

公告本

384288

384288

A4
C4

申請日期	84.2.16
案 號	84101398
類 別	C07D 307/80

A61K 31/365

Int. Cl⁶

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	微酚酸之5-取代衍生物
	英 文	5-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF MYCOPHENOLIC ACID
二、發明 創作人	姓 名	1.狄恩R.阿提斯 6.彼得H.奈爾森 2.塔德R.艾爾沃滋 7.約翰W.派特森 3.若南C.霍利 8.約翰C.洛拉夫 4.大衛G.洛夫荷得 9.艾瑞克B.梭格林 5.大衛J.摩根斯 10.大衛B.史密斯 1.2.3.4.5.7.8.9.10.美國 6.英國
	國 籍	
三、申請人	住、居所	1.美國.加州94025,曼羅公園,卡密諾狄洛斯拉柏斯1836號 2.美國.加州94301,保羅奧圖市,韋柏斯特街1044號 3.美國.加州94062,木邊,天空線大道11號 4.美國.加州94002,貝爾蒙特,瓦尼兒路505號 5.美國.加州94024,洛斯奧圖斯,緯斯塔大道781號 6.美國.加州94022,洛斯奧圖斯,聖華恩廣場42號 7.美國.加州94087,山景,蒙他多路1619號 8.美國.加州94040,山景,康乃爾路1654號 9.美國.加州94043,山景,得耳大道442號 10.美國.加州94066,聖布魯諾,木棉路2561號
	姓 名 (名稱)	勝泰克斯公司
三、申請人	國 籍	美 國
	住、居所 (事務所)	美國.加州94304保羅奧圖市,山景大道3401號
三、申請人	代 表 人 姓 名	何威格.泛.摩利

384283

申請日期	
案 號	
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 創作人	姓 名	11.安瑪莉.沃多斯 15.費丹丘F.安墜 12.勞柏J.威可特 16.瑪利雅T.L.賀南得茲 13.阿利舍爾C.葛契雅 17.佛蘭西斯科X.T.慕拉 14.瑪利歐F.澤士須 18.泰瑞莎A.T.馬丁
	國 籍	11.12.美國 13.14.15.16.17.18.墨西哥 11.美國.加州94583,聖拉蒙,鄉村小河鏡482號 12.美國.加州94062,木邊,大樹路10號 13.墨西哥.坎培斯特拉科路斯布科,10塞拉達塞洛得耳邁 卡多30號 14.墨西哥.摩瑞洛斯,庫耶那瓦卡,里奧波尼多101號 15.墨西哥.聖佩濁薩帕,阿得利安卡斯卡垂安76號 16.墨西哥.波利費利歐迪阿茲207號,大學多盧卡 17.墨西哥.庫耶那瓦卡,里奧波尼多227號 18.墨西哥.庫耶那瓦卡,利風馬,特歐潘左科625大道
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

-1-1-

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

美 國 (地區) 申請專利，申請日期：1994.2.18. 案號：08/198,749，☐有 ☐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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

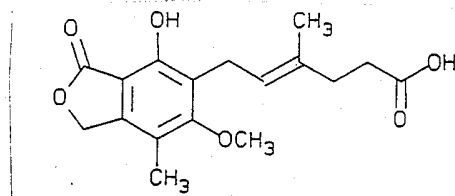
五、發明說明 ()

發明範圍

本發明係有關於黴酚酸衍生物，特別是一系列具有新穎側鏈之化合物。本發明亦針對於治療之配方及方法。

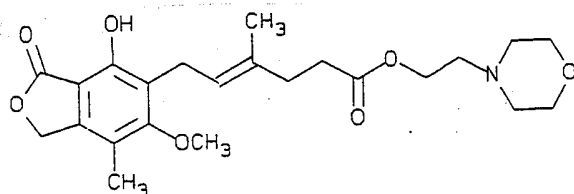
背景資料

黴酚酸(MPA)最初被敘述為於短結構青黴菌(Penicillium brevicompactum)發酵液中之低活性抗菌基礎，其具有下列結構：



黴酚酸

MPA及特定相關之化合物，如黴酚酸嗎啉代乙基酯(MPA之嗎啉代乙基酯)，其具有下列結構：



近期間更被敘述為用為免疫抑制性藥劑時具有特別優異性質。

黴酚酸之不同衍生物之合成及用途用於治療自動免疫性疾病，牛皮癬，發炎疾病，特別是包括風濕性關節炎，腫瘤，病毒，且用於治療同種異基因移植排斥，其等被敘述於美國專利號4,686,234；4,725,622；4,727,069；4,748,173；4,753,935；4,786,637；4,808,592；

五、發明說明()

4,861,776; 4,868,153; 4,948,793; 4,952,579;
4,959,387; 4,992,467; 5,247,083;及申請於1992年八月
七日美國專利申請號之 07/927,260。

用於免疫抑制性試劑時，前述之酯類及黴酚酸之衍生物有用於治療與自動免疫相關之疾病，血管球性腎炎及肝炎，且可避免同種異基因移植排斥。用於抗發炎試劑時，其等有用於治療風濕性關節炎。用於抗腫瘤試劑時，其等有用於治療固體腫瘤及淋巴網狀內皮細胞增生來源之惡化。

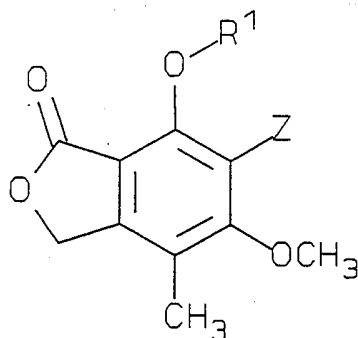
亦可見美國專利號3,825,571及3,853,919;日本專利號J 01290667; J. Med. Chem., 33(2), 833-8 (1990); Austr. J. Chem., 31(2), 353-64, (1978); 及J. Antibiot., 29(3), 275-85, 286-91 (1976)。所揭示之化合物均被敘述為具有抗腫瘤，免疫抑制性，抗病毒，抗關節炎及／或抗牛皮癬等活性。J. W. Patterson及G. Huang, Chemical Communications, 1579 (1991)之論文敘及與此等化合物有關之合成方法。

以上所引用之專利，文獻及參考資料／於此列為參考之文獻均併入本文為參考。

發明概要

本發明之一目的係有關於黴酚酸衍生物，即式 I 化合物：

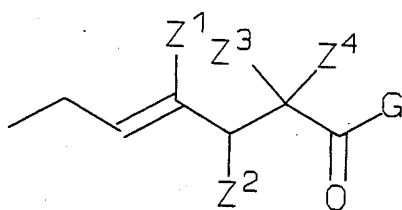
五、發明說明 ()



其中：

R^1 為 H 或 $C(O)R^{1'}$ ，其中 $R^{1'}$ 為低碳烷基，芳基或 NH -芳基；及

Z 為一側鏈選自於式 $Z^1 A$ ， $Z^2 B$ ， $Z^3 C$ ， $Z^4 D$ ， $Z^5 E$ ， $Z^6 F$ ， $Z^7 G$ 及 $Z^8 H$ ：



式 $Z^1 A$

其中：

Z^1 為 H，低碳烷基，鹵素或 CF_3 ；

Z^2 為 H，OH，低碳烷基，低碳烷氧基，芳基或

$CH_2-Z^{1'3}$ ，其中 $Z^{1'3}$ 為鹵素，CN，芳基或雜芳基；

Z^3 為 H，OH，低碳烷基，低碳烯基，低碳烷氧基，鹵素，苯基， $P(O)(OCH_3)_2$ ， $P(O)(OH)(OCH)_3$ ， $NHZ^{1'1}$

，SH 或 $S(O)_m Z^{1'2}$ ，其中 $Z^{1'1}$ 為 H，烷基，芳基或低碳烷基磺醯基， $Z^{1'2}$ 為低碳烷基，及 m 為 0，1 或 2；

Z^4 為 H，OH，低碳烷基，鹵素，或苯基，但當 Z^3 為 OH，鹵素， $P(O)(OCH_3)_2$ ， $P(O)(OH)(OCH)_3$ ， $NHZ^{1'1}$

五、發明說明 ()

或 SZ^{12} 時 Z^4 不為 OH 或鹵素；

或 Z^3 及 Z^4 與碳共同結合形成三至五個碳原子之環烷基；及

G 為 OH ，低碳烷氧基，低碳硫代烷基， NG^1G^2 ，

$O-(CH_2)_n-NG^1G^2$ ，或 $O-(CH_2)_n-N=G^3$ ，其中

n 為由 1 至 6 之整數，

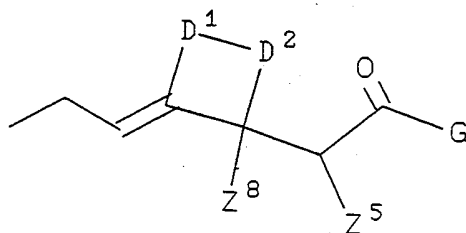
G^1 為 H 或低碳烷基，

G^2 為 H 或低碳烷基，及

$=G^3$ 為低碳烷撐 4 至 6 個碳原子，或低碳烷撐具至 5 個碳原子加上一個原子為 $-O-$ ， $-S-$ ，其中 G^4 為 H 或低碳烷基之 $-N(G^4)-$ ；

當 Z^1 為甲基時， Z^2 ， Z^3 及 Z^4 並不全為 H ，及

當 R^1 ， Z^3 及 Z^4 全為 H 且 Z^1 為甲基時， Z^2 並不為 H 或 OH ；或



式 Z B

其中：

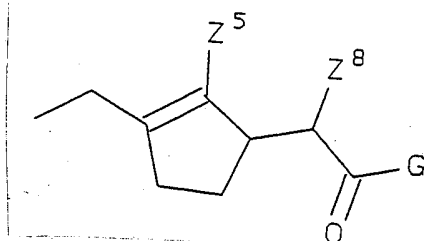
Z^5 為 H 或低碳烷基；

Z^8 為 H ，低碳烷基或形成一具 D^2 之雙鍵；

D^1 及 D^2 與其相鄰碳原子共同形成一 3 至 7 個碳原子之選擇性經取代，經飽和或未飽和碳環或雜環；及

五、發明說明 ()

G 為上述之定義；或

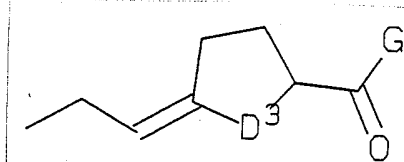


式 Z C

其中：

Z⁸ 為 H 或低碳烷基；及

Z⁵ 及 G 為上述之定義；或

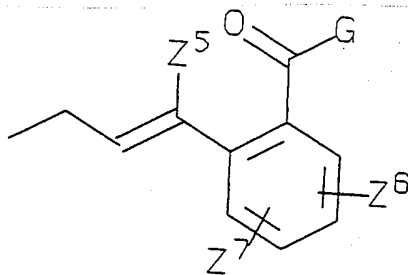


式 Z D

其中：

D³ 為 -CH₂- 或 -CH₂-CH₂-, 及

G 為上述之定義；或



式 Z E

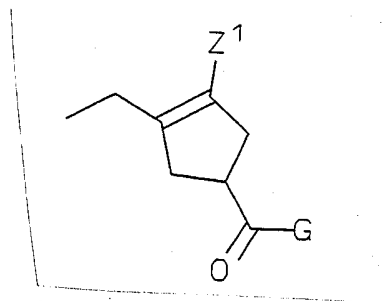
其中：

Z⁶ 為 H，低碳烷基，低碳烷氧基，COOH，NH₂，疊氮基或鹵素；

Z⁷ 為 H，低碳烷基，低碳烷氧基或鹵素；及

五、發明說明 ()

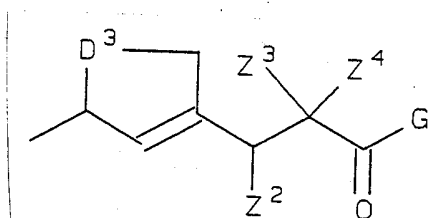
Z⁵ 及 G 為上述之定義；或



式 Z F

其中：

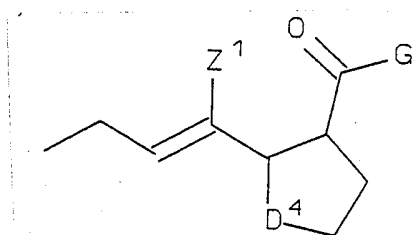
Z¹ 及 G 為上述之定義；或



式 Z G

其中：

D³ , Z² , Z³ , Z⁴ 及 G 為上述之定義；或



式 Z H

其中：

D⁴ 為 -CH₂ -, -CH₂ -CH₂ -, -CH₂ -CH₂ -CH₂ -, -O-或
-O-CH₂ - ; 及

Z¹ 及 G 為上述之定義；

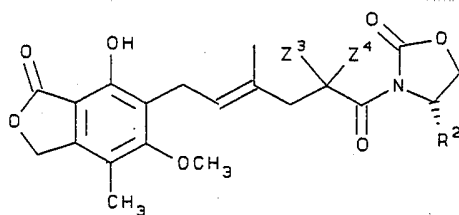
五、發明說明()

及有關之藥學上可接受鹽類。

於另一目的，本發明係有關於含有式 I 化合物之治療有效量或有關之藥學上可接受鹽之一種藥學組成物與至少一種藥學上可接受賦形劑混合。

仍有另一目的，本發明係有關於一種方法以治療哺乳動物免疫，發炎，腫瘤，增殖，病毒及牛皮癬疾病，其藉給藥式 I 化合物或有關之藥學上可接受鹽之治療有效量至需此治療之哺乳動物。

本發明仍有另一目的係有關於式 II 之中間體：



其中：

R^2 為低碳烷基或苯甲基；及

Z^3 及 Z^4 為 H 或低碳烷基，且至少一個為 H。

本發明仍有另一目的係有關於一方法以使用式 II 之中間體合成 (E)-6-(1,3-二氫基-4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2(S), 4-二甲基-4-己烯酸，其係與烷基碘化物 2-烷基化，及使用 LiOH 水解噁唑烷酮以得到 2(R) 及 2(S) 異構物之混合物，選擇性地接著藉形成 (+)- α -甲基苯甲基胺鹽及轉化此鹽至 (E)-6-(1,3-二氫基-4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2(S), 4-二甲基-4-己烯酸。

五、發明說明 ()

發明詳述

定義及一般參數

以下定義為說明及定義用於敘述本發明不同名詞之意義及範圍。

名詞“烷基”有關於含有只有碳及氫之一種完全飽和單價基，其可為環狀，分支或直鏈基。此名詞可進一步舉例為如甲基，乙基，第三丁基，戊基，特戊基，庚基，環丙基，環戊基，環己基，環己甲基，金剛烷基，及其類似者。

名詞“低碳烷基”有關於一至六個碳原子之環狀，分支或直鏈單價烷基。此名詞可進一步舉例為如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，第三丁基，異丁基（或2-甲丙基），環丙甲基，異戊基，正戊基及己基。

名詞“烷撐”有關於含有只有碳及氫之一種完全飽和二價基，其可為分支或直鏈基。此名詞可進一步舉例為如甲撐，乙撐，正丙撐，第三丁撐，異戊撐及正庚撐。

名詞“低碳烷撐”有關於一至六個碳原子之一種完全飽和二價烷基。此名詞可進一步舉例為如甲撐，乙撐，正丙撐，異丙撐，正丁撐，第三丁撐，異丁撐（或2-甲基丙撐），異戊撐，戊基，及正己撐。

名詞“低碳烯基”有關於一至六個碳原子之未飽和單價烴基。此名詞可進一步舉例為如乙烯基，丙-2-烯基，戊-3-烯基及己-5-烯基。

五、發明說明 ()

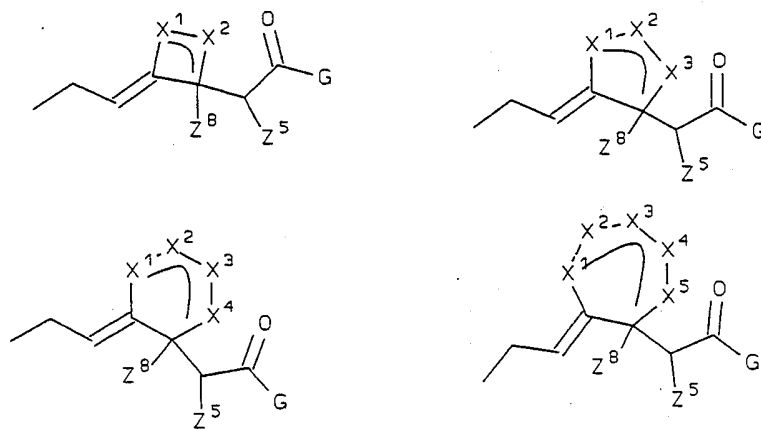
名詞“低碳醯基”有關於 $-C(O)-R'$ 基，其中 R' 為低碳烷基。

名詞“芳基”有關於具有單環（例如苯基）或兩個縮合環（例如萘基）之單價未飽和芳香系碳環基，其可選擇性地為分別被 OH ， $COOH$ ，低碳烷基，低碳烷氧基，氯，氟，三氟甲基和／或氰基單一，二—或三—取代。

名詞“雜原子”除非特別指出，係有關於氧，硫和氮。

名詞“雜芳基”有關於在環中具有至少一個雜原子之單價芳香系碳環基，例如醯基，苯並呋喃基，吡啶基，嗎啉基及吡啶基，其可選擇性地為分別被 OH ， $COOH$ ，低碳烷基，低碳烷氧基，氯，氟，三氟甲基和／或氰基單一，二—或三—取代。

用於有關於式 Z B 側鏈之名詞“3至7個碳原子之選擇性經取代，經飽和或未飽和碳環或雜環”包含下列結構之側鏈：



其中在分別表示環內部的線係為選擇性地存有一雙鍵，且

五、發明說明 ()

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 及 X^5 分別為 $-CHX^a-$, $-C(O)-$, $-C(N-X^b)-$, $-C(N-NX^dX^e)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 或, $-NX^c-$ 其中

X^a 為 H, 低碳烷基或形成一雙鍵;

X^b 為醯基, 氨基甲醯基或脲基;

X^c 為低碳烷基, $C(O)X^d$, $S(O)_2X^d$ 或 $C(O)NX^dX^e$; 及

X^d 及 X^e 分別為 H 或低碳烷基;

若超過一個雜原子存在, 此雜原子被至少一個碳原子分開。

名詞 "鹵素" 除非特別指出, 係有關於氟, 溴, 氯及碘。

" G^3 " 為低碳烷基具 4 至 6 個碳原子, 或低碳烷基具 3 至 5 個碳原子加上一個原子為 $-O-$, $-S-$, $-N(G^4)-$ 係為 $-N=G^3$ 代表一種雜環衍生物例如吡咯烷基, 哌啶基, 亞己基亞胺基, 咪唑烷並基, 噻唑烷並基, 嗎啉代基, 硫代嗎啉代基, 哌嗪並基, 硫代亞戊基亞胺基, 及其類似者。

"選擇性" 或 "選擇性地" 係為接下所述之事件或環境可以或不會產生, 且此敘述包括所產生之事件或環境之例証及未有此例証。

"藥學上可接受鹽" 為保留式 I 化合物生物效能及性質之鹽類且若不具生物性地則並不需要。鹽類可衍生自酸或鹼。名詞 "藥學上可接受陽離子" 有關於酸加成鹽之陽離子。"藥學上可接受陰離子" 有關於鹼加成鹽之陰離子。

五、發明說明()

酸加成鹽類係衍生自無機酸，例如氫氯酸，氫溴酸，硫酸（得到硫酸鹽及硫酸氫鹽類），硝酸，磷酸及其類似者，及有機酸，例如乙酸，丙酸，乙醇酸，丙酮酸，草酸，蘋果酸，丙二酸，琥珀酸，馬來酸，富馬酸，酒石酸，檸檬酸，苯甲酸，肉桂酸，扁桃酸，甲基磺酸，乙基磺酸，水楊酸，對甲苯磺酸，及其類似者。

鹼加成鹽類可衍生自無機酸，且包括鈉，鉀，鋰，銨，鈣，鎂鹽，及其類似者。衍生自有機鹼之鹽類包括由下列所形成者：一級，二級及三級胺，經取代胺包括自生經取代胺，及環狀胺包括異丙胺，三甲胺，二乙胺，三乙胺，三丙胺，乙醇胺，2-二甲胺基乙醇，tromethamine，賴氨酸，精氨酸，組氨酸，咖啡因，普魯卡因，氫化胺，膽鹼，甜菜鹼，乙撐二胺，葡糖胺，N-烷基葡糖胺，可可鹼，嘌呤，哌嗪，哌啶，N-乙基哌啶，及其類似者。較佳之有機鹼為異丙基胺，二乙胺，乙醇胺，哌啶，tromethamine，及膽鹼。

名詞“治療”或“處理”係為於哺乳動物中一種疾病的任何治療，包括：

- (i)防治疾病，即不使造成此疾病的臨床徵候發展；
- (ii)抑制疾病，即制止臨床徵候發展；及／或
- (iii)舒解疾病，即造成臨床徵候消除。

名詞“有效量”意為劑量足以對述及被治療疾病提供

五、發明說明 ()

治療。此係極賴患者，疾病及治療效果而定。

“異構物”為具有相同分子式之不同化合物。

“立體異構物”為僅是原子於空間排列不同之異構物。

“對映體”為一對立體異構物相互為鏡像非重疊。一組對映體的 1:1 混合物為一種“外消旋”混合物。名詞“(±)”於適宜處被用以表示一種外消旋混合物。

“非對映異構物”為具有至少兩個對稱原子之立體異構物，但並不相互為鏡像。

絕對立體化學係依 Cahn-Ingold-Prelog R-S 系統指定。當化合物為純對映體時每一對掌碳的立體化學可被指定為 R 或 S。絕對構形為未知之單離化合物依其在極化光於鈉 D 線波長的平面旋轉方向（右旋 - 或左旋 -）而以 (+) 或 (-) 表示。

本發明化合物可具有一或多個對稱中心，且可生成為一種外消旋混合物或為分別的對映體或非對映異構物。存於所得之任何式 (I) 化合物之立體異構物數目依所具有之對稱中心數目而定（其具有 2^n 的可能立體異構物，其中 n 為對稱中心數目）。於部份適當的合成步驟中，可藉單離一中間體之外消旋或非外消旋混合物，或藉習知方法單離式 (I) 化合物而得到分別之立體異構物。此等分別之立體異構物（包括分別之對映體及非對映異構物）同時與立體異構物之外消旋及非外消旋混合物均包含於本發明

五、發明說明 ()

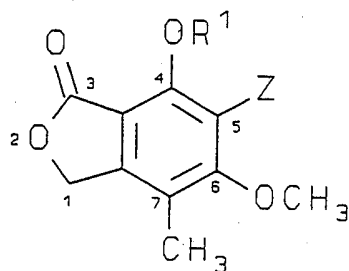
範圍之內，除非特別指出，所有內容均可以本說明書之架構敘述。分離異構物之專門實施例述於實施例中。

“式 I 結構”係有關於本發明化合物之一般性結構。以一波浪狀線表示之化學鍵係為一種外消旋混合物，例如於下述式 105 之 Z^3 及 Z^4 。

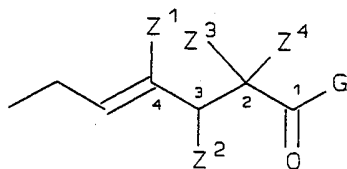
命名

本發明化合物之名稱及號碼說明於下。

式 I 化合物之異苯並呋喃基核被編號如下：



式 Z A 之側鏈被編號成下示者：



側鏈為 Z A 之式 I 代表性化合物係如下：

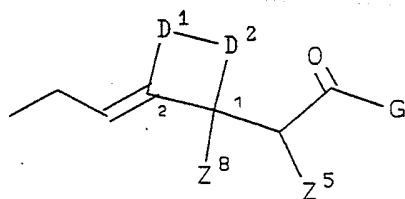
號碼	R^1	Z^1	Z^2	Z^3	Z^4	G	異構物
1	H	甲基	H	H	甲基	OH	S
2	H	甲基	H	H	乙基	OH	S
3	$C(O)C_2H_5$	CF_3	OH	$NHSO_2CH_3$	苯基	甲氧基	RS
4	H	Cl	CH_3	SO_2CH_3	H	$O(CH_2)_2N=G^3$	RS
5	$C(O)$ 苯基	H	CH_3	OCH_3	Cl	SCH_3	(2) R

且被命名為：

五、發明說明 ()

1. (E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-(S), 4-二甲基-4-己烯酸;
2. (E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-(S)-乙基-4-甲基-4-己烯酸;
3. 甲基(E)-6-(1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧-4-丙醯基氧異苯並呋喃-5-基)-3-羥基-2-甲磺酸胺基-2-苯基-4-三氟甲基-4-己烯酸酯;
4. 2-嗎啉代乙基(E)-4-氯-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-甲基-2-甲磺酸基-4-己烯酸酯 (其中 G^3 為 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$);
5. 硫代甲基(E)-2-(R)-氯-6-(4-苯甲基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲氧基-3-甲基-4-己烯酸酯。

其中 D^1 及 D^2 並不含有雜原子之側鏈式 Z B 被編號如下式者：



代表性化合物係如下：

號碼	R^1	$D^1 - D^2$	Z^5	Z^8	G	異構物
1	H	$(CH_2)_3$	H	H	OH	S
2	H	$(CH_2)_4$	H	乙基	OH	RS
3	$C(O)CH_3$	$(CH_2)_5$	甲基	H	$NG^1 G^2$	RS

五、發明說明 ()

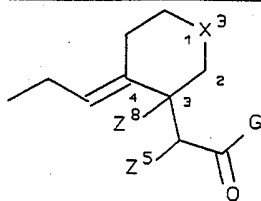
4	H	(CH ₂) ₂	C(O)CH ₂	H	H	OH	RS
5	H	(CH ₂) ₂	CH ₃	己基	H	硫代甲基	(1)-R

且被命名為：

1. (E)-2-{2-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]環戊-1-(S)-基}乙酸；
2. (E)-2-{2-[2-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)亞乙基]-1-乙基環己-1-基}乙酸；
3. (E)-2-{2-[2-[4-乙酸基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]環庚-1-基}丙酸二甲基醯胺 (其中 G¹ 及 G² 均為甲基)；
4. (E)-2-{2-[2-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)亞乙基]-5-氧環己-1-基}乙酸，其亦可被命名為 {4-[2-(4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧-1,3-二氫基異苯並呋喃-5-基]亞乙基]四氫吡喃-3-基}乙酸；
5. 硫代甲基 (E)-2-{2-[2-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)亞乙基]環丁-1-(R)-基}辛酸酯。

包括一個雜原子之側鏈式 Z B，其由雜原子始被編號為環中位置 1，例如示於下式之一個 6 原子雜環。

五、發明說明 ()



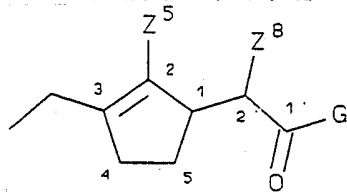
側鏈為 Z B 且包括一個雜原子之式 I 代表性化合物係如下：

號碼	R ¹	D ¹ - D ²	Z ⁵	Z ⁸	G	異構物
1	H	CH ₂ - O - CH ₂	H	H	OH	RS
2	C(O)CH ₃	(CH ₂) ₂ - NH - CH ₂	甲基	甲基	O - 己基	(3) - S
3	H	(CH ₂) ₂ - S - CH ₂	己基	H	NG ¹ G ²	RS

且被命名為：

1. (E)-2-{4-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]四氫呋喃-3-基}乙酸；
2. 己基(E)-2-{4-[2-[4-乙酸基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]-3-甲基哌啶-3(S)-基}丙酸酯；
3. (E)-2-{4-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]泛磺-3-基}庚酸二甲基醯胺 (其中 G¹ 及 G² 均為甲基)。

式 Z C 之側鏈被編號如下式者：



側鏈為 Z C 之式 I 代表性化合物係如下：

號碼	R ¹	Z ⁵	Z ⁸	G	異構物
1	H	甲基	H	OH	S
2	C(O)CH ₃	H	H	O - 己基	RS

五、發明說明 ()

3 H 甲基 異丙基 OH 2-S, 1-S

4 H 己基 H $O(CH_2)_2 NG^1 G^2$ RS

且被命名為：

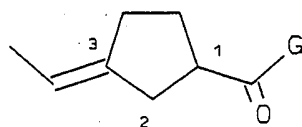
1. 3-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基甲基)-2-甲基環戊-2-烯基-1-(S)-乙酸；

2. 己基 3-(4-乙酸基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基甲基)環戊-2-烯基-1-乙酸酯；

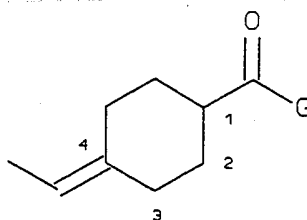
3. 2-(S)-[3-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基甲基)-2-甲基環戊-2-烯-1(S)-基]-1-(S)-3-甲基丁酸；

4. (2-二甲基胺基)乙基 3-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基甲基)-2-己基環戊-2-烯基-1-乙酸酯 (其中 G^1 及 G^2 均為甲基)。

式 Z D 之側鏈被編號如下式者：



或



其中 D^3 為 CH_2

其中 D^3 為 $CH_2 CH_2$

側鏈為 Z D 之式 I 代表性化合物係如下：

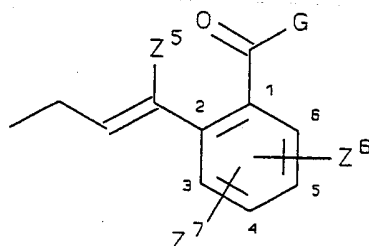
號碼	R^1	D^1	G	異構物
1	H	CH_2	OH	S
2	$C(O)CH_3$	$CH_2 CH_2$	O-己基	RS
3	H	CH_2	S-甲基	RS

五、發明說明 ()

且被命名為：

1. (E)-3-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]環戊-1-(R)-羧酸；
2. 己基(E)-4-[2-(4-乙酸基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)亞乙基]環己-1-羧酸酯；
3. 甲基(E)-3-[2-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]環戊烷-1-硫代羧酸酯。

式 Z E 之側鏈被編號如下式者：



側鏈為 Z E 之式 I 代表性化合物係如下：

號碼	R ¹	Z ⁵	Z ⁶	Z ⁷	G
1	H	甲基	H	H	OH
2	C(O)CH ₃	H	6-甲基	H	NG ¹ G ²
3	H	己基	6-氯	4-甲氧基	O-己基

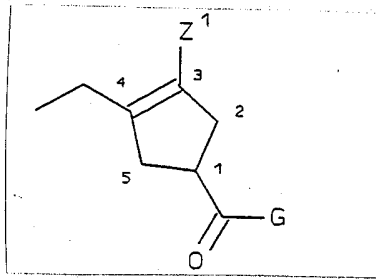
且被命名為：

1. (E)-2-[3-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-甲基丙-1-烯-1-基]苯甲酸；
2. (E)-2-[3-(4-乙酸基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)丙-1-烯-1-基]-6-甲基苯甲酸二甲基醯胺 (其中 G¹ 及 G² 均為甲基)；

五、發明說明 ()

3. 己基(E)-6-氟-2-[3-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-己基丙-1-烯-1-基]-4-甲氧基苯甲酸酯；

式 Z F 之側鏈被編號如下式者：



側鏈為 Z F 之式 I 代表性化合物係如下：

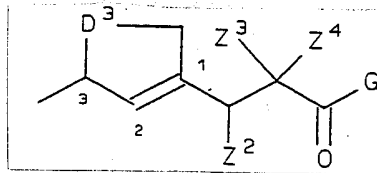
號碼	R ¹	Z ¹	G	異構物
1	H	甲基	OH	S
2	C(O)CH ₃	己基	O-乙基	RS
3	H	H	S-甲基	RS

且被命名為：

1. 4-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基甲基)-3-甲基環戊-3-烯-1-(S)-羧酸；
2. 己基 4-(4-乙酸基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基甲基)-3-己基環戊-3-烯-1-羧酸酯；
3. 硫代甲基 4-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基甲基)環戊-3-烯-1-羧酸酯。

式 Z G 之側鏈被編號如下式者：

五、發明說明 ()



側鏈為 Z G 之式 I 代表性化合物係如下：

號碼	R ¹	D ³	Z ²	Z ³	Z ⁴	G	異構物
1	H	CH ₂	H	H	H	OH	(3)-S
2	H	CH ₂	OH	甲基	氯	甲氧基	(3)-R
3	C(O)C ₂ H ₅	CH ₂	甲基	NHSO ₂ CH ₃	苯基	OH	RS
4	H	CH ₂	H	PO(OCH ₃) ₂	H	S-甲基)	(3)-R
5	C(O)苯基	CH ₂ -CH ₂	甲基	O-甲基	甲基	OH	(2)-R

且被命名為：

1. 3-[3-(S)-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)環戊-1-烯-1-基]-丙酸；

2. 甲基 3-[3-(R)-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)環戊-1-烯-1-基]-2-氯-2-甲基-3-羥基丙酸酯；

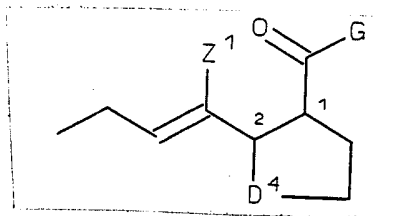
3. 3-[3-(1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧-4-丙醯基-氧代異苯並呋喃-5-基)環戊-1-烯-1-基]-3-甲基-2-甲磺酸胺基-2-苯基丙酸；

4. 甲基 3-[3-(R)-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)環戊-1-烯-1-基]-2-(二甲基磷醯基)丙酸酯；

5. 3-[3-(4-苯甲基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)環己-1-烯-1-基]-2-(R), 3-二甲基-2-甲氧基丙酸。

五、發明說明 ()

式 Z H 之側鏈被編號如下式者：



側鏈為 Z H 之式 I 代表性化合物係如下：

號碼	D ⁴	Z ¹	G	異構物
1	CH ₂	甲基	OH	RS
2	(CH ₂) ₂	甲基	O-乙基	1-R
3	(CH ₂) ₃	H	S-甲基	RS

且被命名為：

1. (E)-2-[3-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-甲基丙-1-烯-1-基]環戊烷-1-羧酸；

2. 乙基(E)-2-[3-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-甲基丙-1-烯-1-基]環己烷-1R-羧酸酯；

3. 硫代甲基(E)-2-[3-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)丙-1-烯-1-基]環庚烷-1-羧酸酯。

側鏈為 Z H 其中 D⁴ 為一個雜原子之式 I 化合物係以不同方式編號。例如，化合物之 D⁴ 為氧，Z¹ 為甲基，且 G 為羥基被命名如下：

4. (E)-2-[3-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-

五、發明說明()

氯代異苯並呋喃-5-基)-1-甲基丙-1-烯-1-基]呋喃-3-羧酸。

合成反應之參數

名詞“溶劑”，“惰性有機溶劑”或“惰性溶劑”係為一種溶劑於敘及有關之反應條件下為惰性〔例如，包括苯，甲苯，乙腈，四氫呋喃(“THF”)，二甲基甲醯胺(“DMF”)，氯仿，氯化甲撐(或二氯甲烷)，乙醚，甲醇，吡啶及基類似者〕。除非特別指出，用於本發明反應之溶劑均為惰性有機溶劑。

名詞“q.s.”係為加入一足夠量以達到所述功能，例如使一溶液至所需體積(例如，q.s.至100%)。

除非特別指出，敘於本文之反應發生於大氣壓下溫度範圍由5℃至100℃之間(較佳由10℃至50℃；最佳於“室溫”或“環境溫度”，如20℃)。更進者，除非特別指出，反應時間及條件趨於大約值，例如發生於約大氣壓下溫度範圍約5℃至約100℃之間(較佳由約10℃至約50℃；最佳於約20℃)經約1至約10小時之期間(較佳約5小時)。於實施例中所給予之參數趨向於特定而非大約值。

本文中所述之化合物及中間體單離及純化若需要時可藉適當的分離或純化步驟，例如過濾，萃取，結晶，管柱層析法，薄層層析法或厚層層析法，或合併以上步驟。適當的分離及單離步驟的特定說明可依以下之實施例而參考

五、發明說明()

。然而，其他相當之分離或單離步驟當然可被使用。除了特別指出，化合物及中間體之單離及純化係藉習知方式。

如上述者，具有一個對稱中心之化合物可存有 R 或 S 對映體或成為有關之混合物。若需要時，個別之 R 及 S 對映體可藉習知方法分離，或可個別地合成出。

例如，一種酸性外消旋化合物可以一對掌性鹼，如醇或胺，而被轉化成一種鹽類，酯類或醯胺。最終非對映異構物混合物可以習知方式分離，例如結晶，蒸餾或層析法。分離後之化合物而後可用於轉化反應，如水解，以生成個別之對掌性酸之對映體。為鹼性之對掌性化合物可以類似方法解析。

另者，一對掌性化合物可藉其中之一的對映體或衍生物的選擇反應而被分離成對映體。例如，一種外消旋化合物之酯類或醯胺類可以化學性或生物性（如酵素性）反應而選擇性水解以生成個別之外消旋化合物之對映體。

具有兩個對稱中心之化合物存有兩種非對映異構物。此等非對映異構物可藉習知之方法例如結晶，蒸餾或層析法而分離。每一分離之非對映異構物以一組對映體存在，其可藉如上述所述之習知方法而分離。另者，非對映異構物或對映體可藉熟於此技者習知之立體選擇性或非對映選擇性反應而分別製備。

另者，由對掌性前驅物至本發明之對掌性化合物的製備可使用習知之步驟，例如立體選擇性或非對映選擇性反

五、發明說明 ()

應，其後此對掌性前驅物可被轉化成對掌性產物。

式 I 化合物之合成

式 I 化合物可參考下列反應示意圖依如下所述步驟製備。如反應示意圖所使用者，取代基（例如 m ， D^1 ， G ， Z^1 ）除非於特殊例子中指出，與述於發明概要者具相同意義。取代基刻意被導入特一的反應示意圖（如 R^a 於反應示意圖 $Z A - A$ ）係於相對應合成之詳述中被定義。

起始物質

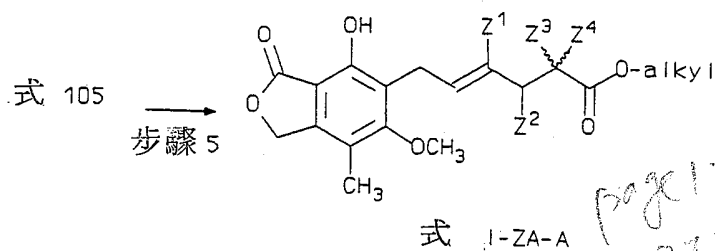
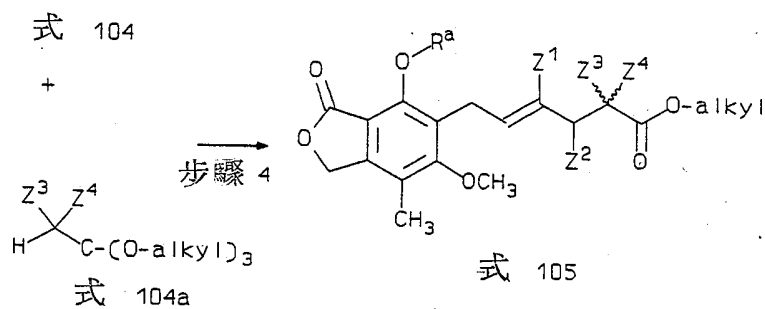
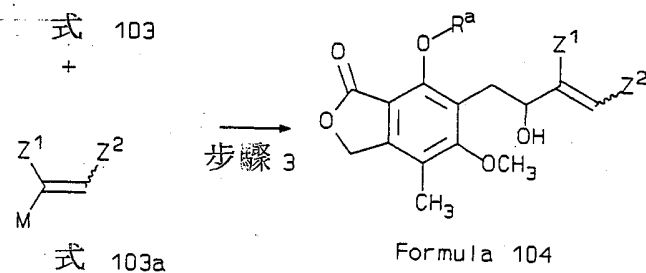
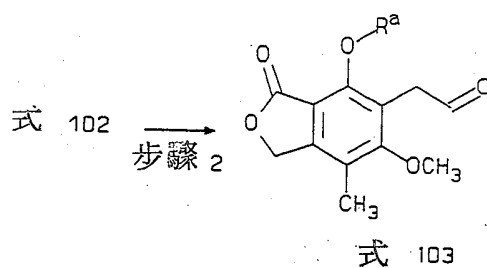
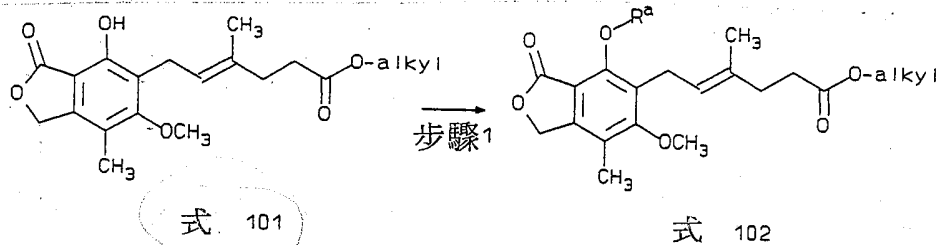
黴酚酸為商用者，例如由 Sigma 化學公司，St. Louis, MO. 所製。式 I 之黴酚酸低磺烷基酯類可被合成，例如，如述於 Wagner 及 Zook, Synthetic Organic Chemistry (Wiley, New York) 1956, 見 479-532 頁。其他反應物，例如甲氧基乙氧基甲基氯化物，第三丁基二甲基甲矽烷基氯化物，及各種原酸酯同樣地為商用者或可用熟於此技者習用之合成方法學方法即刻製備。

式 I - Z A 化合物之製備

一種方法以製備 Z 為式 Z A 側鏈之式 I 化合物，其係稱之為式 I - Z A 化合物，示於下述之反應示意圖 $Z A - A$ 至 $Z A - M$ 。

五、發明說明 ()

反應示意圖 Z A - A



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

式 102 之製備

如說明於反應示意圖 Z A - A 之步驟 1，微酚酸低碳烷基酯之酚羟基被保護。

於一種溶劑下（如乙醚，乙基乙酸酯，DMF 或較佳為二氯甲烷）之式 101 微酚酸低碳烷基酯在存有一當量數之有機鹼（例如二異丙基乙基胺，三乙胺或咪唑）下與一當量數之經鹵化保護基（例如甲氧基乙氧甲基氯化物；一種磺醯氯，如甲苯磺醯氯，甲磺醯氯；或甲矽烷基氯，如三甲基甲矽烷基氯，二苯基甲基甲矽烷基氯，或較佳為第三丁基二甲基甲矽烷基氯）反應。反應發生於 -20 至 35°C （較佳於 25°C ）達 1 至 24 小時（較佳為 16 小時）以得到式 102 之相對應化合物（其中 R 為保護基）。

式 103 之製備

如說明於反應示意圖 Z A - A 之步驟 2，被保護之微酚酸低碳烷基酯之側鏈雙鍵被臭氧化以得到一種醛。

經臭氧化之氧蒸氣被通至於一種溶劑中（例如醇，鹵化碳，或較佳為甲醇及二氯甲烷之混合物）之被保護式 102 化合物之溶液。反應發生於 -100 至 -40°C （較佳於 -80°C ）且持續至存在之過量臭氧被藍色顯色偵測得，其顯示中間體 α -烷氧基氫過氧化物之形成，此中間體無需進一步純化而藉加入一還原劑（例如鋅及乙酸，甲硫醚，或較佳為硫脲）還原。此反應發生於 -80 至 25°C （較佳於 0°C ）經 12 至 24 小時期間（較佳為 16 小時）以得到式 103

五、發明說明 ()

之相對應醛。

式 104 之製備

如說明於反應示意圖 Z A - A 之步驟 3，醛被轉化成碳醇，其係藉由加入一種式 103a 之有機金屬化合物〔其中 M 為 MgBr 或鋰，較佳為 MgBr（一種格林納試劑）；Z¹ 為 H，低碳烷基或 CF₃，且 Z² 為 H 或低碳烷基〕。

