

發明專利說明書 200403051

(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： 92106937

※ 申請日期： 92-03-27

※IPC 分類：A61K 31/131 31/1551 31/195

壹、發明名稱：(中文/英文)

結核病之治療

TUBERCULOSIS TREATMENT

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

奧地利商拜歐開勵公司

BIOCHEMIE GESELLSCHAFT M.B.H.

代表人：(中文/英文)

1.漢斯 路道夫 豪斯 2.亨利爾特 布朗納

1.HANS RUDOLF HAUS 2.HENRIETTE BRUNNER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

奧地利坎德市 6250 號

6250 KUNDL, AUSTRIA

國 籍：(中文/英文)

奧地利 AUSTRIA

參、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 格德 亞雪
GERD ASCHER
2. 菲德芮屈 史塔奧菲
FRIEDRICH STAUFFER
3. 漢茲 柏尼
HEINZ BERNER
4. 洛西瑪莉 曼葛
ROSEMARIE MANG

住居所地址：(中文/英文)

1. 奧地利坎德市達斯菲德路 3 號
DAXERFELD 3, 6250 KUNDL, AUSTRIA
2. 奧地利偉恩市塔查柏葛街 6/4/C3 號
TRAZERBERGGASSE 6/4/C3, 1130 WIEN, AUSTRIA
3. 奧地利偉恩市蓋爾葛斯街 2a 號
GEYERGASSE 2A, 1180 WIEN, AUSTRIA
4. 奧地利偉恩市馬亞衛克街 2-8/20/6 號
MAYERWECKSTRASSE 2-8/20/6, 1210 WIEN, AUSTRIA

國 籍：(中文/英文)

1. 奧地利 AUSTRIA
2. 奧地利 AUSTRIA
3. 奧地利 AUSTRIA
4. 奧地利 AUSTRIA

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於結核病治療，譬如以截短側耳素 (pleuromutilin) 治療藉由分枝桿菌屬例如結核分枝桿菌所媒介之疾病。

【先前技術】

結核病為一種因被結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 感染所媒介之慢性傳染病。結核病為開發中國家之一種主要疾病，且在世界上已開發區域中為一項漸增之問題。雖然此感染可能會在一段相當可觀時間內為無徵候，但此疾病最常以肺臟之急性發炎顯示，造成發熱及非生痰性咳嗽。若未經治療，則典型上會造成嚴重併發症與死亡。結核病一般可藉由抗生素療法加以控制，譬如經由以下述藥物治療，異菸酸酐，參閱，例如 Merck 索引，第 12 版，第 5203 項；利福平 (Rifampicin[®])，參閱，例如 Merck 索引，第 12 版，第 8382 項，鏈黴素，參閱，例如 Merck 索引，第 12 版，第 8983 項；但主要問題是對此種抗生素之菌株抗藥性之發展。

【發明內容】

吾人目前已發現一種化合物類型，其在治療因分枝桿菌屬譬如結核分枝桿菌所造成之疾病上，顯示令人驚訝之活性，例如甚至是針對抗藥性菌株。

一方面，本發明係提供截短側耳素在製備用於治療藉由分枝桿菌屬所媒介疾病之藥劑上之用途。

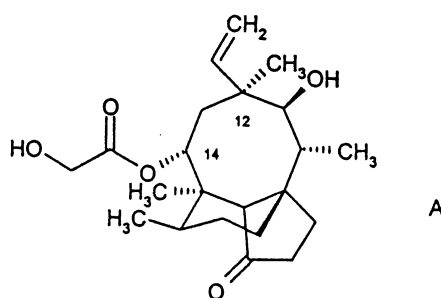
另一方面，本發明係提供一種治療藉由分枝桿菌屬所媒介疾病之方法，其包括對需要此種治療之病患投予有效量，

例如抗分枝桿菌屬有效量之截短側耳素。

分枝桿菌屬包括結核分枝桿菌。藉由分枝桿菌屬所媒介之疾病包括分枝桿菌屬感染。用於治療之截短側耳素，係包括一或多種截短側耳素，例如不同截短側耳素之組合。治療作業包括治療與預防。用於根據本發明用途或用於治療根據本發明疾病之截短側耳素，於後文係稱為“(根據)本發明之截短側耳素”。

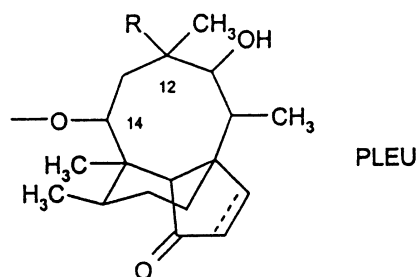
本發明之截短側耳素包括呈自由態鹼形式之截短側耳素，且於存在之處，例如係呈鹽形式，呈溶劑合物形成，及呈鹽與溶劑合物形式，及呈複合物形式，譬如環糊精複合物。本發明之截短側耳素可以其異構物及混合物之形式存在，例如包括其非對映異構物及混合物。異構混合物可按適當方式分離，例如根據習用方法，以獲得純異構物。本發明係包括呈任何異構形式及任何異構混合物之根據本發明截短側耳素，譬如在下文引述之專利文獻中所述者，該專利文獻係以指稱方式引進本文，關於截短側耳素之異構形式。截短素(mutilin)環中之組態，較佳係與天然產生截短素中之組態相同。

截短側耳素為一種下式化合物



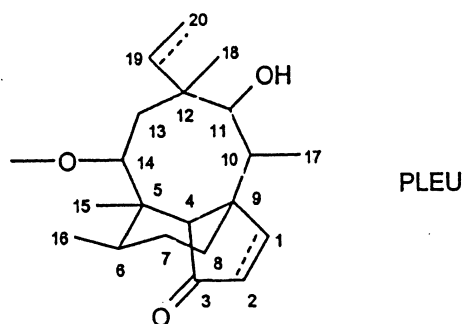
其係為一種天然生成之抗生素，例如，由擔子菌綱截短側耳 (*Pleurotus mutilus*) 與 *passeckerianus* 側耳所產生，參閱，例如 Merck 索引，第 12 版，第 7694 項。已發展出多種具有截短側耳素之主要環結構且具有例如抗細菌活性之其他截短側耳素。

本發明之截短側耳素包括一種截短側耳素，其具有如化學式中所列示之基本結構元素



其中 R 為乙烯基或乙基，且虛線為一個鍵結或無鍵結。

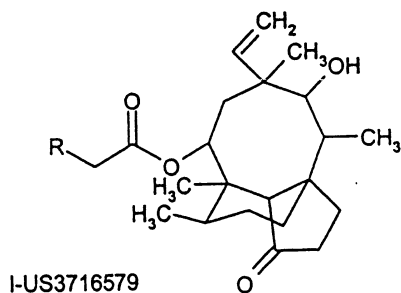
下列編號系統係使用於本申請案中：



介於位置 19 與 20 間 (及介於位置 1 與 2 之間) 之虛線為一個鍵結或無鍵結。在式 A 或式 PLEU 化合物中，環系統之位置 4、7 及 / 或 8 中之一個氫原子可被氬置換，且若介於位置 1 與 2 間之虛線為無鍵結 (單鍵介於位置 1 與 2 之間)，則此環系統可進一步在位置 1 及 / 或 2 上被取代，例如被鹵素、氬或羥基。在位置 14 上之基團 -O- 係進一步被取代，較佳係被經取代之羰基。

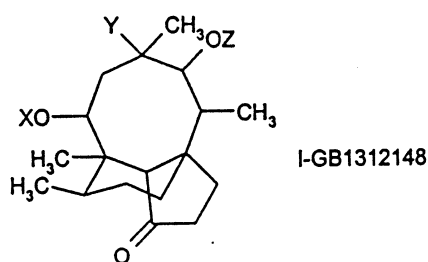
根據本發明截短側耳素之實例，包括例如

- 一種如在 US3716579 中所揭示之化合物，例如具有下式



其中 R 為 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COO}-$ 、 $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_9-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COO}-$ 或氫；

- 一種如在 GB1312148 中所揭示之化合物，例如具有下式

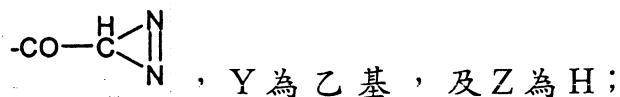


其中 X、Y 及 Z 均如任一個下列基團中之定義：

- X 為 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}_1$ ，其中 R_1 為 H、Cl、Br、I、氰硫基、疊氮基、(N,N-四亞甲基-胺硫甲鹽基)-醯基、二硫羧碳酸-O-(C₁₋₃)烷基、-S-苯基，被羧基或被一或兩個 OH 取代之 S-苯基，-S-吡啶基、-S-苄基、-S-(C₁₋₅)烷基，或被一或多個胺基、OH 或羧基取代之 -S-(C₁₋₅)烷基，Y 為乙烯基，及 Z 為 H；
- X 為 $-\text{CO}-\text{CO}-\text{OH}$ ，Y 為乙烯基，及 Z 為 H；
- X 為 $-\text{COCH}_3$ ，Y 為乙烯基，及 Z 為 H；

d. X 為 COCH_2NH_2 ，Y 為乙基，及 Z 為 H；

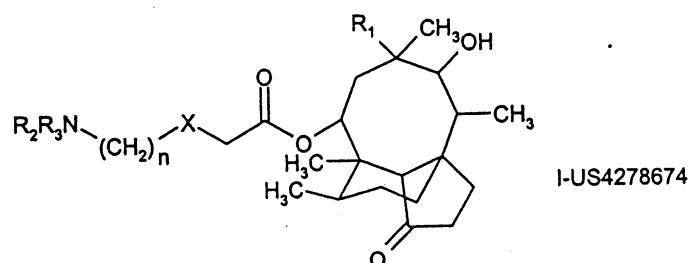
e. X 為下式基團



f. X 為 H，Y 為乙烯基，及 Z 為乙醯基；或

g. X 為 COR_2 ，其中 R_2 為 (C_1-5) 烷基，Y 為乙烯基，及 Z 為 H，

一種如在 US4278674 中所揭示之化合物，例如具有下式

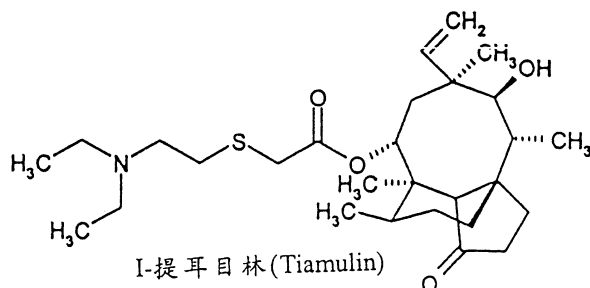


其中 R_1 為乙烯基或乙基， n 為整數 2 至 5，X 為硫或基團 -Y- 次苯基 -Z- 或基團 $=\text{NR}_4$ ，Y 與 Z 均為硫，或 Y 與 Z 之一為硫，而另一個為氧， R_4 為 H 或式 I-US4278674 之第二個截短素環，其中 R_1 係如上文定義，且經由位置 14 上之 $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ 基團連接；各 R_2 與 R_3 係 (互相獨立) 為 (C_1-10) 烷基，或 R_2 與 R_3 和氮原子一起形成四氫吡咯基、六氫吡啶基、嗎福啉基、硫代嗎福啉基或 1-六氫-1H-一氮七元烯基，或 R_2 與 R_3 和氮原子一起形成六氫吡啶基，其中第二個氮原子係被 (C_1-5) 烷基、 (C_1-4) 羥烷基、 (C_2-5) 炔醯基氧基 (C_1-4) 烷基或苯甲醯氧基 (C_1-4) 烷基取代，或

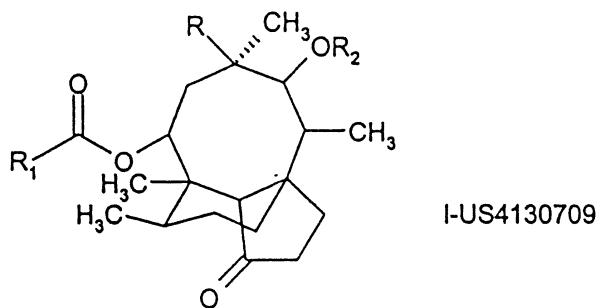
R_1 係如上文定義， $n=2$ ， R_3 為 (C_1-10) 烷基、 (C_1-4) 羥烷基、 (C_2-5) 炔醯基氧基 (C_1-4) 烷基或苯甲醯氧基 (C_1-4) 烷基，X 為 $=\text{NR}'_4$ ，且 R_2 與 R'_4 一起形成介於氮原子間之次乙基橋

；譬如

- 14-脫氧-14[(2-二乙胺基乙基)巰基乙醯氧基]截短素，例如亦稱為具有下式之提耳目林 (Tiamulin)

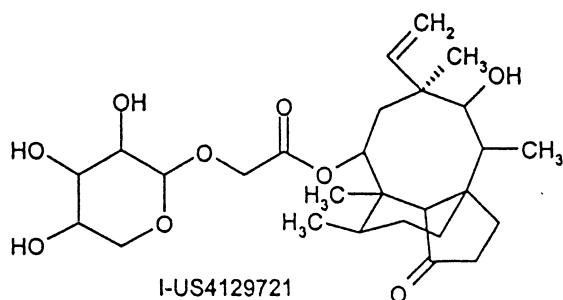


- 一種如在 US4130709 中所揭示之化合物，例如具有下式



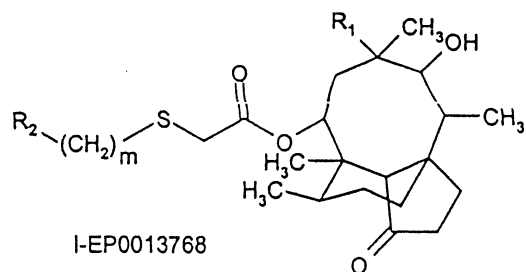
其中 R 為乙基或乙烯基，R₁ 係選自哌喃己糖、呋喃己糖、哌喃戊糖、呋喃戊糖、哌喃糖及呋喃糖胺基糖、二糖、三糖之 α - 或 β - 異頭物，且 R₂ 為 H、苯甲醯基或 (C₂₋₄) 烷醯基；或 R₁ 為 2-脫氧-2-(羥亞胺基)-3,4,6-三-O-乙醯基- α -D-哌喃葡萄糖基或 -半乳哌喃糖基、2-脫氧-2-(羥亞胺基)- α -D-半乳哌喃糖基、2-脫氧-2-胺基-4,6-二-O-乙醯基- α -D-哌喃葡萄糖基或 2-脫氧-2-乙醯胺基-3,4,6-三-O-乙醯基- α -D-哌喃葡萄糖基，且 R₂ 為 H；

- 一種如在 US4129721 中所揭示之化合物，例如具有下式



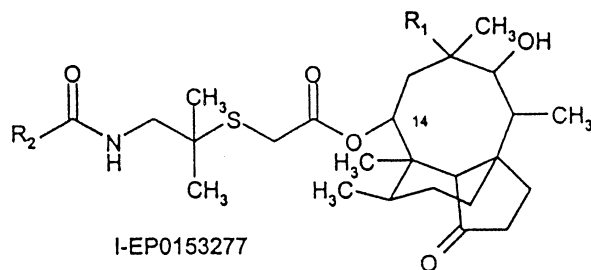
與其 19,20-二氫衍生物，及其四(C₂₋₆)烷醯基衍生物；

- 一種如在 EP0013768 中所揭示之化合物，例如具有下式

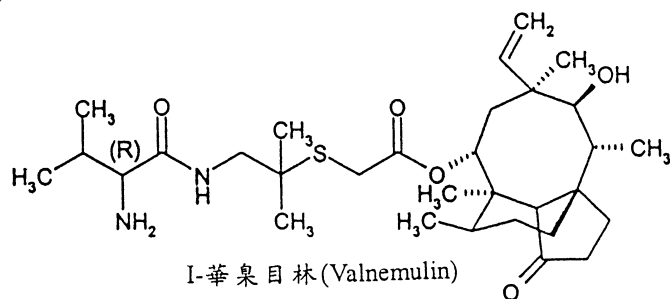


其中 R₁ 為乙烯基或乙基，m 為 0 或 1，及 R₂ 為雜環基，其中含有一或多個選自 O、S 及 N 雜原子之 5- 或 6- 員不飽和或飽和雜環，係連接至 -S(CH₂)_m- 基團；

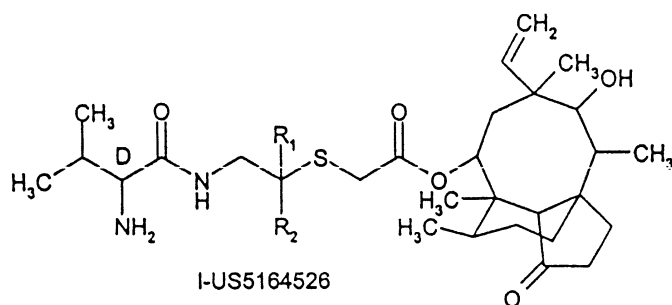
- 一種如在 EP0153277 中所揭示之化合物，例如 N-醯基-14-O-[(1-胺基-2-甲基丙-2-基)硫乙醯基]-截短素或 19,20-二氫截短素，譬如具有下式



其中 R₁ 為乙烯基或乙基 (位置 19 與 20)，且 R₂ 為視情況經羧基取代之胺基烷基或 5- 員飽和雜環，例如包括具有下式之華泉目林 (Valnemulin)(Econor®)

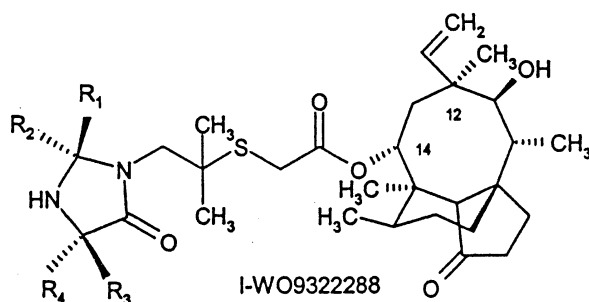


- 一種如在 US516526 中所揭示之化合物，例如具有下式



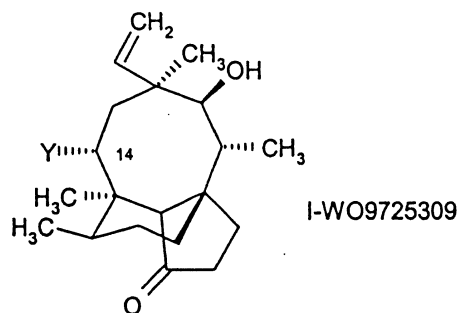
其中 R_1 與 R_2 係互相獨立為 H、烷基、烯基、環烷基、芳基或芳烷基；

- 一種如在 WO9322288 中所揭示之化合物，例如具有下式

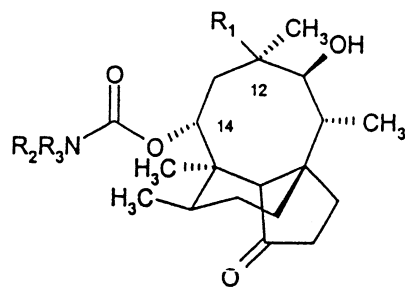


其中 R_1 與 R_2 係互相獨立為 H、烷基，或 R_1 與 R_2 和彼等所連接之碳原子一起為環烷基；且 R_3 與 R_4 係互相獨立為 H、烷基或經取代之烷基；

- 一種如在 WO9725309 中所揭示之化合物，例如具有下式



其中 Y 為胺甲醯基氧基，其中 N-原子為未經取代或經單-或二-取代，譬如下式化合物



II-WO9725309

其中 R_1 為乙烯基或乙基， R_2 與 R_3 係互相獨立為H，或視情況經取代之

-飽和或不飽和(C_{1-6})烴或(C_{3-8})環狀烴，

-雜環基或芳基，或

R_2 與 R_3 一起形成3至8個環原子之視情況經取代之環狀基團，

視情況含有一個選自N、O及S之其他雜原子，且視情況稠合至烴環、雜環族基團或芳族基團；或

R_2 為上文單價基團之一，且 R_3 為選自 SO_2R_4 、 COR_5 、 OR_5 及 NR_6R_7 之基團；其中

R_4 為視情況經取代之

-飽和或不飽和(C_{1-6})烴或(C_{3-8})環狀烴，

-雜環基、芳基、(C_{1-6})烷胺基或芳胺基；

R_5 為視情況經取代之

-飽和或不飽和(C_{1-6})烴或(C_{3-8})環狀烴，

-雜環基或芳基，

R_6 與 R_7 係互相獨立為H或視情況經取代之

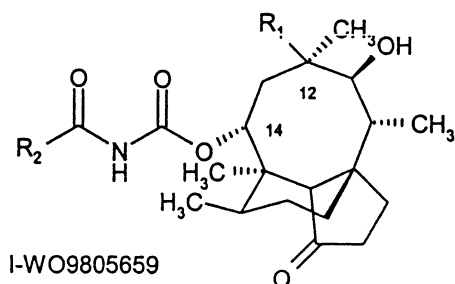
-飽和或不飽和(C_{1-6})烴或(C_{3-8})環狀烴，

-雜環基或芳基，或

R_6 與 R_7 和彼等所連接之氮原子一起形成視情況經取代之

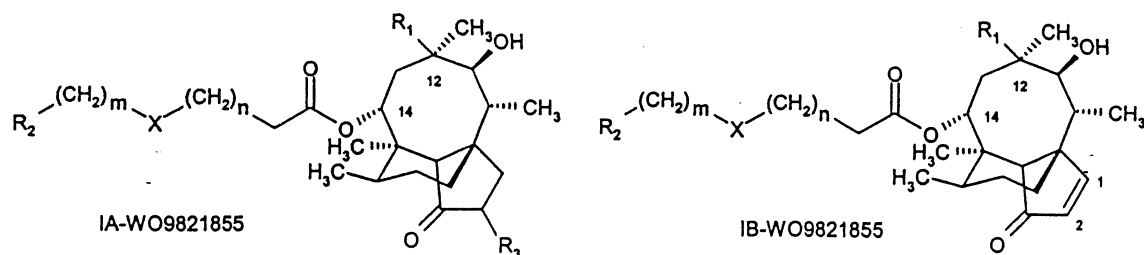
(C₃₋₈)環狀基團，視情況含有一個選自N、O或S之其他雜原子，且視情況稠合至烴環、雜環或芳族基團；

- 一種如在 WO9805659 中所揭示之化合物，例如具有下式



其中R₁為乙烯基或乙基，且R₂為基團R₃、R₄CH₂-或R₅R₆CH=CH-，其中各R₃與R₄為氮雙環狀環系統，或R₅與R₆和彼等所連接之碳原子一起形成氮雙環狀環系統；

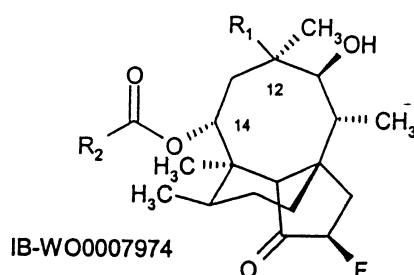
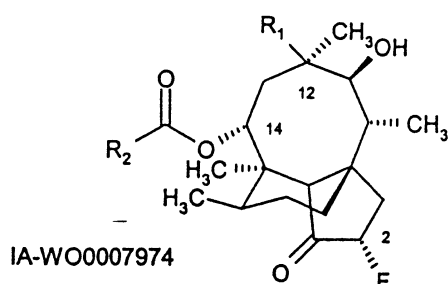
- WO9821855 之一種化合物；例如具有下式



其中n與m係互相獨立為0、1或2；X為O、S、S(O)、SO₂、-COO-、-NH-、-CONH-、-NHCONH-或一個鍵結；R₁為乙烯基或乙基；R₂為非芳族單環狀或雙環狀基團，含有一或兩個鹼性氮原子，並經過環碳原子連接，例如R₂為視情況經取代之吡啶基、氮雙環并[2.2.1]庚基、氮雙環并[4.3.0]壬基、氮雙環并[3.2.1]辛基、氮雙環并[3.3.0]辛基、氮雙環并[2.2.2]辛基、氮雙環并[3.2.1]辛烯基、氮雙環并[3.3.1]壬基或氮雙環并[4.4.0]癸基；R₃為H、OH；或在IA或IB之14位置處之部份基團R₂(CH₂)_mX(CH₂)_nCH₂COO係被R_aR_bC=CHCOO

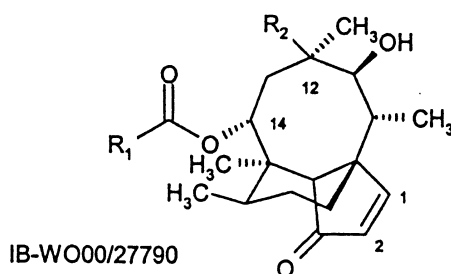
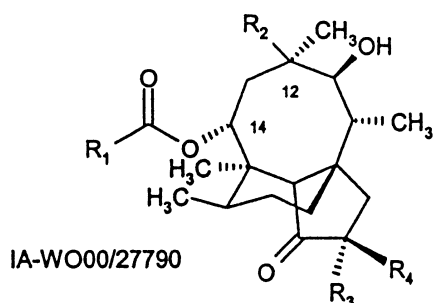
置換，其中 R_a 或 R_b 之一為氫，而另一個為 R_2 ；或 R_a 與 R_b 一起形成 R_2 ；

- 一種如在 WO0007974 中所揭示之化合物，例如具有 2-氟基取代基之截短素或 19,20-二氫截短素之 14-醯氧基衍生物，譬如具有下式

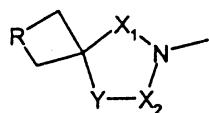


其中 R_1 為乙烯基或乙基 (位置 19 與 20)，且 R_2 COO- 為醯氧基，例如 $\text{HOCH}_2\text{CO}_2-$ 或 $\text{R-X-CH}_2\text{CO}_2$ ，其中 X 為 O、S 或 NR' ，且 R 與 R' 係互相獨立為脂族或芳族基團， R_2 COO- 較佳為胺甲醯基，譬如基團 $\text{R}_3\text{R}_4\text{NCO}_2-$ ，其中 R_3 與 R_4 具有不同意義 (例如 R_3 與 R_4 具有如在 WO9725309 中所揭示關於 R_2 與 R_3 之意義)；

- 一種如在 WO0027790 中所揭示之化合物，例如下式化合物



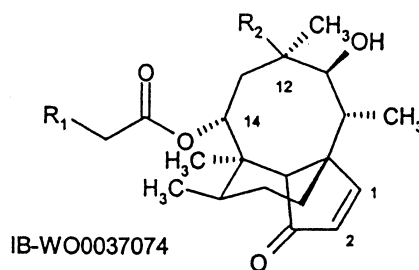
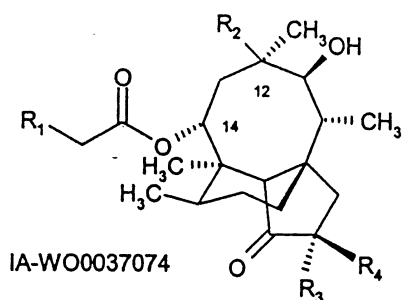
其中 R_1 為 $\text{R}^A(\text{CH}_2)_n(\text{CH}_2)_m$ 、 $\text{R}^A(\text{CH}_2)_p$ 或下式基團



