



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I612026 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 21 日

(21)申請案號：103105417

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 02 月 19 日

(51)Int. Cl. : C07C1/34 (2006.01)

C07C45/27 (2006.01)

C07C45/69 (2006.01)

(30)優先權：2013/02/20 美國

61/767,212

(71)申請人：國鼎生物科技股份有限公司 (中華民國) GOLDEN BIOTECHNOLOGY CORPORATION (TW)

新北市淡水區中正東路2段27之6號15樓

(72)發明人：劉勝勇 LIU, SHENG YUNG (TW)；溫武哲 WEN, WU CHE (TW)；陳志銘 CHEN, CHIH MING (TW)；鄭秀宜 CHENG, HSIU YI (TW)

(74)代理人：李珩

(56)參考文獻：

TW 201109012A

TW 201249426A

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 54 頁

(54)名稱

環己烯酮組成物及其製造方法

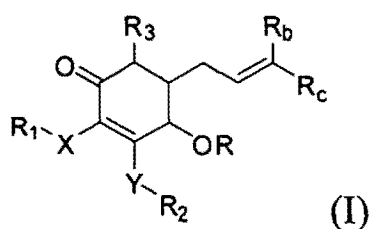
CYCLOHEXENONE COMPOSITIONS AND PROCESS FOR MAKING THEREOF

(57)摘要

本案提供製備供用於癌症治療及/或疾病之環己烯酮化合物的方法。

Provided herein are processes of preparing cyclohexenone compounds useful for cancer treatments and/or diseases.

特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

環己烯酮組成物及其製造方法

CYCLOHEXENONE COMPOSITIONS AND PROCESS
FOR MAKING THEREOF

【技術領域】

[0001]本發明係關於環己烯酮組成物及其製造方法。

【先前技術】

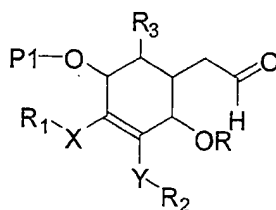
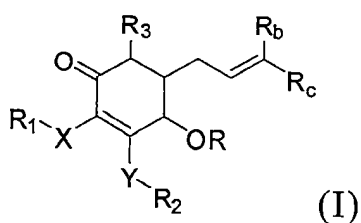
發明背景

[0002]本案揭示內容係關於製備環己烯酮化合物之方法及組成物。

【發明內容】

發明概要

[0003]在一態樣中，本案提供有一種用於製備具有下式I之化合物的方法：



該方法包含使式II化合物，
化合物， $\text{Ph}_3\text{PCHR}_b\text{R}_c\text{L}$ (III)在鹼的存在下進行反應的步驟，其中L為離去基，P1為羥基保護基團；

X與Y分別獨立地為一鍵結、氧、 NR_5 或硫；

R 為 H 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 $C(=O)NR_5R_6$ 、 $C(=O)SR_5$ 、 $C(=S)R_5$ 、或 $C(=S)NR_5R_6$ ；

R_1 、 R_2 與 R_3 分別獨立地為 H 、或任擇地經取代之 C_1 - C_{12} 烷基；

R_b 與 R_c 分別獨立地為任擇地經取代之 C_1 - C_{12} 烷基或 $(CH_2CH=C(CH_3)(CH_2))_m-R_4$ ，其中

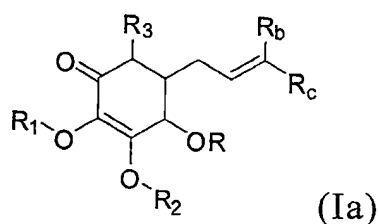
R_4 為 H 、 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 $C(=O)NR_5R_6$ 、鹵素、5 或 6-員內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基、葡糖基 (glucosyl)，其中該 5 或 6-員內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基和葡糖基係任擇地取代有選自於下列的一或多個取代基： NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 $C(=O)NR_5R_6$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基和 C_1 - C_8 鹵烷基；

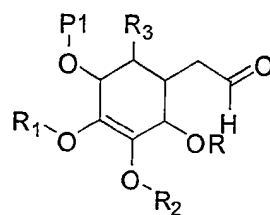
R_5 與 R_6 分別獨立地為 H 或 C_1 - C_8 烷基；

R_7 為 C_1 - C_8 烷基、 OR_5 或 NR_5R_6 ；

$m = 0-11$ 。

[0004] 在另一態樣中，本案提供有一種用於製備具有下式 Ia 之化合物的方法：





該方法包含使式IIa化合物，
 化合物， $\text{Ph}_3\text{PCHR}_b\text{R}_c\text{L}$ (III)在鹼的存在下進行反應的步驟，

其中L為離去基，P1為羥基保護基團；

R為H、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{SR}_5$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{R}_5$ 、或 $\text{C}(=\text{S})\text{NR}_5\text{R}_6$ ；

R_1 、 R_2 與 R_3 分別獨立地為H、或任擇地經取代之 C_1 - C_{12} 烷基；

R_b 與 R_c 分別獨立地為任擇地經取代之 C_1 - C_{12} 烷基或 $(\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2))_m\text{-R}_4$ ，其中

R_4 為H、 NR_5R_6 、 OR_5 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$ 、鹵素、5或6-員內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基、葡糖基，其中該5或6-員內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基和葡糖基係任擇地取代有選自於下列的一或多個取代基： NR_5R_6 、 OR_5 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基和 C_1 - C_8 鹵烷基；

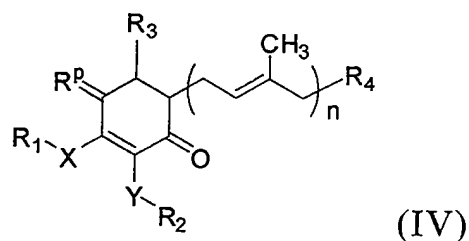
R_5 與 R_6 分別獨立地為H或 C_1 - C_8 烷基；

R_7 為 C_1 - C_8 烷基、 OR_5 或 NR_5R_6 ；

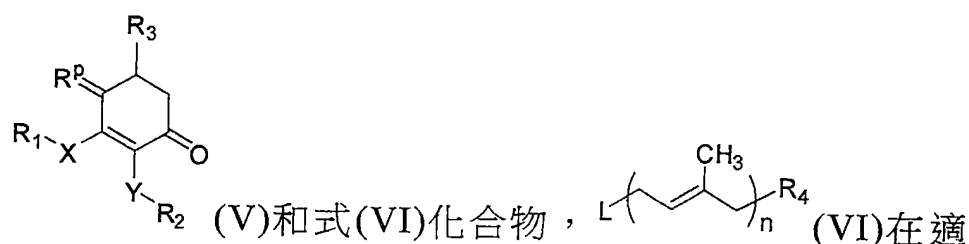
$m = 0-11$ 。

[0005]在本發明另一態樣中，本案提供有一種用於製備

具有下式IV之化合物的方法：



該方法包含使具有式V之烯醇或烯醇酯化合物，



宜條件下反應，其中

X與Y分別獨立地為一鍵結、氧、NR₅或硫；

R^p為側氧基保護基團；

L為離去基；

R₁、R₂與R₃分別獨立地為H、或任擇地經取代之C₁-C₁₂烷基；

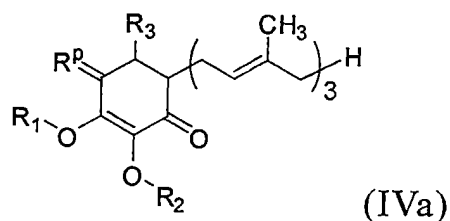
R₄為H、NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C(=O)NR₅R₆、鹵素、5或6-員內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、葡糖基，其中該5或6-員內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基和葡糖基係任擇地取代有選自於下列的一或多個取代基：NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C(=O)NR₅R₆、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基和C₁-C₈鹵烷基；

R_5 與 R_6 分別獨立地為H或 C_1 - C_8 烷基；

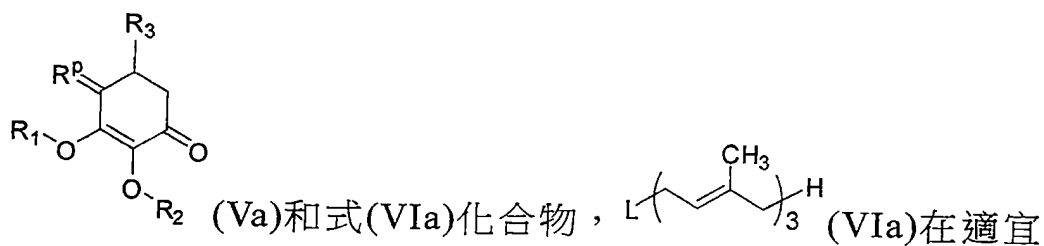
R_7 為 C_1 - C_8 烷基、 OR_5 或 NR_5R_6 ；

以及 $n=1-12$ 。

[0006]在本發明另一態樣中，本案提供有一種用於製備具有下式IVa之化合物的方法：



該方法包含使具有式V之烯醇或烯醇酯化合物，



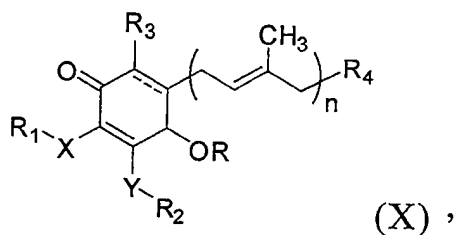
條件下反應，其中

R^P 為側氧基保護基團；

L 為離去基；以及

R_1 、 R_2 與 R_3 分別獨立地為H、或任擇地經取代之 C_1 - C_{12} 烷基。

[0007]在一態樣中，本案提供有一種式X化合物：



或其藥學上可接受性鹽、代謝物、溶劑合物或前藥，其中X與Y分別獨立地為一鍵結、氧、 NR_5 或硫；

R為H、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 $C(=O)NR_5R_6$ 、 $C(=O)SR_5$ 、 $C(=S)R_5$ 、或 $C(=S)NR_5R_6$ ；

R_1 、 R_2 與 R_3 分別獨立地為H、或任擇地經取代之 C_1 - C_{12} 烷基；

R_4 為H、 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 $C(=O)NR_5R_6$ 、鹵素、5或6-員內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基、葡糖基，其中該5或6-員內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基和葡糖基係任擇地取代有選自於下列的一或多個取代基： NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 $C(=O)NR_5R_6$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基和 C_1 - C_8 鹵烷基；

R_5 與 R_6 分別獨立地為H或 C_1 - C_8 烷基；

R_7 為 C_1 - C_8 烷基、 OR_5 或 NR_5R_6 ；該虛線表示一任擇地存在之鍵結；

以及 $n=1-12$ ，但當X與Y為氧時， R_1 與 R_2 分別獨立地為經取代之 C_1 - C_{12} 烷基。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

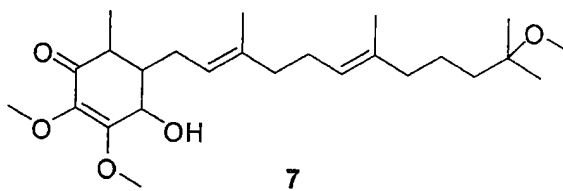
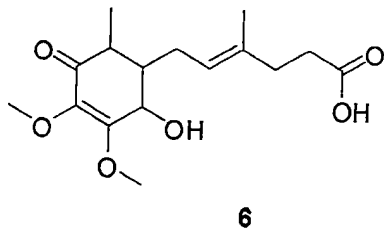
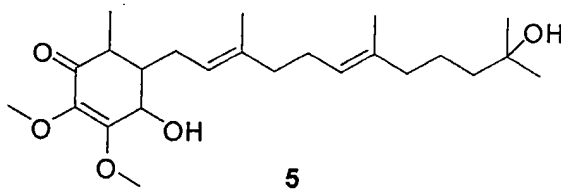
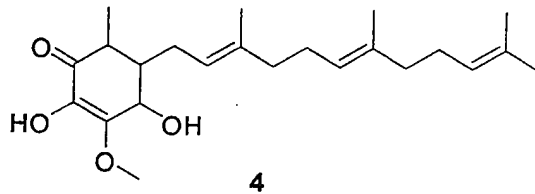
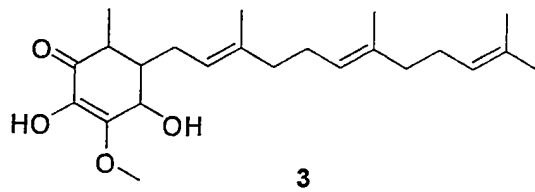
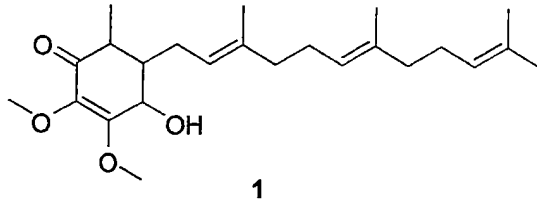
參照併入

