

修正
補充
88年1月26日

公告本
A4
C4

申請日期	85. 3. 27.
案 號	85103680
類 別	C07D 217/60, 485/64, 487/60, 491/60, 521/00

Int. C16(88)年元月修正頁)

438775

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 新 型	中 文	製備喜樹鹼衍生物(CPT-11)之新穎中間物及方法及相關化合物
	英 文	NOVEL INTERMEDIATES AND PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF CAMPTOTHECIN DERIVATIVES (CPT-11) AND RELATED COMPOUNDS
二、發明 創 作	姓 名	1. 凱文·E·亨格 2. 約翰·C·希
	國 籍	均美國
三、申請人	住、居所	1. 美國密西根州波特吉市沙波伍得圓環6136號 2. 美國密西根州卡拉麻梅族市格蘭里夫圓環3721號
	姓 名 (名稱)	美商法瑪西亞-普強公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國密西根州卡林麻梅族市漢瑞特街301號
	代 表 人 姓 名	羅伯 J·梅森海德

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線

№ 438775

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

美 國 (地 區) 申請專利，申請日期：1995.4.7. 案號：08/419,643' ☐有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

發明領域

本發明揭示並陳請合成喜樹鹼衍生物，如艾利諾得甘 (irinotecan)，之新穎中間物及方法，以及其他與 CPT-11 之合成相關之化合物。相關之製備方法以及化合物亦為揭示，如製備蟾蜍色胺 (mappicine) 之新穎方法。

揭示資料

本文中標示為 14CPT 之化合物為 M. Shamma, D.A. Smithers, V. St. George, Tetrahedron, 1973, 1949-1954 所提到。

此化合物，14CPT，之不對稱合成為下列文獻報告 (以作者分群)：

第一群

H. Terasawa, M. Sugimori, A. Ejima, H. Tagawa, Chem. Pharm. Bull., 1989, 37, 3382-3385.

A. Ejimam, H. Terasawa, M. Sugimori, H. Tagawa, J.C.S. Perkin I, 1990, 27-31.

H. Tagawa, H. Terasawa, A. Ejima, U.S. Patent, 778,891 (Oct. 18, 1988).

H. Tagawa, H. Terasawa, A. Ejima, EP 220601 (Oct 144, 1986).

第二群

M.C. Wani, A.W. Nicholas, M.E. Wall, J. Med. Chem., 1987, 2317-2319.

M.C. Wani, A.W. Nicholas, M.E. Wall, U.S. Patent 5,053,512 (Oct 1, 1990).

M.E. Wall, M.C. Wani, A.W. Nicholas, G. Manikumar, U.S. Patent 4,894,456 (Jan. 16, 1990).

M.E. Wall, M.C. Wani, A.W. Nicholas, and G. Manikumar, WO 90/03169 (Sep. 28, 1988).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (2)

背景

喜樹鹼衍生物，如艾利諾得甘 (irinotecan)，係有效之抗癌藥物。本發明敘述一種有效方法，其可進行許多種喜樹鹼衍生物，包括艾利諾得甘 (irinotecan) 或 14CPT，以及其他有用之化合物，如蟾蜍色胺，之合成性合成。

發明概述

本發明包括示於此處之 CHARTS、化學式以及圖示中之化合物、製法、反應以及反應物。該等化合物、製法、反應以及反應物可用於喜樹鹼衍生物，如 14CPT，以及其他相關化合物，如蟾蜍色胺，之合成。

選自說明書內所述及標示之化合物的特定化合物為 CHARTS 中標示為 2G、3G、4G、5G、6G、7GG、7GA、8GG、8GA、8GB、9GG、9GA、10G、10G(S)、10G(R)、11G、11G(S)、11G(R)、12GA-1、12GA-1(S)、12GA-1(R)、12GA-2、12GA-2(S)、12GA-2(R)、12GB-1、12GB-1(S)、12GB-1(R)、12GB-2、12GB-2(S)、12GB-2(R)、12G、12G(S)、12G(R)、13G、13G(S) 或 13G(R)。

其中 R_1 係選擇性取代之 C_{1-8} 烷基，包括低碳烷基， C_{3-10} 環烷基、低碳烷基- C_{3-10} 環烷基、烯基、芳基、取代芳基、烷芳基或取代烷芳基，包括苄基及取代苄基；

其中 R_2 係 H、

a) 任何選擇性取代之烷基，包括 C_{1-8} 烷基，烷芳基，包括 C_{1-6} 烷芳基、 C_{1-8} 烷基- C_6 芳基、取代苄基及未取代苄基；

b) $-C(O)-R_3$ ；或

c) $-C(R_7)_2-O-R_3$ ，其中每一 R_7 皆與他者獨立；

五、發明說明 (3)

其中 R_3 係 H、選擇性取代之 C_{1-8} 烷基，包括低碳烷基，環烷基、烯基、芳基、取代芳基、以及烷芳基或取代烷芳基，包括苄基及取代苄基；

其中 R_4 係 H、選擇性取代之 C_{1-8} 烷基，包括低碳烷基， C_{3-10} 環烷基、低碳烷基- C_{3-10} 環烷基、烯基、芳基、取代芳基、烷芳基或取代烷芳基，包括苄基及取代苄基；

其中 R_5 係 H、選擇性取代之 C_{1-8} 烷基，包括低碳烷基，芳基、取代芳基，或者，兩個 R_5 基團可結合形成環戊烷基或環己烷基，或其取代衍生物；

其中 R_6 係選擇性取代之 C_{1-8} 烷基、低碳烷基，包括乙基，芳基、取代芳基、烷芳基、取代烷芳基，包括苄基及取代苄基， C_{3-10} 環烷基、低碳烷基- C_{3-10} 環烷基、雜環芳基或取代雜環芳基；

其中 R_7 係獨立之 H、選擇性取代之 C_{1-8} 烷基，包括低碳烷基，芳基、取代芳基、烷芳基、取代烷芳基，或者，兩個 R_7 基團可結合形成環戊烷基或環己烷基或其取代衍生物；

其中 R_8 係選擇性取代之 C_{1-6} 烷基，包括低碳烷基，包括第三丁基， C_{3-10} 環烷基、低碳烷基- C_{3-10} 環烷基、烯基、芳基、取代芳基、烷芳基或取代烷芳基，包括苄基及取代苄基。

本發明之其他特定化合物係選自在說明書中描述並標記為 2CPT、3CPT、4CPT、5CPT、6CPT、7CPT、7CPTA、8CPTG、8CPTA、8CPTAB、9CPTG、9CPTA、9CPTB、10CPT、10CPT(S)、10CPT(R)、11CPT、11CPT(S)、11CPT(R)、12CPTA-1、12CPTA-1(S)

五、發明說明 (4)

、12CPTA-1(R)、12CPTA-2、12CPTA-2(S)、12CPTA-2(R)、12CPTB-1、12CPTB-1(S)、12CPTB-1(R)、12CPTB-2、12CPTB-2(S)、12CPTB-2(R)、12CPT、12CPT(S)、12CPT(R)、13CPT、13CPT(S)、13CPT(R)者，其中 R_1-R_9 如上所定義。

本發明之其他特定化合物係選自在說明書中描述並標記為6MG、7MG、8MG、9MG、10MG、11MG、12MG、13MG者，除了其中13MG具有一 R_6 係 C_{1-2} 烷基，其中各可變基具有與上列可變基相同之定義。

本發明之其他特定化合物係選自在說明書中描述並標記為6MM、7MM、8MM、9MM、10MM、11MM或12MM者。

除了這些化合物之外，各種標記為STEPS之步驟亦在本發明中描述及陳請。這些STEPS包括在說明書中描述並標記為CHART G之STEPS，其包含STEP 2、或STEP 3、或STEP 4、或STEP 5、或STEP 5a、或STEP 5b、或STEP 6、或STEP 7GG、或STEP 7GA、或STEP 8GG、或STEP 8GA、或STEP 8GB、或STEP 9GG、或STEP 9GA、或STEP 9GB、或STEP 10GG、或STEP 10GA、或STEP 10解析、或STEP 11、或STEP 12、或STEP 13、或STEP 14或其結合二或多個STEPS之組合。

同時亦描述並陳請在說明書中描述並標記為CHART CPT之STEPS，其包含STEP 7G、或STEP 7A、或STEP 8G、或STEP 8A、或STEP 8B、或STEP 9G、或STEP 9A、或STEP 9B、或STEP 10G、或STEP 10A、或STEP 11、或STEP 12、或STEP 13、或STEP 14或其結合二或多個STEPS之組合。

同時亦描述並陳請在說明書中描述並標記為CHART M-G之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明 (5)

STEPS，其包含 STEP 5、或 STEP 6、或 STEP 7、或 STEP 8、或 STEP 9、或 STEP 10、或 STEP 11、或 STEP 12、或 STEP 13 或其結合二或多個 STEPS 之組合。

同時亦描述並陳請在說明書中描述並標記為 CHART M-M 之 STEPS，其包含 STEP 5、或 STEP 6、或 STEP 7、或 STEP 8、或 STEP 9、或 STEP 10、或 STEP 11、或 STEP 12、或 STEP 13 或其結合二或多個 STEPS 之組合。

本發明之額外敘述以及較佳具體實施例之描述

發明詳述

本發明之化合物係以兩種方式辨識：藉由描述性之名稱以及參考指明各式化學本體之結構。在適宜的情形下，適當之立體化學亦藉由文字或是呈現於結構式中的方式描述。在某些情形中，當一個分子具有兩個非對稱中心，僅有一個非對稱中心之立體化學被指明，除非另一個非對稱中心之立體化學被教示出來，另一非對稱中心之立體化學便是未解析的或是消旋的。所有列出之溫度皆是以攝氏溫度為單位，不論其係以 "°" 或 "°C" 指明或無。分鐘可以 m 或 min 記載。小時可以 H 或 h 記載。除非另外指明，縮寫係標準或對化學家為顯而易知者。當化合物以任何方式加入或接觸其他化合物之時，其可能被描述為與這些化合物「混合」。通常混合化合物之目的係促進一或多種被混合化合物間的化學反應。下列之術語可為使用。

選擇性取代 「取代」或「選擇性取代」一詞通常都最先出現在「C₁₋₈烷基」之前，但應可被瞭解為修飾所有 r 基

五、發明說明 (6)

團之所有可變基。該詞係謂一基團，其係經鹵素、低碳烷基、單-或雙(低碳烷基)-取代低碳烷基、(低碳烷基)硫基、鹵素-取代低碳烷基、胺基-取代低碳烷基、單-或雙(低碳烷基)-取代胺基、低碳烯基、低碳炔基、鹵素、低碳烷氧基、芳氧基、芳基(低碳烷基)、羥基、氰基、胺基、單-或雙(低碳烷基)胺基或硝基及其類似者取代。普通熟悉此技藝之化學家知道何時以及如何進行此等顯而易知之取代。

烷基 括弧中的詞句(C_n-C_m 烷基)係概括性的，以致於一(C_1-C_8)化合物係包括具有1至8個碳原子之化合物以及其異構物形式。各式碳殘基係脂肪族烴基，並包括支鏈及非支鏈形式如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、正己基、異己基、正庚基、異庚基及正辛基以及其異構物形式。

正-烷基 括弧中的詞句(C_n-C_m 正-烷基)係概括性的，以致於一(C_1-C_8)化合物係包括以其直鏈非支鏈形式存在之具有1至8個碳原子之化合物。

低碳烷基 「低碳烷基」一詞係指具有1至6個碳原子之支鏈及非支鏈飽和烴基。此等基團之代表係甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基異構形式、己基異構形式等等。

(低碳烷基)硫基 「(低碳烷基)硫基」一詞係指如上所定義之低碳烷基，其藉由一硫原子與母分子殘基相連。典型之(低碳烷基)硫基包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、異-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

丙硫基等等。

烷氧基 以 $-OR_1$ (當 R_1 為 C_1-C_8 烷基時) 表示之氧烷基係指一烷基，其以氧原子與該分子的其他部分相連，並包含支鏈及非支鏈形式，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、正己氧基、異己氧基、正庚氧基、異庚氧基及正辛氧基等等。

低碳烷氧基 「低碳烷氧基」一詞係指如上所定義之烷基，其藉由一氧原子與母分子殘基相連。此等基團之代表包括甲氧基、乙氧基、丁氧基等等。

烯基 烯基係指脂肪族不飽和烴基，其具有至少一個雙鍵，並包含支鏈及非支鏈形式，例如乙烯基、 $(-CH=CH_2)$ 、1-甲基-1-乙烯基、1-丙烯基、 $(-CH_2-CH=CH_2)$ 、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、1-戊烯基、烯丙基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、3-甲基-烯丙基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、1-甲基-4-己烯基、3-甲基-1-己烯基、3-甲基-2-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-甲基-4-庚烯基、3-甲基-1-庚烯基、3-甲基-2-庚烯基、1-辛烯基、2-辛烯基、3-辛烯基等等。

炔基 炔基係指單價支鏈或非支鏈烴基，其包含至少一個碳-碳三鍵，例如乙炔基、丙炔基等等。

環烷基 括弧中的詞句 (C_n-C_m 環烷基) 係概括性的，以致於一 (C_3-C_{10}) 化合物係包括以其環鏈形式存在之具有3至10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (8)

個碳原子之飽和環狀烴基。此術語亦可包括烷基-取代之環烷基，例如環丙基、2-甲環丙基、2,2-二甲環丙基、2,3-二甲環丙基、2-丁環丙基、環丁基、2-甲環丁基、3-丙環丁基、環戊基、2,2-二甲環戊基、環己基、環庚基、環辛基及環壬基等等。每一此等殘基皆可適當的被取代。

異原子烷基 「異原子烷基」係指一如上所述之烷基，僅其中一、二或三個非相連之碳原子為異原子取代，例如氮、硫及氧原子。

芳基 (C_{6-12}) 芳基係指一6至12個碳原子之基本結構，一或二個融合或非融合芳香族環，其可選擇性地經取代或是經一至三個羥基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷基、三氟甲基、氟、氯或溴基團取代。「芳基」之例係如：苯基、間-甲苯基、對-三氟甲苯基、 α -萘基、 β -萘基、(鄰-、間-、對-)甲苯基、(鄰-、間-、對-)乙苯基、2-乙甲苯基、4-乙-鄰-甲苯基、5-乙-間-甲苯基、(鄰-、間-或對-)丙苯基、2-丙-(鄰-、間-或對-)-甲苯基、4-異丙-2,6-二甲苯基、3-丙-4-乙苯基、(2,3,4-、2,3,6-或2,4,5-)三乙苯基、(鄰-、間-或對-)氟苯基、(鄰-、間-或對-三氟甲基)苯基、4-氟-2,5-二甲苯基、(2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-)二氟苯基、(鄰-、間-或對-)氯苯基、2-氯-對-甲苯基、(3-、4-、5-或6-)氯-鄰-甲苯基、2-氯-2-丙苯基、2-異丙-4-氯苯基、4-氯-3-氟苯基、(3-或4-)氯-2-氟苯基、(鄰-、間-或對-)三氟苯基、(鄰-、間-、對-)乙氧苯基、(4-或5-)氯-2-甲氧苯基及2,4-二氯(5-或6-)甲苯基等等。每一此等殘基皆可適當的被取代

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(9)

。

烷芳基 烷芳基係指一具有1至8個碳原子之烷基鏈及其異構形式，其為具有6至12個碳原子之上述芳基取代。

雜環 雜環之例包括：(2-、3-或4-)吡啶基、咪唑基、吡啶基、Nin-甲醯-吡啶基、Nin-C₂-C₅烷基-C(O)-吡啶基、[1,2,4]-三唑基、(2-、4-、5-)噻啶基、(2-、3-)噻吩基、六氫吡啶基、吡嗪基、吡嗪啉基、吡嗪啶基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啶基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啶基、吡嗪基、六氫吡嗪基、噻吩基、噻吩啶基、噻吩啶基、異噻吩基、異噻吩啶基、嗎福啉基、塞唑基、塞唑啶基、異塞唑基、異塞唑啶基、噻啉基、異噻啉基、苯并咪唑基、苯并塞唑基、苯并噻吩基、呋喃基、噁啉基、吩嗪基、呋唑基、噻吩基、苯并噻吩基、噻吩基、吡啶基、異噻啉基等等。每一此等殘基皆可適當的被取代。

雜芳基 雜芳基係指一具有5至12個碳原子之一或二環結構，其中至少一個環係芳烴，僅其中一、二或三個非相連之碳原子為異原子取代，例如氮、硫及氧原子。其例包括吡啶、噻吩、呋喃、噻啶、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-噻啶基、3-噻啶基、4-噻啶基、3-噻吩基、4-噻吩基、3-吡嗪基、2-噻啉基、3-噻啉基、1-異噻啉基、3-異噻啉基、4-異噻啉基、2-噻唑啉基、4-噻唑啉基、2-噻嗪啉基、1-呋嗪基、2-咪唑基、4-咪唑基、3-異噻吩基、4-異噻吩基、5-異噻吩基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-噻吩基、4-噻吩基、5-噻吩基、2-塞唑基、4-塞唑基、5-塞唑基、2-吡啶基、3-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)

吡啶基、3-吡啶基、2-苯并吡啶基、2-苯并噻吩基、2-苯并咪唑基、2-苯并呋喃基、3-苯并呋喃基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡咯基、3-吡咯基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-5-基、1,2,3,4-四唑-5-基、5-噁唑基、1-吡咯基、1-吡啶基、1,2,3-三唑-1-基、1,2,4-三唑-1-基、1-四唑基、1-吡啶基、1-吡啶基、2-異吡啶基、1-噻吩基、3-異噻吩基、4-異噻吩基及5-異噻吩基。每一此等殘基皆可適當的被取代。

不對稱性 對於熟習此技藝之人士而言，明顯可知本發明之化合物可包含一或多個非對稱中心，並可以旋光形式，包括順-／反-及／或R-及S-異構形式及其混合物存在。本發明之範圍包括這些形式的全部，即該等化合物之鏡像及非鏡像形式，包括旋光形式，其以純型或以鏡像或非鏡像之混合物的形式存在，包括順-／反-異構形式。該等化合物之治療特性可以較高或較低之程度因某一特定化合物之光化學而定。解析可藉利用解析劑完成，例如旋光性二苯甲醯酒石酸、樟腦磺酸、雙-鄰-甲苯醯酒石酸、酒石酸以及二乙醯酒石酸。

光學純度 有時以 "% ee" 表示。

本發明之步驟及化合物

下列之步驟係指 CHARTS 中所示之化合物及化學式。

STEP 1 (樟腦酸 → 1G)

起始物質，二氯異煙酸，係為一已知化合物，其可輕易

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (11)

自商業上可得之檸檬酸製備。

製備之方法以及可接受之條件範圍係已知者，其包含於下列參考文獻中：M.E. Baizer, M. Dub, S. Gister, N.G. Steinberg, J. Am. Pharm. Assoc., 1956, 45, 478-480；於此類型之反應中使用四烷基銨以及三級胺鹽者述於 Chemical Abstracts, CA97, 216024以及東德專利 DD 154,538- by E. Schroetter, H. Schick, H. Niedrich, P. Oehme, and L. Piesche 之中。亦參見 W.H. Levelt and J.P. Wibaut, Rec. Trav. Chem., 1929, 44, 466。

在較佳之方法中，檸檬酸係與氧氯化磷以及一種氯化四烷基銨或三級胺氯化氫，最佳為氯化四甲基銨，一起加熱 12 到 24 小時至介於 120° 及 140° 之溫度。再使該混合物與水反應以生成產物，1CPR。

STEP 2 (1G→2G)

使 2,6-二氯異煙酸溶解或懸浮於一醚類溶劑之中，例如二乙醚、四氫呋喃或 1,2-二甲氧乙烷，並於二乙醚或四氫呋喃溶液中，在介於 -30° 及 +10° 之溫度下，與過量之鹵化乙基鎂或乙基鋰進行反應。與稀酸，如鹽酸，進行反應，或者是首先與酯，如甲酸甲酯，或是酮，如丙酮，進行反應，再與稀酸，如鹽酸，進行反應以分解過量之鹵化乙基鎂或乙基鋰。

或者，2,6-二氯異煙酸可與氯化硫醯基或是五氯化磷反應以轉化為醯基氯，再轉化為維恩瑞 (Wienreb) 醯胺。見 S. Nahm and S.M. Weinreb, Tet, Lett., 1981, 3815-3818。再將維恩瑞醯胺溶解並與一醚類溶劑之中，例如二乙醚、四氫呋喃或 1,2-二甲氧乙

五、發明說明 (12)

烷反應，再與過量之鹵化乙基鎂或乙基鋰，於二乙醚或四氫呋喃溶液中，在介於 -30° 及 $+10^{\circ}$ 之溫度下與過量之鹵化乙基鎂或乙基鋰進行反應。在中間複合物與稀酸，如鹽酸，進行反應之後分離出產物。較佳之 R_6 係低碳烷基，包括 C_{1-4} 烷基以及乙基，芳基以及取代芳基、烷芳基、以及取代烷芳基，包括苄基及取代苄基， C_{3-10} 環烷基、雜環芳基或取代雜環芳基，較佳為 C_{1-4} 烷基、乙基、苄基。

STEP 3 (2G $\rightarrow$ 3G)

烷基酮，其在 CHART G 第 1 頁中以 2G 指明，在三甲氧矽烷的存在下與一醇或二醇反應。該醇可為二醇，如乙二醇、1,3-丙二醇或 2,2-二甲-1,3-丙二醇，或醇，如甲醇。較佳之醇為乙二醇。在使用乙二醇時生成乙二醇縮酮，其他之酮可以其他醇類製備。如二氯甲烷之溶劑可被加入。反應係在約 0° 及約 60° 之間的溫度下進行，較佳為約 40° 。較佳之 R_6 係低碳烷基，包括 C_{1-4} 烷基以及乙基，芳基以及取代芳基、烷芳基以及取代烷芳基，包括苄基及取代苄基， C_{3-10} 環烷基、雜環芳基或經取代雜環芳基，較佳為 C_{1-4} 烷基、乙基、苄基。

STEP 4 (3G $\rightarrow$ 4G)

在 CHART G 第 1 頁中以 3G 標記之化合物在過量之醇或是溶劑，例如四氫呋喃或 1,2-二甲氧乙烷，的存在下與一氫氧基鈉或氫氧基鉀反應。反應可在約 20° 及 80° 之間的溫度下進行。該氫氧基，或是 CHART G 之較佳 R_1 基團可為如前所定義之任何低碳烷基、環烷基、 C_{3-10} 環烷基、烯基、芳基以及芳

五、發明說明 (13)

烷基，包括苄基及取代苄基。更佳之 R_1 基團係甲基以及苄基。

STEP 5a (選擇性者) 及 STEP 5b (4G→5G)

STEP 5a 鄰位導向金屬取代反應已被回顧，見 V. Snieckus, Chem. Rev., 1990, Vol. 90, pp. 879-933，其納入作為參考。

將在 CHART G 第 1 頁中以 4G 標記之化合物溶解於溶劑中，並與一烷基鋰鹼或芳基鋰鹼反應以形成吡啶基陰離子。再使製得之陰離子與一親電子劑反應，同時，該產物在進一步與稀酸反應之後進行分離。反應之適當溶劑係醚類，如二乙醚、四氫呋喃或 1,2-二甲氧乙烷，或烴類，如甲苯、己烷、庚烷、環己烷或異辛烷，或這些或類似溶液中任意溶液之混合物。

烷基鋰可為甲基鋰、正-丁基鋰、第二-丁基鋰或第三-丁基鋰。反應之溫度可在約 -40° 及 $+50^{\circ}$ 之間。親電子劑可為烷基鹵，如甲基碘、硫酸二甲酯、氯甲基甲基醚、苄氯甲醚或苄基鹵；醛或酮，如甲醛丙酮苯甲醛或其他類似化合物；或鹽胺，如甲鹽胺，包括二甲基甲鹽胺、N-甲鹽六氫吡啶或 N-甲鹽嗎啉或 N-甲基-N-甲鹽苯胺或類似之甲鹽胺。用於產物分離之酸可為鹽酸、醋酸、硫酸或其他溫和至強之酸。

較佳之溶劑係庚烷，較佳之鹼係正-丁基鋰，且較佳之甲鹽胺係 N-甲鹽六氫吡啶。反應較佳係在約 -5° 及 $+5^{\circ}$ 之間的溫度下進行。產物之純化可藉由結晶色層分析或是藉由二硫化物助劑化合物的形成完成，該化合物可藉由與酸或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (14)

鹼的反應分解。

附注，STEP 5a可省略，STEP 5b可在無STEP 5a的情形下用以製備5G。

STEP 5b

以一氫化物還原劑，如硼氫化鈉，將STEP 5a之醛還原成醇。該反應可使用醇作為溶劑進行，如甲醇或2-丙醇，或可在水及有機相之二相條件下進行，該有機相係由庚烷、二氯甲烷或甲基第三丁基醚或此等及類似溶劑之混合物組成。相轉移催化劑，如氯化四丁銨，可被加入，但並非必須。

STEP 5a及STEP 5b (4G→5G)

示於CHART G中之較佳 R_2 可為H，或a)任何選擇性取代之 C_{1-8} 烷基、烷芳基、 C_{1-8} 烷芳基，包括 C_{1-8} 烷基- C_6 芳基、取代苺基及未取代苺基；b)-C(O)- R_3 ；或c)-C(R_7)₂-O- R_3 ，其中每一個 R_7 皆與他者獨立，且其中 R_3 及 R_7 如上於發明概述中之定義。此系列之反應僅有當 R_2 為b)-C(O)- R_3 ；或c)-C(R_7)₂-O- R_3 ，其中每一個 R_7 皆與他者獨立時，使立刻繼續進行至CHART G第2頁之STEP 6。當 R_2 為H或任何選擇性取代之 C_{1-8} 烷基、烷芳基、 C_{1-8} 烷芳基，包括 C_{1-8} 烷基- C_6 芳基、取代苺基及未取代苺基時，反應便根據CHART M-G及CHART M-M進行，並且可造成蟾蜍色胺或蟾蜍色胺類似物之製備。

STEP 6 (5G→6G)(CHART G-續)

醇與鹼以及烷化劑於適當之溶劑中反應以生成產物。鹼可為氫氧化物，如氫氧化鈉或氫氧化鉀，或醇鹽鹼，如第

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (15)

三丁醇鉀。

適當之溶劑為醚類溶劑，如四氫呋喃或1,2-二甲氧乙烷，或二甲氧乙烷，或醇，如第三丁醇。溫度可在約15°及約80°之間。較佳之鹼為第三丁醇鉀，而較佳之溶劑為THF或MTBE，其在約20°及約40°之間的溫度。

可選擇地，反應可在相轉移條件下進行，利用水及有機溶劑，如二氯甲烷，或烴類，如己烷、庚烷或甲苯，或類似溶劑。鹼可為氫氧化物，如氫氧化鈉或氫氧化鉀，或碳酸鈉或碳酸鉀。相轉移催化劑，如氯化四丁銨，可被加入，而較佳之溫度範圍係在約10°及約30°之間。

選擇性步驟

共有兩個不同之STEP 7反應，系列7GG及7GA；三個不同之STEP 8反應，系列8GG、8GA及8GB；三個不同之STEP 9反應，系列9GG、9GA及9GB以及兩個不同之STEP 10反應，系列10GG及10GA，並續有一STEP 10解析步驟。見CHART G第2、3、4頁。

STEP 7GG及STEP 10GA (6G→7GG)及(9GA→10G)

以鈹(0)催化之芳基鹵羰基化反應係為熟知者，見j. k. sTILLE AND p. k. wONG, j. oRG. cHEM., 1975, 40, 532-534，但是一般而言，芳基氯在這些反應之中具有低活性。和簡單之芳基氯相反，已知2-氯吡啶可以鈹(0)輕易地進行插入反應。許多由鈹(0)催化之2-氯吡啶偶合反應係為已知，但由鈹(0)催化之2-氯吡啶羰基化反應並未為文獻所報告。

在可溶性鈹II鹽(例如醋酸鈹)、膦配位子(例如1,3-雙二苯

五、發明說明 (16)

麟基丙烷)以及一鹼，例如醋酸鉀或鈉、碳酸鉀或鈉、三乙胺、或三正丁胺的存在下，以6G代表之化合物與一氧化碳及醇於一極性非質子傳遞溶劑中，例如二鉀基甲醯胺或乙腈，進行反應。

示於CHART G第二及三頁中之較佳 R_3 基團可為任一於前所定義者、H、低碳烷基、環烷基、烯基、芳基以及芳烷基，包括苄基及取代苄基。更加之 R_3 基團為甲基以及苄基。

示於CHART G第二及三頁中該醇之較佳 R_4 基團可為任一於前所定義者、H、低碳烷基、環烷基、烯基、芳基以及芳烷基，包括苄基及取代苄基。更加之 R_4 基團為正丙基。溫度範圍係在約 50° 及約 100° 之間。

較佳之 R_7 基團係獨立之H、低碳烷基、芳基、烷芳基、取代芳基、取代烷芳基，或者，兩個 R_7 基團可結合形成環戊烷基或環己烷基或其經取代衍生物。

部分描述過上述STEP 7中所提到之插入反應之參考文獻為：a) K. Isobe and S. Kawaguchi, Heterocycles, 1981, 16, 1603-1612; b) N. Sata, A. Hayakawa, and R. Takeuchi, J. Het. Chem. 1990, 503-506; c) M. Ishikura, M. Kamada, and M. Terashima, Synthesis, 1984, 936-938; 以及 d) K. Isobe, K. Nanjo, Y. Nakamura, and S. Kawaguchi, Bul. Chem. Soc. Japan, 1986, 59, 2141-2149。

STEP 7GA及STEP 8GG ($6G \rightarrow 7GA$) 亦為 ($7GG \rightarrow 8GG$)。

縮酮於強酸，如三氟乙酸，的存在下，與水反應而水解。三氟乙酸之濃度可介於50%及90%之間，而反應溫度介於約 15° 及約 30° 之間。或者，縮酮可藉由與酮，如丙酮或2-丁酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (17)

的交換反應而移除，該反應係由強酸，如對甲苯磺酸，或酸性離子交換樹脂，如大孔樹脂(anberlyst) A-15樹脂，進行催化。交換反應之較佳溫度約為酮之回流溫度。

STEP 8GA (7GA→8GA)

將化合物 8GA 溶解於溶劑之中，並與鹵化乙烯鋰或鹵化乙烯鎂進行反應。合適之溶劑係醚，如二乙醚、四氫呋喃、1,2-二甲氧乙烷或 MTBE，其為單獨者或為混合物，或為與烴類，如甲苯、庚烷或環己烷，形成混合物者。反應溫度可介於約 -78° 及約 25° 之間。在進一步與經稀釋之酸，如鹽酸、硫酸或醋酸進行反應之後分離產物。較佳之反應劑係溴化乙烯鎂，其以四氫呋喃作為溶劑，在於約 -40° 至約 25° 的溫度之間進行反應，並續以鹽酸進行水合。較佳之 R₅ 係獨立之 H、低碳烷基、芳基、取代芳基，或者，兩個 R₅ 基團可結合形成環戊烷基或環己烷基，或其經取代衍生物。

STEP 8GB 及 STEP 9GG (7GA→8GB 及 8GG→9GG)

威悌(Wittig)反應係藉由酮與亞烷基化合物溶液之反應而進行，該亞烷基化合物溶液係由一甲基三苯基磷鹽，較佳為溴化磷，與一強鹼，例如正丁基鋰、第三丁醇鉀或雙三甲矽烷胺鉀，在溶劑中，如二乙醚、四氫呋喃、1,2-二甲氧乙烷或 DMF，製備。較佳之鹼為雙三甲矽烷胺鉀而較佳之溶劑為 DMF。反應溫度係介於約 -5° 及約 25° 之間。反應時間係介於約 5 分鐘及約 2 小時之間。

STEP 9GA (8GA→9GA)

將化合物 9GA 溶解於溶劑之中，並與臭氧進行反應以形

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (18)

成一中間化合物。取決於所用之溶劑組合物，此中間化合物可為臭氧化物或為氫過氧化物之混合物。該中間化合物與適當之還原劑反應生成產物，其可為直接生成或是經由一醛之中介步驟生成。反應之溫度可介於約-78°及約25°之間。該反應之適當溶劑為氯化烴，如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷或其他多氯化乙烷或乙烯衍生物，其係單獨存在、以混合物形式存在、或與醇，如甲醇，形成混合物。較佳之溶劑係二氯甲烷與甲醇之混合物，其於與臭氧進行之起始反應時溫度係自約-78°至約25°，而於中間化合物還原時之溫度係自約0°至約25°。較佳之還原劑為硼氫化鈉。

STEP 9GB及STEP 10GG (8GB→9GA及9GG→10GG)

在標準條件下藉由鐵化反應，以催化性四氧化鐵以及當量共氧化劑，如三甲胺-N-氧化物或N-甲基嗎啉-N-氧化物，於水性 THF，或，較佳者，第三丁醇溶劑之中，將烯轉變為二醇，見 V. VanRheenen, R. C. Kelley, and D. Y. Cha, Tet. Lett., 1976, 1973。反應溫度可介於約15°及約50°之間，較佳為約40°，反應進行約12-48小時。

消旋鐵化反應之另一選擇便是使用不對稱鐵化反應，其如 Sharpless所述，將9CPT直接轉變為10G(R)或(S)。Sharpless不對稱鐵化反應之特定參考文獻為：

G.A. Crispino, A. Makita, Z.-M. Wang, K.B. Sharpless, Tet. Lett., 1994, 543-546.

