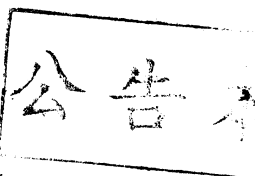


申請日期	88 年 11 月 17 日
案 號	88120073
類 別	H6/K 31/355 009/31/04



A4
C4

592695

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	生育酚，生育三烯酚，其他色滿和側鏈衍生物，以及彼之用途
	英 文	Tocopherols, tocotrienols, other chroman and side chain derivatives and uses thereof
二、發明 創作人	姓 名	(1) 金柏利·克萊 Kline, Kimberly (2) 羅伯特·山德斯 Sanders, Robert (3) 勞倫斯·赫力 Hurley, Laurence
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國 (1) 美國德州奧斯汀麥卡倫路二五〇五號 2505 McCallum, Austin, TX 78703, U. S. A.
	住、居所	(2) 美國德州奧斯汀巴頓山丘路二〇〇五號 2005 Barton Hills, Austin, TX 78726, U. S. A. (3) 美國德州奧斯汀第一三一六號曼沙路五八一號 5811 Mesa Drive, No. 1316, Austin, TX 78731, U. S. A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 研究發展基金會 Research Development Foundation
	國 籍	(1) 美國 (1) 美國內華達州·卡爾森市北區街四〇二號
	住、居所 (事務所)	402 North Division Street, Carson City, Nevada 89703, USA
	代 表 人 姓 名	(1) 詹姆士·威勒 Weiler, James F.

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4規格 (210×297公釐)

裝

訂

線

申請日期	88 年 11 月 17 日
案 號	88120073
類 別	A61K 31/035 C07D 104

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 羅伯·賈德納 Gardner, Robb (5) 馬拉·曼恰卡 Menchaca, Marla (6) 于衛平 Yu, Weiping
	國 籍	(4) 美國 (5) 美國 (6) 美國 (4) 美國德州奧斯汀第一〇三一號史東哈羅路一一九〇〇號 11900 Stonehollow Drive, No. 1031, TX 78758, U. S. A.
	住、居所	(5) 美國德州奧斯汀泰亞路一一三〇四號 11304 Tanya Trail, Austin, TX 78726, U. S. A. (6) 美國德州奧斯汀伊奎斯泉路一三四一三號 13413 Equestrian Cove, Austin, TX 78727, U. S. A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝 訂 線

申請日期	88 年 11 月 17 日
案 號	88120073
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明人 創作	姓 名	(7) 普丘柯德·瑞曼納 Ramanan, Puthucode N. (8) 劉盛泉 Liu, Shenquan (9) 凱倫·伊斯瑞 Israel, Karen
	國 籍	(7) 美國 (8) 美國 (9) 美國
	住、居所	(7) 美國德州奧斯汀南湖岸大道二三〇一號 2301 South Lakeshore Boulevard, Austin, TX 78741, U. S. A. (8) 美國德州奧斯汀第二一二號西三十八街三〇二號 302 West 38th Street, No. 212, Austin, TX 78705, U. S. A. (9) 美國德州奧斯汀西第七街二〇一號 201 West Seventh street, Austin, TX 78701, U. S. A.
	姓 名 (名稱)	
三、申請人	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☐有 ☐無主張優先權

美國 1998 年 9 月 23 日 60/101,542 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明（1）

發明背景

發明領域

本發明大抵關於有機化學之領域及抗增生和促進細胞凋亡之化合物類。特定言之，本發明關於以色滿為基底之化合物類及其衍生物，以及其充作抗細胞增生劑，促進細胞凋亡劑，免疫調節劑及抗病毒劑之用途。

相關技藝敘述

細胞增生和細胞死亡（細胞凋亡）之生物學原理係非常複雜，其係涉及多重細胞內訊號傳遞途徑和多重彼此間相互作用之基因產物。癌細胞因於細胞增生之正常調控機制上存有多個缺陷，導致其數目增加。再者，癌細胞於涉及除去異常細胞之機轉上存有缺陷，該機轉係多個步驟之過程，此過程稱之為程式化之細胞死亡或細胞凋亡。因此，經由產生訊號途徑之未經調控之細胞增生和細胞死亡之抑制的結合，導致癌細胞生長和存活的契機。

細胞數目是否能增加係取決於正向作用和負向作用生長調控基因產物之表現的平衡，及存在或不存在功能性細胞死亡訊號途徑。負向作用生長調控基因係阻礙細胞循環中之細胞生長。正向作用生長調控基因係刺激細胞生長以完成通過細胞循環。涉及細胞凋亡之基因可為促進細胞凋亡或抑制細胞凋亡，且其彼此間之動態平衡決定細胞是否存活或死亡。

癌細胞為了存活並增加其數目，乃進行一系列之突變

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（2）

以除去調節控制，此使其能夠未經檢驗地生長並存活，即使於促進細胞凋亡之訊號存在下亦然，同時發展其特有的屬性以逃避免疫反應防禦系統之偵測及去除。除非能藉由手術除去或者經由藥物有效地治療，否則癌細胞將造成個體之死亡。

已知存有各種不同之病理上細胞增生之條件，對其需要新穎之方法和藥劑以達成治療之功效。該病理之條件係發生於幾乎所有種類發生異常細胞增生或對細胞死亡訊號產生異常反應之細胞。該等存有病理上或異常生長和死亡特性之細胞係（1）纖維母細胞，（2）血管內皮細胞，及（3）上皮細胞。因此，需要新穎方法以治療個體所有或幾乎所有之器官和組織系統之局部性或散布性病理症狀。

大多數之癌症，不論其是否為雄性專有，諸如前列腺癌或睪丸癌，或雌性專有，諸如乳癌、卵巢癌或子宮頸癌，或不不論其是否平等地影響雄性或雌性，諸如肝癌、皮膚癌或肺癌，隨時間之推移將增加基因之損傷及漸生性傷害，且最終將具有高度轉移性，而難以治療。僅有當局部性癌症並未擴散而為初級損傷時，手術除去該局部性癌症已經證實為有效。一旦該癌症已經擴散至其他組織或器官，則手術治療必須併用其他多種特定之治療方法，以除去病變或惡性之細胞。大多數用以除去病變或惡性細胞之慣用的其他多種特定治療方法，諸如化學療法或生物輻射法，並未局限於影響腫瘤細胞，且通常將會某種程度地影響正

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（3）

常細胞，雖然其對惡性細胞具有較大之破壞功效。

生育酚、生育三烯酚及維生素 E 之某些衍生物已經用於充作促進細胞凋亡劑和 DNA 合成抑制劑。結構上，維生素 E 係由色滿醇頭和烷基側鏈所構成，維生素 E 之八個主要天然存在之型式為：alpha (α)，beta (β)，gamma (γ) 及 delta (δ) 生育酚，以及 α ， β ， γ 及 δ 生育三烯酚。生育酚不同於生育三烯酚之處在於其具有飽和之植基側鏈，而非不飽和之異戊間二烯基側鏈。四種型式之生育酚及生育三烯酚之不同處在於其於色滿醇頭上所具有之甲基數目（ α 型式具有三個甲基， β 和 γ 型式具有二個甲基，及 δ 型式具有一個甲基）。

RRR- α -生育琥珀酸酯係為 RRR- α -生育酚之衍生物，其結構已經由酯連接而加以修飾，於色滿頭之第 6 位置上含有琥珀醯基而非羥基。此種 RRR- α -生育酚經酯連接之琥珀酸酯部份係為維生素 E 最有效之型式，具有影響啟動細胞凋亡和抑制 DNA 合成之生物作用。此種型式之維生素 E 誘發腫瘤細胞進行細胞凋亡，但對於正常細胞並無誘發細胞凋亡之作用。充作抗癌劑之此種型式的維生素 E 之主要功效，係在於許多癌細胞表現產生低量之酯酶或不表現產生酯酶，該酯酶可切割該琥珀酸酯部份，因而將 RRR- α -生育酚之琥珀酸酯部份轉換為自由之 RRR- α -生育酚。RRR- α -生育酚不具有有效之抗增生生物活性，且不具有啟動細胞凋亡之生物活性。然而，該經酯連接之維生素 E 琥珀酸酯於活體內不具有任何功

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

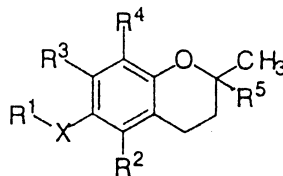
五、發明說明（4）

效，因為宿主體內之天然酯酶將切割除去該琥珀酸酯部份，因而產生不具任何功效之抗癌劑，即 R R R - α - 生育酚。

於各種不同之病理指徵上，先前技藝缺少有效之方法以抑制不欲之或不能控制之細胞增生，且同時能對正常細胞沒有影響或影響極小。本發明能符合此技藝所欲之長期需求。

發明摘要

本發明之較佳體系係關於具有下述結構式之化合物



其中 X 係選自 O，N 或 S；R¹ 係選自烷基，烯基，炔基，芳基，雜芳基，羧酸，羧酸酯，羧醯胺，酯，硫醯胺，硫羧酸酯，硫羧酸，糖，連接烷氧基之糖，胺，磺酸酯，硫酸酯，磷酸酯，醇，醚或腈；R² 係選自 H，甲基，苄基羧酸，羧酸苄酯，苄基羧醯胺，苄酯，糖或胺；R³ 係選自 H，甲基，苄基羧酸，羧酸苄酯，苄基羧醯胺，苄酯，糖或胺；R⁴ 係選自甲基，苄基羧酸，羧酸苄酯，苄基羧醯胺，苄酯，糖或胺；且，R⁵ 係選自烷基，烯基，炔基，芳基，雜芳基，羧基，醯胺或酯；唯其當 X 係 O，R² 係甲基，R³ 係甲基，R⁴ 係甲基且 R⁵ 係植基時，R¹ 不為丁酸。

本發明之另一較佳體系係關於一種用於治療細胞增生

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

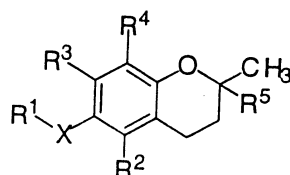
裝

訂

線

五、發明說明（5）

疾病之方法，其包含投服至動物體內藥理上有效劑量之具有下述結構式之化合物



其中 X 係選自 O，N 或 S；R¹ 係選自烷基，烯基，炔基，芳基，雜芳基，羧酸，羧酸酯，羧醯胺，酯，硫醯胺，硫羧酸酯，硫羧酸，糖，連接烷氧基之糖，胺，磺酸酯，硫酸酯，磷酸酯，醇，醚或腓；R² 係選自 H，甲基，苄基羧酸，羧酸苄酯，苄基羧醯胺，苄酯，糖或胺；R³ 係選自 H，甲基，苄基羧酸，羧酸苄酯，苄基羧醯胺，苄酯，糖或胺；R⁴ 係選自甲基，苄基羧酸，羧酸苄酯，苄基羧醯胺，苄酯，糖或胺；且，R⁵ 係選自烷基，烯基，炔基，芳基，雜芳基，羧基，醯胺或酯。

本發明之另一較佳體系係關於一種藥學組成物，其包含本文所揭示之化合物及藥學上可接受之載體。

本發明之另一較佳體系係關於一種誘導細胞凋亡之方法，其包含令細胞與藥理上有效劑量之本發明的化合物相接觸之步驟。

本發明之其他方面和進一步之特徵、作用及功效可由下面之本發明之較佳體系的敘述加以說明。

發明詳述

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(6)

本文所使用之“個體”一詞係指動物和人類。

本文所使用之“生物(性)抑制”或“抑制”增生細胞生長一詞係包括部份或全部之生長抑制，且亦指包括細胞增生或生長速率的減緩。藉由評估測試成份對組織培養中標的惡性或異常之增生性細胞生長之功效，動物體內和組織培養中腫瘤生長之功效，或藉由其他熟悉此技藝之人士所習之任一方法，可決定本發明組成物之生物性抑制劑量。

本文所使用之“誘導(發)程式化細胞死亡或細胞凋亡”一詞係包括部份或全部之細胞死亡，該細胞呈現已確定之型態上和生化學上之細胞凋亡特徵。藉由評估測試成份對組織培養中標的惡性或異常之增生性細胞生長之功效，動物體內和組織培養中腫瘤生長之功效，或藉由其他熟悉此技藝之人士所習之任一方法，可決定本發明組成物之誘導(發)細胞凋亡之劑量。

本文所使用之“誘導(發)細胞循環中止”一詞係包括生長中止，其係歸因於經處理之細胞被阻斷於G 0 / G 1 或 G 2 / M細胞循環階段。藉由評估測試成份對組織培養中標的惡性或異常之增生性細胞生長之功效，動物體內和組織培養中腫瘤生長之功效，或藉由其他熟悉此技藝之人士所習之任一方法，可決定本發明組成物之誘導(發)細胞循環中止之劑量。

本文所使用之“誘導(發)細胞分化”一詞係包括生長中止，其係歸因於經處理之細胞被誘導(發)以進行細

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（ 7 ）

胞分化，於此一階段中不會發生細胞增生之現象。藉由評估測試成份對組織培養中標的惡性或異常之增生性細胞生長之功效，動物體內和組織培養中腫瘤生長之功效，或藉由其他熟悉此技藝之人士所習之任一方法，可決定本發明組成物之誘導（發）細胞分化之劑量。

本發明提供生育酚、生育三烯酚及含有或不含有飽和植基或不飽和異戊間二烯基側鏈之衍生物的其他色滿衍生物及其類似物。利用醚及數種其他之化學連接方式以連接不同之部份至生育酚、生育三烯酚及其他色滿衍生物，可生成用於活體內之新穎抗癌化合物。本發明之新穎化合物的通式結構係如圖 1 所示，且其合成之可能途徑係示於圖 3 - 6。該等化合物的新穎結構係包括色滿結構之 R¹ - R⁵ 位置上的化學官能化，及植基和異戊間二烯基側鏈之化學官能化，其特別地係為以生育酚和生育三烯酚為基底之化合物（圖 1）。特別適宜之化合物係包括 2，5，7，8 - 四甲基 - （2 R - （4 R，8 R，12 - 三甲基十三烷基）色滿 - 6 - 基氧）乙酸（1），2，5，7，8 - 四甲基 - （2 R - （4 R，8 R，12 - 三甲基十三烷基）色滿 - 6 - 基氧）丙酸（2），2，5，8 - 三甲基 - （2 R - （4 R，8 R，12 - 三甲基十三烷基）色滿 - 6 - 基氧）乙酸（7），2，7，8 - 三甲基 - （2 R - （4 R，8 R，12 - 三甲基十三烷基）色滿 - 6 - 基氧）乙酸（8），2，8 - 二甲基 - （2 R - （4 R，8 R，12 - 三甲基十三烷基）色滿 - 6 - 基氧）乙酸（9）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(8)

， 2 - (N ， N - 羧基甲基) - 2 - (2 ， 5 ， 7 ， 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R ， 8 R ， 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧)) 乙酸 (12) ， 2 ， 5 ， 7 ， 8 - 四甲基 - (2 R S - (4 R S ， 8 R S ， 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸 (15) ， 2 ， 5 ， 7 ， 8 - 四甲基 - (2 R - (2 R S ， 6 R S ， 10 - 三甲基十一烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸 (17) ， 3 - (2 ， 5 ， 7 ， 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R ， 8 ， 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 丙基 - 1 - 氯化銨 (19) ， 2 ， 5 ， 7 ， 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R ， 8 R ， 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 3 - 烯 - 6 - 基氧) 乙酸 (20) ， 2 - (2 ， 5 ， 7 ， 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R ， 8 ， 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 三乙基硫酸銨 (21) ， 6 - (2 ， 5 ， 7 ， 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R ， 8 ， 12 - 三甲基十三烷基) 色滿) 乙酸 (22) ， 2 ， 5 ， 7 ， 8 - 四甲基 - (2 R - (十七烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸 (25) ， 2 ， 5 ， 7 ， 8 - 四甲基 - (2 R - (4 ， 8 - 二甲基 - 1 ， 3 ， 7 E : Z 壬三烯) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸 (26) ， 及 E ， Z ， R S ， R S - (植基三甲基苯硫脲 - 6 - 基氧) 乙酸 (27) 。

本發明經藥物動力學所設計之化合物具有改良之治療指數，因而係為有效之癌細胞生長抑制劑，即其經證實具有抗腫瘤活性且具有最少之副作用。因為哺乳動物體內不

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（9）

含有已知之醃酶，故該等化合物不易降解，因而可用於治療癌症及涉及細胞過度增生之病症，以及細胞數目增加之疾病（歸因於殺死細胞之機轉被抑制），且具有最少之副作用。本發明之化合物藉由誘導細胞凋亡和DNA合成中止以抑制癌細胞之生長。傳遞該等化合物所誘導之細胞凋亡，係藉由活化TGF- β 、應激酶及Fas/Fas配位訊號途徑。藉由其他途徑（例如，產生神經醯胺）所產生之細胞凋亡並未排除在外。此種抑制生長之性質令該等化合物可用於治療增生性疾病，包括不同細胞型態和世系之癌症，非贅瘤性過度增生疾病，及於細胞凋亡訊號途徑上具有缺陷之病症。數個本發明之化合物係為強力之細胞凋亡誘發劑及強力之腫瘤細胞DNA合成抑制劑，以中止腫瘤細胞（含有各種不同之細胞世系）之生長。

本發明化合物於治療癌症和其他疾病以及涉及細胞過度增生或使細胞無法死亡之病症的用途係說明如下。該新穎衍生物於誘導人類乳癌細胞（MDA-MB-435，MDA-MB-231，及MCF-7乳癌細胞）、人類前列腺癌細胞（PC-3，DU-145及LnCaP）、人類卵巢腫瘤細胞（C-170）、人類子宮頸腫瘤細胞（ME-180）、人類子宮內膜細胞（RL-95-2）、人類淋巴樣細胞（骨髓瘤，Raji，Ramos，Jurkat，及HL-60）、結腸癌細胞（HT-29及DLD-1）及肺癌細胞（A-549）之細胞凋亡的EC₅₀濃度係示於表1和2。該新穎衍生物顯示並未誘導正常人類乳房上

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明（10）

皮細胞（HMECs）及非致命性且非發生腫瘤性之MCF7-10A乳房細胞的細胞凋亡。

本發明之該等新穎化合物和方法可用於治療贅瘤性疾病和非贅瘤性疾病。贅瘤性疾病之代表性實例係卵巢癌，子宮頸癌，子宮內膜癌，膀胱癌，肺癌，乳癌，前列腺癌，睪丸癌，神經膠瘤，纖維肉瘤，視網膜胚細胞瘤，黑色素瘤，軟組織肉瘤，骨肉瘤，結腸癌，腎癌，胰臟癌，基底細胞癌，及鱗狀細胞癌。非贅瘤性疾病之代表性實例係選自牛皮癬，良性增生皮膚疾病，魚鱗癬，乳頭狀瘤，視網膜疾病，硬皮症，及血管瘤。

本發明之化合物和方法可用於治療非贅瘤性疾病，其發展係歸因於標的細胞無法進行正常之程式化細胞死亡或細胞凋亡。因細胞無法死亡所發生之疾病和病症的代表性實例係自體免疫疾病。自體免疫疾病之特徵係在於免疫細胞破壞自體的細胞、組織及器官。自體免疫疾病之代表性實例係包括自體免疫甲狀腺炎，多重硬化症，重症肌無力，系統性紅斑狼瘡，疱疹性皮膚炎，腹腔疾病，及風濕性關節炎。本發明並不限於自體免疫疾病，而是包括涉及免疫成份之所有的病症，諸如涉及心血管斑形成之發炎病症，或紫外線照射所造成之皮膚傷害。

本發明之化合物和方法可用於治療其發展係歸因於病毒感染之疾病和病症。該等疾病和病症之代表性實例係因其發展歸因於病毒感染之人類後天免疫不全疾病（HIV感染）。因為該等化合物並未作用於細胞內訊號傳遞網路

五、發明說明（11）

，因此其具有能力以影響任何型式之細胞外部之訊號物質，諸如細胞素、病毒、細菌、毒素、重金屬等。

本發明之方法可用於治療任一種動物。最適宜地，本發明之方法可用於治療人類。

通常，為達成藥理上有效地殺死細胞和抗增生之功效，可以任一治療上有效之劑量投服該化合物及其類似物。最適宜地，以約 $0.1 - 100 \text{ mg} / \text{kg}$ 之劑量投服該結構上經修飾之生育酚及生育三烯酚及其類似物。較最適宜地，以約 $1 - 10 \text{ mg} / \text{kg}$ 之劑量投服該結構上經修飾之生育酚及生育三烯酚及其類似物。

本發明之組成物可經由局部、眼內、非經腸、口服、鼻內、靜脈內、肌內、皮下或任一其他適當方式進行投服。投服之劑量係取決於病患個體之年齡、臨床階段及疾病或遺傳傾向之狀態，居住地，體重，現行治療的情況，以及若存在之病理情況或惡性病之本性。於本發明之方法中有效之投遞系統之型式係諸如膠囊、藥片、液體溶液、懸浮液、或香酒（以進行口服投藥），或無菌液體，諸如溶液、懸浮液或乳化液。局部使用之投遞型式可為諸如軟膏、乳霜或噴霧液。最適宜地，可併用任何一種惰性載體和適當之溶解劑，諸如鹽水或經磷酸鹽緩衝之鹽水，或和任何一種載體，諸如乙醇、丙酮或 DMSO，其中本發明方法所使用之化合物具有適當之溶解性。

由於缺少正常之細胞死亡，存有各種不同之病理上致癌性和非致癌性之細胞增生病症和細胞累積，對此本發明

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明（12）

之化合物和方法能提供治療功效。該病理上之病症可發生於幾乎所有能夠發生細胞異常增生或程式化細胞死亡機轉有缺陷之細胞。該等存有病理上異常生長或異常死亡之細胞係（1）纖維母細胞，（2）血管內皮細胞，及（3）上皮細胞。因此，本發明之方法係用於治療個體所有或幾乎所有之器官和組織系統中之局部性或散布性病理症狀。

特別期待的是製備該藥學組成物可利用本發明新穎的以色滿為基底之化合物及其衍生物。於此情況下，該藥學組成物包含本發明之新穎化合物和藥學上可接受之載體。熟悉此技藝之人士無需過度之實驗，當能決定投服本發明之化合物和類似物適當之劑量和途徑。

因此，本發明關於新穎藥劑之設計和有效用途，該藥劑能特定地標的於癌細胞，且能調降生長刺激訊號、調高生長抑制訊號、調降存活訊號及／或調高死亡訊號。特定言之，本發明產製新穎之藥劑並決定其性質，以活化生長抑制因子、啟動死亡訊號途徑及抑制DNA合成。

下述之實施例係用於說明本發明之各種不同的較佳體系，而非用於限制本發明。

實施例

實施例 1

有機合成方法

可經由對色滿環系統進行結構上之修飾，以合成各種不同之生育酚、生育三烯酚及其他含有或不含有飽和植基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

或不飽和異戊間二烯基側鏈之衍生物的色滿衍生物 (圖 3 - 8) 。結構上之取代基 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及 X 係說明色滿基上經修飾之基團。利用烷基化方法, 可合成許多含有不同之 R^1 基團的化合物, 特別係當 X 為氧時。經烷基化後, 進一步化學修飾 R^1 基團可合成許多新穎化合物。溴化色滿基之苄甲基可生成令 R^2 , R^3 及 R^4 基團產生變化之中間產物。亦可產生 R^5 基團之變化, 特別係當起始自可購得之商品 6 - 羥基 - 2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基色滿 - 2 - 羧酸時。利用鈹化學 (其中 $X = CH_2$) 和親和性芳族取代反應 (其中 $X = N$ 或 S) , 可完成 X 轉換至其他基團 (非為氧, 該 X 於生育酚和生育三烯酚中為相同) 之變化。其他對色滿結構之可能修飾係包括於第 3 - 4 位置上的不飽和作用, 環收縮以生成一個 5 節呋喃環, 及對色滿環上氧原子之雜原子 (N 或 S) 取代作用。

所使用之反應試劑係為可購得之商品或可依據已知之方法加以製備。藉由蒸餾作用可獲得無水 CH_2Cl_2 和 THF。所有其他使用之溶劑係為反應試劑。於些微正壓氬氣環境下且於經烤箱乾燥之玻璃器皿中, 維持無水之反應條件。利用 230 - 400 篩孔之矽膠 (購自 EM Science) 以進行矽膠層析。利用 Varian Unity 分光儀, 分別於 300 . 132 MHz 和 75 . 033 MHz 頻率下, 獲得慣常之 ^1H - 和 ^{13}C - NMR 光譜。NMR 光譜係對應於 TMS (0 ppm) 或 $CDCl_3$ 之同位數雜質波峰 (^1H 和 ^{13}C 分別為 7 . 26 和 77 . 0 ppm) 。藉由

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

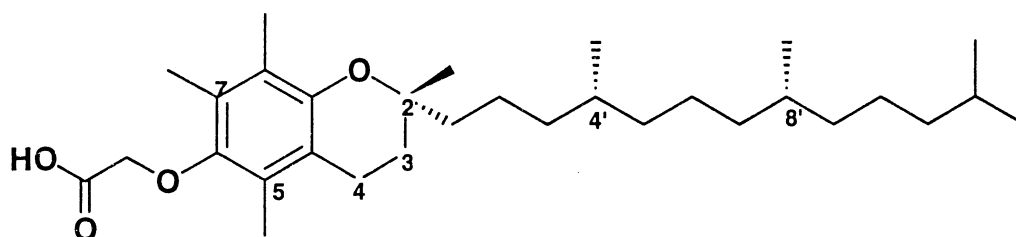
五、發明說明 (14)

The University of Texas at Austin 之質譜儀中心以進行高解析電子衝擊離子化質譜分析。

實施例 2

合成並界定新穎之生育酚化合物

2, 5, 7, 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R, 8 R, 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸 (1)



利用溴乙酸甲酯 (3 . 4 g , 8 . 3 m m o l) 和過量之 N a O H 粉末 (1 . 2 g , 3 0 m m o l) 處理 R , R , R - α - 生育酚 (0 . 5 g , 1 . 1 6 m m o l) 之 N , N - 二甲基甲醯胺 (2 0 m l) 溶液。室溫下，激烈攪拌所生成之黃色漿泥達 2 4 小時。利用 5 N H C l 酸化該反應溶液，並以二乙醚 (3 $\times$ 3 0 m l) 進行萃取。利用水 (3 $\times$ 3 0 m l) 和鹽水 (1 $\times$ 3 0 m l) 沖洗結合之乙醚層，隨後置於 N a ₂ S O ₄ 上乾燥。濃縮該乙醚溶液以生成黃色油狀物，其係藉由矽膠層析 (流洗液為 1 9 % (v / v) E t O A c 和 2 % 乙酸之己烷溶液) 加以純化。令所生成之黃色液體溶解於二乙醚 (3 0 m l) 中，利用水 (3 $\times$ 2 0 m l) 和鹽水 (1 $\times$ 2 0 m l) 加以沖洗，隨後置於

五、發明說明 (15)

Na_2SO_4 上乾燥。濃縮所生成之溶液以生成淡黃色油狀物，並於真空下進行乾燥達 48 小時。此生成蠟狀灰白色固體之化合物 (1) (0.50 g, 88%)。

$^1\text{H}-\text{NMR}$ (CDCl_3 / TMS, ppm) :

0.87 (m, 12 H, 4 a', 8 a' - , 12 a' - , 13' - CH_3) , 1.0 - 1.6 (m, 24 H, 4' - , 8' - , 12' - CH , 1' - , 2' - , 3' - , 5' - , 6' - , 7' - , 9' - , 10' - , 11' - CH_2 , 2 a - CH_3) , 1.81 (m, 2 H, 3 - CH_2) , 2.07, 2.14, 2.16 (3 x s, 9 H, 5 a - , 7 a - , 8 a - CH_3) , 2.59 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, 4 - CH_2) , 4.34 (s, 2 H, OCH_2) ; $^{13}\text{C}-\text{NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 11.7, 11.8, 12.7 (5 a - , 7 a - , 8 a - CH_3) , 19.6, 19.7 (CH_3) , 20.6, 21.0 (CH_2) , 22.6, 22.7 (CH_3) , 23.8 (2 a - CH_3) , 24.4, 24.8 (CH_2) , 28.0 (CH) , 31.2 (3 - CH_2) , 32.7, 32.8 (CH) , 37.3, 37.4, 37.5, 39.4, 40.0 (CH_2) , 69.2 (OCH_2) , 75.0 (2 - C) , 117.8, 123.2, 125.4, 127.3 (芳基 C) , 147.0, 148.5 (芳基 C - O) , 173.7 (COOH) ; HRMS (CI , m/z) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

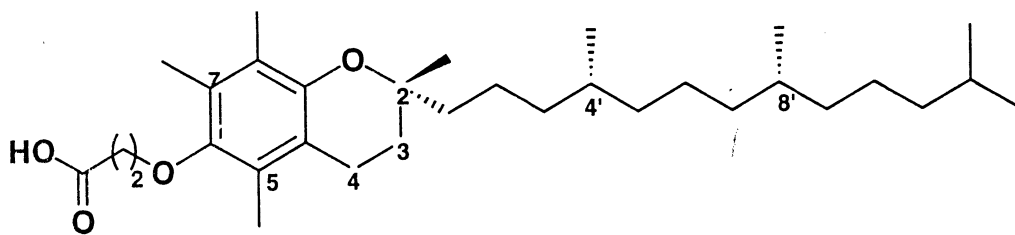
4 8 9 . 3 9 4 3 7 4 (M + H ⁺ , 計算分析

C ₃₁ H ₅₃ O ₄ 4 8 9 . 3 9 4 3 8 6) 。

利用 H M Q C , D E P T - 1 3 5 及 ¹ H - N O S E Y 以證實所有之排布方式。

2 , 5 , 7 , 8 - 四 甲 基 - (2 R - (4 R , 8 R , 1 2 - 三 甲 基 十 三 烷 基) 色 滿 - 6 - 基 氧) 丙 酸 (2)