[0008] 本說明書提及之所有公開案、專利、和專利申請案係以參照方式併入本案，正如同每件個別公開案、專利、或專利申請案被特定且個別地指明以參照方式併入之相同

程度。

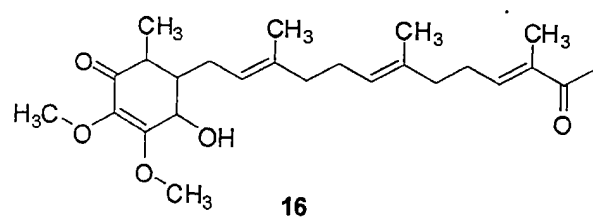
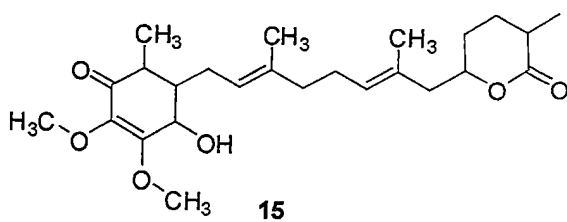
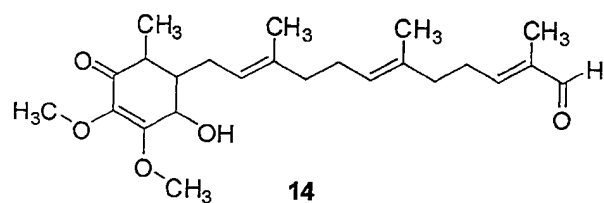
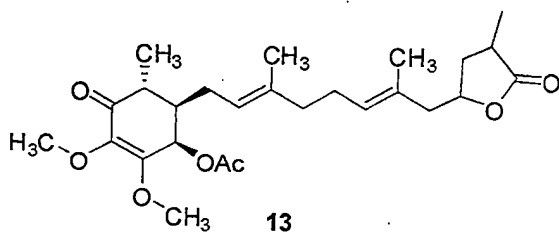
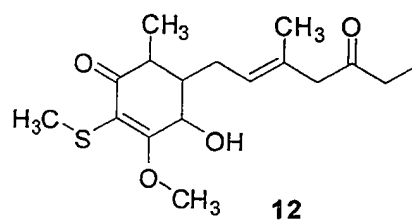
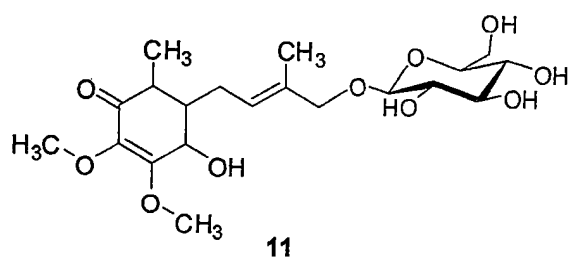
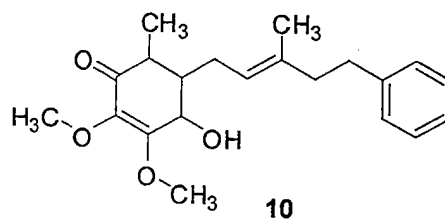
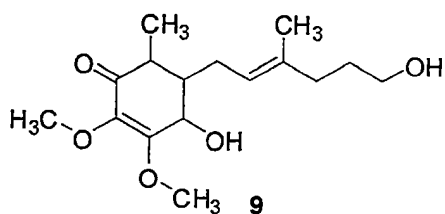
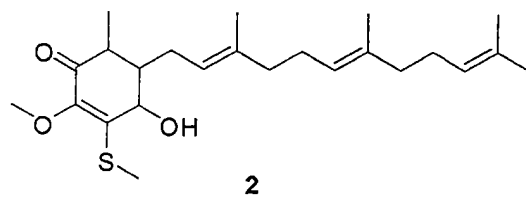
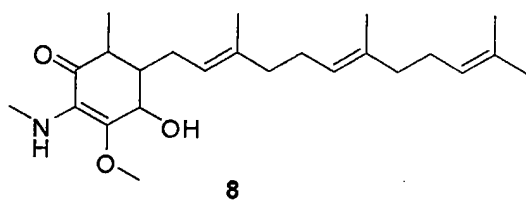
發明詳細說明

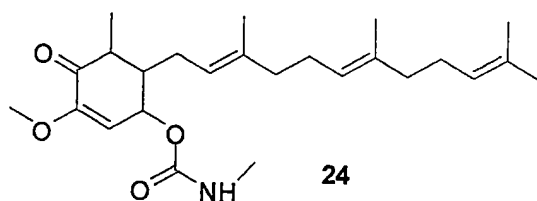
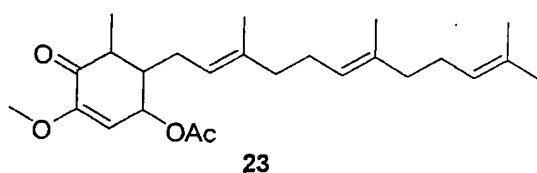
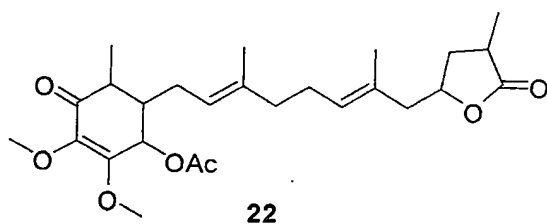
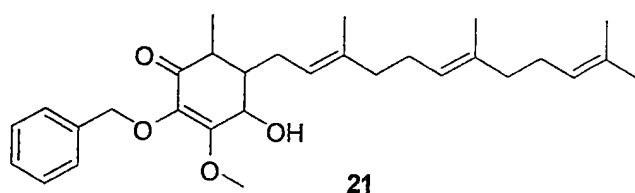
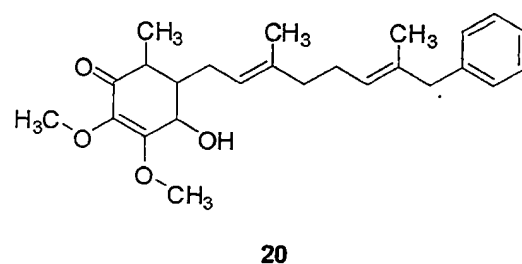
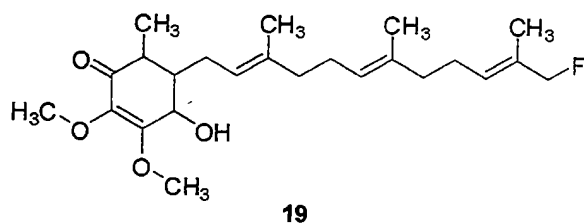
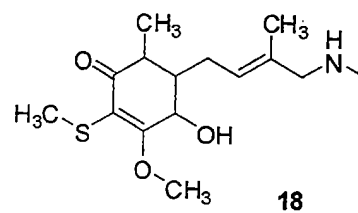
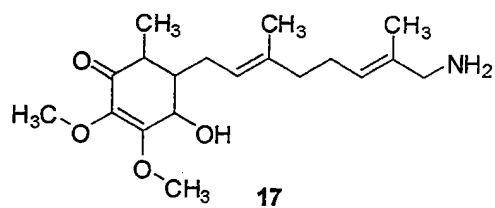
[0009]環己烯酮化合物可單離自牛樟芝 (*Antrodia camphorata*) 萃取物。舉例來說，化合物1與3-7係單離自於有機溶劑萃取物。



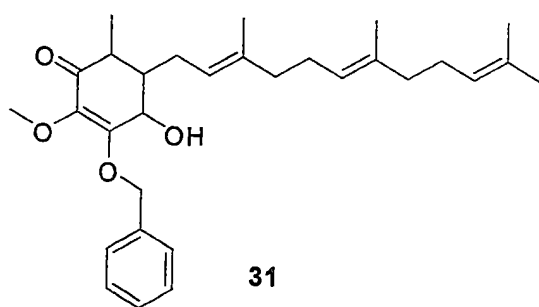
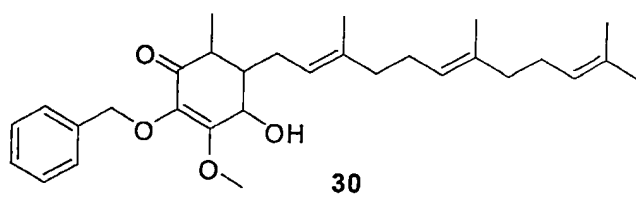
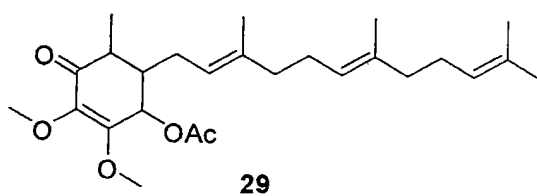
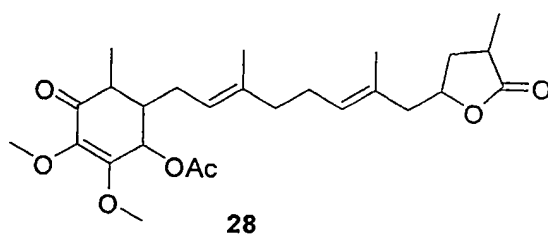
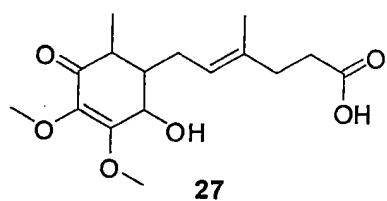
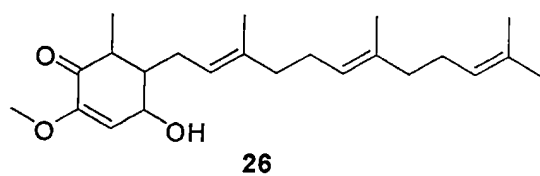
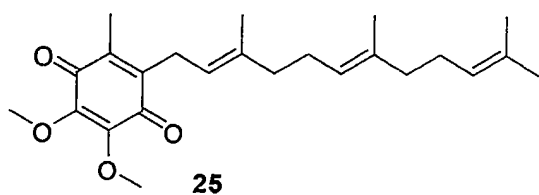
[0010]在一些具體例中，某些環己烯酮化合物可以合成

方式製備。下列為一些非設限例子。

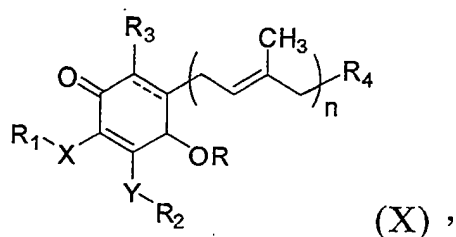




[0011]從牛樟芝萃取物單離出來的許多環己烯酮化合物提供某些生物效應。尤其，化合物**25**至**31**係經製備並針對化合物**1**進行測試，以測定彼等的生物特性。



[0012] 在一些具體例中，本案提供有一種式X化合物：



或其藥學上可接受性鹽、代謝物、溶劑合物或前藥，其中該環中的虛線為單鍵或雙鍵；

X與Y分別獨立地為一鍵結、氧、NR₅或硫；

R為H、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C(=O)NR₅R₆、C(=O)SR₅、C(=S)R₅或C(=S)NR₅R₆；

R₁、R₂與R₃分別獨立地為H、或任擇地經取代之C₁-C₁₂烷基；

R₄為H、NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C(=O)NR₅R₆、鹵素、5或6-員內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、葡糖基，其中該5或6-員內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基和葡糖基係任擇地取代有選自於下列的一或多個取代基：NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C(=O)NR₅R₆、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基和C₁-C₈鹵烷基；

R₅與R₆分別獨立地為H或C₁-C₈烷基；

R₇為C₁-C₈烷基、OR₅或NR₅R₆；該虛線表示一任擇地存在之鍵結；

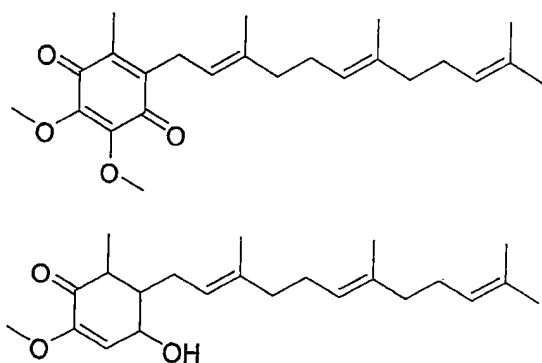
以及n=1-12，但當X與Y為氧時，R₁與R₂分別獨立地為經取代之C₁-C₁₂烷基。

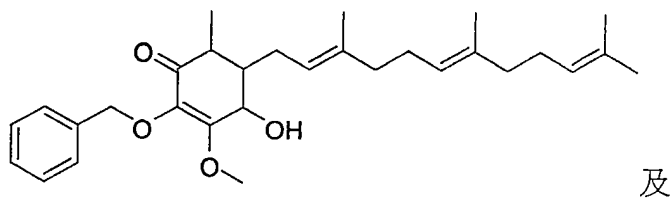
[0013]在某些具體例中，式(X)化合物係單離自於牛樟

芝的有機溶劑萃取物。在一些具體例中，該有機溶劑係選自於醇類（譬如甲醇、乙醇、丙醇或類似者）、酯類（譬如乙酸甲酯、乙酸乙酯或類似者）、烷類（譬如戊烷、己烷、庚烷或類似者）、鹵化烷類（譬如氯甲烷、氯乙烷、氯仿、二氯甲烷及類似者）及類似者。在某些具體例中，該有機溶劑為醇類。在某些具體例中，該醇類為乙醇。在一些具體例中，式(X)化合物係單離自於牛樟芝的水性萃取物。在一些具體例中，式(X)化合物係藉由本案所揭方法以合成方式製備。在其他具體例中，式(X)化合物係藉由本領域中可輕易取得之其他方法來製備，例如經由合成或半合成方法製備。