G.A. Crispino, K.-S. Jeong, H.C. Kolb, Z.-M. Wang, D. Xu, K.B. Sharpless, J. Org. Chem., 1993, 3785-3786以及此篇研究報告中所引述之諸多參

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (19)

考文獻。

K.B. Sharpless, W.K. Amberg, 美國專利 5,227,543.

K.B. Sharpless, M. Beller, B. Blackburn, Y. Kawanami, H.-L. Kwong, Y. Ogino, T. Shibata, T. Ukita, L. Wang, PCT WO 92/20677.

J. Hartung, K.B. Sharpless, PCT WO 93/07142.

STEP 10 解析 (10G→10G(R或S))

如 10G 之消旋二醇可以乙醯化反應劑，如乙烯乙酸酯、異丙烯乙酸酯、乙酸酐或乙酸乙酯，在脂肪酶的存在下，於有機溶劑中進行處理。可能之溶劑包括乙醚或己烷，而脂肪酶可為 *cepaica*，如 *Pseudomonas cepaica*。使用此一步驟可得到一種單一之乙酸酯異構物以及一種單一之二醇異構物。反應通常係在 25° 至 45°C 之間進行，反應物濃度為 15-40 毫克／毫升。反應產物可利用一般之有機溶劑進行結晶分離，或利用習知之矽氧凝膠色層分析法分離。每一種鏡像物之光學純度 (%ee) 可以非對稱移位劑藉由 NMR 或以非對稱 HPLC 分析進行測定。

STEP 11-14

下列之反應可以單一鏡像物進行，或消旋混合物，或其他比例之鏡像物混合物。反應之產物須視起始物而定。CHART G 第四及五頁以及下列之步驟為方便起見係指單一鏡像物，並以實例之方式表示。該單一鏡像物通常以大寫字母 "R" 或 "S" 指明。其中之一例為 "10G(R)"。消旋混合物則通常以一個數字後接大寫字母 "G" 表示。其中之一例為 "10G"。見 CHART G。本發明之反應當然不限於圖中所示者，舉例

五、發明說明 (20)

而言，CHART G並未顯示消旋混合物之反應STEP 11至13，但其已包含於該CHART中並於此敘述。相同的，"R"系列亦不如"S"系列一般得到完整的顯示。該等CHARTS僅為敘述性之輔助而不代表完整之發明。

STEP 11 (10G→11G)

二醇可在斯溫型(Swern type)條件之下，利用氧化反應氧化為醇醛，如DMSO、草醯氯以及三乙胺在一非離子傳遞性溶劑中，如二氯甲烷，於範圍自約-78°至約25°之溫度下進行反應。或者，氧化反應可以次氯酸鈉水溶液，在TEMPO或者經取代之TEMPO，如4-乙醯氧基-TEMPO的催化下，於一由水以及一非離子傳遞性溶劑，如二氯甲烷，所組成之二相系統中完成。反應溫度較佳係介於約-5°及約+25°之間，而反應時間係介於約30分鐘及約2小時之間。

斯溫型(Swern type)條件係述於A.J. Mancuso and D. Swern, *Synthesis*, 1981, 165-185之中。由水以及一非離子傳遞性溶劑所組成之二相系統係述於P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, and S. Quici, *J. Org. Chem.* 1987, 52, 2559-2562之中。其以參考文獻併入。

STEP 12 (11G→12G)

許多變化被用於將醇醛，11G，轉化為12G。在第一種方法中，醇醛，11G係以亞氯酸鈉氧化為醇酸，12GA-1。該醇酸再於一壺中，與碘化三甲矽烷反應而轉化為12G。此種方法之優點係為自11G至12G之單一步驟轉化。見CHART G第五頁，STEP 12，途徑A，部分2，Path a。此一單一步驟轉化之缺點係相對而言較低之產率以及可變之反應次數。

五、發明說明 (21)

產率較高之方法先移除苄基，其藉由氫化反應或與三溴化硼反應而進行，再與碘化三甲矽烷反應以移除甲氧基。見 CHART G 第五頁，STEP 12，途徑 A，部分 2，Path b-1 及 b-2。明顯地，去保護步驟之順序可以逆轉。

將 11G 轉化為 12G 之第二種方法變更了氧化及去保護步驟之順序。見 CHART G 第五頁，STEP 12，途徑 B。以氫化反應移除苄基以生成乳醇。再於 TEMPO 之催化下，以次氯酸鈉氧化乳醇。甲氧基之切除如上所述以碘化三甲矽烷進行。STEP 12，途徑 B，部分 1、2 及 3。這個順序的優點係避免了亞氯酸鈉氧化作用以及與其相關之危險。

途徑 A 及 B 於下說明其進一步之細節，途徑 B 為較佳者。見 CHART G 第四及五頁。

STEP 12 途徑 A (11G→12G，途徑 A)

途徑 A 具有兩個部分，部分 1 及部分 2。部分 2 接續於部分 1 之後。途徑 A 之部分 2 亦具有兩個路徑，path a 及 path b。途徑 A，部分 2 之 path a 僅有一個步驟。途徑 A 部分 2 之 path b 具有兩個步驟。見 CHART G 第四頁。注意到其僅顯示一種立體異構物，其他之立體異構物以及消旋混合物為建議者。

部分 1

氧化以生成醇酸之反應較佳係以亞氯酸鈉於文獻中所述之條件下進行。見 B.S. Bal, W.E. Childers, H.W. Pinnick, Tetrahedron, 1981, 2091-1096。亦使用其他添加物，如過氧化氫或是氨基磺酸，以防止二氧化氯的形成。此步驟製備出 12GA-1。

部分 2

五、發明說明 (22)

Path a

單一步驟之苄基及甲基移去反應係以碘化三甲基矽烷完成，其係在二氯甲烷或乙腈之中，由氯化甲基矽烷以及碘化鈉於原位進行或製備。見 T. Morita, Y. Okamoto, H. Sakurai, J.C.S. Chem. Comm., 1978, 874-875 以及 M.E. Jung and M.A. Lyster, J. Am. Chem. Soc., 1977, 9, 968。可加入吡啶，但其非為必要者。反應溫度係介於約 15° 及約 50° 之間進行約 12-48 小時。此步驟製備出 12G。

Path b

Path b-1 之部分 1 二步驟之苄基及甲基移去反應可以兩種方法完成。苄基係在一催化劑的輔助下，以氫化反應移除，較佳之催化劑係為載於碳或其他孔狀物質上之鈀催化劑或鈀黑。溶劑較佳為醇，最佳為甲醇。反應係在約 15° 至約 40° 之間，於壓力約 1 大氣壓至約 4 大氣壓之氫大氣下進行約 2-4 小時。

或者，苄基可在溶劑之中，如二氯甲烷，在約 -5° 至約 20°，與三溴化硼進行約 30 分鐘至約 2 小時之反應而移除。製備出 12GA-2，或者標記為 12GB-2。

Path b-2 之部分 2 切除甲氧基以生成的反應可以碘化三甲基矽烷完成，其如上所述。(此一步驟與下述途徑 B 之第三步驟相同。)

STEP 12 途徑 B (11G→12G, 途徑 B)

途徑 B 具有三步驟。

部分 1 苄基，或其他適當之基團，係在一催化劑的輔助

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (23)

下，以氫化反應移除，較佳之催化劑係為載於碳或其他孔狀物質上之鈀催化劑或鈀黑。溶劑較佳為醇，最佳為甲醇。反應係在約15°至約40°之間，於壓力約1大氣壓至約4大氣壓之氫大氣下進行約12至約96小時。此步驟製備出12GB-1。

部分2

再於製備醇醛之相同條件下氧化乳醇：可使用斯溫(Swern)條件，例如DMSO、草醯氯以及三乙胺在一非離子傳遞性溶劑中，如二氯甲烷，於範圍自約-78°至約25°之溫度下進行反應。

或者，氧化反應可以次氯酸鈉水溶液，在TEMPO或者經取代之TEMPO，如4-乙醯氧基-TEMPO的催化下，於一由水以及一非離子傳遞性溶劑，如二氯甲烷，所組成之二相系統中完成。反應溫度較佳係介於約-5°及約+25°之間，而反應時間係介於約30分鐘及約2小時之間。此步驟製備出12GB-2，或者標記為12GB-1。

部分3 甲基移去反應係以碘化三甲基矽烷完成，其係在二氯甲烷或乙腈之中，由氯化甲基矽烷以及碘化鈉於原位進行或製備。反應條件如上所述。此步驟製備出12G。

STEP 13 (12G→13G)

在一極性非離子傳遞性溶劑，如二甲亞砜、DMF或乙腈之中，於鹼，如氫氧化鉀、氫氧化鈉、第三丁醇鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹，或是三級胺，如二異丙基乙基胺，之存在下，使12G與丙烯酸酯，如丙烯酸甲、乙或第三丁酯，於約20°及約100°之間的溫度下進行反應。見CHART G第

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (24)

五頁。較佳之條件係為於約50°的溫度下，於DMSO之中，與丙烯酸第三丁酯以及碳酸鉍進行反應。產物可以甲苯溶劑合物之形式分離。此步驟製備出酮酯，化合物13G。

STEP 14 (13G→14G)

酮酯，其可主要或完全以烯醇形式存在，藉由與強酸之反應，如三氟乙酸，轉化為14G，反應係在介於約80°及約110°之間的溫度下進行約10分鐘至約6小時。可加入一溶劑合物，如甲苯。較佳之條件為甲苯以及三氟乙酸之混合物於100-110°進行1-4小時之反應。

所有於CHART之描述中引用之參考文獻皆以參考資料併入。利用上述方法並替換任何適當之起始物質，任何一般熟習此技藝之人士皆應能夠實施本發明之化合物級反應。本發明之一具體實例可由CHART CPT-11之步驟、反應及化合物描述。此一具體實例僅用以例示，並不應以任何方式限制本發明。

CHART CPT-11之步驟、反應及化合物

STEP 1 (檸檬酸→1CPT)

將檸檬酸(152.0g, 0.98mol)與氯化四甲基銨(107.71g, 1.02mol)一同懸浮於氧氯化磷中(450g, 273mL, 2.9mol)並在130°C之水浴中加熱。當內部溫度到達70°C之時，該等固體微微放熱溶解，產生一棕色透明溶液。反應在130°C加熱18小時，在加熱至145°C兩小時。將混合物冷卻至室溫，倒至2kg的冰上，並攪拌2小時。將固體溶解於1.5L之乙基乙酸中。以硫酸鈉去水乾燥該有機溶液，過濾，並蒸發以產生之16.9g(78%)淺棕

五、發明說明 (25)

色固體。

熔點 195-197°C (dec). (文獻¹ 熔點 205-207°C)。

¹H NMR (300.13 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 (s, 2H)。

¹³C NMR (75.47 MHz, DMSO-*d*₆) δ 122.87, 144.60, 150.13, 163.66。

標準質譜 計算值 *m/z* 192, 實測值 *m/z* 192。

參考資料

1. M.E. Baizer, M. Dub, S. Gister, N.G. Steinberg, J. Am. Pharm. Assoc., 1956, 45, 478-480。
2. 於此類型之反應中使用四烷基銨者述於 DDR 專利 154538 之中。

STEP 2 (1CPT→2CPT)

將 1CPT (6.6g, 0.034mole) 與 82mL 之 THF 混合，並將混合物冷卻至 -40°C。在約 15 分鐘之間加入氯化乙基鎂 (53mL, 104mmol, 2M in THF)，使內部反應溫度維持在 -30°C 以下。移去冷卻水浴，使所得之深棕色混合物回溫至 0°C，並於 0°C 攪拌 1 小時。將反應混合物冷卻至 -25°C，加入 20mL 之 6M 鹽酸，並使混合物回溫至室溫。分離不同之相，並以 3 x 10mL 之 THF 萃取下層之水相。以 15mL 1N NaOH 及 15mL 飽和 NaCl 之混合物清洗結合之 THF 相兩次，再以 15mL 飽和之 NaCl 清洗一次。以硫酸鈉去水乾燥該有機溶液並濃縮至油狀。加入甲苯 (50mL) 並將混合物濃縮至油狀。重複該步驟以製得 6.01g (84%) 之棕色油體，其於真空下結晶。

熔點 60-63°C。

¹H NMR (300.13 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (t, J=7.1Hz, 3H), 2.88 (q, J=6.6Hz, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (26)

7.61 (s, 2H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.50, 32.61, 120.88, 147.66, 151.83, 197.15。

標準質譜 計算值 m/z 204，實測值 m/z 204。

STEP 3 (2CPT $\rightarrow$ 3CPT)

將 2CPT(90.2g, 0.44mole)、乙二醇(650mL)與氯化三甲基矽烷(140mL, 1.1mol)於室溫混合並進行攪拌。混合物中漸漸形成白色晶體。約12小時之後反應完成。加入1L之1N NaOH溶液中和反應，並以3 x 250mL之1:1乙基乙酸／庚烷萃取之。結合有機萃取液，以硫酸鈉去水乾燥並蒸發。在高度真空下乾燥結晶殘餘物乙生成109.71g(100%)之產物。

熔點91°C。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.80 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.78 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.72 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.99 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.27 (s, 2H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.45, 32.77, 65.10, 108.9, 120.30, 150.57, 158.06。

標準質譜 計算值 m/z 248，實測值 m/z 248。

STEP 4 (3CPT $\rightarrow$ 4CPT)

將 3CPT(57.5g, 0.23mole)溶解於甲醇(170mL)之中。加入甲醇鈉，將反應於85°C之油浴中直至回流。20小時後，使反應混合物冷卻至室溫，並以250mL之水進行水合。以200mL之二氯甲烷稀釋該二相混合物並分離之。再以兩份100mL之二氯甲烷萃取水相。結合有機萃取液，以 MgSO_4 去水乾燥，過濾，並濃縮成琥珀色之油體，其於加入晶種後結晶生成之50.43g(89%)淺黃色油體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (27)

熔點 47°C。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.85 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 3.78 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.02 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.98 (s, 1H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.62, 32.53, 54.40, 64.79, 106.25, 109.23, 113.83, 148.33, 157.27, 163.94。

標準質譜 計算值 m/z 243, 實測值 m/z 244 ($m+1$)。

STEP 5 (4CPT→5CPT)

將 4CPT (73.05g, 0.299mole) 溶解於 1400mL 之庚烷中並冷卻至 -10°C。在 10 分鐘之間加入正丁基鋰 (294mL, 0.588mol, 2.5M 於庚烷之中)，使內部反應溫度維持在 <5°C。在丁基鋰的添加完成之後，於 0°C 攪拌該橘色混合物 30 分鐘。將反應混合物冷卻至 -30°C，並加入 N-甲醯六氫吡啶 (66.0mL, 0.588mole)。使混合物回溫至 0°C，並於 0°C 攪拌 1 小時。分離不同之相，並以 2 x 250mL 之 MTBE 萃取水相。集合有機相以生成 5aCPT 溶液。以 4:1 之己烷 / 乙基乙酸將一部分之溶液於矽膠上層析以生成特性鑑定用之純 5aCPT 樣本。

將水 (250mL)、氯化四丁基胺 (8.3g, 0.029mole) 以及硼氫化鈉 (11.3g, 0.29mole) 加入 5aCPT 溶液之中，並於室溫下劇烈攪拌該混合物。在約 18 小時之後，還原反應完成。加入 20mL 之丙酮，於室溫下攪拌該混合物 30 分鐘。除去水相並以 500mL 之水清洗有機相一次。將有機相蒸發成一油體。以 4:1 之己烷 / 乙基乙酸將該油體於 800g 之矽膠上進行層析。產物之產率為 57.30g, 71% 化學產率。15.0g (20%) 本質上之純 4CPT 亦為回

五、發明說明 (28)

收。

5aCPT

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 3H), 2.03 (q, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 10.44 (s, 1H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.32, 33.28, 54.81, 64.78, 109.66, 114.67, 117.20, 150.83, 157.52, 161.75, 190.80。

標準質譜 計算值 m/z 271, 實測值 m/z 271。

5CPT

熔點 $49-56^\circ\text{C}$ 。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.84 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.87 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 7.05 (s, 1H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.46, 33.01, 54.50, 56.16, 64.98, 110.25, 114.53, 119.15, 147.39, 154.50, 163.00。

標準質譜 計算值 m/z 273, 實測值 m/z 273。

STEP 6 (5CPT $\rightarrow$ 6CPT, CHART CPT 第2頁)

將 5CPT (503.98g, 1.841mole) 在一 12L 之燒瓶內溶解於 1330mL 之 THF 中，該燒瓶帶有一機械攪拌器、一加液漏斗以及一具有接頭之熱電偶。將 1188mL 之 20% 第三丁醇鉀 THF 溶液加入燒瓶之中，使內部溫度維持在 30°C 以下。攪拌該混合物 30 分鐘，經由加液漏斗加入苺基溴 (230.0mL, 2.117mole)，使內部溫度維持在 30°C 以下。在苺基溴添加完成之後，在 $20-30^\circ\text{C}$ 攪拌該混合物 1 小時。1 小時之後，加入 38mL 之 40% 二甲胺水溶液，並在 $20-30^\circ\text{C}$ 攪拌該混合物 30 分鐘。加入 276mL 之 1N HCl 以及 2L 之乙基乙酸，分離不同之相。以 3 x 1L 之水清洗有機相 1 再

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (29)

將其蒸發成一油體。產物產率：663.5g，99.3%化學產率。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.75 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.82 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.23 (m, 5H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.50, 32.96, 54.47, 62.83, 64.73, 73.20, 110.12, 114.8, 116.42, 127.54, 127.76, 128.24, 138.43, 147.91, 155.62, 163.74。

標準質譜 計算值 m/z 363，實測值 m/z 364 ($m+1$)。

共有兩個不同之可能 STEP 7 反應，系列 G 及 A，以及三個不同之可能 STEP 8 反應。見 CHART CPT 第 2 頁。

STEP 7G (6CPT $\rightarrow$ 7CPT)

將 6CPT (66.45g, 183mmole)、醋酸鈹 (2.05g, 9.13mmole)、(4.14g, 10.0mmole)、碳酸鉀 (37.86g, 274mmole)、正丙醇 (665 mL) 以及 DMF (332 mL) 加入燒瓶之中。以氮氣洗該燒瓶，續以一氧化碳操作。在一氧化碳大氣下，加熱該混合物至 90°C 約 16 小時。冷卻反應並放氣。通過矽藻土過濾除去固體，並以 350mL 之 THF 沖洗該矽藻土。將結合之濾液以及沖洗液濃縮至約 400mL 之體積。加入水 (700 mL) 以及 MTBE (332 mL)。分離出水相並以 350 mL 之 MTBE 萃取之。以 4 x 350mL 之水萃取結合之 MTBE 溶液，以硫酸鈉去水乾燥之，蒸發，於管柱層析後 (矽膠：230-400 篩目，溶析液：80:20 庚烷 / 乙基乙酸) 生成 68.03g (89% 化學產率) 之淺橘色油體。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 0.98 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.93 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.99 (s, 3H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (30)

4.26 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.29 (m, 5H), 7.82 (s, 1H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.5, 10.42, 22.02, 33.08, 54.07, 63.08, 64.72, 66.98, 73.29, 110.26, 117.05, 122.14, 127.51, 127.99, 128.22, 138.45, 144.70, 153.62, 163.88, 165.29。

標準質譜 計算值 m/z 415, 實測值 m/z 416 ($m+1$)。

STEP 7A (6CPT $\rightarrow$ 7CPTA)

將 6CPT (50.0g, 0.137mole) 溶解於 50% 之三氟乙酸 (250mL) 中，於室溫下攪拌該混合物 48 小時。加入水 (200 mL) 以及乙基乙酸 (200 mL)。分離不同之相並以乙基乙酸 (3 x 200 mL) 萃取水相。以飽和碳酸氫鈉溶液 (500 mL) 清洗結合之有機相直到 TFA 被移除。以無水硫酸鈉去水乾燥，過濾，並濃縮生成 42.6g (97%) 之產物。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.71 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.29 (m, 5H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.39, 36.15, 54.56, 63.16, 73.43, 113.35, 115.73, 127.86, 128.51, 137.50, 147.81, 153.07, 161.38, 204.47。

標準質譜 計算值 m/z 319, 實測值 m/z 320 ($m+1$)。

共有三個不同之可能 STEP 8 反應，系列 G、A 及 B，見 CHART CPT 第 2 及 3 頁。

STEP 8G (7CPTG $\rightarrow$ 8CPTG)

將 7CPTG (68.02g, 163.7mmole) 於室溫下溶解於 384mL 之 50% TFA 水溶液中。於室溫下攪拌該混合物 21 小時。加入 880 mL 之水，並以 2 x 500 mL 之乙基乙酸萃取該混合物。結合有機相並以 2 x 500 mL 之水清洗，再以飽和碳酸氫鈉溶液中和。以硫酸鈉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (31)

去水乾燥該有機相，並蒸發生成 59.86g (98.4%) 之淺黃色油體產物。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (m, 6H), 1.72 (m, 2H), 2.68 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.23 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.24 (m, 5H), 7.48 (s, 1H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.55, 10.41, 21.99, 36.21, 54.13, 63.83, 67.22,, 73.56, 115.50, 121.49, 127.86, 127.97, 128.19, 128.37, 137.32, 144.87, 150.96, 161.31, 164.54。

標準質譜 計算值 m/z 371，實測值 m/z 372 ($m+1$)。

STEP 8A (7CPTA $\rightarrow$ 8CPTA)

將 7CPTA (1.00g, 3.13mmole) 溶解於 5mL 之 THF 中，並以氮氣冷卻至 -40°C 。加入溴化乙烯基鎂 (2.9mL, 4.4mmole, 1.5M in THF)。將反應維持於 -40°C 一小時，再使之回溫至室溫。置於室溫下一小時後，以飽和氯化銨水溶液 (10mL) 水合中止反應，並以乙基乙酸 (10mL) 稀釋之。以 10mL 乙基乙酸萃取水相，將萃取液與先前之有機層結合並以硫酸鈉去水乾燥之。過濾並濃縮生成 1.098g (100%產率) 之淺琥珀色油體產物。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J=7.32\text{Hz}$, 3H), 1.79-2.00 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 5.16 (dd, $J=0.99\text{Hz}$, 10.59Hz, 1H), 5.25 (dd, $J=0.99\text{Hz}$, 17.23Hz, 1H), 6.01 (dd, $J=10.59\text{Hz}$, 17.23Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.30-7.37 (m, 5H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.7, 34.2, 54.5, 62.6, 72.4, 78.0, 114.0, 115.6, 115.9, 127.9, 128.0, 137.2, 143.0, 148.2, 159.2, 163.1。

標準質譜 計算值 m/z 347，實測值 m/z 348 ($m+1$)。

五、發明說明 (32)

共有三個不同之可能 STEP 9 反應，系列 G、A 及 B，見 CHART CPT 第 3 頁。

STEP 9G (8CPTG→9CPTG)

將溴化甲基三苯基磷 (2.14g, 6.0mmole) 溶解於 15mL 之 DMF 中，並於室溫下攪拌之。加入雙三甲基矽烷基胺鉀溶液 (10mL, 5.0mmole, 0.5M 於甲苯中)，將該含有白色固體懸浮之黃色溶液於室溫下攪拌 10 分鐘。一次加入溶於 5mL THF 之 8CPTG (1.48g, 4.0mmole) 溶液，產生一深紅色澤，其迅速轉暗成為棕色。攪拌該混合物 10 分鐘。加入額外之亞烷基化合物鹽溶液直到所有之 8CPTG 皆被消耗完畢。加入 10mL 1N HCl 水合中止反應。加入 20mL 之 MTBE 並分離不同之相。以 2 x 20mL 之 MTBE 萃取水相。以 3 x 20mL 之水清洗結合之有機相，以硫酸鈉去水乾燥之，蒸發至約 15mL 之體積 (帶有些微之氧化三苯磷結晶)。以 4:1 之己烷 / 乙基乙酸將該溶液於矽膠 (約 20g) 上層析以生成 1.39g (92% 化學產率) 之產物。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (m, 6H), 1.59 (m, 2H), 2.20 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.12 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 7.17 (m, 5H), 7.35 (s, 1H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 10.43, 12.07, 22.02, 30.23, 53.95, 63.79, 67.00, 73.03, 114.66, 118.67, 121.40, 127.60, 127.90, 128.26, 138.21, 144.49, 147.58, 155.33, 163.11, 165.25。

標準質譜 計算值 m/z 369，實測值 m/z 369。

STEP 9A (8CPTA→9CPTA)

將 8CPTA (0.500g, 1.43mmole) 溶解於 40mL 之 1:1 甲醇 / 二氯甲烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (33)

中，冷卻至 -70°C ，並以氧氣氣洗15分鐘。自臭氧製造器中製造出臭氧氣流通過該溶液直到溶液變為藍色。以氧氣氣洗五分鐘除去過量之臭氧，再以氮氣氣洗十分鐘。以溶於5mL 50% 甲醇水溶液之硼氫化鈉 (0.250g, 6.61mmole) 處理該 -78°C 之溶液。十五分鐘後，使該溶液於一小時之間回溫至室溫。置於室溫下一小時後，加入 1M HCl 溶液 (10mL) 水合中止反應並使之分層。以 20mL 及 10mL 份量之二氯甲烷萃取水相，將其與最初之有機層結合並以硫酸鈉去水乾燥。過濾並濃縮生成 0.491g (99% 化學產率) 之 9CPTA。

^1H NMR (300.133 MHz, CDCl_3) δ 0.82 (t, $J=7.20\text{Hz}$, 3H), 1.86 (dd, $J=7.20\text{Hz}$, 14.71Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.19-4.31 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.40-7.29 (m, 5H), 。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.61, 35.44, 54.50, 62.97, 73.40, 75.26, 84.72, 113.71, 114.13, 127.91, 128.18, 128.35, 137.48, 148.56, 158.01, 163.46。

標準質譜 計算值 m/z 351，實測值 m/z 。

STEP 9B (8CPTB $\rightarrow$ 9CPTA)

使用與 STEP 9CPTG 所述者相似之反應劑以及反應條件。

STEP 10G (9CPTG $\rightarrow$ 10CPTG)

將 9CPTG (100.0g, .0271mole)、N-氧化三甲胺二水合物 (90.24g, 0.81mole)、以及四氧化鐵 (0.68g, 207mmole)，以及 300mL 之第三丁醇加入一燒瓶中。將混合物加熱至 40° 。24 小時之後，將混合物冷卻至 $20-25^{\circ}$ 。加入 300mL 之水以及 110g 之焦亞硫酸鈉，於室溫下攪拌該混合物 30 分鐘。以 $4 \times 200\text{ mL}$ 之乙基乙酸萃取該混合物。結合有機相並與 50g 之 70-230 篩目矽膠攪拌 1 小時

五、發明說明 (34)

。過濾該矽膠並以 100 mL 之乙基乙酸沖洗之。將濾液與 100g 之酸式矽酸鎂攪拌 30 分鐘，再將該漿液於 50g 之酸式矽酸鎂上過濾。結合濾液並濃縮成一油體。加入 200mL 之甲苯以及 800mL 之庚烷，將混合物置於 -20° 下 18 小時進行結晶。過濾該等固體，並以 200mL 之庚烷沖洗。10CPT 之產量為 83.5g。額外之 10CPT 尚可藉由層析而自濾液及洗液中回收。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.74 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.03 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.80 (m, 4H), 3.69 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.86 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.31 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.88 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 4.96 (d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.64 (s, 1H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.55, 10.41, 22.01, 31.71, 54.16, 62.95, 67.13, 70.86, 72.69, 80.12, 117.83, 122.25, 128.00, 128.42, 137.14, 144.74, 155.82, 163.16, 165.23。

標準質譜 計算值 m/z 403，實測值 m/z 404 ($m+1$)。

STEP 10A (9CPTA $\rightarrow$ 10CPTA)

將 9CPTA (2.13g, 6.0mmol) 於一燒瓶中溶解於 1-丙醇 (25mL) 以及 DMF (50mL) 之中，該燒瓶備有一通氣管線以及攪拌器。將固體碳酸鉀 (1.24g, 9.0mmol)、醋酸鈹 (II) (67mg, 0.3mmol)、以及 DPPP (124mg, 0.3mmol) 加入該容器內，再以一氧化碳通氣氣洗並加熱至 85°C 15 小時。將反應混合物冷卻至室溫並以氮氣氣洗。通過矽藻土過濾該溶液，並以乙基乙酸 (3 x 50mL) 沖洗該矽藻土。將結合之濾液以及沖洗液在真空下濃縮至一油體。以乙基乙酸 (100mL) 稀釋該油體，以水 (50mL) 清洗所得之溶液，再於真空下濃縮之。以管柱層析分離產物 (矽膠：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (35)

230-400篩目，溶析液：1:4 乙基乙酸：己烷)以生成 1.40g (58%) 之 10CPT。

在進行完 STEP 10 之後，可對光學異構物進行解析，此於 CHART 中係以 STEP 10A 解析表示，見 Chart CPT 第四頁。

STEP 10A 解析

將 8.0g 之 PS-30 催化劑 (固定於等重量 Celite 521 上之 pseudomonas cepaica 脂肪酶) 以及 1.85mL (20mmole) 之 乙基乙酸加入懸浮於 200mL 甲基第三丁基醚中之 10CPT (8.0g, 20mmole)。在室溫下，以磁力攪拌所得之懸浮液 24 小時。以過濾移除催化劑，並以甲基第三丁基醚 (3 x 100mL) 沖洗催化劑，再於真空下將該有機溶劑濃縮至約 25mL。將該溶液置於 0-5°C，以過濾收集生成之固體，並以己烷 (3 x 25mL) 沖洗之，以得到 2.75g 之 10CPT (S-鏡像物)，於氯仿中 $[\alpha]_D^{25} = -3.25^\circ$ (>99% ee HPLC Chiralpak AD 管柱，90:10 己烷-異丙醇，1mL/min，254nm)。

STEP 11 (10CPT → 11CPT)

將 10CPT (0.565g, 1.4mmole)、4-乙氧基-TMPO (0.006g, 0.028mmole)、溴化鉀 (0.0167g, 0.14mmole) 以及碳酸氫鈉 (0.0153g, 0.182mmole) 加入一燒瓶中。加入二氯甲烷 (7mL) 以及水 (1mL)，並於室溫下攪拌混合物 5 分鐘。經由注射唧筒將次氯酸鈉溶液 (1.6mL, 0.95M) 於約 40 分鐘之間加入。在添加結束之後，加入 5% 焦亞硫酸鈉水溶液水合終止反應。分離水相，並以 2 x 5mL 之二氯甲烷萃取之。以硫酸鈉去水乾燥結合之有機相，蒸發以生成 0.601g 之棕色漿液。化學產率在本質上係 100%。

五、發明說明 (36)

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.03 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.83 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.35 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.68 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 4.87 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.78 (s, 1H), 9.62 (s, 1H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.24, 10.43, 22.02, 29.72, 54.30, 63.2, 67.24, 73.12, 82.37, 117.45, 122.48, 128.23, 128.55, 136.67, 145.05, 150.55, 162.88, 164.93, 200.14。

標準質譜 計算值 m/z 401, 實測值 m/z 402 ($m+1$)。

選擇性反應

STEP 12共有兩種不同之反應途徑，稱為途徑A及途徑B。途徑A有兩個部分。途徑A之第二部份，即部分2，具有兩種反應途徑，path a，單一步驟之反應，以及path b，二步驟之反應。途徑B總共具有三個部分。經由途徑A，部分2，path b-1所製備出來之第二中間化合物，12GA-2，與經由途徑B，部分2所製備出來之第二中間化合物，12GB-2，係相同者。途徑B之第三部分與途徑A，部分2之第二步驟，path b-2，係相同者。見CHART CPT第五頁。

STEP 12，途徑A，部分1 (11CPT→12CPT A-1)