其中R為螺-稠合單-或雙環狀環，含有一或兩個鹼性N-原子； X_1 與 X_2 可為相同或不同，各為 $-CH_2-$ 或 $-C=O$ ，其條件是 X_1 與 X_2 之至少一個為 $-C=O$ ；且Y為 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$ ； R^A 為視情況經取代之芳基或經由碳原子連結之雜芳基；例如， R^A 為視情況經取代之苯基、噻吩基、吡啶基、呋喃基、噻唑基、異噁唑基、苯并咪唑基、喹啉基、1,2,3,4-四氫-異喹啉基或苯并噻唑基：

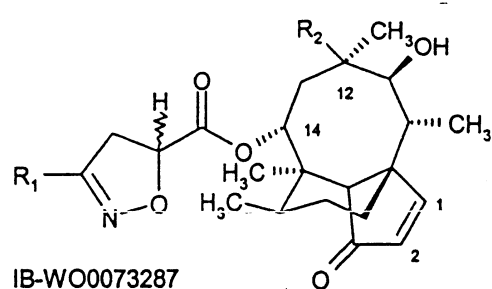
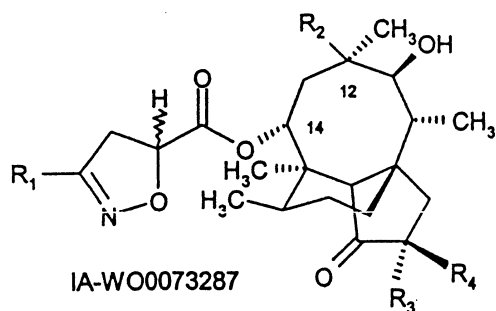
m為1、2或3；n為0、1或2；p為1至4； R_2 為乙烯基或乙基；及 R_3 為H、OH或F，且 R_4 為H；或 R_3 為H，且 R_4 為F；

一種如在WO0037074中所揭示之化合物，例如下式化合物



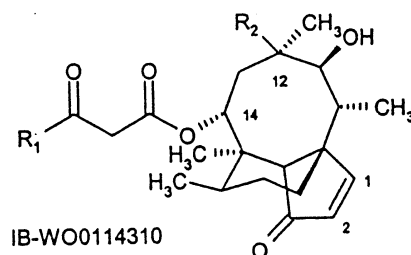
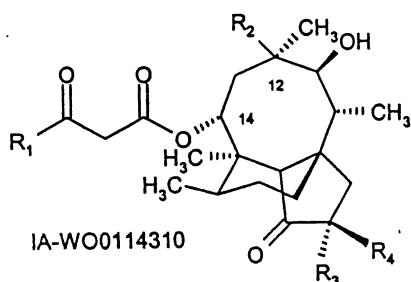
其中 R_1 為視情況經取代之雜芳基，其包含5-員雜芳族環，其具有至少一個N-原子，例如吡咯、吡唑、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、吡啶、苯并咪唑、苯并三唑、2-氮-吡啶或6-氮吡啶；且其係經由N-原子連結； R_2 為乙烯基或乙基； R_3 為H、OH或F，且 R_4 為H；或 R_3 為H，且 R_4 為F；

一種如在WO0073287中所揭示之化合物，例如下式化合物



其中 R_1 為視情況經取代之芳基，例如氮雙環并-辛基；或視情況經取代之含氮環，例如六氫吡啶基； R_2 為乙烯基或乙基； R_3 為 H、OH 或 F，且 R_4 為 H；或 R_3 為 H，且 R_4 為 F；

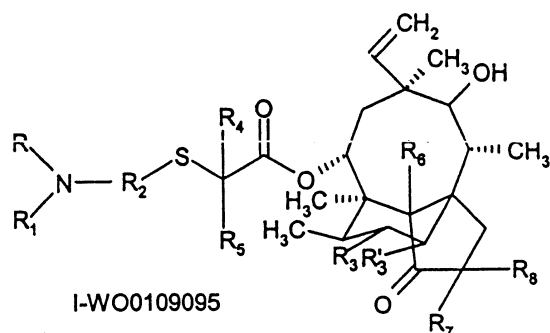
一種如在 WO0114310 中所揭示之化合物，例如下式化合物



其中 R_1 為含氮雜環、視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基，或 CH_2R_5 ，

例如 R_1 為視情況經取代之苯基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶-2-基、1,3,4-噁二唑-2-基、苯并噁唑-2-基、2H-1,2,4-三唑-3-基、氮雙環庚基、氮雙環辛基或六氫吡啶基； R_2 為乙烯基或乙基； R_3 為 H、OH 或 F，且 R_4 為 H；或 R_3 為 H，且 R_4 為 F； R_5 為鹵素或 SR_6 ；及 R_6 為胺基烷基、含氮雜環或視情況經取代之芳基或視情況經取代之雜芳基；例如， R_6 為視情況經取代之苯基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶-2-基、1,3,4-噁二唑-2-基、苯并噁唑-2-基、2H-1,2,4-三唑-3-基、氮雙環庚基、氮雙環辛基或六氫吡啶基；

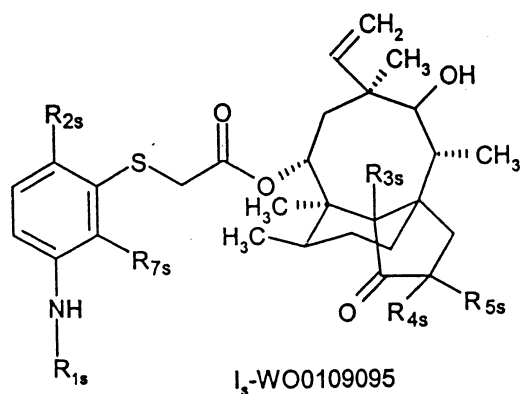
- 一種如在 WO0109095 中所揭示之化合物，例如下式化合物



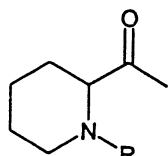
其中 R 為氫或烷基；R₁ 為氫或下式基團

$$\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}_9 \end{array}$$
 其中 X 為 S、O 或 NR₁₀，其中 R₁₀ 為 H 或烷基，或 N⁺(R'₁₀)₂，其中 R'₁₀ 為烷基，於適當陰離子存在下；且 R₉ 為胺基、烷基、芳基、雜環基或巰基；及若 X 為氧，則 R₉ 另外為氫；R₂ 為次芳基，例如次苯基；或次雜環基；R₄ 為氫或烷基；R₅ 為氫或烷基；R₃、R_{3'}、R₆、R₇ 及 R₈ 係互相獨立為氫或氘；或 R 與 R₂ 和彼等所連接之氮原子一起形成非芳族次雜環基，及 R₁ 為下式基團

$$\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}_9 \end{array}$$
 其中 X 與 R₉ 均如上文定義；例如下式化合物

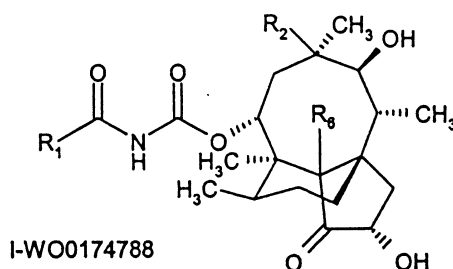


其中 R_{1s} 為氫或下式基團



其中 R_{6s} 為氫或氬； R_{2s} 為氫、甲基或第三-丁基； R_{7s} 為氫或甲基；且 R_{3s} 、 R_{4s} 及 R_{5s} 為氫或氬；

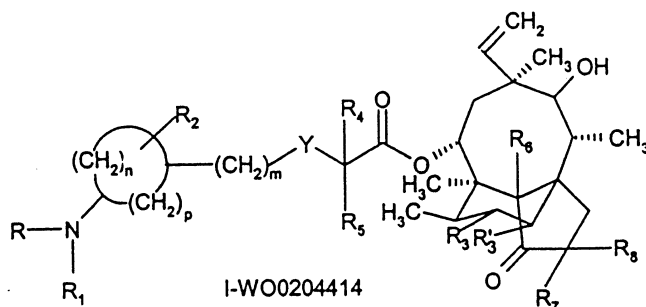
- 一種如在 WO0174788 中所揭示之化合物，例如下式化合物



其中 R_1 為 5- 或 6- 員視情況經取代之雜芳基；

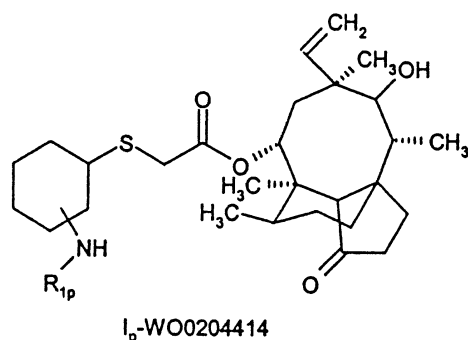
例如吡啶、嘓咩、嘓咩、吡咩、異嘓咩、嘓咩、咪咩、吡咩、1,2,3-三咩、1,2,4-三咩、苯并咪咩、3-酮基-3,4-二氫吡咩并[2,3-b]吡咩或吡咩并[1,5-a]嘓咩；及 R_2 為乙烯基或乙基；

- 一種如在 WO0204414 中所揭示之化合物，例如選自以下之化合物，14-O-[(環烷基-硫基)乙醯基]截短素；14-O-[(環烷基-烷基-硫基)乙醯基]截短素；14-O-[(環烷氧基)乙醯基]截短素；或 14-O-[(環烷基-烷氧基)乙醯基]截短素，譬如具有下式



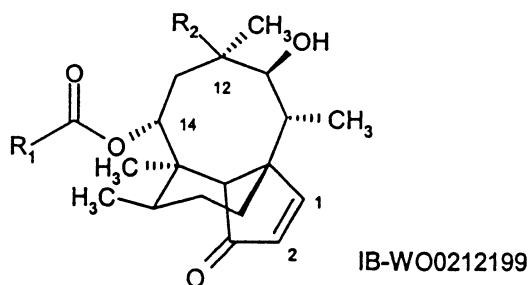
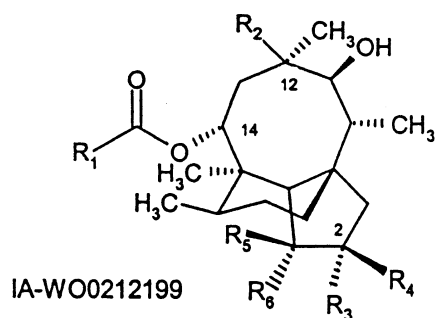
其中R為氫；R₁為氫或下式基團

$\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}_9 \end{array}$ 其中X為硫、氧或NR₁₀，其中R₁₀為氫或烷基；且R₉為胺基、烷基、芳基或雜環基；及若X為氧，則R₉另外為氫；Y為硫或氧；R₂為氫或一或多個取代基，R₄為氫或烷基；R₅為氫或烷基；R₃與R_{3'}為氫、氘或鹵素；R₆、R₇及R₈為氫或氘；m為選自0至4之數目；n為選自0至10之數目；及p為選自0至10之數目；其附帶條件是，n加上p為至少1；例如下式化合物



其中R_{1p}為氫或胺基酸之殘基；

- 一種如在W00212199中所揭示之化合物，例如下式化合物



其中R₁為：

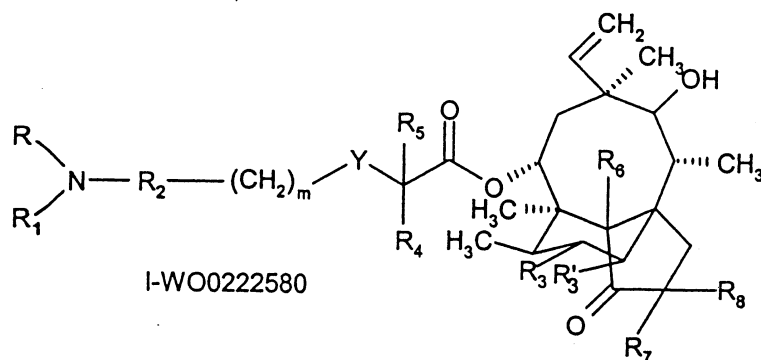
- 經由環碳原子連接之5-或6-員芳族或雜芳族環，較佳為吡啶基，且包含選自鹵基、R₇O-、R₇S-或R₈R₉N-之

取代基，於鄰近連接碳之環碳上；或

- 5-或6-員二氫雜芳族環，經由環碳原子連接，並包含一個氧或一或兩個氮原子，且視情況稠合至苯基，5-或6-員雜芳基環，其包含一或兩個氮原子，或5-或6-員雜環基環，其包含硫、氧或氮原子，且進一步包含選自酮基或硫酮基之取代基，於鄰近連接碳之環碳上；
- 經由環碳原子連接之6-員四氫雜芳族環，其包含一或兩個氮原子，且進一步包含兩個獨立選自酮基或硫酮基之取代基，其中取代基之一係在鄰近連接碳之環碳上；或
- 雙環狀雜芳基環，經由環碳原子連接，並包含九或十個環原子及一至四氮原子；

其中 R_1 之環可視情況進一步被取代； R_2 為乙烯基或乙基； R_3 為 H、OH 或 F，且 R_4 為 H，或 R_3 為 H，且 R_4 為 F；及 R_5 與 R_6 一起形成酮基；或 R_3 與 R_4 各為 H，且 R_5 為 H 或 OH，及 R_6 為 H，或 R_5 為 H，且 R_6 為 H 或 OH； R_7 為視情況經取代之 (C_{1-6}) 烷基；及 R_8 與 R_9 係獨立選自氫或視情況經取代之 (C_{1-6}) 烷基。

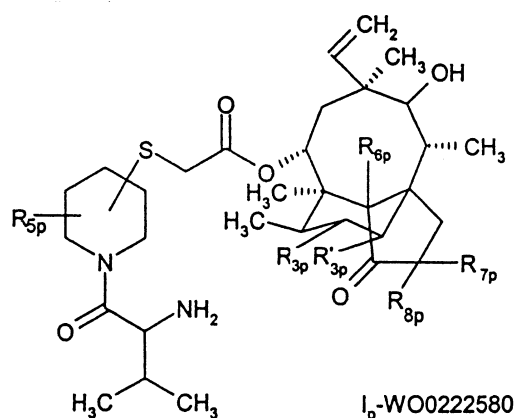
- 一種如在 WO0222580 中所揭示之化合物，具有下式



其中R與R₂和彼等所連接之氮原子一起形成四氫吡咯基或六氫吡啶基，R₁為下式基團

$\begin{array}{c} \text{X} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}_9 \end{array}$ ，R₃及R'₃為氫、氘或鹵素，R₄為氫或烷基，R₅為氫或烷基，R₆、R₇及R₈為氫或氘；R₉為胺基、烷基、芳基、雜環基或巰基；且若X為氧，則R₉另外為氫；R₁₀為氫或烷基，R'₁₀為烷基，X為硫、氧、NR₁₀或N+(R'₁₀)₂，於適當陰離子存在下，Y為硫或氧，及m為0、1或2；

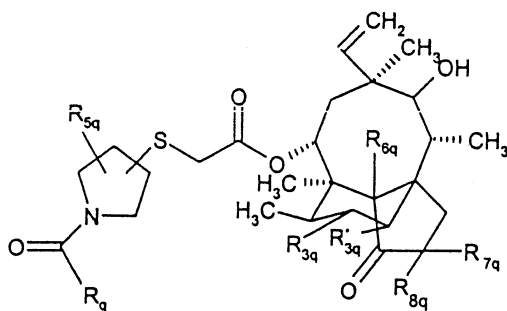
其附帶條件是，當R與R₂和彼等所連接之氮原子一起形成六氫吡啶基，m為0，Y為S，且Y係連接在該六氫吡啶環之位置3上時，經由殘基Y連接至六氫吡啶環之該式I基團，係無論是呈(S)-組態或呈(R)-組態，較佳係呈(S)-組態；較佳為下式化合物



其中R_{3p}、R'_{3p}、R_{6p}、R_{7p}及R_{8p}為相應於R₃、R'₃、R₆、R₇及R₈之指數，如關於式I-WO0222580化合物所定義者；且R_{5p}為氫或一或多個取代基，及若經由硫原子連接至六氫吡啶環之基團係在該六氫吡啶環之位置3上，且R_{5p}為氫時，則連接至硫原子之基團係無論是呈(S)-組態或呈(R)-組

態；

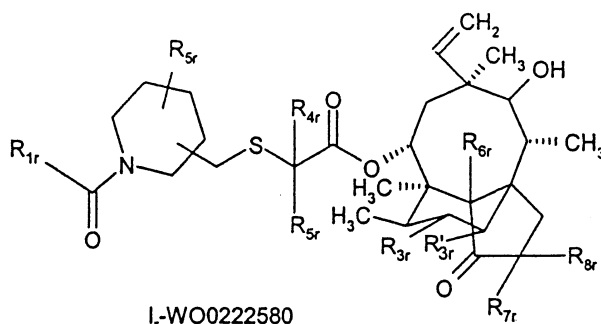
下式化合物



I_q-WO0222580

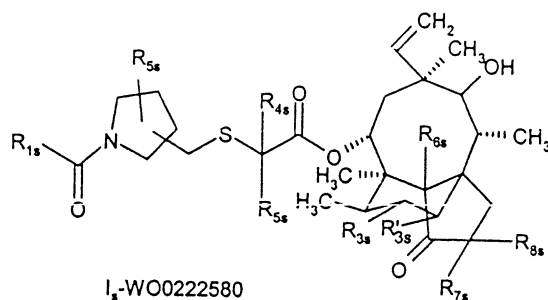
其中 R_{3q} 、 R'_{3q} 、 R_{6q} 、 R_{7q} 及 R_{8q} 為相應於 R_3 、 R'_3 、 R_6 、 R_7 及 R_8 之指數，如關於式 I-WO0222580 化合物所定義者； R_{5q} 為氫或一或多個取代基，較佳為氫；及 R_q 為若羧基被分裂開來，而仍然留下之胺基酸部份；

下式化合物



I_r-WO0222580

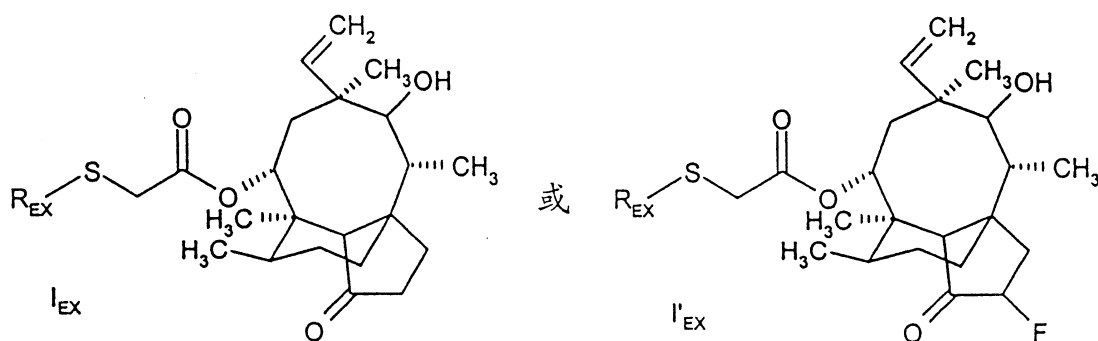
其中 R_{3r} 、 R'_{3r} 、 R_{4r} 、 R_{6r} 、 R_{7r} 及 R_{8r} 為相應於 R_3 、 R'_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及 R_8 之指數，如式 WO0222580 化合物所定義者； R_{5r} 為氫或一或多個取代基，及 R_{1r} 為若羧基被分裂開來，而仍然留下之胺基酸部份，或下式化合物



其中 R_{3s} 、 R'_{3s} 、 R_{4s} 、 R_{6s} 、 R_{7s} 及 R_{8s} 個別為相應於 R_3 、 R'_3 、 R_4 、 R_6 、 R_7 及 R_8 之指數，如關於式 I-WO0222580 化合物所定義者； R_{5s} 為氫或一或多個取代基，較佳為氫；及 R_{1s} 為若羧基被分裂開來，而仍然留下之胺基酸部份；例如，其中在式 I_s 化合物中，經由硫原子連接至六氫吡啶環之基團係無論是呈 (S)-組態或呈 (R)-組態；例如，其中，在基團 R_{1s} 中，胺基酸殘基之胺基係無論是呈 (S)-組態或呈 (R)-組態。

再者，吾人已發現新穎截短側耳素，其顯示抗細菌活性與抵抗結核分枝桿菌之活性。

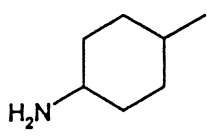
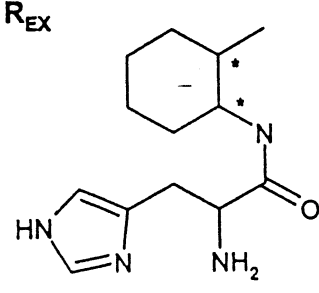
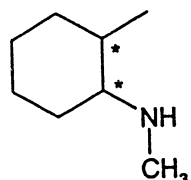
於另一方面，本發明係提供截短側耳素，其係選自包括下式化合物



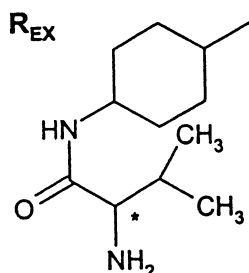
其中 R_{EX} 係如表 1 中所列示者。在表 1 之所有實例中，此等化合物係具有式 I_{EX} ，惟實例 12 除外，其中化合物係具有式 I'_{EX} 。所描述及根據例如類似如實例中所述之方法所獲得之化

合物，其¹H-NMR數據亦顯示於表1中：

表1

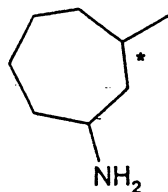
<p>R_{EX}</p> 	<p>實例 1 14-O-[4-胺基-環己-1-基-硫基]-乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式 (d₆-DMSO)：7.9 (b, 3H, NH₃), AB-系統 (ν_A=3.23, ν_B=3.29, 2H, H_{2,2}, J=15.2Hz), 3.03 (m, 1H, SCH), 3.10 (m, 1H, CHN)</p>
<p>R_{EX}</p> 	<p>實例 2 14-O-[(2-(R*))-(R)-組胺醯基]-胺基-環己-1-(S*)-基)-硫基乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式 (d₆-DMSO)：非對映異構物：8.4,9.0 (2xm, 2H, NH), 7.5, 8.7 (2xb, 2H, 咪唑), 6.15, 5.1 (2xm, H_{1,9}, H_{2,0}, H_{2,1}), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.2 (m, 1H, a-H-組胺酸), 3.45 (m, 1H, H_{1,1}), 3.3 (m, 2H, H_{2,2}), 2.7 (m, 1H, CHS), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)_{1,5}, (CH₃)_{1,8}), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)_{1,6}, (CH₃)_{1,7}, J=5.4Hz)</p>
<p>R_{EX}</p> 	<p>實例 3a 14-O-[(2-(R*))-甲胺基-環己-1-(S*)-基)-硫基乙醯基]-截短素 (d₆-DMSO)：非對映異構物：6.15, 5.1 (2xm, H_{1,9}, H_{2,0}, H_{2,2}), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H_{1,4}), 4.50 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3.45 (t, 1H, H_{1,1}, J=5Hz), 3.25 (m, 2H, H_{2,2}), 3.25 (m, 1H, CHN), 2.82 (m, 1H, CHS), 2.38 (d, 3H, CH₃ NH, J=5.1Hz), 1.3, 1.34 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)_{1,5}, (CH₃)_{1,8}), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)_{1,6}, (CH₃)_{1,7}, J=5.4Hz). 實例 3b 14-O-[(2-(R*))-甲胺基-環己-1-(R*)-基)-硫基乙醯基]-截短素 (d₆-DMSO)：非對映異構物：6.15, 5.1 (2xm,</p>

H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.50 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3.45 (t, 1H, H₁₁, J=5Hz), 3.25 (m, 2H, H₂₂), 3.25 (m, 1H, CHN), 2.65 (m, 1H, CHS), 2.43 (d, 3H, CH₃ NH, J=5.1Hz), 1.3, 1.34) 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈, 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)



實例 4

(14-O-[4-((R)-異纈草胺醯基-胺基-環己烷-1-基)-硫基)乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式 (CD₃OD) : 8.3 (d, 1H, NH), 8.1 (b, 3H, NH₃), 6.15 (m, 1H, H₁₉), 5.55 (d, 1H, H₁₄), 5.05 (m, 2H, H₂₀), 3.75 (m, 1H, NCHCO), 3.3 (m, 1H, NCH), 3.42 (d, 1H, H₁₁), 3.25 (m, 2H, SCH₂CO), 2.98 (m, 1H, CHS), 0.9 (d, 6H, (CH₃)₂CH), 1.08, 1.36 (2xs, 6H, (CH₃)₁₈, (CH₃)₁₅), 0.65, 0.83 (2xd, 6H, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇)

R_{EX}

實例 5a

14-O-[(3-(R*)-胺基-環庚-1(R*)-基)硫基)乙醯基]-截短素與 14-O-[(3-(S*)-胺基-環庚-1(S*)-基)-硫基)-乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式 (非對映異構混合物)

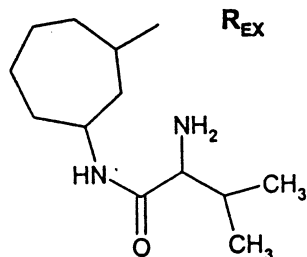
(d₆-DMSO) : 8.0 (b, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 3.1, 3.2 (2xm, 1H, CHNH₃⁺), 3.4 (m, 1H, H₁₁), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 2.9 (m, 1H, SCH), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.9 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)

實例 5b

14-O-[(3-(R*)-胺基-環庚-1(S*)-基)硫基)乙醯基]-截短素與 14-O-[(3-(S*)-胺基-環庚-1(R*)-基)硫基)乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式 (非對映異構混合物)

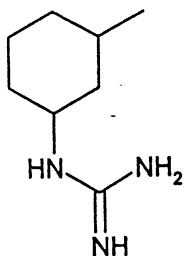
(d₆-DMSO) : 7.8 (b, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.1 (2xm,

H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 3.15 (2xm, 1H, CHNH₃⁺), 3.4 (m, 1H, H₁₁), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 2.95 (m, 1H, SCH), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.9 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)



實例 6

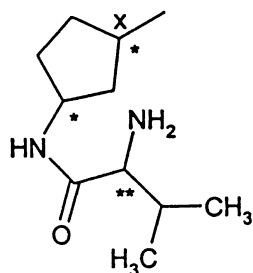
14-O-[(3-(R/S)-(R)-異纈草胺噻基胺基-1-(R/S)-基)硫基)乙噻基]截短素，呈鹽酸鹽形式 (d₆-DMSO) : 8.4 (m, 1H, NHC=O), 8.1 (b, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 3.5, 3.9 (2xm, 1H, a-H-異纈草胺噻基), 3.15 (2xm, 1H, CHNH₃⁺), 3.4 (m, 1H, H₁₁), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 2.95 (m, 1H, SCH), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.9 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)

R_{EX}

實例 7

14-O-[(3-(R/S)-胍基-環己-1-(R/S)-基)-乙噻基]截短素-鹽酸鹽

(d₆-DMSO) : 6.8-7.4 (b, 3H, NH₃⁺), 7.65, 7.7 (2xm, 1H, NH), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.5 (d, 1H, OH, J=6Hz), 3.1 (m, 1H, CHNH), 3.4 (t, 1H, H₁₁, J=6Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 2.7 (m, 1H, SCH), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)

R_{EX}

實例 8a

14-O-[3-(R*)-(R)-異纈草胺噻基-胺基-環戊-1-(S*)-基)-硫基)-乙噻基]截短素，呈鹽酸鹽形式

(DMSO-d₆) : 8.5 (d, 1H, NH, J=7.2Hz), 8.1 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.06, 5.02 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.2Hz), 4.05 (m, 1H, H-α-異纈草胺

醯基), 3.15 (m, 1H, H-1'), 3.2-3.5 (MH-3', H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.91, 0.88 (d, (CH₃)₂CH, J=6.8Hz), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

實例 8b

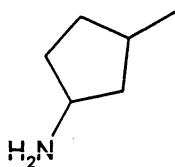
14-O-[3-(S*)-((R)-異纈草胺醯基-胺基-環戊-1-(R*)-基)-硫基)-乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式

(DMSO-d₆): 8.5 (d, 1H, NH, J=7.2Hz), 8.1 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.06, 5.02 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.2Hz), 4.05 (m, 1H, H□-異纈草胺醯基), 3.15 (m, 1H, H-1'), 3.2-3.5 (m, H₃', H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.91, 0.89 (d, (CH₃)₂CH, J=6.9Hz), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz).

