

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96111918

※ 申請日期：96.4.3

※IPC 分類：~~C07D~~;~~A61K~~

一、發明名稱：(中文/英文)

抗真菌劑

ANTIFUNGAL AGENTS

C07J^{7/00} (2006.01)

C07J^{63/00} (2006.01)

A61K^{31/58} (2006.01)

A61P^{31/0} (2006.01)

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 美國默克大藥廠
MERCK & CO., INC.

2. 美商塞納西斯公司
SCYNEXIS, INC.

代表人：(中文/英文)

1. 唐娜 L 瑪吉歐圖
MARGIOTTO, DONNA L.

2. 布萊恩 舒威伯
SCHWAB, BRIAN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 美國新澤西州雷維市東林肯大道126號
126 EAST LINCOLN AVENUE RAHWAY, NJ 07065 U.S.A.

2. 美國北卡羅萊納洲三角研究公園郵政信箱12878號
P O BOX 12878, RESEARCH, TRIANGLE PARK, NC 27709-2878,
U.S.A.

國籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.

2. 美國 U.S.A.

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 詹姆士 M 鮑可維克
BALKOVEC, JAMES M.
2. 東芳 梅
MENG, DONGFANG
3. 馬克 L 葛林李
GREENLEE, MARK L.
4. 麥克 皮爾
PEEL, MICHAEL
5. 范偉明
FAN, WEIMING
6. 李克強
LI, KEQIANG
7. 艾梅德 瑪美
MAMAI, AHMED

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 美國 U.S.A.
3. 美國 U.S.A.
4. 英國 U.K.
5. 中華人民共和國 P.R.C.
6. 中華人民共和國 P.R.C.
7. 摩洛哥 MOROCCO

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2006年04月03日；60/788,648

2. 美國；2006年12月01日；60/872,201

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎的安麻吩金(enfumafungin)衍生物及其醫藥上可接受之鹽、其合成、及其作為(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶之抑制劑之用途。本發明化合物及其醫藥上可接受之鹽以及包含本發明化合物及其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物可用於治療真菌感染及相關病症及病症。

【先前技術】

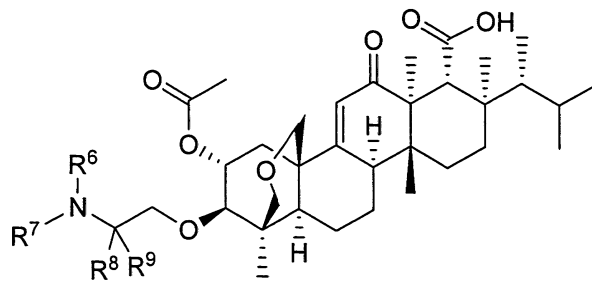
真菌感染當前仍系嚴重的健康問題。醫院引起的真菌疾病之發生率繼續上升。嚴重的醫院內全身性真菌感染(例如念珠菌病、麴黴病、組織胞漿菌病、酵母病及球孢子菌病)常見於經化學治療後的中性白細胞減少症患者及其他具有免疫抑制現象的腫瘤患者、由HIV感染所引起的後天性免疫不全症候群(AIDS)所導致的免疫力缺乏患者、及重症監護患者。全身性真菌感染在白血病患者中引起約25%的感染相關死亡。由念珠菌類引起的感染係醫院源性血流感染之第四大原因。在彼等接受肺、胰腺、肝移植患者中，嚴重真菌感染可引起5-10%之死亡率。因此，對於所有全身性真菌病而言仍經常發生治療失敗的情況。繼發抗藥性亦會出現。當前仍愈發需要有效的抑制真菌感染之新穎療法。

安麻吩金係一種在與歐洲杜松活葉片有關之赫馬內生菌(*Hormonema* sp.)之發酵中產生的半縮醛三萜烯(U.S. Patent 5,756,472; Pelaez 等人, Systematic and Applied

Microbiology, 23:333-343, 2000; Schwartz 等人, JACS, 122:4882-4886, 2000; Schwartz, R.E., Expert Opinion on Therapeutic Patents, 11(11):1761-1772, 2001)。安麻吩金系若干具有活體外抗真菌活性之三萜苷之一。安麻吩金及其他抗真菌類三萜苷類之抗真菌作用方式據測定係藉由其對於(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶之特異性作用而抑制真菌細胞壁黏多糖合成(Onishi 等人, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 44:368-377, 2000; Pelaez 等人, Systematic and Applied Microbiology, 23:333-343, 2000)。1,3- β -D-葡聚糖合成酶一直係引人注意的抗真菌藥物作用靶標, 此乃因其存在於許多致病真菌中, 其可提供寬廣的抗真菌範圍且不具有哺乳動物複本, 且就此而論, 該等化合物具有很少或不具有基於機理之毒性。

【發明內容】

本發明係關於新穎的安麻吩金衍生物。該等化合物或醫藥上可接受之鹽可用於抑制(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶抑制劑, 且因此可用於預防或治療由包括(但不限於)麴黴、隱球菌屬、念珠菌屬、白黴屬、放線菌屬、組織胞漿菌屬、皮膚癬菌、鱗斑黴屬、鐮胞菌、卡氏肺囊蟲之多種病原體引起的真菌感染。尤其, 本發明包括一化合物式IV-1A:



IV-1A

或其醫藥上可接受之鹽，其中：

R^6 選自由氫、 C_1 - C_6 -烷基、及經 C_1 - C_3 -烷氧基取代之 C_1 - C_6 -烷基組成之群；

R^7 選自由氫、 C_1 - C_6 -烷基、及 C_3 - C_8 -環烷基組成之群；

R^8 選自由 C_1 - C_6 -烷基及經 C_1 - C_3 -烷氧基取代之 C_1 - C_6 -烷基組成之群；且

R^9 選自由氫及 C_1 - C_6 -烷基組成之群。

在本發明一實施例中， R^6 選自由下列組成之群：氫、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 、及 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ，且所有其他變量係按前文定義。

在本發明另一實施例中， R^7 選自由下列組成之群：氫、 CH_3 、 CH_2CH_3 、及環丁基，且所有其他變量係按前文定義。

在本發明另一實施例中， R^8 選自由下列組成之群： CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、及 $C(CH_3)_3$ ，且所有其他變量係按前文定義。

在本發明另一實施例中，該化合物係選自由下列組成之群：

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-[(2S)-2-胺基-2,3-二甲基丁氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒽-7-甲酸，

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-[(2S)-2-甲胺基-2,3-二甲基丁氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒽-7-甲酸，

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-[(2S)-2-二甲胺基-2,3-二甲基丁氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒽-7-甲酸，

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[(2R)-2-胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒽-7-甲酸，

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[(2R)-2-甲胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒽-7-甲酸，及

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[(2R)-2-二甲胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒽-

7-甲酸，

及其醫藥上可接受之鹽。

在本發明另一實施例中，該化合物係(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-[(2S)-2-二甲胺基-2,3-二甲基丁氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒽-7-甲酸或其醫藥上可接受之鹽。

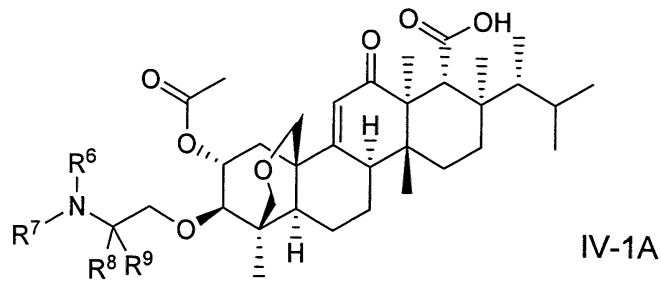
本發明亦包括含有一本發明化合物之醫藥組合物及製備該等組合物之方法。本發明進一步包括治療或預防真菌感染之方法，該方法包括單獨地或與一第二治療藥劑結合地投予本發明化合物或組合物。

本發明其他實施例、態樣及特徵於隨後闡述、實例及隨附申請專利範圍中進一步加以描述或應可自其中明顯看出。

【實施方式】

本發明係關於化合物如上文所述式IV-1A及其醫藥上可接受之鹽。該等化合物可用作(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶抑制劑。在本發明一實施例中，該等化合物系表a中所列示之彼等：

表a



實例	R^6	R^Z	R^9	R^8
113	H	H	CH ₃	CH ₃
114	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
124	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃
125	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃
129	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
127	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃
128	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃
130	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
136	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₃
140	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃
154	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃
155	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃
156	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃
158	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	CH ₃
160	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃

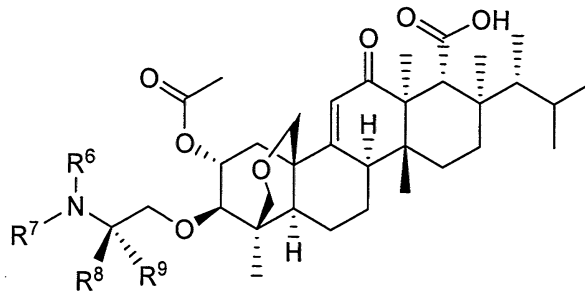
白色念珠菌葡聚糖合成酶(GS) IC₅₀用於實例114-52毫微克/毫升

白色念珠菌GS IC₅₀用於實例128-60毫微克/毫升

在本發明另一實施例中，該等化合物系表b中所列示之

彼等：

表b



實例	R^6	R^7	R^8	R^9
153	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
157	H	H	C(CH ₃) ₃	H
151	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
152	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
162	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
167	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
168	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
169	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
170	H		CH(CH ₃) ₂	CH ₃
159	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃

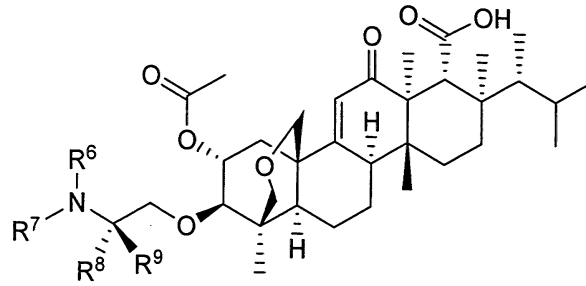
白色念珠菌 GS IC₅₀ 用於實例 153-18 毫微克/毫升


白色念珠菌 GS IC₅₀ 用於實例 151-11 毫微克/毫升

白色念珠菌 GS IC₅₀ 用於實例 152-9 毫微克/毫升

在本發明另一實施例中，該等化合物係表 c 中所列示之
彼等：

表c



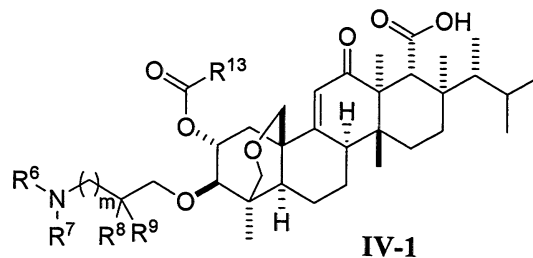
實例	R^6	R^7	R^8	R^9
150	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
161	H	H	C(CH ₃) ₃	H
148	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
149	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
163	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
164	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
165	CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
166	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
171	H		CH(CH ₃) ₂	CH ₃

白色念珠菌 GS IC₅₀ 用於實例 150-14 毫微克/毫升

白色念珠菌 GS IC₅₀ 用於實例 148-13 毫微克/毫升

白色念珠菌 GS IC₅₀ 用於實例 149-13 毫微克/毫升

本發明另一實施例係一式 IV-1 化合物：

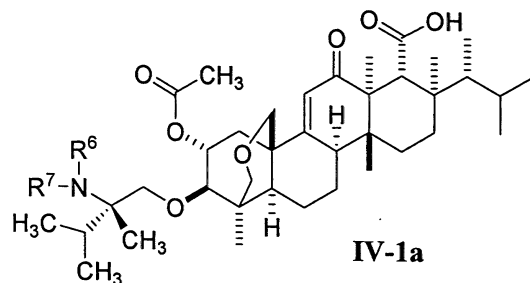


其中 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 係按上文定義， m 係 0、1 或 2，且 R^{13} 係 C₁-C₄ 烷基。

此實施例之一態樣係一式 IV-1 化合物，其中 R^{13} 係 -CH₃，

m 係 0， R^8 係 $-\text{CH}_3$ ， R^9 係 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ， R^6 係 H 或 $-\text{CH}_3$ ，且 R^7 係 H 或 $-\text{CH}_3$ 。

本發明另一實施例係一式 IV-1a 化合物：

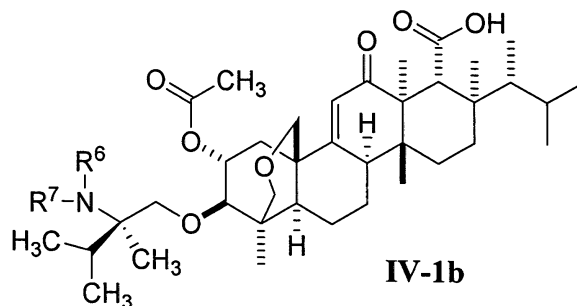


其中 R^6 係 H 或 $-\text{CH}_3$ ，且 R^7 係 H 或 $-\text{CH}_3$ 。

此實施例之一態樣係一式 IV-1a 化合物，其中 R^6 係 H 或 $-\text{CH}_3$ ，且 R^7 係 $-\text{CH}_3$ 。

此實施例之另一態樣係一式 IV-1a 化合物，其中 R^6 係 $-\text{CH}_3$ ，且 R^7 係 $-\text{CH}_3$ 。

本發明另一實施例係一式 IV-1b 化合物：



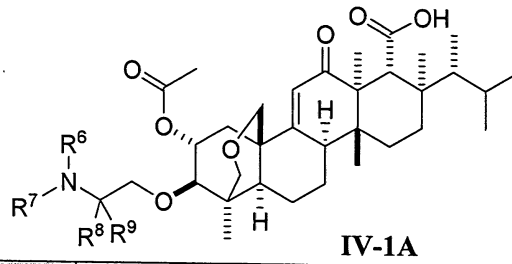
其中 R^6 係 H 或 $-\text{CH}_3$ ，且 R^7 係 H 或 $-\text{CH}_3$ 。



此實施例之一態樣係一式 IV-1b 化合物，其中 R^6 係 H 或 $-\text{CH}_3$ ，且 R^7 係 $-\text{CH}_3$ 。

此實施例另一態樣任一式 IV-1b 化合物，其中 R^6 係 $-\text{CH}_3$ ，且 R^7 係 $-\text{CH}_3$ 。

本發明另一實施例係一式 IV-1A 化合物，其中該變量係如表 J 中所定義：

表J



化合物編號	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹
J-1	H	H	CH ₃	CH ₃
J-2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃
J-3	H	H	CH ₃	正丙基
J-4	乙基	乙基	CH ₃	CH ₃
J-5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	正丙基
J-6	H	異丙基	CH ₃	CH ₃
J-7	H	H	CH ₃	異丙基
J-8	乙基	乙基	CH ₃	正丙基
J-9	H	H	CH ₃	乙基
J-10	CH ₃	CH ₃	CH ₃	乙基
J-11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	異丙基
J-12	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
J-13	H	CF ₃ CH ₂	CH ₃	正丙基
J-14	H	H	CH ₃	異丁基
J-15	CH ₃	CH ₃	CH ₃	異丁基
J-16	H	H	乙基	乙基
J-17	H	H	CH ₃	CH ₂ O-(異丙基)
J-18	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂ O-(異丙基)
J-19	乙基	乙基	CH ₃	乙基
J-20	正丙基	正丙基	CH ₃	乙基
J-21	H	CH ₃	環丙基	
J-22	H	H	環丁基	
J-23	H	CH ₃	$CR^8R^9 = $ 	
J-24	CH ₃	CH ₃	$CR^8R^9 = $ 	

另一實施例係一式IV-1A化合物，其中R⁸係CH(CH₃)₂，

R^9 係 CH_3 ， R^6 係H或 CH_3 ，且 R^7 係H或 CH_3 。

本發明其他實施例包括下列各項：(a)一種組合物，其包含一式IV-1A、IV-1、IV-1a或IV-1b化合物及一載劑、佐劑、或媒劑；(b)一種醫藥組合物，其包含一式IV-1A、IV-1、IV-1a或IV-1b化合物及一醫藥上可接受之載劑、佐劑、或媒劑；(c) (b)之醫藥組合物，其進一步包含一第二治療藥劑；(d) (c)之醫藥組合物，其中該第二治療藥劑係唑、多烯、嘌呤或嘧啶核苷酸抑制劑、紐莫康定(pneumocandin)或棘球白素衍生物、蛋白質延伸因子抑制劑、甲殼質抑制劑、甘露聚糖抑制劑、殺菌/防滲(BPI)蛋白質產品、或免疫調節劑；(e) (d)之醫藥組合物，其中該第二治療藥劑係依曲康唑(itraconazole)、酮康唑(ketoconazole)、咪康唑(miconazole)、氟康唑(fluconazole)、伏立康唑(voriconazole)、泊沙康唑(posaconazole)、兩性黴素B(amphotericin B)、氟胞嘧啶(flucytosine)、阿尼芬淨(anidulafungin)、米卡芬淨(micafungin)、或卡泊芬淨(caspofungin)；(f)一醫藥組合，其係(1)一式IV-1A、IV-1、IV-1a或IV-1b化合物及(2)一第二治療藥劑，其中該式IV-1A、IV-1、IV-1a或IV-1b化合物及該第二治療藥劑各皆以能使該組合有效治療或預防真菌/細菌感染之量採用；(g) (f)之組合，其中該第二治療藥劑係唑、多烯、嘌呤或嘧啶核苷酸抑制劑、紐莫康定或棘球白素衍生物、蛋白質延伸因子抑制劑、甲殼質抑制劑、甘露聚糖抑制劑、殺菌/防滲(BPI)蛋白質產品、或免疫調