將 11CPT (0.206g, 0.5 mmol) 溶於 6mL 第三丁醇中之溶液與 NaH_2PO_4 (0.035g) 溶於 2mL 水中之溶液混合並冷卻至 0° 。加入 50% 之過氧化氫溶液，再立刻一次加入溶於 0.5mL 水中之亞氯酸鈉 (0.076g, 0.675 mmol) 溶液。5分鐘之後，加入 1.8mL 之 10% 焦亞硫酸鈉水溶液水合終止反應。在水以及二氯甲烷之間分離該混合物，並以二氯甲烷萃取水相兩次。蒸發結合之有機相以生

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (37)

成 0.200g (93%) 之產物 12CPT A-1。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.32 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.53 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 4.62 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.90 (s, 1H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.83, 10.41, 22.01, 32.15, 54.36, 62.62, 67.31, 72.95, 79.21, 117.39, 121.82, 128.21, 128.52, 136.52, 145.25, 152.55, 162.97, 165.01, 176.06。

標準質譜 計算值 m/z 417, 實測值 m/z 418 ($m+1$)。

STEP 12, 途徑 A, 部分 2, path a (單一步驟) (12CPT A-1 $\rightarrow$ 12CPT)

於室溫下攪拌溶於 5mL 乙腈中之 12 A-1 CPT (0.17g, 0.40 mmol) 以及吡啶 (0.05mL, 0.6 mmol) 溶液。加入碘化三甲基矽烷 (0.2mL, 1.4 mmol), 於室溫下隔夜攪拌該混合物, 再於 45°C 加熱 48 小時。加入鹽酸 (5mL, 6N), 於室溫下攪拌該混合物 15 分鐘。以 3 x 5mL 乙基乙酸萃取該混合物, 並以 5% 亞硫酸氫鈉溶液清洗結合之萃取液。以硫酸鈉去水乾燥該乙基乙酸溶液並進行蒸發。以氯化甲烷 / 甲醇於矽膠上對殘餘物進行層析而得到 0.083g (69%) 之淺黃色油體。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (m, 6H), 1.80 (m, 4H), 4.36 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 5.22 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 5.60 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.66, 10.33, 21.84, 31.88, 66.07, 68.68, 72.32, 107.10, 124.45, 134.41, 149.99, 159.80, 173.26, 176.63。

標準質譜 計算值 m/z 295, 實測值 m/z 296 ($m+1$)。

STEP 12, 途徑 A, 部分 2, path b-1 (12CPT A-1 $\rightarrow$ 12CPT A-2)

將醇酸 12CPT A-1 (2.64g, 6.3 mmol) 溶於 50mL 甲醇中之溶液與

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (38)

10%Pd/C(0.264g)一同於大氣壓力之氫大氣下，在室溫攪拌2小時。通過矽藻土過濾除去催化劑，並以10mL甲醇沖洗之。蒸發結合之濾液以及洗液以生成非常黏稠之淺黃色油體產物(1.82g, 93%)。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 0.97 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.76 (m, 4H), 4.0 (s, 3H), 4.25 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 5.23 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 5.52 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.49, 10.32, 21.89, 31.88, 54.08, 65.53, 67.22, 72.72, 114.79, 115.22, 146.01, 148.91, 158.50, 164.51, 173.53。

STEP 12, 途徑 A, 部分 2, path b-2 (12CPT A-2 $\rightarrow$ 12CPT)

於 0 $^\circ$ 攪拌溶於 30mL 乙腈中之羥基內酯 12 CPT A-2(1.93g, 6.2 mmol) 以及碘化鈉 (1.86g, 12.4 mmol) 溶液。加入碘化三甲基矽烷 (1.6mL, 12.4 mmol)，攪拌該混合物，並使其於 12 小時中間回溫至室溫。加入額外之碘化鈉 (0.9g, 6.2 mmol) 以及氯化三甲基矽烷 (0.8mL, 6.2 mmol)，繼續攪拌 6 小時。加入 1N 之鹽酸 (10mL) 以及焦亞硫酸鈉 (0.6g)，於室溫下攪拌該混合物 1 小時。加入乙基乙酸 (30mL)，並以額外之 30mL 乙基乙酸萃取水相。以水清洗結合之有機相，以硫酸鈉去水乾燥之，並蒸發以得到淺黃色固體產物 (1.84g, 100%)。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (m, 6H), 1.80 (m, 4H), 4.36 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 5.22 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 5.60 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.66, 10.33, 21.84, 31.88, 66.07, 68.68, 72.32, 107.10, 124.45, 134.41, 149.99, 159.80, 173.26, 176.63。

標準質譜 計算值 m/z 295，實測值 m/z 296 ($m+1$)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (39)

STEP 12, 途徑 B, 部分 1 (11CPT→12CPT B-1)

將醇醛 11CPT(2.62g, 6.6 mmol) 溶解於 30mL 之甲醇中，並與 10%Pd/C(0.26g) 一同於大氣壓力之氬大氣下進行攪拌。96 小時後反應完全。通過矽藻土過濾除去催化劑，並以 10mL 甲醇沖洗之。蒸發結合之濾液以及洗液以生成 1.97g (96%) 之白色固體產物。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.84 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 0.95 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.73 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.24 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.57 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 4.73 (d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.53, 10.36, 21.94, 31.70, 53.69, 58.31, 67.04, 70.68, 93.26, 116.57, 120.38, 143.54, 148.98, 158.43, 165.34。

STEP 12, 途徑 B, 部分 2 (12CPT B-1→12CPT B-2)

於室溫下攪拌溶於 37mL 二氯甲烷中之乳醇 12CPT B-1 (1.94g, 6.2 mmol) 以及溶於 3mL 水中之 TEMPO(0.04g, 0.25 mmol)、碳酸氫鈉 (0.081g, 0.96 mmol) 以及溴化鉀 (0.088g, 0.74 mmol) 溶液。於分鐘之間逐滴加入次氯酸鈉溶液 (12%，大約 12mL)。加入亞硫酸氫鈉 (1.0g) 以破壞過剩之次氯酸鈉。以二氯甲烷 (10mL) 萃取水相兩次，以水 (10mL) 清洗結合之有機相一次，並以硫酸鈉去水乾燥之。蒸發溶劑以得到靜置時固化之油體產物 (1.90g, 99%)。

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 0.97 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.76 (m, 4H), 4.0 (s, 3H), 4.25 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 5.23 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 5.52 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.49, 10.32, 21.89, 31.88, 54.08, 65.53, 67.22,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (40)

72.72, 114.79, 115.22, 146.01, 148.91, 158.50, 164.51, 173.53。

標準質譜 計算值 m/z ，實測值 m/z ($m+1$)。

STEP 12，途徑 B，部分 3 (12CPT B-2→12CPT)

此一步驟與 STEP 12 相同，且所用之方法亦與之相同。

STEP 13，途徑 A，部分 2，path b-2 (12CPT→13CPT)

於 47-50° 攪拌 12 CPT (10.1g, 0.339mol)、碳酸鉍 (22.0g, 0.067mol)、第三丁基丙烯酸酯 (25mL, 0.169mol) 以及 DMSO (150mL) 19 小時。冷卻該混合物並加入 20mL 之濃鹽酸以及 180mL 之水。以總體積 400mL 之甲苯與乙基乙酸之 4:1 (v/v) 混合物萃取該混合物四次。以水清洗結合之萃取液三次，再將其蒸發成油體。加入 200mL 之甲苯，濃縮該溶液以生成 13CPT 溶劑合物，其為結晶 1:1 甲苯溶劑合物 (11.5g, 67%)。

$^1\text{H NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.92 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.71-1.79 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 5.16 (d, $J=17.8\text{Hz}$, 1H), 5.61 (d, $J=17.8\text{Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.0-7.2 (m, 5H)。

$^{13}\text{C NMR}$ (75.47 MHz, CDCl_3) δ 7.64, 21.38, 28.20, 31.41, 49.27, 66.13, 72.50, 83.55, 97.80, 105.69, 118.59, 125.22, 128.14, 128.95, 137.78, 143.82, 149.48, 156.84, 159.26。

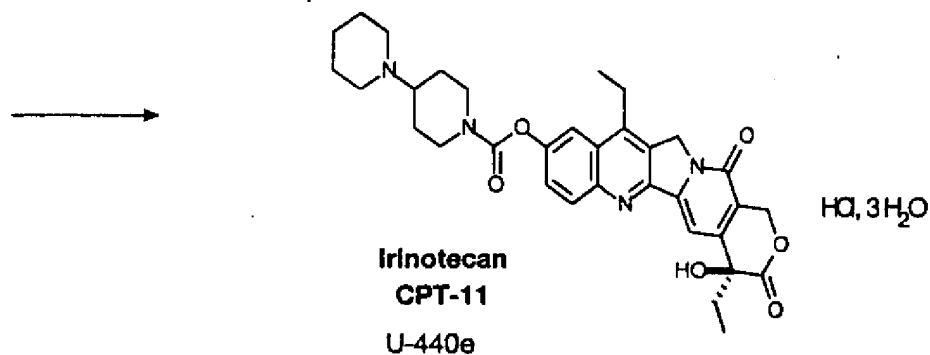
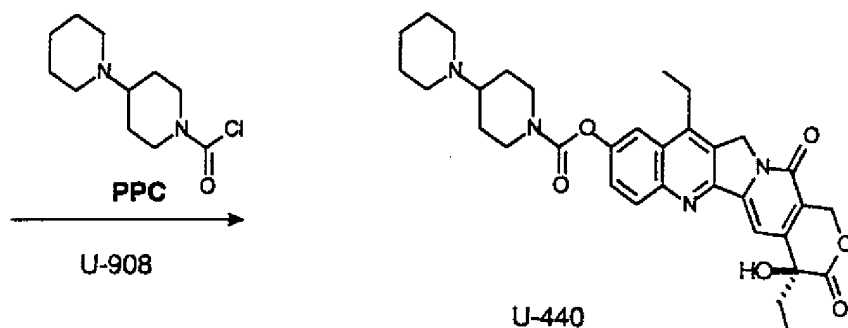
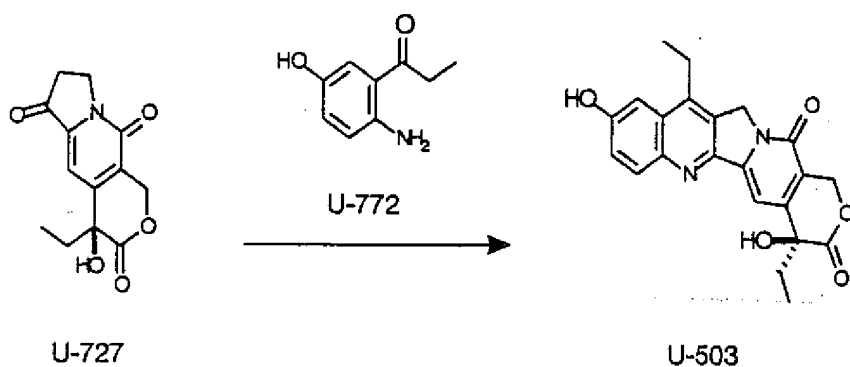
STEP 14 (13CPT→14CPT)

將 13CPT-甲苯溶劑合物 (70.3g, 0.153mol) 溶解於 1400mL 之甲苯以及 140mL 之三氟乙酸中，並於 110° 加熱 2 小時。冷卻該溶液並於真空下濃縮至約 350mL。加入乙基乙酸 (1L) 並將該混合物冷卻至 -20°。過濾以生成 14CPT，其為淺棕色結晶固體 (37.92g, 93.4%)。

五、發明說明 (42)

另外揭示之反應

下面之 Chart 中所示之反應、步驟以及化學式亦包括於本發明中。



五、發明說明 (41)

^1H NMR (300.13 MHz, CDCl_3) δ 0.98 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.80 (q, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.96 (m, 2H), 4.36 (t, $J=6\text{Hz}$, 2H), 5.24 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 5.66 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H)。

^1H NMR (300.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.80 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.89 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 4.13 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 5.34 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 5.41 (d, $J=17.1\text{Hz}$, 1H), 6.86 (s, 1H)。

^{13}C NMR (75.47 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52, 30.31, 33.71, 42.56, 65.20, 71.92, 98.49, 123.81, 140.19, 149.05, 156.97, 172.03, 197.93。

標準質譜 計算值 m/z 163，實測值 m/z 164 ($m+1$)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (43)

下列之參考文獻可有益於瞭解上述之另外揭示之反應。
自天然喜樹鹼製備 U-503 之方法述於美國專利 4,473,692 (Sep 25, 1984), T. Miyasaka, S. Sawada, K. Nokata, M. Mutai。自 U-503 製備 U-440 之相關方法述於美國專利 4,604,463 (aUG 5, 1986), T. Miyasaka, S. Sawada, K. Nokata, E. Soguno, M. Mutai。自 U-440 至 CPT-11 之轉化述於：S. Sawada, S. Okajima, R. Aiyama, K. Nokata, T. Furuta, T. Yokohura, E. Siguno, K. Yamaguchi, T. Miyasaka, Chem. Pharm. Bull., 1991, Volume 39, pp. 1446-1454。

下面敘述示於上列另外揭示之反應之 Chart 中之反應。

U-503 及 U-440 之製備

U-727 及 U-772 於 95° 至 100° 之溫度下，於甲苯及乙基乙酸混合物中反應約 18-24 小時。蒸餾除去甲苯及乙基乙酸以生成 U-503，其再於不須純化之情形下轉化為 U-440。

將未純化之 U-503 溶解於吡啶中，並於 20° 至 25° 之溫度下，與溶解於二氯甲烷中之 4-六氫吡啶基六氫吡啶胺基甲醯氯進行反應。蒸餾除去二氯甲烷及吡啶，將粗 U-440 再溶解於二氯甲烷中，並以飽和碳酸氫鈉水溶液處理。續將 U-440 於矽膠上進行層析，以二氯甲烷及甲醇之混合物進行溶析，並自二氯甲烷及乙醇之混合物中結晶出來而以晶體固體的形式分離。

U-503 將 U-727 (1.05g, 4.0mmole)、U-772 (0.62g, 3.8mmole) 以及對-甲苯磺酸單水合物 (0.02g) 與甲苯 (10mL) 以及乙基乙酸 (10mL) 混合並於 95° 至 100° 加熱 18-24 小時。在反應的過程中，U-503 漸漸生成沈澱。在反應完全之時，在減壓之條件下蒸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (44)

餾除去甲苯及乙基乙酸以生成固體團塊狀之U-503。

U-440 將吡啶 (15mL) 加至未純化之U-503中，於20°至25°攪拌該混合物15分鐘以溶解U-503。加入溶解於二氯甲烷 (5mL) 中之4-六氫吡啶基六氫吡啶胺基甲醯氯 (1.32g, 5.7mmole)。於20-25°攪拌該混合物2小時以使反應完全。在減壓之條件下將該混合物蒸餾至乾燥。加入甲苯 (20mL)，並於減壓之條件下將該混合物蒸餾至幾近乾燥。

將未純化之U-440溶解於二氯甲烷中 (25mL)，加入飽和碳酸氫鈉水溶液 (5mL)，在室溫下攪拌該混合物5分鐘。使不同之相進行分層並移除二氯甲烷相。以二氯甲烷 (10mL) 萃取水相。結合二氯甲烷相，蒸餾以生成粗固體U-440。

將粗固體U-440溶解於95:5之二氯甲烷-甲醇 (v/v, 10 mL) 中，並於裝填有30g 230-400篩目矽膠之管柱上進行層析，以95:5之二氯甲烷-甲醇 (v/v) 溶析。結合含有產物之部分，並於大氣壓力下蒸餾至約10mL之體積。在蒸餾結束時可能會發生部分之產物結晶情形。加入乙醇 (15mL)，將該漿液於-20°C靜置24小時。過濾產物，以乙醇 (15mL) 沖洗之，乾燥生成1.34g之U-440 (自16CPT生成62%之化學產率)。

CHART M-M及M-G之步驟、反應以及化合物

示於CHART M-G及M-M中之蟾蜍色胺合成非對稱性還原反應以及相關化合物。此等化合物之母體述於CHART G之前段反應中。

許多之反應物皆可用於將酮還原以生成非對稱性二級醇。具有與示於蟾蜍色胺CHARTS中之中間化合物類似結構之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (45)

芳基-烷基酮係非對稱性還原反應較佳之作用物。於此種還原反應中能夠有效作用之反應物包括 Noyori 之聯奈酚-鋰鋁氫化物複合物¹、由 Itsuno 發展出之甲硼烷及非對稱胺基醇複合物²、由非對稱氧氮雜硼立啞 (oxazaborolidines) 催化之甲硼烷還原反應³、以及鋰鋁氫化物及達風醇 (darvon alcohol) 複合物⁴。

自上所得之反應產物以及中間化合物可再於福萊藍德 (Friedlander) 型濃縮反應之各式顯見之變化型中進行反應，以製備所欲之產物，例如示於下列 CHART 中者。

1. R. Noyori, I. Romino, and Y. Tanimoto, J. Am. Chem. Soc., 1979, 101, 3129; R. Noyori, US patent 4,284,581.
2. S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, and S. Nakahama, J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1983, 469; S. Itsuno, M. Nakano, K. Miyazaki, H. Masuda, K. Ito, A. Hirao, and S. Nakahama, J. Chem. Soc. Perkin I, 1985, 2039.
3. E.J. Corey, R.K. Bakshi, S. Shibae, J. Am. Chem. Soc. 1987, 5551.
4. N. Cohen, R.J. Lopresti, C. Neukom, G. Saucey, J. Org. Chem. 1980, 45, 582.

以下為一特定實例，其詳細顯示 CHARTS M-G 及 M-M 所示之反應。

5MM. 4CPT(10.0g, 41.0mmol)溶於 500mL 庚烷。將溶液冷卻至 0°C 並加入 24.4mL 含 n-BuLi 之己烷 (2.10M, 51.2mmol) 而維持反應溫度在 0°C。在 0°C 攪拌亮橘色泥 1.75 小時。加入硫酸二甲酯 (4.8mL, 51.2mmol) 而維持反應溫度低於 10°C。反應在 0°C 攪拌 2 小時，接著在攪拌另 1 小時以前再加入 1.5mL 濃 NH₄OH。加入水 (40mL) 及 EtOAc (75mL)。15 分鐘以後，開始分相，水相經

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (46)

3x50mL部份的 EtOAc 萃取。合併有機萃取液，以 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮成紅色油。以快速色層分析 (flash-chromatograph, CH_2Cl_2) 純化得到 5MM，其為清澈、無色的油：MS(EI) m/z 257,259; MS(CI) m/z ($-\text{NH}_3^+$) 258,260; ^1H NMR(300.14 MHz, CDCl_3) 7.08(s, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.08-3.75 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.93 (dd, $J=7.4, 14.9$ Hz), 0.91 (t, $J=7.4$ Hz); ^{13}C NMR (75.47 Mhz) 162/9, 153.3, 144.9, 116.9, 114.4, 110.1, 64.5, 54.2, 31.5, 12.0, 7.4。

6MM. 將 5MM(12.0g, 46mmol) 溶於 25mL 水性 TFA(64% v/v) 並加熱至 40°C 。4 小時之後反應混合物。以 50mL H_2O 及 75mL 之 2:1 v/v EtOAc : 庚烷冷卻並水合中止反應。開始分相，水相經 3x40mL 部份的 2:1 EtOAc : 庚烷萃取。合併有機萃取液，以 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮成黃色油。粗產物直接到下一個反應。純化一小部份以決定特性：MS(EI) m/z 213,215; MS(CI) m/z ($-\text{NH}_3^+$) 214, 216; ^1H NMR (300.14 MHz, CDCl_3) 6.88 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.82 (dd, $J=7.2, 14.5$ Hz), 2.16 (s, 3H), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz); ^{13}C NMR (75.47 Mhz) 204.2, 162.6, 150.5, 145.5, 116.3, 113.0, 54.4, 35.9, 11.8, 7.6。

6bMM 將粗 6MM(10g, 約 46mmol) 溶於 100mL 的 MeOH 並冷卻至 0°C 。含 2.18g NaBH_4 (58mmol) 之 20mL 50% 水性 MeOH 之新鮮製備溶液一次加入。20 分鐘後，反應以 50mL 水性 HCl(1M, 50mmol) 水合中止接著以 100mL CH_2Cl_2 及 10mL 水稀釋。開始分相，水相經 3x50mL 部份的 CH_2Cl_2 萃取。有機萃取液濃縮成白色固體。固體物質經己烷再結晶而得如長針般的 7MM(8.54g, 85% 來自 5MM) : mp= $97.097.5^\circ\text{C}$; MS(EI) m/z 215,217; MS(CI) m/z ($-\text{NH}_3^+$) 216,218; ^1H NMR(300.14 Mhz, CDCl_3) 7.05 (s, 1H), 4.85-4.81 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.08

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (47)

(s,3H), 1.76-1.63 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.4 Hz); ^{13}C NMR (75.47 Mhz) 161.8, 155.6, 145.4, 115.0, 113.1, 71.0, 54.1, 30.4, 10.5, 9.8。

7MM 7MM(4.00, 18.5mmol) 及氫化鈉 (1.55g, 64.6mmol) 與 40mL THF攪拌 30分鐘。加入溴化苄基 (2.3mL, 18.9mmol) 並在室溫攪拌混合物 8 小時。再加入飽合氯化銨溶液 (10mL)、10mL 水、及 20mL CH_2Cl_2 。開始分相，在用 3x20mL 的 CH_2Cl_2 萃取以前，水相的 pH 值以 1M HCl 調成中性。合併有機萃取液，以 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮成黃色油。經矽凝膠快速色層分析得到呈清澈油之 8MM(5.09g, 90%) : MS(EI) m/z 305, 307; MS(CI) m/z ($-\text{NH}_3^+$) 306, 308; ^1H NMR(300.14 Mhz, CDCl_3) 7.38-7.32 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 4.53-4.46 (m, 2H), 4.26 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.83-1.62 (m, 1H), 0.98 (t, J=7.3 Hz, 3H), ^{13}C NMR (75.47 MHz) 162.0, 154.0, 145.6, 137.9, 128.4, 127.8, 127.7, 116.3, 113.8, 78.0, 71.0, 54.2, 29.5, 10.5, 10.1。

8MM 8MM(4.00g, 13.1mmol)、醋酸鉀 (1.92g, 19.6mmol)、醋酸鈹 (0.147g, 0.65mmol)、及 DPPP(0.268g, 0.65mmol) 與 80mL DMF 和 40mL 正-丁醇攪拌。燒瓶通入 CO 接著在一大氣壓 CO 下加熱到 80°C。25 個小時冷卻混合物並通與氮。溶液以矽藻土過濾並濃縮過濾物，接著在 80mL 水與 160mL MTBE 間分層。水相再用 3x50mL 的 MTBE 萃取。合併有機萃取液，以 4x25mL 的水洗之，經 Na_2SO_4 乾燥、過濾再濃縮。以 CH_2Cl_2 作溶析液經快速色層分析純化得到呈清澈、無色油之 9MM(4.14g, 89%) : MS(EI) m/z 358; MS(CI) m/z ($-\text{NH}_3^+$) 358, 360; ^1H NMR(300.14 Mhz, CDCl_3) 7.88 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 5H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.48 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.36-4.32 (m,

五、發明說明 (48)

2H), 4.25 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.06 (t, $J=7.4$ Hz), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz); ^{13}C NMR (75.47 MHz) 165.5, 162.3, 151.5, 142.8, 138.0, 128.3, 127.8, 122.9, 116.5, 78.1, 70.9, 66.8, 53.8, 29.5, 22.0, 11.3, 10.4, 10.2。

9MM 碘化鈉溶液 (1.89g, 13.1mmol) 及含 8MM (3.00g, 8.4mmol) 之 30mL CH_3CN 冷卻到 0°C 並加入三甲矽烷氯化物 (1.6mL, 12.6mmol)。15分鐘後，反應混合物加溫至室溫。24小時後反應以連續加入 4.2mL 6M HCl 、5.3mL 飽合氯化鈉溶液、10.6mL H_2O 、0.4mL 38% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5(\text{aq})$ 及 20mL EtOAc 水合中止。在室溫攪拌 30分鐘後，開始相分離，且水相以 3x10mL 的 EtOAc 萃取。合併有機溶液再以 7mL 飽合 NaHCO_3 及 0.25mL 38% 的水性亞硫酸氫鈉洗之。攪拌 30分鐘後，開始相分離，且有機溶液再以 2x10mL 的飽合水性氯化鈉溶液洗之。反應經 Na_2SO_4 乾燥、過濾再濃縮而得到 2.80g (97%) 之呈蠟樣黃白色固體：MS(EI) m/z 343, 344; MS(CI) m/z ($-\text{NH}_3^+$) 344, 345; ^1H NMR (300.14 Mhz, CDCl_3) 9.82 (broad s), 7.39-7.29 (m, 6H), 4.51-4.46 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.87-1.75 (m, 3H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.05-0.95 (m, 6H), ^{13}C NMR (75.47 MHz) 162.42, 161.28, 150.41, 137.63, 133.04, 130.54, 128.40, 127.87, 108.01, 77.76, 71.13, 67.95, 28.80, 21.84, 12.04, 10.29, 10.06。

10MM 9MM (3.22g, 9.4mmol)、碳酸鉍 (16.12g, 18.8mmol)、丙烯酸第三-丁酯 (13.5g, 92.3mmol)、及 50mL DMSO 在一氮氣壓下加熱到 65°C 。3小時後，將反應冷卻到 0°C 再慢慢以 60mL 0.5M HCl 水合中止之，而維持內反應溫度在 15°C 或之下。混合物以 30mL 1:45 之 EtOAc ：甲苯 (v/v) 稀釋並分層。水相以 2x30mL 的上述溶劑萃取之。合併有機萃取液，以 3x30mL 的水洗之，經

五、發明說明 (49)

Na₂SO₄乾燥、過濾再濃縮成4.57g黃色油。經管柱色層分析純化得到呈無泡 (foamy off) 黃色固體：MS(EI) m/z 411, 412; MS(CI) m/z (-NH₃⁺) 412, 413; ¹H NMR(300.14 Mhz, CDCl₃) 9.91 (br s), 7.39-7.29 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.26 (d, J=11.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.73-1.53 (m, 2H), 1.59 (s, 9H), 0.97 (t, J=7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (75.47 MHz) 166.61, 160.77, 160.28, 150.69, 140.25, 137.89, 128.35, 127.77, 127.69, 126.63, 103.99, 99.13, 82.95, 78.02, 70.88, 49.08, 29.01, 28.25, 27.87, 11.84, 10.07。

11MM 10MM(0.25g, 0.61mmol)、三氟乙酸(0.45mL)、及甲苯加熱到75°C。24小時後反應經旋轉汽化濃縮成厚油。該油以20mL甲苯稀釋並濃縮成厚油。該油經快速色層分析(含5%MeOH之CH₂Cl₂)純化得到0.138g泡沫狀黃色固體之11MM(73%)：MS(EI) m/z, MS(CI) m/z (-NH₃⁺); ¹H NMR(300.14 Mhz, CDCl₃) 7.27-7.18 (m, 5H), 7.04 (s, 1H), 4.43-4.38(m, 2H), 4.23-4.13 (m, 3H), 2.80 (t, J=6.9 Hz), 2.09 (s, 3H), 1.75-1.47 (m, 2H), 0.86 (t J=7.4 Hz, 3H), ¹³C NMR (75.47 MHz) 196.91, 161.48, 150.48, 137.67, 136.95, 132.94, 128.36, 127.71, 102.40, 77.77, 70.97, 41.92, 33.69, 28.90, 12.41, 9.98。

12MM 11MM(0.135g, 0.43mmol)、N-Boc 鄰-胺苯甲醛(0.14g, 0.63mmol)、對-甲苯磺酸(0.010g, 0.06mmol)、冰醋酸(5mL)、及甲苯(25mL)溶液加熱到100°C。36小時後溶液在真空中濃縮乾燥。殘餘溶於25mL甲苯接著濃縮成0.333g紅棕色固體。物質經快速色層分析(含5% MeOH之CH₂Cl₂)純化得到0.123g泡沫狀黃色固體之12MM(72%)：MS(EI) m/z, 396, 398; MS(CI) m/z (-NH₃⁺) 397, 399; ¹H NMR(300.14 Mhz, CDCl₃) 8.33 (s, 1H), 8.22(d, J=8.5 Hz, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (50)

7.90 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J=7$ Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.38-7.29 (m, 5H), 5.28 (s, 2H), 4.64-4.54 (m, 2H), 4.32 (d, $J=12$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.99-1.67 (m, 1H), 1.02 (t $J=7.3$ Hz), ^{13}C NMR (75.47 MHz) 161.51, 153.51, 151.30, 148.78, 142.67, 138.12, 130.67, 130.12, 129.56, 128.64, 128.33, 127.98, 127.76, 127.60, 127.29, 126.87, 99.51, 78.18, 70.81, 49.91, 29.08, 11.99, 10.19。

圖 (CHART)

用於描述本發明之CHART在此簡要敘述並如下示之。詳細敘述如上。CHART G係包括在反應中之通式結構的概略敘述。製造標以4G之化合物後，有兩條相當不同的路徑可進行。其一繼續CHART G並製得喜樹鹼 (camptothecin) 或相關化合物。另一條CHART M-G則製得蟾蜍色胺 (mappicine) 或相關化合物。

CHART CPT-11係CHART G中一化合物之較佳實例，其中CHART G顯示該特殊反應及可製造喜樹鹼之中間物。CHART M-M係CHART M中一化合物之較佳實例，其中CHART M顯示該特殊反應及可製造蟾蜍色胺之中間物。

CHART G與CPT-11之步驟10顯示消旋異構物的解析法。雖然僅表示一種消旋異構物，但另一種消旋異構物亦可用相當的起始物並做必要的修改，而該修改係習知技藝人士所顯而易見者。此程序可用於各種所要之消旋異構物或消旋異構物混合物。

當僅出現一種不對稱中心時，經依需要之適當修改之程序可用來製造任一種消旋異構物。當出現兩種不對稱中心時，僅可呈現兩者之一之立體化學。當一個分子內具有兩種不對

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (51)

稱中心時，此一程序通常僅解析出一種不對稱中心，而不解出第二個不對稱中心。將經適當修改之程序與習知技藝人士可茲利用之程序結合，具有兩種不對稱中心之分子的四個立體異構物可被完全解析。

CHART M-G與 G-G顯示一消旋異構物，其具顯示位向之粗線；然而，另一消旋異構物也能用習知技藝人士熟知的方法製得並分離。可選用可用於各種消旋異構物或消旋異構物混合物之程序。CHART M-G與 G-G中另一消旋異構物出現在一些申請專利範圍，其中位向係以粗線或點線表示。

氫原子及其連接鍵通常不會出現在下列 CHART 或本文採用之任一通式中。有時後碳原子僅以鍵表示而非字母“c”。

各式 CHART 列示於下。

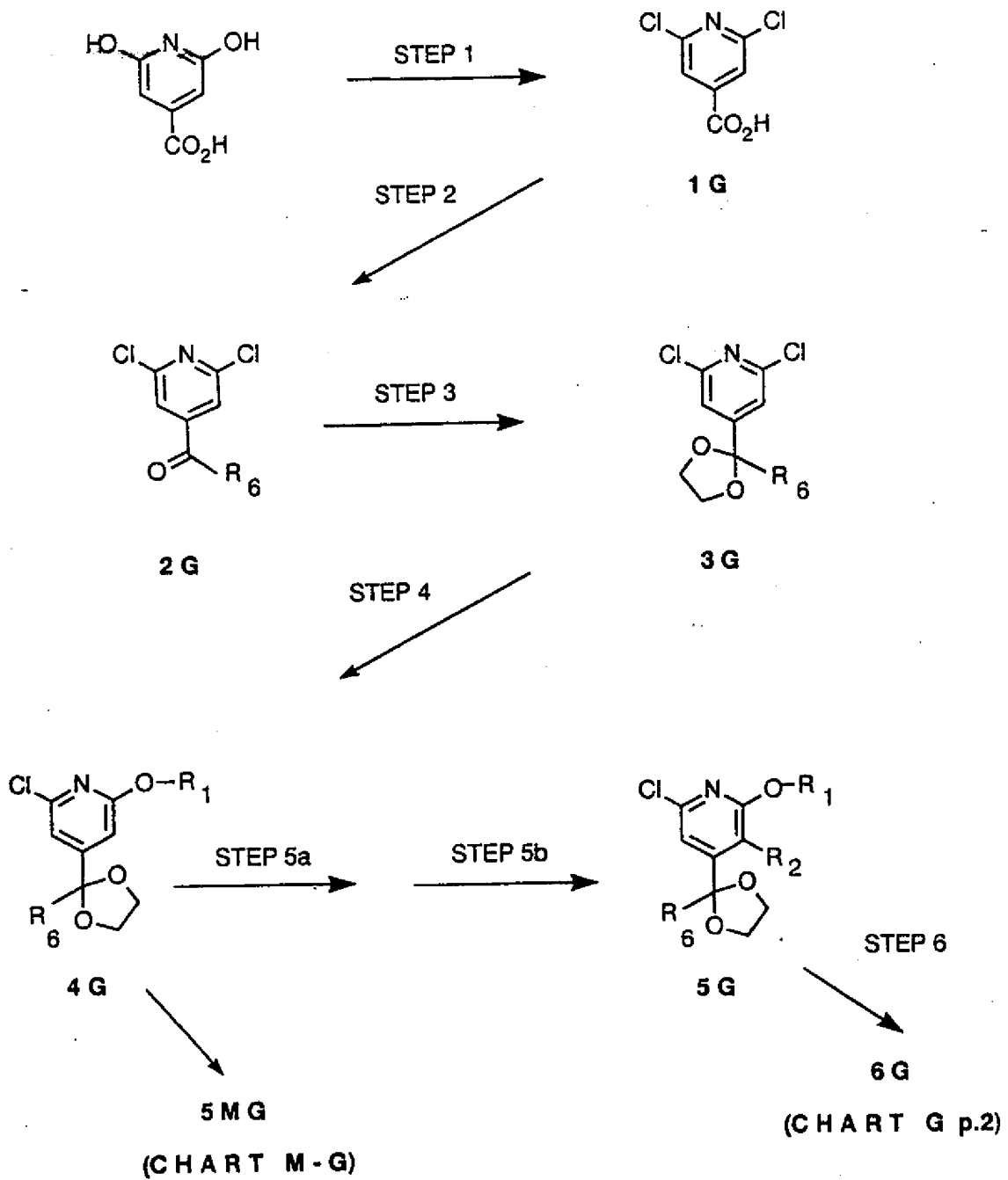
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (52)