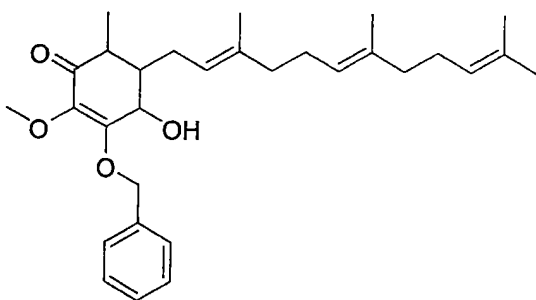
[0014] 在一些具體例中，X與Y分別獨立地為一鍵結。在一些具體例中，R為H、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 $C(=O)NR_5R_6$ 。在某些具體例中，R為H、或 $C(=O)R_5$ 。在某些具體例中，R為H、 $C(=O)C_3H_8$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、或 $C(=O)CH_3$ 。在一些具體例中， R_1 、 R_2 與 R_3 分別獨立地為氫、或經取代之 C_1 - C_{12} 烷基。在一些具體例中， R_1 、 R_2 與 R_3 分別獨立地為氫、或是取代有芳基或雜芳基之 C_1 - C_{12} 烷基。在某些具體例中， R_1 為取代有苯基或吡啶基之甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。在某些具體例中， R_1 為 CH_2 -Ph。在某些具體例中， R_1 為H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基，但X與Y中之一者為一鍵結。在某些具體例中， R_2 為取代有苯基或吡啶基之甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。在某些具體例中， R_2 為 CH_2 -Ph。在某些具體例中， R_2 為H、

甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基，但X與Y中之一者為一鍵結。在一些具體例中， R_3 為H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基。在一些具體例中， R_4 為H、鹵素、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)OC_2H_5$ 、 $C(=O)NHCH_3$ 、 $C(=O)NHC_2H_5$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $OC(=O)CH_3$ 、 $OC(=O)C_2H_5$ 、 $OC(=O)OCH_3$ 、 $OC(=O)OC_2H_5$ 、 $OC(=O)NHCH_3$ 、 $OC(=O)NHC_2H_5$ 或 $OC(=O)NH_2$ 。在一些具體例中， R_4 為 $C_2H_5C(CH_3)_2OH$ 、 $C_2H_5C(CH_3)_2OCH_3$ 、 CH_2COOH 、 C_2H_5COOH 、 CH_2OH 、 C_2H_5OH 、 CH_2Ph 、 C_2H_5Ph 、 $CH_2CH=C(CH_3)(CHO)$ 、 $CH_2CH=C(CH_3)(C(=O)CH_3)$ 、5或6-員內酯、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基和葡糖基，其中該5或6-員內酯、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基和葡糖基係任擇地取代有選自於下列的一或多個取代基： NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 $C(=O)NR_5R_6$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基和 C_1 - C_8 鹵烷基。在某些具體例中， R_4 為 $CH_2CH=C(CH_3)_2$ 。在某些具體例中，式(X)化合物係選自於由下列所構成之群組：



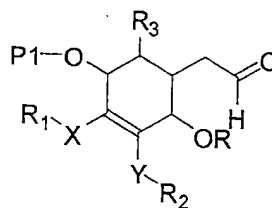
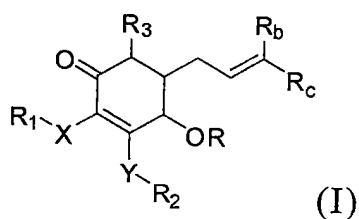


及



[0015]由於以純化方式從牛樟芝獲得環己烯酮化合物、及/或製備所欲之類似物(analogs)供進一步臨床測試的高成本所致，本案說明了製備環己烯酮的合成方法。

[0016]根據本發明，本案提供有一種用於製備下式I化合物的方法：



該方法包含使式(II)化合物，

(II)和式(III)

化合物， $\text{Ph}_3\text{PCHR}_b\text{R}_c\text{L}$ (III)在鹼的存在下反應的步驟，

其中L為離去基，P1為羥基保護基團；

X與Y分別獨立地為一鍵結、氧、 NR_5 或硫；

R為H、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{SR}_5$ 、

$\text{C}(=\text{S})\text{R}_5$ 、或 $\text{C}(=\text{S})\text{NR}_5\text{R}_6$ ；

R_1 、 R_2 與 R_3 分別獨立地為H、或任擇地經取代之 C_1 - C_{12} 烷基；

R_b 與 R_c 分別獨立地為氫、 C_1 - C_{12} 烷基，其任擇地取代有 $(CH_2CH=C(CH_3)(CH_2))_m-R_4$ ，其中

R_4 為氫、 NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 $C(=O)NR_5R_6$ 、鹵素、5或6-員內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基、葡糖基，其中該5或6-員內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基和葡糖基係任擇地取代有選自於下列的一或多個取代基： NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 $C(=O)NR_5R_6$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、和 C_1 - C_8 鹵烷基；

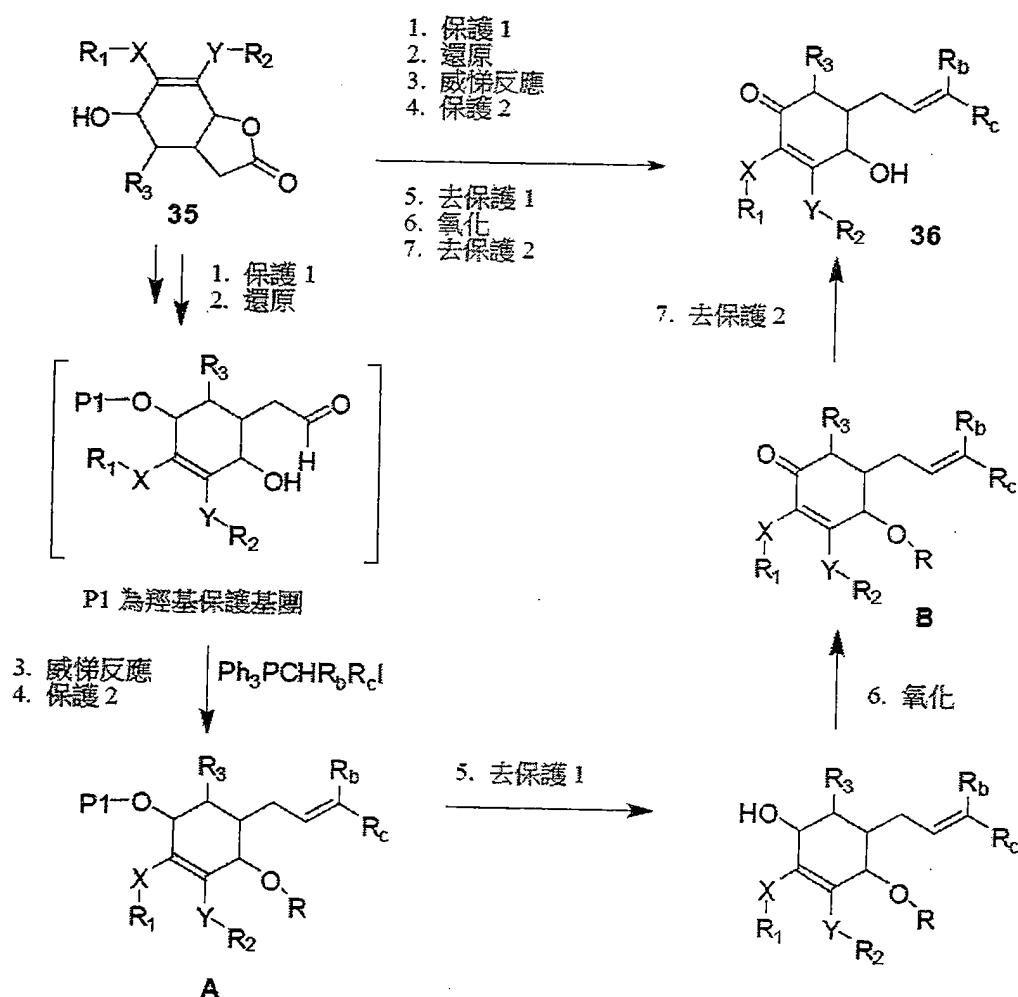
R_5 與 R_6 分別獨立地為H或 C_1 - C_8 烷基；

R_7 為 C_1 - C_8 烷基、 OR_5 或 NR_5R_6 ；

$m = 0-11$ 。在某些具體例中，R為羥基保護基團，例如矽基保護基團、以及相同於或相異於P1的其他適宜保護基團。

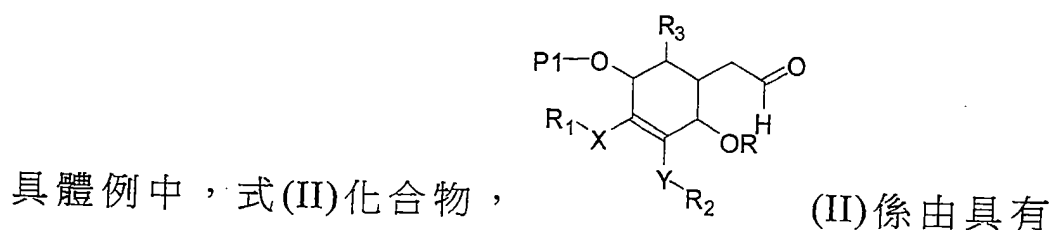
[0017] 式(II)化合物和式(III)化合物之間的反應被稱之為威悌反應 (Wittig reaction)。由於一般而言醛類在化學上並不穩定，所以在一些具體例中，式(II)化合物係於原位製備。方案I提供了製備式(I)化合物的非設限例示途徑。在保護化合物**35**的游離羥基之後，再將內酯環予以還原，生成式(II)之醛化合物，隨後和 $Ph_3PCHR_bR_cI$ 進行威悌反應，以製備中間體**A**。在去保護與氧化後，製備出化合物**B** (其為

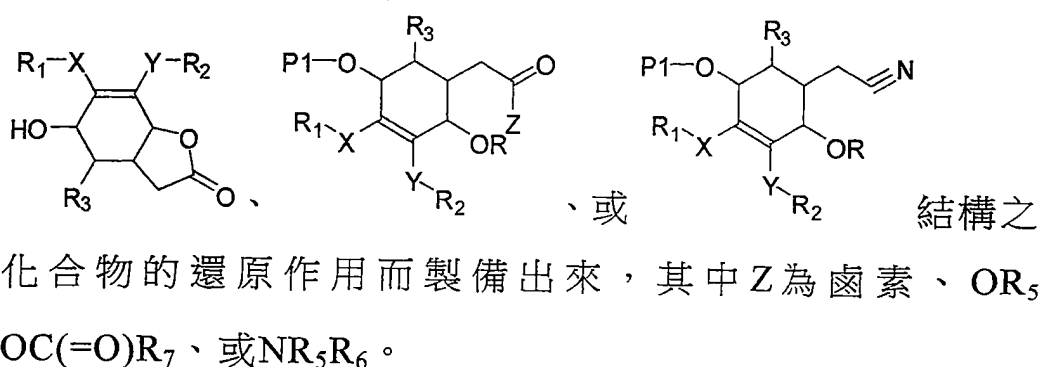
式(I)化合物)。化合物36—其中R為H—可容易地藉由去保護反應製備出來。



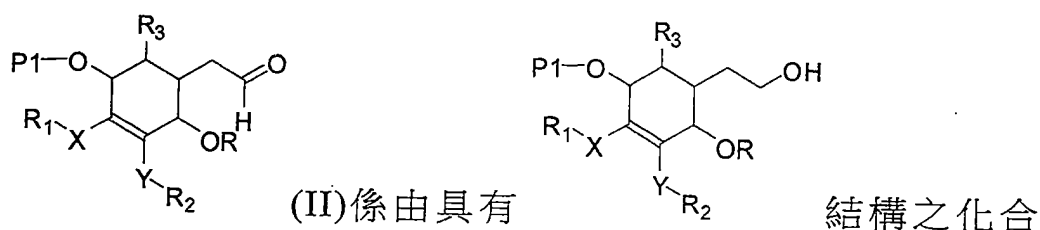
方案I.製備式(I)化合物的例示合成方案

[0018]可藉由鹼基矽烷類、羧酸類、鹼鹵類 (acid halides)、酞類、酯類、內酯類、鹼胺類、腈類或類似者之還原作用而製備出醛。在若干例子中，醛可由游離羟基基團之氧化作用而製備出來。熟習此藝者可基於本發明而輕易地考慮其他適宜的反應，以製備出式(II)化合物。在一些





[0019] 在一些具體例中，式 (II) 化合物，



[0020] 在一些具體例中，R 為可在威悌反應條件下安定存在的任何適宜羥基保護基團。舉例來說，R 為 C(=O)OR_5 、 C(=O)R_5 、 $\text{C(=O)NR}_5\text{R}_6$ 、 C(=O)SR_5 、 C(=S)R_5 、 $\text{C(=S)NR}_5\text{R}_6$ 或類似者。

