

205042

公告本

申請日期	81.9.30
案 號	87105762
類 別	C07H19/06, C07D405/04, A61K 31/00, 31/505

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

發明
—新— 專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明名稱 —創作—	中 文	具有抗腫瘤活性之嘧啶核苷衍生物，其製法及用途
	英 文	PYRIMIDINE NUCLEOSIDE DERIVATIVES HAVING ANTI-TUMOR ACTIVITY, THEIR PREPARATION AND USE
二、發明人 —創作—	姓 名	1. 金子正勝 5. 三橋能弘 2. 穗戶田仁 6. 松田彰 3. 柴田智之 7. 佐佐木琢磨
	籍 貫 (國籍)	4. 小林知雄 1-7皆為日本
三、申請人	住、居所	1. 東京都品川區廣町1丁目2番28號 三共株式會社內 2-5 皆同上 6. 北海道札幌市北區北23 西13丁目 南新川公務員宿舍10-501 7. 石川縣金沢市平和町3-18-15 平和宿舍(C)-57-11
	姓 名 (名稱)	三共股份有限公司 (三共株式會社)
	籍 貫 (國籍)	日 本
	住、居所 (事務所)	東京都中央區日本橋本町3丁目5番1號
	代表人 姓 名	河村喜典

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(/)

背景

本發明為有關可視為胞苷衍生物而極具抗腫瘤活性之一系列新穎嘧啶核苷衍生物。本發明也提供這些化合物之製法，及用以防治腫瘤症之方法及組成物。

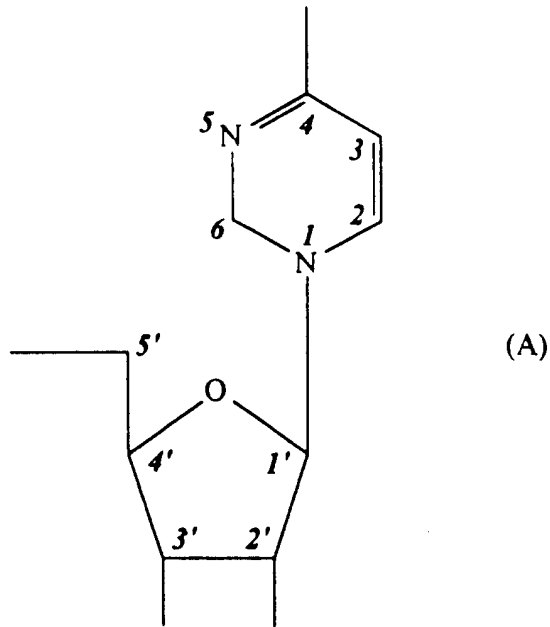
本發明化合物為具有抗腫瘤活性之1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶之2'-氟基-2'-去氧基衍生物。此型化合物為已知而有此型活性，見如松田等〔核酸研究總報NO. 22, p51 (1990)〕及松田等〔其優先數日期後出版之J. Med. Chem., 34, 2917-2919 (1991)〕。但有若干缺點，包括活性低等，故需無這些缺點之此型化合物。

又知對應3'-氟基-3'-去氧基衍生物〔Habich等，合成，12, 943-947 (1988)〕，但有類似缺點。

又知此型之其他化合物。例如歐洲專利第357 495, 348 170及325 537號均揭示此型化合物為抗病毒劑，尤其防治或支持愛滋病患者。但這些先前化合物在構造上有若干點與本發明化合物不同，而未提議用以防治癌症。

為免混淆，用於此化合物之位數乃列示在下式(A)之骨架構造上：

五、發明說明(>)



發明之簡述

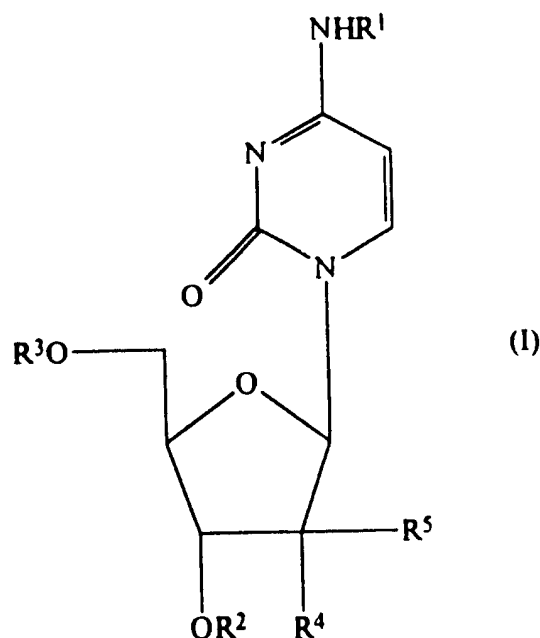
本發明之目的為提供一系列新穎嘧啶核苷衍生物。

本發明之更特定目的為提供具有抗腫瘤活性之這種化合物。

本發明之其他目的及優點可由下文明白。

本發明化合物乃呈如下式(I)：

五、發明說明(う)



式中 R^1 、 R^2 及 R^3 各選自氫， C_{2-24} 烷醯基有至少一個選自下述取代基 A 及 / 或 B 之取代 C_{2-24} 烷醯基，或 C_{3-24} 烯羧基；

但 R^1 、 R^2 及 R^3 之至少一個為 C_{5-24} 未取代烷醯基，該取代烷醯基或烯羧基；

R^4 及 R^5 之一為氫，而另一為氰基，

該取代基 A 乃選自羥基，胺基，氫硫基，羧基，被保護胺基，被保護氫硫基，疊氮基，氰基及鹵素；

該取代基 B 乃選自 C_{1-10} 烷氧基， C_{1-8} 烷氧 C_{1-8} 烷氧基， C_{1-8} 烷硫 C_{1-8} 烷氧基， C_{1-8} 烷氧 C_{1-8} 烷氧基，芳氧基（芳基部分如下定義），芳 C_{1-4} 烷氧基（芳基部分如下定義），

五、發明說明(4)

C₁ - 30 脂族羧醯氧基，芳族羧醯氧基（芳基部分如下定義），烷氧羰氧基（烷氧基部分為 C₁ - 6），芳烷氧羰氧基（烷基部分為 C₁ - 4 而芳基部分如下定義），鹵烷氧羰氧基（烷氧基部分為 C₁ - 6 而有至少一個鹵素），芳氧羰氧基（芳基部分如下定義），三取代砒烷氧基（取代基可相同或相異各選自 C₁ - 6 烷基及如下定義之芳基），C₁ - 6 烷硫基，芳硫基（芳基部分如下定義），芳 C₁ - 4 烷硫基（芳基部分如下定義），C₁ - 6 烷二硫基，芳二硫基（芳基部分如下定義），芳 C₁ - 4 烷二硫基（芳基部分如下定義），C₁ - 6 烷磺醯氧基，芳磺醯氧基（芳基部分如下定義），胺甲醯基及胺甲醯氧基；

該芳基為在至少一個芳族碳環有 6-14 環碳原子之碳環芳基而可未取代或有至少一個下述取代基 C，

該取代基 C 乃選自 C₁ - 6 烷基，C₁ - 6 烷氧基，C₁ - 6 脂族羧醯基，鹵素，硝基，氰基及胺基，及其製藥容許鹽，若該取代基 A 為羧基時及其製藥容許酯。

本發明也提供防治腫瘤之製藥組成物，內含有效量活性化合物，摻和製藥容許載體，其中活性化合物乃選自上述化合物(I)及其鹽及酯。

本發明也提供腫瘤之防治方法，乃對動物如人等哺乳類投予有效量活性化合物選自上述化合物(I)及其鹽及

五、發明說明(5)

酯。

本發明也提供本發明化合物之種種製法，容後詳述。

發明之詳述

本發明化合物中，若 R^1 、 R^2 或 R^3 為 C_{2-24} 直或分枝鏈烷酯基，例如乙酯基，丙酯基，丁酯基，異丁酯基，戊酯基，異戊酯基，特戊酯基，2-甲基丁酯基，己酯基，異己酯基，3-甲基戊酯基，4，4-二甲基丁酯基，2-乙基丁酯基，庚酯基，5-甲基己酯基，4-甲基己酯基，3-甲基己酯基，2-甲基己酯基，4，4-二甲基戊酯基，3，3-二甲基戊酯基，2，2-二甲基戊酯基，2，3-二甲基戊酯基，2，4-二甲基戊酯基，3，4-二甲基戊酯基，3-乙基戊酯基，辛酯基，2-甲基庚酯基，3-甲基庚酯基，4-甲基庚酯基，5-甲基庚酯基，6-甲基庚酯基，2-丙基戊酯基，5，5-二甲基己酯基，壬酯基，2-甲基辛酯基，3-甲基辛酯基，4-甲基辛酯基，5-甲基辛酯基，6-甲基辛酯基，7-甲基辛酯基，2-丙基己酯基，3-乙基庚酯基，6，6-二甲基庚酯基，癸酯基，4-甲基壬酯基，5-甲基壬酯基，6-甲基壬酯基，7-甲基壬酯基，2-丙基庚酯基，3-乙基辛酯基，7，7-二甲基辛酯基，十一碳酯基，2-甲基癸酯基，4-甲基癸酯基，9-甲基癸酯基，4-乙基壬酯基，4，8-二甲基壬酯基，8，8-二甲基壬酯基，十二酯基，4，8-二甲基癸酯基，十三酯基，十四酯基，十五酯基，十六酯基，3，7，11-三甲十三酯

五、發明說明 (b)

基，十七醯基，4，8，12-三甲十四醯基，1-甲十六醯基，14-甲十六醯基，13，13-二甲十五醯基，十八醯基，15-甲十七醯基，十九醯基，1-甲十八醯基，二十醯基，二十一醯基，3，7，11，15-四甲十七醯基，二十二醯基，二十三醯基及二十四醯基。一般宜未取代烷醯基應 $C_5 - 24$ ， $C_2 - 4$ 者僅存在於當 R^1 、 R^2 或 R^3 之至少一個其他為取代烷醯基，烯醯基或取代烯醯時之本發明化合物。這些未取代烷醯基中，宜 $C_5 - 22$ 者，尤宜 $C_{10} - 22$ 者。

若 R^1 、 R^2 或 R^3 為取代 $C_2 - 24$ 烷醯基時，同樣可為直或分枝鏈 $C_2 - 24$ 者，而有至少一個前述取代基 A 及 B，如前在未取代基所舉，但有至少一個取代基 A 及 B。其中宜 $C_3 - 20$ 烷醯基，尤宜 $C_6 - 16$ 者。可有一以上前述及如後例示之取代基 A 及 B，其個數無限定，惟受制於可取代碳原子之個數或可能立體位阻，一般，對可取代碳原子之個數為 1~5，尤宜 1~3，最好一個取代基。取代烷醯基之適例包括經乙醯基，3-經丙醯基，4-經丁醯基，6-經己醯基，8-經辛醯基，10-經癸醯基，12-經十二醯基，14-經十四醯基，16-經十六醯基，18-經十八醯基，20-經二十醯基，6-甲氧甲氧己醯基，8-甲氧甲氧辛醯基，10-甲氧甲氧癸醯基，12-甲氧甲氧十二醯基，14-甲氧甲氧十四醯基，16-甲氧甲氧十六醯基，18-甲氧甲氧十八醯基，20-甲氧甲氧二十醯基，6-[(

五、發明說明(7)

2-甲氧乙氧基) 甲氧基] 己醯基, 10-[(2-甲氧乙氧基) 甲氧基] 癸醯基, 12-[(2-甲氧乙氧基) 甲氧基] 街路十二醯基, 14-[(2-甲氧乙氧基) 甲氧基] 十四醯基, 16-[(2-甲氧乙氧基) 甲氧基] 十六醯基, 20-[(2-甲氧乙氧基) 甲氧基] 二十醯基, 12-乙醯氧十二醯基, 14-乙醯氧十四醯基, 16-乙醯氧十六醯基, 18-乙醯氧十八醯基, 16-(甲硫甲氧基) 十六醯基, 12-(甲硫甲氧基) 十二醯基, 16-(甲磺醯氧基) 十六醯基, 12-(甲磺醯氧基) 十二醯基, 16-(對甲苯磺醯氧基) 十六醯基, 18-(對-甲苯磺醯氧基) 十八醯基, 16-胺甲醯氧十六醯基, 12-胺甲醯氧十二醯基, 11-甲氧癸十一醯基, 13-甲氧癸十三醯基, 15-甲氧癸十五醯基, 16-甲氧癸十六醯基, 11-胺甲醯十一醯基, 15-胺甲醯十五基, 16-胺甲醯十六醯基, 11-氟十一醯基, 15-氟十五醯基, 16-氟十六醯基, 19-氟十九醯基, 21-氟二十一醯基, 12-乙醯硫十二醯基, 16-乙醯硫十六醯基, 18-乙醯硫十八醯基, 3-(苄二硫基) 丙醯基, 6-(苄二硫基) 十六醯基, 10-胺癸醯基, 12-胺十二醯基, 14-胺十四醯基, 16-胺十六醯基, 17-胺十七醯基, 18-胺十八醯基, 19-胺十九醯基, 20-胺二十醯基, 10-(苄氧癸胺基) 癸醯基, 12-(丁氧癸胺基) 十二醯基, 14-乙醯胺十四醯基, 16-(烯丙氧癸胺基) 十六醯基, 12-苄胺十二醯基, 20-苄醯胺二十醯基, 16-疊氮十六

五、發明說明(8)

醯基，12-疊氮十二醯基，10-氟癸醯基，16-氟十六醯基，12-氯十二醯基，14-氯十四醯基，16-氯十六醯基，6-溴十六醯基及8-溴十八醯基，宜12-羥十二醯基，14-羥十四醯基，16-羥十六醯基，12-甲氧甲氧十二醯基，14-甲氧甲氧十四醯基，16-甲氧甲氧十六醯基，12-〔(2-甲氧乙氧基)甲氧基〕十二醯基，14-〔(2-甲氧乙氧基)甲氧基〕十四醯基，16-〔(2-甲氧乙氧基)甲氧基〕十六醯基，11-氟十一醯基及15-氟十五醯基。

若 R^1 、 R^2 或 R^3 為烯醯基時，可為 $C_3 - 24$ 直或分枝鏈者，而有至少一個 $C=C$ 雙鍵，例如丙烯醯基，甲基丙烯醯基，3-丁烯醯基，巴豆醯基，異巴豆醯基，油醯基，反油醯基，2-戊烯醯基，3-戊烯醯基，4-戊烯醯基，2-甲基-2-丁烯醯基，3-甲基-2-丁烯醯基，2，2-二甲基丙烯醯基，1，2-二甲基丙烯醯基，2-己烯醯基，3-己烯醯基，4-己烯醯基，5-己烯醯基，2-庚烯醯基，3-庚烯醯基，4-庚烯醯基，5-庚烯醯基，6-庚烯醯基，2-辛烯醯基，3-辛烯醯基，4-辛烯醯基，5-辛烯醯基，6-辛烯醯基，7-辛烯醯基，3-壬烯醯基，4-壬烯醯基，4-十一碳烯醯基，5-十二碳烯醯基，6-十三碳烯醯基，7-十四碳烯醯基，8-十五碳烯醯基，9-十六碳烯醯基（如軟脂烯醯基），10-十七碳烯醯基，9-十八碳烯醯基（如油醯基），2-十八碳烯醯基，十八碳二烯醯基（如

五、發明說明(9)

9, 12-十八碳二烯醯基, 即亞麻油醯基), 十八碳三烯醯基(如 9, 12, 15-十八碳三烯醯基, 即次亞麻油醯基), 15-十九碳烯醯基, 11-二十碳醯基, 二十碳四烯醯基(如 5, 8, 11, 14-二十碳四烯醯基, 即花生油醯基), 16-二十一碳烯醯基, 18-二十三碳烯醯基及 20-二十四碳烯醯基, 其中宜 $C_{12} - 20$, 最好 $C_{18} - 20$, 尤其油醯基, 亞麻油醯基, 次亞麻油醯基及花生油醯基。

取代基 A 包括: 羥基, 胺基, 氫硫基, 羧基, 如後述被保護胺基及氫硫基, 疊氮基, 氰基, 及鹵素, 如氟, 氯, 溴及碘, 尤其氟, 氯及溴。

用於被保護胺基或氫硫基之保護基之性質無特別限定, 惟所得化合物乃供製藥時, 如所周知應對此化合物之活性及毒性無不良影響; 但若供其他目的, 如當作製造其他之中間體時, 甚至此限制也無, 僅視其用於任何反應製法依常法選擇保護基。

氫硫基保護基之適例包括:

脂族醯基, 宜: $C_1 - 25$ 烷醯基, 尤宜 $C_1 - 20$, 更宜 $C_1 - 6$, 最好 $C_1 - 4$ 者(如在 R^1 、 R^2 及 R^3 例示者, 尤其甲醯基, 乙醯基, 丙醯基, 丁醯基, 異丁醯基, 特戊醯基, 戊醯基, 異戊醯基, 己醯基, 庚醯基, 辛醯基, 十二醯基, 十四醯基, 十三醯基, 十六醯基及十八醯基, 其中最好乙醯基); 鹵化 $C_2 - 6$ 烷醯基, 尤其鹵化乙醯基(如氯乙醯基, 二氯乙醯基, 三氯乙醯基及

五、發明說明 (10)

三氟乙醯基)； $C_1 - 5$ (宜 $C_1 - 3$) 烷氧 $C_2 - 6$ 烷醯基 (如甲氧乙醯基)；及這種基之不飽和者，尤其 $C_3 - 6$ 烯醯基或炔醯基 [如丙烯醯基，甲基丙烯醯基，丙炔醯基，巴豆醯基，異巴豆醯基及 (E)-2-甲基-2-丁烯醯基]；

芳族醯基，尤其芳羧基，其中芳基部分有環碳原子 6 ~ 14，尤宜 6 ~ 10，更宜 6 或 10，最好 6 個，而為碳環基，未取代或有 1 ~ 5，宜 1 ~ 3 個取代基，宜選自前述取代基 C，但宜為未取代基 (如苄醯基， α -萘甲醯基， β -萘甲醯基，1-菲羧基，2-菲羧基，1-蒽羧基及 2-蒽羧基，尤其苄醯基， α -萘甲醯基及 β -萘甲醯基，最好苄醯基)；鹵芳羧基 (如 2-溴苄醯基及 4-氯苄醯基)；低烷基取代芳羧基，其中各烷基取代基為 $C_1 - 5$ ，宜 $C_1 - 4$ ，如 2, 4, 6-三甲苄醯基及 4-甲苄醯基；低烷氧基取代芳羧基，其中各烷氧基取代基為 $C_1 - 5$ ，宜 $C_1 - 4$ ，如 4-甲氧苄醯基；硝基取代芳羧基 (如 4-硝苄醯基及 2-硝苄醯基)；低烷氧羧取代芳羧基，其中各烷氧羧基取代基宜 $C_2 - 6$ ，如 2-(甲氧羧基)苄醯基；及芳基取代芳羧基，其中芳基取代基同前述，惟若更以芳基取代時，該芳基本身不再被芳基取代，如 4-苯基苄醯基；

5 或 6 員雜環基，其中 1 ~ 2 為雜原子選自 O, S 及 N，宜 O 或 S，此基可未取代或有至少一個選自前述取代基

五、發明說明 (11)

C 及氧原子，例如：可取代或未取代四氫吡喃基，如四氫吡喃-2-基，3-溴四氫吡喃-2-基及4-甲氧基四氫吡喃-4-基；可取代或未取代四氫硫吡喃基，如四氫硫吡喃-2-基及4-甲氧基四氫硫吡喃-4-基；可取代或未取代四氫呋喃基，如四氫呋喃-2-基；及可取代或未取代四氫噻吩基，如四氫噻吩-2-基；

三取代矽烷基，其中三，二或一個取代基為 C_{1-8} ，宜 C_{1-5} ，尤宜 C_{1-4} 烷基，而無，一或二個取代基為如前述芳基，惟宜苯基或取代苯基，這種芳基之例如前述，而烷基之例如甲基，乙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，異戊基，2-甲基丁基，新戊基，1-乙基丙基，己基，4-甲基戊基，3-甲基戊基，2-甲基戊基，1-甲基戊基，3，3-二甲基丁基，2，2-二甲基丁基，1，1-二甲基丁基，1，2-二甲基丁基，1，3-二甲基丁基，2，3-二甲基丁基，2-乙基丁基，庚基，1-甲基己基，2-甲基己基，3-甲基己基，4-甲基己基，5-甲基己基，1-丙基丁基，4，4-二甲基戊基，辛基，1-甲基庚基，2-甲基庚基，3-甲基庚基，4-甲基庚基，5-甲基庚基，6-甲基庚基，1-丙基戊基，2-乙基己基及5，5-二甲基己基；三矽烷基之例包括三（低烷基）矽烷基（如三甲基矽烷基，三乙基矽烷基，異丙基二甲基矽烷基，第三丁基二甲基矽烷基，甲基二異丙基矽烷基，甲基二第三丁基矽烷基及三異丙基矽烷基）；及三（

五、發明說明(12)

低烷基) 矽烷基，其中一或二個烷基被芳基置換，如二苯基甲基矽烷基，二苯基丁基矽烷基，二苯基第三丁基矽烷基，二苯基異丙基矽烷基及苯基二異丙基矽烷基；

烷氧烷基，其中烷氧基及烷基各為 $C_1 - 5$ ，宜 $C_1 - 4$ ，尤其烷氧甲基，而至少有一個，宜 1~5 個，尤宜 1~3 個，最好 1 個取代基，宜低烷氧甲基及其烷氧烷基，如甲氧甲基，1，1-二甲基-1-甲氧甲基，二氧甲基，丙氧甲基，異丙氧甲基，丁氧甲基及第三丁氧甲基)；低烷氧基取代低烷氧甲基(如 2-甲氧乙氧甲基)；鹵化低烷氧甲基，如 2，2，2-三氯乙氧甲基及雙(2-氯乙氧基)甲基，及低烷氧基取代乙基，如 1-乙氧乙基，1-甲基-1-甲氧乙基及 1-異丙氧乙基；其他取代乙基，宜鹵化乙基(如 2，2，2-三氯乙基)；及芳氫硒基取代乙基，其中芳基如前述，如 2-(苯氫硒基)乙基；

烷氧羰基，尤其 $C_2 - 21$ ，更宜 $C_2 - 11$ ，最好 $C_2 - 5$ 者，例如甲氧羰基，乙氧羰基，丁氧羰基，異丁氧羰基，第二丁氧羰基，第三丁氧羰基，戊氧羰基，異戊氧羰基，2-甲基丁氧羰基，新戊氧羰基，1-乙基丙氧羰基，己氧羰基，4-甲基戊氧羰基，3-甲基戊氧羰基，2-甲基戊氧羰基，1-甲基戊氧羰基，3，3-二甲基丁氧羰基，2，2-二甲基丁氧羰基，1，1-二甲基丁氧羰基，1，2-二甲基丁氧羰基，1，3-二甲基丁氧羰基，2，3-二甲基丁氧羰基，2-乙基丁氧羰基，庚氧羰基，1-甲基己氧羰基

五、發明說明(13)

， 2-甲基己氧羰基， 3-甲基己氧羰基， 4-甲基己氧羰基， 5-甲基己氧羰基， 1-丙基丁氧羰基， 4， 4-二甲基戊氧羰基， 辛氧羰基， 1-甲基庚氧羰基， 2-甲基庚氧羰基， 3-甲基庚氧羰基， 4-甲基庚氧羰基， 5-甲基庚氧羰基， 6-甲基庚氧羰基， 1-丙基戊氧羰基， 2-乙基己氧羰基， 5， 5-二甲基己氧羰基， 壬氧羰基， 3-甲基辛氧羰基， 4-甲基辛氧羰基， 5-甲基辛氧羰基， 6-甲基辛氧羰基， 1-丙基己氧羰基， 2-乙基庚氧羰基， 6， 6-二甲基庚氧羰基， 癸氧羰基， 1-甲基壬氧羰基， 3-甲基壬氧羰基， 8-甲基壬氧羰基， 3-乙基辛氧羰基， 3， 7-二甲基辛氧羰基， 7， 7-二甲基辛氧羰基， 十一烷氧羰基， 4， 8-二甲基壬氧羰基， 十一烷氧羰基， 十三烷氧羰基， 十四烷氧羰基， 十五烷氧羰基， 3， 7， 11-三甲基十二烷氧羰基， 十六烷氧羰基， 4， 8， 12-三甲基十三烷氧羰基， 1-甲基十五烷氧羰基， 14-甲基十五烷氧羰基， 13， 13-二甲基十四烷氧羰基， 十七烷氧羰基， 15-甲基十六烷氧羰基， 十八烷氧羰基， 1-甲基十七烷氧羰基， 十九烷氧羰基， 二十烷氧羰基及 3， 7， 11， 15-四甲基十六烷氧羰基；這種烷氧羰基可未取代（如甲氧羰基， 乙氧羰基， 第三丁氧羰基及異丁氧羰基）或取代著鹵素或三取代矽烷基， 如三低烷基矽烷基（如 2， 2， 2-三氯乙氧羰基及 2-三甲基矽烷乙氧羰基）；

烯氧羰基， 其中烯基為 $C_1 - 6$ ， 宜 $C_2 - 4$ ， 如乙烯

五、發明說明 (14)

氧羰基及烯丙氧羰基；

磺酸基；及

芳烷氧羰基，其中烷基部分為 $C_1 - 4$ 而芳基如前述，若芳環有取代，宜有一或二個低烷氧基或硝基取代（如苄氧羰基，4-甲氧苄氧羰基，3, 4-二甲氧苄氧羰基，2-硝苄氧羰基及4-硝苄氧羰基）。

