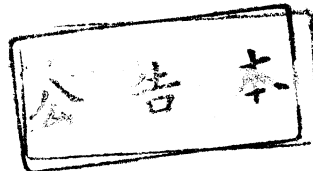


I293302



申請日期	90 - 12 - 25
案 號	90132164
類 別	007D 493/18, A61K 31/343, A61P 33/20, 31/12, 35/06

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新型名稱	中 文	新穎麥卡諾內酯(mikanolide)衍生物，其製備及其治療用途
	英 文	NEW DERIVATIVES OF MIKANOLIDE, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC USES
二、發明 創作人	姓 名	1. 拉弗格尼奧利佛(LAVERGNE Olivier) 2. 藍寇克里斯朵夫(LANCO Christophe) 3. 普瑞佛斯特桂勾(PREVOST Gregoire) 4. 藤炳朋(TENG Beng-Poon)
	國 籍	1. ~ 3. 法國 4. 馬來西亞
	住、居所	1. 法國帕來素 91120 瑞姆斯拉布特巷 9 號 2. 法國朵丹 91410 利布倫路 44 號 3. 法國安東尼 92160 克雷伯道 84 號 4. 法國吉夫 - 什 - 葉芙特 91190 拉葛倫居卻明 6 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	應用科學研究公司 ↓ (Societe De Conseils De Recherches Et. D'Applications Scientifiques(S.C.R.A.S.))
	國 籍	法國
	住、居所 (事務所)	法國巴黎 75016 貝蘭契格 42 號
	代 表 人 姓 名	安卓包爾古恩(Andre BOURGOUIN)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

本案已向：

法 國（地區） 申請專利，申請日期： 案號 ， ☒有 ☐無主張優先權

2001.01.12 0100397

2001.11.14 0114688

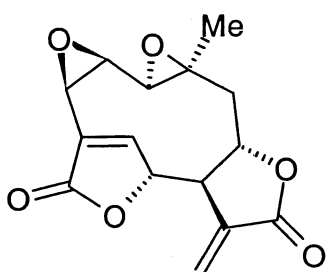
有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

五、發明說明 (1)

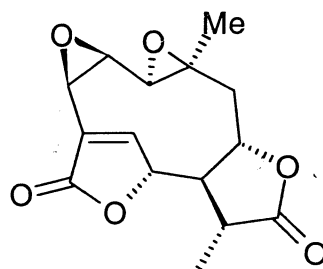
本發明主題為新穎麥卡諾內酯(mikanolide)衍生物，其製備方法及其治療用途，尤其作為抗癌、抗細菌及抗病毒劑。

熱帶植物假澤蘭屬(*Mikania* genus)，例如假澤蘭(*M. cordata*)、藤薇甘菊假澤蘭(*M. scandens*)、或小花假澤蘭(*M. micrantha*)為印度、南美洲、及中美洲特定傳統藥品之一部分。俗名為 *guaco*、*bejuco de finca*、*cepu*、*liane francois*、*matafinca*、或 *vedolin*，使用假澤蘭屬萃取物作為抗生素及抗發炎劑。

源自假澤蘭屬萃取物之活性物質已被分離並特性分析，係為麥卡諾內酯及二氫麥卡諾內酯(參照下面結構圖)，以及少部分藤薇甘菊內酯(scandenolides)。此等為吉馬烷(germacrane)家族之半倍萜(sesquiterpenes)，亦即具有4-異丙基-1,7-二甲基環癸烷為烴架構(Herz et al., *Tetrahedron Lett.*(1967)3111-3115；Kiang et al., *Phytochemistry*(1968)7:1035-1037；Cuenca et al., *J. Nat. Prod.*(1988), 51, 625-626)。



麥卡諾內酯

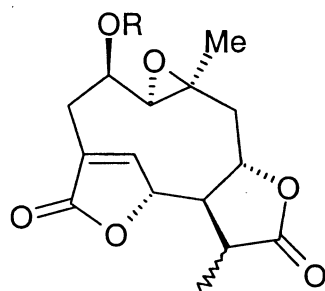


二氫麥卡諾內酯

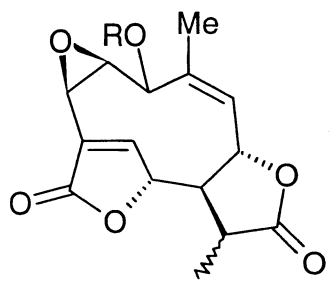
五、發明說明（2）

假澤蘭屬萃取物之研究報告具有對抗金黃色葡萄球菌及白色念珠菌之抗微生物活性 (Facey et al., *J. Pharm. Pharmacol.* (1999) 51, 1455-1460; Mathur et al., *Rev. Latinoam. Quim.* (1975), 6, 201-205)。也已經報告二氫麥卡諾內酯物質具有殺軟體動物，殺魚毒及殺菌之活性 (Vasquez et al., AG Meeting, Amsterdam, Netherlands, 26-30 July 1999, poster No. 316)。

爲舉例說明結構，一些簡單的麥卡諾內酯及二氫麥卡諾內酯衍生物，尤其如下所示通式 (A1) 及 (A2) 化合物已被合成並敘述於 Herz et al., *J. Org. Chem.* (1970), 35, 1453-1464。然而尚未揭示這些化合物的藥理活性。



(A1)



(A2)

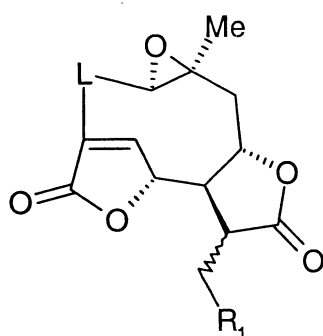
其中 R 表氫原子或乙醯基。

本案申請人最近於 PCT 專利申請 WO 01/39720 中敘述麥卡諾內酯及二氫麥卡諾內酯具有關連於抑制 DNA-聚合酶之抗增殖活性。然而麥卡諾內酯類全部沒有用於藥劑用途所需之物化特性，因為他們非常不溶於水也非常不穩定而使其相當困難於醫藥用途，尤其於注射形式時。

五、發明說明 (3)

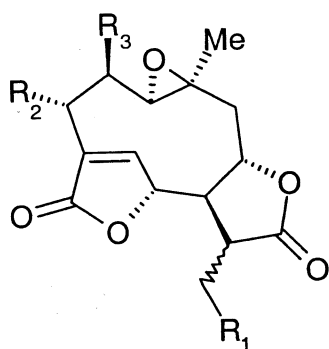
本案申請人現今研發出新穎的半合成麥卡諾內酯衍生物，可用於治療異常細胞增殖引發的疾病，特別是治療癌症、病毒及細菌性疾病以及寄生蟲感染。這些化合物比卡諾內酯及二氫麥卡諾內酯進步，具有較優的溶解性及較優穩定性，且較後者保留類似於或更強的活性。

本發明主題為通式(I)之化合物

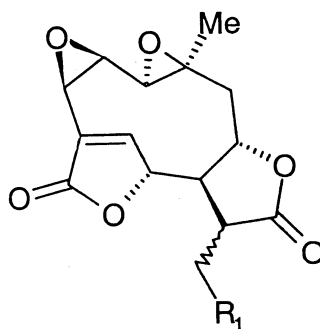


(I)

對應於次通式(I)₁及(I)₂



(I)₁



(I)₂

其中

R₁ 為氫原子，或 SR₄ 或 NR₄R₅ 基；

五、發明說明（4）

R_2 為 SR_6 或 NR_6R_7 基；

R_3 為 OH ， $O(CO)R_{14}$ ， $OSiR_{15}R_{16}R_{17}$ ， $O(CO)OR_{18}$ 或 $O(CO)NHR_{18}$ ；

R_4 及 R_6 各自獨立為烷基，環烷基，環烷基烷基，羥烷基，亦或經一或多種選自烷基、羥基、或烷氧基在其芳基上選擇性取代之芳基或芳烷基；

R_5 及 R_7 各自獨立為氫原子，烷基，環烷基，環烷基烷基，羥烷基，亦或經一或多種選自烷基、羥基、或烷氧基在其芳基上選擇性取代之芳基或芳烷基；

R_4 及 R_5 可與其攜帶之氮原子一起形成 5 至 7 員雜環，此附加成員係選自 $-CR_8R_9-$ ， $-NR_{10}-$ ， $-O-$ 及 $-S-$ ，然而需知該雜環中可僅為一員選自 $-O-$ 或 $-S-$ ；

以及 R_6 及 R_7 可與其攜帶之氮原子一起形成 5 至 7 員雜環，此附加成員係選自 $-CR_{11}R_{12}-$ ， $-NR_{13}-$ ， $-O-$ 及 $-S-$ ，然而需知該雜環中可僅為一員選自 $-O-$ 或 $-S-$ ；

R_8 ， R_{10} ， R_{11} 及 R_{13} 每次各自獨立為氫原子或烷基，烷氧羰基或芳烷基；

R_9 及 R_{12} 每次各自獨立為氫原子，或每一 R_9 及 R_{12} 可分別與 R_8 及 R_{11} 一起形成 $-O-(CH_2)_2-O-$ 基附著於其攜帶之碳原子上任一側，然而此等基最多僅出現一次在每一 NR_4R_5 或 NR_6R_7 基，每次各自獨立為氫原子或烷基；

R_{14} 為烷基，環烷基，或經一或多種選自鹵素原子及烷基、鹵烷基、硝基、羥基、烷氧基、或烷硫基在其芳基或

五、發明說明 (5)

雜芳基上選擇性取代之芳基，雜芳基，芳烷基或雜芳烷基；

亦或 R_{14} 為 $R_{14}-COOH$ ，代表天然胺基酸或此等胺基酸之光學鏡像物；

R_{15} ， R_{16} 及 R_{17} 各自獨立為烷基或苯基；

R_{18} 為烷基或環烷基，或經一或多種選自鹵素原子及烷基、鹵烷基、硝基、羥基、烷氧基、或烷硫基在其芳基或雜芳基上選擇性取代之芳基，雜芳基，芳烷基或雜芳烷基；

然而需知當化合物對應為次通式 (I)₂ 時， R_1 不為氫原子；

或後者之鹽類。

就烷基而論，除非其他指示，否則意指含 1 到 12 碳原子之直線或支鏈烷基，以 1 到 6 碳原子為佳。就環烷基而論，除非其他指示，否則意指含 3 到 7 碳原子之單環碳系統。就鹵烷基而論，除非其他指示，否則意指烷基中至少一氫原子 (及選擇性全部) 經鹵原子置換。就碳環或雜環芳基而論，除非其他指示，否則意指含有 1 至 3 縮環之碳環或雜環系統，係指至少一環含有一或多種雜原子 (O, N 或 S) 時之雜環系統，其中至少一者為芳香環。就芳基而論，除非其他指示，否則意指碳環芳基。就雜芳基而論，意指雜環芳基。就鹵烷基而論，意指烷基中至少一氫原子 (及選擇性全部) 經鹵原子置換。最後就鹵素而論，意指氟，

五、發明說明 (6)

氯，溴或碘原子。

就烷氧基，羥烷基，環烷基烷基，芳烷基及雜芳烷基而論，分別意指具有先前指示意義之烷基，環烷基，芳基及雜芳烷之烷氧基，羥烷基，環烷基烷基，芳烷基。

就天然胺基酸而論，意指纈胺酸(Val)，白胺酸(Leu)，異白胺酸(Ile)，甲硫胺酸(Met)，苯丙胺酸(Phe)，天冬醯胺酸(Asn)，麩胺酸(Glu)，麩醯胺酸(Gln)，組胺酸(His)，離胺酸(Lys)，精胺酸(Arg)，天冬胺酸(Asp)，甘胺酸(Gly)，丙胺酸(Ala)，絲胺酸(Ser)，酥胺酸(Thr)，酪胺酸(Tyr)，色胺酸(Trp)，半胱胺酸(Cys)或脯胺酸(Pro)。

就含 1 到 6 碳原子之直線或支鏈烷基而論，尤其意指甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基及第三丁基，戊基，正戊基，異戊基，己基，異己基。就環烷基而論，尤其意指環丙基，環丁基，環戊基及環己基。就鹵烷基而論，尤其意指三氟甲基。就碳環芳基而論，尤其意指苯基，萘基，及菲基，以苯基及萘基為佳，以及更佳為苯基。就雜環芳基而論，尤其意指吡咯基，呋喃基，苯并噁吩基，噁吩基，苯并噁吩基，吡啶基，嘧啶基，三吡基，咪唑基，噁唑基，噻唑基，吡嗪基及噻啉基，以及以呋喃基，苯并噁吩基，噁吩基及苯并噁吩基為佳。就芳烷基而論，尤其意指苯烷基，以苄基為佳。就雜芳烷基而論，尤其意指噁吩烷基，呋喃烷基，吡咯烷基及噻唑烷基(