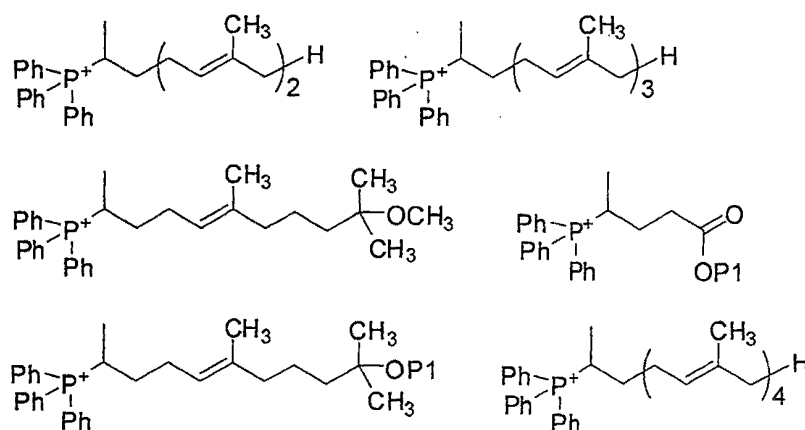
[0021] 在一些具體例中，該鹼為可從式 (III) 化合物形成偶極體 (ylide) 的鹼，舉例來說，正丁基鋰 (n-BuLi) 或類似者。

[0022] 在一些具體例中， R_1 、 R_2 與 R_3 分別獨立地為 H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基，它們任擇地取代有芳基或雜芳基。在某些具體例中， R_1 、 R_2 與 R_3 分別獨立地為 H 或甲基。

[0023] 本案所提供的威悌反應可應用在許多異戊二烯單元前驅物。舉例來說，該反應可應用於 R_b 為 CH_3 且 R_c 為取代有 $(\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2))_m\text{-R}_4$ 的 CH_2 時，其中 R_4 為氫

NR_5R_6 、 OR_5 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$ 、鹵素、5或6-員內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基、葡萄糖基，其中該5或6-員內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基和葡萄糖基係任擇地取代有選自於下列的一或多個取代基： NR_5R_6 、 OR_5 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、和 C_1 - C_8 鹵烷基； R_5 與 R_6 分別獨立地為H或 C_1 - C_8 烷基；以及 R_7 為 C_1 - C_8 烷基、 OR_5 或 NR_5R_6 。

[0024]舉例來說，非為設限，熟習此藝者可使用下列異戊二烯前驅物，其中P1為羥基保護基團。



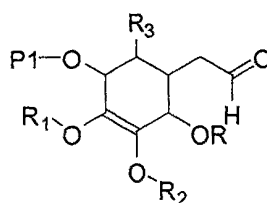
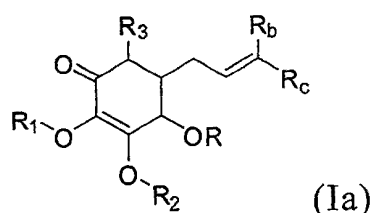
[0025]在一些具體例中，本案提供有一種用於製備式(I)化合物的方法，其中X為氧、 NR_5 或硫。舉例來說，X可為O、S、NH、 NCH_3 、 NC_2H_5 、或類似者。

[0026]在其他具體例中，本案提供有一種用於製備式(I)化合物的方法，其中Y為氧、 NR_5 或硫、舉例來說，Y可為O、S、NH、 NCH_3 、 NC_2H_5 或類似者。

[0027]在其他具體例中，本案提供有一種用於製備式(I)

化合物的方法，其中X為O且Y為O、或X為O且Y為S、或X為S且Y為O、或X為O且Y為NH、或X為NH且Y為O。

[0028] 在一些具體例中，本案提供有一種用於製備式(Ia)化合物的方法：



該方法包含使式IIa化合物，
化合物， $\text{Ph}_3\text{PCHR}_b\text{R}_c\text{L}$ (III) 在鹼的存在下反應的步驟，
其中

其中L為離去基，P1為羟基保護基團；

R為H、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{SR}_5$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{R}_5$ 、或 $\text{C}(=\text{S})\text{NR}_5\text{R}_6$ ；

R_1 、 R_2 與 R_3 分別獨立地為H、或任擇地經取代之 C_1 - C_{12} 烷基；

R_b 與 R_c 分別獨立地為氫、 C_1 - C_{12} 烷基，其任擇地取代有 $(\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2))_m\text{-R}_4$ ，其中

R_4 為 NR_5R_6 、 OR_5 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$ 、鹵素、5或6-員內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基、葡糖基，其中5或6-員內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基和葡糖基，其中該5或6-員內酯、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔

基、芳基和葡糖基係任擇地取代有選自於下列的一或多個取代基： NR_5R_6 、 OR_5 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}_7$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_5\text{R}_6$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、和 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 鹵烷基；

R_5 與 R_6 分別獨立地為H或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基；

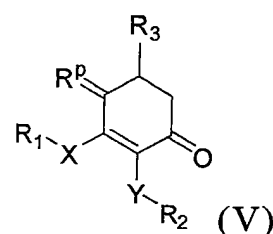
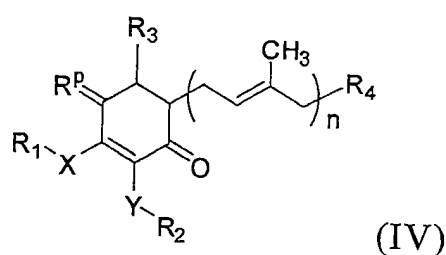
R_7 為 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 OR_5 或 NR_5R_6 ；

$m = 0\text{-}11$ 。

[0029]在一些具體例中，本案提供有一種製備式(I)或(Ia)化合物的方法，其中R為H或 $\text{-C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基，且 R_1 、 R_2 與 R_3 分別獨立地為H或 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基。

[0030]在某些具體例中，R為H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或類似者。在某些具體例中， R_1 為H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或類似者。在某些具體例中， R_2 為H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或類似者。在某些具體例中， R_3 為H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或類似者。

[0031]在一些具體例中，本案提供一種用於製備式IV化合物的方法：



該方法包含使式V之烯醇或烯醇酯化合物，

和式(VI)化合物，
$$\text{L} \left(\text{CH}_2 - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{CH}_2 \right)_n \text{R}_4 \quad (\text{VI})$$
在適宜條件下進行反應，其中

X與Y分別獨立地為一鍵結、氧、NR₅或硫；

R^p為側氧基保護基團；

L為離去基；

R₁、R₂與R₃分別獨立地為H、或任擇地經取代之C₁-C₁₂烷基；

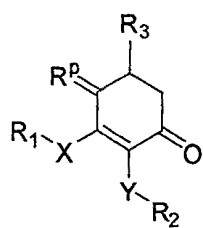
R₄為H、NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C(=O)NR₅R₆、鹵素、5或6-員內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、葡萄糖基，其中該5或6-員內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基和葡萄糖基係任擇地取代有選自於下列的一或多個取代基：NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C(=O)NR₅R₆、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基和C₁-C₈鹵烷基；

R₅與R₆分別獨立地為H或C₁-C₈烷基；

R₇為C₁-C₈烷基、OR₅或NR₅R₆；

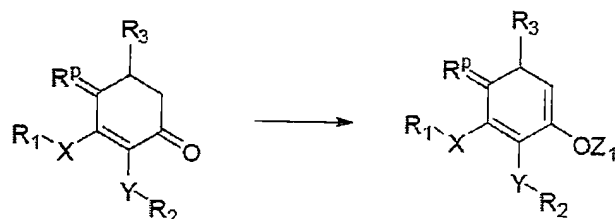
以及n=1-12。

[0032]在一些具體例中，式V之烯醇化合物，



(V)係於適宜條件下製備（譬如酸促進反應或矽

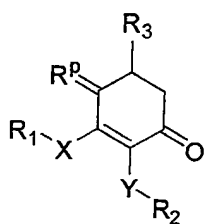
基捕集反應)。



[0033]

$Z_1 = \text{H}$ 或矽基保護基團

[0034] 在一些具體例中，式V之烯醇酯化合物，



(V)係藉由使式V化合物和強鹼進行反應來製

備。熟習此藝者將輕易找到其他適宜條件，依照習知程序，而製備出式V之烯醇或烯醇酯化合物。

[0035] 在某些具體例中，P為側氧基保護基團，其可耐受用於生成式V之烯醇或烯醇酯化合物的酸性或鹼性條件。舉例來說，P為非環狀或環狀縮酮，或是非環狀或環狀硫縮酮，其對水性和非水性鹼、對包括有機金屬試劑之親核劑及對氫化物還原作用皆具有安定性。在一些具體例中，P為非環狀或環狀硫縮酮，其對水性和非水性酸、對包括有機金屬試劑之親核劑及對氫化物還原作用具有安定性。在某些具體例中，P為1,3-二硫雜環戊烷(1,3-dithiolane)或類似者。

[0036] 在一些具體例中，L為離去基，其於適宜條件下進行 $\text{S}_{\text{N}}1$ 、 $\text{S}_{\text{N}}2$ 或 $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$ 反應。舉例來說，L為鹵素，例如Cl、Br或I。在若干例子中，L為羟基衍生的離去基，例如對甲

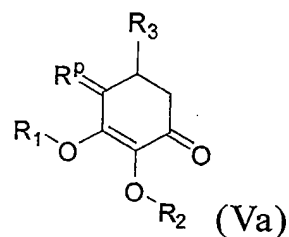
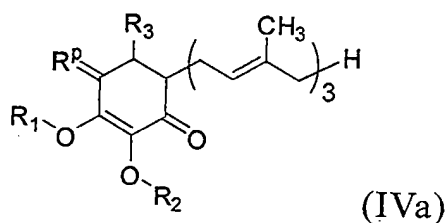
苯磺酸鹽或甲醇鹽。熟習此藝者可依照可輕易取得的習知程序，使用其他適宜的離去基。

[0037] 在一些具體例中，本案提供有一種製備式(IV)化合物的方法，其中X為氧、NR₅或硫。舉例來說，X可為O、S、NH、NCH₃、NC₂H₅或類似者。

[0038] 在其他具體例中，本案提供有一種製備式(IV)化合物的方法，其中Y為氧、NR₅或硫。舉例來說，Y可為O、S、NH、NCH₃、NC₂H₅或類似者。

[0039] 在其他具體例中，本案提供有一種製備式(IV)化合物的方法，其中X為O且Y為O、或X為O且Y為S、或X為S且Y為O、或X為O且Y為NH、或X為NH且Y為O。

[0040] 在一些具體例中，本案提供有一種用於製備式IV化合物的方法：



該方法包含使式V之烯醇或烯醇酯化合物，

和式(VIa)化合物， (VIa) 在適宜條件下進行反應，其中

R^p為側氧基保護基團；

L為離去基；以及
R₁、R₂與R₃分別獨立地為H、或任擇地經取代之C₁-C₁₂烷基。

[0041]在一些具體例中，提供有一種製備式(IV)或(IVa)化合物的方法，其中R為H或-C(=O)C₁-C₈烷基，且R₁、R₂與R₃分別獨立地為H、或C₁-C₁₂烷基。

[0042]在某些具體例中，R為H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或類似者。在某些具體例中，R₁為H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或類似者。在某些具體例中，R₂為H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或類似者。在某些具體例中，R₃為H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或類似者。

親電子劑和親核劑反應形成共價鍵結

[0043]在某些具體例中，本說明書中所敘述之化合物係利用多種親電子劑或親核劑來改性，以形成新的官能基或取代基。表1的標題為「共價鍵結及其前驅物的實例」，其載列了供用於製備這些改性化合物的共價鍵結及前驅物官能基的經選定且非設限之實例。前驅物官能基係以親電子基團或親核基團來顯示。

表1：共價鍵結及其前驅物的實例

共價鍵結產物	親電子劑	親核劑
甲醯胺類	活化酯類	胺類/苯胺類
甲醯胺類	醯基疊氮化物類	胺類/苯胺類
甲醯胺類	醯基鹵化物類	胺類/苯胺類

酯類	醯基鹵化物類	醇類/酚類
酯類	醯基腈類	醇類/酚類
甲醯胺類	醯基腈類	胺類/苯胺類
亞胺類	醛類	胺類/苯胺類
脎類	醛類或酮類	肼類
肟類	醛類或酮類	羥基胺類
烷基胺類	烷基鹵化物類	胺類/苯胺類
酯類	烷基鹵化物類	羧酸類
硫醚類	烷基鹵化物類	硫醇類
醚類	烷基鹵化物類	醇類/酚類
硫醚類	烷基磺酸鹽類	硫醇類
酯類	烷基磺酸鹽類	羧酸類
醚類	烷基磺酸鹽類	醇/酚類
酯類	酞類	醇類/酚類
甲醯胺類	酞類	胺類/苯胺類
硫酚類	芳基鹵化物類	硫醇類
芳基胺類	芳基鹵化物類	胺類
硫醚	氮丙啶 (azindines)	硫醇類
硼酸酯類	硼酸鹽類	二醇類
甲醯胺類	羧酸類	胺類/苯胺類