節劑；(h) (g)之組合，其中該第二治療藥劑係依曲康唑、酮康唑、咪康唑、氟康唑、伏立康唑、泊沙康唑、兩性黴素B、氟胞嘧啶、阿尼芬淨、米卡芬淨、或卡泊芬淨；(i)一種在有其需要之個體抑制(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶之方法，該方法包括對該個體投予有效量之一式IV-1A、IV-1、IV-1a或IV-1b化合物；(j)一種在有其需要之個體中治療或預防真菌感染之方法，該方法包含對該個體投予有效量之一式IV-1A、IV-1、IV-1a或IV-1b化合物；(k) (j)之方法，其中該式IV-1A、IV-1、IV-1a或IV-1b化合物係依序地或同時地與一有效抑制真菌/細菌感染之第二治療藥劑組合投予；(l) (k)之方法，其中該第二治療藥劑係唑、多烯、嘌呤或嘧啶核苷酸抑制劑、紐莫康定或棘球白素衍生物、蛋白質延伸因子抑制劑、甲殼質抑制劑、甘露聚糖抑制劑、殺菌/防滲(BPI)蛋白質產品、或免疫調節劑；(m) (I)之方法，其中該第二治療藥劑係依曲康唑、酮康唑、咪康唑、氟康唑、伏立康唑、泊沙康唑、兩性黴素B、氟胞嘧啶、阿尼芬淨、米卡芬淨、或卡泊芬淨；(n)一種在有其需要之個體中抑制(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶之方法，該方法包括對該個體投予一(b)、(c)、(d)、或(e)之組合物或(f)、(g)或(h)之組合之醫藥組合物；及(o)一種在有其需要之個體中治療或預防真菌感染之方法，該方法包括對該個體投予一(b)、(c)、(d)、或(e)之醫藥組合物或(f)、(g)或(h)之組合。

另一實施例包括上文所確定實施例之任一個之水合物。

本發明亦包括一種如下本發明化合物，其可：(i)用於(a)在有其需要之個體中抑制(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶或(b)治療或預防真菌感染；(ii)用作用於該等用途之醫藥；或(iii)用於製備用於該等用途之醫藥。在該等用途中，本發明該等化合物可視情況依序地或同時地與一或多種有效抑制真菌/細菌感染之治療劑相組合的方式使用。

本發明另外實施例包括上文(a)-(o)中給出的醫藥組合物、組合及方法及前面段落中給出的用途，其中其所採用的本發明化合物係上文所述該等化合物之實施例或態樣之一之化合物。在所有該等實施例及下文所闡述之彼等中，該化合物當適宜時可視情況以醫藥上可接受之鹽形式或水合物形式使用。

本發明化合物(包括醫藥上可接受之鹽及/或水合物形式)具有抗微生物(例如抗真菌)活性或預期具有此等抑制酵母及真菌之活性，該等酵母及真菌包括(但不限於)：支頂孢屬(*Acremonium*)、腐化米黴菌(*Absidia*)(例如傘狀犁頭黴(*Absidia corymbifera*)、鏈格孢菌(*Alternaria*)、麴黴(*Aspergillus*)(例如棒麴黴(*Aspergillus clavatus*)、黃麴黴(*Aspergillus flavus*)、煙麴黴(*Aspergillus fumigatus*)、構巢麴黴(*Aspergillus nidulans*)、黑麴黴(*Aspergillus niger*)、土麴黴(*Aspergillus terreus*)、及花斑麴黴(*Aspergillus versicolor*))、平臍蠕孢屬(*Bipolaris*)、芽生菌屬(*Blastomyces*)(例如皮炎芽生菌(*Blastomyces dermatitidis*))、芽生裂殖菌屬(*Blastoschizomyces*)(例如頭狀芽生裂殖菌屬

(*Blastoschizomyces capitatus*))、念珠菌屬 (*Candida*) (例如白假絲酵母 (*Candida albicans*)、光滑念珠菌 (*Candida glabrata*))(光滑球擬酵母菌 (*Torulopsis glabrata*))、高裏假絲酵母 (*Candida guilliermondii*)、乳酒念珠菌 (*Candida kefir*)、克魯斯氏念珠菌 (*Candida krusei*)、葡萄牙念珠菌 (*Candida lusitaniae*)、近平滑假絲酵母 (*Candida parapsilosis*)、偽熱帶念珠菌 (*Candida pseudotropicalis*)、類星形念珠菌 (*Candida stellatoidea*)、熱帶假絲酵母 (*Candida tropicalis*)、產朊假絲酵母 (*Candida utilis*)、解脂假絲酵母 (*Candida lipolytica*)、無名假絲酵母 (*Candida famata*)及皺落假絲酵母 (*Candida rugosa*))、分支孢子菌屬 (*Cladosporium*) (例如卡裏翁氏分支孢子菌 (*Cladosporium carrionii*)及毛髮狀分支孢子菌 (*Cladosporium trichloides*))、球孢子菌屬 (*Coccidioides*) (例如粗球孢子菌 (*Coccidioides immitis*))、隱球菌屬 (*Cryptococcus*) (例如新型隱球菌 (*Cryptococcus neoformans*))、彎孢黴屬 (*Curvularia*)、小克銀漢黴屬 (*Cunninghamella*) (例如雅致小克銀漢黴 (*Cunninghamella elegans*))、皮膚癬菌 (*Dermatophyte*)、外瓶黴屬 (*Exophiala*) (例如皮炎外瓶黴 (*Exophiala dermatitidis*)及斯平尼弗外瓶柄黴 (*Exophiala spinifera*))、表皮癬菌屬 (*Epidermophyton*) (例如絮狀表皮癬菌 (*Epidermophyton floccosum*))、產色芽生菌屬 (*Fonsecaea*) (例如佩德囉索氏著色芽生菌 (*Fonsecaea pedrosoi*))、鐮胞菌 (*Fusarium*) (例如茄病鐮刀菌 (*Fusarium solani*))、地絲菌屬 (*Geotrichum*) (例

如念珠地絲菌屬 (*Geotrichum candidum*)及棒狀地絲菌屬 (*Geotrichum clavatum*)、組織胞漿菌屬 (*Histoplasma*) (例如莢膜組織胞漿菌莢膜變種 (*Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*))、鱗斑黴屬 (*Malassezia*) (例如糠秕馬拉色氏黴菌 (*Malassezia furfur*))、小孢子菌屬 (*Microsporum*) (例如犬小孢子菌 (*Microsporum canis*)及石膏樣小孢子菌 (*Microsporum gypseum*))、白黴屬 (*Mucor*)、副球孢子菌屬 (*Paracoccidioides*) (例如巴西副球孢子菌 (*Paracoccidioides brasiliensis*))、青黴菌 (*Penicillium*) (例如馬尼弗氏青黴菌 (*Penicillium marneffeii*))、瓶黴菌屬 (*Phialophora*)、瓶形酵母 (*Pityrosporum ovale*)、肺囊蟲 (*Pneumocystis*) (例如卡氏肺囊蟲 (*Pneumocystis carinii*))、假性阿利什利菌 (*Pseudallescheria*) (例如波氏假阿利什利菌 (*Pseudallescheria boydii*))、根黴菌 (*Rhizopus*) (例如小孢根黴菌根足根酶變種 (*Rhizopus microsporus* var. *rhizopodiformis*)及稻根黴菌 (*Rhizopus oryzae*))、酵母屬 (*Saccharomyces*) (例如釀酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*))、足放線病菌屬 (*Scedosporium*) (例如病梨孢足放線病菌 (*Scedosporium apiosperum*))、帚黴屬 (*Scopulariopsis*)、孢子絲菌屬 (*Sporothrix*) (例如申氏孢子絲菌 (*Sporothrix schenckii*))、木黴屬 (*Trichoderma*)、發癬菌 (例如鬚瘡癬菌 (*Trichophyton mentagrophytes*)及紅色發癬菌 (*Trichophyton rubrum*))、及毛孢子菌屬 (*Trichosporon*) (例如阿氏絲孢酵母 (*Trichosporon asahii*))、白吉爾氏毛孢子菌 (*Trichosporon*

beigelii)及皮膚毛孢子菌(*Trichosporon cutaneum*)。本發明化合物亦可用於治療由原生動物(例如弓漿蟲屬(*Toxoplasma*)、隱孢子蟲屬(*Cryptosporidium*)、利什曼原蟲屬(*Leishmania*)、錐蟲屬(*Tripanosoma*)、梨形鞭毛蟲屬(*Giardia*)及毛滴蟲屬(*Trichomonas*)引起的感染。本發明化合物不僅用於抑制可引起全身性人類病原真菌感染之有機體，而且用於抑制可引起淺表真菌感染的諸如木黴及其他念珠菌之有機體。本發明化合物對於抑制黃麴黴、煙麴黴、白假絲酵母、近平滑念珠菌、新型隱球菌、釀酒酵母、及鬚瘡癬菌尤其有效。

由於其具有抗真菌活性，式IV-1A化合物可用於治療及/或預防多種發生於下列部位中表面的、表皮的、皮下的、及全身性的真菌感染：皮膚、眼睛、毛髮、指甲、口腔黏膜、胃腸道、支氣管、肺、心內膜、腦、腦脊膜、泌尿器、陰道部、口腔、眼、身體組織、腎、支氣管、心臟、外耳道、骨、鼻腔、副鼻竇腔、脾、肝、皮下組織、淋巴管、胃腸道、關節、肌肉、腱、肺間質漿細胞、血液等等。

因此，本發明化合物可用於預防或治療多種感染疾病，例如皮真菌病(例如發癬菌病、癬菌病、或癬感染)、運動員足、甲溝炎、花斑癬、紅癬、擦爛、真菌尿布濕疹、念珠菌外陰炎、念珠菌陰莖頭炎、外耳炎、念珠菌病(皮膚的及黏膜的)、慢性黏膜念珠菌病(例如真菌性口炎及陰道念珠菌病)、隱球菌病、地黴病、毛孢子菌病、麴黴病、

青黴病、鐮刀菌病、接合菌病、孢子絲菌病、著色真菌病、球孢子菌病、組織胞漿菌病、酵母病、類球孢子菌病、假黴樣真菌病、足分枝菌病、真菌性角膜炎、耳真菌病、肺囊蟲病、及真菌血症。本發明化合物亦可用作預防劑來防止全身性的及局部的真菌感染。舉例而言，用作預防劑之用途可在免疫妥協患者(例如 AIDS 患者、接受癌症療法之患者或移植患者)之預防感染中作為一選擇性內臟去污染用藥法之部分。在抗生素治療期間對真菌過度生長之預防在一些疾病綜合徵或醫源性狀態中亦可能適用。

可與本發明化合物結合使用之唑類的實例包括(但不限於)：氟康唑、伏立康唑、依曲康唑、酮康唑、咪康唑、雷夫康唑(ravuconazole)、乙氧苯烯唑(detoconazole)、克黴唑(clotrimazole)、及泊沙康唑。可與本發明化合物結合使用之多烯類化合物之實例包括(但不限於)：兩性黴素 B、製黴菌素、其脂質體形式及其脂質形式，例如 Abelcet、AmBisome、及 Amphocil。可與本發明化合物結合使用之嘌呤或嘧啶核苷酸抑制劑之實例包括(但不限於)：氟胞嘧啶或多氧黴素(polyxins)，例如尼柯黴素類(nikkomycines)，尤其係尼柯黴素 Z 或尼柯黴素 X。可與本發明化合物結合使用之另一類治療劑包括甲殼質抑制劑。可與本發明化合物結合使用之延伸因子抑制劑之實例包括(但不限於)：糞殼菌素及其類似物。可與本發明化合物結合使用之紐莫康定或棘球白素衍生物之實例包括(但不限於)：限包括(但不限於)：睫狀真菌素(cilofungin)、阿

尼芬淨、米卡芬淨、及卡泊芬淨。可與本發明化合物結合使用之甘露聚糖抑制劑之實例包括(但不限於)帕裏達黴素(predamycin)。可與本發明化合物結合使用之殺菌/滲透性誘導(BPI)蛋白質產物之實例包括(但不限於)XMP.97及XMP.127。可與本發明化合物結合使用之免疫調節劑實例包括(但不限於):干擾素(例如IL-1、IL-2、IL-3及IL-8)、防衛素(defensins)、他克莫司(tacrolimus)及G-CSF(粒細胞集落刺激因子)。

如本文所用，術語"烷基"指具有處於特定範圍內之許多個碳原子的任何直鏈或具支鏈的鏈烷基。因此，舉例而言，"C₁₋₆烷基"(或"C_{1-C₆}烷基")指所有己基烷基及戊基烷基同分異構體以及正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基、正丙基及異丙基、乙基及甲基。如另一實例，"C₁₋₄烷基"指正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基、正丙基及異丙基、乙基及甲基。

術語"烷氧基"指-O-烷基，其中烷基按上文定義。

術語"環烷基"指具有特定範圍內之多個碳原子之任何環狀烷烴環。因此，例如，"C₃₋₆環烷基"(或"C_{3-C₆}環烷基")指環丙基、環丁基、環戊基、及環己基。

除非另有明確相反說明，諸如"C_{1-C₆}"之所有範圍皆涵蓋在內。

本文所定義之多種環烷基環系統之任一種皆可連接至該化合物位於任一環原子(即任一碳原子或任一雜原子)處之其餘部分，前提條件係可生成穩定的化合物。適合的5-或

6-員雜芳香族環包括(但不限於): 吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、三嗪基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁三唑基、噻唑基、異噻唑基、及噻二唑基。適合的3-至6-員雜環基包括(但不限於): 氮雜環丁基、六氫吡啶基、嗎啉基、硫嗎啉基、四氫噻唑基、異四氫噻唑基、噁唑烷基、異噁唑烷基、吡咯啶基、咪唑烷基、哌嗪基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡啶啶基、六氫嘧啶基、噻嗪烷基(thiazinanyl)、硫代氮雜環庚烷基、硫代二氮雜環庚烷基、二硫代氮雜環庚烷基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、噻二嗪烷基(thiadiazinanyl)、四氫吡喃基、四氫硫吡喃基、及二氧雜環己烷基。

一"穩定的"化合物係一可進行製備及分離且其結構及性質可在一足以容許將該化合物用於本文所闡述目的(例如治療性地或預防性地投予個體)之時段內保持不變或可使其基本保持不變的化合物。

作為對取代基及取代方式進行選擇的結果, 某些本發明化合物可具有不對稱中心且可作為立體異構體混合物形式存在、或作為單獨非對映體、或旋光對映體形式存在。除非另外指明, 該等化合物之所有同分異構形式(無論係分離的或呈混合物形式的)皆涵蓋於本發明範圍內。本發明範圍亦涵蓋所繪示本發明化合物之互變異構形式。

當任一可變部分在任一構成部分中或在式IV-1A中或在描繪及描述本發明化合物之其他化學式中出現一次以上

時，其在每次出現時之定義與其他次出現時之定義無關。並且，取代基及/或可變部分之組合僅在該等組合可導致產生穩定的化合物時才可存在。

本發明化合物亦可用於準備及執行抗真菌化合物之篩選分析。舉例而言，本發明化合物可用於分離突變體，其係更具效力之抗真菌化合物的極佳篩選工具。

所有本發明化合物可呈醫藥上可接受之鹽形式或水合物形式(當適當時)投藥。術語"醫藥上可接受之鹽"指一具有與母體化合物接近之療效且適於投予患者之鹽。適合的鹽包括酸加成鹽，其可(例如)藉由將一本發明化合物溶液與一醫藥上可接受之酸(例如氫氯酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸、及苯甲酸)溶液相混合而形成。許多本發明化合物載有酸性部分，在該情況下其適宜的醫藥上可接受之鹽可包括鹼金屬鹽(例如鈉或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣或鎂鹽)、及與適合的有機配體形成的鹽(例如四級銨鹽)。並且，當一酸(-COOH)或醇基存在時，可採用醫藥上可接受之酯對該化合物之溶解度或水解特性進行調節。

與本發明化合物有關之術語"投藥(administration)"及其變化形式(例如"投予(administering)"化合物)意指提供該化合物或該化合物之前藥給需要治療之個體。當與一或多種其他活性劑(例如可用於治療真菌/細菌感染之其他抗真菌/抗細菌劑)相組合投予本發明化合物或其一前藥時，"投藥"及其變化形式皆應理解為包括同時地及依序地供應該化合物或前藥及其他藥劑。

如本文所用，術語"組合物"欲涵蓋包含特定成份之產品以及任何藉由直接或間接地合併該等特定成份而得到的產品。

"醫藥上可接受的"意指醫藥組合物之成份必須彼此可協調共存且不會對其接受者有傷害。

如本文所用術語"個體"(或本文稱為"患者")指係治療、觀察或實驗對象的動物，較佳係哺乳動物，最佳係人類。

如本文所用術語"有效量"指研究者、獸醫、醫生或其他臨床醫師預計可在組織、系統、動物或人類中引起生物學或醫學反應的活性化合物或醫藥劑之數量。在一實施例中，該有效量係一減輕擬治療疾病或病症之症狀的"治療上有效量"。在另一實施例中，該有效量係一預防擬預防疾病或病症之症狀的或減輕發生可能性的"預防有效量"。該術語在本文中亦包括足以抑制(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶並藉此引起所預計之反應的活性化合物之量(即，"抑制有效量")。當該活性化合物(即活性成份)呈鹽形式投予時，對活性成份之量的引用係針對該化合物之游離酸或游離鹼形式。

為抑制(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶或預防或治療真菌感染之目的，本發明化合物(視情況呈鹽或水合物形式)可藉由任一可引起該活性劑與該藥劑之作用位點相接觸的方式投予。其可藉由任一能夠與藥物製劑結合使用之慣用方式作為單獨治療藥劑或呈與治療劑相結合之形式投予。其可單獨投予，但通常其係隨一基於所選投藥途徑及標準醫藥規

