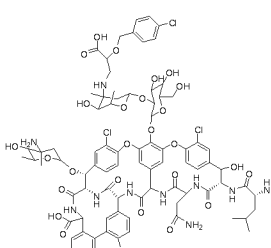
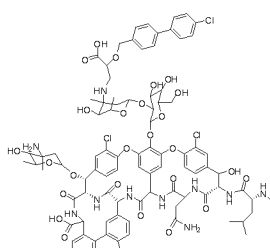
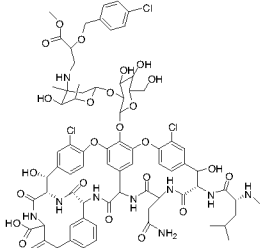
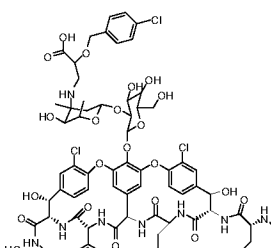
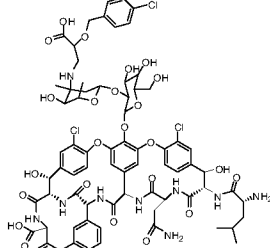
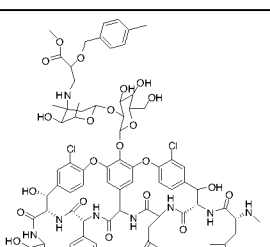
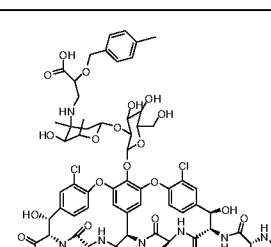
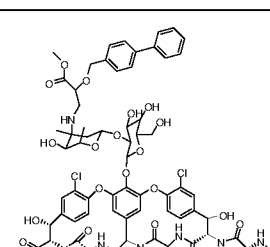
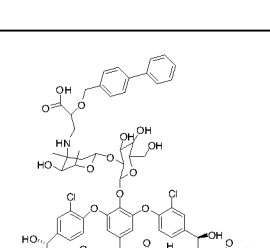
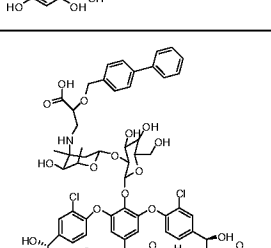
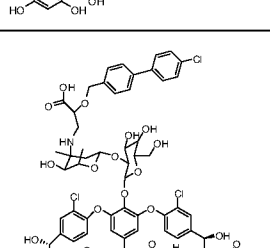
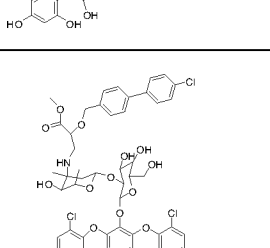
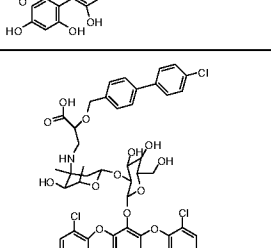
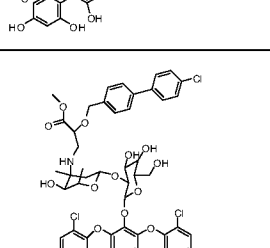
具体实施方式

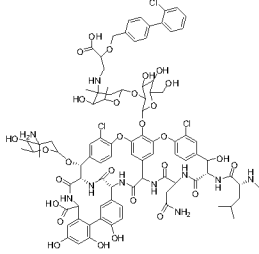
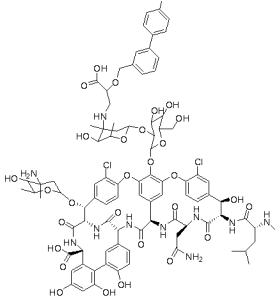
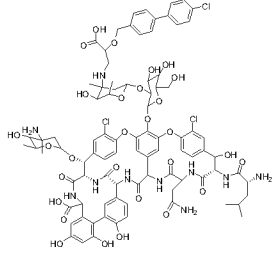
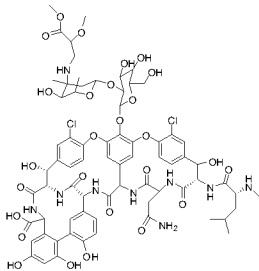
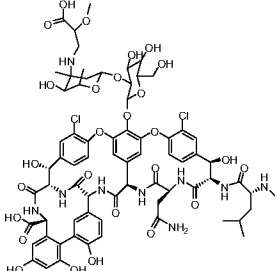
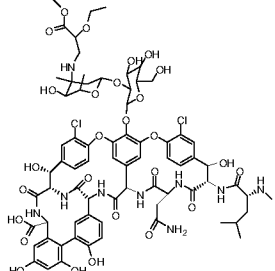
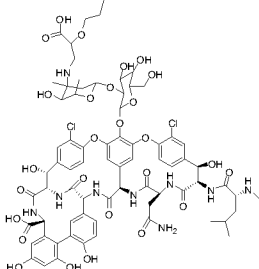
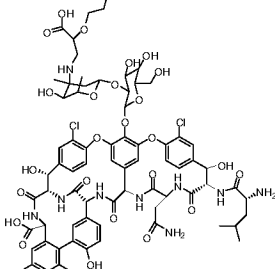
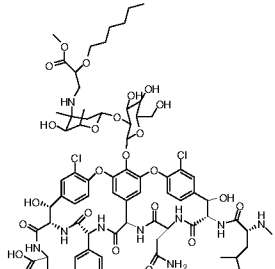
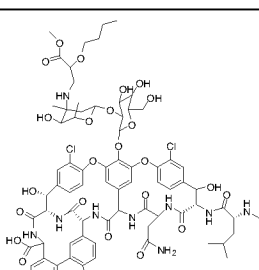
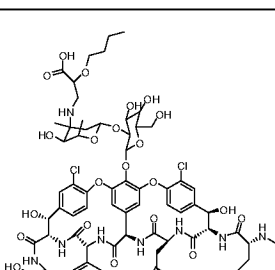
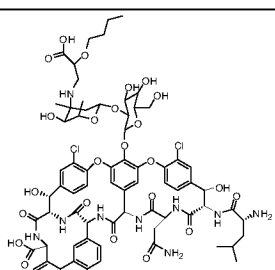
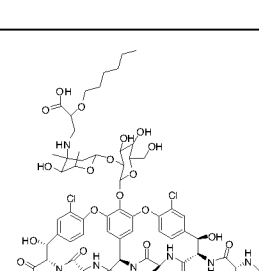
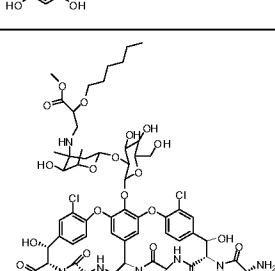
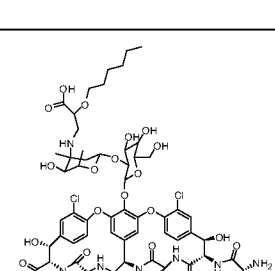
体外活性测试