實例 8c

14-O-[3-(S*)-((R)-異纈草胺醯基-胺基-環戊-1-(S*)-基)-硫基)-乙醯基]-截短素與 14-O-[3-(R*)-((R)-異纈草胺醯基-胺基-環戊-1-(R*)-基)-硫基)-乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式(反式非對映異構物之混合物)

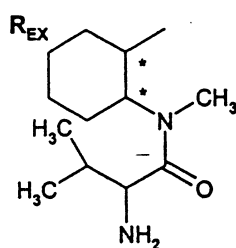
(DMSO-d₆): 8.52, 8.53 (2xd, 1H, NH, J=6.9Hz), 8.1 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.15, 6.12, 5.0-5.1 (6xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.54, 5.55 (2xd, 1H, H₁₄, J=8.2Hz), 4.15 (m, 1H, H□-異纈草胺醯基), 3.1-3.5 (m, H-1', H₃', H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.91, 0.88 (d, (CH₃)₂CH, J=6.8Hz), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

R_{EX}

實例 9

14-O-[(3-(R/S)-胺基-環戊基)-硫基]-乙醯基]-
截短素-鹽酸鹽

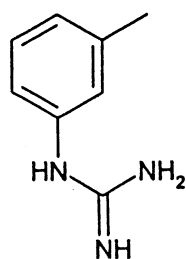
(DMSO-d₆) : 8.03 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.13, 5.05 (2xm, 3H, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.0Hz), 3.2-3.6 (m, H-3', H₁₁, H₂₂), 3.14 (m, 1H, H₁₄), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)



實例 10

14-O-[(2-(R*)-(R)-異纈草胺醯基)-甲胺基-環己-1-(R*)-基)-硫基乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式

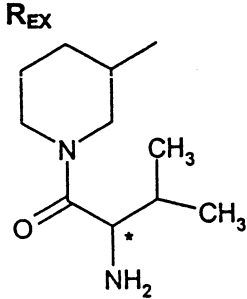
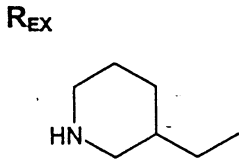
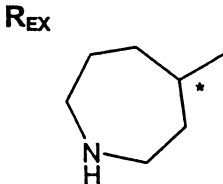
(d₆-DMSO): 非對映異構物 : 8.0 (m, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.50 (m, 1H, OH), 4.2 (m, 1H, a-H-纈胺酸), 3.45 (m, 1H, H₁₁), 3.25 (m, 2H, H₂₂), 3.25, (m, 1H, CHN), 2.82 (m, 1H, CHS), 2.88, 2.94 (2xs, 3H, CH₃N), 1.3, 1.34), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88, (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)

R_{EX}

實例 11

14-O-[(3-胍基-苯基硫基)-乙醯基]截短素，呈鹽酸鹽形式

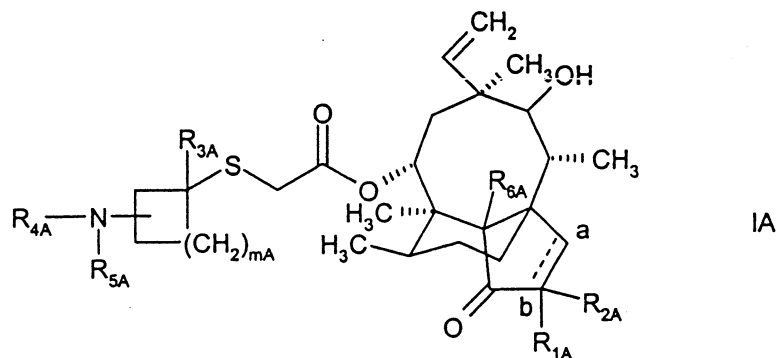
(CDCl₃) : 0.58 (d, 3H, H₁₆, J=7.2Hz), 0.81 (d, 3H, H₁₇, J=7.3Hz), 1.02 (s, 3H, H₁₈), 1.32 (s, 3H, H₁₅), ABX-系統 (ν_A=1.2, ν_B=1.88, H_{13a}, H_{13b}, J=16.1Hz, J=9.1Hz), 2.08 (d, 1H, H₄, J=2.1Hz), ABXY-系統 (ν_A=2.23, ν_B=2.19, H_{2a}, H_{2b}, J=16.2Hz, J=9.1Hz, J=1.8Hz), 2.3 (m, 1H, H₁₀), 3.4 (d, 1H, H₁₁, J=5.98Hz), AB-系統 (ν_A=3.81, ν_B=3.89, 2H, H₂₂, J=14.1Hz), 5.18 (dd, 1H, H_{20a}, J=17.5Hz, J=1.6Hz), 5.29 (dd, 1H, H_{20b}, J=11Hz, J=1.6Hz), 5.51 (d, 1H,

	<p>H_{14}, $J=8.3\text{Hz}$), 6.05 (dd, 1H, H_{19}, $J=11\text{Hz}$, $J=17.5\text{Hz}$), 7.0 (m, 1H, 芳族 H), 7.18 (m, 2H, 芳族 H), 7.3t, 1H, 芳族 H_5, $J=8\text{Hz}$</p>
	<p>實例 12 14-O-[(N-(3-甲基-2(R)-胺基-丁醯基)-六氫吡啶-3(S)-基)-硫基乙醯基]-2(S)-氟-截短素，呈鹽酸鹽形式 (DMSO-d_6): 旋轉異構物: 7.95 (bs, 3H, NH_3^+), 6.12, 5.05 (2xm, H_{19}, H_{20}, H_{21}), 5.56, 5.52 (2xd, 1H, H_{14}, $J=8.3\text{Hz}$), 4.92 (ddd, 1H, H_2, $J=51.3$, 8.4, 8.0Hz), 4.7, 4.69 (2xd, 1H, 11-OH, $J=6.1\text{Hz}$), 4.06 (m, 1H, H\square-異顯草胺醯基), 4.3, 4.25, 3.91, 3.88, 2.6-3.6 (m, 4xCH_2N, SCH, H_{11}, H_{22}), 1.39, 1.06 (2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.99, 0.9, 0.84, 0.64 (4xd, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=6.8\text{Hz}$)</p>
	<p>實例 13 14-O-[(六氫吡啶-3(S)-基)甲基-硫基)-乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式 (d_6-DMSO, 350K): 6.15, 5.05 (2xm, H_{19}, H_{20}, H_{21}), 5.55 (d, 1H, 5.2Hz, H_{14}), 3.4 (d, 1H, H_{11}, $J=5.2\text{Hz}$), 3.05, 2.95, 2.52, 2.31, 2.09, (5xm, 4H, CH_2NCH_2), 3.2 (m, 2H, $\text{SCH}_2\text{C=O}$), 2.48 (m, 2H, CHCH_2S), 1.18, 1.45 (2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.75, 0.88, (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=5.4\text{Hz}$)</p>
	<p>實例 14 14-O-[(一氮七園烷-4-(R/S)-基)-硫基乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式 400 毫克 14-O-[(N-BOC-一氮七園烷-4-(R/S)-基)-硫基乙醯基]-截短素 (d_6-DMSO): 8.2-8.5 (b, 2H, NH_2^+), 6.15, 5.1 (2xm, H_{19}, H_{20}, H_{21}), 5.52 (d, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, H_{14}), 4.52 (d, 1H, OH, $J=6.2\text{Hz}$) 3.4 (t, 1H, H_{11}, $J=6.2\text{Hz}$), 3.3 (m, 2H, H_{22}), 2.9-3.2 (2xm,</p>

	<p>3H, SCH, CHNCH), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz</p>
<p>R_{EX}</p>	<p>實例 15 14-O-[(N-(R)-異纈草胺醯基-一氮七園烷-4-(R/S)-基)-硫基乙醯基]-截短素-鹽酸鹽 (d₆-DMSO) : 7.7-8.0 (b, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.52 (d, 1H, OH, J=6.2Hz), 3.4 (t, 1H, H₁₁, J=6.2Hz), 4.1 (m, α-H-纈胺酸), 3.4, 2.6 (2xm, 4H, CH₂NCH₂) 3.3 (m, 2H, H₂₂), 2.9 (m, 1H, SCH), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)</p>
<p>R_{EX}</p>	<p>實例 16 14-O-[(N-(R)-異纈草胺醯基-四氫吡咯-3(S)-基)-硫基-乙醯基]-截短素-鹽酸鹽 (CD₃OD) : 旋轉異構物 8.1 (b, 3H, NH₃), 6.3-6.4 (m, 1H, H₁₉), 5.75 (d, 1H, H₁₄), 5.15 (m, 2H, H₂₀), 4.15 (m, 1H, NCHCO), 3.9 (m, 1H, NCH), 3.6 (m, 1H, NCH), 3.42 (d, 1H, H₁₁), 3.28-3.35 (m, 2H, SCH₂CO), 0.95, 0.98 (2xd, 6H, (CH₃)₂CH), 1.08, 1.36 (2xs, 6H, (CH₃)₁₈, (CH₃)₁₅), 0.65, 0.83 (2xd, 6H, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇)</p>
<p>R_{EX}</p>	<p>實例 17 14-O-[(N-(R)-六氫吡啶甲醯基-六氫吡啶-4-基)甲基-硫基)-乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式 ¹H-NMR (d₆-DMSO, 350K) : 6.15, 5.05 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, 5.2Hz, H₁₄), 3.35 (d, 1H, H₁₁, J=5.2Hz), 4.3 (m, α-H-六氫吡啶甲醯), 4.2, 4.05, 3.75 (4xm, CH₂NCH₂), AB-系統 : 3.12, 3.18, J=14.7Hz, H₂₂), 2.8 (m, 1H, SCH), 1.18, 1.45 (2xs,</p>

(CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈, 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆,
(CH₃)₁₇, J=5.4Hz)

於另一方面，本發明係提供下式化合物



其中

- 虛線為一個鍵結(雙鍵介於位置 a=b 之間)，R_{1A} 為氫，而 R_{2A} 不存在

或

- 虛線為無鍵結(單鍵介於位置 a-b 之間)，且 R_{1A} 與 R_{2A} 係互相獨立為氫、鹵素或氬，

R_{3A} 為 (C₁₋₆) 烷基，

R_{4A} 為氫、(C₁₋₆) 烷基、基團 -C(=NH)-NH₂ 或胺基酸之殘基，

R_{5A} 為氫，或

R_{4A} 與 R_{5A} 一起為基團 =CH-NH₂，

R_{6A} 為氫或氬，及

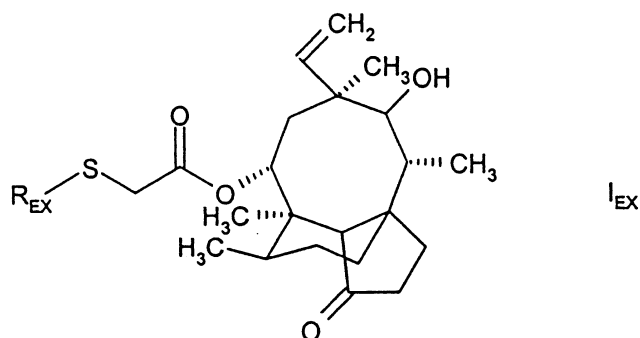
m_A 為 0、1、2、3、4 或 5。

在式 IA 化合物中，較佳情況是

- 虛線為無鍵結；
- R_{1A} 為氫，
- R_{2A} 為氫，

- R_{3A} 為 (C_{1-4}) 烷基，譬如甲基，
- R_{4A} 與 R_{5A} 均如上文定義，
- R_{6A} 為氫，及
- m_A 為 2、3 或 4；

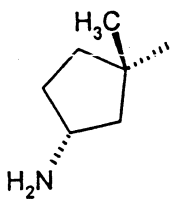
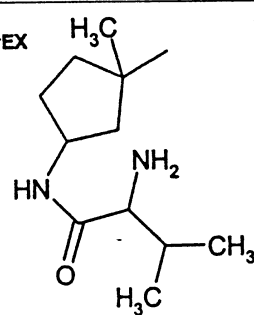
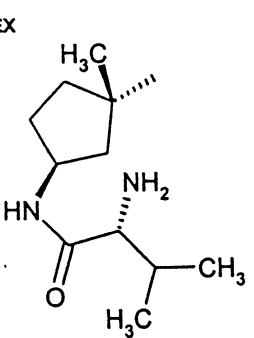
例如包括截短側耳素，其係選自包括下式化合物



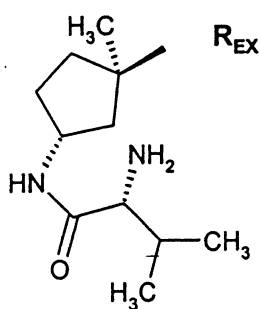
其中 R_{EX} 係如表 2 中所列示者。所描述及根據例如類似如實例中所述之方法所獲得之化合物，其 1H -NMR 數據亦顯示於表 2 中：

表 2

	<p>實例 18</p>
	<p>實例 18a</p> <p>14-O-[(3-(R*)-胺基-1-甲基-環戊-1-(R*)-基)-硫基]-乙醯基]-截短素與 14-O-[(3-(S*)-胺基-1-甲基-環戊-1-(S*)-基)-硫基]-乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式(反式非對映異構物之混合物)</p> <p>(DMSO-d_6) : 7.98 (bs, 3H, NH_3^+), 6.13, 5.06, 5.03 (3xm, H_{19}, H_{20}, H_{21}), 5.55 (d, 1H, H_{14}, $J=8.2$Hz), 3.56 (m, 1H, H-3'), 3.3-3.3 (m, H_{11}, H_{22}), 1.36, 1.30,</p>

	1.29, 1.05 (4xs, 9H, CH ₃ CS, (CH ₃) ₁₅ , (CH ₃) ₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH ₃) ₁₆ , (CH ₃) ₁₇ , J=6.9Hz)
<p>R_{EX}</p> 	<p>實例 18b</p> <p>14-O-[(3-(R*)-胺基-1-甲基-環戊-1-(S*)-基)-硫基)-乙醯基]-截短素與14-O-[(3-(S*)-胺基-1-甲基-環戊-1-(R*)-基)-硫基)-乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式(順式非對映異構物之混合物)</p> <p>(DMSO-d₆) : 8.03 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.13, 5.06, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.53 (d, 1H, H₁₄, J=8.0Hz), 4.52 (bs, 1H-11-OH), 3.51 (m, 1H, H-3'), 3.2-3.4 (m, H₁₁, H₂₂), 1.41, 1.40, 1.35, 1.05 (4xs, 9H, CH₃ CS, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.9Hz)</p>
<p>R_{EX}</p> 	<p>實例 19</p>
<p>R_{EX}</p> 	<p>實例 19a</p> <p>14-O-[(1S*,3S*)-3-((R)-2-胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-1-甲基-環戊基硫基]-乙醯基}-截短素，呈鹽酸鹽形式</p> <p>旋轉異構物 1 : (DMSO-d₆) : 8.48 (d, 1H, NH, J=7.1Hz), 8.1 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.11, 5.06, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.5Hz), 4.15 (m, 1H, H-異顯草胺醯基), 3.1-3.5 (m, H-1', H-3', H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.32, 1.05 (3xs, CH₃ CS, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.91, 0.88 (d, (CH₃)₂ CH, J=6.8Hz), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz).</p> <p>旋轉異構物 2 : (DMSO-d₆) : 8.48 (d, 1H, NH,</p>

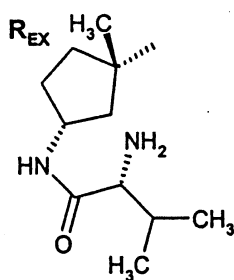
$J=7.1\text{Hz}$), 8.1 (bs, 3H, NH_3^+), 6.11, 5.06, 5.03 (3xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.55 (d, 1H, H_{14} , $J=8.5\text{Hz}$), 4.5 (bs, 1H, 11-OH), 4.15 (m, 1H, H-異纈草胺鹽基), 3.1-3.5 (m, H-1', H-3', H_{11} , H_{22}), 1.35, 1.32, 1.05 (3xs, CH_3CS , $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.91, 0.88 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J=6.8\text{Hz}$), 0.8, 0.62 (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=6.8\text{Hz}$)



實例 19b

14-O-{[(1R*,3R*)-3-((R)-2-胺基-3-甲基-丁鹽基胺基)-1-甲基-環戊基硫基]-乙鹽基}-截短素-鹽酸鹽

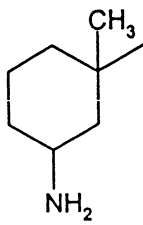
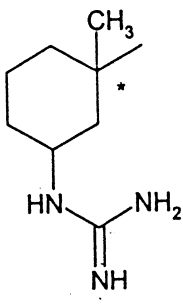
(DMSO- d_6): 旋轉異構物: 8.53 (d, 1H, NH, $J=7.2\text{Hz}$), 8.1 (bs, 3H, NH_3^+), 6.12, 5.06, 5.03 (3xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.55 (d, 1H, H_{14} , $J=8.4\text{Hz}$), 4.52 (d, 1H, 11-OH, $J=6.1\text{Hz}$), 4.25 (m, 1H, H-異纈草胺鹽基), 3.2-3.5 (m, $\text{H}_{1'}$, H-3', H_{11} , H_{22}), 1.42, 1.39, 1.35, 1.05 (4xs, 9H, CH_3CS , $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.91, 0.88 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J=6.8\text{Hz}$), 0.8, 0.62 (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=6.8\text{Hz}$)



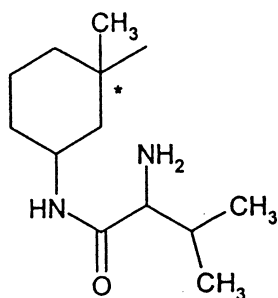
實例 19c

14-O-{[(1R*,3S*)-3-((R)-2-胺基-3-甲基-丁鹽基胺基)-1-甲基-環戊基硫基]-乙鹽基}-截短素與 14-O-{[(1S*,3R*)-3-((R)-2-胺基-3-甲基-丁鹽基胺基)-1-甲基-環戊基硫基]-乙鹽基}-截短素, 呈鹽酸鹽形式(順式非對映異構物之混合物)

(DMSO- d_6): 8.4, 8.3 (2xd, 1H, NH, $J=7.2\text{Hz}$), 8.17 (bs, 3H, NH_3^+), 6.12, 5.06, 5.02 (3xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.55 (d, 1H, H_{14} , $J=8.3\text{Hz}$), 4.53 (bs, 1H, 11-OH), 4.15 (m, 1H, H-異纈草胺鹽基), 3.2-3.5 (m, H-1', H-3', H_{11} , H_{22}), 1.36, 1.35, 1.32, 1.05 (4xs, 9H, CH_3CS , $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.92, 0.91, 0.89,

	0.88 (2xd, 6H, (CH ₃) ₂ CH, J=6.8Hz), 0.8, 0.62 (2xd, (CH ₃) ₁₆ , (CH ₃) ₁₇ , J=6.8Hz)
<p>REX</p> 	<p>實例 20</p> <p>14-O-[(3-(R/S)-胺基-環己-1-(R/S)-甲基-1-基)硫基]乙醯基]截短素，呈鹽酸鹽形式</p> <p>(d₆-DMSO)：旋轉異構物：7.90 (b, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2 Hz, H₁₄), 4.5 (2xd, 1H, OH, J=6Hz), 3.4 (t, 1H, H₁₁, J=6Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 3.1 (m, 1H, NCH), 1.2, 1.25 (2xs, 3H, CH₃ CS)- 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.9 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)</p>
<p>REX</p> 	<p>實例 21a</p> <p>14-O-[(3-(R*)-胍基-環己-1-(R*)-甲基-1-基)-乙醯基]截短素，呈鹽酸鹽形式 + 14-O-[(3-(S*)-胍基-環己-1-(S*)-甲基-1-基)-乙醯基]截短素，呈鹽酸鹽形式</p> <p>(d₆-DMSO)：10.7, 8.6, 7.65, (3xm, 2H, NH), 6.7-7.5 (b, 2H, NH), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 5.5 (d, 1H, OH, J=6Hz), 3.9, 3.6 (2xm, 1H, CHNH), 3.4 (t, 1H, H₁₁, J=6Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 1.4, 1.45 (2xs, 3H, CH₃ CS), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₆), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz).</p> <p>實例 21b</p> <p>14-O-[(3-(R*)-胍基-環己-1-(S*)-甲基-1-基)-乙醯基]截短素，呈鹽酸鹽形式 + 14-O-[(3-(S*)-胍基-環己-1-(R*)-甲基-1-基)-乙醯基]截短素，呈鹽酸鹽形式</p> <p>(d₆-DMSO)：10.7, 8.6, 7.65, (3xm, 2H, NH), 6.7-7.5 (b, 2H, NH), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 5.5 (d, 1H, OH, J=6Hz), 3.9, 3.6</p>

(2xm, 1H, CHNH), 3.4 (t, 1H, H_{11} , $J=6\text{Hz}$), 3.3 (m, 2H, H_{22}), 1.4, 1.45 (2xs, 3H, CH_3 CS), 1.18, 1.45 (2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.75, 0.88 (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=5.4\text{Hz}$)

R_{EX}**實例 22a**

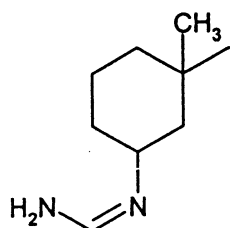
14-O-[(3-(R*)-(R)-異纈草胺醯基胺基-1-(R*)-甲基-1-基)硫基)-乙醯基]截短素與14-O-[(3-(S*)-(R)-異纈草胺醯基胺基-1-(S*)-甲基-1-基)硫基)-乙醯基]截短素，呈鹽酸鹽形式(非對映異構混合物)

(d_6 -DMSO) : 8.3 (m, 1H, NHC=O), 8.1 (b, 3H, NH_3^+), 6.15, 5.1 (2xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.52 (d, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, H_{14}), 3.9 (m, 1H, a-H-異纈草胺醯基), 3.3-3.1 (4xm, 4H, H_{11} , H_{22} , CHNH_3^+), 4.5 (b, 1H, OH), 1.25 (b, 3H, CH_3 CS), 1.18, 1.45 (2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.9 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.75, 0.88 (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=5.4\text{Hz}$)

實例 22b

14-O-[(3-(R*)-(R)-異纈草胺醯基胺基-1-(S*)-甲基-1-基)硫基)乙醯基]截短素與14-O-[(3-(S*)-(R)-異纈草胺醯基胺基-1-(R*)-甲基-1-基)硫基)-乙醯基]截短素，呈鹽酸鹽形式(非對映異構混合物)

(d_6 -DMSO) : 8.35 (m, 1H, NHC=O), 8.1 (b, 3H, NH_3^+), 6.15, 5.1 (2xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.52 (d, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, H_{14}), 3.95 (m, 1H, a-H-異纈草胺醯基), 3.75 (m, 1H, CHNH), 3.2-3.5 (3xm, 3H, H_{11} , H_{22}), 4.5 (b, 1H, OH), 1.25 (b, 3H, CH_3 CS), 1.18, 1.45 (2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.9 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.75, 0.88 (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=5.4\text{Hz}$)

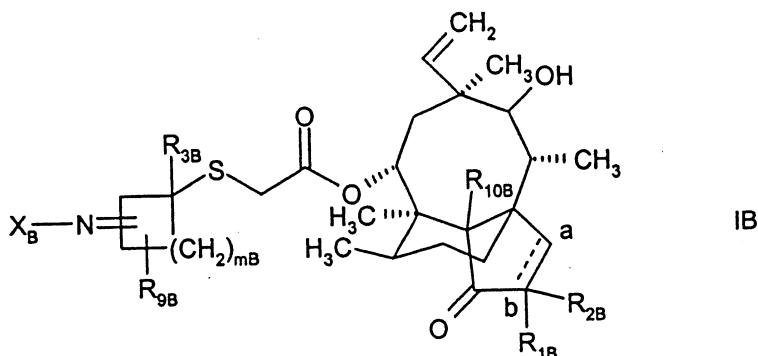
R_{EX}

實例 23

14-O-[(3-(R/S)-二甲胺基-亞甲亞胺基-環己-1-(R/S)-甲基-1-基)-乙醯基]截短素，呈鹽酸鹽形式

(d₆-DMSO) : 9.2, 8.1 (2xb, 2H, NH), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.5 (d, 1H, OH, J=6Hz), 3.7 (m, 1H, CHNH), 3.4 (t, 1H, H₁₁, J=6Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 3.1 (b, 6H, N(CH₃)₂), 1.4, 1.45 (2xs, 3H, CH₃ CS), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)

於另一方面，本發明係提供 14-O-(羥亞胺基-(C₃-₈)環烷基-硫基甲基羰基)-截短側耳素與 14-O-(亞肼基-(C₃-₈)環烷基-硫基甲基羰基)-截短側耳素，譬如下式化合物



其中

R_{1B} 具有如上文定義之 R_{1A} 之意義，

R_{2B} 具有如上文定義之 R_{2A} 之意義，

R_{10B} 具有如上文定義之 R_{6A} 之意義，

虛線具有如上文定義之意義，

m_B 具有如上文定義之 m_a 之意義，

R_{3B} 為氫或 (C₁₋₆) 烷基，

X_B 為 $-O-R_{4B}$ 或 $-NR_{5B}R_{6B}$ ，

R_{4B} 為 氫 或 (C_{1-6}) 烷基，視情況被基團 $-NR_{7B}R_{8B}$ 取代，

R_{5B} 與 R_{6B} 係互相獨立為 (C_{1-4}) 烷基，

R_{7B} 與 R_{8B} 係互相獨立為 (C_{1-4}) 烷基，或

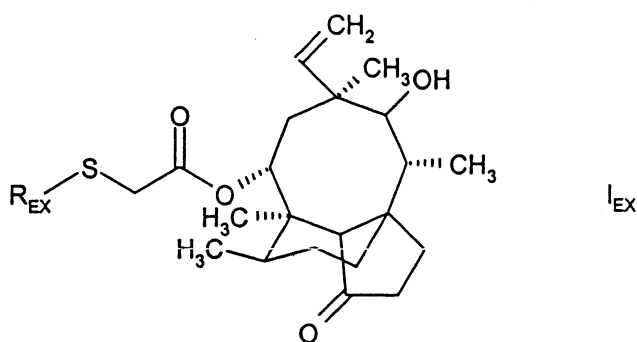
R_{7B} 與 R_{8B} 和彼等所連接之氮原子一起形成具有 5 至 8 個環員之脂族雜環基，及