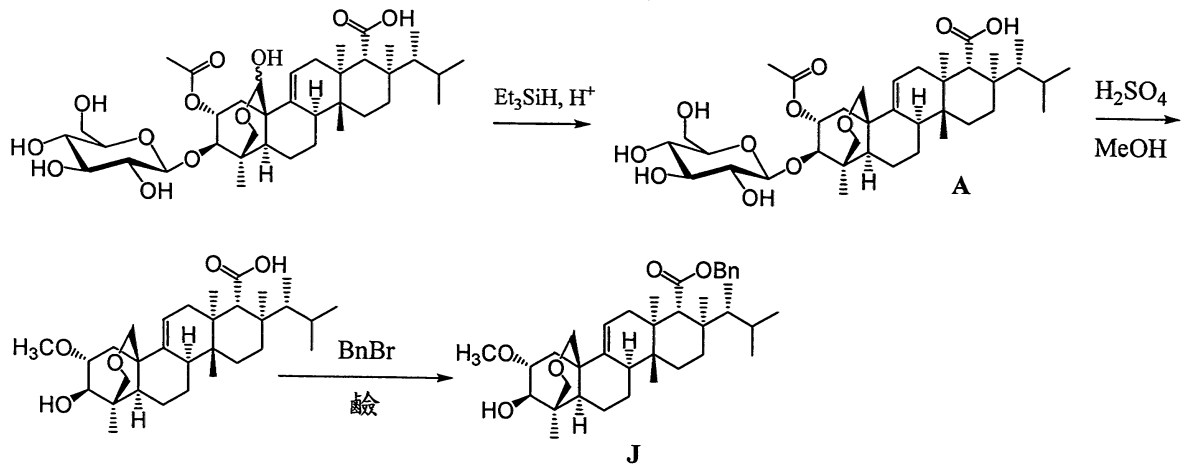
範所選擇的醫藥載劑而投予。本發明化合物可(例如)以包含有效量之該化合物及醫藥上可接受之習用無毒載劑、佐劑及媒劑之醫藥組合物的單位劑量形式經口、非經腸(包括皮下注射、靜脈內注射、肌內注射、胸骨內注射或輸注技術)、藉由吸入(例如來自計量劑量吸入器及乾粉吸入器之經鼻或經口腔噴霧劑及氣霧劑)、藉由噴灑器經眼、經局部、透皮、或經直腸投予。適於口服投藥之液體製劑(例如懸浮液、糖漿劑、酏劑及諸如此類)可根據業內已知技術進行製備且可採用任何慣用介質(例如水、乙二醇、油脂、醇類及諸如此類)。適於口服投藥之固體製劑(例如粉劑、丸劑、膠囊及錠劑)可根據業內已知技術進行製備且可採用諸如澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、結合劑、崩解劑及諸如此類等固體賦形劑。非經腸組合物可根據業內已知技術進行製備且通常採用無菌水作為載劑及視情況其他成份(例如溶解度輔佐劑)。可注射溶液可根據業內已知方法進行製備，其中該載劑包括一鹽水溶液、一葡萄糖溶液或一包含鹽水及葡萄糖之混合物的溶液。對適合用於製備本發明醫藥組合物之方法及適合在該等組合物中使用之成份的進一步闡述參見：Remington's Pharmaceutical Sciences，第19版，A. R. Gennaro編輯，Mack Publishing公司，1995年。

本發明化合物可以單次劑量或以分次劑量以每天0.001至1000毫克/公斤哺乳動物(例如人類)體重之劑量範圍經口投予。較佳劑量範圍係以單次劑量或以分次劑量經口投予

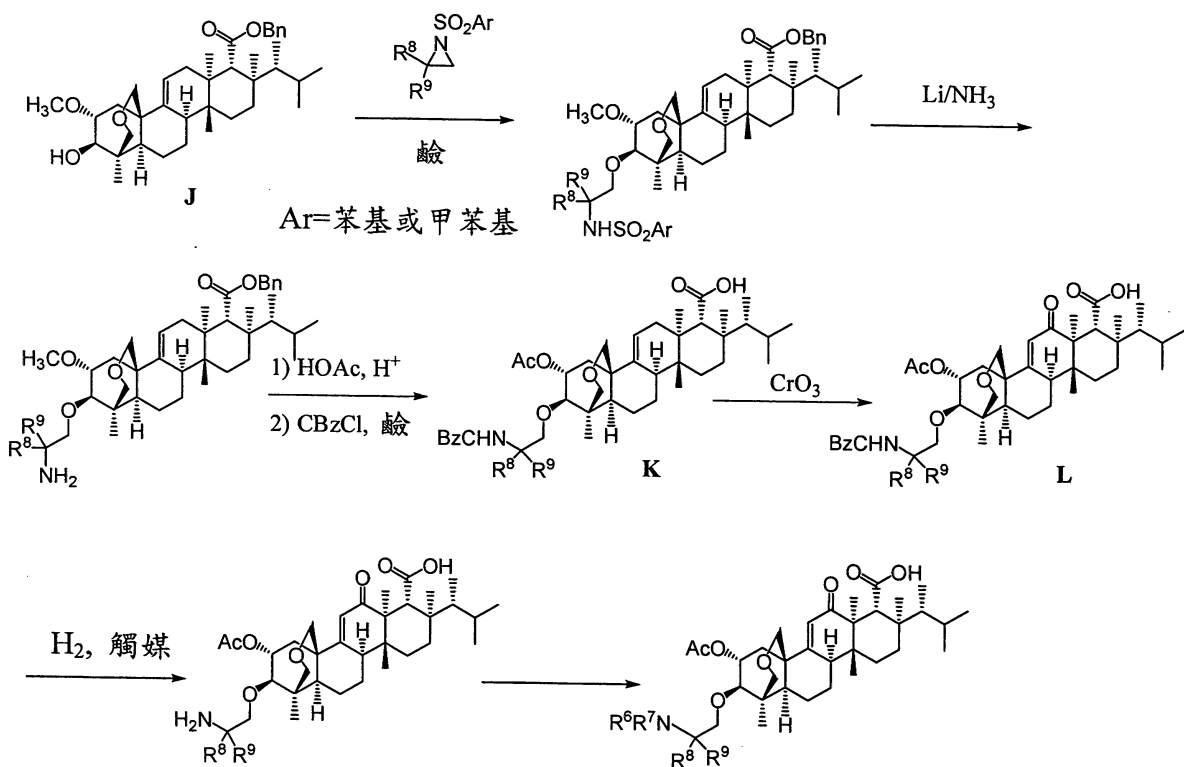
之每天0.01至500毫克/公斤體重。另一較佳劑量範圍系以單次劑量或以分次劑量經口投予之0.1至100毫克/公斤體重。對於口服投藥，該等組合物可用針對症狀對劑量進行調節的包含1.0至500毫克活性成分(尤其包含1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、及500毫克活性成分)之錠劑或膠囊形式提供給擬治療患者。針對任一特定患者之具體劑量水平及劑量頻率可有所不同且取決於多種因素，包括所採用具體化合物之活性、該化合物之代謝穩定性及作用時長、年齡、體重、總體健康狀況、性別、膳食、投藥方式及時間、排泄速度、藥物組合、特定病症之嚴重度、及接受治療之宿主。

本發明亦涵蓋製造式I化合物之方法。本發明化合物可根據以下反應圖及實例或其變化形式自起始物安麻吩金製得。除非另外指明，所有變量係按上文定義。安麻吩金係一種由赫馬內生菌(*Hormonema* sp.)(按照布達佩斯條約(Budapest Treaty)儲存在美國典型培養物保藏中心之菌種保藏物中並指定索取號ATCC 74360)真菌株產生的天然產物，其係自採集於Navalquejigo(馬德里(Madrid)省，Spain)之未經鑑別灌木的活葉中分離出來，如美國專利第5,756,472號中所闡述，該專利案之全部內容皆以引用的方式併入本文中。

反應圖 1

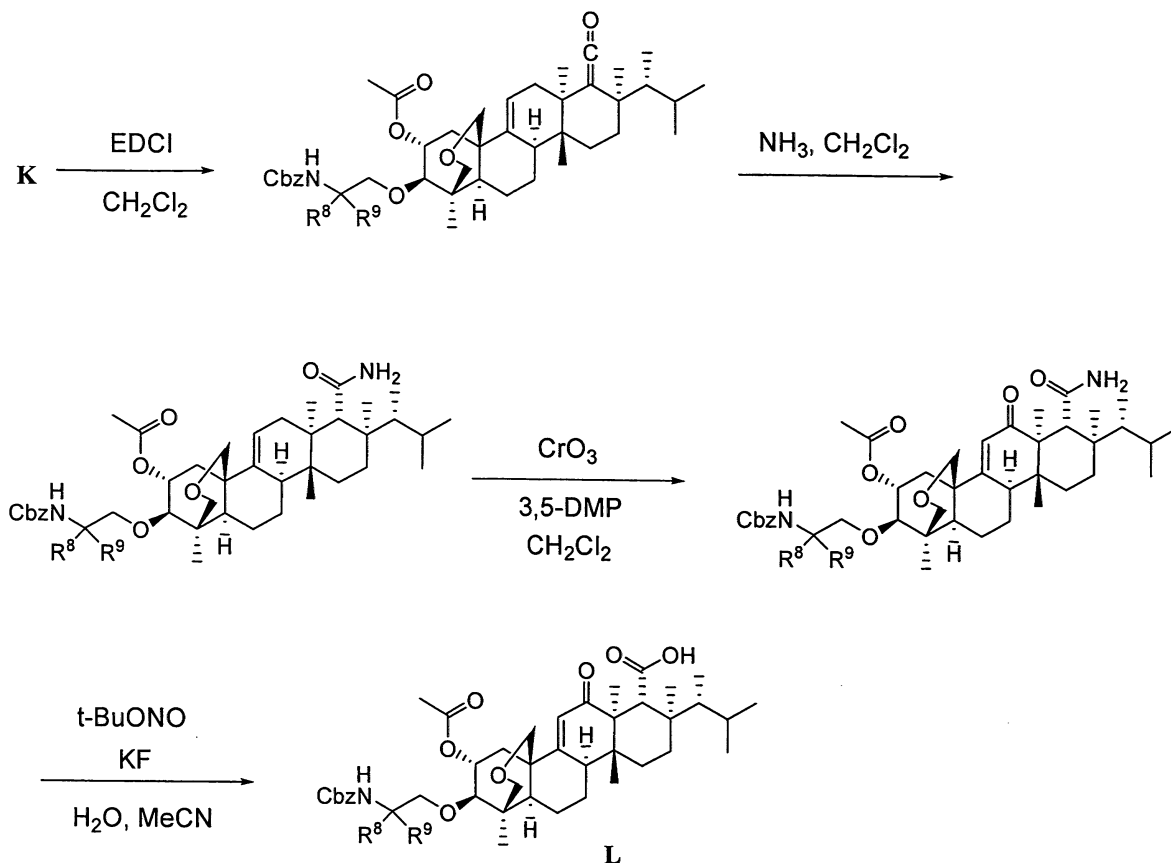


反應圖 2



可變部分 R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 係如上文所定義或係適宜的前體基團。

反應圖 3



EDCI = N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺

可變部分 R^8 及 R^9 係如上文所定義或係適宜的前體基團。

本發明化合物之抗真菌活性可藉由多種業內已知分析驗證，舉例而言，在肉湯微稀釋分析中藉助其葡聚糖合成抑制活性 (IC_{50})、最低抑菌濃度 (MIC-100) 或抑制酵母之最小顯著抑制濃度 (MIC-80) 及抑制絲狀黴菌及皮膚真菌之最小有效濃度 (MEC)、或小鼠 (TOKA) 中之活體內抗念珠菌活性來驗證。據觀察，本發明化合物在 $<0.03\text{-}32$ 微克/毫升之範圍內可抑制念珠菌生長或在 $<0.03\text{-}32$ 微克/毫升之範圍內可得到抑制煙麴黴之 MEC。

葡聚糖合成酶抑制作用

化合物葡聚糖合成酶抑制活性之活體外評估係在 96 孔式

聚合分析中進行量測。每孔包含100微升0.5 mM(6000至8000 dpm/毫微莫耳)的³H-UDPG、50 mM HEPES pH 7.5(Sigma)、10% w/v 甘油(Sigma)、1.5毫克/毫升的牛血清白蛋白(Sigma A 9647. Lot 44H0190)、25 mM KF(Fisher)、1 mM EDTA(Gibco Ultrapure)、25 μM GTP-γ-S、在22°C下於60分鐘培養期間足以提供3至6毫微莫耳結合物之酵素、及自於100% DMSO中經3倍連續稀釋之各孔添加之測試化合物(1微升/孔)。藉由添加100微升20%的三氯乙酸使反應停止。冷凍分析板至少10分鐘，藉由在GF/C板(Packard Unifilter®-96)上過濾來採集沉澱的葡聚糖，利用Packard Filtermate Harvester用水循環洗滌5次(每次循環約1毫升/孔)。添加40微升/孔的閃爍液(Packard Ultima Gold TM-XR)並在一Wallac Beta計數器中以最高計數模式(top-counting mode)在大約40%之效率下對密封的分析板進行計數。

將儲備溶液以10毫克/毫升儲存於-20°C之DMSO中。對於各新穎的酵素製劑，所執行的初始滴定係以1毫克/毫升開始，其係在DMSO中稀釋10倍(5微升至50微升)而製得。取40微升此儲備溶液置於一圓底96孔微量滴定板的之第12列中。向同一行內之第1列至第11列中添加40微升DMSO，並自第12列取20微升移至第11列，依此類推(在每次轉移前混合4次)，3倍連續稀釋十次。不自第2列轉移測試化合物至第1列中。隨後將自所有12種稀釋液取雙份各1微升轉移至96孔Bioblock 1.1毫升分析板(Fisherbrand)之側壁上以

形成兩列。

由結果進行製表，並減去標準分析板背景值，並將淨值轉置黏貼至Prism文檔中，最終化合物濃度使用毫微克/毫升計算。在Prism軟體中使用兩次測定的平均值並使用Prism的曲線擬合程式(S形劑量效應非線性回歸)進行製圖。

藉由以下製程自白色念珠菌(*Candida albicans*)MY 1055製備的葡聚糖合成酶(GS)實施常規分析：在30°C下劇烈振盪下，在10公升YPD培養基(每公升10克酵母抽提物、20克胰蛋白胍、20克葡萄糖)中培養MY 1055。藉由離心法收集細胞，洗滌沉澱並冷凍於-70°C下直至進行破裂處理為止。取解凍之沉澱塊在4°C下用等容積之破碎緩衝液(50 mM HEPES pH 7.4, 10% 甘油, 1 mM EDTA, 1 mM PMSF, 1 mM DTT)及其4倍重量之0.5毫米經酸洗滌的玻璃珠振盪2小時。在40x放大率下目測評估破碎程度。對於近平滑念珠菌(*C. parapsilosis*)菌株，將振盪過程延長至3小時以便達最大化破裂程度。經低速離心去除細胞碎片後，上清液在100,000×g下離心60分鐘，以自細胞質組份中分離膜及核糖體。用破裂緩衝液在相同離心條件下進一步洗滌膜兩次，且最終以25至30毫克/毫升蛋白質(Biorad)懸浮於破碎緩衝液中，在-70°C下進行儲存。在4°C下藉由在萃取緩衝液(50 mM NaPO₄ pH 7.5, 0.1 M KCl, 0.1 M檸檬酸鈉, 20% 甘油, 5 μM GTP-γ-S, 1 mM DTT, 1 mM PMSF, 3微克/毫升胃蛋白酶抑制素)加上0.25% W1中以5

毫克/毫升之蛋白質濃度輕緩地混合60分鐘，萃取膜之GS活性，隨後在 $100,000\times g$ 下離心60分鐘。離心後，自硬質層(其上面通常帶有少量膠狀未經提取之膜)構成之沉澱中移出澄清上清液。

藉由5倍稀釋於捕集緩衝液(50 mM HEPES pH 7.5, 10 mM KF, 1mM EDTA, 2毫克/毫升BSA)加上2.5 mM UDPG及10 μ M GTP- γ -S中立即開始捕集。在25 $^{\circ}$ C下培養60至90分鐘，藉由低速離心($3,000\times g$, 10分鐘)收穫葡聚糖。用洗滌緩衝液(50 mM HEPES, 20%甘油, 1 mM EDTA)加上2.5 mM UDPG及5 μ M GTP- γ -S對軟沉澱洗滌3次，一次無UDPG，並用Dounce均化器懸浮於約5體積PE萃取緩衝液(50 mM HEPES, 30%甘油, 1 mM EDTA, 20 μ M GTP- γ -S, 0.4% CHAPS, 0.08% 膽固醇半琥珀酸酯)中。懸浮液在-70 $^{\circ}$ C下冷凍過夜，並隨後在 $100,000\times g$ 下沉澱10分鐘實施。

靈敏度試驗

向96孔板之各孔中添加100微升適宜的測試介質(實例：包含0.165莫耳MOPS+3克/公升麩胺醯胺但不含碳酸氫鈉之RPMI-1640；或包含0.165莫耳MOPS+3克/公升麩胺醯胺、不含碳酸氫鈉但含3.2% DMSO之RPMI-1640；或包含0.33莫耳MOPS+6克/公升麩胺醯胺、不含碳酸氫鈉但含用於該板之6.4% DMSO之2X RPMI-1640，最終血清濃度為50%)。

酵母

以10毫克/毫升之濃度將測試化合物溶解於DMSO中，並稀釋(1:78)於不含DMSO或含1.92% DMSO或含5.12% DMSO的適宜測試介質中。實例：添加25微升10毫克/毫升之化合物儲備溶液至1925微升包含0.165莫耳MOPS+3克/公升麩胺醯胺、不含碳酸氫鈉但含1.92% DMSO之RPMI-1640中。所達成的測試化合物濃度為128微克/毫升且DMSO濃度為3.2%。向適宜測試介質板之各行第一孔中加入100微升該化合物儲備溶液(128微克/毫升)。橫過該板至柱11對化合物連續兩倍稀釋(列12係生長對照孔)並丟棄最末100微升，得到64至0.06微克/毫升之化合物濃度。對於帶有皮膚真菌之板，該最末100微升係置於一第二板之第一行中並連續兩倍稀釋而得到64至0.00004微克/毫升之化合物濃度。將兩性黴素B及卡泊芬淨(對照化合物)製備成一以10毫克/毫升存於DMSO中之儲備溶液且其係按照上文針對測試化合物所闡述在微量滴定板中進行製備。