五、發明說明 (7)

該基群之烷基以甲基為佳)，以及以噻吩烷基為佳(最佳為噻吩甲基)。

通式(I)化合物具有至少一下列特性為佳：

- 對應為次通式(I)₁化合物；
- R₁為氫原子或NR₄R₅基；
- R₂為NR₆R₇基；
- R₃為OH，O(CO)R₁₄，OSiR₁₅R₁₆R₁₇或O(CO)NHR₁₈基。

更佳為通式(I)化合物具有至少一下列特性：

- 對應為次通式(I)₁化合物；
- R₁為氫原子；
- R₂為NR₆R₇基；
- R₃為OH，O(CO)R₁₄，OSiR₁₅R₁₆R₁₇或O(CO)NHR₁₈基。

尤佳為通式(I)化合物具有至少一下列特性：

- 對應為次通式(I)₁化合物；
- R₁為氫原子；
- R₂為NR₆R₇基，且NR₆R₇基中R₆及R₇獨立選自氫原子及烷基為佳；
- R₃為O(CO)R₁₄，OSiR₁₅R₁₆R₁₇或O(CO)NHR₁₈基。

再者，R₂尤佳為NR₆R₇基，且NR₆R₇基中R₆及R₇為甲基。
R₃尤佳為O(CO)NHR₁₈基。

較佳亦為R₄為烷基或芳烷基，以及R₅為氫原子或烷基，亦或R₄及R₅可與其攜帶之氮原子一起形成5至7員雜環，此附加成員係選自-CR₈R₉-，-NR₁₀-，-O-及-S-基。較

五、發明說明 (9)

-12-苄基(甲基)胺基-3-苄基(甲基)胺基甲基-11-羥基-8-甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮;

-11-羥基-8-甲基-12-嗎福啉基-3-嗎福啉甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮;

-12-二甲基胺基-11-羥基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮;

-11-羥基-3,8-二甲基-12-(4-甲基六氫吡啶基)-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮;

-11-羥基-3,8-二甲基-12-吡咯啶基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮;

-1-[11-羥基-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-12-基]-4-六氫吡啶羧基乙酯;

-12-(4-苄基六氫吡啶基)-11-羥基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮;

-11-羥基-3,8-二甲基-12-六氫吡啶基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮;

-12-(1,4-二氧-8-吡螺[4,5]十-8-基)-11-羥基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-

五、發明說明 (10)

烯 -4,14-二酮；

-11-羥基 -3,8-二甲基 -12-嗎福啉基 -5,9,15-三氧四環
[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六 -13(16)-烯 -4,14-二酮；

-11-(第三丁基二甲基矽烷氧基) -12-二甲基胺基 -3,8-
二甲基 -5,9,15-三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六 -
13(16)-烯 -4,14-二酮；

-3,8-二甲基 -12-(4-甲基六氫吡啶基) -4,14-二酮 -
5,9,15-三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六 -13(16)-烯 -11-
基乙酸酯；

-3,8-二甲基 -12-(4-甲基六氫吡啶基) -4,14-二酮 -11-
苯基羰氧基 -5,9,15-三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六 -
13(16)-烯；

-3,8-二甲基 -12-(4-甲基六氫吡啶基) -4,14-二酮 -
5,9,15-三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六 -13(16)-烯 -11-
基碳酸乙酯；

-11-羥基 -12-異丁基磺烷基 -3-異丁基磺烷基甲基 -8-甲
基 -5,9,15-三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六 -13(16)-烯 -
4,14-二酮；

-11-羥基 -12-異丁基磺烷基 -3,8-二甲基 -5,9,15-三氧
四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六 -13(16)-烯 -4,14-二酮；

-12-(二甲基胺基) -3,8-二甲基 -4,14-二酮 -5,9,15-三
氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六 -13(16)-烯 -11-基苯甲酸
酯；

五、發明說明 (11)

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基乙酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基環己烷羧酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基 4-氟苯甲酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基庚酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基 4-(三氟甲基)苯甲酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基 2-噻吩羧酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基 3,3-二甲基丁酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基 1-苯并

五、發明說明 (12)

噻吩 -2-羧酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基 2-糠酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基 5-硝基-2-糠酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基 2-噻吩基乙酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基苯氧基乙酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 4-第三丁基苯基胺基甲酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基噻吩-2-基胺基甲酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 2-甲氧基苯基胺基甲酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞

五、發明說明 (13)

甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 2-(甲硫基)苯基胺基甲酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 2-乙氧基苯基胺基甲酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 噻吩-3-基胺基甲酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 1-苯并噻吩-3-基胺基甲酸酯；以及

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 N-(第三丁氧基羰基)甘胺酸酯；

及其鹽。

本發明尤其特別關於下列化合物：

-12-二甲基胺基-11-羥基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-11-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-12-二甲基胺基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基苯甲酸

五、發明說明（14）

酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基環己烷羧酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基4-氟苯甲酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基2-噻吩羧酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基3,3-二甲基丁酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基1-苯并噻吩-2-羧酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基4-第三丁基苯基胺基甲酸酯；

及其鹽。

關於通式(I)化合物之鹽類，以通式(I)化合物之順-丁烯二酸酯，反-丁烯二酸酯，甲磺酸酯及鹽酸鹽為佳，特佳為實施例所述者，亦即：

五、發明說明 (15)

-11- 羥基 -3,8- 二甲基 -4,14- 二酮 -5,9,15- 三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六 -13(16)- 烯 -12-基 (二甲基) 鉍順 - 丁烯二酸酯 ;

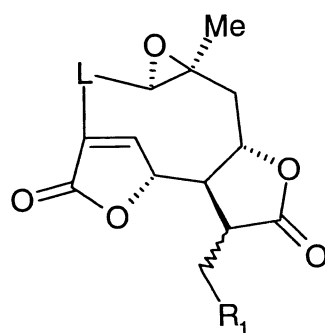
-11- 羥基 -3,8- 二甲基 -4,14- 二酮 -5,9,15- 三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六 -13(16)- 烯 -12-基 (二甲基) 鉍反 - 丁烯二酸酯 ;

-11- 羥基 -3,8- 二甲基 -4,14- 二酮 -5,9,15- 三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六 -13(16)- 烯 -12-基 (二甲基) 鉍甲磺酸酯 ;

-11- {[第三丁基 (二甲基) 矽烷基] 氧基} -12- (二甲基胺基) -3,8- 二甲基 -5,9,15- 三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六 -13(16)- 烯 -4,14- 二酮鹽酸鹽 ; 以及

-12- (二甲基胺基) -3,8- 二甲基 -4,14- 二酮 -5,9,15- 三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六 -13(16)- 烯 -11-基 2- 噁吩羧酸酯鹽酸鹽。

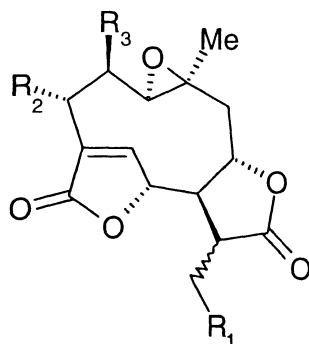
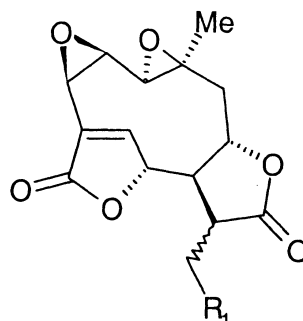
本發明主題亦為通式 (I)' 之化合物



(I)'

五、發明說明 (16)

對應於次通式 (I)'₁ 及 (I)'₂

(I)'₁(I)'₂

其中

R_1 為氫原子，或 SR_4 或 NR_4R_5 基；

R_2 為 SR_6 或 NR_6R_7 基；

R_3 為 OH ， $O(CO)R_{14}$ ， $O(CO)OR_{14}$ 或 $OSiR_{15}R_{16}R_{17}$ ；

R_4 及 R_6 各自獨立為烷基，環烷基，環烷基烷基，羥烷基，亦或經一或多種選自烷基、羥基、或烷氧基在其芳基上選擇性取代之芳基或芳烷基；

R_5 及 R_7 各自獨立為氫原子，烷基，環烷基，環烷基烷基，羥烷基，亦或經一或多種選自烷基、羥基、或烷氧基在其芳基上選擇性取代之芳基或芳烷基；

R_4 及 R_5 可與其攜帶之氮原子一起形成 5 至 7 員雜環，此附加成員係選自 $-CR_8R_9-$ ， $-NR_{10}-$ ， $-O-$ 及 $-S-$ ，然而需知該雜環中可僅為一員選自 $-O-$ 或 $-S-$ ；

以及 R_6 及 R_7 可與其攜帶之氮原子一起形成 5 至 7 員雜環，此附加成員係選自 $-CR_{11}R_{12}-$ ， $-NR_{13}-$ ， $-O-$ 及 $-S-$ ，然

五、發明說明 (17)

而需知該雜環中可僅為一員選自 -O- 或 -S- ；

R_8 , R_{10} , R_{11} 及 R_{13} 每次各自獨立為氫原子或烷基 , 烷氧羰基或芳烷基 ;

R_9 及 R_{12} 每次各自獨立為氫原子 , 或每一 R_9 及 R_{12} 可分別與 R_8 及 R_{11} 一起形成 -O-(CH₂)₂-O-基附著於其攜帶之碳原子上任一側 , 然而此等基最多僅出現一次在每一 NR_4R_5 或 NR_6R_7 基 , 每次各自獨立為氫原子或烷基 ;

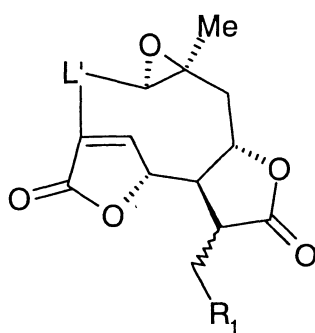
R_{14} 為烷基 , 環烷基 , 或經一或多種選自鹵素原子及烷基、鹵烷基、硝基、羥基、或烷氧基在其芳基或雜芳基上選擇性取代之芳基 , 雜芳基 , 芳烷基或雜芳烷基 ;

R_{15} , R_{16} 及 R_{17} 各自獨立為烷基或苯基 ;

然而需知當化合物對應為次通式 (I)'₂ 時 , R_1 不為氫原子 ;

或後者之鹽類。

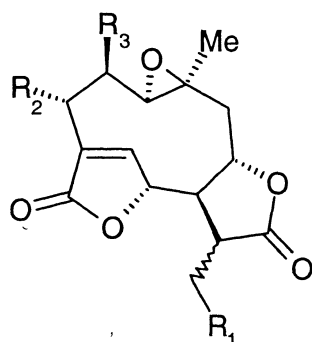
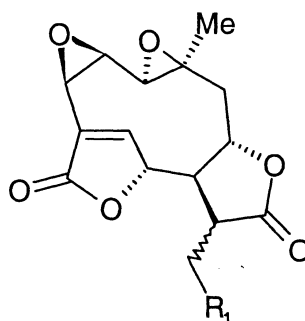
本發明主題進一步為通式 (I)'' 之化合物



(I)''

五、發明說明 (18)

對應於次通式 (I)''₁ 及 (I)''₂

(I)''₁(I)''₂

其中

R_1 為氫原子，或 SR_4 或 NR_4R_5 基；

R_2 為 SR_6 或 NR_6R_7 基；

R_3 為 OH ， $O(CO)R_{14}$ ， $O(CO)OR_{14}$ 或 $OSiR_{15}R_{16}R_{17}$ ；

R_4 ， R_5 ， R_6 及 R_7 各自獨立為氫原子，烷基，環烷基，環烷基烷基，羥烷基，亦或經一或多種選自烷基、羥基、或烷氧基在其芳基上選擇性取代之芳基或芳烷基；

R_4 及 R_5 可與其攜帶之氮原子一起形成 5 至 7 員雜環，此附加成員係選自 $-CR_8R_9-$ ， $-NR_{10}-$ ， $-O-$ 及 $-S-$ ，然而需知該雜環中可僅為一員選自 $-O-$ 或 $-S-$ ；

以及 R_6 及 R_7 可與其攜帶之氮原子一起形成 5 至 7 員雜環，此附加成員係選自 $-CR_{11}R_{12}-$ ， $-NR_{13}-$ ， $-O-$ 及 $-S-$ ，然而需知該雜環中可僅為一員選自 $-O-$ 或 $-S-$ ；