CHART G 第 1 頁



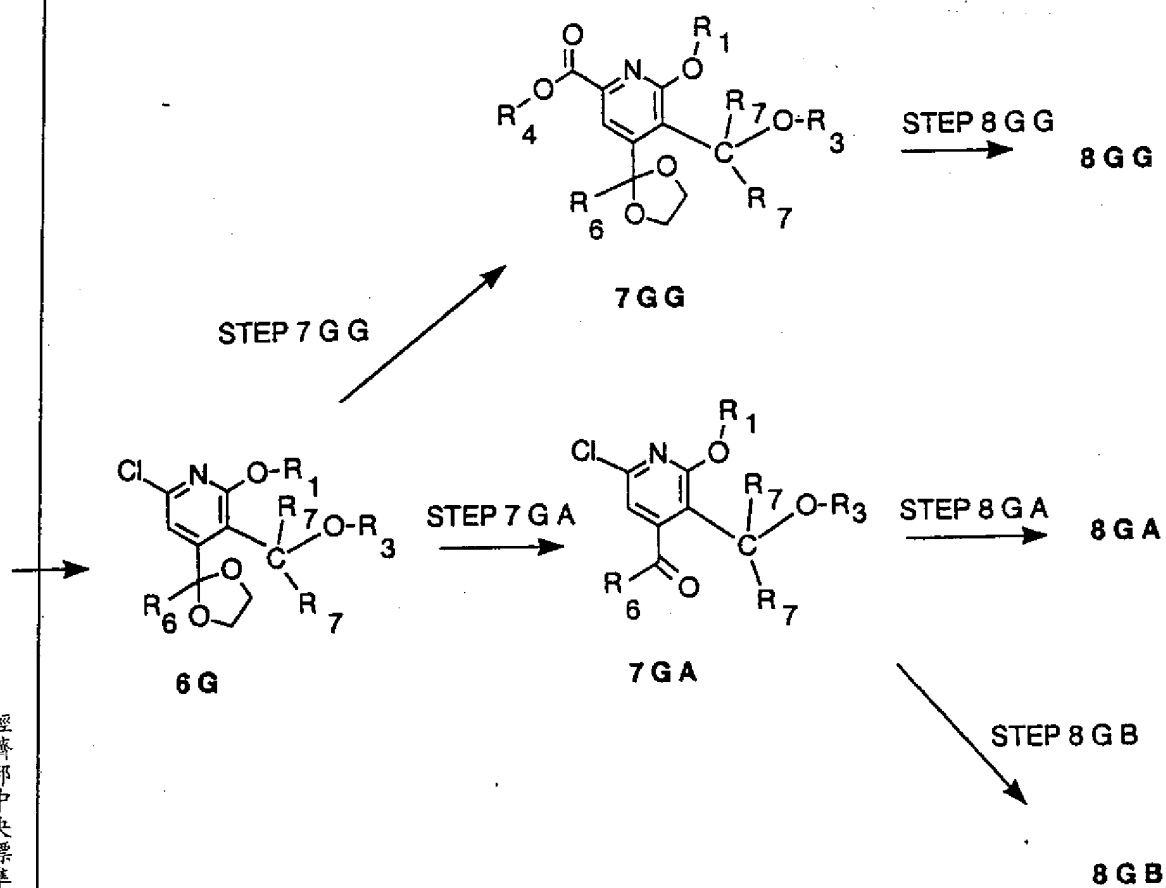
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (53)

CHART G 第 2 頁



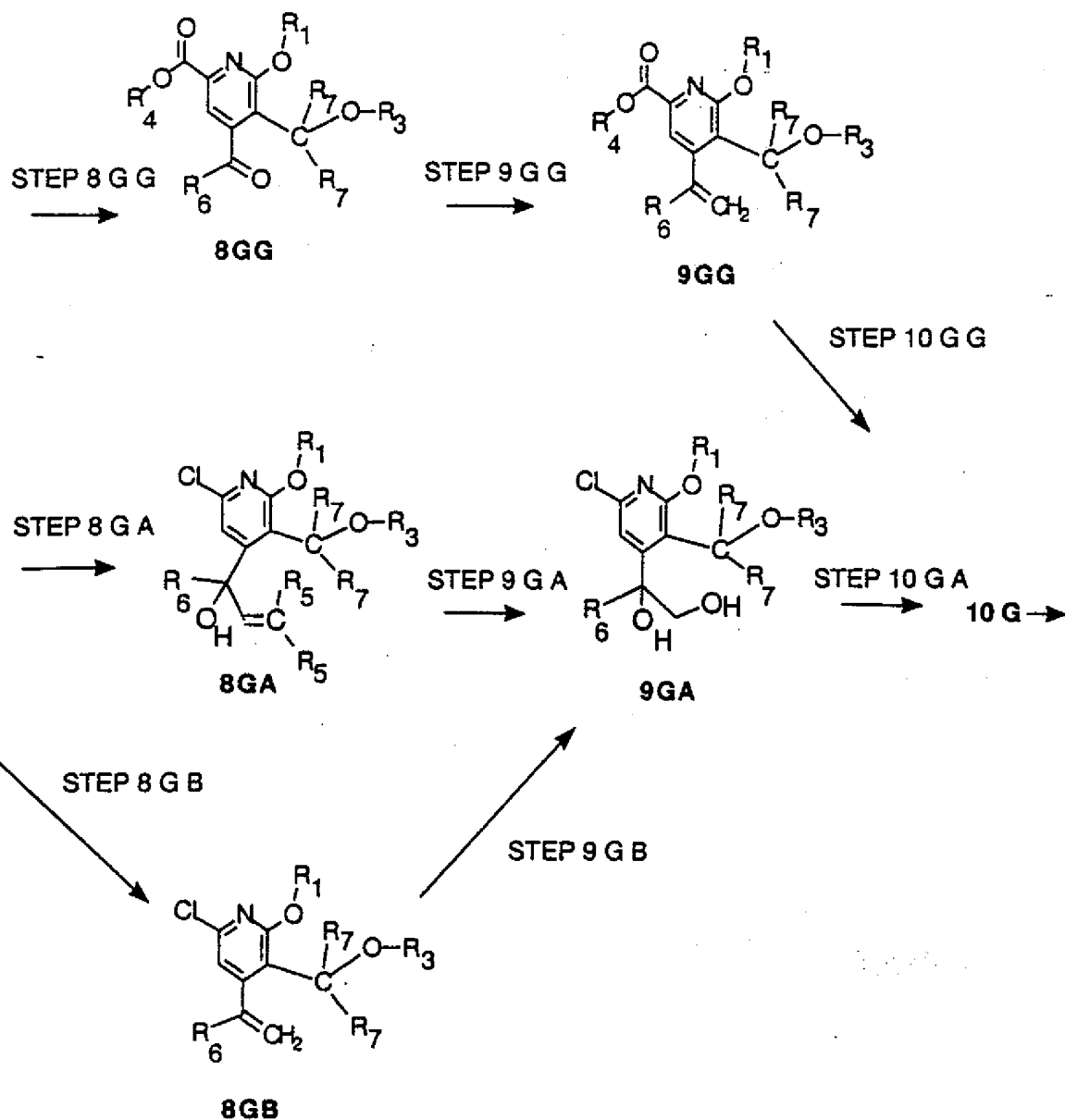
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (54)

CHART G 第 3 頁



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

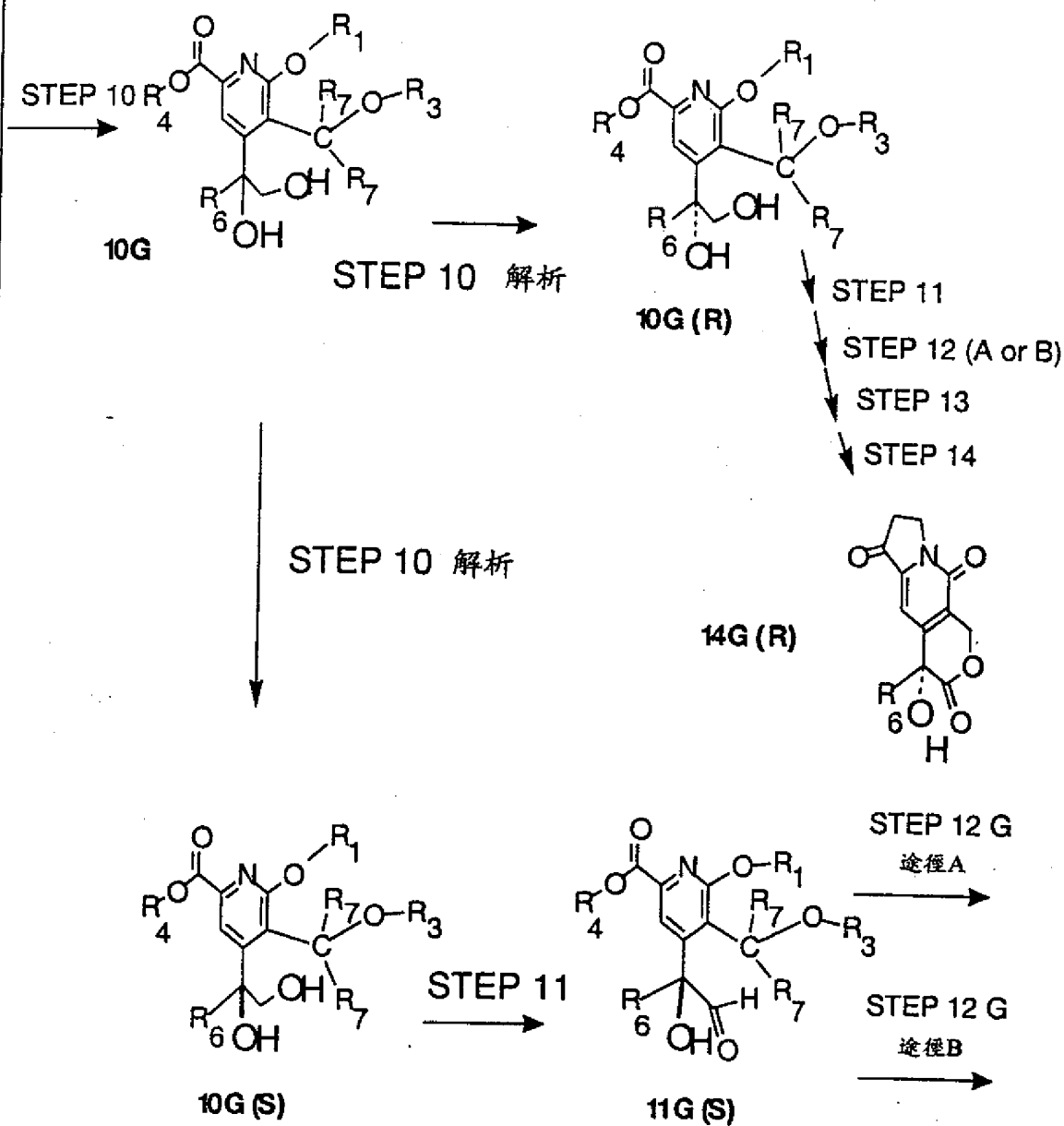
裝

訂

五、發明說明 (55)

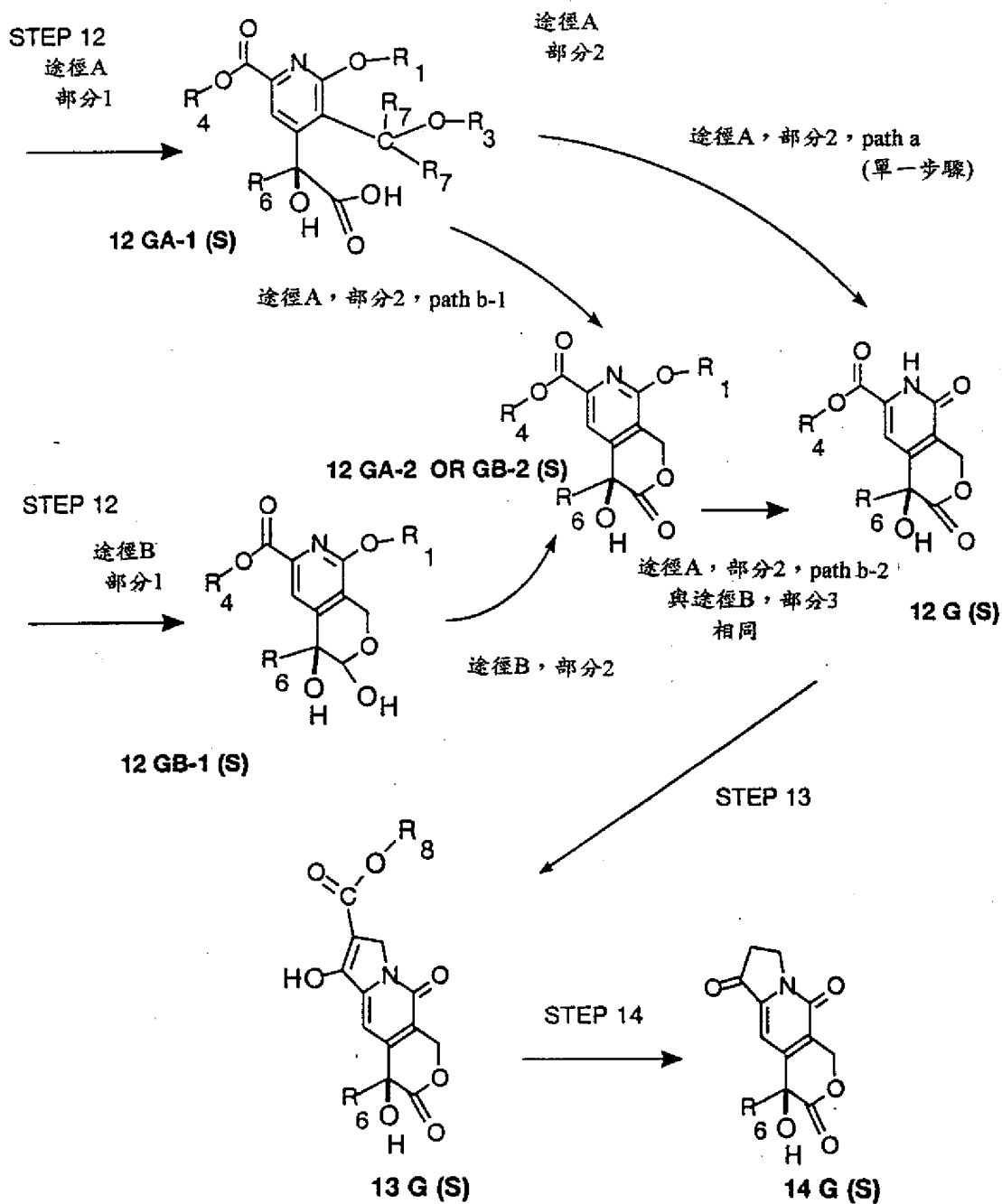
CHART G 第 4 頁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)



五、發明說明 (56)

CHART G 第 5 頁



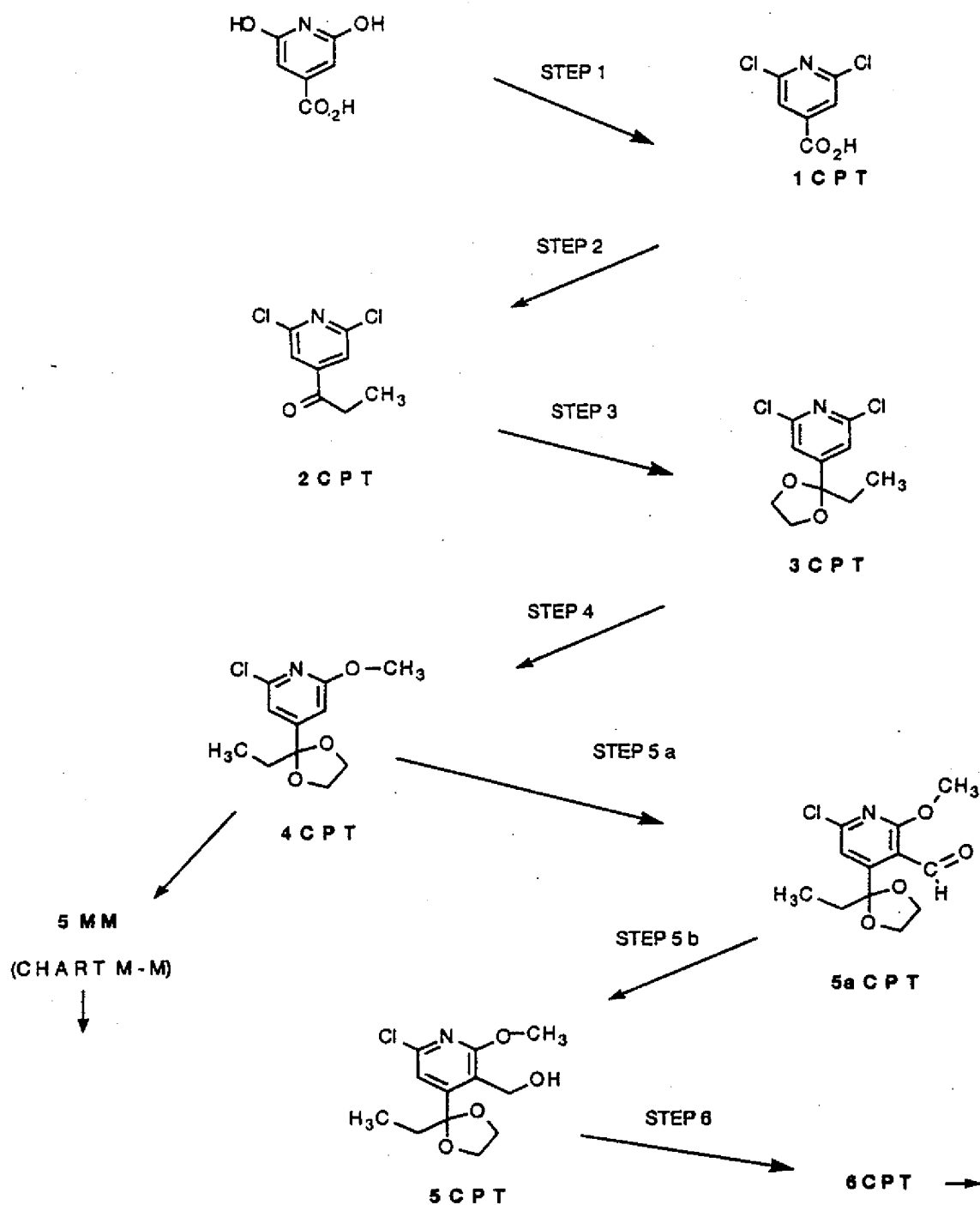
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

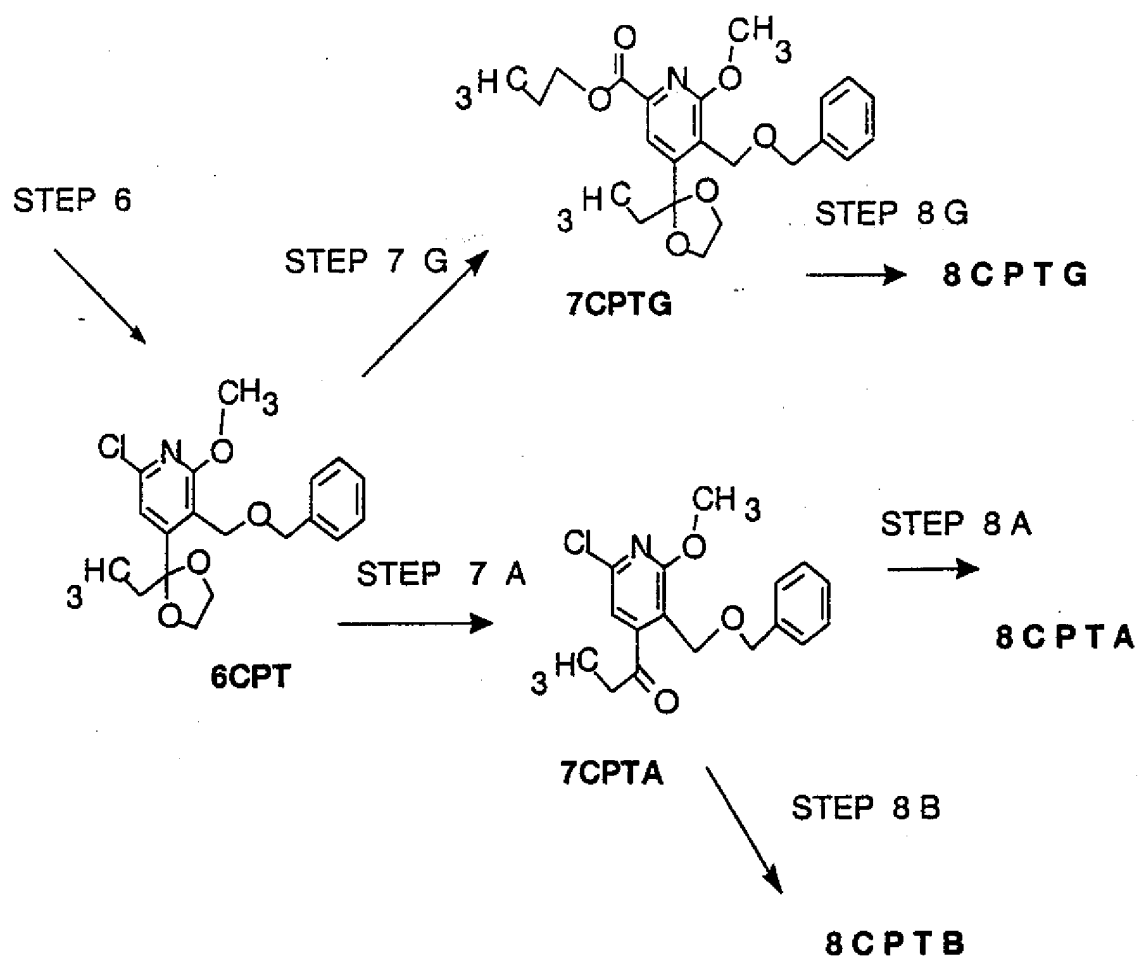
五、發明說明 (57)

CHART CPT 第 1 頁



五、發明說明 (58)

CHART CPT 第 2 頁



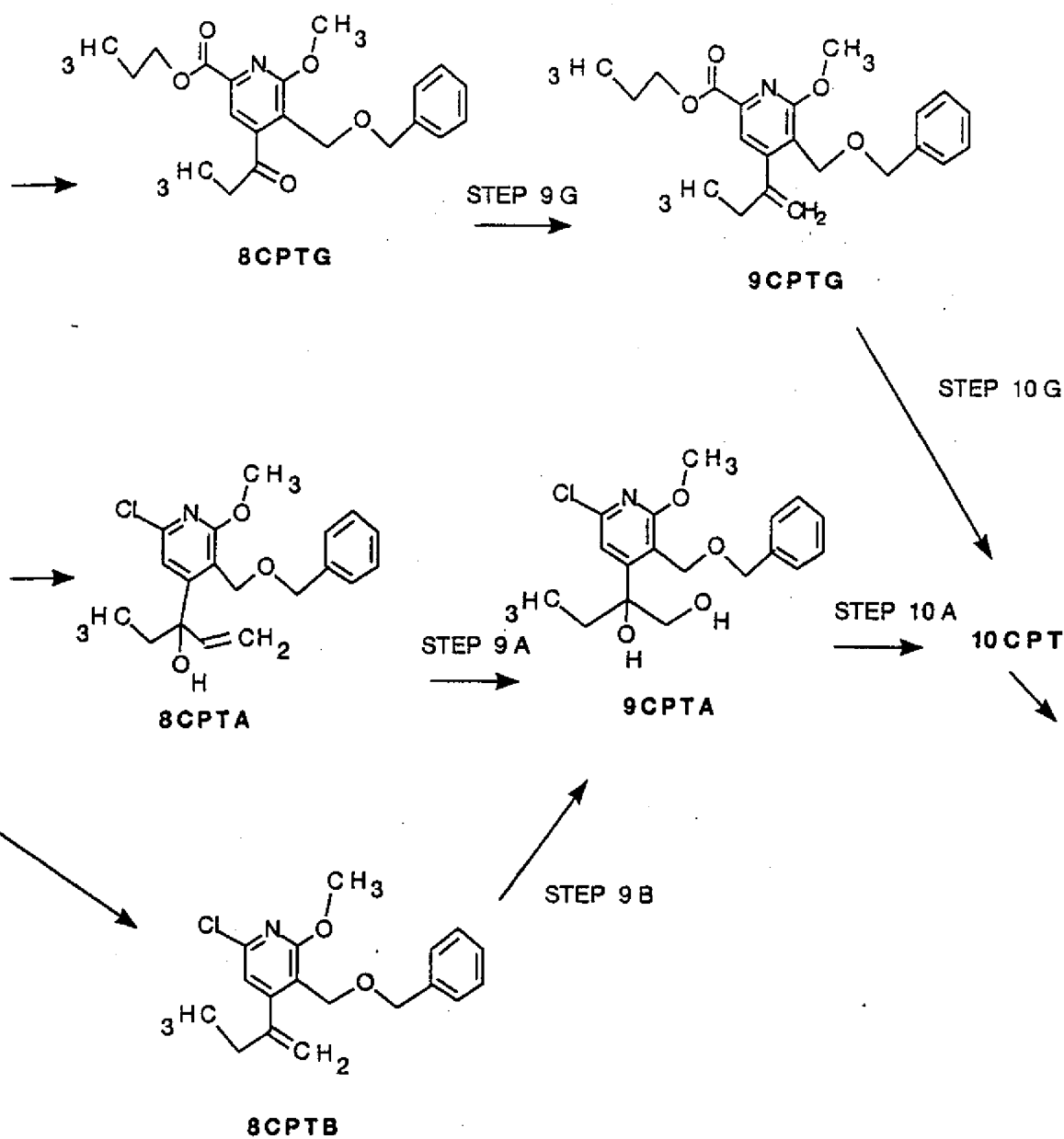
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (59)

CHART CPT 第 3 頁



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

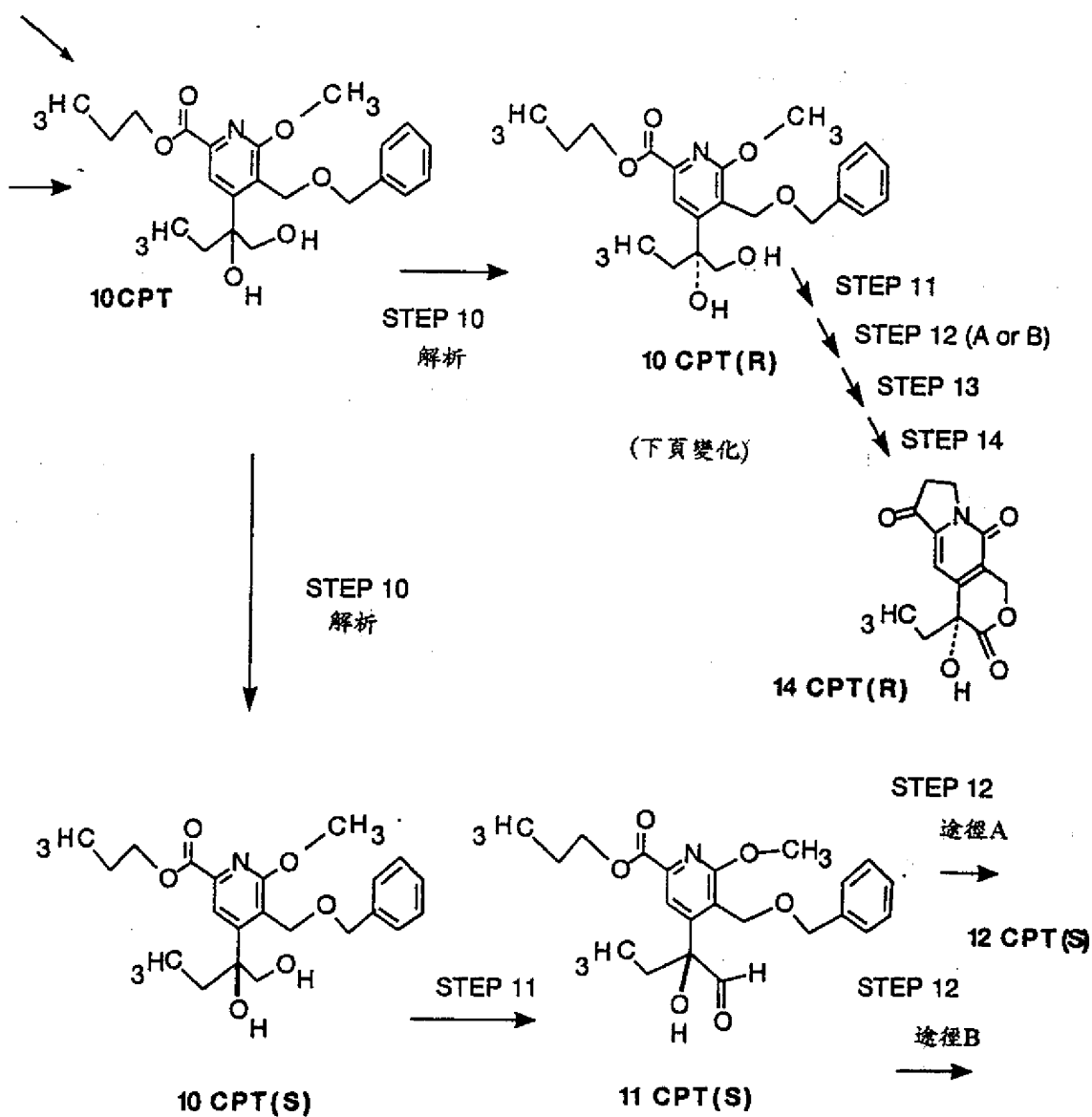
五、發明說明 (60)