R_{9B} 為 氫 或 (C_{1-4}) 烷基。

在式 I_B 化合物中，較佳情況是

- R_{1B} 為 氫，
- R_{2B} 為 氫，
- 虛線不存在(單鍵)，
- m_B 為 2、3 或 4，
- R_{3B} 為 氫 或 (C_{1-4}) 烷基，譬如 甲基，
- X_B 係如上文定義，
- R_{4B} 為 氫 或 (C_{1-4}) 烷基，譬如 乙基，被基團 $-NR_{7B}R_{8B}$ 取代，
- R_{5B} 與 R_{6B} 均如上文定義，
- R_{7B} 與 R_{8B} 係互相獨立為 (C_{1-4}) 烷基，例如 乙基，或 R_{7B} 與 R_{8B} 和彼等所連接之氮原子一起形成四氫吡咯或六氫吡啶，
- R_{9B} 係如上文定義，及
- R_{10B} 為 氫；

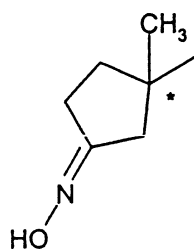
例如，包括 14-O-(羥亞胺基- (C_{3-8}) 環烷基-硫基甲基羰基)-截短側耳素與 14-O-(亞肼基- (C_{3-8}) 環烷基-硫基甲基羰基)-截短側耳素，其係選自包括下式化合物，



其中 R_{EX} 係如表 3 中所列示者。所描述及根據例如類似如實例中所述之方法所獲得之化合物，其 1H -NMR 數據亦顯示於表 3 中：

表 3

<p>R_{EX}</p>	<p>實例 24 14-O-[(3-羥亞胺基-環戊-(R/S)-基)-硫基]-乙醯基}-截短素(同側與對側形式) 同側*-形式：(DMSO-d_6)：10.33 (s, 1H, =NOH), 6.15, 5.07, 5.03 (3xm, H_{19}, H_{20}, H_{21}), 5.55 (d, 1H, H_{14}, $J=8.3\text{Hz}$), 4.5 (d, 1H, 11-OH, $J=6.1\text{Hz}$), 3.25-3.45 (m, SCH, H_{11}, H_{22}), 2.67 (m, 1H, H-2a'), 1.35, 1.05 (2xs, $(CH_3)_{15}$, $(CH_3)_{18}$), 0.8, 0.62 (2xd, $(CH_3)_{16}$, $(CH_3)_{17}$, $J=7\text{Hz}$). 對側*-形式：(DMSO-d_6)：10.36 (s, 1H, =NOH), 6.15, 5.07, 5.02 (3xm, H_{19}, H_{20}, H_{21}), 5.55 (d, 1H, H_{14}, $J=8.3\text{Hz}$), 4.5 (d, 1H, 11-OH, $J=6.1\text{Hz}$), 3.25-3.45 (m, SCH, H_{11}, H_{22}), 2.74 (m, 1H, H-2a') 1.35, 1.05 (2xs, $(CH_3)_{15}$, $(CH_3)_{18}$), 0.8, 0.62 (2xd, $(CH_3)_{16}$, $(CH_3)_{17}$, $J=6.8\text{Hz}$)</p>
----------------------------	---

R_{EX}

實例 25a

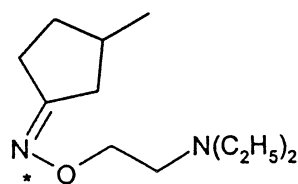
14-O-[(3-(E/Z)-羥亞胺基-1-甲基-環戊-(R*)-基)-硫基]-乙硫基}-截短素

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.33, 10.28 (2xs, 1H, =NOH), 6.15, 5.07, 5.02 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55, 5.53 (2xd, 1H, H₁₄, J=8.3Hz), 4.5, 4.48 (2xd, 1H, 11-OH, J=6.0Hz), 3.20-3.45 (m, SCH, H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.05 (3xs, CH₃CS, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.9Hz)

實例 25b

14-O-[(3-(E/Z)-羥亞胺基-1-甲基-環戊-(S*)-基)-硫基]-乙硫基}-截短素

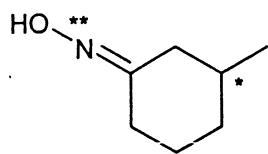
(DMSO-d₆): 10.32, 10.27 (2xs, 1H, =NOH), 6.15, 5.07, 5.02 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.3Hz), 4.5 (d, 1H, 11-OH, J=6.1Hz), 3.20-3.45 (m, SCH, H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.05 (3xs, CH₃CS, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

R_{EX}

實例 26

14-O-[(3-(2-二乙胺基-乙氧基亞胺基)-環戊-(R/S)-基)-硫基]-乙硫基}-截短素，呈鹽酸鹽形式(同側/對側混合物)

(DMSO-d₆): 9.9 (bs, 1H, NH⁺), 6.15, 5.07, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.1Hz), 4.3 (m, 2H, OCH₂), 3.1-3.4 (m, NCH₂, H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

R_{EX}**實例 27a****14-O-[(E*-肟基-環己-3-(R*)-基)-硫基]-乙醯基]截短素**

(d₆-DMSO) : 10.31 (s, 1H, HON=C), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.55 (d, 1H, OH, J=5Hz) 3.4 (t, 1H, H₁₁, J=5Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 2.95 (m, 1H, SCH), 2.78, 1.95 (2xm, 2H, CH₂C=N), 2.57, 2.09 (2xm, 2H, CH₂=C=N), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz). [α]_D=15.87° (c=1, MeOH)

實例 27b**14-O-[(E*-肟基-環己-3-(S*)-基)-硫基]-乙醯基]截短素**

(d₆-DMSO) : 10.31 (s, 1H, HON=C), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.50 (d, 1H, OH, J=5Hz) 3.4 (t, 1H, H₁₁, J=5Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 2.95 (m, 1H, SCH), 2.78, 1.95 (2xm, 2H, CH₂C=N), 2.57, 2.09 (2xm, 2H, CH₂=C=N), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz). [α]_D=38.5° (c=1, MeOH)

實例 27c**14-O-[(Z*-肟基-環己-3-(R*)-基)-硫基]-乙醯基]截短素**

(d₆-DMSO) : 10.31 (s, 1H, HON=C), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.50 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3.45 (t, 1H, H₁₁, J=5Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 2.90 (m, 1H, SCH), 3.05, 2.05 (2xm, 2H, CH₂C=N), 2.2 (m, 2H, CH₂=C=N), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆,

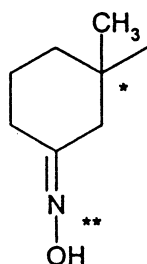
$(\text{CH}_3)_{17}$, $J=5.4\text{Hz}$). $[\alpha]_{\text{D}}=13.62^\circ$ ($c=1$, MeOH)

實例 27d

14-O-[(Z*-肟基-環己-3-(S*)-基)-硫基]乙醯基]截短素

(d_6 -DMSO) : 10.31 (s, 1H, HON=C), 6.15, 5.1 (2xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.52 (d, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, H_{14}), 4.50 (d, 1H, OH, $J=5\text{Hz}$), 3.45 (t, 1H, H_{11} , $J=5\text{Hz}$), 3.3 (m, 2H, H_{22}), 2.90 (m, 1H, SCH), 3.05, 2.05 (2xm, 2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{N}$), 2.2 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{C}=\text{N}$), 1.18, 1.45 (2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.75, 0.88 (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=5.4\text{Hz}$). $[\alpha]_{\text{D}}=42.83^\circ$ ($c=1$, MeOH)

R_{EX}



實例 28a

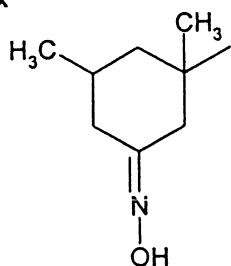
14-O-[(E-肟基-環己-3-(R/S)-甲基-1-基)-硫基]乙醯基]截短素

(d_6 -DMSO) : 10.31 (s, 1H, HON=C), 6.15, 5.1 (2xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.52 (d, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, H_{14}), 4.50 (d, 1H, OH, $J=5\text{Hz}$), 3.45 (t, 1H, H_{11} , $J=5\text{Hz}$), 3.25 (m, 2H, H_{22}), 1.25 (s, 3H, CH_3 , CH_3CS) 1.18, 1.45 (2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.75, 0.88 (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=5.4\text{Hz}$)

實例 28b

14-O-[(Z-肟基-環己-3-(R/S)-甲基-1-基)硫基]乙醯基]截短素

(d_6 -DMSO) : 10.31 (s, 1H, HON=C), 6.15, 5.1 (2xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.52 (d, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, H_{14}), 4.50 (d, 1H, OH, $J=5\text{Hz}$), 3.45 (t, 1H, H_{11} , $J=5\text{Hz}$), 3.25 (m, 2H, H_{22}), 2.7 (d, 1H, $\text{CHC}=\text{N}$, $J=12\text{Hz}$), 1.25 (s, 3H, CH_3 , CH_3CS) 1.18, 1.45 (2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.75, 0.88 (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=5.4\text{Hz}$)

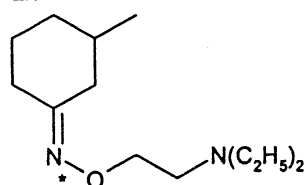
R_{EX}

實例 29

14-O-(((Z/E)-肟基-環己-3-(R/S)-甲基-5-(R/S)-甲基-1-基)-硫基)乙醯基]截短素

(d₆-DMSO): 非對映異構物: 10.2, 10.28 (3xs, 1H, HON=C), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.50 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3.45 (t, 1H, H₁₁, J=5Hz), 3.25 (m, 2H, H₂₂), 3.25, 1.7 (2xm, 2H, CH₂C=N), 1.3, 1.34 (2xs, 3H, CH₃, CH₃CS), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz).

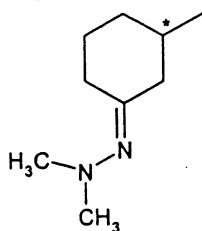
MS-ESI: 534 (M+1)

R_{EX}

實例 30

14-O-{(3-(2-二乙胺基-乙氧基亞胺基)-環己-(R/S)-基)-硫基}-乙醯基}-截短素鹽酸鹽 (E/Z 混合物)

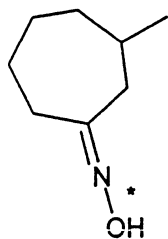
(DMSO-d₆): 9.7 (bs, 1H, NH⁺), 6.15, 5.07, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.0Hz), 4.5, 4.25 (2xm, 2H, OCH₂), 3.0-3.45 (m, NCH₂, H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

R_{EX}

實例 31

14-O-(((E/Z)-二甲基胺基亞胺基-環己-3-(R/S)-1-基)-硫基)乙醯基]截短素

(d₆-DMSO): 非對映異構物: 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.50 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3.45 (t, 1H, H₁₁, J=5Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 3.2, 2.8 (2xm, 1H, CHS), 2.95, 1.85 (2xm, 2H, CH₂C=N), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)

R_{EX}

實例 32a

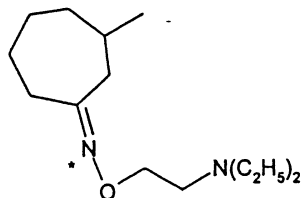
14-O-[(E*-肟基-環庚-3-(R/S)-基)-硫基]-乙醯基]截短素

NMR (d₆-DMSO) : 10.35 (s, 1H, HON=C), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.5 (d, 1H, OH, J=6.1Hz), 3.4 (t, 1H, H₁₁, J=6.1Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz).

實例 32b

14-O-[(Z*-肟基-環庚-3-(R/S)-基)-硫基]乙醯基]截短素

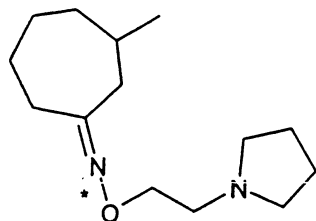
(d₆-DMSO) : 10.35 (s, 1H, HON=C), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.5 (d, 1H, OH, J=5Hz), 3.4 (t, 1H, H₁₁, J=5Hz), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 3.05 (m, 1H, SCH), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)

R_{EX}

實例 33

14-O-[(3-(2-二乙胺基-乙氧基亞胺基)-環庚-(R/S)-基)-硫基]-乙醯基}截短素鹽酸鹽(E/Z混合物)

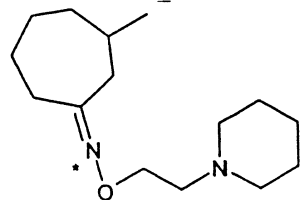
(DMSO-d₆) : 9.85 (bs, 1H, NH⁺), 6.15, 5.06, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.5Hz), 4.52, 4.53 (2xd, 1H, 11-OH, J=6.2Hz), 4.28 (m, 2H, OCH₂), 3.0-3.45 (m, NCH₂, H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

R_{EX}

實例 34

14-O-[[3-(2-四氫吡咯-1-基-乙氧基亞胺基)-環庚-1-(R/S)-基)-硫基]-乙醯基}-截短素鹽酸鹽 (E/Z 混合物) -

(DMSO-d₆) : 10.2 (bs, 1H, NH⁺), 6.15, 5.08, 5.05 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.58 (d, 1H, H₁₄, J=8.3Hz), 4.53, 4.57 (2xd, 1H, 11-OH, J=6.1Hz), 4.26 (m, 2H, OCH₂), 3.0-3.45 (m, NCH₂, H₁₁, H₂₂), 1.38, 1.08 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.83, 0.64 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz).

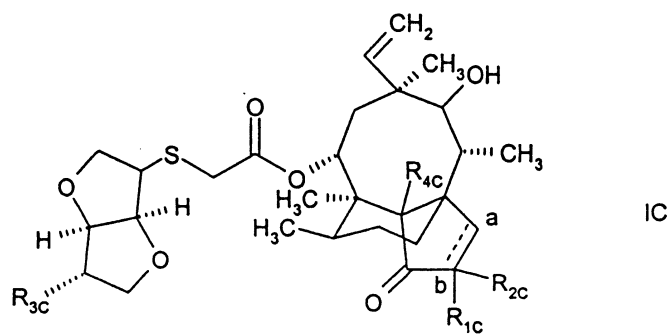
R_{EX}

實例 35

14-O-[[3-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基亞胺基)-環庚-(R/S)-基)-硫基]-乙醯基}-截短素，呈鹽酸鹽形式 (E/Z 混合物)

¹H NMR (DMSO-d₆): 10.0 (bs, 1H, NH⁺), 6.15, 5.06, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.4 Hz), 4.5, 4.55 (2xd, 1H, 11-OH, J=6.2Hz), 4.32 (m, 2H, OCH₂), 2.8-3.5 (m, NCH₂, H₁₁, H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

於另一方面，本發明係提供下式化合物



其中

R_{1C}具有如上文定義之R_{1A}之意義，

R_{2C} 具有如上文定義之 R_{2A} 之意義，

虛線具有如上文定義之意義，

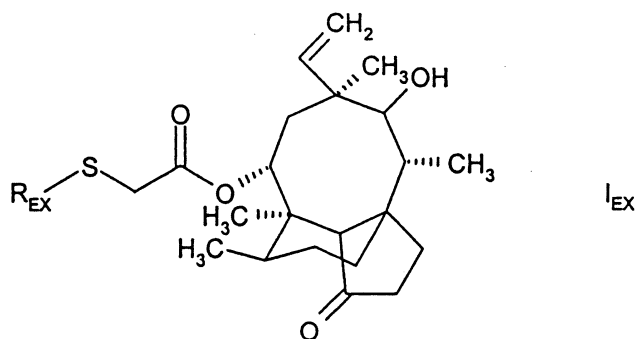
R_{4C} 具有如上文定義之 R_{6A} 之意義，及

R_{3C} 為胺基、 (C_{1-4}) 烷胺基、二 (C_{1-4}) 烷胺基、胺基酸之殘基、羥基或 (C_{1-4}) 烷氧基。

在式 I_C 化合物中，較佳情況是

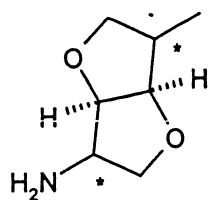
- R_{1C} 為氫，
- R_{2C} 為氫，
- R_{4C} 為氫，
- 虛線不存在(單鍵)，及
- R_{3C} 為胺基、二 (C_{1-4}) 烷胺基或胺基酸之殘基；

例如，包括截短側耳素，其係選自包括下式化合物



其中 R_{EX} 係如表4中所列示者。所描述及根據例如類似如實例中所述之方法所獲得之化合物，其 1H -NMR數據亦顯示於表4中：

表 4

R_{EX}

實例 36a

14-O-[(3S,3aS,6S,6aR)-6-胺基-六氫-呔喃并[3,2-b]呔喃-3-基硫基]-乙醯基}-截短素，呈鹽酸鹽形式 -

(DMSO-d₆) : 8.3 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.05, 5.02 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, 8.2Hz, H₁₄), 4.65, 4.55 (2xm, H₁₁-OH, H-3a', H6a'), 3.6-4.1 (m, 5H, H-2', H-5', H-6'), 3.3-3.5 (m, 4H, H₁₁, H-3', H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.5Hz)

實例 36b

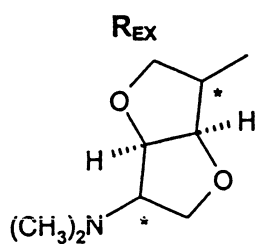
14-O-[(3R,3aS,6S,6aR)-6-胺基-六氫-呔喃并[3,2-b]呔喃-3-基硫基]-乙醯基}-截短素-鹽酸鹽

(DMSO-d₆) : 8.3 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.07, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.2Hz), 4.60, 4.7 (2xm, H-3a', H6a'), 3.6-4.1 (m, 5H, H-2', H-5', H-6'), 3.3-3.5 (m, 4H, H₁₁, H-3', H₂₂), 1.35, 1.05, (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.9Hz)

實例 36c

14-O-[(3S,3aS,6R,6aR)-6-胺基-六氫-呔喃并[3,2-b]呔喃-3-基硫基]-乙醯基}-截短素-鹽酸鹽

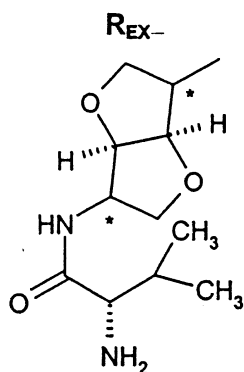
(DMSO-d₆) : 8.25 (bs, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.06, 5.03 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.4Hz), 4.60 (m, 2H, H-3a', H6a'), 3.55-4.2 (m, 5H, H-2', H-5', H-6'), 3.35-3.5 (m, 4H, H₁₁, H-3', H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.9Hz)



實例 37

14-O-[(3S,3aS,6S,6aR)-6-二甲胺基-六氫-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙醯基}-截短素，呈鹽酸鹽形式

(DMSO- d_6) : 11.25 (bs, 1H, NH^+), 6.15, 5.06, 5.03 (3xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.55 (d, 1H, H_{14} , $J=8.2\text{Hz}$), 4.60 (m, 1H, $\text{H}_{3\text{a}'}$), 3.3-4.1 (MH-2', $\text{H}-5'$, $\text{H}-6'$, $\text{H}-6\text{a}'$, H_{11} , $\text{H}-3'$, H_{22}), 2.8, 2.7 (2xd, 6H, $\text{NH}^+(\text{CH}_3)_2$, $J=4.5\text{Hz}$), 1.35, 1.05 (2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.8, 0.62 (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=6.9\text{Hz}$)



實例 38a

14-O-[(3S,3aS,6S,6aR)-6-((R)-胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-六氫-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙醯基}-截短素，呈鹽酸鹽形式

(DMSO- d_6) : 8.65 (d, 1H, NH , $J=8.2\text{Hz}$), 7.8 (bs, 3H, NH_3^+), 6.15, 5.07, 5.02 (3xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.55 (d, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, H_{14}), 4.55, 4.45 (2xm, 3H, H_{11} -OH, $\text{H}-3\text{a}'$, $\text{H}6\text{a}'$), 3.6-4.2 (m, 5H, $\text{H}-2'$, $\text{H}-5'$, $\text{H}-6'$), 3.4-3.5 (m, 4H, H_{11} , $\text{H}-3'$, H_{22}), 1.35, 1.05 (2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.88, 0.92 (2xd, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J=6.8\text{Hz}$); 0.8, 0.62 (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=6.8\text{Hz}$)

實例 38b

14-O-[(3R,3aS,6S,6aR)-6-((R)-胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-六氫-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙醯基}-截短素，呈鹽酸鹽形式

(DMSO- d_6) : 8.8 (d, 1H, NH , $J=7.1\text{Hz}$), 8.15 (bs, 3H, NH_3^+), 6.15, 5.07, 5.03 (3xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.55 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$, H_{14}), 4.6, 4.4 (2xm, 2H, $\text{H}-3\text{a}'$, $\text{H}-6\text{a}'$), 3.6-4.2 (m, 5H, $\text{H}-2'$, $\text{H}-5'$, $\text{H}-6'$), 3.2-3.5 (m, 4H, H_{11} , $\text{H}-3'$, H_{22}), 1.35, 1.05 (2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.89, 0.91 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J=6.8\text{Hz}$), 0.8, 0.62 (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$,

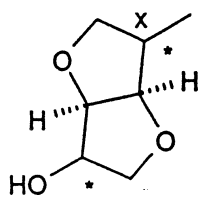
$(\text{CH}_3)_{18}$, $J=6.8\text{Hz}$)

實例 38c

14-O-[(3S,3aS,6R,6aR)-6-((R)-胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基硫基]-乙醯基}-截短素，呈鹽酸鹽形式

(DMSO- d_6) : 8.4 (d, 1H, NH, $J=7.8\text{Hz}$), 8.1 (bs, 3H, NH_3^+), 6.15, 5.06, 5.02 (3xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.55 (d, 1H, 8.2Hz, H_{14}), 4.6, 4.5 (2xm, 2H, $\text{H}_{3a'}$, $\text{H}_{6a'}$), 3.6-4.4 (m, 5H, $\text{H}_{2'}$, $\text{H}_{5'}$, $\text{H}_{6'}$), 3.3-3.5 (m, 4H, H_{11} , $\text{H}_{3'}$, H_{22}), 1.35, 1.05 (2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.94, 0.90 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J=6.8\text{Hz}$), 0.8, 0.62 (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=6.8\text{Hz}$)

R_{EX}



實例 39a

14-O-[(3S,3aS,6R,6aR)-6-羥基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基硫基]-乙醯基}-截短素

(DMSO- d_6) : 6.15, 5.07, 5.03 (3xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.55 (d, 1H, H_{14} , $J=8.3\text{Hz}$), 4.85 (d, 1H, 6'-OH, $J=6.4\text{Hz}$), 4.5 (d, 1H, 11-OH, $J=6.1\text{Hz}$), 3.65-4.45 (m, $\text{H}_{3a'}$, $\text{H}_{6a'}$, $\text{H}_{2'}$, $\text{H}_{5'}$, $\text{H}_{6'}$), 3.3-3.45 (MH-5', H_{11} , $\text{H}_{3'}$, H_{22}), 1.35, 1.05 (2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.8, 0.62 (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=6.9\text{Hz}$)

實例 39b

14-O-[(3R,3aS,6R,6aR)-6-羥基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基硫基]-乙醯基}-截短素

(DMSO- d_6) : 6.15, 5.06, 5.03 (3xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.55 (d, 1H, H_{14} , $J=8.3\text{Hz}$), 4.8 (d, 1H, 6'-OH, $J=5.7\text{Hz}$), 4.5 (d, 1H, 11-OH, $J=6.1\text{Hz}$), 3.7-4.45 (m, $\text{H}_{3a'}$, $\text{H}_{6a'}$, $\text{H}_{2'}$, $\text{H}_{5'}$, $\text{H}_{6'}$), 3.2-3.5 (MH-5', H_{11} , $\text{H}_{3'}$, H_{22}), 1.35, 1.05 (2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.8, 0.62, (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=6.8\text{Hz}$)

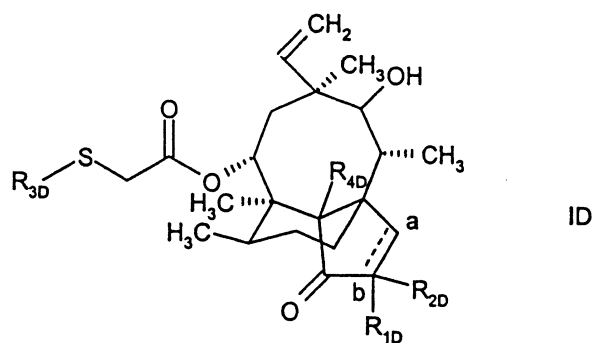
實例 39c

14-O-[(3S,3aS,6S,6aR)-6-羥基-六氫-咪喃并[3,2-

b) 呋喃-3-基硫基]-乙醯基]-截短素

(DMSO-d₆): 6.1, 5.07, 5.02 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁),
 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.3Hz), 5.2 (d, 1H, 6'-OH), 3.55-
 4.55 (m, 11-OH, H-3a', H-6a', H_{2'}, H-5', H-6'), 3.3-3.45
 (m, H₁₁, H-3', H₂₂), 1.35, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅,
 (CH₃)₁₈, 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz)

於另一方面，本發明係提供 14-O-(羥基-或酮基)-(雜環基-硫基甲基羰基)-截短側耳素，其中雜環基為 4 至 8 個環員，較佳為 5 至 7 個環員之脂族環，包含一個氮作為雜原子，例如下式化合物



其中

R_{1D} 具有如上文定義之 R_{1A} 之意義，

R_{2D} 具有如上文定義之 R_{2A} 之意義，

R_{4D} 具有如上文定義之 R_{6A} 之意義，

虛線具有如上文定義之意義，及

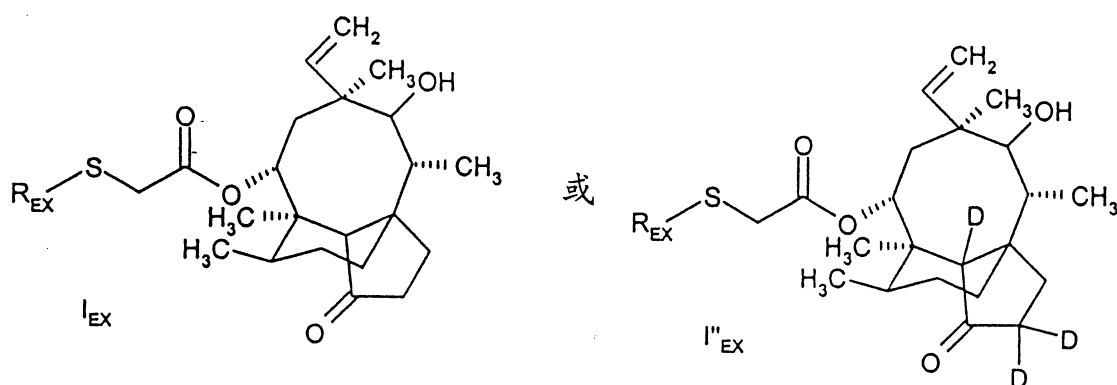
R_{3D} 為 4 至 8 個環員之脂族雜環基，且包含一個氮原子作為雜原子，或 (C₄₋₈) 環烷基，該雜環基或環烷基係被羥基或酮基取代。