R_8 ， R_{10} ， R_{11} 及 R_{13} 每次各自獨立為氫原子或烷基，烷氧羰基或芳烷基；

五、發明說明 (19)

R_9 及 R_{12} 每次各自獨立為氫原子，或每一 R_9 及 R_{12} 可分別與 R_8 及 R_{11} 一起形成 $-O-(CH_2)_2-O-$ 基附著於其攜帶之碳原子上任一側，然而此等基最多僅出現一次在每一 NR_4R_5 或 NR_6R_7 基，每次各自獨立為氫原子或烷基；

R_{14} ， R_{15} ， R_{16} 及 R_{17} 各自獨立為氫原子，烷基，或經一或多種選自烷基、羥基、或烷氧基在其芳基或雜芳基上選擇性取代之芳基或芳烷基；

然而需知當化合物對應為次通式 (I)''₂ 時， R_1 不為氫原子；

或後者之鹽類。

本發明化合物可於病人(例如哺乳動物，如人類)抑制異常細胞增殖，經由對此病人投與治療有效量之通式 (I)，(I)' 或 (I)'' 化合物或此等化合物之醫藥可接受鹽。

通式 (I)，(I)' 或 (I)'' 之化合物具有抗腫瘤活性。可用於病人治療腫瘤，經由對該病人投與治療有效量之通式 (I)，(I)' 或 (I)'' 化合物或此等化合物之醫藥可接受鹽。腫瘤或癌症之實例包括食道癌，胃癌，小腸癌，直腸癌，口腔癌，咽癌，喉癌，肺癌，結腸癌，乳癌，子宮頸癌，體子宮內膜癌，卵巢癌，攝護腺癌，睪丸癌，膀胱癌，腎癌，肝癌，胰臟癌，骨癌，結締組織癌，皮膚癌，例如黑色素癌，眼癌，腦癌，及神經系統癌，以及甲狀腺癌，血癌，霍奇金氏病 (Hodgkin's disease)，霍奇金氏病除外之淋巴瘤，骨髓癌及其他。

五、發明說明 (20)

這些化合物亦可用於治療寄生蟲感染，經由血鞭毛之抑制(例如錐蟲或萊什曼氏蟲感染)或原形體之抑制(例如瘧疾)，但也能治療病毒感染及疾病。

這些特性使得本發明適於醫藥用途。因此本發明主題亦為以先前所述通式(I)，(I)'或(I)''化合物或其醫藥可接受鹽作為藥劑。本發明也關於含有這些化合物或其醫藥可接受鹽之醫藥組成物。本發明進一步之主題為使用這些化合物或其醫藥可接受鹽來製造藥劑，意欲抑制DNA聚合酶，尤其治療異常細胞增殖引發的疾病(特別是癌症或動脈粥狀硬化，前列腺惡性增殖或纖維化)，以及病毒性疾病及寄生蟲性疾病，特別是原蟲引起之疾病(例如瘧疾)，或原生動物(例如阿米巴引起之疾病)。最後，本發明關於先前所述通式(I)，(I)'或(I)''化合物或其醫藥可接受鹽之用途，用於製備藥劑意欲抑制細菌起源之疾病。

就醫藥可接受鹽而論，特別意指無機酸附加鹽類，例如氯化氫鹽，溴化氫鹽，碘化氫鹽，硫酸鹽，磷酸鹽，二磷酸鹽以及硝酸鹽，或有機酸如醋酸鹽，順-丁烯二酸鹽，延胡索酸鹽，酒石酸鹽，琥珀酸鹽，檸檬酸鹽，乳酸鹽，甲磺酸鹽，對-甲苯磺酸鹽，雙羥萘酸鹽以及硬脂酸鹽。當他們能用於本發明領域內時也包括從鹼形成的鹽類，例如鈉或鉀氫氧化物。至於其他醫藥可接受鹽之實施例，可參考“Salt selection for basic drugs”, *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217。

五、發明說明 (21)

含有本發明化合物之醫藥組成物可為固體形式，例如粉末，藥丸，顆粒，藥錠，微脂體 (liposome)，明膠膠囊，或栓劑。該藥丸，藥錠或明膠膠囊可塗覆物質以防止組成物受到受試者的胃酸或胃中酵素作用，使有足夠時間讓該組成物通過而未被消化的進入小腸。化合物可局部投與，例如在腫瘤正確位置。化合物亦可根據持續釋放方法投與 (例如使用持續釋放組成物或灌流幫浦)。適當的固體支持體舉例而言可為磷酸鈣，硬脂酸鎂，滑石粉，糖類，乳糖，糊精，澱粉，明膠，纖維素，甲基纖維素，鈉羧酸甲基纖維素，聚乙烯吡咯啉酮以及蠟。

含有本發明之化合物的醫藥組成物也能以液體形式呈現，舉例而言如溶液，乳劑，懸浮液或持續釋放配方。適當的液體支持體舉例而言可為水，有機溶劑如甘油或二醇類 (例如聚乙二醇)，及其於水中之各種比例之混合物。

根據本發明之藥劑的投予可經由局部的，口服，非經腸路徑，肌肉內注射等等。

根據本發明化合物用於治療上述所指疾病或異常之劑量，依投與方法、欲治療之受試者年齡及體重、以及最近狀況而異，且最終決定由負責醫師或獸醫師執行。如此由負責醫師或獸醫師決定之量即為“治療有效量”。

先前所述通式 (I) 化合物之相同優先選擇也適用於通式 (I)' 或 (I)'' 之化合物，通式 (I)，(I)' 或 (I)'' 之藥劑，含有通式 (I)，(I)' 或 (I)'' 化合物之醫藥組成物，以及使用

五、發明說明 (22)

通式 (I)，(I)' 或 (I)'' 化合物製備藥劑。

根據本發明，通式 (I)，(I)' 或 (I)'' 化合物可經由下面所述之方法製備。

通式 (I)，(I)' 或 (I)'' 化合物及其鹽之製備：

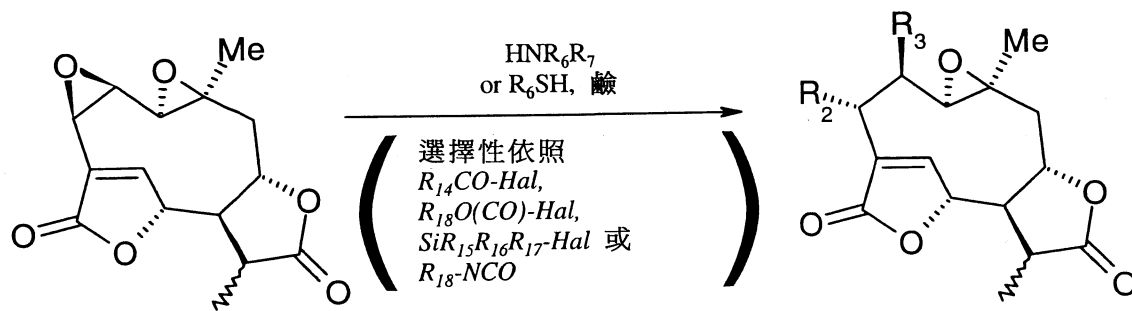
次通式 (I)₁ 化合物之製備：

情況 1：R₁=H：

此類化合物之製備概述於下面圖解 1。二氫麥卡諾內酯經由添加親核物 (例如一級或二級胺 HNR₆R₇) 亦或硫醇 R₆SH 於鹼存在下，於惰性溶劑中 (例如四氫呋喃或丙酮)，較佳在 0℃ 及 50℃ 間之溫度，更佳為周圍溫度。

在 R₃ 不為 OH 之情形時，所得中間產物處以通式 R₁₄(CO)-Hal (或相當之試劑如酐 (R₁₄(CO))₂O)，R₁₈O(CO)-Hal，Hal-SiR₁₅R₁₆R₁₇ (Hal 為鹵素原子) 或 R₁₈-NCO 之一之試劑以得到所欲之最終化合物。通常此反應於非質子溶劑 (例如二氯甲烷，三氯甲烷，乙腈，四氫呋喃或甲苯)，較佳在 0℃ 及 110℃ 間之溫度，以及選擇性存在鹼 (例如三乙基胺或 4-二甲基胺基吡啶) 時進行。此類反應為熟習該技藝者已熟知 (可查閱下列參考出版物：Green et al., "*Protective groups in organic synthesis*", 2nd edition, Wiley, New-York, 1991)，常用於保護醇或胺功能。例如，進行矽化反應時，通常以氯化矽於鹼存在下，在非質子溶劑中，以 0℃ 及 50℃ 間之溫度處理醇化合物。

五、發明說明 (23)



圖解 1

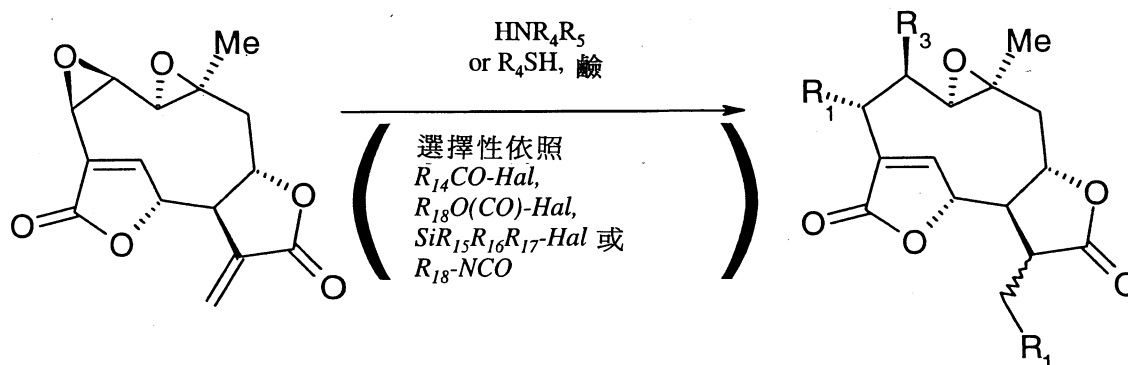
獲得 $R_3=OCOR_{14}$ 化合物之額外方法為以酸性 $R_{14}-COOH$ 於鹼存在下 (例如二甲基胺基吡啶)，以及偶合劑 (例如 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞醯胺鹽酸鹽 (DEC.HCl)) 處理中間產物醇。

情況 2: $R_1=R_2 \neq H$:

式 (I)₁ 化合物中 $R_1=R_2 \neq H$ 以及 R_3 為羥基者可製備自麥卡諾內酯，經由添加親核物 (例如一級或二級胺 HNR_4R_5) 亦或硫醇 R_4SH 於鹼存在下，於惰性溶劑中 (例如四氫呋喃或丙酮)，較佳在 $0^\circ C$ 及 $50^\circ C$ 間之溫度，更佳為周圍溫度。

在 R_3 不為 OH 之情形時，進行第二個反應，使用通式 $R_{14}(CO)-Hal$ (或相當之試劑如酐 $(R_{14}(CO))_2O$)， $R_{18}O(CO)-Hal$ 或 $Hal-SiR_{15}R_{16}R_{17}$ (Hal 為鹵素原子) 或 $R_{18}-NCO$ 之化合物以得到所欲之最終化合物。反應可如狀況 1 揭示之類似方法進行。

五、發明說明 (24)

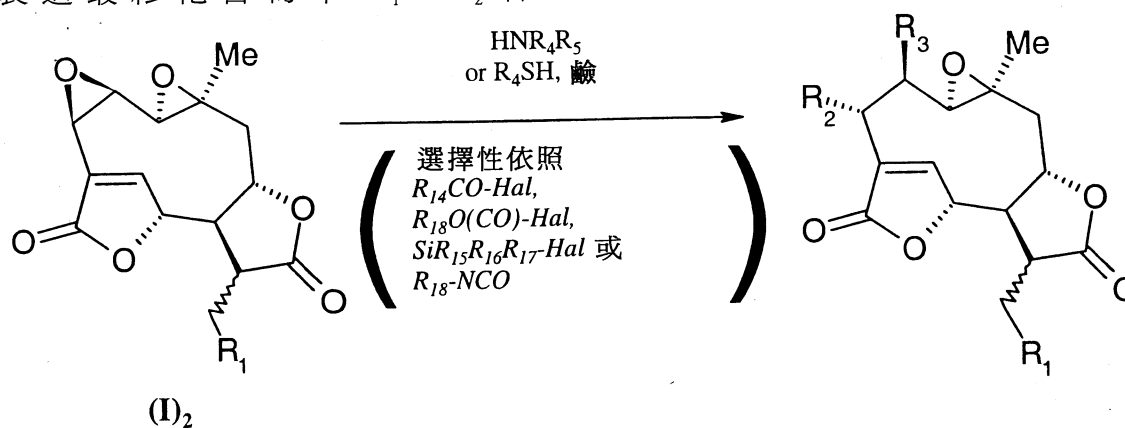


圖解 2

獲得 $R_3=OCOR_{14}$ 化合物之額外方法為以酸性 $R_{14}-COOH$ 於鹼存在下(例如二甲基胺基吡啶), 以及偶合劑(例如 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞醯胺鹽酸鹽(DEC.HCl))處理中間產物醇。