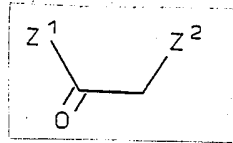
一種有機鋰試劑形成，其係藉由式 103a（其中 M 為鹵素）之鹵乙烯基（較佳為溴乙烯基）化合物與烷基鋰（較佳為正丁基鋰）於醚類之溶劑下（例如乙醚，或較佳為四氫呋喃）反應。反應發生於 -100 至 0℃（較佳於 -40℃）經 0.5 至 5 小時之期間（較佳為 1 小時）。

另者，式 103a 之鹵乙烯基化合物與鎂金屬於醚類之溶劑下（例如乙醚或較佳為四氫呋喃）反應。反應發生於 30 至 60℃（較佳於 40℃）經 1 至 6 小時之期間（較佳為 2 小時）。

其中 M 為鋅或鎘之式 103a 有機金屬化合物之製備可由其中 M 為 Li 或 MgBr 之 103a 與鋅或鎘鹵化物，較佳為氯化物，反應。其中 M 為錫之式 103a 化合物之製備可由其中 M 為 Li 或 MgBr 之 103a 與三烷基氯錫酸酯，較佳為氯化三丁基錫，反應。其中 M 為錫之式 103a 化合物之製備亦可由其中 M 為三氟甲基磺酸鹽之 103a 與其中 R 為烷基，較佳為甲基，之式 (R₃ Sn)₂ 反應，其存在有鈰觸媒，較佳為四（三苯磷）鈰。其中 M 為三氟甲基磺酸鹽之式 103a 化合物之

五、發明說明()

製備可由下式之酮：



與一強鹼（例如氫化鈉或六甲基二矽氮鉀）反應，接著由所生成之陽離子與三氟甲基磺酸酐反應。另者，其中M為錫之式103a化合物之製備可由氫化三烷基錫（較佳為氫化三丁基錫）與式 $Z^1-C\equiv C-Z^2$ 之炔類反應。

一莫耳當量之有機金屬試劑反應產物被加至式103之醛溶液中（於製備有機金屬試劑所用之相同溶劑系統下）。反應發生於 -80 至 20°C （較佳於 0°C ）經5至60分鐘之期間（較佳為10分鐘）以得到式104之相對應碳醇。式105之製備

如說明於反應示意圖ZA-A之步驟4，式105之烷基酯之形成係藉一種式104碳醇及一種式104a原酸酯（其中 Z^3 為H，鹵素，低碳烷基，低碳烯基，苯基，烷氧基或一硫低碳烷基；且 Z^4 為H或低碳烷基；或 Z^3 及 Z^4 共同與碳相接形成環烷基）之Claisen原酸酯重排反應。

式104之碳醇於 50 至 140°C （較佳約 130°C ）下與約10莫耳當量之式104a原酸酯加熱，且存在有由 0.05 至 0.25 莫耳當量（較佳為 0.10 莫耳當量）之有機酸觸媒（例如丙酸，丁酸或較佳為三甲基乙酸）。此反應發生於1至48小時期間（較佳為3小時）以得到式105之相對應烷基酯。

式I-ZA-A之製備

五、發明說明()

式 I - Z A - A 之製備如下述，其係參考反應示意圖 Z A - M，步驟 1 (其中式 I - Z A - A 化合物被命名為式 I - Z A - M 1)。式 I - Z A - A 化合物亦於反應示意圖 Z A - K 之步驟 1 應用為起始物質。

其中 Z² 為低碳烷基之式 I - Z A 對映體之製備

一種方法以製備其中 Z 為側鏈 Z A 之式 I 化合物，其係稱之為式 I - Z A 化合物，之個別對映體為由對掌性化合物式 104b 始，其製備示於下述之反應示意圖 Z A - A - 1。

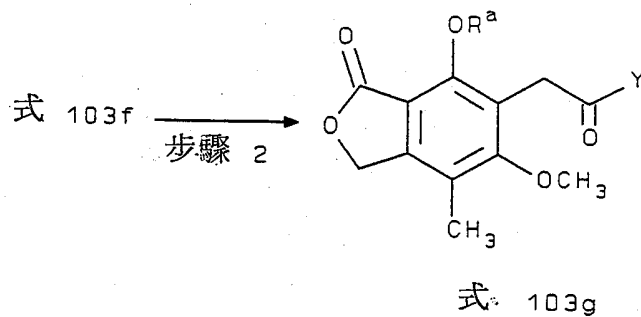
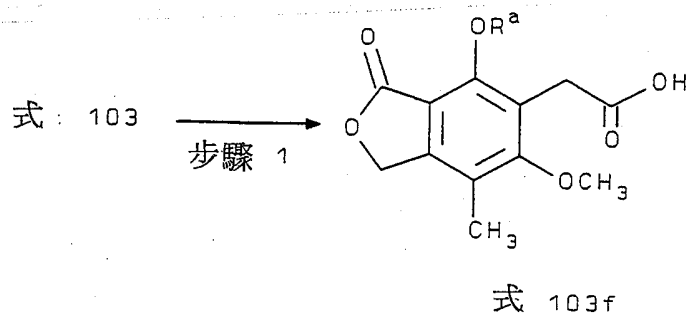
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

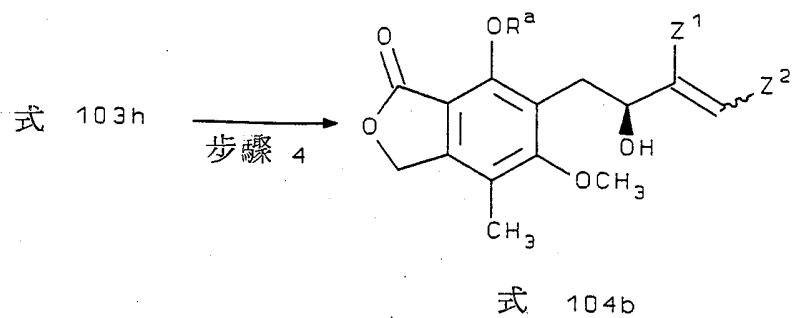
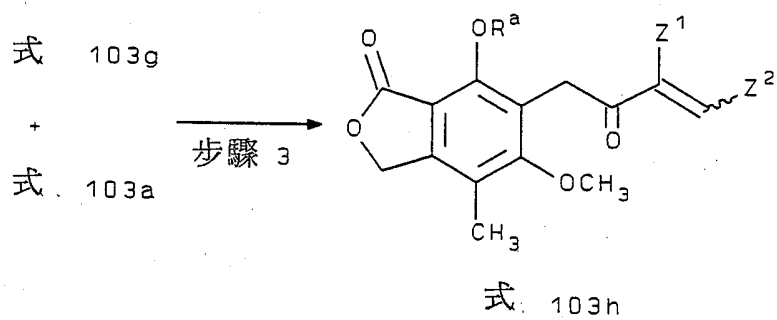
像

五、發明說明 ()

反應示意圖 Z A - A - 1



其中 Y 為氯或溴。



五、發明說明()

式 103f 之製備

如說明於反應示意圖 Z A - A - 1 之步驟 1，式 103 之醛被氧化成相對應之式 103f 羧酸。

式 103 之醛與約 2 莫耳當量之氧化試劑（例如鉻酸，氧化銀，漂白水，或較佳為過碘酸鈉）於一種惰性溶劑下（例如甲苯，或較佳為乙酸乙酯）反應，其係存有水〔且當使用過碘酸鈉或漂白水為氧化試劑時，存有一觸媒量（例如約 0.01 莫耳當量）之氧化鈦，或較佳為三氯鈦〕。反應發生於 0 至 40℃（較佳於 25℃）達 30 分鐘至 8 小時（較佳為 2 小時）以得到相對應之式 103f 羧酸。

式 103g 之製備

如說明於反應示意圖 Z A - A - 1 之步驟 2，式 103f 羧酸被轉化至相對應之式 103g 醯基鹵化物。

式 103f 羧酸與約 1 莫耳當量，較佳為 1.1 莫耳當量，之亞硫醯鹵化勿或草醯鹵化物（例如亞硫醯氯，亞硫醯溴，或較佳為草醯氯）於一種惰性溶劑下（例如二氯甲烷，或較佳為乙酸乙酯）反應，其係存有一觸媒量（例如約 0.05 莫耳當量）之二甲基甲醯胺。反應發生於 0 至 40℃（較佳於 25℃）達 30 分鐘至 8 小時（較佳為 2 小時）以得到相對應之式 103g 醯基鹵化物。

式 103h 之製備

如說明於反應示意圖 Z A - A - 1 之步驟 3，式 103g 醯基鹵化物被轉化至相對應之式 103h 酮鏈烯，其係藉加入

五、發明說明 ()

式 103a 之有機金屬化合物。

式 103g 鹽基鹵化物與約 1 莫耳當量之式 103a 有機金屬化合物（其中 M 為鎘，鋅，錫，或其類似者，其製備示於式 104 化合物之製備）於一種惰性溶劑下（例如二氯甲烷，乙醚，或較佳為四氫呋喃）反應，其係選擇性地存有一觸媒量（例如約 0.05 莫耳當量）之鈀觸媒〔較佳為四（三苯膦）鈀〕。反應發生於 -10 至 20℃（較佳於 0℃）達 30 分鐘至 8 小時（較佳為 4 小時）以得到相對應之式 103h 酮鏈烯。

式 104b 之製備

如說明於反應示意圖 ZA - A - 1 之步驟 4，式 103h 酮鏈烯立體專一性地還原至相對應之式 104b 碳醇，其係藉著存有一觸媒量之 (R)-四氫-1-甲基-3,3-二苯基-1H,3H-吡咯並 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼咯下與甲硼甲基硫醚還原。

式 103h 酮鏈烯與約一莫耳當量之甲硼甲基硫醚於存有一觸媒量（0.05-0.3 莫耳當量）之 (R)-四氫-1-甲基-3,3-二苯基-1H,3H-吡咯並 [1,2-c][1,3,2] 氧氮硼咯於一種惰性溶劑下（較佳為甲苯與二氯甲烷之混合物）立體專一性地還原。反應發生於 -30 至 40℃（較佳於 -20℃）達 1 至 24 小時（較佳為 12 小時）以得到相對應之式 104b 碳烯。

式 I - ZA 化合物對映體之製備

式 104b 對掌性碳烯以示於反應示意圖 ZA - A 之相同

五、發明說明 ()

方式於是被轉化至式 I - Z A 化合物之對映體 (由式 104 至 105 化合物轉化至 I - Z A)。

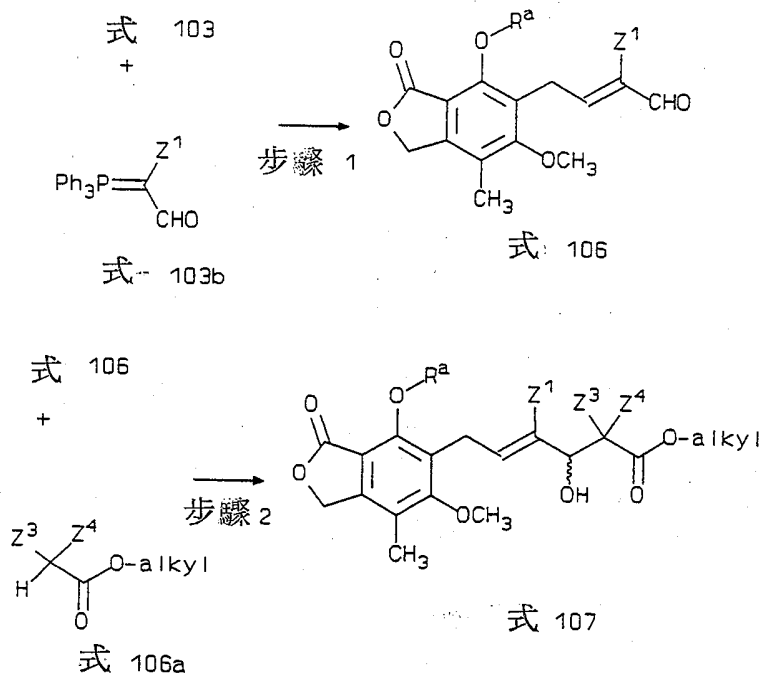
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 ()

反應示意圖 Z A - B



式 106 之製備

如說明於反應示意圖 Z A - B 之步驟 1，式 103 之醛被轉換成式 106 不飽和醛，其係藉與式 103b 磷內鎗鹽 (ylid) (其中 Z^1 為 H 或低碳烷基) 進行 Wiggig 反應。

式 103 之醛與 1 莫耳當量之式 103b 磷內鎗鹽於一種惰性溶劑下 (例如二氯甲烷，二甲基甲醯胺或較佳為甲苯) 反應。反應發生於 0 至 110℃ (較佳於 80℃) 達 1 至 24 小時 (較佳為 8 小時) 以得到相對應之式 106 不飽和醛。

式 107 之製備

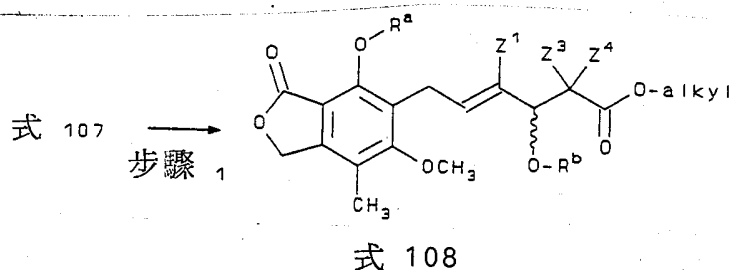
如說明於反應示意圖 Z A - B 之步驟 2，式 106 之不飽和醛與式 106a 酯 (其中 Z^3 為 H，低碳烷基，低碳烯基，或苯基且 Z^4 為 H，低碳烷基，或苯基) 之陽離子進行

五、發明說明 ()

縮合以得到式 107 之 β - 羥基酯。

式 106a 酯被轉化至一種鹼金屬鹽，其係藉於一種醚類溶劑（例如乙醚或較佳為四氫呋喃）之酯溶液與 1 當量之鹼金屬氫化物，六甲基二矽氮或醯胺（較佳為鋰二異丙基醯胺）反應，溫度為 -100 至 0°C （較佳為 -80°C ）達 30 分鐘至 2 小時（較佳為 30 分鐘）以得到相對應之酯類陽離子溶液。此種於相同之醚類溶劑下之酯類陽離子溶液（1.0 至 1.5 莫耳當量，較佳為 1.0 莫耳當量）被加至式 106 不飽和醛之溶液。此縮合反應發生於溫度於 -100°C 至 0°C （較佳為 -80°C ）達 1 至 6 小時（較佳為 2 小時）以得到相對應之式 107 β - 羥基酯。

反應示意圖 Z A - C



式 108 之製備

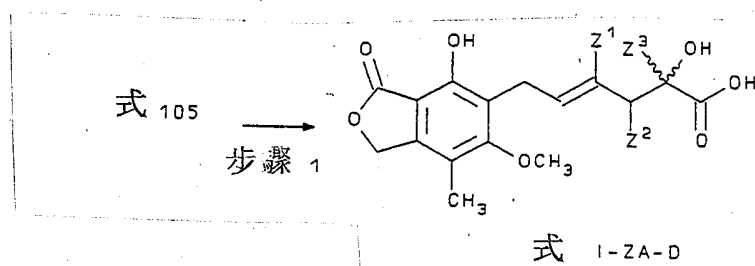
如說明於反應示意圖 Z A - C 之步驟 1，式 107 β - 羥基酯為 O - 烷基化以得到相對應之式 108 之 β - 烷氧基酯 (R^b)。

式 107 酯與 1 至 3（較佳為 1.5）莫耳當量之烷基鹵化物（較佳為烷基碘，例如甲基碘或正丁基碘，較佳為甲基碘）及 1 至 3（較佳為 1.25）莫耳當量之氧化銀於極性有

五、發明說明()

機溶劑下（例如二噁烷，二甲基甲醯胺或較佳為乙腈）反應。反應發生於25至100℃（較佳於70℃）達1至24小時（較佳為4小時）以得到相對應之式108之β-烷氧基酯。

反應示意圖 Z A - D



式 I - Z A - D 之製備

如說明於反應示意圖 Z A - D 之步驟 1，式 105 之 α-鹵素基酯（其中 Z¹ 為 H，低碳烷基或 C F₃，Z² 為 H 或低碳烷基，Z³ 為 H，低碳烷基，低碳烯基或苯基，且 Z⁴ 為鹵素）被轉化至式 I - Z A - D 1 之 α-羥基酸。此反應發生係藉水解一種 α-鏈烷基氧酯中間體，以鹼金屬鏈烷酸鹽取代 α-鹵素基而形成。

式 105 之 α-鹵素（較佳為氯）酯與 1 至 5（較佳為 3）莫耳當量之鹼金屬鏈烷酸鹽（此金屬較佳為鉀且此鏈烷酸鹽較佳為乙酸鹽）於極性有機溶劑下（例如乙腈或較佳為二甲基甲醯胺）反應。反應發生於 40 至 100℃（較佳於 75℃）達 1 至 24 小時（較佳為 12 小時）以得到相對應之 α-鏈烷基氧酯中間體（未顯示），其被直接使用無需單離或進一步純化。

五、發明說明()

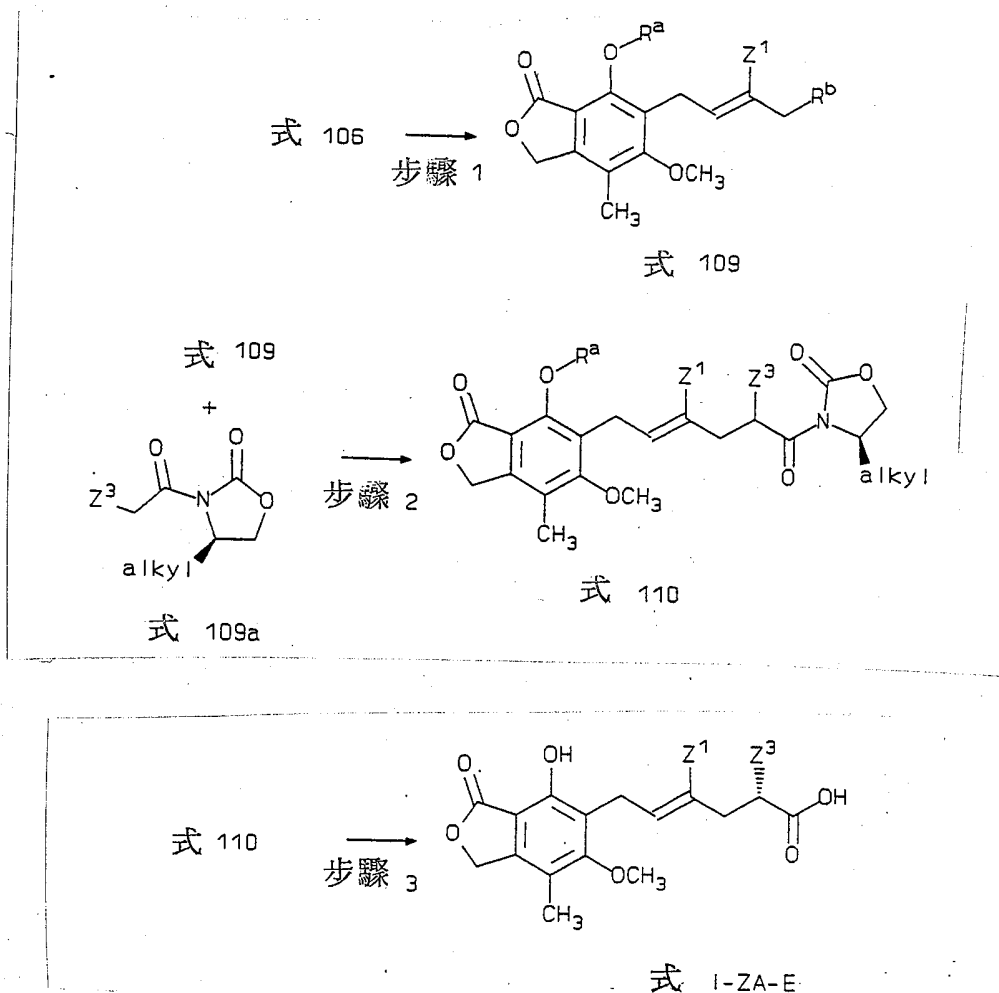
此 α - 鏈烷基氧酯然後被用以鹼性水解，其係藉 1 至 5 (較佳為 2) 莫耳當量之鹼金屬氫氧化物 (較佳為氫氧化鈉) 於水及有機溶劑 (例如甲醇，二甲氧基乙烷或較佳為四氫呋喃) 之混合物下反應。反應發生於 0 至 60 °C (較佳於 40 °C) 達 1 至 12 小時 (較佳為 4 小時) 以得到相對應式 I-ZA-D1 之 α - 羧基酸。如說明於反應示意圖 ZA-D，當式 105 之 R^a 為甲矽烷基保護基時，此水解條件亦可於去保護以回復酚羥基。另者，例如當 R^a 為甲氧甲乙基時，可應用參考反應示意圖 ZA-M 所述之去保護及水解步驟。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

反應示意圖 Z A - E



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

式 109 之製備

如說明於反應示意圖 Z A - E 之步驟 1，式 106 不飽和醛被還原而後轉化至相對應之式 109 化合物其中 R^b 為一離去基（一種磺酸鹽或鹵化物，較佳為溴）。

式 106 不飽和醛與由 0.5 至 2（較佳為 1）莫耳當量之還原劑（例如氰硼氫基化鈉，或較佳為氫硼化鈉）於醇類溶劑下（例如乙醇，異丙醇或較佳為甲醇）反應。反應發生於 0 至 50℃（較佳於 25℃）達 1 至 12 小時（較佳為 2 小時）以得到相對應之烯丙基醇（未顯示），其被直接使用無需單離或進一步純化。

烯丙基醇與 1 至 1.5（較佳為 1.25）莫耳當量之磺酸試劑（例如對甲苯磺酸氯）及一有機鹼反應，或較佳與一鹵化作用試劑（例如四氯化碳／三苯磷或較佳為 N - 溴丁二醯亞胺／三苯磷）於惰性有機溶劑下（例如乙醚或較佳為二氯甲烷）反應。反應發生於溫度為 -40 至 40℃（較佳於 -10℃）達 1 至 12 小時（較佳為 2 小時）以得到相對應之式 109 化合物。

式 110 之製備

一種式 109 之烯丙基鹵化物或磺酸鹽與一種式 109a 之對掌性 4 - 烷基 N - 醯基噁唑烷二酮烷基化以得到相對應之式 110 對掌性經取代醯基噁唑烷二酮。

對掌性之式 109a 4 - 烷基 N - 醯基噁唑烷二酮（烷基較佳為 4 - 異丙基）之鹼金屬鹽（較佳為鋰），係為 N -

五、發明說明()

醯基噁唑烷二酮與 1 至 1.25 (較佳為 1.05) 莫耳當量之鹼金屬氫化物，六甲基二矽氮或二烷基醯胺 (較佳為鋰化二異丙基醯胺) 反應。反應發生於 -100 至 -20°C (較佳於 -80°C) 達 5 至 120 分鐘 (較佳為 30 分鐘)。於相同溶劑之式 109 烯丙基化合物溶液被加入此鹽 (1 至 3, 較佳為 3 莫耳當量)。此烷基化反應發生於 -100 至 0°C (較佳於 -10°C) 達 30 分鐘至 6 小時 (較佳為 1 小時) 以得到相對應之式 110 對掌性經取代醯基噁唑烷二酮。

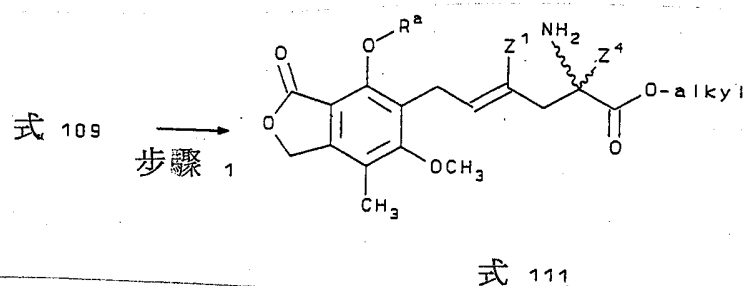
式 I - Z A - E 之製備

如說明於反應示意圖 Z A - E 之步驟 3, 對掌性經取代之式 110 醯基噁唑烷二酮被水解至相對應之式 I - Z A - E 對掌性酸。於反應示意圖 Z A - E 之步驟 2 使用具有 4 - 烷基取代基相反構型之式 109a 醯基噁唑烷二酮, 接著如敘述於步驟 3 之水解以得到相對應之對掌性酸其中 Z³ 具有相反構型。

一種式 110 醯基噁唑烷二酮與由 1.25 至 3.5 (較佳為 3.0) 莫耳當量之氫氧化鋰反應, 且於水及水可混有機溶劑 (例如二噁烷或較佳為四氫呋喃) 之混合物中含有由 6 至 10 (較佳為 8) 莫耳當量之 30% 水性過氧化氫。反應發生於 -20 至 40°C (較佳於 20°C) 達 1 至 24 小時 (較佳為 12 小時) 以得到相對應之式 I - Z A - E 之對掌性酸。

反應示意圖 Z A - F

五、發明說明 ()

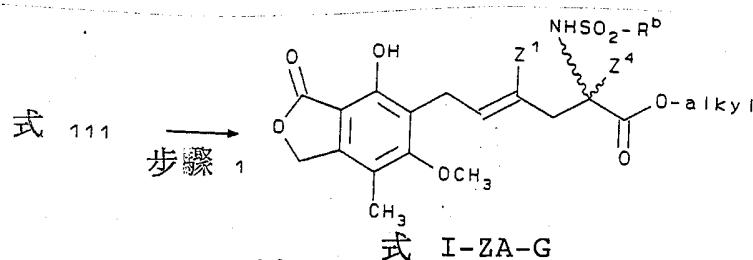


式 111 之製備

如說明於反應示意圖 Z A - F 之步驟 1，式 109 之烯丙基化合物其中 R^b 為一離去基（一種磷酸鹽或鹵化物，較佳為溴）被轉化至相對應之經保護之式 111 胺基酯。

一種亞苳基甘氨酸之烷基酯（例如甲基或較佳為乙基酯）之鹼金屬鹽（例如鈉，鉀或較佳為鋰鹽）的製備係利用亞苳基甘氨酸之烷基酯與 1 當量數之二烷基醯胺（較佳為二異丙基醯胺）鹼金屬（例如鈉，鉀或較佳為鋰）反應。此鹽形成反應係進行於醚類溶劑（例如乙醚或較佳為四氫呋喃）且發生於 -80 至 0°C （較佳於 -40°C ）達 15 分鐘至 4 小時（較佳為 30 分鐘）。所得之亞苳基甘氨酸（1 至 1.5，較佳為 1.1 莫耳當量）於是與式 109 烯丙基化合物反應（無需分離或進一步純化）。反應發生於 -80 至 0°C （較佳為 -80°C ）達 30 分鐘至 12 小時（較佳為 4 小時）。亞苳基保護基藉矽膠之層析法移除以得到相對應之式 111 胺基酯化合物。

反應示意圖 Z A - G



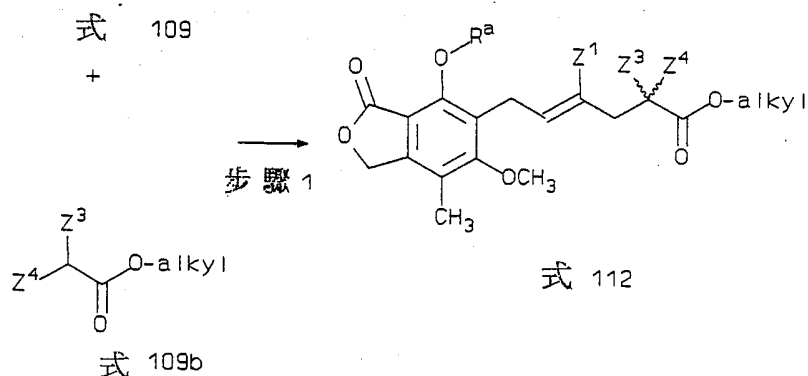
五、發明說明 ()

式 I - Z A - G 之製備

如說明於反應示意圖 Z A - G 之步驟 1，經保護之式 111 胺基酯被轉化至相對應之式 I-ZA-G 低碳烷基磺醯胺基酯（其中 R^b 為低碳烷基）。

一種經保護之式 111 胺基酯與 1.0 至 2（較佳為 1.25）莫耳當量低碳烷基（例如乙基，異丙基，或較佳為甲基）磺醯氯於存有 1.0 至 1.5（較佳為 1.25）莫耳當量三級有機鹼（例如吡啶，二異丙基乙基胺或較佳為三乙胺）及於惰性有機溶劑下（例如乙醚，氯仿或較佳為二氯甲烷）反應。反應發生於 -20 至 40°C （較佳於 0°C ）達 1 至 24 小時（較佳為 4 小時）以得到相對應之經保護低碳烷基磺醯胺基酯，其無需單離或進一步純化而被去保護，例如參考反應示意圖 Z A - M 之步驟 1 所述者。水解可參考反應示意圖 Z A - M 之步驟 2 所述者。

反應示意圖 Z A - H



式 112 之製備

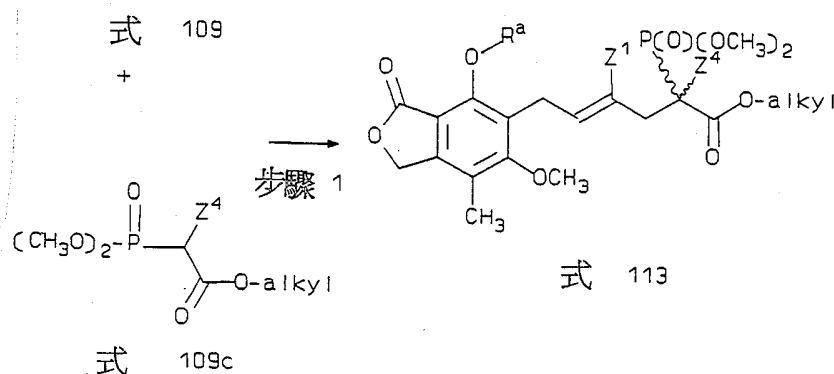
如說明於反應示意圖 Z A - H 之步驟 1，式 109 之烯丙

五、發明說明 ()

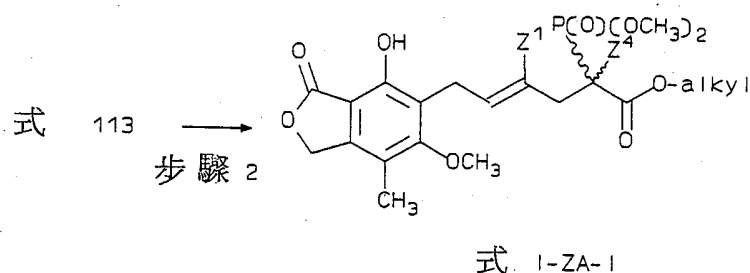
基化合物其中 R^b 為一離去基（一種磺酸鹽或鹵化物，較佳為溴）與式 109b 之酯縮合以得到式 112 之單 - 或二 - 烷基酯（其中 Z^3 為 H，低碳烷基，低碳烯基，或苯基且 Z^4 為 H，低碳烷基，或苯基）。

式 109b 之酯被轉化至鹼金屬鹽，其係藉與 1.05 至 1.25（較佳為 1.1）莫耳當量鹼金屬鹽胺（例如六甲基二矽氮鎂，四甲基吡啶鉀或較佳為二異丙基鹽胺鎂）於一有機溶劑下（例如乙醚，二噁烷或較佳為四氫呋喃）反應。反應發生於 -40 至 30°C （較佳於 0°C ）達 15 分鐘至 3 小時（較佳為 30 分鐘）。無需單離或進一步純化，所得之式 109b 酯之鹼金屬鹽溶液（1.2 至 1.6，較佳為 1.3 莫耳當量）於是於相同溶劑下與式 109 之烯丙基化合物反應，選擇性地存有由 2% 至 10%（較佳為 5%）體積之六甲基磷三鹽胺。反應發生於 -100 至 -40°C （較佳於 -80°C ）達 30 分鐘至 6 小時（較佳為 1 小時）以得到相對應之式 112 烷基酯。

反應示意圖 Z A - I



五、發明說明()



式 113 之製備

如說明於反應示意圖 Z A - I 之步驟 1，式 109 之烯丙基化合物其中 R^b 為一離去基（一種磺酸鹽或鹵化物，較佳為溴）與式 109c 之酯縮合以得到相對應之式 113 二甲基磷醯酯（其中 Z^+ 為 H 或低碳烷基）。

式 109c 之二甲基磷醯酯乙酸鹼金屬鹽之製備係藉此二甲基磷醯酯乙酸與由 1.0 至 1.25（較佳為 1.05）莫耳當量鹼金屬醇鹽，六甲基二矽氮或較佳為氫化鈉，於一惰性有機溶劑下（例如四氫呋喃或較佳為二甲基甲醯胺）反應。反應發生於 -10 至 30°C （較佳於 0°C ）達 1 至 4 小時（較佳為 2 小時）。所得之鹼金屬鹽（1.05 至 1.5，較佳為 1.1 莫耳當量）無需單離或進一步純化而與式 109 之烯丙基化合物於一溶劑下（例如四氫呋喃或較佳為二甲基甲醯胺）反應。反應發生於 -20 至 25°C （較佳於 0°C ）達 1 至 8 小時（較佳為 2 小時）以得到相對應之式 113 二甲基磷醯酯。

式 I - Z A - I 之製備

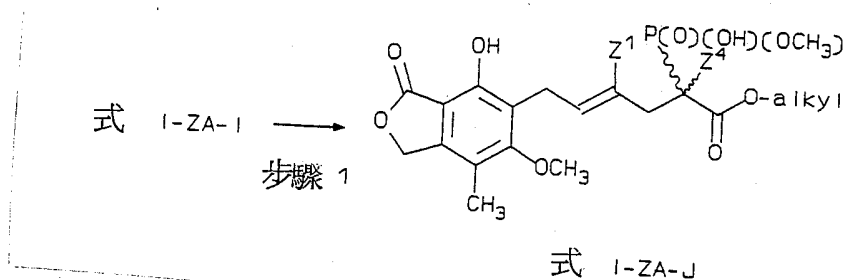
如說明於反應示意圖 Z A - I 之步驟 2，式 113 之二甲基磷醯酯被去保護以得到相對應之式 I-ZA-I 酯。此去保護

五、發明說明 ()

反應之發生可參考反應示意圖 Z A - M 之步驟 1 所述者。

水解可參考反應示意圖 Z A - M 之步驟 2 所述者。

反應示意圖 Z A - J

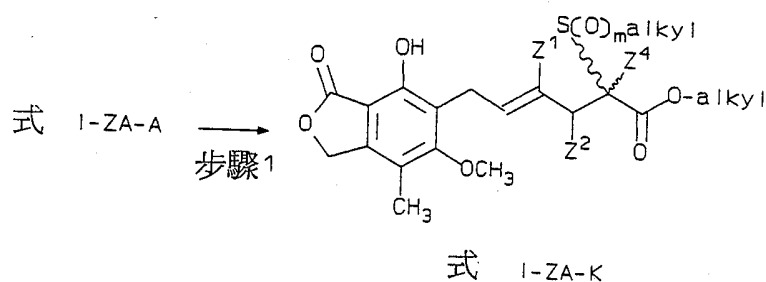


式 I - Z A - J 之製備

如說明於反應示意圖 Z A - J 之步驟 1，去保護之式 I-ZA-I 二甲基磷醯酯（其中 Z^4 為 H 或低碳烷基）被轉化至相對應之式 I-ZA-J 甲基磷醯酯。

一種式 I-ZA-I 之 2-(二甲基磷醯基)-4-己烯酸酯與由 1.0 至 3.0（較佳為 1.5）莫耳當量鹼金屬碘（例如碘化鋰，碘化鉀或較佳為碘化鈉）於一有機溶劑下（例如吡啶或較佳為丙酮）反應。反應發生於 0 至 150 °C（較佳於 50 °C）達 1 至 16 小時（較佳為 6 小時）以得到相對應之式 I-ZA-J 之 2-(甲基磷醯基)-4-己烯酸酯。水解可參考反應示意圖 Z A - M 之步驟 2 所述者。

反應示意圖 Z A - K



五、發明說明()

式 I - Z A - K 之製備

如說明於反應示意圖 Z A - K 之步驟 1, 式 I-ZA-A 之 2-(烷基硫基)-4-己烯酸酯 (其中 Z³ 為 S - 低碳烷基, 且 Z⁴ 為 H 或低碳烷基) 被氧化至相對應之式 I-ZA-K 之 2-(烷基亞磺醯基)-或 2-(烷基磺醯基)-4-己烯酸酯 (其中 m 為 1 或 2)。另者, 反應可進行於與其中 Z³ 為 S - 低碳烷基之式 I-ZA-M2 酸反應以得到相對應之其中 Z³ 為 2-(烷基亞磺醯基)或 2-(烷基磺醯基)之酸。

一種式 I-ZA-A 之烷基硫基-4-己烯酸酯與 1.0 至 1.25 (較佳為 1.05) 莫耳當量氧化劑 (例如 Oxone®) 反應, 選擇性地存有一種惰性支撐體 (例如鋁) 於溶劑中 (例如氯仿或較佳為二氯甲烷)。反應發生於 0 至 55 °C (較佳於 35 °C) 達 1 至 10 小時 (較佳為 2 小時) 以得到相對應之式 I-ZA-K 之 2-(烷基亞磺醯基)-4-己烯酸酯 (其中 m 為 1)。

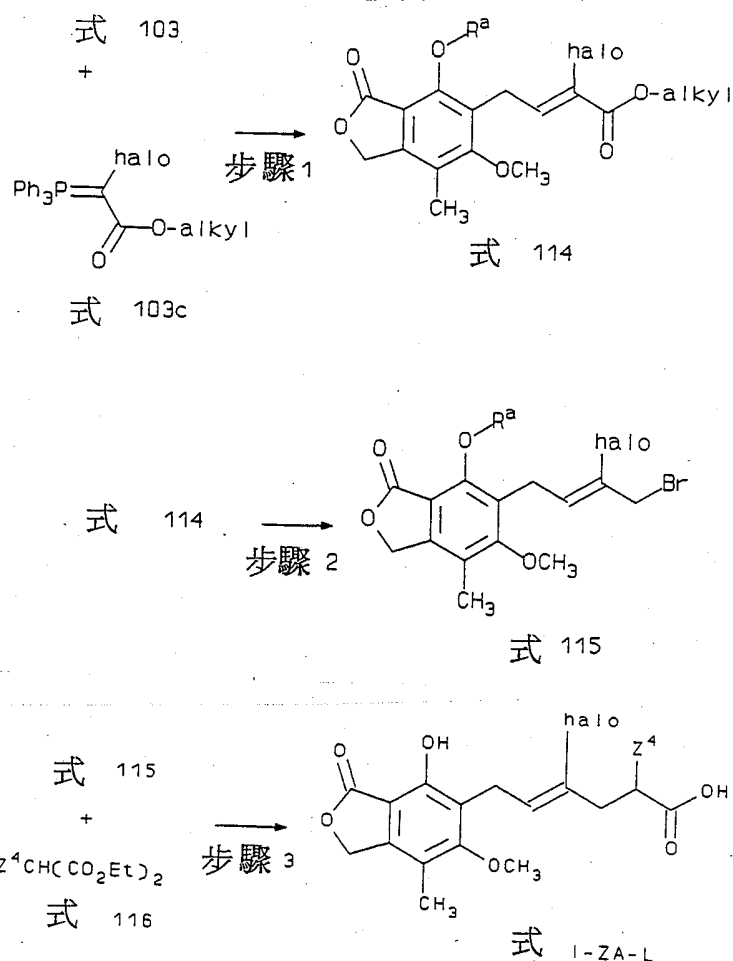
於相同條件下重複上述之步驟 [由所得之 2-(烷基亞磺醯基)-4-己烯酸酯起始], 或以 2-(烷基硫基)-4-己烯酸酯為起始物質導入反應 [且使用 2.0 至 2.5 (較佳為 2.25) 莫耳當量之 oxone] 以得到相對應之 2-烷基磺醯基-4-己烯酸酯。

一種式 I-ZA-K 之 2-(烷基亞磺醯基)-或 2-(烷基磺醯基)-4-己烯酸酯被水解以得到相對應之酸如參考反應示意圖 Z A - K 之步驟 1 所述者。另者, 此酸可得自對酯起始物

五、發明說明 ()

質中將 2-(烷基硫基)-4-己烯酸取代，如敘述於反應示意圖 Z A - K 之步驟 1。

反應示意圖 Z A - L



式 114 之製備

如說明於反應示意圖 Z A - L 之步驟 1，經保護之式 103 醛及式 103c 之三苯基亞正磷基乙酸酯被合併至 Wittig 反應以得到相對應之式 114 烷基-2-鹵-丁烯酸酯。

式 103 之醛與 1.0 至 1.5 (較佳為 1.1) 莫耳當量之式 103c 烷基 2-鹵-2-三苯基亞正磷基乙酸酯 (鹵素基較佳為氯) 於一有機溶劑下 (例如乙腈，或較佳為二甲基甲醯胺

五、發明說明()

或甲苯)反應。反應發生於0至120℃(較佳於110℃)達4至48小時(較佳為24小時)以得到相對應之式114 烷基-2-鹵-4-芳基-2-丁烯酸酯。

式115之製備

如說明於反應示意圖Z A - L之步驟2,經保護之式114 烷基-2-鹵-4-芳基-2-丁烯酸酯被轉化至相對應之式115溴化物,其係經由轉化至相對應之酸(未顯示)且還原至相對應之醇(未顯示)。

式114之2-鹵-4-芳基-2-丁烯酸酯(較佳為第三丁基酯)被轉化至相對應之酸(較佳為於室溫下溶解於三氟醋酸達1至2小時)。此酸藉習知方法單離及純化,而後與0.5至3(較佳為1.6)莫耳當量之還原劑(例如氰硼氫化鈉,硼氫化鈉,或較佳為甲硼烷二甲基二硫化物複合物)於一惰性溶劑下(例如甲醇,乙醇,異丙醇或較佳為THF)反應。反應發生於0至50℃(較佳於25℃)達1至48小時(較佳為24小時)以得到相對應之醇(未顯示),其於純化後被使用。

所得到之烯丙基醇與由1至1.5(較佳為1.25)莫耳當量之磺酸化試劑(例如對甲苯磺醯氯)及一有機鹼反應,或較佳與鹵化試劑(例如四氯化碳/三苯磷或較佳為N-溴丁二醯亞胺/三苯磷)於一惰性溶劑下(例如乙醚或較佳為二氯甲烷)反應。反應發生於-40至40℃(較佳於-10℃)達1至12小時(較佳為2小時)以得到相對

五、發明說明()

應之式 115 之 2-鹵-4-芳基-2-丁烯基溴化物化合物。

式 I - Z A - L 之製備

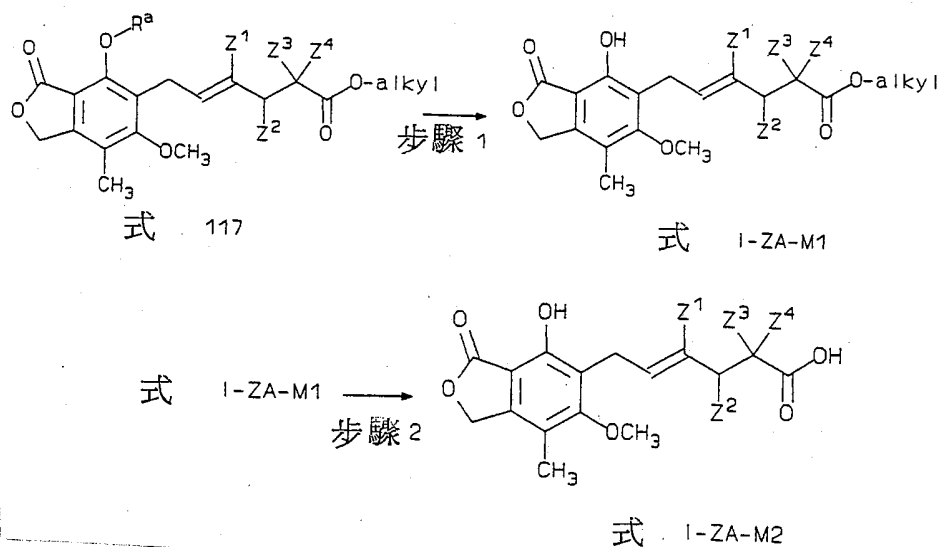
如說明於反應示意圖 Z A - L 之步驟 3，經保護之式 115 之 2-鹵-4-芳基-2-丁烯基溴化物化合物與經 Z⁴ 取代（其中 Z⁴ 為氫，低碳烷基，或苯基）之式 116 二烷基丙二酸縮合，其被水解且去羧酸以得到相對應之式 I-ZA-L 之 4-鹵-4-己烯酸衍生物。