在式 I_D 化合物中，較佳情況是

- R_{1D} 為氫或氬，

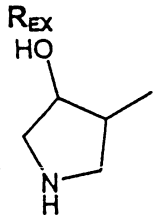
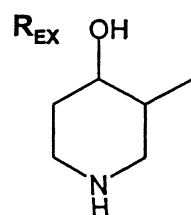
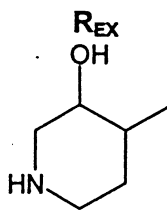
- R_{2D} 為氫或氘，
- 虛線不存在(單鍵)，
- R_{3D} 係如上文定義，例如雜環基具有較佳為5至7個環員，例如雜環基係經由碳鍵連接至式ID化合物中之硫；譬如羥基四氫吡咯、羥基六氫吡啶、酮基-全氫一氮七員基；及環烷基較佳為(C₅₋₆)環烷基，例如環戊酮基，
- R_{4D} 為氫或氘，

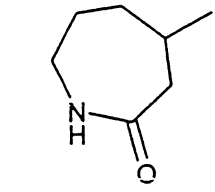
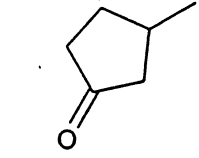
例如，包括14-O-(羥基-或酮基-雜環基-硫基甲基羧基)-截短側耳素，其中雜環基為4至8個環員之脂族環，較佳為5至7個，包含一個氮作為雜原子，其係選自包括例如包含截短側耳素，其係選自包括下式化合物



其中 R_{EX} 係如表5中所列示者。表5之化合物係為式 I'_{EX} 化合物，惟實例41化合物除外，其係為式 II'_{EX} 化合物。所描述及根據例如類似如實例中所述之方法所獲得之化合物，其¹H-NMR數據亦顯示於表5中：

表 5

	<p>實例 40 14-O-[(3-R*-羥基四氫吡咯-4-(R*)基)-硫基-乙醯基]-截短素與 14-O-[(3-S*-羥基四氫吡咯-4-(s*)基)-硫基-乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式 (非對映異構混合物) (d-6-DMSO): 9.4, 9.65 (2xb, 2H, NH₂⁺), 3.6, 3.2 (2xm, 4H, CH₂NCH₂), 4.45 (m, 1H, CHO), 3.45-3.32 (m, 3H, H₁₁H₂₂), 3.95 (m, 1H, CHS), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz 0.98)</p>
	<p>實例 41 2,2,4-三氘-14-O-[(3-(S*)-羥基-六氫吡啶-4-(S*)-基)硫基)-乙醯基]截短素，呈氯化氬形式 (d-6-DMSO, 350K): 8.05 (b, 3H, NH₃⁺), 4.25-4.1 (m, 3H, CH₂N, NHCHC=O), 3.75 (m, 1H, CHO), 3.45-3.32 (m, 3H, H₁₁H₂₂), 2.89 (m, 1H, CHS), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.9 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz 0.98). 三環狀部份基團之 2,2'- 與 4- 質子信號係在該光譜中消失。 質量光譜 (MS): m/e: 496</p>
	<p>實例 42 14-O-[(3R*-羥基六氫吡啶-4-(R*)基)-硫基-乙醯基]截短素，呈鹽酸鹽形式 + 14-O-[(3S*-羥基六氫吡啶-4-(S*)基)-硫基-乙醯基]截短素，呈鹽酸鹽形式 (d-6-DMSO, 350K): 8.05 (b, 3H, NH₃⁺), 4.25-4.1 (m, 3H, CH₂N, NHCHC=O), 3.75 (m, 1H, CHO), 3.45-3.32 (m, 3H, H₁₁H₂₂), 2.89 (m, 1H, CHS), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.9 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz 0.98)</p>

 <p>R_{EX}</p>	<p>實例 43 14-O-[(一氮七環烷-2-酮-4-(R/S)-基)-硫基乙醯基]-截短素 $(d_6\text{-DMSO})$: 6.15, 5.1 (2xm, H_{19}, H_{20}, H_{21}), 5.52 (d, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, H_{14}), 3.4 (m, 1H, H_{11}), 3.3 (m, 2H, H_{22}), 3.1 (m, 2H, SCH, CHN), 1.18, 1.45 (2xs, $(CH_3)_{15}$, $(CH_3)_{18}$), 0.75, 0.88 (2xd, $(CH_3)_{16}$, $(CH_3)_{17}$, $J=5.4\text{Hz}$)</p>
 <p>R_{EX}</p>	<p>實例 44 14-O-[(3-酮基-環戊-(R/S)-基)-硫基]-乙醯基}-截短素 $(CDCl_3)$: 6.45, 5.35, 5.2 (3xm, H_{19}, H_{20}, H_{21}), 5.8 (d, 1H, H_{14}, $J=8.4\text{Hz}$), 3.6 (m, 1H, SCH), 3.35 (m, 1H, 11-OH), AB-系統 ($\nu_A=3.25$, $\nu_B=3.17$, 2H, H_{22}, $J=14.8\text{Hz}$), 2.65 (m, 1/2H, H-2a'), 2.6 (m, 1/2H, H-2a'), 1.45, 1.18 (2xs, $(CH_3)_{15}$, $(CH_3)_{18}$), 0.9, 0.75 (2xd, $(CH_3)_{16}$, $(CH_3)_{17}$, $J=6.8\text{Hz}$)</p>

本發明所提供之新穎化合物，包括在表1至表5中所列示之化合物，其化學式，及式 I_A 、 I_B 、 I_C 、 I_D 、 I_{EX} 、 I'_{EX} 及 I''_{EX} 化合物，係於本文稱為“(根據)本發明之新穎化合物”。“胺基酸之殘基”，無論何時被定義於任一種本發明之新穎化合物中，係包括胺基酸部份，例如包括天然與合成胺基酸，例如纈胺酸，及如本文中定義之其他胺基酸，最佳為纈胺酸；其係為若來自羧基之羥基被分裂時仍然留下者，例如在纈胺酸 $[HO-CO-CH(NH_2)-CH(CH_3)_2]$ 之情況下，殘基為 $-CO-CH(NH_2)-CH(CH_3)_2$ 。

在本發明之新穎化合物中，各單獨定義之取代基可為較佳取代基，例如互相獨立之經定義取代基。

本發明之新穎化合物包括呈任何形式之化合物，例如呈自由態形式，呈鹽形式，呈溶劑合物形式，及呈鹽與溶劑合物形式。

於另一方面，本發明係提供呈鹽形式之本發明新穎化合物。

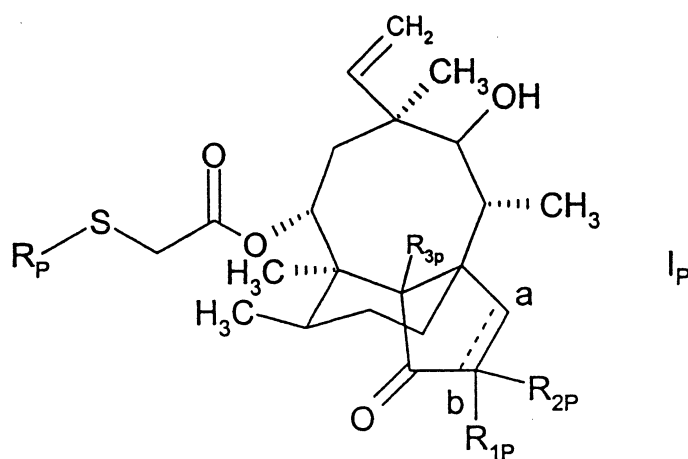
本發明新穎化合物之鹽係包括藥學上可接受之鹽，例如包括金屬鹽或酸加成鹽。金屬鹽，包括例如鹼金屬或鹼土金屬鹽；酸加成鹽，包括式I化合物與酸之鹽，該酸例如氫反丁烯二酸、反丁烯二酸、萘-1,5-磺酸、磷酸、酒石酸、檸檬酸、鹽酸、氫氯酸；較佳為鹽酸。呈自由態形式之本發明新穎化合物，可被轉化成其呈鹽形式之相應化合物；且反之亦然。呈自由態形式或呈鹽形式及呈溶劑合物形式之本發明新穎化合物，可被轉化成其呈自由態形式或呈鹽形式、呈未溶劑化合形式之相應化合物；且反之亦然。

本發明之新穎化合物可以其異構物及混合物形式存在；例如光學異構物，非對映異構物，順式-、反式-構形異構物。本發明之化合物可例如含有不對稱碳原子，且因此可以其非對映異構物及混合物形式存在，例如外消旋物。例如，本發明之新穎化合物可包含胺基酸之殘基。在此種胺基酸殘基中，胺基所連接之碳原子可為不對稱碳原子，且所連接之胺基可因此呈R-或S-組態。本發明之新穎化合物可包含環烷基，例如連接至硫基，該環烷基可進一步被取代，且該取代基可以順式或以反式構形存在。例如，硫基所連接之環烷基之碳原子可為不對稱，例如，若該環烷基係進一步被取代，且連接至該環烷基之取代基可呈R-或呈S-組態

。例如，本發明之新穎化合物亦可包含肟基。連接至亞胺基之羥基可呈同側-或呈對側-組態。異構混合物可按適當方式，例如根據例如類似習用之方法分離，以獲得純異構物。本發明係包括呈任何異構形式與呈任何異構混合物之本發明新穎化合物。本發明亦包括本發明新穎化合物之互變異構物，在此種互變異構物可存在之情況中。

本文中所述之任何化合物，例如本發明之新穎化合物，可按適當方式製成，例如，根據例如習用方法，例如類似方式，或按本文所指定之方式。

於另一方面，本發明係提供一種製造下式化合物之方法



其中

R_{1P} 具有如上文定義之 R_{1A} 之意義，

R_{2P} 具有如上文定義之 R_{2A} 之意義，

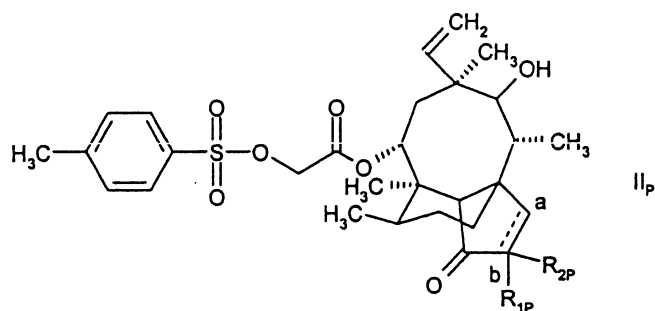
R_{3P} 具有如上文定義之 R_{6A} 之意義，

虛線具有如上文定義之意義，及

R_P 具有如申請專利範圍第 6 至 11 項中任一項所陳述之意義，

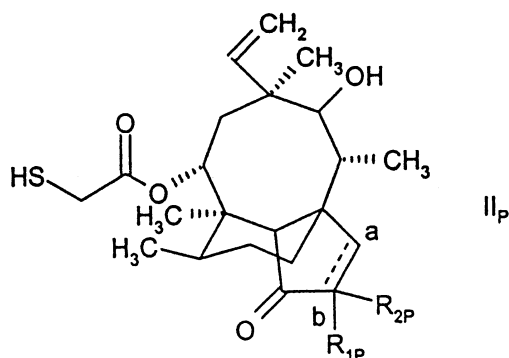
其包括以下步驟

a. 使下式化合物



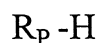
其中 R_{1P} 與 R_{2P} 均如上文定義，且虛線具有如上文定義之意義，

與硫脲反應，接著還原，以獲得下式化合物



其中 R_{1P} 與 R_{2P} 均如上文定義，

b. 使步驟 a. 中獲得之式 II_p 化合物，與下式化合物反應



其中 R_P 係如上文定義，呈反應形式，例如甲烷磺酸根或甲苯磺酸根，視情況呈經保護形式，

以獲得式 I_p 化合物(意即本發明之新穎化合物)，或獲得式 I_p 化合物之預先形式，

c. 視情況進一步使步驟 b. 中獲得之預先形式反應，以獲得式 I_p 化合物，例如引進氬，以獲得式 I_p 化合物，其中取代基均如上文定義，

及

d. 使步驟 b. 或步驟 c. 中獲得之式 I_p 化合物，自反應混合物單離。

R_p 係為

- 經取代之 (C₄₋₈) 環烷基，
- 經取代之苯基，
- 經取代之脂族雜環基，具有 4 至 8 個環員，並包含 1 或 2 個氮原子作為雜原子，
- 烷基，被 (經取代) 胺基取代，
- 烷基，被雜環基取代，或
- 經取代之雙環狀脂族雜環基，於各環中包含 5 個環員及一個氧雜原子，

例如在本發明新穎截短側耳素中包含 R_p 之意義，例如在申請專利範圍第 6 至 11 項中所陳述者。

本發明所提供之方法可例如以類似本文所引用之任何專利參考資料中所陳述之方法進行，例如類似本文所引用之專利文獻中所述化合物之製法，譬如在 WO0109095、WO0204414 及 WO0222580 中，或如本文中所述者。於本文中引用之所有專利參考資料係被引進以供參考，尤其是關於申請專利範圍與取代基之意義，例如包括取代基之較佳意義，及關於製造方法。

本發明之截短側耳素包括具有式 I_p 之本發明新穎化合物。本發明之截短側耳素包括一或多種，較佳為一種本發明之截短側耳素，例如一種截短側耳素，或本發明不同截短側

耳素之組合。

吾人已發現本發明之新穎化合物，包括式 I_p 化合物，在類似適應徵上，顯示類似截短側耳素之藥理學活性，如在 WO0109095、WO0204414 及 WO0222580 中所述者，例如在如 WO0109095、WO0204414 及 WO0222580 中所述之類似試驗系統中，此外為在本文中所述之試驗系統中。因此，式 I_p 化合物可作為醫藥使用。

於另一方面，本發明係提供式 I_p 化合物作為醫藥使用，較佳係作為抗微生物劑，譬如抗生素，及作為抗厭氧劑，包括作為醫藥，用於治療藉由分枝桿菌屬譬如結核分枝桿菌所媒介之疾病。

於另一方面，本發明係提供式 I_p 化合物於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療微生物疾病，例如藉由細菌所媒介之疾病，該細菌例如選自葡萄球菌屬、鏈球菌屬、腸球菌屬、分枝桿菌屬，例如結核分枝桿菌；及藉由枝原體屬、衣原體屬及必須厭氧菌所媒介之疾病。

於另一方面，本發明係提供一種治療微生物疾病之方法，例如藉由細菌所媒介之疾病，該細菌例如選自葡萄球菌屬、鏈球菌屬、腸球菌屬、分枝桿菌屬，例如結核分枝桿菌；及藉由枝原體屬、衣原體屬及必須厭氧菌所媒介之疾病，該方法包括對需要此種治療之病患投予有效量之本發明新穎化合物，例如包括式 I_p 化合物；例如以醫藥組合物之形式。

治療作業包括治療與預防。

對此種治療而言，適當劑量當然係依例如所採用本發明化合物之化學性質與藥物動力學數據、個別宿主、投藥模式及被治療症狀之性質與嚴重性而改變。但是，一般而言，在較大哺乳動物，例如人類中，為獲得令人滿意之結果，所需要之日服劑量為在約0.05克至約5.0克範圍之本發明新穎化合物；可合宜地以例如一天高達四次之分離劑量投予。

類似考量適用於以本發明之截短側耳素治療藉由分枝桿菌屬所媒介之疾病。

本發明之新穎化合物可藉任何習用途徑投予，例如以經腸方式，例如包括鼻、面頰、直腸、口服投藥；以非經腸方式，例如包括靜脈內、肌內、皮下投藥；或以局部方式，例如包括皮上、鼻內、氣管內投藥；例如呈經塗覆或未經塗覆片劑、膠囊、可注射溶液或懸浮液之形式，例如呈安瓿瓶、小玻璃瓶之形式，呈乳膏、凝膠、糊劑、吸入器粉末、泡沫物、酏劑、唇膏、滴劑、噴霧劑之形式，或呈栓劑形式。類似考量適用於本發明截短側耳素在藉由分枝桿菌屬所媒介疾病中之投藥，惟局部投藥除外。

本發明之新穎化合物可以藥學上可接受鹽之形式投藥，例如酸加成鹽或金屬鹽；或呈自由態形式；視情況呈溶劑合物形式。呈鹽形式之本發明新穎化合物，顯示與呈自由態形式之本發明新穎化合物相同之活性級次；視情況呈溶劑合物形式。類似考量適用於本發明截短側耳素在藉由分枝桿菌屬所媒介疾病中之投藥。

本發明之新穎化合物可單獨或併用一或多種其他醫藥活性

劑，使用於根據本發明之醫藥治療。此種其他醫藥活性劑，例如包括其他抗微生物劑，例如包括抗生素，例如頭孢菌素、青黴素、紅黴素、四環素。

類似考量適用於本發明截短側耳素在藉由分枝桿菌屬所媒介疾病之使用上，但適當之其他醫藥活性劑，包括已知在藉由分枝桿菌屬所媒介疾病之治療上，具有活性之藥劑，譬如利福平 (Rifampicin[®])、鏈黴素 (Streptomycin[®])、乙杉布醇 (Ethambutol[®])、吡咻蜜得 (Pyrizinamid[®])。

組合包括固定組合，其中兩種或多種醫藥活性劑係在相同配方中；套件，其中在個別配方中之兩種或多種醫藥活性劑，係以相同包裝銷售，例如伴隨著共同投藥之說明書；及自由組合，其中醫藥活性劑係個別地包裝，但給予同時或相繼投藥之說明書。

於另一方面，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含本發明之新穎化合物，例如式 I_p 化合物，伴隨著至少一種醫藥賦形劑，例如適當載劑及 / 或稀釋劑，例如包括填料、黏合劑、崩解劑、流動調節劑、潤滑劑、糖類與增甜劑、芳香劑、防腐劑、安定劑、潤濕劑及 / 或乳化劑、增溶劑、調節滲透壓用之鹽及 / 或緩衝劑；例如進一步包含另一種醫藥活性劑。

包含本發明截短側耳素以在藉由分枝桿菌屬所媒介之疾病上用於投藥之醫藥組合物，可包含如上述之類似賦形劑。

於另一方面，本發明係提供一種醫藥組合物，其包含本發明之截短側耳素，伴隨著至少一種醫藥賦形劑，且進一步

包含另一種可用於治療分枝桿菌屬，例如結核分枝桿菌感染之醫藥活性劑，譬如利福平(Rifampicin[®])、鏈黴素(Streptomycin[®])、乙杉布醇(Ethambutol[®])、吡咻蜜得(Pyrazinamid[®])。

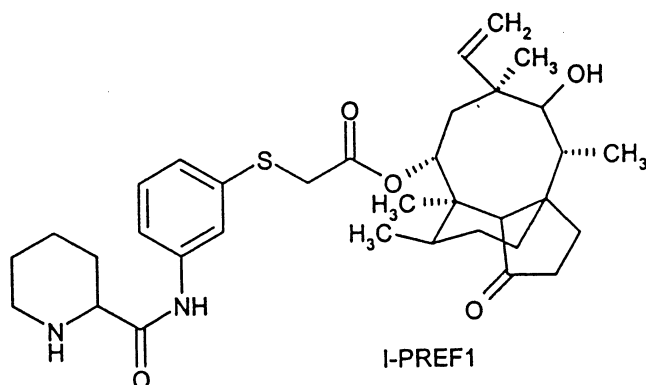
此種組合物可根據(例如類似)習用方法製造，例如經由混合、粒化、塗覆、溶解或凍乾方法。單位劑量形式可含有例如約0.5毫克至約1500毫克，譬如1毫克至約500毫克。

本發明之截短側耳素在藉由結核分枝桿菌所媒介疾病上之投藥，可以如利福平或鏈黴素之類似模式與類似劑量投藥。

本發明之截短側耳素較佳係選自包括式 I-US4278674 化合物、式 I-EP0153277 化合物、式 I-WO0109095 化合物、式 I-WO0204414 化合物、式 I-WO0222580 化合物、表 I 化合物、式 I_B 化合物或式 I_D 化合物；

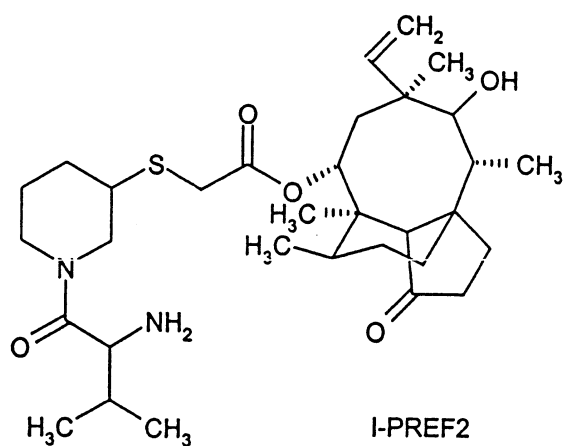
例如包括

- 式 I-提耳目林 (Tiamulin) 化合物
- 式 I-華臬耳目林 (Valnemulin) 化合物，例如呈鹽酸鹽形式；
- 下式化合物



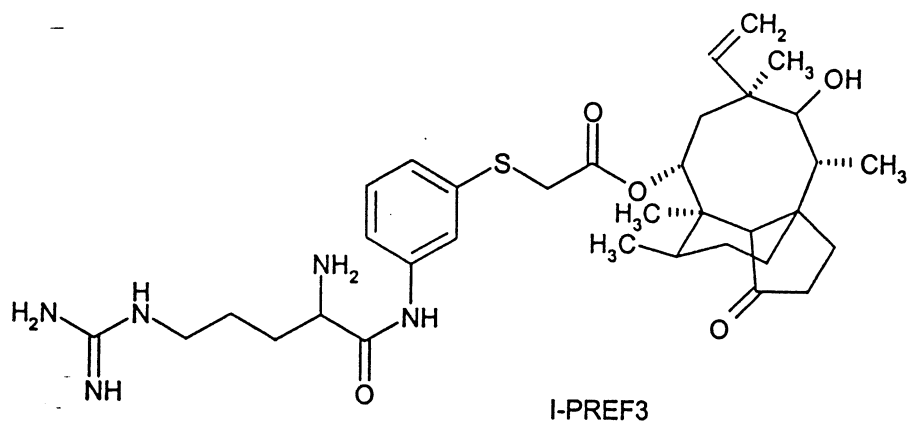
例如呈鹽酸鹽形式；

- 下式化合物



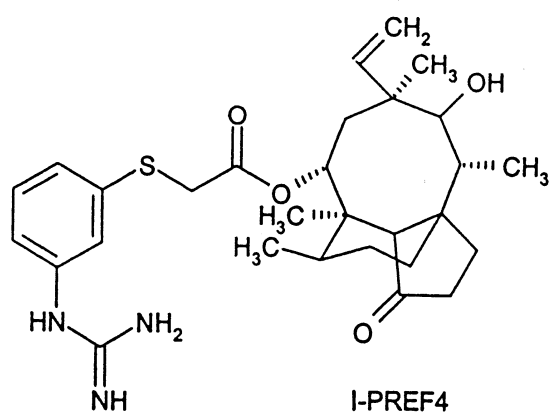
例如呈鹽酸鹽形式，

- 下式化合物



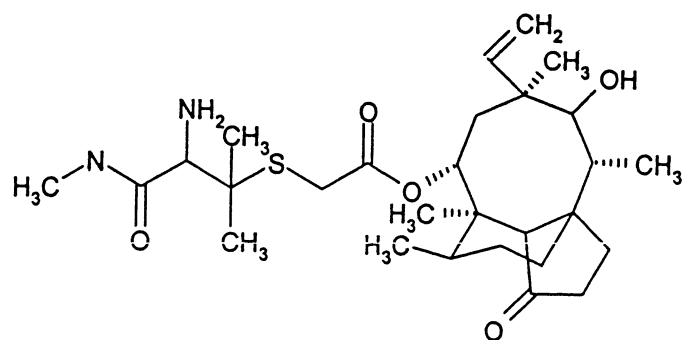
例如呈鹽酸鹽形式，

- 下式化合物



例如呈鹽酸鹽形式，

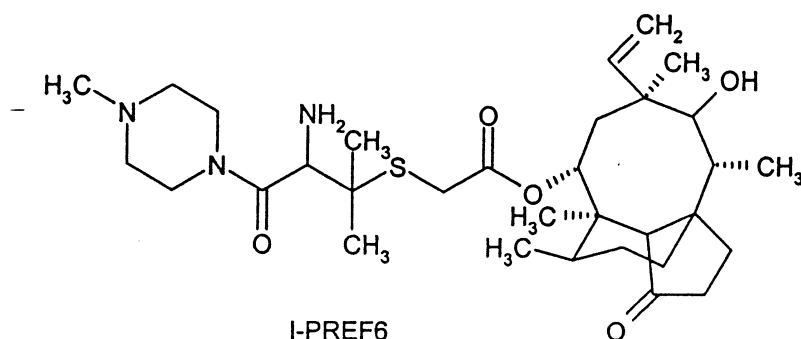
- 下式化合物



I-PREF5

例如呈鹽酸鹽形式，

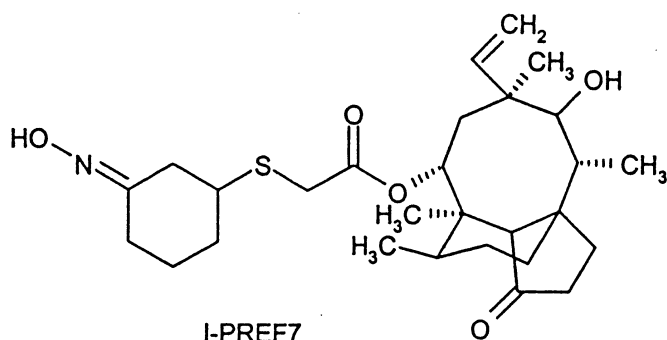
- 下式化合物



I-PREF6

例如呈鹽酸鹽形式，

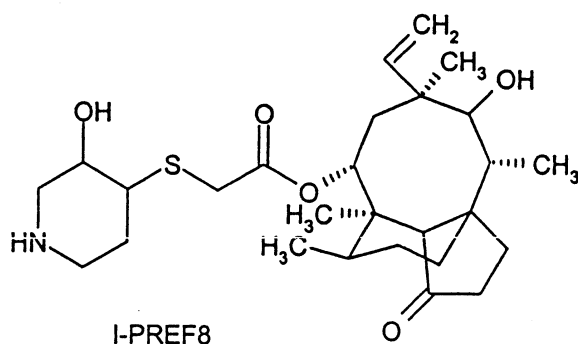
- 下式化合物



I-PREF7

及

- 以下化合物



例如呈鹽酸鹽形式。

抵抗分枝桿菌屬菌株例如結核分枝桿菌之活性，可根據下文一般試驗程序測得：

一般試驗程序

其係根據已知及適當瓊脂稀釋試驗進行。瓊脂係作為受質使用。在瓊脂固化之前不久，添加不同濃度之待測化合物，並混入仍為液體之瓊脂團料(根據瓊脂稀釋試驗)中。亦製備未具有待測化合物之對照組，以測定菌株生長能力。將如此製成之瓊脂，於固化後，以結核分枝桿菌菌株接種。在一般培養器中，於37°C下進行培養。使用Middlebrook 7H10+OADC(油酸、白蛋白、右旋糖、過氧化氫)濃化物(pH 6.71-6.73)作為營養培養基。