情況 3: $R_1 \neq H$ 以及 $R_1 \neq R_2$:

於此情況, 通式 $(I)_2$ 化合物進行如狀況 1 之相同反應以製造最終化合物中 $R_1 \neq R_2$ 者。



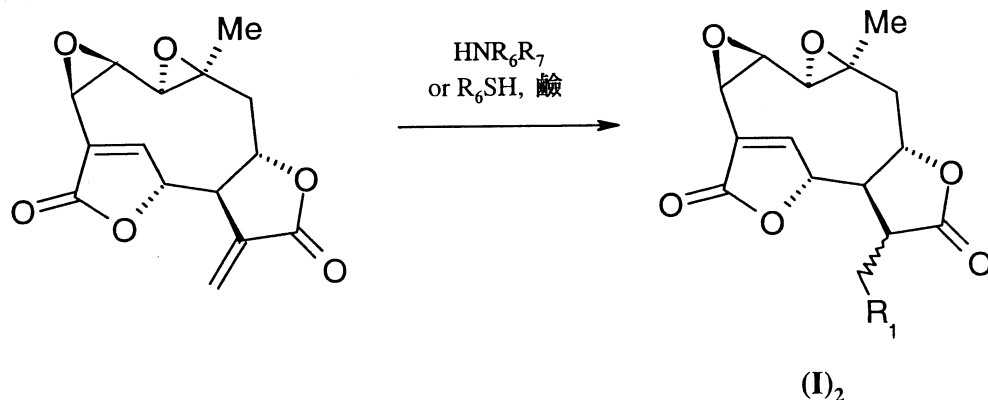
圖解 3

次通式 $(I)_2$ 化合物之製備:

圖解 4 可製備次式 $(I)_2$ 化合物, 從麥卡諾內酯經由添加

五、發明說明 (25)

親核物 (例如一級或二級胺 HNR_6R_7) 亦或硫醇 R_6SH 於鹼存在下，於惰性溶劑中 (例如四氫呋喃或丙酮)，較佳在 0°C 及 50°C 間之溫度，更佳為周圍溫度。



圖解 4

通式 (I) 化合物之鹽類：

本發明某些化合物可根據常用方法以醫藥可接受鹽之形式製備。至於這些鹽類，熟習該技藝者可查閱文獻：Gould et al., "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217。

除非其他定義，否則此處使用的全部技術和科學名詞與本發明所屬領域之一般技術專員常明瞭者具有相同意義。同樣的，全部的發表、專利申請、全部的專利及本文提及的全部其他參考資料皆併入本文參考資料中。

下列實施例是為舉例說明上述程序，且不應以此局限本發明於該揭示內容範圍內。

實施例

實施例所用命名是遵照 IUPAC 標準原則。實施例 1-36

五、發明說明 (27)

麥卡諾內酯 (30 μ mol; 9 mg) 於丙酮 (0.3 ml) 之溶液。反應物在周圍溫度攪拌 30 分鐘，然後在減壓下濃縮。殘留物溶於乙醚，過濾並在真空下乾燥。得到 6 mg 白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.11 (s, 3H); 1.94-1.97 (m, 2H); 2.20 (s, 6H); 2.47 (s, 6H); 2.67 (m, 2H); 2.85 (t, 1H); 3.07 (d, 1H); 3.15 (m, 1H); 3.52 (d, 1H); 3.63 (m, 1H); 4.62 (m, 1H); 5.36 (s, 1H); 5.47 (s, 1H); 8.00 (s, 1H).

NMR-¹³C (DMSO): 20.68; 42.85; 43.37; 44.71; 45.92; 49.95; 57.84; 58.24; 61.61; 62.97; 67.94; 77.09; 80.67; 131.46; 151.01; 172.03; 174.98.

實施例 3 : 12-苄基(甲基)胺基-3-苄基(甲基)胺基甲基-11-羥基-8-甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮 :

此化合物獲自類似於合成實施例 2 化合物所述之程序。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.12 (s, 3H); 1.96 (m, 2H); 2.10 (m, 1H); 2.15 (s, 3H); 2.47 (m, 2H); 2.83 (d, 2H); 2.89 (d, 1H); 3.22 (d, 1H); 3.26 (m, 1H); 3.58 (dd, 2H); 3.69 (m, 1H); 3.89 (d, 1H); 3.93 (s, 2H); 4.73 (m, 1H); 5.47 (d, 1H); 5.52 (s, 1H); 7.23-7.40 (m, 10H); 8.10 (s, 1H).

NMR-¹³C (DMSO): 20.65; 39.08; 40.54; 42.09; 43.09; 43.52; 50.18; 56.57; 57.85; 60.17; 61.14; 62.21; 62.33; 68.37; 77.22; 81.01; 126.07; 128.30; 131.48; 138.88; 139.67; 150.35; 172.16; 175.18.

實施例 4 : 11-羥基-8-甲基-12-嗎福啉基-3-嗎福啉甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮 :

此化合物獲自類似於合成實施例 2 化合物所述之程序。得到白色粉末形式之預期產物。

五、發明說明 (28)

NMR-¹H (DMSO): 1.13 (s, 3H); 1.85-2.10 (m, 2H); 2.36 (m, 2H); 2.40 (m, 2H); 2.74 (m, 4H); 2.88 (t, 1H); 2.95 (m, 2H); 3.10 (d, 1H); 3.24 (m, 1H); 3.50-3.70 (m, 10H); 4.64 (m, 1H); 5.49 (s, 1H); 5.50 (d, 1H); 8.01 (s, 1H).

實施例 5 : 12-二甲基胺基-11-羥基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮 :

添加二甲基胺溶液(500 μmol; 250 μl; 2M 於 THF)至二氫麥卡諾內酯(100 μmol; 29 mg)於丙酮(1 ml)之溶液。反應物在周圍溫度攪拌 2 小時，然後在減壓下蒸發除去溶劑。殘留物溶於乙醚，過濾並在真空下乾燥。得到 25mg 白色粉末形式之產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.10 (s, 3H); 1.25 (d, 3H); 1.90 (dd, 1H); 1.99 (t, 1H); 2.49 (s, 6H); 2.58 (t, 1H); 2.94 (m, 1H); 3.06 (d, 1H); 3.51 (m, 1H); 3.63 (m, 1H); 4.62 (m, 1H); 5.34 (s, 1H); 5.37 (d, 1H); 8.00 (s, 1H).

實施例 6 : 11-羥基-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-12-基(二甲基)鉍順-丁烯二酸酯 :

順-丁烯二酸(0.1 mmol; 11.6 mg)於丙酮(0.5 ml)之溶液添加至實施例 5 化合物(0.1 mmol; 34 mg)於丙酮(0.5ml)之溶液。過濾沉澱物，經丙酮清洗並在減壓下乾燥。得到 24 mg 白色粉末形式之預期產物。熔點：178.5°C。

NMR-¹H (DMSO): 1.09 (s, 3H); 1.28 (d, 3H); 1.94 (dd, 1H); 2.05 (m, 1H); 2.63 (t, 1H); 2.70-3.70 (m, 9H); 3.79 (t, 1H); 4.38 (s, 1H); 4.68 (m, 1H); 5.45 (s, 1H); 6.07 (s, 2H); 8.31 (s, 1H).

五、發明說明 (29)

實施例 7： 11-羥基-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-12-基(二甲基)鉍反-丁烯二酸酯：

反-丁烯二酸(0.1 mmol; 11.6 mg)於丙酮(3 ml)之溶液添加至實施例 5 化合物(0.1 mmol; 34 mg)於丙酮(0.5 ml)之溶液。過濾沉澱物，經丙酮清洗並在減壓下乾燥。得到 15 mg 白色粉末形式之預期產物。熔點：159℃。

NMR-¹H (DMSO): 1.11 (s, 3H); 1.25 (d, 3H); 1.92 (dd, 1H); 2.02 (m, 1H); 2.58 (t, 1H); 2.80-4.00 (m, 11H); 4.64 (m, 1H); 5.34 (s, 1H); 6.61 (s, 2H); 8.01 (s, 1H).

實施例 8： 11-羥基-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-12-基(二甲基)鉍甲磺酸酯：

甲磺酸(0.1 mmol; 1 ml; 0.1 N 於丙酮)之溶液添加至實施例 5 化合物(0.1 mmol; 34 mg)於丙酮(2 ml)之溶液。過濾沉澱物，經丙酮清洗並在減壓下乾燥。得到 24 mg 白色粉末形式之預期產物。熔點：220℃。

NMR-¹H (DMSO): 1.09 (s, 3H); 1.29 (d, 3H); 1.97 (dd, 1H); 2.07 (m, 1H); 2.30 (s, 3H); 2.65 (t, 1H); 2.80-3.15 (m, 7H); 3.28 (d, 1H); 3.85 (t, 1H); 4.66-4.72 (m, 2H); 5.49 (s, 1H); 6.94 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 10.04 (s, 1H).

實施例 9： 11-羥基-3,8-二甲基-12-(4-甲基六氫吡啶基)-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮：

此化合物獲自類似於合成實施例 5 化合物所述之程序。

五、發明說明 (30)

得到白色粉末形式之預期產物。熔點：210℃。

NMR-¹H (DMSO): 0.80-3.50 (m, 23H); 3.60-3.75 (m, 2H); 4.62 (m, 1H); 5.32 (s, 2H); 8.01 (s, 1H).

實施例 10： 11-羥基-3,8-二甲基-12-吡咯啶基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮：

此化合物獲自類似於合成實施例 5 化合物所述之程序。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.12 (s, 3H); 1.25 (d, 3H); 1.69 (m, 4H); 1.91 (dd, 1H); 2.00 (m, 1H); 2.60 (t, 1H); 2.80 (m, 4H); 2.95 (m, 1H); 3.02 (d, 1H); 3.45 (s, 1H); 3.63 (m, 1H); 4.61 (m, 1H); 5.34 (s, 1H); 5.42 (d, 1H); 7.97 (s, 1H).

實施例 11： 1-[11-羥基-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-12-基]-4-六氫吡啶羧基乙酯：

此化合物獲自類似於合成實施例 5 化合物所述之程序。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.00-4.00 (m, 25H); 4.04 (q, 2H); 4.64 (m, 1H); 5.35 (s, 1H); 5.48 (d, 1H); 8.07 (s, 1H).

實施例 12： 12-(4-苄基六氫吡啶基)-11-羥基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮：

此化合物獲自類似於合成實施例 5 化合物所述之程序。得到白色粉末形式之預期產物。

五、發明說明 (31)

NMR-¹H (DMSO): 1.00-1.80 (m, 12H); 1.85-2.10 (m, 2H); 2.35-4.00 (m, 6H); 4.63 (m, 1H); 5.33 (m, 2H); 7.00-7.20 (m, 5H); 8.03 (s, 1H).

實施例 13 : 11-羥基-3,8-二甲基-12-六氫吡啶基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮 :

此化合物獲自類似於合成實施例 5 化合物所述之程序。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.11 (s, 3H); 1.26 (d, 3H); 1.35-1.70 (m, 6H); 1.85-2.14 (m, 2H); 2.57-3.18 (m, 7H); 3.50-3.75 (m, 2H); 4.64 (m, 1H); 5.34 (m, 2H); 8.04 (s, 1H).

實施例 14 : 12-(1,4-二氧-8-吡螺[4,5]十-8-基)-11-羥基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮 :

此化合物獲自類似於合成實施例 5 化合物所述之程序。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.11 (s, 3H); 1.26 (d, 3H); 1.40-1.80 (m, 6H); 1.85-2.05 (m, 2H); 2.58-4.00 (m, 17H); 4.67 (m, 1H); 5.37 (s, 1H); 5.44 (d, 1H); 8.08 (s, 1H).