在針對酵母之微量肉湯稀釋分析中，藉由對薩布羅(Sabouraud)右旋糖瓊脂(SDA)上的酵母培養物實施劃線法，在35-37°C下培養24-48小時，之後選擇1個特徵性菌落，並轉染至新鮮板且在相同條件下培養來選擇念珠菌、新型隱球菌(MY2062)及釀酒酵母(MY2255)。自再生長部分中選擇3至5個菌落並懸浮於5毫升無菌生理鹽水(BBL)中，並用Dade/Behring濁度計(較佳OD值為0.06至0.12)加以調節以配合0.5 McFarland標準之濁度。此可得到一約 1.5×10^6 CFU/毫升之濃度。將接種物進一步稀釋(1:1000)於

包含0.165莫耳MOPS+3克/公升麩胺醯胺、不含碳酸氫鈉但含3.2% DMSO之RPMI-1640中。然後用100微升/孔之此培養物稀釋液對先前用存於包含0.165莫耳MOPS+3克/公升之麩胺醯胺、不含碳酸氫鈉但含3.2% DMSO的RPMI-1640中之測試化合物滴定的分析板實施接種。此可得到一 5×10^2 至 2.5×10^3 CFU/毫升之最終有機體濃度及32至0.03微克/毫升之最終化合物濃度。另外，亦用經0.22微米之Express PLUS Millipore過濾系統過濾兩次的熱滅活(在55°C下1小時)小鼠血清對白色念珠菌(MY1055)進行測試。將此標準化懸浮液稀釋(1:1000)至小鼠血清中。隨後用100微升/孔之此培養物稀釋液對先前用存於包含0.33莫耳MOPS+6克/公升麩胺醯胺、不含碳酸氫鈉但含6.4% DMSO的2X RPMI-1640中之藥物滴定的分析板進行接種。此得到一 5×10^2 至 2.5×10^3 CFU/毫升之最終有機體濃度及32至0.03微克/毫升之最終化合物濃度及50%的小鼠血清。在35-37°C下培養分析板，並於第24小時讀取念珠菌之MIC，於48小時時讀取新型隱球菌之MIC。

絲狀真菌

在針對絲狀真菌煙麩黴(MF5668)及皮膚癬菌鬚瘡癬菌(MF7004)之微量肉湯稀釋分析中，在使用該等微生物前於薩布羅右旋糖瓊脂(SDA)斜面培養基上培養7天培養，煙麩黴之培養溫度為35-37°C，鬚瘡癬菌之培養溫度為30°C。藉由添加5毫升無菌生理鹽水至斜面培養基並隨後用一懸有存於鹽水中之孢子(分生孢子)之無菌達克龍拭子輕輕刮

擦儲備斜面培養基之表面製備絲狀真菌之接種物。隨後將各孢子懸浮液轉移至另一試管，並用 Dade/Behring 濁度計加以調節以配合 0.5 McFarland 標準之濁度，該濁度計針對煙麴黴 (*A. fumigatus*) 之較佳 OD 值為 0.06-0.09，針對皮膚癬菌鬚瘡癬菌 (*T. mentagrophytes*) 之較佳 OD 值為 0.13-0.17。此得到一約 $1-5 \times 10^6$ CFU/毫升之濃度。用一血球計數器對各培養物懸浮液計算孢子數以確保獲得正確的接種物。將此標準化煙麴黴懸浮液稀釋 (1:500) 至包含 0.165 莫耳 MOPS+3 克/公升之麩胺醯胺、不含碳酸氫鈉但含 3.2% DMSO 之 RPMI-1640 中。將此針對鬚瘡癬菌之標準化的懸浮液稀釋 (1:500) 至包含 0.165 莫耳 MOPS+3 克/公升之麩胺醯胺、不含碳酸氫鈉之 RPMI-1640 中。隨後用 100 微升/孔之此稀釋液對先前用存於包含 0.165 莫耳 MOPS+3 克/公升麩胺醯胺、不含碳酸氫鈉但含 3.2% DMSO 之 RPMI-1640 或包含 0.165 莫耳 MOPS+3 克/公升麩胺醯胺、不含碳酸氫鈉之 RPMI-1640 中之測試化合物滴定的分析板進行接種。另外，亦用經 0.22 微米 GP Express PLUS Millipore 過濾系統過濾一次的熱滅活人類血清對煙麴黴 (MF5668) 進行測試。將此標準化的懸浮液稀釋 (1:500) 至人血清中。隨後用 100 微升/孔之此培養物稀釋液對先前經存於包含 0.33 莫耳 MOPS+6 克/公升麩胺醯胺、不含碳酸氫鈉之 2X RPMI-1640 中之測試化合物滴定的分析板進行接種。在 35°C 下對板實施培養，並於第 48 小時針對煙麴黴對 MIC 進行讀數，及在 30°C 下對板實施培養並於第 96 小時針對皮膚癬菌鬚瘡癬菌

對MIC進行讀數。

在上述測試中，在0.5 McFarland樣品上實施活細胞計數以驗證CFU/毫升。在鹽水中製得具有0.5 McFarland之連續稀釋液(1:10)。將100微升各稀釋液(10^4 、 10^5 、 10^6)塗至薩布羅右旋糖瓊脂(SDA)板上，並在35°C或30°C下實施24至48或96(皮膚真菌)小時培養。經培養後，對菌落進行計數並記錄。亦針對各有機體實施生長對照及無菌對照。第12列為生長對照且不包含測試化合物。H行未經有機體或測試化合物接種，其用作針對各板之無菌對照。

所有測試化合物之最低抑菌濃度(MIC-100)據測定係與不含測試化合物之生長對照相比較無可見生長之最低化合物濃度。生長之最小顯著抑制(MIC-80)顯示係不含測試化合物的生長對照之生長抑制的80%。對於麴黴及皮膚癬菌鬚瘡癬菌，最小有效濃度(MEC)係根據宏觀的及微觀的菌絲近似形態確定。

活體內抗念珠菌活性

在DBA/2小鼠中藉由向其側部尾靜脈中靜脈內注射0.2毫升包含 3.0×10^4 CFU之白色念珠菌MY1055之接種誘導一散佈的念珠菌感染。於攻擊後15至30分鐘內開始治療。用測試化合物1)腹腔注射(每天兩次共2天)或2)口服(每天兩次共2天)對小鼠實施處理。對於各投藥途徑及稀釋劑，皆包括一適宜的假處理對照組。

在實施攻擊四天後，使用無菌技術取出經無痛致死小鼠(4-5/組)之腎，實施稱重並置於包含5毫升無菌鹽水之無菌

Whirl Pak袋中。在該等袋中對腎實施均質化，用鹽水進行連續稀釋，並將等分試樣鋪板於SDA上。在35°C下對板實施培養，並在30至48小時針對白色念珠菌CFU對其實施計數。將經治療組成對腎之CFU/克的平均數與假處理對照之平均數進行比較。百分比減菌藉由無可檢測酵母之小鼠數表示，其中因稀釋方案之最低檢出量係50酵母細胞/對腎。對於自成對腎未回收到可檢測酵母之個別小鼠的數據，向Microsoft Excel電子數據表公式[Log10 ((5×原始計數)/成對腎重量)]中填入9.8，以便該等計數可係一小於最低檢出量(49細胞/對腎)之計數。

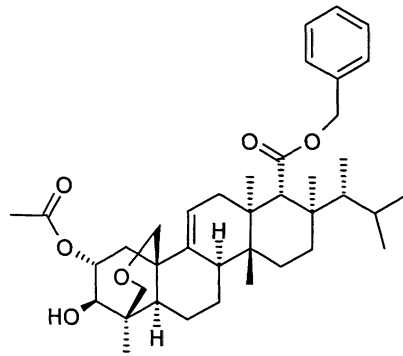
用學生檢測法(Student's t-test)(雙尾，不成對)將成對腎之平均log10酵母CFU/克與假處理對照相比較。在p=0.05等級時認為對比係顯著的。在攻擊後第4天時，計算經處理組成對腎之CFU/克相對於對照組的平均百分比減小。當將劑量及CFU皆以log10數值範圍表示時，線性趨勢典型係明顯的。隨後用逆回歸(2)來估計ED₉₀值及ED₉₉值，該兩值係定義為可將CFU數/器官分別減小90及99%之劑量(毫克/公斤)。

本發明化合物具有小於500 nM之GS IC₅₀及<0.03-32微克/毫升(例如0.03-8微克/毫升)之MIC-100。本發明化合物具有<0.03-32微克/毫升(例如0.03-4微克/毫升)之範圍的MIC-80及<0.03-32微克/毫升(例如0.03-2微克/毫升)之MEC。至於散佈的念珠菌感染之活性，化合物應將腎的CFU/克降低超過1 log10單位(與假處理對照相比較)，可將CFU/克降低

2 log₁₀單位之化合物尤其可用。以下實例僅用於闡明本發明及其實踐。不應將該等實例理解為對本發明範圍及精神進行限制。

中間體 1

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-2-羥基-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸苄基酯



向一燒瓶內充入安麻吩金(16克, 22.5毫莫耳)及三乙基矽烷(120毫升), 並對混合物實施攪拌直至發生完全溶解。加入三氟乙酸(180毫升), 並在室溫下對溶液實施10分鐘攪拌。加入甲苯(150毫升), 並蒸發掉溶劑, 剩餘一直接使用之固體。

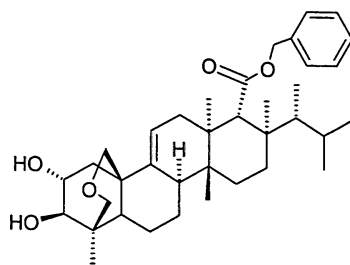
用苄基溴(16毫升)及碳酸氫鈉(28克)對一上文所得固體(22.5毫莫耳)溶於DMF(200毫升)之溶液實施處理。將混合物加熱至70°C保持48小時。使反應混合物冷卻至室溫, 並隨後穿過矽藻土墊對其過濾。用二氯甲烷、甲苯、及甲醇洗滌該矽藻土。將所得溶液濃縮成一油狀殘餘物, 藉由急驟層析法(矽膠, 100%二氯甲烷至92:8二氯甲烷: 甲醇)實

施純化，提供白色粉末狀苄基酯。

向一上文所得固體(11毫莫耳)溶於甲苯(500毫升)之溶液中添加樟腦磺酸(4.2克)，並將該混合物在70°C下加熱約1小時。將反應物冷卻至室溫，並添加吡啶(20毫升)。在減壓下對反應混合物濃縮並藉由急驟層析法(矽膠，100%二氯甲烷至98:2二氯甲烷：甲醇至95:5 CH₂Cl₂:甲醇)對殘餘物實施純化得到標題化合物，為一白色固體(6.2克)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm) δ 0.71-0.74 (m, 6H), 0.78 (d, J=6.83Hz, 3H), 0.80-0.84 (m, 6H), 1.15 (s, 3H), 1.16-1.21 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.25-1.29 (m, 1H), 1.33-1.63 (m, 7H), 1.70-1.82 (m, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.09-2.16 (m, 1H), 2.33-2.39 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 3.32 (d, J=4.69Hz, 1H), 3.34 (br. S, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.81 (d, J=11.91 Hz, 1H), 4.96 (d, J=12.25Hz, 1H), 5.12 (d, J=12.25Hz, 1H), 5.39 (d, J=5.81Hz, 1H), 5.66-5.74 (m, 1H), 及 7.35 (s, 5H)。

中間體2

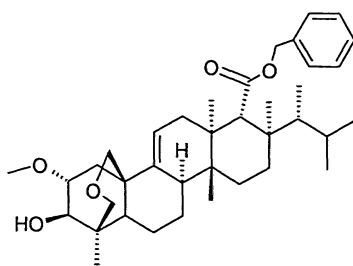
(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-2,3-(二羥基)-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒎-7-甲酸苄基酯



向一(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-2-羥基-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸苄基酯(中間體1, 1.2毫莫耳; 750毫克)溶於甲醇(30毫升)之溶液中添加碳酸鉀(198毫克)。在室溫下對反應混合物實施約16小時攪拌。在減壓下將反應物濃縮至約10毫升, 並用二氯甲烷加以稀釋。用水及飽和的NaCl溶液對該溶液實施洗滌, 並隨後經無水硫酸鈉實施乾燥。將溶劑蒸發掉, 得到白色固體狀標題化合物(700毫克)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm) δ 0.72 (s, 3H), 0.73 (d, 3H), 0.78 (d, J=6.87Hz, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.81 (d, J=6.70Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.14-1.21 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.24-1.27 (m, 1H), 1.47 (m, 6H), 1.69-1.82 (m, 3H), 1.84-1.93 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 3.15 (d, J=8.95Hz, 1H), 3.32 (d, J=11.92Hz, 1H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.71 (d, J=11.98Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.98 (d, J=12.25Hz, 1H), 5.13 (d, J=12.25Hz, 1H), 5.37-5.41 (m, 1H), 及7.36 (m, 5H)。

中間體3

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-2-(羥基)-3-(甲氧基)-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸苄基酯



向一經攪拌的 (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-2,3-(二羥基)-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸苄基酯(中間體2, 0.26毫莫耳; 150毫克)溶於二氯甲烷之溶液(8毫升)中添加甲醇(800微升)及三氟甲磺酸(1.02毫莫耳)。在室溫下將反應混合物攪拌約16小時。添加三乙胺(400微升)並在減壓下蒸發掉溶劑。藉由急驟層析法(矽膠, 90:10至80:20庚烷: 乙酸乙酯)對殘餘物實施純化以提供標題化合物(122毫克)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm) δ 0.71-0.74 (m, 6H), 0.78 (d, J=6.83Hz, 3H), 0.80-0.83 (m, 6H), 1.15 (s, 3H), 1.16-1.21 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.24-1.29 (m, 2H), 1.32-1.53 (m, 4H), 1.56-1.62 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 3H), 1.87-1.95 (m, 1H), 1.99-2.04 (m, 1H), 2.07-2.16 (m, 1H), 2.30 (d, J=2.25Hz, 1H), 2.40-2.47 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 3.18 (d, J=8.88Hz, 1H), 3.31 (d, J=11.76Hz, 1H), 3.40-3.42 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.77 (d, J=11.81Hz, 1H), 4.09-4.19 (m, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.39-5.43 (m, 1H), 及 7.32-7.39 (m, 5H)。

中間體3 (替代方法)

在室溫下，伴隨機械攪拌向一安麻吩金(90.0克，126.9毫莫耳)存於846毫升甲苯中之漿液一次性加入 Et_3SiH (202.2毫升，1269.5毫莫耳)。然後快速逐滴添加三氟乙酸(202.4毫升，2627.8毫莫耳)。三氟乙酸添加一經完成，即在室溫下對所得琥珀色溶液實施2.5小時攪拌。隨後將TFA/甲苯溶液濃縮至乾燥。添加新鮮的甲苯(300-500毫升)，並將混合物再次濃縮至乾燥。將甲苯汽提程序再重複兩次。隨後在一高真空線上對該粗製固體實施乾燥過夜，得到120克紫棕色固體。此物質無需純化即繼續用於下一步驟中。

伴隨機械攪拌向一上文固體(120克粗製材料，約126.9毫莫耳)溶於 MeOH (1.27公升)之溶液中快速逐滴添加 H_2SO_4 (31.2毫升，585.3毫莫耳)。添加一經完成後，即使所得溶液升溫至 65°C 並對其實施4.5小時攪拌。在該反應期間，沉澱出一白色固體。將反應物冷卻至室溫，並藉由過濾分離出該白色固體。隨後用 MeOH (2×200 毫升)及 CH_3CN (2×200 毫升)對該固體實施洗滌。經乾燥後，回收得到47.91克白色固體。

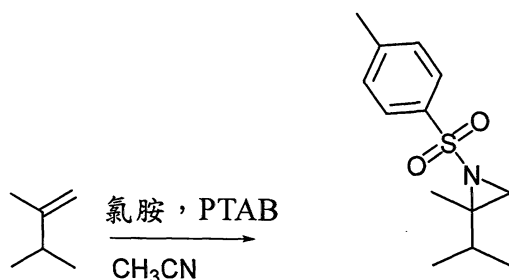
按下述自初始濾液及隨後洗出液中分離出額外物質。藉由真空蒸發使總液體體積減小至 $1/3$ 。添加過量的水，沉澱出一紫白色固體。對該固體過濾，用3:7 MeOH :水(2×100 毫升)及 CH_3CN (2×100 毫升)實施洗滌，並實施乾燥，得到一額外7.30克產物，呈褐色白色固體狀。產物之合併產率為55.21克(86.5%)。

伴隨機械攪拌將此產物(55.21克, 109.8毫莫耳)、 NaHCO_3 (147.5克, 1756.8毫莫耳)及苜基溴(65.29毫升, 549.0毫莫耳)合併於550毫升DMF中。使混合物升溫至 65°C , 並對其實施4.5小時攪拌。在真空中將DMF去除, 並將所得粗製物溶解於1公升3:2之水/MeOH中。將混合物劇烈攪拌2-3小時。在此時間內, 生成褐白色固體。該沉澱物過濾, 並用另外的3:2之水/MeOH(2×250 毫升)洗滌。隨後用庚烷對該固體漂洗, 並經抽吸脫水至最初乾燥度。隨後將所回收白色固體轉移至重結晶盤, 並置於真空烘箱中在 30°C 下保持4小時, 得到52.2克白色固體。

按下述自水:MeOH及庚烷濾液中分離出額外物質。用EtOAc對合併的溶液萃取。經 Na_2SO_4 對合併的EtOAc洗出液實施乾燥, 並濃縮至乾燥。藉由 SiO_2 層析法(3:7 EtOAc:DCM)對所得物質實施純化, 得到一額外5.42克產物, 為白色固體。中間體3之合併產率為57.6克(88.5%)。

中間體8

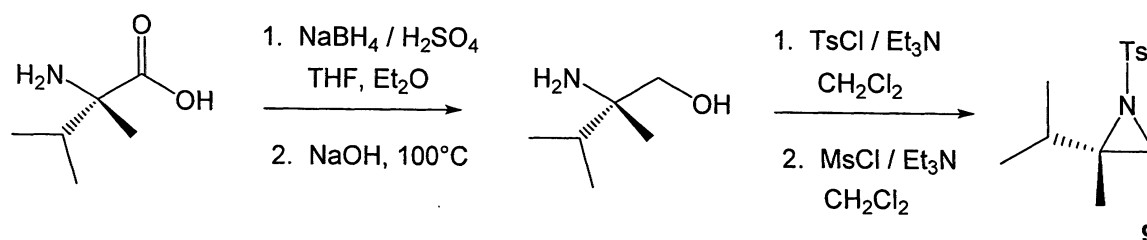
2-異丙基-2-甲基-1-[(4-苜苯基)磺醯基]氮丙啶



向一2,3-二甲基丁烯(300毫升, 2.42莫耳)溶於7.8公升乾燥乙腈之溶液中經90分鐘逐份添加氯胺-T(Chloramine-T)(749.9克, 1.1 eq)。將溫度保持於大約 20°C 。經90分鐘