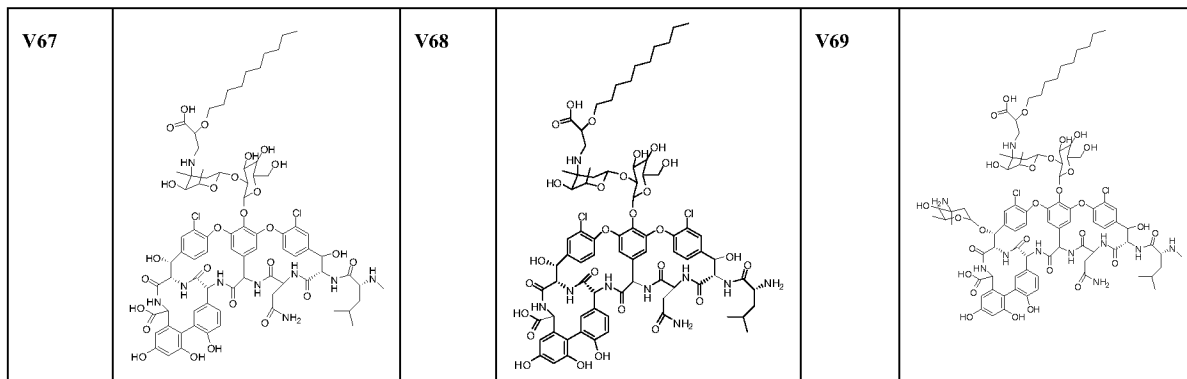
本发明中所述式 1 化合物或者临床可接受盐拟用于治疗革兰氏阳性菌或者耐万古霉素菌感染的病例。为验证活性，本发明优选一组化合物用于体外活性测试（表 1）。

表 1：通式（I）化合物

编号	结构	编号	结构	编号	结构
V9		V11		V51	

V61		V62		V63	
V20		V21		V52	
V22		V23		V25	
V24		V53		V54	
V13		V15		V55	

V64		V65		V66	
V26		V27		V33	
V30		V57		V31	
V16		V19		V58	
V32		V59		V60	



体外活性测试按照中国药典 2010 年版二部附录 XIA 抗生素微生物鉴定法测定。试验菌株选用对万古霉素敏感的金黄色葡萄球菌 (Newman 和 Mu 50), 培养基选用胰酪胨大豆蛋白。最小抑菌浓度 (MIC) 的测定方法: 将待测化合物溶于 N,N-二甲基甲酰胺中配成 1.28mg/ml, 作为储备液, 将储备液用培养基稀释成初始浓度 1.28 μ g/ml, 将初始浓度对半稀释制成 64-0.125 μ g/ml 的实验液, 以万古霉素和无菌作为对照组, 按照中国药典 2010 年版二部附录 XIA 抗生素微生物鉴定法管碟法测定。通式 (I) 化合物体外检测活性结果见表 2

表 2 MIC values (μ g/ml):

测试菌种 化合物	金黄色葡萄球菌 <i>Newman</i>	金黄色葡萄球菌 <i>Mu50</i>
V9	8	32
V11	8	32
V13	<0.125	2
V15	<0.125	2
V16	16	64
V19	64	>128
V20	<0.125	2
V21	<0.125	2
V22	2	8
V23	2	8
V24	4	8
V25	4	8
V26	16	64

V27	16	64
V30	4	16
V31	2	8
V32	2	8
V33	16	64
V51	8	32
V52	<0.125	2
V53	<0.125	2
V54	<0.125	2
V55	<0.125	2
V57	4	16
V58	64	>128
V59	2	8
V60	2	8
V61	4	8
V62	4	8
V63	<0.125	2
V64	<0.125	2
V65	<0.125	2
V66	<0.125	2
V67	2	4
V68	4	8
V69	2	8
DMSO	>128	>128
万古霉素	2	8

从结果可以看出,各组化合物都表现出对金黄色葡萄球菌万古霉素敏感菌株有不同程度的抗菌活性。其中随着 R^5 基团的脂溶性变大,化合物的抑菌活性有增大趋势。

化合物溶解度试验

各化合物的溶解度试验按照中国药典 2005 年版二部凡例指导测定,称取研成细粉的化

合物置于不同容量的水中，每隔 5 分钟强力振摇 30 秒钟；观察 30 分钟内的溶解情况，得出化合物的溶解度范围，所有溶解度数据范围均在 25 度下测定，表 3 中列出万古霉素及其类似物的溶解度。

表 3 化合物在水中的溶解度

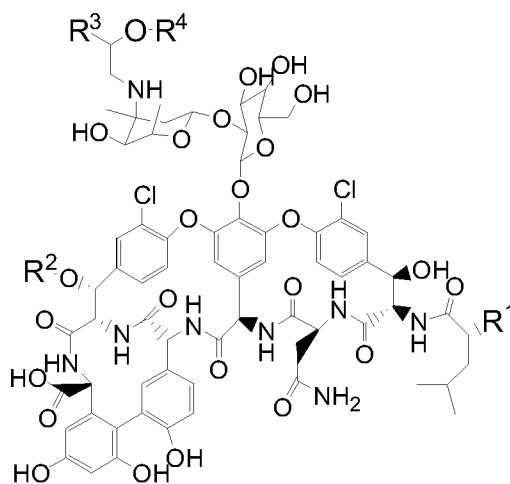
化合物	水中溶解度 (mg/ml)
万古霉素 (vancomycin)	≥ 100
Oritavancin	< 0.1 (US2010/045201 中数据)
V9	< 0.1
V11	50-60
V13	50-60
V15	≥ 60
V16	≥ 60
V19	50-60
V20	< 5
V21	> 8
V22	< 5
V23	> 8
V24	> 10
V25	< 5
V26	4.5
V27	20
V30	4
V31	< 1
V32	50-60
V33	5
V51	20
V52	20
V53	20

V54	15-20
V55	3
V57	>60
V58	50-60
V59	<10
V60	>20
V61	20
V62	5-20
V63	5-20
V64	5-20
V65	5-20
V66	5-20
V67	5-10
V68	5-10
V69	5-10

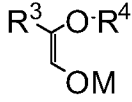
从溶解度数据可以看出当结构中含有甘油酸部分后，化合物在水中的溶解度比 Oritavancin 增加 1-2 个数量级，这一结果证明了甘油酸部分对水溶性的增加起到了决定性的作用。

制备方法

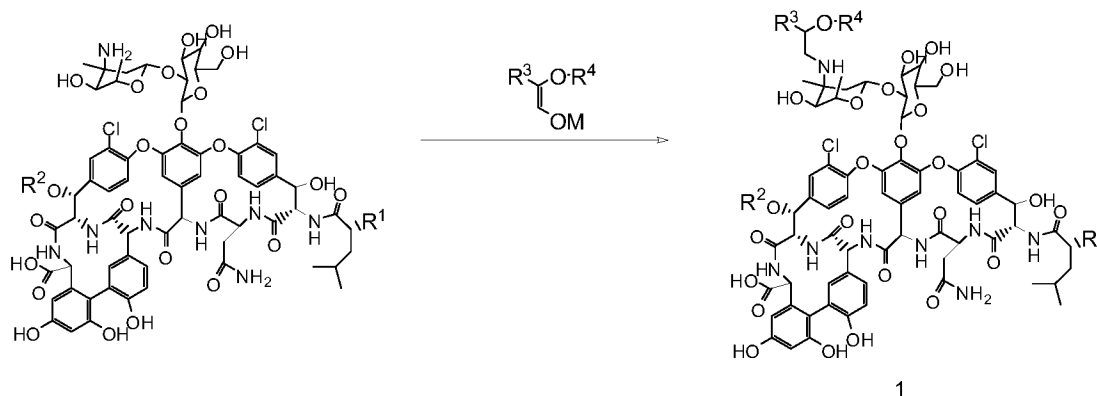
一种制备方法，用于制备权利要求 1-5 任意一项所示的万古霉素衍生物的制备方法，



(I)