實施例 15 : 11-羥基-3,8-二甲基-12-嗎福啉基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮 :

此化合物獲自類似於合成實施例 5 化合物所述之程序。得到白色粉末形式之預期產物。

五、發明說明 (32)

NMR-¹H (DMSO): 1.10 (s, 3H); 1.25 (d, 3H); 1.89 (dd, 1H); 2.01 (m, 1H); 2.61 (t, 1H); 2.75 (m, 2H); 3.95 (m, 3H); 3.08 (d, 1H); 3.55-3.75 (m, 5H); 4.63 (1H); 5.33 (s, 1H); 5.54 (d, 1H); 8.04 (s, 1H).

實施例 16: 11-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-12-二甲基胺基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮:

添加第三丁基二甲基矽氯(80 μ mol; 12 mg)至實施例 5 化合物(80 μ mol; 27 mg)及咪唑(160 μ mol; 11 mg)於 DMF(0.5 ml)之溶液。所得溶液攪拌 20 小時，然後反應物倒入水中。以乙酸乙酯萃取水相兩次，有機層經水然後氯化鈉溶液清洗。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾然後蒸發。殘留物在矽石上經乙酸異丙酯與二氯甲烷之混合物(20/80)離析。得到 20 mg 白色粉末形式之產物。

NMR-¹H (DMSO): 0.04 (s, 3H); 0.07 (s, 3H); 0.89 (s, 9H); 1.14 (s, 3H); 1.25 (d, 3H); 1.90 (dd, 1H); 1.99 (dd, 1H); 2.48 (s, 6H); 2.63 (t, 1H); 2.93-2.98 (m, 1H); 3.12 (d, 1H); 3.43 (m, 1H); 3.80 (m, 1H); 4.61 (m, 1H); 5.36 (s, 1H); 8.03 (s, 1H).

實施例 17: 3,8-二甲基-12-(4-甲基六氫吡啶基)-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基乙酸酯:

添加乙酸酐(150 μ mol; 15 μ l)至實施例 9 化合物(100 μ mol; 40 mg)於吡啶(0.5 ml)之溶液。所得溶液攪拌 20 小時，然後反應物倒入水中。以乙酸乙酯萃取水相兩次，所得有機層經水然後氯化鈉溶液清洗。有機層經硫酸鎂乾

五、發明說明 (33)

燥，過濾然後蒸發。殘留物在矽石上經乙酸異丙酯與二氯甲烷之混合物(20/80)離析。得到 16 mg 白色粉末形式之產物。

NMR-¹H (DMSO): 0.90 (d, 3H); 1.11 (s, 3H); 1.26 (d, 3H); 1.35 (m, 1H); 1.60 (m, 2H); 1.94 (dd, 1H); 2.03 (d, 1H); 2.09 (s, 3H); 2.43 (t, 1H); 2.60 (t, 1H); 2.98 (d, 1H); 2.94-3.05 (m, 2H); 3.36-3.45 (m, 4H); 4.07 (d, 1H); 4.64 (dd, 1H); 4.70 (m, 1H); 5.38 (s, 1H); 8.12 (s, 1H).

實施例 18： 3,8-二甲基-12-(4-甲基六氫吡啶基)-4,14-二酮-11-苯基羰氧基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯：

添加苺醯氯(400 μmol; 46 μl)至實施例 9 化合物(100 μmol; 40 mg)於吡啶(0.5 ml)之溶液。反應物攪拌 2 小時，然後如製備實施例 17 化合物之相同方法處理。得到 25 mg 白色粉末形式之產物。熔點：234°C。

NMR-¹H (DMSO): 0.73 (d, 3H); 1.18 (s, 3H); 1.25 (m, 1H); 1.27 (d, 3H); 1.45-1.60 (m, 2H); 2.00 (dd, 1H); 2.10 (m, 1H); 2.65 (t, 1H); 2.92-3.15 (m, 3H); 3.45 (m, 2H); 3.54 (d, 1H); 4.18 (d, 1H); 4.36 (t, 1H); 4.74 (m, 1H); 4.95 (t, 1H); 5.41 (s, 1H); 7.58 (t, 2H); 7.70 (t, 1H); 8.01 (d, 2H); 8.19 (s, 1H).

實施例 19： 3,8-二甲基-12-(4-甲基六氫吡啶基)-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基碳酸乙酯：

添加氯甲酸乙酯(300 μmol; 28 μl)至實施例 9 化合物(100 μmol; 40 mg)於吡啶(0.5 ml)之溶液。反應物攪拌 2 小時，然後如製備實施例 17 化合物之相同方法處理。得到 20 mg 白色粉末形式之產物。

五、發明說明 (35)

。得到 25 mg 白色粉末形式之產物。

NMR-¹H (DMSO): 0.96 (t, 6H); 1.13 (s, 3H); 1.25 (d, 3H); 1.78 (m, 1H); 1.89 (dd, 1H); 2.00 (t, 1H); 2.48 (m, 2H); 2.62 (t, 1H); 2.82 (d, 1H), 2.98 (m, 1H); 3.78 (m, 1H); 4.07 (d, 1H); 4.57 (m, 1H); 5.40 (s, 1H); 5.61 (d, 1H); 8.06 (s, 1H).

實施例 22 : 12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基苯甲酸酯 :

此化合物獲自類似於合成實施例 18 化合物所述之程序。
。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.21 (s, 3H); 1.28 (d, 3H); 1.98 (dd, 1H); 2.08 (t, 1H); 2.48 (s, 6H); 2.66 (t, 1H); 3.01 (m, 1H); 3.51 (d, 1H); 4.04 (d, 1H); 4.71 (m, 1H); 5.06 (dd, 1H); 4.43 (s, 1H); 7.58 (m, 2H); 7.70 (t, 1H); 8.01 (d, 2H); 8.20 (s, 1H).

實施例 23 : 12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基乙酸酯 :

此化合物獲自類似於合成實施例 17 化合物所述之程序。
。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.14 (s, 3H); 1.26 (d, 3H); 1.94 (dd, 1H); 2.05 (t, 1H); 2.08 (s, 3H); 2.45 (s, 6H); 2.62 (t, 1H); 3.97 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.90 (d, 1H); 4.68 (m, 1H); 4.78 (m, 1H); 5.39 (s, 1H); 8.12 (s, 1H).

實施例 24 : 12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基環己烷羧酸酯 :

五、發明說明 (36)

此化合物獲自類似於合成實施例 18 化合物所述之程序。
。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.14 (s, 3H); 1.26 (d, 3H); 1.08-1.48 (m, 5H); 1.58 (m, 1H); 1.68 (m, 2H); 1.84 (t, 2H); 1.93 (dd, 1H); 2.03 (t, 1H); 2.37 (m, 1H); 2.44 (s, 6H); 2.61 (t, 1H); 2.98 (m, 1H); 3.32 (t, 1H); 3.87 (d, 1H); 4.66 (m, 1H); 4.77 (dd, 1H); 5.40 (s, 1H); 8.12 (s, 1H).

實施例 25: 12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基 4-氟苯甲酸酯:

此化合物獲自類似於合成實施例 18 化合物所述之程序。
。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.20 (s, 3H); 1.28 (d, 3H); 1.97 (dd, 1H); 2.08 (t, 1H); 2.46 (s, 6H); 2.65 (t, 1H); 3.00 (m, 1H); 3.50 (d, 1H); 4.04 (d, 1H); 4.71 (m, 1H); 5.04 (dd, 1H); 5.43 (s, 1H); 7.41 (t, 2H); 8.06 (dd, 2H); 8.20 (s, 1H).

實施例 26: 11-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮鹽酸鹽:

添加氫氯酸溶液(0.3 mmol; 0.3 ml; 1N 於乙醚)至實施例 16 化合物(0.22 mmol; 100 mg)於丙酮(2 ml)之溶液。過濾沉澱物，經些許丙酮、乙醚清洗，並在減壓下乾燥。得到 70 mg 白色粉末形式之產物。

NMR-¹H (DMSO): 0.14 (d, 6H); 0.90 (s, 9H); 1.15 (s, 3H); 1.27 (d, 3H); 1.85 (dd, 1H); 2.05 (t, 1H); 2.72 (t, 1H); 2.90-3.25 (m, 7H); 3.72 (m, 1H); 3.93 (m, 1H); 4.76 (m, 2H); 5.46 (s, 1H); 8.70 (d, 1H); 11.64 (s, 1H).

五、發明說明 (37)

實施例 27： 12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基庚酸酯：

此化合物獲自類似於合成實施例 18 化合物所述之程序。
。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 0.86 (t, 3H); 1.14 (s, 3H); 1.20-1.35 (m, 9H); 1.55 (m, 2H); 1.95 (dd, 1H); 2.02 (t, 1H); 2.35 (t, 2H); 2.44 (s, 6H); 2.61 (t, 1H); 2.96 (m, 1H); 3.33 (t, 1H); 3.89 (d, 1H); 4.68 (m, 1H); 4.77 (dd, 1H); 5.40 (s, 1H); 8.12 (s, 1H).

實施例 28： 12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基 4-(三氟甲基)苯甲酸酯：

此化合物獲自類似於合成實施例 18 化合物所述之程序。
。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.21 (s, 3H); 1.28 (d, 3H); 2.01 (dd, 1H); 2.06 (t, 1H); 2.48 (s, 6H); 2.66 (t, 1H); 3.00 (m, 1H); 3.55 (d, 1H); 4.09 (d, 1H); 4.73 (m, 1H); 5.04 (dd, 1H); 5.44 (s, 1H); 7.96 (d, 2H); 8.19 (d, 2H); 8.21 (s, 1H).

實施例 29： 12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基 2-噻吩羧酸酯：

此化合物獲自類似於合成實施例 18 化合物所述之程序。
。得到白色粉末形式之預期產物。

五、發明說明 (38)

NMR-¹H (DMSO): 1.20 (s, 3H); 1.27 (d, 3H); 1.99 (m, 1H); 2.07 (t, 1H); 2.49 (s, 6H); 2.65 (t, 1H); 3.00 (m, 1H); 3.47 (d, 1H); 4.00 (d, 1H); 4.70 (m, 1H); 5.01 (dd, 1H); 5.43 (s, 1H); 7.26 (t, 1H); 7.87 (d, 1H); 8.01 (dd, 1H); 8.18 (s, 1H).

實施例 30: 12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基 3,3-二甲基丁酸酯:

此化合物獲自類似於合成實施例 18 化合物所述之程序。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.00 (s, 9H); 1.15 (s, 3H); 1.26 (d, 3H); 1.94 (dd, 1H); 2.03 (t, 1H); 2.24 (dd, 2H); 2.45 (s, 6H); 2.62 (t, 1H); 2.98 (m, 1H); 3.32 (d, 1H); 3.86 (d, 1H); 4.65 (m, 1H); 4.81 (dd, 1H); 5.40 (s, 1H); 8.12 (s, 1H).

實施例 31: 12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基 1-苯并噁吩-2-羧酸酯:

此化合物獲自類似於合成實施例 18 化合物所述之程序。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.22 (s, 3H); 1.28 (d, 3H); 2.01 (dd, 1H); 2.08 (m, 1H); 2.50 (s, 6H); 2.66 (t, 1H); 3.00 (m, 1H); 3.52 (d, 1H); 4.05 (d, 1H); 4.71 (m, 1H); 5.06 (dd, 1H); 5.44 (s, 1H); 7.50 (t, 1H); 7.56 (t, 1H); 8.09 (t, 2H); 8.21 (s, 1H); 8.27 (s, 1H).

實施例 32: 12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基 2-糠酸酯:

此化合物獲自類似於合成實施例 18 化合物所述之程序

五、發明說明 (39)

。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.19 (s, 3H); 1.27 (d, 3H); 1.97 (dd, 1H); 2.07 (t, 1H); 2.47 (s, 6H); 2.64 (t, 1H); 3.00 (m, 1H); 3.46 (d, 1H); 4.00 (d, 1H); 4.70 (m, 1H); 4.98 (dd, 1H); 5.43 (s, 1H); 6.72 (d, 1H); 7.36 (d, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.18 (s, 1H).

實施例 33 : 12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基 5-硝基-2-糠酸酯 :

此化合物獲自類似於合成實施例 18 化合物所述之程序

。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.19 (s, 3H); 1.28 (d, 3H); 1.98 (dd, 1H); 2.08 (t, 1H); 2.45 (s, 6H); 2.64 (t, 1H); 3.00 (m, 1H); 3.53 (d, 1H); 4.08 (d, 1H); 4.72 (m, 1H); 4.97 (dd, 1H); 5.44 (s, 1H); 7.65 (d, 1H); 7.80 (d, 1H); 8.21 (s, 1H).