CHART CPT 第 4 頁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

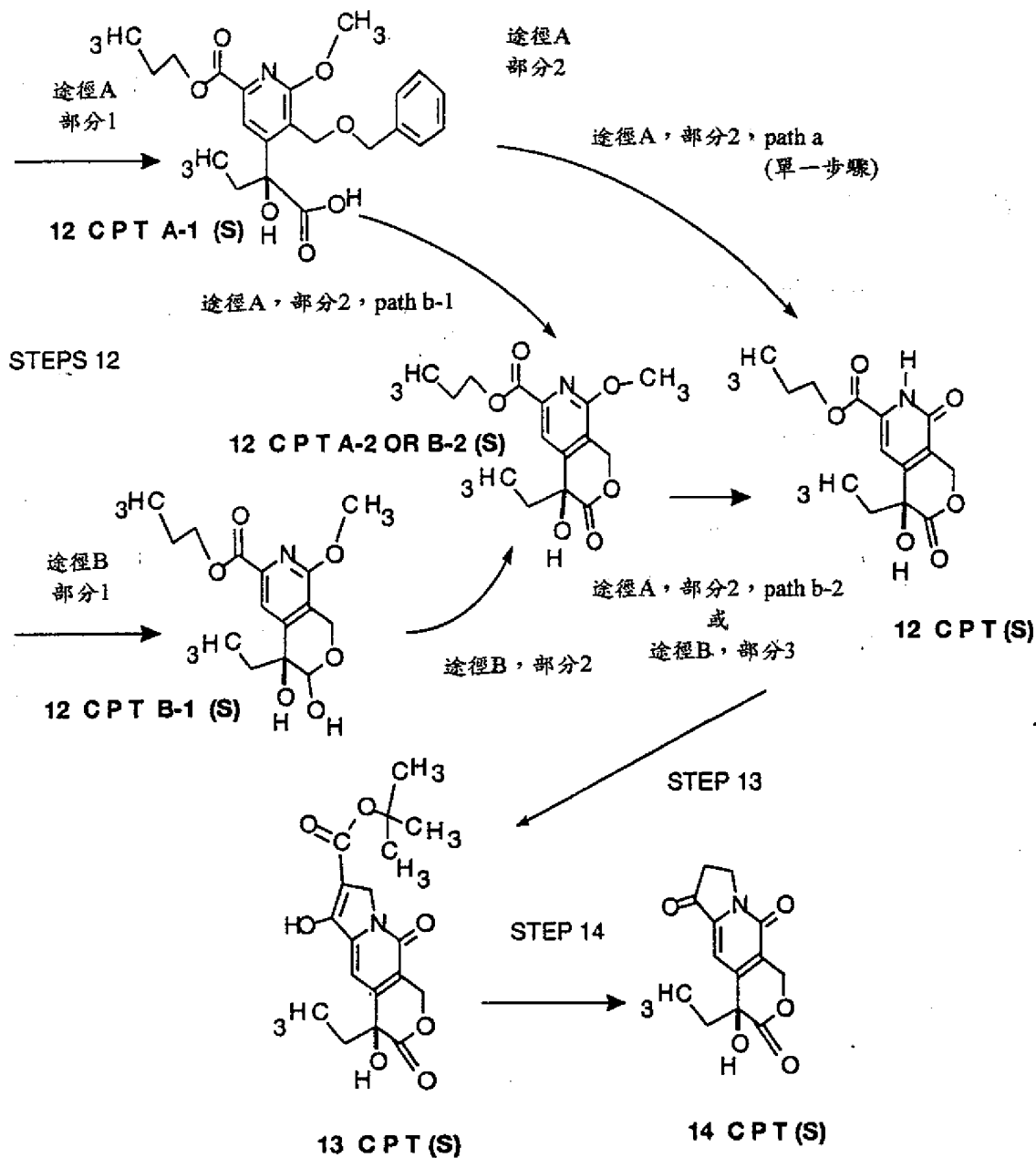
裝

訂



五、發明說明 (61)

CHART CPT 第 5 頁



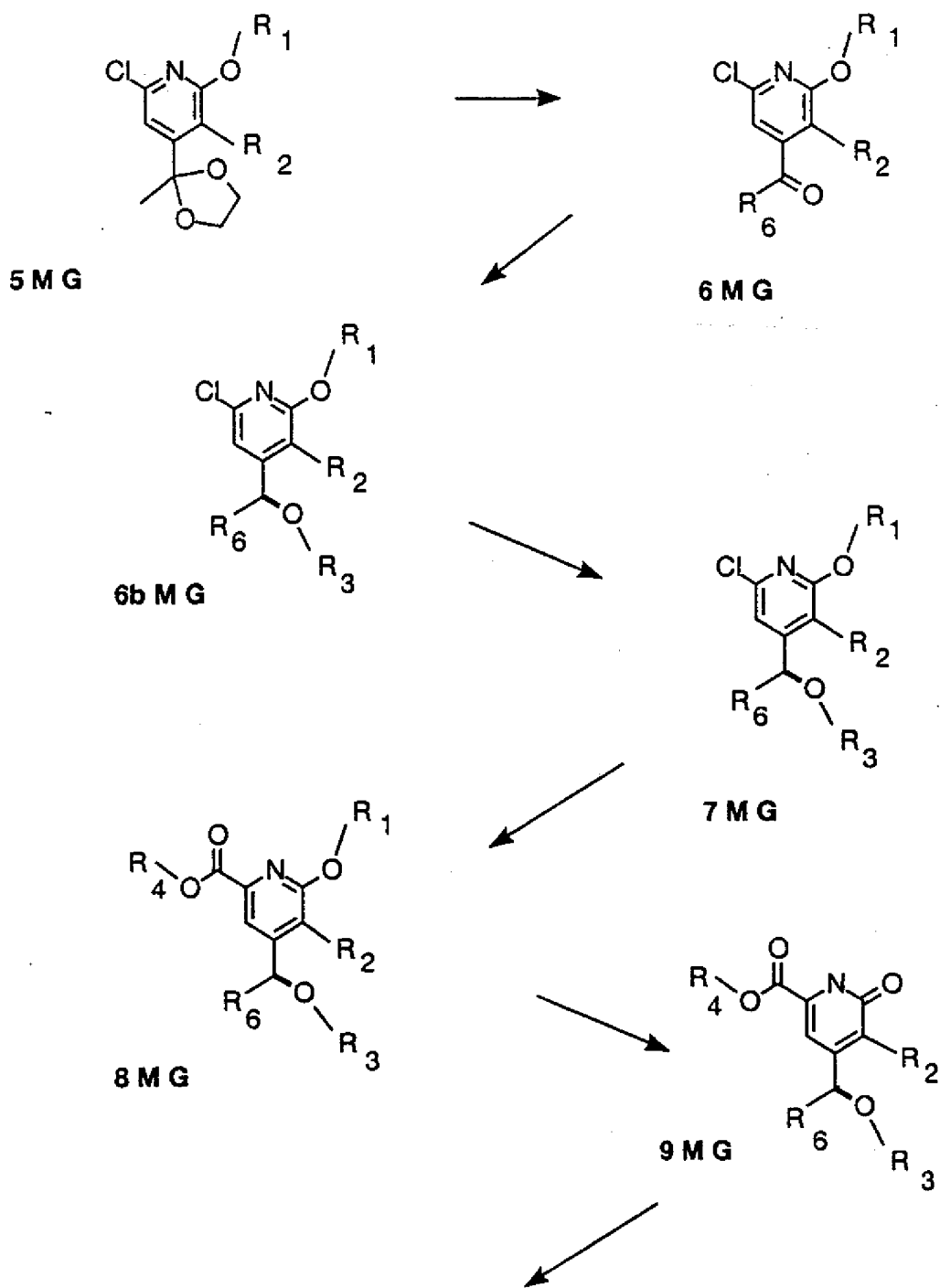
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (62)

CHART M-G 第 1 頁



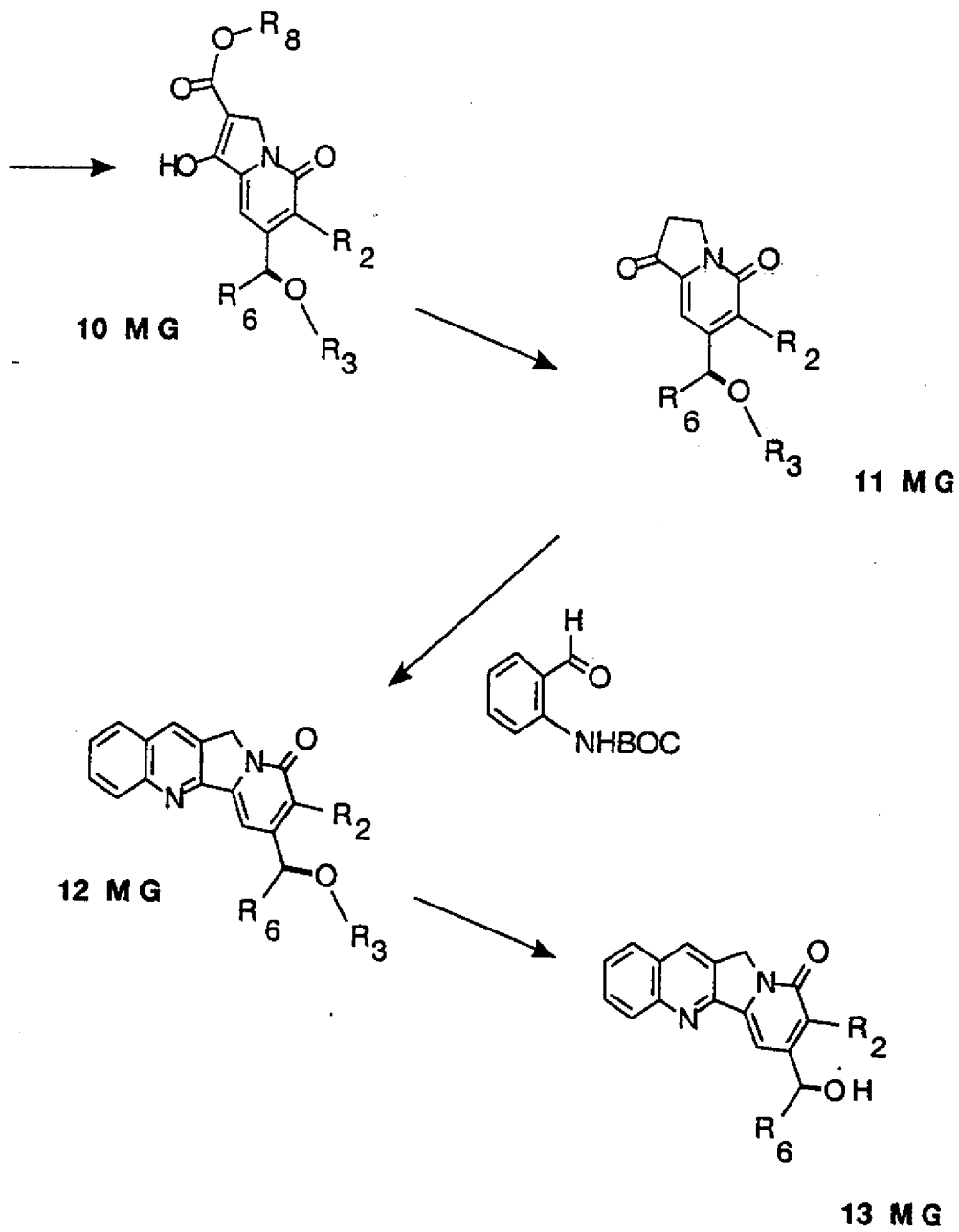
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (63)

CHART M-G 第 2 頁



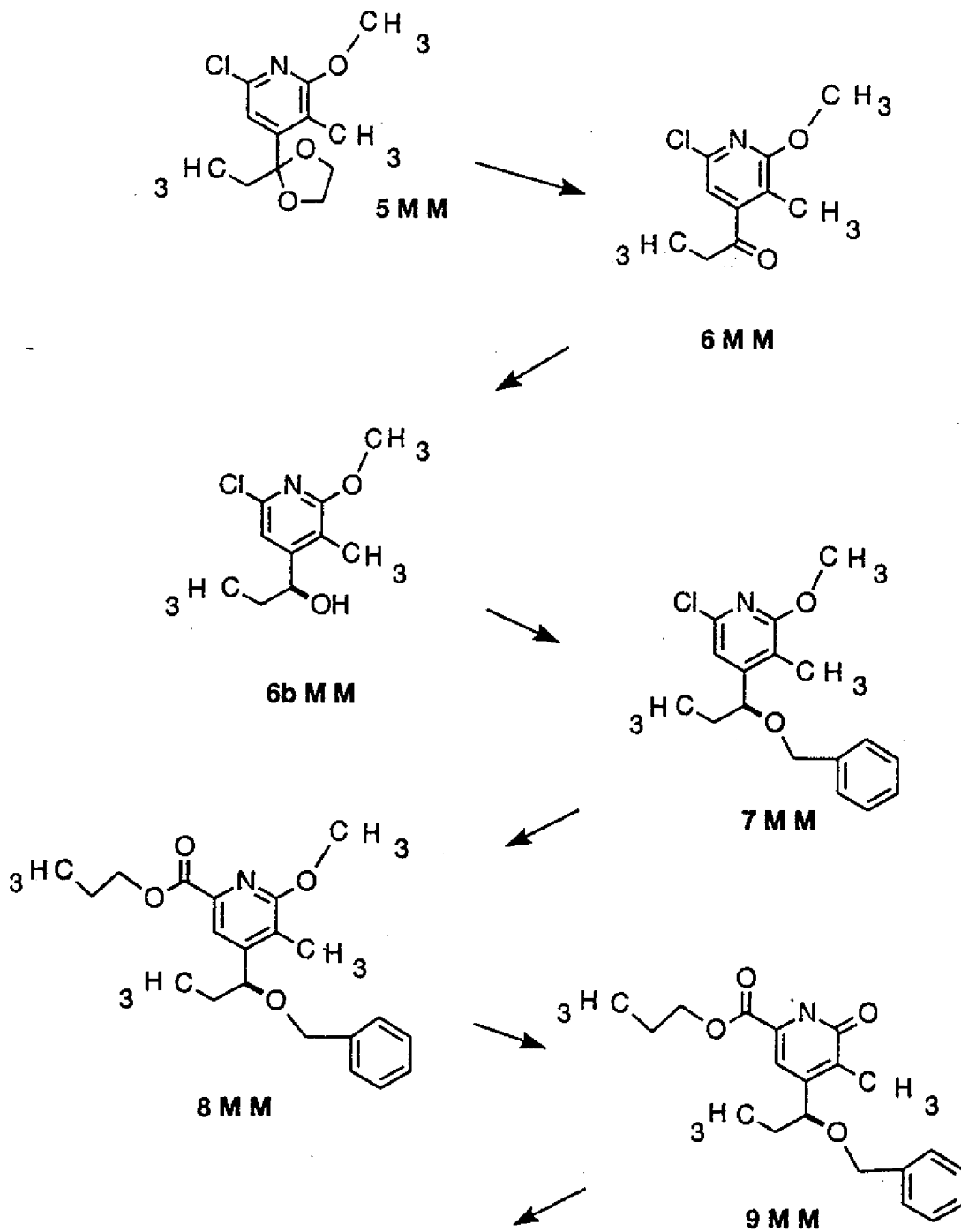
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

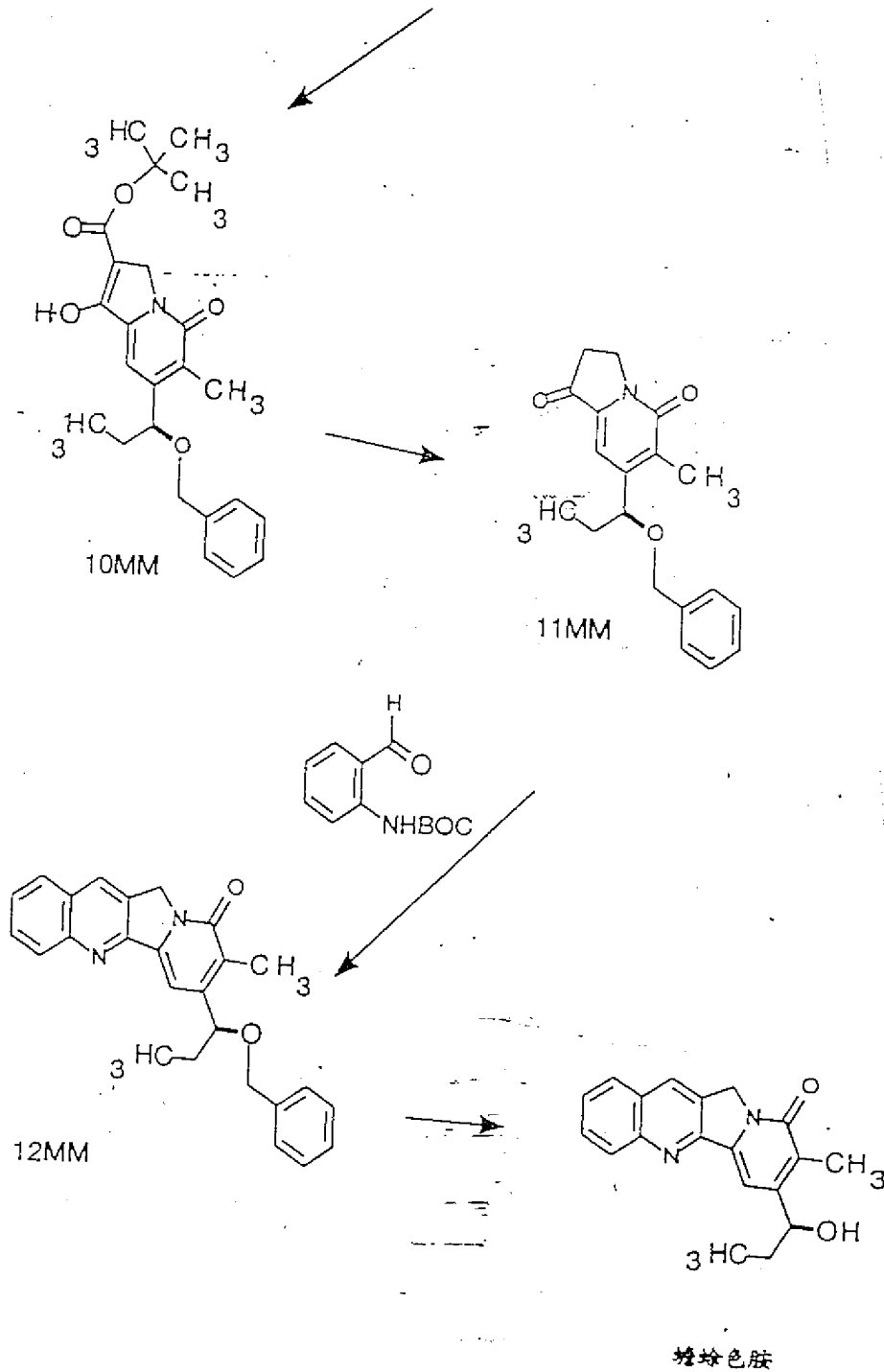
五、發明說明 (64)

CHART M-M 第 1 頁



五、發明說明 (65)

CHART M-M 第 2 頁



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱：製備喜樹鹼衍生物(CPT-11)之新穎中間物及方法及)
相關化合物

本發明揭示並呈請合成喜樹鹼衍生物，如艾利諾得甘 (irinotecan)，之新穎中間物及方法，以及其他與 CPT-11 之合成相關之化合物。相關之製備方法以及化合物亦為揭示，如製備蟾蜍色胺 (mappicine) 之新穎方法。

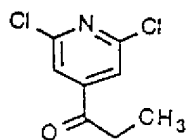
英文發明摘要 (發明之名稱：

NOVEL INTERMEDIATES AND PROCESS FOR
THE MANUFACTURE OF CAMPTOTHECIN
DERIVATIVES (CPT-11) AND RELATED
COMPOUNDS

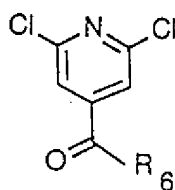
This invention discloses and claims novel intermediates and procedures for the synthesis of camptothecin derivatives, such as irinotecan, and other compounds related to the synthesis of CPT-11. Related procedures and compounds are also disclosed, such as a novel method of making mappicine.

六、申請專利範圍

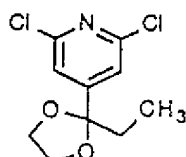
1. 一種化合物，其係選自下列各式化合物：



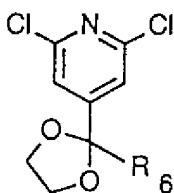
2 C P T



2 G



3 C P T

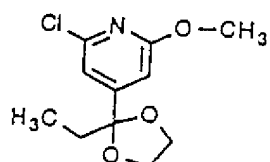


3 G

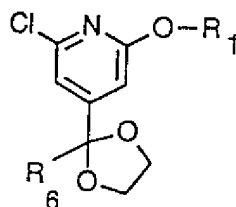
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

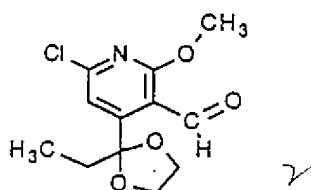
六、申請專利範圍



4 C P T

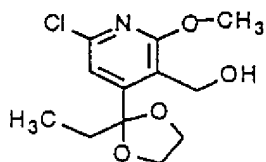


4 G



5a C P T

及其亞硫酸氫鹽縮合物、



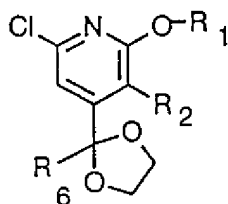
5 C P T

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

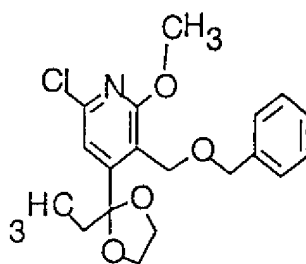
裝

訂

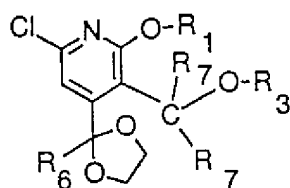
六、申請專利範圍



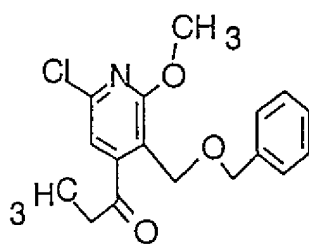
5 G



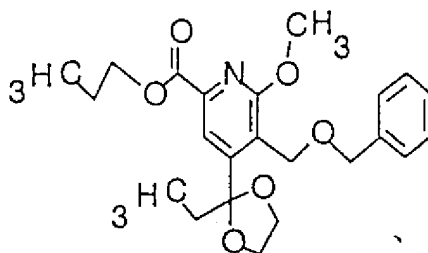
6CPT



6 G

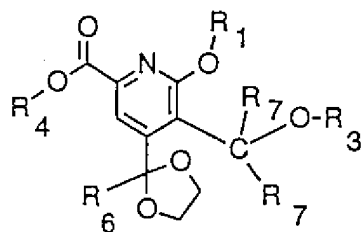


7CPTA

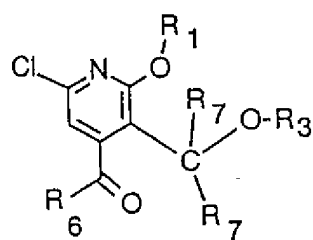


7CPTG

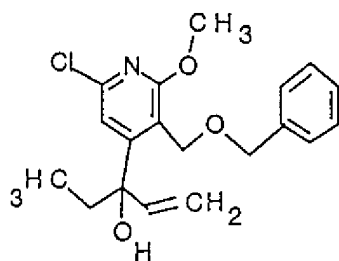
六、申請專利範圍



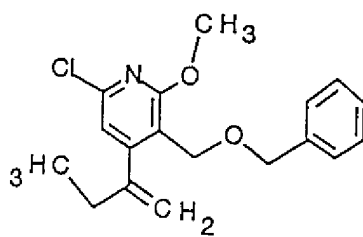
7GG



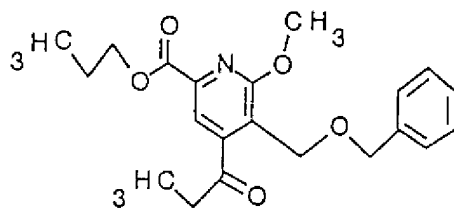
7GA



8CPTA



8CPTB



8CPTG

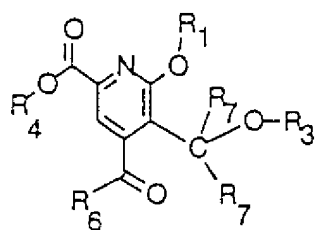
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

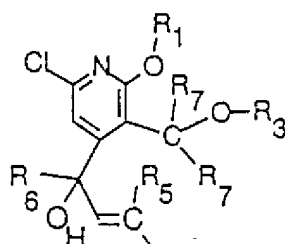
訂

線

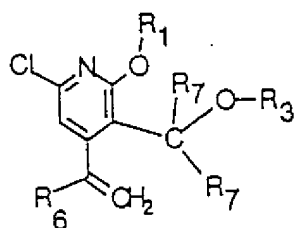
六、申請專利範圍



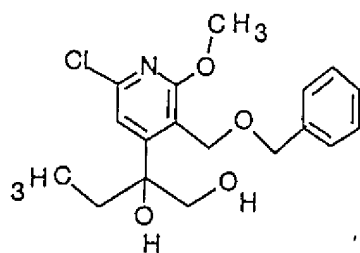
8GG



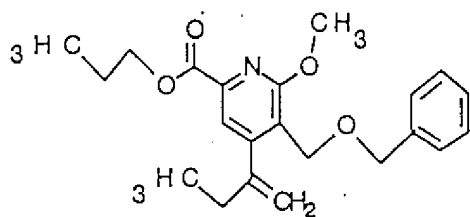
8GA



8GB



9CPTA



9CPTG

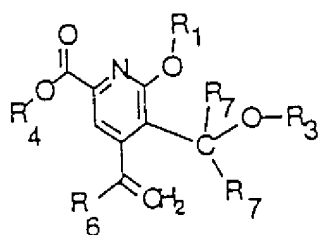
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

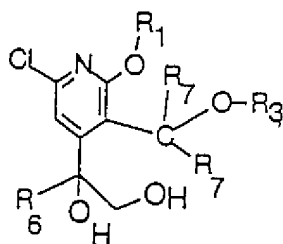
訂

編

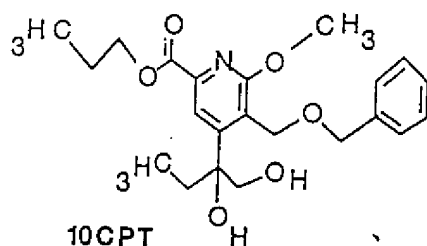
六、申請專利範圍



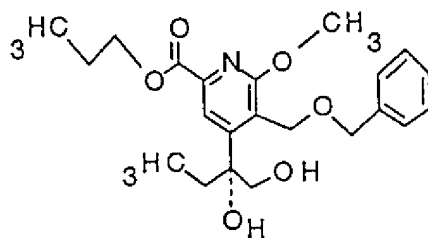
9GG



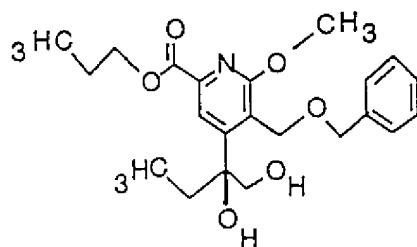
9GA



10CPT

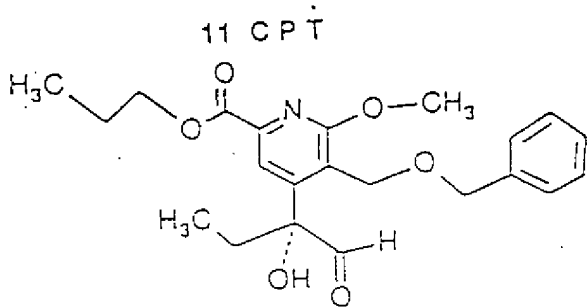
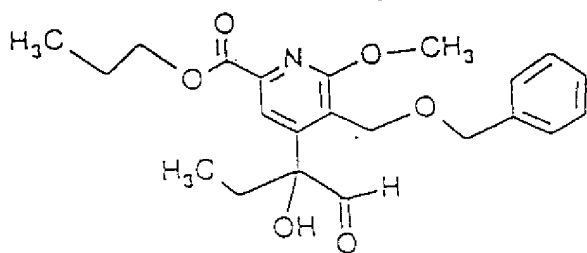
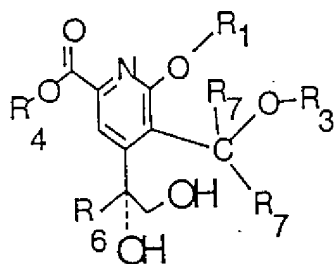
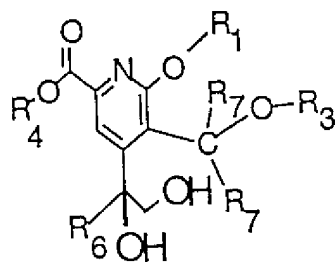
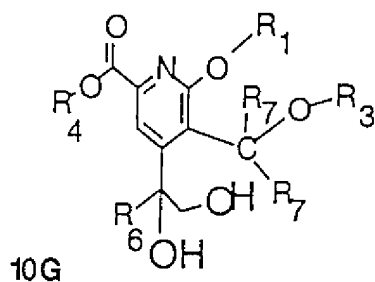


10 CPT (R)

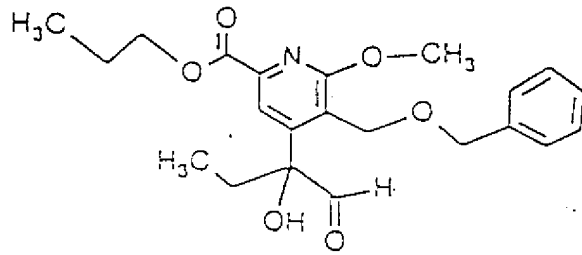


10 CPT (S)

六、申請專利範圍

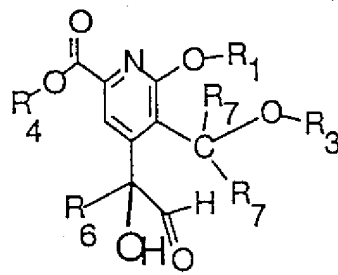
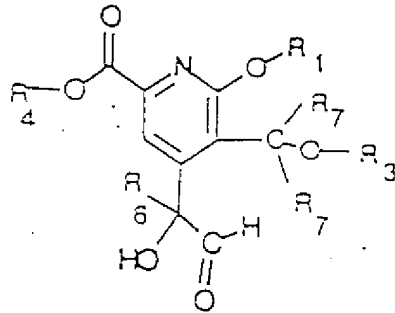


六、申請專利範圍

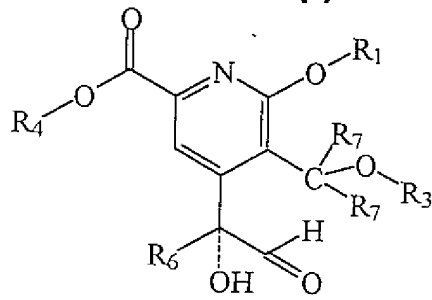


11 CPT (S)

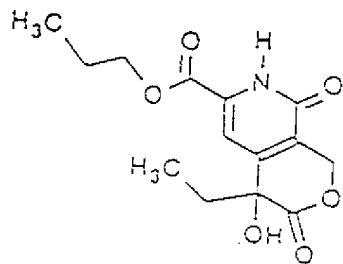
11G



11G(S)



11G(R)



12 CPT

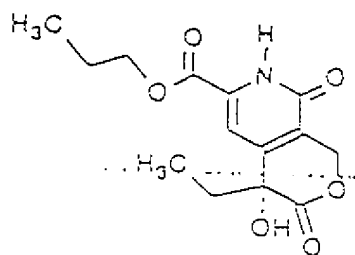
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

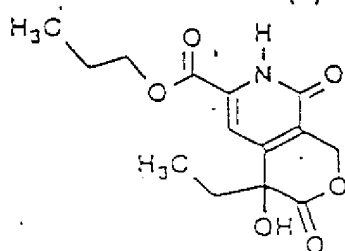
訂

線

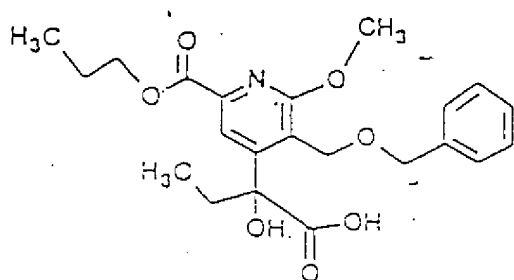
六、申請專利範圍



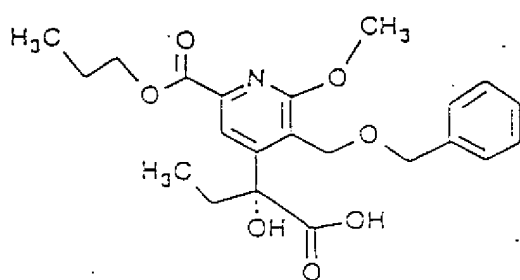
12 CPT (R)



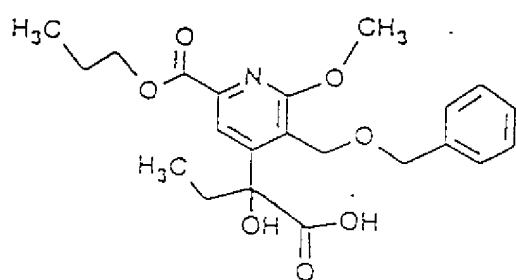
12 CPT (S)