在被保護胺基，可有一或二個，宜一個保護基，這種被保護胺基之例包括：

胺基保護著一或二個烷基，各為 $C_1 - 10$ ，宜 $C_1 - 4$ ，及有至少一個如下例示取代基之 $C_1 - 4$ 烷基。未取代烷基之例有甲基，乙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，異戊基，2-甲基丁基，新戊基，1-乙基丙基，己基，4-甲基戊基，3-甲基戊基，2-甲基戊基，1-甲基戊基，3, 3-二甲基丁基，2, 2-二甲基丁基，1, 1-二甲基丁基，1, 2-二甲基丁基，1, 3-二甲基丁基，2, 3-二甲基丁基，2-乙基丁基，庚基，1-甲基己基，2-甲基己基，3-甲基己基，4-甲基己基，5-甲基己基，1-丙基丁基，4, 4-二甲基戊基，辛基，1-甲基庚基，2-甲基庚基，3-甲基庚基，4-甲基庚基，5-甲基庚基，6-甲基庚基，1-丙基戊基，2-乙基己基，5, 5-二甲基己基，壬基，3-甲基辛基，4-甲基辛基，5-甲基辛基，6-甲基辛基，1-丙基己基，2-乙基庚基，6, 6-二甲基庚基，癸基，1-甲基壬基，3-甲基壬基，8-甲基壬

五、發明說明 (15)

基，3-乙基辛基，3，7-二甲基辛基及7，7-二甲基辛基。可當作保護基之取代烷基之例包括甲氧甲基，乙氧甲基，丙氧甲基，丁氧甲基，2-甲氧乙基，2-乙氧乙基，甲醯氧甲基，乙醯氧甲基，丙醯氧甲基，2-甲醯氧乙基，2-乙醯氧乙基，2-丙醯氧乙基，3-乙醯氧丙基，4-乙醯氧丁基，戊醯氧甲基，特戊醯氧甲基，苄醯氧甲基，苊甲醯氧甲基，對甲苄醯氧甲基，對氯苄醯氧甲基，2-苄醯氧乙基，3-苄醯氧丙基及4-苄醯氧丁基。這些被保護胺基之特例包括胺基，甲胺基，乙胺基，丙胺基，異丙胺基，丁胺基，異丁胺基，第二丁胺基，第三丁胺基，二甲胺基，二乙胺基，二丙胺基，二異丙胺基，二丁胺基，甲基乙胺基，甲基丙胺基，N-(甲氧甲基)胺基，N-(2-甲氧乙基)胺基，N-(乙醯氧甲基)胺基，N-(特戊醯氧甲基)胺基，N-(苄醯氧甲基)胺基，N-(2-乙醯氧乙基)胺基，N-(2-特戊醯氧乙基)胺基及N-(2-苄醯氧乙基)胺基。

單芳胺基及二芳胺基，其中芳基可有取代或未取代，乃如前述，宜為苯基，1-萘基，2-萘基，1-菲基，2-菲基，1-蒽基及2-蒽基，尤宜苯基。這種芳胺基之適例包括苯胺基，二苯胺基及1-萘胺基。

單芳烷胺基及二芳烷胺基，其中烷基為 $C_1 - 17$ ，宜 $C_1 - 10$ ，尤宜 $C_1 - 4$ ，如甲基，乙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，異戊基，2-甲基丁基，

五、發明說明 (16)

新戊基，1-乙基丙基，己基，4-甲基戊基，3-甲基戊基，2-甲基戊基，1-甲基戊基，3，3-二甲基丁基，2，2-二甲基丁基，1，1-二甲基丁基，1，2-二甲基丁基，1，3-二甲基丁基，2，3-二甲基丁基，2-乙基丁基，庚基，1-甲基己基，2-甲基己基，3-甲基己基，4-甲基己基，5-甲基己基，1-丙基丁基，4，4-二甲基戊基，辛基，1-甲基庚基，2-甲基庚基，3-甲基庚基，4-甲基庚基，5-甲基庚基，6-甲基庚基，1-丙基戊基，2-乙基己基，5，5-二甲基己基，壬基，3-甲基辛基，4-甲基辛基，5-甲基辛基，6-甲基辛基，1-丙基己基，2-乙基庚基，6，6-二甲基庚基，癸基，1-甲基壬基，3-甲基壬基，8-甲基壬基，3-乙基辛基，3，7-二甲基辛基，7，7-二甲基辛基，十一基，4，8-二甲基壬基，十二基，十三基，十四基，十五基，3，7，11-三甲基十二基，十六基，4，8，12-三甲十三基，1-甲十五基，14-甲十五基，13，13-二甲十四基，十七基及15-甲基十六基。

芳基部分可為任何前述芳基，而可取代或未取代。例如苯基，1-萘基，2-萘基，1-菲基，2-菲基，1-蒽基及2-蒽基，宜苯基。此烷基部分可取代替一以上芳基，最高僅受可取代位置數及立體位阻之限制，一般為1~3個芳基，尤宜1~2個，最好為1個。芳烷基之特例包括苄胺基，N-(1-萘甲基)胺基，N-(2-萘甲基)胺基，苄乙胺基，N-(α -甲苄基)胺基，N-(3-苯丙基)胺基

五、發明說明(17)

， N- (2-苯丙基) 胺基， N- (1-苯丙基) 胺基， N- (4-苯丁基) 胺基， 二苯甲胺基及三苯甲胺基 (其中宜苄胺基)， 這種基之二芳烷胺基同類基， 及這種基而取代替一以上取代基 C。

單烷醯胺基及二烷醯胺基， 其中各烷醯基可為 C_{1-21} 直或分枝鏈。這種烷醯基之例包括甲醯基及前在 R^1 ， R^2 及 R^3 例示之 C_{2-21} 者。烷醯胺基之特例包括甲醯胺基， 乙醯胺基， 丙醯胺基， 丁醯胺基， 異丁醯胺基， 戊醯胺基， 異戊醯胺基， 特戊醯胺基， 己醯胺基， 庚醯胺基， 辛醯胺基， 壬醯胺基， 癸醯胺基， 十二醯胺基， 十四醯胺基， 十六醯胺基及十八醯胺基， 其中宜 C_{1-12} ， 尤宜 C_{2-10} ， 最好 C_{2-5} 者， 尤其乙醯胺基， 丙醯胺基， 丁醯胺基， 特戊醯胺基， 壬醯胺基及癸醯胺基， 最好乙醯胺基， 丙醯胺基， 丁醯胺基及特戊醯胺基。

烯醯胺基， 其中烯醯基可為直或分枝鏈 C_{3-6} 者。例如丙烯醯胺基， 甲基丙烯醯胺基， 2-丁烯醯胺基， 2-戊烯醯胺基及 2-己烯醯胺基， 尤宜丙烯醯胺基及甲基丙烯醯胺基。

C_{4-8} 環烷羧胺基， 即環烷基本身為 C_{3-7} 者。例如環丙羧胺基， 環丁羧胺基， 環戊羧胺基， 環己羧胺基及環庚羧胺基， 尤宜環丙羧胺基及環丁羧胺基。

單芳羧胺基及二芳羧胺基， 其中芳基同前， 例如苄醯胺基， 1-苯甲醯胺基， 2-苯甲醯胺基， 鄰， 間及對甲苄

五、發明說明(18)

醯胺基，鄰，間及對氯苄醯胺基，鄰，間及對氟苄醯胺基，鄰，間及對甲氧苄醯胺基，2，4-二氯苄醯胺基，2，4-二氟苄醯胺基及2，4，6-三氟苄醯胺基，苄醯胺基，及其二芳胺基同類基。

烷氧胺基，其中烷氧基為直或分枝鏈 C_{1-20} ，宜 C_{1-10} ，尤宜 C_{1-4} ，即烷氧胺基為 C_{2-21} ，宜 C_{2-11} ，尤宜 C_{2-5} ，例如在氫硫基保護基所舉者。這種烷氧胺基之特例包括甲氧胺基，乙氧胺基，丙氧胺基，異丙氧胺基，丁氧胺基，異丁氧胺基，第二丁氧胺基及第三丁氧胺基。尤宜烷氧基部分為 C_{1-3} 之烷氧胺基，及第三丁氧胺基，更宜甲氧胺基，乙氧胺基及第三丁氧胺基。

直或分枝鏈鹵烷氧胺基為 C_{2-17} ，宜 C_{2-11} ，尤宜 C_{2-5} ，即烷氧基部分為 C_{1-16} ，宜 C_{1-10} ，尤宜 C_{1-4} 。這種鹵烷氧胺基如前在氫硫基保護基例示者但有一以上鹵素；而鹵烷氧胺基之特例包括氟甲氧胺基，2-氟乙氧胺基，3-氟丙氧胺基，2-氟-1-甲基乙氧胺基，4-氟丁氧胺基，3-氟-2-丙氧胺基，2-氟-1，1-二甲基乙氧胺基，氯甲氧胺基，2-氯乙氧胺基，3-氯丙氧胺基，2-氯-1-甲基乙氧胺基，4-氯丁氧胺基，3-氯-2-丙氧胺基，2-氯-1，1-二甲基乙氧胺基，溴甲氧胺基，2-溴乙氧胺基，3-溴丙氧胺基，2-溴-1-甲基-乙氧胺基，4-溴

五、發明說明(19)

丁氧羰胺基，3-溴-2-丙氧羰胺基，2-溴-1，1-二甲基乙氧羰胺基，碘甲氧羰胺基；2-碘乙氧羰胺基，3-碘丙氧羰胺基，2-碘-1-甲基乙氧羰胺基，4-碘丁氧羰胺基，3-碘-2-丙氧羰胺基，2-碘-1，1-二甲基乙氧羰胺基，三氟甲氧羰胺基，2，2，2-三氟乙氧羰胺基及2，2，2-三氯乙氧羰胺基，宜2，2，2-三氯乙氧羰胺基。

芳烴氧羰胺基，其中芳烴基如前在芳烴胺基例示者。芳烴氧羰胺基之特例包括苄氧羰胺基，N-(1-苯甲氧羰基)胺基，N-(2-苯甲氧羰基)胺基，苯乙氧羰胺基，N-(α -甲苄氧羰基)胺基，N-(3-苯丙氧羰基)胺基，N-(2-苯丙氧羰基)胺基，N-(1-苯丙氧羰基)胺基，N-(4-苯丁氧羰基)胺基，二苯甲氧羰胺基及三苯甲氧羰胺基，尤宜苄氧羰胺基，及這種基而有一以上取代基C；

三取代矽烴胺基，其中矽烴基如在氫硫基保護基所述者，宜三烷基矽烴胺基。例如三甲基矽烴胺基，三乙基矽烴胺基，異丙基二甲基矽烴胺基，第三丁基二甲基矽烴胺基，甲基二異丙基矽烴胺基，甲基二第三丁基矽烴胺基，三異丙基矽烴胺基，二苯基甲基矽烴胺基，二苯基丁基矽烴胺基，二苯基第三丁基矽烴胺基，二苯基異丙基矽烴胺基，及苯基二異丙基矽烴胺基。

取代基B乃選自：

C₁ - 10，宜C₁ - 8，更宜C₁ - 4 烴氧基，如甲氧

五、發明說明(50)

基，乙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基，第三丁氧基，戊氧基，異戊氧基，2-甲基丁氧基，新戊氧基，1-乙基丙氧基，己氧基，4-甲基戊氧基，3-甲基戊氧基，2-甲基戊氧基，1-甲基戊氧基，3，3-二甲基丁氧基，2，2-二甲基丁氧基，1，1-二甲基丁氧基，1，2-二甲基丁氧基，1，3-二甲基丁氧基，2，3-二甲基丁氧基，2-乙基丁氧基，庚氧基，1-甲基己氧基，2-甲基己氧基，3-甲基己氧基，4-甲基己氧基，5-甲基己氧基，1-丙基丁氧基，4，4-二甲基戊氧基，辛氧基，1-甲基庚氧基，2-甲基庚氧基，3-甲基庚氧基，4-甲基庚氧基，5-甲基庚氧基，6-甲基庚氧基，1-丙基戊氧基，2-乙基己氧基，5，5-二甲基己氧基，壬氧基，3-甲基辛氧基，4-甲基辛氧基，5-甲基辛氧基，6-甲基辛氧基，1-丙基己氧基，2-乙基庚氧基，6，6-二甲基庚氧基，癸氧基，1-甲基壬氧基，3-甲基壬氧基，8-甲基壬氧基，3-乙基辛氧基，3，7-二甲基辛氧基及7，7-二甲基辛氧基。

烷氧烷氧基，其中各烷氧基為 $C_1 - 8$ ，宜 $C_1 - 4$ ，如甲氧甲氧基，乙氧甲氧基，丙氧甲氧基，丁氧甲氧基，異丁氧甲氧基，第三丁氧甲氧基，戊氧甲氧基，己氧甲氧基，2-甲氧乙氧基，2-乙氧乙氧基，2-丙氧乙氧基，2-丁氧乙氧基，2-異丁氧乙氧基，2-第三丁氧乙氧基，2-戊氧乙氧基，2-己氧乙氧基，3-甲氧丙氧基，3-乙

五、發明說明 (>1)

氧丙氧基，3-丙氧丙氧基，3-丁氧丙氧基，3-異丁氧丙氧基，3-第三丁氧丙氧基，4-甲氧丁氧基，4-乙氧丁氧基，4-丙氧丁氧基，4-丁氧丁氧基，4-異丁氧丁氧基，4-第三丁氧丁氧基，5-甲氧戊氧基，5-乙氧戊氧基，5-丙氧戊氧基，5-丁氧戊氧基，5-異丁氧戊氧基，5-第三丁氧戊氧基，6-甲氧己氧基，6-乙氧己氧基，6-丙氧己氧基，6-丁氧己氧基，6-異丁氧己氧基，6-第三丁氧己氧基，6-戊氧己氧基及6-己氧己氧基，最好甲氧甲氧基。

烷硫烷氧基，其中烷基及烷氧基各為 $C_1 - 6$ ，宜 $C_1 - 4$ ，如甲硫甲氧基，乙硫甲氧基，丙硫甲氧基，丁硫甲氧基，異丁硫甲氧基，第三丁硫甲氧基，戊硫甲氧基，己硫甲氧基，2-甲硫乙氧基，2-乙硫乙氧基，2-丙硫乙氧基，2-丁硫乙氧基，2-異丁硫乙氧基，2-第三丁硫乙氧基，2-戊硫乙氧基，2-己硫乙氧基，3-甲硫丙氧基，3-乙硫丙氧基，3-丙硫丙氧基，3-丁硫丙氧基，3-異丁硫丙氧基，3-第三丁硫丙氧基，4-甲硫丁氧基，4-乙硫丁氧基，4-丙硫丁氧基，4-丁硫丁氧基，4-異丁硫丁氧基，4-第三丁硫丁氧基，5-甲硫戊氧基，5-乙硫戊氧基，5-丙硫戊氧基，5-丁硫戊氧基，5-異丁硫戊氧基，5-第三丁硫戊氧基，6-甲硫己氧基，6-乙硫己氧基，6-丙硫己氧基，6-丁硫己氧基，6-異丁硫己氧基，6-第三丁硫己氧基，6-戊硫己氧基及6-己硫己氧基，最好

五、發明說明 (52)

甲硫甲氧基。

烷氧烷氧烷氧基，其中烷氧基為 $C_1 - 6$ ，宜 $C_1 - 4$ ，如甲氧甲氧甲氧基，乙氧甲氧甲氧基，2-丙氧甲氧乙氧基，3-丁氧甲氧丙氧基，異丁氧甲氧甲氧基，第三丁氧甲氧甲氧基，戊氧甲氧甲氧基，己氧甲氧甲氧基，(2-甲氧乙氧基)甲氧基，(2-乙氧乙氧基)甲氧基，2-(2-丙氧乙氧基)乙氧基，(2-丁氧乙氧基)甲氧基，(2-異丁氧基乙氧基)甲氧基，4-(2-第三丁氧乙氧基)丁氧基，(2-戊氧乙氧基)甲氧基，6-(2-己氧乙氧基氧基)己氧基，(3-甲氧丙氧基)甲氧基，(3-乙氧丙氧基)甲氧基，5-(3-丙氧丙氧基)戊氧基，(3-丁氧丙氧基)甲氧基，(3-異丁氧丙氧基)甲氧基，(3-第三丁氧丙氧基)甲氧基，(4-甲氧丁氧基)甲氧基，(4-乙氧丁氧基)甲氧基，(4-丙氧丁氧基)甲氧基，(4-丁氧丁氧基)甲氧基，(4-異丁氧丁氧基)甲氧基，(4-第三丁氧丁氧基)甲氧基，(5-甲氧戊氧基)甲氧基，(5-乙氧戊氧基)甲氧基，(5-丙氧戊氧基)甲氧基，(5-丁氧戊氧基)甲氧基，(5-異丁氧戊氧基)甲氧基，(5-第三丁氧戊氧基)甲氧基，(6-甲氧己氧基)甲氧基，(6-乙氧己氧基)甲氧基，(6-丙氧己氧基)甲氧基，(6-丁氧己氧基)甲氧基，(6-異丁氧己氧基)甲氧基，(6-第三丁氧己氧基)甲氧基，(6-戊氧己氧基)甲氧基及(6-己氧己氧基)甲氧基，最好為

五、發明說明 (53)

甲氧基及 (2-甲氧乙氧基) 甲氧基。

芳氧基，其中芳基如前述，例如苯氧基， α -萘氧基， β -萘氧基，1-菲氧基，2-菲氧基，1-蒽氧基及2-蒽氧基，尤其苯氧基， α -萘氧基及 β -萘氧基，最好苯氧基。

芳烷氧基，其中芳烷基如在芳烷胺基所述者，宜烷基為 $C_1 - 4$ 烷芳基如前者，例如苄氧基，1-苯甲氧基，2-苯甲氧基，苯乙氧基， α -甲苄氧基，3-苯丙氧基，2-苯丙氧基，1-苯丙氧基，4-苯丁氧基，二苯甲氧基及三苯甲氧基，宜苄氧基。

$C_1 - 30$ 脂族羧醯氧基，如甲醯氧基，乙醯氧基，丙醯氧基，丁醯氧基，異丁醯氧基，戊醯氧基，異戊醯氧基，特戊醯氧基，2-甲基丁醯氧基，己醯氧基，異己醯氧基，3-甲基戊醯氧基，4，4-二甲基丁醯氧基，2-乙基丁醯氧基，庚醯氧基，5-甲基己醯氧基，4-甲基己醯氧基，3-甲基己醯氧基，2-甲基己醯氧基，4，4-二甲基戊醯氧基，3，3-二甲基戊醯氧基，2，2-二甲基戊醯氧基，2，3-二甲基戊醯氧基，2，4-二甲基戊醯氧基，3，4-二甲基戊醯氧基，3-乙基戊醯氧基，辛醯氧基，2-甲基庚醯氧基，3-甲基庚醯氧基，4-甲基庚醯氧基，5-甲基庚醯氧基，6-甲基庚醯氧基，2-丙基戊醯氧基，5，5-二甲基己醯氧基，壬醯氧基，2-甲基辛醯氧基，3-甲基辛醯氧基，4-甲基辛醯氧基，5-甲基辛醯氧基

五、發明說明 (>4)

， 6-甲基辛醯氧基， 7-甲基辛醯氧基， 2-丙基己醯氧基， 3-乙基庚醯氧基， 6， 6-二甲基庚醯氧基， 癸醯氧基， 4-甲基壬醯氧基， 5-甲基壬醯氧基， 6-甲基壬醯氧基， 7-甲基壬醯氧基， 2-丙基庚醯氧基， 3-乙基辛醯氧基， 7， 7-二甲基辛醯氧基， 十一醯氧基， 2-甲基癸醯氧基， 4-甲基癸醯氧基， 9-甲基癸醯氧基， 4-乙基壬醯氧基， 4， 8-二甲基壬醯氧基， 8， 8-二甲基壬醯氧基， 十二醯氧基， 4， 8-二甲基癸醯氧基， 十三醯氧基， 十四醯氧基， 十五醯氧基， 十六醯氧基， 3， 7， 11-三甲基十三醯氧基， 十七醯氧基， 4， 8， 12-三甲基十四醯氧基， 1-甲基十六醯氧基， 14-甲基十六醯氧基， 13， 13-二甲基十五醯氧基， 十六醯氧基， 15-甲基十七醯氧基， 十九醯氧基， 1-甲基十八醯氧基， 二十醯氧基， 二十一醯氧基， 3， 7， 11， 15-四甲基十七醯氧基， 二十二醯氧基， 三十三醯氧基， 二十四醯氧基及三十醯氧基。

芳族羧醯氧基， 其中芳基同前， 宜未取代基（如苧醯基， α -萘甲醯基， β -萘甲醯基， 1-菲羧基， 2-菲羧基， 1-蒽羧基及 2-蒽羧基， 尤其苧醯基， α -萘甲醯基及 β -萘甲醯基， 尤其苧醯基）； 鹵化芳羧基（如 2-溴苧醯基及 4-氯苧醯基）； 低烷基取代芳羧基， 其中各烷基為 $C_1 - 5$ ， 尤其 $C_1 - 4$ （如 2， 4， 6-三甲基苧醯基及 4-甲苯醯基）； 低烷氧基取代芳羧基， 其中各烷氧基為 $C_1 - 5$ ， 宜 $C_1 - 4$ （如 4-甲氧苧醯基）； 硝基取代芳

五、發明說明 (5)

羰基 (如 4-硝苄醯基及 2-硝苄醯基) ; 低烷氧羰基取代芳羰基, 其中各烷氧羰基宜 $C_2 - 6$ [如 2-(甲氧羰基)苄醯基]; 及芳基取代芳羰基, 其中芳基同前, 惟若又被芳基取代時, 該芳基本身不被芳基取代 (如 4-苯基苄醯基)。

芳烷氧羰基, 其中芳烷基如在芳烷基所述者, 宜烷基部分為 $C_1 - 4$ 烷芳基部分同前。芳烷氧羰基之特例包括苄氧羰基, 1-苯甲氧羰基, 2-苯甲氧羰基, 苄乙氧羰基, α -甲苄氧羰基, 3-苯丙氧羰基, 2-苯丙氧羰基, 1-苯丙氧羰基, 4-苯丁氧羰基, 二苯甲氧羰基及三苯甲氧羰基, 尤宜苄氧羰基。

$C_2 - 17$, 宜 $C_2 - 11$, 尤宜 $C_2 - 5$ 鹵烷氧羰基, 其中烷氧基可為直或分枝鏈 $C_1 - 16$, 宜 $C_1 - 10$, 尤宜 $C_1 - 4$, 此取代著至少一個鹵素, 如氟, 氯, 溴或碘。鹵素數無限定, 惟受制於可取代碳原子數, 或立體位阻。但一般宜 1~3 個鹵素取代。這種鹵烷氧羰基之例如在氫硫基保護基所舉者, 但有一以上鹵素取代, 例如氟甲氧羰基, 2-氟乙氧羰基, 3-氟丙氧羰基, 2-氟-1-甲基乙氧羰基, 4-氟丁氧羰基, 3-氟-2-丙氧羰基, 2-氟-1, 1-二甲基乙氧羰基, 氯甲氧羰基, 2-氯乙氧羰基, 3-氯丙氧羰基, 2-氯-1-甲基乙氧羰基, 4-氯丁氧羰基, 3-氯-2-丙氧羰基, 2-氯-

五、發明說明 (>b)

1, 1-二甲基乙氧羰氧基, 溴甲氧羰氧基, 2-溴乙氧羰氧基, 3-溴丙氧羰氧基, 2-溴-1-甲基乙氧羰氧基, 4-溴丁氧羰氧基, 3-溴-2-丙氧羰氧基, 2-溴-1, 1-二甲基乙氧羰氧基, 碘甲氧羰氧基, 2-碘乙氧羰氧基, 3-碘丙氧羰氧基, 2-碘-1-甲基乙氧羰氧基, 4-碘丁氧羰氧基, 3-碘-2-丙氧羰氧基, 2-碘-1-1, 1-二甲基乙氧羰氧基, 三氟甲氧羰氧基, 2, 2, 2-三氟乙氧羰氧基及 2, 2, 2-三氯乙氧羰氧基。

芳氧羰氧基, 其中芳基如前述, 例如苯氧羰氧基, α -萘氧羰氧基, β -萘氧羰氧基, 1-菲氧羰氧基, 2-菲氧羰氧基, 1-蒽氧羰氧基及 2-蒽氧羰氧基, 尤宜苯氧羰氧基, α -萘氧羰氧基及 β -萘氧羰氧基, 最好苯氧羰氧基。

三取代矽烷氧基, 其中所有三個或 2 或 1 個取代基為 $C_1 - 8$, 宜 $C_1 - 5$, 尤宜 $C_1 - 4$ 烷基, 而無或 1 或 2 個取代基為如前述芳基, 但宜苯基或取代苯基, 這種芳基及烷基之例如同前在可用為氫硫基保護基之三取代矽烷基所舉者。三矽烷氧基之適例為三(低烷基)矽烷氧基(如三甲基矽烷氧基, 三乙基矽烷氧基, 異丙基二甲基矽烷氧基, 第三丁基二甲基矽烷氧基, 甲基二異丙基矽烷氧基, 甲基二第三丁基矽烷氧基及三異丙基矽烷氧基); 及三(低烷基)矽烷氧基, 其中一或二個烷基更換以芳基(如二苯基甲基矽烷氧基, 二苯基丁基矽烷氧基, 二苯基第三丁基矽烷氧基, 二苯基異丙基矽烷氧基)。

五、發明說明(27)