酯類	羧酸類	醇類
肼類	醯肼類(hydrazides)	羧酸類
<i>N</i> -醯基脲類或酞類	碳二亞胺類	羧酸類
酯類	重氮烷類	羧酸類
硫醚類	環氧化物類	硫醇類
硫醚類	鹵基乙醯胺類	硫醇類
胺基三嗪類	鹵基三嗪類	胺類/苯胺類
三嗪醚類	鹵基三嗪類	醇類/酚類
脘類	亞胺酯類	胺類/苯胺類
脲類	異氰酸酯類	胺類/苯胺類
胺基甲酸酯類	異氰酸酯類	醇類/酚類
硫脲類	異硫氰酸酯類	胺類/苯胺類
硫醚類	馬來醯亞胺類	硫醇類
亞磷酸酯類	亞磷醯胺類	醇類
矽基醚類	矽基鹵化物類	醇類
烷基胺類	磺酸酯類	胺類/苯胺類
硫醚類	磺酸酯類	硫醇類
酯類	磺酸酯類	羧酸類
醚類	磺酸酯類	醇類
磺胺類	磺醯鹵化物類	胺類/苯胺類

磺酸酯類	磺醯鹵化物類	酚類/醇類
------	--------	-------

保護基團的使用

[0044] 在所述反應中，在某些具體例中有必要保護希望在最終產物中具有反應性官能基，舉例來說，羥基、胺基、巰基或羧基，以避免彼等不必要地參與反應。保護基團係用於封阻若干或所有反應性部分並防止此類基團參與化學反應，直到保護基團被移除為止。在一具體例中，各保護基團可以不同方式移除。可以在完全不同的反應條件下被裂解的保護基團係符合分類移除(differential removal)的要求。在一些具體例中，保護基團係藉由酸、鹼及/或氫解作用來移除。諸如三苯甲基(trityl)、二甲氧基三苯甲基、縮醛與三級丁基二甲基矽基之基團係遇酸不安定，且在某些具體例中用於在受到Cbz基團及/或Fmoc基團所保護的胺基的存在下保護羧基與羥基反應性部分，而Cbz基團可藉由氫解作用來移除，Fmoc基團則遇鹼不安定。在其他具體例中，在被諸如三級丁基胺基甲酸酯等遇酸不安定的基團或是被遇酸鹼皆呈安定但可水解移除之胺基甲酸酯類所封阻的胺之存在下，羧酸與羥基反應性部分係以遇鹼不安定的基團封阻，這些基團例如但不限於甲基、乙基和乙醯基。

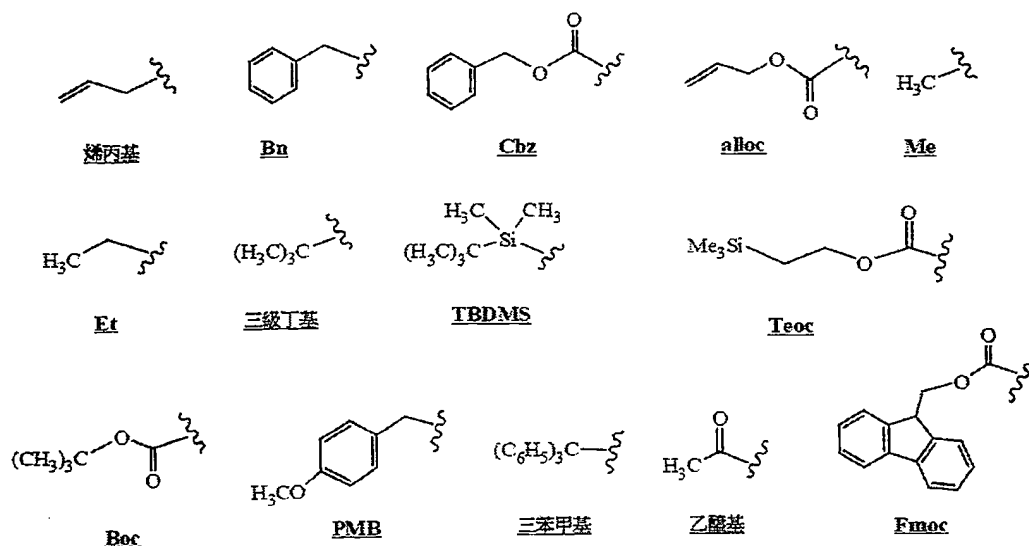
[0045] 在另一具體例中，羧酸與羥基反應性部分係被可水解移除之保護基團所封阻，例如被苄基所封阻，而能夠與酸形成氫鍵的胺基團則被遇鹼不安定的基團所封阻，例如被Fmoc所封阻。在另一具體例中，羧酸反應性部分係藉由轉換成本案所例示之簡單酯化合物來保護，或在再另一



具體例中，彼等係被可藉氧化作用來移除之保護基團所封阻，例如被2,4-二甲氧基苄基所封阻，而共存的胺基則被遇氟化物不安定之矽基胺基甲酸酯所封阻。

[0046]在酸-和鹼-保護基團的存在下可使用烯丙基封阻基團，因為烯丙基封阻基團是安定的且隨後可任選地藉由金屬或 π 酸催化劑來移除。舉例來說，經烯丙基所封阻的羧酸係任選地在遇酸不安定的三級丁基胺基甲酸酯或遇鹼不安定的乙酸胺保護基團的存在下以Pd(0)-催化反應去保護。保護基團的再另一形式為接附有一化合物或中間體的樹脂。只要殘基接合至樹脂，該官能基就被封阻而無法反應。一旦從樹脂釋放，該官能基即可反應。

[0047]通常，封阻/保護基團為下列，僅為例示：



[0048]其他保護基團、加上可應用於產生保護基團及其移除之技術的詳細說明係說明於 Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, and Kocienski, *Protective*

Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, 該揭示內容以參照方式併入本案。

[0049]“藥學上可接受性鹽”此用語指的是對接受投藥之有機體不會導致顯著刺激且不會消除化合物之生物活性與特性的化合物調配物。在一些具體例中，藥學上可接受性鹽係藉由本案提供之化合物和酸反應獲得。藥學上可接受性鹽亦藉由本案提供之化合物和鹼反應形成鹽而獲得。

[0050]本案所述化合物可形成為及/或供使用做為藥學上可接受性鹽。藥學上可接受性鹽類包括，但不限於：(1)酸加成鹽，藉由使所述化合物的游離鹼形式與下列藥學上可接受的物種進行反應所形成：無機酸，例如，舉例來說，氫氯酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、偏磷酸及類似者；或是有機酸，例如，舉例來說，乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、延胡索酸、三氟乙酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環-[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亞甲基雙-(3-羥基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、麩胺酸、羥基萘甲酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸、丁酸、苯基乙酸、苯基丁酸、丙戊酸 (valproic acid) 及類似者；(2)當存在於母化合物中的酸性質子被下列金屬離子置換時所形成的鹽，譬如鹼金屬離子（譬如鋰、鈉、鉀）、鹼土離子（譬如鎂或鈣）、

或鋁離子。在一些情況中，本案所述化合物可與有機鹼配位，該有機鹼例如但不限於乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三(羥甲基)胺基甲烷 (tromethamine)、N-甲基葡萄糖胺、二環己胺、三(羥甲基)甲胺。在其他情況中，本案所述化合物可與胺基酸形成鹽，該胺基酸例如但不限於精胺酸、離胺酸及類似者。用於與包括酸性質子之化合物形成鹽的可接受性無機鹼包括但不限於氫氧化鋁、氫氧化鈣、氫氧化鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉及類似者。

[0051] 本案所使用之"離去基"此用語可為在有機合成通常習知作為離去基的任何基團，並無設限，舉例來說：鹵素，例如氟、氯、溴和碘、烷基磺醯氧基基團，例如甲磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基與乙磺醯氧基等、芳基磺醯氧基基團，例如苯磺醯氧基與p-甲苯磺醯氧基等。較佳的"離去基"為鹵素，例如氟、氯、溴和碘。

[0052] 應當理解到的是所提及之藥學上可接受性鹽包括彼等的溶劑加成形式或結晶形式，尤其是溶劑合物或多晶形物。溶劑合物含有化學計量抑或非化學計量的溶劑份量，並可在連同藥學上可接受性溶劑的結晶過程期間形成，該藥學上可接受性溶劑例如水、乙醇及類似者。當溶劑為水時，形成水合物，或當溶劑為醇時，形成醇化物。本案所述化合物的溶劑合物可便利地製備或在本案所述方法期間形成。此外，本案提供之化合物可呈非溶劑化和溶劑化形式存在。一般來說，就本案提供之化合物與方法的目的而言，溶劑化形式被視為等同於非溶劑化形式。

[0053]除另有定義外，本案使用的所有技術和科學用語具有主張標的所屬領域的標準意義。在本案用語有複數個定義的情形中，以本章節的定義為準。凡提及URL或其他此類識別碼或網址，所理解到的是此類識別碼可能改變且互聯網上的特定資訊可能來去多變，但等效資訊可藉由搜尋互聯網而找到。對彼等之參照係表明此類資訊的可得性和公開發布。

[0054]應當理解的是，前面的一般說明和下面的詳細說明係為例示且僅供釋義，而非侷限任何主張標的。在本申請案中，單數的使用包括複數，除非另有明確陳述。必須注意到的是，在用於說明書與隨附請求項時，單數形式“一(a)”、“一(an)”與“該(the)”包括複數指涉物，除非上下文另有明白規定。在本申請案中，使用“或”的意思是“及/或”，除非另有陳述。而且，“包括(including)”術語以及其他形式，例如“包括(include)”、“包括(includes)”與“包括(included)”的使用並無限制。

[0055]除另有指示外，採用了質譜、NMR、HPLC、蛋白質化學，生物化學，重組DNA技術和藥理學的習用方法。除提供明確定義外，採用了針對分析化學、有機合成化學、以及藥物和醫藥化學所採用的標準命名和標準實驗室程序與技術。在某些例子中，標準技術係用於化學合成、化學分析、藥物的製備、調配、和傳遞以及病患的治療。在某些具體例中，標準技術係用於重組DNA、寡核苷酸合成、以及組織培養和轉形（譬如電穿孔、脂質體轉染）。在一些

具體例中，反應和純化技術係譬如使用製造商的說明書或如慣常完成般或如本案所述般執行。

[0056]在本申請案與隨附請求項通篇所使用者，下列用語具有下列含義：

[0057]本案所使用之“烷基”此用語的意思是含有1-10個碳原子的直鏈、分支或環狀（在此情況中，亦稱之為“環烷基”）烴。烷基的例示性例子包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基己基、正庚基、正辛基、正壬基和正癸基。

[0058]本案所用“C₁-C₆-烷基”此用語的意思是含有1-6個碳原子的直鏈、分支或環狀（在此情況中，亦稱之為“環烷基”）烴。烷基的代表性例子包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基（cyclopropyl）、正丁基、二級丁基、三級丁基、環丁基、正戊基、異戊基、新戊基、環戊基和正己基。

[0059]本案所使用之“硫烷基”此用語的意思是一如本案所定義一經由硫原子接附至母分子部分的烷基基團。硫烷基的例示例子包括但不限於，甲硫基、乙硫基、丁硫基、三級丁硫基和己硫基。

[0060]本案所用“鹵基”或“鹵素”此用語的意思是-Cl、-Br、-I或-F。

[0061]如本案所使用者，“亞磺醯基”此用語指的是-S(=O)-R，其中R係選自於由下列構成之群組：烷基、環

烷基、芳基、雜芳基（經由環中之碳進行鏈接）與雜環烷基（經由環中之碳進行鏈接）。

[0062]如本案所使用者，“磺醯基”此用語指的是 $-S(=O)_2-R$ ，其中R係選自由下列構成之群組：烷基、環烷基、芳基、雜芳基（經由環中之碳進行鏈接）與雜環烷基（經由環中之碳進行鏈接）。

[0063]“任擇地經取代（optionally substituted）”或“經取代”此用語的意思是所參照之基團可取代有一或多個額外的基團，其個別且獨立地選自於烷基、環烷基、芳基、雜芳基、雜脂環基、羥基、烷氧基、芳基氧基、烷基硫基、芳基硫基、烷基亞磺基、芳基亞磺基、烷基磺基、芳基磺基、氰基、鹵基、硝基、鹵烷基、氟烷基、氟烷氧基和胺基，包括經單-與雙-取代之胺基基團、以及彼等之經保護衍生物。舉例來說，任擇的取代基可為鹵化物、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、或 L_sR_s ，其中每個 L_s 獨立地選自於一鍵結、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 或 $-(C_1-C_6\text{烯基})-$ ；每個 R_s 係選自於H、烷基、氟烷基、雜烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環烷基。可形成以上取代基之保護性衍生物的保護基團可在下列來源找到，例如上文所述及的Greene and Wuts文獻。在一些具體例中，任擇的取代基係選自於鹵素、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、烷基、氟烷基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、烷氧基、芳基氧基、烷基硫基、芳基硫基、烷基亞磺基、芳基

亞砒、烷基砒和芳基砒。在一些具體例中，任擇的取代基為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、烷基、氟烷基、雜烷基、烷氧基、氟烷氧基、 $-\text{S}$ -烷基或 $-\text{S}(=\text{O})_2$ 烷基。在一些具體例中，任擇的取代基係選自於鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{OCF}_3$ 。在一些具體例中，經取代基團係取代有前述基團之一或兩者。在一些具體例中，經取代基團係取代有前述基團之一者。在一些具體例中，在脂族碳原子（非環狀或環狀、飽和或不飽和碳原子，排除芳族碳原子）上的任擇取代基包括側氧基($=\text{O}$)。