式 116 之酯（其中 Z⁴ 為 H，低碳烷基，或苯基）被轉化至鹼金屬鹽，其係利用與 1.05 至 1.25（較佳為 1.1）莫耳當量之鹼金屬氫化物（較佳為氫化鈉）於一有機溶劑下（例如乙醚，二噁烷或較佳四氫呋喃）反應。反應發生於 -40 至 30 °C（較佳於 0 °C）達 15 分鐘至 3 小時（較佳為 30 分鐘）。無需單離或進一步純化，所得之式 116 酯之鹼金屬鹽溶液（1.2 至 1.6，較佳約為 1.3 莫耳當量）而後與於相同溶劑下之式 115 之烯丙基溴化合物反應。反應發生於 -20 至 50 °C（較佳於 25 °C）達 30 分鐘至 6 小時（較佳為 2 小時）以得到相對應之二烷基酯衍生物。

因此得到之二烷基酯而後依習知方式水解，其係使用強鹼，較佳為氫氧化鈉水溶液於一較佳為乙醇之質子溶劑中加熱至迴流。所得之二羧酸依習知方式分離，而後藉加熱去羧酸，較佳為於一高沸點惰性溶劑，最佳為 1,2-二氯苯，以得到相對應之式 I-ZA-L 之 4-鹵-4-己烯酸衍生物。

反應示意圖 Z A - M

五、發明說明 ()



式 I - Z A - M 1 之製備

如說明於反應示意圖 Z A - M 之步驟 1，式 117 之烷基酯（其可為於反應示意圖 Z A - A 至 Z A - L 之任何相對應經保護酯，例如式 105，107，108，111，112，及 113）被去保護以得到相對應之式 I - Z A - M 1 烷基酯。

式 117 之烷基酯（具有乙縮醛式或甲矽烷基式保護基）利用由 0.05 至 0.2 莫耳當量（較佳為 0.1 莫耳當量）之無機酸水溶液（例如硫酸，過氯酸，或較佳為氫氯酸），於水可混有機溶劑下（例如甲醇，丙酮，或較佳為乙醇）處理。反應發生於 0 至 50 °C（較佳於 25 °C）經 1 至 6 小時（較佳為 2 小時）之期間以得到相對應之式 I - Z A - M 1 自由酚。

另者，為移除乙縮醛式保護基（例如 MEM），式 117 化合物利用 0.05 至 0.25 莫耳當量（較佳為 0.1 莫耳當量）之路易士酸（例如氯化鋅或較佳為溴化鋅）於一溶劑下（例如苯，氯仿，或較佳為二氯甲烷）處理。反應發生於 0 至

五、發明說明()

50℃(較佳於25℃)經1至12小時(較佳為3小時)之期間以得到相對應之式I-ZA-M1自由酚。

另者，為移除甲矽烷基式保護基(例如第三丁基二甲基甲矽烷基)，式117化合物與1.0至1.5(較佳為1.25)莫耳之氟化四烷基銨(較佳為氟化四丁基銨)於醚類溶劑下(例如二噁烷或較佳為四氫呋喃)反應。反應發生於-10至25℃(較佳於0℃)經0.1至2小時(較佳為0.5小時)之期間以得到相對應之式I-ZA-M1自由酚。

式I-ZA-M2之製備

如說明於反應示意圖ZA-M之步驟2，式I-ZA-M1之烷基酯(如上述之製備，或可為任何上述之去保護酯，例如式I-ZA-A，I-ZA-G，I-ZA-I，I-ZA-J，及I-ZA-K)被水解以得到相對應之式I-ZA-M2酸。

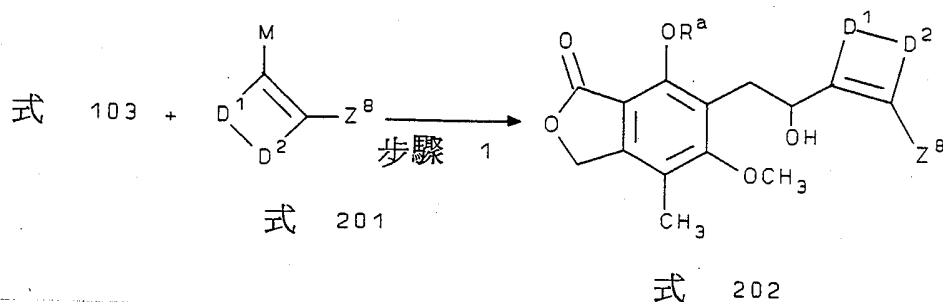
式I-ZA-M1烷基酯與由1.5至4莫耳當量(較佳為2莫耳當量)之無機氫氧化物(例如氫氧化鉀，鈉，或較佳為鋰)於一水與有機溶劑下(例如四氫呋喃，甲醇，或較佳為二甲氧基乙烷)反應。反應發生於0至60℃(較佳於40℃)經1至12小時(較佳為3小時)之期間。所得之陽離子以一種無機酸水溶液(例如氫氯酸)酸化。此酸化作用發生於0至40℃(較佳於25℃)經1至10分鐘(較佳為2分鐘)之期間以得到相對應之式I-ZA-M2酸。

式I-ZB化合物之製備

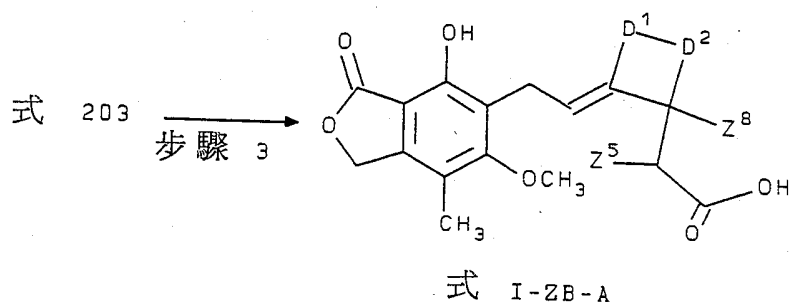
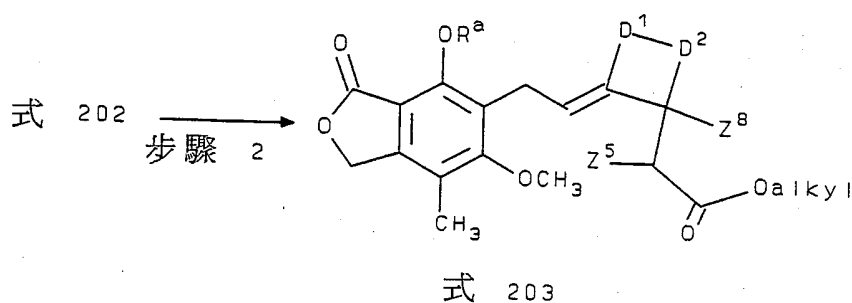
五、發明說明 ()

一種方法以製備其中 Z 為式 Z B 側鏈之式 I 化合物，其係稱之為式 I - Z B 化合物，示於下列之反應示意圖 ZB-A 至 ZB-A-1。

反應示意圖 Z B - A



其中 M 為 Li 或 MgBr。



式 202 之製備

如說明於反應示意圖 Z B - A 之步驟 1，式 103 之醛被轉化至式 202 之碳醇，其係加入其中 M 為 Li 或 MgBr 之式 201 不飽和環系有機金屬化合物，其製備為例如參考上

五、發明說明()

述之反應示意圖 ZA-A 之步驟 3。

一莫耳當量之有機金屬試劑 201 被加至式 103 醛之溶液中（與用於製備有機金屬試劑之溶劑系統相同）。反應發生於 -80 至 -20°C （較佳於 -40°C ）經 5 至 60 分鐘（較佳為 15 分鐘）期間以得到相對應之式 202 碳醇。

式 202 之解析

式 202 之外消旋化合物可藉習知方式分離成兩種對映體，例如藉轉化成兩種非對映異構物而後藉結晶，層析法，或藉由習知之分離技術分離。較佳者，碳醇與對掌性異氰酸酯反應以得到非對映異構性之氨基甲酸酯，而後藉層析法分離且裂解以得到純的對映體。

式 202 之碳醇於 30 至 100°C （較佳為約 60°C ）加熱，與 2 至 6 莫耳當量（較佳為 4 莫耳當量）之對掌性異氰酸酯於存有 1 至 1.5 莫耳當量（較佳為 1.2 莫耳當量）之強有機鹼，例如 4-二甲胺基吡啶，於一受阻三級胺（例如二異丙乙基胺）為溶劑下反應。反應之發生係經 1 至 24 小時（較佳為 7 小時）之期間以得到相對應之氨基甲酸酯的非對映異構物混合物。

此氨基甲酸酯的非對映異構物混合物之分離係藉習知之方式，較佳為層析法。個別之非對映異構物而後藉著與 1 至 1.5 莫耳當量（較佳為 1.2 莫耳當量）之三鹵矽烷，例如三氯矽烷，在存有過量三級胺，例如三乙胺，於一惰性溶劑下，例如甲苯，反應。反應發生於溫度於 $90-120^{\circ}\text{C}$ （

五、發明說明()

較佳於 110℃) 經 5 分鐘至 2 小時 (較佳為 1 5 分鐘) 期間以得到相對應之式 202 碳醇對映體。

式 203 之製備

如說明於反應示意圖 ZB-A 之步驟 2, 式 203 之烷基酯之形成係藉式 201 碳醇 (或一種相關對映體) 與適當之經取代原酸酯之 Claisen 原酸酯反應。

式 202 之碳醇於 50 至 140℃ (較佳為約 130℃) 與大量過量之式 104a 原酸酯 (參考反應示意圖 ZA-A, 步驟 4) 加熱, 其存有由 0.05 至 1.25 莫耳當量 (較佳為 0.10 莫耳當量) 之有機酸觸媒 (例如丙酸, 丁酸, 或三甲基乙酸, 較佳為三甲基乙酸)。反應之發生係經 1 至 24 小時 (較佳為 2.5 小時) 之期間以得到相對應之式 203 烷基酯。

式 I-ZB-A 之製備

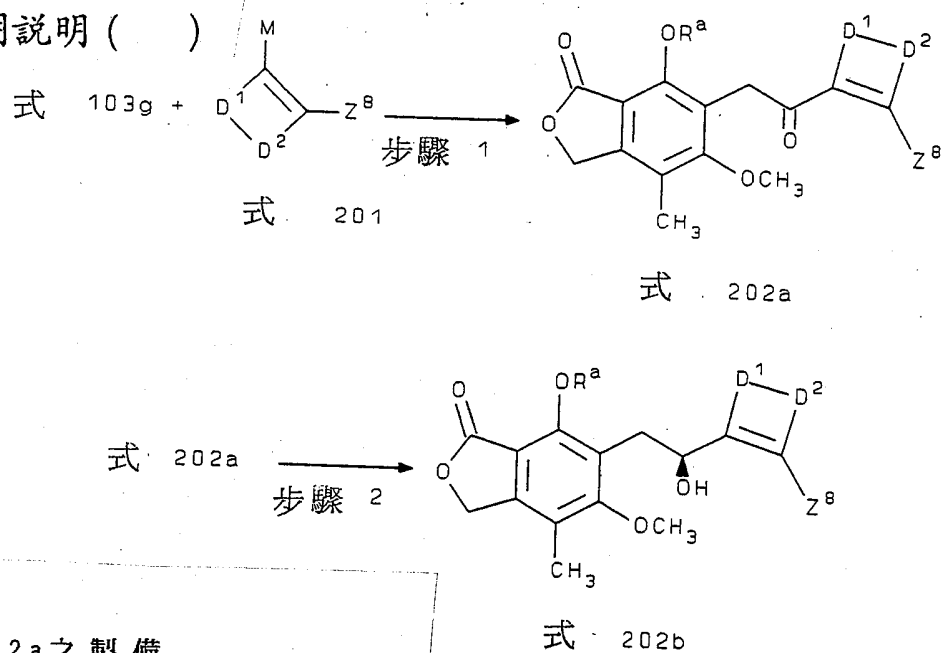
式 I-ZB-AZ 化合物之製備如參考上述之反應示意圖 ZA-M 之步驟 1 (去保護作用以得到相對應之烷基酯), 及步驟 2 (水解以得到相對應之式 I-ZB-A 酸)。

式 I-ZB 化合物對映體之另一製備

另一種方法以製備其中 Z 為側鏈 ZB 之式 I 化合物個別對映體, 其係稱之為式 I-ZB 化合物, 係由自式 202b 之對掌性化合物且其製備示於反應示意圖 ZB-A-1。

反應示意圖 ZB-A-1

五、發明說明 ()



式 202a 之製備

式 202a 化合物之製備如參考上述之反應示意圖 ZA-A-1 之步驟 3 (轉化 103g 至 103h)。

式 202b 之製備

式 202b 化合物之製備如參考上述之反應示意圖 ZA-A-1 之步驟 4 (轉化 103h 至 103b)。

式 I-ZB 化合物對映體之製備

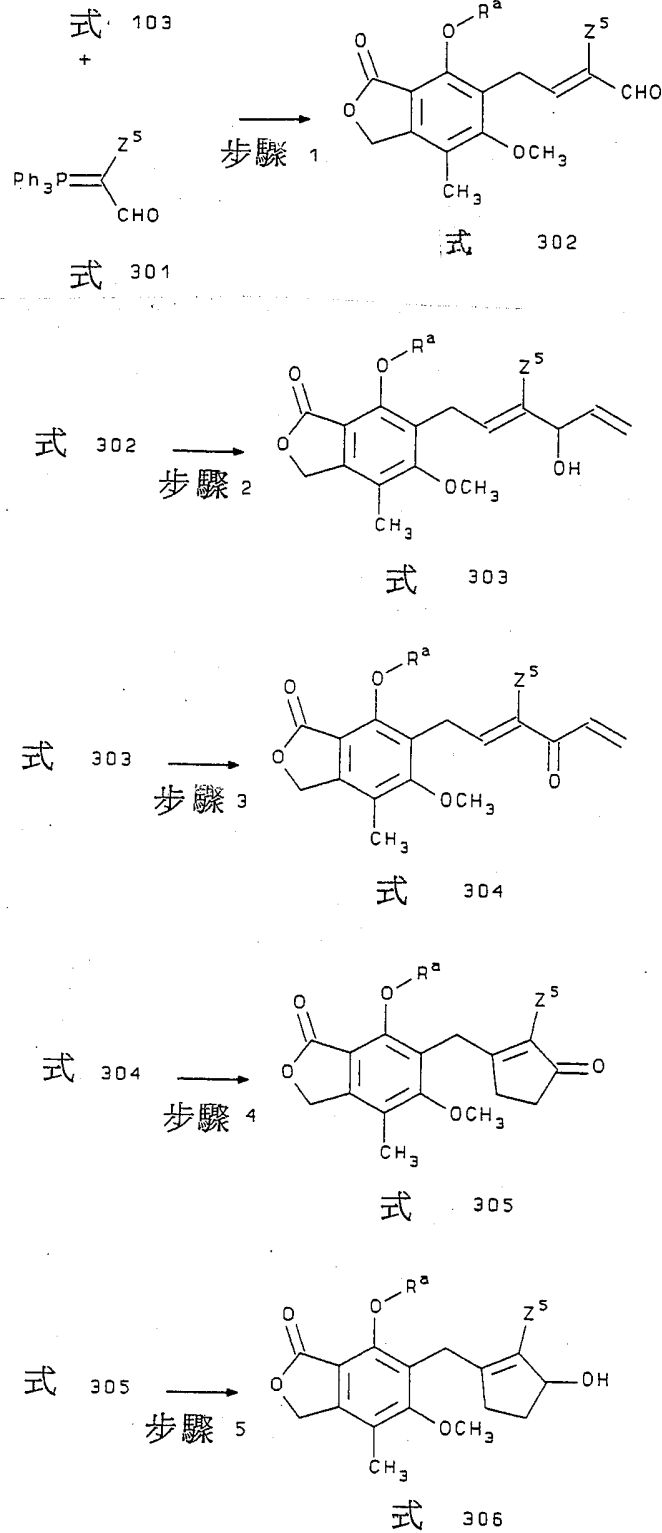
式 202b 之對掌性碳醇於是以相同於示於上述反應示意圖 ZB-A (轉化式 202 化合物至 203 至 I-ZB-A) 而後轉化至式 I-ZB 化合物之對映體。

式 I-ZC 化合物之製備

一種方法以製備其中 Z 為式 ZC 側鏈之式 I 化合物，其係稱之為式 I-ZC 化合物，示於下列之反應示意圖 ZC-A。

五、發明說明 ()

反應示意圖 Z C - A

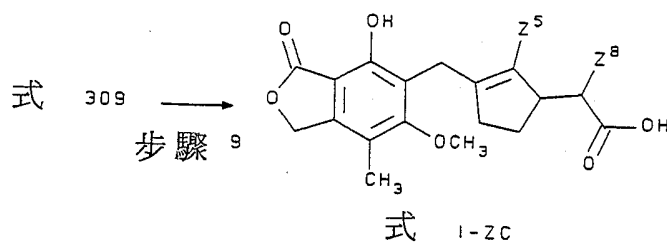
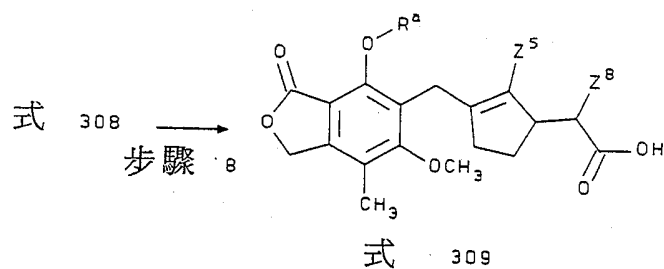
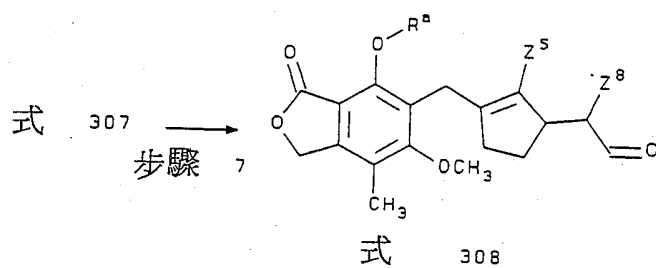
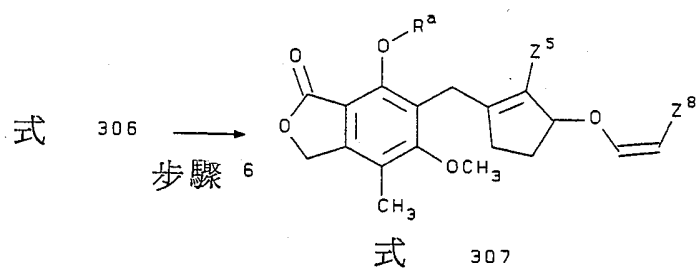


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 ()



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

式 302 之製備

如說明於反應示意圖 Z A - C 之步驟 1, 式 103 醛 (其製備例如可參考上述反應示意圖 Z A 之步驟 1 及 2) 藉與式 301 之磷內鎘鹽 (其中 Z⁵ 為 H 或低碳烷基) 進行 Wittig 反應而被轉化至式 302 之不飽和醛。

式 103 醛與由相當莫耳數之式 301 磷內鎘鹽, 於有機溶劑下 (例如二氯甲烷, 三甲基甲醯胺或較佳為甲苯) 反應。反應發生於 0 至 110℃ (較佳於 80℃) 達 1 至 4 小時 (較佳為 8 小時) 以得到相對應之式 302 不飽和醛。

式 303 之製備

如說明於反應示意圖 Z C - A 之步驟 2, 式 302 之不飽和醛被轉化至相對應之式 303 乙烯基碳醇。

式 302 醛與由 1.0 至 1.25 (較佳為 1.1) 莫耳當量之有機金屬乙烯化合物 (較佳為溴化乙烯鎂) 於有機溶劑下 (例如乙醚或較佳為四氫呋喃) 反應。反應發生於 -30 至 20℃ (較佳於 0℃) 達 0.1 至 4 小時 (較佳為 0.5 小時) 以得到相對應之式 303 乙烯基碳醇。

式 304 之製備

如說明於反應示意圖 Z C - A 之步驟 3, 式 303 之乙烯基碳醇被氧化以得到相對應之式 304 二烯酮。

式 303 之乙烯基碳醇與 1.0 至 1.5 (較佳為 1.1) 莫耳當量之氧化試劑 (例如二氧化錳, 氯鉻酸吡啶噻或較佳為重鉻酸吡啶鎘), 於溶劑下 (例如吡啶或較佳為二氯甲烷)

五、發明說明（ ）

反應。反應發生於 0 至 30 °C（較佳於 25 °C）達 30 分鐘至 4 小時（較佳為 1 小時）以得到相對應之式 304 二烯酮。

式 305 之製備

如說明於反應示意圖 Z C - A 之步驟 4，式 304 之二烯酮被環化以得到相對應之式 305 環戊烯酮。

式 304 之二烯酮與 0.3 至 1.5（較佳為 1.0）莫耳當量之路易士酸（例如三氯化硼，氯化錫(IV)或較佳為三氟化硼醚類），於一溶劑下（例如四氯乙烷或較佳為二氯甲烷）反應）。反應發生於 0 至 30 °C（較佳於 25 °C）達 1 至 6 小時（較佳為 2 小時）以得到相對應之式 305 環戊烯酮。

式 306 之製備

如說明於反應示意圖 Z C - A 之步驟 5，式 305 之環戊烯酮被還原以得到相對應之式 306 環戊烯醇。

式 305 之環戊烯酮與 1.0 至 1.5（較佳為 1.1）莫耳當量之還原劑（例如氫化鋰三第三丁氧鋁或較佳為氫硼化鈉存在有相當當量數之三氯化銻）於一醚類溶劑（較佳為四氫呋喃）及一低碳鏈烷醇（較佳為甲醇）之混合物下反應。反應發生於 0 至 40 °C（較佳於 25 °C）達 1 至 6 小時（較佳為 2 小時）以得到相對應之式 306 環戊烯醇。

式 307 之製備

如說明於反應示意圖 Z C - A 之步驟 6，式 306 之環

五、發明說明()

戊烯醇被轉換至相對應之式307乙烯基醚。

式306之環戊烯醇與由10至100(較佳為50)莫耳當量之1-烯基醚,選擇性地存有一種共溶劑(例如乙醚或四氫呋喃),於存有由0.1至0.5(較佳為0.3)莫耳當量之汞鹽(II)下(較佳為醋酸汞(II))反應。反應發生於0至50℃(較佳於25℃)達1至5天(較佳為2天)以得到相對應之式307乙烯基醚。

式308之製備

如說明於反應示意圖ZC-A之步驟7,式307之乙烯基醚被重排至相對應之式308乙醛。

式307之乙烯基醚與由10至100(較佳為50)莫耳當量之鋰鹽(例如四氫硼酸鹽或較佳為過氯酸鹽)於一有機溶劑下(例如四氫呋喃或較佳為乙醚)反應。反應發生於0至35℃(較佳於25℃)達0.1至2小時(較佳為0.5小時)以得到相對應之式308乙醛。

式309之製備

如說明於反應示意圖ZC-A之步驟8,式308之乙醛被氧化以得到相對應之式309酸。

式308之乙醛與1至3(較佳為1.5)莫耳當量之適當氧化劑[例如氧化銀, Jones試劑或亞氯酸鈉, 較佳為亞氯酸鈉存在有相當當量數之酚(例如醌醇或較佳為間苯二酚)]反應。反應係於水及水可混有機溶劑混合物(例如四氫呋喃或較佳為二噁烷)於pH由4至6(較佳為5)

五、發明說明()

於 -10 至 25°C (較佳為 0°C) 作用達 10 分鐘至 2 小時 (較佳為 30 分鐘) 以得到相對應之式 309 酸。

式 $I-ZC$ 之製備

如說明於反應示意圖 $ZC-A$ 之步驟 9 ，式 309 之酸被去保護以得到相對應之式 $I-ZC$ 酸。

其中 R^a 為磺醯氧基氧保護基之式 309 酸於鹼性條件下水解，其係使用由 1 至 5 (較佳為 3) 莫耳當量之鹼金屬氫氧化物 (較佳為氫氧化鋰) 於水及水可混有機溶劑 (例如二噁烷或較佳為甲醇) 之混合物下。反應發生於 40 至 100°C (較佳為 60°C) 達 1 至 48 小時 (較佳為 12 小時) 以得到相對應之式 $I-ZC$ 環戊烯羧酸。

另者，對於其他保護基，去保護反應之發生如參考反應示意圖 $ZA-M$ 之步驟 1 所述者。

式 $I-ZD$ 化合物之製備

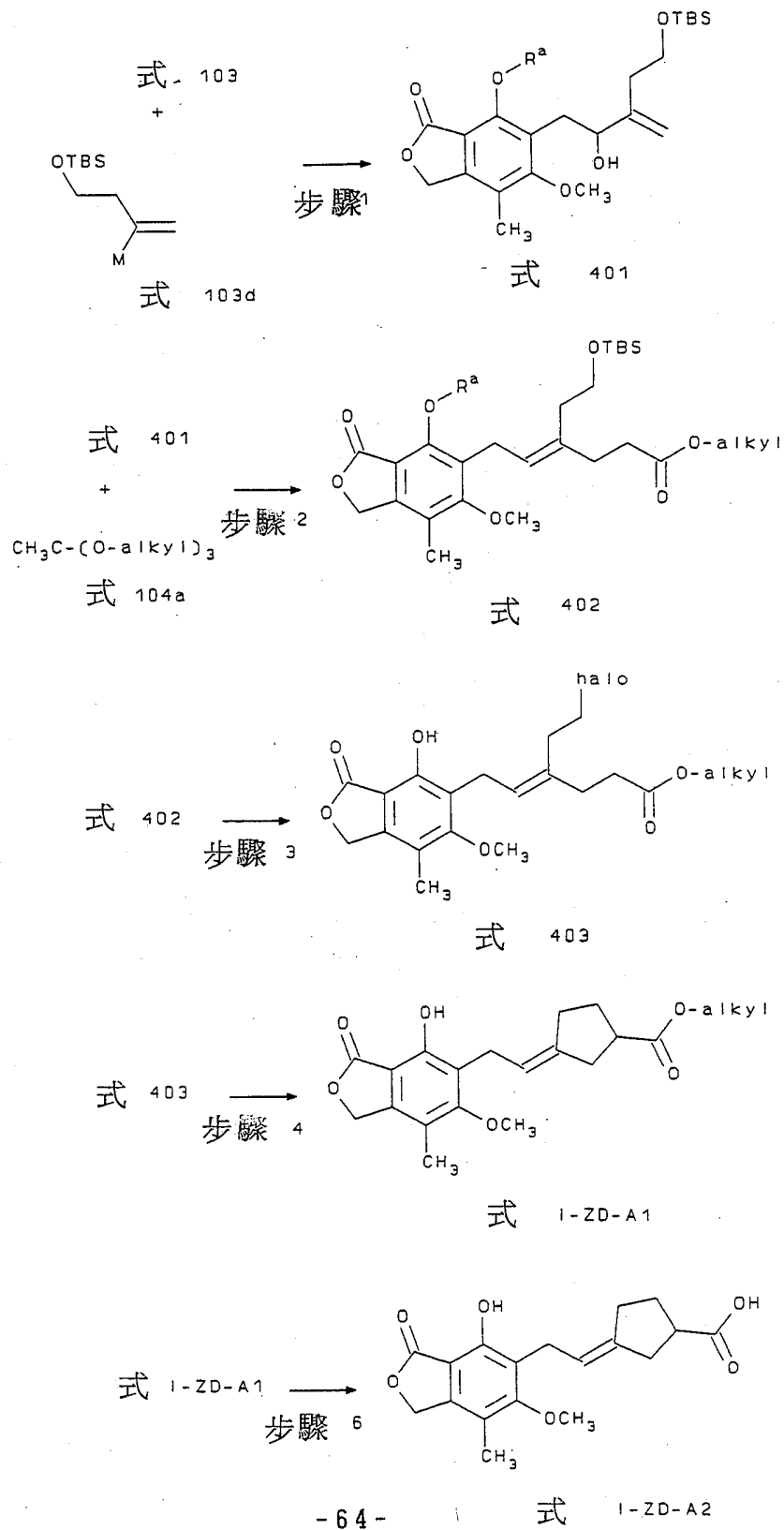
一種方法以製備其中 Z 為式 ZD 側鏈之式 I 化合物，其係被稱為式 $I-ZD$ 化合物，示於下列之反應示意圖 $ZD-A$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

反應示意圖 Z D - A



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

式 401 之製備

如說明於反應示意圖 Z D - A 之步驟 1, 式 103 之醛 (其中 R^a 為甲矽烷基保護基) 被轉化至碳醇, 其係藉加入式 103d 之有機金屬化合物 (例如經取代之乙烯基有機鋰, 或較佳為 Grignard 試劑, 其中 M 為 MgBr 或 Li; Z² 為 H 或低碳烷基; 且 TBS 為第三丁基二甲基甲矽烷基保護基)。

式 103 之醛與 1.1 至 1.5 (較佳為 1.25) 莫耳當量之經保護 2-鹵素 (2-溴或較佳為 2-碘) 丁-1-烯-4-醇之有機金屬, 較佳為有機鋰, 衍生物反應。反應係進行於由 -100 至 -40 °C (較佳於 -78 °C) 由 30 分鐘至 6 小時 (較佳為 1 小時) 以得到相對應之式 401 化合物。

式 402 之製備

如說明於反應示意圖 Z D - A 之步驟 2, 式 402 之烷基酯之形成係藉式 401 碳醇及式 104a 三烷基原乙酸酯的 Claisen 原酸酯重排反應。

式 401 碳醇與約 10 莫耳當量之式 104a 原酸酯被加熱於 50 至 120 °C (較佳於約 100 °C), 且存在有由 0.05 至 0.25 (較佳為 0.10) 莫耳當量之有機酸觸媒下 (例如丙酸, 丁酸, 或較佳為三甲基醋酸) 反應。反應之發生係經 1 至 48 小時 (較佳為 8 小時) 以得到相對應之式 402 烷基酯。

式 403 之製備

五、發明說明()

如說明於反應示意圖 Z D - A 之步驟 3 , 式 402 之烷基酯與氟化四烷基鉍反應而後鹵化以得到經保護式 403 酯。

式 402 化合物與由 2.0 至 3.0 (較佳為 2.0) 莫耳當量之氟化四烷基鉍 (較佳為四丁基鉍) 於一溶劑 (例如二噁烷或較佳為四氫呋喃或二氯甲烷) , 於由 0 至 25 °C (較佳於 10 °C) 反應達 30 分鐘至 4 小時 (較佳為 1 小時) 。所得之產物與由 1.0 至 1.5 (較佳為 1.25) 莫耳當量之鹵化試劑 (較佳為溴化試劑 , 例如三苯膦 / 四溴化碳或較佳為三苯膦 / N - 溴丁二醯亞胺) 於一溶劑下 , 例如乙醚或較佳為二氯甲烷反應。反應發生於 -40 至 0 °C (較佳於 -10 °C) 由 1 至 6 小時 (較佳為 4 小時) 以得到相對應之式 403 經保護經鹵化酯。

式 I - Z D - A 1 之製備

如說明於反應示意圖 Z D - A 之步驟 4 , 式 403 之經鹵化酯被環化以得到相對應之經保護式 I - Z D - A 1 環烷基酯。

式 403 化合物與 2.0 至 2.5 (較佳為 2.25) 莫耳當量之強鹼 (例如二異丙基醯胺鋰 , 氫化鈉或較佳為六甲基二矽氮鈉) 於醚類溶劑下 (例如乙醚 , 二噁烷或較佳為四氫呋喃) 反應。反應發生於由 -100 至 -60 °C (較佳於 -78 °C) 達 1 至 12 小時 (較佳為 4 小時) 以得到相對應之經保護式 I - Z D - A 1 環烷基酯。

五、發明說明 ()

式 I - Z D - A 2 之製備

如說明於反應示意圖 Z D - A 之步驟 6 , 式 I - Z D - A 1 之環烷基酯被水解以得到相對應之式 I - Z E - A 2 酸。此水解反應之發生可參考如上述之反應示意圖 Z A - M 之步驟 2 。

式 I - Z E 化合物之製備

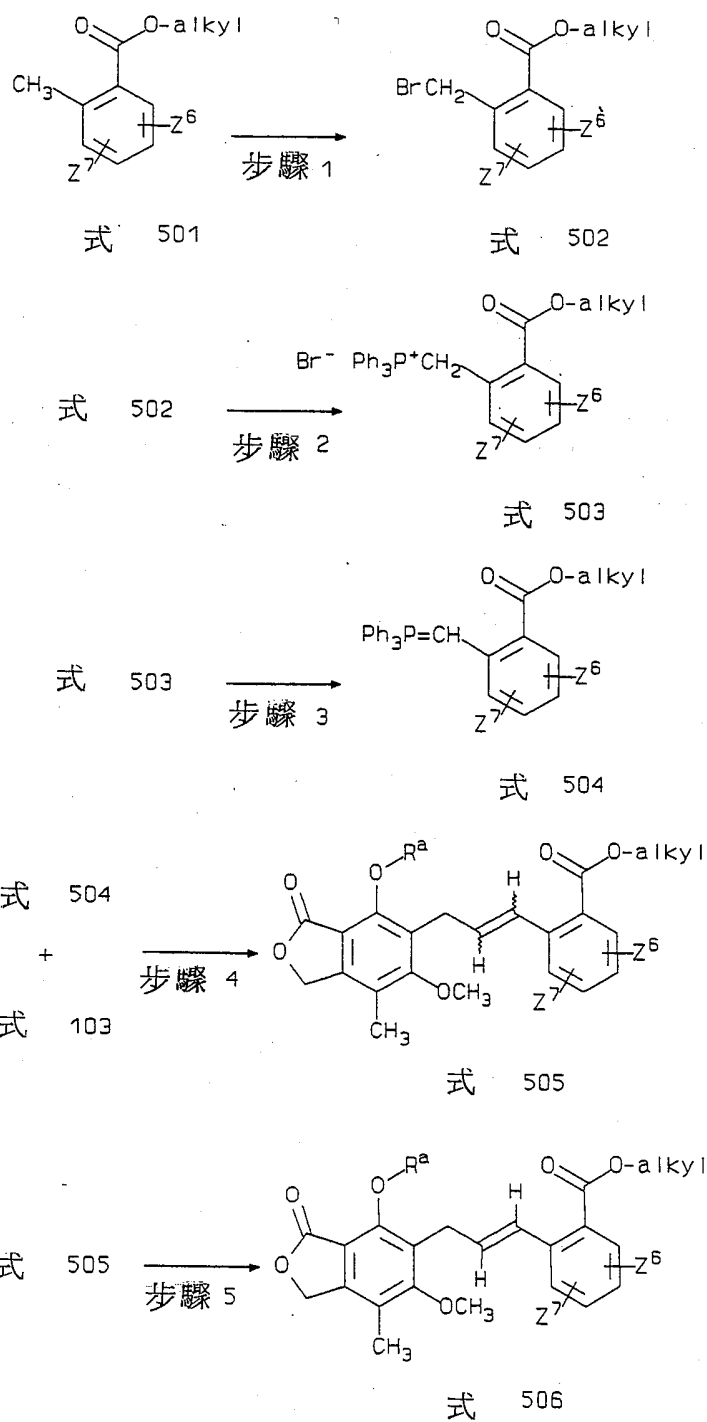
一種方法以製備其中 Z 為式 Z E 側鏈之式 I 化合物 , 其係被稱為式 I - Z E 化合物 , 示於下列之反應示意圖 Z E - A 至 Z E - E 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

反應示意圖 Z E - A



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

式 502 之製備

如說明於反應示意圖 Z E - A 之步驟 1，式 501 之烷基 2 - 甲基苯甲酸酯（其中 Z⁶ 及 Z⁷ 係選自 H，低碳烷基，低碳烷氧基，低碳烷氧碳鹽基，鹵素及硝基）之 2 - 甲基被溴化以得到相對應之式 502 化合物。

式 501 之酯與 1.0 至 1.2（較佳為 1.05）莫耳當量之溴化試劑（例如 N - 溴乙醯胺或較佳為 N - 溴丁二醯亞胺），選擇性地存有一起始劑（例如可見光）或由 0.001 至 0.01（較佳為 0.005）莫耳當量之化學起始劑（例如偶氮二異丁腈或較佳為過氧化苯醯）於溶劑下（例如甲酸乙酯或較佳為四氯化碳）反應。反應發生於 40 至 80℃（較佳於 75℃）達 30 分鐘至 6 小時（較佳為 2 小時）以得到相對應之式 502 烷基 2 - 溴甲基苯甲酸酯，其可藉習用方式純化或較佳為直接用於下一步驟。

式 503 之製備

如說明於反應示意圖 Z E - A 之步驟 2，式 502 之 2 - 溴甲基被轉化至相對應之式 503 磷鹽。

式 502 之 2 - 溴甲基苯甲酸酯與 1.0 至 1.25（較佳為 1.05）莫耳當量之三芳基磷（較佳為三苯磷）於一溶劑下（例如二甲基甲醯胺或較佳為乙腈）反應。反應發生於由 25 至 90℃（較佳於 50℃）達 1 至 24 小時（較佳為 2 小時）以得到相對應之式 503 磷鹽。

式 504 之製備

五、發明說明()

如說明於反應示意圖 Z E - A 之步驟 3 , 式 503 之磷鹽被轉化至相對應之經取代式 504 亞苺基三苯磷內鎘鹽。

式 503 之磷鹽被溶解或懸浮於溶劑中 (例如二噁烷 , 乙醚或較佳為二甲基甲醯胺) 且與 1.0 至 1.25 (較佳為 1.05) 莫耳當量之鹼 (例如氫化鈉 , 三乙胺或較佳為 1,5-二氮二環並 [4.3.0] 壬 -5-烯) 反應。反應發生於由 0 至 60 °C (較佳於 25 °C) 達 1 至 6 小時 (較佳為 2 小時) 以得到相對應之式 504 磷內鎘鹽 , 其可藉習用方式單離或其溶液直接用於下一步驟。

式 505 及 506 之製備

如說明於反應示意圖 Z E - A 之步驟 4 , 式 504 之磷內鎘鹽及經保護之式 103 醛 (其製備例如有關於反應示意圖 Z A - A 之步驟 2 所述者) 被用於 Wiggig 反應以得到相對應之經保護經取代之式 505 苯甲酸烷基酯的 E 及 Z 異構物混合物 , 式 506 之所需 E 異構物由其間被單離 , 如述於反應示意圖 Z E - A 之步驟 5 。

於一溶劑 (例如乙醚 , 二噁烷或較佳為二甲基甲醯胺) 之 0.8 至 1.0 (較佳為 0.95) 莫耳當量之經保護式 103 醛的溶液被加入於相同溶劑中之式 504 磷內鎘鹽溶液。反應發生於 0 至 50 °C (較佳於 25 °C) 達 1 至 24 小時 (較佳為 12 小時) 以得到相對應之經保護經取代之式 505 苯甲酸烷基酯之 E 及 Z 異構物混合物 , 式 506 之所需 E 異構物由其間依習用方法 (例如蒸餾 , 層析法或較佳為部分結

五、發明說明()

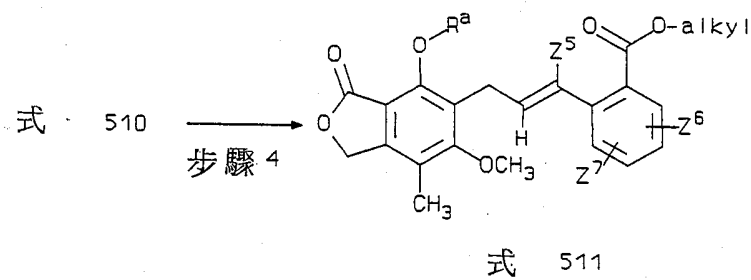
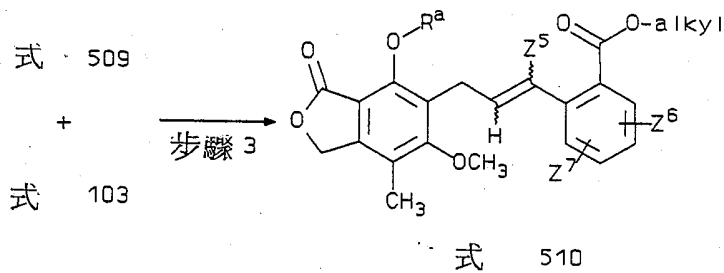
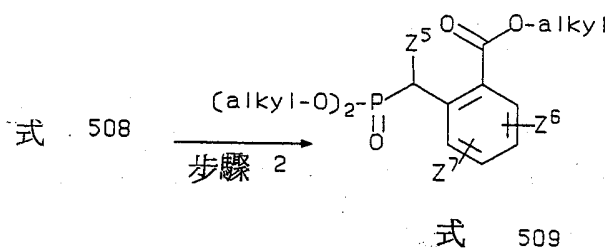
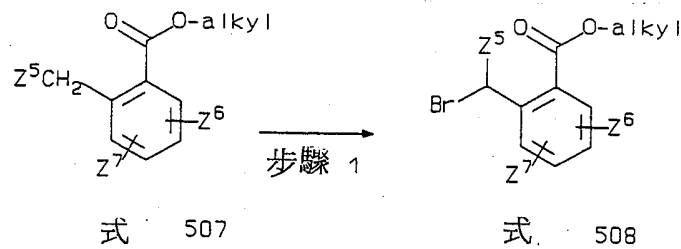
晶法) 被單離。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

反應示意圖 Z E - B



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

式 508 之製備

如說明於反應示意圖 Z E - B 之步驟 1，式 507 之烷基 2 - 烷基苯甲酸酯（其中 Z⁵ 為 H 或低碳烷基，且 Z⁶ 及 Z⁷ 係選自 H，低碳烷基，低碳烷氧基，低碳烷氧碳醯基，鹵素及硝基）之 α - 碳被溴化以得到相對應之式 508 化合物。反應發生之條件可參考反應示意圖 Z E - A 之步驟 1 所述者。

式 509 之製備

如說明於反應示意圖 Z E - B 之步驟 2，式 508 之烷基 2 - 溴烷基苯甲酸酯及三烷基亞磷酸酯被併於 Arbuzov 反應以得到相對應之式 509 磷酸酯。

式 508 化合物與 5 至 20（較佳為 10）莫耳當量之三烷基亞磷酸酯（較佳為三乙基亞磷酸酯）反應。反應發生於 100 至 200℃（較佳於 150℃）達 1 至 24 小時（較佳為 6 小時）以得到相對應之式 509 磷酸酯。

式 510 及 511 之製備

如說明於反應示意圖 Z E - B 之步驟 3，式 509 之磷酸酯及經保護之式 103 醛（其製備例如有關於反應示意圖 Z A - A 之步驟 2 所述者）反應以得到相對應之經保護經取代之式 510 苯甲酸烷基酯的 E 及 Z 異構物混合物，式 511 之所需 E 異構物由其間被單離，如述於反應示意圖 Z E - B 之步驟 4。

式 509 磷酸鹽與 1.0 至 1.5（較佳為 1.1）莫耳當量之鹼

五、發明說明()