12 CPT A-1



12 CPT A-1 (R)

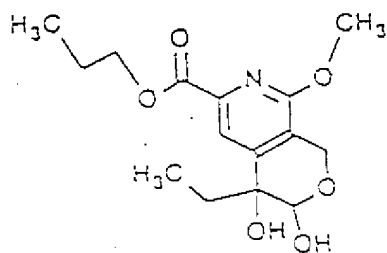


12 CPT A-1 (S)

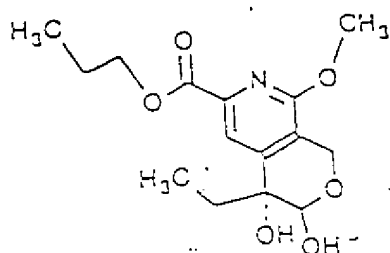
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

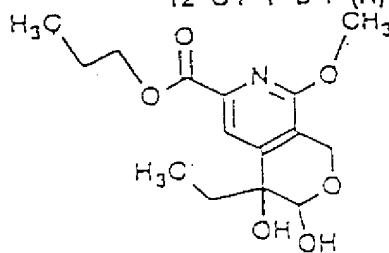
六、申請專利範圍



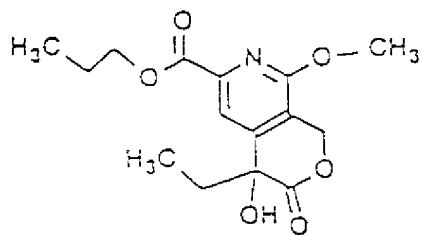
12 CPT 8-1



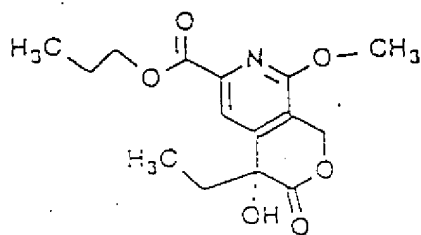
12 CPT 8-1 (R)



12 CPT 8-1 (S)

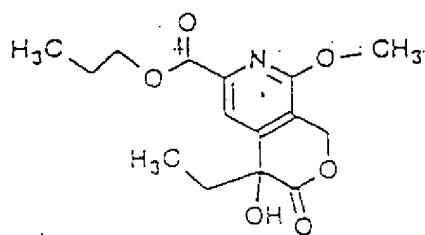


12 CPTA-2



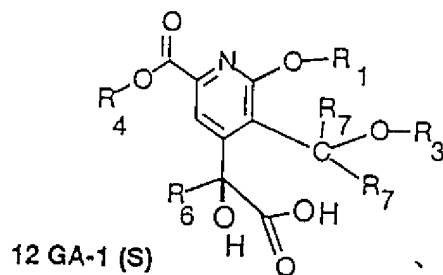
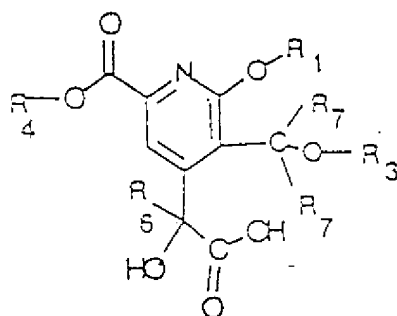
12 CPTA-2(R)

六、申請專利範圍

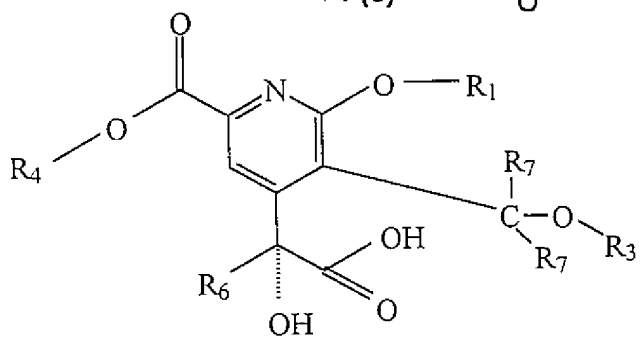


12 CPTA-2(s)

12GA-1



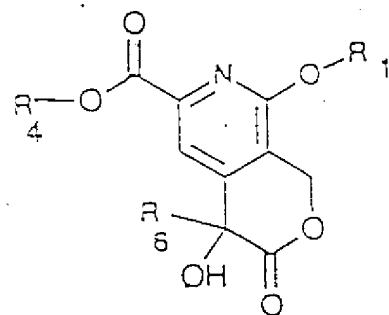
12 GA-1 (S)



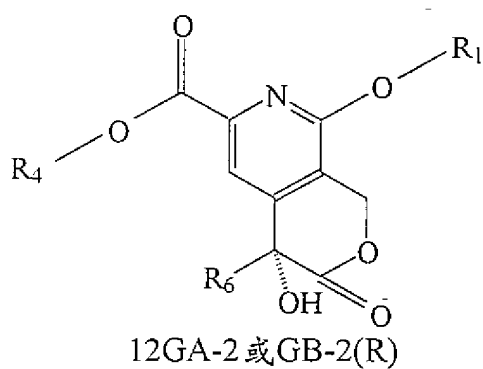
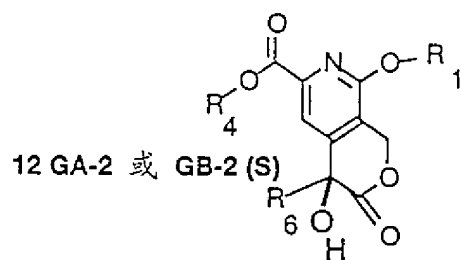
12GA-1 (R)

12GA-2或

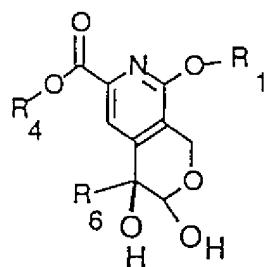
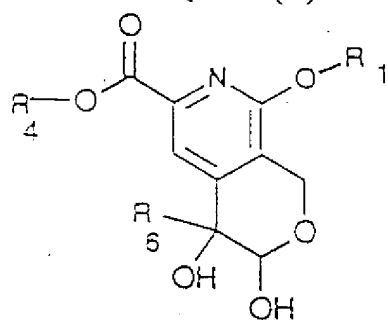
12GB-2



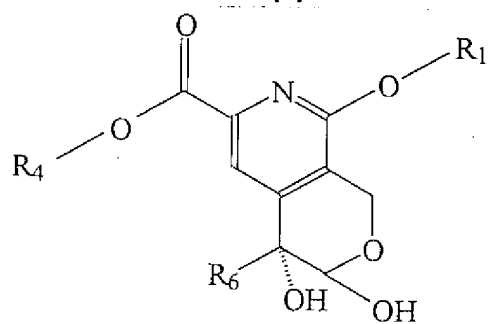
六、申請專利範圍



12GB-1



12 GB-1 (S)



12GB-1 (R)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

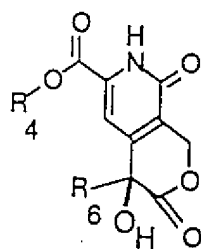
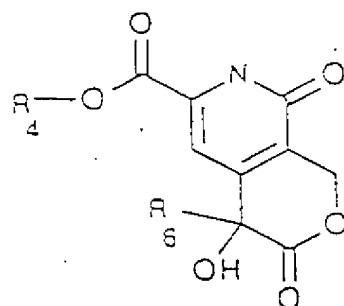
裝

訂

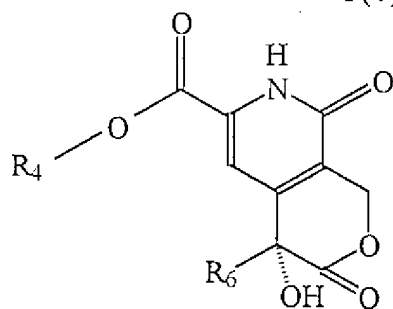
線

六、申請專利範圍

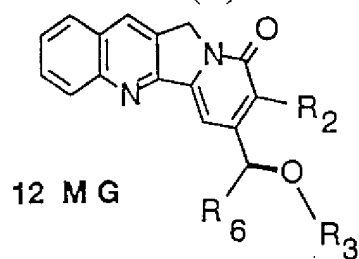
12G



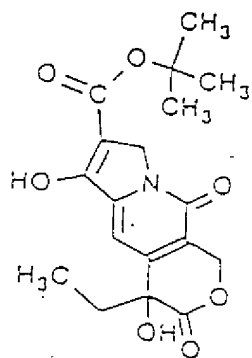
12G(S)



12G(R)



12 M G



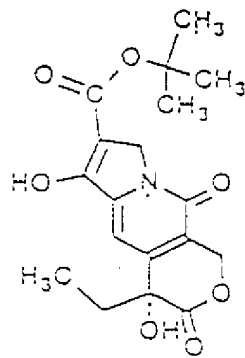
13 C P T

- 13 -

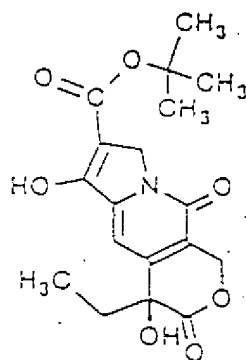
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

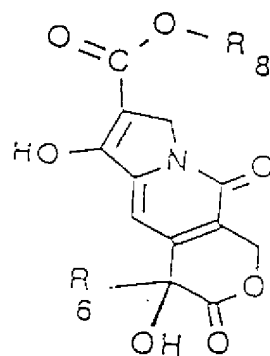
六、申請專利範圍



13 CPT (R)

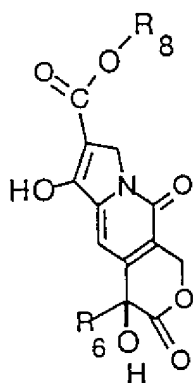


13 CPT (S)

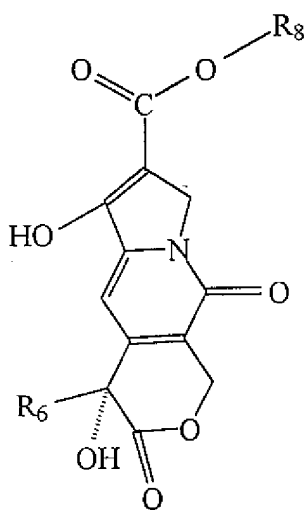


13G

六、申請專利範圍



13 G (S) 或



13G(R)

其中 R_1 係 C_{1-8} 烷基

其中 R_2 係

a) H; C_{1-8} 烷基; 或

b) $-C(R_7)_2-O-R_3$, 其中每一 R_7 皆與他者獨立;

其中 R_3 係 H、 C_{1-8} 烷基及苄基;

其中 R_4 係 C_{1-8} 烷基;

其中 R_5 係 H 及 C_{1-8} 烷基;

其中 R_6 係 C_{1-8} 烷基;

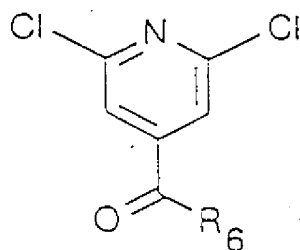
其中 R_7 為 H; 且

其中 R_8 係 C_{1-8} 烷基。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物, 其係以如下所示之化學式代表,

六、申請專利範圍

式 2G



其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基。

3. 根據申請專利範圍第2項之化合物，

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

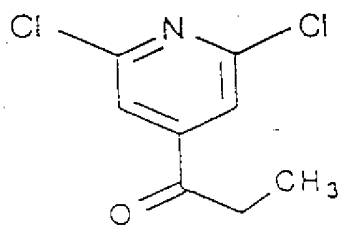
4. 根據申請專利範圍第3項之化合物，

其中 R_6 係 C_{1-3} 烷基。

5. 根據申請專利範圍第4項之化合物，

其中 R_6 係 C_{1-2} 烷基。

6. 根據申請專利範圍第5項之化合物，其係以如下所示之化學式代表，

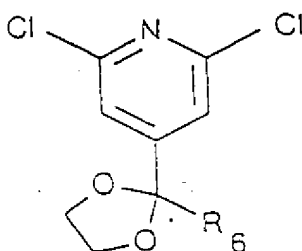


2CPT

六、申請專利範圍

7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係以如下所示之化學式代表，

式 3G



其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基。

8. 根據申請專利範圍第7項之化合物，

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

9. 根據申請專利範圍第8項之化合物，

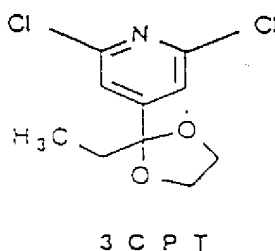
其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

10. 根據申請專利範圍第9項之化合物，

其中 R_6 係 C_{1-3} 烷基。

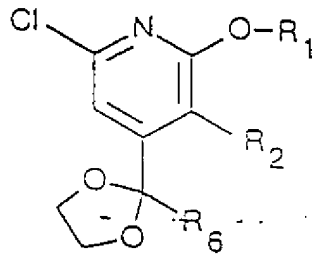
11. 根據申請專利範圍第10項之化合物，其係以如下所示

之式 3CPT 代表，



六、申請專利範圍

12. 根據申請專利範圍第1項之化合物，



式 4GR 及 5G

其中 R_1 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_2 係 H、

a) C_{1-6} 烷基；或

b) $-C(R_7)_2-O-R_3$ ，其中每一 R_7 皆與他者獨立；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

13. 根據申請專利範圍第1項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_2 係 H、 C_{1-6} 烷基；或

b) $-C(R_7)_2-O-R_3$ ，其中每一 R_7 皆與他者獨立；且其中 R_3 及 R_7 係 C_{1-6} 烷基或苄基；或

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基。

14. 根據申請專利範圍第13項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_2 係 H、 C_{1-3} 烷基；或

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

15. 根據申請專利範圍第13項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-3} 烷基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

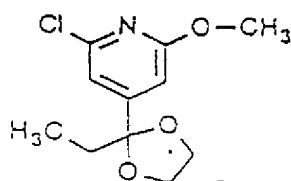
系

六、申請專利範圍

其中 R_2 係 H、甲基、乙基；或

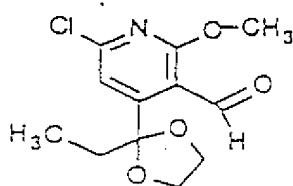
其中 R_6 係 C_{1-3} 烷基。

16. 根據申請專利範圍第 13 項之化合物，其係如下式 4CPT 所示，



4 C P T

17. 根據申請專利範圍第 13 項之化合物，其係如下式 5aCPT 所示，



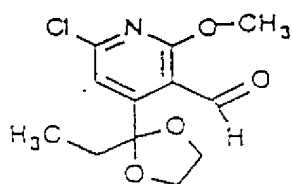
5a C P T

18. 一種如下式 5aCPT 所示申請專利範圍第 13 項化合物之亞硫酸鹽加成物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

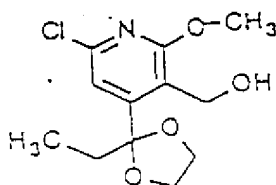
六、申請專利範圍



(亞硫酸氫鹽加成物)

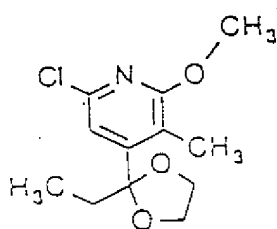
5a C P T

19. 根據申請專利範圍第13項之化合物，其係如下式5CPT所示，



5 C P T

20. 根據申請專利範圍第13項之化合物，其係如下式5MM所示，

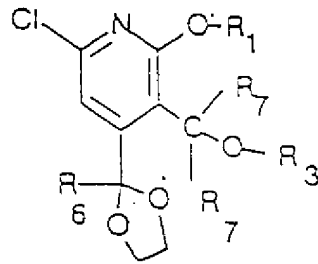


5 M M

21. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係如下式所示，

六、申請專利範圍

式 6G



其中 R_1 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基；或

其中 R_7 係 H。

22. 根據申請專利範圍第 21 項之化合物，

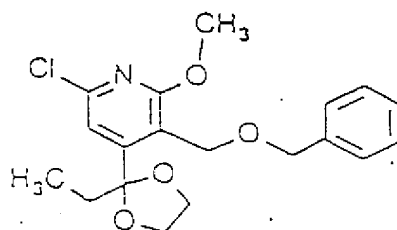
其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_7 係 H；

其中 R_3 係 C_{1-4} 烷基或苄基；或

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

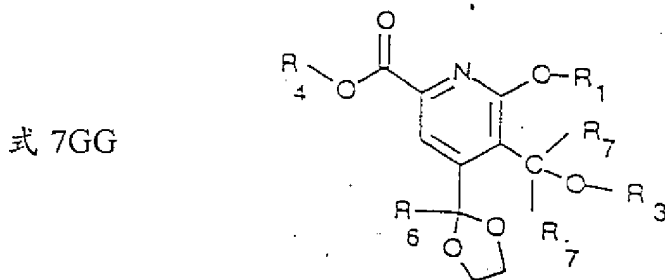
23. 根據申請專利範圍第 22 項之化合物，其係以下式 6CPT 表示，



6 C P T

六、申請專利範圍

24. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係如下式所示，



其中 R_1 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_7 係 H。

25. 根據申請專利範圍第24項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_3 係 C_{1-4} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基；或

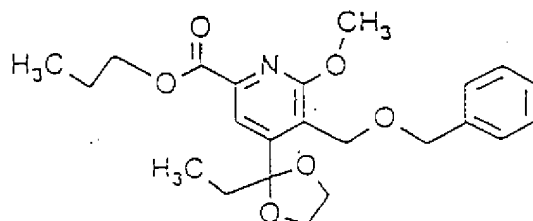
其中 R_7 係 H。

26. 根據申請專利範圍第25項之化合物，其係以下式 7CPTG 表示，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

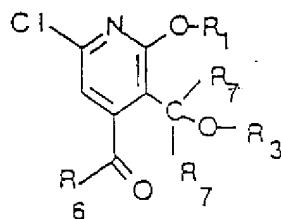
六、申請專利範圍



7CPTG

27. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係以下式表示，

式 7GA



其中 R_1 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基；或

其中 R_7 係 H。

28. 根據申請專利範圍第24項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

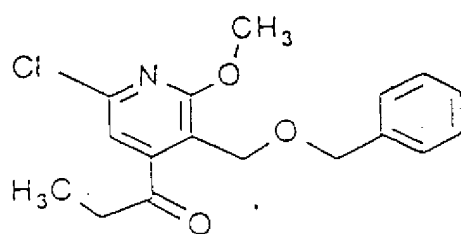
其中 R_3 係 H、 C_{1-4} 烷基或苄基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基；或

其中 R_7 係 H。

29. 根據申請專利範圍第25項之化合物，其係以下式表示，

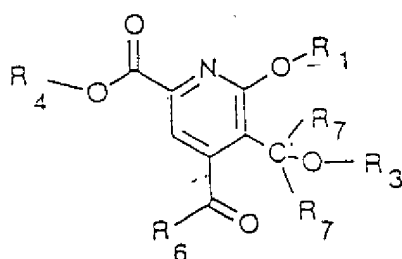
六、申請專利範圍



7CPTA

30. 一種化合物，其係以下式表示，

式 8GG



其中 R_1 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 C_{1-6} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_7 係 H。

31. 根據申請專利範圍第 30 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_3 係 C_{1-4} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 C_{1-4} 烷基；

六、申請專利範圍

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基；或

其中 R_7 係 H。

32. 根據申請專利範圍第 31 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

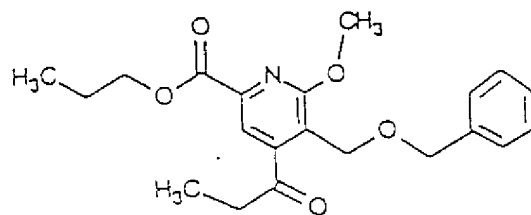
其中 R_3 係苄基；

其中 R_4 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基；或

其中 R_7 係 H。

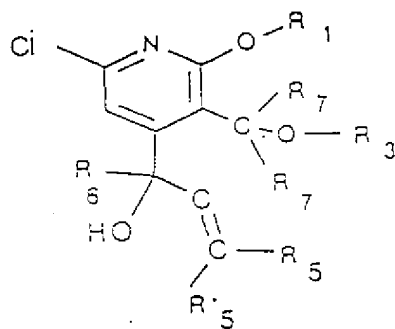
33. 根據申請專利範圍第 32 項之化合物，其係以下式表示，



8CPTG

34. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係以下式表示，

式 8GA



六、申請專利範圍

其中 R_1 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 C_{1-6} 烷基或苄基；

其中 R_5 係獨立之 H 或 C_{1-6} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_7 係 H。

35. 根據申請專利範圍第 34 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_3 係 C_{1-4} 烷基或苄基；或

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

36. 根據申請專利範圍第 35 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_3 係苄基；或

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

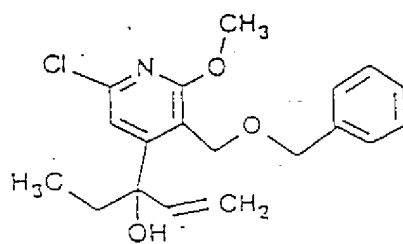
37. 根據申請專利範圍第 36 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-3} 烷基；

其中 R_3 係苄基；或

其中 R_6 係 C_{1-3} 烷基。

38. 根據申請專利範圍第 37 項之化合物，其係以下式 8CPTA 表示，

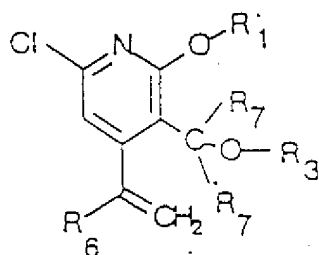


8CPTA

六、申請專利範圍

39. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係以下式表示，

式 8GB



其中 R₁ 係 C₁₋₆ 烷基；

其中 R₃ 係 C₁₋₆ 烷基或苄基；

其中 R₆ 係 C₁₋₆ 烷基；或

其中 R₇ 係 H。

40. 根據申請專利範圍第39項之化合物，

其中 R₁ 係 C₁₋₄ 烷基；

其中 R₃ 係 C₁₋₄ 烷基或苄基；

其中 R₆ 係 C₁₋₄ 烷基；或

其中 R₇ 係 H。

41. 根據申請專利範圍第40項之化合物，

其中 R₁ 係 C₁₋₄ 烷基；

其中 R₃ 係苄基；

其中 R₆ 係 C₁₋₄ 烷基；或

其中 R₇ 係 H。

42. 根據申請專利範圍第41項之化合物，其係以下式 8CPTB

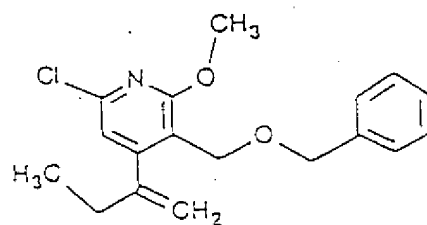
表示，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

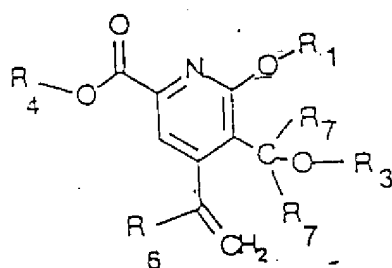
訂

六、申請專利範圍



8CPTB

43. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係以下式表示，



式 9 GG

其中 R_1 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 C_{1-6} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_7 係 H。

44. 根據申請專利範圍第43項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_3 係 C_{1-4} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 H、 C_{1-4} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基；或

六、申請專利範圍

其中 R_7 係 H。

45. 根據申請專利範圍第 44 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

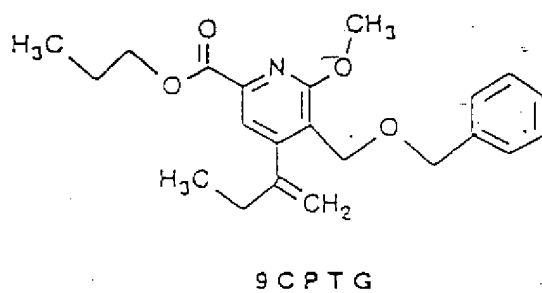
其中 R_3 係苄基；

其中 R_4 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基；或

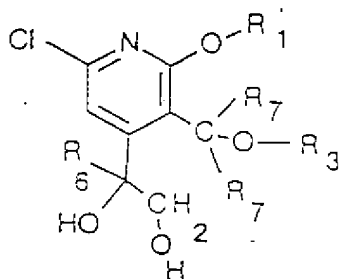
其中 R_7 係 H。

46. 根據申請專利範圍第 45 項之化合物，其係以下式表示，



47. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係以下式表示，

式 9GA



其中 R_1 係 C_{1-6} 烷基；

六、申請專利範圍

其中 R_3 係 C_{1-6} 烷基或苄基；

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_7 係 H。

48. 根據申請專利範圍第 47 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_3 係 C_{1-4} 烷基或苄基；或

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

49. 根據申請專利範圍第 48 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_3 係苄基；或

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

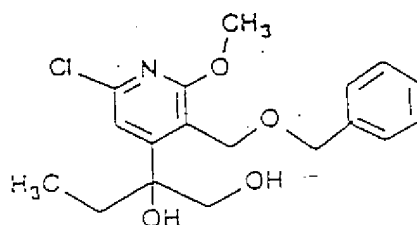
50. 根據申請專利範圍第 49 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-3} 烷基；

其中 R_3 係苄基；或

其中 R_6 係 C_{1-3} 烷基。

51. 根據申請專利範圍第 50 項之化合物，其係以下式 9CPTA 表示，

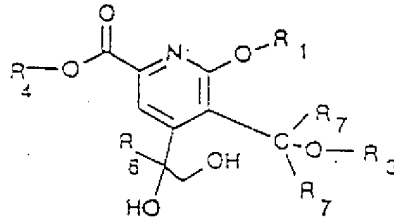


9CPTA

六、申請專利範圍

52. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係以下式表示，

式 10G



其中 R_1 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 C_{1-6} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_7 係 H。

53. 根據申請專利範圍第52項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_3 係 C_{1-4} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基；或

其中 R_7 係 H。

54. 根據申請專利範圍第53項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_3 係苄基；

其中 R_4 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基；或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

其中 R_7 係 H。

55. 根據申請專利範圍第 54 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-3} 烷基；

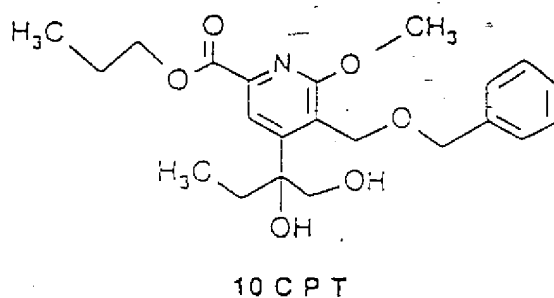
其中 R_3 係苄基；

其中 R_4 係 C_{1-4} 烷基；

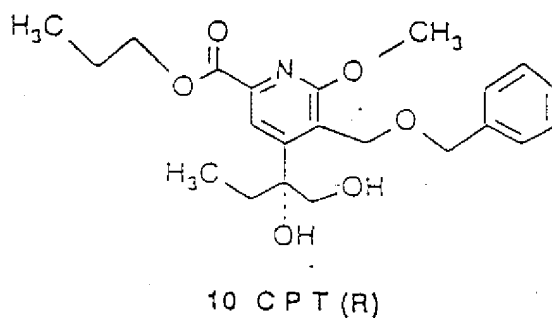
其中 R_6 係 C_{1-3} 烷基；

其中 R_7 係 H。

56. 根據申請專利範圍第 55 項之化合物，其係以下式 10CPT 表示，

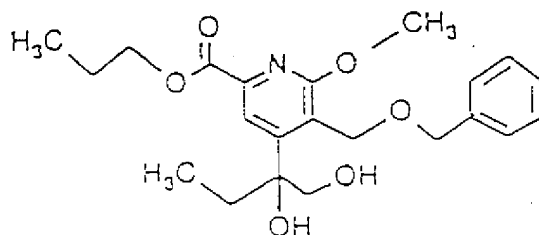


57. 根據申請專利範圍第 56 項之化合物，其係以下式 10CPT(R) 表示，



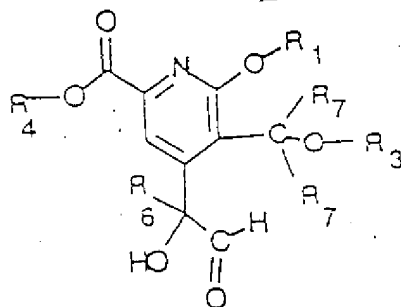
六、申請專利範圍

58. 根據申請專利範圍第57項之化合物，其係以下式10CPT(S)表示，



10 C P T (S)

59. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係以下式表示，



式 11G

其中 R_1 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 C_{1-6} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_7 係 H。

60. 根據申請專利範圍第59項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_3 係 C_{1-4} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 C_{1-6} 烷基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基；或

其中 R_7 係 H。

61. 根據申請專利範圍第 60 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_3 係苄基；

其中 R_4 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基；或

其中 R_7 係 H。

62. 根據申請專利範圍第 61 項之化合物，

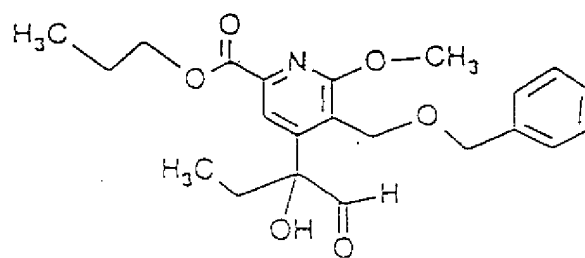
其中 R_1 係 C_{1-3} 烷基；

其中 R_3 係苄基；

其中 R_4 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_6 係乙基。

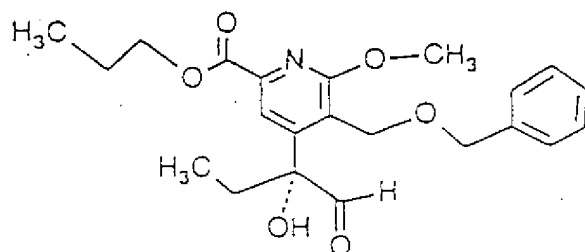
63. 根據申請專利範圍第 62 項之化合物，其係以下式 11CPT 表示，



11 CPT

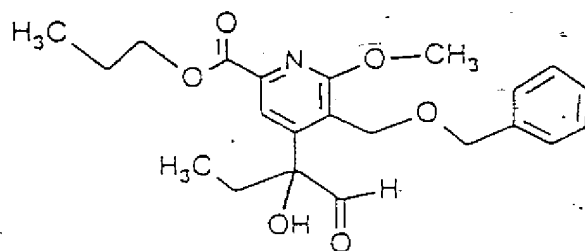
64. 根據申請專利範圍第 62 項之化合物，其係以下式 11CPT(R) 表示，

六、申請專利範圍



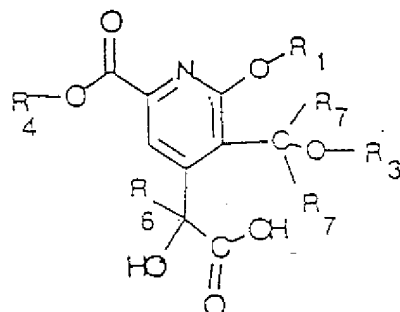
11 CPT(R)

65. 根據申請專利範圍第 63 項之化合物，其係以下式 11CPT(S)表示，



11 CPT(S)

66. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係以下式表示，



式 12GA-1

其中 R₁係 C₁₋₆烷基；

六、申請專利範圍

其中 R_3 係 C_{1-6} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_7 係 H。

67. 根據申請專利範圍第 66 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_3 係 C_{1-4} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基；或

其中 R_7 係 H。

68. 根據申請專利範圍第 67 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_3 係苄基；

其中 R_4 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基；或

其中 R_7 係 H。

69. 根據申請專利範圍第 68 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-3} 烷基；

其中 R_3 係苄基；

其中 R_6 係 C_{1-3} 烷基；或

其中 R_7 係 H。

70. 根據申請專利範圍第 69 項之化合物，其係以下式

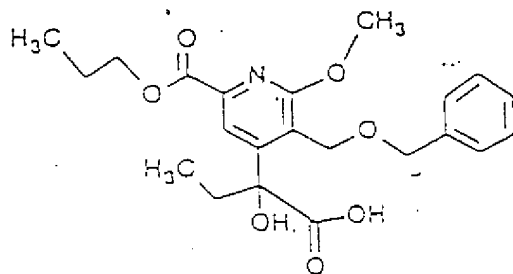
12CPTA-1 表示，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