[0064]“經保護之胺”此用語指的是帶有可移除性保護基團的胺，該可移除性保護基團改變了胺的反應性、抵抗合成流程期間的非所欲反應且稍後被移除。胺保護基團的例子包括但不限於，三級丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲基羰基(Fmoc)、三苯基甲基(Tr)與羰基苄氧基(Cbz)。舉例來說，根據本發明，為了保護與活化嘧啶環系中的6-胺基部分，除了下述者的單-N經保護類似物以外，還可使用雙-BOC、或雙-FMOC、CBZ、alloc、Teoc、甲基/乙基-氧基羰基、雙-乙醯基或N-琥珀醯基或N-鄰苯二甲醯基。

實施例

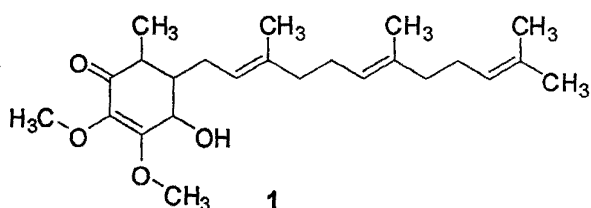
實施例1.從牛樟芝製備例示環己烯酮化合物

[0065]將得自牛樟芝的一百克菌絲體、子實體或兩者的混合物置於燒瓶中。將適量水與醇（70-100%醇溶液）加進燒瓶中並於20-25° C下予以攪拌至少1小時。使該溶液透過

過濾器與0.45 μm 膜進行過濾，並收集濾液作為萃出物。

[0066]使牛樟芝濾液接受高效能液相層析 (HPLC) 分析。在RP18管柱執行分離，動相由甲醇(A)與0.3%乙酸(B)構成，梯度條件為第0-10分鐘經歷95% - 20%B、第10-20分鐘經歷20%-10%B、第20-35分鐘經歷10%-10%B、第35-40分鐘經歷10%-95%B，流速為1毫升/分鐘。管柱沖提物以UV-可見光偵測器監控。

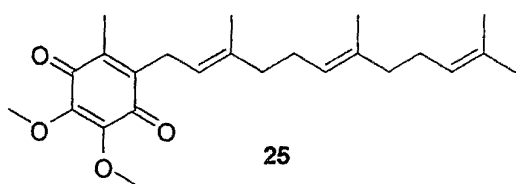
[0067]將第25至30分鐘所收集到的餾分液集中並濃縮，以生成4-羥基-2,3-二甲氧基-6-甲基-5-(3,7,11-三甲基十二碳-2,6,10-三烯基)環己-2-烯酮(化合物1)，呈淺黃棕色液體之產物。化合物1的分析顯示分子式為 $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4$ ，分子量為390，熔點為48至52 $^{\circ}\text{C}$ 。NMR光譜顯示 ^1H -NMR (CDCl_3) δ (ppm)=1.51, 1.67, 1.71, 1.75, 1.94, 2.03, 2.07, 2.22, 2.25, 3.68, 4.05, 5.07, 與5.14； ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ (ppm)=12.31, 16.1, 16.12, 17.67, 25.67, 26.44, 26.74, 27.00, 39.71, 39.81, 40.27, 43.34, 59.22, 60.59, 120.97, 123.84, 124.30, 131.32, 135.35, 135.92, 138.05, 160.45, 與197.12。



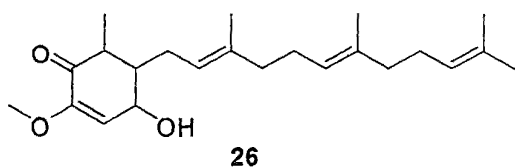
化合物1：4-羥基-2,3-二甲氧基-6-甲基-5-(3,7,11-三甲基十二碳-2,6,10-三烯基)環己-2-烯酮

[0068]化合物27—化合物1的代謝物—係由動物研究中餵食化合物1的大鼠尿液樣本獲得。化合物27被測定為4-羥

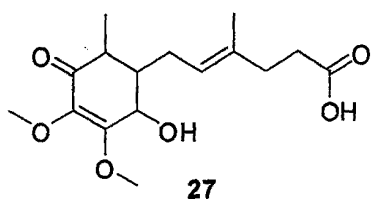
基-2,3-二甲氧基-6-甲基-5-(3-甲基-2-己烯酸)環己-2-烯酮，分子量為312 ($C_{16}H_{24}O_6$)。被測定為2,3-二甲氧基-5-甲基-6-((2E,6E)-3,7,11-三甲基十二碳-2,6,10-三烯基)環己-2,5-二烯-1,4-二酮(分子量為386.52, $C_{24}H_{34}O_4$)的化合物**25**係由純化方法獲得。



[0069]亦藉由純化方法製備化合物**26**，4-羥基-2-甲氧基-6-甲基-5-((2E,6E)-3,7,11-三甲基十二碳-2,6,10-三烯基)環己-2-烯酮，分子量為350.53 ($C_{23}H_{36}O_3$)。化合物**28**亦被製備出來。

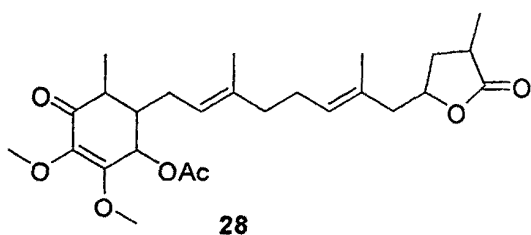


[0070] 1H (500 MHz; CD_3OD) δ 1.16 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.58 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.62 (3H, s), 1.65 (3H, s), 1.77–1.83 (1H, m), 1.93–2.20 (2H, m), 2.00–2.20 (7H, m), 2.23–2.31 (1H, m), 2.63–2.71 (1H, m), 3.59 (3H, s), 4.64 (1H, dd, $J = 5.5$ 與 3.7 Hz), 5.07–5.12 (2H, m), 5.21 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 5.91 (1H, d, $J = 5.7$ Hz); ^{13}C (125 MHz; CD_3OD) δ 13.1, 16.2, 17.8, 17.8, 25.9, 27.4, 27.8, 28.2, 40.9, 43.4, 47.5, 48.5, 49.8, 55.3, 65.0, 116.6, 123.3, 125.3, 125.4, 132.1, 136.0, 138.1, 152.0, 198.7.



[0071] $[\alpha]^{24}_D$ 66.9 (c 0.69, MeOH); ^1H (600 MHz; CD_3OD)

δ 1.14 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.65–1.70 (1H, m), 1.67 (3H, s), 2.24 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.32 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.43 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.44–2.50 (m, 1H), 3.57 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.36 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 5.29 (1H, t, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C (150 MHz; CD_3OD) δ 12.8, 16.2, 28.1, 33.8, 35.8, 41.4, 45.6, 58.6, 60.7, 66.8, 123.4, 137.1, 137.2, 164.9, 177.3, 199.4.

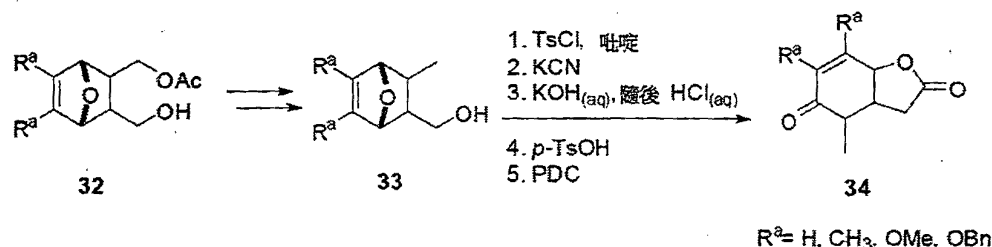


[0072] EI-MS, m/z 486 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ^1H (600 MHz; CD_3OD)

δ 1.19 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.24 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.60 (3H, s), 1.69 (3H, s), 1.93–2.00 (2H, m), 2.00–2.04 (1H, m), 2.05–2.08 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.13–2.20 (2H, m), 2.20–2.25 (m, 1H), 2.26–2.31 (2H, m), 2.40 (1H, dd, $J = 13.8$ Hz 與 7.0 Hz), 2.50–2.56 (1H, m), 2.73–2.80 (1H, m), 3.63 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.69–4.74 (1H, m), 5.17 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 5.31 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.75 (1H, d, $J = 3.1$ Hz); ^{13}C (150 MHz; CD_3OD) δ 13.1, 16.0, 16.2, 16.5, 20.9, 27.1, 28.0, 35.0, 35.6, 40.5, 42.5, 44.2, 45.9, 60.3, 61.1, 70.4, 78.8, 122.5,

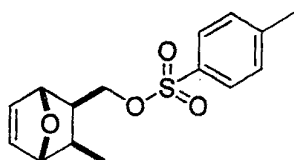
129.2, 131.7, 138.3, 138.7, 160.5, 171.4, 182.7, 199.0.

實施例2：製備例示性環己烯酮核心



[0073] 化合物**33** ($\text{R}^a = \text{H}$) 係以習知方法(譬如*J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8789-8795)由化合物**32**製備出。例示性中間體**34a** ($\text{R}^a = \text{H}$) 係以下列步驟製備。其他例示性核心中間體 (**34b-d**, 分別為 $\text{R}^a = \text{CH}_3$ 、 OMe 、 Obn 或類似者) 可據此製備出。

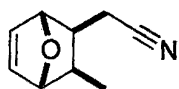
步驟1. 製備[(1*R*,2*R*,3*R*,4*S*)-3-甲基-7-氧雜二環[2.2.1]庚-5-烯-2-基]甲基4-甲基-苯-1-磺酸



[0074] 對置於冰浴之溶於 CH_2Cl_2 (210毫升) 中的化合物**21** (8.3克, 59毫莫耳) 溶液加入 Et_3N (21.0毫升, 148毫莫耳)、4-DMAP (1.0克, 8.9毫莫耳) 和 TsCl (16.9克, 88.8毫莫耳)。使混合物升溫至室溫並攪拌16小時, 以 H_2O (100毫升 $\times$ 3) 與鹽水 (100毫升) 加以洗滌。有機層以 Na_2SO_4 乾燥並於真空濃縮。殘留物於矽膠上以管柱層析進行純化 (EtOAc : 己烷, 1:3, R_f 0.46), 獲得14.8克無色油液 (50.2毫莫耳, 85%)。EI-MS, m/z 317 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; $[\alpha]^{24}_{\text{D}} -14.8$ (c 2.34,

CHCl₃) ; ¹H (600 MHz ; CDCl₃) δ 1.04 (3H, d, *J* = 7.3 Hz), 1.83–1.90 (1H, m), 1.91–1.97 (1H, m), 2.51 (3H, s), 4.02 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 4.22 (1H, dd, *J* = 9.5 and 5.4 Hz), 4.49 (1H, s), 4.75 (1H, s), 6.32 (1H, dd, *J* = 5.8 Hz and 1.6 Hz), 6.41 (1H, dd, *J* = 5.8 and 1.6 Hz), 7.43 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.87 (2H, d, *J* = 8.2 Hz) ; ¹³C (150 MHz ; CDCl₃) δ 14.1, 21.4, 33.6, 39.2, 71.0, 80.0, 84.5, 127.6, 129.7, 132.6, 134.4, 135.9, 144.7.

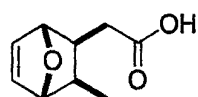
步驟2. 製備 2-[(1R,2S,3R,4S)-3-甲基-7-氧雜二環[2.2.1]庚-5-烯-2-基]乙腈



[0075] 對置於冰浴之溶於CH₂Cl₂ (210毫升) 中的化合物**21** (8.3克, 59毫莫耳) 溶液加入Et₃N (21.0毫升, 148毫莫耳)、4-DMAP (1.0克, 8.9毫莫耳) 和TsCl (16.9克, 88.8毫莫耳)。使混合物升溫至室溫並攪拌16小時, 以H₂O (100毫升 × 3) 與鹽水 (100毫升) 加以洗滌。有機層以Na₂SO₄乾燥並於真空濃縮。殘留物於矽膠上以管柱層析進行純化 (EtOAc : 己烷, 1 : 3, *R_f* 0.46), 獲得14.8克無色油液 (50.2毫莫耳, 85%)。EI-MS, *m/z* 317 [M+Na]⁺; [α]²⁴_D -14.8 (c 2.34, CHCl₃) ; ¹H (600 MHz ; CDCl₃) δ 1.04 (3H, d, *J* = 7.3 Hz), 1.83–1.90 (1H, m), 1.91–1.97 (1H, m), 2.51 (3H, s), 4.02 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 4.22 (1H, dd, *J* = 9.5 and 5.4 Hz), 4.49 (1H, s), 4.75 (1H, s), 6.32 (1H, dd, *J* = 5.8 Hz and 1.6 Hz), 6.41 (1H, dd, *J* = 5.8 and 1.6 Hz), 7.43 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.87 (2H, d,

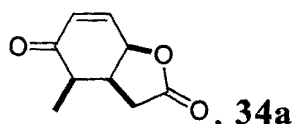
$J = 8.2 \text{ Hz}$) ; ^{13}C (150 MHz ; CDCl_3) δ 14.1, 21.4, 33.6, 39.2, 71.0, 80.0, 84.5, 127.6, 129.7, 132.6, 134.4, 135.9, 144.7.