依循合成化合物 (1) 般相同之方法，利用適當之溴烷醇酸，以合成化合物 (2) 至 (6) 。



(8 9 產 率) 。 ¹ H - N M R (C D C l ₃ / T M S , p p m) : 0 . 8 7 (m , 1 2 H , 4 a ' - , 8 a ' - , 1 2 a ' - , 1 3 ' - C H ₃) , 1 . 0 - 1 . 6 (m , 2 4 H , 4 ' - , 8 ' - , 1 2 ' - C H , 1 ' - , 2 ' - , 3 ' - , 5 ' - , 6 ' - , 7 ' - , 9 ' - , 1 0 ' - , 1 1 ' - C H ₂ , 2 a - C H ₃) , 1 . 8 1 (m , 2 H , 3 - C H ₂) , 2 . 0 9 , 2 . 1 4 , 2 . 1 9 (3 x s , 9 H , 5 a - , 7 a - , 8 a - C H ₃) , 2 . 5 9 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H , 4 - C H ₂) , 2 . 8 5 (t , J = 6 . 4 H z , 2 H , C H ₂ C O O H) , 3 . 9 6 (t , J = 6 . 4 H z , 2 H , O C H ₂) ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(18)

8 a' - , 12 a' - , 13' - CH₃) , 1.0 -
 1.6 (m, 26 H, 4' - , 8' - , 12' - CH ,
 1' - , 2' - , 3' - , 5' - , 6' - , 7' - ,
 9' - , 10' - , 11' - CH₂ , 2a - CH₃) ,
 1.81 (m, 2 H, 3 - CH₂) , 2.14 , 2.17
 , 2.21 (3 x s, 9 H, 5a - , 7a - , 8a
 - CH₃) , 2.62 (t, J = 6.6 Hz, 2 H, 4 -
 CH₂) , 2.72 (t, J = 7.2 Hz, 2 H,
 CH₂COOH) , 3.74 (t, J = 6.1 Hz, 2 H
 , OCH₂) ; ¹³C - NMR (CDCl₃, ppm) :
 11.7 , 11.8 , 12.7 (5a - , 7a - , 8a
 - CH₃) , 19.6 , 19.7 (CH₃) , 20.6 ,
 21.0 (CH₂) , 22.6 , 22.7 (CH₃) ,
 23.9 (2a - CH₃) , 24.4 , 24.8 ,
 25.3 (CH₂) , 28.0 (CH) , 30.9 ,
 31.2 (3 - CH₂) , 32.7 , 32.8 (CH) ,
 37.3 , 37.4 , 37.5 , 39.4 , 40.0 (CH₂) ,
 71.3 (OCH₂) , 74.8 (2 - C) ,
 117.5 , 122.9 , 125.7 , 127.7 (芳
 基 C) , 147.8 , 147.9 (芳基 C - O) ,
 178.9 (COOH) ; HRMS (CI, m/z) :
 516.424374 (M + H⁺, 計算分析
 C₃₃H₅₇O₄ 516.424386) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

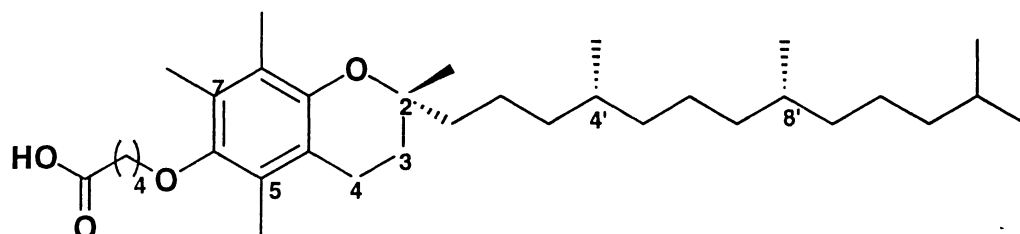
裝

訂

線

五、發明說明 (19)

2, 5, 7, 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R, 8 R, 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 戊酸 (4)



(90 % 產率) 。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$, ppm) : 0.87 (m, 12 H, 4 a' - , 8 a' - , 12 a' - , 13' - CH_3) , 1.0 - 1.6 (m, 28 H, 4' - , 8' - , 12' - CH , 1' - , 2' - , 3' - , 5' - , 6' - , 7' - , 9' - , 10' - , 11' - CH_2 , 2 a - CH_3) , 1.81 (m, 2 H, 3 - CH_2) , 2.09, 2.14, 2.18 (3 x s, 9 H, 5 a - , 7 a - , 8 a - CH_3) , 2.49 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2COOH) , 2.59 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, 4 - CH_2) , 3.68 (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 2 H) , OCH_2) ; $^{13}\text{C} - \text{NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 11.7, 11.8, 12.7 (5 a - , 7 a - , 8 a - CH_3) , 19.6, 19.7 (CH_3) , 20.6, 21.0, 21.4 (CH_2) , 22.6, 22.7 (CH_3) , 23.9 (2 a - CH_3) , 24.4, 24.8 (CH_2) , 28.0 (CH) , 30.0 (CH_2) , 31.2 (3 - CH_2) , 32.7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

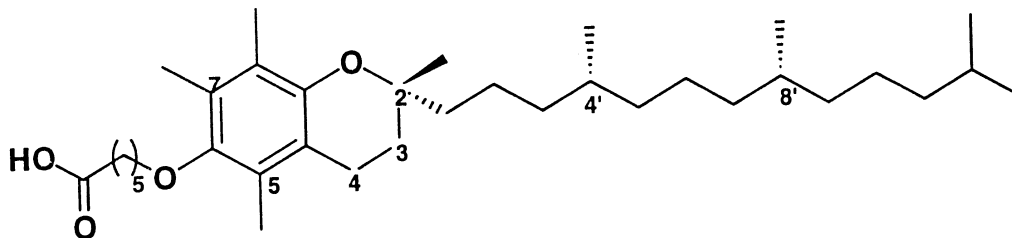
訂

線

五、發明說明 (20)

， 3 2 . 8 (C H) ， 3 5 . 8 ， 3 7 . 3 ， 3 7 . 4 ，
 3 7 . 5 ， 3 9 . 4 ， 4 0 . 0 (C H ₂) ， 7 2 . 2 (O C H ₂) ， 7 4 . 9 (2 - C) ， 1 1 7 . 8 ，
 1 2 3 . 2 ， 1 2 5 . 4 ， 1 2 7 . 3 (芳基 C) ，
 1 4 7 . 6 ， 1 4 8 . 3 (芳基 C - O) ， 1 7 8 . 7
 (C O O H) ； H R M S (C I ， m / z) ：
 5 3 0 . 4 3 3 5 1 4 (M + H ⁺ ， 計算分析
 C ₃₄ H ₅₉ O ₄ 5 3 0 . 4 3 3 5 1 6) 。

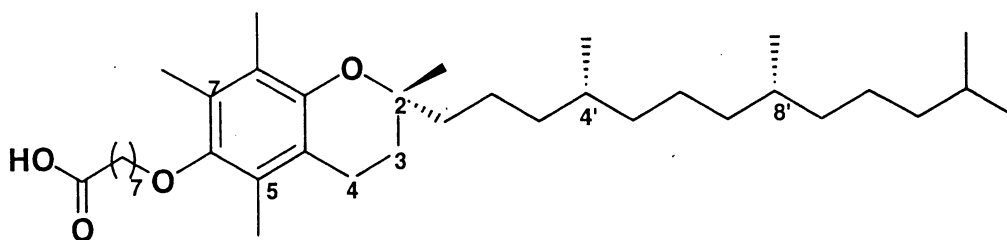
2 , 5 , 7 , 8 - 四 甲 基 - (2 R - (4 R , 8 R ,
 1 2 - 三 甲 基 十 三 烷 基) 色 滿 - 6 - 基 氧) 己 酸 (5)



(7 7 % 產 率) 。 ¹ H - N M R (C D C l ₃ /
 T M S ， p p m) ： 0 . 8 7 (m ， 1 2 H ， 4 a ' - ，
 8 a ' - ， 1 2 a ' - ， 1 3 ' - C H ₃) ， 1 . 0 -
 1 . 6 (m ， 3 0 H ， 4 ' - ， 8 ' - ， 1 2 ' - C H ，
 1 ' - ， 2 ' - ， 3 ' - ， 5 ' - ， 6 ' - ， 7 ' - ，
 9 ' - ， 1 0 ' - ， 1 1 ' - C H ₂ ， 2 a - C H ₃) ，
 1 . 8 1 (m ， 2 H ， 3 - C H ₂) ， 2 . 0 8 ， 2 . 1 2
 ， 2 1 . 6 (3 x ， s ， 9 H ， 5 a - ， 7 a - ， 8 a

$-\text{CH}_3$) , 2 . 3 2 (t , J = 6 . 5 \text{ Hz} , 2 \text{ H} ,
 CH_2COOH) , 2 . 5 7 (t , J = 6 . 6 \text{ Hz} , 2 \text{ H} ,
 , 4 $-\text{CH}_2$) , 3 . 6 4 (t , J = 5 . 5 \text{ Hz} , 2 \text{ H} ,
 OCH_2) ; $^{13}\text{C}-\text{NMR}$ (CDCl_3 , ppm) :
 1 1 . 8 , 1 1 . 9 , 1 2 . 7 (5 a - , 7 a - , 8 a
 $-\text{CH}_3$) , 1 9 . 6 , 1 9 . 7 (CH_3) , 2 0 . 6 ,
 2 1 . 0 (CH_2) , 2 2 . 6 , 2 2 . 7 (CH_3) ,
 2 3 . 8 (2 a $-\text{CH}_3$) , 2 4 . 4 , 2 4 . 6 ,
 2 4 . 8 , 2 5 . 7 (CH_2) , 2 8 . 0 (CH) ,
 3 0 . 0 (CH_2) , 3 1 . 3 (3 $-\text{CH}_2$) , 3 2 . 7
 , 3 2 . 8 (CH) , 3 4 . 0 , 3 7 . 3 , 3 7 . 3 ,
 3 7 . 4 , 3 9 . 3 , 4 0 . 0 (CH_2) , 7 2 . 6 (OCH_2) ,
 7 4 . 7 (2 $-\text{C}$) , 1 1 7 . 4 ,
 1 2 2 . 7 , 1 2 5 . 4 , 1 2 7 . 8 (芳基 C) ,
 1 4 7 . 6 , 1 4 8 . 2 (芳基 $\text{C}-\text{O}$) , 1 7 9 . 6
 (COOH) ; HRMS (CI , m/z) :
 5 4 5 . 4 5 7 0 2 6 ($\text{M} + \text{H}^+$, 計算分析
 $\text{C}_{35}\text{H}_{61}\text{O}_4$ 5 4 5 . 4 5 6 9 8 6) 。

2, 5, 7, 8 - 四甲基 - (2R - (4R, 8R, 12R - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 辛酸 (6)



線

五、發明說明 (22)

(91 % 產率) 。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$, ppm) : 0 . 87 (m , 12 H , 4 a' - , 8 a' - , 12 a' - , 13' - CH_3) , 1 . 0 - 1 . 6 (m , 34 H , 4' - , 8' - , 12' - CH , 1' - , 2' - , 3' - , 5' - , 6' - , 7' - , 9' - , 10' - , 11' - CH_2 , 2 a - CH_3) , 1 . 81 (m , 2 H , 3 - CH_2) , 2 . 08 , 2 . 11 , 2 . 16 (3 x s , 9 H , 5 a - , 7 a - , 8 a - CH_3) , 2 . 36 (m , 2 H , CH_2COOH) , 2 . 58 (t , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$, 2 H , 4 - CH_2) , 3 . 62 (t , $J = 5 . 5 \text{ Hz}$, 2 H , OCH_2) ;

$^{13}\text{C} - \text{NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 11 . 7 , 11 . 8 , 12 . 7 (5 a - , 7 a - , 8 a - CH_3) , 19 . 6 , 19 . 7 (CH_3) , 20 . 6 , 21 . 0 (CH_2) , 22 . 6 , 22 . 7 (CH_3) , 23 . 8 (2 a - CH_3) , 24 . 4 , 24 . 6 , 24 . 8 , 25 . 1 , 25 . 7 , 26 . 6 (CH_2) , 28 . 0 (CH) , 30 . 0 (CH_2) , 31 . 3 (3 - CH_2) , 32 . 7 , 32 . 8 (CH) , 34 . 0 , 37 . 3 , 37 . 3 , 37 . 4 , 39 . 3 , 40 . 0 (CH_2) , 72 . 7 (OCH_2) , 74 . 6 (2 - C) , 117 . 6 , 122 . 8 , 125 . 5 , 127 . 6 (芳基 C) , 147 . 5 , 148 . 3 (芳基 C - O) , 179 . 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (24)

固體之化合物 (7) (80 mg , 97 %) 。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$, ppm) : 0 . 87 (m , 12 H , 4 a ' , 8 a ' - , 12 a ' - , 13 ' - CH_3) , 1 . 0 - 1 . 6 (m , 24 H , 4 ' - , 8 ' - , 12 ' - CH , 1 ' - , 2 ' - , 5 ' - , 6 ' - , 7 ' - , 9 ' - 10 ' - , 11 ' - CH_2 , 2 a - CH_3) , 1 . 81 (m , 2 H , 3 - CH_2) , 2 . 12 , 2 . 14 (2 x s , 6 H , 5 a - , 8 a - CH_3) , 2 . 61 (t , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$, 2 H , 4 - CH_2) , 4 . 59 (s , 2 H , OCH_2) , 6 . 53 (s , 1 H , 芳基 CH) ; $^{13}\text{C} - \text{NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 11 . 2 , 16 . 1 (5 a - , 8 a - CH_3) , 19 . 6 , 19 . 7 (CH_3) , 20 . 7 , 21 . 0 (CH_2) , 22 . 6 , 22 . 7 (CH_3) , 23 . 8 (2 a - CH_3) , 24 . 4 , 24 . 8 (CH_2) , 27 . 9 (CH) , 31 . 2 (3 - CH_2) , 32 . 7 , 32 . 8 (CH) , 37 . 2 , 37 . 4 , 37 . 5 , 39 . 4 , 40 . 0 (CH_2) , 66 . 8 (OCH_2) , 74 . 8 (2 - C) , 113 . 8 , 120 . 7 , 123 . 1 , 127 . 3 (芳基 C) , 147 . 1 , 148 . 2 (芳基 C - O) , 175 . 3 (COOH) ; HRMS (CI , m / z) : 475 . 377840 ($\text{M} + \text{H}^+$, 計算分析 $\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{O}_4$ 475 . 378736) 。

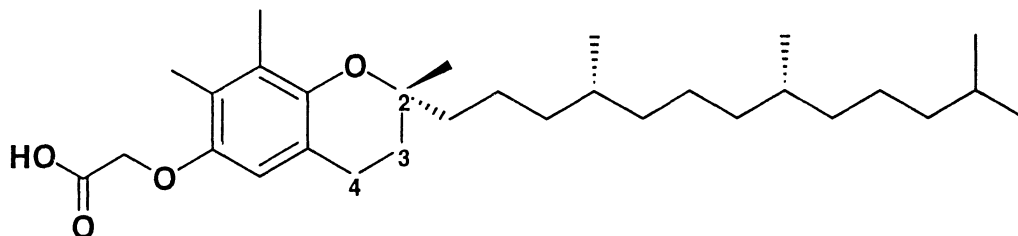
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(25)

2, 7, 8 - 三甲基 - (2R - (4R, 8R, 12R - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸 (8)



利用溴乙酸甲酯 (1.1 g, 7.4 mmol) 和過量之 NaOH 粉末 (1.0 g, 25 mmol) 處理 R, R, R - α - 生育酚 (100 mg, 0.24 mmol) 之 N, N - 二甲基甲醯胺 (5 ml) 溶液。室溫下, 激烈攪拌所生成之黃色漿泥達 24 小時。利用 5 N HCl 酸化該反應溶液, 並以二乙醚 (3 × 10 ml) 進行萃取。利用水 (3 × 10 ml) 和鹽水 (1 × 10 ml) 沖洗結合之乙醚層, 隨後置於 Na₂SO₄ 上乾燥。濃縮該乙醚溶液以生成黃色油狀物, 其係藉由矽膠層析 (流洗液為 19% (v/v) EtOAc 和 2% 乙酸之己烷溶液) 加以純化。令所生成之黃色液體溶解於二乙醚 (30 ml) 中, 利用水 (3 × 10 ml) 和鹽水 (1 × 10 ml) 加以沖洗, 隨後置於 Na₂SO₄ 上乾燥。濃縮所生成之溶液以生成淡黃色油狀物, 並於真空下進行乾燥達 48 小時。此生成蠟狀灰白色固體之化合物 (8) (110 mg, 97%)。

¹H - NMR (CDCl₃/TMS, ppm): 0.87 (m, 12H, 4a' - , 8a' - , 12a' - , 13' - CH₃), 1.0 - 1.6 (m, 24H, 4' -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(26)

， 8' - ， 12' - CH， 1' - ， 2' - ， 3' - ，
 5' - ， 6' - ， 7' - ， 9' - ， 10' - ， 11' -
 CH₂， 2a - CH₃)， 1.81 (m， 2H， 3 -
 CH₂)， 2.12， 2.19 (2 x s， 6H， 7a
 - ， 8a - CH₃)， 2.61 (t， J = 6.6 Hz，
 2H， 4 - CH₂)， 4.59 (s， 2H， OCH₂)，
 6.39 (s， 1H， 芳基 CH)；¹³C - NMR (CDCl₃， ppm)：11.9， 12.0 (7a - ，
 8a - CH₃)， 19.6， 19.7 (CH₃)，
 20.7， 21.0 (CH₂)， 22.6，
 22.7 (CH₃)， 23.8 (2a - CH₃)，
 24.4， 24.8 (CH₂)， 27.9 (CH)，
 31.2 (3 - CH₂)， 32.7， 32.8 (CH)，
 37.2， 37.4， 37.5， 39.4， 40.0 (CH₂)，
 66.6 (OCH₂)， 75.7 (2 - C)，
 110.6， 117.7， 125.0， 126.3 (芳
 基 C)， 146.9， 148.7 (芳基 C - O)，
 175.0 (COOH)；HRMS (CI， m/z)：
 475.377962 (M + H⁺， 計算分析
 C₃₀H₅₁O₄ 475.378736)。

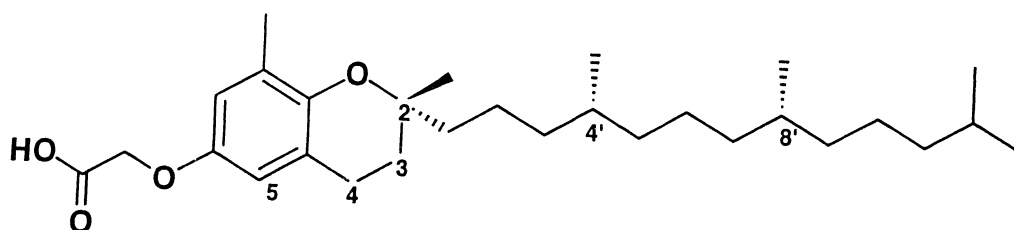
2， 8 - 二甲基 - (2R - (4R， 8R， 12 - 三
 甲基十三烷基)色滿 - 6 - 基氧)乙酸 (9)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(27)



利用溴乙酸甲酯 (1 . 1 g , 7 . 4 m m o l) 和過量之 N a O H 粉末 (1 . 0 g , 2 5 m m o l) 處理 R , R , R - α - 生育酚 (1 0 0 m g , 0 . 2 5 m m o l) 之 N , N - 二甲基甲醯胺 (5 m l) 溶液。室溫下，激烈攪拌所生成之黃色漿泥達 2 4 小時。利用 5 N H C l 酸化該反應溶液，並以二乙醚 (3 × 1 0 m l) 進行萃取。利用水 (3 × 1 0 m l) 和鹽水 (1 × 1 0 m l) 沖洗結合之乙醚層，隨後置於 N a ₂ S O ₄ 上乾燥。濃縮該乙醚溶液以生成黃色油狀物，其係藉由矽膠層析 (流洗液為 1 9 % (v / v) E t O A c 和 2 % 乙酸之己烷溶液) 加以純化。令所生成之黃色液體溶解於二乙醚 (3 0 m l) 中，利用水 (3 × 1 0 m l) 和鹽水 (1 × 1 0 m l) 加以沖洗，隨後置於 N a ₂ S O ₄ 上乾燥。濃縮所生成之溶液以生成淡黃色油狀物，並於真空下進行乾燥達 4 8 小時。此生成蠟狀灰白色固體之化合物 (9) (1 1 1 m g , 9 8 %) 。 ¹ H - N M R (C D C l ₃ / T M S , p p m) : 0 . 8 7 (m , 1 2 H , 4 a ' - , 8 a ' - , 1 2 a ' - , 1 3 ' - C H ₃) , 1 . 0 - 1 . 6 (m , 2 4 H , 4 ' - , 8 ' - , 1 2 ' - C H , 1 ' - , 2 ' - , 3 ' - , 5 ' - , 6 ' - , 7 ' - , 9 ' - , 1 0 ' - , 1 1 ' - C H ₂ ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(28)

2 a - C H₃) , 1 . 8 1 (m , 2 H , 3 - C H₂) ,
 2 . 1 5 (s , 3 H , 8 a - C H₃) , 2 . 7 1 (t , J
 = 6 . 6 H z , 2 H , 4 - C H₂) , 4 . 5 9 (s , 2 H
 , O C H₂) , 6 . 4 8 (d , J = 3 . 0 H z , 1 H , 芳
 基 C H) , 6 . 6 1 (d , J = 3 . 0 H z , 1 H , 芳
 基 C H) ; ¹³C - N M R (C D C l₃ , p p m) :
 1 6 . 2 (8 a - C H₃) , 1 9 . 6 , 1 9 . 7 (C H₃
) , 2 1 . 0 (C H₂) , 2 2 . 6 , 2 2 . 7 (C H₃)
 , 2 4 . 0 (2 a - C H₃) , 2 4 . 4 , 2 4 . 8 (C H₂) ,
 2 7 . 9 (C H) , 3 1 . 2 (3 - C H₂) ,
 3 2 . 7 , 3 2 . 8 (C H) , 3 7 . 2 , 3 7 . 4 ,
 3 7 . 5 , 3 9 . 4 , 4 0 . 0 (C H₂) , 6 5 . 7 (O C H₂) ,
 7 5 . 8 (2 - C) , 1 1 2 . 3 ,
 1 1 5 . 6 , 1 2 1 . 1 , 1 2 7 . 5 (芳基 C) ,
 1 4 7 . 2 , 1 4 9 . 9 (芳基 C - O) , 1 7 4 . 8
 (C O O H) ; H R M S (C I , m / z) :
 4 6 0 . 3 5 5 2 0 2 2 (M + H⁺ , 計算分析
 C₃₀H₅₁O₄ 4 6 0 . 3 5 5 2 6 2) 。

2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R , 8 R ,
1 2 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙醯胺 (1 0
)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

CC(C)CCCC[C@H]1OC(C)(C)C(OC(=O)OC)C(C)(C)C1

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (31)

(46 mg , 0 . 23 mmol) 處理化合物 (1) (0 . 1 g , 0 . 2 mmol) 之 CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液。經 2 分鐘後，生成白色沈澱物。攪拌所生成之懸浮液達 6 小時。冷卻該反應混合物至 -30°C ，並進行過濾。濃縮濾液，並藉由矽膠層析 (流洗液為 EtOAc (40 % , v / v) 之己烷溶液) 以純比所生成之無色油狀物。此生成白色固體 (82 mg , 80 %)。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$, ppm) : 0 . 87 (m , 12 H , 4 a' - , 8 a' - , 12 a' - , 13' - CH_3) , 1 . 0 - 1 . 6 (m , 24 H , 4' - , 8' - , 12' - CH , 1' - , 2' - , 3' - , 5' - , 6' - , 7' - , 9' - , 10' - , 11' - CH_2 , 2 a - CH_3) , 1 . 81 (m , 2 H , 3 - CH_2) , 2 . 10 , 2 . 16 , 2 . 20 (3 x s , 9 H , 5 a - , 7 a - , 8 a - CH_3) , 2 . 59 (t , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$, 2 H , 4 - CH_2) , 3 . 85 (s , 3 H , OCH_3) , 4 . 32 (s , 2 H , OCH_2) ; $^{13}\text{C} - \text{NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 11 . 7 , 11 . 8 , 12 . 7 (5 a - , 7 a - , 8 a - CH_3) , 19 . 6 , 19 . 7 (CH_3) , 20 . 6 , 21 . 0 (CH_2) , 22 . 6 , 22 . 7 (CH_3) , 23 . 8 (2 a - CH_3) , 24 . 4 , 24 . 8 (CH_2) , 28 . 0 (CH) , 31 . 2 (3 - CH_2) , 32 . 7 , 32 . 8 (CH) , 37 . 3 , 37 . 4 , 37 . 5 , 39 . 4 , 40 . 0 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

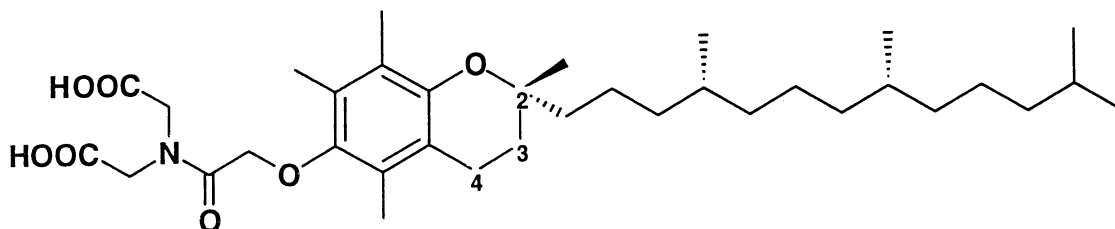
訂

線

五、發明說明 (32)

CH_2) , 50 . 2 (OCH_3) , 69 . 8 (OCH_2)
 , 74 . 9 (2 - C) , 117 . 6 , 123 . 0 ,
 125 . 6 , 127 . 5 (芳基 C) , 147 . 6 ,
 148 . 2 (芳基 C - O) , 169 . 8 (COOH)
 ; HRMS (CI , m/z) : 503 . 408411 ($M + H^+$, 計算分析 $\text{C}_{32}\text{H}_{55}\text{O}_4$
 503 . 410036) 。

2 - (N , N - (羧基甲基) - 2 (2 , 5 , 7 , 8
- 四甲基 - (2 R - (4 R , 8 R , 12 - 三甲基十三烷
基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸 (12)



利用亞胺基二乙酸二乙酯 (77 mg ,
 0 . 4 mmol) 和 O - 7 - 氮雜苯並三唑 - 1 - 基 - N ,
 N , N ' , N ' - 四甲基糖醛酸鎗六氟磷酸 (酯 (
 HATU) (46 mg , 0 . 23 mmol) 處理化合物
 (1) (0 . 2 g , 0 . 4 mmol) 之 CH_2Cl_2 (5
 ml) 溶液。經 12 小時後，濃縮該反應混合物以生成糊狀
 物，隨後藉由矽膠層析 (流洗液為 EtOAc (30 % ,
 v / v) 之己烷溶液) 加以純化。此生成無色油狀所欲之
 二酯中間產物 (150 mg , 55 %) 。 $^1\text{H-NMR}$ (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (33)

$\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$, ppm) : 0.87 (m, 12H, 4a'-, 8a'-, 12a'-, 13'-CH₃), 1.0-1.6 (m, 30H, 4'-, 8'-, 12'-CH, 1'-, 2'-, 3'-, 5'-, 6'-, 7'-, 9'-, 10'-, 11'-CH₂, 2a-CH₃), 1.78 (m, 2H, 3-CH₂), 2.08, 2.13, 2.17 (3x, s, 9H, 5a-, 7a-, 8a-CH₃), 2.58 (t, J = 6.8 Hz, 2H, 4-CH₂), 4.19, 4.22 (q, J = 7.4 Hz, 4H, OCH₂), 4.30, 4.33, 4.42 (3xs, 6H, 2xNCH₂, OCH₂); ¹³C-NMR (CDCl₃, ppm) : 11.7, 11.8, 12.7 (5a-, 7a-, 8a-CH₃), 14.0 (CH₃), 19.6, 19.7 (CH₃), 20.6, 21.0 (CH₂), 22.6, 22.7 (CH₃), 23.8 (2a-CH₃), 24.4, 24.8 (CH₂), 28.0 (CH), 31.2 (3-CH₂), 32.7, 32.8 (CH), 37.3, 37.4, 37.5, 39.4, 40.0 (CH₂), 48.1, 49.4 (NCH₂), 61.2, 61.5 (OCH₂), 71.8 (OCH₂), 74.8 (2-C), 117.5, 122.9, 125.6, 127.4 (芳基 C), 148.0, 148.1 (芳基 C-O), 168.8, 169.0 (CO); MS (CI, m/