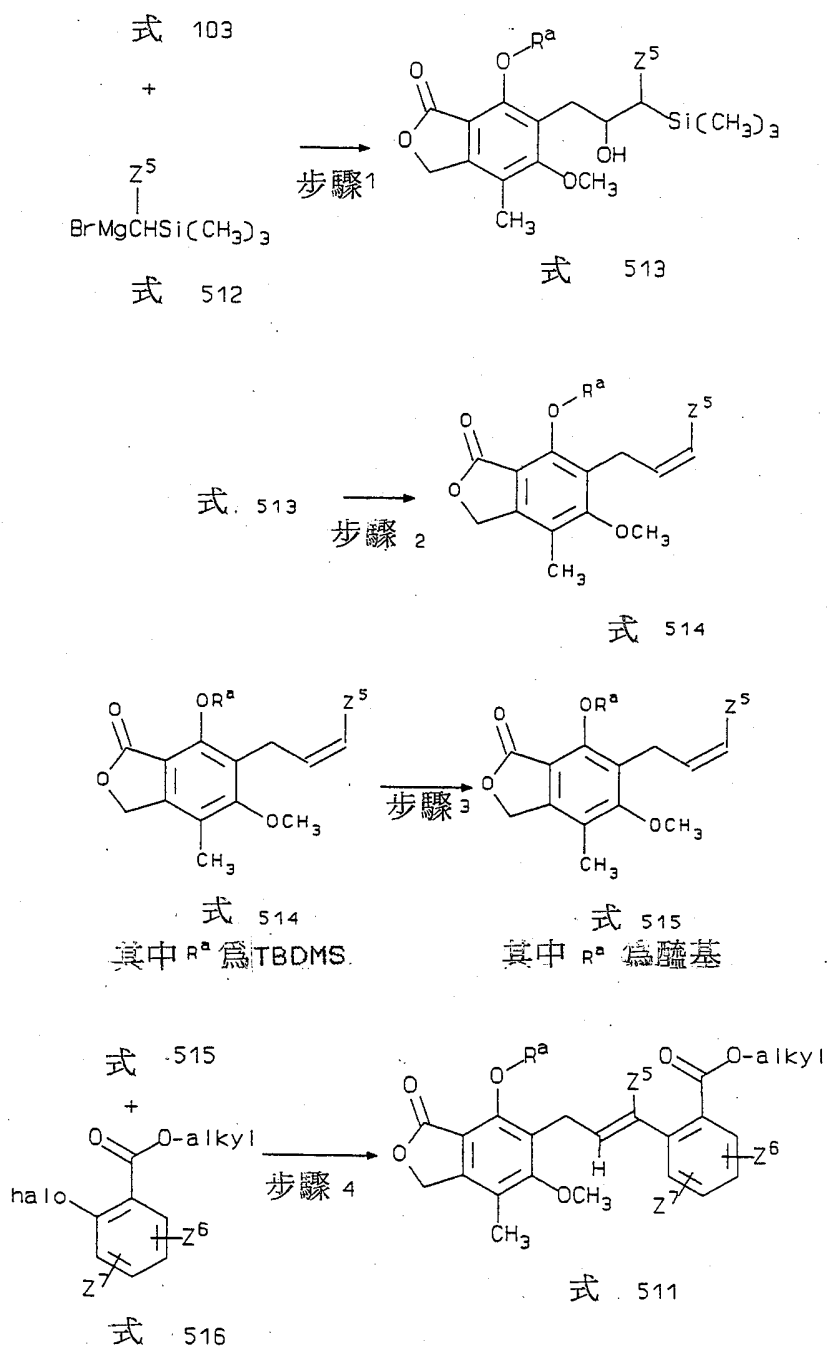
(例如鹽胺鈉，第三丁氧鉀或較佳為氫化鈉)，於一溶劑下(例如二噁烷，二甲基甲鹽胺或較佳為二甲氧基乙烷)於0至50℃(較佳於25℃)反應達1至4小時(較佳為2小時)以得到相對應之式509鹼金屬鹽之溶液或懸浮液，其可無需單離或進一步純化而被使用。此鹼金屬鹽與溶解於相同溶劑由0.9至1.1(較佳為1.0)莫耳當量之經保護之式103醛反應。反應發生於由0至60℃(較佳於40℃)達1至6小時(較佳為2小時)以得到相對應之經保護選擇性經取代之式510苯甲酸烷基酯的E及Z異構物混合物，式511之所需E異構物由其間依習用方法(例如蒸餾，層析法或較佳為部分結晶法)被單離。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

反應示意圖 Z E - C



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

式 513 之製備

如說明於反應示意圖 Z E - C 之步驟 1，經保護之式 103 醛於 Grignard 反應中被轉化至式 513 之三烷基甲矽烷基碳醇。

式 103 醛與由 1.0 至 1.25 (較佳為 1.1) 莫耳當量之式 512 溴化三烷基甲矽烷基烷基鎂 (例如溴化三甲基甲矽烷基丙基鎂，或較佳為溴化三甲基甲矽烷基甲基鎂) 於一醚類溶劑下 (例如乙醚，二甲氧基乙烷或較佳為四氫呋喃) 反應。反應發生於 -40 至 40 °C (較佳於 0 °C) 達 30 分鐘至 4 小時 (較佳為 1 小時) 以得到相對應之式 513 三烷基甲矽烷基碳醇。

式 514 之製備

如說明於反應示意圖 Z E - C 之步驟 2，經保護之式 513 三烷基甲矽烷基碳醇被水解以得到相對應之經保護烯之 E 及 Z 異構物混合物，式 514 之所需 Z 異構物由其間被單離。

式 513 碳醇與由 1.0 至 1.5 (較佳為 1.05) 莫耳當量之磺醯氯 (例如對甲苯基磺醯氯或較佳為甲基磺醯氯) 於存有部分莫耳分率之三級有機鹼下 (例如 N - 甲基吡咯烷或較佳為三乙胺) 反應。反應發生於由 0 至 40 °C (較佳於 15 °C) 達 30 分鐘至 4 小時 (較佳為 2 小時) 以得到相對應之經保護式 514 鏈烯烴的 E 及 Z 異構物混合物，式 514 之所需 Z 異構物由其間依習用方法 (例如蒸餾，層析法或

五、發明說明()

較佳為部分結晶法) 被單離。

式 515 之製備

如說明於反應示意圖 Z E - C 之步驟 3, 其中 R^a 為甲矽烷基保護基之式 514 鏈烯烴被轉化至其中 R^a 為醯基之式 515 鏈烯烴。

式 514 鏈烯烴與過量 (較佳為約同莫耳數) 式 $R^a OH$ 之羧酸及式 $(R^a)_2 O$ 之酸酐 (其中 R^a 為所需之醯基) 混合物, 較佳為乙酸及乙酸酐之混合物, 加熱於 $50-130^\circ C$ (較佳為 $118^\circ C$)。反應之發生達 6 至 48 小時 (較佳為 18 小時) 以得到相對應之其中 R^a 為醯基之式 515 鏈烯烴。

式 511 之製備

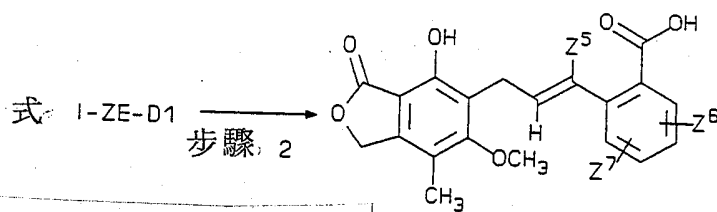
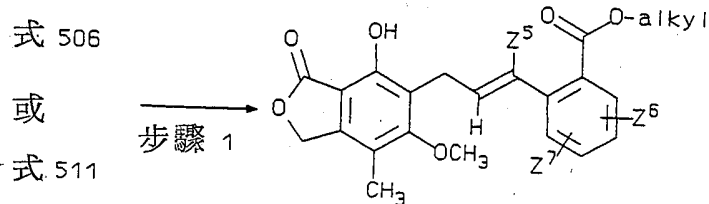
如說明於反應示意圖 Z E - C 之步驟 4, 經保護之式 515 鏈烯烴於 Heck 反應中與式 515 之烷基 2-鹵苯甲酸酯反應而被轉化至經保護, 選擇性地經取代之式 511 苯甲酸烷基酯。

式 515 鏈烯烴與由 1.0 至 2.0 (較佳為 1.25) 莫耳當量之烷基 2-鹵苯甲酸酯 (例如烷基 2-溴苯甲酸酯或較佳為 2-碘苯甲酸酯) 反應。反應於存有由 0.001 至 0.1 (較佳為 0.5) 莫耳當量之鈀觸媒 [例如四 (三 - O - 甲苯磷) 鈀, 或四 (三苯磷) 鈀或較佳為醋酸鈀 (II)] , 選擇性地存有由 1.0 至 1.25 (較佳為 1.05) 莫耳當量之鹼 (例如碳酸銀, 碳酸氫鈉或較佳為三乙胺), 於溶劑下 (例如乙腈或較佳為二甲基甲醯胺) 作用。此反應之作用係由 0 至 120

五、發明說明()

℃ (較佳於 60℃) 達 1 至 48 小時 (較佳為 6 小時) 以得到相對應之經保護，選擇性地經取代之式 511 苯甲酸烷基酯。

反應示意圖 Z E - D



式 I - Z E - D 1 之製備

如說明於反應示意圖 Z E - D 之步驟 1，經保護，選擇性經取代之式 506 或式 511 苯甲酸酯被去保護以得到相對應之式 I - Z E - D 1 酯。此去保護反應之發生如參考上述反應示意圖 Z A - M 之步驟 1。

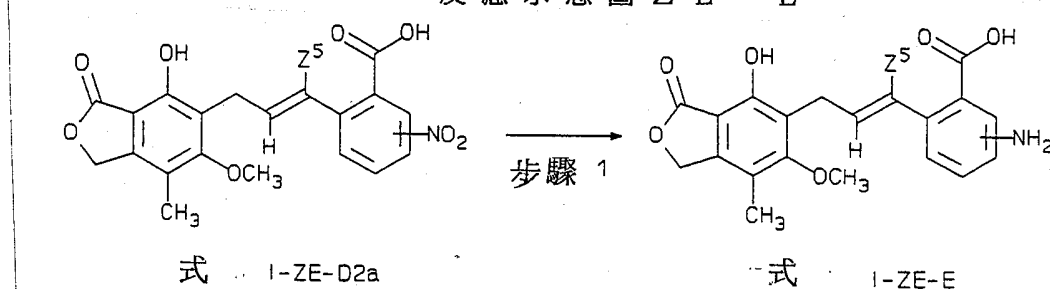
式 I - Z E - D 2 之製備

如說明於反應示意圖 Z E - D 之步驟 2，去保護，選擇性經取代之式 I - Z E - D 1 苯甲酸酯被水解以得到相對應之式 I - Z E - D 2 酸。此水解反應之發生如參考上述反應示意圖 Z A - M 之步驟 2。其中 Z⁶ 為硝基之式 I - Z E - D 2 化合物被用於其中 Z⁶ 為氨基之相對應式 I - Z E - E 化合物 (如說明於反應示意圖 Z E - E 之步驟

五、發明說明 ()

1) 的前驅物；當此硝基化合物以下文所述者測試亦可具如 IMPDH 抑制劑之活性。

反應示意圖 Z E - E

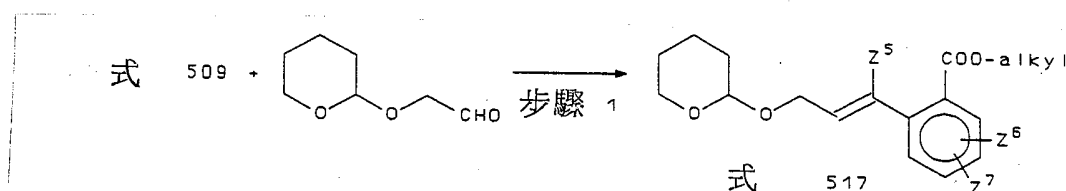


式 I - Z E - E 之製備

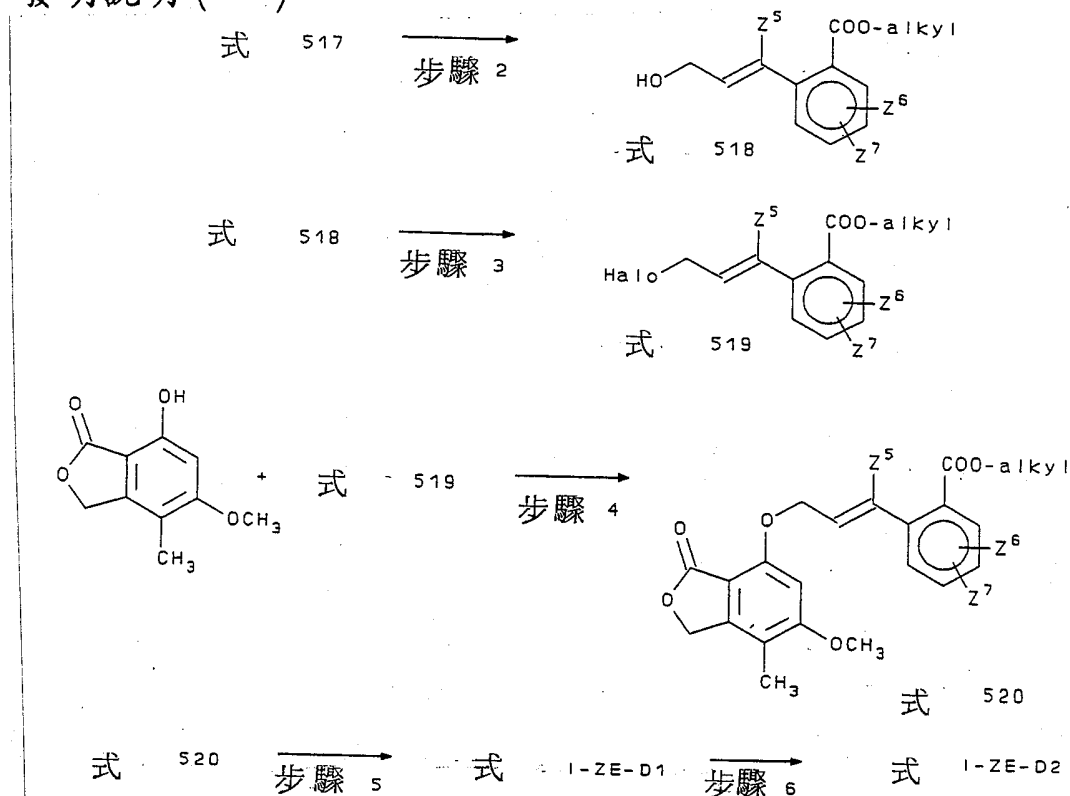
如說明於反應示意圖 Z E - E 之步驟 1，式 I-ZE-D2a 之苯甲酸（其中 Z^6 為 NO_2 之式 I - Z E - D 2 化合物）被還原至相對應之經氨基取代之式 I - Z E - E 苯甲酸。

式 I-ZE-D2a 硝基苯甲酸與 1.0 至 3.0（較佳為 2.0）莫耳分率之於氫氯酸溶液之還原劑（例如亞硫酸氫鈉或較佳為氯化錫（II）），選擇性地存有水可混共溶劑下（例如甲醇或較佳為醋酸）反應。反應發生於 25 至 100℃（較佳於 75℃）達 1 至 24 小時（較佳為 4 小時）以得到相對應之經氨基取代式 I - Z E - E 苯甲酸。

反應示意圖 Z E - F



五、發明說明()



式 517 之 製 備

如說明於反應示意圖 Z E - F 之步驟 1，式 509 之磷酸酯於例如為二甲基醯胺之溶劑下與四氫吡喃氧乙醛進行鹼觸媒化縮合作用（例如，使用相當莫耳當量之氫化鈉）。反應發生於 25℃ 經 1 至 4 小時之期間以得到 E / Z 混合物，所需之式 517 產物經習知方式，例如層析法，而分離。

式 518 之 製 備

如說明於反應示意圖 Z E - F 之步驟 2，式 517 化合物之四氫吡喃氧基於存有觸媒量之於水性四氫呋喃的稀釋酸中（例如 HCl）水解。反應發生於 25℃ 經 1 至 4 小時之期間以得到相對應之式 518 碳醇。

式 519 之 製 備

五、發明說明()

如說明於反應示意圖 Z E - F 之步驟 3 , 式 518 碳醇被轉化至式 519 之鹵素 (例如氯或溴) 衍生物 , 其係使用相當莫耳當量之三苯磷與於二氟甲烷中之四氯化碳或四溴化碳反應。反應發生於 25 °C 經 2 小時之期間。

式 520 之製備

如說明於反應示意圖 Z E - F 之步驟 4 , 式 519 鹵素衍生物與所指之酚進行鹼觸媒化醚之形成 , 其係使用 5 莫耳當量之碳酸鉀於二甲基甲醯胺下反應。反應發生於 25 °C 經 4 小時之期間。

式 I - Z E - D 1 及式 I - Z E - D 2 之製備

如說明於反應示意圖 Z E - F 之步驟 5 , 式 520 醚藉 Florisil® 的熱重排觸媒化而被重排以得到相對應之式 I - Z E - D 1 酯 (示於反應示意圖 Z E - D) 。此重排發生於 110 °C 之甲苯下經 1 至 4 天之期間。

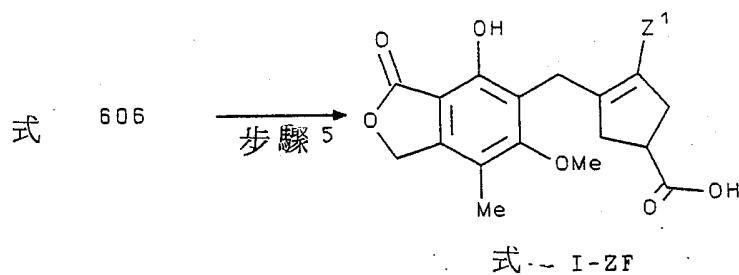
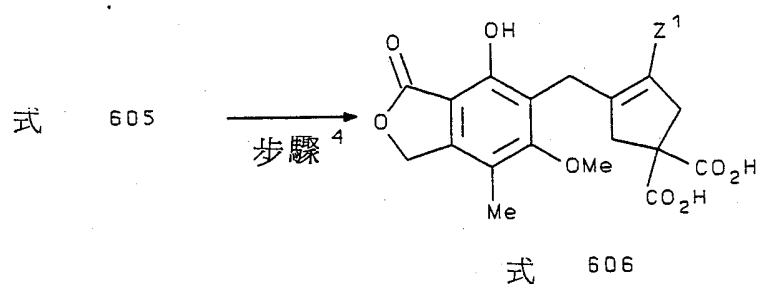
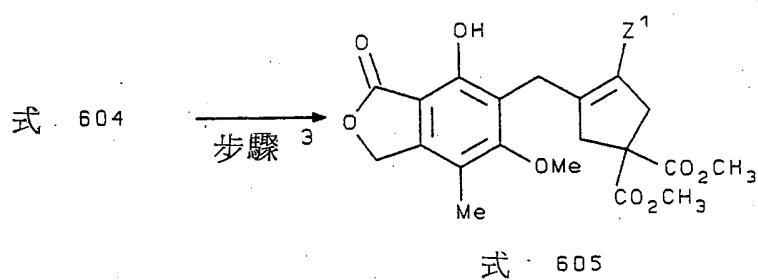
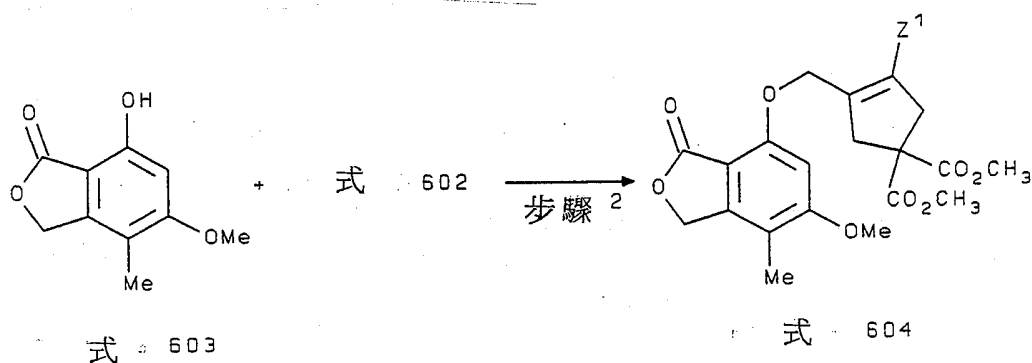
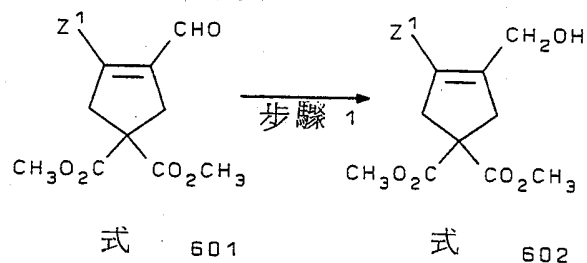
如說明於反應示意圖 Z E - F 之步驟 6 , 所得到之酯被水解以得到可參考反應示意圖 Z A - M 之步驟 1 之式 I - Z E - D 2 。

式 I - Z F 化合物之製備

一種方法以製備其中 Z 為式 Z F 側鏈之式 I 化合物 , 其被稱為式 I - Z F 化合物 , 示於如下之反應示意圖 Z F - A 。

五、發明說明 ()

反應示意圖 ZF - A



五、發明說明()

式 602 之製備

如說明於反應示意圖 Z F - A 之步驟 1，以例如示於 J. Org. Chem., 1977, 3408 頁方法製備之式 601 醛被縮合至式 602 碳醇。

式 601 醛與一可選擇性還原醛之還原劑反應，其係於存有酯基，較佳由 1 至 2（較佳為 1.5）莫耳當量之氫硼化鈉存於由 1 至 2（較佳為 1.5）莫耳當量之三水鉀化氯，於醇類／醚類溶劑混合物下（較佳為 4:1 四氫呋喃：甲醇）反應。反應發生於由 0 至 40℃（較佳於 25℃）達 10 分鐘至 2 小時（較佳為 30 分鐘）以得到相對應之式 602 碳醇。

式 604 之製備

如說明於反應示意圖 Z F - A 之步驟 2，式 603 之酚以 Mitsunobu 反應與式 602 之碳醇烷基化以得到式 604 之醚。

式 602 之碳醇與相當當量數之式 603 酚於存有由 1 至 3（較佳為 2）莫耳當量之三芳基磷，較佳為三苯磷，加上由 1 至 3（較佳為 1.5）莫耳當量之二乙基偶氮二羧酸酯於醚類溶劑下（較佳為四氫呋喃）反應。反應發生於由 0 至 40℃（較佳於 25℃）達 1 至 10 小時（較佳為 3 小時）以得到相對應之式 604 醚。

式 605 之製備

如說明於反應示意圖 Z F - A 之步驟 3，式 604 之酚

五、發明說明 ()

被熱重排作用以得到式 605 之二酯類。

式 604 醚於一惰性溶劑 (較佳為甲苯)，於存有約 10 重量份之經活化矽酸鎂，較佳為 Florisil®，加熱。反應發生於迴流溫度達 1 至 10 天 (較佳為 4 天) 以得到相對應之式 605 二酯類。

式 606 之製備

如說明於反應示意圖 ZF - A 之步驟 4，式 605 二酯被水解以得到式 606 之二羧酸。

式 605 二酯與一於水性溶劑 (較佳為 5:1 甲醇：水) 中之過量無機鹼，較佳為約 50 莫耳當量之氫氧化鋰，反應。反應發生於 0 至 40 °C (較佳為 25 °C) 達 1 至 10 天 (較佳為 2 天) 以得到相對應之式 606 二羧酸。

式 I - ZF 之製備

如說明於反應示意圖 ZF - A 之步驟 5，式 606 二羧酸被去羧酸以得到式 I-ZF 之單羧酸。

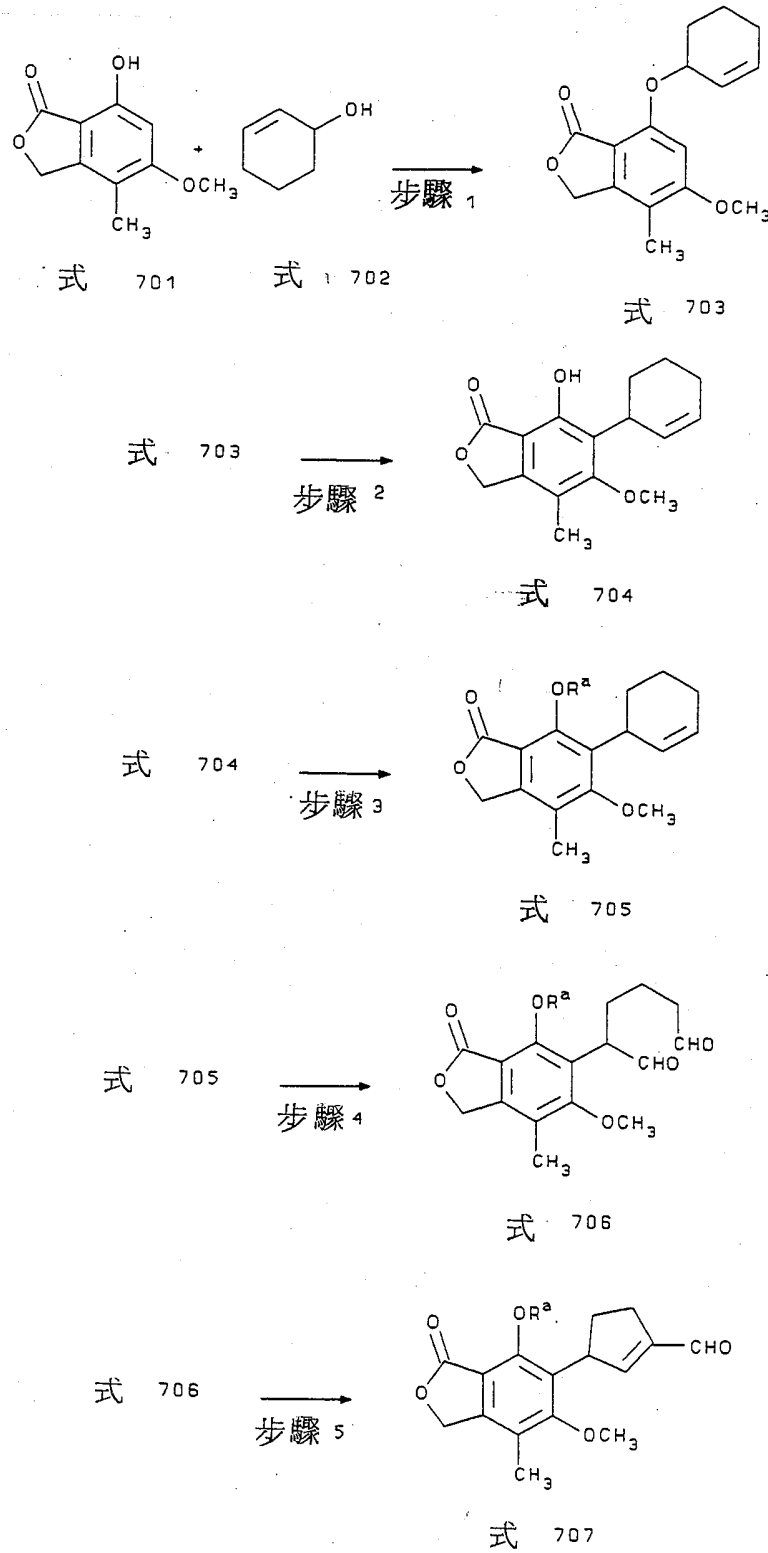
式 606 之二羧酸被加熱 (選擇性地存有一高沸點惰性溶劑，例如四甲基苯，但較佳係無任何溶劑)。反應發生於 160 至 240 °C (較佳為 195 °C) 達約 5 分鐘以得到相對應之式 I-ZF 單羧酸。

式 I - ZG 化合物之製備

一種方法以製備其中 Z 為式 ZG 側鏈之式 I 化合物，其被稱為式 I - ZG 化合物，示於如下之反應示意圖 ZG - A。

五、發明說明()

反應示意圖 Z G - A



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

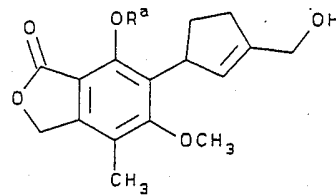
表

訂

五、發明說明 ()

式 707

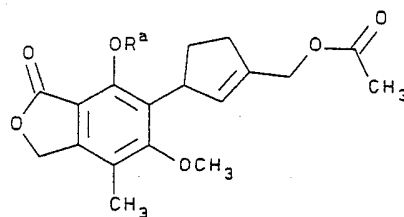
步驟 6



式 708

式 708

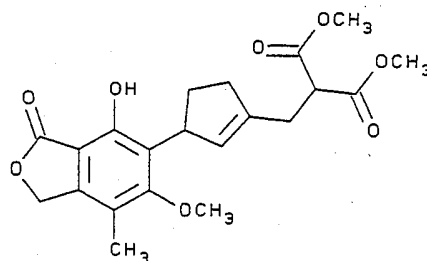
步驟 7



式 709

式 709

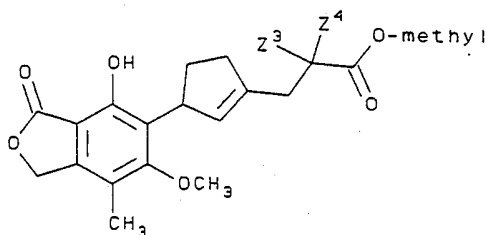
步驟 8



式 710

式 710

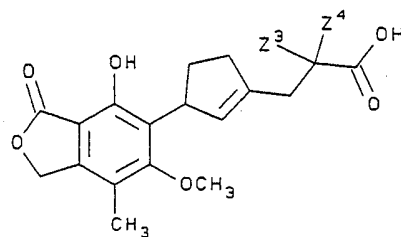
步驟 9



式 711

式 711

步驟 10



式 1-ZG-A

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 ()

式 703 之製備

如說明於反應示意圖 Z G - A 之步驟 1，式 701 之酚以 Mitsunobu 反應與 3-炔基環己烯烷基化以得到相對應之式 703 醚。此 Mitsunobu 反應之發生可參考述於反應示意圖 Z G - A 之步驟 2。

相似地，以 3-炔基環庚烯取代 3-炔基環己烯且進行反應示意圖 Z G - A 之步驟，可得到相對應之其中 Z 為式 Z G 側鏈且其中 D³ 為 CH₂ - CH₂ - 之化合物。

式 704 之製備

如說明於反應示意圖 Z G - A 之步驟 2，式 703 醚之 Claisen 重排可得到烷基化之式 704 酚。此反應之發生係於，例如於存有 N,N-二乙基苯胺下於 200℃ 達 1.2 至 1.6 小時。

式 705 之製備

如說明於反應示意圖 Z G - A 之步驟 3，烷基化之式 704 酚被保護以得到經保護之式 705 酚（其中 R^a 為甲矽烷基或甲苯磺醯基）。

烷基化之式 704 酚與相當當量數之第三丁基二甲基甲矽烷基氯或對甲苯磺醯基氯，分別於存有相當當量數之咪唑或 4-二甲基胺基吡啶反應。反應發生於二氯甲烷下於溫度 25℃ 達 1 至 4 小時以得到相對應之經保護式 705 酚。

式 706 之製備

如說明於反應示意圖 Z G - A 之步驟 4，經保護之式

五、發明說明()

705酚經臭氧分解作用被轉化至相對應之式706二醛。此臭氧分解反應之發生可參考所述之反應示意圖Z A - A之步驟2。

式707之製備

如說明於反應示意圖Z G - A之步驟5，與式706二醛之分子間鹼觸媒化醛醇反應可生成相對應之式707甲醯基環戊烯。此反應係於苯中與二苯甲基胺或N - 甲基苯胺三氟醋酸酯作用，且發生於50℃達30分鐘。式708之製備

如說明於反應示意圖Z G - A之步驟6，式707甲醯基環戊烯被還原至相對應之碳醇。此反應可參考所述之反應示意圖Z F - A之步驟1而應用氫硼化鈉/銻化氯。

式709之製備

如說明於反應示意圖Z G - A之步驟7，式708碳醇被轉化至相對應之式709醋酸酯。此反應係與相當當量數之乙醯氯及三乙胺反應，且發生於0℃於二氯甲烷中達1小時。

式710之製備

如說明於反應示意圖Z G - A之步驟8，式709醋酸酯被轉化至相對應之式710二酯。此反應之作用如敘述於J. Am. Chem. Soc., 102:4730 (1980)，其係於50℃下與4莫耳之二甲基丙二酸鈉，0.5莫耳之三苯磷及0.25莫耳之四三苯磷鎘於THF中反應。

五、發明說明()

式 711 之製備

如說明於反應示意圖 ZG - A 之步驟 9，式 710 二酯被轉化以得到相對應之式 111 酯，其係藉與醋酸鉍於六甲基磷酸三鹽胺於 120℃ 下反應達 1 至 3 小時。相同地，可藉於步驟 8 另以二甲基丙二酸鈉適當地取代以導入 Z³ 或 Z⁴，於步驟 9 中得到相對應之經取代式 711 酯。

式 I-ZG-A 之製備

如說明於反應示意圖 ZG - A 之步驟 10，式 711 酯被水解以得到相對應之式 I-ZG-A 化合物。此反應之發生可分別參考反應示意圖 ZA-M 所述之步驟 1 及 2。

式 I-ZH 化合物之製備

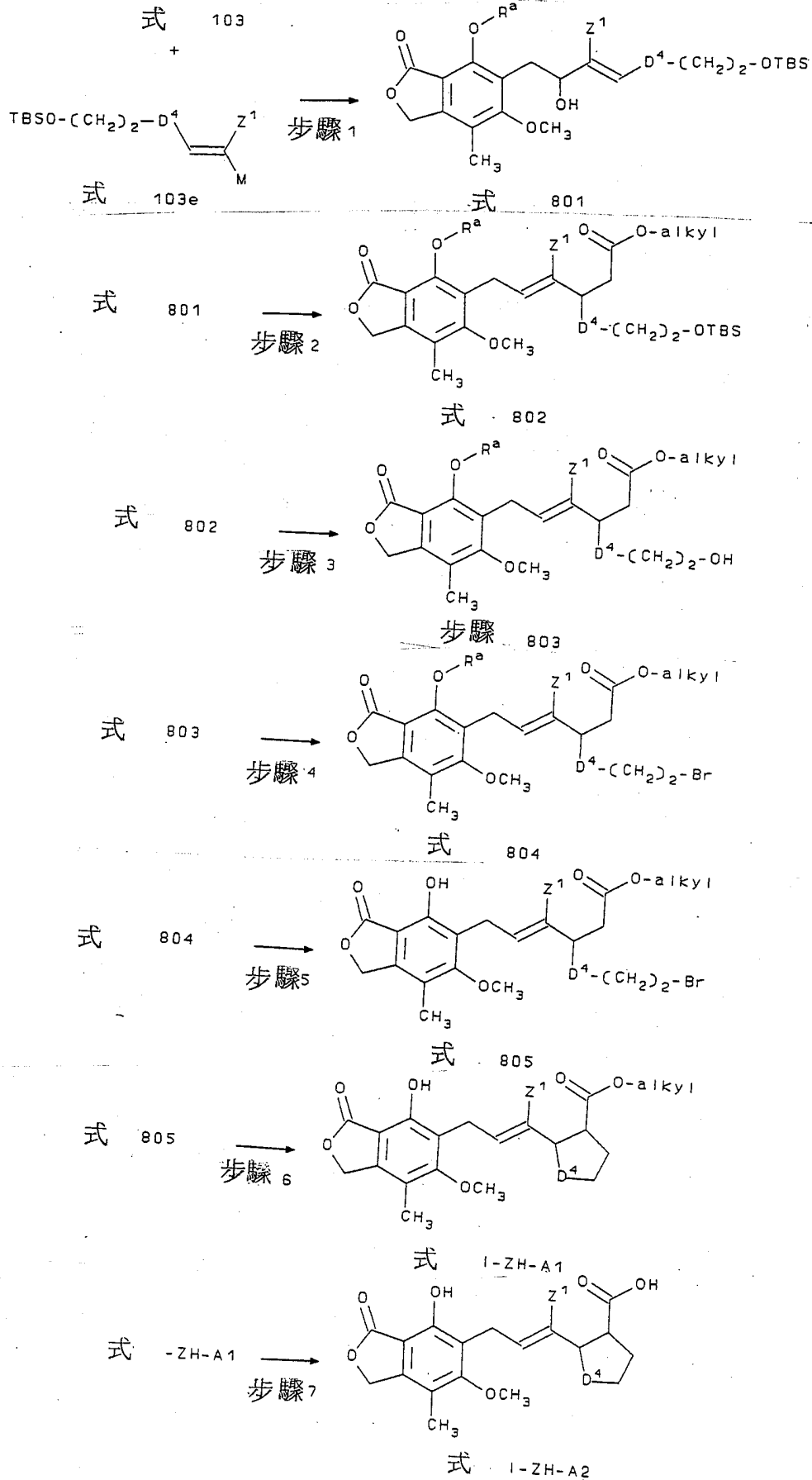
一種方法以製備其中 Z 為式 ZH 側鏈之式 I 化合物，其被稱為式 I - ZH 化合物，示於如下之反應示意圖 ZH - A。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 () 反應示意圖 ZH-A



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

式 801 之製備

如說明於反應示意圖 ZH-A 之步驟 1，式 103 醛藉由加入式 103e 之有機金屬化合物（例如經取代乙烯基有機鋰，或較佳為一 Grignard 試劑，其中 M 為 MgBr；TBS 為四丁基二甲基甲矽烷基保護基；且 D⁴ 較佳為低碳烯類）以轉化至碳醇。

式 103e（其中 M 為鹵素）之鹵乙烯基（較佳為溴乙烯基）化合物與鎂金屬於醚類溶劑下（例如乙醚或較佳為四氫呋喃）反應。反應發生於 30 至 60℃（較佳為 40℃）經 1 至 6 小時（較佳為 2 小時）期間。一莫耳當量之有機金屬試劑產物被加至式 103 醛之溶液中（與製備有機金屬試劑所用之溶劑系統相同）。反應發生於 -80 至 20℃（較佳為 0℃）經 5 至 60 分鐘（較佳為 10 分鐘）期間以得到相對應之甲矽烷基保護化式 801 碳醇。

式 802 之製備

如說明於反應示意圖 ZH-A 之步驟 2，式 802 烷基酯之形成係藉由式 801 碳醇與式 104a 原酸酯化合物（如說明於反應示意圖 ZA-A，其中 Z³ 及 Z⁴ 為 H）進行 Claisen 原酸酯重排反應。

甲矽烷基保護化之式 801 碳醇於 50 至 120℃（較佳為約 100℃）與約 10 莫耳當量之式 104a 原酸酯加熱，其係存有由 0.05 至 0.25 莫耳當量（較佳為 0.10 莫耳當量）之有機酸觸媒（例如丙酸，丁酸，或較佳為三甲基醋酸）。反

五、發明說明()

應發生於經 1 至 48 小時 (較佳為 8 小時) 之期間以得到相對應之式 802 烷基酯。

式 803 之製備

如說明於反應示意圖 ZH-A 之步驟 3, 式 802 烷基酯之甲矽烷基保護化碳酸酯被去保護。

式 803 化合物與由 5 至 30 (較佳為 20) 莫耳當量氟化氫, 於水及水可混有機溶劑 (較佳為乙腈) 混合物下反應。反應發生於 -20 至 40 °C (較佳為 25 °C) 達 5 至 60 分鐘 (較佳為 30 分鐘) 以得到相對應之未保護碳酸醇 / 式 803 烷基酯。

式 804 之製備

如說明於反應示意圖 ZH-A 之步驟 4, 式 803 碳酸醇藉一步驟或兩步驟程序之方式被轉化至式 804 鹵化物 (較佳為溴化物)。

於一步驟程序中, 式 803 碳酸醇與由 1.0 至 1.3 (較佳為 1.1) 莫耳當量之三芳基 (較佳為三苯基) 膦, 及由 1.0 至 1.3 (較佳為 1.1) 莫耳當量之鹵素來源 (例如 N-溴丁二醯亞胺或較佳為四溴化碳) 反應。反應發生於 0 至 50 °C (較佳為 25 °C) 達 1 至 12 小時 (較佳為 3 小時) 以得到相對應之式 804 鹵化物。

另者, 於較佳之兩步驟程序中, 式 803 碳酸醇先被轉化至碳酸酯 (例如對甲苯碳酸酯或較佳為甲基碳酸酯), 其係藉與由 1.0 至 1.5 (較佳為 1.3) 莫耳當量之碳酸鹵化物

五、發明說明()

(較佳為甲基磺醯氯)於存有同莫耳數之三級有機鹼(較佳為二異丙基乙基胺)於溶劑下(例如氯仿或較佳為二氯甲烷)反應。反應發生於-20至30℃(較佳為0℃)達10至60分鐘(較佳為30分鐘)。所得到之磺酸酯然後與由5至20(較佳為20)莫耳當量之鹼金屬鹵化物(較佳為溴化鋰)於溶劑下(例如2-丁酮或較佳為丙酮)反應。反應發生於0至56℃(較佳為迴流)達30至180分鐘(較佳為90分鐘)以得到相對應之式804鹵化物。

式805之製備

如說明於反應示意圖ZH-A之步驟5,經鹵化碳醇/式804烷基酯於酚基去保護以得到相對應之經鹵化碳醇/式805烷基酯。此去保護反應之發生可參考上述之反應示意圖ZA-M步驟1所述者。

式I-ZH-A1之製備

如說明於反應示意圖ZH-A之步驟6,經鹵化碳醇/式805烷基酯被用於鹼誘發化環化反應以得到式I-ZH-A1之產物。

式805化合物與由2.0至2.5(較佳為2.3)莫耳當量之強鹼(例如二異丙基醯胺鋰,氫化鈉或較佳為六甲基二矽氮鈉)於溶劑下(例如二噁烷或較佳為四氫呋喃)反應。反應發生於-20至30℃(較佳為0℃)達5至60分鐘(較佳為15分鐘)以得到相對應之式I-ZH-A1環烷基酯

五、發明說明 ()

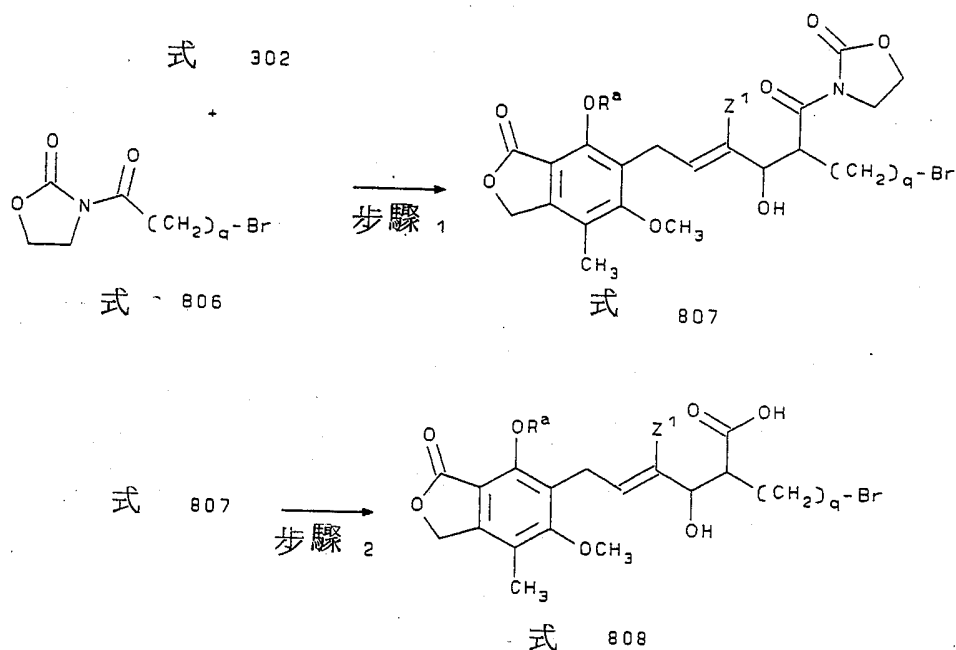
。

式 I-ZH-A2 之製備

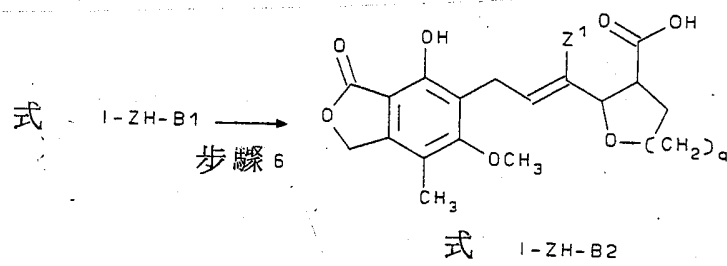
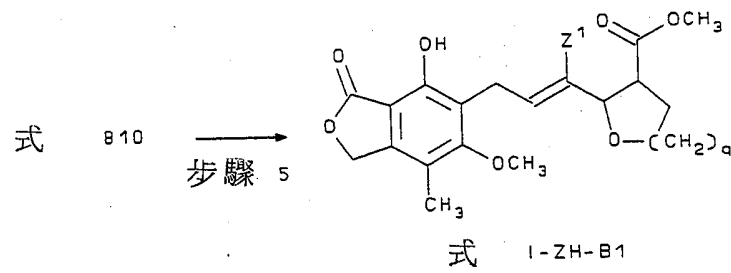
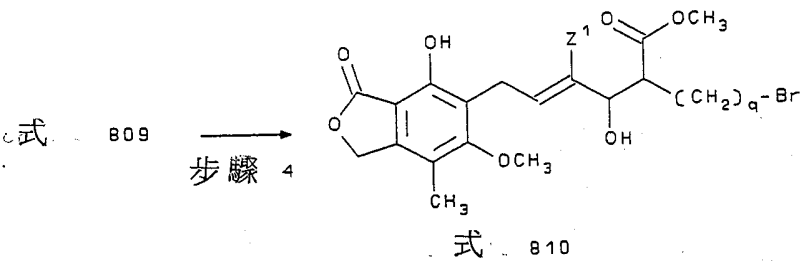
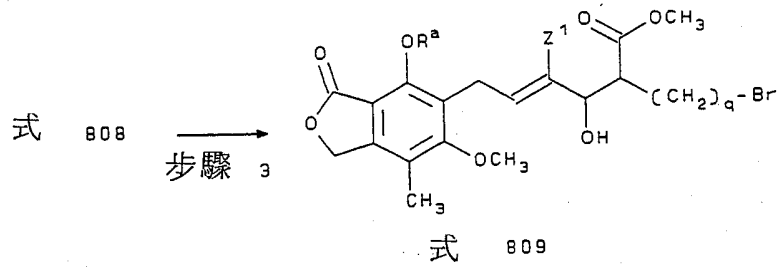
如說明於反應示意圖 ZH-A 之步驟 7，式 I-ZH-A1 之環烷基酯被水解以得到相對應之式 I-ZH-A2 酸。此水解作用之發生可參考上述之反應示意圖 ZA-M 步驟 2 所述者。