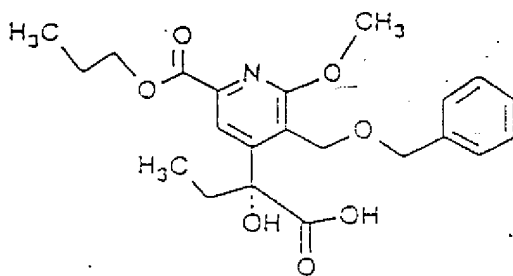
訂

六、申請專利範圍



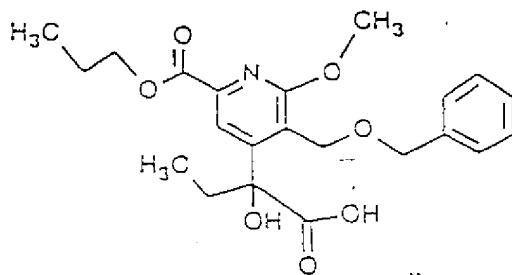
12 CPT A-1

71. 根據申請專利範圍第 70 項之化合物，其係以下式 12CPTA-1(R)表示，



12 CPT A-1 (R)

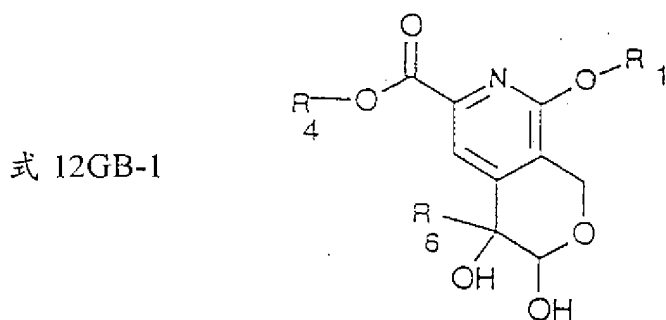
72. 根據申請專利範圍第 71 項之化合物，其係以下式 12CPTA-1(S)表示，



12 CPT A-1 (S)

六、申請專利範圍

73. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係以下式表示，



其中 R_1 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_4 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基。

74. 根據申請專利範圍第73項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_4 係 C_{1-4} 烷基。

75. 根據申請專利範圍第74項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_4 係 C_{1-4} 烷基；或

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

76. 根據申請專利範圍第75項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-3} 烷基；

其中 R_4 係 C_{1-3} 烷基；或

其中 R_6 係 C_{1-3} 烷基。

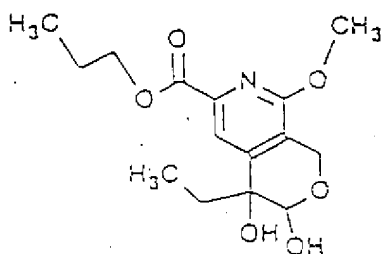
77. 根據申請專利範圍第76項之化合物，其係以下式

12CPTB-1表示，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

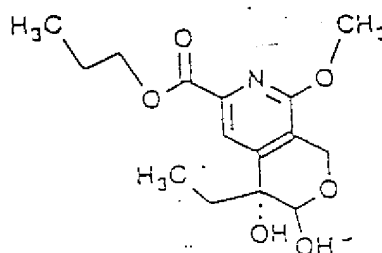
訂

六、申請專利範圍



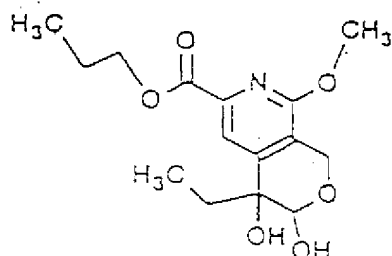
12 CPT B-1

78. 根據申請專利範圍第 77 項之化合物，其係以下式 12CPTB-1(R)表示，



12 CPT B-1 (R)

79. 根據申請專利範圍第 78 項之化合物，其係以下式 12CPTB-1(S)表示，

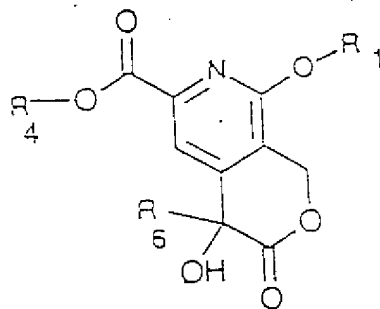


12 CPT B-1 (S)

六、申請專利範圍

80. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係以下式表示，

式 12GA-2 或
式 12GB-2



其中 R_1 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_4 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基。

81. 根據申請專利範圍第80項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_4 係 C_{1-4} 烷基；或

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

82. 根據申請專利範圍第81項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_4 係 C_{1-4} 烷基；或

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

83. 根據申請專利範圍第82項之化合物，

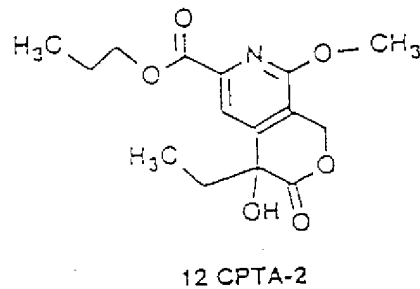
其中 R_1 係 C_{1-3} 烷基；

其中 R_3 係 苺基；或

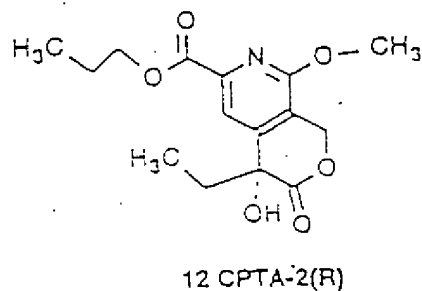
其中 R_6 係 C_{1-3} 烷基。

六、申請專利範圍

84. 根據申請專利範圍第 83 項之化合物，其係以下式 12CPTA-2，或 12CPTB-2 表示，

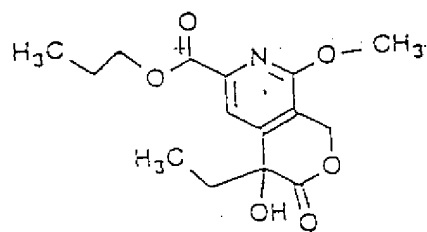


85. 根據申請專利範圍第 84 項之化合物，其係以下式 12CPTA-2(R)，或 12CPTB-2(R) 表示，



86. 根據申請專利範圍第 85 項之化合物，其係以下式 12CPTA-2(S)，或 12CPTB-2 表示，

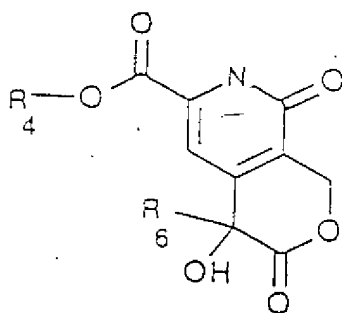
六、申請專利範圍



12 CPTA-2(3)

87. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係以下式表示，

式 12G



其中 R_4 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基。

88. 根據申請專利範圍第87項之化合物，

其中 R_3 係 C_{1-4} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 C_{1-4} 烷基；或

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

89. 根據申請專利範圍第88項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_4 係 C_{1-4} 烷基；或

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

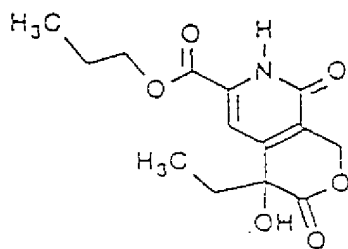
90. 根據申請專利範圍第89項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-3} 烷基；

其中 R_4 係 C_{1-3} 烷基；或

其中 R_6 係 C_{1-3} 烷基。

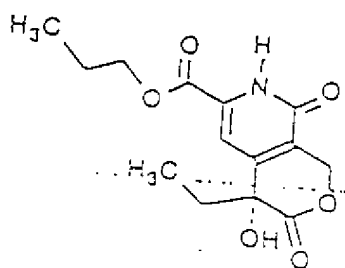
91. 根據申請專利範圍第90項之化合物，其係以下式 12CPT 表示，



12 C P T

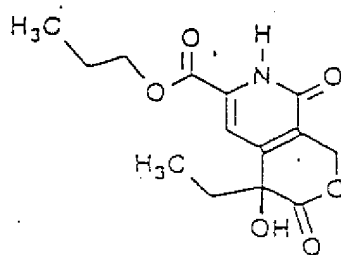
六、申請專利範圍

92. 根據申請專利範圍第91項之化合物，其係以下式12CPT(R)表示，



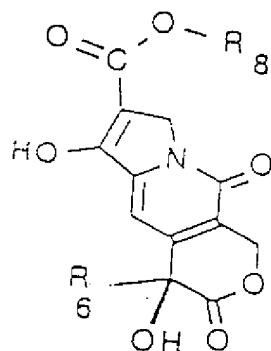
12 C P T (R)

93. 根據申請專利範圍第92項之化合物，其係以下式12CPT(S)表示，



12 C P T (S)

94. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係以下式表示，



式 13G

六、申請專利範圍

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基；或

其中 R_8 係 C_{1-6} 烷基。

95. 根據申請專利範圍第 94 項之化合物，

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基；或

其中 R_8 係 C_{1-4} 烷基。

96. 根據申請專利範圍第 95 項之化合物，

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基；或

其中 R_8 係 C_{1-4} 烷基。

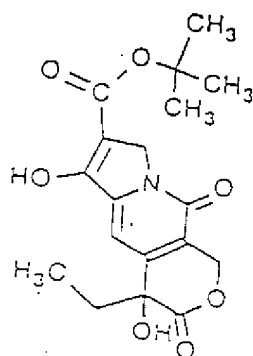
97. 根據申請專利範圍第 96 項之化合物，

其中 R_6 係丁基；或

其中 R_8 係 C_{1-4} 烷基。

98. 根據申請專利範圍第 97 項之化合物，其係以下式 13CPT

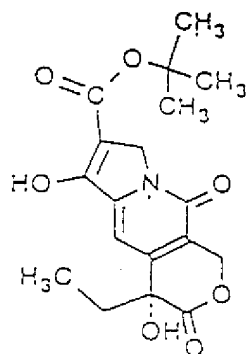
表示，



13 CPT

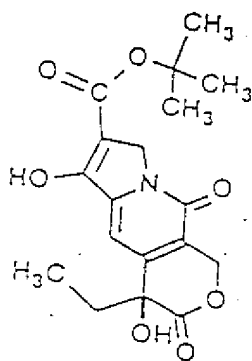
六、申請專利範圍

99. 根據申請專利範圍第98項之化合物，其係以下式
13CPT(R)表示，



13 C P T (R)

100. 根據申請專利範圍第99項之化合物，其係以下式
13CPT(S)表示，



13 C P T (S)

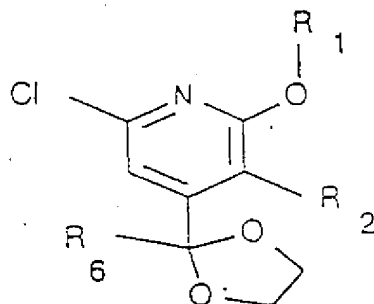
101. 一種根據申請專利範圍第94至100項中任一項之化合物之

六、申請專利範圍

甲苯溶劑合物。

102. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係以下式表示，

式 5MG



其中 R_1 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_2 係 H、 C_{1-6} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基。

103. 根據申請專利範圍第102項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_2 係 H、 C_{1-4} 烷基；或

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

104. 根據申請專利範圍第103項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_2 係 C_{1-6} 烷基；或

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

105. 根據申請專利範圍第104項之化合物，

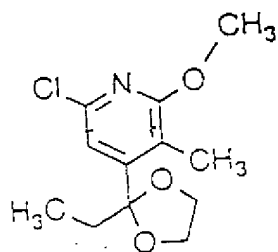
其中 R_1 係 C_{1-3} 烷基；

其中 R_2 係 C_{1-3} 烷基；或

其中 R_6 係 C_{1-3} 烷基。

六、申請專利範圍

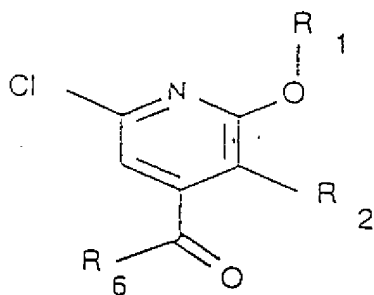
106. 根據申請專利範圍第105項之化合物，其係以下式5MM表示，



5MM

107. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係以下式表示，

式 6MG



其中 R_1 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_2 係 H、 C_{1-6} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基。

108. 根據申請專利範圍第107項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_2 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

六、申請專利範圍

109. 根據申請專利範圍第108項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_2 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

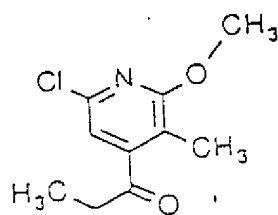
110. 根據申請專利範圍第109項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-3} 烷基；

其中 R_2 係 C_{1-3} 烷基；或

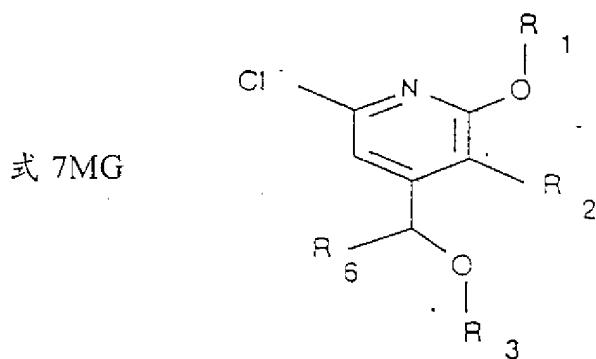
其中 R_6 係 C_{1-3} 烷基。

111. 根據申請專利範圍第110項之化合物，其係以下式6MM表示，



6MM

112. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係以下式表示，



六、申請專利範圍

其中 R_1 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_2 係 H、 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基。

113. 根據申請專利範圍第 112 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_2 係 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-4} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

114. 根據申請專利範圍第 113 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_2 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-4} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

115. 根據申請專利範圍第 114 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-3} 烷基；

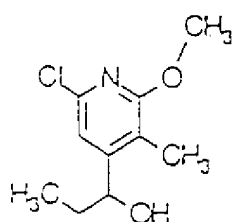
其中 R_2 係 C_{1-3} 烷基；

其中 R_3 係 H；或

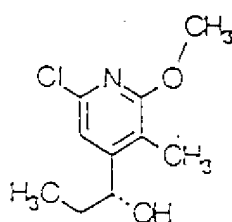
其中 R_6 係 C_{1-3} 烷基。

116 根據申請專利範圍第 115 項之化合物，其係以下式 6bMM 表示，

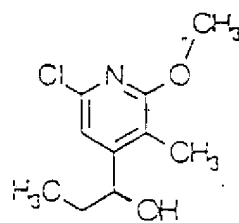
六、申請專利範圍



6b M M

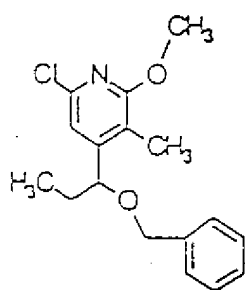


6b M M

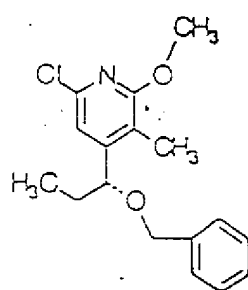


6b M M

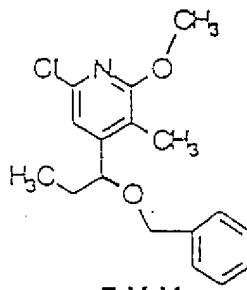
117 根據申請專利範圍第 114 項之化合物，其係以下式 7MM 表示，



7 M M



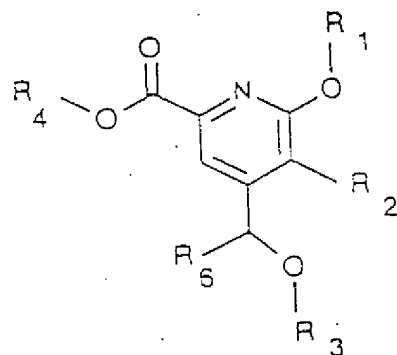
7 M M



7 M M

118. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係以下式表示，

式 8 MG



六、申請專利範圍

其中 R_1 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_2 係 H、 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基。

119. 根據申請專利範圍第 118 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_2 係 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-6} 烷基；

其中 R_4 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基。

120. 根據申請專利範圍第 119 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_2 係 H、 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-4} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

121. 根據申請專利範圍第 120 項之化合物，

其中 R_1 係 C_{1-3} 烷基；

其中 R_2 係 C_{1-3} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-4} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 C_{1-3} 烷基；或

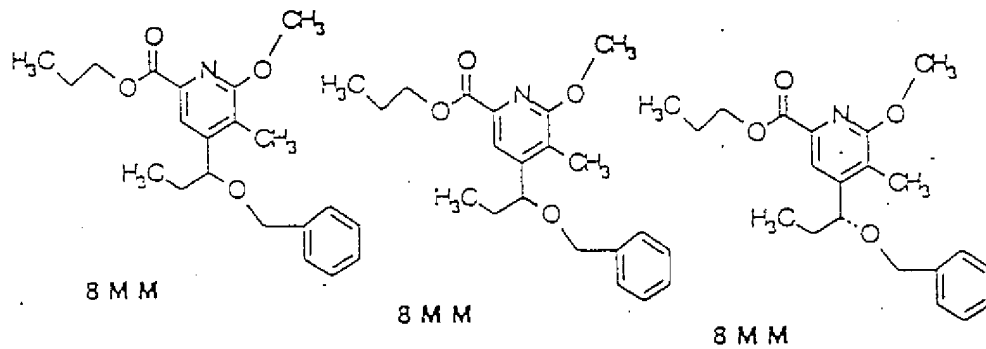
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

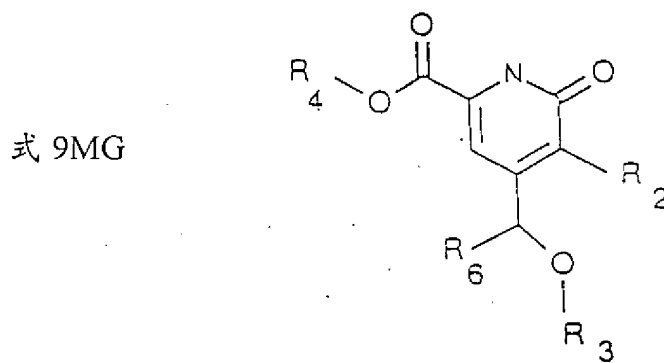
六、申請專利範圍

其中 R_6 係 C_{1-3} 烷基。

122 根據申請專利範圍第 121 項之化合物，其係以下式 8MM 表示，



123. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係以下式表示，



其中 R_2 係 H、 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 C_{1-6} 烷基；或

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基。

六、申請專利範圍

124. 根據申請專利範圍第123項之化合物，

其中 R_2 係 H、 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-4} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 H、 C_{1-4} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

125. 根據申請專利範圍第124項之化合物，

其中 R_2 係 H、 C_{1-4} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-4} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

126. 根據申請專利範圍第125項之化合物，

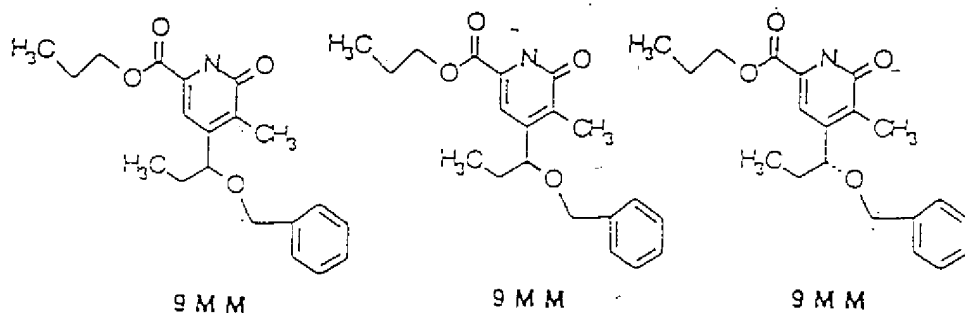
其中 R_2 係 H 或 C_{1-3} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-4} 烷基或苄基；

其中 R_4 係 C_{1-3} 烷基；或

其中 R_6 係 C_{1-3} 烷基。

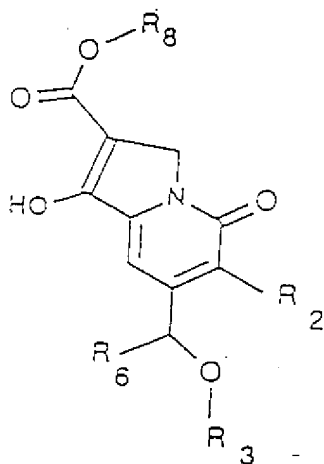
127. 根據申請專利範圍第126項之化合物，其係以下式 9MM 表示，



六、申請專利範圍

128. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係以下式表示，

式 10MG



其中 R_2 係 H 或 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_8 係 C_{1-6} 烷基。

129. 根據申請專利範圍第128項之化合物，

其中 R_2 係 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-4} 烷基或苄基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基；或

其中 R_8 係任何 C_{1-8} 烷基。

130. 根據申請專利範圍第129項之化合物，

其中 R_2 係 H 或 C_{1-4} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-4} 烷基或苄基；

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基；或

六、申請專利範圍

其中 R_8 係 C_{1-4} 烷基。

131. 根據申請專利範圍第 130 項之化合物，

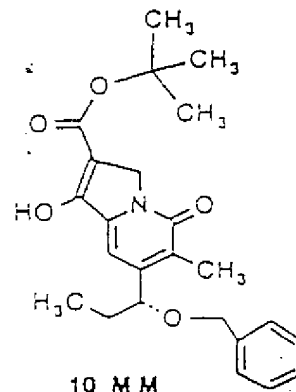
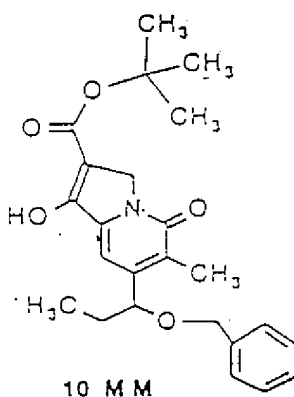
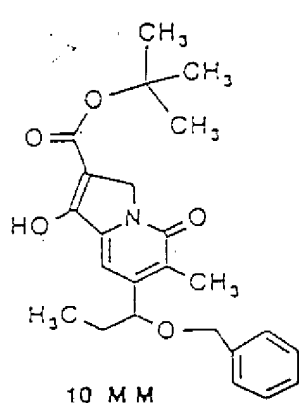
其中 R_2 係 H 或 C_{1-3} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-4} 烷基或苄基；

其中 R_6 係 C_{1-3} 烷基；或

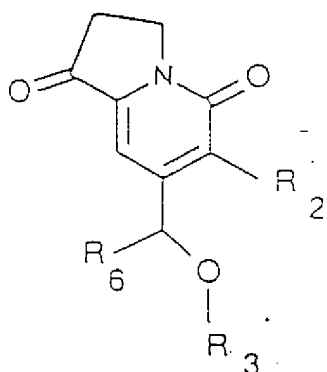
其中 R_8 係 C_{1-4} 烷基。

132 根據申請專利範圍第 131 項之化合物，其係以下式 10MM 表示，



133. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係以下式表示，

式 11MG



六、申請專利範圍

其中 R_2 係 H、 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；或

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基。

134. 根據申請專利範圍第 133 項之化合物，

其中 R_2 係 H、 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；或

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基。

135. 根據申請專利範圍第 134 項之化合物，

其中 R_2 係 C_{1-4} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-4} 烷基或苄基；或

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

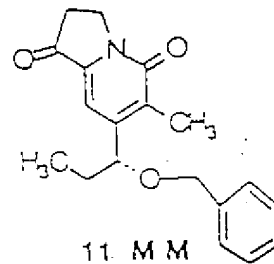
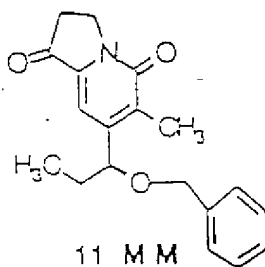
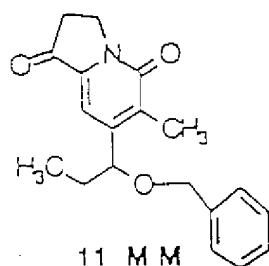
136. 根據申請專利範圍第 135 項之化合物，

其中 R_2 係 C_{1-3} 烷基；

其中 R_3 係苄基；

其中 R_6 係 C_{1-3} 烷基。

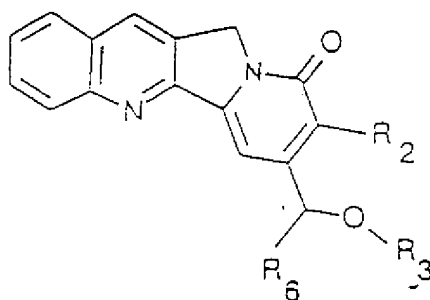
137 根據申請專利範圍第 136 項之化合物，其係以下式 11MM 表示，



六、申請專利範圍

138. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係以下式表示，

式 12MG



其中 R_2 係 H、 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；或

其中 R_6 係 C_{1-6} 烷基。

139. 根據申請專利範圍第138項之化合物，

其中 R_2 係 H、 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；或

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基。

140. 根據申請專利範圍第139項之化合物，

其中 R_2 係 H、 C_{1-6} 烷基；

其中 R_3 係 H、 C_{1-6} 烷基或苄基；或

其中 R_6 係 C_{1-4} 烷基苄基。

141. 根據申請專利範圍第140項之化合物，

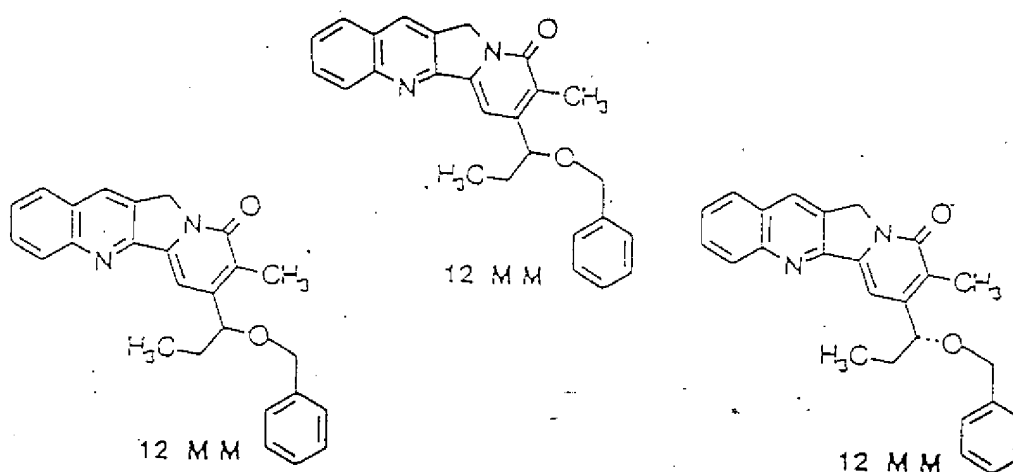
其中 R_2 係 C_{1-3} 烷基；

其中 R_3 係苄基；

六、申請專利範圍

其中 R_6 係 C_{1-3} 烷基。

142 根據申請專利範圍第 141 項之化合物，其係以下式 12MM 表示，



143. 一種製造申請專利範圍第 2 項所述化合物 (見式 2G) 之方法，其係經由，1) 混合 2,6-二氯菸鹼酸與親核劑 (其係為格任亞試劑或烷基鋰及醚類溶劑)，接著將反應產物曝於稀酸，或 2) 轉化 2,6-二氯菸鹼酸為酸性氯化物，接著轉化成維恩瑞 (Weinreb) 鹽胺，然後與親核劑 (其係為格任亞試劑或烷基鋰) 及醚類溶劑混合，再將反應產物曝於稀酸。

144. 根據申請專利範圍第 143 項之方法，其中反應物係維持在約 -30°C 到約 $+10^{\circ}\text{C}$ 之溫度。

145. 根據申請專利範圍第 144 項之方法，其中製得之化合物係述於申請專利範圍第 6 項 (見式 2CPT)。

146. 根據申請專利範圍第 143 項之方法，其用以製造申請專

六、申請專利範圍

利範圍第7項之化合物(見式3G)，其係由申請專利範圍第143項之產物(見式2G)開始，並在三甲基氯矽烷存在下混合該產物與醇類或二醇。

147.根據申請專利範圍第146項之方法，其中該醇類或二醇係乙二醇。

148.根據申請專利範圍第146項之方法，其中製得之化合物係以申請專利範圍第11項所述之式3CPT代表。

149.根據申請專利範圍第146項之方法，其中該醇類或二醇係乙二醇且溫度維持在約0°C到約+60°C。

150.根據申請專利範圍第146項之方法，其用以製造申請專利範圍第12項之化合物(式4G，其中R₂為H)，其係由申請專利範圍第146項之產物(式3G)開始，並在溶劑中混合產物與鈉或鉀烷氧化物。

151.根據申請專利範圍第150項之方法，其中反應物係維持在約20°C和約80°C之間的溫度。

152.根據申請專利範圍第150項之方法，其用以製造申請專利範圍第12項之化合物(式5G)，其係由申請專利範圍第150項之產物(式4G，其中R₂為H)開始，並混合產物與溶劑及烷基鋰鹼或芳基鋰鹼，以形成吡啶基陰離子，其隨後與親電子劑混合，該反應之產物接著與酸混合，再分離終產物。

153.根據申請專利範圍第152項之方法，其中溶劑係選自二乙基醚、四氫呋喃、或1,2-二甲氧乙烷或烴，如甲苯、己烷、庚烷、環己烷、或異辛烷，或該等溶劑任一之混合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

物。

154.根據申請專利範圍第152項之方法，其中烷基鋰係選自甲基鋰、正-丁基鋰、第二-丁基鋰或第三-丁基鋰、或該等烷基鋰任一之混合物。

155.根據申請專利範圍第152項之方法，其中親電子劑係甲醯胺，其包括二甲基甲醯胺、N-甲醯基六氫吡啶、或N-甲醯基嗎啉或N-甲基甲醯胺苯或類似的甲醯胺或該等甲醯胺任一之混合物。

156.根據申請專利範圍第152項之方法，其中反應物係維持在約-40°C和約+50°C之間的溫度。

157.根據申請專利範圍第156項之方法，其中反應物係維持在約-5°C和約+5°C之間的溫度。

158.根據申請專利範圍第156項之方法，其中產物係以稀酸分離。

159.根據申請專利範圍第158項之方法，其中該稀酸係選自中到強酸，諸如氫氯酸、醋酸、或硫酸、或該等酸任一之混合物。

160.根據申請專利範圍第158項之方法，其中亞硫酸氫鈉與申請專利範圍第155項之產物混合，且製得之化合物是亞硫酸鹽加成物。

161.根據申請專利範圍第159項之方法，其中製得之化合物係由式5aCPT代表。

162.根據申請專利範圍第160項之方法，其中5aCPT亞硫酸鹽加成物進一步與酸或鹼混合以製造由式5aCPT代表之化合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

物。

163. 根據申請專利範圍第150項之方法，其用以製造申請專利範圍第12項之化合物(式4G或5G)，其係由申請專利範圍第150項之產物(式4G，其中 R_2 為H)，或申請專利範圍第152項之產物(式5G)開始，並將該產物與還原劑混合。
164. 根據申請專利範圍第163項之方法，其中還原劑是氫化物。
165. 根據申請專利範圍第164項之方法，其中氫化物是硼氫化鈉。
166. 根據申請專利範圍第163項之方法，其中反應物係混合於醇或二相條件下。
167. 根據申請專利範圍第166項之方法，其中該醇為甲醇或2-丙醇，或二相條件是水與有機相。
168. 根據申請專利範圍第167項之方法，其中該有機相為辛烷、二氯甲烷或甲基第三-丁基醚，或該等溶劑之混合物。
169. 根據申請專利範圍第163項之方法，其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第17項之式5CPT代表。
170. 根據申請專利範圍第163項之方法，其中製得之化合物係由述於申請專利範圍第20項之式5MM代表。
171. 根據申請專利範圍第163項之方法，其用以製造申請專利範圍第21項之化合物(式6G)，其係由申請專利範圍第163項之產物(式5G)開始，並a)在溶劑中混合產物與鹼或烷化劑，或b)在相轉移條件下以水與有機溶劑混合產