實施例 34 : 12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基 2-噻吩羧酸酯鹽酸鹽 :

添加氫氯酸溶液 (0.8 mmol; 0.8 ml; 1N 於乙醚) 至實施例 29 化合物 (0.44 mmol; 196 mg) 於丙酮 (4 ml) 之溶液。過濾沉澱物，經些許丙酮、乙醚清洗，並在減壓下乾燥。得到 180 mg 白色粉末形式之產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.23 (s, 3H); 1.29 (d, 3H); 1.90 (dd, 1H); 2.13 (t, 1H); 2.76 (t, 1H); 2.85-3.25 (m, 7H); 3.95 (m, 1H); 4.78 (m, 1H); 5.02 (m, 1H); 5.38 (m, 1H); 5.51 (s, 1H); 7.29 (t, 1H); 7.97 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.86 (s, 1H); 12.12 (s, 1H).

五、發明說明 (40)

實施例 35： 12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基 2-噻吩基乙酸酯：

此化合物獲自類似於合成實施例 18 化合物所述之程序。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.14 (s, 3H); 1.26 (d, 3H); 1.94 (dd, 1H); 2.04 (m, 1H); 2.38 (s, 6H); 2.61 (t, 1H); 2.97 (m, 1H); 3.37 (d, 1H); 3.88 (d, 1H); 4.00 (d, 2H); 4.68 (m, 1H); 4.78 (dd, 1H); 5.39 (s, 1H); 6.98 (m, 2H); 7.43 (d, 1H); 8.12 (s, 1H).

實施例 36： 12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基苯氧基乙酸酯：

此化合物獲自類似於合成實施例 18 化合物所述之程序。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.23 (s, 3H); 1.35 (d, 3H); 2.04 (dd, 1H); 2.13 (t, 1H); 2.58 (s, 6H); 2.67 (t, 1H); 3.06 (m, 1H); 3.48 (d, 1H); 4.08 (d, 1H); 4.77 (m, 1H); 4.86 (m, 1H); 4.96 (dd, 2H); 5.50 (s, 1H); 7.05 (m, 3H); 7.38 (m, 2H); 8.23 (s, 1H).

實施例 37： 8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 4-第三丁基苯基胺基甲酸酯：

對實施例 5 化合物 (200 μ mol; 67 mg) 於 1,2-二氯乙烷 (10 ml) 之溶液添加 4-第三丁基苯基異氰酸酯 (250 μ mol; 44 mg)。在減壓蒸發溶劑之前，所得溶液在 60°C 攪拌 20 小時。殘留物在矽石上經丙酮與二氯甲烷之混合物

五、發明說明 (41)

(20/80)離析。殘留物溶於乙醚，過濾並在真空下乾燥。得到 36 mg 白色粉末形式之產物。

NMR-¹H(DMSO): 1.18 (s, 3H); 1.25 (s, 9H); 1.27 (d, 3H); 1.95 (dd, 1H); 2.08 (t, 1H); 2.48 (s, 6H); 2.64 (t, 1H); 2.98 (m, 1H); 3.37 (m, 1H); 3.91 (d, 1H); 4.69 (m, 1H); 4.80 (dd, 1H); 5.40 (s, 1H); 7.29 (d, 2H); 7.38 (d, 2H); 8.12 (s, 1H); 9.67 (s, 1H).

實施例 38: 8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基噻吩-2-基胺基甲酸酯:

此化合物獲自類似於合成實施例 18 化合物所述之程序。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H(DMSO): 1.18 (s, 3H); 1.26 (d, 3H); 1.95 (m, 1H); 2.06 (m, 1H); 2.48 (s, 6H); 2.64 (t, 1H); 2.97 (m, 1H); 3.36 (m, 1H); 3.90 (m, 1H); 4.68 (m, 1H); 4.79 (m, 1H); 5.40 (s, 1H); 6.61 (s, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.94 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 10.78 (s, 1H).

實施例 39: 8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 2-甲氧基苯基胺基甲酸酯:

此化合物獲自類似於合成實施例 18 化合物所述之程序。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H(DMSO): 1.17 (s, 3H); 1.27 (d, 3H); 1.94 (dd, 1H); 2.05 (t, 1H); 2.48 (s, 6H); 2.63 (t, 1H); 2.98 (m, 1H); 3.37 (m, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.87 (d, 1H); 4.68 (m, 1H); 4.80 (dd, 1H); 5.40 (s, 1H); 6.90 (t, 1H); 7.02 (d, 1H); 7.09 (t, 1H); 7.59 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.59 (s, 1H).

實施例 40: 8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 2-(

五、發明說明 (42)

甲硫基)苯基胺基甲酸酯：

此化合物獲自類似於合成實施例 18 化合物所述之程序。
。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO) : 1.17 (s, 3H); 1.27 (d, 3H); 1.95 (dd, 1H); 2.08 (t, 1H); 2.40 (s, 3H); 2.48 (s, 6H); 2.63 (t, 1H); 2.98 (m, 1H); 3.37 (s, 1H); 3.84 (d, 1H); 4.67 (m, 1H); 4.80 (dd, 1H); 5.39 (s, 1H); 7.15-7.25 (m, 3H); 7.32 (t, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.90 (s, 1H).

實施例 41： 8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮
十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 2-乙
氧基苯基胺基甲酸酯：

此化合物獲自類似於合成實施例 18 化合物所述之程序。
。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO) : 1.17 (s, 3H); 1.27 (d, 3H); 1.35 (t, 3H); 1.95 (dd, 1H); 2.05 (t, 1H); 2.48 (s, 6H); 2.63 (t, 1H); 2.98 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.90 (d, 1H); 4.07 (q, 2H); 4.67 (m, 1H); 4.79 (dd, 1H); 5.40 (s, 1H); 6.90 (t, 1H); 7.01 (d, 1H); 7.07 (t, 1H); 7.58 (d, 1H); 8.12 (s, 1H); 8.46 (s, 1H).

實施例 42： 8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮
十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基噻吩
-3-基胺基甲酸酯：

此化合物獲自類似於合成實施例 18 化合物所述之程序。
。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO) : 1.18 (s, 3H); 1.27 (d, 3H); 1.95 (dd, 1H); 2.05 (m, 1H); 2.48 (s, 6H); 2.64 (t, 1H); 2.98 (m, 1H); 3.36 (m, 1H); 3.90 (d, 1H); 4.68 (m, 1H); 4.80 (dd, 1H); 5.40 (s, 1H); 7.04 (d, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.43 (t, 1H); 8.12 (s, 1H); 10.08 (s, 1H).

五、發明說明 (43)

實施例 43： 8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 1-苯并噻吩-3-基胺基甲酸酯：

此化合物獲自類似於合成實施例 18 化合物所述之程序。得到白色粉末形式之預期產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.20 (s, 3H); 1.28 (d, 3H); 1.98 (dd, 1H); 2.07 (m, 1H); 2.48 (s, 6H); 2.65 (t, 1H); 2.98 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.97 (d, 1H); 4.70 (m, 1H); 4.82 (dd, 1H); 5.40 (s, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.65 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.14 (m, 2H); 10.00 (s, 1H).

實施例 44： 8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 N-(第三丁氧基羰基)甘胺酸酯：

對實施例 5 化合物 (200 μ mol; 60 mg) 於二氯甲烷 (5ml) 之溶液添加 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞醯胺鹽酸鹽 (200 μ mol; 38 mg), N-第三丁氧基羰基甘胺酸 (200 μ mol; 35 mg), 三乙基胺 (200 μ mol; 28 μ l) 及二甲基胺基吡啶 (10 μ mol; 3 mg)。溶液在周圍溫度攪拌 3 小時，倒在 NaHCO₃ 溶液上，然後以乙酸乙酯萃取。在經 MgSO₄ 乾燥及過濾之前，有機相經水，然後飽和氯化鈉溶液清洗。在減壓下蒸發除去溶劑。殘留物在矽石上經丙酮與二氯甲烷之混合物 (40/60) 離析。殘留物溶於乙醚，過濾並在真空下乾燥。得到 25 mg 白色粉末形式之產物。

NMR-¹H (DMSO): 1.15 (s, 3H); 1.26 (d, 3H); 1.39 (s, 9H); 1.92 (dd, 1H); 2.05 (t, 1H); 2.43 (s, 6H); 2.62 (t, 1H); 2.98 (m, 1H); 3.35 (t, 1H); 3.75 (t, 2H); 3.84 (d, 1H); 4.67 (m, 1H); 4.81 (dd, 1H); 5.40 (s, 1H); 7.25 (t, 1H); 8.13 (s, 1H).

五、發明說明（44）

本發明化合物之藥理學研究

本發明化合物之效益特別可由這些化合物的治療功效證明：

- 在大腸桿菌 *E. Coli* 之 DNA-聚合酶存在下，以 ^{32}P 標記之胞嘧啶併入 DNA 片段（無細胞系統）；
- 氘標記之胸腺核苷併入分裂中之 HT29 腫瘤細胞的 DNA 達 3 小時期間（細胞系統）；以及
- 兩人類細胞系 Mia-Paca2 及 DU145 之增殖。

1) 程序

細胞系

DU-145（人類前列腺癌細胞），HT29（結腸細胞）以及 Mia-PaCa2（人類胰臟癌細胞），獲自美國組織培養收集中心（ATCC, Rockville, Maryland, USA）

在無細胞系統中 DNA-聚合酶存在下，去氧胞核苷 5'-[α ^{32}P]-三磷酸鹽併入 DNA 中

在 DNA 片段上進行 DNA 標記，經由 DNA 聚合酶酵素活性將核苷酸併入。從這些核苷酸中，dCTP 經放射線活性 (^{32}P) 標記。

稀釋質體 DNA (pc DNA 3, Invitrogen, Netherlands) 至 2 ng 於 45 μ l TE 溶液 (10 mM Tris, pH 8, 1 mM EDTA) 之濃度，並在直接置入冰之前加熱至 100 $^{\circ}\text{C}$ 十分鐘變性 (denature)。變性的 DNA 置入含有 dATP, dGTP, dTTP, Klenow DNA 聚合酶酵素及隨機引子 (Rediprime II 隨機引

五、發明說明 (45)

子標記系統，RPN 1633，RPN 1634，Amersham pharmacia biotech)緩衝液之試管。添加 $2\mu\text{l}$ 之 Redivue 去氧胞核苷 $5'-[\alpha\text{}^{32}\text{P}]\text{-三磷酸鹽}$ ($250\mu\text{Ci}$ 專一活性 Amersham, Orsay, France)以開始反應。反應於存在或缺乏受試化合物之下在 37°C 進行 10 分鐘。經由添加 $5\mu\text{l}$ 之 EDTA(0.2M)停止反應。以 $12,000\text{ rpm}$ 離心 10 分鐘後於 $200\mu\text{l}$ 異丙醇中回收標記的 DNA，然後以 70%乙醇清洗。完全乾燥之後，DNA 溶解於 $50\mu\text{l}$ TE。於閃爍器在 5mL 中計數 $10\mu\text{l}$ (Instagel plus and scintillation counter Packard, Rungis, France)。結果以相對於對照組在樣品中抑制標記之核苷酸併入的百分比表示： $100 - [(經處理樣品之 \text{DPM} / 對照組 \text{DPM}) \times 100]$ 。

氚標記之胸腺核苷併入指數生長相細胞之 DNA

HT29 細胞接種於含有培養基(DME, Gibco BRL, Cergy-Pontoise, France)及補充 10%胎牛血清(Gibco BRL, Cergy-Pontoise, France)之 96 井平板(CulturePlate-96, Packard, Rungis, France)(每井 4000 細胞)。在第 3 天移除培養基並置入含有氚標記之胸腺核苷($5'$ -胸腺核苷 TRK.328, 1 mCi/井 , Amersham, Orsay, France)及含或不含化合物之培養基。此處理進行 3 小時。然後移除培養基並以 $200\mu\text{l}$ 之 PBS(Gibco BRL, Cergy-Pontoise, France)清洗細胞兩次。在周圍溫度添加溶胞溶液(SDS 1.25%, EDTA 5 mM)10 分鐘，然後添加 $75\mu\text{l}$ 閃爍液

五、發明說明 (46)

(Microscint 40, Packard, Rungis, France)。使用 Topcount(Packard, Rungis, France)讀取平板。這些測試進行複製兩次，結果以處以化合物之樣品中標記之核苷酸的併入除以對照組樣品中標記之核苷酸的併入表示(樣品 DPM/對照組 DPM)。