以10克份向此反應混合物中添加苯基三甲基三溴化銨(91.4克, 0.1 eq)。在該添加期間使溫度升高至26°C。在室溫下將反應混合物攪拌2天。將反應混合物濃縮低至約最初體積之15%，然後過濾，用1公升乙腈洗滌固體。對有機液相濃縮，並將殘餘物溶解於2.5公升EtOAc中。用水對所得溶液洗滌兩次，經MgSO₄乾燥，並濃縮，得到一固體。在大矽藻土塞子上用梯度洗脫液5%至25%的EtOAc/庚烷對粗製物實施純化，得到317克固體2-異丙基-2-甲基-1-[(4-甲苯基)磺醯基]氮丙啶。

中間體9



(2S)-2-異丙基-2-甲基-1-[(4-甲苯基)磺醯基]氮丙啶

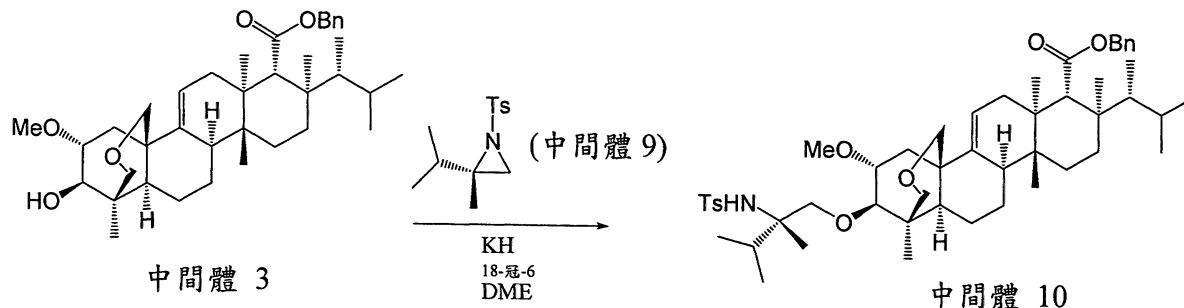
(a) 將NaBH₄(94.5克, 2.498莫耳)充入含有540毫升乾燥THF之5公升三頸燒瓶中。用冰浴對此溶液實施冷卻。將L- α -Me-Val-OH(75克, 0.572莫耳)添加至此溶液中。在N₂下對此混合物實施20分鐘攪拌，隨後經一3.5小時之時段逐滴加入一H₂SO₄(66.7毫升, 1.252莫耳)溶於160毫升乾燥乙醚之溶液。在冰浴中對反應混合物實施1小時攪拌，隨後使其升溫至室溫過夜。CH₂Cl₂/MeOH(70/30)中之TLC表明反應完成。用冰浴對反應物實施冷卻，並藉由經45分鐘緩慢添加250毫升MeOH使反應物停止反應。然後在室溫下

將混合物攪拌15分鐘，隨後緩慢添加NaOH(5N，700毫升)。用一蒸餾頭裝備該燒瓶，並用一加熱夾套將其加熱至100°C。藉由蒸餾將揮發物(bp<100°C)去除。將所得混合物加熱至100°C(內部溫度)保持3小時，然後使之冷卻至室溫。加入水(1公升)，並用CH₂Cl₂(6×500毫升)對該混合物萃取。經Na₂SO₄對合併的有機層乾燥，過濾及濃縮，得到呈黃色油狀胺基醇產物(64.2克)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.87 (d, J=6.93 Hz, 3 H) 0.91 (d, J=6.93 Hz, 3 H) 0.95 (s, 3 H) 1.57 - 1.68 (m, 1 H) 3.30 (d, J=10.30 Hz, 1 H) 3.34 (d, J=10.30 Hz, 1 H)。

(b) 用冰浴對一來自上文之胺基醇(32克，273.5毫莫耳)溶於乾燥CH₂Cl₂(1.7公升)之溶液實施冷卻，並添加Et₃N(198毫升，1422毫莫耳)。經3小時之時段逐滴添加對-甲苯磺醯氯(62.5克，328.2毫莫耳)溶於CH₂Cl₂(250毫升)之溶液。移除冰浴，並在室溫下對該溶液實施攪拌過夜。在冰浴中對該混合物實施冷卻，並先添加Et₃N(61.6毫升，442毫莫耳)再逐滴添加甲磺醯氯(40毫升，516.8毫莫耳)。對反應混合物實施4小時攪拌，同時保持溫度低於12°C。向該混合物中先添加水(600毫升)，再添加鹽水(350毫升)。用CH₂Cl₂(3×500毫升)對水層萃取。合併的有機層經Na₂SO₄乾燥，並過濾及濃縮。粗產物經矽膠墊(EtOAc/庚烷：5/95，然後10/90)純化，得到呈白色固體狀氮丙啶(36克)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.94 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 0.98 (d, J=6.78 Hz, 3 H) 1.44 - 1.53 (m, 1 H) 1.59 (s,

3 H) 2.20 (s, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.60 (s, 1 H) 7.30 (d, J=7.90 Hz, 2 H) 7.83 (d, J=7.90 Hz, 2 H)。

中間體 10

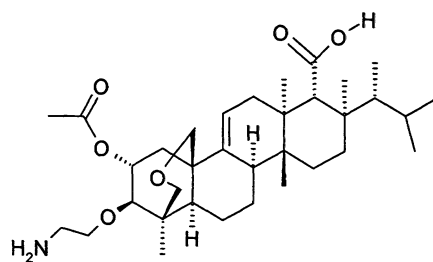


依照實例 148 中針對使用中間體 8 之製程，可用中間體 9 置換中間體 8 以生成中間體 10。

實例

實例 1

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-(2-胺基乙氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸



a) (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-3-(甲氧基)-2-(烯丙氧基)-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸苄基酯

向一經冷卻的中間體 3(611 毫克；1.025 毫莫耳)溶於二甲

基甲醯胺(9毫升)之溶液中添加氫化鈉(328毫克；8.2毫莫耳)及烯丙基溴(355微升)。在室溫下對反應物實施16小時攪拌。藉由TLC分析法來判斷反應是否結束。對反應內含物濃縮，並對殘餘物實施急驟層析法(矽膠；80:20庚烷：乙酸乙酯)。經純化的物質(529毫克)。

b) (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-3-(甲氧基)-2-(2-氧代乙氧基)-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸苄基酯

將上文所得材料(529毫克)溶解於丙酮(6.8毫升)及水(0.8毫升)中。添加四氧化鐵(4%溶液；531微升；0.08毫莫耳)及4-甲基嗎啉N-氧化物(196毫克)，並在室溫下對反應物實施16小時攪拌。藉由TLC分析法來判斷反應是否結束。添加弗洛裏西(Florisil)(550毫克)用亞硫酸氫鈉(550毫克)，並在室溫下對反應溶液實施1小時攪拌。反應內含物經矽藻土墊過濾並進行濃縮。將殘餘物溶解於四氫呋喃(12毫升)中並添加水(3毫升)及高碘酸鈉(490毫克)。在室溫下對反應溶液實施2小時攪拌，並藉由TLC分析來判定反應是否結束。添加水(5毫升)並用乙酸乙酯對水相實施三次洗滌。有機相經硫酸鎂乾燥並濃縮。對殘餘物實施急驟層析(矽膠；70:30庚烷：乙酸乙酯)，得到標題化合物(550毫克)。

c) (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-3-(甲氧基)-2-(2-胺基乙氧基)-1,6a,8,10a-

四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒽-7-甲酸苄基酯

向一得自實例1之化合物(b)(0.373克, 0.59毫莫耳)溶於異丙醇(33毫升)之溶液中添加乙酸銨(2.8克, 35毫莫耳)。添加氰基硼氫化鈉(0.55克, 8.23毫莫耳), 並在回流溫度(100°C)下於氮氣下對混合物實施攪拌。1小時後, TLC(10%甲醇於DCM中)顯示反應完成。蒸發掉溶劑, 並用碳酸氫鈉(40毫升)對混合物加以稀釋。用二氯甲烷(3×20毫升)萃取該溶液。合併的有機層用鹽水(20毫升)洗滌, 經硫酸鈉乾燥並實施蒸發。藉由管柱層析法(SepPack, 10克, 矽膠)用二氯甲烷/甲醇作為洗脫液對粗製物實施純化, 獲得期望化合物(94.6毫克)。

d) (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-3-(乙醯氧基)-2-(2-胺基乙氧基)-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒽-7-甲酸苄基酯

向一經攪拌的得自實例1之化合物(c)(0.095克, 0.15毫莫耳)溶於乙酸(13毫升)之溶液中添加對甲基苯磺酸(0.072克, 0.3毫莫耳), 並在約110°C下對該溶液實施60分鐘加熱。在減壓下將溶劑蒸發掉, 添加甲苯(10毫升)至殘餘物中, 並在真空中去除揮發物。所得黃色油狀物用乙酸乙酯(20毫升)進行稀釋, 並用碳酸氫鈉(2×10毫升)及鹽水(10毫升)實施洗滌。用乙酸乙酯(3×10毫升)萃取水層, 並經硫酸鈉對合併的有機層實施乾燥, 並實施蒸發。藉由管柱層析

法(SepPack, 2克, 矽膠)使用二氯甲烷/甲醇作為溶劑對粗製油狀物實施純化, 產生標題化合物(33.6毫克)。

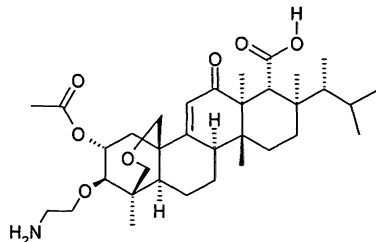
e) (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-(2-胺基乙氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸

將一得自實例1之化合物(d)(0.034克, 0.05毫莫耳)溶於甲醇(5毫升)之溶液用氮氣淨化若干次, 隨後添加氫氧化鈹(0.06克)。將該溶液置於氮氣氣氛下並實施約3小時攪拌, 直至藉由TLC分析判定反應已結束。混合物穿過短矽藻土墊過濾, 並用甲醇及二氯甲烷對該墊實施洗滌。蒸發掉溶劑, 得到標題化合物, 為白色固體, 0.022克。C₃₄H₅₅NO₆之計算值: 573; 觀測值: 574 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 0.77 (s, 3H), 0.78 (d, J=7.22 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.87 (d, J=6.64Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.69Hz, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.24-1.90 (m, 13H), 1.93 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.08-2.13 (m, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.40-2.49 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 2H), 3.17-3.23 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.72-3.81 (m, 2H), 3.84-3.93 (m, 1H), 5.45-5.50 (m, 1H), 且 5.72-5.84 (m, 1H)。

實例47

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-(2-胺基乙氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四

甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒈-7-甲酸



向一實例1(260毫克；0.41毫莫耳)溶於二甲基甲醯胺(50毫升)之溶液中添加吡啶(1.325毫升)及氯甲酸苄基酯(1.17微升)。在室溫下對反應物實施1小時攪拌，並藉由TLC分析判斷反應是否結束。向該反應溶液中添入水(200毫升)及乙酸乙酯(200毫升)。用乙酸乙酯洗滌水相兩次。將有機相合併，用飽和NaCl溶液實施洗滌，經硫酸鈉乾燥，並濃縮之。對殘餘物實施急驟層析(矽膠；99:1二氯甲烷：甲醇)。

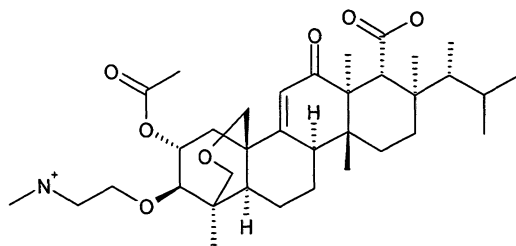
以中間體6(c)中所闡述方式使用三氧化鉻(0.68克)及二甲基吡啶(0.66克)對上文所得經保護胺基衍生物(117克)實施氧化步驟，獲得期望烯酮(32毫克)。

將上文所得烯酮(32毫克)溶解於甲醇(4毫升)中，並加入乙酸(15微升)及氫氧化鈣(25毫克)。確保在氫氣氣氛(氣室)及室溫下對反應混合物實施1小時攪拌。藉由TLC分析法來判斷反應是否結束。反應內含物經矽藻土墊過濾，並濃縮濾液，得到呈乙酸鹽形式之標題化合物(25.3毫克)。C₃₄H₅₃NO₇之計算值：587；觀測值：588 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 0.77-0.81 (m, 3 H), 0.81 (s, 3 H), 0.86-0.92 (m, 6 H), 0.97 (d, J=6.69 Hz, 3 H), 1.11

(s, 3 H), 1.15-1.37 (m, 3 H), 1.37-1.61 (m, 4 H), 1.72 (s, 3 H), 1.73-1.83 (m, 2 H), 1.84-1.94 (m, 2 H), 2.03-2.06 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.22-2.30 (m, 1 H), 2.42-2.54 (m, 1 H), 2.71 (s, 1 H), 3.08-3.16 (m, 3 H), 3.25 (d, $J=8.83$ Hz, 1 H), 3.40 (d, $J=11.76$ Hz, 1 H), 3.46-3.57 (m, 2 H), 3.75-4.00 (m, 3 H), 5.76 (d, $J=2.64$ Hz, 1 H), 及 5.78-5.89 (m, 1 H)。

實例 49

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-(2-甲基胺基乙氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒈-7-甲酸

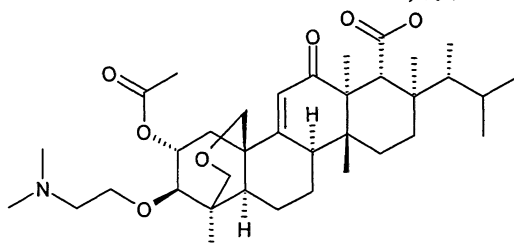


向一實例 47 中所闡述化合物(100 毫克；0.15 毫莫耳)溶於甲醇(6 毫升)之溶液中添加低聚甲醛(4.6 毫克；0.15 毫莫耳)及碳酸氫鈉(19 毫克)。在室溫下對反應溶液實施 40 分鐘攪拌，然後加熱至 60°C 並實施 1 小時攪拌。將反應溶液冷卻至室溫，並加入氫氧化鈣(80 毫克)及乙酸(30 微升)。確保在氫氣氣氛及室溫下對反應混合物實施 1 小時攪拌。該反應混合物經矽藻土墊過濾，並濃縮濾液。對殘餘物實施急驟層析(矽膠；95:5 二氯甲烷：甲醇)，產生呈乙酸鹽形式

之標題化合物(27毫克)。C₃₅H₅₅NO₇之計算值：602；觀測值：603 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 0.78 (d, J=7.17 Hz, 3 H), 0.82 (s, 3 H), 0.84-0.94 (m, 6 H), 0.97 (d, J=6.64 Hz, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.15-1.58 (m, 5 H), 1.65-1.71 (m, 1 H), 1.73 (s, 3 H), 1.75-1.89 (m, 2 H), 1.90 (s, 3 H), 1.91-1.98 (m, 1 H), 2.07 (s, 3 H), 2.08-2.13 (m, 1 H), 2.19-2.31 (m, 1 H), 2.39-2.51 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.65-2.71 (m, 1 H), 3.02-3.09 (m, 2 H), 3.09 (s, 1 H), 3.23 (d, J=8.98 Hz, 1 H), 3.39 (d, J=11.96 Hz, 1 H), 3.45-3.60 (m, 2 H), 3.73-3.84 (m, 3 H), 3.88-3.96 (m, 1 H), 5.76 (d, J=2.49 Hz, 1 H), 及 5.78-5.87 (m, 1 H)。

實例 50

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-(2-二甲基胺基乙氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸

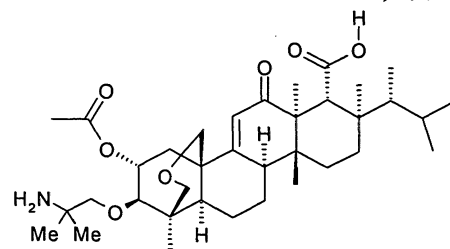


其作為實例 49 之副產物(5毫克)分離出來，並轉化為乙酸鹽。C₃₆H₅₇NO₇之計算值：616；觀測值：617 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 0.78 (d, J=7.22 Hz, 3 H), 0.81 (s, 3 H), 0.85-0.92 (m, 6 H), 0.97 (d, J=6.74 Hz, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.14-1.37 (m, 3 H), 1.36-1.58 (m, 3 H),

1.65-1.71 (m, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.82-1.92 (m, 3 H), 1.94 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 2.08-2.12 (m, 1 H), 2.20-2.29 (m, 1 H), 2.41-2.50 (m, $J=20.26$ Hz, 1 H), 2.65-2.72 (m, 7 H), 2.98-3.15 (m, 3 H), 3.23 (d, $J=8.98$ Hz, 1 H), 3.40 (d, $J=11.91$ Hz, 1 H), 3.49-3.56 (m, 2 H), 3.74-3.86 (m, 2 H), 3.93-4.03 (m, 1 H), 5.76 (d, $J=2.59$ Hz, 1 H), 及 5.78-5.89 (m, 1 H)。

實例 113

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-(2-胺基-2-甲基丙氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸



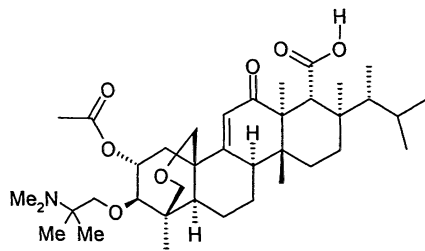
(a) 向一中間體 3 (1.5 克；2.5 毫莫耳) 溶於二甲基甲醯胺 (30 毫升) 之溶液中添加氫化鈉 (1.0 克；60% 分散液，25.3 毫莫耳) 及 1-苯磺醯基-2,2-二甲基-氮丙啶 (2.67 克；12.5 毫莫耳)。將反應混合物加熱至 70°C 並實施 1 小時攪拌；藉由 TLC 分析法來判斷反應是否結束。將反應物冷卻至室溫，並添加乙酸乙酯 (100 毫升)、甲醇 (10 毫升) 及水 (50 毫升)。用乙酸乙酯洗滌水相兩次。將有機相合併，經硫酸鎂乾燥，並濃縮。對殘餘物實施急驟層析 (矽膠；90:10 庚烷：乙酸乙酯)，產生一白色固體 (1.75 克)。

(b) 將一份此純化物(800毫克)溶解於二甲基甲醯胺(20毫升)中，並將溶液冷凍至 -70°C 。向反應溶液中添加氫(20克)，並經1.5小時之時段加入金屬鈉(足以維持藍色)。在 -60°C 下對該反應溶液實施2小時攪拌，並隨後使其升溫至氫回流溫度保持30分鐘。判斷反應結束，並緩慢加入甲醇(15毫升)。然後使反應物升溫至 0°C ，並加入水(50毫升)。用乙酸乙酯(75毫升)對水相實施三次洗滌；將有機相合併，經硫酸鎂乾燥，並濃縮，得到一白色固體(1.14克)。

對所得胺基衍生物施加與實例47中所闡述之彼等相似的條件，以獲得標題化合物。 $\text{C}_{36}\text{H}_{57}\text{NO}_7$ 之計算值：675；觀測值：676 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 0.78 (d, 3 H), 0.82 (s, 3 H), 0.86-0.90 (m, 6 H), 0.90-0.95 (m, 1 H), 0.97 (d, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.12-1.29 (m, 2 H), 1.30 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.39-1.59 (m, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.74-1.83 (m, 2 H), 1.84-1.96 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.07-2.11 (m, 1 H), 2.20-2.29 (m, 1 H), 2.44-2.51 (m, 1 H), 2.65-2.72 (m, 1 H), 3.11 (s, 1 H), 3.27 (d, 1 H), 3.42 (d, $J=12.18$ Hz, 1 H), 3.52-3.55 (m, 1 H), 3.57-3.67 (m, 3 H), 3.85 (d, 1 H), 5.77 (d, 1 H), 及 5.82-5.90 (m, 1 H)。

實例 114

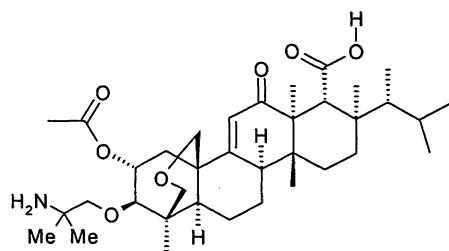
(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-(2-二胺基-2-甲基丙氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒈-7-甲酸



使用實例 113 中所闡述化合物及低聚甲醛用與實例 50 中所闡述相似的方式製備標題化合物。C₃₈H₆₁NO₇ 之計算值：643；觀測值：644 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 0.76-0.83 (m, 6 H), 0.84-0.95 (m, 6 H), 0.95-0.99 (m, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.14-1.23 (m, 1 H), 1.23-1.32 (m, 2 H), 1.33 (s, 3 H), 1.34-1.42 (m, 1 H), 1.43 (s, 3 H), 1.46-1.59 (m, 2 H), 1.72 (s, 3 H), 1.73-1.93 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.08-2.13 (m, 1 H), 2.19-2.29 (m, 1 H), 2.44-2.54 (m, 1 H), 2.64-2.73 (m, 1 H), 2.80 (s, 6 H), 3.11 (s, 1 H), 3.38-3.49 (m, 1 H), 3.50-3.58 (m, 1 H), 3.68-3.77 (m, 1 H), 3.78-3.91 (m, 3 H), 4.20-4.42 (m, 1 H), 5.76 (d, J=2.59 Hz, 1H), 及 5.79-5.91 (m, 1 H)。

實例 113(替代實例)

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-(2-胺基-2-甲基丙氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸(J-1)



(a) 向含中間體3(1.5克；2.5毫莫耳)之二甲基甲醯胺(30毫升)溶液中添加氫化鈉(1.0克；60%分散液，25.3毫莫耳)及1-苯磺醯基-2,2-二甲基-氮丙啶(2.67克；12.5毫莫耳)。將反應混合物加熱至70°C並實施1小時攪拌；藉由TLC分析法來判斷反應是否結束。將反應物冷卻至室溫，並添加乙酸乙酯(100毫升)、甲醇(10毫升)及水(50毫升)。用乙酸乙酯洗滌水相兩次。將有機相合併，經硫酸鎂乾燥，並濃縮。對殘餘物實施急驟層析(矽膠；90:10庚烷：乙酸乙酯)，產生白色固體(1.75克)。

(b) 將一份此純化物(800毫克)溶解於二甲氧基乙烷(20毫升)中，並將溶液冷凍至-70°C。向反應溶液中添加氮(20克)，並以1.5小時時間添加金屬鈉(足以維持藍色)。在-60°C下對該反應溶液實施2小時攪拌，並隨後使其升溫至氮回流溫度保持30分鐘。判斷反應結束，並緩慢加入甲醇(15毫升)。然後使反應物升溫至0°C，並加入水(50毫升)。用乙酸乙酯(75毫升)對水相實施三次洗滌；將有機相合併，經硫酸鎂乾燥，並濃縮，得到白色固體。

(c) 向得自步驟(b)之白色固體溶於乙酸(100毫升)之攪拌溶液中添加p-TsOH-H₂O(0.93克)，並在113°C下對反應混合物實施1.5小時加熱。然後，將反應混合物冷卻至室溫，並在減壓下蒸發掉乙酸。將殘餘物溶解於EtOAc(200毫升)中，並用飽和NaHCO₃溶液(100毫升)小心洗滌。用EtOAc(2×100毫升)再萃取水相。合併的有機溶液經無水MgSO₄乾燥。過濾及蒸發溶劑後，分離出期望產物，為白

色固體(0.87克)。

(d) 向得自步驟(c)之胺(0.81克, 1.38毫莫耳)溶於丙酮(24毫升)之攪拌溶液中添加水(12毫升)、MeOH(5毫升)、NaHCO₃(1.18克, 14毫莫耳)、及CBz-OSu(0.41克, 1.65毫莫耳)。在室溫下對反應混合物實施攪拌過夜。在真空中蒸發掉溶劑, 將殘餘物分配於EtOAc(80毫升)與水(40毫升)之間。分離出水相並用EtOAc(2×30毫升)萃取。合併的有機溶液經無水MgSO₄乾燥, 過濾, 並藉由蒸發去除溶劑, 獲得呈淡黃色固體狀期望產物(1.14克)。藉由急驟層析法用MeOH/DCM(1-5%)作為洗脫液對此固體實施純化, 產生呈淡白色固體狀期望產物(0.74克)。

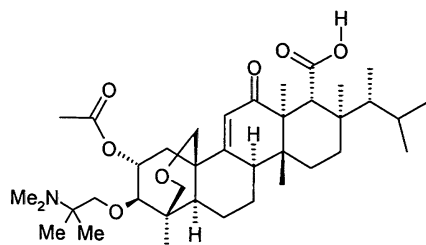
(e) 向1公升燒瓶中加入CrO₃(9.63克, 96毫莫耳)及二氯甲烷(450毫升)。將混合物冷卻至-40°C(內部溫度), 並以單份加入3,5-二甲基吡唑(9.24克, 96毫莫耳)。在-20°C下對該混合物實施1小時加熱。單份添加溶於二氯甲烷(30毫升)之按上文步驟(d)中所述製備的經CBz保護之胺(1.60克, 2.18毫莫耳), 並對反應物實施加溫過夜。用飽和NaHCO₃溶液對反應混合物實施洗滌。分離出有機層, 並用二氯甲烷(2×200毫升)對合併的水性部分實施再萃取。經MgSO₄對合併的有機部分實施乾燥。藉由過濾去除乾燥劑, 並小心地蒸發掉溶劑(水浴溫度<25°C), 剩下一棕色固體。將此固體快速溶解於二氯甲烷中, 並裝載至一用於純化的急驟層析柱中。藉由急驟層析法用EtOAc/庚烷(10-30%)作為洗脫液對此固體實施純化。去除溶劑後, 將殘餘

物溶解於EtOAc(300毫升)中。用1 N HCl(2×150毫升)對有機溶液實施洗滌。經MgSO₄對該有機溶液實施乾燥，過濾以去除該乾燥劑，並蒸發掉溶劑，產生呈淡白色固體狀期望化合物(0.34克)。

(f) 向一得自上文步驟(e)之12-酮中間體(0.17克，0.23毫莫耳)溶於甲醇(20毫升)之溶液中加入HOAc(0.17毫升)及20%的濕Pd(OH)₂/C(0.17克)。藉由通過氫氣對該溶液實施5分鐘脫氣。用氫氣對燒瓶實施淨化，並在氣室壓力下對反應物實施氫化。約30分鐘後，穿過一矽藻土薄層對混合物過濾。將溶劑蒸發掉並將殘餘物溶解於小體積二氯甲烷中，並藉由矽膠層析法(5 g管柱)純化之。該洗脫液係一1%至7.5%之MeOH於二氯甲烷中之梯度。分離出期望之胺，為一淺黃色固體(0.15克)。C₃₆H₅₇NO₇之計算值：675；觀測值：676 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 0.78 (d, 3 H), 0.82 (s, 3 H), 0.86-0.90 (m, 6 H), 0.90-0.95 (m, 1 H), 0.97 (d, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.12-1.29 (m, 2 H), 1.30 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.39-1.59 (m, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.74-1.83 (m, 2 H), 1.84-1.96 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 2.07-2.11 (m, 1 H), 2.20-2.29 (m, 1 H), 2.44-2.51 (m, 1 H), 2.65-2.72 (m, 1 H), 3.11 (s, 1 H), 3.27 (d, 1 H), 3.42 (d, J=12.18 Hz, 1 H), 3.52-3.55 (m, 1 H), 3.57-3.67 (m, 3 H), 3.85 (d, 1 H), 5.77 (d, 1 H), 及5.82-5.90 (m, 1 H)。

實例114(替代實例)

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-(2-二胺基-2-甲基丙氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸(J-2)



向一得自實例113之胺基化合物(60毫克, 0.089毫莫耳)溶於MeOH(4毫升)之溶液中加入低聚甲醛(9毫克)及NaHCO₃(14毫克), 並在60°C下對該混合物實施1.5小時加熱。然後將反應混合物冷卻至室溫, 並加入乙酸(0.06毫升)及Pd(OH)₂-C(20%濕的, 60毫克)。對該混合物實施脫氣, 並在室溫下於氣室壓下對其實施氫化過夜。穿過一矽藻土薄層對混合物過濾, 蒸發掉溶劑並藉由矽膠層析法(5g管柱)用存於DCM中之MeOH(2.5-15%)洗脫對殘餘物實施純化, 產生呈淡黃色固體狀之期望產物(40毫克)。
C₃₈H₆₁NO₇之計算值: 643; 觀測值: 644 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 0.76-0.83 (m, 6 H), 0.84-0.95 (m, 6 H), 0.95-0.99 (m, 3 H), 1.11 (s, 3 H), 1.14-1.23 (m, 1 H), 1.23-1.32 (m, 2 H), 1.33 (s, 3 H), 1.34-1.42 (m, 1 H), 1.43 (s, 3 H), 1.46-1.59 (m, 2 H), 1.72 (s, 3 H), 1.73-1.93 (m, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 2.08-2.13 (m, 1 H), 2.19-2.29 (m, 1 H), 2.44-2.54 (m, 1 H), 2.64-2.73 (m, 1 H), 2.80 (s, 6

H), 3.11 (s, 1 H), 3.38-3.49 (m, 1 H), 3.50-3.58 (m, 1 H), 3.68-3.77 (m, 1 H), 3.78-3.91 (m, 3 H), 4.20-4.42 (m, 1 H), 5.76 (d, J=2.59 Hz, 1H), 及 5.79-5.91 (m, 1 H)。

用與實例113中所述相似之方法自中間體3及一經適當取代的氮丙啶製備表3中所述化合物。用與實例114中所述相似之方法可對所得胺基衍生物實施烷基化步驟。

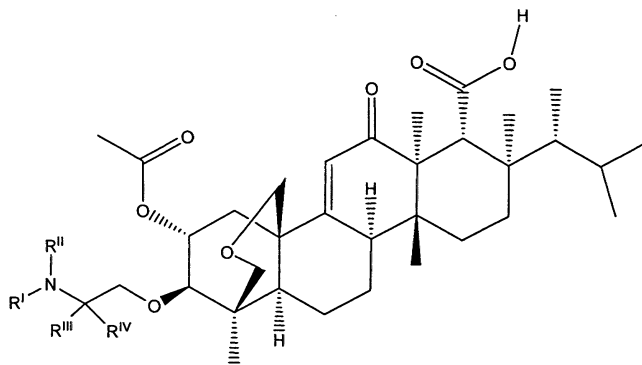


表 3

Ex./cpd	R ^{III}	R ^{IV}	R ^I	R ^{II}	名稱	MS	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄ , δ, ppm)
124/J-3	n-Pr	Me	H	H	(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-(2-胺基-2-甲基戊氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸	644 (M+H) ⁺	0.75-0.83 (m, 6H), 0.86-0.94 (m, 6 H), 0.95-1.00 (m, 6 H), 1.01-1.09 (m, 2 H), 1.11 (s, 3 H), 1.12-1.26 (m, 5 H), 1.28-1.32 (m, 5 H), 1.32-1.69 (m, 8 H), 1.72 (s, 3 H), 1.74-2.03 (m, 4 H), 2.06 (s, 3 H), 2.07- 2.12 (m, 2 H), 2.19-2.32 (m, 2 H), 2.43-2.64 (m, 2 H), 2.65-2.73 (m, 1 H), 3.11 (s, 1 H), 3.34- 3.44 (m, 1 H), 3.45-3.56 (m, 2 H), 3.56-3.63 (m, 1 H), 3.63-3.72 (m, 1 H), 3.72-3.79 (m, 1 H), 3.80-3.95 (m, 1 H),

Ex./cpd	R ^{III}	R ^{IV}	R ^I	R ^{II}	名稱	MS	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- d ₄ , δ, ppm)
							5.75-5.78 (m, 1 H), 及 5.78-5.89 (m, 1 H).
125/J-5	n-Pr	Me	Me	Me	(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-(2-二甲胺基-2-甲基戊氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸	C ₄₀ H ₆₅ NO ₇ - 計算值: 671; 觀測值 672 (M+H) ⁺	0.74-0.83 (m, 6H), 0.85-0.91 (m, 6H), 0.93-1.08 (m, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.13-1.39 (m, 6H), 1.41 (s, 3H), 1.43- 1.70 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.73-1.93 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 2.17- 2.34 (m, 1H), 2.46-2.56 (m, 1H), 2.64-2.73 (m, 1H), 2.82 (m, 7H), 3.11 (s, 1H), 3.44 (d, J=11.96Hz, 1H), 3.48- 3.58 (m, 2H), 3.66-3.76 (m, 1H), 3.78-3.88 (m, 2H), 3.90-3.99 (m, 1H), 5.74-5.78 (m, 1H), 及 5.78-5.93 (m, 1H).
127/J-9	Et	Me	H	H	(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-(2-胺基-2-甲基丁氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸	C ₃₇ H ₅₉ NO ₇ - 計算值: 629; 觀測值: 630 (M+H) ⁺	0.78 (d, J=7.22Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.86-0.90 (m, 6H), 0.96-0.98 (m, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.17- 1.23 (m, 1H), 1.26 (d, J=2.88Hz, 3H), 1.29- 1.71 (m, 8H), 1.72 (s, 3H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.86-1.91 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 2.04-2.11 (m, 4H), 2.19-2.28 (m, 1H), 2.48 (dd, J=13.15, 7.15Hz, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.11 (s, 1H), 3.41 (d, J=11.81Hz, 1H), 3.51-3.59 (m, 3H), 3.61-3.76 (m, 2H), 3.85 (d, J=11.91Hz, 1H),

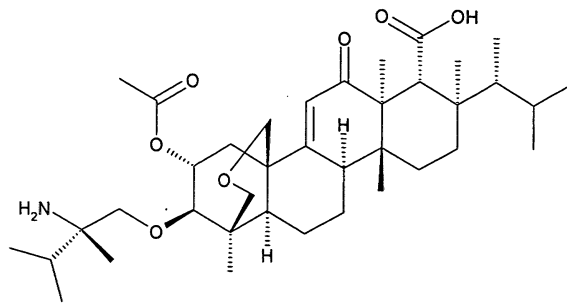
Ex./cpd	R ^{III}	R ^{IV}	R ^I	R ^{II}	名稱	MS	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄ , δ , ppm)
							5.76 (d, J=2.29 Hz, 1H), 及5.78-5.89 (m, 1H).
128/J-10	Et	Me	Me	Me	(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-(2-二甲胺基-2-甲基丁氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸	C ₃₉ H ₆₃ NO ₇ - 計算值: 657; 觀測值: 658 (M+H) ⁺	0.75-0.83 (m, 6H), 0.84-1.05 (m, 12H), 1.11 (s, 3H), 1.12-1.35 (m, 6H), 1.37 (s, 3H), 1.39-1.70 (m, 3H), 1.70-1.73 (m, 3H), 1.73- 1.92 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 2.04- 2.12 (m, 3H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.45-2.72 (m, 2H), 2.78-2.83 (m, 6H), 3.11 (s, 1H), 3.34-3.49 (m, 2 H), 3.49-3.60 (m, 1H), 3.69-3.95 (m, 4H), 5.76 (d, J=2.64Hz, 1H), 及 5.79-5.91 (m, 1H).
129/J-7	i-Pr	Me	H	H	(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-(2-胺基-2,3-二甲基丁氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸	C ₃₈ H ₆₁ NO ₇ - 計算值: 643; 觀測值: 644 (M+H) ⁺	0.78 (d, J=7.17Hz, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.87-0.90 (m, 6H), 0.93-1.03 (m, 9H), 1.11 (s, 3H), 1.17 (d, J=1.17Hz, 3H), 1.28-1.72 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.76-1.88 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.91- 2.03 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.24-2.30 (m, 1H), 2.51 (d, J=24.75Hz, 1H), 2.65-2.71 (m, 1H), 3.09 (s, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 3H), 3.64-3.71 (m, 1H), 3.78-3.91 (m, 1H), 5.76-5.80 (m, 1H) 及 5.79-5.88 (m, 1H).
130/J-11	i-Pr	Me	Me	Me	(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-	C ₄₀ H ₆₅ NO ₇ -	0.71 (d, J=7.22Hz, 3H), 0.74 (s, 3H), 0.78-0.85

Ex./cpd	R ^{III}	R ^{IV}	R ^I	R ^{II}	名稱	MS	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄ , δ , ppm)
					(乙醯氧基)-2-(2-二甲胺基-2,3-二甲基丁氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸	計算值: 671; 觀測值: 672 (M+H) ⁺	(m, 6H), 0.89 (d, J=6.69Hz, 3H), 0.92-1.02 (m, 6H), 1.03 (s, 3H), 1.06-1.16 (m, 3H), 1.19-1.63 (m, 5H), 1.64 (s, 3H), 1.65-1.83 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.13-2.24 (m, 2H), 2.28-2.48 (m, 2H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.70-2.76 (m, 7H), 3.03 (s, 1H), 3.20 (d, J=3.71Hz, 1H), 3.36 (d, J=11.96Hz, 1H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.61-3.73 (m, 2H), 3.81-3.91 (m, 1H), 5.66-5.69 (m, 1H), 及 5.69-5.79 (m, 1H).
136/J-15	i-Bu	Me	Me	Me	(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-(2-二甲胺基-2,4-二甲基戊氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸	C ₄₁ H ₆₇ NO ₇ - 計算值: 685; 觀測值: 686 (M+H) ⁺	0.78 (d, J=7.22Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.87-0.92 (m, 6H), 0.97 (d, J=6.69Hz, 3H), 0.99-1.06 (m, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.28-1.35 (m, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.44-1.71 (m, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.74-1.89 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.08-2.11 (m, 1H), 2.21-2.29 (m, 1H), 2.45-2.56 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 8H), 3.11 (s, 1H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.43 (d, J=11.91Hz, 1H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.66-3.98 (m, 3H), 5.74-5.77 (m, 1H), 及 5.78-5.89 (m, 1H).