步驟3. 製備 2-[(1R,2S,3R,4S)-3-甲基-7-氧雜二環[2.2.1]庚-5-烯-2-基]乙酸



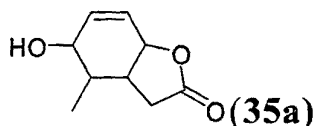
[0076] 使步驟2製備的腓 (6.7克, 45毫莫耳) 於1N氫氧化鉀溶液 (480毫升, 480毫莫耳) 加熱至迴流, 歷時4小時。4 小時後, 將混合物濃縮。使殘留物於冰浴冷卻, 以濃 $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ 酸化至pH 1、並以EtOAc (300毫升 $\times$ 3) 萃取。合併的有機餾分液以 Na_2SO_4 予以乾燥並於真空濃縮, 以生成酸 (7.4克, 44毫莫耳, 98%)。TLC R_f 0.63 (EtOAc: 己烷, 2:1); EI-MS, m/z 191 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; $[\alpha]^{24}_{\text{D}} -7.03$ (c 1.95, CHCl_3); ^1H (600 MHz; CDCl_3) δ 1.00 (3H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.77–1.84 (1H, m), 1.98–2.04 (1H, m), 2.39 (1H, dd, $J = 16.9$ and 10.0 Hz), 2.51 (1H, dd, $J = 16.9$ and 5.4 Hz), 4.45 (1H, s), 4.65 (1H, s), 6.31 (2H, s); ^{13}C (150 MHz; CDCl_3) δ 15.3, 33.5, 34.0, 35.9, 82.8, 84.8, 135.1, 135.6, 179.2.

步驟4. 製備 (3aS,4R,7aR)-4-甲基-2,3,3a,4,5,7a-六氫-1-苯并呋喃-2,5-二酮



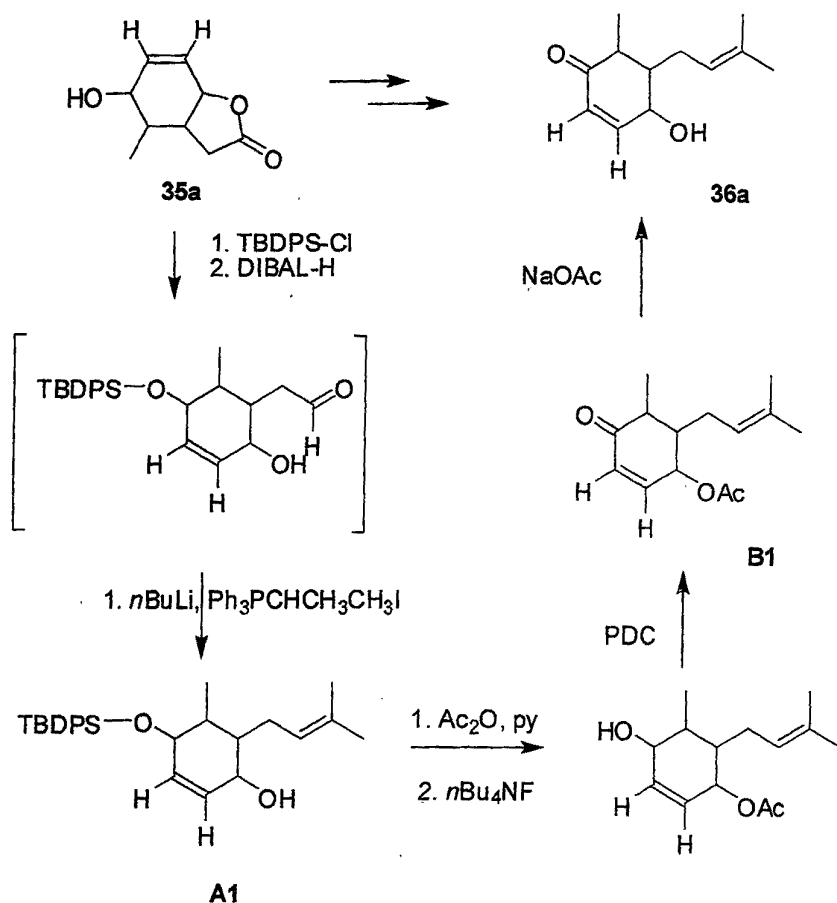
[0077] 將一由步驟3得到的酸 (500毫克, 2.97毫莫耳) 與 *p*-TSA (57毫克, 0.30毫莫耳) 配於甲苯 (20毫升) 中所構成

的溶液於100 °C下加熱3小時。3 小時後，混合物於真空中濃縮，生成羥基內酯化合物**35a**（450毫克）；TLC R_f 0.46 (EtOAc：己烷，2：1)；EI-MS, m/z 191 $[M+Na]^+$ 。

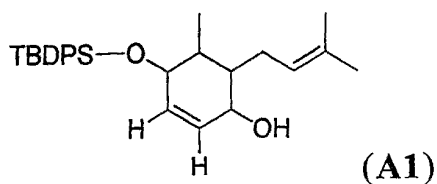


[0078] 在粗製羥基內酯**35a**（450毫克）溶於CH₂Cl₂（15毫升）的攪動溶液中加入PDC（2.0克，5.4毫莫耳）。混合物於室溫攪拌過夜，以EtOAc（30毫升）稀釋、並予以過濾。殘留物於真空中濃縮並於矽膠上以管柱層析進行純化（EtOAc：己烷，1：1, TLC R_f 0.38），獲得呈白色固體的化合物**34a**，294毫克（1.77毫莫耳，60%，2個步驟）；EI-MS, m/z 189 $[M+Na]^+$ ； $[\alpha]_D^{24}$ -269.3 (c 2.03, CHCl₃)；¹H (600 MHz；CDCl₃) δ 1.15 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.17 (1H, dd, J = 17.4 and 12.7 Hz), 2.53 (1H, dd, J = 17.4 and 8.5 Hz), 2.78 (1H, dd, J = 6.7 and 5.5 Hz), 3.26–3.35 (1H, m), 5.32 (1H, dt, J = 7.2 and 1.9 Hz), 6.18 (1H, dd, J = 10.3 and 1.3 Hz), 6.68 (1H, dt, J = 10.3 and 1.9 Hz)；¹³C (150 MHz；CDCl₃) δ 12.9, 29.6, 41.1, 75.2, 131.1, 141.1, 174.4, 197.7.

實施例3：由內酯**35a**製備出例示性化合物**36a**



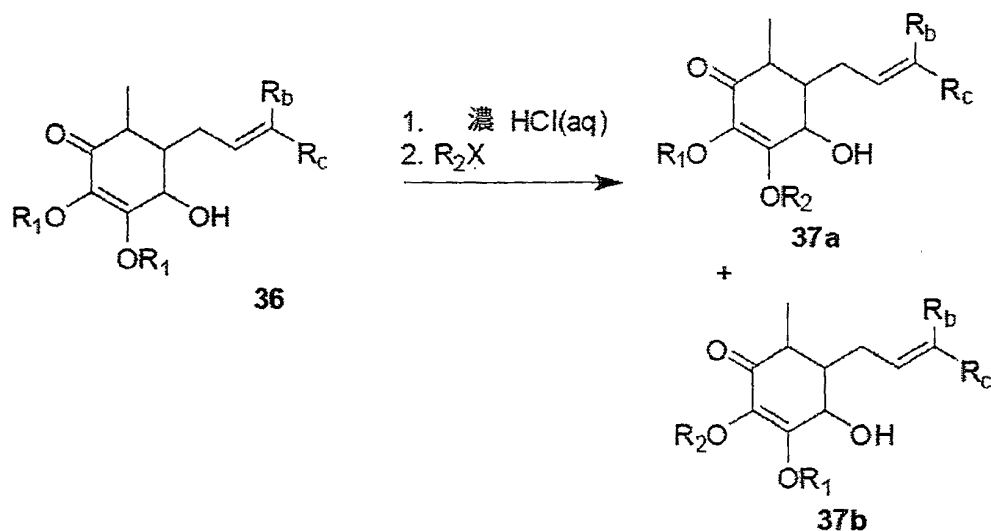
[0079] 化合物 **36a** 係以下列步驟由化合物 **35a** 製備出來。先以三級丁基二苯基矽基氯化物 (TBDPS-Cl) 保護羥基 (也可使用遇強鹼條件呈惰性的其他非設限例示性適宜羥基保護基團, 譬如 MOM、MEM、THP 保護基團或類似者)。所得化合物隨後先以 DIBAL-H 加以還原並隨後在鹼性條件 ($n\text{-BuLi}$) 和 $\text{Ph}_3\text{PCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{I}$ 進行反應 (威悌反應), 得到中間體 **A1**。先以乙酸酯保護中間體 **A1** 的羥基 (條件: Ac_2O , 吡啶) 且隨後藉由 $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ 移除矽基保護基團 TBDPS。隨後以 PDC 氧化未受保護的羥基, 得到化合物 **B1**。將乙酸酯基團去保護, 得到化合物 **36a**。可以相似方式製備出一系列化合物 **36**。



[0080] ^1H (600 MHz ; CD_3Cl) δ 0.77 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.07 (9H, s), 1.65 (3H, s), 1.73 (3H, s), 1.84–1.90 (1H, m), 2.02–2.10 (1H, m), 2.21–2.28 (2H, m), 3.93 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 4.18 (1H, br), 5.20–5.25 (1H, m), 5.66 (1H, dd, $J = 9.9$ Hz and 4.5 Hz), 5.85 (1H, dd, $J = 9.9$ Hz and 4.0 Hz), 7.37–7.41 (4H, m), 7.42–7.46 (2H, m), 7.66–7.70 (4H, m).

實施例4：由化合物36製備出例示性化合物37a與37b

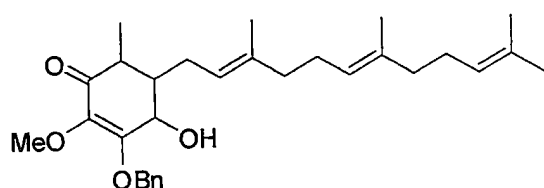
[0081] 所欲化合物37a與37b係藉由在水溶液中使濃HCl與 R_2X (X為離去基，例如鹵素或對甲苯磺酸鹽) 進行反應來製備。



[0082] 下列化合物係相應地製備。

化合物 31：3-(苄氧基)-4-羥基-2-甲氧基-6-甲基-5-[(2E,6E)-3,7,11-三甲基十二碳-2,6,10-三烯-1-基]環己-2-

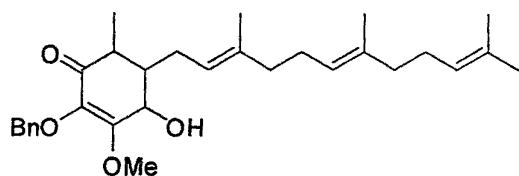
烯-1-酮



[0083] 將配於50毫升MeOH中的(4S,5S,6S)-4-羥基-2,3-二甲氧基-6-甲基-5-[(2E,6E)-3,7,11-三甲基十二碳-2,6,10-三烯-1-基]環己-2-烯-1-酮 (10.0克, 25.6毫莫耳) 冷卻至0°C, 再加入濃HCl_(aq) (22.5毫升, 270毫莫耳)。反應於室溫攪拌30分鐘。30分鐘後, 混合物於真空濃縮。殘留物以EtOAc (100毫升) 稀釋、以飽和NaHCO₃ (50毫升×3) 與鹽水 (50毫升) 予以洗滌、以Na₂SO₄加以乾燥、過濾之, 再濃縮之, 並於矽膠上以管柱層析進行純化(EtOAc: 己烷, 1:5, TLC R_f 0.26), 得到產物3.0克 (6.4毫莫耳, 25%); EI-MS, m/z 489 [M+Na]⁺; [α]²⁴_D +18.6 (c 2.19, CHCl₃); ¹H (500 MHz; CDCl₃) δ 1.16 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.59 (6H, s), 1.64 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.73–1.75 (1H, m), 1.94–2.00 (2H, m), 2.00–2.09 (7H, m), 2.21–2.24 (2H, m), 2.52–2.56 (1H, m), 3.66 (3H, s), 4.35 (1H, t, J = 3.6 Hz), 5.05–5.10 (2H, m), 5.12 (1H, t, J = 7.0 Hz), 5.28 (1H, d, J = 11.9 Hz), 5.44 (1H, d, J = 11.9 Hz), 7.34–7.39 (5H, m); ¹³C (125 MHz; CDCl₃) δ 12.4, 16.0, 16.1, 17.7, 25.7, 26.5, 26.7, 26.9, 39.7, 39.8, 40.4, 43.4, 60.4, 68.1, 73.4, 121.0, 123.9, 124.3, 127.8, 128.4, 128.6, 131.2, 135.2, 136.3, 136.8, 137.9, 159.8, 197.3.

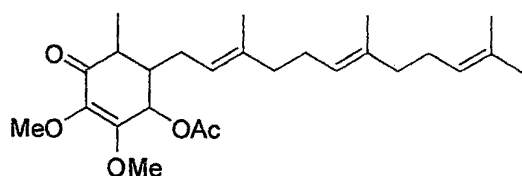
化合物 30 : 2-(苄氧基)-4-羥基-3-甲氧基-6-甲基

-5-[(2E,6E)-3,7,11-三甲基十二碳-2,6,10-三烯-1-基]環己-2-烯-1-酮



[0084] 6.1克 (13毫莫耳, 50 %); TLC R_f 0.26 (EtOAc : 己烷, 1 : 5); EI-MS, m/z 489 $[M+Na]^+$; $[\alpha]_D^{24}$ -8.04 (c 2.04, $CHCl_3$); 1H (600 MHz; $CDCl_3$) δ 1.28 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.49 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.65 (s, 3H), 1.67–1.77 (m, 1H), 1.90–1.99 (2H, m), 1.94–1.99 (2H, m), 1.99–2.05 (4H, m), 2.05–2.10 (1H, m), 2.21–2.23 (1H, m), 2.61–2.65 (1H, m), 3.57 (1H, br), 3.67 (3H, s), 4.97–5.00 (1H, m), 5.03–5.06 (2H, m), 5.19 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 5.46 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 7.32–7.36 (5H, m); ^{13}C (150 MHz; $CDCl_3$) δ 15.9, 16.0, 17.6, 17.7, 24.0, 25.6, 26.4, 26.7, 35.4, 39.6, 39.7, 44.9, 60.5, 70.8, 73.4, 121.8, 123.9, 124.3, 127.7, 128.4, 128.6, 131.2, 133.7, 135.1, 136.5, 137.9, 165.7, 195.1.