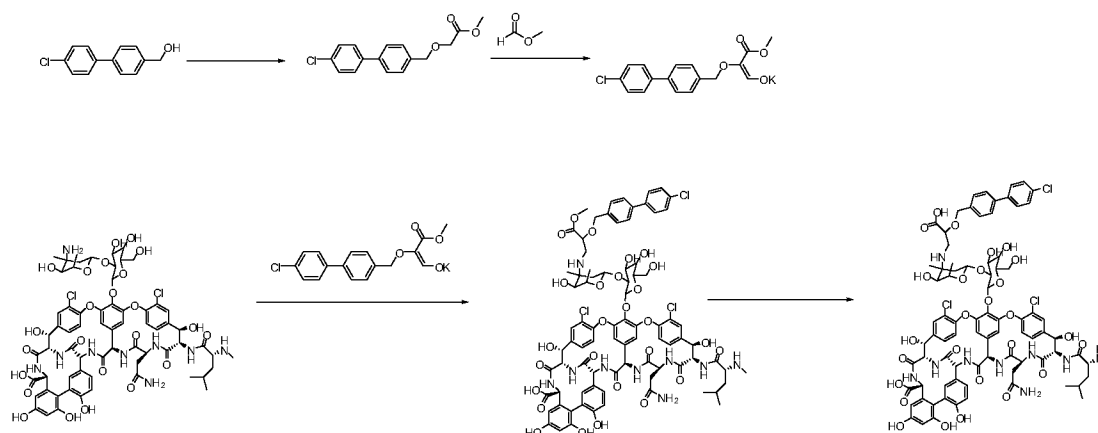
万古霉素及其类似物与通式为  的化合物，在极性溶剂中与一种还原剂发生还原反应，得到的产物再经过水解制得，如果通式中 R^a 为 H，则还原后直接得到产物，不需要进行进一步水解；

具体反应为：



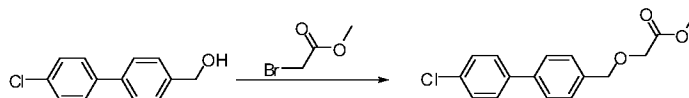
以下通过实施例进一步说明本发明，但不应解释为对本发明的限制

实施例 1



合成步骤：

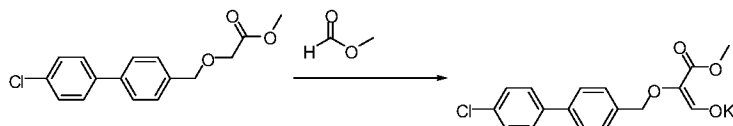
第一步：



在 500ml 单口瓶中加入氢化钠 2.19g，用 N,N-二甲基甲酰胺 100ml 混悬，氮气保护下冷却到 0-5 度，4-氯苯基苯甲醇 10.0g 溶于 100 ml N,N-二甲基甲酰胺，慢慢滴加至反应液中，加完搅拌反应 0.5 小时后滴加溴乙酸甲酯 7.6g，加完升温至 35-40 度反应过夜，TLC 检测反应结束后，反应液倒入 1L 冰水中，加入乙酸乙酯 500ml 萃取，有机相经饱和氯化钠洗，无

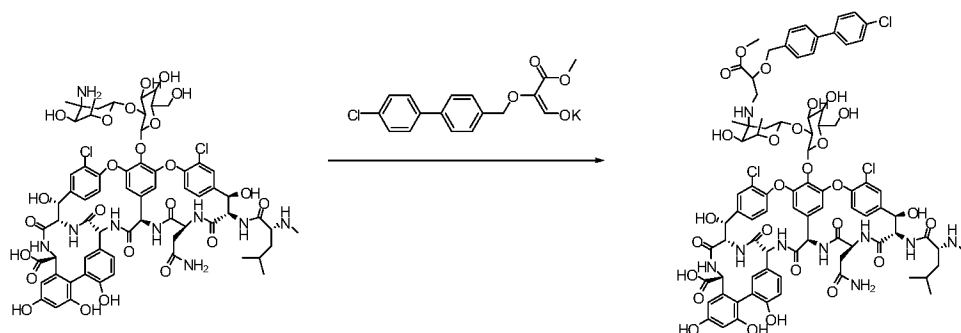
水硫酸钠干燥后旋干得到粗品，粗品经 10%乙酸乙酯/石油醚过柱纯化，得到油状液体 11.0g，产率 83.0%。

第二步：



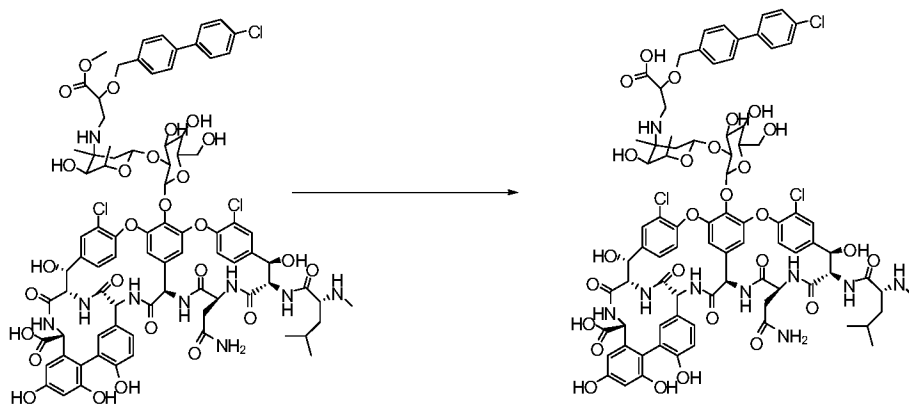
在 100ml 单口瓶中加入叔丁醇钾 2.5g，用乙醚 15ml 分散，氮气保护下缓慢加入上一步原料 5.9g 的 2.2ml 甲酸甲酯溶液，反应液与室温反应过夜，TLC 检测反应结束后加入乙醚 50ml，搅拌 0.5 小时后抽滤，滤饼经减压干燥得到白色固体 5.6g。

第三步：



在 100ml 单口瓶中加入万古霉素 743mg，用 N,N-二甲基甲酰胺 40ml 在 80 度下溶解，加入上一步所得产物 214mg，分批加入氰基硼氢化钠 63mg，加完反应 2 小时，加入醋酸 1ml，搅拌 0.5 小时，反应液倒入 50ml 乙醚中，有固体析出，抽滤，滤饼用甲醇乙醚混合溶剂 (1:3) 40ml 搅洗，抽滤，将所得到的粗品经制备 HPLC 分离得到产物 100mg。MS m/e 1750.4, 1751.4, 1752.4 (M+1)

第四步：



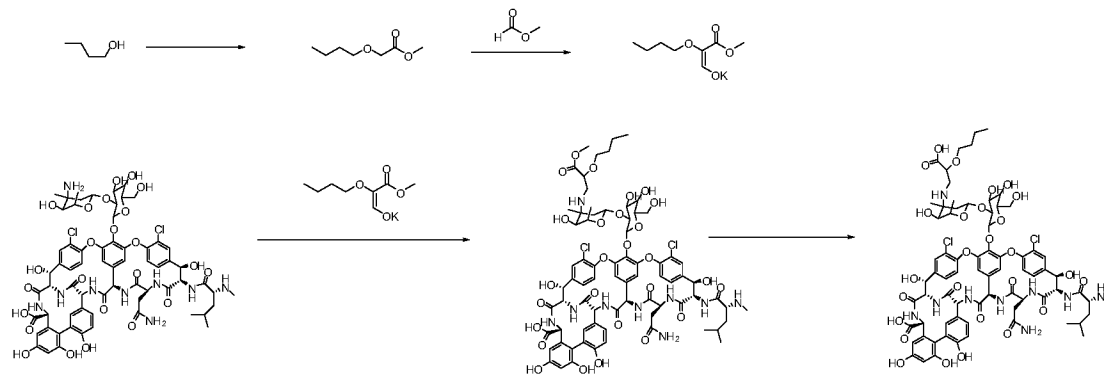
将上一步所得产物 30mg 溶于四氢呋喃 3ml 和水 3ml 的混合溶剂中，搅拌下加入氢氧化锂 4.6mg，反应液搅拌反应 4 小时，加入醋酸 18mg 淬灭反应，旋去有机溶剂，经制备 HPLC

纯化得到产物 9.7mg, MS m/e 1736.5, 1738.5, 1739.5(M+1)

实施例 2

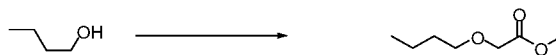
化合物 V9, V11, V13, V15, V20, V21, V22, V23, V24, V25, V55, V61 等化合物可照实施例 1 中的方法制备。