Ex./cpd	R ^{III}	R ^{IV}	R ^I	R ^{II}	名稱	MS	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄ , δ , ppm)
140/J-19	Me	Et	Et	Et	(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-(2-二乙胺基-2-甲基丁氧基)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒈-7-甲酸	C ₄₁ H ₆₇ NO ₇ 之 計算值: 685; 觀測值: 686 (M+H) ⁺	0.78 (d, <i>J</i> =7.22Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.88-0.93 (m, 6H), 0.97 (d, <i>J</i> =6.69Hz, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.13 (d, <i>J</i> =2.54Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.26-1.32 (m, 2H), 1.36-1.47 (m, 2H), 1.49-1.59 (m, 3H), 1.59-1.72 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.75-1.80 (m, 2H), 1.82-1.99 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.39-2.50 (m, 1H), 2.67 (d, <i>J</i> =12.01Hz, 1H), 2.78- 2.95 (m, 5H), 3.09 (s, 1H), 3.16 (d, <i>J</i> =8.88 Hz, 1H), 3.40 (d, <i>J</i> =11.71Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.57 (d, <i>J</i> =9.76Hz, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> =9.81Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 及5.77-5.85 (m, 1H).

實例 148

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-[(2S)-2-胺基-2,3-二甲基丁氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒈-7-甲酸



步驟 1 : (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-2-[[[(2S)-2,3-二甲基-2-[(對-甲苯基磺醯)胺基]丁基]氧基]-3-(甲氧基)-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸苄基酯

向一經攪拌的 (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-2-(羥基)-3-(甲氧基)-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸苄基酯 (30.2 克, 51 毫莫耳) 溶於無水二甲氧基乙烷 (400 毫升) 之溶液中加入 18-冠-6 (33.7 克, 127.5 毫莫耳) 及 2-異丙基-2-甲基-1-[(4-甲苯基)磺醯基]氮丙啶 (21.4 克, 84.6 毫莫耳, 1.66 當量)。在氮氣氛下對該混合物實施 10 分鐘攪拌, 直至所有固體溶解。經一約 30 分鐘之時段逐份 (約 1 克份) 加入氫化鉀 (30% 於油中, 17.0 克, 127.5 毫莫耳, 2.5 當量)。完成該添加後, 在室溫下對所得懸浮液實施約 3 小時攪拌。藉由逐滴加入甲醇 (40 毫升) 小心地對反應物實施驟冷。然後用水 (300 毫升) 對反應混合物實施稀釋, 並用 EtOAc (300 毫升) 萃取。用水 (2×200 毫升) 對有機溶液實施洗滌, 並經無水 MgSO₄ 實施乾燥。藉由過濾去除乾燥劑, 並在減壓下去除

有機溶劑，獲得呈非對映體混合物形式之期望化合物(67.4克)。藉由在矽膠(0-15% EtOAc/庚烷)上實施層析法分離該等非對映體，得到較快流出的同分異構體，(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR) -8- [(1R)-1,2-二甲基丙基]-2-[[[(2R)-2,3-二甲基-2-[(對-甲苯基磺醯)胺基]丁基]氧基]-3-(甲氧基)-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸苄基酯，及較慢流出的同分異構體，(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR) -8- [(1R)-1,2-二甲基丙基]-2-[[[(2S)-2,3-二甲基-2-[(對-甲苯基磺醯)胺基]丁基]氧基]-3-(甲氧基)-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸苄基酯。

步驟2：(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-2- [[[(2S)-2-胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-3-(甲氧基)-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸

經約20分鐘向保持於-35至-50°C(浴溫度)之液態氦(約400毫升)中加入(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-2-[[[(2S)-2,3-二甲基-2-[(對-甲苯基磺醯)胺基]丁基]氧基]-3-(甲氧基)-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸苄基酯(18.21克，21.60毫莫耳)溶於二甲氧基乙烷(300毫升)之溶液。經約30分鐘

之時段，向該氫溶液中加入金屬鈉(4.0克，以0.2克份添加，在添加前經庚烷快速洗滌)，同時確保反應溫度保持於約-35°C(浴溫度)。對深藍色反應混合物實施約3小時攪拌。藉由TLC(50%存於庚烷中之EtOAc及10%存於DCM中之MeOH)之分析指一不完全反應，故經約10分鐘之時段按上文所述加入金屬鈉(1.0克，分成0.5克份)。對反應物實施再2小時攪拌，由此藉由TLC及LC-MS分析法判斷反應已完成。藉由小心地先加入異丙醇(10毫升，經約15分鐘逐滴加入)再加入1:1異丙醇-MeOH(80毫升，經30分鐘)及MeOH(40毫升，經30分鐘)使反應停止。對反應混合物實施1小時攪拌，隨後經15分鐘加入水(15毫升)。使氫蒸發掉並隨後向該反應物中加入水(300毫升)。用EtOAc(3×350毫升)對該混合物萃取。有機溶液經無水MgSO₄乾燥。去除乾燥劑，並蒸發掉溶劑，得到一白色固體(7.96克)。水性溶液用鹽水(400毫升)實施處理，並用二氯甲烷(3×300毫升)實施再萃取。對合併的二氯甲烷萃取液實施乾燥(MgSO₄)、過濾及蒸發，獲得額外白色固體(4.53克)。(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-2-[[[(2S)-2-胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-3-(甲氧基)-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸之合併產率為12.49克，其直接用於下一步驟中。

步驟3：(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二

甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸

向一經攪拌的(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-2-[[[(2S)-2-胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-3-(甲氧基)-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸(12.39克,約20.61毫莫耳)溶於乙酸(970毫升)之溶液中加入p-TsOH-H₂O(9.7克)並在110°C下對混合物實施5小時加熱。然後,將反應混合物冷卻至室溫,並在減壓下蒸發掉乙酸。將殘餘物溶解於EtOAc(400毫升)中並用飽和NaHCO₃溶液(400毫升)小心地實施洗滌。水相用EtOAc(3×250毫升)實施再萃取。合併的有機溶液經無水Na₂SO₄實施乾燥。過濾及溶劑蒸發後,分離出期望產物,為一淡黃色固體(5.61克)。用10%存於DCM中之MeOH(4×250毫升)對水性溶液實施再萃取,經Na₂SO₄對合併的有機層實施乾燥,過濾並蒸發掉溶劑,獲得期望產物(4.49克)。合併的(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸產物(10.1克)直接用於下一步驟中。

步驟4:(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-[(苄氧基)羰基]胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,

7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒽-7-甲酸

向一經攪拌的(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒽-7-甲酸(9.68克, 15.4毫莫耳)溶於丙酮(270毫升)之溶液中加入水(55毫升)、MeOH(130毫升)、NaHCO₃(12.9克, 128毫莫耳)、及CBz-OSu(5.06克, 20.3毫莫耳)。在室溫下對反應混合物實施攪拌過夜。在真空中蒸發掉溶劑, 將殘餘物分配於EtOAc(350毫升)與水(250毫升)之間。分離出水相, 並用EtOAc(2×250毫升)萃取。經無水Na₂SO₄對合併的有機溶液實施乾燥, 過濾, 並藉由蒸發去除溶劑, 獲得呈淡黃色固體狀期望產物(13.97克)。藉由急驟層析法用EtOAc/庚烷(10-25%)作為洗脫液對此固體實施純化, 產生呈白色固體狀之(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-[(苄氧基)羰基]胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒽-7-甲酸(8.61克)。

步驟5: (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-[(苄氧基)羰基]胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-7-(氧代亞甲基)-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-

(亞甲基氧基亞甲基)蒞

向一(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-[(苄氧基)羰基]胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒞-7-甲酸(8.41克, 11毫莫耳)溶於二氯甲烷(500毫升)之溶液中以單份加入N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺(17.0克, 110毫莫耳)。在室溫下於氮氣氛下對反應混合物實施40小時攪拌直至所有起始物皆已消耗。用水(3×200毫升)對反應混合物實施洗滌, 並經無水Na₂SO₄實施乾燥。藉由過濾去除乾燥劑, 並蒸發掉溶劑, 剩下呈淡黃色固體狀(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-[(苄氧基)羰基]胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-7-(氧代亞甲基)-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒞(8.15克), 直接用於下一步驟中。

步驟6: (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-[(苄氧基)羰基]胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒞-7甲醯胺

向一250毫升壓力反應器中加入(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-[(苄氧基)羰基]胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒞(8.15克), 直接用於下一步驟中。

基]胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-7-(氧代亞甲基)-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒞(8.0克, 10.7毫莫耳)及二氯甲烷(85毫升)。將該反應器冷卻至約-60°C並加入液態氮(約100毫升)。將該反應器密封,並在室溫下對反應物實施約68小時攪拌,在此時段內將壓力增大至98 psi。當反應結束時,小心地減除壓力,並在室溫下使氮氣蒸發2小時。用二氯甲烷(400毫升)對反應混合物實施稀釋,用水(3×150毫升)實施洗滌,並經Na₂SO₄實施乾燥。藉由過濾去除乾燥劑並蒸發掉溶劑,得到呈黃色固體狀(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-[(苄氧基)羰基]胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒞-7-甲醯胺(7.85克)。產物直接用於下一步驟中。

步驟7: (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-[(苄氧基)羰基]胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒞-7-甲醯胺

向一1公升燒瓶中加入CrO₃(14.76克, 148毫莫耳, 45當量, 在一真空乾燥器中經P₂O₅乾燥3天)及二氯甲烷(800毫升)。將混合物冷卻至-20°C(內部溫度)並以單份加入3,5-二甲基吡唑(14.19克, 148毫莫耳, 45當量)。在-20°C下對該

混合物實施1小時攪拌。以單份加入一(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-[(苄氧基)羰基]胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲醯胺(2.50克, 3.28毫莫耳)溶於二氯甲烷(150毫升)之溶液, 並使反應混合物溫度升高過夜。約19小時後, 丙酮溶液之溫度達約15°C。將反應混合物轉移至一2公升燒瓶中, 並用飽和NaHCO₃溶液(約400毫升)使反應停止。分離出有機層並用飽和NaHCO₃溶液(2×300毫升)實施洗滌。用二氯甲烷(2×300毫升)對合併的水性部分實施再萃取。合併的有機部分經Na₂SO₄實施乾燥。藉由過濾去除乾燥劑並蒸發掉溶劑, 剩下一棕色固體。將此固體迅速溶解於二氯甲烷(約2×15毫升)中, 並快速裝載至一用於純化之矽膠急驟層析柱上。梯度始於5%的存於庚烷中之EtOAc, 且產物經45%的存於庚烷中之EtOAc洗脫。去除溶劑後, 將殘餘物溶解於EtOAc(500毫升)中。有機溶液用1 N HCl(2×150毫升)及水(100毫升)實施洗滌。經Na₂SO₄對該有機溶液實施乾燥, 過濾以去除乾燥劑並蒸發掉溶劑, 產生呈淡黃色固體狀(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-[(苄氧基)羰基]胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲醯胺(2.36克)。

步驟 8：(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-[(苄氧基)羰基]胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒈-7-甲酸

向一經快速攪拌的溶於 CH₃CN(90 毫升)/KF(198 毫克，2.2 毫克/毫升)/H₂O(0.9 毫升 1%) 溶液的 (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-[(苄氧基)羰基]胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒈-7-甲醯胺(2.18 克，2.68 毫莫耳)溶液中加入 t-BuONO(1.59 毫升，13.4 毫莫耳，5 當量)。在室溫下對混合物實施 1 小時攪拌。在真空中去除溶液，並藉由急驟層析法於矽膠(洗脫液：EtOAc 及 庚烷)上對殘餘物實施純化，產生呈白色固體狀 (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-[(苄氧基)羰基]胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒈-7-甲酸(1.66 克)。

步驟 9：(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲

基) 蒈-7-甲酸

向一(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-[(苄氧基)羰基]胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒈-7-甲酸(1.06克, 1.37毫莫耳)溶於甲醇(50毫升)及EtOAc(50毫升)之溶液中加入HOAc(0.50毫升)及20%濕Pd(OH)₂/C(500毫克)。藉由通過氫氣對該溶液實施5分鐘脫氣。用氫氣對燒瓶實施淨化,並在氣室壓力下對反應物實施氫化。約25分鐘後,穿過一矽藻土薄層對混合物過濾。將溶劑蒸發掉並將殘餘物溶解於小體積二氯甲烷中,藉由矽膠層析法(10 g管柱;用2%至10%的存於二氯甲烷中之MeOH洗脫)實施純化,得到淡黃色固體(0.83克)。將一份該固體(0.76克)溶解於二氯甲烷(300毫升)中,並用飽和NaHCO₃溶液(2×50毫升)及水(50毫升)洗滌之。然後經Na₂SO₄對有機溶液實施乾燥。經過濾及濃縮後,獲得呈淺黃色固體狀(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒈-7-甲酸(0.71克)。

轉化成富馬酸鹽:

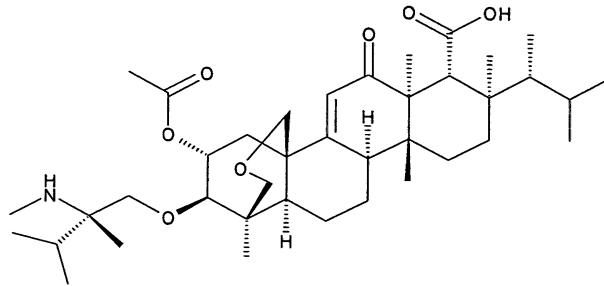
向一(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二

甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒽-7-甲酸(0.71克)溶於二氯甲烷(50毫升)之溶液中加入富馬酸(63.8毫克)溶於MeOH(50毫升)之溶液。在室溫下對該溶液實施1小時攪拌，並隨後在真空中去除該溶劑。將殘餘物溶解於CH₃CN(6毫升)及H₂O(7毫升)中。在一乾冰-丙酮浴中對其實施冷凍後，對其實施低壓凍乾過夜，得到呈淺黃色固體狀(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒽-7-甲酸(富馬酸鹽)](0.75克)。¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.87 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.26-1.56 (m, 5H), 1.65-1.80 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.83-1.95 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.05-2.11 (m, 1H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.48 (dd, J=13.2, 7.2 Hz, 1H), 2.64-2.70 (m, 1H), 3.09 (s, 1H), 3.27 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.39 (d, J=12 Hz, 1H), 3.50 (dd, J=12, 1.8 Hz, 1H), 3.53 (d, J=12 Hz, 1H), 3.55 (d, J=10 Hz, 1H), 3.84 (d, J=10 Hz, 1H), 3.84 (d, J=12 Hz, 1H), 5.74 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.76-5.82 (m, 1H), 6.64 (s, 1H)。

質譜：(ESI) m/z = 644.5 (M+H)。

實例 149

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-[(2S)-2-甲胺基-2,3-二甲基丁氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸



步驟 1：(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-[苳基(甲基)胺基]-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸

向一 (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸 (2.00 克, 3.11 毫莫耳) 溶於 MeOH (240 毫升) 之溶液中加入 HOAc (1.12 毫升)、苯甲醛 (14.5 毫升) 及 NaCNBH₃ (3.60 克)。將混合物加熱至 60°C 保持 3 小時, 並隨後在室溫下實施 5 小時攪拌。加入另外的 NaCNBH₃ (1.80 克) 及 37% 的存於水中之甲醛 (3.0 毫升), 並在室溫下對混合物實施攪拌過夜。在真空中去除溶劑並將殘餘物溶解於 EtOAc (400 毫升)