其中 Z 為式 ZH 側鏈且其中 D^4 為 O 或 $O-CH_2$ 之式 I 化合物較佳係以述於下之反應示意圖 ZH-B 所製備。

反應示意圖 ZH-B



五、發明說明 ()



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明()

式 807 之製備

如說明於反應示意圖 ZH - B 之步驟 1，式 302 醛（其中 Z⁵ 為甲基）進行醛醇反應，其係與敘述於 J. Am. Chem. Soc., 103:2127 (1981) 中之類似反應製備之式 806 溴烷基噁唑烷酮（其中 q 為 1 或 2）以得到相對應之式 807 鹽基噁唑烷酮。

式 806 噁唑烷酮與相當當量數之鹼（例如二異丙基醯胺鋰或較佳為二正丁基硼三氟甲基磺酸酯／三乙胺）反應，然後與式 302 醛反應。反應發生於 -78 至 0 °C（較佳為 -40 °C）達 1 至 12 小時（較佳為 3 小時）以得到相對應之式 807 鹽基噁唑烷酮。

式 808 之製備

如說明於反應示意圖 ZH - B 之步驟 2，式 807 鹽基噁唑烷酮被水解至式 808 羧酸。

式 807 鹽基噁唑烷酮與 1 - 5（較佳為 3）莫耳當量氫氧化鋰於含有 5 - 20（較佳為 12）莫耳當量過氧化氫之 3 : 1 四氫呋喃中反應。反應發生於 -10 至 25 °C（較佳為 0 °C）達 5 至 60 分鐘（較佳為 30 分鐘）以得到相對應之式 808 羧酸。

式 809 之製備

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 ()

如說明於反應示意圖 ZH - B 之步驟 3, 式 808 羧酸被去保護以得到相對應之式 809 酚, 其係使用有關於反應示意圖 ZA - M 步驟 1 所述之方法。

式 810 之製備

式 908 酚被酯化以得到相對應之式 810 酯。

式 809 酚與甲醇於存有 0.05 至 0.2 (較佳為 0.1) 莫耳當量之酸性觸媒下 (較佳為對甲苯磺酸) 反應。反應發生於 0 至 50 °C (較佳為 25 °C) 達 1 至 24 小時 (較佳為 12 小時) 以得到相對應之式 810 甲基酯。

式 I-ZH-B1 之製備

式 810 甲基酯進行分子內環化反應以得到相對應之經環化式 I-ZH-B1 酯。

式 810 甲基酯與 1.9 至 2.5 (較佳為 2.0) 莫耳當量之強鹼 (例如二異丙基醯胺鋰或較佳為氫化鈉) 於四氫呋喃中 (或較佳為二甲基甲醯胺) 反應。反應發生於 -10 至 25 °C (較佳為 0 °C) 達 1 - 12 小時 (較佳為 2 小時) 以得到相對應之經環化式 I-ZH-B1 酯。

式 I-ZH-B2 之製備

如說明於反應示意圖 ZH - B 之步驟 6, 經環化之式 I-ZH-B1 酯被水解以得到相對應之式 I-ZH-B2 酸, 其係使用有關於反應示意圖 ZA - M 步驟 2 所述之方法。

R¹ 為醯基之式 I 化合物之製備

式 I 化合物, 例如以上述方法製備者, 與 1.0 至 1.5 (

五、發明說明()

較佳為 1.1) 莫耳當量之醯化試劑 [例如醯基鹵化物 (如苯甲基氯) 或醯基酸酐 (如乙酸酐)] 於溶劑下 (例如乙醚, 四氫呋喃, 或較佳為吡啶) 反應, 其選擇性地存有 1.0 至 2.0 (較佳為 1.25) 莫耳當量之無機或有機鹼 (例如碳酸鈉, 碳酸鉀或二甲基氨基吡啶) 。反應發生於 0 至 60 °C (較佳為 25 °C) 達 1 至 12 小時 (較佳為 2 小時) 以得到相對應之其中 R¹ 為醯基之式 I 化合物。

R¹ 為 C(=O)-NH-醯基之式 I 化合物之製備

其中 R¹ 為 C(=O)-NH-醯基之式 I 化合物之製備係以例如上文被併入本文之 U.S. 專利號 3,853,919 所述者。

式 I 酯類之製備

式 I 酯類 (其中 G 並不為 OH 之化合物) 之製備可利用於此併為參考之 U.S. 專利號 4,727,069 及 4,753,935 所述者, 其係藉前驅物之去保護 (例如參考反應示意圖 Z A - M 步驟 1 所述者) 或如下述之藉連接一離去基及藉所需酯將其替代。

連接離去基

式 I 羧酸與 1.0 至 3.0, 較佳為約 1.5, 莫耳當量之草酸氯或較佳為亞硫醯氯於溶劑下 (例如氯仿或較佳為二氯甲烷) 反應, 其選擇性地含有由 0.01 至 0.05 (較佳為 0.03) 莫耳當量之二甲基甲醯胺。反應發生於 -10 至 30 °C (較佳為 0 °C) 達 1 至 12 小時 (較佳為 2 小時) 以得到相對應之氯化酸 (其中離去基為 Cl) 。

五、發明說明()

另者，式 I 羧酸與 1.0 至 1.5 (較佳為 1.25) 莫耳當量之磺醯基二咪唑於溶劑下 (例如四氫呋喃或較佳為二氯甲烷) 反應。反應發生於 0 至 40 °C (較佳為 25 °C) 達 1 至 12 小時 (較佳為 2 小時) 以得到相對應之磺基咪唑 (其中離去基為 1 - 咪唑基)。

酯化作用

其中 G 被一鹵化物或咪唑取代之式 I 化合物被轉化至相對應之烷基 (其中 G 為 O - 烷基)，硫代烷基 (其中 G 為 S - 烷基)，氮烷基 (其中 G 為 O-(CH₂)_n-NG¹G²) 或雜環化之氮烷基 (其中 G 為 O-(CH₂)_n-N=G³) 化合物，或至相對應之磺胺化物 (其中 G 為 NG¹G²)。

其中 G 被一鹵化物或咪唑取代之式 I 化合物與由 1.0 至 5.0 (較佳為 2) 莫耳當量之鏈烷醇，硫醇或氮，單烷基或二烷基胺，或雜環化之氨基鏈烷醇反應，其選擇性地存有由 1.0 至 1.5 (較佳為 1.25) 莫耳當量之三級有機鹼 (例如 4 - 二甲基氨基吡啶或較佳為三乙胺) 於有機溶劑中 (例如二噁烷，四氫呋喃或較佳為二氯甲烷)。反應發生於 -10 至 50 °C (較佳為 25 °C) 達 1 至 24 小時 (較佳為 4 小時) 以得到相對應之其中 G 並不為 OH 之式 I 化合物。

式 I 鹽類之製備

部份式 I 化合物可被轉化至相對應之酸加成鹽類。此種轉化作用係以適當酸，例如氫氯酸，的定量處理 (例如

五、發明說明()

3 莫耳當量以形成三氫氨酸鹽)。一般而言，游離鹼被溶於極性有機溶劑中，例如甲醇或乙醇，且酸被加入水，甲醇或乙醇中。溫度係維持於 0℃ 至 50℃。相對應之鹽將自動沈澱或以一較少極性溶劑自溶液析出。

式 I 化合物之酸加成鹽可被分解至相對應之游離鹼，其係藉過量之適當鹼，例如氨或碳酸氫鈉，處理，一般存有一水性溶劑，且於溫度介於 0℃ 及 50℃ 間。此游離鹼型式可以習知方式單離，例如以有機溶劑萃取。

部份式 I 化合物可被轉化至相對應之鹼加成鹽類。此種轉化作用係以適當鹼，例如碳酸鈉，碳酸氫鉀，氫氧化鋰，乙醇胺，三甲胺，及其類似者，的定量處理。一般而言，游離酸被溶於極性有機溶劑中，例如甲醇或乙醇，且鹼被加入水，甲醇或乙醇中。溫度係維持於 0℃ 至 50℃。相對應之鹽將自動沈澱或以一較少極性溶劑自溶液析出，或此鹽可藉蒸發所有溶劑而單離出，且選擇性地結晶殘餘物即由適當溶劑，或溶劑混合物中得到，例如甲醇，乙醇，丙醇，乙酸乙酯，乙腈，四氫呋喃，乙醚及其類似者。

較佳程序及最後步驟

其中 R¹ 被一保護基取代之式 I 化合物被去保護。

其中 G 為低碳烷氧基之式 I 化合物被水解至其中 G 為 OH 之相對應酸。

其中 G 為 OH 之式 I 化合物被酯化以得到其中 G 為低

五、發明說明()

碳烷氧基，低碳硫代烷基， $NG^1 G^2$ ， $O-(CH_2)_n-NG^1 G^2$ ，或 $O-(CH_2)_n-N=G^3$ 之相對應化合物。

式 I 化合物被連接至一藥學上可接受酸或鹼以形成相對應之酸或鹼加成鹽。

式 I 之藥學上可接受酸加成鹽與一鹼連接以形成相對應之式 I 游離鹼。

較佳化合物

式 I 化合物中一般較佳者為其中 R^1 為 H，G 為 OH，且 Z 為式 Z A，Z B，Z E 或 Z H 側鏈。

其中 Z 為式 Z A 側鏈之式 I 化合物中，較佳者為其中 Z^1 為甲基， Z^2 為 H 或甲基， Z^3 為甲基或乙基，及 Z^4 為 H 之化合物者；特別為其中 Z^2 及 Z^3 為甲基，及其中 Z^2 為 H 及 Z^3 為甲基或乙基且特別於 (S) 構型之化合物者。

其中 Z 為式 Z B 側鏈之式 I 化合物中，較佳者為其中 $D^1 - D^2$ 為 $-CH_2 - CH_2 - CH_2 -$ 或 $-CH_2 - CH_2 -$ ，且 Z^5 為 H，甲基或乙基之化合物者；特別為其中 Z^5 為甲基或乙基且尤其為甲基之化合物者。

其中 Z 為式 Z E 側鏈之式 I 化合物中，較佳者為其中 Z^5 為 H 或低碳烷基（特別為甲基）， Z^6 為 H 或低碳烷基（特別為 3-甲基），及 Z^7 為 H 之化合物者。

其中 Z 為式 Z H 側鏈之式 I 化合物中，較佳者為其中 Z^1 為低碳烷基（特別為甲基），且 D^4 為 $-CH_2 -$ ，

五、發明說明()

-CH₂ -CH₂ -或 -CH₂ -O-之化合物者。

目前，最佳之化合物為：

(+)(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3,4-二甲基-4-己烯酸；

(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-(S), 4-二甲基-4-己烯酸；

(+)(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,3,4-三甲基-4-己烯酸；

(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2(S)-乙基-4-甲基-4-己烯酸；

2-{2-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]環己-1(S)-基}乙酸；

2-{2-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]環戊-1(S)-基}乙酸；

2-{2-[2-[4-羥基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]環己-1(S)-基}-2(S)-甲基乙酸；

2-{2-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]環戊-1(S)-基}-2(S)-乙基乙酸；

(-) 2-{2-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]環戊-1(S)-基}-2甲基乙酸，包括2(R)-甲基乙酸及2(S)-甲基乙酸異構物；

五、發明說明 ()

(-) 2-{4-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]四氫吡喃-3-基}乙酸；

(E)-2-[3-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-甲基丙-1-烯-1-基]四氫吡喃-1-羧酸；

(E)-(S)-{4-[2-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)亞乙基]四氫吡喃-3(S)-基}丙酸；

(E)-2-[3-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-甲基丙-1-烯-1-基]環戊基-1-羧酸；及

(E)-2-[3-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-甲基丙-1-烯-1-基]環己基-1-羧酸；最特別者為

(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2(S),4-二甲基-4-己烯酸；

(+) (E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,3,4-三甲基-4-己烯酸 (當由己烷/二氯甲烷中結晶時具有熔點 146-148℃)；

(E)-2(S)-{4-[2-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)亞乙基]四氫吡喃-3(S)-基}丙酸；及

(-) 2-{2-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧

五、發明說明 ()

代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]環戊-1(S)-基}-2-甲基乙酸，包括2(R)-甲基乙酸及2(S)-甲基乙酸異構物；

應用，測試及給藥

一般應用

本發明化合物，藥學上可接胺鹽類及藥學組成物（集體地以“化合物”用為下列敘述）有用於哺乳動物之免疫抑制劑，抗發炎劑，抗腫瘤劑，抗增殖劑，抗病毒劑及抗牛皮癬劑，亦或家畜（牛，豬，羊，山羊，馬），寵物（貓，狗）或較佳者為人類。此化合物可抑制嘌呤核苷單磷酸去氫酶（IMPDH）因此可抑制嘌呤之合成；其等具抗增殖效果（例如抗平滑肌肉細胞及B及T淋巴細胞）及於淋巴與內皮細胞中抑制抗體形成及細胞黏合分子之糖基化作用。

當作為免疫抑制劑時，此等化合物有用於處理自動免疫有關之疾病，例如I型多尿糖尿病；發炎性腸疾病（例如局部性迴腸疾病及潰瘍性結腸炎）；系統性紅斑性狼瘡；慢性活性肝炎；多發性硬化；突眼性甲狀腺腫；橋本式甲狀腺炎；Behcet's徵候群；重症肌肉無力；瑞典徵候群；致死性貧血；自發性腎上腺功能不全；及多腺體自動免疫徵候群I及II型。

此類化合物亦有用於治療氣喘，免疫血液貧血，血管球性腎炎，及肝炎之治療性免疫抑制劑。預防上使用此類化合物為免疫抑制劑，其包括治療異體移植排斥，例如於

五、發明說明()

心臟，肺，胰，腎，肝，皮膚及角膜異體移植，及移植者對宿主之疾病預防。

此類化合物有用於對血管受傷的增殖抑制反應，例如於血管造形術後再發病，及心臟導管手術後再發病時的血液管壁受損產生之狹窄。

此類化合物有用於抗發炎劑，例如於治療風濕性關節炎，幼年性風濕性關節炎及葡萄膜炎。

作為抗腫瘤劑，此類化合物有用於治療固體腫瘤及淋巴網狀內皮細胞起源惡化。例如，此類化合物利用至治療之固體腫瘤包括：頭部及頸部之癌症，包括鱗狀細胞癌；肺癌，包括小細胞非小細胞肺癌；縱隔性腫瘤；食道癌，包括鱗狀細胞癌及腺癌；胰臟癌，肝膽系統之癌症，包括肝細胞癌，膽癌，膽汁囊癌及膽囊的末端神經束癌；小腸癌，包括腺癌，肉瘤，淋巴瘤及類癌；結腸性癌症，包括結腸癌及直腸癌；轉移性癌症；生殖泌尿性系統癌症，包括卵巢癌，子宮肉瘤，及腎細胞的，輸尿管的，膀胱的，前列腺的，尿道的，陰莖的，睪丸的，陰道的，包以鞘膜的，頸的，子宮內膜的，及輸卵管的癌症；乳癌；內分泌系統癌症；軟組織瘤；惡性間皮瘤；皮膚癌，包括鱗狀細胞瘤，基底細胞瘤及黑色瘤；中央神經系統之癌症；惡性骨腫瘤；及血漿細胞腫瘤。

作為抗腫瘤劑以治療淋巴網狀內皮細胞起源惡化。此類化合物有用於治療，例如淋巴瘤及白血病，包括 B，T

五、發明說明()

及前單核血球細胞線惡化，鰲狀肉牙腫，非Hodgkins淋巴瘤，Burkitt淋巴瘤細胞及其他經EBV-轉移B-淋巴細胞惡化，於異體移植接受者之Epstein-Barr病毒感染而致之淋巴瘤，慢性淋巴球白血病，急性淋巴球白血病及白血球過多症。

作為抗病毒劑，此類化合物有用於治療例如：反作用病毒，包括人類T-白血病毒I及II型(HTLV-1及HTLV-2)，人類免疫不足病毒I型及II型(HIV-1, HIV-2)，及人類鼻咽癌病毒(NPCV)及用於治療疱疹病毒，包括經EBV感染B-淋巴細胞，CMV感染，疱疹病毒6型，單純疱疹1及2型(HSV-1, HSV-2)及耳帶狀疱疹。

作為抗牛皮癬劑，此類化合物有用於治療例如，乾癬及牛皮癬關節炎。

測試

活性測試被敘述於如下文獻，且做有關之修飾。

一般之抗發炎，抗病毒，抗腫瘤，抗牛皮癬及／或免疫抑制活性係有關於嘌呤核苷5'-單磷酸去氫酶("IMPDH")之抑制性。於活體外檢測為測量IMPDH之抑制性，例如藉決定NADH形成濃度以預測此一活性，其依據之方法為Anderson, J.H.及Sartorelli, A.C., J. Biol. Chem., 234:4762-4768 (1968)。

最初之動物觀察測試以決定抗發炎活性，可能地包括佐藥關節炎檢測，例如依據Pearson之方法，示於Proc.

五、發明說明()

Soc. Exp. Biol. Med., 91:95-101 (1956)。亦有於活體外測試，例如使用由具風濕性關節炎病患之滑液培養之方法，Dayer等，J. Exp. Med., 145:1399-1404 (1977)，其有用於決定是否化合物存有抗發炎活性。

自動免疫活性之決定，例如使用修飾自最初為Grieg等所述，J. Pharmacol. Exp. Ther., 173:85 (1970)之過敏性腦脊髓炎實驗。

於治療氣喘效力之人類臨床測試之施用為例如Erzurum, Leff, Cochran等所述之“缺乏胺基甲基葉酸效益於極度依賴類脂醇之氣喘。一種雙重盲點，安慰劑控制研究”(Lack of benefit of methotrexate in severe, steroid-dependent asthma. A double-blind, placebo controlled study), Ann. Int. Med., 114:353-360 (1991)。

於動物試驗中避免器官或組織異體移植排斥之活性已被決定，例如Hao等所述之J. Immunol., 139:4022-4026 (1978)。除此之外，美國專利號4,707,443及EP 226062併於此列為參考，其亦敘述藉觀測IL-2R濃度檢測避免異體移植排斥之活性。人類臨床試驗以確定避免固體器官移植(例如腎)排斥效力被施用，例如Lindholm, Albrechtsen, Tufveson等所述之“於一級死體腎移植中藻黴素及腎上腺皮脂類脂醇對藻黴素，咪唑硫嘌呤及腎上腺皮質類脂醇之隨意測試”(A randomized trial of cyclosporin and prednisolone versus cyclosporin, azathioprine and

五、發明說明()

prednisolone in primary cadaveric renal transplantation), Transplantation, 54:624-631 (1992)。
 移植體對宿主疾病之人類臨床試驗被施用，例如 Storb, Deeg, Whitehead等所述之“因白血病骨髓移植後使用胺基甲基葉酸及藻黴素或相對於單獨使用藻黴素於預防緊急移植體對宿主疾病”(Methotrexate and cyclosporin compared with cyclosporin alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia), New England J. Med., 314:729-735 (1986)。

藉於活體內及活體外步驟，免疫抑制活性被決定。於活體內活性之決定為例如利用 Jerne溶血性血小板檢測之修飾，[Jerne等，“瓊脂血小板技術以檢定抗體形成細胞”(The agar plaque technique for recognizing antibody producing cells), Cell bound Antibodies, Amos, B.及 Kaprowski, H.編輯(Wistar Institute Press, Philadelphia) 1963, 109頁]。於活體外活性之決定為例如利用 Greaves等所述之改良步驟“藉多株細胞有絲分裂活化人類 T 及 B 淋巴細胞”(Activation of human T and B lymphocytes by polyclonal mitogens", (Nature, 248:698-701 (1974)。

抗病毒活性之決定，例如藉 Smee等所述之步驟[“非環狀核苷 9-(1,3-二羥基-2-丙氧基甲基)鳥糞素之抗疱疹

五、發明說明 ()

病毒活性”(Anti-Herpesvirus Activity of the Acyclic Nucleoside 9-(1,3-Dihydroxy-2-Propoxymethyl) Guanine), Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 23(5):676-682 (1983)], 或藉 Planterose 所述之 [“ 微酚酸之抗病毒及細胞毒效果”(Antiviral and cytotoxic effects of mycophenolic acid), Journal of General Virology, 4:629 (1969)]。

抗病毒活性可相同地被決定，其係藉測量逆轉錄酶活性，例如依據 Chen 等所述之方法，示於 Biochem. Pharm., 36:4361 (1987)。

對於抗 HIV 效力之人類臨床測試 (與臨床治療說明) 被敘述且摘錄自例如 Sande 等， “對成人經 HIV 感染患者之抗退化治療”(Antiretroviral Therapy for Adult HIV-Infected Patients), JAMA, 270 (21):2583-2589 (1993)。大量之臨床測試可被施用，例如 Volberding, P.A. 等所述之 “Zidovudine 於無症狀人類免疫缺乏病毒感染：對於每立方毫米少於 500 CD4 陽性細胞者之控制性測試”(Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection: a controlled trial in persons with fewer than 500 CD4 positive cells per cubic millimeter), New England J. Med., 322 (14):941-949 (1990)。較小量 (I 相) 之臨床測試可被施用，例如 Browne 等所述之 “2',3'-二脫氫基-3'-脫氧胸腺嘧啶核苷 (d4T)

五、發明說明()

於具 AIDS 或 AIDS-相關徵候群之患者：I 相測試“(2',3'-Didehydro-3'-deoxythymidine (d4T) in Patients with AIDS or AIDS-Related Complex: A Phase I Trial), J. Infectious Diseases, 167:21-29 (1993)。

於皮膚病學之系統活性測試可被施行，例如 Spatz 等所述之“黴酚酸於皮膚病學”(Mycophenolic acid in psoriasis), British Journal of Dermatology, 98: 429 (1978)。

對於抗腫瘤活性之測試可被施行，例如 Carter 等所述之[“黴酚酸：一種具特別性質之抗癌化合物”(Mycophenolic acid: an anticancer compound with unusual properties), Nature, 223:848 (1969)]。

用以治療狹窄腺管之活體外活性被示範，例如藉抑制平滑肌肉細胞增殖，其係藉以下之人類動脈平滑肌肉細胞增殖檢測為確定。人類平滑肌肉細胞於培養液中成長。於新製備之介質中，一測試組以測試化合物於選擇之濃度加入。兩組均接受有 $2\mu\text{Ci}$ 經氘化之胸腺嘧啶核苷 ($^3\text{HTdR}$)，放射性同位素標記。24 小時後，細胞被收集且標記量併入 DNA 以閃爍作用記數；此測試及對照組相比較，數值為對細胞增殖之比例。平滑肌肉增殖抑制性之確定為當測試組較對照組為低之放射同位素數。測試化合物之濃度需至抑制增殖性達 50% (即 IC_{50})，且高於 95% 之抑制增殖被決定。

五、發明說明()

對治療腺管狹窄之活體內活性被決定，例如動脈腺管狹窄之老鼠及豬模式。於老鼠模式中，一測試組以測試化合物處理，由開始6天前且於左迷走動脈受損後持續14天；此測試組與接受載劑中未具測試化合物之對照組比較。受損係對左動脈經一10毫米長部位做緩和的空氣灌流。右動脈保持完整。取出左與右動脈之動脈橫截面(10 μ m)，且管壁(內皮血管，血管內膜，血管中層)區域被測量。血管增殖之量由受損的左迷走動脈平均區域扣除完整的右迷走動脈的平均區域而被計算。當測試組顯示較對照組較少之增殖，則血管增殖之降低即被確定。

對冠狀血管造形術後之腺管再狹窄之臨床測試可被施例，例如Serruys, Rutsch, Heyndrickx等所述之“以thromboxane A₂-受體抑制之表皮口腔冠狀血管造形術後腺管再狹窄之避免：一種隨意，雙重盲點，安慰劑控制測試”(prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty with thromboxane A₂-receptor blockade: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial), Circulation, 84:1568-80 (1991)。

給藥

式I之化合物以一治療有效劑量給藥，例如一劑量足以提供前述疾病態之治療。本發明化合物或有關藥學上可接受鹽類之給藥可經由可供相似功能試劑而給藥的任何模

五、發明說明()

式。此類化合物可用於預防（例如避免異體移植排斥）及治療。

當本發明化合物人類劑量濃度尚未最佳化時，一般每日劑量由約0.01至100.0毫克／公斤體重，較佳約0.1至64.3毫克／公斤體重，且最佳為約0.3至43.0毫克／公斤體重。於是，對於給藥一70公斤者，劑量範圍可每日約0.7毫克至7克，較佳為每日約7.0毫克至4.5克，且最佳為每日約21毫克至3.0克。所給之活性化合物量之決定當然依被治療之特定疾病態，痛苦嚴重度，給藥方式及方法（例如癌症化學治療之前口服給藥一天且癌症化學治療之間靜脈注射給藥）及處方醫師之判定。

在應用本發明化合物於治療前述狀態時，任何藥學上可接受之給藥模式可被使用。式I化合物可單獨給藥或合併有其他藥學上可接受賦形劑，包括固態，半固態，液態或氣溶膠劑量型式，例如錠劑，膠囊，粉末，液劑，可注射劑，懸浮劑，栓劑，氣溶膠或其類似者。式I化合物之給藥亦可於持續或控制釋出劑量型式，包括貯存注射式，滲透性灌輸，粒劑，經皮（包括電子傳送）途徑及其類似者，為使此化合物於預先決定比例而延長給藥，較佳為使用單位劑量型式適於嚴格劑量之單一給藥。此類組成物一般包括習用之藥學載體或賦形劑及式I化合物或有關之藥學上可接受鹽類。此類組成物可包括其他醫藥製劑，藥學製劑，載體，佐藥等，例如多重藥劑阻抗修飾劑，類固醇

五、發明說明()

，免疫抑制劑例如藻黴素 A，咪唑硫嘌呤，rapamycin，FK-506，brequinar，leflunomide及長春新鹼。

一般而言，依所欲之給藥模式而定，藥學上可接受組成物含約 0.1%至 90%，較佳為約 0.5%至 50%之式 I 化合物或鹽重量，剩餘者為適當之藥學賦形劑或載劑等。

上面詳述之較佳給藥方式的條件為口服，其係使用方便之每日劑量攝取且可依痛苦程度而調整。對此種口服給藥，一種藥學上可接受組成物之形成係藉由與任何一般施用之賦形劑併用，例如甘露糖醇，乳糖，澱粉，聚乙烯吡咯烷酮，硬脂酸鎂，糖精鈉，滑石，纖維素，croscarmellose sodium，葡萄糖，凝膠，蔗糖，碳酸鎂，及其類似者。此類化合物可使用之型式為溶液，懸浮液，錠劑，可分散錠劑，粒劑，膠囊，粉末，持續釋放性製劑及其類似者。

較佳之藥學組成物使用型式為粒劑或錠劑。是以此組合物除了活性成份亦可含有稀釋劑例如乳糖，蔗糖，磷酸二鈣或其類似者，潤滑劑例如硬脂酸鎂或其類似者，崩解劑例如 croscarmellose sodium或其類似者，及黏合劑例如澱粉，阿拉伯膠，聚乙烯吡咯烷，凝膠，纖維素及有關之衍生物及其類似者。

液體藥劑可給藥組成物之製備可例如將上述定義之活性化合物及選擇性地在例如水，鹽水，水性右旋糖，甘油，甘醇，乙醇，及其類似者的載劑中之藥學上佐藥溶解，

五、發明說明()

分散等，以形成一溶液或懸浮液。若需要時，此藥學組成物之給藥亦可含有少量非毒性助劑基質，例如濕潤劑，懸浮劑，乳化劑，或溶解劑，pH緩衝劑及其類似者，例如乙酸鈉，檸檬酸鈉，環糊精衍生物，聚氧乙烯，脫水山梨糖月桂酸酯或硬脂酸脂等。製備此等劑量型式之實際方法係為習知，或為習於此技者顯而易見；例如參考 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15th Edition, 1975。此種化合物或配方之給藥可於任何情況下含有一減輕所欲治療徵候群之活性化合物有效量。

劑量型式或組成物所含活性成份之範圍為0.005%至95%及具有由藥學上可接受載體而致之平衡量。

對於口服給藥，藥學上可接受組成物之形成係藉由與任何一般施用之賦形劑併用，例如藥學等級之甘露糖醇，乳糖，澱粉，硬脂酸鎂，滑石，聚乙烯吡咯烷酮，纖維素衍生物，croscarmellose sodium，葡萄糖，蔗糖，碳酸鎂，糖精鈉，滑石及其類似者。此類化合物可使用之型式為溶液，懸浮液，錠劑，膠囊，粉末，持續釋放性製劑及其類似者。此類組成物可含有0.01%-95%活性成份，較佳為0.1-50%。

對於含有液體之固體劑量型式，其中之溶液或懸浮液，例如碳酸丙烯酯，植物油或甘油三酯，較佳為被裝填於凝膠膠囊。此酯類溶液，其製備及有關之裝填至膠囊被述

五、發明說明()

於美國專利號 4,328,245; 4,409,239; 及 4,410,545。對於液體劑量型式，其中例如聚乙醇乙烯酯之溶液可用足量之藥學上可接受液體載體，例如水，稀釋而簡易地度量給藥。

再者，液體或半—固體口服配方之製備可藉溶解或分散活性化合物或鹽於植物油，甘醇，甘油三醇，甘油丙烯酯（例如碳酸丙烯酯）及其類似者，並裝填此等溶液或懸浮液至硬或軟凝膠膠囊殼中。

另有其他有用之配方包括於美國專利號 Re. 28,819 及 4,358,603。

胃腸外給藥一般係藉注射，可為皮下，肌肉或血管內者。可注射劑可被製備成習知型式，可為液體溶液或懸浮液，固體型式在注射前適當地成為液體溶液或懸浮液，或乳化液。適當之賦形劑為，例如水，鹽水，右旋糖，甘油，乙醇或其類似者。除此之外，若需要時，此等藥學組成物之給藥亦可含有少量非毒性助劑，例如濕潤劑或乳化劑，pH 緩衝劑，溶解度增強劑，及其類似者，例如乙酸鈉，聚氧乙烯，脫水山梨醇月桂酸酯，三乙醇胺油酸鹽，環糊精等。

最近衍生之胃腸外給藥議案中係應用植入一緩慢釋出或持續釋出系統，例如一固定濃度之劑量被維持。可參考美國專利號 3,710,795。

於此種胃腸外組成物所含之活性化合物百分率係高度

五、發明說明()

地依有關之專一本質，活性化合物及目的物所需而定。無論如何，於溶液中0.01%至10%之活性成份百分率可被應用，且若組成物為接著將被稀釋至上述百分率之固體則需要較高。較佳為此組成物於溶液中含有0.2-2%。

活性化合物或鹽之配方亦可單獨或合併有如乳糖之惰性載體給藥至呼吸系統，其被製成烟霧劑或溶液用至噴霧器，或製成一種極微粉末以為吹入式。於此情況下，此配方之粒子具有之直徑少於50微米，較佳少於10微米。

實施例

以下所給予之製備方法及實施例為使熟於此藝者更清楚了解及施行本發明。其等並不為限定本發明範圍，且僅用於有關之說明及表示。

實施例ZA-1

ZA-1A。其中R^a為第三丁基二甲基甲矽烷基之式102

溶於二甲基甲醯胺(75毫升)之甲基(E)-6-(1,3-二氫基-4-經基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯酸酯(Tetrahedron, 28, 4395, 1972)(10.0克)被加入第三丁基二甲基甲矽烷基氯(4.97克)及咪唑(2.24克)。此混合物於50℃下加熱達1小時，而後置於室溫達24小時後倒入水中且以乙酸乙酯萃取。萃取液以水漂洗2次，經硫酸鎂乾燥且於真空下蒸發以得到甲基(E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯酸

五、發明說明 ()

酯為棕色固體。

ZA-1B。其中 R^a 為甲氧基乙氧基甲氧基之式 102

溶於二氯甲烷(1000毫升)之甲基(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯酸酯(61.0克)於 0℃ 下被加入二異丙基乙基胺(30.4克)及甲氧基乙氧基甲基氯(29.2克)。經 3.5 小時後此溶液以稀釋氫氯酸漂洗，乾燥且蒸發以得到甲基(E)-6-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯酸酯為油狀體。

ZA-1C。改變烷基酯之式 102

依據 A 或 B 部份之步驟且以另一烷基酯，例如乙基(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯酸酯，取代甲基(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯酸酯，得到相對應之第三丁基二甲基甲矽烷基及甲氧基乙氧基甲氧基經保護酯，例如乙基(E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯酸酯。

實施例 ZA - 2

ZA-2A。其中 R^a 為第三丁基二甲基甲矽烷基之式 103

溶於甲醇(125毫升)，二氯甲烷(125毫升)，及吡啶

五、發明說明()

(2 毫升)之甲基(E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯酸酯(11.0克)被冷卻至-78℃且經臭氧化之氧蒸氣被通入。經45分鐘後，一藍色顯現表示存有未反應之臭氧。二甲基硫醚(5毫升)被加入且移去冷水浴。經16小時後，溶液以稀釋氫氯酸，稀釋水性碳酸氫鈉而後以水漂洗，再而乾燥且蒸發。此殘餘物以矽膠層析分離，以2:1己烷：乙酸乙酯沖提以得到2-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)乙醛，熔點88-92℃(由乙醚中結晶)。

ZA-2B。其中R^a為甲氧基乙氧基甲氧基之式103

溶於甲醇(300毫升)之甲基(E)-6-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯酸酯(76.0克)被加入1N水性氫氧化鈉(300毫升)。經1.5小時後此溶液以水稀釋，以乙醚漂洗2次，而後以稀釋氫氯酸酸化。此酸性溶液以乙醚萃取，且此萃取液乾燥且蒸發以得到(E)-6-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯酸，熔點77-82℃(由乙醚-己烷中結晶)。

依據A部份之步驟且以(E)-6-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯酸取代甲基(E)-6-(4-第三丁基二甲基

五、發明說明()

甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯酸酯，得到2-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)乙醛，熔點61-63℃(由己烷-乙酸乙酯中結晶)。

實施例 ZA-3

ZA-3A。其中 R^a 為第三丁基二甲基甲矽烷基， Z^1 為甲基，且 Z^2 為氫之式 104

溶於 THF(70毫升)之2-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)乙醛(5.25克)於-70℃下被加入溶於 THF(19毫升)1 N 之溴化2-丙烯基鎂。此溶液保持於-40℃達15分鐘，而後加入水性氯化銨(80毫升)飽和。此混合物以乙醚萃取，且此萃取液乾燥且蒸發以得到4-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-經基-2-甲基丁-1-烯，熔點113-4℃(由第三丁基甲基醚-己烷中結晶)。

ZA-3B。改變 R^a ， Z^1 及 Z^2 之式 104

依據 A 部份之步驟且以示於下表之式 103a 化合物取代 1 N 之溴化2-丙烯基鎂：

式 103a

M	Z^1	Z^2
MgBr	乙基	H

五、發明說明 ()

MgBr	正丙基	H
MgBr	CF ₃	H
MgBr	H	H
MgBr	H	甲基
MgBr	甲基	甲基
MgBr	甲基	第三丁基
MgBr	CF ₃	甲基
Li	甲基	H

所得之相對應式 104 示於下表 (其中 TBDMS 意為第三丁基二甲基甲矽烷基)。

式 104

R ^a	Z ¹	Z ²
TBDMS	乙基	H
TBDMS	正丙基	H
TBDMS	CF ₃	H
TBDMS	H	H
TBDMS	H	甲基
TBDMS	甲基	甲基
TBDMS	甲基	第三丁基
TBDMS	CF ₃	甲基
TBDMS	甲基	H

ZA-3C。其中 R^a 為甲氧基乙氧基甲氧基之式 104

依據上述之 A 或 B 部份且以相對應式 103 之 4-甲氧基

五、發明說明 ()

乙氧基甲氧基乙醛（其製備例如述於實施例 2 B）取代 4-第三丁基二甲基甲矽烷基乙醛以得到相對應之經保護式 104 化合物，其可接著應用至下列實施例（保護基之取代將不特別敘述）。

實施例 Z A - 4

ZA-4A。其中 R^a 為第三丁基二甲基甲矽烷基， Z^1 及 Z^4 為甲基， Z^2 及 Z^3 為氫，且烷基為甲基之式 105

溶於三甲基原丙酸酯（25 毫升）及丙酸（0.08 毫升）之 4-（4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基）-3-羥基-2-甲基丁-1-烯（0.91 克）於 110℃ 下加熱 2.5 小時。溶劑於真空下被蒸發以得到 (E)-6-（4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基）-2,4-二甲基-4-己烯酸為油狀體。

ZA-4B。改變 Z^1 及 Z^2 之式 105

依據 A 部份之步驟且以例如述於實施例 3 B 所製備之式 104 化合物取代 4-（4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基）-3-羥基-2-甲基丁-1-烯以得到示於下表之式 105 化合物（其中烷基為甲基）。

式 105

R^a	Z^1	Z^2	Z^3	Z^4
TBDMS	乙基	H	H	甲基

五、發明說明 ()

TBDMS	正丙基	H	H	甲基
TBDMS	CF ₃	H	H	甲基
TBDMS	H	H	H	甲基
TBDMS	H	甲基	H	甲基
TBDMS	甲基	甲基	H	甲基
TBDMS	甲基	第三丁基	H	甲基
TBDMS	CF ₃	甲基	H	甲基
TBDMS	甲基	H	H	甲基

ZA-4C。其中 R^a 為第三丁基二甲基甲矽烷基，Z¹ 為甲基，Z² 為氫，且改變 Z³，Z⁴ 及烷基之式 105

依據 A 及 B 部份之步驟且以示於下表之式 104a 化合物
取代三甲基原丙酸酯：

式 104a

烷基	Z ³	Z ⁴
甲基	H	乙基
甲基	H	正丙基
甲基	Cl	H
甲基	Cl	甲基
甲基	苯基	H
甲基	苯基	甲基
甲基	甲氧基	H
甲基	乙氧基	乙基
甲基	甲基硫	H

五、發明說明()

正丙基 乙基硫 甲基

所得之相對應式 105 示於下表 (其中 R^a 為 TBDMS)。

式 105

烷基	Z^1	Z^2	Z^3	Z^4
甲基	甲基	H	H	乙基
甲基	甲基	H	H	正丙基
甲基	甲基	H	Cl	H
甲基	甲基	H	Cl	甲基
甲基	甲基	H	苯基	H
甲基	甲基	H	苯基	甲基
甲基	甲基	H	甲氧基	H
甲基	甲基	H	乙氧基	乙基
甲基	甲基	H	甲基硫	H
正丙基	甲基	H	乙基硫	甲基

實施例 ZA - 5

ZA-5A。其中 Z^1 及 Z^4 為甲基， Z^2 及 Z^3 為氫，且烷基為甲基之式 I-ZA-A

溶於四氫呋喃 (5 毫升) 之甲基 (E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯 (0.8 克) 被加入溶於四氫呋喃 (4 毫升) 之 1 N 氟化四正丁基銨。10 分鐘後，此溶液以冰水稀釋且以乙酸乙酯萃取。此萃取液乾燥且蒸發以得到甲基 (E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基

五、發明說明()

-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯為油狀體。

ZA-5B。式 I-ZA-A 之其他化合物

依據 A 部份之步驟且以例如述於實施例 4 B 及 4 C 所製備之式 105 化合物取代甲基(E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯，所得之式 I-ZA-A 化合物示於下表。

式 I-ZA-A

烷基	Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴
甲基	甲基	H	H	甲基
甲基	正丙基	H	H	甲基
甲基	CF ₃	H	H	甲基
甲基	H	H	H	甲基
甲基	H	甲基	H	甲基
甲基	甲基	甲基	H	甲基
甲基	甲基	第三丁基	H	甲基
甲基	CF ₃	甲基	H	甲基
甲基	甲基	H	H	甲基
甲基	甲基	H	H	乙基
甲基	甲基	H	H	正丙基
甲基	甲基	H	Cl	H
甲基	甲基	H	Cl	甲基

五、發明說明 ()

甲基	甲基	H	苯基	H
甲基	甲基	H	苯基	甲基
甲基	甲基	H	甲氧基	H
甲基	甲基	H	乙氧基	乙基
甲基	甲基	H	甲基硫	H
正丙基	甲基	H	乙基硫	甲基

實施例 Z A - 6

ZA-6A。其中 Z¹ 及 Z⁴ 為甲基，且 Z² 及 Z³ 為氫之式

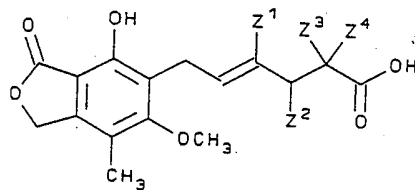


溶於甲醇(10毫升)之甲基(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯(0.85克)被加入於水(5毫升)之氫氧化鋰溶液(0.4克)。於室溫4小時後，溶液被倒入冰水，以10%水性氫氯酸酸化，且以乙酸乙酯萃取。此萃取液乾燥且蒸發以得到(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸，熔點120-3℃(由第三丁基甲基醚-己烷中結晶)。

ZA-6B。式 I-ZA-M2 之其他化合物

依據 A 部份之步驟且以例如述於實施例 5 B 所製備之式 I-ZA-M1 之其他化合物取代甲基(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯，所得之式 I-ZA-M2 化合物示於下表。

五、發明說明 ()



式 I-ZA-M2

Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	熔點
甲基	甲基	H	乙基	146-148℃ 二氯甲烷/己烷
乙基	H	H	H	127-130℃ 乙酸乙酯/己烷
乙基	H	H	甲基	
正丙基	H	H	甲基	
CF ₃	H	H	甲基	
CF ₃	H	H	H	171-175℃ 二氯甲烷
H	H	H	H	129-132℃ 乙酸乙酯/己烷
H	H	H	甲基	
H	甲基	H	H	112-113℃ 乙酸乙酯/己烷
H	甲基	H	甲基	
甲基	甲基	H	甲基	122-124℃ 己烷/二氯甲烷, 非對映體 A
甲基	甲基	H	甲基	183-185℃

五、發明說明 ()