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (34)

z) : 6 6 0 (M + H⁺ , 計算分析

C₃₉ H₆₅ O₇ 6 5 9 . 4 7 6 1 0) 。

利用 1 N NaOH (1 ml) 處理該二酯中間產物 (0 . 1 5 g , 0 . 2 3 mmol) 之乙醇 (4 ml) 溶液。於 7 0 °C 下，攪拌所生成之雲霧狀混合物達 1 5 小時。利用 1 N HCl 酸化該反應混合物，並於真空下除去乙醇。利用 CHCl₃ (5 × 2 0 ml) 萃取所生成之水溶液，並將結合之有機層於 Na₂SO₄ 上乾燥。此生成白色固體之化合物 (1 2) (0 . 1 3 g , 5 2 %) 。¹H - NMR (CDCl₃ / TMS , ppm) : 0 . 8 7 (m , 1 2 H , 4 a' - , 8 a' - , 1 2 a' - , 1 3' - CH₃) , 1 . 0 - 1 . 6 (m , 2 4 H , 4' - , 8' - , 1 2' - CH , 1' - , 2' - , 3' - , 5' - , 6' - , 7' - , 9' - , 1 0' - , 1 1' - CH₂ , 2 a - CH₃) , 1 . 7 0 (m , 2 H , 3 - CH₂) , 2 . 0 1 , 2 . 0 5 , 2 . 0 8 (3 x s , 9 H , 5 a - , 7 a - , 8 a - CH₃) , 2 . 4 7 (m , 2 H , 4 - CH₂) , 4 . 1 8 (m , 4 H , 2 x NCH₂) , 4 . 3 1 (m , 2 H , OCH₂) ; ¹³C - NMR (CDCl₃ , ppm) : 1 1 . 5 , 1 1 . 6 , 1 2 . 4 (5 a - , 7 a - , 8 a - CH₃) , 1 9 . 4 , 1 9 . 5 (CH₃) , 2 0 . 6 , 2 1 . 0 (CH₂) , 2 2 . 6 , 2 2 . 7 (CH₃) , 2 3 . 8 (2 a - CH₃) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

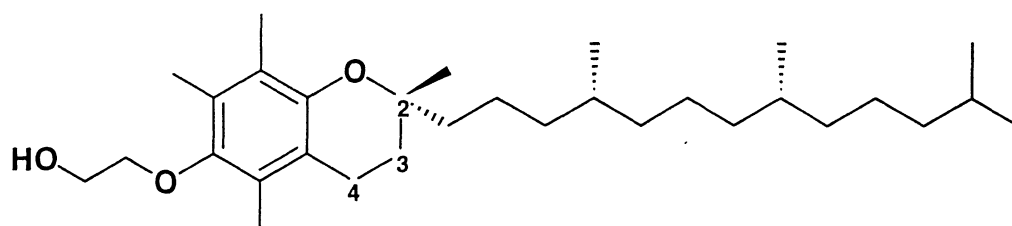
訂

線

五、發明說明 (35)

2 4 . 4 , 2 4 . 8 (C H ₂) , 2 8 . 0 (C H) ,
 3 1 . 2 (3 - C H ₂) , 3 2 . 4 , 3 2 . 5 (C H) ,
 3 7 . 0 , 3 7 . 2 , 3 7 . 5 , 3 9 . 1 , 4 0 . 0 (C H ₂) , 4 8 . 1 , 4 9 . 4 (N C H ₂) , 7 1 . 1 (O C H ₂) , 7 4 . 8 (2 - C) , 1 1 7 . 5 ,
 1 2 2 . 9 , 1 2 5 . 4 , 1 2 7 . 2 (芳基 C) ,
 1 4 7 . 8 , 1 4 8 . 1 (芳基 C - O) , 1 6 8 . 8 ,
 1 6 9 . 0 (C O) ; H R M S (C I , m / z) :
 6 0 4 . 4 2 0 8 8 2 (M + H ⁺ , 計算分析
 C ₃₅ H ₅₈ N O ₇ 6 0 4 . 4 2 1 3 2 9) 。

2 - (2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R ,
8 R , 1 2 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙醇 (
1 3)



利用碘乙醇 (1 . 7 g , 1 0 m m o l) 和過量之
 N a O H 粉末 (2 . 5 g , 6 3 m m o l) 處理 R , R ,
 R - α - 生育酚 (0 . 5 g , 1 . 1 6 m m o l) 之 N ,
 N - 二甲基甲醯胺 (2 0 m l) 溶液。室溫下，激烈攪拌所
 生成之黃色漿泥達 2 4 小時。利用 5 N H C l 酸化該反
 應溶液，並以二乙醚 (3 × 3 0 m l) 進行萃取。利用水 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (36)

3 × 3 0 ml) 和 鹽 水 (1 × 3 0 ml) 沖 洗 結 合 之 乙 醚 層 , 隨 後 置 於 N a ₂ S O ₄ 上 乾 燥 。 濃 縮 該 乙 醚 溶 液 以 生 成 黃 色 油 狀 物 , 其 係 藉 由 矽 膠 層 析 (流 洗 液 為 3 0 % (v / v) E t O A c 和 2 % 乙 酸 之 己 烷 溶 液) 加 以 純 化 。 令 所 生 成 之 黃 色 液 體 溶 解 於 二 乙 醚 (3 0 ml) 中 , 利 用 水 (3 × 2 ml) 和 鹽 水 (1 × 2 0 ml) 加 以 沖 洗 , 隨 後 置 於 N a ₂ S O ₄ 上 乾 燥 。 濃 縮 所 生 成 之 溶 液 以 生 成 淡 黃 色 油 狀 物 , 並 於 真 空 下 進 行 乾 燥 達 4 8 小 時 。 此 生 成 黃 色 油 狀 物 之 化 合 物 (1 3) (0 . 4 0 g , 7 3 %) 。 ¹ H - N M R (C D C l ₃ / T M S , p p m) : 0 . 8 7 (m , 1 2 H , 4 a ' - , 8 a ' - , 1 2 a ' - , 1 3 ' - C H ₃) , 1 . 0 - 1 . 6 (m , 2 4 H , 4 ' - , 8 ' - , 1 2 ' - C H , 1 ' - , 2 ' - , 3 ' - , 5 ' - , 6 ' - , 7 ' - , 9 ' - , 1 0 ' - , 1 1 ' - C H ₂ , 2 a - C H ₃) , 1 . 8 1 (m , 2 H , 3 - C H ₂) , 2 . 0 7 , 2 . 1 4 , 2 . 1 6 (3 x s , 9 H , 5 a - , 7 a - , 8 a - C H ₃) , 2 . 5 9 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H , 4 - C H ₂) , 3 . 7 9 (m , 2 H , O C H ₂) , 3 . 9 4 (m , 2 H , O C H ₂) ; ¹³ C - N M R (C D C l ₃ , p p m) : 1 1 . 7 , 1 1 . 8 , 1 2 . 7 (5 a - , 7 a - , 8 a - C H ₃) , 1 9 . 6 , 1 9 . 7 (C H ₃) , 2 0 . 6 , 2 1 . 0 (C H ₂) , 2 2 . 6 , 2 2 . 7 (C H ₃) , 2 3 . 8 (2 a - C H ₃) , 2 4 . 4 , 2 4 . 8 (C H ₂) , 2 8 . 0 (C H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

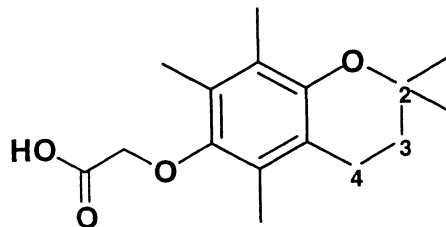
訂

線

五、發明說明 (37)

3 1 . 2 (3 - C H ₂) , 3 2 . 7 , 3 2 . 8 (C H) ,
 3 7 . 3 , 3 7 . 4 , 3 7 . 5 , 3 9 . 4 , 4 0 . 0 (C H ₂) , 6 3 . 1 , 6 9 . 2 (O C H ₂) , 7 5 . 0 (2 - C) , 1 1 7 . 8 , 1 2 3 . 4 , 1 2 6 . 4 ,
 1 2 8 . 4 (芳基 C) , 1 4 9 . 2 , 1 4 9 . 5 (芳基 C - O) ; M S (C I , m / z) : 4 7 5 (M + H ⁺ , 計算分析 C ₃₁ H ₅₄ O ₃ 4 7 4 . 4 0 7 2 9) 。

2 - (2 , 5 , 7 , 8 - 五甲基色滿 - 6 - 基氧) 乙
 酸 (1 4)



利用溴乙酸甲酯 (0 . 8 g , 5 . 3 m m o l) 和過
 量之 N a O H 粉末 (0 . 7 g , 1 8 m m o l) 處理 2 ,
 2 , 5 , 7 , 8 - 五甲基 - 6 - 色滿醇 (0 . 3 g ,
 1 . 3 6 m m o l) 之 N , N - 二甲基甲醯胺 (2 0 m l)
 溶液。室溫下，激烈攪拌所生成之黃色漿泥達 2 4 小時。
 利用 5 N H C l 酸化該反應溶液，並以二乙醚 (3 ×
 3 0 m l) 進行萃取。利用水 (3 × 3 0 m l) 和鹽水 (1 ×
 3 0 m l) 沖洗結合之乙醚層，隨後置於 N a ₂ S O ₄ 上乾燥。
 濃縮該乙醚溶液以生成黃色油狀物，其係藉由矽膠層析

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (38)

(流洗液為 30 % (v / v) E t O A c 和 2 % 乙酸之己烷溶液) 加以純化。令所生成之黃色液體溶解於二乙醚 (30 ml) 中，利用水 (3 × 20 ml) 和鹽水 (1 × 20 ml) 加以沖洗，隨後置於 N a₂ S O₄ 上乾燥。濃縮所生成之溶液以生成淡黃色油狀物，並於真空下進行乾燥達 48 小時。此生成白色固體之化合物 (14) (0.31 g, 82 %)。 ¹ H - N M R (C D C l₃ / T M S, p p m) : 1.31 (s, 6 H, C H₃), 1.81 (t, J = 7.8 H z, 3 - C H₂), 2.10, 2.16, 2.19 (3 x s, 9 H, 5 a -, 7 a -, 8 a - C H₃), 2.61 (t, J = 7.8 H z, 2 H, 4 - C H₂), 4.39 (s, 2 H, O C H₂); ¹³ C - N M R (C D C l₃, p p m) : 11.7, 11.8, 12.7 (5 a -, 7 a -, 8 a - C H₃), 20.9, 26.8, 32.7 (烷基), 69.1, (O C H₂), 72.9 (2 - C), 117.5, 123.2, 125.5, 127.3 (芳基), 147.0, 148.6 (O - 芳基), 173.8 (C O O H); H R M S (C I, m / z) : 279.159238 (M + H⁺, 計算分析 C₁₆ H₂₃ O₄ 279.159634)。

2, 5, 7, 8 - 四甲基 - (2 R S - (4 R S, 8 R S, 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸

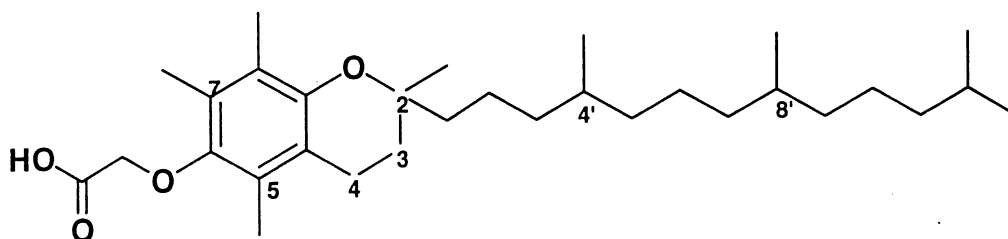
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (39)

(1 5)



利用溴乙酸甲酯 (3 . 4 g , 8 . 3 m m o l) 和過量之 N a O H 粉末 (1 . 2 g , 3 0 m m o l) 處理所有之消旋 - α - 生育酚 (0 . 5 g , 1 . 1 6 m m o l) 之 N , N - 二甲基甲醯胺 (2 0 m l) 溶液。室溫下，激烈攪拌所生成之黃色漿泥達 2 4 小時。利用 5 N H C l 酸化該反應溶液，並以二乙醚 (3 $\times$ 3 0 m l) 進行萃取。利用水 (3 $\times$ 3 0 m l) 和鹽水 (1 $\times$ 3 0 m l) 沖洗結合之乙醚層，隨後置於 N a ₂ S O ₄ 上乾燥。濃縮該乙醚溶液以生成黃色油狀物，其係藉由矽膠層析 (流洗液為 1 9 % (v / v) E t O A c 和 2 % 乙酸之己烷溶液) 加以純化。令所生成之黃色液體溶解於二乙醚 (3 0 m l) 中，利用水 (3 $\times$ 2 0 m l) 和鹽水 (1 $\times$ 2 0 m l) 加以沖洗，隨後置於 N a ₂ S O ₄ 上乾燥。濃縮所生成之溶液以生成淡黃色油狀物，並於真空下進行乾燥達 4 8 小時。此生成蠟狀灰白色固體之化合物 (1 5) (8 0 %) 。 ¹ H - N M R (C D C l ₃ / T M S , p p m) : 0 . 8 8 (m , 1 2 H , 4 a ' - , 8 a ' - , 1 2 a ' - , 1 3 - C H ₃) , 1 . 0 - 1 . 6 (m , 2 4 H , 4 ' - , 8 ' - , 1 2 ' - C H , 1 ' - , 2 ' - , 3 ' - , 5 ' - , 6 ' -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (40)

- , 7 - , 9 - , 10 - , 11 - CH_2 , 2 a - CH_3) , 1 . 84 (m , 2 H , 3 - CH_2) , 2 . 07 , 2 . 14 , 2 . 16 (3 x s , 9 H , 5 a - , 7 a - , 8 a - CH_3) , 2 . 61 (t , J = 6 . 6 Hz , 2 H , 4 - CH_2) , 4 . 34 (s , 2 H , OCH_2) ; ^{13}C - NMR (CDCl_3 , ppm) : 11 . 5 , 11 . 7 , 12 . 6 (5 a - , 7 a - , 8 a - CH_3) , 19 . 6 , 19 . 7 (CH_3) , 20 . 6 , 21 . 3 (CH_2) , 22 . 6 , 22 . 8 (CH_3) , 23 . 8 (2 a - CH_3) , 24 . 5 , 24 . 9 (CH_2) , 29 . 0 (CH) , 31 . 6 (3 - CH_2) , 32 . 6 , 32 . 8 (CH) , 37 . 5 , 37 . 8 , 37 . 9 , 39 . 5 , 41 . 0 (CH_2) , 69 . 3 (OCH_2) , 75 . 1 (2 - C) , 117 . 9 , 123 . 3 , 125 . 5 , 127 . 3 (芳基 C) , 147 . 0 , 148 . 0 (芳基 C - O) , 173 . 9 (COOH) ; HRMS (CI , m / z) : 489 . 394375 ($\text{M} + \text{H}^+$, 計算分析 $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{O}_4$ 489 . 394383) 。

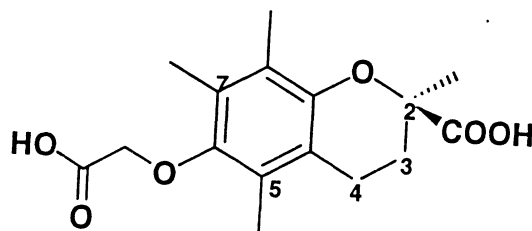
2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基 - (2 R - (羧基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸 (16)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (41)



利用溴乙酸甲酯 (0 . 8 g , 5 . 3 m m o l) 和過量之 N a O H 粉末 (0 . 7 g , 1 8 m m o l) 處理 (-) - (R) - 6 - 羥基 - 2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基色滿 - 2 - 羧酸 (0 . 3 4 g , 1 . 3 6 m m o l) 之 N , N - 二甲基甲醯胺 (2 0 m l) 溶液。室溫下，激烈攪拌所生成之黃色漿泥達 2 4 小時。利用 5 N H C l 酸化該反應溶液，並以二乙醚 (3 × 3 0 m l) 進行萃取。利用水 (3 × 3 0 m l) 和鹽水 (1 × 3 0 m l) 沖洗結合之乙醚層，隨後置於 N a ₂ S O ₄ 上乾燥。濃縮該乙醚溶液以生成黃色油狀物，其係藉由矽膠層析 (流洗液為 3 0 % (v / v) E t O A c 和 2 % 乙酸之己烷溶液) 加以純化。令所生成之黃色液體溶解於二乙醚 (3 0 m l) 中，利用水 (3 × 2 0 m l) 和鹽水 (1 × 2 0 m l) 加以沖洗，隨後置於 N a ₂ S O ₄ 上乾燥。濃縮所生成之溶液以生成淡黃色油狀物，並於真空下進行乾燥達 4 8 小時。此生成白色固體之化合物 (1 6) (0 . 3 3 g , 8 0 %) 。 ¹ H - N M R (C D C l ₃ / T M S , p p m) : 1 . 5 2 (s , 3 H , 2 a - C H ₃) , 2 . 1 0 (m , 2 H , 3 - C H ₂) , 2 . 1 2 , 2 1 . 6 , 2 . 1 9 (3 x s , 9 H , 5 a - , 7 a - , 8 a - C H ₃) , 2 . 5 6 (t , J =

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

6 . 5 H z , 2 H , 4 - C H _ { 2 }) , 4 . 3 6 (s , 2 H , O C H _ { 2 }) .

攪拌 (-) - (S) - 6 - 羥基 - 2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基色滿 - 2 - 羧酸 (1 0 g , 4 0 m m o l) 和對 - 甲苯磺酸單水合物 (0 . 5) 之甲醇 (2 0 0 m l) 溶液 , 並迴流達 4 小時。經冷卻後 , 利用水稀釋該溶液 , 並以二乙醚進行萃取。利用飽和之碳酸氫鈉水溶液 , 水及鹽水 (1 × 3 0 m l) 沖洗結合之乙醚層 , 隨後置於 N a ₂ S O ₄ 上乾燥。濃縮所生成之溶液 , 並於真空下進行乾燥達 4 8 小時。此生成無色固體之 (-) - (S) - 6 - 羥基 - 2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基色滿 - 2 - 羧酸甲酯 (1 0 g , 9 5 %) , 其係未經進一步之純化而直接使用。 ¹ H - N M R (C D C l ₃ / T M S , p p m) : 1 . 5 2 (s , 3 H , 2 a - C H ₃) , 2 . 1 0 (m , 2 H , 3 - C H ₂) , 2 . 1 2 , 2 . 1 6 , 2 . 1 9 (3 x s , 9 H , 5 a - , 7 a - , 8 a - C H ₃) , 2 . 5 6 (t , J =

五、發明說明 (43)

6 . 5 H z , 2 H , 4 - C H ₂) , 3 . 5 5 (s , 3 H , O C H ₃) ; M S (C I , m / z) : 2 6 4 . 4 2 2 M + H ⁺ , 計算分析 C ₁₅ H ₂₀ O ₄ 2 6 5 . 3 2 2 4 。

對該酯 (2 g , 7 . 5 8 m m o l) 之 N , N - 二甲基甲醯胺 (D M F) (7 . 5 m l) 溶液 , 先後加入無水碳酸鉀顆粒 (2 . 6 g , 1 8 . 8 m m o l) 和苄基氯 (2 . 3 m l , 2 0 m m o l) 。於室溫下攪拌所生成之漿泥達 4 1 小時 , 隨後將其倒入至水 (5 0 m l) 中 , 並以慣用之方式利用乙醚加以處理。於 5 0 °C 和高真空下 , 令該產物不含有過量之苄基氯。此獲得黃色固體之 (-) - (S) - 6 - 苄基氧 - 2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基色滿 - 2 - 羧酸甲酯 (2 . 6 9 g , 純度 1 0 0 % (T L C) , m . p . 1 0 2 - 1 0 6 °C) 。自乙醚 / 甲醇中 , 製備該化合物之分析樣品 (無色固體 , m . p . 1 0 8 - 1 0 9 °C) 。

¹ H - N M R (C D C l ₃ / T M S , p p m) : 1 . 5 4 (s , 3 H , 2 a - C H ₃) , 2 . 0 1 (m , 2 H , 3 - C H ₂) , 2 . 1 4 , 2 . 1 7 , 2 . 1 9 (3 x s , 9 H , 5 a - , 7 a - , 8 a - C H ₃) , 2 . 5 1 (t , J = 6 . 7 H z , 2 H , 4 - C H ₂) , 3 . 6 4 (s , 3 H , O C H ₃) , 5 . 1 2 (s , 2 H , 6 - O C H ₂) , 7 . 1 5 (m , 5 H , A r H) ; M S (C I , m / z) : 3 5 5 . 2 3 2 (M + H ⁺ , 計算分析 C ₂₂ H ₂₅ O ₄ 3 5 4 . 4 4 8 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (44)

利用乾冰／丙酮浴之冷卻條件下，攪拌上述醚酯（
 3.54 g ， 10 mmol ）之甲苯（ 20 ml ）和
 CH_2Cl_2 （ 10 ml ）溶液，同時以超過 10 分鐘之時間
 ，逐滴地加入 12 ml （ 18 mmol ）之 25% 二異丁基
 氫化鋁之甲苯（Texas Alkyls）溶液。經於約 -70°C 下攪
 拌達 30 分鐘後，利用 MeOH （ 10 ml ）小心地分解（
 -70°C 下）該反應混合物。隨後添加水（ 50 ml ）和
 1 N H_2SO_4 水溶液（ 50 ml ），令該反應混合物回溫
 至室溫，以慣用之方式利用乙醚加以處理，生成黏稠油狀
 物之粗醛產物〔（+） $\text{S}-6$ -苄基氧- $2,5,7,8$ -
 4 -四甲基色滿- 2 -醛〕（ 3.2 g ， 100% ），其係
 藉由矽膠層析（流洗液為 19% （ v/v ） EtOAc 之
 CH_2Cl_2 溶液）加以純化。 $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3/TMS
 ， ppm ）： 1.53 （ s ， 3H ， 2-CH_3 ），
 2.11 （ m ， 2H ， 3-CH_2 ）， 2.24 ， 2.27
 ， 2.29 （ 3 x s ， 9H ， 5-a- ， 7-a- ， 8-a-
 CH_3 ）， 2.481 （ t ， $\text{J} = 6.7\text{ Hz}$ ， 2H ， 4-
 CH_2 ）， 5.19 （ s ， 2H ， 6-OCH_2 ），
 7.20 （ m ， 5H ， ArH ）， 9.6 （ s ， 1H ，
 CHO ）； MS （ CI ， m/z ）： 325 ， 332 M^+
 $+\text{H}^+$ ，計算分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3$ 324.422 。

將假紫羅酮（ 9.6 g ）溶解於 95% 乙醇（ 100 ml ）中；於室溫下經加入氫硼化鈉（ 0.68 g ）之乙醇

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (45)

溶液後，攪拌該混合物達 2 小時，隨後隔夜靜置。將該混合物加入至 NaOH (2 g) 之水 (500 ml) 溶液中。利用乙醚萃取該混合物，隨後利用水沖洗該乙醚萃取液，並進行濃縮。真空下蒸餾殘餘之油狀物，生成無色油狀物 (假紫羅醇，b . p . 112 - 120 °C / 5 mm Hg , 7 . 7 g , 80 %) 。

於攪拌且溫度低於 30 °C 下，對假紫羅醇 (2 . 97 g) 之乙醇 (10 ml) 溶液，加入三苯膦鹽酸鹽 (4 . 53 g , 其獲致係藉由令乾氯化氫通入三苯膦之乾乙醚溶液) 。於室溫下令該混合物經隔夜靜置後，於低於 50 °C 之溫度及於減壓下，除去乙腈。對殘餘物，加入 (+) S - 6 - 苄基氧 - 2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基色滿 - 2 - 醛 (4 . 47 g) 之二甲基甲醯胺 (15 ml) 溶液，並攪拌該混合物。當獲致澄清溶液時，於低於 15 °C 之溫度下，逐滴地攪拌加入甲氧化鈉 (其製備係藉由 0 . 352 g 鈉和 7 ml 無水甲醇) 。隨後，該反應混合物呈現紅色 (生成內鎢鹽) 。經該添加完成後，於 10 °C 下持續攪拌達 30 分鐘。隨後，令該混合物逐漸地加熱至 80 °C (該紅色消失) 。將產物倒入 50 % 甲醇水溶液 (200 ml) 中，隨後加以乾燥，且於真空下進行濃縮。將殘餘油狀物溶解於乙醚 (20 ml) 中，加入氯化汞之醚溶液，直到無進一步之沈澱物生成為止。隨後過濾該沈澱物，並以水沖洗濾液，進而經乾燥及濃縮，生成黃色油狀物 (4 . 7 g) 。令該順式和反式烯 (MS (CI , m / z) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (46)

4 8 5 . 2 2 , $M + H^+$, 計算分析 $C_{34}H_{44}O_2$
 4 8 4 . 7 2 5 5) 之相混合物溶解於醋酸乙酯 (3 0 ml
) 中 , 並加入 0 . 8 0 g 之 5 % Pd/C , 隨後於 4 0
 p s i 氫氣下搖動該混合物達 3 0 小時 , 進而通過寅氏鹽
 加以過濾 , 且以醋酸乙酯加以輕洗。濃縮濾液 , 並藉由矽
 膠層析 (流洗液為 $EtOAc$: 己烷 = 1 : 9) 加以純化
 , 生成 2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基 - (2 R - (2 R S ,
 6 R S , 1 0 - 三甲基十一烷基)) - 6 - 色滿醇 (產率
 6 0 %) 。 ^1H-NMR ($CDCl_3/TMS$, p p m)
 : 0 . 9 7 (m , 1 2 H , 2 a ' - , 6 a ' - ,
 1 0 a ' - , 1 1 ' - CH_3) , 1 1 . 1 - 1 . 7 (m ,
 2 0 H , 2 ' - , 6 ' - , 1 0 ' - CH , 1 ' - , 3 ' -
 - , 4 ' - , 5 ' - , 7 ' - , 8 ' - , 9 ' - CH_2 ,
 2 a - CH_3) , 1 . 8 8 (m , 2 H , 3 - CH_2) ,
 2 . 1 7 , 2 . 1 9 , 2 . 2 0 (3 x s , 9 H ,
 5 a - , 7 a - , 8 a - CH_3) , 2 . 6 3 (t , $J =$
 6 . 7 H z , 2 H , 4 - CH_2) ; ($MS(CI, m/z)$
) : 4 0 3 . 2 7 , $M + H^+$, 計算分析 $C_{27}H_{46}O_2$
 4 0 2 . 6 6 3 2 。

利用溴乙酸甲酯 (3 . 4 g , 8 . 3 m m o l) 和過
 量之 $NaOH$ 粉末 (1 . 2 g , 3 0 m m o l) 處理 2 ,
 5 , 7 , 8 - 四甲基 - (2 R - (2 R S , 6 R S , 1 0
 - 三甲基十三烷基)) 色滿醇 (0 . 4 6 6 g , 1 . 1 6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(47)

m m o l) 之 N , N - 二 甲 基 甲 醯 胺 (2 0 m l) 溶 液 。 室 溫 下 , 激 烈 攪 拌 所 生 成 之 黃 色 漿 泥 達 2 4 小 時 。 利 用 5 N H C l 酸 化 該 反 應 溶 液 , 並 以 二 乙 醚 (3 × 3 0 m l) 進 行 萃 取 。 利 用 水 (3 × 3 0 m l) 和 鹽 水 (1 × 3 0 m l) 沖 洗 結 合 之 乙 醚 層 , 隨 後 置 於 N a ₂ S O ₄ 上 乾 燥 。 濃 縮 該 乙 醚 溶 液 以 生 成 黃 色 油 狀 物 , 其 係 藉 由 矽 膠 層 析 (流 洗 液 為 1 9 % (v / v) E t O A c 和 2 % 乙 酸 之 己 烷 溶 液) 加 以 純 化 。 此 生 成 化 合 物 (1 7) (7 6 % 產 率) 。 ¹ H - N M R (C D C l ₃ / T M S , p p m) : 0 . 9 7 (m , 1 2 H , 2 a ' - , 6 a ' - , 1 0 a ' - , 1 1 ' - C H ₃) , 1 . 2 . 1 - 7 (m , 2 0 H , 2 ' - , 6 ' - , 1 0 ' - C H , 1 ' - , 3 ' - , 4 ' - , 5 ' - , 7 ' - , 8 ' - , 9 ' - C H ₂ , 2 a - C H ₃) , 1 . 9 2 (m , 2 H , 3 - C H ₂) , 2 . 1 8 , 2 . 2 0 , 2 . 2 3 (3 x s , 9 H , 5 a - , 7 a - , 8 a - C H ₃) , 2 . 6 8 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H , 4 - C H ₂) , 4 . 4 8 (s , 2 H , O C H ₂) ; M S (C I , m / z) : 4 6 1 . 4 4 , M + H ⁺ , 計 算 分 析 C ₂₉ H ₄₈ O ₄ 4 6 0 . 7 0 0 。

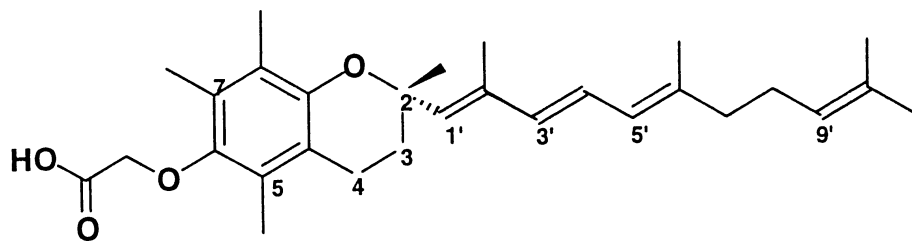
2 , 5 , 7 , 8 - 四 甲 基 - 2 R - (2 , 6 , 1 0 - 三 甲 基 - 1 , 3 , 5 , 9 E Z 癸 四 烯) 色 滿 - 6 - 基 氧) 乙 酸 (1 8)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (48)