中。用飽和 NaHCO_3 溶液 (3×100 毫升) 及水 (150 毫升) 對溶液實施洗滌。有機溶液經 Na_2SO_4 乾燥並藉由過濾去除乾燥劑。在真空中去除溶劑及苯甲醛，在一小急驟層析柱上藉由層析法 (20 克矽膠管柱；先用二氯甲烷再用 50% 的存於庚烷中之 EtOAc 洗脫) 對殘餘物實施純化，產生 (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-[苄基(甲基)胺基]-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸 (1.49 克)。

步驟 2：(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-甲胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸

向一 (1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-[苄基(甲基)胺基]-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸 (1.29 克，1.73 毫莫耳) 溶於甲醇 (120 毫升) 之溶液中加入 HOAc (5.4 毫升) 及 20% 濕 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (1.82 克)。藉由通過氮氣對該溶液實施 5 分鐘脫氣。用氮氣對燒瓶實施淨化，並在氣室壓力下對反應物實施氫化。約 90 分鐘後，穿過一矽藻土薄層對混合物過濾。蒸發掉溶

劑並藉由矽膠層析法(10 g管柱；用-2%至10%的MeOH於二氯甲烷中之梯度洗脫)對殘餘物實施純化，得到一淺黃色固體。將該固體溶解於二氯甲烷(300毫升)中並用飽和NaHCO₃溶液(3×100毫升)及水(50毫升)洗滌之，並經Na₂SO₄對有機溶液實施乾燥。經過濾及濃縮後，分離出呈淺黃色固體狀(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-甲胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒈-7-甲酸(1.22克)。

轉化成富馬酸鹽：

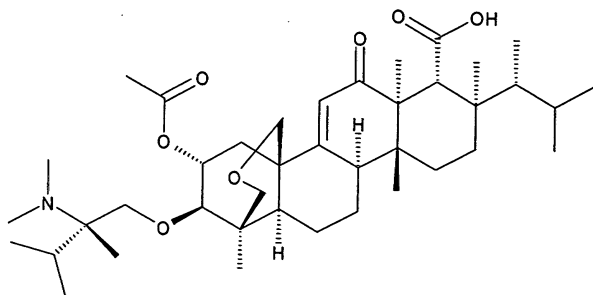
向一(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-甲胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒈-7-甲酸(1.14克)溶於甲醇(20毫升)及二氯甲烷(5毫升)之溶液中加入富馬酸(100毫克)。在室溫下對該溶液實施1小時攪拌，並隨後在真空中去除該溶劑。將殘餘物溶解於CH₃CN(7毫升)及H₂O(7毫升)中。在一乾冰-丙酮浴中對其實施冷凍後，對其實施低壓凍乾過夜，得到呈白色固體狀(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2S)-2-甲胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒈-7-甲

酸(富馬酸鹽)(1.24克)。¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ
 0.77 (d, J=7.3 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.87 (d, 3H, 局部模
 糊), 0.88 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.9 Hz,
 3H), 1.00 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.21 (s, 3H),
 1.27-1.56 (m, 5H), 1.70 (s, 3H), 1.65-1.80 (m, 3H), 1.84-
 1.95 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.18-2.28
 (m, 1H), 2.51 (dd, J=13.2, 7.1 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.64-
 2.69 (m, 1H), 3.09 (s, 1H), 3.32 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.41 (d,
 J=11.9 Hz, 1H), 3.50 (dd, J=12, 1.9 Hz, 1H), 3.53 (d, J=12
 Hz, 1H), 3.66 (d, J=10.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J=11.9 Hz, 1H),
 3.86 (d, J=10.8 Hz, 1H), 5.75 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.76-5.82
 (m, 1H) 及 6.65 (s, 1H)。

質譜：(ESI) m/z = 657.6 (M+H)。

實例 150

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧
 基)-2-[(2S)-2-二甲胺基-2,3-二甲基丁氧基]-8-[(1R)-1,2-二
 甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,
 10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-
 7-甲酸



向一(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯

氧基-2-[[[(2S)-2-胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒽-7-甲酸(1.66克)溶於MeOH(10毫升)及CH₃CN(50毫升)之溶液中加入HOAc(0.64毫升)、HCHO(37%於H₂O中, 8.2毫升)及NaCNBH₃(480毫克)。在室溫下對混合物實施15小時攪拌。LC-MS表明反應已完成。然後,在真空中去除溶劑,並將殘餘物溶解於二氯甲烷(300毫升)。用飽和NaHCO₃溶液(3×100毫升)及水(100毫升)對溶液實施洗滌。有機溶液經Na₂SO₄乾燥。過濾及濃縮後,藉由層析法在一小矽膠急驟層析柱上用溶於二氯甲烷之MeOH(2-10%)洗脫對殘餘物實施純化,產生(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-[(2S)-2-二甲胺基-2,3-二甲基丁氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒽-7-甲酸(1.59克)。

轉化成富馬酸鹽：

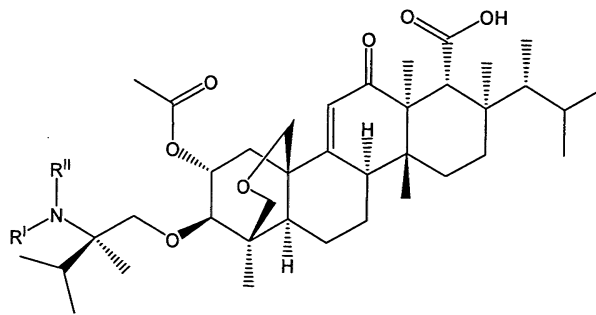
向一(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-[(2S)-2-二甲胺基-2,3-二甲基丁氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒽-7-甲酸(1.43克, 2.22毫莫耳)溶於MeOH(100毫升)之溶液中加入富馬酸(0.10克)。在室溫下對混合物實施1小時攪拌,並隨後在真空中去除溶劑。將殘餘物溶解於CH₃CN(7毫升)

及H₂O(10毫升)中。在一乾冰-丙酮浴中對其實施冷凍後，對其實施低壓凍乾過夜，得到呈淺黃色固體狀(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-[(2S)-2-二甲胺基-2,3-二甲基丁氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒽-7-甲酸(富馬酸鹽)(1.49克)。¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.87 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.04 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.26-1.56 (m, 5H), 1.70 (s, 3H), 1.65-1.80 (m, 3H), 1.84-1.95 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.18-2.32 (m, 2H), 2.50 (dd, J=13.2, 7.2 Hz, 1H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.84 (s, 6H), 3.09 (s, 1H), 3.29-3.32 (d, 1H, 局部模糊), 3.42 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.50 (dd, J=12, 1.9 Hz, 1H), 3.53 (d, J=12 Hz, 1H), 3.74 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.76 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.95 (d, J=11.7 Hz, 1H), 5.74 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.75-5.81 (m, 1H) 及 6.65 (s, 1H)。

質譜：(ESI) m/z = 672.6 (M+H)。

實例 151-153

以下化合物係使用類似於前文實例中所闡述之彼等的方法製備：



151	$R^I = H$ $R^{II} = H$	(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3- 乙 醯 氧 基 -2- [[(2R)-2-胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]- 1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a- 十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸(富馬酸鹽)
1H NMR (CD ₃ OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (d, J=7.3 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.87 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.96 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.00 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.26-1.56 (m, 5H), 1.70 (s, 3H), 1.65-1.80 (m, 3H), 1.83-1.95 (m, 3H), 1.98-2.07 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.48 (dd, J=13.2, 7.1 Hz, 1H), 2.64-2.70 (m, 1H), 3.09 (s, 1H), 3.28 (d, 1H, 局部模糊), 3.39 (d, J=12 Hz, 1H), 3.50 (dd, J= 12, 2.0 Hz, 1H), 3.53 (d, J=12 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.85 (d, J=12 Hz, 1H), 5.75 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.79-5.85 (m, 1H), 6.64 (s, 1H).		
質譜：(ESI) $m/z = 644.5$ (M+H).		

152	$R^I = Me$ $R^{II} = H$	(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3- 乙 醯 氧 基 -2- [[(2R)-2-甲胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]- 1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11, 12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸(富馬酸 鹽)
-----	----------------------------	--

¹H NMR (CD₃OD, 500MHz, ppm) δ 0.79 (d, J=7.3 Hz, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.89 (d, 3H, partially obscured), 0.90 (s, 3H), 0.97 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.01 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.28-1.59 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 1.67-1.83 (m, 3H), 1.85-1.98 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.52 (dd, J=13.2, 7.1 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.66-2.72 (m, 1H), 3.11 (s, 1H), 3.34 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.42 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.52 (dd, J= 11.5, 1.8 Hz, 1H), 3.57 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.85 (d, J=11.9 Hz, 1H), 5.80 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.81-5.89 (m, 1H) and 6.67 (s, 1H).

質譜：(ESI) *m/z* = 658.7 (M+H).

153	R ^I = Me R ^{II} = Me	(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3- 乙 醯 氧 基 -2- [[(2R)-2- 二 甲 胺 基 -2,3- 二 甲 基 丁 基] 氧 基]-8-[(1R)-1,2- 二 甲 基 丙 基]-1,6a,8,10a- 四 甲 基 -6- 氧 代 -1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b, 11,12,12a- 十 四 氫 -2H-1,4a-(亞 甲 基 氧 基 亞 甲 基) 蒾 -7- 甲 酸 (富 馬 酸 鹽)
-----	---	--

¹H NMR (CD₃OD, 600MHz, ppm) δ 0.77 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.87 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.95 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.27-1.56 (m, 5H), 1.70 (s, 3H), 1.65-1.80 (m, 3H), 1.84-1.95 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.19-2.26 (m, 1H), 2.36-2.44 (m, 1H), 2.49 (dd, J=13.2, 7.1 Hz, 1H), 2.63-2.69 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 3.09 (s, 1H), 3.27 (d, J=8.9 Hz, 1H), 3.42 (d, J=11.8 Hz, 1H), 3.46 (dd, J=12, 1.8 Hz, 1H), 3.53 (d, J=12 Hz, 1H), 3.70 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.77 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.90 (d, J=11.7 Hz, 1H), 5.74 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.77-5.83 (m, 1H) 及 6.65 (s, 1H).

質譜：(ESI) *m/z* = 672.6 (M+H).

實例 154-171

實例 154-171(上文定義)可按照與上文所述製程相似之製程利用獲得所需取代基之必需中間體進行製備。

五、中文發明摘要：

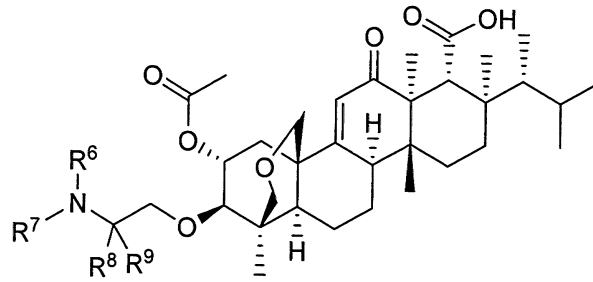
本發明係關於新穎的式IV-1A之安麻吩金(enfumafungin)衍生物及其醫藥上可接受之鹽、其合成及其作為(1,3)- β -D-葡聚糖合成酶抑制劑之用途。本發明化合物及其醫藥上可接受之鹽以及包含本發明化合物及其醫藥上可接受之鹽的醫藥組合物可用於治療或預防真菌感染及相關的疾病及病症。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to novel enfumafungin derivatives of Formula IV-1A and pharmaceutically acceptable salts thereof, their synthesis, and their use as inhibitors of (1,3)- β -D-glucan synthase. The present compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as pharmaceutical compositions comprising the present compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof, are useful for treating or preventing antifungal infections and associated diseases and conditions.

十、申請專利範圍：

1. 一種式IV-1A化合物：



或其醫藥上可接受之鹽其中：

- R^6 選自由氫、 C_1 - C_6 -烷基及經 C_1 - C_3 -烷氧基取代之 C_1 - C_6 -烷基組成之群；
- R^7 選自由氫、 C_1 - C_6 -烷基及 C_3 - C_8 -環烷基組成之群；
- R^8 選自由 C_1 - C_6 -烷基及經 C_1 - C_3 -烷氧基取代之 C_1 - C_6 -烷基組成之群；且
- R^9 選自由氫及 C_1 - C_6 -烷基組成之群。
2. 如請求項1之化合物，其中 R^6 選自由氫、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2OCH_3$ 及 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 組成之群。
3. 如請求項1之化合物，其中 R^7 選自由氫、 CH_3 、 CH_2CH_3 及環丁基組成之群。
4. 如請求項1之化合物，其中 R^8 選自由 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 及 $C(CH_3)_3$ 組成之群。
5. 如請求項1之化合物，其中 R^9 選自由氫及 CH_3 組成之群。
6. 如請求項1之化合物，其選自由下列化合物組成之群：
(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙 醯 氧

基)-2-[(2S)-2-胺基-2,3-二甲基丁氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基(methanooxy methano))蒈-7-甲酸，

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-[(2S)-2-甲胺基-2,3-二甲基丁氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒈-7-甲酸，

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-[(2S)-2-二甲胺基-2,3-二甲基丁氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒈-7-甲酸，

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2R)-2-胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒈-7-甲酸，

(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2R)-2-甲胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒈-7-甲酸，及

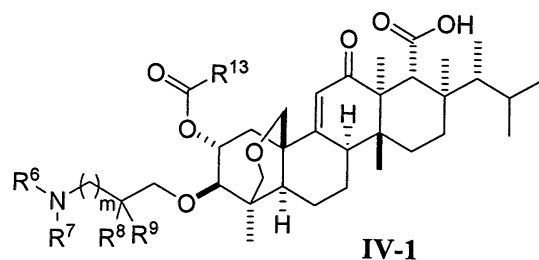
(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-乙醯氧基-2-[[[(2R)-2-二甲胺基-2,3-二甲基丁基]氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸，

及其醫藥上可接受之鹽。

7. 如請求項6之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係(1S,2R,3R,4aR,6aS,7R,8R,10aR,10bR,12aR)-3-(乙醯氧基)-2-[(2S)-2-二甲胺基-2,3-二甲基丁氧基]-8-[(1R)-1,2-二甲基丙基]-1,6a,8,10a-四甲基-6-氧代-1,3,4,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-十四氫-2H-1,4a-(亞甲基氧基亞甲基)蒾-7-甲酸。
8. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1之化合物及醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑。
9. 如請求項8之醫藥組合物，其進一步包含選自由下列組成之群的第二治療藥劑：唑、多烯、嘌呤或嘧啶核苷酸抑制劑、紐莫康定(pneumocandin)或棘球白素衍生物、蛋白質延伸因子抑制劑及免疫調節劑。
10. 一種醫藥組合物，其係由如請求項1之化合物與醫藥上可接受之載劑、佐劑或媒劑合併而製得。
11. 一種請求項1之化合物在製造用於治療哺乳動物真菌感染之藥物之用途。
12. 一種用於治療哺乳動物真菌感染之方法，該方法包括對該哺乳動物投予有效量之請求項1之化合物。

13. 如請求項12之方法，其進一步包括投予一選自由下列組成之群的第二治療藥劑：唑、多烯、嘌呤或嘧啶核苷酸抑制劑、紐莫康定或棘球白素衍生物、蛋白質延伸因子抑制劑及免疫調節劑。

14. 一種式IV-1化合物



其中

R^6 選自由氫、 C_1 - C_6 -烷基及經 C_1 - C_3 -烷氧基取代之 C_1 - C_6 -烷基組成之群；

R^7 係選自由氫、 C_1 - C_6 -烷基、及 C_3 - C_8 -環烷基組成之群；

R^8 選自由 C_1 - C_6 -烷基及經 C_1 - C_3 -烷氧基取代之 C_1 - C_6 -烷基組成之群；且

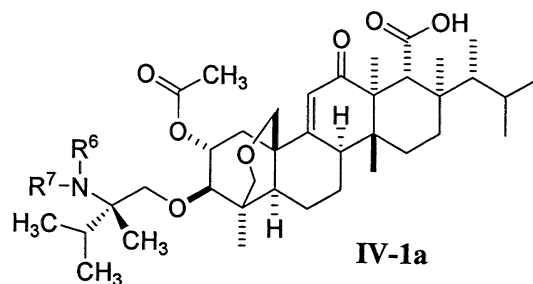
R^9 選自由氫及 C_1 - C_6 -烷基組成之群；

m 為0、1或2，且 R^{13} 為 C_1 - C_4 烷基。

15. 如請求項14之化合物，其具有式IV-1，其中 R^{13} 係 $-CH_3$ ， m 為0， R^8 係 $-CH_3$ ，且 R^9 係 $-CH(CH_3)_2$ 。

16. 如請求項15之化合物，其中 R^6 係H或 $-CH_3$ 且 R^7 係H或 $-CH_3$ 。

17. 如請求項16之化合物，其中該化合物具有式IV-1a：

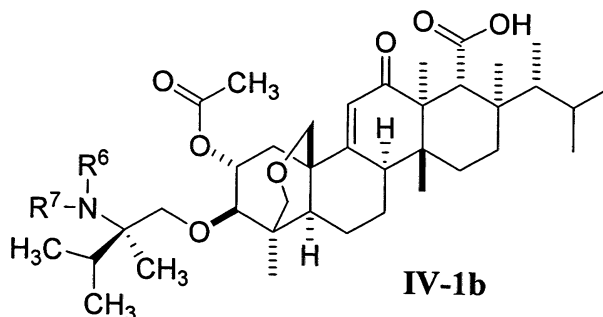


其中 R^6 係 H 或 $-CH_3$ ，且 R^7 係 H 或 $-CH_3$ 。

18. 如請求項 17 之化合物，其中 R^6 係 H 或 $-CH_3$ ，且 R^7 係 $-CH_3$ 。

19. 如請求項 18 之化合物，其中 R^6 係 $-CH_3$ ，且 R^7 係 $-CH_3$ 。

20. 如請求項 16 之化合物，其中該化合物具有式 IV-1b：



其中 R^6 係 H 或 $-CH_3$ ，且 R^7 係 H 或 $-CH_3$ 。

21. 如請求項 20 之化合物，其中 R^6 係 H 或 $-CH_3$ ，且 R^7 係 $-CH_3$ 。

22. 如請求項 21 之化合物，其中 R^6 係 $-CH_3$ ，且 R^7 係 $-CH_3$ 。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