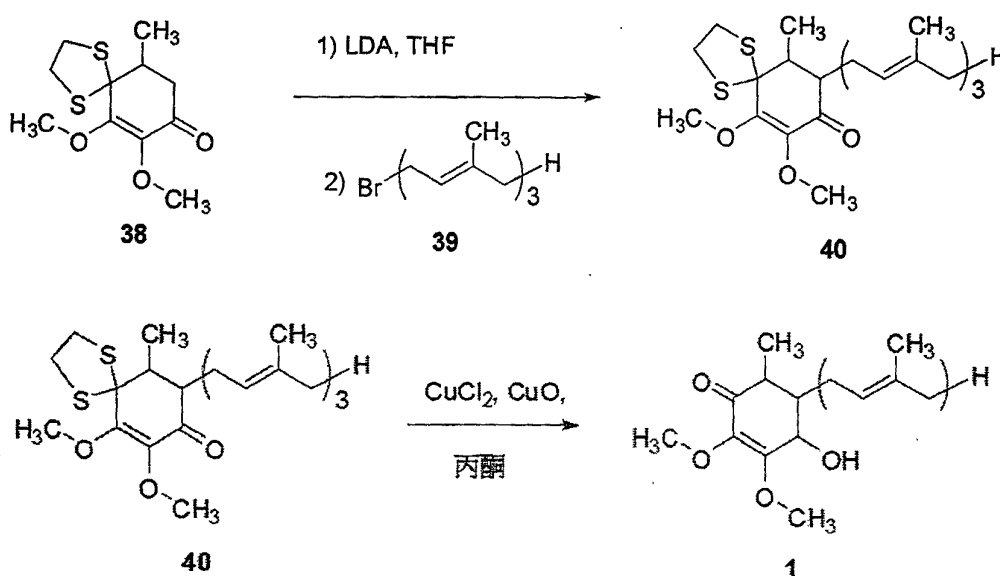
化合物 29 : 2,3-二甲氧基-5-甲基-4-側氧基-6-[(2E,6E)-3,7,11-三甲基十二碳-2,6,10-三烯-1-基]環己-2-烯-1-基乙酸酯



[0085] 將配於5毫升吡啶中的(4S,5S,6S)-4-羥基-2,3-二

甲氧基-6-甲基-5-[(2E,6E)-3,7,11-三甲基十二碳-2,6,10-三烯-1-基]環己-2-烯-1-酮(500毫克, 1.38毫莫耳)冷卻至0°C, 再加入乙酸酐(300微升, 3.19毫莫耳)。在室溫下將反應攪拌4小時。4小時後, 混合物以EtOAc(20毫升)予以稀釋, 以1N HCl(aq)(10毫升×2)、飽和NaHCO₃(10毫升×2)、鹽水(20毫升)予以洗滌、以Na₂SO₄加以乾燥、過濾之、再濃縮之, 並於矽膠上以管柱層析進行純化(EtOAc: 己烷, 1:3, TLC R_f 0.56), 得到產物404毫克(0.934毫莫耳, 68%); EI-MS, m/z 433 [M+H]⁺; ¹H (500 MHz; CDCl₃) δ 1.19 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.56 (3H, s), 1.59 (6 H, s), 1.66 (3H, s), 1.83–1.90 (1H, m), 1.92–2.10 (10H, m), 2.08 (3H, s), 2.20–2.38 (1H, m), 2.48–2.56 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.06–5.13 (3H, m), 5.74 (1H, d, J = 3.2 Hz).

實施例5：經由烯醇酯反應製備例示化合物1



[0086] 化合物38係由2,3-二甲氧基-5-甲基環己-2-烯-1,4-二酮製備出來。在反應錐瓶中, 於低溫下將化合物38

慢慢加至溶於THF內之LDA溶液。待烯醇酯形成後，在惰性氣體條件下將化合物**39**慢慢加至反應混合物。於低溫下以水淬熄反應，並加以純化而生成化合物**40**。於丙酮中以諸如CuCl₂、CuO之適宜試劑將化合物**40**去保護，以生成化合物**1**。

實施例6：測定例示性環己烯酮化合物**25-31**相對於化合物**1**的細胞毒性效應

[0087]細胞存活率係使用細胞計數套組-8 (CCK-8, Enzo Life Sciences, Farmingdale, NY) 進行測量。在此試驗中，WST-8係於細胞中藉由脫氫酶還原，產生黃色產物甲臍 (formazan)，其可溶解於培養基中。甲臍的生成量和活細胞的數量係成正比。處理後，將CCK-8溶液加至每個井並予以培育4小時。甲臍濃度以吸收波長450 nm的分光光度計測量。細胞存活率係以相應控制組的百分比表示。

[0088]為了測定化合物**1**的細胞毒性效應是否和*Ras*突變的存在有關，使用帶有野生型*Ras* (H838、Hep3B與K562) 或突變型*Ras* (A549、HepG2、與THP-1) 之衍生自人類肺癌 (A549與H838)、肝癌 (HepG2與Hep3B) 和白血病 (K562與THP-1) 的細胞品系。細胞存活率在化合物**1**處理的48小時後測量。細胞品系及其IC₅₀之遞增順序為THP-1 (2.22 μM) < A549 (3.24 μM) < H838 (3.32 μM) < Hep3B (3.74 μM) < K562 (5.12 μM) < HepG2 (6.42 μM) (見表1)。

[0089]接著，在H838細胞中測定化合物**1**類似物 (化合物**29**、**30**與**31**)、代謝物 (化合物**27**) 以及由絲狀牛樟芝單

離出來的同功異構物（化合物**25**、**26**、**28**）的 IC_{50} 值。結果指出化合物**1**的2'-羥基與法尼基（farnesyl）就其細胞毒性效應而言至為重要。再者，化合物**31**比化合物**1**具有甚至更高的細胞毒性。（表1）

[0090] 表1. 由CCK-8細胞存活率試驗測定之例示性式X化合物的 IC_{50} 值。

化合物	A549	H838	Hep3B	HepG2	K562	THP-1
1	3.24±0.35	2.96±0.05	3.74±0.35	6.42±0.08	5.12±0.83	2.22±0.03
25	-	22.56±6.45	-	-	-	-
26	-	11.34±4.17	-	-	-	-
27	-	>100	-	-	-	-
28	-	>100	-	-	-	-
29	-	>100	-	-	-	-
30	22.61±2.24	25.56±6.54	9.06±3.03	27.03±6.06	-	-
31	6.68±0.75	3.41±1.43	7.46±7.06	8.98±0.97	-	-

數值係以平均值± S.E.M.呈現

[0091] 儘管本案已展示並說明本發明之較佳具體例，但對熟習此藝者而言極明顯的是此類具體例係僅以舉例方式提供。熟習此藝者現將產生眾多更動、改變和置換，而無逸離本發明。應理解到的是在實施本發明時，可運用本案

所述之本發明具體例的各式替換例。所意圖的是下列請求項係界定本發明之範疇以及藉此涵蓋在該等請求項及其等效項之範疇以內的方法與結構。

發明摘要

※ 申請案號：103105417

※ 申請日：103 年 2 月 19 日

※IPC 分類：

C07C 1/34 (2006.01)

C07C 45/27 (2006.01)

C07C 45/69 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

環己烯酮組成物及其製造方法

CYCLOHEXENONE COMPOSITIONS AND PROCESS FOR MAKING
THEREOF

【中文】

本案提供製備供用於癌症治療及/或疾病之環己烯酮化合物的方法。

【英文】

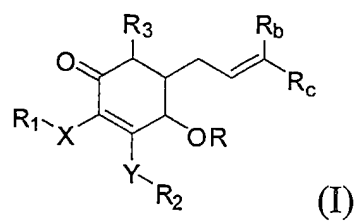
Provided herein are processes of preparing cyclohexenone compounds useful for cancer treatments and/or diseases.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

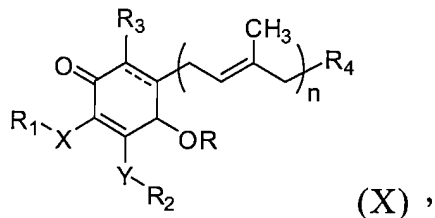


無劃線版

專利申請號：103105417
修正日期：106年 09月 07日

申請專利範圍

1. 一種式X化合物：



或其藥學上可接受性鹽，其中

X與Y分別獨立地為一鍵結、氧、NR₅或硫，但X和Y不得同時為一鍵結；

R 為 H、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C(=O)NR₅R₆、C(=O)SR₅、C(=S)R₅或C(=S)NR₅R₆；

R₁、R₂與R₃分別獨立地為H、或任擇地經取代之C₁-C₁₂烷基，其中當X和Y分別獨立地為氧、NR₅或硫時，R₁和R₂中至少一者獨立地為一個經芳基或雜芳基取代之C₁-C₁₂烷基；

R₄為H、NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C(=O)NR₅R₆、鹵素、5或6-員內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、葡糖基，其中該5或6-員內酯、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基和葡糖基係任擇地取代有選自於下列的一或多個取代基：NR₅R₆、OR₅、OC(=O)R₇、C(=O)OR₅、C(=O)R₅、C(=O)NR₅R₆、C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈環烷基和C₁-C₈鹵烷基；

專利申請號：103105417
修正日期：106年 09月 07日

R_5 與 R_6 分別獨立地為H或 C_1 - C_8 烷基；

R_7 為 C_1 - C_8 烷基、 OR_5 或 NR_5R_6 ；虛線表示任擇地存在之鍵；

以及 $n=1-12$ 。

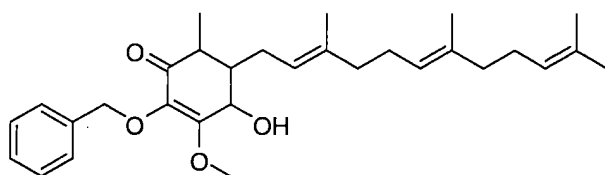
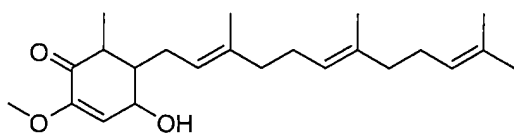
2. 如請求項1之化合物，其中R為氫、 $C(=O)C_3H_7$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 或 $C(=O)CH_3$ 。
3. 如請求項1之化合物，其中 R_1 、 R_2 與 R_3 分別獨立地為氫、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基或辛基，彼等任擇地取代有芳基或雜芳基。
4. 如請求項3之化合物，其中 R_1 為取代有苯基之甲基。
5. 如請求項3之化合物，其中 R_2 為取代有苯基之甲基。
6. 如請求項1之化合物，其中 R_4 為鹵素、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OC_2H_5 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)C_2H_5$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)OC_2H_5$ 、 $C(=O)NHCH_3$ 、 $C(=O)NHC_2H_5$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $OC(=O)CH_3$ 、 $OC(=O)C_2H_5$ 、 $OC(=O)OCH_3$ 、 $OC(=O)OC_2H_5$ 、 $OC(=O)NHCH_3$ 、 $OC(=O)NHC_2H_5$ 或 $OC(=O)NH_2$ 。
7. 如請求項1之化合物，其中 R_4 為 $C_2H_4C(CH_3)_2OH$ 、 $C_2H_4C(CH_3)_2OCH_3$ 、 CH_2COOH 、 C_2H_4COOH 、 CH_2OH 、 C_2H_4OH 、 CH_2Ph 、 C_2H_4Ph 、 $CH_2CH=C(CH_3)(CHO)$ 、 $CH_2CH=C(CH_3)(C(=O)CH_3)$ 、5或6-員內酯、芳基或葡萄糖基，其中5或6-員內酯、芳基和葡萄糖基係任擇地取代有選自於下列的一或多個取代基： NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 $C(=O)NR_5R_6$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8

專利申請號：103105417

修正日期：106年 09月 07日

烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基、和 C_1 - C_8 鹵烷基。

8. 如請求項1之化合物，其中 R_4 為 C_1 - C_8 烷基，其任擇地取代有選自於下列的一或多個取代基： NR_5R_6 、 OR_5 、 $OC(=O)R_7$ 、 $C(=O)OR_5$ 、 $C(=O)R_5$ 、 $C(=O)NR_5R_6$ 、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 環烷基和 C_1 - C_8 鹵烷基。
9. 如請求項8之化合物，其中 R_4 為 $CH_2CH=C(CH_3)_2$ 。
10. 如請求項1之化合物，其中該化合物係選自於由下列所構成之群組：



以及