实施例 3



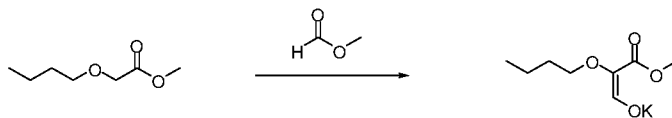
合成步骤:

第一步:



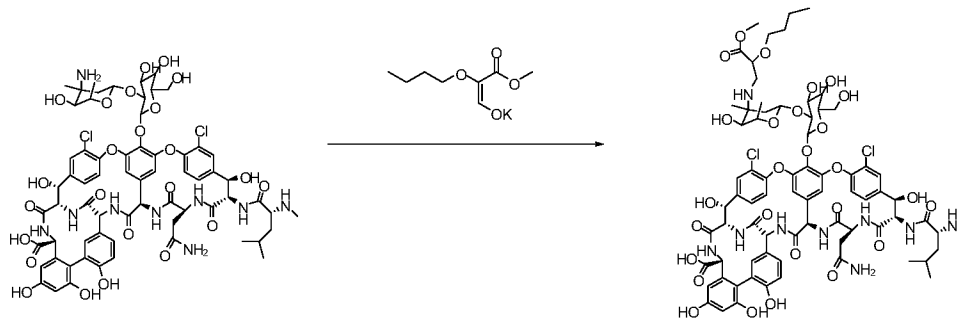
在 100ml 单口瓶中加入正丁醇 20ml, 冰水浴下加入钠块 1.80g, 加完后加热回流至固体溶解, 冷却至室温, 加入溴乙酸乙酯 10.0g, 加完, 升温至 40-50 度搅拌过夜, TLC 检测反应结束后, 加入乙醚 100ml, 50ml 水洗三次, 有机相减压旋干, 得到油状液体 9.1g, 可直接用于下一步。

第二步:



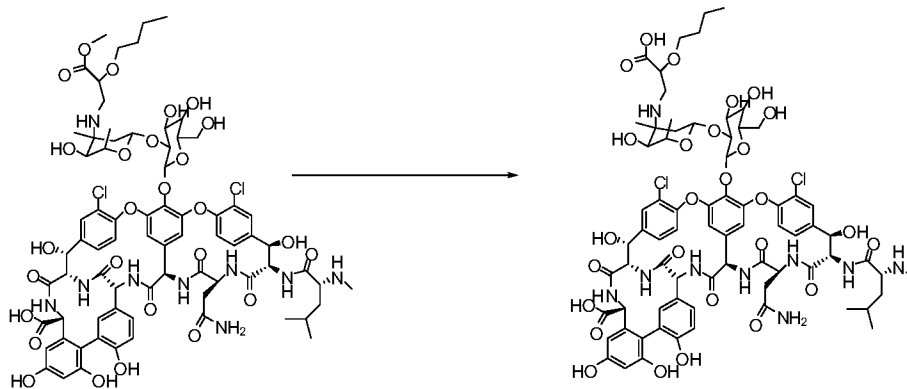
在 100ml 单口瓶中加入叔丁醇钾 2.5g, 用乙醚 15ml 分散, 氮气保护下缓慢加入上一步原料 3.0g 的 2.2ml 甲酸甲酯溶液, 反应液与室温反应过夜, TLC 检测反应结束后加入乙醚 50ml, 搅拌 0.5 小时后抽滤, 滤饼经减压干燥得到白色固体 2.9g。

第三步:



在 250ml 单口瓶中加入万古霉素 1.48g, 用 N,N-二甲基甲酰胺 80ml 在 80 度下溶解, 加入上一步所得产物 276mg, 分批加入氰基硼氢化钠 126mg, 加完反应 2 小时, 加入醋酸 5ml, 搅拌 0.5 小时, 反应液倒入 100ml 乙醚中, 有固体析出, 抽滤, 滤饼用甲醇乙醚混合溶剂(1:3) 40ml 搅洗, 抽滤, 将所得到的粗品经制备 HPLC 分离得到产物 56mg。MS m/e 1606.5, 1607.5, 1608.5(M+1)

第四步:

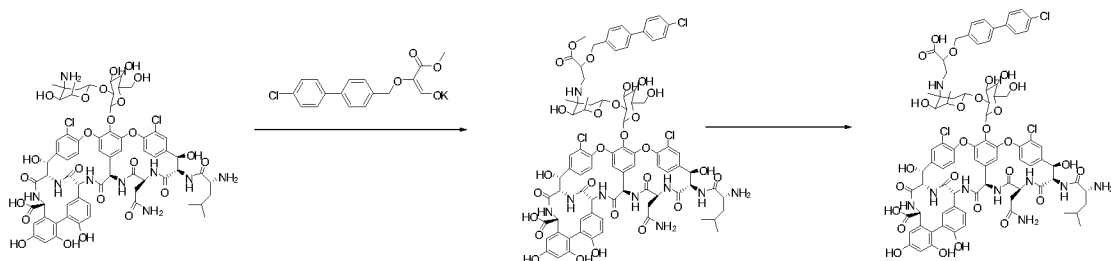


将上一步所得产物 30mg 溶于四氢呋喃 3ml 和水 3ml 的混合溶剂中, 搅拌下加入氢氧化锂 7.8mg, 反应液搅拌反应 4 小时, 加入醋酸 18mg 淬灭反应, 旋去有机溶剂, 经制备 HPLC 纯化得到产物 5.0mg, MS m/e 1592.2, 1593.2(M+1)

实施例 4

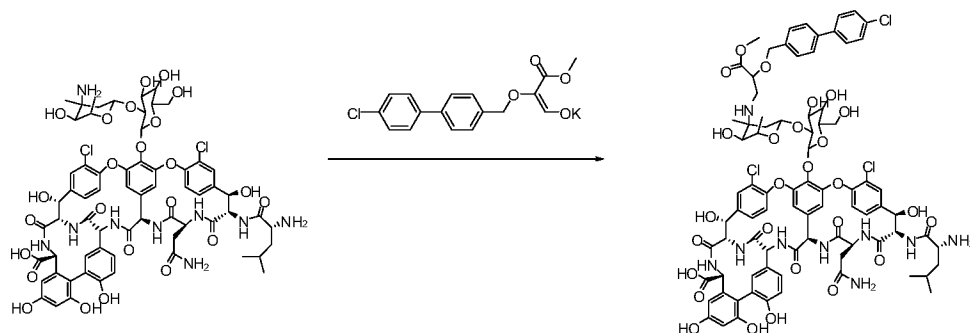
化合物 V16, V19, V26, V27, V30, V31, V32, V33, V67, V68 等化合物可照实施例 1 中的方法制备。

实施例 5



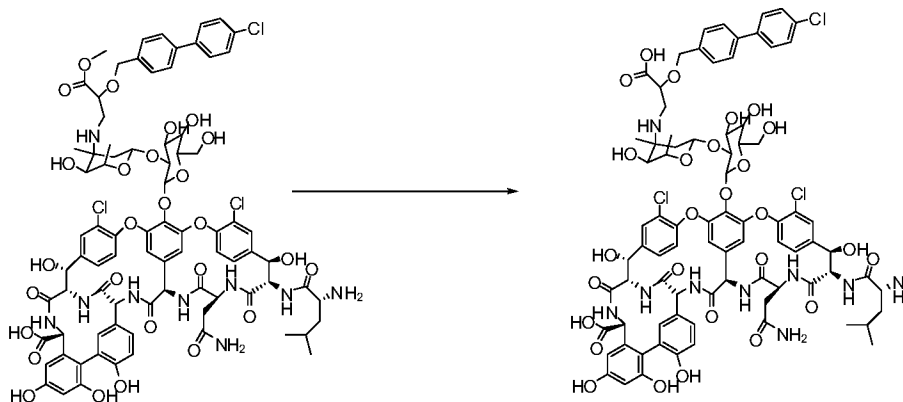
合成步骤:

第一步:



在 250ml 单口瓶中加入去甲万古霉素 1.5g, 用 N,N-二甲基甲酰胺 80ml 在 80 度下溶解, 加入实施例一第二步所得产物 250mg, 分批加入氰基硼氢化钠 130mg, 加完反应 2 小时, 加入醋酸 5ml, 搅拌 0.5 小时, 反应液倒入 100ml 乙醚中, 有固体析出, 抽滤, 滤饼用甲醇乙醚混合溶剂 (1:3) 40ml 搅洗, 抽滤, 将所得到的粗品经制备 HPLC 分离得到产物 15mg。
MS m/e 1736.5, 1737.5, 1738.5(M+1)

第二步:

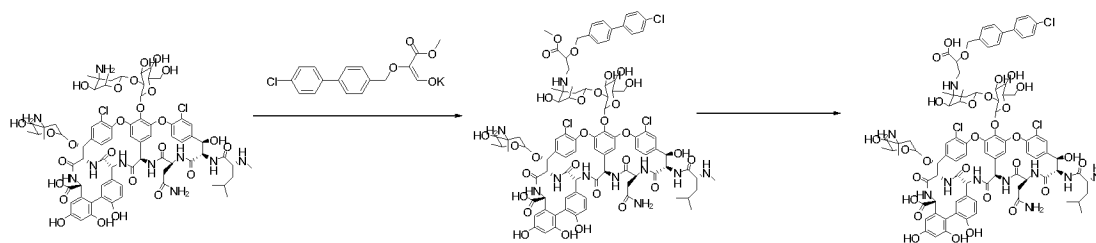


将上一步所得产物 5mg 溶于四氢呋喃 1ml 和水 1ml 的混合溶剂中, 搅拌下加入氢氧化锂 2.0mg, 反应液搅拌反应 1 小时, 加入醋酸 10mg 淬灭反应, 旋去有机溶剂, 经制备 HPLC 纯化得到产物 3.5mg, MS m/e 1722.5, 1723.5, 1724.5(M+1)

实施例 6

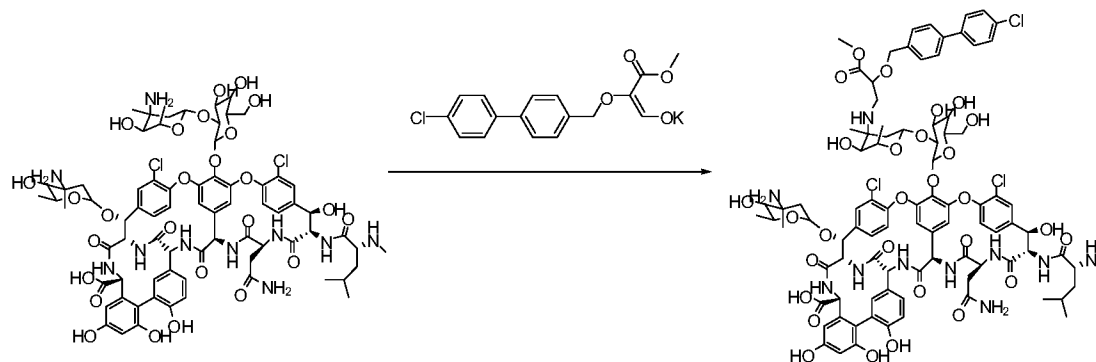
化合物 V51, V52, V53, V54, V55, V57, V 58, V59, V60, V68 等化合物可照实施例 1 中的方法制备。

实施例 7



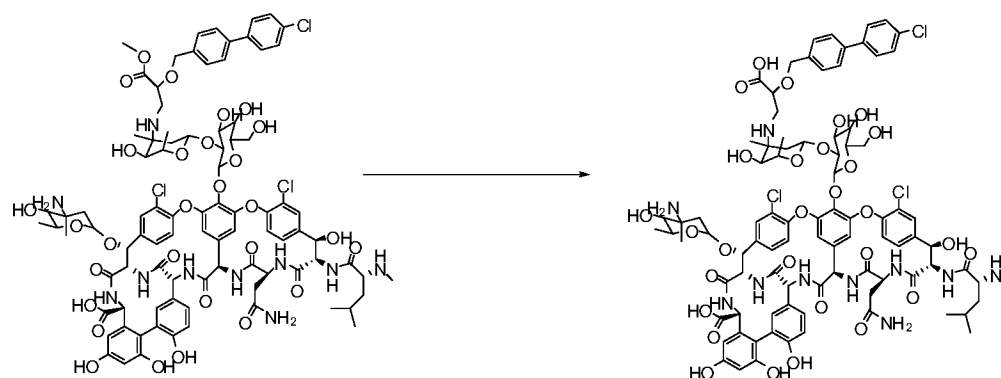
合成步骤:

第一步:



在 500ml 单口瓶中加入 4-表-万古霉素的氨基糖基万古霉素 3.1g, 用 N,N-二甲基甲酰胺 150ml 在 80 度下溶解, 加入实施例一第二步所得产物 500mg, 分批加入氰基硼氢化钠 250mg, 加完反应 2 小时, 加入醋酸 7ml, 搅拌 0.5 小时, 反应液倒入 150ml 乙醚中, 有固体析出, 抽滤, 滤饼用甲醇乙醚混合溶剂 (1:3) 40ml 搅洗, 抽滤, 将所得到的粗品经制备 HPLC 分离得到产物 7.8mg。MS m/e 1896.5, 1893.5, 1894.5(M+1)

第二步:

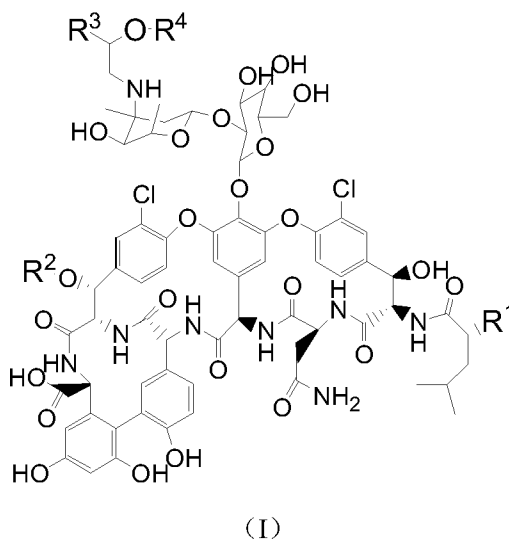


将上一步所得产物 5mg 溶于四氢呋喃 1ml 和水 1ml 的混合溶剂中, 搅拌下加入氢氧化锂 2.0mg, 反应液搅拌反应 1 小时, 加入醋酸 10mg 淬灭反应, 旋去有机溶剂, 经制备 HPLC 纯化得到产物 1.8mg, MS m/e 1881.5, 1880.5, 1879.5(M+1)

实施例 8

化合物 V61, V62, V63, V64, V65, V66, V 69 等化合物可照实施例 8 中的方法制备。

1、一种如式 (I) 所示的万古霉素衍生物:



其中:

R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$;

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基;

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$; 其中 R^a 为 H、C1-C20 烷基、C5-C12 芳基、C2-C12 烯基或者 C2-C12 炔基;

R^4 为氢、C1-C20 烷基、C5-C12 芳基、C2-C12 烯基、C2-C12 炔基、(C1-C20 烷基)- R^5 、(C1-C20 烷基)-O- R^5 ; 其中 R^5 为如下结构:

a) 非取代 C5-C12 芳基或者单取代 C5-C12 芳基或者多取代 C5-C12 芳基, 其中取代基独立的为:

(I) 羟基

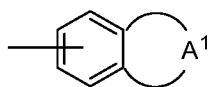
(II) 卤素

(III) 硝基

(IV) 氨基

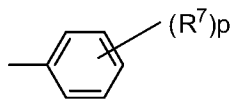
(V) C1-C20 烷基

b) 如下结构:



A^1 为 $-OC(A^2)_2-C(A^2)_2-O$ -或者 $-O-C(A^2)_2-O$ -或者 $-C(A^2)_2-O$ -或者 $-C(A^2)_2-N$ -或者 $-C(A^2)_2-C(A^2)_2-C(A^2)_2-C(A^2)_2-$, 其中 A^2 独立地为氢或者 C1-C20 烷基

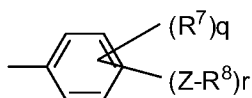
c) 如下结构:



p 为 1-5, 其中 R^7 独立地为如下基团:

- (I) 氢
- (II) 羟基
- (III) 卤素
- (IV) 硝基
- (V) 氨基
- (VI) C1-C20 烷基

d) 如下结构



q 为 0-4, 其中 R^7 独立地为如下基团

- (I) 氢
- (II) 羟基
- (III) 卤素
- (IV) 硝基
- (V) 氨基
- (VI) C1-C20 烷基

r 为 1-5, 但 $q+r$ 不大于 5

Z 为以下情况:

- (I) 一个单键
- (II) - (C1-C12) 烷基-

R^8 独立地为:

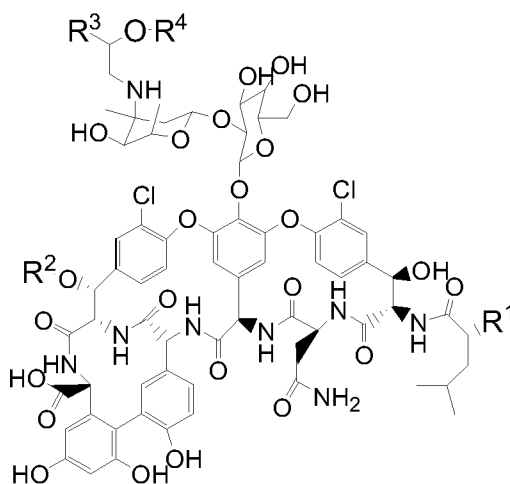
- (I) C5-C12 芳基
- (II) C5-C12 杂芳基
- (III) 1-5 取代苯基, 取代基独立地为:
 - (a) 氢
 - (b) 羟基
 - (c) 卤素

(d) 硝基

(e) 氨基

(f) C1-C20 烷基。

2、一种如式 (I) 所示的万古霉素衍生物:



(I)

其中:

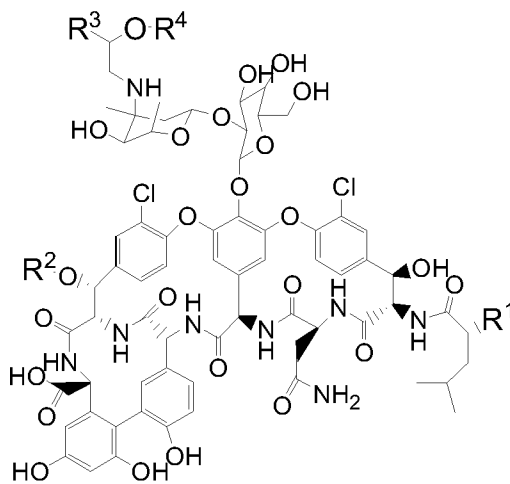
R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$;

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基;

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$; 其中 R^a 为 H、C1-C20 烷基、C5-C12 芳基、C2-C12 烯基或者 C2-C12 炔基;

R^4 为 C1-C20 烷基。

3、一种如式 (I) 所示的万古霉素衍生物:



(I)

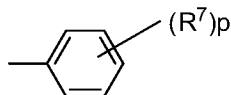
其中:

R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$;

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基;

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$; 其中 R^a 为 H、C1-C20 烷基、C5-C12 芳基、C2-C12 烯基或者 C2-C12 炔基;

R^4 为 (C1-C20 烷基) $-R^5$, 其中 R^5 为如下结构:



p 为 1-5, 其中 R^7 独立地为如下基团:

(I) 氢

(II) 羟基

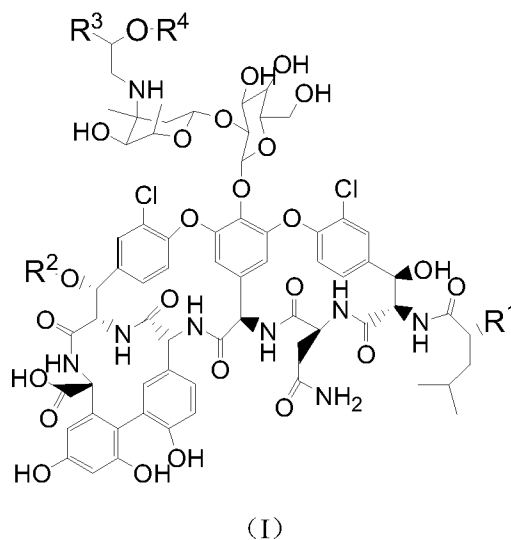
(III) 卤素

(IV) 硝基

(VII) 氨基

(VIII) C1-C20 烷基。

4、一种如式 (I) 所示的万古霉素衍生物:



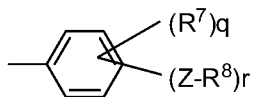
其中:

R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$;

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基;

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$; 其中 R^a 为 H、C1-C20 烷基、C5-C12 芳基、C2-C12 烯基或者 C2-C12 炔基;

R^4 为 (C1-C20 烷基) - R^5 , 其中 R^5 为如下结构:



q 为 0-4, 其中 R^7 独立地为如下基团

- (I) 氢
- (II) 羟基
- (III) 卤素
- (IV) 硝基
- (V) 氨基
- (VI) C1-C20 烷基

r 为 1-5, 但 $q+r$ 不大于 5

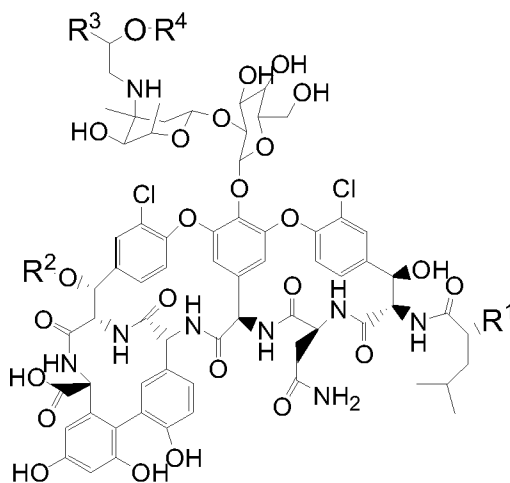
Z 为以下情况:

- (I) 一个单键
- (II) - (C1-C12) 烷基-

R^8 独立地为:

- (I) C5-C12 芳基
- (II) C5-C12 杂芳基
- (III) 1-5 取代苯基, 取代基独立地为:
 - (a) 氢
 - (b) 羟基
 - (c) 卤素
 - (d) 硝基
 - (e) 氨基
 - (f) C1-C20 烷基。

5、一种如式 (I) 所示的万古霉素衍生物:



(I)

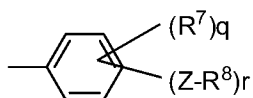
其中:

R^1 为 $-NHCH_3$ 或者 $-NH_2$;

R^2 为 H 或者 4-表-万古霉素的氨基糖基;

R^3 为 $-(R) COOR^a$ 或 $-(S) COOR^a$ 或 $-(R/S) COOR^a$; 其中 R^a 为 H;

R^4 为 (C1-C20 烷基) $-R^5$, 其中 R^5 为如下结构:



q 为 0-4, 其中 R^7 独立地为如下基团

(I) 氢

(II) 羟基

(III) 卤素

(IV) 硝基

(V) 氨基

(VI) C1-C20 烷基

r 为 1-5, 但 $q+r$ 不大于 5

Z 为以下情况:

(I) 一个单键

(II) $-(C1-C12)$ 烷基-

R^8 独立地为:

(I) C5-C12 芳基

(II) C5-C12 杂芳基

(III) 1-5 取代苯基, 取代基独立地为:

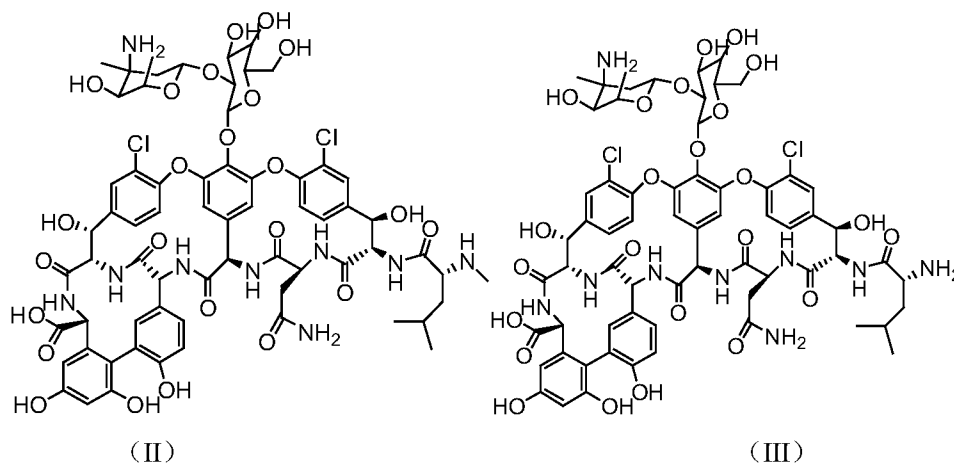
- (a) 氢
- (b) 羟基
- (c) 卤素
- (d) 硝基
- (e) 氨基
- (f) C1-C20 烷基。

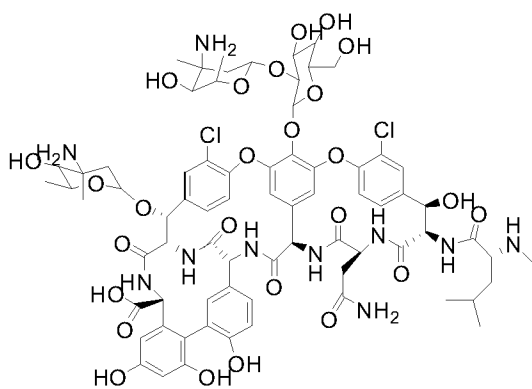
6、一种如权利要求 1-5 任意一项所示的万古霉素衍生物的应用, 其特征在于: 使用含权利要求 1 中所述式 (I) 化合物或者其临床可接受盐的药物治疗革兰氏阳性菌或者耐万古霉素菌感染。

7、一种如权利要求 1-5 任意一项所示的万古霉素衍生物的制备方法, 其特征在于: 万古霉

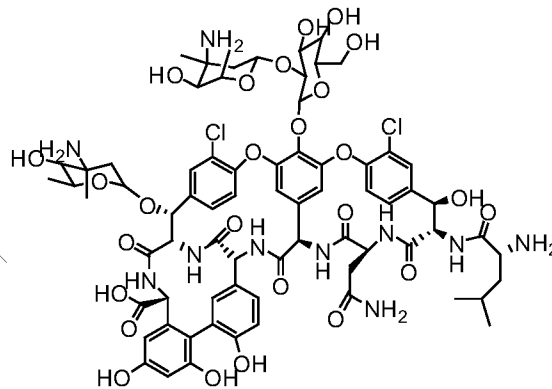
素及其类似物与通式为
$$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagdown \\ \text{OM} \end{array} \text{R}^4$$
 的化合物, 在极性溶剂中与一种还原剂发生还原反应, 得到的产物再经过水解制得, 如果通式中 R^a 为 H, 则还原后即得到产物;

所述的万古霉素及其类似物是如下式 (II) 的万古霉素、式 (III) 的去甲万古霉素、式 (IV) 的 4-表-万古霉素的氨基糖基万古霉素或者式 (V) 的 4-表-万古霉素的氨基糖基去甲万古霉素:





(IV)



(V)

M 为碱金属或者碱土金属；

R^3 为- (R) COOR^a 或- (S) COOR^a 或- (R/S) COOR^a , R^a 为 H, C1-C20 烷基, C5-C12 芳基, C2-C12 烯基, 或者 C2-C12 炔基；

R^4 为氢, C1-C20 烷基, C5-C12 芳基, C2-C12 烯基, C2-C12 炔基, (C1-C20 烷基) - R^5 , (C1-C20 烷基) -O- R^5 , R^5 为以下所列结构：

a) 非取代 C5-C12 芳基或者单取代 C5-C12 芳基或者多取代 C5-C12 芳基, 其中取代基独立的为：

(I) 羟基

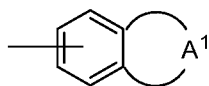
(II) 卤素

(III) 硝基

(IV) 氨基

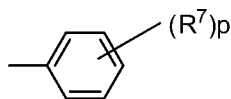
(V) C1-C20 烷基

b) 如下结构：



A^1 为- $\text{OC}(A^2)_2\text{-C}(A^2)_2\text{-O}$ -或者- $\text{O-C}(A^2)_2\text{-O}$ -或者- $\text{C}(A^2)_2\text{-O}$ -或者- $\text{C}(A^2)_2\text{-N}$ -或者- $\text{C}(A^2)_2\text{-C}(A^2)_2\text{-C}(A^2)_2\text{-C}(A^2)_2\text{-}$, 其中 A^2 独立地为氢或者 C1-C20 烷基

c) 如下结构：



p 为 1-5, 其中 R^7 独立地为如下基团：

(I) 氢

(II) 羟基

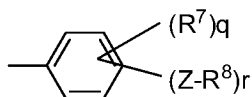
(III) 卤素

(IV) 硝基

(V) 氨基

(VI) C1-C20 烷基

d) 如下结构:



q 为 0-4, 其中 R^7 独立地为如下基团

(I) 氢

(II) 羟基

(III) 卤素

(IV) 硝基

(V) 氨基

(VI) C1-C20 烷基

r 为 1-5, 但 $q+r$ 不大于 5

Z 为以下情况:

(I) 一个单键

(II) - (C1-C12) 烷基-

R^8 独立地为:

(I) C5-C12 芳基

(II) C5-C12 杂芳基

(III) 1-5 取代苯基, 取代基独立地为:

(a) 氢

(b) 羟基

(c) 卤素

(d) 硝基

(e) 氨基

(f) C1-C20 烷基。

8、根据权利要求 7 所述的制备方法, 其特征在于: 所述的极性溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、

叔丁醇、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺；温度为 0-80 度；还原剂为硼氢化钠、硼氢化钾、硼烷或者含有硼烷的络合物，氰基硼氢化钠、氰基硼氢化钾、三乙酰氧基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钾，万古霉素与还原剂的当量比为 1:0.8-5.0。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/075905

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07K 9/00 (2006.01) i; A61K 38/14 (2006.01) i; A61P 31/04 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CPRSABS, SIPOABS, CNTXT, CNKI and Key Words: vancomycin, glycopeptide, derivative, antibiotic, hydrophobic, side chain, ether, glyceric acid, etc.