對 (-) - (S) - 6 - 羥基 - 2 , 5 , 7 , 8 - 四
 甲基色滿 - 2 - 羧酸甲酯 (20 g , 0 . 075 mmol)
) 之乾 DMF (50 ml) 溶液 , 加入咪唑 (13 g ,
 0 . 1911 mmol) 和特丁基二甲基甲矽烷基氯化物 (14 g , 0 . 0933 mmol) 。 於 23 °C 下 , 攪拌該混
 合物達 24 小時 , 隨後以乙醚處理 , 並倒入至 1 N
 HCl 中。乾燥有機萃取物 (鹽水 , Na₂SO₄) , 並於
 真空下進行濃縮。藉由閃蒸層析 (9 : 1 己烷 : 醋酸乙
 酯) 純化粗產物 , 生成 6 - [二甲基 (1 , 1 - 二甲基乙
 基) 甲矽烷基] - 2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基色滿 - 2 - 羧
 酸酯 (TBS 保護之甲酯) 。 ¹H - NMR (CDCl₃ /
 TMS , ppm) : 0 . 12 (s , 6 H) , 1 . 102
 (s , 9 H) , 1 . 18 (s , 3 H) , 1 . 48 (s ,
 3 H) , 1 . 645 (s , 3 H) , 2 . 07 (s , 3 H) ,
 2 . 2 (t , J = 6 . 5 Hz , 2 H) , 2 . 48 -
 2 . 7 (m , 2 H) and 3 . 72 (s , 3 H ,
 OCH₃) , (MS (CI , m/z) : 379 . 32 , M
 + H⁺ , 計算分析 C₂₁H₃₄O₄ 378 . 586 。

五、發明說明 (49)

利用乾冰／丙酮浴之冷卻條件下，攪拌上述醚酯（
 3.78 g ， 10 mmol ）之甲苯（ 20 ml ）和
 CH_2Cl_2 （ 10 ml ）溶液，同時以超過10分鐘之時間
 ，逐滴地加入 12 ml （ 18 mmol ）之25%二異丁基氫
 化鋁之甲苯（Texas Alkyls）溶液。經於約 -70°C 下攪拌
 達30分鐘後，利用 MeOH （ 10 ml ）小心地分解（
 -70°C 下）該反應混合物。隨後添加水（ 50 ml ）和
 $1\text{ N H}_2\text{SO}_4$ 水溶液（ 50 ml ），令該反應混合物回溫
 至室溫，以慣用之方式利用乙醚加以處理，生成黏稠狀油
 狀物之粗醛〔（+）S-6-〔二甲基（1，1-二甲基
 乙基）甲矽烷基〕-2，5，7，8-四甲基色滿-2-
 醛〕（ 3.2 g ，90%），其係藉由矽膠層析（流洗液
 19% （v/v） EtOAc 之己烷溶液加以純化。濃縮
 該溶液，隨後於真空下進行乾燥達48小時，產生固體之
 TBD S 醛（78%）， $\text{m.p. } 66-68^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3/TMS ，ppm）： 0.12 （s，
 6 H ）， 1.1 （s， 9 H ）， 1.38 （s， 3 H ），
 1.64 （s， 3 H ）， 2.12 （s， 3 H ），
 2.16 （s， 3 H ）， $2.3-2.2$ （m， 2 H ），
 2.53 （m， 2 H ）and 9.82 （d， $\text{J} =$
 1.4 Hz ， 1 H ）； $\text{MS}(\text{CI}, \text{m/z})$ ：
 349.40 $\text{M} + \text{H}^+$ ，計算分析
 $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{SiO}_3$ 348.560 。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (50)

於攪拌且溫度低於 30 °C 下，對假紫羅醇 (2 . 97 g) 之乙醇 (10 ml) 溶液，加入三苯膦鹽酸鹽 (4 . 53 g ，其獲致係藉由令乾氯化氫通入三苯膦之乾乙醚溶液) 。於室溫下令該混合物經隔夜靜置後，於低於 50 °C 之溫度及於減壓下，除去乙腈。對殘餘物，加入 [(+) S - 6 - [二甲基 (1 , 1 - 二甲基乙基) 甲矽烷基] - 2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基色滿 - 2 - 醛] (4 . 80 g) 之二甲基甲醯胺 (15 ml) 溶液，並攪拌該混合物。當獲致澄清溶液時，於低於 15 °C 之溫度下，逐滴地攪拌加入甲氧化鈉 (其製備係藉由 0 . 352 g 鈉和 7 ml 無水甲醇) 。隨後，該反應混合物呈現紅色 (生成內銻鹽) 。經該添加完成後，於 10 °C 下持續攪拌達 30 分鐘。隨後，令該混合物逐漸地加熱至 80 °C (該紅色消失) 。將產物倒入 50 % 甲醇水溶液 (200 ml) 中，隨後加以乾燥，且於真空下進行濃縮。將殘餘油狀物溶解於乙醚 (20 ml) 中，加入氯化汞之醚溶液，直到無進一步之沈澱物生成為止。隨後過濾該沈澱物，並以水沖洗濾液，進而經乾燥及濃縮，生成黃色油狀物 (4 . 7 g) 。令該順式和反式烯之粗甲矽烷基醚混合物溶解於 T H F 中，並加入四正丁基氟化銨 (0 . 031 mole) 。經於 23 °C 下攪拌達 40 分鐘後，將該混合物倒入至水中，並以乙醚進行萃取。乾燥該乙醚萃取液，經濃縮後，藉由矽膠層析 (流洗液為 E t O A c : 己烷 = 1 : 9) 加以純化，生成 2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基 - 2 R - (2 , 6 , 10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (51)

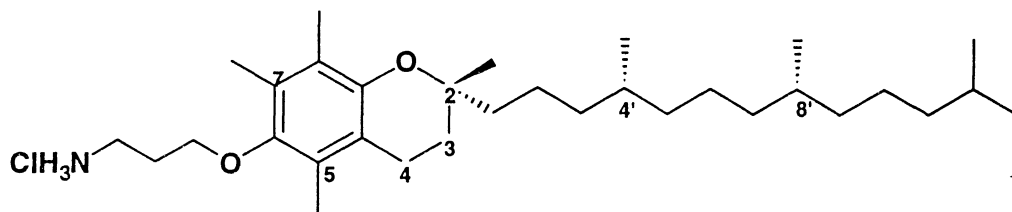
— 三 甲 基 — 1 , 3 , 5 , 9 E : Z 癸 四 烯) — 6 — 色 滿 醇 (產 率 6 8 %) 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS , ppm) : 1 . 2 8 (s , 3 H , 2 a CH_3) , 1 . 6 5 (s , 3 H , 1 . 7 0 (s , 6 H) , 1 . 7 2 (s , 3 H) , 1 . 9 (m , 6 H) , 2 . 1 8 (s , 3 H) , 2 . 3 5 (s , 6 H) , 2 . 5 3 (t , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$, 2 H , 4 CH_2) , 5 . 1 3 — 5 . 2 7 (m , 3 H) a n d 6 . 4 4 (m , 2 H) ; MS (CI , m/z) : 3 9 5 . 1 7 $\text{M} + \text{H}^+$, 計 算 分 析 $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_2$ 3 9 4 . 6 0 。

利用 溴 乙 酸 甲 酯 (3 . 4 g , 8 . 3 mmol) 和 過 量 之 NaOH 粉 末 (1 . 2 g , 3 0 mmol) 處 理 2 , 5 , 7 , 8 — 四 甲 基 — 2 R — (2 , 6 , 1 0 — 三 甲 基 — 1 , 3 , 5 , 9 E : Z 癸 四 烯) — 6 — 色 滿 醇 (0 . 4 5 7 g , 1 . 1 6 mmol) 之 N , N — 二 甲 基 甲 醯 胺 (2 0 ml) 溶 液 。 室 溫 下 , 激 烈 攪 拌 所 生 成 之 黃 色 漿 泥 達 2 4 小 時 。 利 用 5 N HCl 酸 化 該 反 應 溶 液 , 並 以 二 乙 醚 ($3 \times 30 \text{ ml}$) 進 行 萃 取 。 利 用 水 ($3 \times 30 \text{ ml}$) 和 鹽 水 ($1 \times 30 \text{ ml}$) 沖 洗 結 合 之 乙 醚 層 , 隨 後 置 於 Na_2SO_4 上 乾 燥 。 濃 縮 該 乙 醚 溶 液 以 生 成 黃 色 油 狀 物 , 其 係 藉 由 矽 膠 層 析 (流 洗 液 為 1 9 % (v/v) EtOAc 和 2 % 乙 酸 之 己 烷 溶 液) 加 以 純 化 。 令 所 生 成 之 液 體 溶 解 於 二 乙 醚 (3 0 ml) 中 , 利 用 水 ($3 \times 20 \text{ ml}$)

五、發明說明 (52)

和鹽水 ($1 \times 20 \text{ ml}$) 進行沖洗，隨後置於 Na_2SO_4 上乾燥。濃縮所生成之溶液，並於真空下乾燥達 48 小時。此生成化合物 (18) (產率 67%)。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$, ppm) : 1.24 (s, 3 H, 2 a CH_3), 1.63 (s, 3 H), 1.72 (s, 6 H), 1.74 (s, 3 H), 1.92 (m, 6 H), 2.18 (s, 3 H), 2.29 (s, 6 H), 2.43 (t, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H, 4 CH_2), 4.68 (s, 2 H, OCH_2), 5.10 – 5.27 (m, 3 H) and 6.34 (m, 2 H); MS (CI, m/z) : 452.24 $\text{M} + \text{H}^+$, 計算分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_2$ 452.63。

3 - (2, 5, 7, 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R, 8 R, 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 丙基 - 1 - 氯化銨 (19)



令 3 - 溴丙胺氫溴化物 (1.0 g, 4.6 mmol) 之二噁烷 / 水 (2 : 1, 45 ml) 溶液冷卻至 0°C ，並利用 K_2CO_3 (6.22 g, 45 mmol) 和二碳酸二特丁酯 (1.5 g, 6.9) 加以處理。令該反應混合物

五、發明說明 (53)

回溫至室溫，同時攪拌達 1 5 小時。真空下除去二噁烷，並利用 5 N H C l 酸化殘餘之水溶液，進而利用醋酸乙酯 (5 × 2 5 ml) 加以萃取。利用 M g S O₄ 乾燥結合之有機層，產生無色油狀之 3 - 溴 - N - (特 - 丁氧羰基) 丙胺 (0 . 9 3 g , 9 3 %) 。¹ H - N M R (C D C l₃ / T M S , p p m) : 1 . 4 1 (s , 9 H , C H₃) , 2 . 0 2 (quinter , J = 6 . 4 H z , 2 H , C H₂) , 3 . 2 3 (m , 2 H , N C H₂) , 3 . 4 1 (t , J = 6 . 6 H z , C H₂ B r) , 4 . 8 (broad , 1 H , N H) ; ¹³ C - N M R (C D C l₃ , p p m) : 2 8 . 3 (C H₃) , 3 0 . 7 , 3 2 . 6 , 3 8 . 9 (C H₂) , C H₂) , 7 9 . 3 (四價 C) , 1 5 5 . 9 (C O) ; M S (C I , m / z) : 2 3 9 . , 2 4 1 (M + H⁺ , 計算分析 C₈ H₁₆ B r N O₂ 2 3 7 . 0 3 6 4 4) 。

利用 3 - 溴 - N - (特 - 丁氧羰基) 丙胺 (0 . 9 g , 3 . 8 m m o l) 和過量之 N a O H 粉末 (0 . 3 2 g , 8 m m o l) 處理 R , R , R - α - 生育酚 (0 . 5 g , 1 . 1 6 m m o l) 之 N , N - 二甲基甲醯胺 (1 5 ml) 溶液。室溫下，激烈攪拌所生成之黃色漿泥達 2 4 小時。利用 5 N H C l 酸化該反應溶液，並以二乙醚 (3 × 3 0 ml) 進行萃取。利用水 (3 × 3 0 ml) 和鹽水 (1 × 3 0 ml) 沖洗結合之乙醚層，隨後置於 N a₂ S O₄ 上乾燥。濃縮該乙醚溶液以生成黃色油狀物，其係藉由矽膠層析

五、發明說明 (54)

(流洗液為 10 % (v / v) E t O A c 之己烷溶液) 加以純化。此生成無色油狀所欲之醚 (0 . 45 g , 66 %) 。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$, ppm) :

0 . 87 (m , 12 H , 4 a ' - , 8 a ' - , 12 a ' - , 13 ' - CH_3) , 1 . 0 - 1 . 6 (m , 33 H , 4 ' - , 8 ' - , 12 ' - CH , 1 ' - , 2 ' - , 3 ' - , 5 ' - , 6 ' - , 7 ' - , 9 ' - , 10 ' - , 11 ' - CH_2 , 2 a - CH_3) , 1 . 81 (m , 2 H , 3 - CH_2) , 1 . 99 (quintet , $J = 6 . 2 \text{ Hz}$, 2 H , CH_2) , 2 . 07 , 2 . 14 , 2 . 16 (3 x s , 9 H , 5 a - , 7 a - , 8 a - CH_3) , 2 . 59 (t , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$, 2 H , 4 - CH_2) , 3 . 43 (m , 2 H , NCH_2) , 3 . 73 (t , $J = 5 . 7 \text{ Hz}$, 2 H , OCH_2) , 4 . 34 (s , 2 H , OCH_2) ;

$^{13}\text{C} - \text{NMR}$ (CDCl_3 , ppm) : 11 . 7 , 12 . 0 , 12 . 9 (5 a - , 7 a - , 8 a - CH_3) , 19 . 6 , 19 . 7 (CH_3) , 20 . 6 , 21 . 0 (CH_2) , 22 . 6 , 22 . 7 (CH_3) , 23 . 7 (2 a - CH_3) , 24 . 4 , 24 . 8 (CH_2) , 27 . 9 (CH) , 31 . 2 (3 - CH_2) , 32 . 7 , 32 . 8 (CH) , 37 . 2 , 37 . 4 , 37 . 5 , 39 . 3 , 40 . 1 (CH_2) , 70 . 2 (OCH_2) , 74 . 8 (2 - C) , 117 . 5 , 122 . 9 , 125 . 5 , 127 . 5 (芳基 C) , 147 . 5 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (55)

1 4 8 . 0 (芳基 C - O) , 1 5 6 . 0 (C O) ;

M S (C I , m / z) : 5 8 9 M + H ⁺ , 計算分析

C ₃₇ H ₆₅ N O ₄ 5 8 7 . 4 9 1 3 6 .

令上述 N - 保護之醚 (0 . 1 g , 0 . 1 7 m m o l) 溶解於 4 N H C l 之二噁烷 (1 ml , 4 m m o l) 溶液中，並攪拌達 4 小時。藉由氫氣流通通過該反應混合物上，除去二噁烷。真空下乾燥所生成之產物達 8 小時，生成白色固體之化合物 (1 9) (8 2 m g , 9 9 %) 。

¹ H - N M R (C D C l ₃ / T M S , p p m) : 0 . 8 7 (m , 1 2 H , 4 a ' - , 8 a ' - , 1 2 a ' - , 1 3 ' - C H ₃) , 1 . 0 - 1 . 6 (m , 3 3 H , 4 ' - , 8 ' - , 1 2 ' - C H , 1 ' - , 2 ' - , 3 ' - , 5 ' - , 6 ' - , 7 ' - , 9 ' - , 1 0 ' - , 1 1 ' - C H ₂ , 2 a - C H ₃) , 1 . 8 1 (m , 2 H , 3 - C H ₂) , 1 . 9 9 (quinter , J = 6 . 2 H z , 2 H , C H ₂) , 2 . 0 7 , 2 . 1 1 , 2 . 1 5 (3 x s , 9 H , 5 a - , 7 a - , 8 a - C H ₃) , 2 . 2 9 (m , 2 H , C H ₂) , 2 . 5 9 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H , 4 - C H ₂) , 3 . 4 3 (m , 2 H , N C H ₂) , 3 . 7 9 (m , 2 H , O C H ₂) ; ¹³ C - N M R (C D C l ₃ , p p m) : 1 1 . 8 , 1 1 . 9 , 1 2 . 7 (5 a - , 7 a - , 8 a - C H ₃) , 1 9 . 6 , 1 9 . 7 (C H ₃) , 2 0 . 6 , 2 1 . 0 (C H ₂) , 2 2 . 6 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

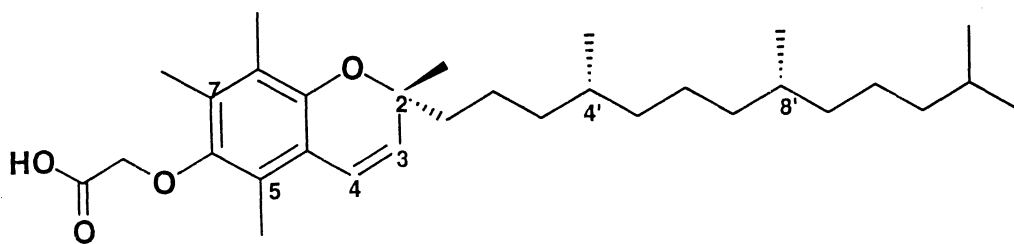
訂

線

五、發明說明 (56)

2 2 . 7 (C H ₃) , 2 3 . 9 (2 a - C H ₃) ,
 2 4 . 4 , 2 4 . 8 (C H ₂) , 2 8 . 0 (C H) ,
 2 8 . 4 (C H ₃) , 3 1 . 2 (3 - C H ₂) , 3 2 . 7
 , 3 2 . 8 (C H) , 3 7 . 3 , 3 7 . 4 , 3 7 . 5 ,
 3 9 . 4 , 4 0 . 0 (C H ₂) , 7 4 . 8 (O C H ₂) ,
 7 5 . 0 (2 - C) , 1 1 7 . 5 , 1 2 2 . 9 ,
 1 2 6 . 0 , 1 2 7 . 3 (芳基 C) , 1 4 7 . 8 ,
 1 4 8 . 0 (芳基 C - O) ; H R M S (C I , m / z
) : 4 8 7 . 4 3 8 8 8 7 (M + H ⁺ , 計算分析
 C ₃₂ H ₅₇ N O ₂ 4 8 7 . 4 3 8 9 3 5) 。

2 , 5 , 7 , 8 - 四 甲 基 - (2 R - (4 R , 8 R ,
 1 2 - 三 甲 基 十 三 烷 基) 色 滿 - 3 - 烯 - 6 - 基 氧) 乙 酸
 (2 0)



令 R , R , R - α - 生育酚醋酸酯 (2 g ,
 4 . 2 m m o l) 之無水甲苯 (1 5 0 m l) 溶液加熱至迴
 流狀態，隨後於 1 小時內利用分為 4 份之 2 , 3 - 二 氯 -
 5 , 6 - 二 氰 基 - 1 , 4 - 苯 並 醌 (0 . 9 6 g , 4 . 2
 m m o l) 加以處理。迴流該反應混合物達 2 4 小時。期
 間，該反應混合物呈現暗紅色，隨後沈澱出淡色固體。冷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (57)

卻該產物至室溫，進行過濾，並濃縮濾液。藉由矽膠層析（流洗液為醋酸乙酯（10%，v/v）之己烷溶液）純化所生成之暗色油狀物。此生成無色油狀所欲之色烯醋酸酯（1.74 g，88%）。¹H-NMR（CDCl₃/TMS，ppm）：0.87（m，12H，4a'-，8a'-，12a'-，13'-CH₃），1.0-1.6（m，24H，4'-，8'-，12'-CH，1'-，2'-，3'-，5'-，6'-，7'-，9'-，10'-，11'-CH₂，2a-CH₃），2.07，2.13，2.1（3xs，9H，5a-，7a-，8a-CH₃），2.35（s，3H，CH₃CO-），5.61，6.52（2xd，J=10.0Hz，2H，CH）；¹³C-NMR（CDCl₃，ppm）：11.5，11.6，13.1（5a-，7a-，8a-CH₃），14.1（CH₃），19.6，19.7（CH₃），20.4，21.4（CH₂），22.6，22.7（CH₃），24.4，24.8（CH₂），25.8（2a-CH₃），27.9（CH），30.8（3-CH₂），32.7，32.8（CH），37.2，37.4，39.4，41.0（CH₂），60.3（2-C），117.6，119.7，122.3，122.6，128.9，129.6（芳基和乙烯基C），141.2，148.4（芳基C-O），169.4（CO）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

H R M S (C I , m / z) : 4 7 1 . 3 7 5 7 9 9 M
+ H ⁺ , 計算分析 C ₃₁ H ₅₀ O ₃ 4 7 0 . 3 7 5 9 9 6
。

利用 2 N N a O H (2 0 ml) 處理色烯醋酸酯 (1 . 0 g , 2 . 1 3 m m o l) 之乙醇 (2 0 ml) 溶液 , 並於 6 0 ° C 下攪拌達 9 0 分鐘。冷卻該反應混合物 , 以 5 N H C l 加以酸化 , 並於真空下除去乙醇。利用乙醚萃取所生成之水溶液 , 並濃縮成淡黃色油狀物 , 其係藉由矽膠層析 (流洗液為醋酸乙酯 (1 5 % , v / v) 之己烷溶液) 加以純化。此生成無色油狀所欲之色烯 - 6 - 醇中間產物 (0 . 9 2 g , 9 8 %) 。 ¹ H - N M R (C D C l ₃ / T M S , p p m) : 0 . 8 7 (m , 1 2 H , 4 a ' - , 8 a ' - , 1 2 a ' - , 1 3 ' - C H ₃) , 1 . 0 - 1 . 6 (m , 2 4 H , 4 ' - , 8 ' - , 1 2 ' - C H , 1 ' - , 2 ' - , 3 ' - , 5 ' - , 6 ' - , 7 ' - , 9 ' - , 1 0 ' - , 1 1 ' - C H ₂ , 2 a - C H ₃) , 2 . 1 4 , 2 . 1 8 , 2 . 1 9 (3 x s , 9 H , 5 a - , 7 a - , 8 a - C H ₃) , 5 . 6 3 , 6 . 5 5 (2 x d , J = 1 0 . 0 H z , 2 H , C H) ; ¹³ C - N M R (C D C l ₃ , p p m) : 1 0 . 8 , 1 1 . 6 , 1 2 . 4 (5 a - , 7 a - , 8 a - C H ₃) , 1 9 . 6 , 1 9 . 6 (C H ₃) , 2 1 . 3 (C H ₂) , 2 2 . 6 , 2 2 . 7 (C H ₃) , 2 4 . 4 , 2 4 . 8 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (59)

C H_2) , 2 5 . 2 (2 a - C H_3) , 2 7 . 9 (C H)
 , 3 0 . 9 (3 - C H_2) , 3 2 . 7 , 3 2 . 8 (C H)
 , 3 7 . 2 , 3 7 . 4 , 3 7 . 5 , 3 9 . 3 , 4 0 . 5
 (C H_2) , 5 0 . 8 (2 - C) , 1 1 6 . 2 ,
 1 1 7 . 8 , 1 2 0 . 1 , 1 2 2 . 3 , 1 2 3 . 0 ,
 1 3 0 . 0 (芳基和乙烯基 C) , 1 4 4 . 6 ,
 1 4 5 . 3 (芳基 $\text{C} - \text{O}$) , 1 6 9 . 4 (C O) ;
 H R M S (C I , m/z) : 4 2 8 . 3 6 5 2 7 5 M
 $+ \text{H}^+$, 計算分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_2$ 4 2 8 . 3 6 5 4 3 1
 。

利用溴乙酸甲酯 (3 . 4 g , 8 . 3 m m o l) 和過
 量之 N a O H 粉末 (1 . 2 g , 3 0 m m o l) 處理色烯
 - 6 - 醇中間產物 (0 . 9 g , 2 . 1 m m o l) 之 N ,
 N - 二甲基甲醯胺 (2 0 ml) 溶液。室溫下，激烈攪拌所
 生成之黃色漿泥達 2 4 小時。利用 5 N H C l 酸化該反
 應溶液，並以二乙醚 (3 $\times$ 3 0 ml) 進行萃取。利用水 (3
 $\times$ 3 0 ml) 和鹽水 (1 $\times$ 3 0 ml) 沖洗結合之乙醚層，
 隨後置於 $\text{N a}_2\text{S O}_4$ 上乾燥。濃縮該乙醚溶液以生成黃色
 油狀物，其係藉由矽膠層析 (流洗液為 1 9 % (v/v)
 E t O A c 和 2 % 乙酸之己烷溶液) 加以純化。令所生成
 之黃色液體溶解於二乙醚 (3 0 ml) 中，利用水 (3 $\times$
 2 0 ml) 和鹽水 (1 $\times$ 2 0 ml) 加以沖洗，隨後置於
 $\text{N a}_2\text{S O}_4$ 上乾燥。濃縮所生成之溶液以生成淡黃色油狀

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(60)

物，並於真空下進行乾燥達48小時。此生成無色之化合物(19)(0.90g, 88%)。¹H-NMR (CDCl₃/TMS, ppm): 0.87 (m, 12H, 4a'-, 8a'-, 12a'-, 13'-CH₃), 1.0-1.6 (m, 24H, 4'-, 8'-, 12'-CH, 1'-, 2'-, 3'-, 5'-, 6'-, 7'-, 9'-, 10'-, 11'-CH₂, 2a-CH₃), 2.07, 2.10, 2.19 (3xs, 9H, 5a-, 7a-, 8a-CH₃), 4.37 (s, 2H, OCH₂), 5.62, 6.50 (2xd, J = 10.0 Hz, 2H, CH); ¹³C-NMR (CDCl₃, ppm): 11.3, 11.5, 12.9 (5a-, 7a-, 8a-CH₃), 19.6, 19.7 (CH₃), 21.3 (CH₂), 22.6, 22.7 (CH₃), 24.4, 24.8 (CH₂), 25.6 (2a-CH₃), 27.9 (CH), 30.9 (3-CH₂), 32.7, 32.8 (CH), 37.2, 37.4, 37.5, 39.3, 40.9 (CH₂), 60.5 (OCH₂), 69.1 (2-C), 118.0, 119.8, 122.8, 122.9, 129.6, 19.8 (芳基和乙烯基 C), 147.5, 147.8 (芳基 C-O), 173.4 (CO); HRMS (CI, m/z): 487.378731 M + H⁺, 計算分析 C₃₁H₅₁O₄ 487.378736

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

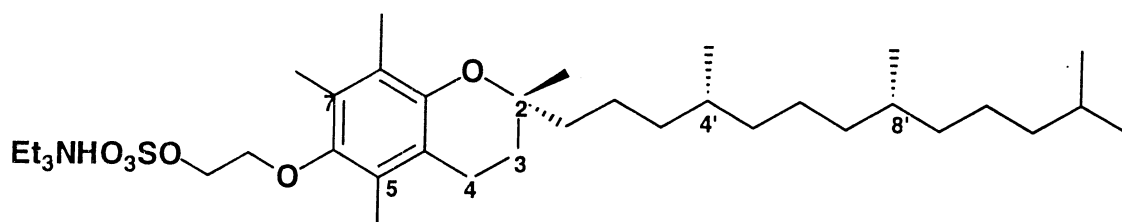
訂

線

五、發明說明 (61)

。

2 - (2 , 5 , 7 , 8 - 四 甲 基 - (2 R - (4 R , 8 R , 1 2 - 三 甲 基 十 三 烷 基) 色 滿 - 6 - 基 氧) 三 乙 基 硫 酸 銨 (2 1)



利用三氧化硫 - N , N - 二 甲 基 甲 醯 胺 複 合 物 (0 . 1 6 g , 1 . 0 m m o l) 處 理 2 - (2 , 5 , 7 , 8 - 四 甲 基 - (2 R - (4 R , 8 R , 1 2 - 三 甲 基 十 三 烷 基) 色 滿 - 6 - 基 氧)) 乙 - 1 - 醇 (1 3) (0 . 1 g , 0 . 2 1 m m o l) 之 無 水 D M F (2 m l) 和 吡 啶 (0 . 6 m l) 之 溶 液 , 並 攪 拌 所 生 成 之 溶 液 達 2 4 小 時 。 利 用 1 N H C l 驟 冷 該 反 應 混 合 物 , 隨 後 以 C H 2 C l 2 (5 × 5 m l) 進 行 萃 取 。 令 氣 體 氮 冒 泡 通 過 該 C H 2 C l 2 溶 液 達 1 0 分 鐘 。 濃 縮 所 生 成 之 溶 液 以 產 生 黃 色 糊 狀 物 , 並 藉 由 矽 膠 層 析 (流 洗 液 為 M e O H (1 0 % , v / v) 和 三 乙 胺 (2 %) 之 C H C l 3 溶 液) 加 以 純 化 。 此 生 成 黃 色 半 固 體 狀 之 化 合 物 (2 1) (9 2 m g , 7 7 %) 。 ¹ H - N M R (C D C l 3 / T M S , p p m) : 0 . 8 7 (m , 1 2 H , 4 a ' - , 8 a ' - , 1 2 a ' - , 1 3 ' - C H 3) , 1 . 0 - 1 . 6 (m , 3 3 H , 4 ' - , 8 ' -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (62)