			己烷 / 二氯甲烷, 非對映異構物 B	
甲基	甲基	H	甲基	146-148℃
			己烷 / 二氯甲烷, (+) 單一異構物	
甲基	H	H	甲基	120-123℃
			乙酸乙酯 / 己烷	
甲基	H	H	乙基	107-108℃
			甲醇水溶液	
甲基	H	H	乙烯基	139-140℃
			乙酸乙酯 / 己烷	
甲基	H	H	烯丙基	73-74℃
			二氯甲烷 / 己烷	
甲基	H	H	正丙基	100-102℃
			己烷 / 二氯甲烷	
甲基	H	H	異丙基	94-95℃
			己烷 / 二氯甲烷	
甲基	H	H	環丙基	148-150℃
			乙酸乙酯 / 己烷	
甲基	H	H	環丙甲基	95-97℃
			己烷 / 二氯甲烷	
甲基	H	H	正丁基	66-67℃
			己烷 / 乙醚	
甲基	H	H	次丁基	130-132℃
			己烷 / 二氯甲烷	

五、發明說明 ()

甲 基	H	H	2-甲 氧 乙 基	118-119℃
			己 烷 / 二 氯 甲 烷	
甲 基	H	Cl	H	140.5-146.4℃
			甲 醇 / 二 氯 甲 烷	
甲 基	H	Cl	甲 基	
甲 基	H	F	H	140-142℃
			乙 酸 乙 酯 / 己 烷	
甲 基	H	苯 基	H	163-166℃
			第 三 丁 甲 基 醚 / 己 烷	
甲 基	H	苯 基	甲 基	
甲 基	H	甲 氧 基	H	119-121℃
			己 烷 / 二 氯 甲 烷	
甲 基	H	乙 氧 基	乙 基	
甲 基	H	甲 基 硫	H	132.9-135.4℃
			乙 酸 乙 酯 / 己 烷	
甲 基	H	乙 基 硫	甲 基	
甲 基	甲 基	H	H	102-104℃
			乙 酸 乙 酯 / 二 氯 甲 烷	

實施例 Z A - 7

ZA-7A。其中 R^a 為 甲 氧 基 乙 氧 基 甲 氧 基 及 Z¹ 為 甲 基 之
式 106

溶 於 甲 苯 (250 毫 升) 之 2-(1,3-二 氫 基 -6-甲 氧 基 -4-甲
氧 基 乙 氧 基 甲 氧 基 -7-甲 基 -3-氧 代 異 苯 並 呋 喃 -5-基) 乙 醛

五、發明說明 ()

(10.3克)及 2-(三苯基正膦亞基)丙醛(11.6克)被迴流達 7 小時。溶劑於真空下移除且殘餘物於矽膠上層析，以 9:1 己烷：乙酸乙酯沖提以得到 (E)-4-(1,3-二氧基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基丁-2-烯醛，熔點 67-68°C (由二氯甲烷/己烷中結晶)。

ZA-7B。改變 Z^1 之式 106

依據 A 部份之步驟且以示於下表之式 103b 化合物取代 2-(三苯基正膦亞基)丙醛：

式 103b

Z^1

乙基

正丙基

H

所得之相對應式 106 化合物其中 R^a 為甲氧基乙氧基甲氧基。

實施例 ZA - 8

ZA-8A。其中 R^a 為甲氧基乙氧基甲氧基， Z^1 ， Z^3 ，及 Z^4 均為甲基，且烷基為乙基之式 107

剛被蒸餾之二異丙基胺(0.425毫升)被溶於無水 THF (10 毫升)且冷卻至 0°C。n-BuLi(0.63 毫升，2.35 M)被緩緩加入且反應於 0°C 攪拌 20 分鐘後冷卻至 -78°C。乙基異丁酸酯(0.200 毫升)被加入且所得溶液於 -78°C 下攪拌

五、發明說明()

40分鐘。溶於THF(10毫升)之(E)-4-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基丁-2-烯醛(365毫克)之溶液被加入且攪拌達30分鐘。此反應混合物被倒至NH₄Cl濃縮溶液且以乙酸乙酯(3 x 30毫升)萃取，有機層於Na₂SO₄乾燥，蒸發後得到420毫克(產率87%)之乙基(E)-6-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,2,4-三甲基-3-經基-4-己烯酯為油狀體。

ZA-8B。其中R^a為第三丁基二甲基甲矽烷基或甲氧基乙氧基甲氧基，改變Z¹，Z³，Z⁴，及烷基之式107

依據A部份之步驟，以式106化合物(例如述於實施例ZA-7B所製備者)取代(E)-4-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基丁-2-烯醛，且以乙基異丁酸酯或式示於下表之式106a與之反應：

式106a

Z ³	Z ⁴	烷基
H	H	乙基
H	Cl	正丙基
H	苯基	乙基
甲基	H	乙基
乙基	甲基	乙基

五、發明說明()

苯基 H 正丁基

甲氧基 H 乙基

甲氧基 苯基 乙基

所得之相對應式 107 示於下表 (其中 R^a 為甲氧基乙氧基甲氧基)。

式 107

Z^1	Z^3	Z^4	烷基
甲基, 乙基, 正丙基, H	H	H	乙基
甲基, 乙基, 正丙基, H	H	Cl	正丙基
甲基, 乙基, 正丙基, H	H	苯基	乙基
甲基, 乙基, 正丙基, H	甲基	H	乙基
甲基, 乙基, 正丙基, H	乙基	甲基	乙基
甲基, 乙基, 正丙基, H	甲基	H	正丁基
甲基, 乙基, 正丙基, H	甲氧基	H	乙基
甲基, 乙基, 正丙基, H	甲氧基	苯基	乙基

實施例 Z A - 9

ZA-9A。其中 Z^2 為羥基, Z^1 , Z^3 及 Z^4 均為甲基,

且烷基為乙基之式 I-ZA-M1

依據實施例 Z A - 1 3 B 之步驟且以乙基(E)-6-(1, 3-二氫基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2, 2, 4-三甲基-3-羥基-4-己烯酸酯及例如述於實施例 Z A - 8 B 所製備之式 107 化合物取代甲基(E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1, 3-二氫基

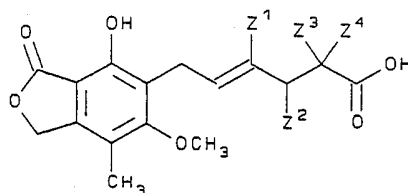
五、發明說明 ()

-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯，得到乙基(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,2,4-三甲基-3-羥基-4-己烯酸酯及相對應之式 I-ZA-M1 化合物。

ZA-9B。其中 Z^2 為羥基， Z^1 ， Z^3 及 Z^4 均為甲基，

且烷基為乙基之式 I-ZA-M2

依據實施例 ZA-6A 之步驟且以乙基(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,2,4-三甲基-3-羥基-4-己烯酸酯及述於上述 A 部份所製備之相對應式 I-ZA-M1 化合物取代甲基(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯，得到(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,2,4-三甲基-3-羥基-4-己烯酸，熔點 180-181°C (由乙醚/乙酸乙酯中結晶)，及示於下表之相對應式 I-ZA-M2 化合物 (其中 Z^2 為 OH)。



式 I-ZA-M2

Z^1	Z^3	Z^4	熔點
甲基, 乙基, 正丙基, H	H	H	139-140°C (EtOAc/己烷)
甲基, 乙基, 正丙基, H	H	Cl	

五、發明說明 ()

甲基, 乙基, 正丙基, H	H	苯基	
甲基, 乙基, 正丙基, H	甲基	H	泡沫體
甲基, 乙基, 正丙基, H	乙基	甲基	
甲基, 乙基, 正丙基, H	甲基	甲基	180-181°C (EtOAc/乙醚)
甲基, 乙基, 正丙基, H	甲氧基	H	
甲基, 乙基, 正丙基, H	H	H	139-141°C (EtOAc/己烷)
甲基, 乙基, 正丙基, H	甲氧基	苯基	

實施例 Z A - 10

ZA-10A。其中 R^a 為第三丁基二甲基甲矽烷基, R^b 及 Z^1

均為甲基, Z^3 及 Z^4 為 H, 且烷基為乙基之式 108

乙基 (E)-6-(1,3-二氫基-4-第三丁基二甲基甲矽烷基
 氧-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-羥基
 -4-甲基-4-己烯酸酯 (974 毫克) 被溶於甲基碘於 CH_3CN (25
 毫升) 的 6:1 混合物。而後加入氧化銀 (5.1 克) 且此混合物
 被迴流達 24 小時。混合物被冷卻至室溫且經矽藻土床過
 濾。此矽藻土以 CH_2Cl_2 (80 毫升) 及乙酸乙酯 (80 毫升)
 漂洗。合併之有機層被蒸發至乾燥且殘餘物通過一加壓管
 柱 (矽膠, 己烷 - EtOAc 8:2) 以得到 601 毫克 (產率 60
 %) 之乙基 (E)-6-(1,3-二氫基-4-第三丁基二甲基甲矽烷
 基氧-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-甲氧
 基-4-甲基-4-己烯酸酯產物呈無色油狀體。

ZA-10B。改變 R^b , Z^1 , Z^3 , Z^4 及烷基之式 108

依據 A 部份之步驟且選擇性地以例如述於實施例 Z A

五、發明說明()

- 9 所製備之式 107 其他化合物取代乙基 (E)-6-(1,3-二氫基-4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-羥基-4-甲基-4-己烯酸酯，且選擇性地以其他低碳烷基鹵化物取代甲基碘，得到如下表所示之相對應之式 108 化合物（其中保護基 R^a 為第三丁基二甲基甲矽烷基或甲氧基乙氧基甲氧基）。

式 108

R^b	Z^1	Z^3	Z^4	烷基
乙基	H	H	H	乙基
乙基	甲基	甲基	H	乙基
乙基	甲基	H	H	乙基
乙基	甲基	H	Cl	正丙基
乙基	甲基	H	苯基	乙基
乙基	甲基	甲基	甲氧基	乙基
乙基	甲基	甲氧基	苯基	乙基
乙基	甲基	H	甲基	乙基
乙基	甲基	H	乙基	正丁基
甲基	乙基	H	H	乙基
正丙基	CF_3	H	H	乙基
乙基	氯	H	H	乙基

實施例 ZA-11

ZA-11A。其中 R^b 及 Z^1 均為甲基， Z^3 及 Z^4 為 H，且

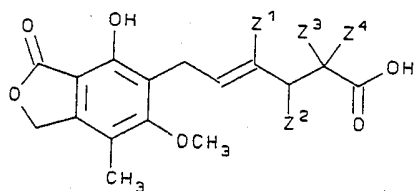
烷基為乙基之式 I-ZA-M1

五、發明說明 ()

依據實施例 Z A - 5 A 之步驟且以乙基 (E)-6-(1,3-二氫基-4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-甲氧基-4-甲基-4-己烯酸酯及例如述於實施例 Z A - 1 O B 所製備之式 108 化合物取代甲基 (E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯，所得為乙基 (E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-甲氧基-4-甲基-4-己烯酸酯及相對應之式 I-ZA-M1 化合物。

ZA-11B。其中 Z² 為烷氧基之式 I-ZA-M2

依據實施例 Z A - 6 A 之步驟且以乙基 (E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-甲氧基-4-甲基-4-己烯酸酯及例如述於上述 A 部份所製備之相對應式 I-ZA-M1 化合物取代甲基 (E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯，所得為 (E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-甲氧基-4-甲基-4-己烯酸酯，熔點 133-135℃ (由己烷/二氯甲烷中結晶) 及示於下表之相對應式 I-ZA-M2 化合物。



- 135 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

式 I-ZA-M2

Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴
H	乙氧基	H	H
甲基	乙氧基	甲基	H
甲基	乙氧基	H	H
H	乙氧基	H	H
甲基	乙氧基	H	Cl
甲基	乙氧基	H	苯基
甲基	乙氧基	甲基	甲氧基
甲基	乙氧基	甲氧基	苯基
甲基	乙氧基	H	甲基
甲基	乙氧基	H	乙基
乙基	甲氧基	H	H
CF ₃	正丙氧基	H	H
氯	乙氧基	H	H

實施例 ZA - 12

ZA-12A。其中 R^a 為甲氧基乙氧基甲氧基，R^b 為 OH 且

Z¹ 為甲基之式 109

於甲醇(60毫升)之(E)-4-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基丁-2-烯醛(4.6克)溶液被加入氫硼化鈉(0.528克)。1小時後，此反應被加至水(250毫升)且以乙酸乙酯萃取(2 x 150毫升)。此萃取液被乾燥且蒸發以得到(E)-4-

五、發明說明()

(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基丁-2-烯-1-醇。

ZA-12B。其中 R^a 為甲氧基乙氧基甲氧基， R^b 為溴及 Z^1 為甲基之式 109

於二氯甲烷(100毫升)之(E)-4-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基丁-2-烯-1-醇(4.6克)於 0℃ 下被加入三苯膦(3.64克)而後加入 N-溴丁二醯亞胺。15 分鐘後，此溶液被 10% 水性二亞硫酸鈉，水，水性碳酸氫鈉漂洗，而後乾燥且蒸發。殘餘物於矽膠上層析，以 4:1 己烷：乙酸乙酯沖提以得到(E)-4-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基丁-2-烯基溴化物，熔點 74-75℃ (由己烷中結晶)。

ZA-12C。改變 Z^1 之式 109

依據 B 部份之步驟且以示於下表之式 106 化合物取代(E)-4-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基丁-2-烯醛：

式 106

Z^1

乙基

正丙基

H

所得為其中 R^a 為甲氧基乙氧基甲氧基且 R^b 為溴之相對

五、發明說明 ()

應式 109 化合物。

實施例 ZA - 13

ZA-13A。其中 R^a 為甲氧基乙氧基甲氧基， Z^1 及 Z^3 為甲基，且烷基為異丙基之式 110

於己烷 (11.8 毫升) 之 1.38 莫耳正丁基鋰溶液於 0°C 下被加至於四氫呋喃 (50 毫升) 之二異丙基胺 (2.45 毫升)。20 分鐘後，溶液被冷卻至 -78°C ，且於四氫呋喃 (10 毫升) 之 (R)-4-異丙基-3-丙醯基-2-噁唑烷酮 [其製備如 J. Am. Chem. Soc., 103:2127 (1981) 所述者] (3.23 克) 之溶液被加入。30 分鐘後，於四氫呋喃 (12 毫升) 之 (E)-4-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基丁-2-烯基溴化物 (2.54 克) 被加入。反應溫度逐漸至 -10°C ，而後維持於此溫度達 3 小時。此反應以 10% 水性氯化銨驟冷後以乙酸乙酯萃取。萃取液以 10% 氫氯酸，稀釋水性碳酸氫鈉及水漂洗，而後乾燥且蒸發。殘餘物於矽膠層析，以 2:1 己烷：丙酮沖提以得到 (E)-3-[6-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-(S),4-二甲基己醯基]-4-(R)-異丙基-2-噁唑烷酮為油狀體。

ZA-13B。其中 R^a 為 H， Z^1 及 Z^3 為甲基，且烷基為異丙基之式 110

於甲醇 (25 毫升) 之 (E)-3-[6-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基

五、發明說明()

) - 2 - (S), 4 - 二甲基己醯基] - 4 - (R) - 異丙基 - 2 - 噁唑烷酮 (1.3 克) 及對甲苯磺酸 (0.6 克) 之溶液置於室溫下達 24 小時。此溶液以二氯甲烷稀釋且以稀釋水性碳酸氫鈉及水漂洗，而後乾燥且蒸發。殘餘物於矽膠層析，以 99.2:0.8 二氯甲烷：甲酮沖提以得到 (E) - 3 - [6 - (1, 3 - 二氫基 - 6 - 甲氧基 - 4 - 經基 - 7 - 甲基 - 3 - 氧代異苯並呋喃 - 5 - 基) - 2 - (S), 4 - 二甲基己醯基] - 4 - (R) - 異丙基 - 2 - 噁唑烷酮，熔點 127-128°C (由己烷 / 二氯甲烷中結晶)。

ZA-13C。改變 Z¹，Z³ 及烷基之式 110

依據 A 及 B 部份之步驟且以示於下表之式 109a 化合物取代 (R) - 4 - 異丙基 - 3 - 丙醯基 - 2 - 噁唑烷酮：

式 109a

烷基	Z ³
(S) - 4 - 異丙基	甲基
(R) - 4 - 正丁基	甲基
(R) - 4 - 異丙基	乙基
(R) - 4 - 異丙基	正丁基

且與 (E) - 4 - (1, 3 - 二氫基 - 6 - 甲氧基 - 4 - 甲氧基乙氧基甲氧基 - 7 - 甲基 - 3 - 氧代異苯並呋喃 - 5 - 基) - 2 - 甲基丁 - 2 - 烯基溴化物或述於實施例 ZA - 12C 所製備之式 109 化合物反應以得到示於下表相對應之式 110 化合物 (其中 R^a 為 MEM，其而後被轉化至氫)。

式 110

五、發明說明 ()

Z ¹	Z ³	烷基
甲基	2-(R)-甲基	4-(S)-異丙基
甲基	2-(S)-甲基	4-(R)-正丁基
甲基	2-(S)-乙基	4-(R)-異丙基
甲基	2-(S)-正丁基	4-(R)-異丙基
乙基	2-(R)-甲基	4-(S)-異丙基
乙基	2-(S)-甲基	4-(R)-正丁基
乙基	2-(S)-乙基	4-(R)-異丙基
乙基	2-(S)-正丁基	4-(R)-異丙基
正丙基	2-(R)-甲基	4-(S)-異丙基
正丙基	2-(S)-甲基	4-(R)-正丁基
正丙基	2-(S)-乙基	4-(R)-異丙基
正丙基	2-(S)-正丁基	4-(R)-異丙基
H	2-(R)-甲基	4-(S)-異丙基
H	2-(S)-甲基	4-(R)-正丁基
H	2-(S)-乙基	4-(R)-異丙基
H	2-(S)-正丁基	4-(R)-異丙基

實施例 Z A - 1 4

ZA-14A。其中 Z¹ 及 Z³ 為甲基之式 I-ZA-E

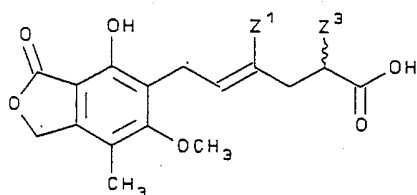
於四氫呋喃(14毫升)之(E)-3-[6-(1,3-二氫基-6-甲
氧基-4-羥基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-(S),4-
二甲基己醯基]-4-(R)-異丙基-2-噁唑烷酮(0.8克)之溶液
於 0℃ 被加入 30% 水性過氧化氫(0.8毫升)接著為於水中 (

五、發明說明()

3 毫升) 之氫氧化鋰 (0.086 克) 溶液。於 0 °C 下 1.25 小時後，反應藉加入 10% 水性硫代硫酸鈉 (3 毫升) 驟冷。5 分鐘後，溶劑於真空下移除且殘餘物溶於水中 (30 毫升)。pH 藉加入 10% 水性氫氧化鈉而被調至 12，而後溶液以二氯甲烷漂洗。溶液而後藉加入氫氯酸將 pH 調至 1，而後以乙酸乙酯萃取。萃取液被乾燥且蒸發以得到 (E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氯代異苯並呋喃-5-基)-2-(S),4-二甲基-4-己烯酸，熔點 114-115 °C (由己烷/二氯甲烷中結晶)。

ZA-14B。改變 Z¹ 及 Z³ 之式 I-ZA-E

依據 A 部份之步驟且以述於實施例 ZA-13C 所製備之式 110 化合物取代 (E)-3-[6-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-羥基-7-甲基-3-氯代異苯並呋喃-5-基)-2-(S),4-二甲基己醯基]-4-(R)-異丙基-2-噁唑烷酮，得到示於下表之相對應式 I-ZA-E 化合物：



式 I-ZA-E

Z ¹	Z ³	熔點
甲基	2-(R)-甲基	114-115 °C, 己烷/二氯甲烷
甲基	2-(S)-甲基	114-115 °C, 己烷/二氯甲烷
甲基	2-(S)-乙基	108-109 °C, 己烷/二氯甲烷

五、發明說明()

甲基	2-(S)-正丁基
乙基	2-(R)-甲基
乙基	2-(S)-甲基
乙基	2-(S)-乙基
乙基	2-(S)-正丁基
正丙基	2-(R)-甲基
正丙基	2-(S)-甲基
正丙基	2-(S)-乙基
正丙基	2-(S)-正丁基
H	2-(R)-甲基
H	2-(S)-甲基
H	2-(S)-乙基
H	2-(S)-正丁基

實施例 Z A - 1 5

ZA-15A。其中 R^a 為甲氧基乙氧基甲氧基，Z¹ 為甲基，
Z⁴ 為 H，且烷基為乙基之式 111

剛蒸餾之二異丙基胺(0.435毫升)被溶於 THF(10毫升)
。此溶液被冷卻至 0℃ 且 n-BuLi (1.3 毫升，2.38 M) 被加
入。混合物於 0℃ 攪拌達 20 分鐘。冰浴以乾冰-丙酮浴
取代且於 THF(2 毫升)之乙基亞苧基甘氨酸酯(0.445克)溶
液於 -78℃ 被緩緩加入。所得之紅色溶液於 -78℃ 攪拌達 4
0 分鐘。溶液然後經套管轉換至溶於 THF(20 毫升)及 HMPA
(2 毫升)之 (E)-4-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧

五、發明說明()

基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基丁-2-烯基溴化物(0.667克)溶液。於-78℃攪拌此混合物達90分鐘後，反應混合物被倒至NH₄Cl之濃縮溶液，以乙酸乙酯(3 x 30毫升)萃取，且合併之有機層以Na₂SO₄乾燥且蒸發以得到暗紅色油狀體，其通過一管柱(矽膠，乙酸乙酯)以得到0.443克(產率63%)之乙基(E)-6-(4-甲氧基乙氧基甲氧基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-氨基-4-甲基-4-己烯酸酯之呈淡黃色油狀體之產物。

ZA-15B。其中R^a為第三丁基二甲基甲矽烷基或甲氧基乙氧基甲氧基，改變Z¹，Z⁴，及烷基之式111

依據A部份之步驟且選擇性地以例如述於實施例ZA-12C所製備之式109適當化合物取代(E)-4-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基丁-2-烯基溴化物，得到如下表所示之其中R^a為第三丁基二甲基甲矽烷基或甲氧基乙氧基甲氧基之式111化合物：

式 111

Z ¹	Z ³	Z ⁴	烷基
H	H	H	乙基
H	甲基	H	乙基
甲基	H	H	乙基
甲基	H	苯基	乙基

五、發明說明()

甲基	甲氧基	苯基	乙基
甲基	H	甲基	乙基
甲基	H	乙基	第三丁基
乙基	H	H	乙基
CF ₃	H	H	乙基
氯	H	H	乙基

實施例 Z A - 1 6

ZA-16A。其中 Z¹ 為甲基，Z³ 為 NH₂，Z² 及 Z⁴ 為 H，且烷基為乙基之式 I-ZA-M1

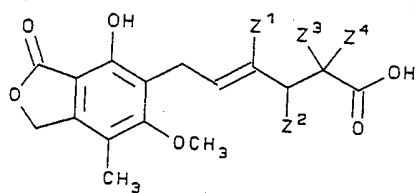
依據實施例 Z A - 5 A 之步驟且以乙基(E)-6-(4-甲氧基乙氧基甲氧基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-氨基-4-甲基-4-己烯酸酯及例如述於實施例 Z A - 1 5 B 所製備之式 111 化合物取代甲基(E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯，所得為乙基(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-氨基-4-甲基-4-己烯酸酯及相對應之式 I-ZA-M1 化合物。

ZA-16B。其中 Z³ 為 NH₂ 之式 I-ZA-M2

依據實施例 Z A - 6 A 之步驟且以乙基(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-氨基-4-甲基-4-己烯酸酯及例如述於上述 A 部份所製備之相對應式 I-ZA-M1 化合物取代甲基(E)-6-(1,3-二氫

五、發明說明 ()

基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯，所得為(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-氨基-4-甲基-4-己烯酸，熔點225-227℃(為氫氯酸鹽)(由甲醇中結晶)及示於下表之相對應式I-ZA-M2化合物(其中Z³為NH₂)：



式 I-ZA-M2

Z ¹	Z ³	Z ⁴
H	H	H
H	甲基	H
甲基	H	H
甲基	H	苯基
甲基	甲氧基	苯基
甲基	H	甲基
甲基	H	乙基
乙基	H	H
CF ₃	H	H
氯	H	H

實施例 ZA-17

ZA-17A。其中 R^b 及 Z¹ 均為甲基，Z⁴ 為氫且烷基為乙

五、發明說明 ()

基之式 I-ZA-G

被溶於 CH_2Cl_2 (10 毫升) 之乙基 (E)-6-(4-甲氧基乙氧基甲氧基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-氨基-4-甲基-4-己烯酸酯 (373 毫克) 冷卻至 0°C ，三乙胺 (0.17 毫升) 及甲基磺酸氯 (0.09 毫升) 被加入。混合物於 0°C 攪拌達 1 小時且於室溫達 2 小時。反應混合物以 CH_2Cl_2 (10 毫升) 稀釋，以水 (10 毫升) 漂洗，以 Na_2SO_4 乾燥且蒸發至乾以得到殘餘物，其通過一管柱 (矽膠，己烷-EtOAc 1:1) 以得到 368 毫克 (產率 82%) 之乙基 (E)-6-(4-羟基-1,3-二氫基基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-甲基磺醯基氨基-4-甲基-4-己烯酸酯呈無色油狀體。

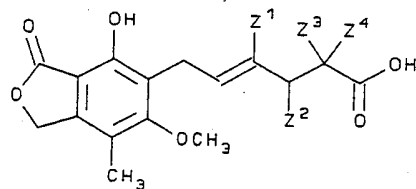
ZA-17B。其中 Z^3 為 NHSO_2-R^b ，改變 R^b ， Z^1 ，及 Z^4

之式 I-ZA-M2

依據實施例 ZA-6A 之步驟且以乙基 (E)-6-(4-羟基-1,3-二氫基基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基磺醯基氨基-4-甲基-4-己烯酸酯及製備為例如述於實施例 ZA-15B 且轉化至如上述 A 部份之式 I-ZA-G 化合物之式 111 化合物以取代甲基 (E)-6-(1,3-二氫基-4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯，得到 (E)-6-(4-羟基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基磺醯基氨基-4-甲基-4-己烯酸酯 (所得呈泡沫體) 及示於下表

五、發明說明()

之相對應式 I-ZA-M2 化合物 (其中 Z^3 為 $\text{NHSO}_2 - \text{R}^b$) :



式 I-ZA-M2

Z^1	Z^4	R^b	熔點
H	H	甲基	
H	H	乙基	
甲基	H	甲基	泡沫體
甲基	H	正丙基	
甲基	苯基	甲基	
甲基	苯基	乙基	
甲基	甲基	乙基	
甲基	乙基	第三丁基	
乙基	H	乙基	
CF_3	H	乙基	
H	H	甲基	
氯	H	乙基	

實施例 ZA - 18

ZA-18A。其中 R^a 為甲氧基乙氧基甲氧基, Z^1 , Z^3 及 Z^4 均為甲基, 且烷基為乙基之式 112

剛製備之二異丙基胺鋰 (2.8 毫莫耳 / 10 毫升 THF) 溶液被冷卻至 -78°C 且乙基異丁酸酯 (0.75 毫升) 被緩緩加入。

五、發明說明 ()

溶液於 -78°C 攪拌達 40 分鐘，而後於 THF (2 毫升) 及 HMPA (1.5 毫升) 之 (E)-4-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基丁-2-烯基溴化物 (0.6 克) 溶液經注射管於此比例加入使溫度被維持於低於 -60°C 。於 -78°C 攪拌達 30 分鐘後，混合物被倒至 NH_4Cl 之濃縮溶液 100 毫升。有機及水相分離後水性以乙酸乙酯 (2 x 50 毫升) 萃取。合併之有機層以 Na_2SO_4 乾燥且蒸發以得到一殘餘物，其通過一管柱 (矽膠， CH_2Cl_2 -EtOAc 95:5) 以得到 480 毫克 (產率 74%) 之乙基 (E)-6-(4-甲氧基乙氧基甲氧基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,2,4-三甲基-4-己烯酸酯呈無色油狀體。

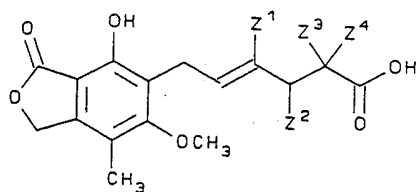
ZA-18B。其中 Z^1 為 H 或低碳烷基，且 Z^3 及 Z^4 為 H，

低碳烷基或苯基之式 I-ZA-M2

依據實施例 ZA-6A 之步驟且以乙基 (E)-6-(4-甲氧基乙氧基甲氧基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,2,4-三甲基-4-己烯酸酯及其製備為述於實施例 ZA-12 且轉化至如上述 A 部份式 112 化合物之式 109 化合物以取代甲基 (E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯，得到 (E)-6-(4-甲氧基乙氧基甲氧基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,2,4-三甲基-4-烯酸酯，熔點 $163-165^{\circ}\text{C}$ (由己烷/乙酸乙酯

五、發明說明()

中結晶) 及示於下表之相對應式 I-ZA-M2 化合物：



式 I-ZA-M2

Z ¹	Z ³	Z ⁴
H	H	H
H	甲基	甲基
H	H	H
甲基	H	H
甲基	H	苯基
甲基	H	乙基
甲基	甲基	正丙基
甲基	甲基	正丁基
乙基	甲基	甲基
甲基	甲基	乙基
乙基	H	H
H	苯基	H
甲基	甲基	苯基

實施例 ZA-19

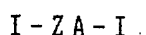
ZA-19A。其中 R^a 為甲氧基乙氧基甲氧基，Z¹ 為甲基，Z⁴ 為氫，且烷基為乙基之式 113

於 DMF (5 毫升) 之乙基二甲基膦醯基乙酸酯 (135 毫升)

五、發明說明 ()

之溶液於 0 °C 下加入 50% NaOH/油 (33 毫克)，混合物攪拌 10 分鐘。(E)-4-(1,3-二氫基-6-甲氧基-4-甲氧基乙氧基甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基丁-2-烯基溴化物 (600 毫克) 於相同溫度下被加入且於 30 分鐘內達至室溫。反應被倒入水且以 EtOAc 萃取。有機層以水漂洗，於硫酸鈉乾燥且蒸發以得到粗產物，其以加壓層析法 (flash chromatography) 純化 (以 CH₂ Cl₂ 接著以 EtOAc 沖提) 以得到乙基 (E)-6-(4-甲氧基乙氧基甲氧基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-(二甲基膦鹽基)-4-甲基-4-己烯酸酯呈油狀體。

ZA-19B。其中 Z¹ 為甲基，Z⁴ 為 H，且烷基為乙基之式



依據實施例 ZA-5A 之步驟且以乙基 (E)-6-(4-甲氧基乙氧基甲氧基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯酸酯取代甲基 (E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯，得到乙基 (E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-(二甲基膦鹽基)-4-甲基-4-己烯酸酯。

ZA-19C。其中 Z¹ 為 H 或低碳烷基，且 Z³ 為 P(O)(OCH₃)₂

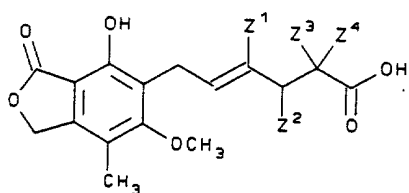
及 Z⁴ 為 H 或低碳烷基之式 I-ZA-M2

依據實施例 ZA-6A 之步驟且以乙基 (E)-6-(1,3-

五、發明說明 ()

二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-(二甲基膦醯基)-4-甲基-4-己烯酸酯及式 I-ZA-I 化合物 (其製備為例如由述於實施例 ZA-12 之式 109 化合物且轉化至如上述 A 部份之式 I-ZA-I 化合物) 以取代甲基 (E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯, 得到 (E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-(二甲基膦醯基)-4-甲基-4-己烯酸, 熔點 187-189°C (由乙醚/二氯甲烷中結晶) 及示於下表之相對應式 I-ZA-M2 化合物 [其中 Z² 為 H 且 Z³ 為

P(O)(OCH₃)₂] :



式 I-ZA-M2

Z ¹	Z ⁴
H	H
H	甲基
甲基	甲基
甲基	乙基
甲基	正丙基
甲基	正丁基
乙基	甲基

五、發明說明()

乙基 H

CF₃ H

氯 H

實施例 I - Z A - 20

ZA-20A。其中 Z¹ 為甲基，Z⁴ 為氫，且烷基為乙基之式

I-ZA-J

1. 於甲醇(3毫升)之乙基(E)-6-(4-甲氧基乙氧基甲氧基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-(二甲基膦醯基)-4-甲基-4-己烯酸酯(400毫克)及對甲苯磺酸(150毫克)被迴流15分鐘，冷卻至室溫後蒸發至乾且以EtOAc稀釋。有機溶液以10% NaHCO₃，鹽水漂洗，於硫酸鈉乾燥以得到粗產物，其以加壓層析法純化(以EtOAc沖提)以得到乙基(E)-6-(4-羥基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-(二甲基膦醯基)-4-甲基-4-己烯酸酯呈油狀體。

2. 所得(300毫克)之磷酸酯及於丙酮(10毫升)之碘化鈉(900毫克)懸浮液及被迴流3小時。溶劑被移除且殘餘物溶於水中，以EtOAc萃取，且水性溶液以10% HCl酸化。水性溶液以氯化鈉飽和，以EtOAc萃取且有機相於硫酸鈉乾燥。溶劑被移除且粗產物以加壓層析法純化(以CH₂Cl₂:MeOH, 4:1沖提)以得到乙基(E)-6-(4-羥基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-(甲基膦醯基)-4-甲基-4-己烯酸酯呈油狀體。

五、發明說明 ()

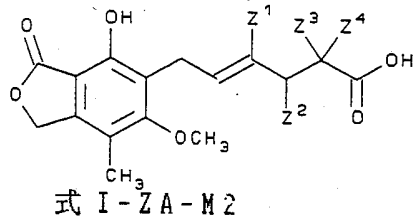
ZA-20B。其中 Z^1 為 H 或低碳烷基， Z^3 為

$P(O)(OH)(OCH_3)_2$ 及 Z^4 為 H 或低碳烷基

I-ZA-M2

依據實施例 ZA-6A 之步驟且以乙基 (E)-6-(4-羥基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-(甲基膦醯基)-4-甲基-4-己烯酸酯及式 I-ZA-I 化合物 (其製備為例如述於實施例 ZA-19 且轉化至如上述 A 部份之式 I-ZA-J 化合物) 以取代甲基 (E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯，得到 (E)-6-(4-羥基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-(甲基膦醯基)-4-甲基-4-己烯酸 (所得為泡沫體) 及示於下表之相對應式 I-ZA-M2 化合物 [其中 Z^2 為 H 且 Z^3 為

$P(O)(OH)(OCH_3)_2$] :



Z^1	Z^4	熔點
H	H	
H	甲基	
甲基	甲基	
甲基	H	泡沫體
甲基	乙基	

五、發明說明()

甲基 正丙基

甲基 正丁基

乙基 甲基

乙基 H

CF₃ H

氯 H

實施例 ZA - 21

ZA-21A。其中 Z¹ 為甲基，Z² 及 Z⁴ 為氫，且 Z³ 為 S(0)_m-Z^{1 2} 其 m 為 1 且 Z^{1 2} 為甲基之式

I-ZA-M2

氧化鋁(14.0克)以水(2.8毫升)處理且搖動此泥狀物至自由流動粉末形成。於二氯甲烷(3毫升)之(E)-7-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氯代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-2-甲基硫代己烯酸(1.152克)溶液以如上述製備之氧化鋁(0.43克)及 oxone® (過單硫酸鉀)·(0.29克)處理。混合物於迴流下劇烈攪拌達2小時後冷卻。此產物於矽膠層析，以100:10:1二氯甲烷：甲醇：乙酸沖提，得到(E)-7-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氯代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-2-甲基亞磺基己烯酸，熔點60-75° (由甲醇/二氯甲烷中結晶)。

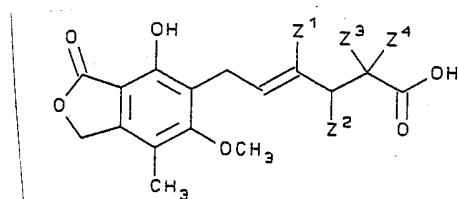
ZA-21b。其中 Z³ 為 S(0)_m-Z^{1 2} 其 m 為 1，改變 Z¹，

Z²，Z⁴，且 Z^{1 2} 之式 I-ZA-M2

依據 A 部份之步驟且以其中 Z³ 為硫代低碳烷基之式

五、發明說明()

I-ZA-A化合物 (其製備為例如述於實施例 Z A - 6 者) 取代 (E)-7-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-2-甲基硫代己烯酸, 得到示於下表之其中 Z^3 為 $S(O)_m-Z^{12}$ 且 m 為 1 之相對應式 I-ZA-M2 化合物。



式 I-ZA-M2

Z^1	Z^2	Z^4	Z^{12}
甲基	H	H	乙基
甲基	H	H	正丙基
H	H	H	甲基
甲基	H	Cl	甲基
甲基	OH	苯基	甲基
甲基	甲基	甲氧基	甲基
甲基	甲氧基	苯基	甲基
甲基	H	甲基	乙基
甲基	H	乙基	正丁基
乙基	H	H	甲基
CH ₃	H	H	甲基
氯	H	H	甲基

ZA-21C。其中 Z^3 為 $S(O)_m-Z^{12}$ 其 m 為 2 式 I-ZA-M2

五、發明說明 ()

依據 A 部份之步驟且以 (E)-7-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-2-甲基亞磺醯基己烯酸及如上述 B 部份所製備之化合物以取代 (E)-7-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-2-甲基硫代己烯酸，得到 (E)-7-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-2-甲基磺醯基己烯酸及其中 Z^3 為 $S(O)_m-Z^{1,2}$ 其 m 為 2 之式 I-ZA-M2 化合物。

實施例 ZA-22

ZA-22A。其中 R^a 為甲磺醯基，鹵素為氯，且烷基為第三丁基之式 114

2-(4-甲磺醯基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)乙醛 (2.17 克) 及 2-氯-2-三苯基正磷亞基乙酸酯 (5.7 克) 被溶於甲苯 (50 毫升)，此混合物於迴流下加熱 1 小時。冷卻至室溫後且移除溶劑，殘餘物通過加壓管柱 (矽膠，己烷-EtOAc 6:4 沖提) 以得到 2.77 克之第三丁基 (E)-4-(1,3-二氫基-4-甲磺醯基氧-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-氯丁-2-烯酸酯呈無色油狀體。

ZA-22B。其中 R^a 為甲磺醯基且鹵素為 F 之式 114

依據 A 部份之步驟且以式 103c 化合物取代 2-氯-2-三苯基正磷亞基乙酸酯，得到其中鹵素為 F 之相對應式 114 化合物。

五、發明說明()

實施例 Z A - 2 3

ZA-23B。其中 R^a 為甲磺醯基且鹵素為氯之式 115

第三丁基 (E)-4-(1,3-二氫基-4-甲磺醯基氧基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-氯丁-2-烯酸酯 (2.7克) 被溶於剛製備之三氟乙酸 (25 毫升) 且於室溫攪拌達 90 分鐘。混合物以 CH₂Cl₂ (25 毫升) 稀釋後蒸發至乾且重複至得到乳狀固體。此固體由己烷-CH₂Cl₂ (25 毫升) 之 4:1 混合物再結晶以得到 2.11 克之 (E)-4-(1,3-二氫基-4-甲磺醯基氧基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-氯丁-2-烯酸白色晶體，熔點 200-203℃ (分解)。

所生成之酸 (1.1 克) 於 THF (50 毫升) 之溶液於室溫及氬氣下被加入 BH₃ · 二甲基硫化物複合物 (0.427 毫升)。混合物於室溫下攪拌達 24 小時，冷卻至 0℃ 且此過硼氫化合物以水 (1 毫升) 小心地破壞。混合物被蒸發至乾且殘餘物通過加壓管柱 (矽膠，己烷-乙酸乙酯沖提) 以得到 504 毫克之 (E)-4-(1,3-二氫基-4-甲磺醯基氧基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-氯丁-2-烯-1-醇呈黏性油狀體。

所生成之醇 (500 毫克) 與三苯膦 (455 克) 於 CH₂Cl₂ (20 毫升) 之溶液於 -10℃ 下被加入 1 份之 N-溴丁二醯亞胺 (283 毫克)。混合物於 -10℃ 下攪拌達 25 分鐘而後倒至經濃縮二亞硫酸鈉溶液 (50 毫升)。水層及有機層被分離

五、發明說明 ()

且水層以 CH_2Cl_2 (20 毫升) 萃取。合併之有機層以 Na_2SO_4 乾燥且蒸發至乾。殘餘物通過一加壓管柱(矽膠, 己烷 - EtOAc 6:4 沖提)以得到 411 毫克之 (E)-4-(1,3-二氫基-4-甲磺醯基氧-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-溴-2-氯丁-2-烯呈白色晶體, 熔點 146-148℃。ZA-23B。其中鹵素為氯之式 115

依據 A 部份之步驟且以式 114 化合物取代第三丁基 (E)-4-(1,3-二氫基-4-甲磺醯基氧-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-氯丁-2-烯酸酯, 得到其中鹵素為氯之相對應式 114 化合物。

實施例 ZA-24

ZA-24A。其中鹵素為氯, 且 Z^4 為氫之式 I-ZA-L

二甲基丙二酸酯 (113 毫克) 於 0℃ 下被加至 THF (3 毫升) 之 50% NaH (35 毫克) 懸浮液且混合物攪拌達 30 分鐘。對此溶液, 加入於 THF (10 毫升) 之 (E)-4-(1,3-二氫基-4-甲磺醯基氧-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-溴-2-氯丁-2-烯 (280 毫克)。移去冰浴且混合物於室溫下攪拌達 2 小時。混合物被加至水 (30 毫升), 水層及有機層被分離且水相以乙酸乙酯 (20 毫升) 萃取 1 次。合併之有機層以 Na_2SO_4 乾燥, 蒸發且此殘餘物通過一短管柱(矽膠, 己烷 - EtOAc 8:2 沖提)以得到 109 毫克之乙基 (E)-4-(4-甲磺醯基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-氯-2-乙氧基碳醯基-4-己烯酸

五、發明說明()

酯呈無色油狀體。

所生成之二酯(265毫克)於乙醇(10毫升)之溶液被加入1M之NaOH溶液(10.2毫升)。混合物於迴流下加熱達24小時。混合物於是冷卻至室溫且溶劑於減壓下被移除。殘餘物以水(30毫升)稀釋，以乙酸乙酯(10毫升)漂洗，且水層以10% HCl酸化至pH1。產物以乙酸乙酯萃取(3 x 30毫升)，合併之有機層以Na₂SO₄乾燥且蒸發以得到一殘餘物，其由CH₂Cl₂-己烷中再結晶以得到127毫克之4-氯二羧酸呈白色晶體，熔點134-136℃。

所生成之二羧酸(192毫克)於1,2-二氯苯(15毫升)之溶液於迴流下加熱達2小時。溶液冷卻至室溫且被倒入加壓層析管柱(矽膠)。此管柱先以己烷沖提而後以己烷-EtOAc-乙酸(50:50:1)沖提以得到117毫克之產物，其由CH₂Cl₂-己烷中再結晶以得到白色晶體之(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-氯-4-己烯酸，熔點135-137℃。

ZA-24B。改變鹵素及Z⁴之式I-ZA-L

依據A部份之步驟且選擇性地以式115化合物取代(E)-4-(1,3-二氫基-4-甲磺醯基氧-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-溴-2-氯丁-2-烯，且選擇性地以式116化合物取代二乙基丙酸酯，得到之式I-ZA-L化合物，其中鹵素為氯或氟且Z⁴為低碳烷基，例如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，戊基，庚基，環丙基，環

五、發明說明 ()

戊基，環庚基，環己基甲基，及其類似者，或苯基。

實施例 Z A - 2 5

ZA-25A。其中 R^a 為 TBDMS， Z^1 為甲基， Z^2 為氫，

Z^3 及 Z^4 共同與相鄰碳原子為環丙基，且烷基為甲基之式 117

1. 三甲基 4-溴原丁酸酯 (20 毫升)，丙酸 (0.22 毫升) 及 4-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-羥基-2-甲基丁-1-烯 (3.18 克) 之溶液於 110℃ 加熱下，於一三頸瓶中用一低速氮蒸氣通過此反應混合物。經 1 小時 40 分鐘，過量之原酸酯於 55℃ 真空下移除。殘餘物於矽膠之加壓層析中以 20-30% 之乙酸乙酯 / 己烷沖提以得到甲基 2-(2-溴乙基)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基己-4-烯酸酯 (2.66 克)。