基及苯基二異丙基矽烷氧基。

烷硫基， $C_1 - 10$ ，宜 $C_1 - 6$ ，更宜 $C_1 - 4$ ，如甲硫基，乙硫基，丁硫基，異丁硫基，第二丁硫基，第三丁硫基，戊硫基，異戊硫基，2-甲基丁硫基，新戊硫基，1-乙基丙硫基，己硫基，4-甲基戊硫基，3-甲基戊硫基，2-甲基戊硫基，1-甲基戊硫基，3，3-二甲基丁硫基，2，2-二甲基丁硫基，1，1-二甲基丁硫基，1，2-二甲基丁硫基，1，3-二甲基丁硫基，2，3-二甲基丁硫基，2-乙基丁硫基，庚硫基，1-甲基己硫基，2-甲基己硫基，3-甲基己硫基，4-甲基己硫基，5-甲基己硫基，1-丙基丁硫基，4，4-二甲基戊硫基，辛硫基，1-甲基庚硫基，2-甲基庚硫基，3-甲基庚硫基，4-甲基庚硫基，5-甲基庚硫基，6-甲基庚硫基，1-丙基戊硫基，2-乙基己硫基，5，5-二甲基己硫基，壬硫基，3-甲基辛硫基，4-甲基辛硫基，5-甲基辛硫基，6-甲基辛硫基，1-丙基己硫基，2-乙基庚硫基，6，6-二甲基庚硫基，癸硫基，1-甲基壬硫基，3-甲基壬硫基，8-甲基壬硫基，3-乙基辛硫基，3，7-二甲基辛硫基及7，7-二甲基辛硫基。

芳硫基，其中芳基可被取代或未取代而如前述，如苯硫基，1-萘硫基，2-萘硫基，1-菲硫基，2-菲硫基，1-蒽硫基及2-蒽硫基，尤宜苯硫基。

芳烷硫基，其中芳烷基如前在芳烷胺基所述，宜烷基

五、發明說明 (28)

為 $C_1 - 4$ 而芳基如前述。例如苄硫基，1-苯甲硫基，2-苯甲硫基，苯乙硫基， α -甲苄硫基，3-苯丙硫基，2-苯丙硫基，1-苯丙硫基，4-苯丁硫基，二苯甲硫基及三苯甲硫基，尤宜苄硫基。

$C_1 - 10$ ，宜 $C_1 - 6$ ，尤宜 $C_1 - 4$ 烷二硫基，如甲二硫基，乙二硫基，丁二硫基，異丁二硫基，第二丁二硫基，第三丁二硫基，戊二硫基，異戊二硫基，2-甲基丁二硫基，新戊二硫基，1-乙基丙二硫基，己二硫基，4-甲基戊二硫基，3-甲基戊二硫基，2-甲基戊二硫基，1-甲基戊二硫基，3，3-二甲基丁二硫基，2，2-二甲基丁二硫基，1，1-二甲基丁二硫基，1，2-二甲基丁二硫基，1，3-二甲基丁二硫基，2，3-二甲基丁二硫基，2-乙基丁二硫基，庚二硫基，1-甲基己二硫基，2-甲基己二硫基，3-甲基己二硫基，4-甲基己二硫基，5-甲基己二硫基，1-丙基丁二硫基，4，4-二甲基戊二硫基，辛二硫基，1-甲基庚二硫基，2-甲基庚二硫基，3-甲基庚二硫基，4-甲基庚二硫基，5-甲基庚二硫基，6-甲基庚二硫基，1-丙基戊二硫基，2-乙基己二硫基，5，5-二甲基己二硫基，壬二硫基，3-甲基辛二硫基，4-甲基辛二硫基，5-甲基辛二硫基，6-甲基辛二硫基，1-丙基己二硫基，2-乙基庚二硫基，6，6-二甲基庚二硫基，癸二硫基，1-甲基壬二硫基，3-甲基壬二硫基，8-甲基壬二硫基，3-乙基辛二硫基，3，7-二甲基辛二硫基及7，

五、發明說明(29)

7-二甲基辛二硫基。

芳二硫基，其中芳基可被取代或未取代而如前述，例如苯二硫基，1-萘二硫基，2-萘二硫基，1-菲二硫基，2-菲二硫基，1-蒽二硫基及2-蒽二硫基，尤宜苯二硫基。

芳烷二硫基，其中芳烷基如前在芳烷胺基所述，宜烷基為 $C_1 - 4$ 而芳基如前述。例如苄二硫基，1-萘甲二硫基，2-萘甲二硫基，苯乙二硫基， α -甲苄二硫基，3-苯丙二硫基，2-苯丙二硫基，1-苯丙二硫基，4-苯丁二硫基，二苯甲二硫基及三苯甲二硫基，尤宜苄二硫基。

烷磺醯氧基 $C_1 - 10$ ，宜 $C_1 - 6$ ，尤宜 $C_1 - 4$ 者，如甲磺醯氧基，乙磺醯氧基，丁磺醯氧基，異丁磺醯氧基，第二丁磺醯氧基，第三丁磺醯氧基，戊磺醯氧基，異戊磺醯氧基，2-甲基丁磺醯氧基，新戊磺醯氧基，1-乙基丙磺醯氧基，己磺醯氧基，4-甲基戊磺醯氧基，3-甲基戊磺醯氧基，2-甲基戊磺醯氧基，1-甲基戊磺醯氧基，3，3-二甲基丁磺醯氧基，2，2-二甲基丁磺醯氧基，1，1-二甲基丁磺醯氧基，1，2-二甲基丁磺醯氧基，1，3-二甲基丁磺醯氧基，2，3-二甲基丁磺醯氧基，2-乙基丁磺醯氧基，庚磺醯氧基，1-甲基己磺醯氧基，2-甲基己磺醯氧基，3-甲基己磺醯氧基，4-甲基己磺醯基，5-甲基己磺醯氧基，1-丙基丁磺醯氧基，4，4-二甲

五、發明說明(20)

基戊磺醯氧基，辛磺醯氧基，1-甲基庚磺醯氧基，2-甲基庚磺醯氧基，3-甲基庚磺醯氧基，4-甲基庚磺醯氧基，5-甲基庚磺醯氧基，6-甲基庚磺醯氧基，1-丙基戊磺醯氧基，2-乙基己磺醯氧基，5，5-二甲基己磺醯氧基，壬磺醯氧基，3-甲基辛磺醯氧基，4-甲基辛磺醯氧基，5-甲基辛磺醯氧基，6-甲基辛磺醯氧基，1-丙基己磺醯氧基，2-乙基庚磺醯氧基，6，6-二甲基庚磺醯氧基，癸磺醯氧基，1-甲基壬磺醯氧基，3-甲基壬磺醯氧基，8-甲基壬磺醯氧基，3-乙基辛磺醯氧基，3，7-二甲基辛磺醯氧基及7，7-二甲基辛磺醯氧基。

芳磺醯氧基，其中芳基可被取代或未取代而如前述，例如苯磺醯氧基，1-萘磺醯氧基，2-萘磺醯氧基，1-菲磺醯氧基，2-菲磺醯氧基，1-蒽磺醯氧基及2-蒽磺醯氧基，尤宜苯磺醯氧基。

胺甲醯基。

胺甲醯氧基。

取代基C乃選自：

C₁ - 6 烷基，如甲基，乙基，丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，異戊基，新戊基，己基及異己基，宜甲基或乙基；

C₁ - 6 烷氧基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基，第三丁氧基，戊氧基，異戊氧基，新戊氧基，己氧基及異己氧基，尤宜甲氧基或

五、發明說明(21)

乙氧基。

C₁ - 6 脂族羧醯基，宜 C₁ - 6 烷醯基，尤宜 C₁ - 4 者（如前在 R¹，R² 及 R³ 例示者，尤其甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，異丁醯基，特戊醯基，戊醯基，異戊醯基及己醯基，最好乙醯基）；C₂ - 6 鹵化烷醯基，尤其鹵化乙醯基（如氯乙醯基，二氯乙醯基，三氯乙醯基及三氟乙醯基）；低烷氧烷醯基，其中烷氧基為 C₁ - 5，宜 C₁ - 3 而烷醯基為 C₂ - 6，宜乙醯基（如甲氧乙醯基）；這種基之不飽和同類基，尤基 C₃ - 6 烯醯基或炔醯基〔如丙烯醯基，甲基丙烯醯基，丙炔醯基，巴豆醯基，異巴豆醯基及 (E)-2-甲基-2-丁烯醯基〕；

鹵素，如氟，氯，溴及碘；

硝基，

氰基，及

胺基。

若取代基 A 為羧基時，目的物為羧酸，故可依常法作成酯。所得酯之性質無特別限定，惟若供製藥，則為製藥容許者，即此酯與自由酸相較不增加毒性，或不能容許地增加毒性，及不減少活性，或不能容許地減少活性。若供非製藥，則甚至此限制也無。酯基之例包括：

C₁ - 20 烷基，尤宜 C₁ - 6 烷基，如在取代基 C 例示者及習知高烷基，如庚基，辛基，壬基，癸基，十二基

五、發明說明 (32)

，十三基，十五基，十八基，十九基及二十基，最好甲基，乙基，第三丁基。

$C_3 - 7$ 環烷基，如環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環己基；

芳烷基，其中烷基為 $C_1 - 3$ 烷基而芳基為被取代或未取代 $C_6 - 14$ 環芳基，若有取代，則至少一取代基選自前述取代基 C ，惟宜未取代基；這種芳烷基之例包括苄基，苯乙基，1-苯乙基，3-苯丙基，2-苯丙基，1-萘甲基，2-萘甲基，2-(1-萘基)乙基，2-(2-萘基)乙基，二苯甲基，三苯甲基，雙(鄰硝苯基)甲基，9-蒽甲基，2, 4, 6-三甲苄基，4-溴苄基，2-硝苄基，4-硝苄基，3-硝苄基，4-甲氧苄基及向日葵基，

$C_2 - 6$ 烯基，如乙烯基，烯丙基，2-甲基烯丙基，1-丙烯基，異丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基，1-戊烯基，2-戊烯基，3-戊烯基，4-戊烯基，1-己烯基，2-己烯基，3-己烯基，4-己烯基及5-己烯基，尤宜乙烯基，烯丙基，2-甲基烯丙基，1-丙烯基，異丙烯基及丁烯基，最好烯丙基及2-甲基烯丙基。

鹵化 $C_1 - 6$ ，宜 $C_1 - 4$ 烷基，其中烷基如前述，鹵素為氯、氟、溴或碘，如2, 2, 2-三氯乙基，2-鹵乙基（如2-氯乙基，2-氟乙基，2-溴乙基或2-碘乙基），2, 2-二溴乙基及2, 2, 2-三溴乙基；

取代矽烷基烷基，其中烷基如前述而矽烷基有3以下

五、發明說明 (33)

取代基選自 $C_1 - 6$ 烷基及苯基而未取代或有至少一個下述取代基 C ，例如 2-三甲基矽烷乙基；

未取代或取代著宜至少一個 $C_1 - 4$ 烷基或醯胺基之苯基，例如苯基，甲苯基及苄醯胺苯基；

未取代或取代著至少一個選自前述取代基 C 之苄醯甲基，如苄醯甲基或對溴苄醯甲基；

環狀或非環狀萜基，如香葉草基，橙花基，沉香基，植基，莖基（尤其間及對莖基），茨基，茨基，萃基，茨基，正茨基，正萃基，正茨基，莖烯基，茨烯基及正烯基；

烷氧甲基，其中烷氧基為 $C_1 - 6$ ，宜 $C_1 - 4$ ，而本身可取代著單一未取代烷氧基，如甲氧甲基，乙氧甲基，丙氧甲基，異丙氧甲基，丁氧甲基及甲氧乙氧甲基；

脂族醯氧烷基，其中醯基宜為烷醯基，尤宜 $C_2 - 6$ 烷醯基，烷基部分為 $C_2 - 6$ ，宜 $C_2 - 4$ ，如乙醯氧甲基，丙醯氧甲基，丁醯氧甲基，異丁醯氧甲基，特戊醯氧甲基，1-特戊醯氧乙基，1-乙醯氧乙基，1-異丁醯氧乙基，1-特戊醯氧丙基，2-甲基-1-特戊醯氧丙基，2-特戊醯氧丙基，1-異丁醯氧乙基，1-異丁醯氧丙基，1-乙醯氧丙基，1-乙醯氧基-2-甲基丙基，1-丙醯氧乙基，1-丙醯氧丙基，2-乙醯氧丙基及1-丁醯氧乙基；

環烷基取代脂族醯氧烷基，其中醯基宜烷醯基，尤宜 $C_2 - 6$ 者，環烷基取代基為 $C_3 - 7$ ，而烷基部分為

五、發明說明(34)

$C_1 - 6$ ，宜 $C_1 - 4$ 者，例如（環己基乙醯氧基）甲基，1-（環己基乙醯氧基）乙基，1-（環己基乙醯氧基）丙基，2-甲基-1-（環己基乙醯氧基）丙基，（環戊基乙醯氧基）甲基，1-（環戊基乙醯氧基）乙基，1-（環戊基乙醯氧基）丙基及2-甲基-1-（環戊基乙醯氧基）丙基；

烷氧羰氧烷基，尤其1-（烷氧羰氧基）乙基，其中烷氧基為 $C_1 - 10$ ，宜 $C_1 - 6$ ，尤宜 $C_1 - 4$ ，而烷基部分為 $C_1 - 6$ ，宜 $C_1 - 4$ 。例如1-甲氧羰氧乙基，1-乙氧羰氧乙基，1-丙氧羰氧乙基，1-異丙氧羰氧乙基，1-丁氧羰氧乙基，1-異丁氧羰氧乙基，1-第二丁氧羰氧乙基，1-第三丁氧羰氧乙基，1-（1-乙基丙氧羰氧基）乙基及1-（1，1-二丙基丁氧羰氧基）乙基，及其他烷氧羰氧烷基，其中烷氧基及烷基均為 $C_1 - 6$ ，宜 $C_1 - 4$ ，例如2-甲基-1-（異丙氧羰氧基）丙基，2-（異丙氧羰氧基）丙基，異丙氧羰氧甲基，第三丁氧羰氧甲基，甲氧羰氧甲基及乙氧羰氧甲基；

環烷羰氧烷基及環烷氧羰氧烷基，其中環烷基為 $C_3 - 10$ ，宜 $C_3 - 7$ ，單或多環而任意取代著至少一個（宜僅一個） $C_1 - 4$ 烷基（如選自前述烷基），而烷基為 $C_1 - 6$ ，尤宜 $C_1 - 4$ （如選自前述烷基），最好甲基，乙基或丙基。例如1-甲環己羰氧甲基，1-甲環己氧羰氧甲基，環戊氧羰氧甲基，環戊羰氧甲基，1-環己

五、發明說明(5)

氧羧乙基，1-環己氧羧乙基，1-環戊氧羧乙基，1-環戊氧羧乙基，1-環庚氧羧乙基，1-環庚氧羧乙基，1-甲環戊氧羧甲基，1-甲環戊氧羧甲基，2-甲基-1-(1-甲環己氧羧基)丙基，1-(1-甲環己氧羧基)丙基，2-(1-甲環己氧羧基)丙基，1-(環己氧羧基)丙基，2-(環己氧羧基)丙基，2-甲基-1-(1-甲環戊氧羧基)丙基，1-(1-甲環戊氧羧基)丙基，2-(1-甲環戊氧羧基)丙基，1-(環戊氧羧基)丙基，2-(環戊氧羧基)丙基，1-(1-甲環戊氧羧基)乙基，1-(1-甲環戊氧羧基)丙基，金剛烷氧羧甲基，金剛烷氧羧甲基，1-金剛烷氧羧乙基及1-金剛烷氧羧乙基；

環烷基烷氧羧烷基，其中烷氧基有單一環烷基取代，此環烷基為C₃-10，宜C₃-7之單或多環。例如環丙基甲氧羧甲基，環丁基甲氧羧甲基，環戊基甲氧羧甲基，環己基甲氧羧甲基，1-(環丙基甲氧羧基)乙基，1-(環丁基甲氧羧基)乙基，1-(環戊基甲氧羧基)乙基及1-(環己基甲氧羧基)乙基；

萸羧烷基及萸氧羧烷基，其中萸基如前述，而宜為環狀萸基。例如1-(萸氧羧基)乙基，1-(萸羧基)乙基，萸氧羧甲基，萸羧甲基，1-(3-萸氧羧基)乙基，1-(3-萸羧基)乙基，3-萸氧羧甲基及3-萸羧甲基；

5-烷基或5-苯基〔可有至少一個前述取代基C〕(2

五、發明說明 (a)

- 氧 - 1, 3 - 二 噁 茂 烯 - 4 - 基) 烷基，其中各烷基 (可相同或相異) 為 $C_1 - 6$ ，宜 $C_1 - 4$ 。例如 (5-甲基-2-氧-1, 3-二噁茂烯-4-基) 甲基，(5-苯基-2-氧-1, 3-二噁茂烯-4-基) 甲基，(5-異丙基-2-氧-1, 3-二噁茂烯-4-基) 甲基，(5-第三丁基-2-氧-1, 3-二噁茂烯-4-基) 甲基及 1-(5-甲基-2-氧-1, 3-二噁茂烯-4-基) 乙基；及

其他基，尤其易在生體內去除者，如酞基，茚滿基及 2-氧-4, 5, 6, 7-四氫-1, 3-苯駢二噁茂烯-4-基。

上述基中，尤宜在生體內去除者，最好脂族醯氧烷基，烷氧羰氧烷基，環烷羰氧烷基，酞基及 (5-取代-2-氧-1, 3-二噁茂烯-4-基) 甲基。

本發明化合物也可形成鹽。當此化合物含羧基時，此鹽之例包括：與如鈉，鉀或鋰等鹼金屬之鹽；與如鋇或鈣等鹼土金屬之鹽，與如三乙胺，二異丙胺，環己胺或二環己胺等有機鹼鹽，與如離胺酸或精胺酸等鹼性胺基酸之鹽。本發明化合物也在其分子含鹼性基，故能形成酸加成鹽，包括：與礦酸，尤其氫鹵酸 (如氫氟酸，氫溴酸，氫碘酸或鹽酸)，硝酸，磺酸，硫酸或磷酸之鹽，與低烷磺酸，如甲磺酸，三氟甲磺酸或乙磺酸之鹽，與芳磺酸，如苯磺酸或對-甲苯磺酸之鹽；及與有機羧酸，如乙酸，反丁烯二酸，酒石酸，草酸，順丁烯二酸，蘋果酸，丁二酸，苯甲酸，苦杏仁酸，抗壞血酸，乳

五、發明說明(27)

酸，葡萄糖酸，檸檬酸，丙酸及己酸之鹽。尤宜與礦酸之鹽，尤其鹽酸鹽，及與脂族羧酸，尤其乙酸之鹽。

依 R^1 ， R^2 及 R^3 之性質，本發明化合物在其分子含一以上不對稱碳原子，故可能形成光學異構物。雖在本文均以單一分子式表示，但本發明包括各單離異構物及混合物，包括其消旋物。若用立體專一合成技術或光學活性化合物為原料，則可直接製造各異構物；反之若製成異構物之混合物，則可依習知解離技術製得各異構物。

本發明化合物中，尤宜化合物(I)及其製藥容許鹽及若A為羧基時其製藥容許酯，其中：

R^1 ， R^2 及 R^3 各選自氫， $C_5 - 24$ 烷醯基， $C_2 - 24$ 取代烷醯基而有至少一個選自前述取代基A及B， $C_3 - 24$ 烯羧基；但 R^1 ， R^2 及 R^3 至少一個為該未取代烷醯基，取代烷醯基或烯羧基。

本發明尤宜化合物(I)及其製藥容許鹽及若A為羧基時其製藥容許酯，其中：

R^1 ， R^2 及 R^3 各選自氫， $C_8 - 20$ 烷醯基， $C_6 - 20$ 取代烷醯基而有至少一選自前述取代基A及B；及 $C_8 - 20$ 烯羧基；

但 R^1 ， R^2 及 R^3 至少一個為該未取代烷醯基，取代烷醯基或烯羧基。

本發明尤宜化合物(I)及其製藥容許鹽，其中：

五、發明說明(28)

R^1 , R^2 及 R^3 各選自氫, $C_8 - 20$ 烷醯基, $C_6 - 20$ 取代烷醯基而有至少一選自下述取代基 A' 及 / 或 B' ; 或 $C_8 - 20$ 烯羧基;

但 R^1 , R^2 及 R^3 至少一個為該未取代烷醯基, 取代烷醯基或烯羧基。

取代基 A' 乃選自羥基, 胺基, 氫硫基, 被保護胺基, 被保護氫硫基, 疊氮基及氰基;

取代基 B' 乃選自 $C_1 - 10$ 烷氧基, $C_1 - 3$ 烷氧 $C_1 - 3$ 烷氧基, $C_1 - 3$ 烷氧 $C_1 - 3$ 烷氧 $C_1 - 3$ 烷氧基, $C_1 - 20$ 脂族羧醯氧基, 及三取代矽烷氧基, 其中取代基各選自 $C_1 - 6$ 烷基及前述芳基。

本發明尤宜化合物 (I) 及其製藥容許鹽, 其中:

R^1 , R^2 及 R^3 各選自氫, $C_8 - 20$ 烷醯基, $C_6 - 20$ 取代烷醯基而有至少一選自下述取代基 A'' 及 / 或 B'' ; 及 $C_8 - 20$ 烯羧基;

但 R^1 , R^2 及 R^3 至少一個為該未取代烷醯基, 取代烷醯基或烯羧基。

取代基 A'' 乃選自羥基, 胺基, 被保護胺基, 疊氮基, 及氰基;

取代基 B'' 乃選自 $C_1 - 10$ 烷氧基, 烷氧甲氧基 (其中烷氧基為 $C_1 - 3$), 烷氧烷氧甲氧基 (各烷氧基為 $C_1 - 3$), 及 $C_1 - 20$ 脂族羧醯氧基。

本發明尤宜化合物 (I) 及其製藥容許鹽, 其中:

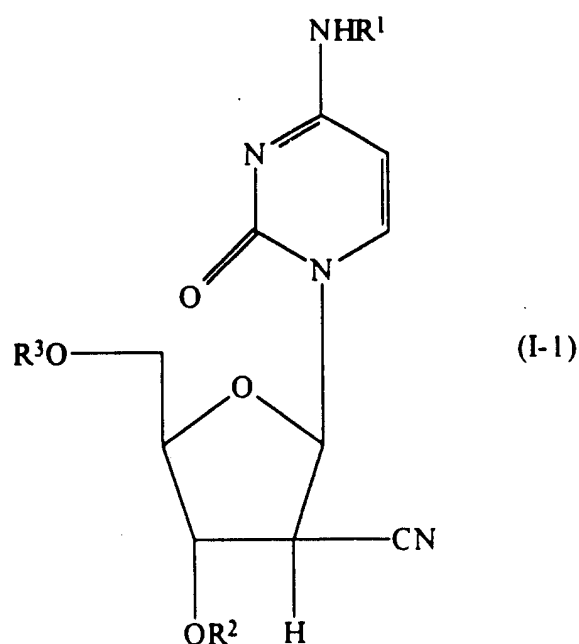
五、發明說明 (39)

R^1 及 R^2 之一為氫，而另一為 $C_{12} - 18$ 烷醯基，或有選自羟基，氟基，甲氧基及甲氧乙氧基之至少一個取代基之 $C_{12} - 18$ 烷醯基，而 R^3 為氫。

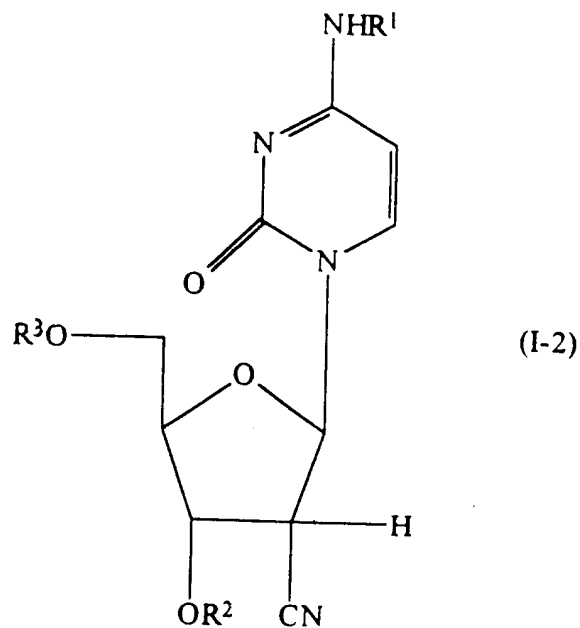
本發明最好化合物 (I) 及其製藥容許鹽，其中：

R^1 為 $C_{12} - 18$ 烷醯基，或有選自氟基，甲氧基及甲氧乙氧基之至少一個取代基之 $C_{12} - 18$ 烷醯基；
 R^2 及 R^3 均為氫。

本發明適宜化合物之特例為化合物 (I-1) 及 (I-2)，其中 R^1 ， R^2 及 R^3 如下表 1 及 2 [表 1 對式 (I-1)，表 2 對式 (I-2)]：



五、發明說明 (40)



表中用下列簡寫表示取代基

Ac	乙 醯 基
Aoc	烯 丙 氧 羰 基
Boc	丁 氧 羰 基
Boz	苄 醯 基
Bz	苄 基
Bzc	苄 氧 羰 基
Mec	甲 氧 羰 基
Mem	甲 氧 乙 氧 甲 氧 基
Mes	甲 磺 醯 基
Mom	甲 氧 甲 基
Mtm	甲 硫 甲 基
Tos	對 甲 苯 磺 醯 基

五、發明說明(41)

表 1

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³
1-1	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	H
1-2	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	H
1-3	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	H
1-4	CH ₃ (CH ₂) ₇ CO	H	H
1-5	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	H
1-6	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO	H	H
1-7	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	H
1-8	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CO	H	H
1-9	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	H
1-10	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H	H
1-11	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	H
1-12	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-13	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	H
1-14	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ CO	H	H
1-15	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	H
1-16	CH ₃ (CH ₂) ₁₉ CO	H	H
1-17	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	H
1-18	HOCH ₂ CO	H	H
1-19	HO(CH ₂) ₂ CO	H	H
1-20	HO(CH ₂) ₃ CO	H	H
1-21	HO(CH ₂) ₅ CO	H	H
1-22	HO(CH ₂) ₇ CO	H	H
1-23	HO(CH ₂) ₉ CO	H	H
1-24	HO(CH ₂) ₁₁ CO	H	H
1-25	HO(CH ₂) ₁₃ CO	H	H
1-26	HO(CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-27	HO(CH ₂) ₁₇ CO	H	H
1-28	HO(CH ₂) ₁₉ CO	H	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(42)