DWPI, WOTXT, EPTXT, USTXT, Pubmed, ISI_Web of Science and Key Words: vancomycin, glycopeptide, derivative, antibiotic, hydrophobic, side chain, ether, glyceric acid, etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LI, Lei; "Research on the Design and Synthesis of Vancomycin Derivatives as New Antibiotics", MASTER'S DISSERTATION OF NANJING UNIVERSITY OF TECHNOLOGY, [on-line]: <URL: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Thesis_Y2254059.aspx >, retrieved from Wanfang Data Knowledge Service Platform, 2013, pages 10-13, section 1.2.3, page 18, section 2.2, page 19, section 2.3, figures 2-3, page 23, figures 3-6, compound 15, and pages 33-34, section 3.3.15	1, 3, 6, 7, 8
Y	LI, Lei; "Research on the Design and Synthesis of Vancomycin Derivatives as New Antibiotics", MASTER'S DISSERTATION OF NANJING UNIVERSITY OF TECHNOLOGY, retrieved from Wanfang Data Knowledge Service Platform, [on-line]: <URL: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Thesis_Y2254059.aspx >, 2013, pages 10-13, section 1.2.3, page 18, section 2.2, page 19, section 2.3, figures 2-3, page 23, figures 3-6, compound 15, and pages 33-34, section 3.3.15	2, 4, 5
Y	CN 1119649 A (ELI LILLY AND COMPANY), 03 April 1996 (03.04.1996), claim 1	2, 4, 5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 22 July 2014 (22.07.2014)	Date of mailing of the international search report 28 July 2014 (28.07.2014)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer YANG, Zhenyu Telephone No.: (86-10) 62089435

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2014/075905

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] PCT Rule 39.1(iv) -- a method for treatment to a human or animal body by surgery or treatment.
[2] The international search is made on the following amended subject matter that may be rationally expected: the application of a vancomycin derivative in preparing a medicine for treating Gram-positive bacteria or vancomycin-resistant bacteria infections in any one of claims 1-5.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2014/075905

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1119649 A	03 April 1996	DE 69533004 D1	09 June 2004
		EP 1016670 A1	05 July 2000
		NO 323103 B1	02 January 2007
		CZ 292895 B6	17 December 2003
		FI 117097 B	15 June 2006
		PT 1031576 T	31 August 2004
		CA 2546625 C	09 September 2008
		AT 253077 T	15 November 2003
		HU T68715 A	28 July 1995
		CA 2141106 C	23 January 2007
		PT 1016670 E	31 December 2003
		PL 180961 B1	31 May 2001
		RU 2145609 C1	20 February 2000
		EP 0667353 B1	29 October 2003
		NO 950298 D0	26 January 1995
		CO 4600679 A1	08 May 1998
		FI 117095 B	15 June 2006
		DK 0667353 T3	22 March 2004
		CA 2546910 A1	29 July 1995
		AU 1138995 A	10 August 1995
		AU 703106 B2	18 March 1999
		DE 69531709 T2	15 July 2004
		EP 1031576 B1	06 May 2004
		CN 1071334 C	19 September 2001
		MY 128335 A	31 January 2007
		DE 69532013 T2	08 July 2004
		US 5843889 A	01 December 1998
		FI 20050513 A	13 May 2005
		JP 3756539 B2	15 March 2006
		ES 2220335 T3	16 December 2004
		PT 1016670 T	31 December 2003
		EP 1016670 B1	03 September 2003
		DE 69533004 T2	07 April 2005
		ES 2210274 T3	01 July 2004
		PT 667353 T	31 March 2004
		CA 2546625 A1	29 July 1995
		IL 112457 A	20 June 2004
		HU 9500230 D0	28 March 1995
		SG 52719 A1	28 September 1998
		JPH 07258289 A	09 October 1995
		NZ 270387 A	26 November 1996
		RU 95101039 A	27 October 1996
		CA 2141106 A1	29 July 1995
		TW 457248 B	01 October 2001
		NO 950298 A	31 July 1995
		IL 112457 D0	30 March 1995
		FI 117096 B	15 June 2006
		CZ 292921 B6	14 January 2004
		CZ 9500184 A3	16 August 1995

A. 主题的分类 C07K 9/00(2006.01)i; A61K 38/14(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07K; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献		
在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CPRSABS, SIPOABS, CNTXT, CNKI和关键词: 万古霉素、糖肽、衍生物、抗生素、疏水、侧链、醚、甘油酸, 等 DWPI, WOTXT, EPTXT, USTXT, Pubmed, ISI_Web of Science和关键词: vancomycin, glycopeptide, derivative, antibiotic, hydrophobic, side chain, ether, glyceric acid, 等		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	李磊. "新型抗生素万古霉素衍生物的设计合成研究" 南京工业大学硕士学位论文, 第[联机]:<URL: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Thesis_Y2254059.aspx>卷, 第检索自万方数据知识服务平台 第10-13页第1.2.3节, 第18页第2.2节, 第19页第2.3节、图2-3, 第23页图3-6, 化合物15, 第33-34页第3.3.15节	1, 3, 6, 7, 8 期, 2013
Y	李磊. "新型抗生素万古霉素衍生物的设计合成研究" 南京工业大学硕士学位论文, 第检索自万方数据知识服务平台卷, 第[联机]:<URL: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Thesis_Y2254059.aspx> 第10-13页第1.2.3节, 第18页第2.2节, 第19页第2.3节、图2-3, 第23页图3-6, 化合物15, 第33-34页第3.3.15节	2, 4, 5 期, 2013
Y	CN 1119649A (伊莱利利公司) 1996年 4月 03日 (1996 - 04 - 03) 权利要求1	2, 4, 5
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2014年 7月 22日		国际检索报告邮寄日期 2014年 7月 28日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国 传真号 (86-10)62019451		授权官员 杨振宇 电话号码 (86-10)62089435

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 6
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] PCT细则39.1(iv)——处置人体或者动物体的外科手术方法或治疗方法。
[2] 国际检索将针对以下合理预期修改的主题：权利要求1-5任意一项所示的万古霉素衍生物在制备治疗革兰氏阳性菌或者耐万古霉素菌感染的药物中的应用
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/075905

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN 1119649A	1996年 4月 03日	DE 69533004D1	2004年 6月 09日
		EP 1016670A1	2000年 7月 05日
		NO 323103B1	2007年 1月 02日
		CZ 292895B6	2003年 12月 17日
		FI 117097B	2006年 6月 15日
		PT 1031576T	2004年 8月 31日
		CA 2546625C	2008年 9月 09日
		AT 253077T	2003年 11月 15日
		HU T68715A	1995年 7月 28日
		CA 2141106C	2007年 1月 23日
		PT 1016670E	2003年 12月 31日
		PL 180961B1	2001年 5月 31日
		RU 2145609C1	2000年 2月 20日
		EP 0667353B1	2003年 10月 29日
		NO 950298D0	1995年 1月 26日
		CO 4600679A1	1998年 5月 08日
		FI 117095B	2006年 6月 15日
		DK 0667353T3	2004年 3月 22日
		CA 2546910A1	1995年 7月 29日
		AU 1138995A	1995年 8月 10日
		AU 703106B2	1999年 3月 18日
		DE 69531709T2	2004年 7月 15日
		EP 1031576B1	2004年 5月 06日
		CN 1071334C	2001年 9月 19日
		MY 128335A	2007年 1月 31日
		DE 69532013T2	2004年 7月 08日
		US 5843889A	1998年 12月 01日
		FI 20050513A	2005年 5月 13日
		JP 3756539B2	2006年 3月 15日
		ES 2220335T3	2004年 12月 16日
		PT 1016670T	2003年 12月 31日
		EP 1016670B1	2003年 9月 03日
		DE 69533004T2	2005年 4月 07日
		ES 2210274T3	2004年 7月 01日
		PT 667353T	2004年 3月 31日
		CA 2546625A1	1995年 7月 29日
		IL 112457A	2004年 6月 20日
		HU 9500230D0	1995年 3月 28日
		SG 52719A1	1998年 9月 28日
		JP H07258289A	1995年 10月 09日
		NZ 270387A	1996年 11月 26日
		RU 95101039A	1996年 10月 27日
		CA 2141106A1	1995年 7月 29日
		TW 457248B	2001年 10月 01日
		NO 950298A	1995年 7月 31日
		IL 112457D0	1995年 3月 30日
		FI 117096B	2006年 6月 15日
		CZ 292921B6	2004年 1月 14日
		CZ 9500184A3	1995年 8月 16日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)