， 1 2 ' - C H ， 1 ' - ， 2 ' - ， 3 ' - ， 5 ' - ，
 6 ' - ， 7 ' - ， 9 ' - ， 1 0 ' - ， 1 1 ' - C H ₂ ，
 2 a - C H ₃) ， 1 . 8 1 (m ， 2 H ， 3 - C H ₂) ，
 1 . 9 5 ， 2 . 0 1 ， 2 . 0 5 (3 x s ， 9 H ，
 5 a - ， 7 a - ， 8 a - C H ₃) ， 2 . 4 5 (t ， J =
 6 . 6 H z ， 2 H ， 4 - C H ₂) ， 3 . 0 5 (m ， 6 H ，
 N C H ₂) ， 3 . 7 9 (m ， 2 H ， O C H ₂) ， 4 . 2 1
 (m ， 2 H ， O C H ₂) ； ¹³ C - N M R (C D C l ₃ ，
 p p m) : 9 . 4 6 (C H ₃) ， 1 2 . 4 ， 1 2 . 6 ，
 1 3 . 5 (5 a - ， 7 a - ， 8 a - C H ₃) ， 2 0 . 3 ，
 2 0 . 4 (C H ₃) ， 2 1 . 3 ， 2 1 . 7 (C H ₂) ，
 2 3 . 3 ， 2 3 . 4 (C H ₃) ， 2 4 . 5 (2 a - C H ₃)
) ， 2 5 . 1 ， 2 5 . 5 (C H ₂) ， 2 8 . 6 (C H) ，
 3 1 . 9 (3 - C H ₂) ， 3 3 . 3 ， 3 3 . 4 (C H) ，
 3 7 . 9 ， 3 8 . 1 ， 4 0 . 0 ， 4 0 . 8 (C H ₂) ，
 4 6 . 9 (N C H ₂) ， 6 7 . 4 ， 7 1 . 9 (O C H ₂)
 ， 7 5 . 5 (2 - C) ， 1 1 8 . 3 ， 1 2 3 . 5 ，
 1 2 6 . 5 ， 1 2 8 . 3 (芳基 C) ， 1 4 8 . 5 (芳
 基 C - O) ； H R M S (C I ， m / z) :
 5 5 4 . 3 6 4 1 0 2 (M - N H ₃ ， 計算分析
 C ₃₁ H ₅₄ O ₆ S 5 5 4 . 3 6 4 1 1 9 。

6 - (2 ， 5 ， 7 ， 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R ，
 8 ， 1 2 - 三甲基十三烷基) 色滿) 乙酸 (2 2)

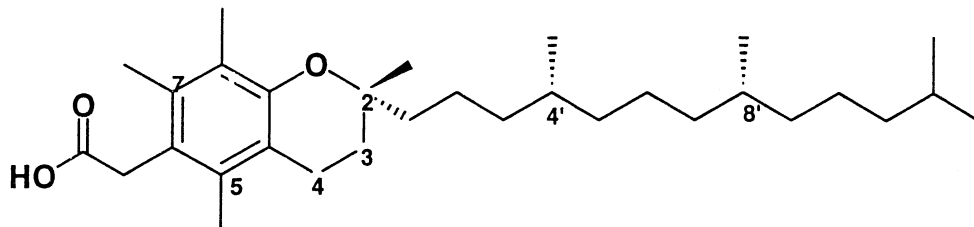
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (63)



冷卻 R , R , R - α - 生育酚 (1 . 0 g , 2 . 3 m m o l) 之無水 C H ₂ C l ₂ (2 5 m l) 溶液至 0 ° C 。加入二異丙基乙胺 (2 m l , 1 1 . 6 m m o l) , 隨後逐滴地加入三氟甲基磺酸酐 (5 . 0 g , 1 7 . 7 m m o l) 。該溶液立即呈現黑色, 令其回溫至室溫, 並攪拌達 2 4 小時。利用水驟冷該反應混合物, 隨後利用二乙醚 (2 × 1 0 0 m l) 進行萃取。利用 1 N H C l (5 0 m l) , H ₂ O (5 0 m l) 及鹽水 (5 0 m l) 沖洗結合之醚層, 隨後利用 M g S O ₄ 加以乾燥。濃縮該醚溶液以生成黃色油狀物, 並藉由矽膠層析 (流洗液為醋酸乙酯 (3 % , v / v) 之己烷溶液) 加以純化。此生成所欲之黃色油狀的三氟甲烷磺酸酯中間產物 (1 . 3 g , 定量) 。 ¹ H - N M R (C D C l ₃ / T M S , p p m) :

0 . 8 7 (m , 1 2 H , 4 a ' - , 8 a ' - , 1 2 a ' - , 1 3 ' - C H ₃) , 1 . 0 - 1 . 6 (m , 2 4 H , 4 ' - , 8 ' - , 1 2 ' - C H , 1 ' - , 2 ' - , 3 ' - , 5 ' - , 6 ' - , 7 ' - , 9 ' - , 1 0 ' - , 1 1 ' - C H ₂ , 2 a - C H ₃) , 1 . 8 1 (m , 2 H , 3 - C H ₂) , 2 . 0 7 , 2 . 1 3 , 2 . 2 1 (3 x

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (64)

s , 9 H , 5 a - , 7 a - , 8 a - C H ₃) , 2 . 6 2 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H , 4 - C H ₂) ; ¹³ C - N M R (C D C l ₃ , p p m) : 1 1 . 9 , 1 3 . 2 , 1 4 . 0 (5 a - , 7 a - , 8 a - C H ₃) , 1 9 . 6 , 1 9 . 7 (C H ₃) , 2 0 . 6 , 2 1 . 0 (C H ₂) , 2 2 . 6 , 2 2 . 7 (C H ₃) , 2 3 . 8 (2 a - C H ₃) , 2 4 . 4 , 2 4 . 8 (C H ₂) , 2 8 . 0 (C H) , 3 1 . 2 (3 - C H ₂) , 3 2 . 7 , 3 2 . 8 (C H) , 3 7 . 3 , 3 7 . 4 , 3 7 . 5 , 3 9 . 4 , 4 0 . 0 (C H ₂) , 7 5 . 6 (2 - C) , 1 1 8 . 4 , 1 2 4 . 4 , 1 2 6 . 7 , 1 2 8 . 1 (芳基 C) , 1 3 9 . 6 , 1 5 0 . 9 (芳基 C - O) ; ¹⁹ F - N M R (C D C l ₃ , p p m) : - 7 3 . 5 2 ; H R M S (C I , m / z) : 5 6 3 . 3 3 7 8 0 3 (M + H ⁺ , 計算分析 C ₃₀ H ₅₀ O ₄ F ₃ S 5 6 3 . 3 3 8 1 9 2) 。

利用 L i C l (0 . 9 8 g , 4 . 6 2 m m o l) , 三苯膦 (0 . 3 7 g , 1 . 4 m m o l) , 2 , 6 - 二 - 特丁基 - 4 - 甲基酚 (2 - 3 結晶體) , 三甲基 (乙烷基) 錫 (0 . 7 3 g , 2 . 3 1 m m o l) 及二氯二 (三苯膦) 鈰 (I I) (0 . 2 4 g , 0 . 3 5 m m o l) 處理上述之三氟甲烷磺酸酯 (1 . 3 g , 2 . 3 1 m m o l) 之無水 D M F (2 3 ml) 溶液。加熱該混合物至 1 2 0 ° C 並加以攪拌。經 2 小時後, 加入額外之三甲基 (乙烷基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (65)

錫 (0 . 7 3 g , 2 . 3 1 m m o l) 。經 8 小時後，冷卻該反應混合物至室溫，並加入至水 (5 0 ml) 和二乙醚 (5 0 ml) 之混合物中。利用 1 N H C l (6 × 3 0 ml) 和飽和 K F 溶液 (6 × 3 0 ml) 沖洗該醚層。利用 N a ₂ S O ₄ 乾燥該醚溶液，隨後濃縮成黑色油狀物。藉由矽膠層析 (流洗液為醋酸乙酯 (3 % , v / v) 之己烷溶液) 加以純化，以生成澄清油狀之 6 - 乙烷基色滿中間產物 (0 . 3 8 g , 3 8 %) 。¹ H - N M R (C D C l ₃ / T M S , p p m) : 0 . 8 7 (m , 1 2 H , 4 a ' - , 8 a ' - , 1 2 a ' - , 1 3 ' - C H ₃) , 1 . 0 - 1 . 6 (m , 2 4 H , 4 ' - , 8 ' - , 1 2 ' - C H , 1 ' - , 2 ' - , 3 ' - , 5 ' - , 6 ' - , 7 ' - , 9 ' - , 1 0 ' - , 1 1 ' - C H ₂ , 2 a - C H ₃) , 1 . 8 6 (m , 2 H , 3 - C H ₂) , 2 . 2 0 , 2 . 2 4 , 2 . 2 8 (3 x s , 9 H , 5 a - , 7 a - , 8 a - C H ₃) , 2 . 6 2 (t , J = 6 . 8 H z , 2 H , 4 - C H ₂) , 5 . 1 8 , 5 . 5 6 (2 x d d , J _{g e m} = 2 . 3 H z , J _{c i s} = 1 1 . 2 H z , J _{t r a n s} = 1 8 . 7 H z , 2 H , = C H ₂) , 6 . 7 7 (d d , J = 1 8 . 7 , 1 1 . 2 H z , 1 H , C H) ; ¹³ C - N M R (C D C l ₃ , p p m) : 1 1 . 9 , 1 6 . 3 , 1 7 . 2 (5 a - , 7 a - , 8 a - C H ₃) , 1 9 . 7 , 1 9 . 8 (C H ₃) , 2 0 . 8 , 2 1 . 1 (C H ₂) , 2 2 . 6 , 2 2 . 7 (C H ₃) , 2 3 . 9 (2 a - C H ₃) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (66)

2 4 . 5 , 2 4 . 8 (C H ₂) , 2 8 . 0 (C H) ,
 3 1 . 2 (3 - C H ₂) , 3 2 . 7 , 3 2 . 8 (C H) ,
 3 7 . 3 , 3 7 . 5 , 3 7 . 5 , 3 9 . 4 , 4 0 . 1 (C H ₂) , 7 4 . 9 (2 - C) , 1 1 6 . 7 , 1 1 9 . 0 ,
 1 2 2 . 0 , 1 2 9 . 8 , 1 3 1 . 2 , 1 3 2 . 8 ,
 1 3 6 . 8 (芳基 / 乙 烯 基 C) , 1 5 0 . 9 (芳基 C - O) ; H R M S (C I , m / z) :
 4 4 0 . 4 0 1 6 0 1 (M + H ⁺ , 計算分析
 C ₃₁ H ₅₂ O 4 4 0 . 4 0 1 8 1 2) 。

冷卻該 6 - 乙 烯 基 色 滿 中 間 產 物 (0 . 1 2 g ,
 0 . 2 7 m m o l) 之 無 水 T H F (1 m l) 溶 液 至 0 ℃ ,
 並 令 其 與 9 - B B N (0 . 6 0 m l , 0 . 5 M 之 T H F 溶
 液 , 0 . 3 m m o l) 反 應 。 加 熱 該 反 應 混 合 物 至 迴 流 狀
 態 達 8 小 時 。 利 用 水 (1 . 5 m l) 驟 冷 該 反 應 混 合 物 , 並
 以 N a B O ₃ · 4 H ₂ O 加 以 處 理 , 隨 後 隔 夜 攪 拌 所 生 成 之
 漿 泥 。 加 入 二 乙 醚 (4 m l) , 並 利 用 C H ₂ C l ₂ (2 ×
 2 0 m l) 萃 取 該 反 應 混 合 物 。 濃 縮 有 機 層 以 生 成 澄 清 油 狀
 物 , 其 係 藉 由 矽 膠 層 析 (流 洗 液 為 醋 酸 乙 酯 (5 0 % , v
 / v) 之 己 烷 溶 液) 加 以 純 化 。 此 生 成 無 色 油 狀 所 欲 之 6
 - (2 - 羥 基 乙 基) 色 滿 中 間 產 物 (3 0 m g , 2 4 %)
 。 ¹ H - N M R (C D C l ₃ / T M S , p p m) :
 0 . 8 7 (m , 1 2 H , 4 a ' - , 8 a ' - , 1 2 a ' - ,
 1 3 ' - C H ₃) , 1 . 0 - 1 . 6 (m , 2 4 H ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (67)

4' - , 8' - , 12' - CH , 1' - , 2' - , 3' - , 5' - , 6' - , 7' - , 9' - , 10' - ,
 11' - CH₂ , 2a - CH₃) , 1 . 81 (m , 2 H ,
 3 - CH₂) , 2 . 17 , 2 . 24 , 2 . 28 (3 x
 s , 9 H , 5 a - , 7 a - , 8 a - CH₃) , 2 . 68 (t ,
 J = 6 . 8 Hz , 2 H , 4 - CH₂) , 3 . 01 (t ,
 J = 7 . 5 Hz , 2 H , Ar - CH₂) , 3 . 74 (t ,
 J = 7 . 5 Hz , 2 H , OCH₂) ; ¹³C - NMR (CDCl₃ , ppm) : 12 . 0 , 15 . 1 , 16 . 0 (5 a - , 7 a - , 8 a - CH₃) , 19 . 6 , 19 . 7 (CH₃) , 20 . 6 , 21 . 0 (CH₂) , 22 . 6 ,
 22 . 7 (CH₃) , 23 . 8 (2 a - CH₃) ,
 24 . 4 , 24 . 8 (CH₂) , 28 . 0 (CH) ,
 31 . 2 (3 - CH₂) , 32 . 7 , 32 . 8 (CH) ,
 37 . 3 , 37 . 4 , 37 . 5 , 39 . 4 , 40 . 0 (CH₂) , 62 . 2 (OCH₂) , 72 . 6 (2 - C) ,
 116 . 8 , 122 . 3 , 124 . 9 , 132 . 4 ,
 133 . 9 (芳基 C) , 150 . 1 (芳基 C - O)
 ; HRMS (CI , m/z) : 458 . 412154 (M + H⁺ , 計算分析 C₃₁H₅₄O₂
 458 . 412384) 。

令吡啶鎘鎳鉻酸鹽 (32 mg , 0 . 1 mmol) 之
 無水 CH₂Cl₂ (0 . 5 ml) 溶液與該 6 - (2 - 羥基乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (68)

基) 色滿中間產物 (32 mg , 0 . 07 mmol) 之 CH_2Cl_2 (0 . 5 ml) 溶液反應。攪拌該反應混合物達 2 小時，隨後藉由薄層層析目視未發現存有起始反應物。加入二乙醚 (2 ml)，並藉由寅氏鹽薄層以過濾所生成之溶液。濃縮濾液，以生成黃色油狀物 (20 mg)。將該油狀物溶解於 $t\text{-BuOH}$ (0 . 5 ml) 中，並以磷酸鹽緩衝液 (0 . 5 ml , 1 N , pH 4 . 0)，2 - 甲基 - 2 - 丁烯 (0 . 1 ml) 及 NaClO_2 (5 . 4 mg , 0 . 05 mmol) 加以處理。經攪拌達 40 分鐘後，利用 CHCl_3 ($6 \times 10\text{ ml}$) 萃取該反應混合物，並利用 Na_2SO_4 乾燥結合之有機層。濃縮該 CHCl_3 溶液以生成黃色油狀物，其係藉由製備性薄層層析 (流洗液為醋酸乙酯 (30 % , v / v) 和乙酸 (1 %) 之己烷溶液) 加以純化。此生成無色油狀之化合物 (22) (20 mg , 63 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS , ppm) : 0 . 87 (m , 12 H , 4 a' - , 8 a' - , 12 a' - , 13' - CH_3) , 1 . 0 - 1 . 6 (m , 24 H , 4' - , 8' - , 12' - CH , 1' - , 2' - , 3' - , 5' - , 6' - , 7' - , 9' - , 10' - , 11' - CH_2 , 2 a - CH_3) , 1 . 81 (m , 2 H , 3 - CH_2) , 2 . 17 , 2 . 24 , 2 . 28 (3 x s , 9 H , 5 a - , 7 a - , 8 a - CH_3) , 2 . 66 (t , $J = 6 . 8\text{ Hz}$, 2 H , 4 - CH_2) , 3 . 71 (s , 2 H , CH_2COOH) ; $^{13}\text{C-NMR}$

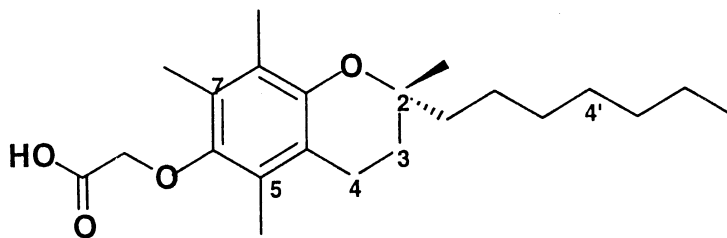
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (69)

(C D C 13 , p p m) : 12 . 0 , 15 . 3 , 16 . 2
 (5 a - , 7 a - , 8 a - C H 3) , 19 . 6 , 19 . 7
 (C H 3) , 20 . 6 , 21 . 0 (C H 2) , 22 . 6 ,
 22 . 7 (C H 3) , 23 . 8 (2 a - C H 3) ,
 24 . 4 , 24 . 8 (C H 2) , 28 . 0 (C H) ,
 28 . 9 , 31 . 2 (3 - C H 2) , 32 . 7 , 32 . 8
 (C H) , 37 . 3 , 37 . 4 , 37 . 5 , 39 . 4 ,
 40 . 0 (C H 2) , 72 . 6 (2 - C) , 117 . 1 ,
 122 . , 2 , 124 . 9 , 132 . 4 , 132 . 7 (芳基 C) , 150 . 2 (芳基 C - O) , 179 . 2
 (C O O H) ; H R M S (C I , m / z) :
 472 . 391583 (M + H ⁺ , 計算分析
 C ₃₁ H ₅₂ O ₃ 472 . 391644) 。

2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基 - (2 R - (庚基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸 (23)



室溫下，攪拌己基三苯膦鎰溴化物 (0 . 880 g ,
 2 . 05 mmol) 之無水 D M E (11 . 2 ml) 溶液，
 並加入 2 . 4 M 正丁基鋰之己烷溶液 (0 . 86 ml ,
 2 . 06 mmol) 。室溫下，攪拌所生成之紅色溶液達

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (70)

2 小時，隨後加入〔 (+) S - 6 - 苄基氧 - 2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基色滿 - 2 - 醛 〕 (3 0 6 m g , 0 . 9 4 4 m m o l) 之無水 D M E (3 m l) 溶液，並於 6 5 - 7 5 °C 下持續攪拌達 3 小時。經冷卻後，將該反應混合物倒入至冰冷稀 H₂ S O₄ 中，並以慣用之方式利用乙醚加以處理。真空下濃縮該醚以生成油狀物。利用管柱層析（流洗液為氯仿）以分離產物，生成 4 6 % 之產物。令順式和反式烯之混合物溶解於醋酸乙酯 (3 0 m l) 中，並加入 5 % P d / C (5 0 m g) ，於 4 0 p s i H₂ 氣下搖動該混合物達 1 0 小時，隨後利用寅氏鹽加以過濾，且以醋酸乙酯加以輕洗。濃縮濾液，並藉由矽膠層析（流洗液為 E t O A c 之己烷 (1 : 9) 溶液）加以純化，以生成 (2 R) - 2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基 - 2 - (庚基) - 6 - 色滿醇 (6 0 % 產率) 。 ¹ H - N M R (C D C l₃ / T M S , p p m) : 0 . 8 9 (s , 3 H) , 1 . 3 - 1 . 5 (m , 1 5 H) , 1 . 8 9 (m , 2 H) , 2 . 2 (s , 3 H) , 2 . 0 8 (s , 3 H) , 2 . 2 3 (s , 3 H) , a n d 2 . 4 8 (t , J = 6 . 5 H z , 2 H) ; M S (C I , m / z) : 3 0 5 . 3 5 M + H⁺ , 計算分析 C₂₀ H₃₂ O₂ (3 0 4 . 4 7 4 6) 。

利用溴乙酸甲酯 (3 . 4 g , 8 . 3 m m o l) 和過量之 N a O H 粉末 (1 . 2 g , 3 0 m m o l) 處理 2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基 - 2 - (庚基) 色滿醇 (0 . 3 5 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (71)

g , 1 . 1 6 m m o l) 之 N , N - 二 甲 基 甲 醯 胺 (2 0 ml) 溶 液 。 室 溫 下 , 激 烈 攪 拌 所 生 成 之 黃 色 漿 泥 達 2 4 小 時 。 利 用 5 N H C l 酸 化 該 反 應 溶 液 , 並 以 二 乙 醚 (3 × 3 0 ml) 進 行 萃 取 。 利 用 水 (3 × 3 0 ml) 和 鹽 水 (1 × 3 0 ml) 沖 洗 結 合 之 乙 醚 層 , 隨 後 置 於 N a ₂ S O ₄ 上 乾 燥 。 濃 縮 該 乙 醚 溶 液 以 生 成 黃 色 油 狀 物 , 其 係 藉 由 矽 膠 層 析 (流 洗 液 為 1 9 % (v / v) E t O A c 和 2 % 乙 酸 之 己 烷 溶 液) 加 以 純 化 。 令 所 生 成 之 液 體 溶 解 於 二 乙 醚 (3 0 ml) 中 , 利 用 水 (3 × 2 0 ml) 和 鹽 水 (1 × 2 0 ml) 加 以 沖 洗 , 隨 後 置 於 N a ₂ S O ₄ 上 乾 燥 。 濃 縮 所 生 成 之 溶 液 , 並 於 真 空 下 進 行 乾 燥 達 4 8 小 時 。 此 生 成 之 化 合 物 (2 3) (3 6 % 產 率) 。 ¹ H - N M R (C D C l ₃ / T M S , p p m) : 0 . 8 8 (s , 3 H) , 1 . 2 - 1 . 5 (m , 1 5 H) , 1 . 8 8 (m , 2 H) , 2 . 1 (s , 3 H) , 2 . 1 8 (s , 3 H) , 2 . 2 (s , 3 H) , 2 . 5 5 (t , J = 6 . 5 H z , 2 H) a n d 4 . 7 8 (s , 2 H) ; H R M S (C I , m / z) : 3 6 3 . 2 5 3 5 (M + H ⁺ , 計 算 分 析 C ₂₂ H ₃₅ O ₄ 3 6 3 . 2 5 4 1) 。

2 , 5 , 7 , 8 - 四 甲 基 - (2 R - (十 三 烷 基) 色 滿 - 6 - 基 氧) 乙 酸 (2 4)

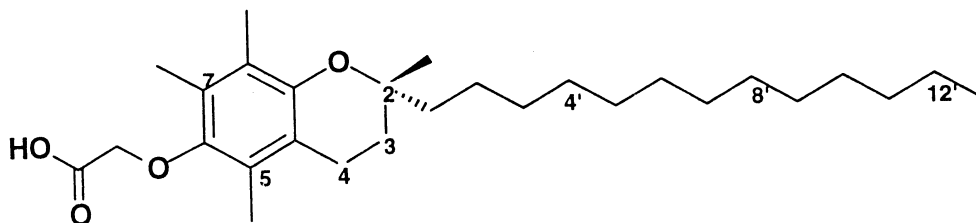
利 用 如 合 成 化 合 物 (2 3) 般 之 方 法 , 藉 由 適 當 之 麟 鎢 溴 化 物 以 合 成 化 合 物 (2 4) 和 (2 5) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

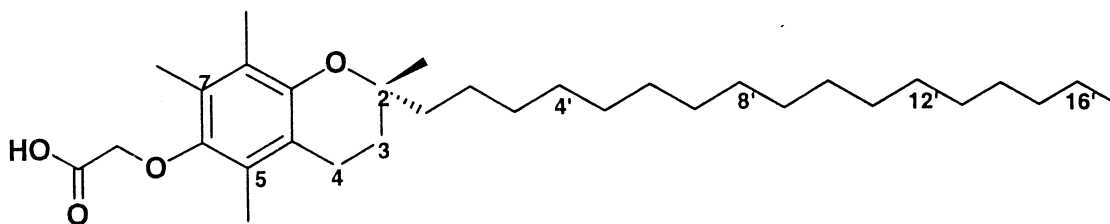
線

五、發明說明 (72)



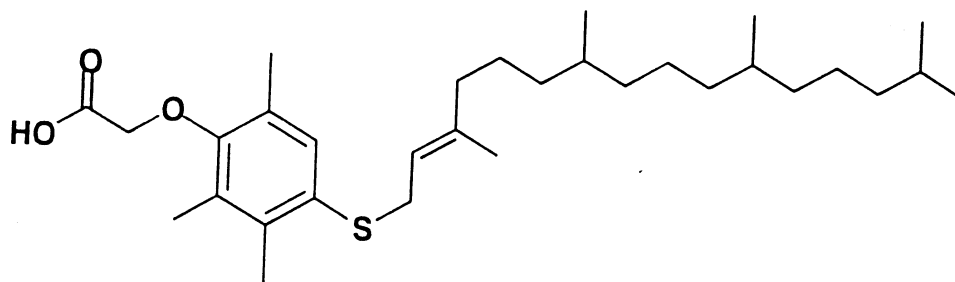
$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$, ppm) : 0 . 8 3 (s , 3 H) , 1 . 2 5 - 1 . 5 7 (m , 2 7 H) , 1 . 8 8 (m , 2 H) , 2 . 1 (s , 3 H) , 2 . 1 8 (s , 3 H) , 2 . 2 0 (s , 3 H) , 2 . 5 5 (t , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$, 2 H) a n d 4 . 4 8 (s , 2 H) ; MS (CI , m/z) : 4 4 7 . 1 4 $\text{M} + \text{H}^+$, 計算分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{O}_4$ 4 4 6 . 6 7 3 2 。

2 , 5 , 7 , 8 - 四 甲 基 - (2 R - 十 七 烷 基) 色 滿 - 6 - 基 氧) 乙 酸 (2 5)



$^1\text{H} - \text{NMR}$ ($\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$, ppm) : 0 . 8 6 (s , 3 H) , 1 . 1 5 - 1 . 6 7 (m , 3 5 H) , 1 . 8 8 (m , 2 H) , 2 . 1 6 (s , 3 H) , 2 . 2 0 (s , 3 H) , 2 . 2 3 (s , 3 H) , 2 . 5 5 (t , $J = 6 . 4 \text{ Hz}$, 2 H) a n d

五、發明說明 (74)

6 - 基 氧) 乙 酸 (2 7)

將 2, 3, 6 - 三 甲 基 酚 (1 . 6 g ,
11 . 8 m m o l) 溶 解 於 無 水 甲 醇 (5 0 m l , 已 藉 由 通
入 氮 氣 以 除 去 氧) 中 。 加 入 硫 代 氰 酸 鉍 (2 . 2 g ,
28 . 9 m m o l) , 隨 後 冷 卻 至 0 ° C , 並 通 入 氯 氣 。 起
初 之 無 色 均 質 溶 液 呈 現 出 粉 紅 色 , 隨 後 轉 變 為 綠 色 , 並 伴
隨 生 成 白 色 物 質 。 於 0 ° C 下 攪 拌 該 溶 液 達 1 小 時 , 隨 後 於
2 0 ° C 下 攪 拌 1 小 時 。 藉 由 通 入 氮 氣 以 除 去 所 溶 解 之 氯 ,
並 藉 由 過 濾 以 除 去 沈 澱 物 。 減 壓 下 蒸 發 濾 液 , 隨 後 於 高 真
空 (0 . 1 t o r r) 下 進 行 乾 燥 , 生 成 2 , 3 , 5 - 三
甲 基 - 4 - 羥 基 苯 基 硫 代 氰 酸 酯 (2 . 2 0 g , 9 7 %)
 , 其 純 化 型 式 足 以 用 於 下 一 個 合 成 步 驟 中 。 自 己 烷 再 結 晶
出 分 析 樣 品 : 白 色 結 晶 , m . p . 1 0 0 . 3 ° C , ¹ H -
N M R (C D C l ₃) δ 7 . 2 (s , 1 H) , 5 . 0 (s
 , 1 H) , 2 . 4 (s , 3 H) , 2 . 2 (s , 6 H) 。

將 2 , 3 , 5 - 三 甲 基 - 4 - 羥 基 苯 基 硫 代 氰 酸 酯 (2 g , 10 . 35 m m o l) 溶 解 於 1 0 0 m l 無 水 乙 醚 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (75)

含有 25 ml 無水四氫呋喃) 中。室溫下，以超過 1 小時之時間，逐滴地將該溶液加入至 100 ml 無水乙醚 (含有 LiAlH₄ (0.9 g, 24 mmol)) 中。於 20 °C 下經 1 小時後，藉由冷卻該不均相混合物至 0 °C 以破壞該未反應之 LiAlH₄，並加入潮濕之乙醚 (50 ml)，H₂O (50 ml) 及 1N HCl (50 ml)。經進一步加入水 (50 ml) 後，分離有機相，並以水 (2 × 50 ml)，NaHCO₃ 溶液 (2 × 50 ml)，水 (2 × 50 ml) 及飽和 NaCl 溶液 (50 ml) 加以沖洗。利用無水 MgSO₄ 乾燥有機相，並加以過濾，且於減壓下除去溶劑。矽膠管柱層析 (流洗液為 5 % 醋酸乙酯之己烷溶液) 生成白色粉末之 2, 3, 5 - 三甲基 - 4 - 羥基苯硫脒 (1.8 g, 90 %, m.p. 86 °C)。