表1(續)

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³
1-29	MomO(CH ₂) ₅ CO	H	H
1-30	MomO(CH ₂) ₇ CO	H	H
1-31	MomO(CH ₂) ₉ CO	H	H
1-32	MomO(CH ₂) ₁₁ CO	H	H
1-33	MomO(CH ₂) ₁₃ CO	H	H
1-34	MomO(CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-35	MomO(CH ₂) ₁₇ CO	H	H
1-36	MomO(CH ₂) ₁₉ CO	H	H
1-37	MemO(CH ₂) ₅ CO	H	H
1-38	MemO(CH ₂) ₉ CO	H	H
1-39	MemO(CH ₂) ₁₁ CO	H	H
1-40	MemO(CH ₂) ₁₃ CO	H	H
1-41	MemO(CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-42	MemO(CH ₂) ₁₉ CO	H	H
1-43	AcO(CH ₂) ₁₁ CO	H	H
1-44	AcO(CH ₂) ₁₃ CO	H	H
1-45	AcO(CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-46	AcO(CH ₂) ₁₇ CO	H	H
1-47	MtmO(CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-48	MtmO(CH ₂) ₁₁ CO	H	H
1-49	MesO(CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-50	MesO(CH ₂) ₁₁ CO	H	H
1-51	TosO(CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-52	TosO(CH ₂) ₁₇ CO	H	H
1-53	NH ₂ COO(CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-54	NH ₂ COO(CH ₂) ₁₁ CO	H	H
1-55	Mec(CH ₂) ₁₀ CO	H	H
1-56	Mec(CH ₂) ₁₂ CO	H	H

五、發明說明(43)

表1(續)

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³
1-57	Mec(CH ₂) ₁₄ CO	H	H
1-58	Mec(CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-59	NH ₂ CO(CH ₂) ₁₀ CO	H	H
1-60	NH ₂ CO(CH ₂) ₁₄ CO	H	H
1-61	NH ₂ CO(CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-62	NC(CH ₂) ₁₀ CO	H	H
1-63	NC(CH ₂) ₁₄ CO	H	H
1-64	NC(CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-65	NC(CH ₂) ₁₈ CO	H	H
1-66	NC(CH ₂) ₂₀ CO	H	H
1-67	AcS(CH ₂) ₁₁ CO	H	H
1-68	AcS(CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-69	AcS(CH ₂) ₁₇ CO	H	H
1-70	BzSS(CH ₂) ₂ CO	H	H
1-71	BzSS(CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-72	NH ₂ (CH ₂) ₉ CO	H	H
1-73	NH ₂ (CH ₂) ₁₁ CO	H	H
1-74	NH ₂ (CH ₂) ₁₃ CO	H	H
1-75	NH ₂ (CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-76	NH ₂ (CH ₂) ₁₆ CO	H	H
1-77	NH ₂ (CH ₂) ₁₇ CO	H	H
1-78	NH ₂ (CH ₂) ₁₈ CO	H	H
1-79	NH ₂ (CH ₂) ₁₉ CO	H	H
1-80	BzCNH(CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-81	BocNH(CH ₂) ₁₁ CO	H	H
1-82	AcNH(CH ₂) ₁₃ CO	H	H
1-83	AocNH(CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-84	BzNH(CH ₂) ₁₁ CO	H	H

五、發明說明(44)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³
1-85	BozNH(CH ₂) ₁₉ CO	H	H
1-86	N ₃ (CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-87	N ₃ (CH ₂) ₁₁ CO	H	H
1-88	F(CH ₂) ₉ CO	H	H
1-89	F(CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-90	Cl(CH ₂) ₁₁ CO	H	H
1-91	Cl(CH ₂) ₁₃ CO	H	H
1-92	Cl(CH ₂) ₁₅ CO	H	H
1-93	Br(CH ₂) ₅ CO	H	H
1-94	Br(CH ₂) ₇ CO	H	H
1-95	9-十六碳烯醯基	H	H
1-96	9,12,15-十八碳三烯醯基	H	H
1-97	亞麻油醯基	H	H
1-98	次亞麻油醯基	H	H
1-99	油醯基	H	H
1-100	花生油醯基	H	H
1-101	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO
1-102	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO
1-103	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO
1-104	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₇ CO
1-105	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO
1-106	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO
1-107	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO
1-108	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CO
1-109	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO
1-110	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO
1-111	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO
1-112	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ CO

五、發明說明(45)

表1(續)

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³
1-113	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO
1-114	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ CO
1-115	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO
1-116	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₉ CO
1-117	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO
1-118	H	H	HOCH ₂ CO
1-119	H	H	HO(CH ₂) ₂ CO
1-120	H	H	HO(CH ₂) ₃ CO
1-121	H	H	HO(CH ₂) ₅ CO
1-122	H	H	HO(CH ₂) ₇ CO
1-123	H	H	HO(CH ₂) ₉ CO
1-124	H	H	HO(CH ₂) ₁₁ CO
1-125	H	H	HO(CH ₂) ₁₃ CO
1-126	H	H	HO(CH ₂) ₁₅ CO
1-127	H	H	HO(CH ₂) ₁₇ CO
1-128	H	H	HO(CH ₂) ₁₉ CO
1-129	H	H	MomO(CH ₂) ₅ CO
1-130	H	H	MomO(CH ₂) ₇ CO
1-131	H	H	MomO(CH ₂) ₉ CO
1-132	H	H	MomO(CH ₂) ₁₁ CO
1-133	H	H	MomO(CH ₂) ₁₃ CO
1-134	H	H	MomO(CH ₂) ₁₅ CO
1-135	H	H	MomO(CH ₂) ₁₇ CO
1-136	H	H	MomO(CH ₂) ₁₉ CO
1-137	H	H	MemO(CH ₂) ₅ CO
1-138	H	H	MemO(CH ₂) ₉ CO
1-139	H	H	MemO(CH ₂) ₁₁ CO
1-140	H	H	MemO(CH ₂) ₁₃ CO

五、發明說明(46)

表1(續)

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³
1-141	H	H	MemO(CH ₂) ₁₅ CO
1-142	H	H	MemO(CH ₂) ₁₉ CO
1-143	H	H	AcO(CH ₂) ₁₁ CO
1-144	H	H	AcO(CH ₂) ₁₃ CO
1-145	H	H	AcO(CH ₂) ₁₅ CO
1-146	H	H	AcO(CH ₂) ₁₇ CO
1-147	H	H	MtmO(CH ₂) ₁₅ CO
1-148	H	H	MtmO(CH ₂) ₁₁ CO
1-149	H	H	MesO(CH ₂) ₁₄ CO
1-150	H	H	MesO(CH ₂) ₁₅ CO
1-151	H	H	TosO(CH ₂) ₁₅ CO
1-152	H	H	TosO(CH ₂) ₁₇ CO
1-153	H	H	NH ₂ COO(CH ₂) ₁₅ CO
1-154	H	H	NH ₂ COO(CH ₂) ₁₇ CO
1-155	H	H	Mec(CH ₂) ₁₀ CO
1-156	H	H	Mec(CH ₂) ₁₄ CO
1-157	H	H	Mec(CH ₂) ₁₆ CO
1-158	H	H	Mec(CH ₂) ₁₈ CO
1-159	H	H	NH ₂ CO(CH ₂) ₁₂ CO
1-160	H	H	NH ₂ CO(CH ₂) ₁₄ CO
1-161	H	H	NH ₂ CO(CH ₂) ₁₀ CO
1-162	H	H	NC(CH ₂) ₁₂ CO
1-163	H	H	NC(CH ₂) ₁₄ CO
1-164	H	H	NC(CH ₂) ₁₆ CO
1-165	H	H	NC(CH ₂) ₁₈ CO
1-166	H	H	NC(CH ₂) ₁₀ CO
1-167	H	H	AcS(CH ₂) ₁₃ CO
1-168	H	H	AcS(CH ₂) ₁₅ CO

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明(47)

表1(續)

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³
1-169	H	H	AcS(CH ₂) ₁₁ CO
1-170	H	H	BzSS(CH ₂) ₉ CO
1-171	H	H	BzSS(CH ₂) ₁₅ CO
1-172	H	H	NH ₂ (CH ₂) ₉ CO
1-173	H	H	NH ₂ (CH ₂) ₁₁ CO
1-174	H	H	NH ₂ (CH ₂) ₁₃ CO
1-175	H	H	NH ₂ (CH ₂) ₁₅ CO
1-176	H	H	NH ₂ (CH ₂) ₁₆ CO
1-177	H	H	NH ₂ (CH ₂) ₁₇ CO
1-178	H	H	NH ₂ (CH ₂) ₁₈ CO
1-179	H	H	NH ₂ (CH ₂) ₁₉ CO
1-180	H	H	BzcNH(CH ₂) ₉ CO
1-181	H	H	BocNH(CH ₂) ₁₁ CO
1-182	H	H	AcNH(CH ₂) ₁₃ CO
1-183	H	H	AocNH(CH ₂) ₁₅ CO
1-184	H	H	BzNH(CH ₂) ₁₇ CO
1-185	H	H	BozNH(CH ₂) ₁₉ CO
1-186	H	H	N ₃ (CH ₂) ₁₅ CO
1-187	H	H	N ₃ (CH ₂) ₁₁ CO
1-188	H	H	F(CH ₂) ₉ CO
1-189	H	H	F(CH ₂) ₁₅ CO
1-190	H	H	Cl(CH ₂) ₁₁ CO
1-191	H	H	Cl(CH ₂) ₁₃ CO
1-192	H	H	Cl(CH ₂) ₁₅ CO
1-193	H	H	Br(CH ₂) ₁₅ CO
1-194	H	H	Br(CH ₂) ₁₇ CO
1-195	H	H	9-十六碳烯醯基
1-196	H	H	9,12,15-十八碳三烯醯基

五、發明說明(48)

表1(續)

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³
1-197	H	H	亞麻油醯基
1-198	H	H	次亞麻油醯基
1-199	H	H	油醯基
1-200	H	H	花生油醯基
1-201	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO
1-202	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO
1-203	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO
1-204	CH ₃ (CH ₂) ₇ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₇ CO
1-205	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO
1-206	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO
1-207	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO
1-208	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO
1-209	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO
1-210	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO
1-211	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO
1-212	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO
1-213	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO
1-214	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO
1-215	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO
1-216	CH ₃ (CH ₂) ₁₉ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₉ CO
1-217	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO
1-218	HOCH ₂ CO	H	HO(CH ₂) ₂ CO
1-219	HO(CH ₂) ₇ CO	H	HO(CH ₂) ₇ CO
1-220	HO(CH ₂) ₉ CO	H	HO(CH ₂) ₉ CO
1-221	HO(CH ₂) ₁₁ CO	H	HO(CH ₂) ₁₁ CO
1-222	HO(CH ₂) ₁₅ CO	H	HO(CH ₂) ₇ CO
1-223	HO(CH ₂) ₁₅ CO	H	HO(CH ₂) ₉ CO
1-224	HO(CH ₂) ₁₅ CO	H	HO(CH ₂) ₁₁ CO

五、發明說明(49)

表1(續)

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³
1-225	HO(CH ₂) ₁₅ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO
1-226	HO(CH ₂) ₁₇ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO
1-227	HO(CH ₂) ₁₉ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO
1-228	HO(CH ₂) ₁₉ CO	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO
1-229	MomO(CH ₂) ₅ CO	H	MomO(CH ₂) ₅ CO
1-230	MomO(CH ₂) ₇ CO	H	MomO(CH ₂) ₇ CO
1-231	MomO(CH ₂) ₉ CO	H	MomO(CH ₂) ₉ CO
1-232	MomO(CH ₂) ₁₁ CO	H	MomO(CH ₂) ₁₁ CO
1-233	MomO(CH ₂) ₁₃ CO	H	MomO(CH ₂) ₁₃ CO
1-234	MomO(CH ₂) ₁₅ CO	H	MomO(CH ₂) ₁₅ CO
1-235	MomO(CH ₂) ₁₇ CO	H	MomO(CH ₂) ₁₇ CO
1-236	MomO(CH ₂) ₁₉ CO	H	MomO(CH ₂) ₁₉ CO
1-237	MemO(CH ₂) ₅ CO	H	MemO(CH ₂) ₅ CO
1-238	MemO(CH ₂) ₉ CO	H	MemO(CH ₂) ₉ CO
1-239	MemO(CH ₂) ₁₁ CO	H	MemO(CH ₂) ₁₁ CO
1-240	MemO(CH ₂) ₁₃ CO	H	MemO(CH ₂) ₁₃ CO
1-241	MemO(CH ₂) ₁₅ CO	H	MemO(CH ₂) ₁₅ CO
1-242	MemO(CH ₂) ₁₉ CO	H	MemO(CH ₂) ₁₉ CO
1-243	AcO(CH ₂) ₁₁ CO	H	AcO(CH ₂) ₁₁ CO
1-244	AcO(CH ₂) ₁₃ CO	H	AcO(CH ₂) ₁₃ CO
1-245	AcO(CH ₂) ₁₅ CO	H	AcO(CH ₂) ₁₅ CO
1-246	AcO(CH ₂) ₁₇ CO	H	AcO(CH ₂) ₁₇ CO
1-247	MtmO(CH ₂) ₁₅ CO	H	MtmO(CH ₂) ₁₅ CO
1-248	MtmO(CH ₂) ₁₇ CO	H	MtmO(CH ₂) ₁₇ CO
1-249	MesO(CH ₂) ₁₄ CO	H	MesO(CH ₂) ₁₄ CO
1-250	MesO(CH ₂) ₁₅ CO	H	MesO(CH ₂) ₁₅ CO
1-251	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H
1-252	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

冰

五、發明說明(50)

表1(續)

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³
1-253	H	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H
1-254	H	CH ₃ (CH ₂) ₇ CO	H
1-255	H	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H
1-256	H	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO	H
1-257	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
1-258	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CO	H
1-259	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H
1-260	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
1-261	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H
1-262	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ CO	H
1-263	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H
1-264	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ CO	H
1-265	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H
1-266	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₉ CO	H
1-267	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H
1-268	H	HOCH ₂ CO	H
1-269	H	HO(CH ₂) ₂ CO	H
1-270	H	HO(CH ₂) ₃ CO	H
1-271	H	HO(CH ₂) ₅ CO	H
1-272	H	HO(CH ₂) ₇ CO	H
1-273	H	HO(CH ₂) ₉ CO	H
1-274	H	HO(CH ₂) ₁₁ CO	H
1-275	H	HO(CH ₂) ₁₃ CO	H
1-276	H	HO(CH ₂) ₁₅ CO	H
1-277	H	HO(CH ₂) ₁₇ CO	H
1-278	H	HO(CH ₂) ₁₉ CO	H
1-279	H	MomO(CH ₂) ₅ CO	H
1-280	H	MomO(CH ₂) ₇ CO	H

五、發明說明(51)

表1(續)

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³
1-281	H	MomO(CH ₂) ₉ CO	H
1-282	H	MomO(CH ₂) ₁₁ CO	H
1-283	H	MomO(CH ₂) ₁₃ CO	H
1-284	H	MomO(CH ₂) ₁₅ CO	H
1-285	H	MomO(CH ₂) ₁₇ CO	H
1-286	H	MomO(CH ₂) ₁₉ CO	H
1-287	H	MemO(CH ₂) ₅ CO	H
1-288	H	MemO(CH ₂) ₉ CO	H
1-289	H	MemO(CH ₂) ₁₁ CO	H
1-290	H	MemO(CH ₂) ₁₃ CO	H
1-291	H	MemO(CH ₂) ₁₅ CO	H
1-292	H	MemO(CH ₂) ₁₉ CO	H
1-293	H	AcO(CH ₂) ₁₁ CO	H
1-294	H	AcO(CH ₂) ₁₃ CO	H
1-295	H	AcO(CH ₂) ₁₅ CO	H
1-296	H	AcO(CH ₂) ₁₇ CO	H
1-297	H	MtmO(CH ₂) ₁₅ CO	H
1-298	H	MtmO(CH ₂) ₁₁ CO	H
1-299	H	MesO(CH ₂) ₁₁ CO	H
1-300	H	MesO(CH ₂) ₁₅ CO	H
1-301	H	TosO(CH ₂) ₁₅ CO	H
1-302	H	TosO(CH ₂) ₁₇ CO	H
1-303	H	NH ₂ COO(CH ₂) ₁₅ CO	H
1-304	H	NH ₂ COO(CH ₂) ₁₇ CO	H
1-305	H	Mec(CH ₂) ₁₂ CO	H
1-306	H	Mec(CH ₂) ₁₄ CO	H
1-307	H	Mec(CH ₂) ₁₆ CO	H
1-308	H	Mec(CH ₂) ₁₀ CO	H

表 1 (續)

五、發明說明 (52)

化合物 編 號	R ¹	R ²	R ³
1-309	H	NH ₂ CO(CH ₂) ₁₀ CO	H
1-310	H	NH ₂ CO(CH ₂) ₁₄ CO	H
1-311	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H
1-312	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H
1-313	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H
1-314	CH ₃ (CH ₂) ₇ CO	CH ₃ (CH ₂) ₇ CO	H
1-315	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H
1-316	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO	H
1-317	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
1-318	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CO	H
1-319	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H
1-320	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H
1-321	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H
1-322	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H
1-323	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H
1-324	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H
1-325	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H
1-326	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H
1-327	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H
1-328	HOCH ₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H
1-329	HO(CH ₂) ₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H
1-330	HO(CH ₂) ₃ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H
1-331	H	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO
1-332	H	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO
1-333	H	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO
1-334	H	CH ₃ (CH ₂) ₇ CO	CH ₃ (CH ₂) ₇ CO
1-335	H	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO
1-336	H	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(53)

表1(續)

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³
1-337	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO
1-338	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CO
1-339	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO
1-340	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO
1-341	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO
1-342	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO
1-343	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO
1-344	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO
1-345	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO
1-346	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₉ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₉ CO
1-347	H	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO
1-348	H	HOCH ₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO
1-349	H	HO(CH ₂) ₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO
1-350	H	HO(CH ₂) ₃ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO
1-351	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO
1-352	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO
1-353	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO
1-354	CH ₃ (CH ₂) ₇ CO	CH ₃ (CH ₂) ₇ CO	CH ₃ (CH ₂) ₇ CO
1-355	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO
1-356	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO
1-357	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO
1-358	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CO
1-359	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO
1-360	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO
1-361	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO
1-362	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO
1-363	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO
1-364	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(54)

表1(續)

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³
1-365	HO(CH ₂) ₄ CO	HO(CH ₂) ₄ CO	HO(CH ₂) ₄ CO
1-366	HO(CH ₂) ₅ CO	HO(CH ₂) ₅ CO	HO(CH ₂) ₅ CO
1-367	HO(CH ₂) ₆ CO	HO(CH ₂) ₆ CO	HO(CH ₂) ₆ CO
1-368	HO(CH ₂) ₇ CO	HO(CH ₂) ₇ CO	HO(CH ₂) ₇ CO
1-369	HO(CH ₂) ₈ CO	HO(CH ₂) ₈ CO	HO(CH ₂) ₈ CO
1-370	HO(CH ₂) ₉ CO	HO(CH ₂) ₉ CO	HO(CH ₂) ₉ CO
1-371	HO(CH ₂) ₁₀ CO	HO(CH ₂) ₁₀ CO	HO(CH ₂) ₁₀ CO
1-372	HO(CH ₂) ₁₁ CO	HO(CH ₂) ₁₁ CO	HO(CH ₂) ₁₁ CO
1-373	HO(CH ₂) ₁₂ CO	HO(CH ₂) ₁₂ CO	HO(CH ₂) ₁₂ CO
1-374	HO(CH ₂) ₁₃ CO	HO(CH ₂) ₁₃ CO	HO(CH ₂) ₁₃ CO
1-375	HO(CH ₂) ₁₅ CO	HO(CH ₂) ₁₃ CO	HO(CH ₂) ₁₅ CO
1-376	HO(CH ₂) ₁₅ CO	HO(CH ₂) ₁₄ CO	HO(CH ₂) ₁₅ CO
1-377	HO(CH ₂) ₁₅ CO	HO(CH ₂) ₁₇ CO	HO(CH ₂) ₁₅ CO
1-378	HO(CH ₂) ₁₇ CO	HO(CH ₂) ₁₇ CO	HO(CH ₂) ₁₇ CO
1-379	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	HO(CH ₂) ₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO
1-380	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO	HO(CH ₂) ₉ CO
1-381	HO(CH ₂) ₁₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO
1-382	HO(CH ₂) ₁₁ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CO	HO(CH ₂) ₁₁ CO
1-383	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	HO(CH ₂) ₁₂ CO	HO(CH ₂) ₁₂ CO
1-384	HO(CH ₂) ₁₃ CO	HO(CH ₂) ₁₃ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO
1-385	HO(CH ₂) ₁₅ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO
1-386	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	HO(CH ₂) ₁₅ CO	HO(CH ₂) ₁₅ CO
1-387	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	HO(CH ₂) ₁₅ CO
1-388	HO(CH ₂) ₁₅ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO
1-389	AcO(CH ₂) ₈ CO	AcO(CH ₂) ₈ CO	AcO(CH ₂) ₈ CO
1-390	AcO(CH ₂) ₉ CO	AcO(CH ₂) ₉ CO	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO
1-391	AcO(CH ₂) ₁₀ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	AcO(CH ₂) ₁₀ CO
1-392	MomO(CH ₂) ₁₁ CO	MomO(CH ₂) ₁₁ CO	MomO(CH ₂) ₁₁ CO

五、發明說明 (55)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³
1-393	MomO(CH ₂) ₁₂ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	MomO(CH ₂) ₁₂ CO
1-394	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	MomO(CH ₂) ₁₃ CO	MomO(CH ₂) ₁₃ CO
1-395	MomO(CH ₂) ₁₅ CO	MomO(CH ₂) ₁₅ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO
1-396	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	MomO(CH ₂) ₁₅ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO
1-397	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	MomO(CH ₂) ₁₄ CO
1-398	MomO(CH ₂) ₁₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO
1-399	MomO(CH ₂) ₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO
1-400	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO	MomO(CH ₂) ₉ CO	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO
1-401	Ac	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO
1-402	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	Ac
1-403	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	Ac	H
1-404	Ac	H	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO
1-405	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	Ac
1-406	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	Ac	H
1-407	Ac	H	HO(CH ₂) ₁₅ CO
1-408	HO(CH ₂) ₁₅ CO	H	Ac
1-409	HO(CH ₂) ₁₅ CO	Ac	H
1-410	Ac	H	HO(CH ₂) ₁₁ CO
1-411	HO(CH ₂) ₁₁ CO	H	Ac
1-412	HO(CH ₂) ₁₁ CO	Ac	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

表 2

化合物 編號	R ¹	R ²	R ³
2-1	CH ₃ (CH ₂) ₄ CO	H	H
2-2	CH ₃ (CH ₂) ₅ CO	H	H
2-3	CH ₃ (CH ₂) ₆ CO	H	H
2-4	CH ₃ (CH ₂) ₇ CO	H	H
2-5	CH ₃ (CH ₂) ₈ CO	H	H
2-6	CH ₃ (CH ₂) ₉ CO	H	H
2-7	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ CO	H	H
2-8	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ CO	H	H
2-9	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ CO	H	H
2-10	CH ₃ (CH ₂) ₁₃ CO	H	H
2-11	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	H	H
2-12	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ CO	H	H
2-13	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ CO	H	H
2-14	CH ₃ (CH ₂) ₁₇ CO	H	H
2-15	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ CO	H	H
2-16	CH ₃ (CH ₂) ₁₉ CO	H	H
2-17	CH ₃ (CH ₂) ₂₀ CO	H	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(57)

上列化合物中，宜化合物 No. 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12, 1-13, 1-14, 1-15, 1-24, 1-25, 1-26, 1-27, 1-32, 1-33, 1-34, 1-35, 1-36, 1-39, 1-40, 1-41, 1-62, 1-63, 1-64, 1-65, 1-73, 1-75, 1-81, 1-83, 1-86, 1-87, 1-106, 1-107, 1-108, 1-109, 1-110, 1-111, 1-112, 1-113, 1-114, 1-124, 1-125, 1-126, 1-127, 1-132, 1-133, 1-134, 1-135, 1-139, 1-140, 1-141, 1-142, 1-162, 1-163, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12及2-13, 尤宜 No. 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12, 1-13, 1-24, 1-25, 1-26, 1-32, 1-33, 1-34, 1-35, 1-39, 1-40, 1-41, 1-62, 1-63, 1-64, 1-107, 1-108, 1-109, 1-110, 1-111, 1-112, 1-113, 1-124, 1-125, 1-126, 1-132, 1-133, 1-134, 1-139, 1-140, 1-141, 1-162, 1-163, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12及2-13,

最佳化合物為 No :

1-7 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十二醯基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；

1-9 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十四醯基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；

1-10 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十五醯基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；

1-11 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十六醯基-1-β-D-阿拉伯

五、發明說明 (58)

呋喃糖基胞嘧啶；

1-12 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十七醯基-1-β-D-阿拉伯

呋喃糖基胞嘧啶；

1-32 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(12-甲氧甲氧十二醯基

) -1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；

1-33 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(14-甲氧甲氧十四醯基

) -1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；

1-39 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(16-甲氧甲氧十六醯基

) -1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；

1-40 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(14-甲氧乙氧甲氧十四

醯基) -1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；

1-41 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(16-甲氧乙氧甲氧十六

醯基) -1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；

1-62 2'-氟基-N⁴-(11-氟十一醯基)-2'-去氧-1-β

-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；

1-63 2'-氟基-N⁴-(15-氟十五醯基)-2'-去氧-1-β

-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；

1-64 2'-氟基-N⁴-(16-氟十六醯基)-2'-去氧-1-β

-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；

1-111 2'-氟基-2'-去氧-5'-O-十六醯基-1-β-D-阿拉

伯呋喃糖基胞嘧啶；

2-7 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十二醯胞苷；

2-9 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十四醯胞苷；

五、發明說明(59)