細胞增殖之測量

置於補充以經加熱去活性之 10%胎牛血清(Gibco-BRL, Cergy-Pontoise, France)，50000 單位/l 青黴素及 50 mg/l 鏈黴素(Gibco-BRL, Cergy-Pontoise, France)，及 2 mM 麩醯胺酸(Gibco-BRL, Cergy-Pontoise, France)之 80 μ l Dulbecco's 改良 Eagle 培養基(Gibco-BRL, Cergy-Pontoise, France)之細胞，在第 0 天接種於 96 井平板。細胞在第 1 天處以增加濃度之每一受試化合物達 96 小時。此期間終了時，以比色測試評估細胞增殖之定量，其係以粒線體去氫酶於活細胞中斷裂四唑鎢鹽 WST1 導致形成甲臍為基礎(Boehringer Mannheim, Meylan, France)。每種濃度受試化合物之這些測試進行複製 8 次測定。產物以 10^{-2} M 溶於二甲基亞砷(DMSO)，最終以 0.5% DMSO 用於培養。

2)結果

濃度 100 μ g/ml 之實施例 16 化合物，類似二氫麥卡諾內酯，於無細胞系統中抑制 DNA 聚合酶的活性(表 I)。

五、發明說明（47）

併入之抑制%	
二氫麥卡諾內酯	77±11
實施例 16	70±8

表 I

再者，實施例 16 化合物，類似二氫麥卡諾內酯，抑制氚標記之胸腺核苷併入於人類 HT29 細胞之 DNA(表 II)。

(樣品 DPM/對照組 DPM)			
濃度 $\mu\text{g/ml}$	100	50	25
二氫麥卡諾內酯	0.14	0.22	0.98
實施例 16	0.52	0.58	0.71

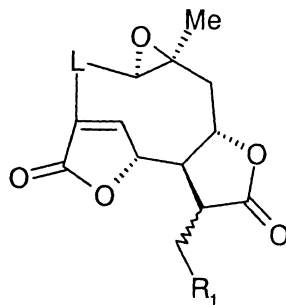
表 II

最後，實施例 1 至 3，9，16，18，22，24 至 32，34，37，39 及 40 之化合物以低於或相等於 $30\mu\text{M}$ 之抑制濃度 IC_{50} 抑制 DU-145 細胞系之增殖，而實施例 1 至 10，12，16 至 20，22，及 24 至 37，39 及 40 之化合物以低於或相等於 $30\mu\text{M}$ 之抑制濃度 IC_{50} 抑制 Mia-Paca2 細胞系之增殖。

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 新穎麥卡諾內酯(mikanolide)衍生)
物，其製備及其治療用途

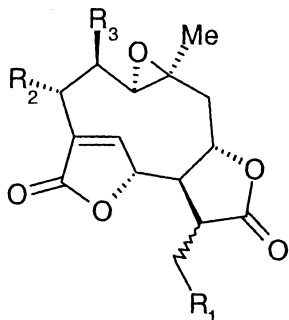
本發明主題為新穎麥卡諾內酯(mikanolide)衍生物，其製備方法及其治療用途，尤其作為抗癌、及抗病毒劑。

本發明化合物對應於通式(I)

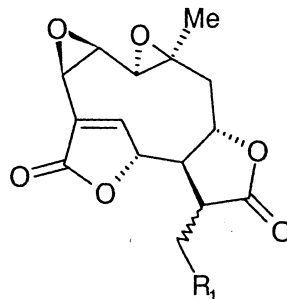


(I)

對應於次通式(I)₁及(I)₂



(I)₁



(I)₂

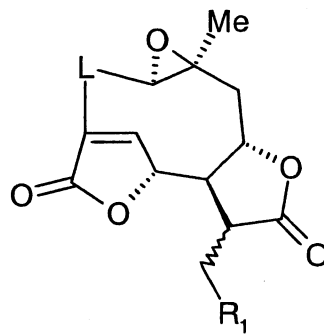
其中

R₁ 為氫原子，或 SR₄ 或 NR₄R₅ 基；R₂ 為 SR₆ 或 NR₆R₇ 基；R₃ 為 OH，O(CO)R₁₄，OSiR₁₅R₁₆R₁₇，O(CO)OR₁₈ 或 O(CO)NHR₁₈；R₄，R₆，R₁₅，R₁₆ 及 R₁₇(特別為)各自獨立選自烷基；R₅ 及 R₇(特別為)各自獨立選自氫原子及烷基；以及 R₁₄ 及 R₁₈(格外為)各自獨立選自烷基或環烷基或經選擇性取代之芳基，雜芳基，芳烷基或雜芳烷基；

然而需知當化合物對應為次通式(I)₂時，R₁ 不為氫原子；

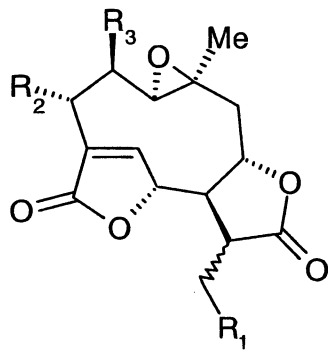
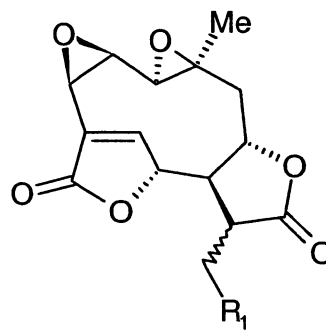
四、英文發明摘要 (發明之名稱: **New derivatives of mikanolide, their preparation and their therapeutic uses**)

A subject of the invention is new derivatives of mikanolide, their preparation processes as well as their therapeutic uses, in particular as anti-cancerous and anti-viral agents. The compounds of the invention correspond to general formula (I)



(I)

corresponding to general sub-formulae (I)₁ and (I)₂

(I)₁(I)₂

in which

R₁ represents a hydrogen atom or an SR₄ or NR₄R₅ radical, R₂ represents SR₆ or NR₆R₇, R₃ represents OH, O(CO)R₁₄, OSiR₁₅R₁₆R₁₇ O(CO)OR₁₈ or O(CO)NHR₁₈, the R₄, R₆, R₁₅, R₁₆ and R₁₇ radicals representing (in particular) radicals chosen independently from alkyl radicals, the R₅ and R₇ radicals representing (in particular) radicals chosen independently from a hydrogen atom and an alkyl radical, and the R₁₄ and R₁₈ radicals representing (notably) radicals chosen independently from an alkyl or cycloalkyl radical and one of the optionally substituted aryl, heteroaryl, aralkyl or heteroaralkyl radicals; it being understood however that when the compounds correspond to general sub-formula (I)₂, then R₁ does not represent a hydrogen atom.

五、發明說明(8)

修正
補充
本36年1月3日

佳為 R_{10} 每次各自獨立為氫原子或烷基。

較佳亦為 R_6 為烷基或芳烷基，以及 R_7 為氫原子或烷基，亦或 R_6 及 R_7 可與其攜帶之氮原子一起形成 5 至 7 員雜環，此附加成員係選自 $-CR_{11}R_{12}-$ ， $-NR_{13}-$ ， $-O-$ 及 $-S-$ 基。較佳為 R_{13} 每次各自獨立為氫原子或烷基。

再者， R_{14} 為烷基或環烷基，或經鹵素原子或鹵烷基選擇性取代之芳基或雜芳基。更佳為 R_{14} 為環烷基，或經鹵素原子或鹵烷基選擇性取代之芳基或雜芳基。在更佳方面 R_{14} 為環己基，或經鹵素原子選擇性取代之苯基，噻吩基或苯并噻吩基。

此外， R_{15} ， R_{16} 及 R_{17} 各自獨立為烷基。更佳為 R_{15} ， R_{16} 及 R_{17} 之一為第三丁基，其餘二者為甲基。

最後， R_{18} 為烷基或環烷基，或經鹵素原子或烷基、鹵烷基、烷氧基或烷硫基選擇性取代之芳基或雜芳基。更佳為 R_{18} 為經烷基、烷氧基或烷硫基選擇性取代之芳基或雜芳基。在更佳方面 R_{18} 為經烷基、烷氧基或烷硫基選擇性取代之苯基，噻吩基或苯并噻吩基。

本發明特別關於下列實施例所述之化合物：

-12-二異丙基胺基甲基-7-甲基-3,6,10,15-四氧戊環 [12.2.1.0^{2,4}.0^{5,7}.0^{9,13}] 十七-1(17)-烯-11,16-二酮；

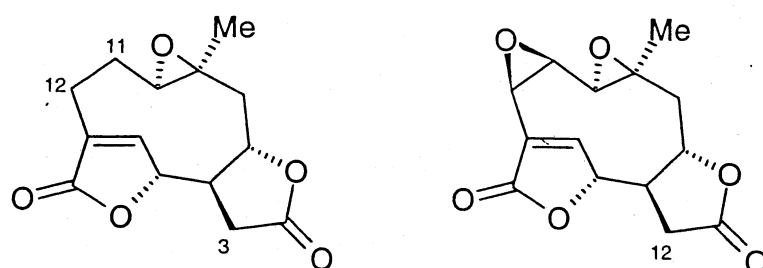
-12-二甲基胺基-3-二甲基胺基甲基-11-羥基-8-甲基-5,9,15-三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}] 十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

修正 96.1.3
補充

五、發明說明 (26)

使用 *ACD/Name® software(version 4.53)*，以及實施例 37-44 使用 *ACD/Name® software(version 5.0)*。

關於實施例 1-36 中位於次通式 (I)₁ 及 (I)₂ 之多環上的取代基 -CH₂-R₁，R₂ 及 R₃ 所用之位置編號如下圖所示：



實施例 1： 12-二異丙基胺基甲基-7-甲基-3,6,10,15-四氧戊環 [12.2.1.0^{2,4}.0^{5,7}.0^{9,13}]十七-1(17)-烯-11,16-二酮：

添加二異丙基胺 (500 μ mol; 70 μ l) 至麥卡諾內酯 (100 μ mol; 29 mg) 於丙酮 (1 ml) 之溶液。反應物在周圍溫度攪拌 30 分鐘，然後在減壓下蒸發除去溶劑。殘留物溶於乙醚，過濾並在真空下乾燥。得到 10 mg 白色粉末形式之產物。

第 20 頁實施例 1 圈選數據 (2)，謝謝！

實施例 2： 12-二甲基胺基-3-二甲基胺基甲基-11-羥基-8-甲基-5,9,15-三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮：

添加二乙基胺溶液 (160 μ mol; 80 μ l; 2M 於 THF) 至

修正
93年(月)日
補充

五、發明說明 (34)

NMR-¹H (DMSO): 0.88 (d, 3H); 1.10-1.40 (m, 12H); 1.59 (m, 2H); 2.90-2.10 (m, 2H); 2.35-2.50 (m, 2H); 2.58 (t, 1H); 2.80 (d, 1H); 2.95-3.07 (m, 2H); 3.40 (d, 1H); 4.11-4.25 (m, 3H); 4.43 (dd, 1H); 4.70 (m, 1H); 5.39 (s, 1H); 8.13 (s, 1H).

實施例 20: 11-羥基-12-異丁基硫基-3-異丁基磺烷基甲基-8-甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮:

添加 2-甲基-1-丙基硫醇(500 μ mol; 54 μ l)至麥卡諾內酯(100 μ mol; 30 mg)及二甲基胺基吡啶(10 μ mol; 1.2 mg)於丙酮(1 ml)之溶液。反應物在周圍溫度攪拌 2 小時，然後在減壓下蒸發除去溶劑。殘留物溶於乙醚，過濾沉澱物，經乙醚清洗，並在真空下乾燥。得到 35 mg 白色粉末形式之產物。

NMR-¹H (DMSO): 0.96 (m, 12H); 1.15 (s, 3H); 1.77 (m, 2H); 1.93 (d, 2H); 2.50 (m, 4H); 2.80-2.98 (m, 4H); 3.39 (m, 1H); 3.76 (m, 1H); 4.07 (d, 1H); 4.62 (q, 1H); 5.52 (s, 1H); 5.62 (s, 1H); 8.06 (s, 1H).