迴流 2, 3, 5 - 三甲基 - 4 - 羥基苯硫脒 (3 g, 17.83 mmol)，異植醇 (4.8 g, 16.19 mmol)，無水氯化鋅 (1.2 g, 8.8 mmol) 及冰醋酸 (0.2 ml) 之無水乙醚 (30 ml) 溶液達 1 小時。於 50 °C 和真空下除去溶劑，並將所獲致之紅色油狀物溶解於石油醚 (50 ml) 和 70 % 甲醇水溶液 (20 ml) 之混合液中。乾燥乙醚層 (藉由利用 Na₂SO₄)，並於真空下進行蒸發，以生成紅色油狀物，其係藉由矽膠層析 (流洗液為己烷：乙醚 = 9：1) 加以純化，以產生黃色油狀之 E, Z, RS, RS, RS - 植基三甲基羥基苯硫脒 (3 g, 38 %)。¹H - NMR (CDCl₃) δ

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (76)

7 . 1 1 (s , 1 H , A r - H) , 5 . 2 3 (t , 1 H , 乙 烯 性 - H) , 4 . 6 2 (s , 1 H , O H) ,
 3 . 3 4 (d , 2 H , A r - S - C H ₂ -) , 2 . 4 1 (s , 3 H , A r - C H ₃) , 2 . 1 9 (s , 3 H , A r - C H ₃) , 2 . 1 8 (s , 3 H , A r - C H ₃) ,
 0 . 8 3 - 1 . 9 2 (m , 3 9 H , 植 醇 鏈) 。

利用 溴 乙 酸 甲 酯 (7 . 4 g , 4 8 . 3 m m o l) 和 過 量 之 N a O H 粉 末 (7 g , 1 7 5 m m o l) 處 理 植 基 三 甲 基 羥 基 苯 硫 鈹 (3 g , 6 . 7 m m o l) 之 N , N - 二 甲 基 甲 醯 胺 (8 0 m l) 溶 液 。 室 溫 下 , 攪 拌 所 生 成 之 粉 紅 色 油 狀 物 達 2 4 小 時 。 利 用 5 N H C l 酸 化 該 反 應 混 合 物 , 並 以 乙 醚 (3 × 1 5 0 m l) 進 行 萃 取 。 利 用 水 (3 × 1 5 0 m l) 和 鹽 水 (1 × 1 5 0 m l) 沖 洗 結 合 之 乙 醚 層 , 隨 後 置 於 N a ₂ S O ₄ 上 乾 燥 。 濃 縮 該 乙 醚 溶 液 以 生 成 黃 色 油 狀 物 , 其 係 藉 由 矽 膠 層 析 (流 洗 液 為 2 0 % (v / v) E t O A c 之 己 烷 溶 液) 加 以 純 化 , 以 生 成 黃 色 油 狀 之 E , Z , R S , R S , R S - (植 基 三 甲 基 苯 硫 鈹 - 6 - 基 氧) 乙 酸 (3 g , 8 8 %) 。 ¹ H - N M R (C D C l ₃) δ 1 0 . 9 0 (s , 1 H , C O O H) , 8 . 0 8 (s , 1 H , A r - H) , 5 . 3 0 (t , 1 H , 乙 烯 性 - H) , 4 . 3 5 (s , 2 H , C H ₂ C O O H) , 3 . 4 2 (d , 2 H , A r - S - C H ₂ -) , 2 . 3 4 (s , 3 H , A r - C H ₃) , 2 . 2 5 (s , 3 H , A r - C H ₃) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

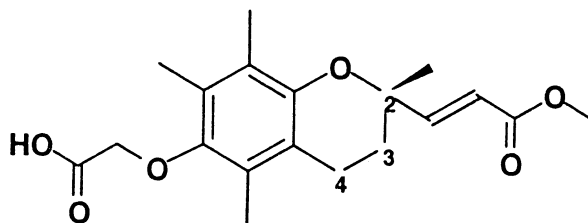
訂

線

五、發明說明(77)

2 . 2 2 (s , 3 H , A r - C H ₃) , 0 . 8 3 -
1 . 9 4 (m , 3 9 H , 植基鏈) 。 H R M S (C I , m
/ z) : 5 0 4 . 3 6 2 8 2 1 (M + H ⁺ , 計算分析
C ₃₁ H ₅₃ O ₃ S 5 0 4 . 3 6 3 7 1 8) 。

(R) - 2 [2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基 - 2 - (3
丙烯甲酯) 色滿 - 6 - 基氧] 乙酸 (2 8)



於 0 °C 下，對 (羧甲氧基甲基) 三苯膦鎘溴化物 (1 . 8 g , 4 . 3 2 m m o l) 之 T H F (1 2 m l) 漿泥，逐滴地加入正 - 丁基鋰 (2 . 5 M 己烷溶液，1 . 6 6 m l) 。令所生成之溶液回溫至室溫達 2 小時，隨後經由套管加入 (+) S - 6 - [二甲基 (1 , 1 - 二甲基乙基) 甲矽烷基] - 2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基色滿 - 2 - 醛 (1 . 3 1 g , 3 . 7 6 m m o l) 之 T H F (7 m l) 溶液。室溫下攪拌該溶液達 4 4 小時，隨後加入 1 N H C l 水溶液 1 0 m l) 。分離相層，並以乙醚 (3 × 1 5 m l) 萃取水層。利用鹽水沖洗結合之有機層，置於 N a ₂ S O ₄ 上乾燥，並進行過濾。經濃縮濾液後，藉由閃蒸層析 (流洗液為 C H ₂ C l ₂) 純化粗烯產物，以生成順式和反式烯之混合物 (產率 9 3 %) 。將該順式和反式烯之甲矽烷基醚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (78)

混合物 (3 . 7 6 m m o l) 溶解於 T H F 中，並加入四正丁基氟化銨 (0 . 0 4 1 m o l) 。經於 2 3 °C 下攪拌達 1 . 5 小時後，將該混合物倒入至水中，並萃取至乙醚中。乾燥並濃縮該乙醚萃取液，藉由矽膠層析 (流洗液為 E t O A c : 己烷 = 3 : 7) 加以純化，進一步離並定性 2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基 - 2 R - (3 ' - 丙烯甲酯) - 6 - 色滿醇之順式和反式異構物 (6 8 % 產率) 。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$, p p m) : 1 . 6 5 (s , 3 H , 2 a - CH_3) , 2 . 1 2 (m , 2 H , 3 CH_2) , 2 . 3 9 (s , 9 H , CH_3) , 2 . 4 8 (m , 2 H , 4 CH_2) , 3 . 7 8 (s , 3 H , OCH_3) , 6 . 1 1 (d , 1 H , $\text{CH} =$) a n d 7 . 1 3 (d , 1 H , $\text{CH} =$) 。

利用溴乙酸甲酯 (3 . 4 g , 8 . 3 m m o l) 和過量之 N a O H 粉末 (1 . 2 g , 3 0 m m o l) 處理 2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基 - 2 R - (3 ' - 丙烯甲酯) - 6 - 色滿醇 (0 . 3 5 3 g , 1 . 1 6 m m o l) 之 N , N - 二甲基甲醯胺 (2 0 ml) 溶液。室溫下，激烈攪拌所生成之黃色漿泥達 2 4 小時。利用 5 N H C l 酸化該反應溶液，並以二乙醚 (3 × 3 0 ml) 進行萃取。利用水 (3 × 3 0 ml) 和鹽水 (1 × 3 0 ml) 沖洗結合之乙醚層，隨後置於 Na_2SO_4 上乾燥。濃縮該乙醚溶液以生成黃色油狀物，其係藉由矽膠層析 (流洗液為 1 9 % (v / v)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (80)

寅氏鹽加以過濾，並利用醋酸乙酯進行輕洗。濃縮濾液，並藉由矽膠管柱（流洗液為 Et O A c : 己烷 = 1 : 9）加以純化，以生成化合物（29）。¹H-NMR（C D C l₃ / T M S , p p m）: 1 . 6 2（s, 3 H, 2 a C H₃）, 2 . 0 - 2 . 3（m, 6 H, C H₂）, 2 . 4 1（s, 9 H, C H₃）, 2 . 5 3（m, 2 H, 4 C H₂）, 3 . 6 7（s, 3 H, O C H₃）, a n d 4 . 8 8（s, 2 H, O C H₂）; M S（C I , m / z）: 3 3 9 . 3 4 M + H⁺, 計算分析 C₁₈H₂₆O₆ 3 3 8 . 4 0 2 5。

實施例 3

細胞培養條件

所有測試之細胞系係於 3 7 ° C 下、5 % C O₂ 中且於標準培養基（補充胎牛血清）中，利用已建立之標準條件加以培養。利用胰蛋白酶分離黏著於塑膠上之細胞，隨後進行沖洗，計數，並直接使用於實驗中。規律地檢查所有之細胞，以驗證無黴漿菌屬之污染。

實施例 4

溶解並稀釋新穎之生育酚和生育三烯酚化合物

以具有光敏感性（光可分解性）之處理方式，處理操作所有之化合物。起初將所有之化合物溶解於無水乙醇中，隨後利用適當之方法以稀釋成最終濃度為 0 . 5 % 乙醇

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (81)

溶液。

實施例 5

測定誘導細胞凋亡之有效濃度 (E C ₅₀)

原先生育酚非經結構上修飾之型式對許多腫瘤細胞不具有有效之促進細胞凋亡之性質，然而 29 個 R R R - α - 生育酚化合物中之 15 個（結構上藉由醚連接不同之組成和大小之部份而加以修飾）於誘導腫瘤細胞進行細胞凋亡上具有顯著之功效，且對正常細胞不具有誘導促進細胞凋亡之性質。化合物 1, 2, 3, 7, 8, 9, 12, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 25, 26 及 27 具有有效之抑制生長（誘導促進細胞凋亡）活性，特別係針對人類癌細胞，其源自各種不同之細胞世系，包括（1）乳癌（對雌激素反應之 Michigan Cancer Foundation 人類乳癌細胞系編號 7, MCF-7 McGuire；非對雌激素反應之 M.D. Anderson 轉移之人類乳癌細胞系，MDA-MB-435；及，非對雌激素反應之 M.D. Anderson 轉移之人類乳癌細胞系，MDA-MB-231）；（2）前列腺癌（對雄激素反應之人類前列腺癌細胞系，LnCaP；非對雄激素反應之人類前列腺癌細胞系，PC-3 和 DU-145 細胞系）；（3）前髓細胞性白血病（人類前髓細胞性白血病細胞系，HL-60），淋巴樣細胞系（Jurkat 和 HL-60）；（4）子宮頸癌（人類子宮頸癌細胞系，ME-180）；（5）卵巢癌（人類卵巢癌細胞系，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (82)

C - 1 7 0 細胞) ; (6) 子宮內膜癌 (人類子宮內膜癌細胞系 , R L - 9 5 - 2 細胞) ; (7) 結腸癌細胞系 D L D - 1 ; 及 , (8) 肺癌細胞系 A - 5 4 9 。當以上述經藥物動力學設計之生育酚型式培養時 , 正常之初級乳房細胞 (正常初級之早期移位人類乳房上皮細胞 , H M E C) 及非致命且非發生腫瘤之乳房細胞 (Michigan Cancer Foundation 非致命且非發生腫瘤之人類乳房細胞編號 1 0 A , M C F - 1 0 A) 並未進行細胞凋亡。

用於控制癌細胞生長之新穎藥劑的有效治療劑量係以生長抑制濃度 (I C ₅₀) 或有效濃度 (E C ₅₀) 表示 , 其阻斷 5 0 % 之癌細胞生長係藉由抑制 D N A 合成 , 阻斷細胞循環及 / 或細胞死亡。本發明之 1 5 個新穎化合物對各種不同之測試癌細胞的促進細胞凋亡之 E C ₅₀ 值係示於表 1 和 2 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (83)

表 1
經由新穎之生育酚化合物所誘導之細胞凋亡 (EC₅₀值, $\mu\text{g}/\text{mL}$)

細胞種類	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
VES	1														
乳癌															
HMEC	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NT
MCF-10A	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NT
MDA-MB-435	5-10	10-20	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	20-30
MDA-MB-231	5-10	10-20	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	20-30
MCF-7	10-20	5-10	20-30	20-30	20-30	20-30	20-30	20-30	20-30	20-30	20-30	20-30	20-30	20-30	20-30
T47D	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NT
子宮頸癌															
ME-180	10-20	1-5	5-10	10-20	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	N
卵巢癌															
C-170	N	10-20	10-20	10-20	10-20	10-20	10-20	10-20	10-20	10-20	10-20	10-20	10-20	10-20	N
子宮內膜癌															
RL-95-2	10-20	10-20	10-20	10-20	10-20	10-20	10-20	1-5	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	1-5
前列腺癌															
PREC	N	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
LnCaP	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	2.5-5	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	NT
PC-3	10-20	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10	NT
DU-145	10-20	5-10	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
結腸癌															
HT-29	5-10	10-20	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
DLD-1	10-20	10-20	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
肺癌															
A-549	20-30	10-20	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
淋巴樣細胞															
骨髓瘤	10-20	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Raji	10-20	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Ramos	10-20	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Jurkat	10-20	10-20	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
HL-60	10-20	5-10	10-20	10-20	N	N	5-10	10-20	10-20	N	N	20-30	N	N	NT

EC₅₀=誘導細胞凋亡達 50%之生育酚化合物 1-29 的濃度($\mu\text{g}/\text{mL}$);
N=無細胞凋亡現象,當以 1-60 EC₅₀ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之生育酚化合物 1-29 處理達 2 天後;
NT=未測試; * = 具毒性之化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

線 訂 表

五、發明說明 (84)

表 2
經由新穎之生育酚化合物所誘導之細胞凋亡 (EC₅₀值, $\mu\text{g}/\text{ml}$)

細胞種類	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
乳癌														
HMEC	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
MCF-10A	NT	N	NT	N	N	N	NT	N	NT	N	N	NT	NT	NT
MDA-MB-435	N	NT	N	10-20	10-20	N	NT	N	N	N	20-40	NT	NT	NT
MDA-MB-231	N	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
MCF-7	N	10-20	N	10-20	5-10	N	15-20	N	N	N	N	10-20	NT	NT
T47D	NT	10-20	NT	N	5-10	NT	NT	NT	NT	NT	N	NT	NT	NT
子宮頸癌														
ME-180	NT	20-30	N	1-5	1-5	1-5	NT	NT	NT	N	*	NT	NT	NT
卵巢癌														
C-170	NT	20-30	N	1-5	*	N	NT	NT	NT	N	20-30	NT	NT	NT
子宮內膜癌														
RL-95-2	NT	NT	NT	NT	NT	N	NT	NT	NT	N	20-30	NT	NT	NT
前列腺癌														
PREC	NT	NT	N		NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
LnCaP	NT	10-20	NT	5-10	5-10*	N	NT	NT	N	N	10-20	10-20	NT	NT
PC-3	NT	NT	NT	N	5-10*	N	NT	N	N	20-30	N	NT	NT	NT
DU-145	NT	NT	NT	5-10	5-10	N	NT	N	N	20-30	N	NT	NT	NT
結腸癌														
HT-29	NT	N	N	NT	NT	NT	NT	N	NT	N	N	NT	NT	NT
DLD-1	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	N	N	20-40	NT	NT	NT
肺癌														
A-549	NT	N	N	20-30	20-30	NT	NT	NT	NT	NT	N	NT	NT	NT
淋巴樣細胞														
骨髓瘤	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Raji	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Ramos	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
Jurkat	NT	10-20	N	10-20	10-20	NT	NT	NT	NT	NT	20-30	NT	NT	NT
HL-60	NT	10-20	N	10-20	10	NT	NT	NT	NT	NT	N	NT	NT	NT

EC₅₀=誘導細胞凋亡達 50%之生育酚化合物 1-29 的濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$);
N=無細胞凋亡現象,當以 1-60 EC₅₀ $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之生育酚化合物 1-29 處理達 2 天後;
NT=未測試; * =具毒性之化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

線 訂

五、發明說明 (85)

實施例 6

細胞凋亡之生物分析

於 12 孔槽盤中培養細胞（濃度為 1.5×10^5 細胞／孔槽）。令細胞進行隔夜附著，隨後加入新穎之測試化合物（濃度為 0.01, 0.1, 1, 5, 10 及 20 g／ml）以進行培養 1, 2 及 3 天。經處理後，沈降細胞（懸浮且經胰蛋白酶分離釋出之黏著細胞），進行沖洗並於 37°C 下和 100% 甲醇中以 2 g／ml DAPI（4', 6-二脒-2'-苯基吡啶二鹽酸鹽）染色達 15 分鐘及／或經 TUNEL 加以染色，隨後利用 Zeiss ICM 405 顯微鏡進行觀察。對細胞核含有明顯染色或片段核染色質之細胞記錄為細胞凋亡。記錄數據為細胞%進行細胞凋亡。

實施例 7

DNA 合成中止之生物分析

為分析 DNA 合成，所有使用之細胞濃度為 2.5×10^5 ／ml。使用每一個化合物 1-29（表 1 和 2，濃度為 0.01, 0.1, 1, 5, 10 及 20 μg ／ml）以處理細胞，並以四重覆之方式將每一個處理組（200 μl ）塗覆至 96 孔槽盤（Corning, Corning NY）中。利用重覆實驗，即一盤用於存活測試，而另一盤用於檢測 ^3H -TdR 吸收以監控 DNA 合成。於 37°C 和 5% CO_2 下培養該盤達 48 小時。於中止培養前 8 小時，將 ^3H -TdR 加入至重覆培養盤之一，並持續培養 8 小時。隨後

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (86)

收集細胞（需要胰蛋白酶作用以收集附著之細胞），並測定同位素之吸收量（計數／分鐘，c p m）。對於存活測試，於培養終止時，自孔槽移出細胞並藉由 Trypan Blue Exclusion 方法檢測存活性。與每一個未經處理或經安慰劑處理之細胞組相比較，計算其存活百分比和 D N A 合成百分比。

實施例 8

細胞循環中止之生物分析

利用新穎之測試藥劑培養細胞達 2 - 3 天，固定於 9 5 % 乙醇中，並以碘化物（propidium iodide）進行隔夜染色。利用 Coulter Epics Elite Flow Cytometer（氬雷射，4 8 8 n m）測定 D N A 含量。同時測定細胞大小，並利用 Coulter Multicycle 程式分析數據（以每一個細胞循環相中之細胞百分比表示）。

實施例 9

細胞分化之生物分析

為測定新穎之化合物是否能誘導細胞分化，於覆蓋條上培養細胞，固定於 9 5 % 乙醇中，並以對脂肪具專一性之染料進行染色，以偵測乳脂肪。另外，藉由免疫組織法和 Western 分析法，利用實驗室所製備之多株抗體，以檢測細胞是否存有乳蛋白質酪蛋白。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (87)

實施例 1 0

D N A 合成中止之功效

培養細胞達 4 8 小時，藉由氙化之胸腺嘧啶處理達 8 小時，進而收集細胞並加以計數。結果以 c p m 表示。藉由測試化合物所處理之細胞的氙化胸腺嘧啶之吸收減少，以確定 D N A 合成中止。藉由碘化物 (propidium iodide) 染色和標準之細胞循環分析，可進一步確定 D N A 合成中止。

實施例 1 1

誘導細胞凋亡之機轉

藉由本發明之化合物所導致之誘導細胞凋亡之機轉，顯示其係涉及 3 種不同之細胞凋亡的訊號途徑；即，活化潛伏之轉形生長因子 (T G F - β)，活化 F a s / F a s 配位體訊號途徑，及應激酶 (c-Jun N 終端激酶) 訊號途徑。

T G F - β 係有效之抑制生長因子，已知其能藉由抑制 D N A 合成並誘導細胞凋亡以抑制細胞生長。T G F - β 僅涉及誘導細胞凋亡之途徑，即未有證據顯示 T G F - β 能達成 D N A 合成中止之功效；然而，此種可能性並未完全被排除。T G F - β 係由細胞於潛伏之非活化狀態所製造並分泌。為充作有效之腫瘤生長抑制劑，該潛伏之 T G F - β 必須藉由細胞表面蛋白質之誘導而加以活化，該細胞表面蛋白質提供適當之結構以促進生成並活化能切割潛伏蛋白質

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明（ 88 ）

並釋出活化之 T G F - β 的蛋白酶。

本發明之化合物顯示能活化蛋白酶（諸如，細胞自溶酶 D 族蛋白酶），並促進調節甘露糖 - 6 - 磷酸鹽受體（其係結合非活化之 T G F - β 並經由蛋白酶促進其活化作用）。活化之 T G F - β 訊號係經由細胞膜 T G F - β 受體 I 和 I I 以活化下端之激酶（稱之為應激酶或 c-Jun N 終端激酶（J N K）），其係磷酸化並活化轉錄因子 c - J u n，A T F - 2 及 E l k - 1。延長活化轉錄因子 c - J u n 致使腫瘤細胞進行細胞凋亡。該等轉錄因子（與多種轉錄因子共同充作同型二聚體或異型二聚體）活化促進細胞凋亡之基因及／或抑制調節抗細胞凋亡之基因，以導致 D N A 片段化。本發明之化合物於正常非腫瘤之細胞中對 T G F - β 訊號並不產生抗增生結果。

藉由本發明之新穎化合物可活化第二種誘導細胞凋亡之機轉，即稱之為 F a s / F a s 配位體細胞凋亡訊號途徑。活化之 F a s / F a s 配位體訊號，可藉由細胞凋亡導致細胞快速的死亡。因此，若腫瘤細胞為逃避由 F a s / F a s 配位體所導致之死亡，則其必須令該最重要之細胞凋亡途徑失去作用。令 F a s / F a s 配位體訊號途徑失去作用之機轉係隨腫瘤細胞之不同而異；然而，許多腫瘤細胞抑制調控於其細胞膜上 F a s 受體和 F a s 配位體之表現。

最重要的是，R，R，R - 2 - （2，5，7，8 - 四甲基 - 2 - （4，8，12 - 三甲基十三烷基）色滿 -

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明（ 89 ）

6 - 基氧) 乙酸 (1) 已顯示能將對 F a s / F a s 配位體呈抗性之腫瘤細胞誘導成對 F a s / F a s 配位體呈現敏感。化合物 (1) 亦能促進於 L N C a P 前列腺細胞膜上 F a s / F a s 配位體之表現。研究顯示對 F a s 訊號呈抗性之人類乳癌細胞能於其細胞質中保留 F a s 受體，但當以化合物 (1) 培養時，該 F a s 受體係自其細胞質中運載至其細胞膜上；因此，致使該細胞對 F a s 訊號敏感。再者，該化合物於抗 F a s 啟動之細胞凋亡上具有協同功效，即當共同處理時與當個別處理時，均殺死大量之人類乳癌細胞和前列腺癌細胞。化合物 (1) 能夠將對 F a s 訊號呈抗性之腫瘤細胞轉換為對 F a s 訊號呈敏感之腫瘤細胞，並具有協同增效之殺死作用，因而提供破壞腫瘤細胞非常重要之機轉，其係藉由宿主之免疫監控系統和藥物之介入作用。本發明之化合物並未活化正常非腫瘤之細胞的 F a s 訊號途徑。

該化合物可能藉由 T G F - β 和 F a s / F a s 配位體訊號途徑以活化 J N K 激酶訊號途徑。延長 J N K 活化係導致 c - J u n 和 A T F - 2 轉錄因子之延長活化，該 c - J u n 和 A T F - 2 轉錄因子被分別視為於促進細胞凋亡和抗細胞凋亡基因之表現和抑制上扮演某種角色。

實施例 1 2

誘導 D N A 合成中止，細胞循環中止及細胞分化之機轉

藉由 D N A 合成中止，細胞循環中止及藉由誘導細胞

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明（90）

分化以抑制生長之機轉並未如由細胞凋亡所導致之生長抑制的機轉般完全明瞭。研究顯示本發明之化合物於24小時內對腫瘤細胞之細胞循環，誘導DNA合成中止約95%具有顯著的功效。經本發明之化合物培養的腫瘤細胞，其生長於G1細胞循環相中被抑制，而進行形態上之改變並表現乳脂質，其顯示細胞循環被阻斷之細胞已進行分化。藉由化合物（1）處理MDA-MB-435人類乳癌細胞，可促進調控P21（一種基因，已知為細胞自G1細胞循環相進入至S細胞循環相之抑制劑）及其mRNA，以及P21基因之蛋白質。

實施例13

活體內對人類癌細胞之功效

本發明之功效在於充作治療劑。所進行的是活體內腫瘤生長和人類腫瘤細胞之轉移的研究，該腫瘤和腫瘤細胞係異位地或鄰位局部地移植至免疫忍受之動物（諸如，無毛鼠）體內，或進行利用已知之動物模式的活體內研究。抑制移植至免疫忍受之鼠體內的人類腫瘤細胞生長，係提供臨床實驗之臨床前數據。活體內研究包括2個人類腫瘤細胞模式，即轉移性非對雌激素反應之MDA-MB-435乳癌模式，及非對雄激素反應之PC-3前列腺癌模式。

MDA-MB-435乳癌模式

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (91)

令不含病原且以標記蛋白質（螢光綠蛋白）安定地加以轉感之 M D A - M B - 4 3 5 人類乳癌細胞生長於免疫忍受之無毛或 S C I D 鼠體內，以成為具體之腫瘤。移出該腫瘤，並將大小一致之 1 m m 切片鄰位局部移植至乳房脂墊中，或異位移植至雌性無毛鼠之後腰腹中。測定腫瘤生長，轉移及動物死亡。藉由卡尺評估腫瘤大小，以測定腫瘤生長情形。於殺死動物時，取出腫瘤，測量其大小並進行組織化學之檢驗。藉由對表現該螢光綠蛋白標記的組織部分之組織化學染色，檢查器官（諸如，脾臟，淋巴結，肺臟及骨髓）以確定是否存有轉移之 M D A - M B - 4 3 5 人類乳癌細胞。

P C - 3 前列腺癌模式

令不含病原且以標記蛋白質（螢光綠蛋白）安定地加以轉感之 P C - 3 人類前列腺癌細胞生長於免疫忍受之無毛鼠體內，以成為具體之腫瘤。移出該腫瘤，並將大小一致之 1 m m 切片異位移植至雄性無毛鼠之後腰腹中。測定腫瘤生長，轉移及動物死亡。於殺死動物時，取出腫瘤，測量其大小並進行組織化學之檢驗。藉由對表現該螢光綠蛋白標記的組織部分之組織化學染色，檢查器官（諸如，脾臟，淋巴結，肺臟及骨髓）以確定是否存有轉移之 P C - 3 人類前列腺癌細胞。

皮膚癌動物模式

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明（ 92）

藉由紫外光照射和化學處理（ D M B A ） ， 於 S E N C A R 和 S K H - 1 無毛鼠中導入皮膚癌。此外，使用於皮膚基底細胞中能專一表現致癌基因 H e r - 2 / n e u 之鼠，該致癌基因能自發性的發展乳癌。於起始皮膚癌之前及之後，將本發明之化合物每天局部塗覆至皮膚上，並評估皮膚乳頭狀瘤生成之發展情況。以相同之方式對待對照組鼠隻，唯其係利用安慰劑以局部處理該對照組鼠隻之皮膚。監測本發明化合物治療乳頭狀瘤之功效及其達成惡性細胞之轉變（於惡性進展前加以塗覆）。

實施例 1 4

新穎化合物之投藥

在起始該活體內實驗之前，投服具有最大殺死腫瘤細胞作用之本發明化合物至無毛 S C I D 轉植基因鼠及其他之鼠隻中，其投服劑量係於安全範圍內之最大投藥劑量並無副作用。以適當之投藥模式投服該化合物；例如，口服，注射（包括直接至標的器官之注射），或局部投藥。經建立該化合物之可忍受的最高劑量及有效之投藥途徑後，每日投服該新穎之化合物至該鼠隻體內，並以如上述之方式測定腫瘤之生長及發展。

實施例 1 5

建立最大忍受劑量（ M T D ）

為建立化合物（ 1 ）之最大忍受劑量（ M T D ），將

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (93)

2 5 隻 B a l b / c 鼠隻分爲 5 組：

組 1：未治療組

組 2：安慰劑處理組，(E T O H + 花生油) / 0 . 1 ml
灌食 / 鼠隻 / 天

組 3：化合物 (1)，2 0 m g / 0 . 1 ml 灌食 / 鼠隻 /
天

組 4：化合物 (1)，1 0 m g / 0 . 1 ml 灌食 / 鼠隻 /
天

組 5：化合物 (1)，5 m g / 0 . 1 ml 灌食 / 鼠隻 / 天

將化合物 (1) 溶解於 1 0 0 % 乙醇中，並於不含維生素 E 之花生油中稀釋成適當之濃度，以進行 2 0，1 0 及 5 m g / 0 . 1 ml 體積之灌食。安慰劑對照組之成份係 1 0 0 % 乙醇及不含維生素 E 之花生油。每天處理鼠隻達 3 0 天。於起始治療後，每週記錄所有鼠隻之體重。組群中鼠隻之體重並無差異。該鼠隻仍活動正常並無顯示中毒之徵狀。於該 3 0 天處理期間，每週間隔對血清和組織樣品進行高效液相層析 (H P L C) 分析。對所有 3 組測試組之血清和組織樣品測定化合物 (1)。

實施例 1 6

製備貯存液，安慰劑及化合物 (1) 稀釋液

化合物 (1) 之貯存液

將化合物 (1) (2 g) 溶解於 1 0 0 % 乙醇 (5 ml

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (94)