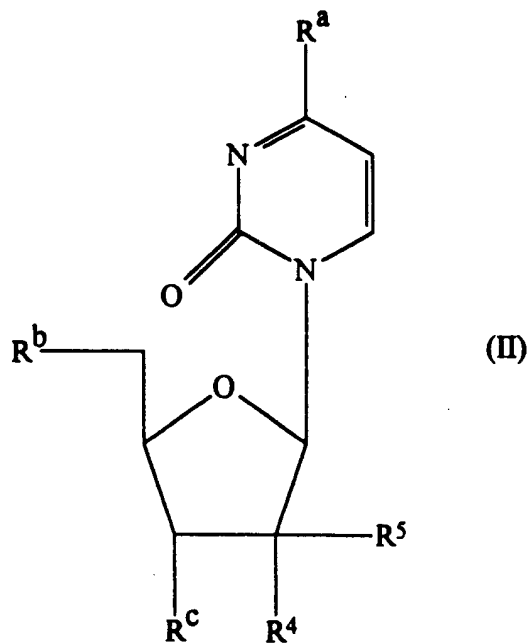
2-10 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十五醯胞苷；

2-11 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十六醯胞苷；

2-12 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十七醯胞苷；

及其製藥容許鹽。

本發明化合物可由種種方法製造，其技術為製造此型化合物所習知，例如可製自醯化如下式(II)化合物：



式中 R^a 為胺基或被保護胺基；

R^b 為羟基或被保護羟基；

R^c 為羟基或被保護羟基；

但 R^a，R^b 及 R^c 之至少一個為未保護基；

必要時，以任何次序進行下列製程：

(a) 去除任何保護基，得化合物(I)，

五、發明說明 (60)

(b) 必要時，將 R^1 ， R^2 和 R^3 任何基轉變為所示任何其他基；

(c) 必要時， R^4 為氫而 R^5 為氰基之化合物轉變為 R^4 為氰基而 R^5 為氫之化合物，或其反向。

被保護基 R^a 之例乃如可包括在取代基 A 之被保護胺基所舉者，而被保護基 R^b 及 R^c 之例乃如後可以 A^2 表示之基例示者。

詳言之，本發明化合物可依如下反應圖製造。

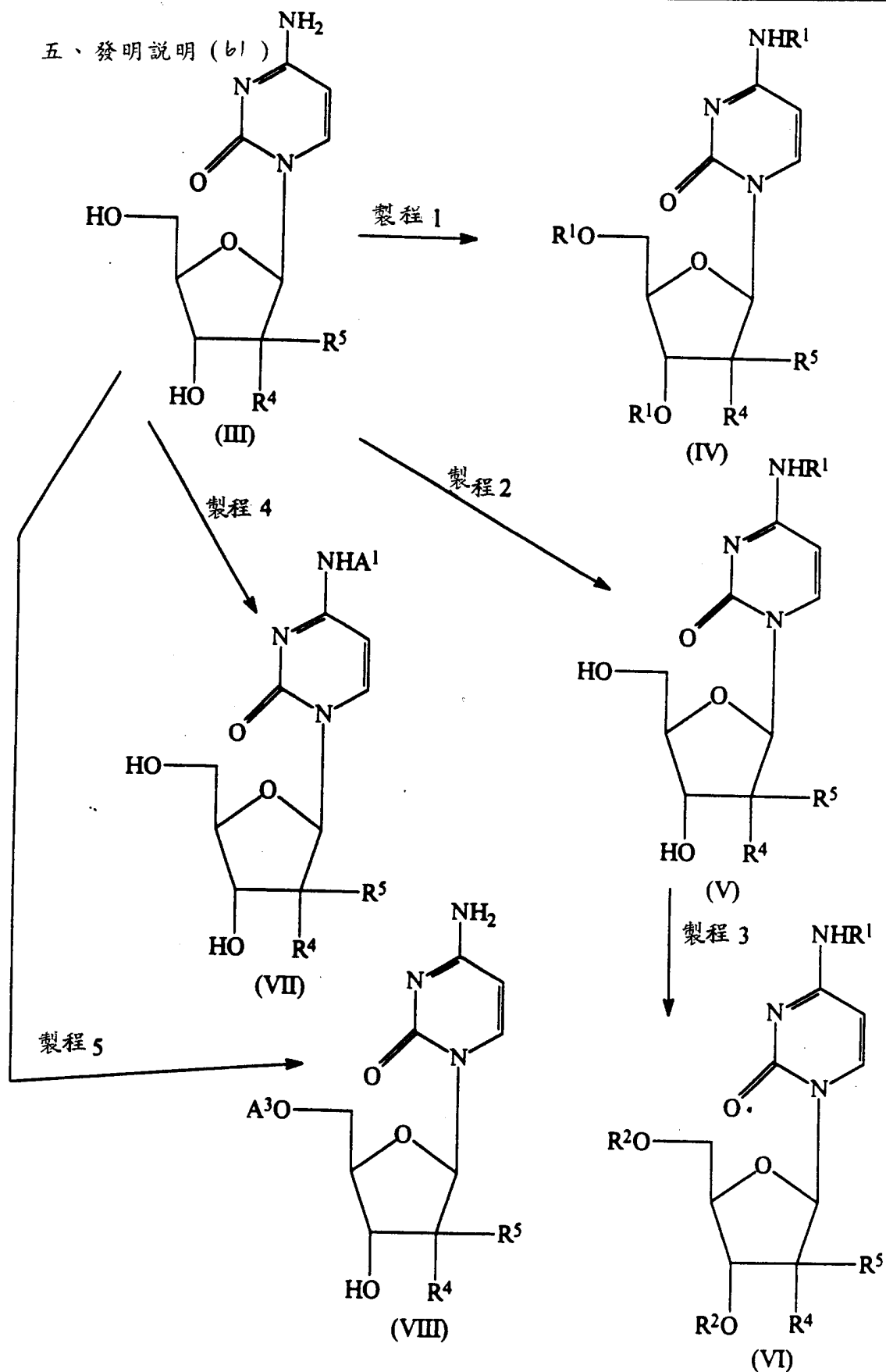
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

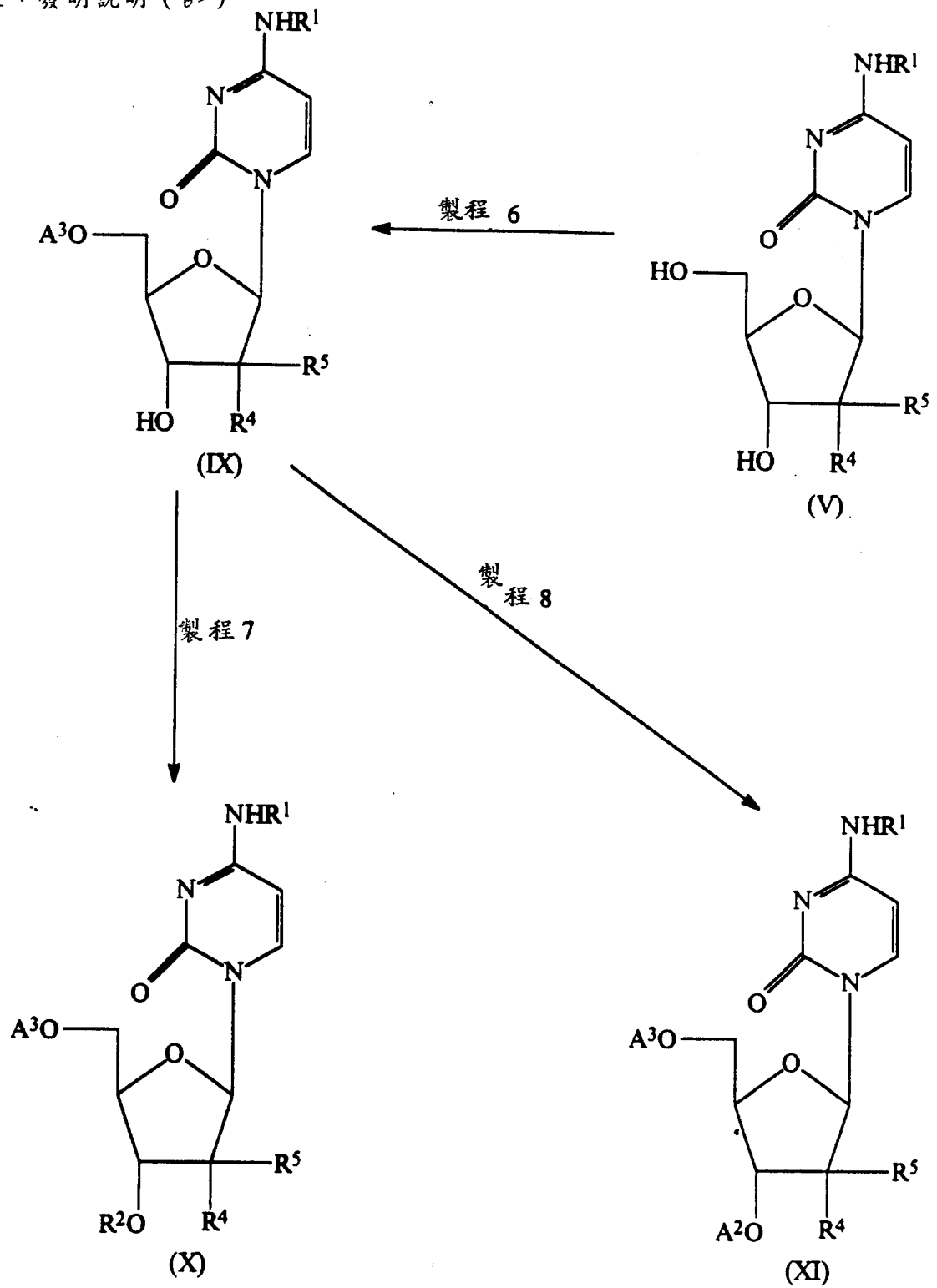
五、發明說明 (b1)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (b>)



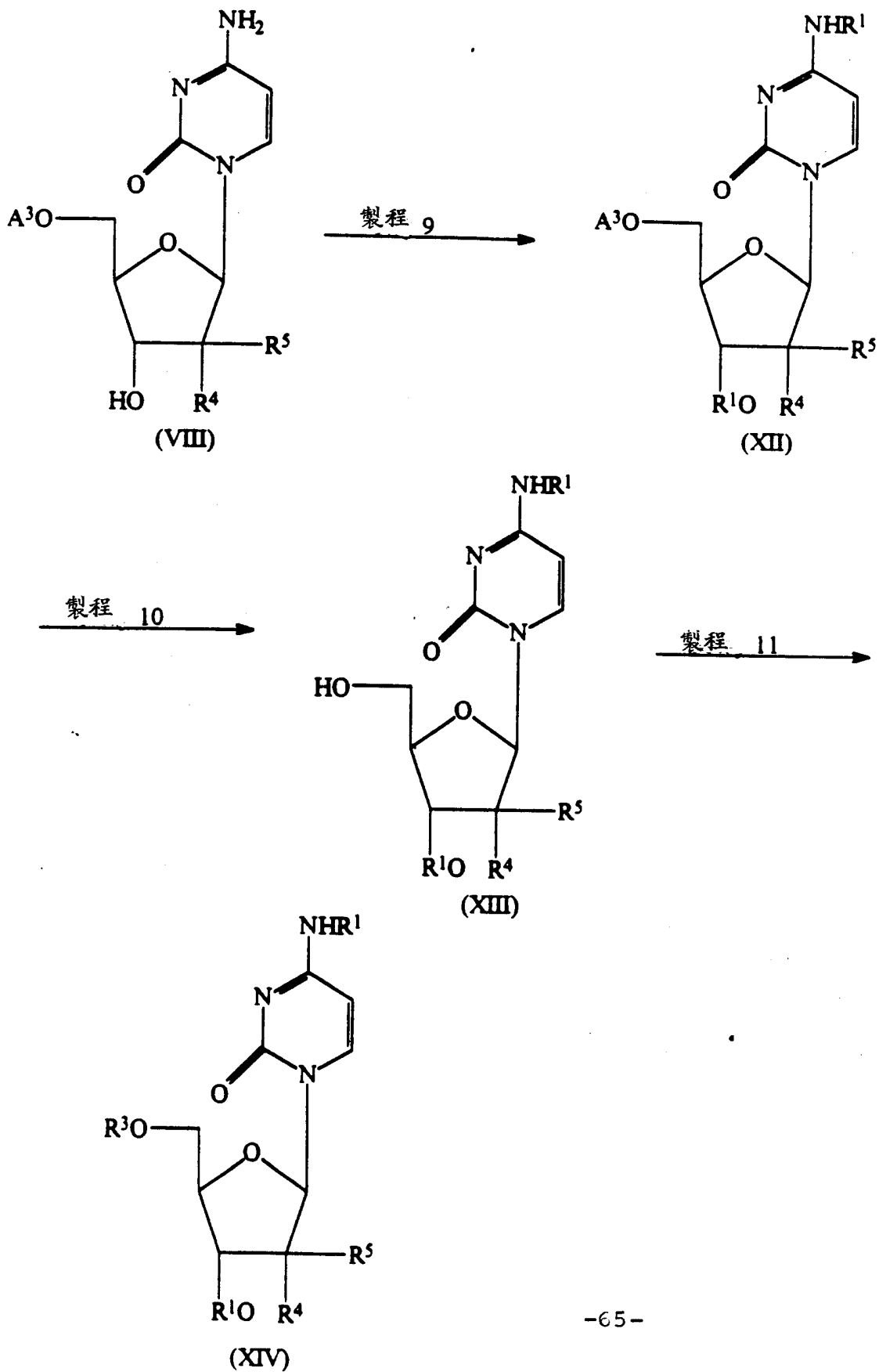
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

咏

五、發明說明 (b)



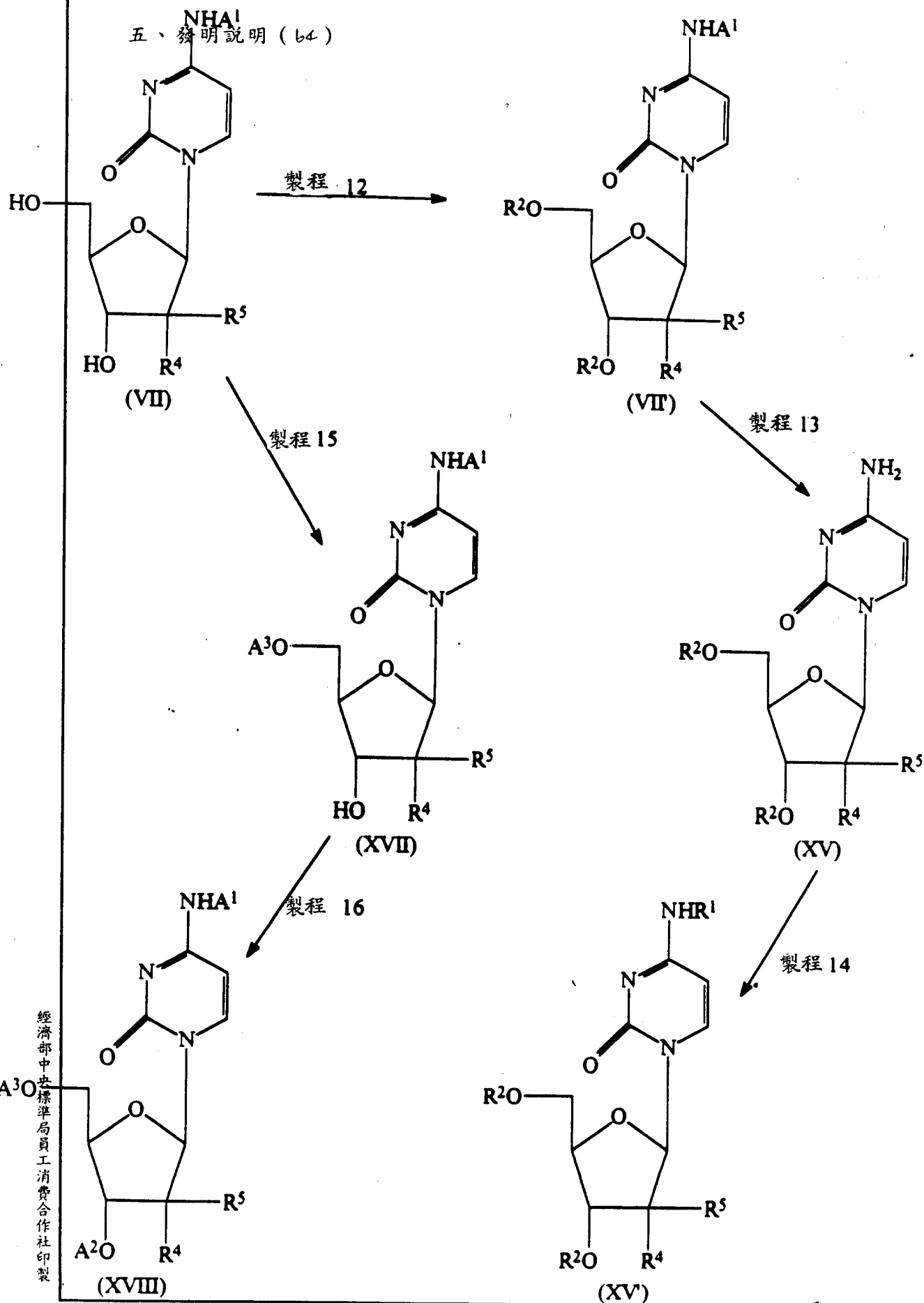
(請先閱說明書背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

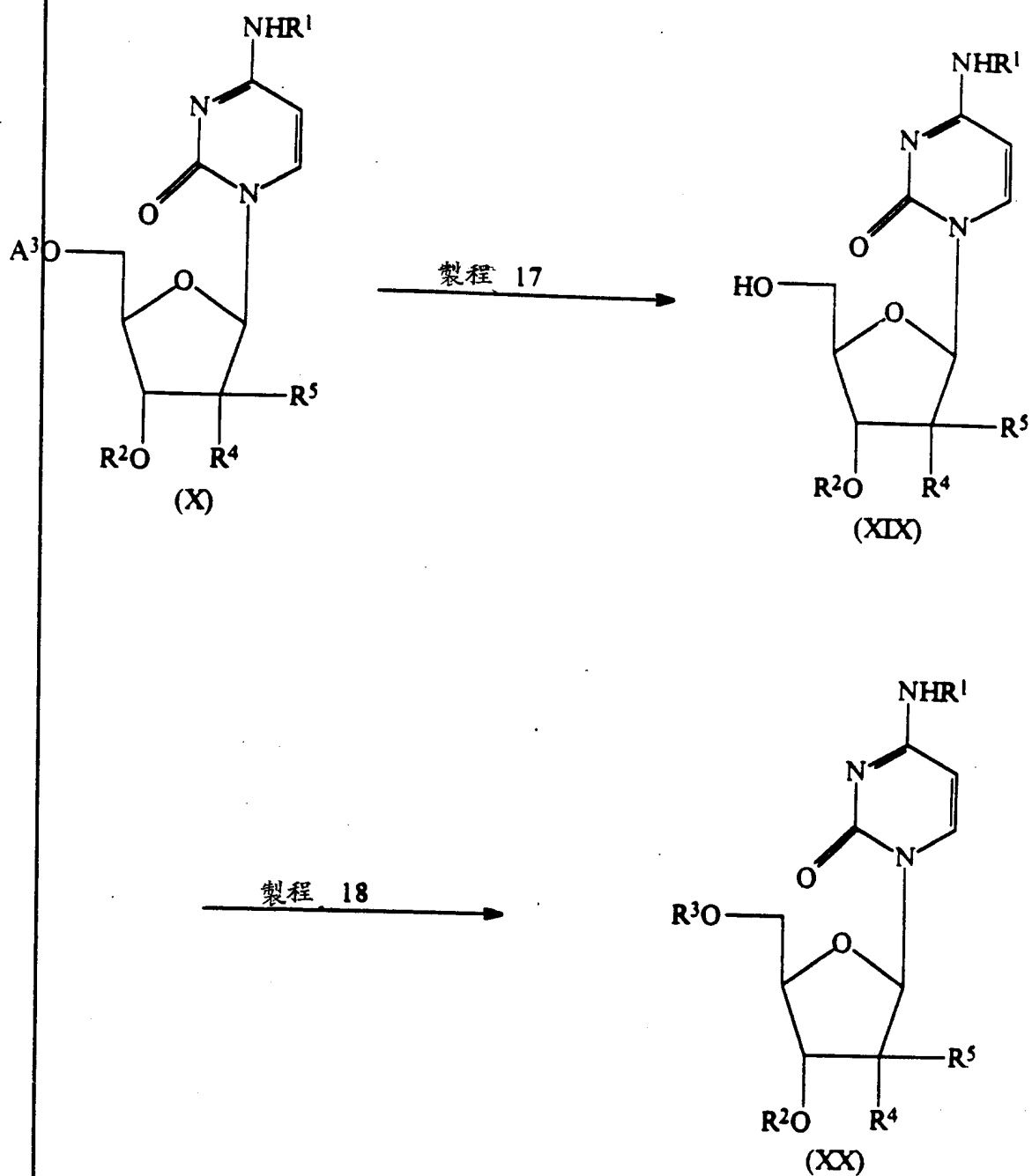
五、發明說明 (b4)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (65)



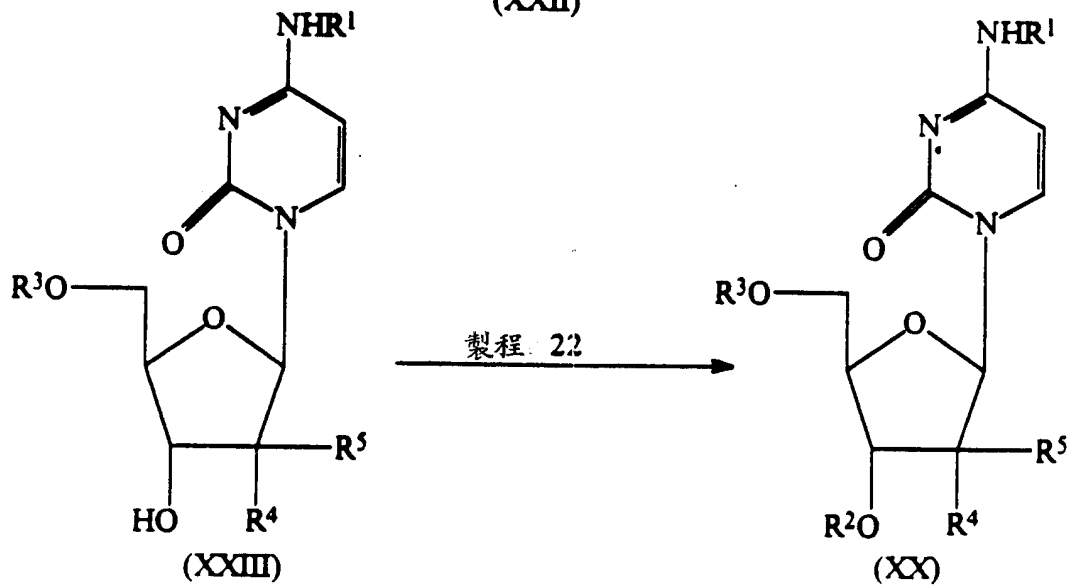
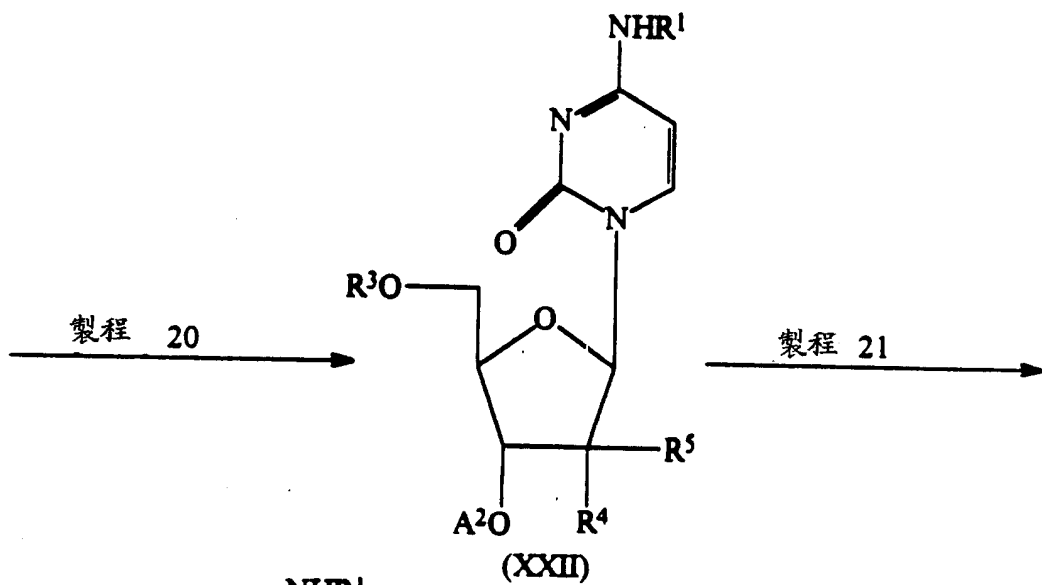
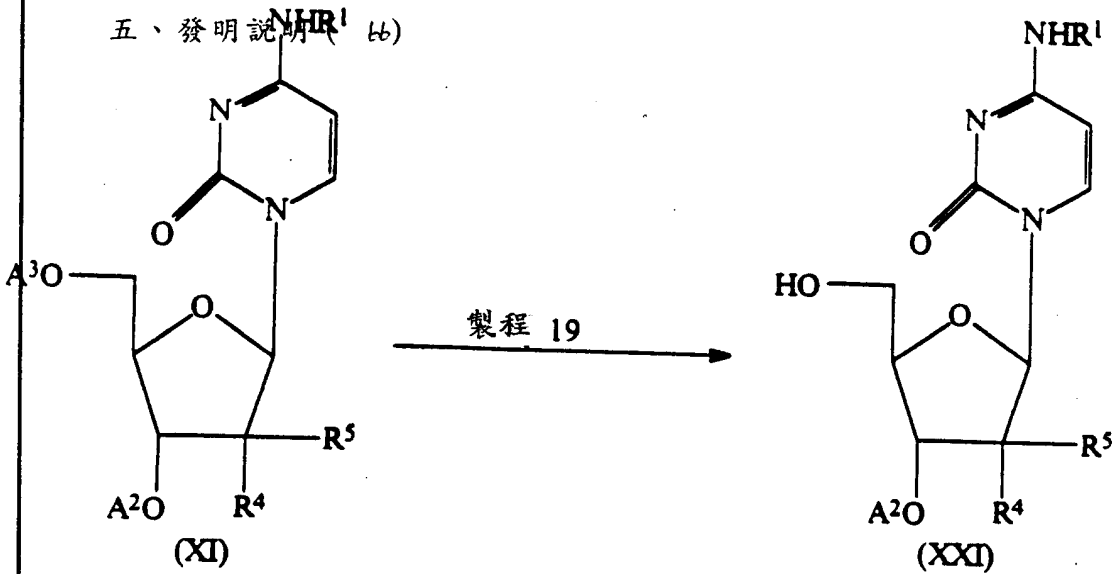
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明 (bb)