最低抑制濃度(MIC)，其係為瓊脂中抑制99%菌株生長之化合物濃度，其係在接種後之3週、4週及5週後測定。

本發明之截短側耳素顯示抵抗分枝桿菌屬之菌株例如結核分枝桿菌之活性，因此可用於治療因分枝桿菌屬所造成之感染。本發明之截短側耳素令人驚訝地甚至具有對於抗藥性與多重抗藥性結核分枝桿菌菌株之活性，例如對於使用可用於治療結核病之已知醫藥治療具抗藥性之菌株，該醫

藥例如異菸酸酐、利福平、鏈黴素。

【實施方式】

於下述實例中，所有溫度均以攝氏度數表示，而未經校正。使用下列縮寫：

BOC：	第三丁氧羰基	DCC：	二環己基碳化二亞胺
DMF：	N,N-二甲基甲醯胺	DMSO：	二甲亞砜
EDC：	N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽		
EtAc：	醋酸乙酯	EtOH：	乙醇
HOBT：	1-羥基苯并三唑	MeOH：	甲醇
MS：	質量光譜	RT：	室溫
TBAF：	氟化四-正-丁基銨	TFA：	三氟醋酸
THF：	四氫呋喃		

層析係於矽膠上進行。

製備實例

I. 本發明(新穎)截短側耳素之製備

實例 I-A

14-O-[(N-(3-甲基-2(R)-胺基-丁醯基)-六氫吡啶-3-基)-硫基乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式

I-AA) 14-O-[(N-BOC-六氫吡啶-3(S)-基)-硫基乙醯基]-截短素

方法 1：

將 532 毫克 22-O-甲苄磺醯基-截短側耳素添加至 217 毫克 N-BOC-六氫吡啶-3(S)-硫醇與 112 毫克第三-丁醇鉀在 10 毫升 THF 中之溶液內，將所得混合物攪拌 3 小時，使所得混合物在 EtAc 與鹽水之間分配，使所得有機相脫水乾燥，蒸發溶劑，並

使所得之蒸發殘留物接受層析。獲得 14-O-[(N-BOC-六氫吡啶-3(S)-基)-硫基乙醯基]-截短素。

方法 2:

將 1.97 克 22-巰基-截短側耳素、1.39 克 N-BOC-3(R)-甲磺醯基氧基-六氫吡啶及 0.12 克鈉在 50 毫升 EtOH 中之溶液，加熱至 90°，歷經 12 小時，使溶劑自所得混合物中蒸發，並使蒸發殘留物接受層析。獲得 14-O-[(N-BOC-六氫吡啶-3-基)-硫基乙醯基]-截短素。

¹H-NMR (CDCl₃): 6.45, 5.35, 5.2 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.74 (d, 1H, 5.2Hz, H₁₄), 3.35 (d, 1H, H₁₁, J=5.2Hz), AB-系統: 3.12, 3.18, J=14.7Hz, H₂₂), 3.2, 2.95, 2.65, 2.6 (4xm, CH₂NCH₂), 2.85 (m, 1H, SCH), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)

I-AB) 14-O-[(N-(3-甲基-2(R)-胺基-丁醯基)-六氫吡啶-3-基)-硫基乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式

將 280 毫克 14-O-[(N-BOC-六氫吡啶-3-基)-硫基乙醯基]-截短素在 20 毫升 CH₂Cl₂ 與 1 毫升 TFA 中之溶液，於室溫下攪拌 30 分鐘，並使溶劑自所得混合物中蒸發。將所得蒸發殘留物以 40 毫升 CH₂Cl₂ 處理，添加 55 毫克 N-甲基-嗎福啉、110 毫克 N-BOC-(R)-纈胺酸及 105 毫克 DCC，並將所得混合物攪拌 3 小時。自所得混合物中濾出已沉澱之二環己基脲，並使所得濾液接受層析。將所得已純化之 14-O-[(N-(3-甲基-2(R)-胺基-丁醯基)-六氫吡啶-3-基)-硫基乙醯基]-截短素，以 TFA 在 CH₂Cl₂ 中處理，蒸發溶劑，並將所得之蒸發殘留物以含醚 HCl 處理。獲得 14-O-[(N-(3-甲基-2(R)-胺基-丁醯基)-六氫吡啶-3-基)-硫基乙

醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式。

$^1\text{H-NMR}$ (d-6-DMSO, 330K): 6.45, 5.35, 5.2 (3xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.74 (d, 1H, 5.2Hz, H_{14}), 5.45 (d, 1H, NH, $J=7.8\text{Hz}$), 4.1 (m, 1H, NHCHCO), 3.35 (d, 1H, H_{11} , $J=5.2\text{Hz}$), AB-系統: 3.12, 3.18, $J=14.7\text{Hz}$, H_{22}), 3.2, 2.95, 2.65, 2.6 (4xm, CH_2NCH_2), 2.8 (m, 1H, SCH), 1.18, 1.45 (2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.75, 0.88 (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=5.4\text{Hz}$), 0.78-0.84 (2xd, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J=6.8\text{Hz}$)

實例 I-B

14-O-[(N-(3-甲基-2(R)-胺基-丁醯基)-六氫吡啶-3(S)-基)-硫基乙醯基]-2(S)-氟-截短素，呈鹽酸鹽形式

IBA) 14-O-(甲苯磺醯基氧基乙醯基)-2(S)-氟-截短素

於 500 毫克 14-O-(羥乙醯基)-2(S)-氟-截短素 (參閱，例如 Vypel H. 等人, *J Fluorine Chem.*; **23**, 482 (1983)) 在 5 毫升 CH_2Cl_2 中之溶液內，添加 450 毫克 甲苯磺酸酐 與 0.21 毫升 吡啶，並將所得混合物於室溫下攪拌 4 小時。將所得混合物以 CH_2Cl_2 稀釋，並以 1N HCl、 NaHCO_3 水溶液及 H_2O 萃取。使所得有機相脫水乾燥，蒸發溶劑，並使蒸發殘留物接受層析。獲得 14-O-[甲苯磺醯基氧基乙醯基]-2(S)-氟-截短素。

IBB) 14-O-[(N-(3-甲基-2(R)-胺基-丁醯基)-六氫吡啶-3(S)-基)-硫基乙醯基]-2(S)-氟-截短素，呈鹽酸鹽形式

其係自 14-O-[甲苯磺醯基氧基乙醯基]-2(S)-氟-截短素開始，類似實例 IAB) 之方法獲得，特徵鑑定數據參閱表 1，實例 12。

實例 I-C

14-O-[(3-胍基-苯基硫基)-乙醯基]截短素，呈鹽酸鹽形式

ICA) 14-O-[(3-胺基-苯基硫基)-乙醯基]-截短素

將 0.92 克鈉與 5 克 3-胺基-硫酚在 100 毫升無水 EtOH 中之溶液，於 25° 下，在小心溫度控制下，添加至 21.3 克 22-O-甲苯磺醯基-截短側耳素(參閱，例如 H. Egger 等人, J. Antibiotics 29, 923 (1976)) 在 250 毫升乙基甲基酮中之溶液內。將所得混合物於 25° 下保持 15 小時，過濾，並使所得濾液在減壓下濃縮，且使其接受層析。獲得 14-O-[(3-胺基-苯基硫基)-乙醯基]-截短素。

¹H-NMR (CDCl₃): 0.58 (d, 3H, H₁₆, J=7.2Hz), 0.81 (d, 3H, H₁₇, J=7.3Hz), 1.02 (s, 3H, H₁₈), 1.32 (s, 3H, H₁₅), ABX-系統 (ν_A=1.2, ν_B=1.88, H_{13a}, H_{13b}, J=16.1Hz, J=9.1Hz), 2.08 (d, 1H, H₄, J=2.1Hz), ABXY-系統 (ν_A=2.23, ν_B=2.19, H_{2a}, H_{2b}, J=16.2Hz, J=9.1Hz, J=1.8Hz), 2.3 (m, 1H, H₁₀), 3.4 (d, 1H, H₁₁, J=5.98Hz), AB-系統 (ν_A=3.81, ν_B=3.89, 2H, H₂₂, J=14.1 Hz), 5.18 (dd, 1H, H_{20a}, J=17.5Hz, J=1.6Hz), 5.29 (dd, 1H, H_{20b}, J=11Hz, J=1.6Hz), 5.51 (d, 1H, H₁₄, J=8.3Hz), 6.05 (dd, 1H, H₁₉, J=11Hz, J=17.5Hz), 7.0 (m, 1H, 芳族 H), 7.18 (m, 2H, 芳族 H), 7.3t, 1H, 芳族 H₅, J=8Hz).

ICB) 14-O-[(3-脲基-苯基硫基)-乙醯基]截短素，呈鹽酸鹽形式

將 2.4 克 14-O-[(3-胺基-苯基硫基)-乙醯基]截短素、1.5 克氰胺及 0.44 毫升濃 HCl 在 20 毫升二氧陸園中之溶液，於室溫下攪拌 28 小時。獲得 14-O-[(3-脲基-苯基硫基)-乙醯基]截短素，呈鹽酸鹽結晶形式。特徵鑒定數據參閱上表。

實例 I-D

14-O-[(3R*-羥基六氫吡啶-4-(R*)基)-硫基-乙醯基]截短素與 14-O-[(3S*-羥基六氫吡啶-4-(S*)基)-硫基-乙醯基]截短素，呈鹽酸鹽形式(非對映異構混合物)

將已溶於1毫升2-丁酮中之1.06克截短側耳素-22-O-甲苯磺酸酯，慢慢添加至466毫克N-BOC-3-羥基-六氫吡啶-4-硫醇與224毫克第三-丁醇鉀在20毫升THF中之溶液內，將所得混合物攪拌2小時，使所得混合物於鹽水與EtAc之間分配，以0.1N HCl萃取，並分離所得液相。使所得有機相脫水乾燥，並使所得之蒸發殘留物接受層析。將所得之14-O-[(3R*-羥基六氫吡啶-4-(R*)基)-硫基-乙醯基]截短素與14-O-[(3S*-羥基六氫吡啶-4-(S*)基)-硫基-乙醯基]截短素之混合物，以含醚HCl處理，獲得其相應之鹽酸鹽。特徵鑒定數據參閱表5，實例42。

實例 I-E

2,2,4-三氘-14-O-(((3-(S*)-羥基-六氫吡啶-4-(S*)-基)硫基)-乙醯基]截短素，呈氯化氘形式

將實例ID中獲得之300毫克化合物在30毫升二氧陸園與5毫升DCI(20%，在D₂O中)中之溶液，於25°下保持6天。使溶劑自所得混合物中蒸發，並使濃縮殘留物接受冷凍乾燥。獲得2,2,4-三氘-14-O-(((3-(S*)-羥基-六氫吡啶-4-(S*)-基)硫基)-乙醯基]截短素，呈氯化氘形式。特徵鑒定數據參閱表5，實例41。

實例 I-F

14-O-[3-(R*)-((N-BOC-(R)-異纈草胺醯基-胺基-環己-1-(R*)-基)硫基)-乙醯基]截短素(a)

14-O-[3-(S*)-((N-BOC-(R)-異纈草胺醯基-胺基-環己-1-(S*)-基)硫基)-乙醯基]截短素(b)

14-O-[3-(S*)-((N-BOC-(R)-異纈草胺醯基-胺基-環己-1-(R*)-基)硫基)-乙醯基]截短素(c)

14-O-[3-(R*)-((N-BOC-(R)-異纈草胺鹽基-胺基-環己-1-(S*)-基)硫基)-乙鹽基]截短素 (d)

將已溶於 10 毫升 THF 中之 2.66 克截短側耳素-22-O-甲苯磺酸酯，慢慢添加至 1.65 克 3-(N-BOC-(R)-異纈草胺鹽基-胺基)-環己烷-(R/S)-硫醇與 560 毫克第三-丁醇鉀在 25 毫升 THF 中之溶液內，將所得混合物攪拌 2 小時，並於鹽水與 EtAc 之間分配。以 0.1N HCl 萃取所得混合物，使所得有機相脫水乾燥，蒸發溶劑，並使所得之蒸發殘留物接受層析。獲得純

(a) 14-O-[3-(R*)-((N-BOC-(R)-異纈草胺鹽基-胺基-環己-1-(R*)-基)硫基)-乙鹽基]截短素

(b) 14-O-[3-(S*)-((N-BOC-(R)-異纈草胺鹽基-胺基-環己-1-(S*)-基)硫基)-乙鹽基]截短素

(c) 14-O-[3-(S*)-((N-BOC-(R)-異纈草胺鹽基-胺基-環己-1-(R*)-基)硫基)-乙鹽基]截短素，及

(d) 14-O-[3-(R*)-((N-BOC-(R)-異纈草胺鹽基-胺基-環己-1-(S*)-基)硫基)-乙鹽基]截短素。¹H-NMR (d₆-DMSO) :

(a) : 6.5 (d, 1H, NH, J=8.1Hz), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 3.4 (m, 1H, H₁₁), 3.55 (m, 1H, CHN), 3.7 (m, α-異纈草胺鹽基), 3.2 (m, 2H, H₂₂), 2.7 (m, 1H, SCH), 1.4 (s, 9H, 第三丁基), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz).

(b) : 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 3.4 (m, 1H, H₁₁), 3.55 (m, 1H, CHN), 3.70 (m, α-異纈草胺鹽基), 3.2 (m, 2H, H₂₂), 2.7 (m, 1H, SCH), 1.4 (s, 9H, 第三丁基), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz).

(c) : 6.15, 5.1 (2xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.52 (d, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, H_{14}), 3.4 (m, 1H, H_{11}), 13.9 (m, 1H, CHN), 3.75 (m, α -異纈草胺鹽基), 3.2 (m, 2H, H_{22}), 3.15 (m, 1H, SCH), 1.4 (s, 9H, 第三丁基), 1.18, 1.45 (2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.75, 0.88 (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=5.4\text{Hz}$).

(d) : 6.15, 5.1 (2xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.52 (d, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, H_{14}), 3.4 (m, 1H, H_{11}), 3.9 (m, 1H, CHN), 3.70 (m, α -異纈草胺鹽基), 3.2 (m, 2H, H_{22}), 3.15 (m, 1H, SCH), 1.4 (s, 9H, 第三丁基), 1.18, 1.45 (2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.75, 0.88 (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=5.4\text{Hz}$).

實例 I-G -

14-O-[3-(R*)-((R)-異纈草胺鹽基-胺基-環己-1-(R*)-基)-硫基)-乙鹽基]-截短素與 14-O-[3-(S*)-((R)-異纈草胺鹽基-胺基-環己-1-(S*)-基)-硫基)-乙鹽基]-截短素，呈鹽酸鹽形式(反式非對映異構物之混合物)

使 620 毫克 14-O-[3-(R*)-((N-BOC-(R)-異纈草胺鹽基-胺基-環己-1-(R*)-基)硫基)-乙鹽基]截短素與 14-O-[3-(S*)-((N-BOC-(R)-異纈草胺鹽基-胺基-環己-1-(S*)-基)硫基)-乙鹽基]截短素之 1:1 混合物，溶於 10 毫升無水含醚 HCl 與 10 毫升 CH_2Cl_2 之混合物中。將混合物攪拌 5 小時，獲得及分離 14-O-[3-(R*)-((R)-異纈草胺鹽基-胺基-環己-1-(R*)-基)-硫基)-乙鹽基]-截短素與 14-O-[3-(S*)-((R)-異纈草胺鹽基-胺基-環己-1-(S*)-基)-硫基)-乙鹽基]-截短素之反式非對映異構混合物，呈鹽酸鹽形式。 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO)：旋轉異構物 . 8.4 (m, 1H, C=ONH), 8.15 (b, 3H, NH_3^+), 6.15, 5.1 (2xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.52 (d, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, H_{14}), 3.95 (m, 1H, CHNH_3^+), 3.4 (m, 1H, H_{11}), 3.55 (m, α -異纈草胺鹽基), 3.2-3.3 (m, 2H, H_{22}), 3.18 (m, 1H,

SCH), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.9 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)

實例 I-H

14-O-[3-(R*)-((R)-異纈草胺醯基-胺基-環己-1-(S*)-基)-硫基]-乙醯基]-截短素與 14-O-[3-(S*)-((R)-異纈草胺醯基-胺基-環己-1-(R*)-基)-硫基]-乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式(順式非對映異構物之混合物)

類似實例 I-G 之方法，但使用 14-O-[3-(R*)-((N-BOC-(R)-異纈草胺醯基-胺基-環己-1-(S*)-基)硫基)-乙醯基]截短素與 14-O-[3-(S*)-((N-BOC-(R)-異纈草胺醯基-胺基-環己-1-(R*)-基)硫基)-乙醯基]截短素之 1:1 混合物作為起始物質而獲得。¹H-NMR (d₆-DMSO) : 旋轉異構物 . 8.52 (m, 1H, C=ONH), 8.2 (b, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 3.58 (m, 1H, CHNH₃⁺), 3.4 (m, 1H, H₁₁), 3.48 (m, α-異纈草胺醯基), 3.2-3.3 (m, 2H, H₂₂), 2.75 (m, 1H, SCH), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.9 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)

實例 I-I

14-O-(((N-(R)-異纈草胺醯基-一氮七園烷-4-(R/S)-基)-硫基乙醯基)]-截短素，呈鹽酸鹽形式

I-IA) 4-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-一氮七園烷-2-酮

將 828 毫克 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-環己酮-肟與 570 毫克氯化甲苯磺醯在 5 毫升吡啶中之溶液，於室溫下攪拌 4 小時，及於 60° 下再攪拌 2 小時。使所得混合物於稀硫酸(2 毫升濃 H₂SO₄，在 15 毫升 H₂O 中)與 CH₂Cl₂ 之間分配，使所得有機

相脫水乾燥，蒸發溶劑，並使蒸發殘留物接受層析。獲得4-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-一氮七園烷-2-酮。¹H-NMR (d-6-DMSO): 7.5 (m, 1H, NHCO), 6.8 (s, 2H, 芳族 H), 3.75 (s, 2H, C₆H₅CH₂S-), 3.2 (m, 1H, CHN), 3.1 (m, 3H, CH₂NH, CHS) AB-系統: $\nu_A=2.72$, $\nu_B=2.65$ (2H, CH₂C=O, J=13.4Hz, J=4.5Hz) 2.13, 2.15, 2.3 (9H, 3xCH₃)

I-IB) 4-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-一氮七園烷

將 13.3 克 4-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-一氮七園烷-2-酮添加至 15 毫升 1M LiAlH₃ 溶液之混合物內，並添加 50 毫升 THF。將所得混合物於 80° 下加熱 1 小時，倒入 200 毫升 20% NH₄Cl 水溶液中，並以 EtAc 萃取所得混合物。使所得有機相脫水乾燥，並蒸發溶劑。獲得 4-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-一氮七園烷。

I-IC) N-BOC-(4-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基))-一氮七園烷

將 2.63 克 4-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-一氮七園烷、2.18 克 BOC-酐及 1 克三乙胺在 100 毫升 THF 中之溶液，於 25° 下攪拌 12 小時，並使溶劑自所得混合物中蒸發。使所得之蒸發殘留物於 CH₂Cl₂ 與 1M HCl 之間分配。使溶劑自所得之有機相中蒸發，並使蒸發殘留物接受層析。獲得 N-BOC-(4-(R/S)-(2,4,6-三甲基苄基-硫基))-一氮七園烷。¹H-NMR (d₆-DMSO): 6.8 (s, 2H, 芳族 H), 3.75 (s, 2H, C₆H₅CH₂S-), 3.2-3.5 (m, 4H, CH₂NHCH₂), 2.9 (m, 1H, CHS), 2.13, 2.15, 2.3 (9H, 3xCH₃)

I-IC) N-BOC-4-(R/S)-一氮七園烷-硫醇

類似實例 II-D 之方法，但使用適當起始物質獲得。

I-ID) 14-O-[(N-BOC-一氮七園烷-4-(R/S)-基)-硫基乙醯基]-截短素

將已溶於10毫升THF中之1.06克截短側耳素-22-O-甲苯磺酸酯溶液，慢慢添加至420毫克N-BOC-(4-(R/S)-一氮七園烷-硫醇與220毫克第三-丁醇鉀在25毫升THF中之溶液內，並將所得混合物攪拌2小時。使所得混合物於鹽水與EtAc之間分配，將所得混合物以0.1NHCl萃取，使所得有機相脫水乾燥，蒸發溶劑，並使所得之蒸發殘留物接受層析。獲得14-O-[(N-BOC-一氮七園烷-4-(R/S)-基)-硫基乙醯基]-截短素。¹H-NMR (d₆-DMSO) : 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 4.52 (d, 1H, OH, J=6.2Hz) 3.4 (t, 1H, H₁₁, J=6.2Hz), 3.1-3.4 (m, 6H, H₂₂, CH₂NCH₂), 2.9 (m, 1H, SCH), 1.4 (s, 9H, 第三丁基), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)

I-IE) 14-O-[(一氮七園烷-4-(R/S)-基)-硫基乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式

使400毫克14-O-[(N-BOC-一氮七園烷-4-(R/S)-基)-硫基-乙醯基]-截短素溶於10毫升無水含醚HCl與10毫升CH₂Cl₂之混合物中。將所得混合物攪拌5小時，並分離14-O-[(一氮七園烷-4-(R/S)-基)-硫基乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式。特徵鑒定數據參閱表1，實例14。

I-IF) 14-O-[(N-(R)-異纈草胺醯基-一氮七園烷-4-(R/S)-基)-硫基乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式

將呈鹽酸鹽形式之245毫克14-O-[(一氮七園烷-4-(R/S)-基)-硫基乙醯基]-截短素、110毫克BOC-R-纈胺酸、95毫克EDC及100毫克三乙胺在10毫升THF中之混合物，於室溫下攪拌2小時。使所得混合物於鹽水與EtAc之間分配，使所得有機相脫水

乾燥，蒸發溶劑，並使所得之蒸發殘留物接受層析。獲得 14-O-(((N-BOC-(R)-異纈草胺醯基-一氮七園烷-4-(R/S)-基)-硫基乙醯基)]-截短素-鹽酸鹽。經由以 5 毫升含醚 HCl 處理，使 BOC-保護基分裂，獲得 14-O-(((N-(R)-異纈草胺醯基-一氮七園烷-4-(R/S)-基)-硫基乙醯基)]-截短素，呈鹽酸鹽形式。特徵鑒定數據參閱表 1，實例 15。

實例 I-J

14-O-(((一氮七園烷-2-酮-4-(R/S)-基)-硫基乙醯基)]-截短素

類似實例 IAB) 之方法，自 4-(R/S)-硫基-一氮七園烷-2-酮開始而獲得。特徵鑒定數據參閱表 5，實例 43。

實例 I-K

14-O-(((3-酮基-環戊-(R/S)-基)-硫基)-乙醯基)-截短素

將 3.95 克 14-硫基-乙醯基-截短素在 5 毫升吡啶中之溶液，以 0.81 克環戊-2-烯酮與催化量之三乙胺處理。將所得混合物於室溫下攪拌 3 小時，以 EtAc 稀釋，並以 1N HCl 與 H₂O 萃取。使所得有機相脫水乾燥，蒸發溶劑，並使所得之蒸發殘留物接受層析。獲得 14-O-(((3-酮基-環戊-(R/S)-基)-硫基)-乙醯基)-截短素。特徵鑒定數據參閱表 5，實例 44。

實例 I-L

14-O-(((3-羥亞胺基-環戊-(R/S)-基)-硫基)-乙醯基)-截短素(同側與對側形式)

將 3.88 克 14-O-(((3-酮基-環戊-(R/S)-基)-硫基)-乙醯基)-截短素與 566 毫克羥胺鹽酸鹽及 1.13 毫升三乙胺在 40 毫升 DMF 中攪拌過夜。自所得混合物中蒸餾出溶劑，使所得之蒸餾殘留

物溶於EtAc中，並將所得混合物以0.1NHCl與鹽水萃取。使所得有機相脫水乾燥，並蒸發溶劑。獲得14-O-[[3-羥亞胺基-環戊-(R/S)-基]-硫基]-乙醯基}-截短素呈同側*-與呈對側*-形式之混合物，使混合物無論是藉層析分離以獲得純同側與純對側形式，或以所得混合物之形式使用於進一步反應步驟中。特徵鑒定數據參閱表3，實例24。

實例 I-M

14-O-[[3-(2-二乙胺基-乙氧基亞胺基)-環戊-(R/S)-基]-硫基]-乙醯基}-截短素，呈鹽酸鹽形式

將200毫克14-O-[[3-羥亞胺基-環戊-(R/S)-基]-硫基]-乙醯基}-截短素與70毫克氯化二乙胺基乙烷鹽酸鹽在5毫升CH₂Cl₂中攪拌，添加90毫克第三-丁醇鉀，並於室溫下持續攪拌2天。使溶劑自所得混合物中蒸發，使蒸發殘留物接受層析，將所得之有關聯層析溶離份，於Et₂O與0.1NHCl之間分配，並使水層凍乾。獲得14-O-[[3-(2-二乙胺基-乙氧基亞胺基)-環戊-(R/S)-基]-硫基]-乙醯基}-截短素鹽酸鹽(同側 / 對側混合物)。特徵鑒定數據參閱表3，實例26。

實例 I-N

14-O-[(2-(R*)-((R)-異纈草胺醯基)-胺基-環己-1-(R*)-基)-硫基乙醯基]-截短素鹽酸鹽

I-NA) 14-O-[(2-(R*)-胺基環己-1-(R*)-基)-硫基乙醯基]-截短素

將已溶於5毫升THF中之1.06克截短側耳素-22-O-甲苯磺酸酯，慢慢添加至334毫克呈鹽酸鹽形式之2-(R*)-胺基環己-(R*)-硫醇(參閱，例如G.Kavadias與R.Droghini, Can. J. Chem. 1978, 56, 2743)

與 92 毫克鈉在 50 毫升 EtOH 中之溶液內，將所得混合物攪拌 2 小時，於鹽水與 EtAc 之間分配，以 0.1N HCl 萃取，及乾燥。使溶劑自所得混合物中蒸發，並使蒸發殘留物接受層析。獲得 14-O-(((2-(R*)-胺基環己-1-(R*)-基)-硫基乙醯基))-截短素。¹H-NMR (d₆-DMSO): 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 2.45 (m, 1H, CHNH), 3.21 (s2H, H₂₂), 3.4 (d, 1H, H₁₁, J=5Hz), 2.55 (m, 1H, CHS), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.9 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz).