2. 由二異丙基胺 (2.24 毫升) 製備之鋰二異丙基胺及正丁基鋰 (6.4 毫升，2.5N) 於 THF (60 毫升) 之溶液被冷卻至 -70℃。甲基 2-(2-溴乙基)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基己-4-烯酸酯於 THF (12 毫升) 以超過 2 分鐘被加至 LDA 溶液。反應混合物於 -65℃ 至 -50℃ 中攪拌 50 分鐘且於水中驟冷。以乙酸乙酯萃取且以加壓層析 (矽膠，20-30% 之乙酸乙酯 / 己烷沖提) 以得到 1-[4-(4-第三丁

五、發明說明 ()

基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基丁-2-烯基]環丙烷羧酸甲基酯(1.34克)。

ZA-25B。其中 Z¹ 為甲基，Z² 為氫，Z³ 及 Z⁴ 共同與相鄰碳原子為環丙基之式 I-ZA-M1 及式 I-ZA-M2

依據實施例 ZA-5A 及 ZA-6A 之步驟且以 1-[4-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基丁-2-烯基]環丙烷羧酸甲基酯取代甲基(E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基己-4-烯酸酯，分別得到 1-[4-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基丁-2-烯基]環丙烷羧酸甲基酯，及 1-[4-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-甲基丁-2-烯基]環丙烷羧酸，熔點 184-189℃ (由乙酸乙酯/己烷中結晶)。

實施例 ZA-26

ZA-26A。(E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯醯基氯化物

於二氯甲烷(3.2升)之微酚酸(320克，1莫耳)及二甲基甲醯胺(0.1克)於迴流下滴加亞硫醯氯(82毫升，1.12莫耳)。於迴流下額外加熱一小時後，揮發物於減壓下被蒸

五、發明說明()

餾留下灰色固體殘餘物之(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯醯基氯化物，其被冷卻且溶於無水四氫呋喃(1升)。

ZA-26B。(S) 4-苯甲基-3-[(E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯醯基]-2-噁唑烷酮

於無水四氫呋喃(2升)之(S)-4-苯甲基-2-噁唑烷酮(177.4克，1莫耳)及第三丁基醇(74.1克，1莫耳)之溶液被冷卻至-78℃。於己烷(1280毫升，2莫耳)中的1.6 M 正丁基鋰溶液在維持溫度於低於-30℃下加入。再冷卻至-78℃後(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯醯基溶液(1莫耳)被加入且此混合物於超過2小時期間溫熱至0℃。2 N 氫氯酸(1.5升)及乙酸乙酯(1升)被加入。有機層接著以飽和水性碳酸氫鈉(0.5升)，2 N 氫氯酸(0.5升)；及鹽水(1升)漂洗。以硫酸鈉乾燥後，有機層於減壓下蒸發使粗醯亞胺呈棕色固體。由乙酸乙酯/己烷(2.5升/2.5升)再結晶以得(S) 4-苯甲基-3-[(E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯醯基]-2-噁唑烷酮為灰白色，閃亮片狀體，熔點112-113℃。

ZA-26C。(S) 4-苯甲基-3-[(E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-

五、發明說明()

二甲基-4-己烯醯基]-2-噁唑烷酮

於四氫呋喃(0.43升, 0.43莫耳)之二(三甲基甲矽烷基)醯胺鈉之1 M溶液被冷卻至-78℃且維持於低於-65℃下滴加於四氫呋喃(250毫升)之(S) 4-苯甲基-3-[(E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯醯基]-2-噁唑烷酮(86克, 0.179莫耳)之預冷溶液。攪拌15分鐘後, 甲基碘(56毫升, 0.9莫耳)被加入且此溶液被溫熱至-30℃。1小時後, 溶液被溫熱至0℃且2 N 氫氯酸(0.4升)被加入。有機層以2%亞硫酸鈉(0.2升)及鹽水(0.2升)漂洗且以硫酸鈉乾燥。過濾後, 揮發物以減壓蒸餾且殘餘物被置於矽膠床(0.45公斤)。以40%乙酸乙酯/己烷(4升)沖提且濃縮沖提液以得到烷基化產物(S) 4-苯甲基-3-[(E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯醯基]-2-噁唑烷酮呈白色泡沫體。此產物被認為係於2-己烯醯基位置之85:13非對映體混合物。

ZA-26D。(E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-

氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸

於四氫呋喃(1.6升)之(S) 4-苯甲基-3-[(E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯醯基]-2-噁唑烷酮混合物(106克, 0.215莫耳)之溶液被冷卻至0℃。30%水性過氧化氫(88.6毫升, 0.85莫耳)被加入, 接著加入於水(360毫升)

五、發明說明 ()

之氫氧化鋰(18.06克, 0.43莫耳)溶液。40分鐘後, 反應以於水中(360毫升)之亞硫酸鈉(114克)溶液驟冷。大部份之四氫呋喃於減壓下蒸餾而移除。水性殘餘物以二氯甲烷萃取(2 x 0.4升), 經37%氫氯酸(86克)酸化且以乙酸乙酯萃取(2 x 0.4升)。乙酸乙酯萃取液經硫酸鎂乾燥, 過濾及蒸發以得到黃色晶狀殘餘物之(E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸, 熔點110-114℃, 係於2-位置之85:13對映體混合物。

ZA-26E。(E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸(+)-
α-甲基苯甲基胺鹽

於40℃溶於丙酮(16升)之(E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸之85:13酸混合物溶液中加入(+)-α-甲基苯甲基胺(800克, 6.6莫耳)。於冷卻時, 鹽類結晶出且經過過濾收集。由含有(+)-α-甲基苯甲基胺(202克)之丙酮(8升)再結晶以得到(E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸(+)-α-甲基苯甲基胺鹽, 乾燥後呈灰白色針狀體, 熔點147-9℃。

ZA-26F。(S) (E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己

五、發明說明()

烯酸

於乙酸乙酯(0.75升)及己烷(0.1升)中之(E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸(+)- α -甲基苯甲基胺鹽(380克, 0.84莫耳)之懸浮液以2 M 硫酸(0.5升, 而後2 x 0.25升)及水(0.2升)漂洗。澄清有機層以硫酸鈉乾燥, 過濾且加熱至迴流。己烷(1.4升)被加入, 於冷卻時產物被結晶出。額外部份之己烷(0.8升)被加入, 於冰中冷卻後產物藉過濾收集且乾燥以得到(S) (E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸, 熔點122-123℃。

ZA-26G。式 I 之其他化合物

相似地, 藉由適當物質之取代, 實施例 ZA-26A 至 F 之反應可用以合成式 I 化合物, 其中 Z³ 或 Z⁴ 為除了甲基外之低碳烷基(藉一不同之低碳烷基鹵化物取代甲基碘)以得到中間體, 例如:

(S) 4-苯甲基-3-[(E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-乙基-4-甲基-4-己烯醯基]-2-噁唑烷酮(式 II 化合物其中 R² 為苯甲基, Z³ 為乙基且 Z⁴ 為氫);

或除了側鏈為式 ZA 者。

ZA-26H。式 II 之其他化合物

相似地, 藉由以(S)-4-低碳烷基-2-噁唑烷酮取代(S)-

五、發明說明 ()

4-苯甲基-2-噁唑烷酮，得到其中 R^2 為低碳烷基之相對應式 II 化合物，例如：

(S) 4-第三丁基-3-[(E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-丙基-4-甲基-4-己烯醯基]-2-噁唑烷酮；

(S) 4-甲基-3-[(E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯醯基]-2-噁唑烷酮；及

(S) 4-乙基-3-[(E) 6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-4-己烯醯基]-2-噁唑烷酮。

實施例 ZB - 1

ZB-1A。其中 R^a 為第三丁基二甲基甲矽烷基， $D^1 - D^2$ 為 $-CH_2 - CH_2 - CH_2 -$ ，及 Z^8 為氫之式 202

於四氫呋喃 (200 毫升) 之 2-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基) 乙醛 (8.0 克) 之溶液被冷卻至 $-78^\circ C$ 且以環戊-1-烯基鎂溴化物 [26 毫升之於四氫呋喃 0.96M 溶液，製備自環戊烯基溴化物 (4.35 克) 及 Mg (0.7 克) 於四氫呋喃中 (30 毫升) 迴流]。此溶液於超過 1 小時期間溫熱至 $-20^\circ C$ ，而後此反應藉加入飽和水性氯化銨而驟冷。使用乙醚萃取產物，接著以鹽水漂洗有機層且經硫酸鎂乾燥。過濾且蒸發後，殘餘物於矽膠層析且以 5:1 己烷：乙酸乙酯沖提以得到固

五、發明說明 ()

體殘餘物 (8 克)。由乙酸乙酯：己烷中再結晶以得到產物 1-[2-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-羥基乙-1-基]環戊-1-烯 (5.6 克)，熔點 138.8-140.5℃。

ZB-1B。分離其中 R^a 為第三丁基二甲基甲矽烷基，D¹ - D² 為 -CH₂ -CH₂ -CH₂ -，及 Z⁸ 為氫之式 202 對映體

1. 於二異丙基乙基胺 (145 毫升) 及二甲基氨基吡啶 (5.46 克) 之 1-[2-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-5-異苯並呋喃基)-1-羥基乙-1-基]環戊-1-烯 (15.0 克) 溶液於氮氣下被加入 (R)-(+)-α-甲基苯甲基異氰酸酯 (21.1 克)。反應於 60℃ 下加熱達 7 小時，而後於室溫下攪拌達 24 小時。反應混合物然後以乙醚 (700 毫升) 稀釋，過濾以移除固體。乙醚層接著以稀釋氫氯酸，稀釋水性碳酸氫鈉，水，鹽水漂洗；然後以硫酸鎂乾燥且蒸發以得到式 202A 之非對映異構性混合物。此異構物以 1.2 公斤之矽膠層析分離，以 7% 乙酸乙酯：甲苯沖提以得到：1-{2-[4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]-1-(S)-[N-(1-(R)-甲基苯甲基)氨基甲醯基氧]乙-1-基}環戊-1-烯呈泡沫體，及 1-{2-[4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]-1-(R)-[N-(1-(R)-甲基苯甲基)氨基甲醯基氧]乙

五、發明說明()

-1-基}環戊-1-烯呈泡沫體， $[\alpha]_D = 57.55$ (CH₃ OH)。

2. 於甲苯(60毫升)之1-{2-[4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]-1-(S)-[N-(1-(R)-甲基苯甲基)氨基甲醯基氧]乙-1-基}環戊-1-烯(9.0克)及三乙胺(4.6毫升)之溶液被逐滴加入於甲苯(20毫升)之三氯矽烷(2.5毫升)。加入後，反應被浸入一預熱至110℃之油浴且攪拌15分鐘後冷卻至室溫。反應以乙酸乙酯(500毫升)稀釋，接著以水性氯化銨，稀釋氫氯酸，水性碳酸氫鈉，鹽水漂洗，然後以硫酸鎂乾燥且蒸發後置於90公克之矽膠。其置於矽膠管柱之頂部且以4:1己烷：乙酸乙酯沖提以得到產物1-{2-[4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-5-異苯並呋喃基]-1-(S)-羥基乙-1-基}環戊-1-烯，熔點112.0-112.7℃(由乙酸乙酯中結晶， $[\alpha]_D = 33.11$ (CH₃ OH))。

ZB-1C。另外方法以製備其中R^a為第三丁基二甲基甲矽

烷基，D¹ - D²為-CH₂-CH₂-CH₂-，及Z⁸

為氫之式202對映體

1. 於二氯甲烷(3.6毫升)之三氟乙酸酐(1.6毫升)於氮氣中-60℃下超過5分鐘期間被逐滴加至於CH₂Cl₂(7.5毫升)之二甲基亞砷(1.05毫升)且攪拌達30分鐘。於超過15分鐘期間加入於二氯甲烷(6毫升)之(±)-2-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲

五、發明說明 ()

基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-環戊烯基-1-羥基乙烷 (2克) 後，混合物於超過 1 小時期間被溫熱至 -40°C 。三乙胺 (10 毫升) 於 -70°C 下被加入，移除冷卻浴且達到環境溫度後，溶液以乙烯乙酯稀釋，以飽和水性磷酸二氫鉀，鹽水漂洗 2 次，乾燥且蒸發。固體殘餘物於矽膠層析，以 7:1 己烷：乙酸乙酯沖提以得到環戊烯基 (4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基甲基) 甲酮 (1.65 克)。

2. 由此製備之化合物 (0.955 克) 被溶於甲苯 (2 毫升) 且於真空下濃縮 (共沸乾燥)，而後，加入 1 M 甲苯溶液之 (R)-四氫基-1-甲基-3,3-二苯基-1H,3H-吡咯並-[1,2-c][1,3,2]氧氮硼五環 (0.706 毫升) [J. Am. Chem. Soc., 109:7925 (1987)]。甲苯於真空中蒸發，以二氯甲烷 (2.3 毫升) 冷卻至 -30°C 。硼烷／二甲基硫醚 (0.235 毫升) 於靜態氮氣壓下以 1 小時間隔分三等分於超過 5 分鐘期間逐滴加入。12 小時後，1 M 溶於無水甲醇之 HCl (1.05 毫升) 被加入且混合物被溫熱至環境溫度。甲苯 (2 毫升) 被加入且混合物於氮蒸氣下被濃縮至 2 毫升。過濾以得到 (R)-二苯基-2-吡咯烷甲醇·HCl (0.13 克)。濾液以乙酸乙酯稀釋，以飽和水性磷酸二氫鉀，鹽水漂洗，乾燥且濃縮以得到一無色固體。於矽膠層析，以 3:1 己烷：乙酸乙酯沖提以得到 (S) 2-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-環戊烯

五、發明說明()

基-1-羥基乙烷(0.90克)具98.8%對映異構性過量(AGP, 1毫升/分鐘, 84:16之pH6磷酸緩衝液:異丙醇, 較多3.6分鐘, 較少15.7分鐘)。

ZB-1D。改變 R^a , $D^1 - D^2$, 及 Z^8 之式202

依據A及B或C部份之步驟, 且選擇性地以例如示於實施例ZA-2所製備之式103化合物取代2-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)乙醛, 且選擇性地以適當的式201化合物取代環戊-1-烯基鎂溴化物, 得到示於下表之相對應式202化合物/對映體。

式202

R	$D^1 - D^2$	Z^8
TBDMS	$(CH_2)_3$	甲基
TBDMS	$(CH_2)_2$	H
TBDMS	$(CH_2)_3$	H
TBDMS	$(CH_2)_4$	H
TBDMS	$CH_2 - O - CH_2$	甲基
TBDMS	$CH_2 - S - CH_2$	H
TBDMS	$CH_2 - NH - CH_2$	H
TBDMS	$(CH_2)_2 - O - CH_2$	H
TBDMS	$(CH_2)_3 - O - CH_2$	H
MEM	$(CH_2)_3$	甲基
MEM	$(CH_2)_2$	H

五、發明說明()

MEM	(CH ₂) ₃	H
MEM	(CH ₂) ₄	H
MEM	CH ₂ -O-CH ₂	甲基
MEM	CH ₂ -S-CH ₂	H
MEM	CH ₂ -NH-CH ₂	H
MEM	(CH ₂) ₂ -O-CH ₂	H
MEM	(CH ₂) ₃ -O-CH ₂	H

實施例 ZB-2

ZB-2A。其中 R^a 為第三丁基二甲基甲矽烷基，D¹-D² 為 -CH₂-CH₂-CH₂-, Z⁵ 及 Z⁸ 為氫，且烷基為乙基之式 203

於三乙基原乙酸酯(10毫升)之1-[2-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-5-異苯並呋喃基)-1-羥基乙-1-基]環戊-1-烯(0.22克)之溶液以新戊酸(0.010克)處理後加熱至100℃，且維持於此溫度達18小時。冷卻至環境溫度後，溶液以1:1乙酸乙酯:己烷稀釋且接著以水，飽和水性碳酸氫鈉及鹽水漂洗。以硫酸鎂乾燥接著蒸發；殘餘物以矽膠層析(以10%於己烷之乙酸乙酯沖提)以得到乙基(E) 2-[2-[2-[4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]-環戊烯-1-基]乙酸酯(0.11克)為油狀體。

ZB-2B。其中 R^a 為 TBDMS 或 MEM，改變 D¹-D²，Z⁵

五、發明說明 ()

及 Z⁸ 之式 203

依據 A 部份之步驟，且選擇性地以例如示於實施例 202 所製備之式 202 化合物取代 (1)-[2-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-5-異苯並呋喃基)-1-羥基乙-1-基]環戊-1-烯，及選擇性地以其中 Z³ 為氫且 Z⁴ 為氫或低碳烷基之式 104a 化合物取代三乙基原乙酸酯，得到示於下表其中 R^a 為 TBDMS 或 MEM 之相對應式 203。

式 203

D ¹ - D ²	Z ⁵	Z ⁸	烷基
(CH ₂) ₃	H	甲基	乙基
(CH ₂) ₂	H	H	乙基
(CH ₂) ₄	H	H	乙基
CH ₂ - O - CH ₂	H	甲基	乙基
CH ₂ - S - CH ₂	H	H	乙基
CH ₂ - NH - CH ₂	H	H	乙基
(CH ₂) ₂ - O - CH ₂	H	H	乙基
(CH ₂) ₃ - O - CH ₂	H	H	乙基
(CH ₂) ₃	甲基	甲基	甲基
(CH ₂) ₂	乙基	H	乙基
(CH ₂) ₃	正丙基	H	乙基
(CH ₂) ₄	甲基	H	乙基
CH ₂ - O - CH ₂	乙基	甲基	乙基

五、發明說明 ()

$\text{CH}_2 - \text{S} - \text{CH}_2$	乙基	H	正丙基
$\text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CH}_2$	甲基	H	異丁基
$(\text{CH}_2)_2 - \text{O} - \text{CH}_2$	H	H	正戊基
$(\text{CH}_2)_3 - \text{O} - \text{CH}_2$	正己基	H	正己基

實施例 Z B - 3

ZB-3A。其中 $\text{D}^1 - \text{D}^2$ 為 $-(\text{CH}_2) - (\text{CH}_2) - (\text{CH}_2) -$ 且 Z^5 為氫之式 I-ZB-A

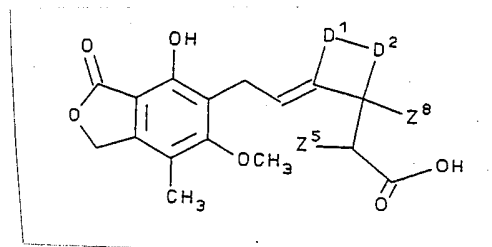
於甲醇 (9 毫升) 及水 (1 毫升) 之乙基 (E) 2-[2-[2-[4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]-環戊烯-1-基]乙酸酯 (0.11 克) 中加入氫氧化鋰一水合物 (0.050 克)。攪拌 3 天後，混合物以乙酸乙酯稀釋且加入過量之 5% 氫氯酸。有機層分離後，水層以乙酸乙酯漂洗 2 次，合併有機層以硫酸鎂乾燥。過濾及蒸發後，殘餘物以矽膠層析純化，以二氯甲烷：己烷：甲醇 4:2:1 沖提，得到 (E)-2-[2-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]-環戊烯-1-基]乙酸呈固體，熔點 178-180°C (由甲醇/二氯甲烷中結晶)。

ZB-3B。改變 $\text{D}^1 - \text{D}^2$ ， Z^5 及 Z^8 之式 I-ZB-A

依據 A 部份之步驟，且以例如示於實施例 Z B - 2 所製備之式 203 化合物取代乙基 (E) 2-[2-[2-[4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]-環戊烯-1-基]乙酸酯，得到示於

五、發明說明 ()

下表之式 I-ZB-A 化合物。



式 I-ZB-A

D ¹ - D ²	Z ⁵	Z ⁸	熔點
(CH ₂) ₂	H	H	146-148℃ 乙酸乙酯/己烷
(CH ₂) ₄	H	H	175-179℃ MeOH/二氯甲烷
(CH ₂) ₂	H	H	146-148℃ 乙酸乙酯/己烷
(CH ₂) ₅	H	H	159-161℃ 乙酸乙酯/己烷
CH ₂ - O - CH ₂	H	H	
(CH ₂) ₂ - O - CH ₂	甲基	H	159.8-161.8℃ 乙酸乙酯/己烷, 1(S), 2(S) 異構物
(CH ₂) ₂ - O - CH ₂	甲基	H	153.5-154.6℃ 乙酸乙酯/己烷, 1(S), 2(R) 異構物
(CH ₂) ₂ - O - CH ₂	H	H	136-138℃ 乙酸乙酯/己烷, (-) 異構物
(CH ₂) ₂ - O - CH ₂	H	H	134-136℃

五、發明說明 ()

乙酸乙酯 / 己烷, (+) 異構物

(CH₂)₂ - O - CH₂ H H 117-119°C

乙酸乙酯 / 己烷, (±) 異構物

CH₂ - S - CH₂ H 甲基

CH₂ - NH - CH₂ H H

(CH₂)₂ - S(O) - CH₂ H H 239-243°C

甲醇 / 二氯甲烷

(CH₂)₂ - O - CH₂ H 甲基

(CH₂)₃ - O - CH₂ H H

(CH₂)₃ 甲基 H 138-139°C

1(S) MeOH / 二氯甲烷, 非對映體 A

(CH₂)₃ 甲基 H 113-114°C

1(S) 己烷 / 乙醚, 非對映體 B

(CH₂)₃ 乙基 H 99-100°C

乙酸乙酯 / 己烷, 1(S), 2(R) 異構物

(CH₂)₂ H H 146-148°C

乙酸乙酯 / 己烷

(CH₂)₃ 乙基 H 144-145°C

己烷 / 乙醚, 1(S), 2(S) 異構物

(CH₂)₃ 正丙基 H

(CH₂)₄ 甲基 H 176-180°C

t-BuOMe / 己烷, 非對映體 A

(CH₂)₄ 甲基 H 163-164°C

五、發明說明()

t-BuOMe/己烷, 1(S), 2(R)異構物

(CH₂)₄ 甲基 H 178-182°C

t-BuOMe/己烷, 非對映體 B

(CH₂)₄ 甲基 H 151-154°C

t-BuOMe/己烷, 1(S), 2(R)異構物

(CH₂)₄ 乙基 甲基(CH₂)₃ 正己基 甲基

實施例 ZB - 4

ZB-4A。其中 R^a 為 TBDMS, D¹ - D² 為 (CH₂)₄, Z⁵為甲基且 Z⁸ 為氫之式 203

2.16克(5.00莫耳)試樣之 6-(2-環己-1-烯基-2S-羥基乙基)-7-(第三丁基二甲基甲矽烷基氧)-5-甲氧基-4-甲基-3H-異苯並呋喃-1-酮被溶於 85 毫升之三乙基原丙酸酯, 且於 15 毫升三乙基原丙酸酯之 103 毫克(1.00 毫莫耳)三乙基乙酸被加入。此溶液被浸入 -130°C 油浴達 3 小時, 其後冷卻至低於室溫, 經乙酸乙酯稀釋且以 1 M NaHSO₄ 及鹽水漂洗。以 Na₂SO₄ 乾燥後, EtOAc 溶液被濃縮以得到一殘餘物, 其加壓層析並以 3:97 EtOAc/PhCH₃ 沖提以得到 619 毫克之 E-2R-{2-[2-[4-(第三丁基二甲基甲矽烷基氧)-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氫基異苯並呋喃-5-基]亞乙基]-環己-1S-基}丙酸乙基酯及 1.29 克之 E-2S-{2-[2-[4-(第三丁基二甲基甲矽烷基氧)-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氫基異苯並呋喃-5-基]亞乙基]-環己-1S-

-176-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明()

基}丙酸乙基酯。

ZB-4B。其中 $D^1 - D^2$ 為 $(CH_2)_4$ ， Z^5 為甲基且 Z^8

為氫之式 I-ZB-A

依據實施例 ZA-5A 及 ZA-6A 之步驟且以 E-2R-{2-[2-(4-(第三丁基二甲基甲矽烷基氧)-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氫基異苯並呋喃-5-基)亞乙基]-環己-1S-基}丙酸乙基酯及 E-2S-{2-[2-(4-(第三丁基二甲基甲矽烷基氧)-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氫基異苯並呋喃-5-基)亞乙基]-環己-1S-基}丙酸乙基酯取代甲基(E)-6-(4-(第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯，得到 E-2R-{2-[2-(4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氫基異苯並呋喃-5-基)亞乙基]-環己-1S-基}丙酸及 E-2S-{2-[2-(4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氫基異苯並呋喃-5-基)亞乙基]-環己-1S-基}丙酸。

實施例 ZB-5

ZB-5A。乙基(E) 2-{2-[2-(1,3-二氫基-4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)亞乙基]-環戊-1-(S)-基}乙酸酯

依據實施例 ZA-5A 之步驟且以乙基(E) 2-[2-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)亞乙基]-環戊-1-(S)-基}乙酸酯取代甲基(E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-

五、發明說明 ()

二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯，得到乙基(E) 2-{2-[2-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)亞乙基]-環戊-1-(S)-基}乙酸酯。

ZB-5B。乙基(E) 2-{2-[2-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)亞乙基]-環戊-1-(S)-基}丙酸酯

於四氫呋喃(31.7毫升)之1 M二(三甲基甲矽烷基)鹽胺鈉及1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫基-2(1H)-嘓啶酮(2.74毫升)之溶液於-78℃下於超過30分鐘之期間被加入於四氫呋喃(35毫升)之乙基(E) 2-{2-[2-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)亞乙基]-環戊-1-(S)-基}乙酸酯(3.99克)。於額外之30分鐘後，被加入甲基碘(2.25毫升)。另於額外之2小時後，飽和水性氯化銨(10毫升)及乙酸乙酯被加入。此有機溶液經乾燥且蒸發且殘餘物以矽膠層析，以4:1己烷：乙酸乙酯沖提以得到一種非對映體乙基(E) 2-{2-[2-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)亞乙基]-環戊-1-(S)-基}丙酸酯呈低熔點固體。

ZB-5C。(E) 2-{2-[2-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)亞乙基]-環戊-1-(S)-基}丙酸

乙基(E) 2-{2-[2-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-

五、發明說明 ()

甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)亞乙基]-環戊-1-(S)-基}丙酸酯(2.6克),乙醇(100毫升),水(50毫升)及氫氧化鋰一水合物(1.7克)之混合物於室溫攪拌達62小時。5%水性氫氯酸(250毫升)於是被加入。此溶液以乙酸乙酯萃取,萃取液經乾燥且蒸發。殘餘物經矽膠層析,以80:20:1己烷:乙酸乙酯:醋酸沖提以得到非對映體(E)

2-{2-[2-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)亞乙基]-環戊-1-(S)-基}丙酸,熔點113-115℃。

實施例 ZC - 1

ZC-1A。其中 R^a 為甲苯磺醯基且 R^b 為甲基之式 302

於甲苯(150毫升)之2-(1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-4-對甲苯磺醯基氧-5-異苯並呋喃基)乙醛(10.0克)及2-三苯基正膦亞基丙醛(10.3克)利用油浴於80℃下氮氣中加熱。反應進行16小時後,混合物被冷卻至環境溫度且用於加壓層析三次(7/2/1己烷/二氯甲烷/甲醇;6/3/1己烷/二氯甲烷/甲醇;1/1/1己烷/二氯甲烷/乙醚)。殘餘固體(5.56克)由乙酸乙酯(200毫升)中再結晶以得到4-(1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-4-對甲苯磺醯基氧-5-異苯並呋喃基)-2-甲基丁-2-烯醛(2.65克),熔點168.3-173.2℃,具起始醛類之不純物。

ZC-1B。其中 R^a 為甲苯磺醯基且 R^b 為甲基之式 303

於四氫呋喃(40毫升)之4-(1,3-二氫基-6-甲氧基

五、發明說明 ()

-7-甲基-3-氧代-4-對甲苯磺醯基氧-5-異苯並呋喃基)-2-甲基丁-2-烯醛(0.90克)之溶液被加入乙烯基鎂溴化物(4.5毫升之於四氫呋喃 1 M 溶液)。攪拌達 0.5 小時後，反應以乙酸乙酯稀釋且以水性氯化銨及鹽水漂洗。以硫酸鎂乾燥接著過濾而移除溶劑以留下殘餘油狀體之 6-(1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-4-對甲苯磺醯基氧-5-異苯並呋喃基)-3-羥基-4-甲基己-1,4-二烯，其可繼續使用無需進一步純化。

ZC-1C。其中 R^a 為甲苯磺醯基且 R^5 為甲基之式 304

得自實施例 ZC-1B 之油狀產物，6-(1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-4-對甲苯磺醯基氧-5-異苯並呋喃基)-3-羥基-4-甲基己-1,4-二烯，被溶於二氯甲烷(20 毫升)且 4 Å 之分子篩(2 克)被加入。經劇烈攪拌下，重鉻酸吡啶噻(2 克)被加入且反應持續進行 3 小時。混合物於是經由一以矽藻土充填且頂部置矽膠之多孔漏斗過濾。溶劑移除後接著進行加壓層析(以己烷/二氯甲烷/乙醚，4/4/1 沖提)以得到固體產物 6-(1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-4-對甲苯磺醯基氧-5-異苯並呋喃基)-4-甲基己-1,4-二烯-3-酮(0.45 克)，其可繼續使用無需進一步純化。

ZC-1D。其中 R^a 為甲苯磺醯基且 Z^5 為甲基之式 305

於實施例 ZC-1C 所製備之固體產物，6-(1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-4-對甲苯磺醯基氧-5-異

五、發明說明 ()

苯並呋喃基)-4-甲基己-1,4-二烯-3-酮，被溶於二氯甲烷(1.5毫升)且以硼三氟化物醚鹽(0.5毫升)處理。0.5小時後，反應以乙酸乙酯稀釋且以鹽水漂洗，經硫酸鎂乾燥。過濾且溶劑被移除且經層析法(矽膠，己烷/二氯甲烷/乙醚，4/4/2)以得到產物3-(1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-4-對甲苯磺醯基氧-5-異苯並呋喃基甲基)-2-甲基環戊-2-烯-1-酮(0.18克)呈無色固體，熔點64.5-66.8℃。

ZC-1E。其中R^a為甲苯磺醯基且R⁵為甲基之式306

於四氫呋喃/甲醇(12毫升，4/1)之3-(1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-4-對甲苯磺醯基氧-5-異苯並呋喃基甲基)-2-甲基環戊-2-烯-1-酮(0.17克)及三氯化銻七水合物(0.172克)之混合物被氫硼化鈉(0.035克)處理。0.5小時後，反應以乙酸乙酯稀釋且以鹽水漂洗。以硫酸鎂乾燥接著過濾及移除溶劑。經層析法(以己烷/二氯甲烷/乙醚，1/1/1沖提)以得到產物3-(1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-4-對甲苯磺醯基氧-5-異苯並呋喃基甲基)-2-甲基環戊-2-烯-1-醇(0.088克)為固體，熔點108.0-111.5℃。

ZC-1F。其中R^a為甲苯磺醯基且R⁵為甲基且Z⁸為H

之式307或308

於乙基乙烯基酯(10毫升)之3-(1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-4-對甲苯磺醯基氧-5-異苯並呋喃基甲

五、發明說明()

基)-2-甲基環戊-2-烯-1-醇(0.157克)之溶液被加入乙酸汞(0.052克)。於環境溫度下攪拌30小時後，反應以乙醚稀釋且快速通過由一以矽藻土充填且頂部置矽膠之多孔漏斗。對此醚類溶液〔含有3-(1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-4-對甲苯磺醯基氧-5-異苯並呋喃基甲基)-2-甲基-1-乙炔基氧環戊-2-烯，其並未單離或鑑定〕加入過氧化鋰(10毫升，0.5M於乙醚之溶液)。0.5小時後，反應以水性碳酸氫鈉稀釋且以鹽水漂洗。經硫酸鎂乾燥，過濾且溶劑被移除。經層析法(以己烷/乙酸乙酯，2/1沖提)後最後得到產物3-(1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-4-對甲苯磺醯基氧-5-異苯並呋喃基甲基)-2-甲基環戊-2-烯-1-基乙醛(0.050克)。

ZC-1G。其中 R^a 為甲苯磺醯基， Z^5 為甲基且 Z^8 為氫
之式309

3-(1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-4-對甲苯磺醯基氧-5-異苯並呋喃基甲基)-2-甲基環戊-2-烯-1-基乙醛被溶於二噁烷(8毫升)及pH為5之緩衝液(3毫升)且以間苯二酚(0.10克)處理。此混合物然後加入氯化鈉(0.080克)。2分鐘後反應以乙酸乙酯稀釋且以5%氫氯酸酸化。經2次以乙酸乙酯之萃取，合併之有機層經硫酸鎂乾燥。溶劑移除後得到殘餘物，3-(1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-4-對甲苯磺醯基氧-5-異苯並呋喃基甲基)-2-甲基環戊-2-烯-1-基乙酸且可繼續使用無需進一步

五、發明說明()

純化。

ZC-1H。其中 Z⁵ 為甲基且 Z⁸ 為氫之式 I-ZC

於實施例 ZC-1G 得到之 3-(1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-4-對甲苯磺醯基氧-5-異苯並呋喃基甲基)-2-甲基環戊-2-烯-1-基乙酸被溶於甲醇(8毫升)及水(2毫升)之混合物，且以氫氧化鋰一水合物(0.15克)處理。4小時後反應以乙酸乙酯稀釋且以5%氫氯酸酸化。經2次以乙酸乙酯之萃取，產物以2M NaOH自合併之有機層漂洗出。以5%氫氯酸酸化鹼性層且以乙酸乙酯萃取產物，接著以硫酸鎂乾燥有機層。過濾且溶劑被移除且加壓層析二次(己烷/乙酸乙酯，4/1具1% HOAc；而後二氯甲烷/甲醇25/1)以得到3-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-5-異苯並呋喃基甲基)-2-甲基環戊-2-烯-1-基乙酸(0.010克)，熔點153-159℃。

ZC-1I。改變 Z⁵ 及 Z⁸ 之式 I-ZC

依據實施例 ZC-1A 至 ZC-1H 之步驟且適當地取代於實施例 ZC-1A 中之 2-三苯基正磷亞基丙醛，及於實施例 ZC-1F 之乙基乙烯基酯，得到相對應之式 I-ZC 化合物。

實施例 ZD-1

ZD-1A。式 I-ZD-A2

依據實施例 ZA-6A 之步驟且以乙基(E)-3-[2-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃基)-2-甲基環戊-2-烯-1-基]丙酸乙酯，得到相對應之式 I-ZD-A2 化合物。

五、發明說明()

喃-5-基)亞乙基]環戊-1-羧酸酯(其製備可參考反應示意圖 Z D - A 之步驟 1 至 4 所述者)取代甲基(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯,得到(E)-3-[2-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)亞乙基]環戊-1-羧酸,熔點 128-130℃(由己烷-二氯甲烷中結晶)。

實施例 Z E - 1

ZE-1A。其中 R^a 為乙醯基及 Z⁵ 為氫之式 515

於乙酸(95毫升)及乙酸酐(95毫升)之5-烯丙基-4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃 [(J.W. Patterson及 G. Huang, Chemical Communications, 1579 (1991)](7.5克)之溶液迴流達 18 小時,而後冷卻且倒至冰水中。溶液以乙酸乙酯萃取,萃取液以水性碳酸氫鈉稀釋,而後以水漂洗,乾燥且蒸發。殘餘物以矽膠層析,以 7:3 己烷:乙酸乙酯沖提,以得到於 4-乙醯基-5-烯丙基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃,熔點 101-102℃。

ZE-1B。其中 R^a 為乙醯基,改變 Z⁵ 之式 515

依據 A 部份之步驟且以其中 Z⁵ 為甲基,乙基,正丙基,異丙基,正丁基,次丁基,第三丁基,正戊基,正己基之式 514 化合物(其製備例如示於反應示意圖 Z E - C 之步驟 2)取代 5-烯丙基-4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧

五、發明說明 ()

-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃，得到其中 R^a 為乙醯基且 Z^5 為甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，次丁基，第三丁基，正戊基，及正己基之相對應式 515 化合物。

實施例 ZE - 2

ZC-2A。其中 R^a 為乙醯基， Z^5 及 Z^7 為氫， Z^6 為 3-甲基，且烷基為甲基之式 511

4-乙醯基-5-烯丙基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃 (0.6 克)，甲基 2-溴-3-甲基苯甲酸酯 (0.92 克)，碳酸銀 (1.3 克)，乙酸鈣 (0.1 克)，三苯磷 (0.14 克) 及二甲基甲醯胺 (70 毫升) 於 100℃ 攪拌加熱達 6 小時，而後於環境溫度攪拌達 18 小時。混合物被倒入冰水，且藉加入 2 N 氫氯酸將 pH 調至 3。混合物以乙酸乙酯萃取，萃取液經乾燥且蒸發。殘餘物以矽膠層析，以 7:3 己烷：乙酸乙酯沖提，以得到甲基 (E)-2[3-(4-乙醯基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-丙-1-烯-1-基]-3-甲基苯甲酸酯，熔點 104-111℃ (由乙酸乙酯/己烷中結晶)。

ZE-2B。其中 R^a 為乙醯基，改變 Z^5 ， Z^6 ， Z^7 及烷基之式 511

依據 A 部份之步驟且以式 515 化合物，例如其中 Z^5 為 H，甲基及正丙基 (其製備例如示於實施例 ZE - 1 A 及 ZE - 1 B) 取代 4-乙醯基-5-烯丙基-1,3-二氫基-6-甲氧

五、發明說明 ()

基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃，且以示於下表之式516化合物取代甲基2-溴-3-甲基苯甲酸酯：

式 516

烷基	Z ⁶	Z ⁷	鹵素
甲基	H	H	碘
甲基	3-甲基	H	碘
甲基	6-甲基	H	碘
甲基	5-第三丁基	H	碘
甲基	5-甲基	6-甲基	碘
甲基	5-甲氧基	H	碘
甲基	4-羥基	H	碘
甲基	4-氯	H	碘
甲基	5-氯	H	碘
甲基	5-溴	6-溴	溴
甲基	5-硝基	H	碘
甲基	6-硝基	H	碘

所得為示於下表，其中 R^a 為乙醯基之相對應式511化合物：

式 511

烷基	Z ⁵	Z ⁶	Z ⁷
甲基	H	3-甲基	H
甲基	H	6-甲基	H
甲基	H	5-第三丁基	H

五、發明說明()

甲基	H	5-甲基	6-甲基
甲基	H	5-甲氧基	H
甲基	H	4-羥基	H
甲基	H	4-氯	H
甲基	H	5-氯	H
甲基	H	5-溴	6-溴
甲基	H	5-硝基	H
甲基	H	6-硝基	H
甲基	甲基	H	H
甲基	甲基	3-甲基	H
甲基	甲基	6-甲基	H
甲基	甲基	5-第三丁基	H
甲基	甲基	5-甲基	6-甲基
甲基	甲基	5-甲氧基	H
甲基	甲基	4-羥基	H
甲基	甲基	4-氯	H
甲基	甲基	5-氯	H
甲基	甲基	5-溴	6-溴
甲基	甲基	5-硝基	H
甲基	甲基	6-硝基	H
甲基	正丙基	H	H
甲基	正丙基	3-甲基	H
甲基	正丙基	6-甲基	H

五、發明說明 ()

甲基	正丙基	5-第三丁基	H
甲基	正丙基	5-甲基	6-甲基
甲基	正丙基	5-甲氧基	H
甲基	正丙基	4-羥基	H
甲基	正丙基	4-氯	H
甲基	正丙基	5-氯	H
甲基	正丙基	5-溴	6-溴
甲基	正丙基	5-硝基	H
甲基	正丙基	6-硝基	H

實施例 Z E - 3

ZE-3A。其中 Z⁵ 及 Z⁷ 為氫，且 Z⁶ 為 3-甲基之式

I-ZE-D2

於甲醇 (1 毫升) 及水 (1 毫升) 之甲基 (E)-2 [3-(4-乙酸基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-丙-1-烯-1-基]-3-甲基苯甲酸酯 (0.1 克) 於 70℃ 下加熱達 48 小時。溶液被冷卻且倒入水中，以 2 N 氫氯酸酸化且以乙酸乙酯萃取。萃取液乾燥且蒸蒸以得到 (E)-2 [3-(4-乙酸基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-丙-1-烯-1-基]-3-甲基苯甲酸，熔點 180-3℃ (由乙酸乙酯/環己烷中結晶)。

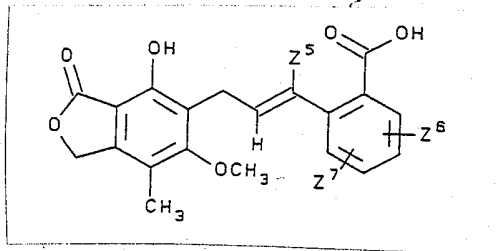
ZE-3B。改變 Z⁵，Z⁶ 及 Z⁷ 之式 I-ZE-D2

依據 A 部份之步驟且以如敘於實施例 Z E - 2 B 所製備之式 511 化合物取代甲基 (E)-2 [3-(4-乙酸基-1,3-二氫基

五、發明說明 ()

-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-丙-1-烯-1-基]-3-甲基苯甲酸酯，得到示於下表中之相對應式 I-ZE-D2

化合物：



式 I-ZE-D2

Z ⁵	Z ⁶	Z ⁷	熔點
H	H	H	203-204℃, 異丙醇
H	3-甲基	H	180-183℃, 乙酸乙酯/環己烷
H	6-甲基	H	
H	5-第三丁基	H	
H	5-甲基	6-甲基	
H	5-甲氧基	H	194-197℃, 乙酸乙酯/己烷
H	4-羥基	H	>280℃, 乙酸
H	4-氯	H	234.9-236.8℃, 乙酸乙酯/己烷
H	5-氯	H	221.1-222.9℃, 乙酸乙酯/己烷
H	5-溴	6-溴	
H	H	H	203-304℃, 異丙醇
H	5-硝基	H	234-236℃, 乙酸乙酯/己烷
H	6-硝基	H	240-243℃, 乙酸乙酯/己烷
甲基	H	H	173-175℃, 己烷/二氯甲烷
甲基	3-甲基	H	

五、發明說明 ()

甲 基	6-甲 基	H
甲 基	5-第 三 丁 基	H
甲 基	5-甲 基	6-甲 基
甲 基	5-甲 氧 基	H
甲 基	4-羥 基	H
甲 基	4-氯	H
甲 基	5-氯	H
甲 基	5-溴	6-溴
甲 基	6-硝 基	H
正 丙 基	H	H
正 丙 基	3-甲 基	H
正 丙 基	6-甲 基	H
正 丙 基	5-第 三 丁 基	H
正 丙 基	5-甲 基	6-甲 基
正 丙 基	5-甲 氧 基	H
正 丙 基	4-羥 基	H
正 丙 基	4-氯	H
正 丙 基	5-氯	H
正 丙 基	5-溴	6-溴
正 丙 基	6-硝 基	H

實施例 Z F - 1

ZF-1A。其中 Z¹ 為 甲 基 之 式 I-ZF

4-(1,3-二 氫 基 -4-羥 基 -6-甲 氧 基 -7-甲 基 -3-氯 代 異

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ()

苯並呋喃-5-基)-3-甲基環戊-3-烯-1,1-二羧酸(得自參考反應示意圖 Z F - A 之步驟 1 至 4 所敘者)於氮氣下 200℃ 加熱 5 分鐘以得到 4-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-甲基環戊-3-烯-1-羧酸, 熔點 208-211℃。

實施例 Z G - 1

ZG-1A。其中 Z³ 及 Z⁴ 為 H 之式 I-ZG-A

依據實施例 Z A - 6 A 之步驟且以乙基 3-[3-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)環戊-1-烯-1-基]丙酸(其製備例如參考反應示意圖 Z G - A 步驟 1 至 10 所述者)取代甲基(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯, 得到 3-[3-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)環戊-1-烯-1-基]丙酸, 熔點 162-167℃。

實施例 Z H - 1

ZH-1A。其中 D⁴ 為 CH₂, R^a 為 TBDMS 且 Z¹ 為甲基之式

801

於 100 毫升 THF 之 2-溴-6-第三丁基二甲基甲矽烷基氧己-2-烯(3.83 克)被冷卻至 -78℃, 第三丁基鋰之 1.7 M 溶液(16.1 毫升)溶液被緩緩加入以形成式 103e 化合物, 其中 M 為鋰。於 -78℃ 繼續攪拌達 1 小時。其間溴化鎂溶液被製備, 其係於室溫下藉緩緩加入於苯(5 毫升)之乙撐二溴