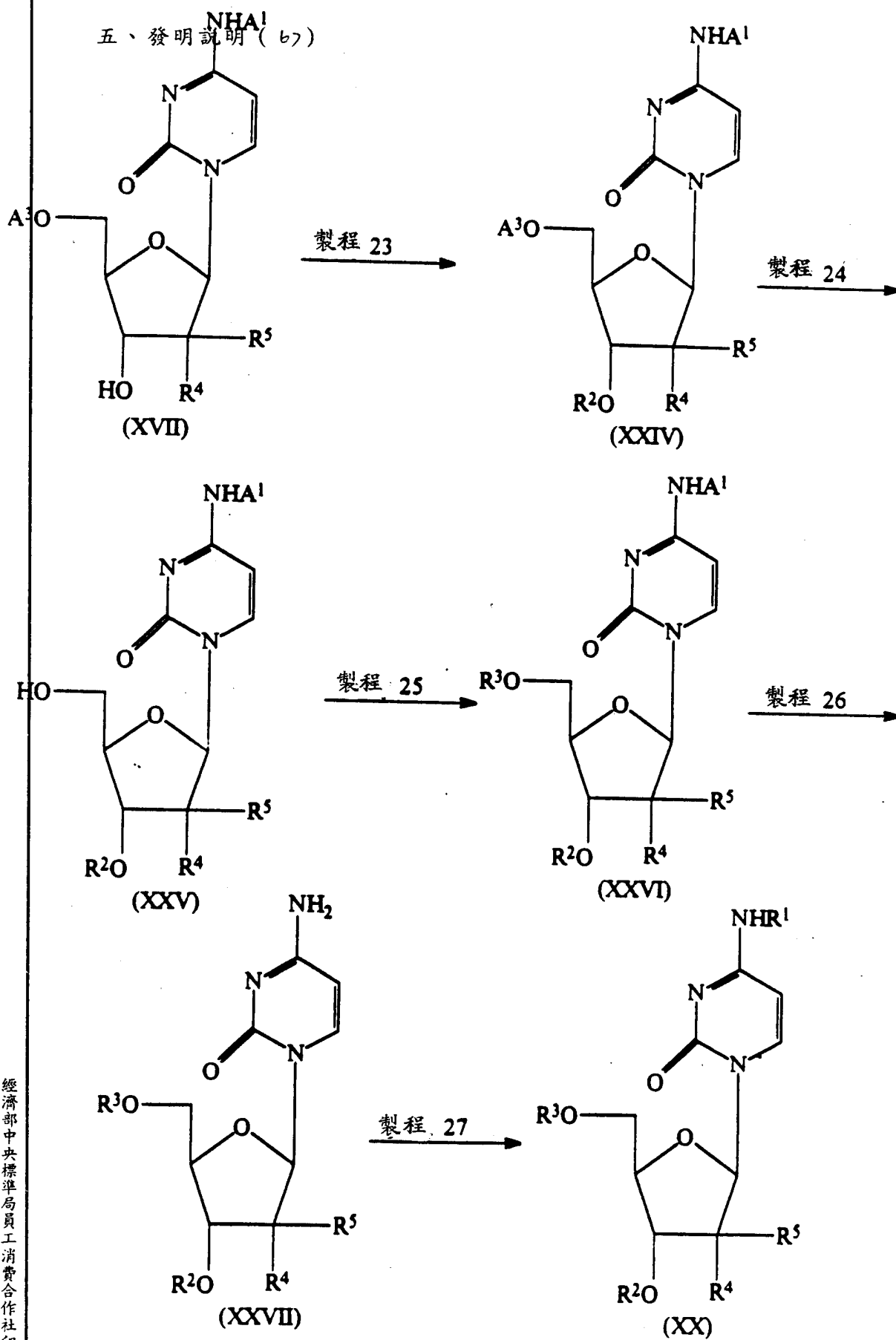
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

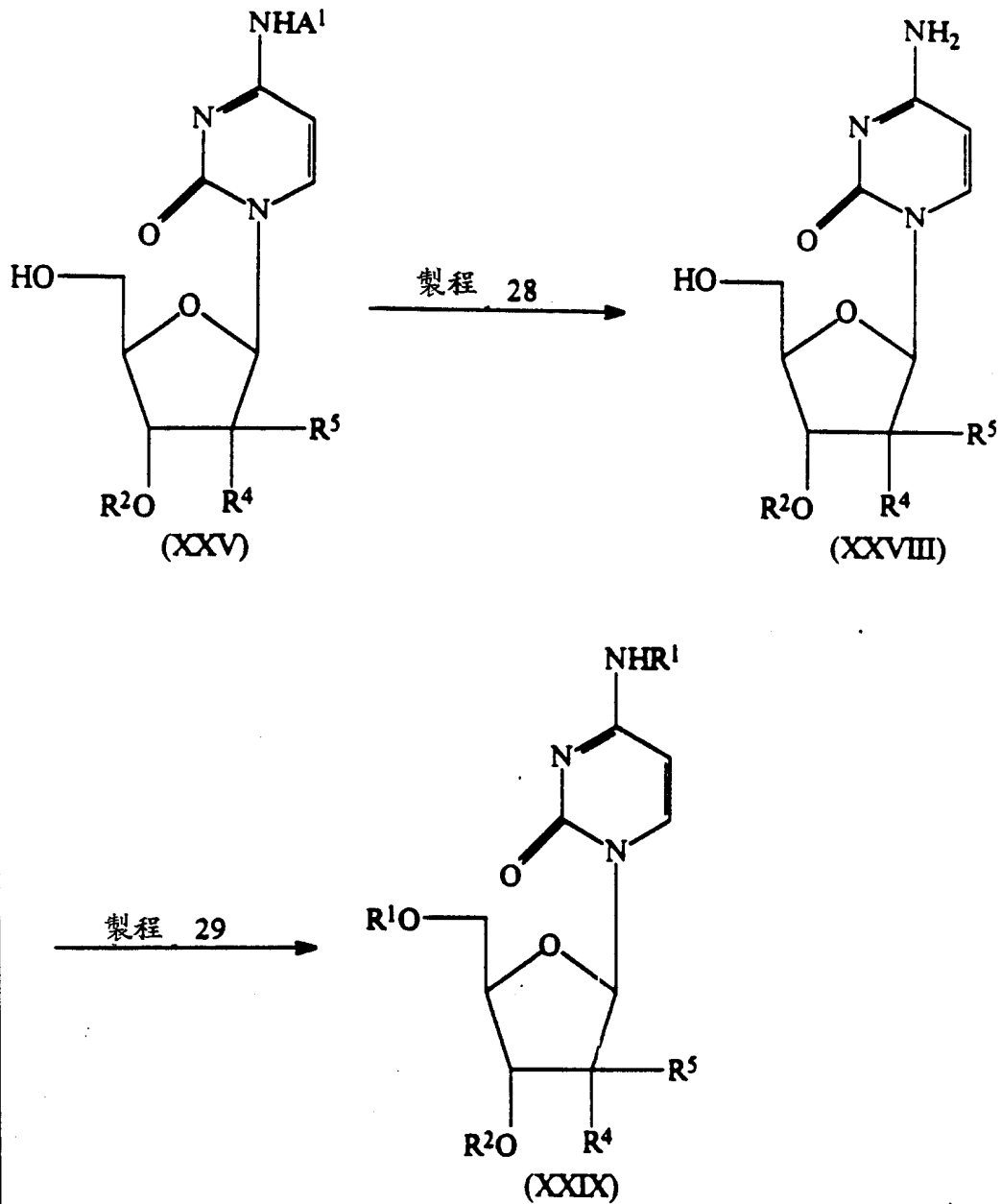
訂

水

五、發明說明 (b7)



五、發明說明 (b8)

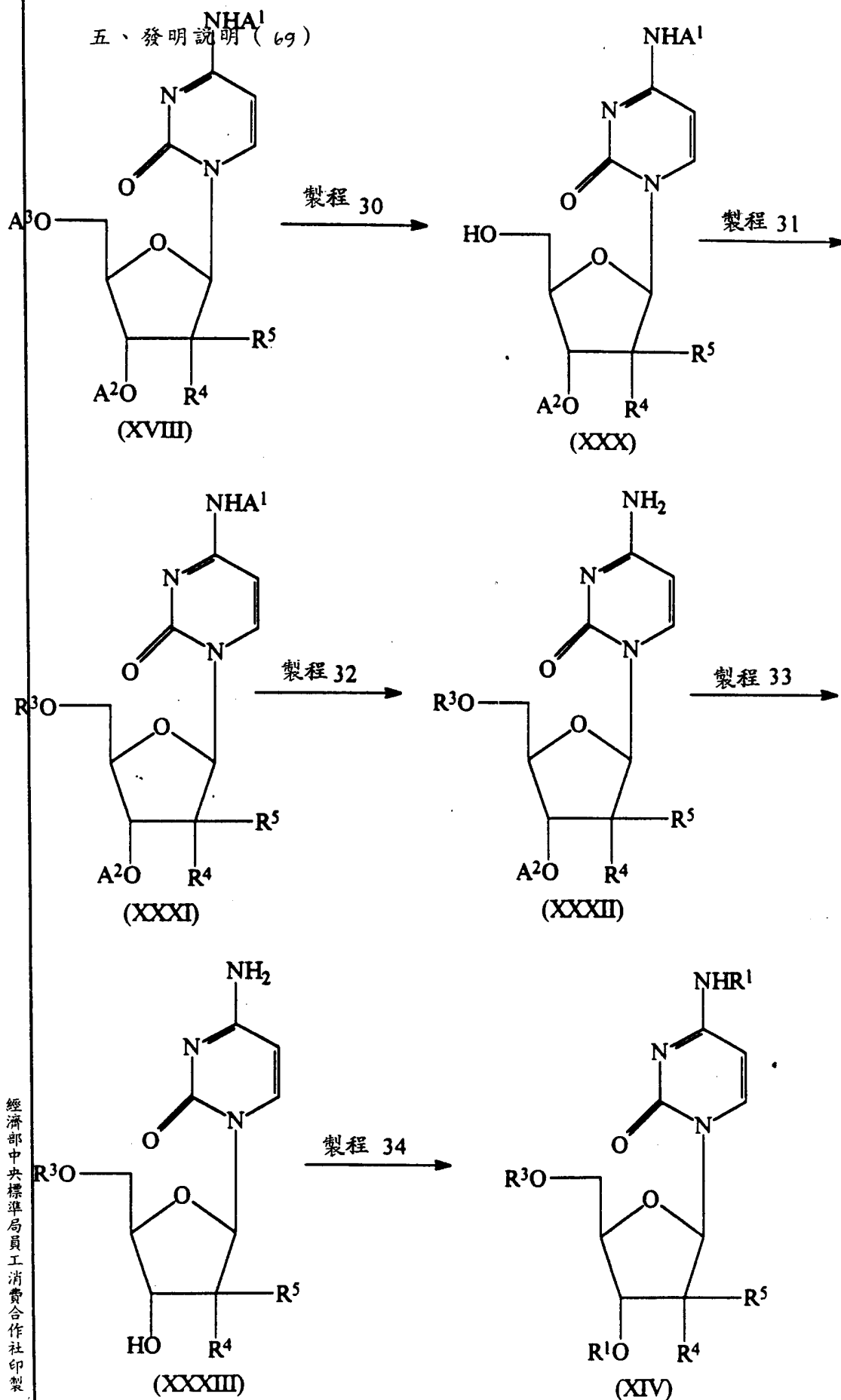


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂

五、發明說明 (69)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)



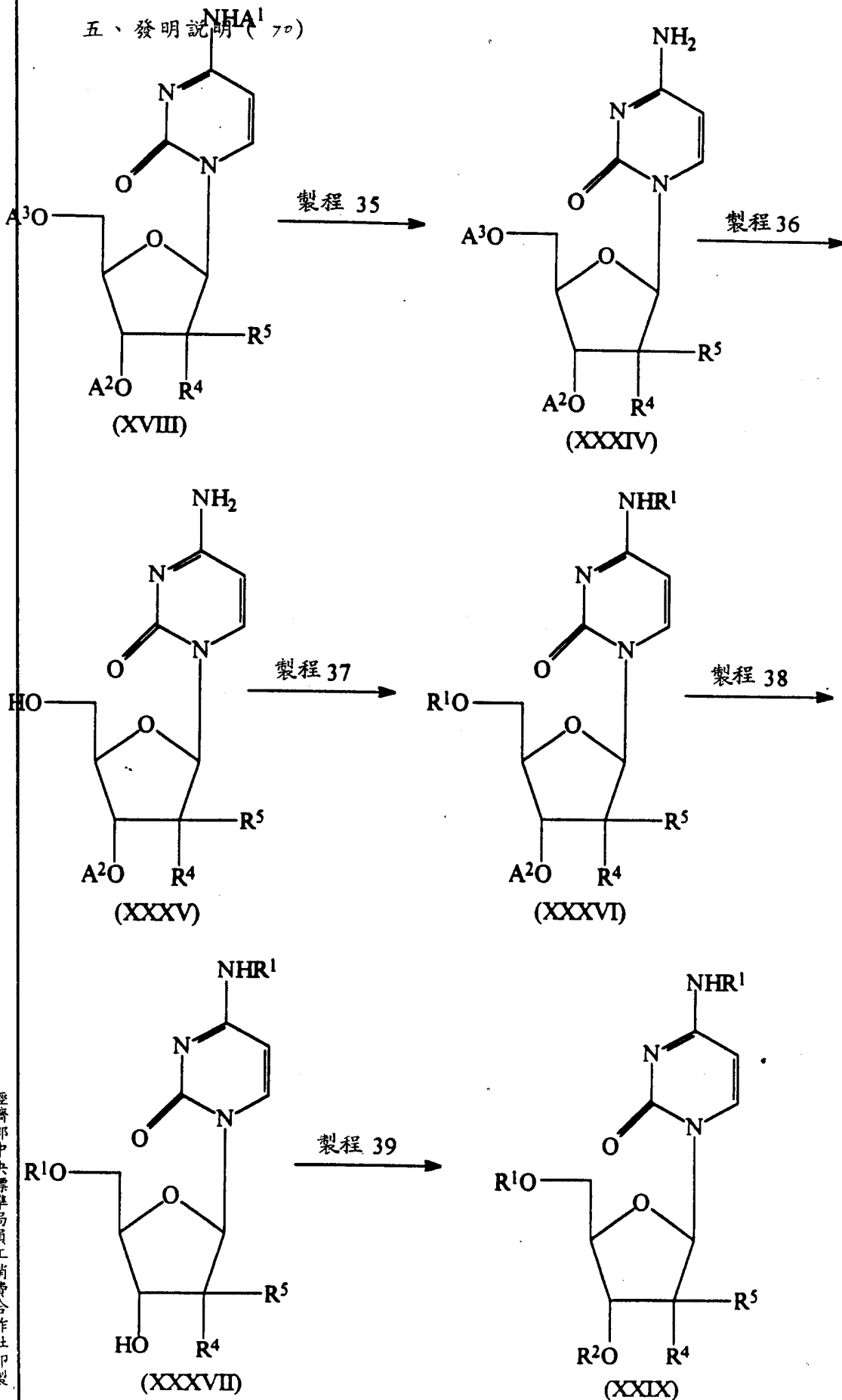
五、發明說明(70)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

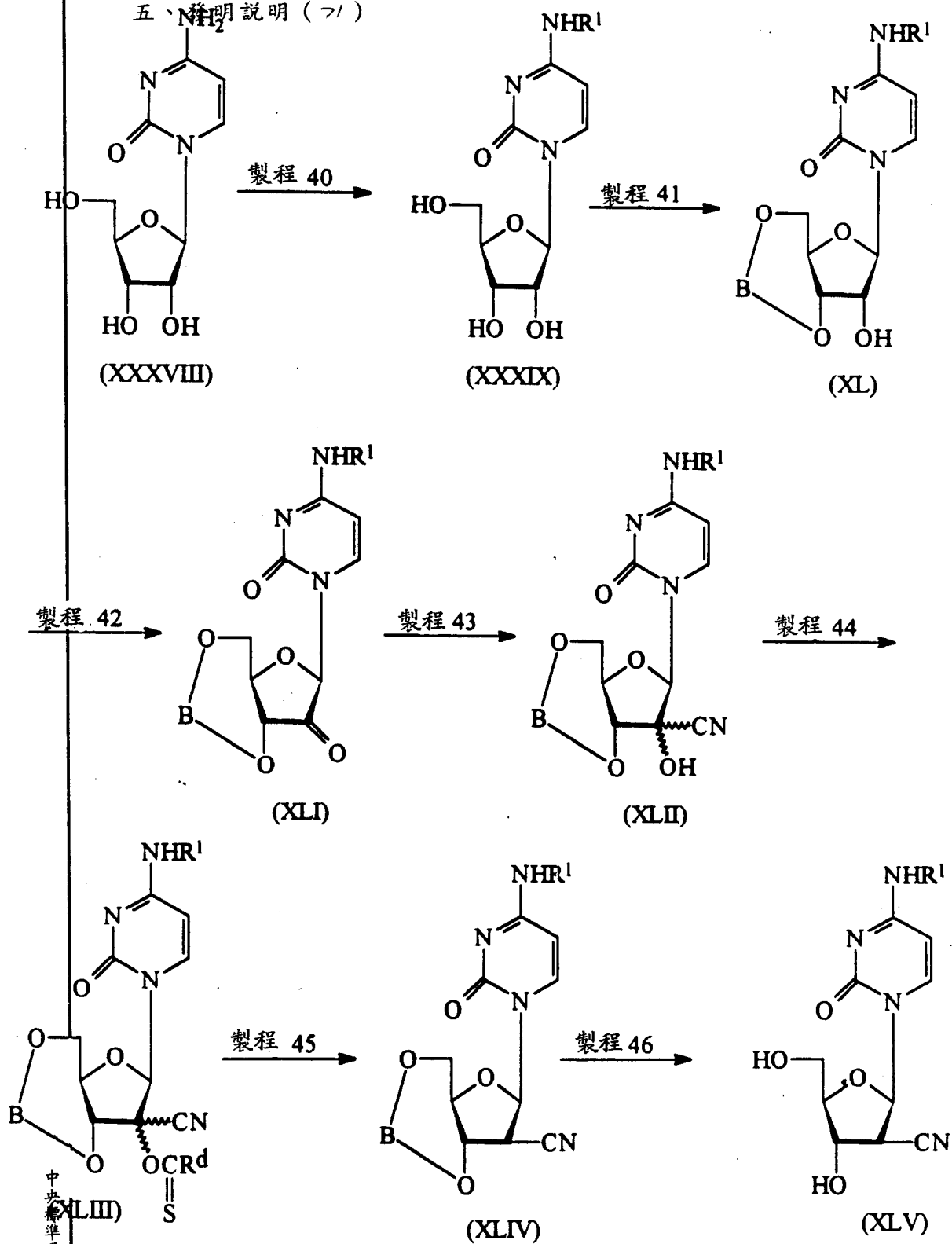
裝

訂

水



五、發明說明(7)



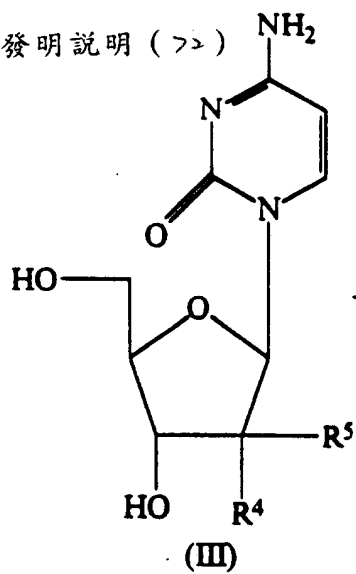
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

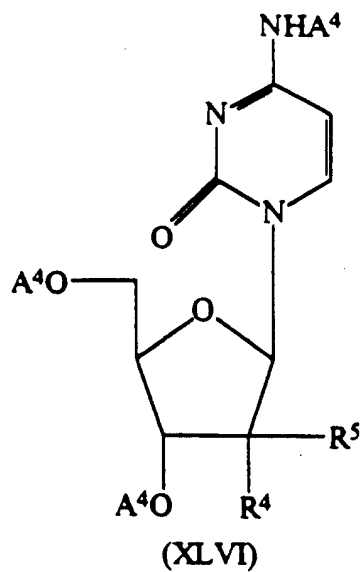
訂

頁

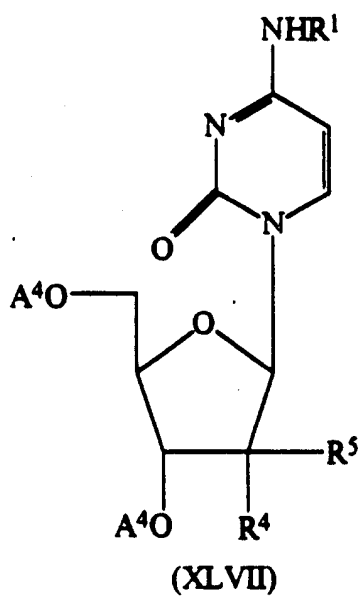
五、發明說明 (72)



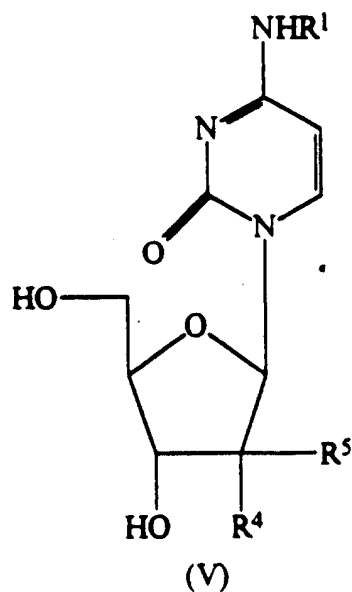
製程 47



製程 48



製程 49

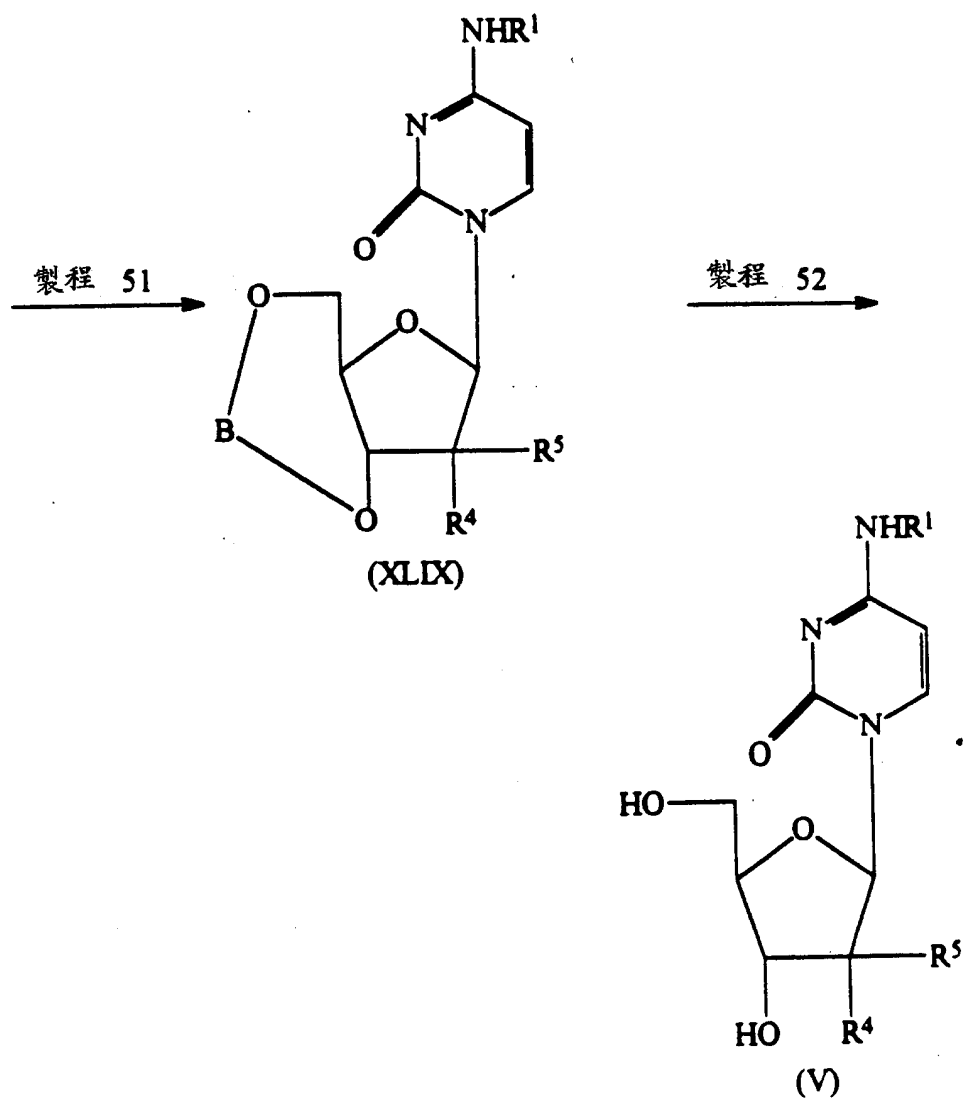
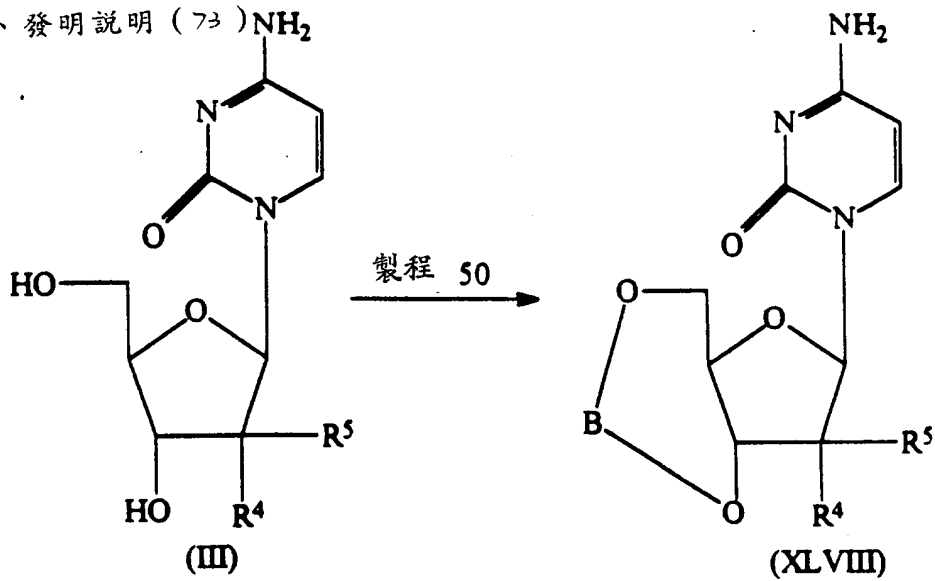