) 中，並於 3 7 °C 下加以振盪。

化合物 (1) 2 0 m g / 0 . 1 m l 灌食 / 鼠 隻

混合 1 m l 化合物 (1) 之貯存液，不含維生素 E 之花生油 (3 m l) 及乾化合物 (1) (4 0 0 g)，並於 3 7 °C 下加以振盪。

化合物 (1) 1 0 m g / 0 . 1 m l 灌食 / 鼠 隻

混合 1 m l 化合物 (1) 之貯存液及不含維生素 E 之花生油 (3 m l)。

化合物 (1) 5 m g / 0 . 1 m l 灌食 / 鼠 隻

混合 0 . 5 m l 化合物 (1) 之貯存液及不含維生素 E 之花生油 (3 m l)。

安慰劑

混合 1 m l 乙醇及不含維生素 E 之花生油 (3 m l)。

實施例 1 7

化合物 (1) 於 A C I 鼠 隻 腫瘤 模式 之 化學 預防 性質

利用化合物 (1) 於活體內治療移植之人類乳癌、前列腺癌及結腸癌，其係移植至免疫忍受之無毛鼠中。化合物 (1) 於活體內對抗人類乳癌之化學預防功效係顯示於雌激素所起始之 A C I 鼠乳癌模式中。約 9 0 % 植入雌激

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(95)

素小丸之鼠隻於植入雌激素後 6 個月內發展出乳癌。

令化合物 (1) 溶解於 1 0 0 % 乙醇中，且利用不含維生素 E 之花生油加以稀釋成適當之劑量。利用述於實施例 1 4 和 1 5 之方法，決定最大忍受劑量 (M T D ，可投服而未產生副作用之化合物最大劑量) 。以 M T D 和 1 / 2 M T D 投服化合物 (1) 。對 4 週大之 A C I 鼠隻，於其肩膀區域之膜下植入雌激素小丸。藉由灌食法投服 M T D 和 1 / 2 M T D 之化合物 (1) 。對於對照組，於植入雌激素後約 1 0 0 天偵測是否出現乳癌。於植入雌激素後 6 個月內，9 0 % 之對照組鼠隻發展出乳癌。於起始治療後，在不同之時間間隔，分別殺死對照組和治療組患有腫瘤之鼠隻，並對明顯之腫瘤檢查乳房組織，且進一步藉由組織分析加以檢查。

熟悉此技藝之人士當知本發明係適於實施本文所述之目標並獲得結果和功效，以及本文所述及之內容。上述之實施例以及本文所述之方法，步驟，治療方法，分子，及特定之化合物係為較佳體系之代表，為示例性，且並非用於限制本發明之範圍。熟悉此技藝之人士所習知之改變和其他用途當涵蓋於本發明之精神內，如申請專利範圍所界定者。

圖式簡單說明

本發明之上述特徵、功效及目標，以及其他方面可藉由下述之圖式加以說明，特別地係簡單地摘要本發明之較

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明（ 96 ）

佳體系。該圖式係說明書之一部份。然而，須注意的是，該圖式係用於說明本發明之較佳體系，而非限制本發明之範圍。

圖 1 說明生育酚、生育三烯酚及其他以色滿為基底之化合物的一般結構。

圖 2 說明本發明所合成並測試之以生育酚為基底之化合物 1 - 2 9。

圖 3 A、3 B 及 3 C 說明色滿醇化合物於 R^1 位置上化學變異之一般性有機合成方法。

圖 4 說明色滿醇化合物於 R^2 位置上化學變異之一般性有機合成方法。

圖 5 說明色滿醇化合物於 R^3 和 R^4 位置上化學變異之一般性有機合成方法。

圖 6 說明色滿醇化合物於 R^5 位置上化學變異之一般性有機合成方法。

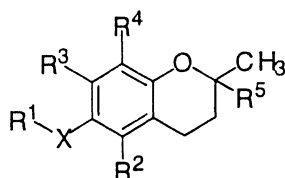
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱： 生育酚、生育三烯酚、其他色滿和側鏈衍生物，以及彼之用途)

本發明關於一種抗增生化合物，其係具有下述之結構式

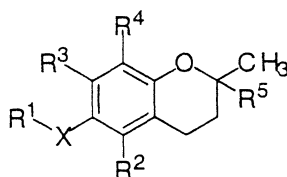


其中 X 係 O，N 或 S；R¹ 係烷基，烯基，炔基，芳基，雜芳基，羧酸，羧酸酯，羧醯胺，酯，硫醯胺，硫羧酸，硫羧酸酯，糖，連接烷氧基之糖，胺，磺酸酯，硫酸酯，磷酸酯，醇，醚或腈；R² 係 H，甲基，苄基羧酸，羧酸苄酯，苄基羧醯胺，苄酯，糖或胺；R³ 係 H，甲基，苄基羧酸，羧酸苄酯，苄基羧醯胺，苄酯，糖或胺；R⁴ 係甲基，苄基羧酸，羧酸苄酯，苄基羧醯胺，苄酯，糖或胺；且，R⁵

英文發明摘要(發明之名稱：

TOCOPHEROLS, TOCOTRIENOLS, OTHER CHROMAN AND SIDE CHAIN DERIVATIVES AND USES THEREOF

The present invention provides an antiproliferative compound having the structural formula



wherein X is oxygen, nitrogen or sulfur; R¹ is alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxylic acid, carboxylate, carboxamide, ester, thioamide, thiolacid, thiolester, saccharide, alkoxy-linked saccharide, amine, sulfonate, sulfate, phosphate, alcohol, ethers and nitriles; R² is hydrogen, methyl, benzyl carboxylic acid, benzyl carboxylate, benzyl carboxamide, benzylester, saccharide and amine; R³ is selected from the group

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

係烷基，烯基，炔基，芳基，雜芳基，羧基，醯胺或酯。
本發明亦關於一種誘導細胞凋亡之方法，其係包含投服含有該化合物之組成物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱：)

consisting of hydrogen, methyl, benzyl carboxylic acid, benzyl carboxylate, benzyl carboxamide, benzylester, saccharide and amine; R⁴ is of methyl, benzyl carboxylic acid, benzyl carboxylate, benzyl carboxamide, benzylester, saccharide and amine; and R⁵ is alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, carboxyl, amide and ester. Also provided is a method for inducing apoptosis in a cell comprising administering a composition comprising a compound.

訂

公告本

831042

化合物	R ¹	R ²	R ³
Alpha (α)	CH ₃	CH ₃	CH ₃
Beta (β)	CH ₃	H	CH ₃
Gamma (γ)	H	CH ₃	CH ₃
Delta (δ)	H	H	CH ₃

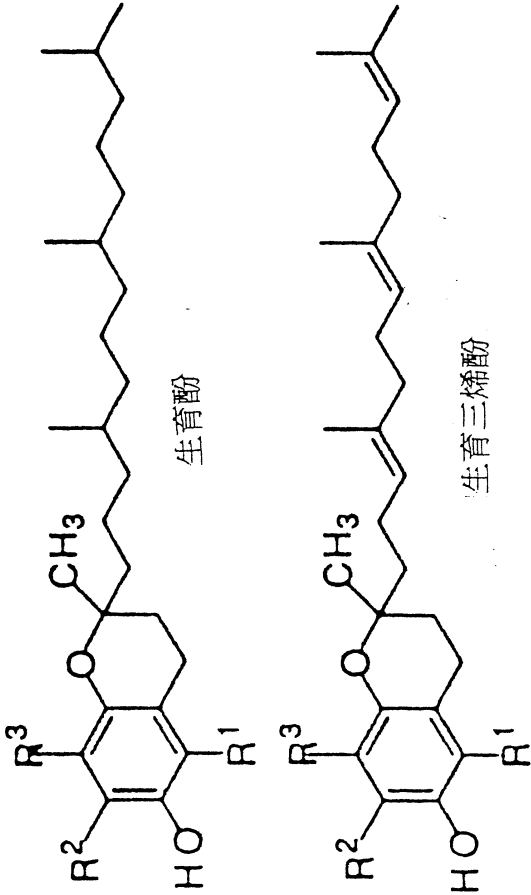
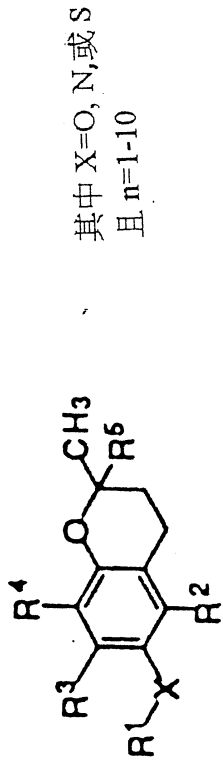
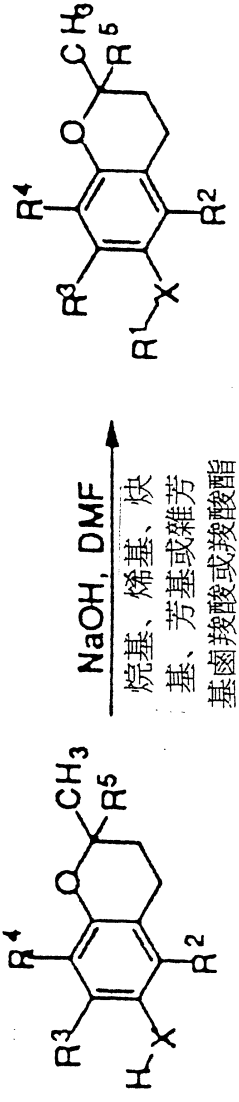
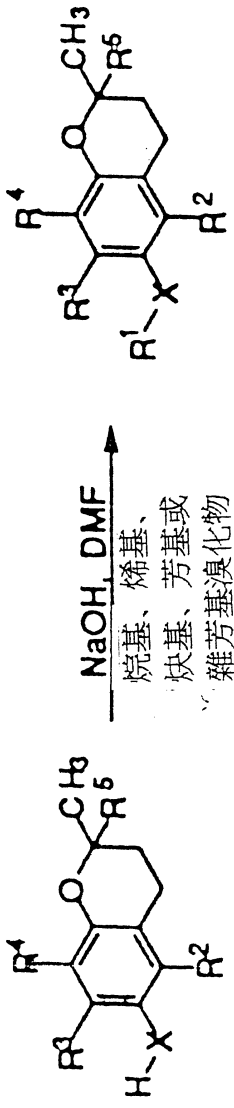


圖 1



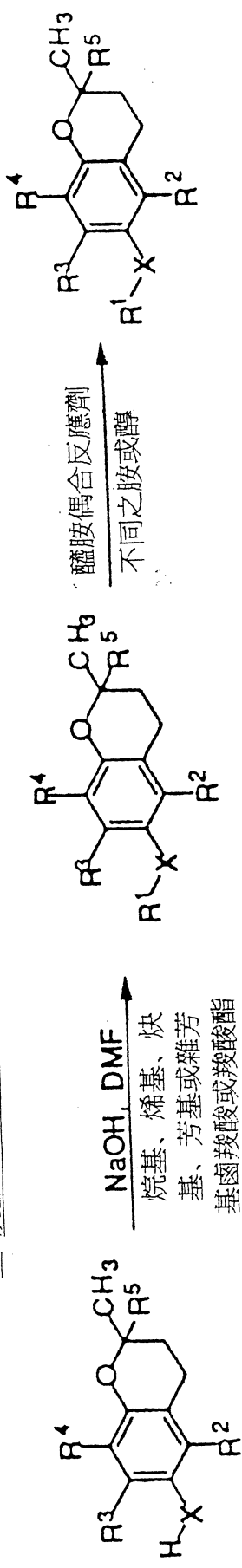
其中 X=O, N, 或 S
且 n=1-10

R¹=烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基



R¹=烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基羧酸或羧酸酯

R¹=烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基
羧醯胺及酯



R¹=烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基
硫醯胺、硫酯及硫代酸

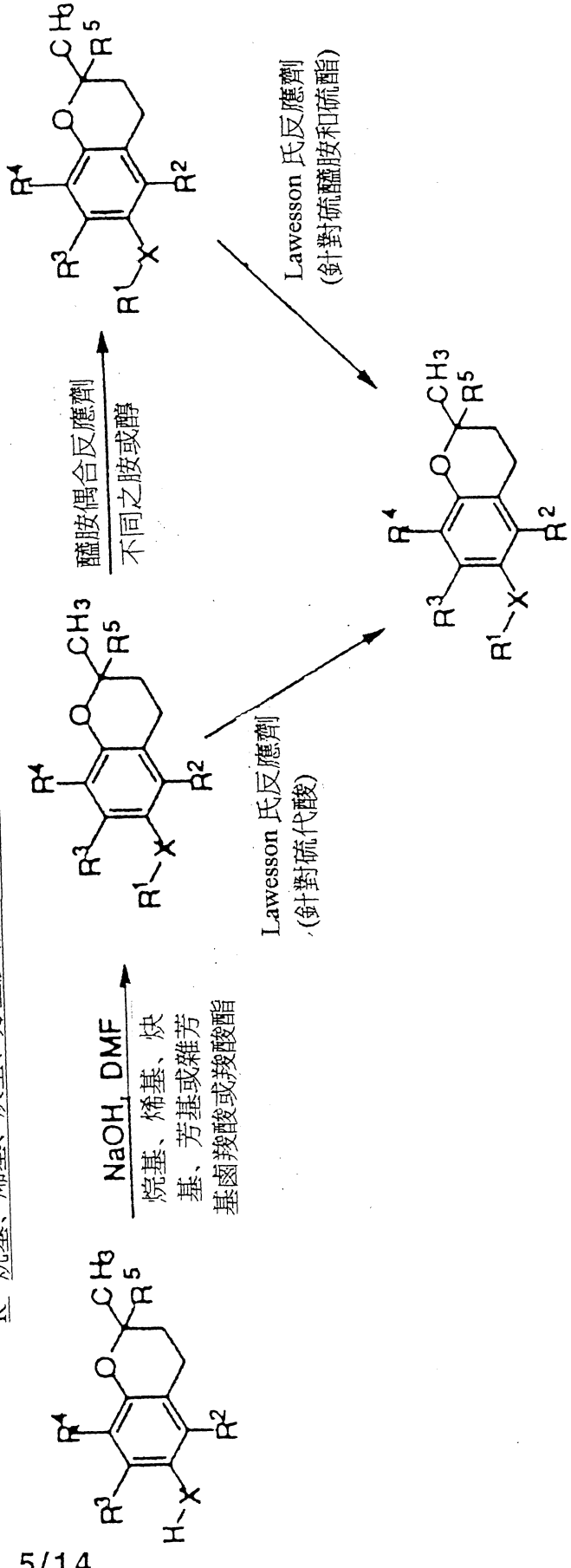
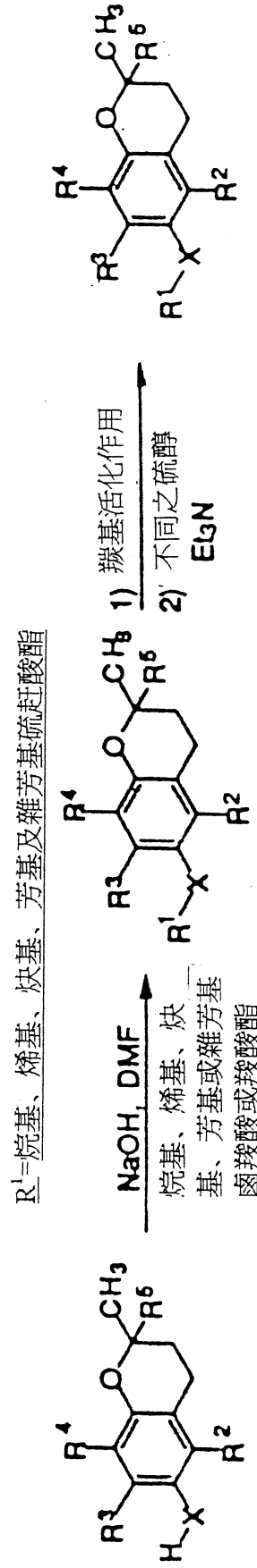
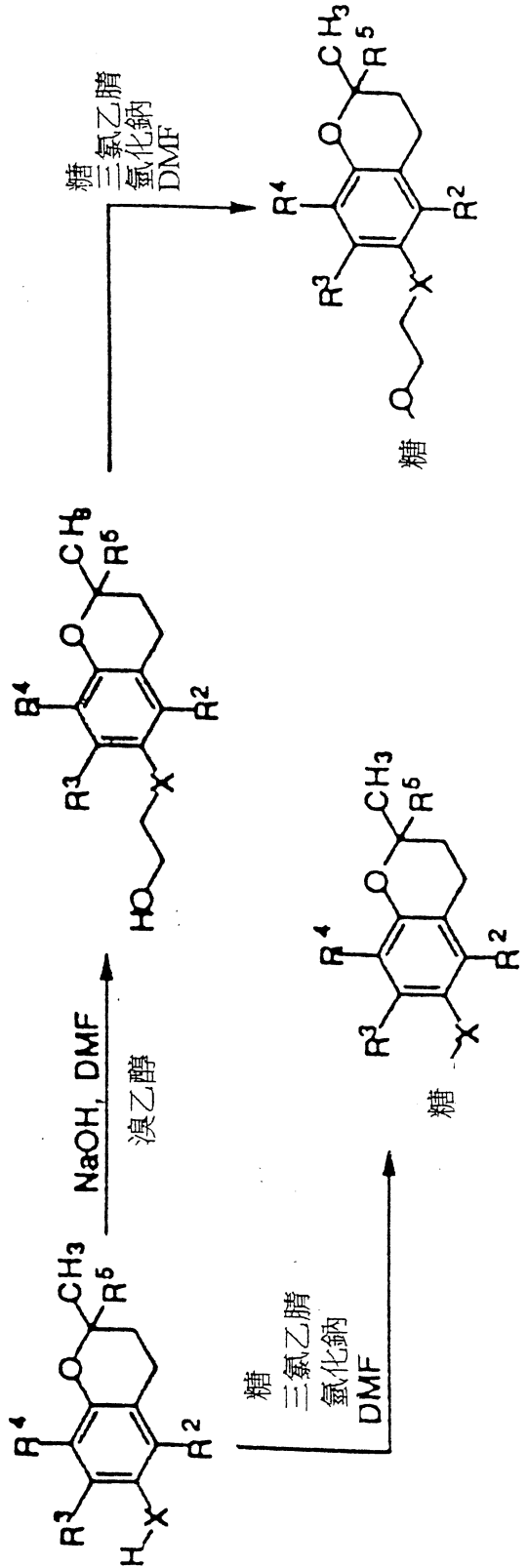


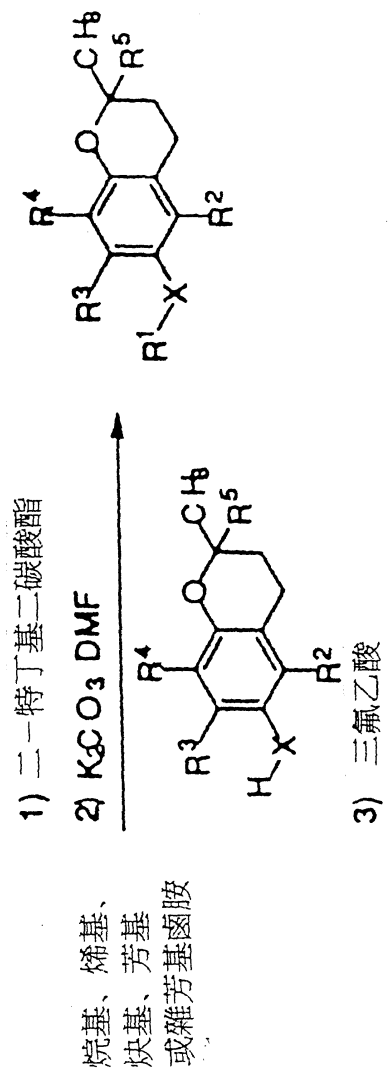
圖 3A-2



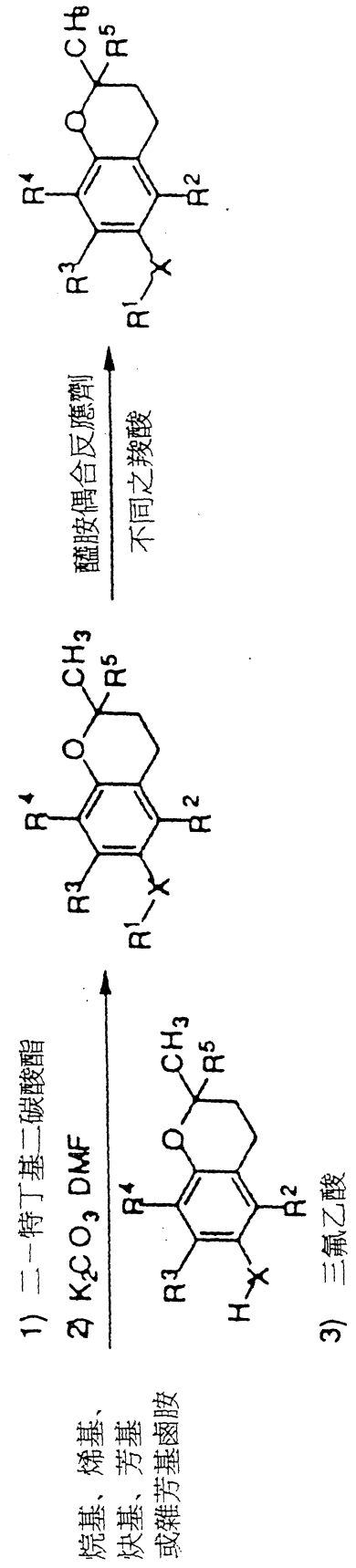
B' = 糖或連接烷氧基之糖



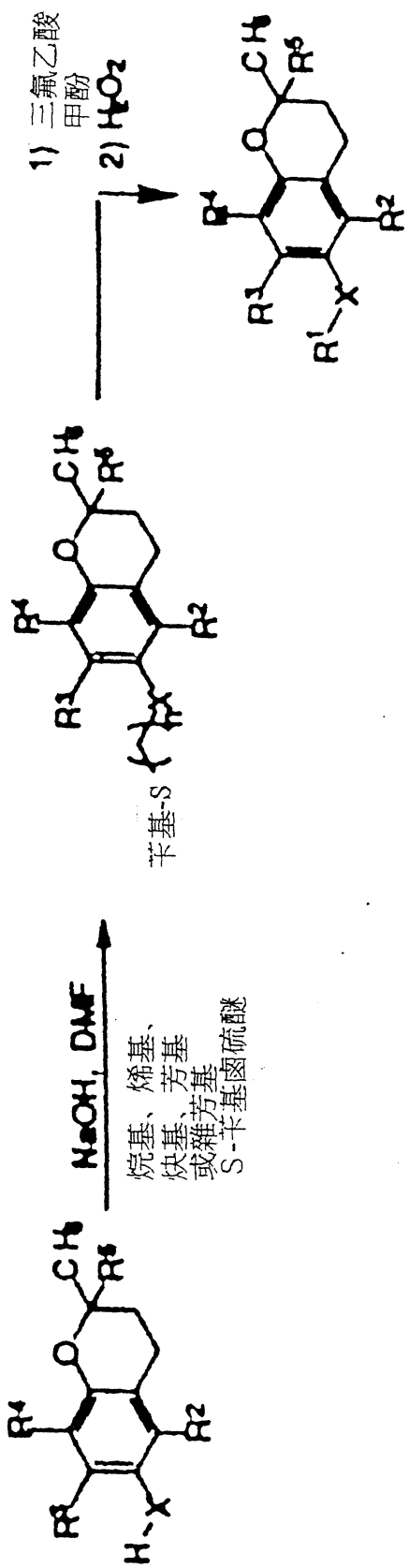
$R^1 =$ 烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基胺



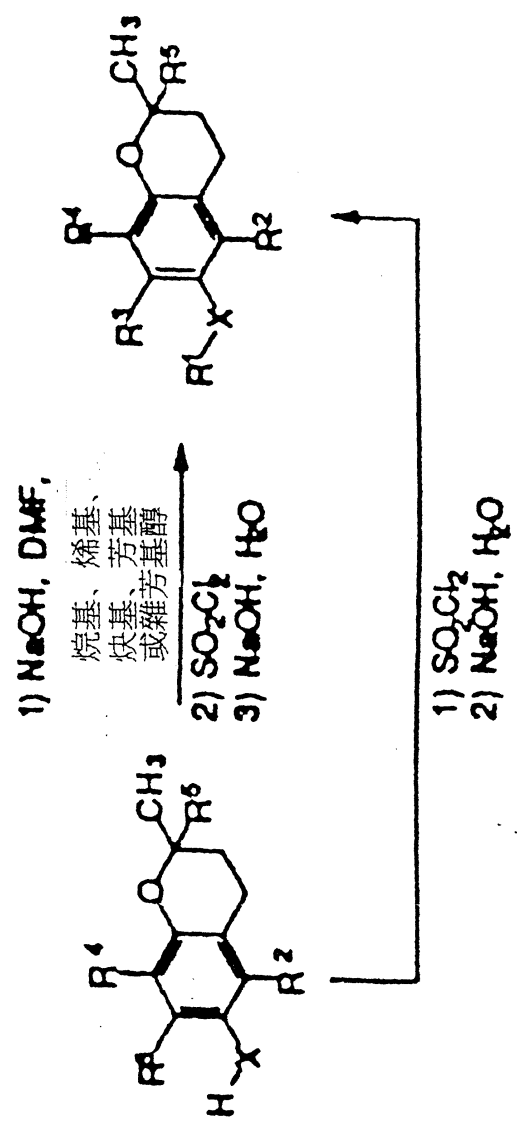
$R^1 =$ 烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基羧酸酐



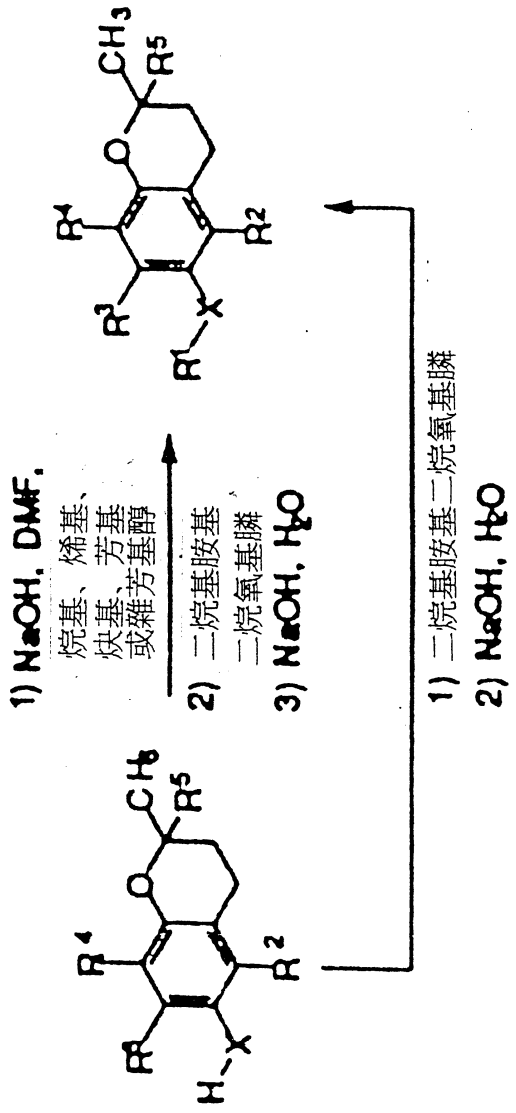
R¹=烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基磺酸酯



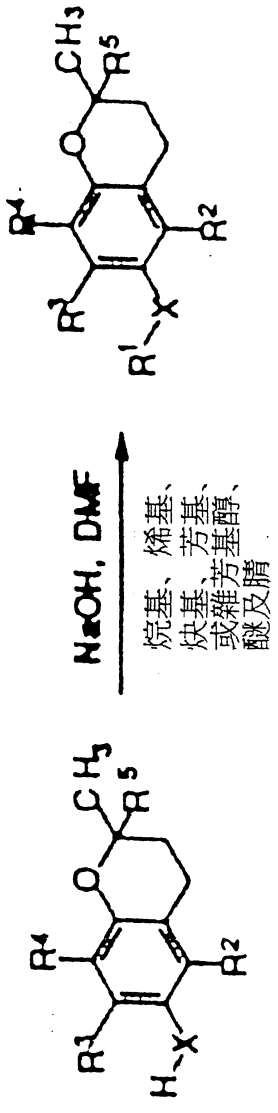
R¹=烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基磺酸酯