五、發明說明()

(1.24毫升)溶液至一裝置有水冷卻冷凝管之燒瓶且含有鎂(349毫克)及乙醚(5毫升)。此溴化鎂溶液經由套管加至式103e乙烯基鋰溶液中。所得溶液於-78℃下攪拌25分鐘，其間於THF(40毫升)之2-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)乙醛(5.04克)(式103)溶液被加入。反應於-78℃攪拌20分鐘，而後於超過15分鐘期間溫熱至0℃，其間1N NH₄Cl(20毫升)被加入。混合物以乙醚(500毫升)稀釋，以1N NH₄Cl(3x)，鹽水漂洗，且乾燥。所得油狀物以矽膠層析(以於己烷中之10%-20%乙酸乙酯沖提)以得到4.80克之(E)-7-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-6-羥基-5-甲基庚-4-烯呈油狀體，係為式801化合物。

ZH-1B。其中R^a為第三丁基二甲基甲矽烷基，改變D⁴

及Z¹之式801

依據A部份之步驟且選擇性地以式103化合物取代2-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)乙醛，且選擇性地以式103e化合物取代2-溴-6-第三丁基二甲基甲矽烷基氧己-2-烯，得到示於下表之相對應式801化合物。

式801

D⁴

Z¹

五、發明說明()

CH ₂	氫
CH ₂	乙基
CH ₂	正丙基
(CH ₂) ₂	H
(CH ₂) ₂	甲基
(CH ₂) ₂	乙基
(CH ₂) ₃	H
(CH ₂) ₃	甲基
CH ₂	CF ₃

實施例 ZH - 2

ZH-2A。其中烷基為乙基，D⁴為CH₂，R^a為第三丁基
二甲基甲矽烷基且Z¹為甲基之式802

(E)-7-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基
-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-第三丁基
二甲基甲矽烷基氧-6-羥基-5-甲基庚-4-烯(4.74克)被溶
於三乙基原乙酸酯(76毫升)且加入新戊酸(117毫升)。溶
液被置入預熱至130℃之油浴，攪拌2.5小時。冷卻後，反
應以乙醚稀釋，以1 N NaHSO₄ (3 x)，飽和碳酸氫鈉，鹽
水漂洗，且乾燥。溶劑被蒸發且所得油狀物以矽膠層析(
以於己烷中之20%乙酸乙酯沖提)以得到乙基(E)-6-(4-第
三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基
-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-(3-第三丁基二甲基甲矽烷
基氧丙基)-4-甲基己-4-烯酸酯(2.94克)，係為式802化合

五、發明說明 ()

物。

ZH-2B。其中 R^a 為第三丁基二甲基甲矽烷基，烷基為乙基，改變 D^4 及 Z^1 之式 802

依據 A 部份之步驟且選擇性地以式 801 化合物取代 (E)-7-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-6-羥基-5-甲基庚-4-烯，得到示於下表之相對應式 802 化合物：

式 802

D^4	Z^1
CH_2	氫
CH_2	乙基
CH_2	正丙基
$(CH_2)_2$	H
$(CH_2)_2$	甲基
$(CH_2)_2$	乙基
$(CH_2)_3$	H
$(CH_2)_3$	甲基
CH_2	CF_3

實施例 ZH-3

ZH-3A。其中烷基為乙基， D^4 為 CH_2 ， R^a 為第三丁基二甲基甲矽烷基且 Z^1 為甲基之式 803

乙基 (E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫

五、發明說明()

基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-(3-第三丁基二甲基甲矽烷基氧丙基)-4-甲基己-4-烯酸酯(2.92克)被溶於乙腈(50毫升)。其被加入於乙腈(45毫升)中之40%水性HF(5毫升)溶液，攪拌反應混合物達10分鐘。而後蒸發大部份之乙腈，剩餘溶液經乙醚稀釋。乙醚以水，飽和碳酸氫鈉(3x)，鹽水漂洗，且乾燥。溶劑被蒸發且所得油狀體以矽膠層析(以於己烷中之40%乙酸乙酯沖提)以得到乙基(E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-(3-經基丙基)-4-甲基己-4-烯酸酯(2.10克)，係為式802化合物，呈油狀體。

ZH-3B。其中 R^a 為第三丁基二甲基甲矽烷基，烷基為乙基，改變 D^4 及 Z^1 之式803

依據A部份之步驟且選擇性地以式802化合物取代乙基(E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-(3-第三丁基二甲基甲矽烷基氧丙基)-4-甲基己-4-烯酸酯，得到示於下表之相對應式803化合物：

式803

D^4	Z^1
CH_2	氫
CH_2	乙基
CH_2	正丙基

五、發明說明 ()

$(CH_2)_2$	H
$(CH_2)_2$	甲基
$(CH_2)_2$	乙基
$(CH_2)_3$	H
$(CH_2)_3$	甲基
CH_2	CF_3

實施例 ZH - 4

ZH-4A。其中烷基為乙基， D^4 為 CH_2 ， R^a 為第三丁基二甲基甲矽烷基且 Z^1 為甲基之式 804

乙基 (E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-(3-羥基丙基)-4-甲基己-4-烯酸酯 (0.82克) 被溶於二氯甲烷 (25 毫升) 且冷卻至 $0^\circ C$ 。而後加入二異丙基乙基胺 (1.21 毫升)，接著加入甲基磺醯基氯 (35 微升)。此溶液被攪拌達 30 分鐘，以二氯甲烷稀釋，以 1N HCl，鹽水漂洗且乾燥。溶劑被蒸發，殘餘物被溶於丙酮 (50 毫升)。溴化鋰 (3.0 克) 被加入，且反應於迴流下加熱 1.5 小時。冷卻後溶劑被蒸發且所得之殘餘物溶於乙醚，以水，鹽水漂洗後乾燥。溶劑被蒸發且所得之油狀物以矽膠層析 (以於己烷中之 10-15% 乙酸乙酯沖提) 以得到乙基 (E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-(3-溴丙基)-4-甲基己-4-烯酸酯 (1.75 克)，係為式 804 化合物，呈油狀體。

五、發明說明()

ZH-4B。其中 R 為 TBDMS，烷基為乙基，改變 D^4 及 Z^1 *a

之式 804

依據 A 部份之步驟且選擇性地以式 803 化合物取代乙基(E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-(3-羥基丙基)-4-甲基己-4-烯酸酯，得到示於下表之相對應式 804 化合物：

式 804

D^4	Z^1
CH_2	氫
CH_2	乙基
CH_2	正丙基
$(CH_2)_2$	H
$(CH_2)_2$	甲基
$(CH_2)_2$	乙基
$(CH_2)_3$	H
$(CH_2)_3$	甲基
CH_2	CF_3

實施例 ZH-5

ZH-5A。其中烷基為乙基， D^4 為 CH_2 ，且 Z^1 為甲基之

式 805

被溶於 THF(25 毫升)之乙基(E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並

五、發明說明()

呋喃-5-基)-3-(3-溴丙基)-4-甲基己-4-烯酸酯(1.62克)之溶液冷卻至 0℃，且於 THF(5 毫升)之氟化四丁基銨三水合物(919毫克)溶液被加入。此反應被攪拌達 15 分鐘，以乙醚稀釋，以水(2 x)，鹽水漂洗且乾燥。溶劑被蒸發，所得之油狀物以矽膠層析(以於己烷中之 15-20%乙酸乙酯沖提)以得到乙基(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-(3-溴丙基)-4-甲基己-4-烯酸酯(810毫克)。

ZH-5B。其中烷基為乙基，改變 D⁴ 及 Z¹ 之式 805

依據 A 部份之步驟且選擇性地以式 804 化合物取代乙基(E)-6-(4-第三丁基二甲基甲矽烷基氧-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-(3-溴丙基)-4-甲基己-4-烯酸酯，得到示於下表之相對應式 805 化合物：

式 805

D ⁴	Z ¹
CH ₂	氫
CH ₂	乙基
CH ₂	正丙基
(CH ₂) ₂	H
(CH ₂) ₂	甲基
(CH ₂) ₂	乙基
(CH ₂) ₃	H

五、發明說明()

(CH₂)₃ 甲基CH₂ CF₃

實施例 ZH - 6

ZH-6A。其中烷基為乙基，D⁴ 為 CH₂，且 Z¹ 為甲基之式 I-ZH-A1

被溶於 THF(50 毫升)之乙基(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-(3-溴丙基)-4-甲基己-4-烯酸酯(420毫克)溶液冷卻至 -78℃，且於 THF 中，1 M 之二(三甲基甲矽烷基)醯胺鈉(1.88 毫升)溶液被緩緩加入。此反應於 -78℃ 被攪拌達 45 分鐘，而後於超過 15 分鐘期間溫熱至 0℃，其間 5 毫升之 1N NH₄ Cl 被加入。THF 被蒸發，水層以乙醚萃取，乙醚層以 1N HCl，鹽水漂洗且乾燥。溶劑被蒸發以得到一油狀物，其以矽膠層析(以於己烷中之 20-25%乙酸乙酯沖提)以得到乙基(E)-2-[3-(4-羥基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-甲基丙基]環戊基羧酸酯(235毫克)，係為式 I-ZH-A1 化合物，呈油狀體。

ZH-6B。其中烷基為乙基，改變 D⁴ 及 Z¹ 之式 I-ZH-A1

依據 A 部份之步驟且選擇性地以式 805 化合物取代乙基(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-3-(3-溴丙基)-4-甲基己-4-烯酸酯，得到示於下表之相對應式 I-ZH-A1 化合物。

式 I-ZH-A1

五、發明說明()

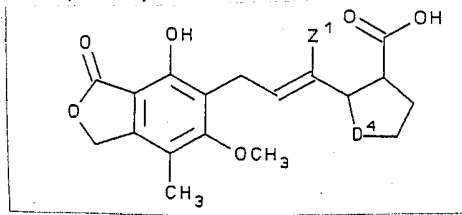
D ⁴	Z ¹
CH ₂	氫
CH ₂	乙基
CH ₂	正丙基
(CH ₂) ₂	H
(CH ₂) ₂	甲基
(CH ₂) ₂	乙基
(CH ₂) ₃	H
(CH ₂) ₃	甲基
CH ₂	CF ₃

實施例 ZH - 7

ZH-7A。其中 D⁴ 為 CH₂，且 Z¹ 為甲基之式 I-ZH-A2

依據實施例 ZA - 6A 之步驟且以乙基 (E)-2-[3-(4-
 羟基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃
 -5-基)-1-甲基丙烯基]環戊基羧酸酯及式 I-ZH-A1 之化
 合物，其製備例如敘於實施例 ZH - 6B 者，取代甲基
 (E)-6-(1,3-二氫基-4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異
 苯並呋喃-5-基)-2,4-二甲基-4-己烯酸酯，得到 (E)-2-
 [-3-(1,3-二氫基-4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異
 苯並呋喃-5-基)-1-甲基丙烯基]環戊基羧酸，熔點 157-158
 °C (由己烷/乙酸乙酯中結晶) 及示於下表之相對應式
 I-ZH-A2 化合物。

五、發明說明 ()



式 I-ZH-A2

D ⁴	Z ¹	熔點
CH ₂	氫	
O-CH ₂	甲基	165-166℃, 己烷/乙酸乙酯
CH ₂	乙基	
CH ₂	正丙基	
(CH ₂) ₂	H	
(CH ₂) ₂	甲基	171-177℃, 己烷/乙酸乙酯
(CH ₂) ₂	乙基	
(CH ₂) ₃	H	
(CH ₂) ₃	甲基	
CH ₂	CF ₃	

實施例 1 - 6

以下實施例說明製備含有式 I 活性化合物之代表性藥學配方，例如 (E)-6-(1,3-二氫基-4-經基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2(S),4-二甲基-4-己烯酸酯。式 I 之其他化合物，例如依據實施例 Z A 至 Z H 所製備者，可被用於製備此等實施例配方之活性化合物。

實施例 1

此一實施例用以說明製備口服給藥之代表性藥學配方。

五、發明說明()

<u>成份</u>	<u>每膠囊含量, mgs.</u>
活性化合物	200
乳糖, 噴霧乾燥	148
硬脂酸鎂	2

以上成份被混合且導入一硬殼明膠膠囊。

實施例 2

此一實施例用以說明製備口服給藥之另一代表性藥學配方。

<u>成份</u>	<u>每錠劑含量, mgs.</u>
活性化合物	400
玉米澱粉	50
croscarmellose sodium	25
乳糖	120
硬脂酸鎂	5

以上成份被完全混合且壓製成單一刻痕錠劑。

實施例 3

用於口服給藥之懸浮液被製備且具以下組成：

<u>成份</u>	<u>量</u>
活性化合物	1.0 克
富馬酸	0.5 克
氯化鈉	2.0 克
對羥基苯甲酸甲基酯	0.15 克
對羥基苯甲酸丙基酯	0.05 克

五、發明說明()

粒狀糖	25.5	克
山梨醇(70%溶液)	12.85	克
Veegum K (Vanderbilt公司)	1.0	克
調味劑	0.035	毫升
著色劑	0.5	毫克
蒸餾水	適量至100	毫升

實施例 4

經緩衝至一適當 pH 之可注射製劑被製備且具以下組成：

<u>成分</u>	<u>量</u>
活性化合物	0.2 克
乙酸钠緩衝溶液(0.4 M)	2.0 毫升
HCl (1N)或 NaOH (1N)	適量至適當 pH
水(經蒸餾,經消毒)	適量至20毫升

實施例 5

此一實施例用以說明製備局部施用之代表性藥學配方。

<u>成份</u>	<u>克</u>
活性化合物	0.2-10
Span 60	2
Tween 60	2
凡士林	5
礦物油	10

五、發明說明 ()

對羟基苯甲酸甲基酯	0.15
對羟基苯甲酸丙基酯	0.05
BHA (丁基化羟基甲氧基苯)	0.01
水	適量至 100

以上所有成份，除了水外均被合併且攪拌加熱至 60℃ - 70℃。足夠量之水於 60℃，於據烈攪拌下被加入以乳化所有成份，而後水被適量加入至 100 克。

實施例 6

一總共 2.5 克之栓劑被製備且具以下組成：

活性化合物 500 毫克

witepsol H-15* 平衡量

(*甘油三脂之經飽和植物脂肪酸；係為 HULS, Inc., New Jersey 產品)。

實施例 7

利用 IMP 去氫酶抑制性檢測以決定活體治療活性 (用為抗發炎，抗病毒，抗腫瘤，抗牛皮癬及 / 或免疫抑制劑)

此檢測係為修飾 Anderson, J.H. 及 Sartorelli, A.C., Jour. Biol. Chem., 243:4762-4768 (1968) 之方法。其為測量 NADH ($\lambda_{\max} = 340 \text{ nm}$, $\epsilon_{340} = 6,220 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 之形成，其為次黃嘌呤核苷 5'-單磷酸 ("IMP") 藉人類 II 型 IMP 去氫酶 ("IMPDH") 而轉化至黃嘌呤核苷 5'-單磷酸 ("XMP")。

化合物被溶解及稀釋於 DMSO，且反應溶液製備於可丟

五、發明說明 ()

棄甲丙烯塑膠微井中("UV-透明"塑膠, 1公分長, 1.5毫升容積), 且含有化合物0, 0.01, 0.10, 1.0, 10, 及100 μ M。此溶液(0.5-1毫升)含有以下: 0.1 M TrisHCl, pH 8.0; 0.1M KCl; 3.0 mM EDTA; 100 μ g/ml BSA; 0.05 mM IMP; 0.1 mM NAD; 10% DMSO; 5-15 nM IMPDH (0.003-0.010 單位/ml; 1單位酵素於40℃飽和基質濃度-200 μ M IMP及400 μ M NAD下每分鐘催化1微莫耳NADH形成)。反應進行於40℃且以加入酵素起始。黴酚酸(IC₅₀ = 0.02 μ M)用為正控制組。反應以UV/VIS光譜儀於340 nm偵查10分鐘, 且數據被收集。

50%抑制值("IC₅₀")之測定係於Macintosh電腦用Systate程式將分級活性對於控制組配合至以下程式:

$$\text{分級活性} = \text{MAX} / (X / \text{IC}_{50})^{n+1}$$

X為化合物濃度, n為用於與簡易相較抑制模型之數值偏差的計算。

本發明化合物當以此方法測試時可抑制IMPDH, 示於下表者說明其等於抗發炎, 抗病毒, 抗腫瘤, 抗牛皮癬及/或免疫抑制劑之活性。

式ZA化合物

Z ¹	Z ²	Z ³	Z ⁴	IC ₅₀ (μ M)
乙基	H	H	H	0.055
甲基	H	H	(S)甲基	0.015
甲基	H	H	甲基	0.041

五、發明說明()

甲基	甲基	H	H	0.035
----	----	---	---	-------

H	H	H	H	0.136
---	---	---	---	-------

式 Z B 化合物

D ¹ - D ²	Z ³	Z ⁴	IC ₅₀ (μM)
---------------------------------	----------------	----------------	-----------------------

(CH ₂) ₄	H	H	0.03
---------------------------------	---	---	------

(CH ₂) ₃	甲基	H [1(S)]	0.008
---------------------------------	----	----------	-------

(CH ₂)-CH ₂	甲基	H	0.005
------------------------------------	----	---	-------

式 Z E 化合物

Z ⁵	Z ⁶	Z ⁷	IC ₅₀ (μM)
----------------	----------------	----------------	-----------------------

H	4-COOH	H	0.281
---	--------	---	-------

H	H	H	0.094
---	---	---	-------

實施例 8

利用人類外圍血液淋巴細胞對植物血球凝集素(PHA)反應之檢測以決定活體外免疫抑制活性

本步驟係修飾自最初由 Greaves 等所述之 ["藉多株細胞有絲分裂劑活化人類 T 及 B 淋巴細胞 " (Activation of human T and B lymphocytes by polyclonal mitogens), Nature, 248:698-701 (1974)] 之步驟。

人類單核細胞("PBL")藉於 Ficoll-Plaque (Pharmacia) 之密度重力離心而自肝素化全血中分離。清洗後, 2 x 10⁵ 細胞 / 井於微滴定片中以 RPMI 1640 補充以 5% 胎兒牛血清, 青黴素及鏈黴菌素培養。而後加入 PHA (Sigma) 於 10 微克 / 毫升。測試物質於時間 0 時加入至培養液中使濃度為 10⁻⁴

五、發明說明 ()

至 10^8 之間被測試。培養液之孵育為四份且於 37°C ，使用 7% CO_2 濕度化大氣下達 72 小時。於最後之 6 小時加入 ^3H -胸腺嘧啶脫氧核苷之 $0.5\mu\text{Ci}$ / 井脈衝。細胞以自動收取器收集於玻璃纖維過濾器且放射性同位素以標準閃爍程序測定。對有絲分裂刺激作用之 50% 抑制濃度 (" IC_{50} 。") 之測定係以作圖決定。

對 T - 及 B - 淋巴細胞不同效用之估算，不同之促進絲狀分裂劑被使用：PWM (Sigma) 於 20 微克 / 毫升且葡萄球菌蛋白質 A 結合至瓊脂糖 (SPA) (Sigma) 2 毫克 / 毫升或 14 微克 / 毫升之蛋白質 A。

本發明化合物當以此方法測試時顯示免疫抑制活性。

實施例 9

利用溶血性血小板形成細胞檢測以決定活體外免疫抑制活性

本步驟係為修飾自 "瓊脂血小板技術以檢定抗體形成細胞" (The agar plaque technique for recognizing antibody producing cells)，此步驟最初為 Jerne 等所述，[Cell bound Antibodies, Amos 及 Kaprowski 編輯 (Wistar Institute Press, Philadelphia, 1963), 109 頁] 之步驟。

數組的 5 - 6 隻 C578B1/6 雄鼠以 1×10^8 羊紅血球細胞 ("SRBC") 敏化且同時以測試物質於水性載劑中的口服劑量型式處理。於對照組之動物接受相同體積之載劑。SRBC 培

五、發明說明 ()

養 4 天後，脾臟以疏鬆 Ten Broeck 均化器分散。有核細胞 ("WBC") 數目被決定且脾臟細胞懸浮液與 SRBC，天竺鼠補體及 0.5% 濃度瓊脂溶液混合。以上混合物 (0.1 毫升) 之等分部份被滴加至四個分離的四分圓 Petri 皿且以覆蓋片覆蓋。於 37℃ 培養 2 小時後，於血小板形成細胞 ("PFC") 附近之溶血細胞以解剖顯微鏡計數。對每一個鼠脾臟均計算其總 WBC/脾臟，PFC/脾臟及 PFC/ 10^6 WBC "PPM"。每一處理組之幾何平均數於是與經載劑處理對照組比較。

本發明之化合物經此方法測試示於下表，顯示出免疫抑制活性。

其中 Z^1 = 甲基， Z^2 = H， Z^3 = H，及 Z^4 = 甲基之式 Z A 化合物。

N	劑量	比例	PFC/脾臟	%	PPM	%	WBC/脾臟	% 改變
	毫克/公斤/日		$\times 10^3$	抑制性		抑制性	$\times 10^6$	WBC
5	100.00	P.O.	0	100	0	100	86	-13
5	50.0	P.O.	2	97	16	98	113	+ 9
5	25.0	P.O.	23	75	201	77	111	+ 7
5	12.5	P.O.	91	20	680	20	119	+15

實施例 10

毒物學

測選性 (非 - GLP) 毒物學研究係利用其中 $D^1 - D^2$ = $(CH_2)_3$ ， Z^3 = 甲基，且 Z^4 = H [1(S)] 之式 Z B 化合物，其係每日給予口服劑量一次達 2 週且對狗為 5，10，20，

五、發明說明()

及40毫克／公斤，及對老鼠為5，10，及30毫克／公斤。
此兩類之目標組織為骨髓，腸及淋巴組織。此化合物於先行Ames檢測上並不使基因突變。

本發明已參考特別之最佳具體實施例完整敘述，對熟於此藝者而言應了解不同的改變可被施行且相當之取代並不離本發明真正之精神及範疇。除此之外，許多之修飾可施行以適應特殊狀況，物質，組成物，方法，過程步驟，或步驟。此種的所有修飾均屬於所附屬之申請專利範圍之內。上述之所有專利及文獻均合併於此以為參考。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

黴酚酸之 5 - 取代衍生物

所揭示黴酚酸之己烯酸側鏈衍生物為治療用試劑且於治療針對黴酚酸及／或黴酚酸酯嗎啉代乙基酯之疾病具優異性，其包括免疫，發炎，腫瘤，增殖，病毒或牛皮癬疾病。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

英文發明摘要 (發明之名稱 5-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF MYCOPHENOLIC ACID)

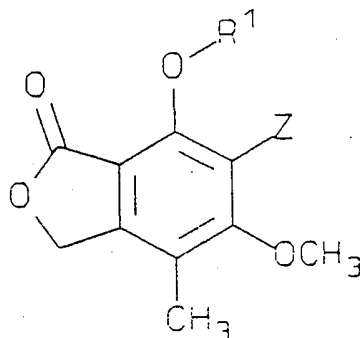
The disclosed hexenoic acid side-chain derivatives of mycophenolic acid are therapeutic agents advantageous in the treatment of disease states indicated for mycophenolic acid and/or mycophenolate mofetil, including immune, inflammatory, tumor, proliferative, viral or psoriatic disorders.

六、申請專利範圍

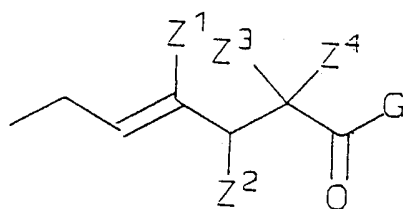
修正
補充 本88年10月6日

1. 一種如下式之化合物或有關之藥學上可接受鹽：

公告本



其中：

 R^1 為 H；及Z 為一側鏈選自於式 Z A，Z B，Z C，Z D，Z E，
Z F，Z G 及 Z H：

式 Z A

其中：

 Z^1 為 H， $C_1 - C_6$ 烷基，鹵素或 CF_3 ； Z^2 為 H，OH， $C_1 - C_6$ 烷基，或低碳烷氧基； Z^3 為 H，OH， $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烯基， $C_1 - C_6$ 烷氧基，鹵素，苯基， $P(O)(OCH_3)_2$ ， $P(O)(OH)(OCH_3)_3$ ， $NH Z^{11}$ ，或 $S(O)_m Z^{12}$ ，其中 Z^{11} 為 H，或 $C_1 - C_6$ 烷基磺鹽基， Z^{12} 為 $C_1 - C_6$ 烷基，及 m 為 0，1 或 2；

六、申請專利範圍

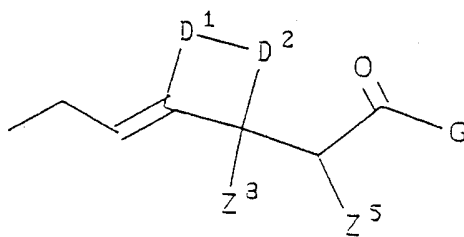
Z^4 為 H, OH, $C_1 - C_6$ 烷基, 鹵素, 或苯基, 但當
 Z^3 為 OH, 鹵素, $P(O)(OCH_3)_2$, $P(O)(OH)(OCH)_3$,
 $NHZ^{1,1}$ 或 $SZ^{1,2}$ 時 Z^4 不為 OH 或 鹵素;

或 Z^3 及 Z^4 與碳共同結合形成三至五個碳原子之環烷基
 ; 及

G 為 OH 或 $C_1 - C_6$ 烷氧基;

當 Z^1 為甲基時, Z^2 , Z^3 及 Z^4 並不全為 H, 及

當 R^1 , Z^3 及 Z^4 全為 H 且 Z^1 為甲基時, Z^2 並不為
 H 或 OH; 或



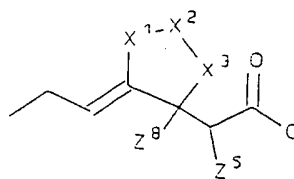
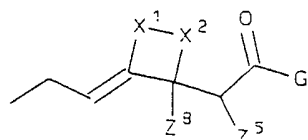
式 Z B

其中:

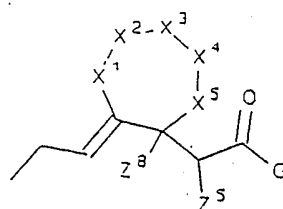
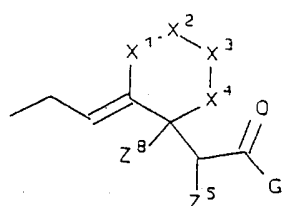
Z^5 為 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基;

Z^8 為 H, 或 $C_1 - C_6$ 烷基;

D^1 及 D^2 與其相鄰碳原子共同形成一下式之 3 至 7 個碳
 原子之選擇性經取代, 經飽和或未飽和碳環或雜環;

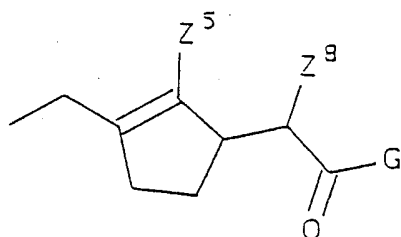


六、申請專利範圍



其中 X^1 , X^2 , X^3 或 X^5 各自分別為 CHX , $-C(O)-$, $-S(O)-$ 或 $-N(X)-$, 其中 X 為氫或 C_1-C_6 烷基 , X 為 C_1-C_6 烷基或 $-C(O)X$ 且 X 為氫或 C_1-C_6 烷基 ;

及 G 為上述之定義 ; 或

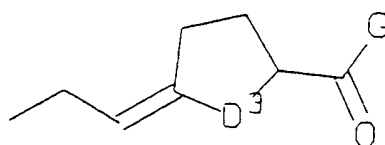


式 Z C

其中 :

Z^8 為 H ; 及

Z^5 為 C_1-C_6 烷基 , 且 G 為上述之定義 ; 或



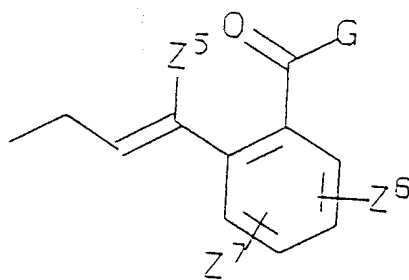
式 Z D

其中 :

D^3 為 $-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$, 及

G 為上述之定義 ; 或

六、申請專利範圍



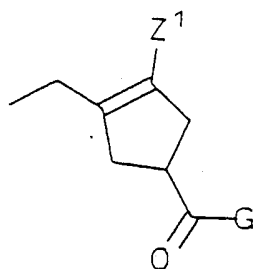
式 Z E

其中：

Z^6 為 H， $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷氧基，疊氮基或鹵素；

Z^7 為 H；及

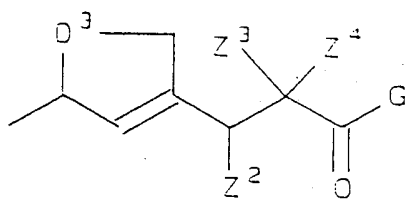
Z^5 為 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，且 G 為上述之定義；或



式 Z F

其中：

Z^1 為 $C_1 - C_6$ 烷基，且 G 為上述之定義；或

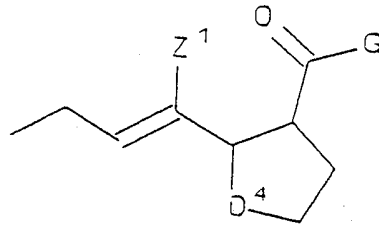


式 Z G

其中：

D^3 為 $-CH_2-$ ， Z^2 ， Z^3 及 X^4 皆為氫，且 G 為上述之定義；或

六、申請專利範圍



式 Z H

其中：

D⁴ 為 -CH₂- 或 -CH₂-CH₂-；及

Z¹ 為 C₁ - C₆ 烷基，且 G 為上述之定義。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其中 G 為 OH。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或鹽，其包括單一對映體，非對映體，外消旋混合物或非外消旋混合物。

4. 如申請專利範圍第 2 項之化合物或鹽，其中 Z 為式 Z A 側鏈。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物或鹽，其中 Z¹ 為低碳烷基；Z² 為 H 或低碳烷基；Z³ 為 H 或低碳烷基；及 Z⁴ 為 H。

6. 如申請專利範圍第 7 項之化合物或鹽，其為
(+) (E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2,3,4-三甲基-4-己烯酸；
(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2-(S), 4-二甲基-4-己烯酸；或
(E)-6-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-2(S)-乙基-4-甲基-4-己烯酸。

六、申請專利範圍

7. 如申請專利範圍第4項之化合物或鹽，其中 Z^1 為低碳烷基； Z^2 為 H； Z^3 或 Z^4 為羥基，其為 2-羥基-6-(4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氫基-異苯並呋喃-5-基)-4-甲基-己-4-烯酸。

8. 如申請專利範圍第4項之化合物或鹽，其中 Z^1 為低碳烷基； Z^2 為 H； Z^3 為乙烯基，其為 6-(4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氫基-異苯並呋喃-5-基)-4-甲基--2-乙烯基-己-4-烯酸。

9. 如申請專利範圍第3項之化合物或鹽，其中 Z 為式 Z B 側鏈。

10. 如申請專利範圍第9項之化合物或鹽，其為 2-{2-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]環戊-1-(S)-基}乙酸；

2-{2-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)亞乙基]環己-1(S)-基}乙酸；

(-) 2-{4-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]四氫吡喃-3-基}乙酸；

(E)-2(S)-{4-[2-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)亞乙基]四氫吡喃-3(S)-基}丙酸；

(-) 2-{2-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]環戊-1(S)-基}-2-甲基乙酸；

六、申請專利範圍

(-) 2-{2-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]環戊-1(S)-基}-2(R)-甲基乙酸；

(-) 2-{2-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]環戊-1(S)-基}-2(S)-甲基乙酸；

2-{2-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]環戊-1-(S)-基}-2(S)-乙基乙酸；

2-{2-[2-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基]亞乙基]環己-1(S)-基}-2(S)-甲基乙酸；

{1-乙基-2-[2-(4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氫基-異苯並呋喃-5-基)亞乙基]環戊基}乙酸；

{2-[2-(4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氫基-異苯並呋喃-5-基)亞乙基]-1-甲基-環戊基}乙酸；及

2-{2-[2-(4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氫基-異苯並呋喃-5-基)亞乙基]環戊基}丙酸。

1 1. 如申請專利範圍第 3 項之化合物或鹽，其中 Z 為式 Z E 側鏈。

1 2. 如申請專利範圍第 1 1 項之化合物或鹽，其為 (E)-2-[3-(4-乙酸基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)丙-1-烯-1-基]-3-甲基苯甲酸；

六、申請專利範圍

(E)-2-[3-(4-乙氧基-1,3-二氫基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)丙-1-烯-1-基]-3-苯甲酸；或
4-疊氮基-2-[3-(4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氫基-異苯並呋喃-5-基)丙烯基]苯甲酸。

13. 如申請專利範圍第4項之化合物或鹽，其中Z為式ZH側鏈。

14. 如申請專利範圍第13項之化合物或鹽，其為
(E)-2-[3-[1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-甲基丙-1-烯-1-基]環戊烷-1-羧酸；或

(E)-2-[3-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-甲基丙-1-烯-1-基]環己烷-1-羧酸；

(E)-2-[3-(1,3-二氫基-4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代異苯並呋喃-5-基)-1-甲基丙-1-烯-1-基]四氫吡喃-1-羧酸；

2-[3-(4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氫基-異苯並呋喃-5-基)甲基丙烯基]環己基-羧酸；及

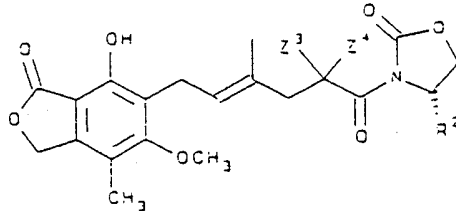
2-[3-(4-羥基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-1,3-二氫基-異苯並呋喃-5-基)-1-甲基丙烯基]四氫基吡喃-3-羧酸。

15. 一種用於治療免疫、發炎、腫瘤、增殖、病毒或牛皮癬疾病之藥學組成物，其含有如申請專利範圍第1項之化合物或鹽之治療有效量與至少一藥學上可接受賦形

六、申請專利範圍

劑混合。

16. 一種如下式之化合物：

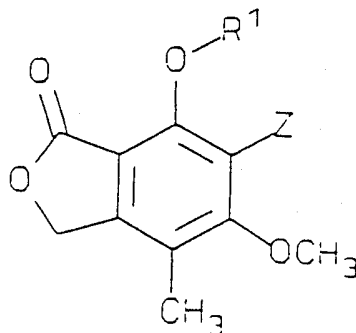


其中：

R² 為 C₁ - C₆ 烷基或苯甲基；及

Z³ 及 Z⁴ 為 H 或 C₁ - C₆ 烷基，且至少一個為 H。

17. 一種製備如下式化合物或有關藥學上可接受鹽之方法



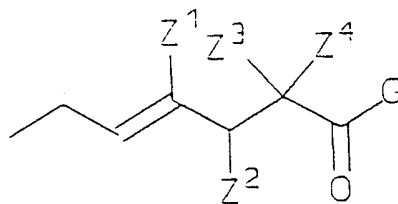
式 I

其中：

R¹ 為 H；及

Z 為一側鏈選自於式 Z A，Z B，Z C，Z D，Z E，

Z F，Z G 及 Z H：



式 Z A

六、申請專利範圍

其中：

Z^1 為 H，低碳烷基，鹵素或 CF_3 ；

Z^2 為 H，OH， $C_1 - C_6$ 烷基，或 $C_1 - C_6$ 烷氧基；

Z^3 為 H，OH， $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烯基，

$C_1 - C_6$ 烷氧基，鹵素，苯基， $P(O)(OCH_3)_2$ ，

$P(O)(OH)(OCH_3)_3$ ， $NH Z^{1,1}$ ，或 $S(O)_m Z^{1,2}$ ，其中 $Z^{1,1}$

為 H，或 $C_1 - C_6$ 烷基磺醯基，

$Z^{1,2}$ 為 $C_1 - C_6$ 烷基，及 m 為 0，1 或 2；

Z^4 為 H，OH， $C_1 - C_6$ 烷基，鹵素，或苯基，但當

Z^3 為 OH，鹵素， $P(O)(OCH_3)_2$ ， $P(O)(OH)(OCH_3)_3$ ，

$NH Z^{1,1}$ 或 $S Z^{1,2}$ 時 Z^4 不為 OH 或鹵素；

或 Z^3 及 Z^4 與碳共同結合形成三至五個碳原子之環烷基

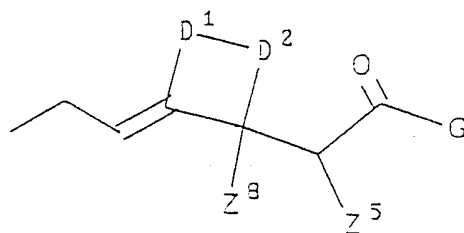
；及

G 為 OH 或 $C_1 - C_6$ 烷氧基；

當 Z^1 為甲基時， Z^2 ， Z^3 及 Z^4 並不全為 H，及

當 R^1 ， Z^3 及 Z^4 全為 H 且 Z^1 為甲基時， Z^2 並不為

H 或 OH；或



式 Z B

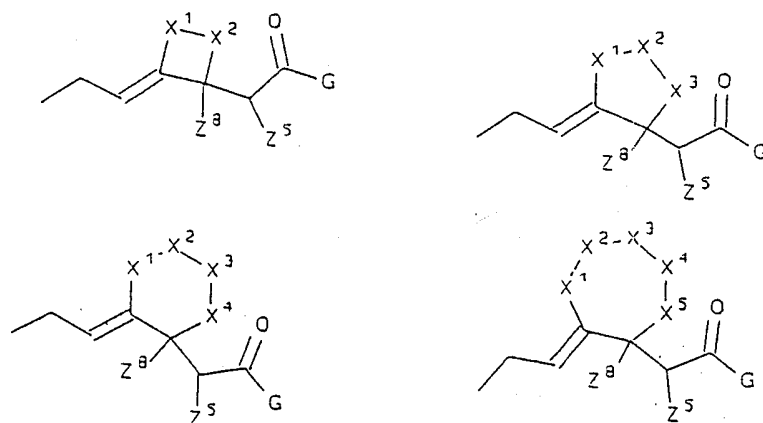
六、申請專利範圍

其中：

Z^5 為 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基；

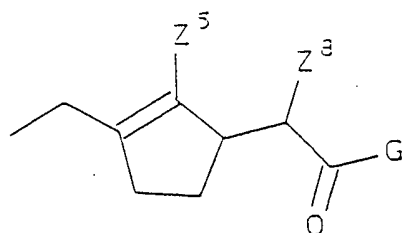
Z^8 為 H，或 $C_1 - C_6$ 烷基；

D^1 及 D^2 與其相鄰碳原子共同形成一下式之 3 至 7 個碳原子之選擇性經取代，經飽和或未飽和碳環或雜環；



其中 X^1, X^2, X^3 或 X^5 各自分別為 CHX ， $-C(O)-$ ， $-S(O)-$ 或 $-N(X)-$ ，其中 X 為氫或 $C_1 - C_6$ 烷基， X 為 $C_1 - C_6$ 烷基或 $-C(O)X$ 且 X 為氫或 $C_1 - C_6$ 烷基；

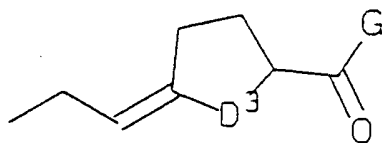
及 G 為上述之定義；或



六、申請專利範圍

式 Z C

其中：

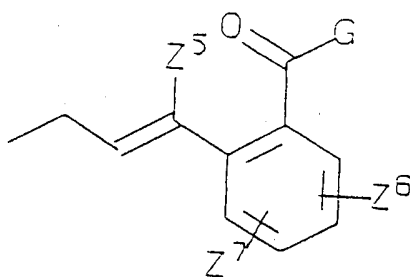
 Z^8 為 H；及 Z^5 為 $C_1 - C_6$ 烷基，且 G 為上述之定義；或

式 Z D

其中：

 D^3 為 $-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$ ，及

G 為上述之定義；或



式 Z E

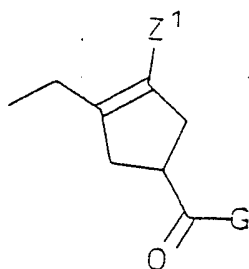
其中：

 Z^6 為 H， $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷氧基，疊氮基或鹵素；

六、申請專利範圍

Z^7 為 H ; 及

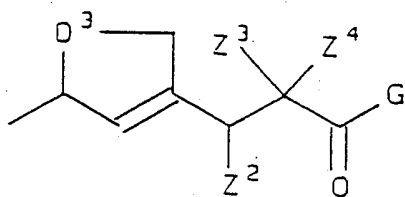
Z^5 為 H 或 $C_1 - C_6$ 烷基，且 G 為上述之定義；或



式 Z F

其中：

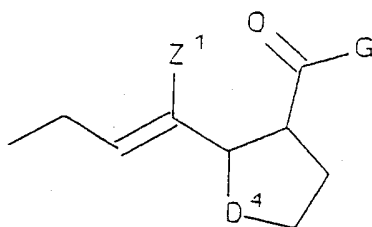
Z^1 為 $C_1 - C_6$ 烷基，且 G 為上述之定義；或



式 Z G

其中：

D^3 為 $-CH_2-$ ， Z^2 ， Z^3 及 X^4 皆為氫，且 G 為上述之定義；或



式 Z H

其中：

D^4 為 $-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$ ；及

六、申請專利範圍

Z¹ 為 C₁ - C₆ 烷基，且 G 為上述之定義；

其包含

- a) 去保護式 I 化合物以形成未經保護之式 I 化合物；或
- b) 水解式 I 化合物之酯類以形成式 I 化合物之酸類；或
- c) 酯化式 I 游離化合物以形成式 I 化合物之酯類；或
- d) 氧化於式 I 化合物之硫代基或亞磺醯基以形成於式 I 化合物之亞磺醯基或磺醯基；或
- e) 還原於式 I 化合物之硝基以形成於式 I 化合物之氨基；或
- f) 去羧酸化式 I 二酸化合物以形成式 I 單酸化合物；或
- g) 反應式 I 游離化合物以形成式 I 化合物之藥學上可接受鹽；或
- h) 反應式 I 化合物之藥學上可接受鹽以形成相對應之式 I 游離化合物；或
- i) 反應式 I 化合物之藥學上可接受鹽以形成式 I 化合物之另一藥學上可接受鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

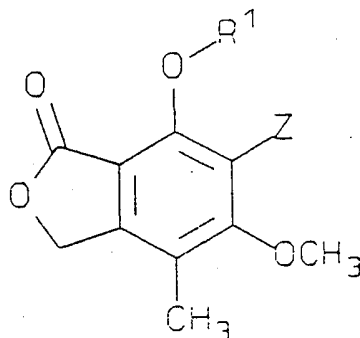
裝
訂

六、申請專利範圍

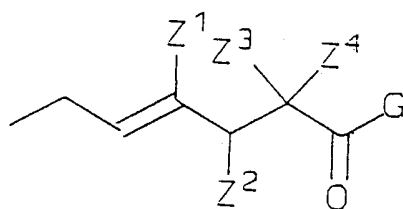
修正
補充 本88年10月6日

1. 一種如下式之化合物或有關之藥學上可接受鹽：

公告本



其中：

 R^1 為 H；及Z 為一側鏈選自於式 Z A，Z B，Z C，Z D，Z E，
Z F，Z G 及 Z H：

式 Z A

其中：

 Z^1 為 H， $C_1 - C_6$ 烷基，鹵素或 CF_3 ； Z^2 為 H，OH， $C_1 - C_6$ 烷基，或低碳烷氧基； Z^3 為 H，OH， $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烯基， $C_1 - C_6$ 烷氧基，鹵素，苯基， $P(O)(OCH_3)_2$ ， $P(O)(OH)(OCH_3)_3$ ， $NH Z^{11}$ ，或 $S(O)_m Z^{12}$ ，其中 Z^{11} 為 H，或 $C_1 - C_6$ 烷基磺鹽基， Z^{12} 為 $C_1 - C_6$ 烷基，及 m 為 0，1 或 2；