實施例 21: 11-羥基-12-異丁基硫基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮:

添加 2-甲基-1-丙基硫醇(500 μ mol; 54 μ l)至二氫麥卡諾內酯(100 μ mol; 30 mg)及二甲基胺基吡啶(10 μ mol; 1.2 mg)於丙酮(1 ml)之溶液。反應物在周圍溫度攪拌 2 小時，然後在減壓下蒸發除去溶劑。殘留物溶於乙醚，然後過濾形成之沉澱物，經乙醚清洗，並在真空下乾燥。

修正
補充

96年1月3日

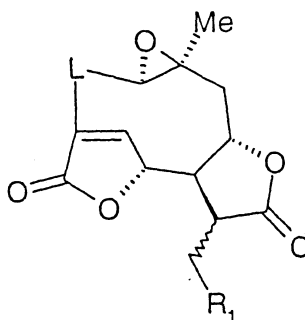
六、申請專利範圍

第 90132164 號「新穎麥卡諾內酯(mikanolide)衍生物，
其製備及其治療用途」專利案

(2007 年 1 月修正)

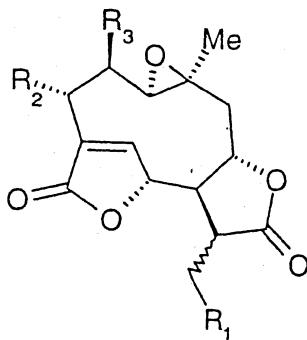
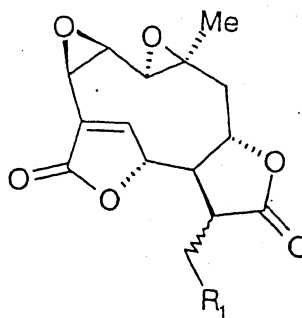
六申請專利範圍

1. 一種通式(I)之化合物，



(I)

對應於次通式(I)₁及(I)₂

(I)₁(I)₂

其中

R₁ 為氫原子，或 SR₄ 或 NR₄R₅ 基；

R₂ 為 SR₆ 或 NR₆R₇ 基；

六、申請專利範圍

R_3 為 OH ， $\text{O}(\text{CO})R_{14}$ ， $\text{OSi}R_{15}R_{16}R_{17}$ ， $\text{O}(\text{CO})OR_{18}$ 或 $\text{O}(\text{CO})\text{NHR}_{18}$ ；

R_4 及 R_6 各自獨立為 C_{1-6} 烷基或苯基 C_{1-6} 烷基；

R_5 及 R_7 各自獨立為氫原子， C_{1-6} 烷基或苯基 C_{1-6} 烷基；

R_4 及 R_5 可與其攜帶之氮原子一起形成 5 至 7 員雜環，此附加成員係選自 $-\text{CR}_8\text{R}_9-$ 及 $-\text{O}-$ ，然而需知該雜環中僅能有一員選自 $-\text{O}-$ ；

以及 R_6 及 R_7 可與其攜帶之氮原子一起形成 5 至 7 員雜環，此附加成員係選自 $-\text{CR}_{11}\text{R}_{12}-$ 及 $-\text{O}-$ ，然而需知該雜環中僅能有一員選自 $-\text{O}-$ ；

R_8 及 R_{11} 每次各自獨立為氫原子或 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧羰基或苯基 C_{1-6} 烷基；

R_9 及 R_{12} 每次各自獨立為氫原子，或每一 R_9 及 R_{12} 可分別與 R_8 及 R_{11} 一起形成 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ 基附著於其攜帶之碳原子上任一側，然而此等基最多僅出現一次在每一 NR_4R_5 或 NR_6R_7 基，每次各自獨立為氫原子或 C_{1-6} 烷基；

R_{14} 為 C_{1-6} 烷基， C_{3-7} 環烷基，或經一或多種選自鹵素原子及 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、或硝基在其芳基或雜芳基上選擇性取代之苯基、苄基、噻吩基、呋喃基、苯并噻吩基或噻吩- C_{1-6} 烷基；

亦或 R_{14} 為 $\text{R}_{14}-\text{COOH}$ ，代表天然胺基酸或此等胺基

六、申請專利範圍

酸之光學鏡像物；

R_{15} ， R_{16} 及 R_{17} 各自獨立為 C_{1-6} 烷基；

R_{18} 為經一或多種選自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或 C_{1-6} 烷硫基在其芳基或雜芳基上選擇性取代之苯基、噻吩基或苯并噻吩基

然而需知當化合物對應為次通式 (I)₂ 時， R_1 不為氫原子；

或通式 (I) 化合物之鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為對應於次通式 (I)₁ 或此化合物之鹽。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中：

- R_1 為氫原子或 NR_4R_5 基；

- R_2 為 NR_6R_7 基；

- R_3 為 OH， $O(CO)R_{14}$ ， $OSiR_{15}R_{16}R_{17}$ 或 $O(CO)NHR_{18}$ 基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為對應於次通式 (I)₂。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其為下列化合物之一：

- 12-二異丙基胺基甲基-7-甲基-3,6,10,15-四氧戊環 [12.2.1.0^{2,4}.0^{5,7}.0^{9,13}] 十七-1(17)-烯-11,16-二酮；

- 12-二甲基胺基-3-二甲基胺基甲基-11-羥基-8-甲基-5,9,15-三氧四環 [11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}] 十六-

六、申請專利範圍

13(16)-烯-4,14-二酮；

-12-苄基(甲基)胺基-3-苄基(甲基)胺基甲基-11-
羥基-8-甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-11-羥基-8-甲基-12-嗎福啉基-3-嗎福啉甲基-
5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-
-4,14-二酮；

-12-二甲基胺基-11-羥基-3,8-二甲基-5,9,15-三
氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二
酮；

-11-羥基-3,8-二甲基-12-(4-甲基六氫吡啶基)-
5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-
-4,14-二酮；

-11-羥基-3,8-二甲基-12-吡咯啶基-5,9,15-三氧四
環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-1-[11-羥基-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧
四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-12-基]-4-
六氫吡啶羧基乙酯；

-12-(4-苄基六氫吡啶基)-11-羥基-3,8-二甲基-
5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-
-4,14-二酮；

-11-羥基-3,8-二甲基-12-六氫吡啶基-5,9,15-三
氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二

六、申請專利範圍

酮；

-12-(1,4-二氧-8-吡螺[4,5]十-8-基)-11-羥基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-11-羥基-3,8-二甲基-12-嗎福啉基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-11-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-12-二甲基胺基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-3,8-二甲基-12-(4-甲基六氫吡啶基)-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基乙酸酯；

-3,8-二甲基-12-(4-甲基六氫吡啶基)-4,14-二酮-11-苯基羰氧基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯；

-3,8-二甲基-12-(4-甲基六氫吡啶基)-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基碳酸乙酯；

-11-羥基-12-異丁基硫基-3-異丁基磺烷基甲基-8-甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-11-羥基-12-異丁基硫基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二

六、申請專利範圍

酮；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基苯甲酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基乙酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基環己烷羧酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基4-氟苯甲酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基庚酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基4-(三氟甲基)苯甲酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基2-噻吩羧酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-

六、申請專利範圍

5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯
-11-基 3,3-二甲基丁酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-
5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯
-11-基 1-苯并噁吩-2-羧酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-
5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯
-11-基 2-糠酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-
5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯
-11-基 5-硝基-2-糠酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-
5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯
-11-基 2-噁吩基乙酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-
5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯
-11-基 苯氧基乙酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-
4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 4-第
三丁基苯基胺基甲酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-
4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 噁吩-
2-基胺基甲酸酯；

六、申請專利範圍

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 2-甲氧基苯基胺基甲酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 2-(甲硫基)苯基胺基甲酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 2-乙氧基苯基胺基甲酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 噻吩-3-基胺基甲酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 1-苯并噻吩-3-基胺基甲酸酯；以及

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 N-(第三丁氧基羰基)甘胺酸酯；

或後者之一鹽。

6.如申請專利範圍第 5 項之化合物，其為下列化合物之一：

-12-二甲基胺基-11-羥基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二

六、申請專利範圍

酮；

-11-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-12-二甲基胺基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環 $[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]$ 十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環 $[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]$ 十六-13(16)-烯-11-基苯甲酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環 $[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]$ 十六-13(16)-烯-11-基環己烷羧酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環 $[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]$ 十六-13(16)-烯-11-基4-氟苯甲酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環 $[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]$ 十六-13(16)-烯-11-基2-噻吩羧酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環 $[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]$ 十六-13(16)-烯-11-基3,3-二甲基丁酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環 $[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]$ 十六-13(16)-烯-11-基1-苯并噻吩-2-羧酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-

六、申請專利範圍

- 4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 4-第三丁基苯基胺基甲酸酯；
或後者之一鹽。
- 7.一種用於抑制 DNA 聚合酶之醫藥組成物，其包括如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項定義之通式(I)化合物或其醫藥可接受鹽為活性成分。
- 8.如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其係用於治療異常細胞增殖引發之疾病。
- 9.如申請專利範圍第 8 項之醫藥組成物，其中異常細胞增殖引發之疾病為癌症。
- 10.如申請專利範圍第 8 項之醫藥組成物，其中異常細胞增殖引發之疾病係選自動脈粥狀硬化，前列腺惡性增殖及纖維化。
- 11.如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其係用於治療病毒性疾病。
- 12.如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其係用於治療寄生蟲性疾病。
- 13.如申請專利範圍第 7 項之醫藥組成物，其係用於治療細菌起源之疾病。
- 14.如申請專利範圍第 7、8、11、12 或 13 項中任一項之醫藥組成物，其特徵為含有下列化合物之一為活性成分：
- 12-二異丙基胺基甲基-7-甲基-3,6,10,15-四氧戊環

六、申請專利範圍

[12.2.1.0^{2,4}.0^{5,7}.0^{9,13}]十七-1(17)-烯-11,16-二酮；

-12-二甲基胺基-3-二甲基胺基甲基-11-羥基-8-甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-12-苄基(甲基)胺基-3-苄基(甲基)胺基甲基-11-羥基-8-甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-11-羥基-8-甲基-12-嗎福啉基-3-嗎福啉甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-12-二甲基胺基-11-羥基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-11-羥基-3,8-二甲基-12-(4-甲基六氫吡啶基)-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-11-羥基-3,8-二甲基-12-吡咯啶基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-1-[11-羥基-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-12-基]-4-六氫吡啶羧基乙酯；

-12-(4-苄基六氫吡啶基)-11-羥基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯

六、申請專利範圍

-4,14-二酮；

-11-羥基-3,8-二甲基-12-六氫吡啶基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-12-(1,4-二氧-8-吡螺[4,5]十-8-基)-11-羥基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-11-羥基-3,8-二甲基-12-嗎福啉基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-11-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-12-二甲基胺基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-3,8-二甲基-12-(4-甲基六氫吡啶基)-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基乙酸酯；

-3,8-二甲基-12-(4-甲基六氫吡啶基)-4,14-二酮-11-苯基羰氧基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯；

-3,8-二甲基-12-(4-甲基六氫吡啶基)-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基碳酸乙酯；

-11-羥基-12-異丁基磺烷基-3-異丁基硫基甲基-8-甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-

六、申請專利範圍

13(16)-烯-4,14-二酮；

-11-羥基-12-異丁基硫基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基苯甲酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基乙酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基環己烷羧酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基4-氟苯甲酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基庚酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基4-(三氟甲基)苯甲酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-

六、申請專利範圍

5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯
-11-基 2-噻吩羧酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-
5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯
-11-基 3,3-二甲基丁酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-
5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯
-11-基 1-苯并噻吩-2-羧酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-
5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯
-11-基 2-糠酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-
5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯
-11-基 5-硝基-2-糠酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-
5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯
-11-基 2-噻吩基乙酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-
5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯
-11-基 苯氧基乙酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-
4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 4-第
三丁基苯基胺基甲酸酯；

六、申請專利範圍

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基噻吩-2-基胺基甲酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 2-甲氧基苯基胺基甲酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 2-(甲硫基)苯基胺基甲酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 2-乙氧基苯基胺基甲酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基噻吩-3-基胺基甲酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 1-苯并噻吩-3-基胺基甲酸酯；以及

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 N-(第三丁氧基羰基)甘胺酸酯；

或後者之一醫藥可接受鹽。

15. 如申請專利範圍第 14 項之醫藥組成物，其特徵為含

六、申請專利範圍

有下列化合物之一為活性成分：

-12-二甲基胺基-11-羥基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-11-(第三丁基二甲基矽烷氧基)-12-二甲基胺基-3,8-二甲基-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-4,14-二酮；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基苯甲酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基環己烷羧酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基4-氟苯甲酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基2-噻吩羧酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯-11-基3,3-二甲基丁酸酯；

-12-(二甲基胺基)-3,8-二甲基-4,14-二酮-

六、申請專利範圍

5,9,15-三氧四環[11.2.1.0^{2,6}.0^{8,10}]十六-13(16)-烯
-11-基 1-苯并噻吩-2-羧酸酯；

-8-(二甲基胺基)-3,10a-二甲基-2,6-二酮十氫-
4,7-亞甲呋喃并[3,2-c]喹烯[f]喹環十一-9-基 4-第
三丁基苯基胺基甲酸酯；

或後者之一醫藥可接受鹽。