B¹ - 烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基磷酸酯



B¹ - 烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基醇、醚及膈



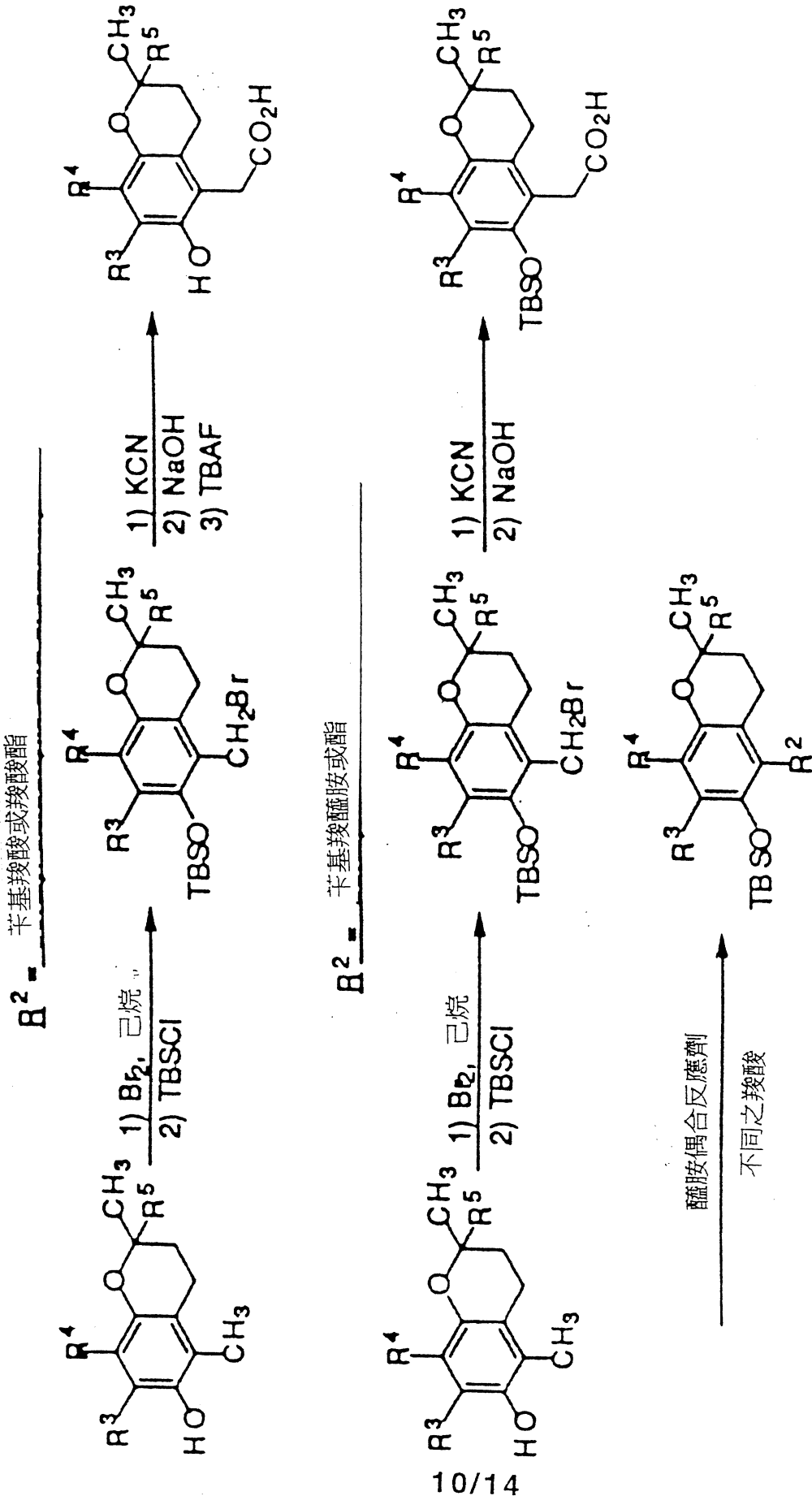


圖 4-1

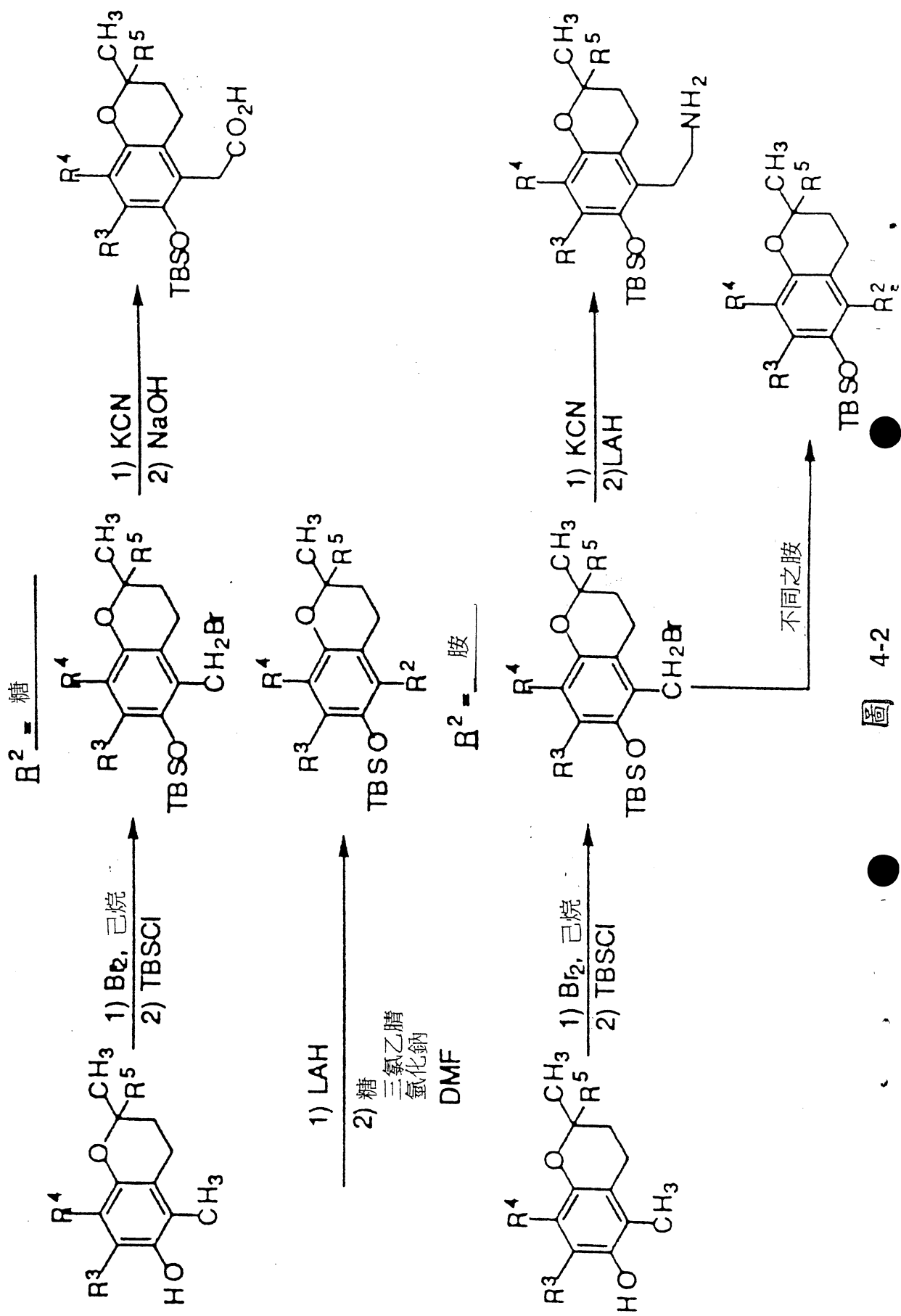


圖 4-2

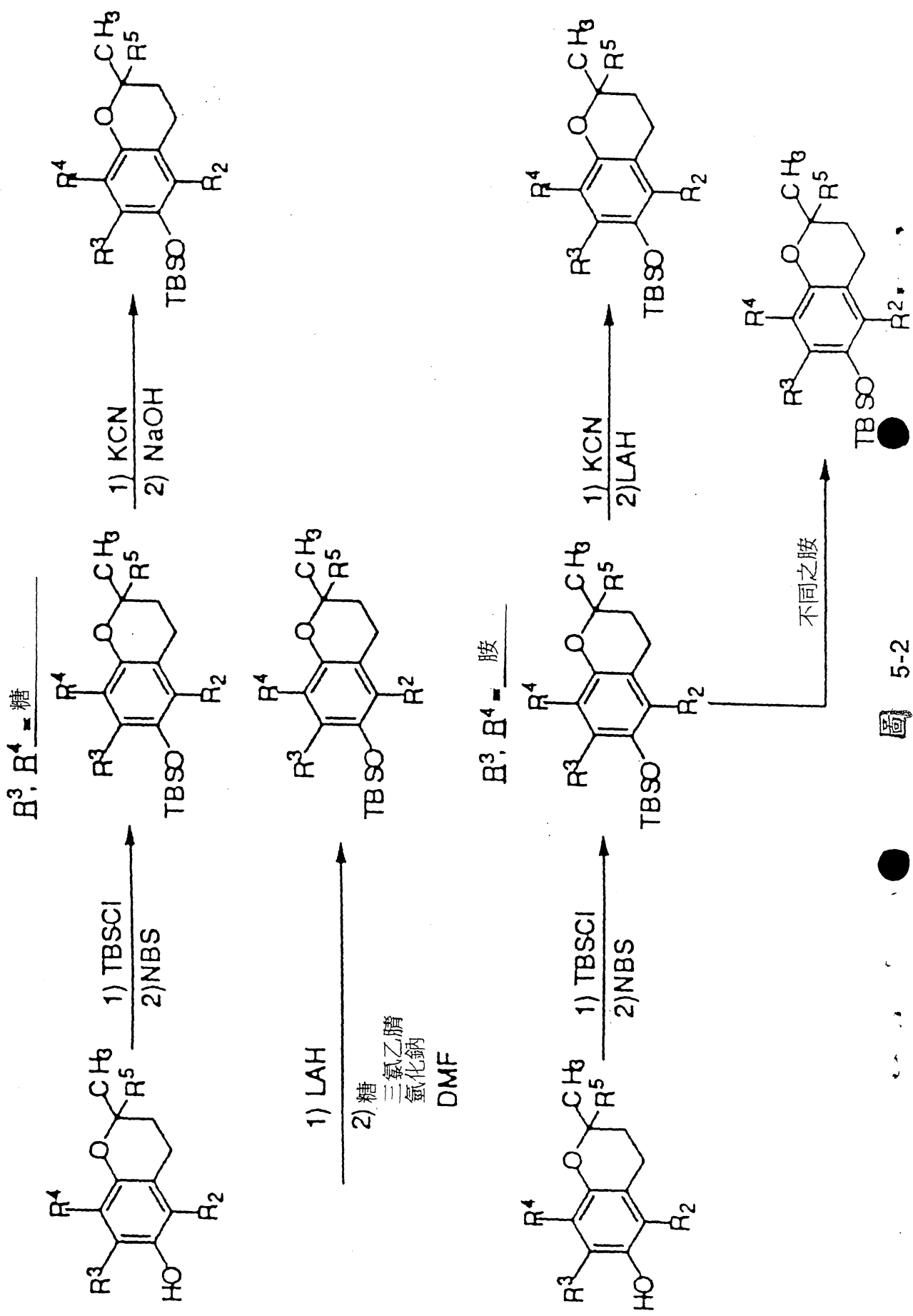
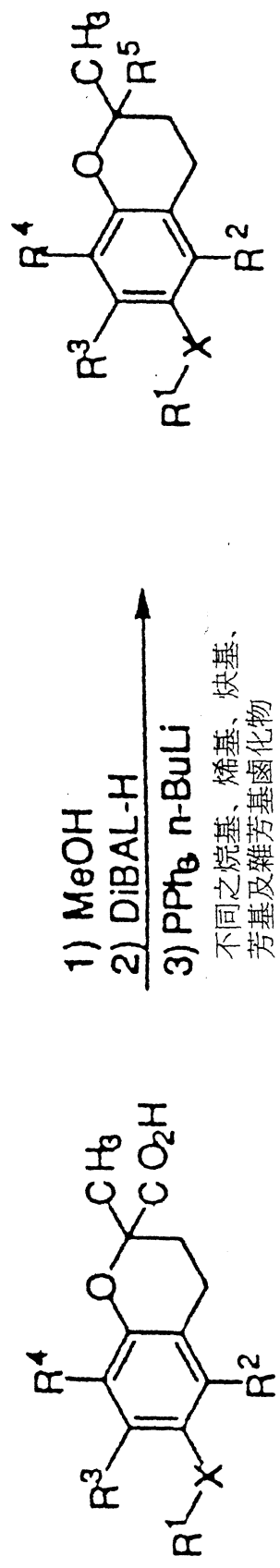


圖 5-2

$R^5 =$ 烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基



$R^5 =$ 烷基、烯基、炔基、芳基及雜芳基醯胺及酯

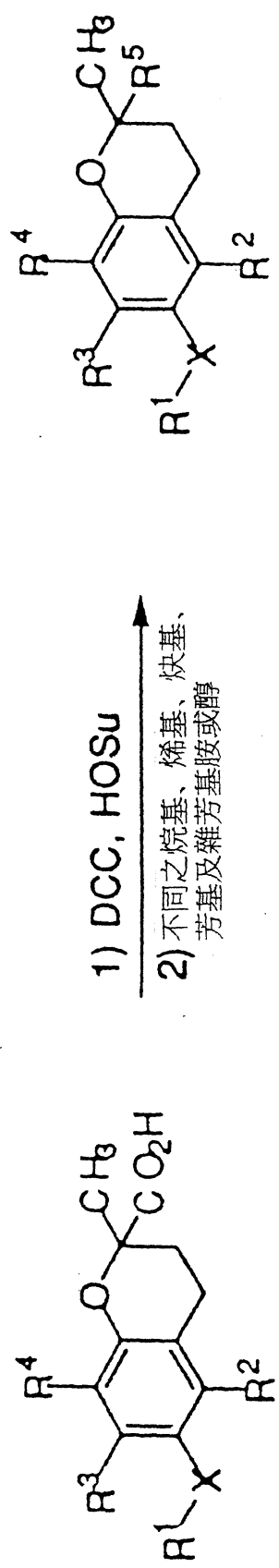
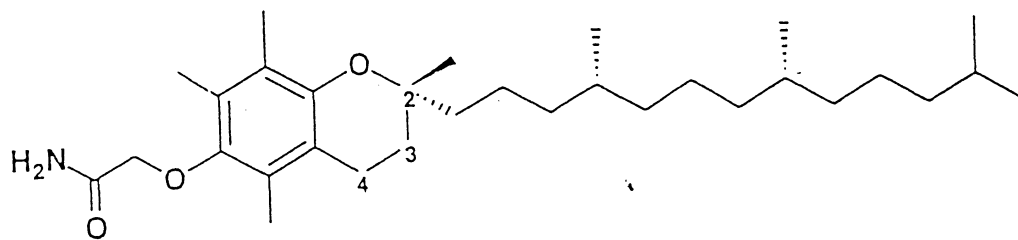


圖 6

90^年 4. 23

五、發明說明 (29)



利用 N - 羥基琥珀醯亞胺 (26 mg , 0.23 mmol) 和二環己基羰二醯亞胺 (46 mg , 0.23 mmol) 處理化合物 (1) (0.1 g , 0.2 mmol) 之 CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液。經 2 分鐘後，生成白色沈澱物。攪拌所生成之懸浮液達 2 小時。進一步攪拌該反應溶液達 6 小時。冷卻該反應混合物至 -30°C ，並進行過濾。濃縮濾液，並藉由矽膠層析 (流洗液為 EtOAc (35% , v / v) 之己烷溶液) 以純比所生成之無色油狀物。此生成白色固體 (75 mg , 76%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 / TMS , ppm) : 0.87 (m , 12 H , 4 a' - , 8 a' - , 12 a' - , 13' - CH_3) , 1.0 - 1.6 (m , 24 H , 4' - , 8' - , 12' - CH , 1' - , 2' - , 3' - , 5' - , 6' - , 7' - , 9' - , 10' - , 11' - CH_2 , 2 a - CH_3) , 1.81 (m , 2 H , 3 - CH_2) , 2.10 , 2.12 , 2.16 (3 x s , 9 H , 5 a - , 7 a - , 8 a - CH_3) , 2.59 (t , $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H , 4 - CH_2) , 4.19 (s , 2 H , OCH_2) , 6.36 , 6.92 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

90.4.23

修正

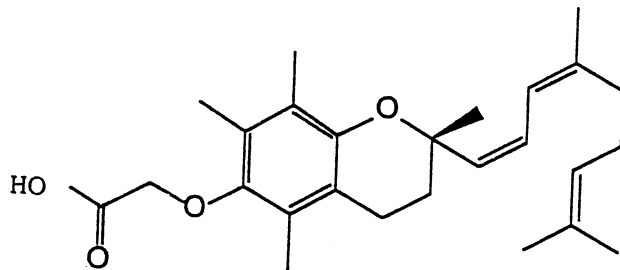
五、發明說明 (73)

4 . 7 8 (s , 2 H) ; M S (C I , m / z) :

5 0 3 . 4 5 M + H⁺ , 計算分析 C₃₂H₅₄O₄

5 0 2 . 7 8 1 。

2 , 5 , 7 , 8 - 四 甲 基 - 2 R - (4 , 8 - 二 甲 基
- 1 , 3 , 7 - 壬 三 烯) 色 滿 - 6 - 基 氧) 乙 酸 (2 6)



利用如合成化合物 (1 8) 般之方法 , 藉由橙花醇以
 取代假紫羅醇 , 以合成化合物 (2 6) 。 ¹H - N M R (
 C D C l₃ / T M S , p p m) : 1 . 2 4 (s , 3 H ,
 2 a C H₃) , 1 . 6 3 (m , 1 H) , 1 . 6 8 (s ,
 3 H) , 1 . 7 4 (s , 6 H) , 1 . 9 2 (m , 6 H)
 , 2 . 1 8 (s , 3 H) , 2 . 2 9 (s , 6 H) ,
 2 . 4 3 (t , J = 6 . 6 H z , 2 H , 4 C H₂) ,
 4 . 6 8 (s , 2 H , O C H₂) , 5 . 6 4 (m , 2 H)
 a n d 5 . 2 7 (m , 1 H) ; M S (C I , m / z)
 : 4 1 3 . 2 4 M + H⁺ , 計算分析 C₂₆H₃₆O₄
 4 1 2 . 0 1 1 5 。

E . Z , R S , R S , R S - (植 基 三 甲 基 苯 硫 赶 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

年 月 日 修正

A7

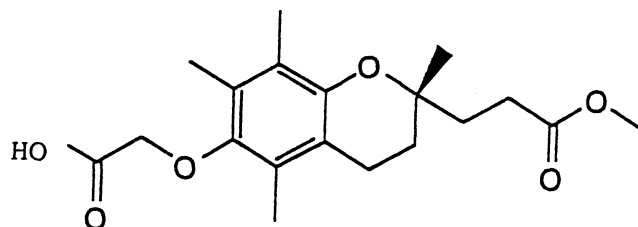
B7

90.4.23

五、發明說明(79)

E t O A c 和 2 % 乙酸之己烷溶液) 加以純化。令所生成之液體溶解於二乙醚 (30 ml) 中, 利用水 (3 × 20 ml) 和鹽水 (1 × 20 ml) 加以沖洗, 隨後置於 Na_2SO_4 上乾燥。濃縮所生成之溶液, 並於真空下進行乾燥達 48 小時。此生成化合物 (28) (40 % 產率)。 ^1H - NMR (CDCl_3 / TMS, ppm) : 1.68 (s, 3H, 2a, CH_3), 2.11 (m, 2H, 3 CH_2), 2.36 (s, 9H, CH_3), 2.56 (m, 2H, 4 CH_2), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 4.78 (s, 2H, OCH_2), 6.03 (d, 1H, $\text{CH} =$) and 7.03 (d, 1H, $\text{CH} =$); MS (CI, m/z) : 337.24 $\text{M} + \text{H}^+$, 計算分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6$ 336.3867。

2, 5, 7, 8 - 四甲基 - (2R - (丙酸酯) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸 (29)



將順式和反式烯 2, 5, 7, 8 - 四甲基 - 2R - (3' - 丙烯甲酯) - 6 - 色滿醇之混合物溶解於醋酸乙酯 (30 ml) 中, 加入 5 % Pd / C (50 mg), 並於 40 psi H_2 氣下搖動該混合物達 24 小時, 隨後藉由

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

93.1.19

A8
B8
C8
D8

公告本

六、申請專利範圍

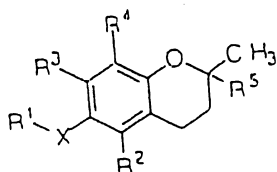
附件 2a:

第 88120073 號專利申請案

中文申請專利範圍無劃線替換本

民國 93 年 1 月 19 日修正

1. 一種具有下述結構式之化合物



其中 X 係鍵結或氧；

R^1 係 $-C_{1-10}$ 烷撐基 $-COOH$ ， $-C_{1-4}$ 烷撐基 $-CONH_2$ ， $-C_{1-4}$ 烷撐基 $-COO-C_{1-4}$ 烷基， $-C_{1-4}$ 烷撐基 $-CON(C_{1-4}$ 烷撐基 $-COOH)_2$ ， $-C_{1-4}$ 烷撐基 $-OH$ ， $-C_{1-4}$ 烷撐基 $-NH_3-$ 鹵，或 $-C_{1-4}$ 烷撐基 $-OSO_3NH(C_{1-4}$ 烷基) $_3$ ；

R^2 ， R^3 及 R^4 係各別為 H 或 C_{1-4} 烷基；且

R^5 係 C_{14-20} 烷基， $-COOH$ ，含有 3 至 5 個烯鍵之 C_{6-20} 烯烴基， $-C=C-COO-C_{1-4}$ 烷基或 $-C_{1-4}$ 烷撐基 $-COO-C_{1-4}$ 烷基；

唯其當 X 係 O， R^2 係甲基， R^3 係甲基， R^4 係甲基且 R^5 係 C_{16} 烷基時， R^1 不為 $-C_{2-4}$ 烷撐基 $-COOH$ 、 $-C_{2-4}$ 烷撐基 $-OH$ 及 $-C_{2-4}$ 烷撐基 $-CONH_2$ 。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

係選自 2, 5, 7, 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R, 8 R, 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸, 2, 5, 7, 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R, 8 R, 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 丙酸, 2, 5, 7, 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R, 8 R, 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 戊酸, 2, 5, 7, 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R, 8 R, 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 己酸, 2, 5, 7, 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R, 8 R, 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 辛酸, 2, 5, 8 - 三甲基 - (2 R - (4 R, 8 R, 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸, 2, 7, 8 - 三甲基 - (2 R - (4 R, 8 R, 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸, 2, 8 - 二甲基 - (2 R - (4 R, 8 R, 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸, 2, 5, 7, 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R, 8 R, 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸甲酯, 2 - (N, N - 羧基甲基) - 2 - (2, 5, 7, 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R, 8 R, 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧)) 乙酸, 2 - (2, 5, 7, 8 - 五甲基色滿 - 6 - 基氧) 乙酸, 2, 5, 7, 8 - 四甲基 - (2 R S - (4 R S, 8 R S, 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸, 2, 5, 7, 8 - 四甲基 - (2 R - (羧基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸, 2, 5, 7, 8 - 四甲基 - (2 R - (2 R S, 6 R S, 10 - 三甲

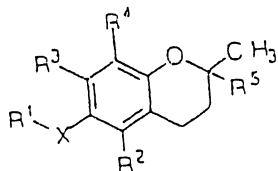
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

基十一烷基)色滿-6-基氧)乙酸, 2, 5, 7, 8-四甲基-(2R-(2, 6, 10-三甲基-1, 3, 5, 9 E:Z 癸四烯)色滿-6-基氧)乙酸, 3-(2, 5, 7, 8-四甲基-(2R-(4R, 8, 12-三甲基十三烷基)色滿-6-基氧)丙基-1-氯化鉍, 6-(2, 5, 7, 8-四甲基-(2R-(4R, 8, 12-三甲基十三烷基)色滿)乙酸, 2, 5, 7, 8-四甲基-(2R-(十七烷基)色滿-6-基氧)乙酸, 2, 5, 7, 8-四甲基-(2R-(庚基)色滿-6-基氧)乙酸, 2, 5, 7, 8-四甲基-(2R-(十三烷基)色滿-6-基氧)乙酸, 2, 5, 7, 8-四甲基-(2R-(十七烷基)色滿-6-基氧)乙酸, 2, 5, 7, 8-四甲基-(2R-(4, 8-二甲基-1, 3, 7 E:Z 壬三烯)色滿-6-基氧)乙酸, (R)-2-[(2, 5, 7, 8-四甲基-2-(3-丙烯甲酯)色滿-6-基氧)乙酸, 及2, 5, 7, 8-四甲基-(2R-(丙酸酯)色滿-6-基氧)乙酸。

3. 一種用於抑制腫瘤細胞增生之藥學組成物, 其包含藥理上有效含量之具有下述結構式之化合物



其中 X 係鍵結或氧;

R¹ 係 -C₁₋₁₀ 烷撐基 -COOH, -C₁₋₄ 烷撐

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

基 - C O N H₂ , - C₁₋₄ 烷撐基 - C O O - C₁₋₄ 烷基
 , - C₁₋₄ 烷撐基 - C O N (C₁₋₄ 烷撐基 -
 C O O H)₂ , - C₁₋₄ 烷撐基 - O H , - C₁₋₄ 烷撐基
 - N H₃ - 鹵 , 或 - C₁₋₄ 烷撐基 - O S O₃ N H (C₁₋₄ 烷基)₃ ;

R² , R³ 及 R⁴ 係各別為 H 或 C₁₋₄ 烷基 ; 且

R⁵ 係 C₁₄₋₂₀ 烷基 , - C O O H , 含有 3 至 5 個烯
 鍵之 C₆₋₂₀ 烯烴基 , - C = C - C O O - C₁₋₄ 烷基或
 - C₁₋₄ 烷撐基 - C O O - C₁₋₄ 烷基 ;

及藥學上可接受之載體。

4 . 如申請專利範圍第 3 項之藥學組成物 , 其中該化
 合物係選自 2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R ,
 8 R , 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸 ,
 2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R , 8 R , 12
 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 丙酸 , 2 , 5 , 7
 , 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R , 8 R , 12 - 三甲基十
 三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 丁酸 , 2 , 5 , 8 - 三甲基 -
 (2 R - (4 R , 8 R , 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 -
 6 - 基氧) 乙酸 , 2 , 7 , 8 - 三甲基 - (2 R - (4 R
 , 8 R , 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸
 , 2 , 8 - 二甲基 - (2 R - (4 R , 8 R , 12 - 三甲
 基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸 , 2 - (N , N - 羧
 基甲基) - 2 - (2 , 5 , 7 , 8 - 四甲基 - (2 R - (4 R , 8 R , 12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

) 乙酸，2，5，7，8 - 四甲基 - (2 R S - (4 R S，8 R S，12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸，2，5，7，8 - 四甲基 - (2 R - (2 R S，6 R S，10 - 三甲基十一烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸，3 - (2，5，7，8 - 四甲基 - (2 R - (4 R，8，12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 丙基 - 1 - 氯化銨，2 - (2，5，7，8 - 四甲基 - (2 R - (4 R，8，12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 三乙基硫酸銨，6 - (2，5，7，8 - 四甲基 - (2 R - (4 R，8，12 - 三甲基十三烷基) 色滿) 乙酸，2，5，7，8 - 四甲基 - (2 R - (十七烷基) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸，及 2，5，7，8 - 四甲基 - (2 R - (4，8 - 二甲基 - 1，3，7 E : Z 壬三烯) 色滿 - 6 - 基氧) 乙酸。

5 . 如申請專利範圍第 3 項之藥學組成物，其中該化合物具有抗增生之功效，包含細胞凋亡，DNA 合成中止，細胞循環中止及細胞分化。

6 . 如申請專利範圍第 3 項之藥學組成物，其中該腫瘤係選自卵巢癌，子宮頸癌，子宮內膜癌，膀胱癌，肺癌，乳癌，睪丸癌，前列腺癌，神經膠瘤，纖維肉瘤，視網膜胚細胞瘤，黑色瘤，軟組織肉瘤，骨肉瘤，白血病，結腸癌，腎癌，胰臟癌，基底細胞癌，或鱗狀細胞癌。

7 . E，Z，R S，R S - (植基三甲基苯硫脒 - 6 - 基氧) 乙酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

8 . 一種用於抑制腫瘤細胞增生之藥學組成物，其包含藥理上有效含量之 E，Z，R S，R S - (植基三甲基苯硫赶 - 6 - 基氧) 乙酸及藥學上可接受之載體。

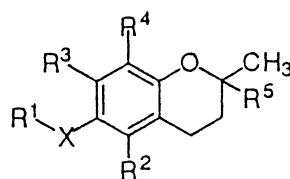
9 . 2，5，7，8 - 四甲基 - (2 R - (4 R，8 R，12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 3 - 烯 - 6 - 基氧) 乙酸。

10 . 一種用於抑制腫瘤細胞增生之藥學組成物，其包含藥理上有效含量之 2，5，7，8 - 四甲基 - (2 R - (4 R，8 R，12 - 三甲基十三烷基) 色滿 - 3 - 烯 - 6 - 基氧) 乙酸。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

修正
年 月 日
90. 4. 23 補充



化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基
2	(CH ₂) ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基
3	(CH ₂) ₃ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基
4	(CH ₂) ₄ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基
5	(CH ₂) ₅ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基
6	(CH ₂) ₇ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基
7	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	H	CH ₃	植 基
8	CH ₂ CO ₂ H	H	CH ₃	CH ₃	植 基
9	CH ₂ CO ₂ H	H	H	CH ₃	植 基
10	CH ₂ CONH ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基
11	CH ₂ CO ₂ CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基
12	CH ₂ CON(CH ₂ CO ₂ H) ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基
13	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基
14	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
15	RS CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基

修正
補充
90. 4. 23 日

化合物	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
16	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	COOH
17	R/RS CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基
18	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	異戊間二烯基
19	(CH ₂) ₂ NH ₃ Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基
20	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基
21	(CH ₂) ₂ OSO ₃ NH ₄	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基
22	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基
23	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基
24	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基
25	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	植 基
26	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	其他基團
27	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	其他基團
28	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	酯
29	CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	酯

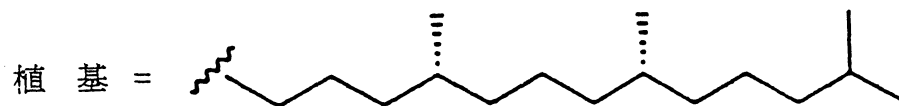


圖 2-2