I-NB) 14-O-[(2-(R*)-((R)-異纈草胺醯基)-胺基-環己-1-(R*)-基)-硫基乙醯基))-截短素，呈鹽酸鹽形式

將 245 毫克 14-O-(((2-(R*)-胺基環己-1-(R*)-基)-硫基乙醯基))-截短素、110 毫克 BOC-(R)-纈胺酸、95 毫克 EDC 及 68 毫克 HOBT 在 10 毫升 THF 中之混合物，於室溫下攪拌 2 小時。使所得混合物於鹽水與 EtAc 之間分配，使所得有機相脫水乾燥，蒸發溶劑，並使蒸發殘留物接受層析。獲得 14-O-(((2-(R*)-(N-BOC-(R)-異纈草胺醯基)-胺基-環己-1-(R*)-基)-硫基乙醯基))-截短素。經由以 5 毫升含醚 HCl 處理，使 BOC-保護基分裂，獲得 14-O-[(2-(R*)-((R)-異纈草胺醯基)-胺基-環己-1-(R*)-基)-硫基乙醯基))-截短素，呈鹽酸鹽形式。¹H-NMR (d₆-DMSO): 非對映異構物): 8.45 (m, 1H, NHC=O), 8.1 (b, 3H, NH₃⁺), 6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 3.55 (m, 1H, a-H-異纈草胺醯基), 3.60 (m, 1H, CHNH), 3.26-3.35 (m, 2H, H₂₂), 3.4 (m, 1H, H₁₁), 4.5 (d, 1H, OH, J=6.2Hz), 2.6, 2.75 (2xm, 1H, CHS), 1.25 (b, 3H, CH₃CS), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.9 (m, 6H, CH(CH₃)₂), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz)

實例 I-O

14-O-{[(3S,3aS,6S,6aR)-6-胺基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基硫基]-乙醯基}-截短素鹽酸鹽I-OA) 甲苯-4-磺酸(3R,3aS,6R,6aR)-6-羥基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基酯

將 5 克 (3R,3aS,6R,6aR)-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3,6-二醇在 50 毫升吡啶中之溶液，與 7.8 克氯化甲苯磺醯一起攪拌 16 小時。自所得混合物中蒸餾出溶劑，並使所得之蒸餾殘留物溶於 EtAc 中，且以 1N HCl、飽和 NaHCO₃ 水溶液及 H₂O 萃取。使所得有機層脫水乾燥，蒸發溶劑，並使蒸發殘留物接受層析。獲得 甲苯-4-磺酸(3R,3aS,6R,6aR)-6-羥基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基酯。¹H NMR (DMSO-d₆): 7.8 (d, 2H, Ar-H, J=8.6Hz), 7.5 (d, 2H, Ar-H, J=8.6Hz), 4.8-4.9 (m, 2H, H-3, 6-OH), 4.4 (dd, 1H, H-3a, J=4.7 與 5.0Hz), 4.2 (dd, 1H, H-6a, J=4.7 與 4.8Hz), 3.9-4.0 (m, 1H, H-6), 3.7-3.8 (m, 2H, H-2 與 H-5), 3.6 (d, 1H, H-2, J=9.3 與 7.1Hz), 3.23.4 (m, 1H, H-5), 2.4 (s, 3H, Ar-CH₃).

I-OB) (3R,3aR,6S,6aR)-6-疊氮基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇

將 2.5 克 甲苯-4-磺酸(3R,3aS,6R,6aR)-6-羥基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基酯在 30 毫升 DMF 中之溶液，與 0.8 克疊氮化鈉，於回流下，一起加熱 2 小時，蒸餾出溶劑，並使蒸餾所得之殘留物溶於 EtAc 中，且以 H₂O 萃取。使所得有機相脫水乾燥，並蒸發溶劑。獲得 (3R,3aR,6S,6aR)-6-疊氮基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇。

I-OC) {(3S,3aR,6R,6aR)-6-羥基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基}-胺甲

基 酸 第 三 - 丁 酯

於 1.5 克 (3R,3aR,6S,6aR)-6-疊氮基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-醇在 25 毫升二氧陸園中之溶液內，添加 75 毫克鈀 / 炭 (10%)，並使所得混合物接受氫化作用。將所得混合物過濾，並與 3.2 毫升乙基二異丙基胺及 4.1 克 (BOC)₂O 攪拌過夜。使溶劑自所得混合物中蒸發。使所得之蒸發殘留物溶於 EtAc 中，並以飽和鈉 NaHCO₃ 水溶液、1N HCl 及鹽水萃取。使所得有機相脫水乾燥，蒸發溶劑，並使所得之蒸發殘留物接受層析。獲得 {(3S,3aR,6R,6aR)-6-羥基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基}-胺甲基酸第三-丁酯。¹H NMR (DMSO-d₆): 7.1 (bs, 1H_{NH}), 4.8 (d, 1H, 6-OH, J=10Hz), 4.3 (dd, 1H, H-6a, J=4.6 與 4.3Hz), 4.27 (d, 1H, H-3a, J=4.3Hz), 4.0-4.1 (m, 1H, H-6), 3.2-3.85 (m, 5H, 2xH-2, H-3, 2xH-5), 1.4 (s, 9H, 第三丁基)。

I-OD) 甲 苯 -4-磺 酸 (3R,3aS,6S,6aR)-6-第 三 - 丁 氧 羰 基 胺 基 - 六 氫 咪 喃 并 [3,2-b] 咪 喃 -3-基 酯

將 700 毫克 {(3S,3aR,6R,6aR)-6-羥基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基} 胺甲基酸第三-丁酯在 10 毫升吡啶中之溶液與 785 毫克氯化甲苯磺醯，一起攪拌 16 小時，蒸餾出溶劑，並使蒸餾殘留物溶於 EtAc 中，且以 1N HCl、飽和 NaHCO₃ 水溶液及 H₂O 萃取。使所得有機層脫水乾燥，並蒸發溶劑。獲得 甲 苯 -4-磺 酸 (3R,3aS,6S,6aR)-6-第 三 - 丁 氧 羰 基 胺 基 - 六 氫 - 咪 喃 并 [3,2-b] 咪 喃 -3-基 酯。

I-OE) 14-O-[(3S,3aS,6S,6aR)-6-第 三 - 丁 氧 基 碳 胺 基 - 六 氫 - 咪 喃 并 [3,2-b] 咪 喃 -3-基 硫 基]-乙 醯 基 }-截 短 素

將 267 毫克 第 三 - 丁 醇 鉀 添 加 至 950 毫 克 甲 苯 -4-磺 酸

(3R,3aS,6S,6aR)-6-第三-丁氧羰基氨基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基酯與1032毫克14-巰基-乙醯基-截短素在20毫升DMSO中之溶液內。將所得混合物於70°下攪拌1小時，並於EtAc及鹽水之間分配。將所得有機相以H₂O洗滌，脫水乾燥，並蒸發溶劑。使所得之蒸發殘留物接受層析。獲得14-O-[[[(3S,3aS,6S,6aR)-6-第三-丁氧羰基-氨基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基硫基]-乙醯基]-截短素。¹H NMR (DMSO-d₆): 7.1 (bs, 1HNH), 6.1, 5.05, 5.0 (3xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.55 (d, 1H, H₁₄, J=8.2Hz), 4.5 (m, 2H, H₁₁-OH, H-3a'), 4.4 (d, 1H, H-6a', J=4Hz), 3.3-4.0 (m, 9H, H-2', H-3', H-5', H-6', H₁₁, H₂₂), 1.36 (s, 9H, 第三-丁基), 1.34, 1.05 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.8, 0.62 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=6.8Hz).

I-OF) 14-O-[[[(3S,3aS,6S,6aR)-6-氨基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基硫基]-乙醯基]-截短素

使950毫克14-O-[[[(3S,3aS,6S,6aR)-6-第三-丁氧羰基氨基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基硫基]-乙醯基]-截短素溶於20毫升CH₂Cl₂中，並將所得混合物與3毫升TFA一起攪拌2小時。將所得混合物以EtAc稀釋，並以飽和NaHCO₃水溶液萃取。使所得有機相脫水乾燥，並蒸發溶劑。獲得14-O-[[[(3S,3aS,6S,6aR)-6-氨基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基硫基]-乙醯基]-截短素。

I-OG) 14-O-[[[(3S,3aS,6S,6aR)-6-氨基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基硫基]-乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式

使180毫克14-O-[[[(3S,3aS,6S,6aR)-6-氨基-六氫-咪喃并[3,2-b]咪喃-3-基硫基]-乙醯基]-截短素於乙醚與0.1N HCl之間分配。使所得之水層凍乾。獲得14-O-[[[(3S,3aS,6S,6aR)-6-氨基-六氫-咪喃并

[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙醯基}-截短素，呈鹽酸鹽形式。特徵鑒定數據參閱上文表4，實例36a。

實例 I-P

14-O-[[3,3a,6,6a]-6-((R)-胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-六氫-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙醯基}-截短素，呈鹽酸鹽形式

將400毫克14-O-[[3,3a,6,6a]-6-胺基-六氫-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙醯基)-截短素在20毫升CH₂Cl₂中之溶液，以128毫克N-Boc-(R)-纈胺酸、147毫克EDC、104毫克HOBt處理，並將所得混合物於室溫下攪拌過夜。將所得混合物以CH₂Cl₂稀釋，以H₂O萃取，脫水乾燥，及蒸發溶劑。使所得之蒸發殘留物於矽膠上接受層析，將所得之有關聯層析溶離份以CH₂Cl₂中之TFA再處理一次，蒸發溶劑，使所得之蒸發殘留物於Et₂O與0.1N HCl之間分配，並使所得之水層凍乾。獲得14-O-[[3,3a,6,6a]-6-((R)-2-胺基-3-甲基-丁醯基胺基)-六氫-呋喃并[3,2-b]呋喃-3-基硫基]-乙醯基)-截短素，呈形式鹽酸鹽。特徵鑒定數據參閱表5，實例38a。

實例 I-Q

14-O-[[3-(R/S)-胺基-環己-1-(R/S)-基]-硫基乙醯基]-截短素，呈鹽酸鹽形式

將已溶於10毫升THF中之10.6克截短側耳素-22-O-甲苯磺酸酯，慢慢添加至5.2克N-BOC-3-(R/S)-醯基-環己基胺與2.74克第三-丁醇鉀在250毫升THF中之溶液內。將所得混合物攪拌2小時，於鹽水與EtAc之間分配，並以0.1N HCl萃取。使所得有機相脫水乾燥，蒸發溶劑，並使所得之蒸發殘留物接受

層析。獲得 14-O-[[N-BOC-3(R/S)-胺基-環己-1-(R/S)-基]-硫基乙醯基]-截短素，並經由以含醚 HCl 處理，轉化成 14-O-[[3-(R/S)-胺基-環己-1-(R/S)-基]-硫基乙醯基]-截短素，呈形式鹽酸鹽。¹H-NMR (d_6 -DMSO) : 8.0 (b, 3H, NH_3^+), 6.15, 5.1 (2xm, H_{19} , H_{20} , H_{21}), 5.52 (d, 1H, $J=5.2\text{Hz}$, H_{14}), 3.4 (m, 1H, H_{11}), 3.3 (m, 2H, H_{22}), 2.9 (m, 1H, NCH), 2.7 (m, 1H, CHS), 1.18, 1.45 (2xs, $(\text{CH}_3)_{15}$, $(\text{CH}_3)_{18}$), 0.75, 0.88 (2xd, $(\text{CH}_3)_{16}$, $(\text{CH}_3)_{17}$, $J=5.4\text{Hz}$)

II. 用於製備本發明(新穎)截短側耳素之中間物(起始物質)之製備

實例 II-A 14-醯基-乙醯基-截短素

II-AA) 14-O-[(碳胺基亞胺基硫基)乙醯基]截短素-甲苯磺酸酯

將 15.2 克硫脲與 106.4 克截短側耳素-22-O-甲苯磺酸酯在 250 毫升丙酮中之溶液，於回流下加熱 1.5 小時，移除溶劑，並添加 100 毫升己烷。形成沉澱物，過濾，及乾燥。獲得 14-O-[(碳胺基亞胺基硫基)乙醯基]截短素-甲苯磺酸酯。

II-AB) 14-醯基-乙醯基-截短素

將 4.7 克 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 在 25 毫升 H_2O 中之溶液，添加至 12.2 克 14-O-[(碳胺基亞胺基硫基)乙醯基]截短素-甲苯磺酸酯在 20 毫升 EtOH 與 35 毫升 H_2O 混合物中之溶液(溫熱至約 90°)內。將 100 毫升 CCl_4 添加至所得反應混合物中，並將所得混合物於回流下加熱約 2 小時。分離所得之兩相系統，使有機相乾燥，並蒸發溶劑。獲得 14-醯基-乙醯基-截短素。

實例 II-B N-BOC-3(R)-甲磺醯基氧基-六氫吡啶

II-BA) N-BOC-3(R)-羥基-六氫吡啶

將 3.48 克 3-(R)-羥基六氫吡啶、8.72 克二碳酸二-第三丁酯及 4 克 N-甲基-嗎福啉在 70 毫升二氧陸園中之懸浮液，於室溫下攪拌 18 小時。使溶劑自所得混合物中蒸發，並使所得之蒸發殘留物溶於 CH_2Cl_2 中，且以 1N HCl 萃取。使所得有機相脫水乾燥，並蒸發溶劑。獲得 N-BOC-3(R)-羥基-六氫吡啶。

II-BB) N-BOC-3(R)-甲磺醯基氧基-六氫吡啶

將 5.08 克 N-BOC-3(R)-羥基-六氫吡啶與 8.7 克甲烷磺酸酐在 100 毫升吡啶中之溶液，於室溫下攪拌 22 小時，蒸餾出吡啶，使蒸餾殘留物溶於 CH_2Cl_2 中，將所得混合物以 1N HCl 萃取，使所得有機相脫水乾燥，蒸發溶劑，並使所得之蒸發殘留物接受層析。獲得 N-BOC-3(R)-甲磺醯基氧基-六氫吡啶。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 4.7 (m, 1H, $\text{CHOSO}_2\text{CH}_3$), 3.2-3.6 (m, 4H, CHN), 3.0 (s, 3H, CH_3SO_2), 1.4 (m, 9H, 第三丁基)。

實例 II-C N-BOC-六氫吡啶-3(S)-硫醇

II-CA) N-BOC-3-(S)-硫基乙醯氧基-六氫吡啶

將 2.2 克 N-BOC-3-(R)-羥基-六氫吡啶在 10 毫升 THF 中之溶液，於氫氣下，與 1 毫升硫醋酸，一起添加至 3.4 克三苯膦與 2.65 毫升氮二碳酸酸-異丙氧基化物在 10 毫升 THF 中之溶液內。將所得混合物於 70° 下保持 18 小時，蒸發溶劑，並使所得之蒸發殘留物接受層析。獲得 N-BOC-3-(S)-硫基乙醯氧基-六氫吡啶。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.78 (dd, 1H, NCH_2CHS , $J=3.1\text{Hz}$, $J=13.3\text{Hz}$), 3.5-3.6 (m, 2H, $\text{CHSC=ONCH}_2\text{CH}_2$), 2.32 (s, 3H, SC=OCH_3), 1.46 (s, 9H, 第三丁基)

II-CB) N-BOC-六氫吡啶-3(S)-硫醇

於 259 毫克 N-BOC-3-(S)-硫基乙醯氧基-六氫吡啶在 10 毫升 MeOH 中之溶液內，添加 262 毫克 NaSCH₃ 在 5 毫升 MeOH 中之溶液，並將所得混合物攪拌 2 小時，蒸發溶劑，及使所得之蒸發殘留物於 EtAc 與 HCl 水溶液之間分配。使溶劑自所得之有機相中蒸發。獲得 N-BOC-六氫吡啶-3(S)-硫醇。¹H-NMR (d₆-DMSO) : 2.6 (d, 1H, SH, J=7.2Hz), 2.9-2.7 (m, 3H, NCH₂, CHS), 1.35 (b, 9H, 第三丁基). MS (ESI) 457 (2M+Na).

實例 II-D 3-(N-BOC-(R)-異纈草胺醯基-胺基)-環己烷-(R/S)-硫醇
II-DA) 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-環己酮

將 3.32 克 2,4,6-三甲基-苄基硫醇與 3.84 克環己烯-3-酮在 30 毫升吡啶中之溶液，於 40° 下加熱 3 小時。將所得混合物倒入 200 毫升 1M HCl 中，並以 CH₂Cl₂ 萃取所得混合物。使所得有機相脫水乾燥，蒸發溶劑，並使蒸發殘留物於矽膠上接受層析。獲得 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-環己酮。¹H-NMR (d₆-DMSO) : 6.8 (s, 2H, 芳族 H), 3.8 (s, 2H, C₆H₅CH₂S-), 3.3 (m, 1H, CHS), 3.18 (dd, 1H, CHC=NOH, J=4Hz, 13.9Hz), 2.65-2.8, 2.44-2.49 (2xm, 4H, CH₂C=OCH₂), 2.15, 2.3 (9H, 3xCH₃).

II-DB) 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-環己酮-肱(同側與對側形式)

將 5.24 克 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-環己酮、1.38 克呈鹽酸鹽形式之羥胺及 2 克三乙胺在 50 毫升 MeOH 中之溶液，於 25° 下攪拌 12 小時，將所得混合物倒入 200 毫升鹽水中，並以 CH₂Cl₂ 萃取所得混合物。使所得有機相脫水乾燥，並蒸發溶劑。使所得之 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)環己酮-肱之同側

與對側形式之混合物接受層析。獲得純同側與純對側之 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-環己酮-肟。

同側形式之 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : 10.3 (s, 1H, OH), 6.8 (s, 2H, 芳族 H), 3.75 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S}$ -), 2.88 (m, 1H, CHS), 3.18 (dd, 1H, $\text{CHC}=\text{NOH}$, $J=4\text{Hz}$, 13.9Hz), 2.13 (dd, 1H, $\text{CHC}=\text{NOH}$, $J=5.2\text{Hz}$, 13.9Hz), 2.15, 2.3 (9H, $3\times\text{CH}_3$).

對側形式之 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) : 10.3 (s, 1H, OH), 6.8 (s, 2H, 芳族 H), 3.75 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S}$ -), 2.92 (m, 1H, CHS), 2.58 (dd, 1H, $\text{CHC}=\text{NOH}$, $J=4\text{Hz}$, 13.9Hz), 2.15 (dd, 1H, $\text{CHC}=\text{NOH}$, $J=4.2\text{Hz}$, 13.6Hz), 2.15, 2.3 (9H, $3\times\text{CH}_3$).

II-DC) 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-環己基-(R/S)-胺

將 2.7 克 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-環己酮-肟添加至 20 毫升 1M LiAlH_4 溶液與 15 毫升二氧陸圜之混合物中，將所得混合物於 80° 下加熱 1 小時，並將所得混合物倒入 200 毫升 20% NH_4Cl 水溶液中。以 EtAc 萃取所得混合物，使所得有機相脫水乾燥，並蒸發溶劑。獲得 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-環己基-(R/S)胺。

II-DC) 3-(N-BOC-(R)-異纈草胺醯基-胺基)-環己-1-(R/S)-基-硫基甲基-(2,4,6-三甲基-苄)

將 1.05 克 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-環己基-(R/S)-胺、870 毫克 BOC-R-纈胺酸、760 毫克 EDC 及 404 毫克三乙胺在 20 毫升 THF 中之混合物，於室溫下攪拌 2 小時。使所得混合物於鹽水與 EtAc 之間分配，使所得有機相脫水乾燥，蒸發溶劑，並使蒸發殘留物接受層析。獲得 3-(N-BOC-(R)-異纈草胺醯基-胺

基)-環己-1-(R/S)-基-硫基甲基-(2,4,6-三甲基-苯)。¹H-NMR (d₆-DMSO)：旋轉異構物，7.78, 7.3, 6.52 (3xd, 2H, NH), J=7.9Hz), 6.8, 6.82 (2xs, 2H, 芳族H), 6.55 (m, 1H, NHC=O), 3.7 (m, 1H, a-H-異纈草胺鹽基), 3.6 (m, 1H, NHCH), 2.75, 3.0 (2xm, 1H, CHS), 1.39 (s, 9H, 第三丁基)

II-DD) 3-(N-BOC-(R)-異纈草胺鹽基-胺基)-環己烷-(R/S)-硫醇

使10毫升氨在-70°下，於600毫克3-(N-BOC-(R)-異纈草胺鹽基-胺基)-環己-1-(R/S)-基-硫基甲基-2,4,6-三甲基-苯在15毫升THF中之溶液內凝結，並分次添加鈉，直到溶液保持深藍色為止。將固體NH₄Cl添加至所得混合物中，並使所得混合物溫熱至室溫，以氮沖洗，濾出所得之固體殘留物，使所得濾液濃縮，並使其於矽膠上接受層析。獲得3-(N-BOC-(R)-異纈草胺鹽基-胺基)-環己烷-(R/S)-硫醇。¹H-NMR (d₆-DMSO)：旋轉異構物，7.75 (m, 1H, NHCHC=O), 6.55 (m, 1H, NHC=O), 2.75 (m, 1H, CHS), 2.58 (d, 1H, SH, J=6.6Hz), 1.39 (s, 9H, 第三丁基)

類似如實例II-D中所陳述之方法，但使用適當起始物質，獲得下列化合物：

實例II-D-1 N-BOC-3-(R/S)-脛基-環己胺

實例II-D-2 4-(R/S)-脛基-一氮七園烷-2-酮

得自4-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-一氮七園烷-2-酮。¹H-NMR (d₆-DMSO)：6.15, 5.1 (2xm, H₁₉, H₂₀, H₂₁), 5.52 (d, 1H, J=5.2Hz, H₁₄), 3.4 (m, 1H, H₁₁), 3.3 (m, 2H, H₂₂), 2.99-3.12 (b, 2H, CH₂N), 3.18 (m, 1H, SCH), 2.7 (m, 1H, C=OCH), 2.67 (d, 1H, SH, J=5.5Hz), 2.58 (d, 1H, C=OCH, J=13.5Hz), 1.18, 1.45 (2xs, (CH₃)₁₅, (CH₃)₁₈), 0.75, 0.88 (2xd, (CH₃)₁₆, (CH₃)₁₇, J=5.4Hz).

實例 II-E N-BOC-3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-環己基-(R/S)-胺

將 11 克 3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-環己胺、9.15 克 BOC-酐及 4.2 克三乙胺在 100 毫升 THF 中之溶液，於 25° 下攪拌 12 小時，蒸發溶劑，並使已濃縮之殘留物於 CH₂Cl₂ 與 1M HCl 之間分配。使溶劑自所得有機相中蒸發，並使蒸發殘留物接受層析。獲得 N-BOC-3-(R/S)-(2,4,6-三甲基-苄基-硫基)-環己基-(R/S)-胺。¹H-NMR (d₆-DMSO): 6.81, (s, 1H, NHCO), 6.8 (s, 2H, 芳族 H), 3.75 (s, 2H, C₆H₅CH₂S-), 3.2 (m, 1H, CHN), 2.70 (m, 1H, CHS), 2.13 2.15, 2.3 (9H, 3xCH₃), 1.4 (s, 9H, 第三丁基)

實例 II-F 甲苯-4-磺酸 (3S,3aS,6R,6aR)-6-羥基-六氫-咪喃并 [3,2-b] 咪喃-3-基酯與 甲苯-4-磺酸 (3R,3aS,6S,6aR)-6-羥基-六氫-咪喃并 [3,2-b] 咪喃-3-基酯

將 8.76 克 (3S,3aS,6R,6aR)-六氫-咪喃并 [3,2-b] 咪喃-3,6-二醇在 80 毫升吡啶中之溶液，與 13.7 克氯化甲苯磺鹽，一起攪拌 16 小時，蒸餾出溶劑，並使蒸餾殘留物溶於 EtAc 中，且以 1N HCl、飽和 NaHCO₃ 水溶液及 H₂O 萃取。使所得有機層脫水乾燥，蒸發溶劑，並使蒸發殘留物接受層析。獲得 甲苯-4-磺酸 (3S,3aS,6R,6aR)-6-羥基-六氫-咪喃并 [3,2-b] 咪喃-3-基酯 (a) 與 甲苯-4-磺酸 (3R,3aS,6S,6aR)-6-羥基-六氫-咪喃并 [3,2-b] 咪喃-3-基酯 (b)。形式 (a) 之 ¹H NMR (DMSO-d₆): 7.8 (d, 2H, Ar-H, J=8.2Hz), 7.5 (d, 2H, Ar-H, J=8.6Hz), 4.95 (d, 1H, 6-OH), 4.8 (m, 1H, H-3), 4.42 (dd, 1H, H-6a, J=4.6 與 4.8Hz), 4.38 (d, 1H, H-3a, J=4.6), 4.08 (m, 1H, H-6), 3.8 (m, 2H, 2xH-2), 3.7, 3.25 (2xddd, 2H, 2xH-5), 2.4 (s, 3H, Ar-CH₃).

形式 (b) 之 ¹H NMR (DMSO-d₆): 7.8 (d, 2H, Ar-H, J=8.6Hz), 7.5 (d, 2H,

Ar-H, $J=8.6\text{Hz}$), 5.15 (d6-OH, $J=3.5$), 4.9 (m, 1H, H-3), 4.45 (dd, 1H, H-3a, $J=4.3$ 與 4.8Hz), 4.2 (d, 1H, H-6a, $J=4.3$), 4.0 (m, 1H, H-6), 3.7 (m, 3H, H-2 與 $2\times\text{H-5}$), 3.5 (dd, 1H, H-2, $J=9.5$ 與 6.3Hz), 2.4 (s, 3H, Ar-CH₃).