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (73)



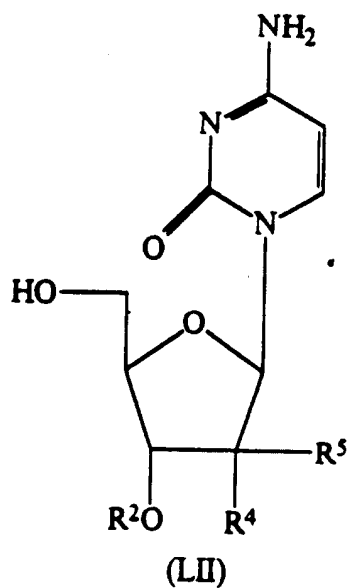
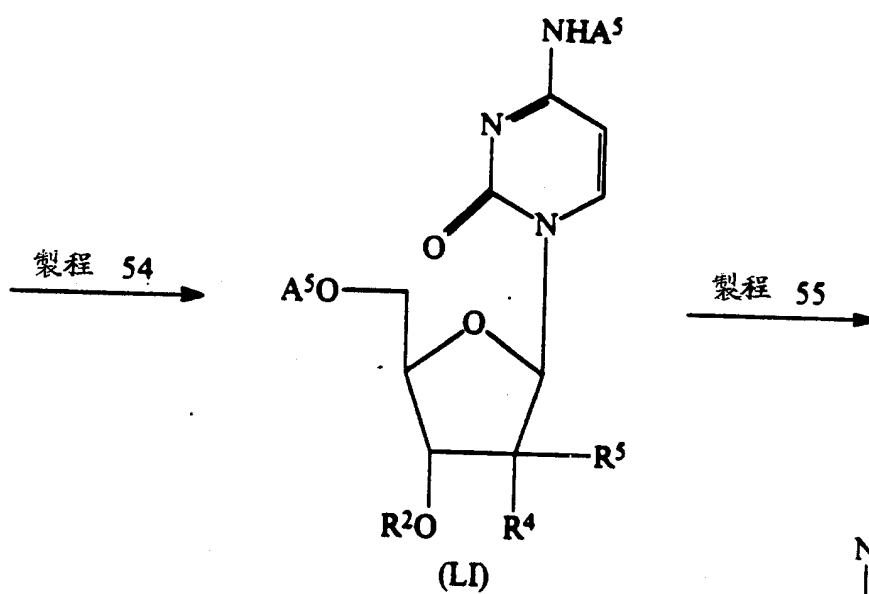
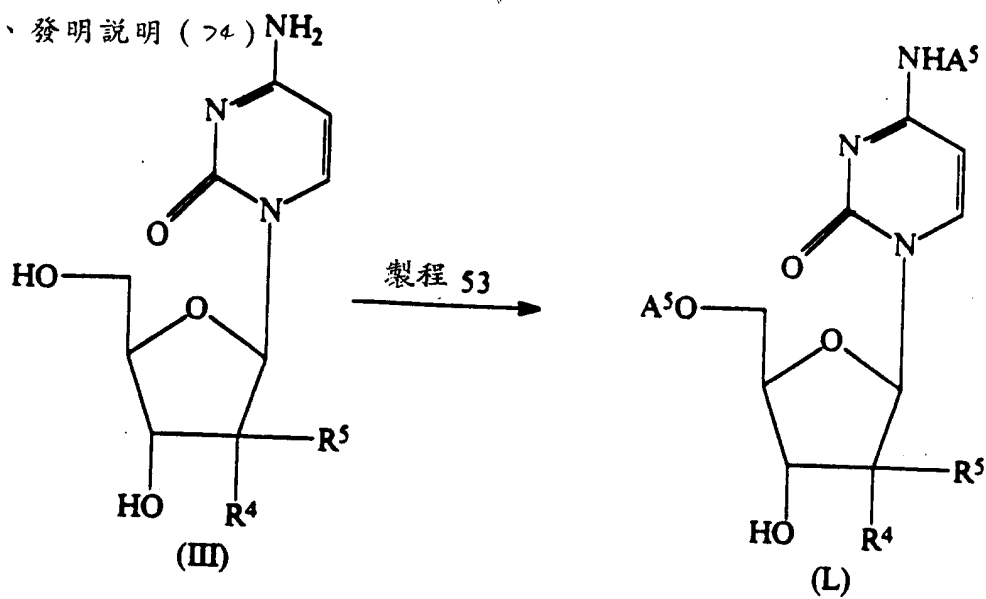
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (74)

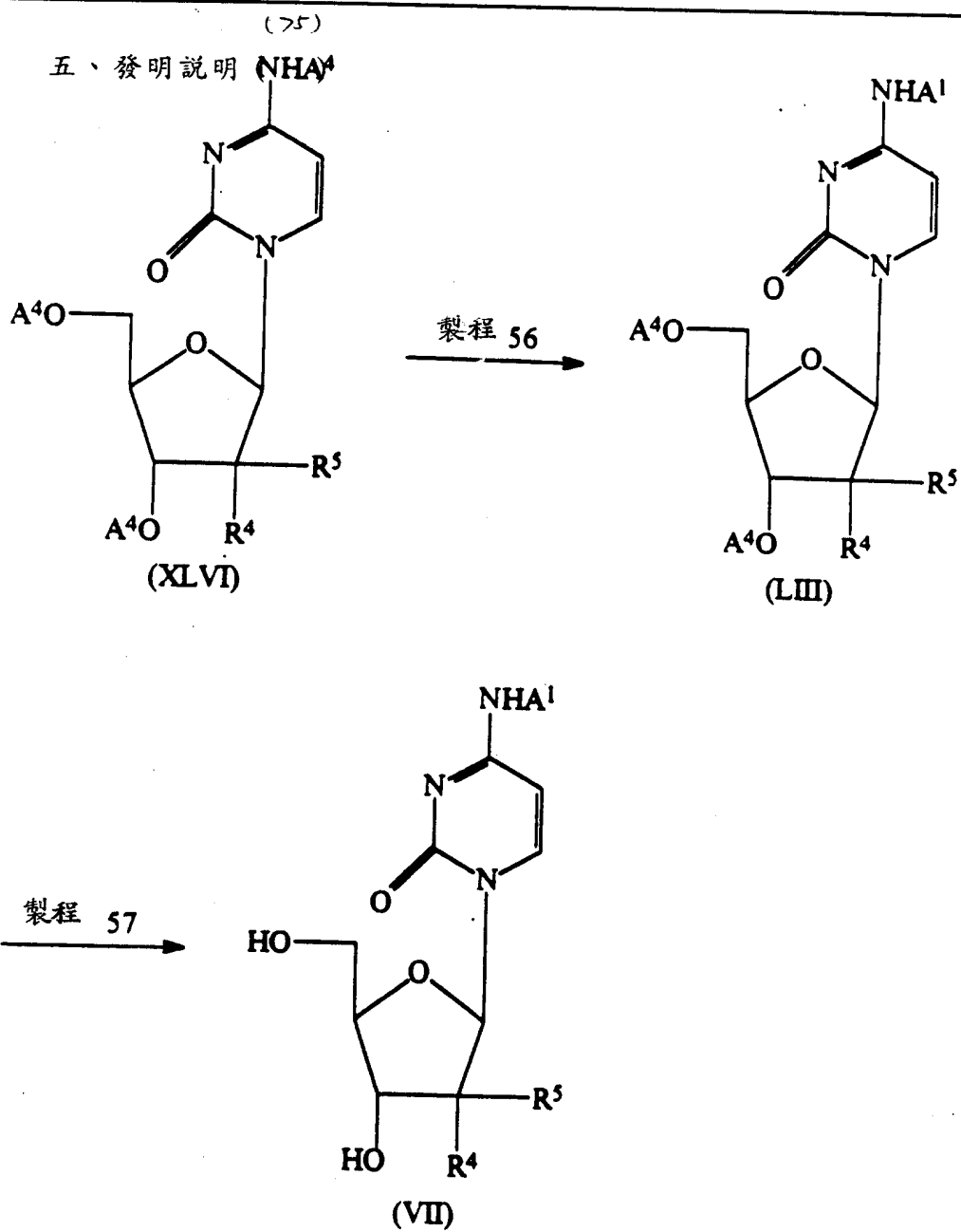


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

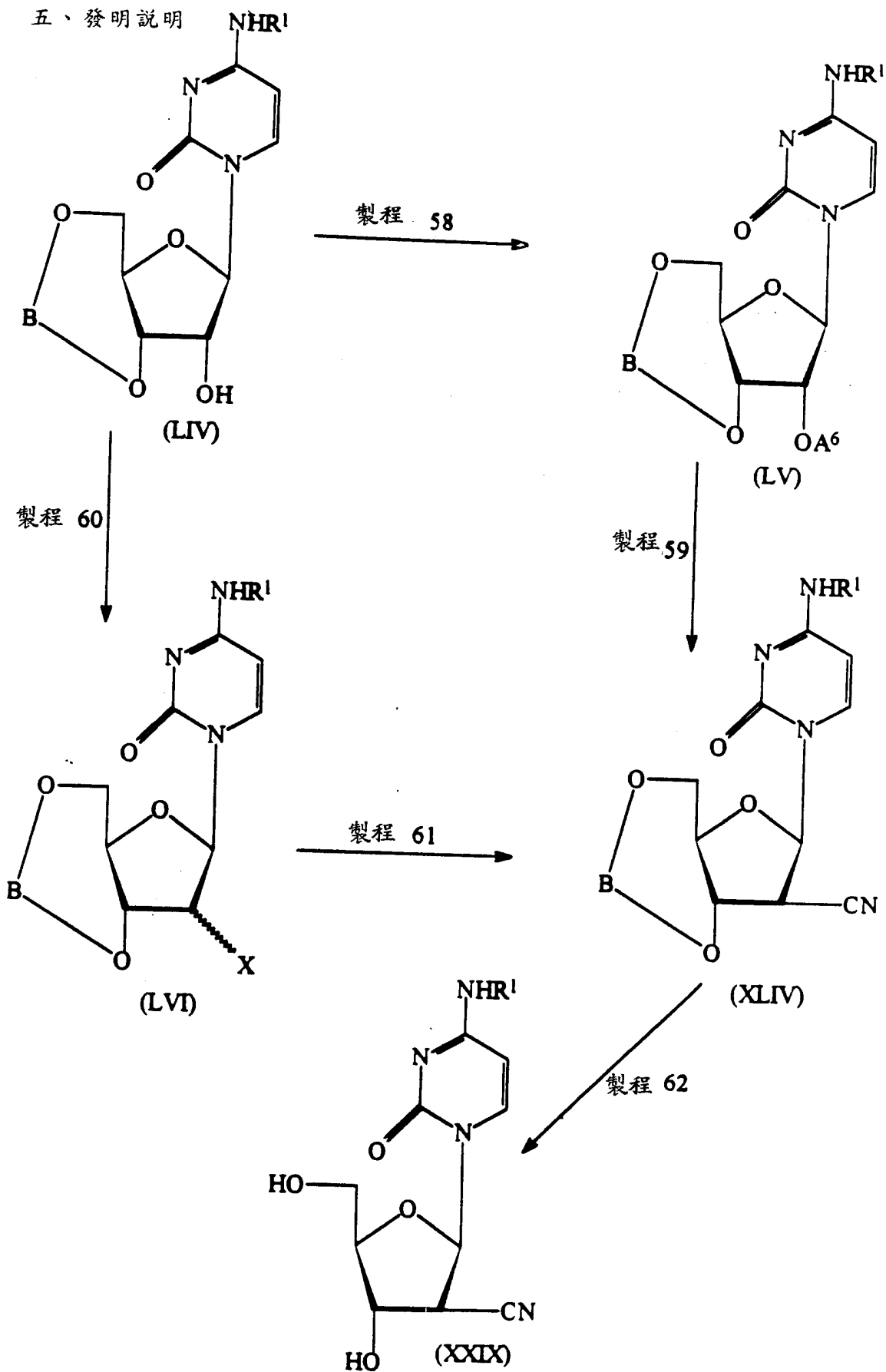
裝

訂

水

(76)

五、發明說明



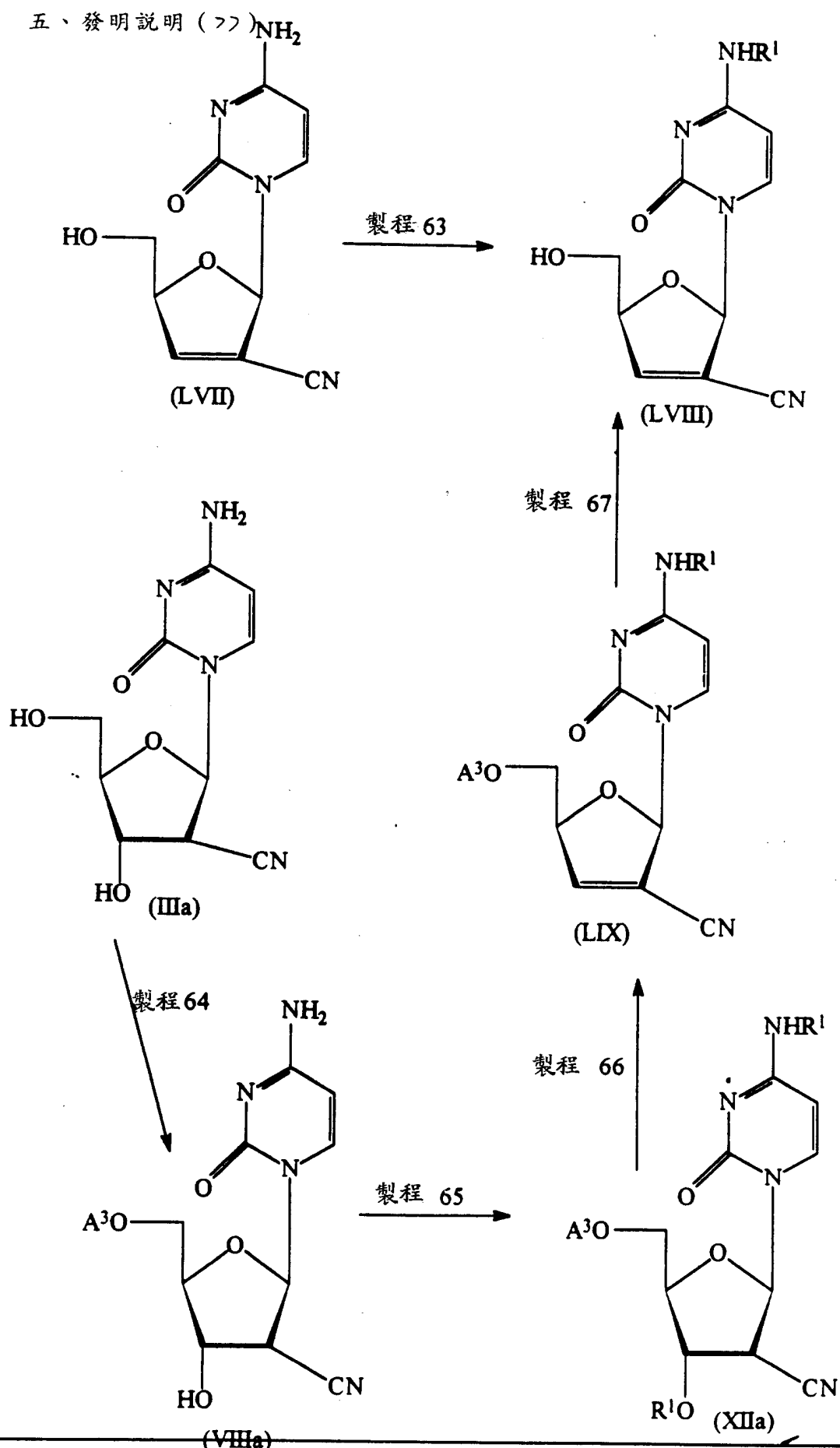
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

冰

五、發明說明 (??)

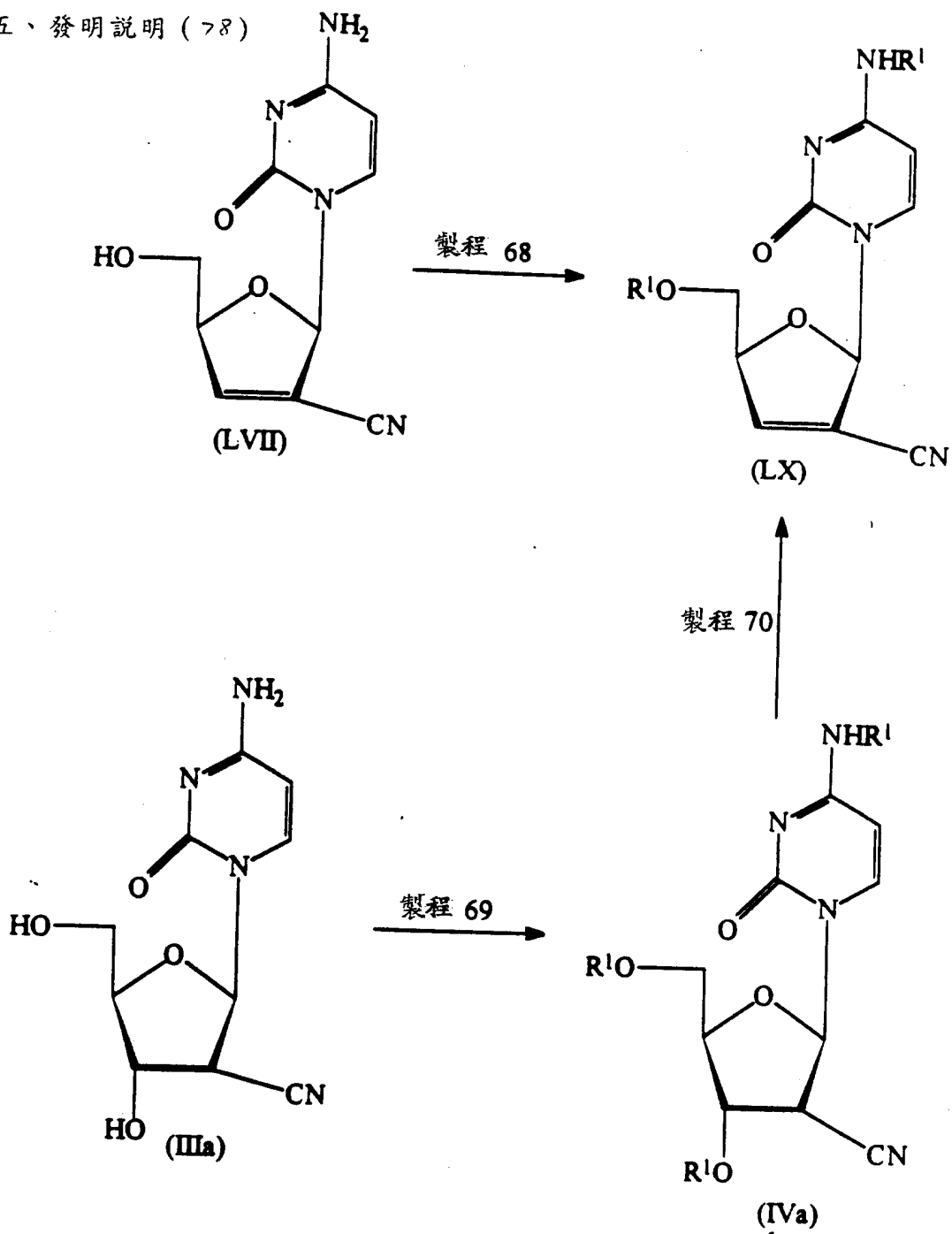


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (78)



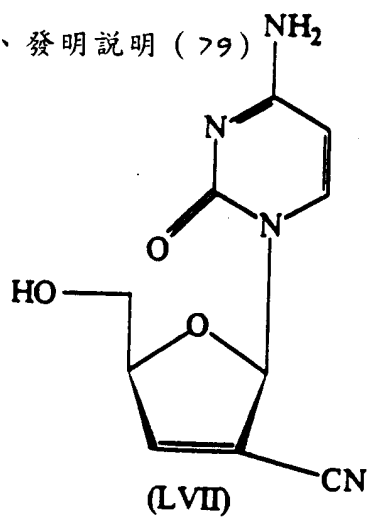
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

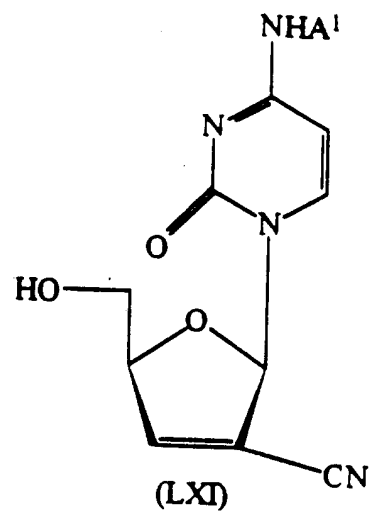
訂

線

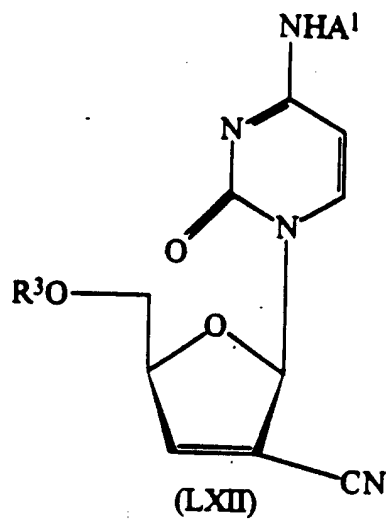
五、發明說明 (79)