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

物。

172.根據申請專利範圍第171項之方法，其中該鹼係鹼化物，諸如鹼化鈉或鹼化鉀，或烷氧化物，諸如第三-丁氧化鉀，或這些鹼的混合物。

173.根據申請專利範圍第172項之方法，其中該鹼係第三-丁氧化鉀。

174.根據申請專利範圍第172項之方法，其中溶劑係選自醚類溶劑，如四氫呋喃(THF)、甲基第三-丁醚(MTBE)或1,2-二甲氧乙烷，或醇類，如第三-丁醇。

175.根據申請專利範圍第171項之方法，其中溶劑係THF或MTBE且係溫度在約20°C和約40°C之間。

176.根據申請專利範圍第171項之方法，其中該有機溶劑係選自二氯甲烷或烴，如己烷、庚烷或甲苯，且該鹼係選自鹼氧化物，如鹼氧化鈉或鉀，或碳酸鹽，如碳酸鈉或鉀。

177.根據申請專利範圍第171項之方法，其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第23項之式6CPT代表。

178.根據申請專利範圍第171項之方法，其用以製造申請專利範圍第24項之化合物(式7G或7GG)，其係由申請專利範圍第169項之產物(式6G)開始，並在可溶性II價鈮鹽、膾配位子及鹼存在下，於非質子性溶劑中混合產物與一氧化碳及醇類。

179.根據申請專利範圍第178項之方法，其中II價鈮鹽係選自醋酸鈮。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

180. 根據申請專利範圍第179項之方法，其中膦配位子係選自1,3-雙二苯膦丙烷。
181. 根據申請專利範圍第180項之方法，其中該鹼係選自醋酸鈉或鉀、碳酸鈉或鉀、三乙胺、或三正-丁胺。
182. 根據申請專利範圍第181項之方法，其中非質子性溶劑係選自二甲基甲醯胺或乙腈。
183. 根據申請專利範圍第182項之方法，其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第26項之式7CPTG代表。
184. 根據申請專利範圍第178項之方法，其用以製造申請專利範圍第27項之化合物式7G)，其係由申請專利範圍第178項之產物(式6G)開始，接著移除縮酮，其係以a)在強酸存在下混合產物與水，或b)利用交換反應移除縮酮而進行。
185. 根據申請專利範圍第184項之方法，該方法的溫度維持在約15°C到約80°C之間。
186. 根據申請專利範圍第185項之方法，其中該酸之濃度在約50和約90%之間。
187. 根據申請專利範圍第186項之方法，其中強酸係三氟乙酸。
188. 根據申請專利範圍第187項之方法，其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第29項之式7CPTA代表。
189. 根據申請專利範圍第184項之方法，其中交換反應係以酮進行，其經強酸或在酸性離子交換樹脂上催化。
190. 根據申請專利範圍第189項之方法，其中該酮係丙酮或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

2-丁酮或其中該酸性離子交換樹脂是諸如安百來(amberlyst) A-15樹脂之樹脂類。

191.根據申請專利範圍第190項之方法，其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第27項之式7CPTA代表。

192.根據申請專利範圍第184項之方法，其用以製造申請專利範圍第30項之化合物(式8GG)，其係由申請專利範圍第178項之產物(式7G或7GG)開始，接著移除縮酮，其係以a)在強酸存在下混合產物與水，或b)用交換反應移除縮酮而進行。

193.根據申請專利範圍第192項之方法，該方法的溫度維持在約15°C到約80°C之間。

194.根據申請專利範圍第193項之方法，其中酸濃度在約50和約90%之間。

195.根據申請專利範圍第194項之方法，其中強酸係三氟乙酸。

196.根據申請專利範圍第195項之方法，其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第33項之式8CPTG代表。

197.根據申請專利範圍第192項之方法，其中交換反應係以酮進行，其經強酸或在酸性離子交換樹脂上催化。

198.根據申請專利範圍第197項之方法，其中該酮係丙酮或2-丁酮或其中該酸性離子交換樹脂是諸如安百來(amberlyst) A-15樹脂之樹脂類。

199.根據申請專利範圍第190項之方法，其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第33項之式8CPTG代表。

六、申請專利範圍

200. 根據申請專利範圍第184或192項之方法，其用以製造申請專利範圍第34項之化合物(式8GA)，其係由申請專利範圍第184項或申請專利範圍第192項之產物(式7GA)開始，並在溶劑中溶解產物且混合其產物與乙烯鋰或乙烯鎂鹵化物。
201. 根據申請專利範圍第200項之方法，其中溶劑係選自醚類，如二乙醚、四氫呋喃(THF)、1,2-二甲氧乙烷或MTBE，其為單獨或為混合物，或與烴類之混合物，如甲苯、庚烷或環己烷。
202. 根據申請專利範圍第201項之方法，該方法的溫度在約75°C和約25°C之間。
203. 根據申請專利範圍第202項之方法，其中產物係在與稀酸反應後分離出來。
204. 根據申請專利範圍第203項之方法，其中稀酸係氫氯酸、硫酸、或醋酸。
205. 根據申請專利範圍第204項之方法，其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第38項之式8CPTA代表。
206. 根據申請專利範圍第184項之方法，其用以製造申請專利範圍第39項之化合物(式8GM)，其係由申請專利範圍第184項之產物(式7GA)開始，並在作為威悌反應之亞烷基化合物溶液與溶劑中混合該產物。
207. 根據申請專利範圍第206項之方法，其中該亞烷基化合物溶液係在溶劑中由甲基三苯鎂鹽及強鹼製備。
208. 根據申請專利範圍第207項之方法，其中溶劑係二乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

製

六、申請專利範圍

醚、四氫呋喃、1,2-二甲氧乙烷或DMF。

209.根據申請專利範圍第208項之方法，其中強鹼係選自正-丁鋰、第三-丁氧基鉀、或雙三甲矽烷醯胺化鉀。

210.根據申請專利範圍第209項之方法，其中該甲基三苯錫鹽係溴鹽，該鹼係雙三甲矽烷醯胺化鉀，該溶劑係DMF。

211.根據申請專利範圍第210項之方法，其中該方法的溫度在約-5°C和約25°C之間，且該反應係自約5分鐘到約2小時的任何時間進行。

212.根據申請專利範圍第211項之方法，其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第42項之式8CPTB代表。

213.根據申請專利範圍第192項之方法，其用以製造申請專利範圍第43項之化合物(式9GG)，其係由申請專利範圍第192項之產物(式8GG)開始，並在作為威悌反應之亞烷基化合物溶液與溶劑中混合該產物。

214.根據申請專利範圍第213項之方法，其中該亞烷基化合物溶液係在溶劑中由甲基三苯錫鹽及強鹼製備。

215.根據申請專利範圍第214項之方法，其中溶劑係二乙醚、四氫呋喃、1,2-二甲氧乙烷或DMF。

216.根據申請專利範圍第215項之方法，其中強鹼係選自正-丁鋰、第三-丁氧基鉀、或雙三甲矽烷醯胺化鉀。

217.根據申請專利範圍第216項之方法，其中該甲基三苯錫鹽係溴鹽，該鹼係雙三甲矽烷醯胺化鉀，該溶劑係DMF。

218.根據申請專利範圍第217項之方法，其中該方法的溫度在約-5°C和約25°C之間，且該反應係自約5分鐘到約2小時

六、申請專利範圍

的任何時間進行。

219.根據申請專利範圍第218項之方法，其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第44項之式9CPTG代表。

220.根據申請專利範圍第200項之方法，其用以製造申請專利範圍第45項之化合物(式9GA)，其係由申請專利範圍第195項之產物(式8GA)開始，並混合該產物與溶劑及臭氣以製造中間物，其係直接或經由中間物還原成9GA。

221.根據申請專利範圍第200項之方法，其中溶劑係選自經氯化烴，如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、或其他經多次氯化乙烷或乙烯衍生物，其係為單獨或為混合物，或與醇類之混合物，如甲醇。

222.根據申請專利範圍第221項之方法，其係在自約-78°至約-25°之溫度。

223.根據申請專利範圍第222項之方法，其中還原劑係硼氫化鈉。

224.根據申請專利範圍第223項之方法，其中溶劑係選自二氯甲烷或與甲醇之混合物，且其中與臭氣之最初反應的溫度在從約-78°和約-40°，以及中間物還原的溫度約0°和約25°。

225.根據申請專利範圍第224項之方法，其中製得之化合物係由述於申請專利範圍第51項之式9CPTA代表。

226.據申請專利範圍第213項之方法，其用以請專利範圍第52項之化合物(式10GG)，其係由申請專利範圍第213項之產物(式9GG)開始，並在標準條件下以鐵化反應轉化二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

醇。

227.根據申請專利範圍第226項之方法，其中該方法之溫度係在從約15°到約50°。

228.根據申請專利範圍第227項之方法，其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第56項之式10CPT代表。

229.根據申請專利範圍第213項之方法，其用以製造申請專利範圍第52項之化合物(式10GG)，其係由申請專利範圍第213項之產物(式9GG)開始，並在標準條件下以餾化反應轉換二醇。

230.根據申請專利範圍第229項之方法，其中該方法之溫度在從約15°到約50°。

231.根據申請專利範圍第229項之方法，其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第56項之式10CPT代表。

232.根據申請專利範圍第220項之方法，其用以製造申請專利範圍第52項之化合物(式10GG)，其係由申請專利範圍第220項之產物(式9GA)開始，並在可溶性II價鈹鹽、膦配位子及鹼存在下，於非質子性溶劑中混合產物與一氧化碳及醇類。

233.根據申請專利範圍第232項之方法，其中該可溶性II價鈹鹽係選自醋酸鈹。

234.根據申請專利範圍第233項之方法，其中膦配位子係選自1,3-雙二苯磷丙烷。

235.根據申請專利範圍第234項之方法，其中鹼係選自醋酸鈉或鉀、碳酸鈉或鉀、三乙胺、或三正-丁胺。

六、申請專利範圍

236. 根據申請專利範圍第235項之方法，其中非質子性溶劑係選自二甲基甲醯胺或乙腈。
237. 根據申請專利範圍第236項之方法，其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第56項之式10CPT代表。
238. 一種溶解述於申請專利範圍第52項之化合物(式10G)之方法，其係以乙醯化劑處理消旋二醇。
239. 根據申請專利範圍第238項之方法，其中乙醯化劑係選自在有機溶劑中含適當脂肪酶之乙酸乙烯酯、乙酸異丙烯酯、醋酸酐或乙酸乙酯。
240. 根據申請專利範圍第239項之方法，其中有機溶劑係醚、或己烷且脂肪酶為 *Pseudomonas*。
241. 根據申請專利範圍第239項之方法，其中脂肪酶為 *Pseudomonas cepaica*。
242. 根據申請專利範圍第238項之方法，其中脂肪酶為 *Pseudomonas cepaica*，且該方法在15-40毫克/毫升之基質濃度下於25°到45°之間進行，而經溶解之化合物係以述於申請專利範圍第57或58項之式10CPT(R)或10CPT(S)代表。
243. 一種製造述於申請專利範圍第59項之化合物(見式11G)之方法，其在a)斯溫(Swern)型條件或b)包含水與非質子性溶劑之二相系統下，氧化述於申請專利範圍第52項之化合物(見式10G)成醇醛而成。
244. 根據申請專利範圍第243項之方法，其中斯溫型條件是在非質子性溶劑中之DMSO、乙二醯氯及三乙胺以及從約-78°到約25°之溫度範圍。

六、申請專利範圍

245. 根據申請專利範圍第244項之方法，其中非質子性溶劑係選自二氯甲烷。
246. 根據申請專利範圍第243項之方法，其中包含水與非質子性溶劑之二相系統是經TEMPO或經取代之TEMPO(諸如4-乙醯氧基-TEMPO)催化之次氯酸鈉，且其中另一相是二氯甲烷。
247. 根據申請專利範圍第246項之方法，其中該方法之溫度在約-5°和約+25°之間，且容許反應之時間可為從約5分鐘到約2小時的任何時間。
248. 根據申請專利範圍第247項的方法，其用以製造申請專利範圍第63項之式11CPT、述於申請專利範圍第64項之式11CPT(R)、或述於申請專利範圍第65項之式11CPT(S)化合物。
249. 根據申請專利範圍第243項之方法，其用以製造申請專利範圍第66項之化合物(式12GA-1)，其係氧化申請專利範圍第243項之產物(式11G)。
250. 根據申請專利範圍第247項之方法，其中溫度是約10°或約20°且反應時間為約1小時。
251. 根據申請專利範圍第247項之方法，其中氧化劑是氯化鈉。
252. 根據申請專利範圍第249項之方法，其用以製造申請專利範圍第70項之式12CPTA-1、申請專利範圍第71項之式12CPTA-1(R)、或申請專利範圍第72項之式12CPTA-1(S)化合物。

六、申請專利範圍

- 253.根據申請專利範圍第243項之方法，其用以製造申請專利範圍第73項之化合物(式12GB-1)，其係自申請專利範圍第243項之產物(式11G)移除離基。
- 254.根據申請專利範圍第247項之方法，其中離基係經催化劑之氫化作用移除。
- 255.根據申請專利範圍第247項之方法，其中催化劑是鈀。
- 256.根據申請專利範圍第253項之方法，其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第77項之式12CPTB-1、述於申請專利範圍第78項之式12CPTB-1(R)、或述於申請專利範圍第78項之式12CPTB-1(S)代表。
- 257.根據申請專利範圍第249項之方法，其用以製造申請專利範圍第80項之化合物(式12GA-2或12GB-2)，其係自申請專利範圍第249項之產物(式12GA-1)移除離基。
- 258.根據申請專利範圍第257項之方法，其中離基係經催化劑之氫化作用移除。
- 259.根據申請專利範圍第258項之方法，其中催化劑是鈀。
- 260.根據申請專利範圍第257項之方法，其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第84項之式12CPTA(B)-2、述於申請專利範圍第85項之式12CPTA(B)-2(R)、或述於申請專利範圍第86項之式12CPTA(B)-2(S)代表。
- 261.根據申請專利範圍第253項之方法，其用以製造申請專利範圍第80項之化合物(式12GA-2或12GB-2)，其係氧化申請專利範圍第253項之產物(式12GB-1)之乳醇。
- 262.根據申請專利範圍第261項之方法，其中乳醇係在a)斯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

溫 (Swern) 型條件，或 b) 包含水與非質子性溶劑之二相系統下氧化而成。

263. 根據申請專利範圍第 262 項之方法，其中斯溫型條件是在非質子性溶劑中之 DMSO、乙二醯氯及三乙胺以及從約 -78° 到約 25° 之溫度範圍。

264. 根據申請專利範圍第 263 項之方法，其中非質子性溶劑係選自二氯甲烷。

265. 根據申請專利範圍第 261 項之方法，其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第 84 項之式 12CPTA(B)-2、述於申請專利範圍第 85 項之式 12CPTA(B)-2(R)、或述於申請專利範圍第 86 項之式 12CPTA(B)-2(S) 代表。

266. 根據申請專利範圍第 249 項之方法，其用以製造申請專利範圍第 87 項之化合物 (式 12G)，其係以混合化合物與碘化三甲矽烷以自申請專利範圍第 249 項之產物 (式 12GA-1) 移除離基。

267. 據申請專利範圍第 261 項之方法，其中三甲矽烷基係由三甲矽烷氯化物與碘化鈉在二氯甲烷或乙腈中製造或原位形成，且該方法係在約 15° 和約 50° 之間的溫度下反應 12 和 48 小時之間任何長度的時間。

268. 根據申請專利範圍第 266 項之方法，其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第 91 項之式 12CPTA、述於申請專利範圍第 92 項之式 12CPT(R)、或述於申請專利範圍第 93 項之式 12CPT(S) 代表。

269. 根據申請專利範圍第 257 項之方法，其用以製造申請專

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

六、申請專利範圍

利範圍第87項之化合物(式12G)，其係以混合化合物與碘化三甲矽烷以自申請專利範圍第257項之產物(式12GA-2)移除離基。

270.根據申請專利範圍第269項之方法，其中三甲矽烷基係由三甲矽烷氯化物與碘化鈉在二氯甲烷或乙腈中製造或原位形成，且該方法係在約15°和約50°之間的溫度下反應12和48小時之間任何長度的時間。

271.根據申請專利範圍第270項之方法，其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第91項之式12CPTA、述於申請專利範圍第92項之式12CPT(R)、或述於申請專利範圍第93項之式12CPT(S)代表。

272.一種製造述於申請專利範圍第94項之化合物(式13G)之方法，其係在鹼存在下，混合述於申請專利範圍第87項之化合物(式12G)與丙醯酸酯。

273.根據申請專利範圍第272項之方法，其中丙醯酸酯係丙醯酸甲酯、丙醯酸乙酯、或丙醯酸第三-丁酯。

274.根據申請專利範圍第272項之方法，其中該鹼係在非質子性溶劑，如二甲亞砜、DMF、或乙腈中之氫化鉀、氫化鈉、第三-丁氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鉍、或三級胺，包括二異丙乙胺。

275.根據申請專利範圍第272項之方法，其中丙醯酸酯係丙醯酸第三-丁酯，且鹼係在DMF中之碳酸鉍，而溫度在約20°和100°之間，以及其中製得之化合物係以述於申請專利範圍第98項之式13CPT、述於申請專利範圍第99項之式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

東

六、申請專利範圍

13CPT(R)、或述於申請專利範圍第100項之式13CPT(S)代表。

276.根據申請專利範圍第272項之方法，其用以製造以式14G描述之化合物，其中變數如上所定義，其混合與13G與強酸，以將酮酯轉換成以式14G描述之化合物。

277.根據申請專利範圍第276項之方法，其中溶劑，如甲苯，係加入酸、酮酯混合物。

278.根據申請專利範圍第277項之方法，其中溶劑係甲苯且酸係三氟乙酸。

279.根據申請專利範圍第152項之方法，其中親電子劑係甲烷化劑，包括硫酸二甲酯、碘化甲烷、溴化甲烷、或甲基三氟乙酸。

280.根據申請專利範圍第279項之方法，其中反應物係維持在約-40°和約+50°之間的溫度。

281.根據申請專利範圍第279項之方法，其中反應物係維持在約-5°和約+5°之間的溫度。

282.根據申請專利範圍第279項之方法，其中產物係以稀酸分離。

283.根據申請專利範圍第279項之方法，其中甲烷化劑係硫酸二甲酯且其中稀酸係選自中到強酸，諸如氫氯酸、醋酸、或硫酸、或這些酸任一個的混合物。

284.根據申請專利範圍第279項之方法，其中製得的產物係以式5MM代表。

285.一種製造述於申請專利範圍第107項之化合物(式6MG)之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

方法，其係縮酮化述於申請專利範圍第102項之化合物(式5MG)。

286.根據申請專利範圍第285項之方法，其中縮酮化步驟係在酸性條件下。

287.根據申請專利範圍第286項之方法，其中方法的產物是述於申請專利範圍第111項之化合物(式6MM)。

288.根據申請專利範圍第287項之方法，其中申請專利範圍第285項之方法的產物(式6MG)是經還原以製造述於申請專利範圍第112項之化合物(式7MG，其中 R_3 是H)。

289.根據申請專利範圍第288項之方法，其中製得的產物是述於申請專利範圍第116項之式6bMM、消旋物亦或任一異構物。

290.根據申請專利範圍第285項之方法，其用以製造申請專利範圍第112項之化合物(式7MG，其中 R_3 不是H)，其係由申請專利範圍第285項之產物(式7MG，其中 R_3 為H)開始，並在溶劑中混合產物與鹼及烷化劑。

291.據申請專利範圍第290項之方法，其中製得的產物是述於申請專利範圍第117項之式7MM、消旋化合物亦或任一物。

292.據申請專利範圍第290項之方法，其中鹼係氫化物，如氫化鈉或氫化鉀、或烷氧化物鹼，如第三-丁氧化鉀，或這些鹼的混合物，且烷化劑是烷基氫化物。

293.據申請專利範圍第292項之方法，其中該鹼係第三-丁氧化鉀且烷化劑是苄基溴。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

294. 據申請專利範圍第290項之方法，其用以製造申請專利範圍第117項之化合物(式8MG)，其係由申請專利範圍第284項之產物(式7MG)開始，並在可溶性II價鈹鹽，膦配位子及鹼存在下於非質子性溶劑中混合產物與一氧化碳及醇類。
295. 根據申請專利範圍第294項之方法，其中II價鈹鹽係選自醋酸鈹。
296. 根據申請專利範圍第294項之方法，其中膦配位子係選自1,3-雙二苯磷丙烷。
297. 根據申請專利範圍第294項之方法，其中鹼係選自醋酸鈉或鉀、碳酸鈉或鉀、三乙胺、或三正-丁胺。
298. 根據申請專利範圍第297項之方法，其中非質子性溶劑係選自二甲基甲醯胺或乙腈。
299. 根據申請專利範圍第286項之方法，其中自該方法製得的化合物是述於申請專利範圍第119項之式8MM、任一異構物或消旋化合物。
300. 根據申請專利範圍第286項之方法，其用以製造申請專利範圍第120項之化合物(式9MG)，其係自申請專利範圍第286項之產物(式8MG)移除離基並混合化合物與碘化三甲矽烷。
301. 根據申請專利範圍第292項之方法，其中三甲矽烷基係由三甲矽烷氯化物與碘化鈉在二氯甲烷或乙腈中原位製造或形成。
302. 根據申請專利範圍第292項之方法，其中該方法係在約

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

六、申請專利範圍

15°和約50°之間的溫度下反應12和48小時之間任何長度的時間。

303.根據申請專利範圍第292項之方法，其中製得的產物是述於申請專利範圍第124項之式9MM。

304.根據申請專利範圍第292項之方法，其用以製造申請專利範圍第125項之化合物(式10MG)，其係在鹼存在下，於非質子性溶劑混合申請專利範圍第292項製造之化合物(式9MG)與丙醯酸酯。

305.根據申請專利範圍第296項之方法，其中丙醯酸酯係丙醯酸甲酯、丙醯酸乙酯、或丙醯酸第三-丁酯。

306.根據申請專利範圍第296項之方法，其中該鹼係在非質子性溶劑，如二甲亞砜、DMF、或乙腈中之氫化鉀、氫化鈉、第三-丁氧基鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、或三級胺，包括二異丙乙胺。

307.根據申請專利範圍第304項之方法，其中製得的化合物是由述於申請專利範圍第137項之化合物(式10MM)、消旋化合物或兩者之異構物所代表。

308.根據申請專利範圍第304項之方法，其用以製造述於申請專利範圍第133項之化合物(式11MG)，其係混合申請專利範圍第304項製得之化合物(式10MG)與強酸。

309.根據申請專利範圍第308項之方法，其中強酸係三氟乙酸。

310.根據申請專利範圍第308項之方法，其中製得的化合物是由述於申請專利範圍第137項之化合物(式11MM)、消

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

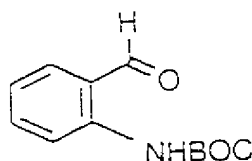
訂

六、申請專利範圍

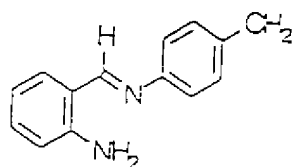
旋化合物或兩者之異構物所代表。

311.根據申請專利範圍第308項之方法，其用以製造申請專利範圍第138項之化合物(式12MG)，其係由申請專利範圍第308項(式11MM)開始，並利用福萊藍德(Friedlander)型濃縮反應的方法與透明的中間物以製造包含經相當修飾之式12MG之透明產物與經相當修飾之透明的中間物。

312.根據申請專利範圍第311項之方法，其中用於福萊藍德型濃縮反應之經相當修飾之透明的中間物係以下所示之化合物



313.根據申請專利範圍第311項之方法，其中用於福萊藍德型濃縮反應之經相當修飾之透明的中間物係以下所示之化合物



六、申請專利範圍

314. 根據申請專利範圍第312或313項之方法，其中製得之化合物係由述於式12MM之化合物、消旋化合物及兩者之異構物所代表。

315. 根據申請專利範圍第311項之製造式13MG之化合物的方法，其係由申請專利範圍第311項(式11MM)開始並移除離基。

316. 根據申請專利範圍第315項之方法，其中離基係經催化劑混合申請專利範圍第311項之產物與氫而移除。

317. 根據申請專利範圍第316項之方法，其中催化劑係鈀。

318. 根據申請專利範圍第317項之方法，其中自反應製得的化合物係蟾蜍色胺。

319. 根據申請專利範圍第275項之方法，其中溫度係介於約20°C至50°C之間。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

修正
88年1月26日
補正

公告本
A4

申請日期	85. 3. 27.
案 號	85103680
類 別	C07D 217/60, 485/64, 487/60, 491/60, 521/00

Int. C16(88)年元月修正頁)

438775

(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	製備喜樹鹼衍生物(CPT-11)之新穎中間物及方法及相關化合物
	英 文	NOVEL INTERMEDIATES AND PROCESS FOR THE MANUFACTURE OF CAMPTOTHECIN DERIVATIVES (CPT-11) AND RELATED COMPOUNDS
二、發明 人創作	姓 名	1. 凱文·E·亨格 2. 約翰·C·希
	國 籍	均美國
	住、居所	1. 美國密西根州波特吉市沙波伍得圓環6136號 2. 美國密西根州卡拉麻梅族市格蘭里夫圓環3721號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商法瑪西亞-普強公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國密西根州卡林麻梅族市漢瑞特街301號
	代 表 人 姓 名	羅伯 J·梅森海德

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線

五、發明說明 (47)

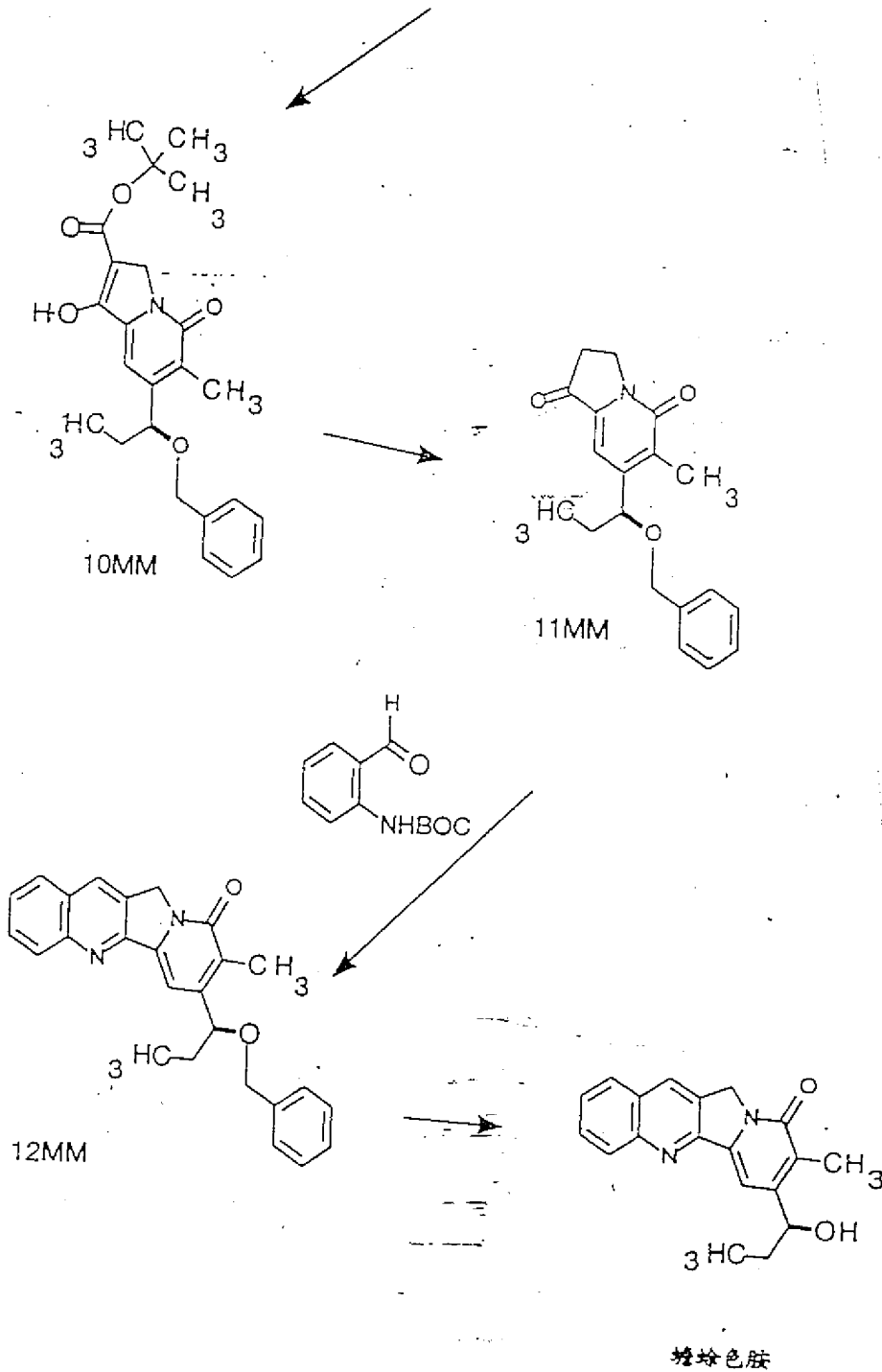
(s,3H), 1.76-1.63 (m, 2H), 0.98 (t, J=7.4 Hz); ^{13}C NMR (75.47 Mhz) 161.8, 155.6, 145.4, 115.0, 113.1, 71.0, 54.1, 30.4, 10.5, 9.8。

7MM 7MM(4.00, 18.5mmol) 及氫化鈉 (1.55g, 64.6mmol) 與 40mL THF攪拌 30分鐘。加入溴化苄基 (2.3mL, 18.9mmol) 並在室溫攪拌混合物 8 小時。再加入飽合氯化銨溶液 (10mL)、10mL 水、及 20mL CH_2Cl_2 。開始分相，在用 3x20mL 的 CH_2Cl_2 萃取以前，水相的 pH 值以 1M HCl 調成中性。合併有機萃取液，以 Na_2SO_4 乾燥、過濾並濃縮成黃色油。經矽凝膠快速色層分析得到呈清澈油之 8MM(5.09g, 90%) : MS(EI) m/z 305, 307; MS(CI) m/z ($-\text{NH}_3^+$) 306, 308; ^1H NMR(300.14 Mhz, CDCl_3) 7.38-7.32 (m, 5H), 7.07 (s, 1H), 4.53-4.46 (m, 2H), 4.26 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.83-1.62 (m, 1H), 0.98 (t, J=7.3 Hz, 3H), ^{13}C NMR (75.47 MHz) 162.0, 154.0, 145.6, 137.9, 128.4, 127.8, 127.7, 116.3, 113.8, 78.0, 71.0, 54.2, 29.5, 10.5, 10.1。

8MM 8MM(4.00g, 13.1mmol)、醋酸鉀 (1.92g, 19.6mmol)、醋酸鈹 (0.147g, 0.65mmol)、及 DPPP(0.268g, 0.65mmol) 與 80mL DMF 和 40mL 正-丁醇攪拌。燒瓶通入 CO 接著在一大氣壓 CO 下加熱到 80°C。25 個小時冷卻混合物並通與氮。溶液以矽藻土過濾並濃縮過濾物，接著在 80mL 水與 160mL MTBE 間分層。水相再用 3x50mL 的 MTBE 萃取。合併有機萃取液，以 4x25mL 的水洗之，經 Na_2SO_4 乾燥、過濾再濃縮。以 CH_2Cl_2 作溶析液經快速色層分析純化得到呈清澈、無色油之 9MM(4.14g, 89%) : MS(EI) m/z 358; MS(CI) m/z ($-\text{NH}_3^+$) 358, 360; ^1H NMR(300.14 Mhz, CDCl_3) 7.88 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 5H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.48 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.36-4.32 (m,

五、發明說明 (65)

CHART M-M 第 2 頁

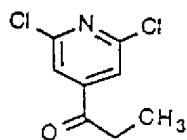


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

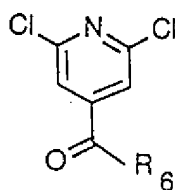
訂

六、申請專利範圍

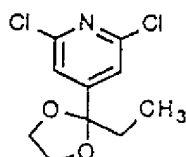
1. 一種化合物，其係選自下列各式化合物：



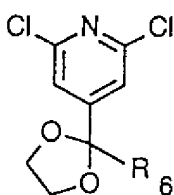
2 C P T



2 G



3 C P T



3 G

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