實例 II-G

N-BOC-4-羥基-六氫吡啶-3-硫醇、N-BOC-3-羥基-六氫吡啶-4-硫醇

將 1 克 N-BOC-3,4-環氧基六氫吡啶、1.9 克三苯基矽烷基硫醇及 0.7 毫升三乙胺在 12.5 毫升 THF 中之溶液，於 70° 下攪拌 24 小時，並添加 1.7 克 TBAF 與 0.9 毫升醋酸。將所得混合物攪拌 1 小時，並於鹽水與 EtAc 之間分配。使有機相脫水乾燥，蒸發溶劑，並使所得之蒸發殘留物於矽膠上接受層析。獲得 (a)：N-BOC-4-羥基-六氫吡啶-3-硫醇與 (b)：N-BOC-3-羥基-六氫吡啶-4-硫醇。

(a) 之 ¹H-NMR (CDCl₃)：4.45, 4.12, 2.8 (3xm, 3H, CH₂ NCH), 3.31 (dt, 1H, CHO, $J=4.3\text{Hz}$, $J=10\text{Hz}$), 2.65, 2.6 (2xm, 2H, CHN, CHS), 1.5 (s, 9H, 第三丁基)。

(b) 之 ¹H-NMR (CDCl₃)：4.25, 3.45 2.7, (3xm, 3H, CH₂ NCH), 3.2 (m, 1H, CHO), 2.55 (m, 2H, NCH, CHS), 1.5 (s, 9H, 第三丁基)。

試驗實例

實例 A

結核分枝桿菌菌株抗藥性之測定

已知化合物，異菸酸酐、利福平及鏈黴素，抵抗如表 A 中所列示結核分枝桿菌菌株 1 至 14 之活性，係在瓊脂稀釋試驗中，根據如一般程序中所述之方法測得。MIC 係在 3、4 及 5 週後測定。已發現經測試之菌株 1 至 7，對於異菸酸酐、利

福平及 / 或鏈黴素，係為無論是敏感性(S)或抗藥性(R)。其結果係如下文表A中所列示：

表 A

結核分枝桿菌	異菸酸酐	利福平	鏈黴素
菌株 1	S	S	S
菌株 2	S	S	S
菌株 3	R	R	S
菌株 4	R	R	R
菌株 5	R	R	S
菌株 6	S	S	S
菌株 7	R	S	R
菌株 8	S	R	S
菌株 9	R	S	R
菌株 10	S	S	S
菌株 11	S	S	S
菌株 12	S	S	S
菌株 13	S	S	S
菌株 14	S	S	S
菌株 15	S	S	S

菌株 15 為生產菌株 137kV。抗藥性與敏感性菌株係單離自具有已知敏感性 / 抗藥性之病人。若菌株之 MIC 在根據一般試驗程序之測試中，於 3 至 5 週後，係高於 20 微克 / 毫升，則該菌株係被稱為抗藥性。

實例 B

待測化合物 (TC) 抵抗如表 A 中所列示結核分枝桿菌菌株 1 至 5 及 7 之活性，係於瓊脂稀釋試驗中，在如實例 A 之條件下，於待測化合物之不同瓊脂濃度中測定。MIC 係在 3、4 及

5 週後測定。

下列待測化合物(TC)之活性係經測試：

式 I-提耳目林 (Tiamulin) 化合物：	TC-1
式 I-華臬耳目林 (Valnemulin) 化合物：	TC-2
式 I-PREF1 化合物：	TC-3
式 I-PREF2 化合物：	TC-4
式 I-PREF3 化合物：	TC-5
式 I-PREF4 化合物：	TC-6
式 I-PREF5 化合物：	TC-7
式 I-PREF6 化合物：	TC-8
式 I-PREF7 化合物：	TC-9
式 I-PREF8 化合物：	TC-10

所獲得之試驗結果係列示於下文表 B 中：

表 B

TC / 週	抵抗以下菌株編號之結核分枝桿菌之 MIC (微克 / 毫升)					
	1	2	3	4	6	7
TC-1/3	5	5	5	5	10	10
TC-1/4	5	5	5	10	10	20
TC-1/5	5	5	5	10	10	20
TC-2/3	0.5	1	1	5	5	5
TC-2/4	0.5	5	1	5	5	5
TC-2/5	0.5	5	5	5	5	10
TC-3/3	1	5	5	1	5	20
TC-3/4	1	5	5	5	10	20
TC-3/5	1	5	5	10	10	20
TC-4/3	0.5	5	1	1	5	5
TC-4/4	1	5	1	5	5	5

TC-4/5	1	5	5	5	5	5
TC-5/3	1	5	5	5	5	5
TC-5/4	5	5	5	5	10	10
TC-5/5	5	5	5	10	10	10

實例 C

根據實例 B 之方法進行。所獲得之試驗結果係列示於表 C 與表 D 及表 E 中：

表 C

TC / 週	抵抗以下菌株編號之結核分枝桿菌之 MIC (微克 / 毫升)							
	1	2	3	4	5	6	7	8
TC-2/3	0.5	4	2	8	2	4	4	4
TC-2/4*)	0.5	4	2	8	4	4	8	8
TC-4/3	1	4	1	4	2	4	2	2
TC-4/4	2	4	1	4	2	4	4	2
TC-4/5	2	4	1	4	2	4	4	4

*) 於 31 天後測試，且因此於 5 週後未進一步測試。

表 D

TC / 週	抵抗以下菌株編號之結核分枝桿菌之 MIC (微克 / 毫升)					
	10	11	12	13	14	15
TC-2/3	4	2	4	4	4	2
TC-2/4*)	4	4	4	8	4	4
TC-4/3	2	2	2	2	4	2
TC-4/4	2	2	2	2	4	2
TC-4/5	4	2	4	4	4	4

*) 於 31 天後測試，且因此於 5 週後未進一步測試。

表 E

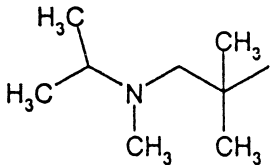
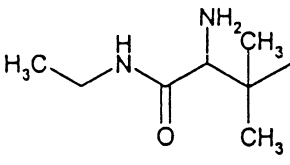
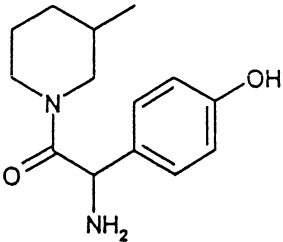
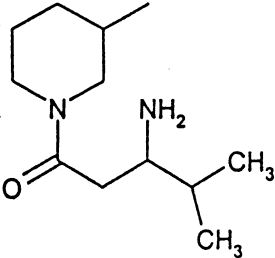
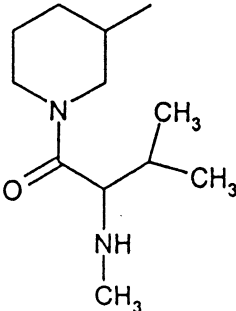
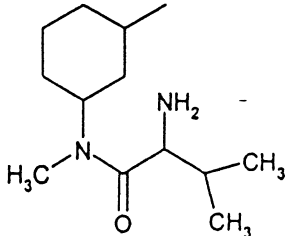
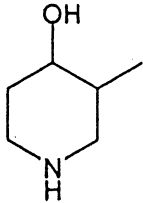
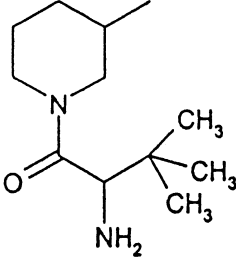
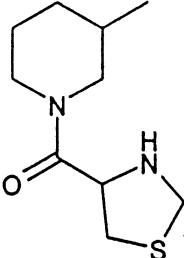
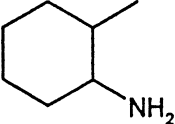
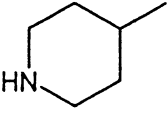
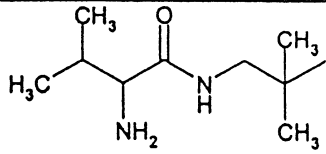
TC / 週	抵抗以下菌株編號之結核分枝桿菌之 MIC (微克 / 毫升)		
	1	12	15
TC-6/2	1	1	0.5
TC-7/1	2	32	32
TC-8/1	2	32	32
TC-9/1	8	32	32
TC-10/2	2	16	4

於表 B 至 E 中，在 "TC / 週" 一欄中，"TC-編號" 一詞係表示如上文定義之待測化合物，例如 TC-1 表示式 I-提耳目林化合物；而 "/ 週" 係表示在此種待測化合物測試中之 MIC-測定點 (自接種起之週數)。例如 "TC-1/3" 係表示式 I-提耳目林化合物之 MIC，係自接種起 3 週後測得。

MIC 為如上文定義之最低抑制濃度。於表 B 中指示之菌株編號 1 至 4 及 6 至 7，於表 C 中指示之菌株編號 1 至 9，及於表 D 中指示之菌株編號 10 至 15，於表 E 中指示之菌株編號 1、12 及 15，係指實例 A 之相應結核分枝桿菌菌株。

再者，式 I_{EX} 化合物與式 I'_{EX} 化合物，其中 R_{EX} 係如下表 6 中所定義者，亦已証實顯示抵抗菌株 1、12 及 15 之活性 (所有經測試之化合物均呈鹽酸鹽形式)：

表 6

	R _{EX}	R _{EX}	R _{EX}
化合物 I _{EX}			
化合物 I _{EX}			
化合物 I _{EX}			
化合物 I _{EX}			
化合物 I' _{EX}			

伍、中文發明摘要：

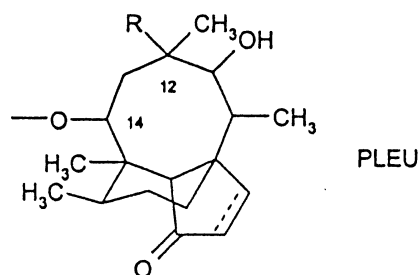
一種預防或治療因分枝桿菌屬所造成疾病之方法，其包括對需要此種治療之病患投予有效量之截短側耳素。

陸、英文發明摘要：

A method of preventing or treating diseases caused by Mycobacterium, comprising administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a pleuromutilin.

拾、申請專利範圍：

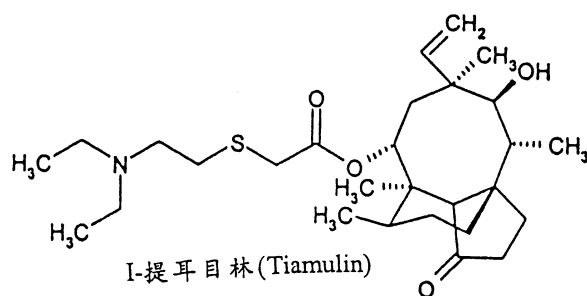
1. 一種截短側耳素於藥劑製備上之用途，該藥劑係用於治療因分枝桿菌屬所造成之疾病。
2. 一種用於治療藉由分枝桿菌屬所媒介疾病之醫藥組合物，其包含有效量之截短側耳素。
3. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中分枝桿菌屬為結核分枝桿菌。
4. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中截短側耳素為一種包含如下式所列示基本結構元素之化合物



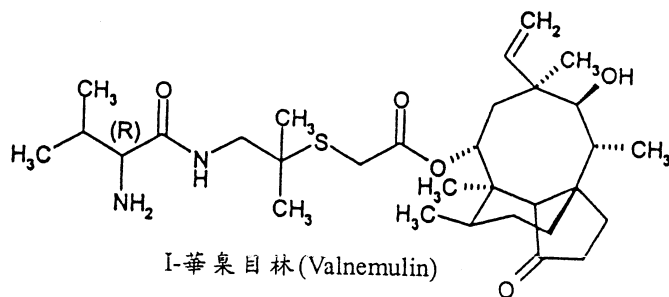
其中R為乙烯基或乙基，且虛線為一個鍵結或無鍵結。

5. 根據申請專利範圍第1項之用途，其中截短側耳素係選自包括

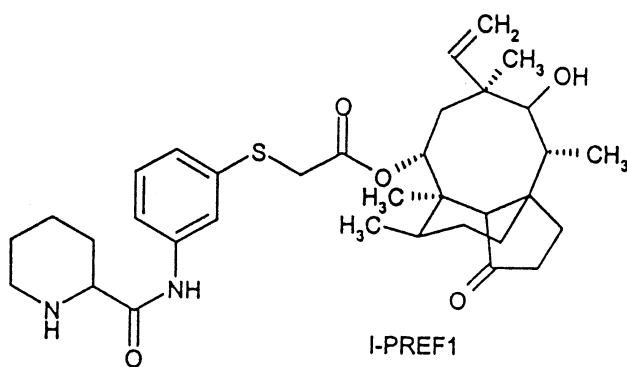
- 下式化合物



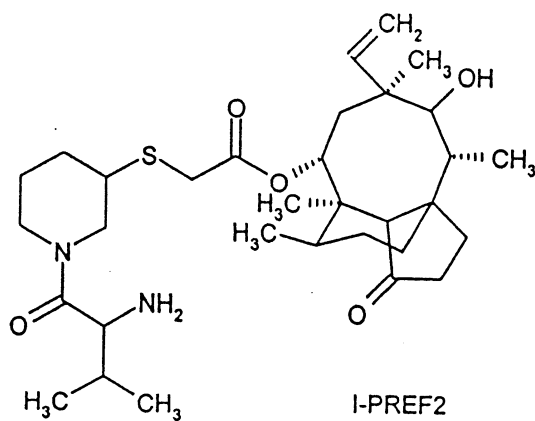
- 下式化合物



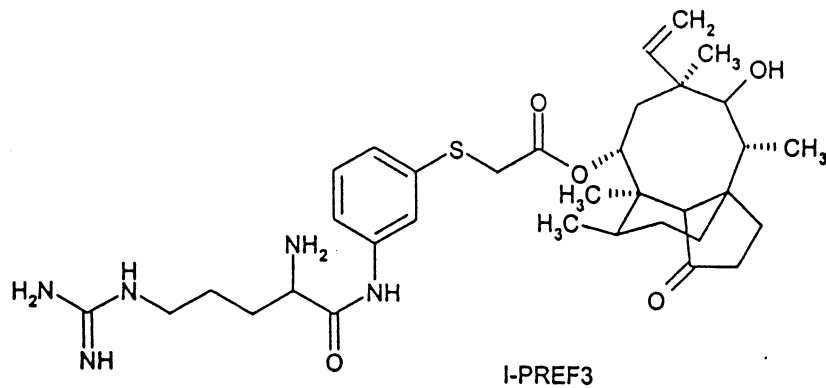
- 下式化合物



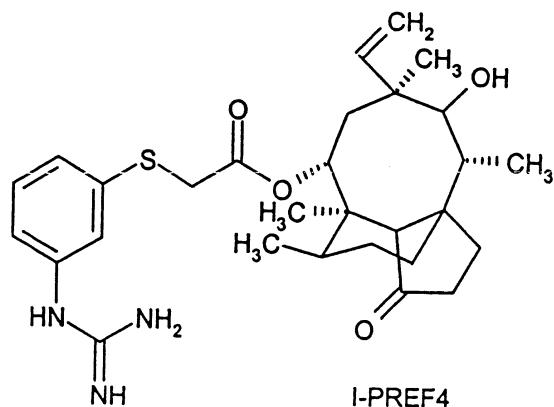
- 下式化合物



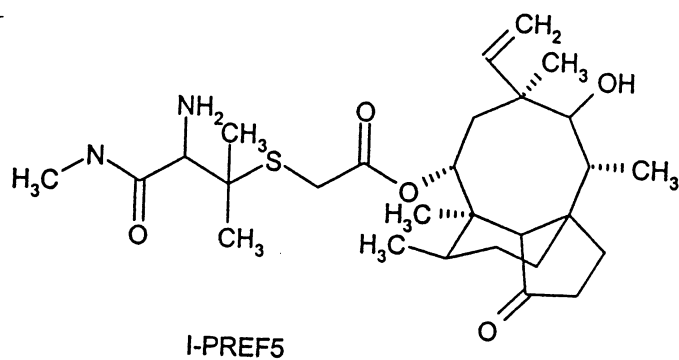
- 下式化合物



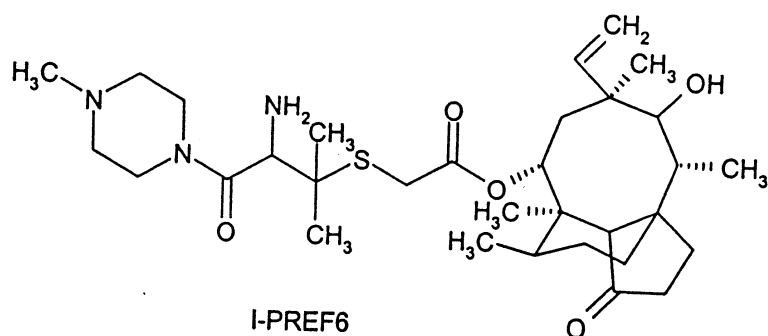
- 下式化合物



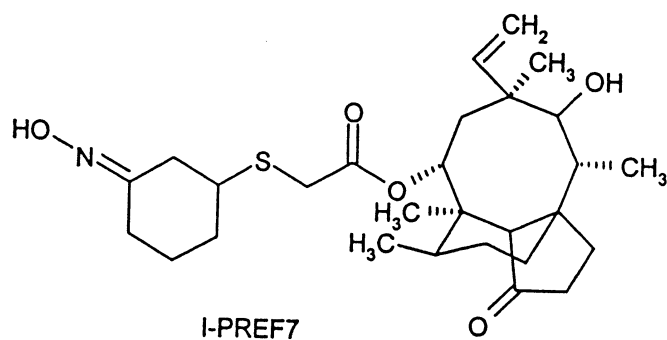
- 下式化合物



- 下式化合物

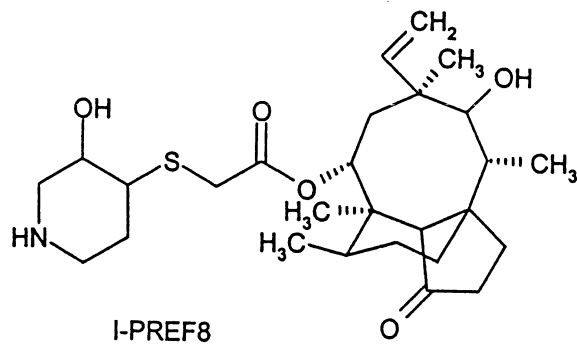


- 下式化合物



及

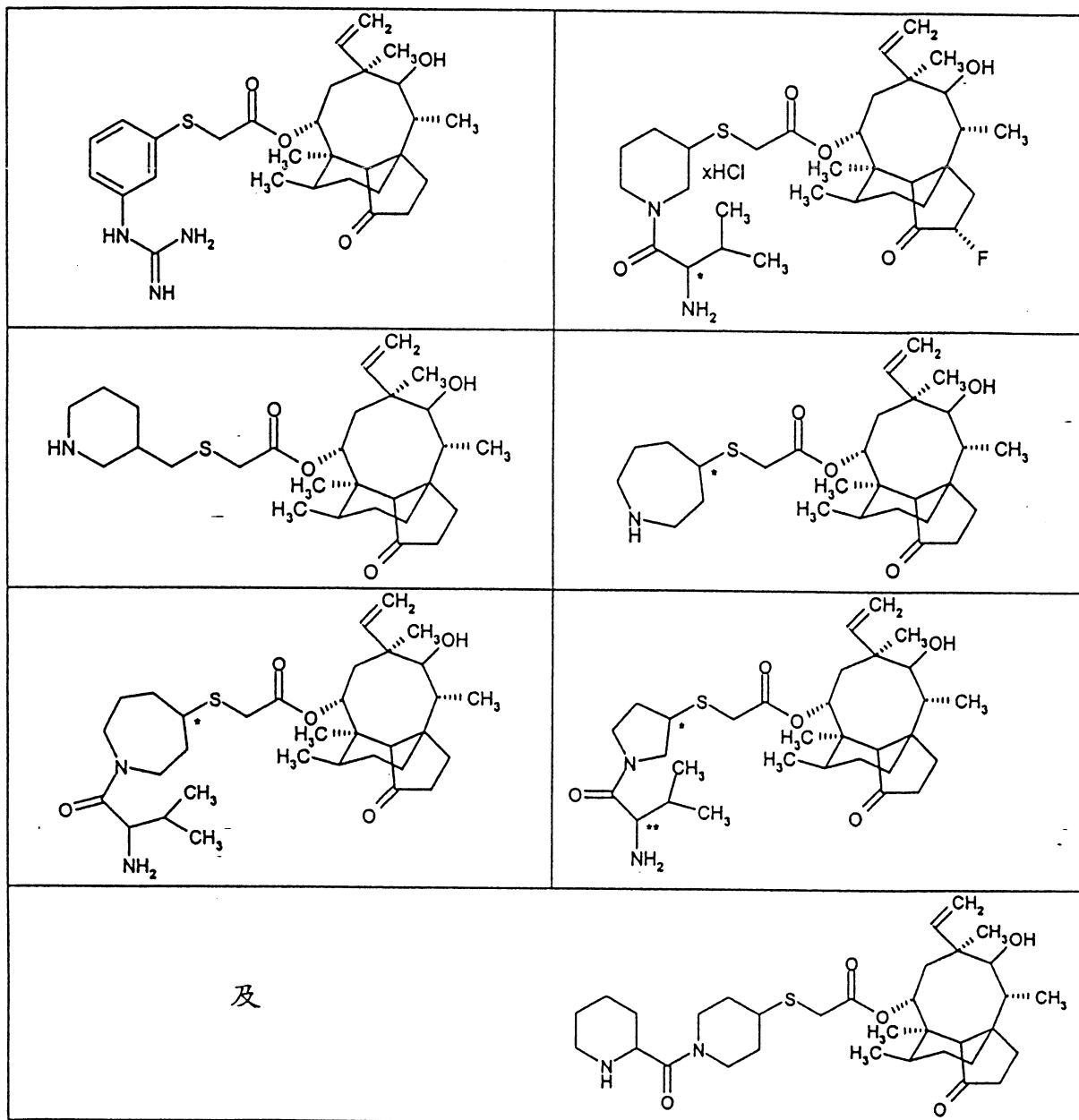
- 以下化合物



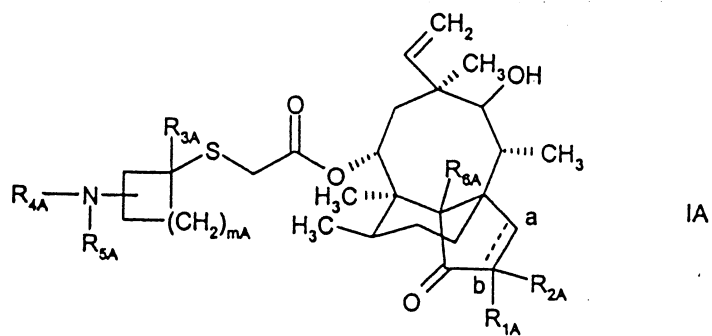
6. 一種化合物，其係選自包括如表1中所列示化學式之化合物：

表1

表 1



7. 一種下式化合物



其中

- 虛線為一個鍵結(雙鍵介於位置 a=b 之間), R_{1A} 為氫, 且

R_{2A} 不存在,

或

- 虛線為無鍵結(單鍵介於位置 a-b 之間), 且 R_{1A} 與 R_{2A} 係互

相獨立為氫、鹵素或氬,

R_{3A} 為 (C_{1-6}) 烷基,

R_{4A} 為氫、 (C_{1-6}) 烷基、基團 $-C(=NH)-NH_2$, 或胺基酸之殘基,

R_{5A} 為氫, 或

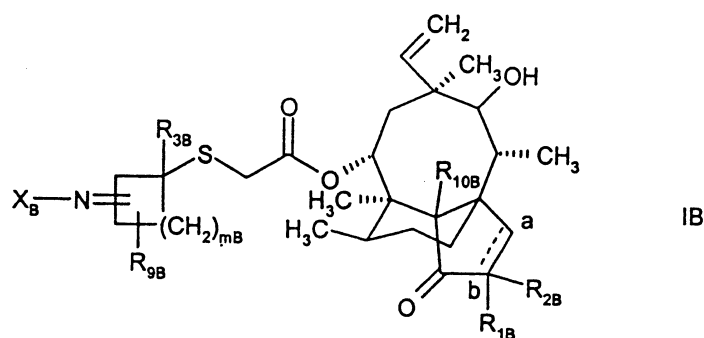
R_{4A} 與 R_{5A} 一起為基團 $=CH-NH_2$,

R_{6A} 為氫或氬, 及

m_A 為 0、1、2、3、4 或 5。

8. 一種 14-O-(羥亞胺基-(C_{3-8})環烷基-硫基甲基羰基)-截短側耳素與 14-O-(亞肼基-(C_{3-8})環烷基-硫基甲基羰基)-截短側耳素。

9. 一種下式化合物



其中

R_{1B} 具有如申請專利範圍第 7 項中所定義 R_{1A} 之意義,

R_{2B} 具有如申請專利範圍第 7 項中所定義 R_{2A} 之意義,

R_{10B} 具有如申請專利範圍第 7 項中所定義 R_{6A} 之意義,

虛線具有如申請專利範圍第7項中所定義之意義，

m_B 具有如上文定義之 m_A 之意義，

R_{3B} 為氫或 (C_{1-6}) 烷基，

X_B 為 $-O-R_{4B}$ 或 $-NR_{5B}R_{6B}$ ，

R_{4B} 為氫或 (C_{1-6}) 烷基，視情況被基團 $-NR_{7B}R_{8B}$ 取代，

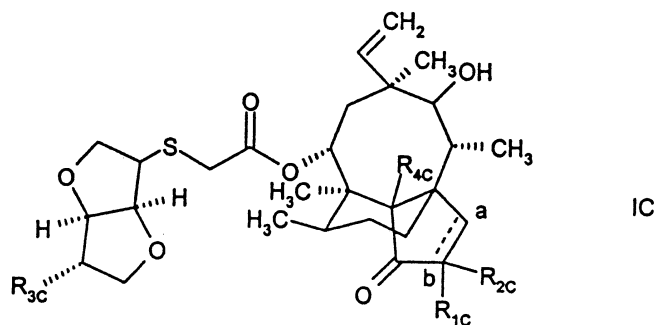
R_{5B} 與 R_{6B} 係互相獨立為 (C_{1-4}) 烷基，

R_{7B} 與 R_{8B} 係互相獨立為 (C_{1-4}) 烷基，或

R_{7B} 與 R_{8B} 和彼等所連接之氮原子一起形成具有5至8個環員之脂族雜環基，及

R_{9B} 為氫或 (C_{1-4}) 烷基。

10. 一種下式化合物



其中

R_{1C} 具有如申請專利範圍第7項中所定義 R_{1A} 之意義，

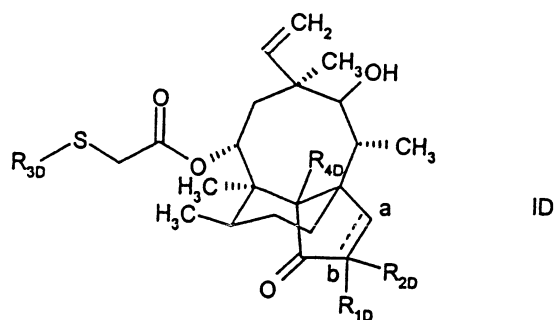
R_{2C} 具有如申請專利範圍第7項中所定義 R_{2A} 之意義，

虛線具有如申請專利範圍第7項中所定義之意義，

R_{4C} 具有如申請專利範圍第7項中所定義 R_{6A} 之意義，及

R_{3C} 為胺基、 (C_{1-4}) 烷胺基、二 (C_{1-4}) 烷胺基、胺基酸之殘基、羥基或 (C_{1-4}) 烷氧基。

11. 一種下式化合物



其中

R_{1D} 具有如申請專利範圍第7項中所定義 R_{1A} 之意義，
 R_{2D} 具有如申請專利範圍第7項中所定義 R_{2A} 之意義，
 R_{4D} 具有如申請專利範圍第7項中所定義 R_{6A} 之意義，
 虛線具有如申請專利範圍第7項中所定義之意義，及
 R_{3D} 為4至8個環員之脂族雜環基，並包含一個氮原子作為雜原子，或 (C_{4-8}) 環烷基，該雜環基或環烷基係被羥基或酮基取代。

12. 根據申請專利範圍第7至11項中任一項之化合物，其係呈鹽形式。
13. 根據申請專利範圍第7至11項中任一項之化合物，其係作為醫藥使用。
14. 根據申請專利範圍第12項之化合物，其係作為醫藥使用。
15. 一種醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第7至12項中任一項之化合物，伴隨著至少一種醫藥賦形劑。
16. 根據申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其進一步包含另一種醫藥活性劑。
17. 一種醫藥組合物，其包含截短側耳素，伴隨著至少一種醫藥賦形劑，且進一步包含另一種可用於治療分枝桿菌

屬感染之醫藥活性劑。

18. 根據申請專利範圍第7至12項中任一項之化合物，其係用於製備藥劑，以治療微生物疾病。

19. 一種用於治療微生物疾病之醫藥組合物，其包含有效量之根據申請專利範圍第7至12項中任一項之化合物。

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：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