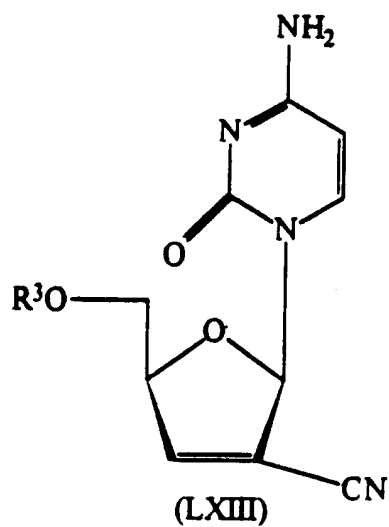
製程 71



製程 72



製程 73



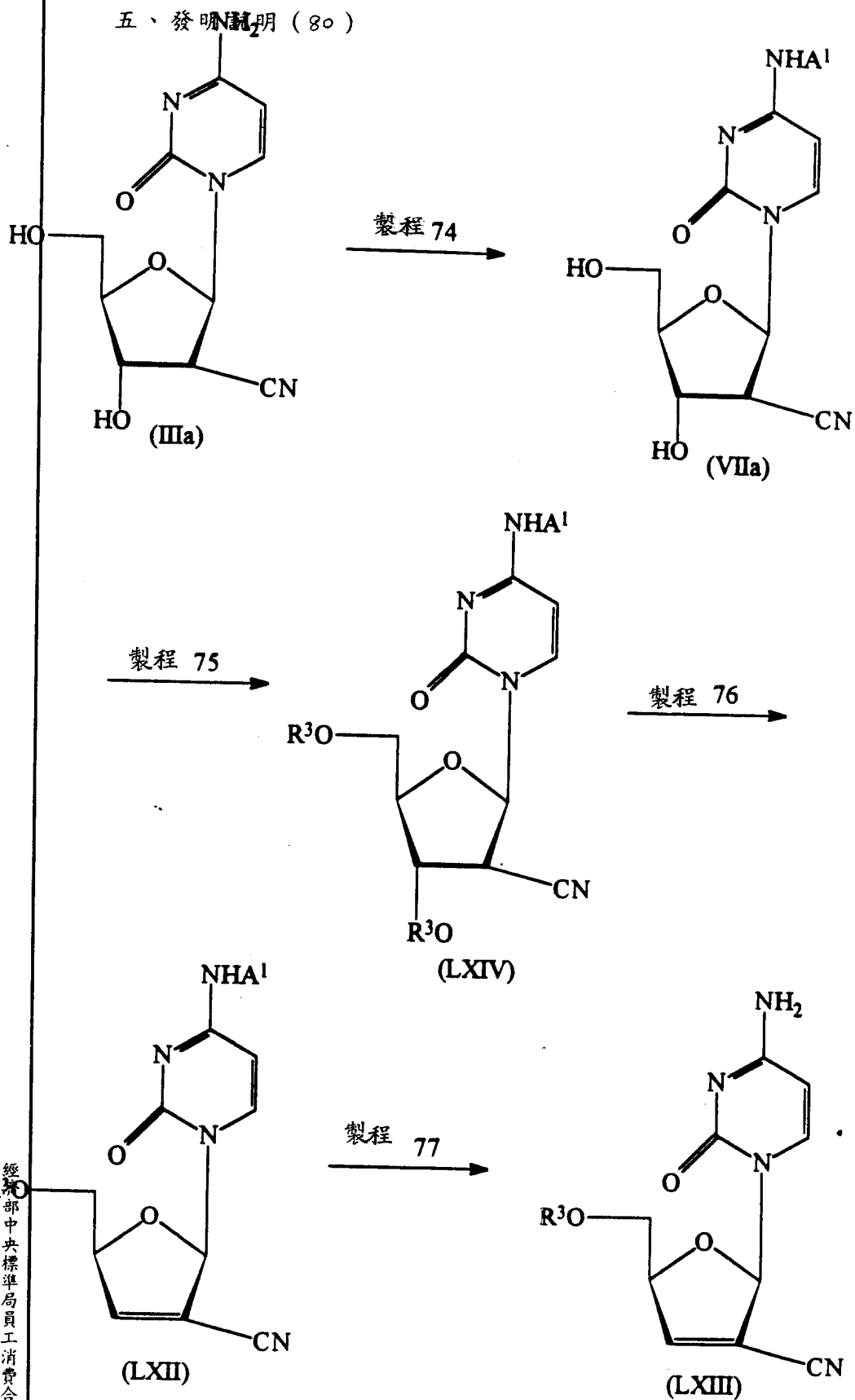
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(80)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(81)

以上反應圖之諸式中， R^1 ， R^2 及 R^3 同前。

A^1 為如前在取代基 A 所舉之胺基保護基，例如苄氧羰基或三氯乙氧羰基等取代氧羰基。

A^2 為羥基保護基，如前在取代基乃例示矽烷氧基對應之三取代矽烷基，例如三甲基矽烷基，第三丁基二甲基矽烷基或第三丁基二苯基矽烷基。

A^3 為三苯甲基，此在一以上苯基任意有一以上取代基，例如三苯甲基，4-甲氧三苯甲基或4，4'-二甲氧三苯甲基。

A^4 為三取代矽烷基，如前在取代基 B 例示矽烷氧基對應者，例如三甲基矽烷基，三苯基矽烷基，第三丁基二甲基矽烷基或第三丁基二苯基矽烷基。

A^5 為鹵烷氧羰基，如三氯乙氧羰基。

B 為 $-(R^6)(R^7)Si-O-Si(R^8)(R^9)-$ ，

式中 R^6 ， R^7 ， R^8 及 R^9 各選自 $C_1 - 8$ ，宜 $C_1 - 5$ ，尤宜 $C_1 - 4$ 烷基，芳基同前，但宜苯基或取代苯基，這種烷基及芳基之例如前在可當作羥基保護基之取代矽烷基所舉者。

涉及這些反應圖之反應如下：

製程 1

化合物(IV)乃製自令化合物(III)與羧酸 $R^1 OH$ 或與其反應性衍生物，如醯鹵 $R^1 X$ (R^1 同前， X 為鹵素)，
 酐 $R^1 OR^1$ (R^1 同前) 或混合酐 $R^1 OCOOMe$ (R^1 同前，

五、發明說明(82)

Me為甲基)或 $R^1 OCOOEt$ (R^1 同前, Et為乙基)反應。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定, 只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可, 包括: 芳族烴, 如苯, 甲苯或二甲苯; 可為脂族, 芳族或環脂族之鹵化烴, 如二氯甲烷, 氯仿, 四氯化碳, 二氯乙烷, 氯苯或二氯苯, 酯類, 如甲酸乙酯, 乙酸乙酯, 乙酸丙酯, 乙酸丁酯或碳酸二乙酯; 醚類, 如二噁烷, 二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚; 酮類, 如丙酮, 丁酮, 甲基戊酮, 異佛爾酮或環己酮, 硝基化合物, 如硝乙烷或硝苯, 腈類, 如乙腈或異丁腈; 醯胺, 如甲醯胺, 二甲基甲醯胺, 二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺; 及亞礬, 如二甲亞礬或四亞甲礬。其中宜芳族烴, 鹵化烴, 腈類或醯胺, 尤宜鹵化烴(尤其二氯甲烷)或醯胺(尤其二甲基甲醯胺)。

若用羧酸化合物, 一般宜在又有縮合劑之存在下反應。可用縮合劑之例包括N-羥基化合物, 如N-羥基丁二醯亞胺, 1-羥基苯駢三唑或N-羥基-5-正茨烯-2, 3-二羧醯亞胺; 二咪唑化合物, 如1, 1'-噁唑二咪唑或N, N'-羧基二咪唑; 二硫化合物, 如2, 2'-二吡啶基二硫; 丁二酸化合物, 如N, N'-二丁二醯亞胺基碳酸酯; 磷醯氮化合物, 如N, N'-雙(2-氧-3-噁唑啉基)磷醯氮; 草酸酯化合物, 如N, N'-二丁二醯亞胺基草酸酯(DSO), N, N'-二酞醯亞胺基草酸酯(DPO), N, N'-雙(正茨烯

五、發明說明(23)

丁二醯亞胺基)草酸酯(BNO), 1, 1'-雙(苯駢三唑基)草酸酯(BBT0), 1, 1'-雙(6-氯苯駢三唑基)草酸酯(BCT0)或1, 1'-雙(6-三氟甲基苯駢三唑基)草酸酯(BTB0);及碳化二亞胺化合物, 如二環己基碳化二亞胺(DCC), 尤宜二咪唑化合物或碳化二亞胺化合物(尤其二環己基碳化二亞胺)。

若反應劑為酐, 酸部分之性質當然取決於所欲引入醯基之性質。酐之鹵素部分宜為氯, 溴或碘。

若用醯鹵或酐化合物時, 可同時加鹼來促進反應效率。所用鹼之性質無特別限定, 任何習用於此型反應之鹼均可用, 鹼之適例包括無機鹼。如碳酸鈉, 碳酸鋰或碳酸鉀等鹼金屬碳酸鹽; 如碳酸氫鈉, 碳酸氫鉀或碳酸氫鋰等鹼金屬重碳酸鹽; 如LiH, NaH或KH等鹼金屬氫化物; 如NaOH, KOH, Ba(OH)₂或LiOH等鹼氫氧化物。其他可用之鹼包括: 如甲醇鈉, 乙醇鈉, 第三丁醇鉀或甲醇鋰等鹼金屬烷氧化物; 如甲硫醇鈉或乙硫醇鈉等硫醇之鹼金屬鹽; 有機鹼, 如三乙胺, 三丁胺, 二異丙基乙胺, N-甲基嗎啉, 吡啶, 4-(N, N-二甲胺基)吡啶, N, N-二甲苯胺, N, N-二乙苯胺, 1, 5-二吡雙環[4.3.0]壬-5-烯, 1, 4-二吡雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)或1, 8-二吡雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU); 有機金屬鹼, 如丁基鋰或二異丙胺化鋰。其中宜有機鹼, 尤其吡啶, N-甲基嗎啉或1, 8-二吡雙環[5.4.0]十一碳-7-烯。

五、發明說明(84)

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，尤宜 $-10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 1 ~ 100，尤宜 1 ~ 24 小時即足。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

當作原料之化合物(III)若 R^5 為氰基，即 β -氰基化合物(III a)，乃見於松田等〔核酸研究系報 22 號，51 頁(1990)〕。 R^4 為氰基之對應 α -氰基化合物(III b)可依後述製程 102 製造。

製程 2

化合物(V)可製自令化合物(III)與羧酸之反應性衍生物，如鹵代 $R^1 X$ (R^1 及 X 同前)，酞 $R^1 OR^1$ (R^1 同前)，或混合酞例如 $R^1 OCOOMe$ (R^1 及 Me 同前) 或 $R^1 OCOOEt$ (R^1 及 Et 同前) 反應。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴

五、發明說明 (85)

，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯，酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；酮類，如丙酮，丁酮，甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮，硝基化合物，如硝乙烷或硝苯，腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺 (DMF)，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞碸，如二甲亞碸或四亞甲碸。其中，尤宜鹵化烴（尤其二氯甲烷）或醯胺（尤其二甲基甲醯胺）。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ ，尤宜 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 1~100，尤宜 1~24 小時即足。

為防止羥基之醯化，每莫耳化合物 (III) 限用醯化劑之量為約 1 當量。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 3

化合物 (VI) 可製自令製程 II 所得化合物 (V) 與羧酸

五、發明說明(8b)

$R^2 OH$ (R^2 同前) 或其反應性衍生物, 如鹵代 $R^2 X$ (R^2 及 X 同前), 酐 $R^2 OR^2$ (R^2 同前), 或混合酐例如 $R^2 OC(=O)Me$ (R^2 及 Me 同前) 或 $R^2 OC(=O)Et$ (R^2 及 Et 同前) 反應。此反應幾同製程 1, 可仿此進行。

製程 4

化合物(VII)乃製自令化合物(III)與胺基保護劑反應。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定, 只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可, 包括: 芳族烴, 如苯, 甲苯或二甲苯; 鹵化烴, 如二氯甲烷, 氯仿, 四氯化碳, 二氯乙烷, 氯苯或二氯苯, 酯類, 如甲酸乙酯, 乙酸乙酯, 乙酸丙酯, 乙酸丁酯或碳酸二乙酯; 醚類, 如乙醚, 異丙醚, 四氫呋喃, 二噁烷, 二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚; 醇類, 如甲醇, 乙醇, 丙醇, 異丙醇, 丁醇, 異丁醇, 第三丁醇, 異戊醇, 二乙二醇, 甘油, 辛醇, 環己醇或乙二醇-甲醚; 酮類, 如丙酮, 丁酮, 甲基戊酮, 異佛爾酮或環己酮, 硝基化合物, 如硝乙烷或硝苯, 腈類, 如乙腈或異丁腈; 醯胺, 如甲醯胺, 二甲基甲醯胺, 二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺; 及亞礬, 如二甲亞礬或四亞甲礬。其中, 尤宜鹵化烴(尤其二氯甲烷)芳族烴(甲苯)或醯胺(尤其二甲基甲醯胺)。

用以引入胺基保護基之反應劑之性質無特別限定, 取決於所欲引入之基之性質。此基也無限定, 只要在酸性

五、發明說明(87)

或中性條件下能除去即可。適宜之反應劑包括：鹵烷氧羰基鹵，如三氯乙氧羰基氯；及芳烷氧羰基鹵，如苄氧羰基氯。

若所用保護劑為鹵烷氧羰基鹵或芳烷氧羰基鹵，則反應常在鹼之存在下進行。可用鹼之性質無特別限定，其中宜有機鹼，尤其三乙胺吡啶，N-甲基嗎啉或1,8-二吡雙環[5.4.0]十一碳-7-烯。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $-10\sim 100^{\circ}\text{C}$ ，尤宜 $-10\sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以1~50小時，尤宜1~24小時即足。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程5

化合物(III)與引入羥基保護基之反應劑反應，得化合物(VIII)，其中只5'位羥基選擇地被保護。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程

五、發明說明(88)

度即可，包括：芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯，酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；酮類，如丙酮，丁酮，甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮，硝基化合物，如硝乙烷或硝苯，腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺(DMF)，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞碲，如二甲亞碲或四亞甲碲。其中宜鹵化烴(尤其二氯甲烷)或醯胺(尤其二甲基甲醯胺)。

用以引入保護基之反應劑之性質無特別限定，此基也無限定，只要保護基能選擇只保護5'位羟基，且能在酸性或中性條件下能除去即可。適宜之反應劑包括：三芳甲基鹵，如三苯甲基氯；單甲氧三苯甲基氯及，二甲氧基三苯甲基氯。

若所用保護劑為三芳甲基鹵，則反應常在鹼之存在下進行。可用鹼之性質無特別限定，尤其三乙胺吡啶，N-甲基嗎啉或1,8-二吡雙環[5.4.0]十一碳-7-烯。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜0~150℃，尤宜20~100℃。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以1~100小時，尤宜2~24小時即足。

五、發明說明(89)

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 6

化合物(V)與引入羥基保護基之反應劑反應，得化合物(IX)，式中只5'位羥基選擇被保護。此製程幾同製程5，故可仿此進行。

製程 7

化合物(X)及製自令化合物(IX)與羧酸 R^2OH (R^2 同前)或與其反應性衍生物，如醯鹵 R^2X (R^2 同前，X為鹵素)，酐 R^2OR^2 (R^2 同前)，或混合酐 $R^2OCOOMe$ (R^2 同前，Me為甲基)或 $R^2OCOOEt$ (R^2 同前，Et為乙基)宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製程1，可仿此進行。

製程 8

化合物(XI)乃製自令化合物(IX)與引入羥基保護基之反應劑反應。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴

五、發明說明(90)

，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯，酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；酮類，如丙酮，丁酮，甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮，硝基化合物，如硝乙烷或硝苯，腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞碲，如二甲亞碲或四亞甲碲。其中宜二氯甲烷) 甲苯或二甲基甲醯胺)。

用以引入保護基之反應劑之性質無特別限定，只要所產生之被保護基能正常脫保護而與5'位保護基無關連即可。保護劑之適例包括：矽烷基鹵，如第三丁基二甲基矽烷基氯；鹵烷氧羰基鹵，如三氯乙氧羰基氯；及芳烷氧羰基鹵，如苄氧羰基氯。

若以矽烷基鹵，鹵烷氧羰基鹵或芳烷氧羰基鹵為保護劑，反應常在鹼之存在下進行，所用鹼之性質無特別限定，鹼之適例包括有機鹼，尤其三乙胺吡啶，N-甲基嗎啉或1,8-二吡雙環[5.4.0]十一碳-7-烯。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜-20~150℃，尤宜-10~50℃。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以1~100，尤宜1~24小時即足。

五、發明說明(91)

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 9

化合物(VIII)與羧酸 $R^1 OH$ (R^1 同前) 或其反應性衍生物，如醯鹵 $R^1 X$ (R^1 及 X 同前)，酐 $R^1 OR^1$ (R^1 同前)，或混合酐例如 $R^1 OCOOMe$ (R^1 及 Me 同前) 或 $R^1 OCOOEt$ (R^1 及 Et 同前) 宜在惰性溶劑中反應，得 N^4 ，3'-二醯化合物。反應幾同製程 1，可仿此進行。

製程 10

化合物(XIII)乃製自令製程 9 所得之化合物(XII)與經基保護基之脫保護劑宜在惰性溶劑中反應。

若保護基為三芳甲基鹵，則溶劑之適例包括：芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯；酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醇類，如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，異丁醇，第三丁醇，異戊醇，二乙二醇，甘油，辛醇，環己醇或乙二醇一甲醚，酮類，如丙酮，丁酮，甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮，腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺

五、發明說明(92)

，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞礪，如二甲亞礪或四亞甲礪；水。其中宜水或醇類。

所用脫保護劑之性質無特別限定，任何習用於習知反應之這種反應劑均可採用。例如，若以三芳甲基鹵為保護基，則脫保護劑之適例包括有機酸，如甲酸或乙酸，宜乙酸。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，尤宜 $5 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 $1 \sim 50$ ，尤宜 $1 \sim 24$ 小時即足。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 11

化合物(XIV)乃製自令製程 10 所得化合物(XIII)與羧酸 R^3OH 或與其反應性衍生物，如醯鹵 R^3X (R^3 同前， X 為鹵素)，酐 R^3OR^3 (R^3 同前) 或混合酐例如 R^3OCOOMe (R^3 同前， Me 為甲基) 或 R^3OCOOEt (R^3 同前， Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製程 1

五、發明說明(93)

，可仿此進行。

製程 12

化合物(VII)與羧酸 $R^2 OH$ (R^2 同上)或與其反應性衍生物，如醯鹵 $R^2 X$ (R^2 同前， X 為鹵素)，酐 $R^2 OR^2$ (R^2 同前)或混合酐例如 $R^2 OCOOMe$ (R^2 同前， Me 為甲基)或 $R^2 OCOOEt$ (R^2 同前， Et 為乙基)宜在惰性溶劑中反應，得化合物(VII')。反應幾同製程 1，可仿此進行。

製程 13

化合物(XV)乃製自令製程 12所得化合物(VII')與胺基保護基之脫保護劑反應。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯；酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；醇類，如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，異丁醇，第三丁醇，異戊醇，二乙二醇，甘油，辛醇，環己醇或乙二醇一甲醚；酮類，如丙酮，丁酮，甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯；腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或

五、發明說明(94)

六甲基磷醯三胺；及亞碲，如二甲亞碲或四亞甲碲，及水與如甲酸，乙酸或丙酸等有機酸之混液，宜甲醇，乙醇或80% v/v乙酸水溶液。

所用脫保護劑之性質無特別限定，任何這種習用於脫保護反應之反應劑均可採用。例如，若保護基為芳烴氧羰基時，可由觸媒還原來進行。又若保護基為鹵烴氧羰基時，可令此化合物與鋅在80%乙酸水溶液中接觸。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $-10\sim 100^{\circ}\text{C}$ ，尤宜 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以1~100，尤宜1~24小時即足。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程14

令製程13所得化合物(XV)與羧酸 R^1OH (R^1 同前)或與其反應性衍生物，如醯鹵 R^1X (R^1 同前，X為鹵素)，酐 R^1OR^1 (R^1 同前)，或混合酐 R^1OCOOMe (R^1

五、發明說明(95)

同前，Me為甲基)或 $R^1 OCOOEt$ (R^1 同前，Et為乙基)宜在惰性溶劑中反應，得有被保護胺基之化合物(XV')。此製程幾同製程1，可仿此進行。

製程15

化合物(VI)與羟基保護劑在惰性溶劑中反應，得5'位羟基選擇保護之化合物(XVII)。反應幾同製程5，可仿此進行。

製程16

令化合物(XVII)與羟基保護劑在惰性溶劑中反應，得化合物(XVIII)。反應幾同製程8，可仿此進行。

製程17

化合物(X)之5'位羟基保護基經與脫保護劑在惰性溶劑中反應，得化合物(XIX)。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯；酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃，二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；醇類，如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，異丁醇，第三丁醇，異戊醇，二乙二醇，甘油，辛醇，環己醇或乙二醇-甲醚；酮類，如丙酮，丁酮，甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮

五、發明說明(96)

；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯；腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞碲，如二甲亞碲或四亞甲碲。其中宜醇類，尤其甲醇或乙醇。

脫保護基之性質無特別限定，任何習用於脫保護反應之劑均可採用，例如乙酸，三氟乙酸，或HCl/甲醇，尤宜乙酸或三氟乙酸。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $-10\sim 100^{\circ}\text{C}$ ，尤宜 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以1~50，尤宜1~24小時即足。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 18

令製程 17 所得化合物 (XIX) 與羧酸 R^3OH (R^3 同上) 或與其反應性衍生物，如醯鹵 R^3X (R^3 同前，X 為鹵素)，酐 R^3OR^3 (R^3 同前) 或混合酐 R^3OCOOMe (R^3 同前，Me 為甲基) 或 R^3OCOOEt (R^3 同前，Et 為乙基)

五、發明說明(97)

宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製程 11，可仿此進行。

製程 19

令化合物(XI)與脫保護劑宜在惰性溶劑中反應來去除 5'位羟基保護基，得化合物(XXI)。反應幾同製程 17，可仿此進行。

製程 20

令製程 19所得化合物(XXI)與羧酸 $R^3 OH$ (R^3 同上) 或與其反應性衍生物，如鹵鹵 $R^3 X$ (R^3 同前， X 為鹵素)，酐 $R^3 OR^3$ (R^3 同前) 或混合酐 $R^3 OC(=O)Me$ (R^3 同前， Me 為甲基) 或 $R^3 OC(=O)Et$ (R^3 同前， Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中反應。此製程幾同製程 11，可仿此進行。

製程 21

令製程 20所得化合物(XXII)與脫保護劑宜在惰性溶劑中反應來選擇去除 3'位羟基保護基，得化合物(XXIII)。可用之脫保護劑包括氟化四丁基銨，氟化鉀及溴化四乙基銨。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $-10 \sim 50^\circ C$ ，尤宜 $-5 \sim 30^\circ C$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 1~100，尤宜 1~24 小時即足。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如

五、發明說明(98)

一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 22

化合物 (XX) 乃製自令製程 21 所得化合物 (XXIII) 與羧酸 $R^2 OH$ (R^2 同前) 或與其反應性衍生物，如醯鹵 $R^2 X$ (R^2 同前，X 為鹵素)，酐 $R^2 OR^2$ (R^2 同前) 或混合酐 $R^2 OC(=O)Me$ (R^2 同前，Me 為甲基) 或 $R^2 OC(=O)Et$ (R^2 同前，Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製程 1，可仿此進行。

製程 23

被保護中間體 (XXIV) 乃製自令化合物 (XVII) 與羧酸 $R^2 OH$ (R^2 同前) 或與其反應性衍生物，如醯鹵 $R^2 X$ (R^2 同前，X 為鹵素)，酐 $R^2 OR^2$ (R^2 同前) 或混合酐 $R^2 OC(=O)Me$ (R^2 同前，Me 為甲基) 或 $R^2 OC(=O)Et$ (R^2 同前，Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製程 1，可仿此進行。

製程 24

令製程 23 所得之化合物 (XXIV) 與脫保護劑宜在惰性溶劑中反應來選擇去除 5' 位羥基保護基，得化合物 (XXV)。反應幾同製程 17，可仿此進行。

五、發明說明 (99)

製程 25

製程 24 所得化合物 (XXV) 與羧酸 $R^3 OH$ (R^3 同前) 或與其反應性衍生物, 如醯鹵 $R^3 X$ (R^3 同前, X 為鹵素), 酐 $R^3 OR^3$ (R^3 同前) 或混合酐 $R^3 OC(=O)Me$ (R^3 同前, Me 為甲基) 或 $R^3 OC(=O)Et$ (R^3 同前, Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製程 1, 可仿此進行。

製程 26

令製程 25 所得之化合物 (XXVI) 與胺基脫保護劑在惰性溶劑中反應, 得化合物 (XXVII)。反應幾同製程 13, 可仿此進行。

製程 27

化合物 (XX) 乃製自令製程 26 所得化合物 (XXVII) 與羧酸 $R^2 OH$ (R^2 同前) 或與其反應性衍生物, 如醯鹵 $R^2 X$ (R^2 同前, X 為鹵素), 酐 $R^2 OR^2$ (R^2 同前) 或混合酐 $R^2 OC(=O)Me$ (R^2 同前, Me 為甲基) 或 $R^2 OC(=O)Et$ (R^2 同前, Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製程 1, 可仿此進行。

製程 28

令化合物 (XXV) 與胺基保護基之脫保護劑宜在惰性溶劑中反應, 得化合物 (XXVIII)。反應幾同製程 13, 可仿此進行。

製程 29

化合物 (XXIX) 乃製自令製程 28 所得化合物 (XXVIII) 與

五、發明說明 (100)

羧酸 $R^1 OH$ (R^1 同前) 或與其反應性衍生物, 如醯鹵 $R^1 X$ (R^1 同前, X 為鹵素), 酐 $R^1 OR^1$ (R^1 同前), 或混合酐 $R^1 OC(=O)Me$ (R^1 同前, Me 為甲基) 或 $R^1 OC(=O)Et$ (R^1 同前, Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製程 1, 可仿此進行。

製程 30

令化合物 (XVIII) 與脫保護劑宜在惰性溶劑中反應來選擇去除 5' 位羥基保護基, 得化合物 (XXX)。反應幾同製程 17, 可仿此進行。

製程 31

令製程 30 所得化合物 (XXX) 與羧酸 $R^3 OH$ (R^3 同前) 或與其反應性衍生物, 如醯鹵 $R^3 X$ (R^3 同前, X 為鹵素), 酐 $R^3 OR^3$ (R^3 同前) 或混合酐 $R^3 OC(=O)Me$ (R^3 同前, Me 為甲基) 或 $R^3 OC(=O)Et$ (R^3 同前, Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製程 1, 可仿此進行。

製程 32

令製程 31 所得之化合物 (XXXI) 與胺基保護基之脫保護劑宜在惰性溶劑中反應, 得化合物 (XXXII)。反應幾同製程 13, 可仿此進行。

製程 33

令製程 32 所得之化合物 (XXXII) 與脫保護劑宜在惰性溶劑中反應來選擇去除 3' 位羥基保護基, 得化合物 (XXXIII)。反應幾同製程 21, 可仿此進行。

五、發明說明 (101)

製程 32 與製程 33 之次序必要時可倒反。

製程 34

化合物 (XIV) 乃製自令製程 33 所得化合物 (XXXIII) 與羧酸 $R^1 OH$ (R^1 同前) 或與其反應性衍生物, 如醯鹵 $R^1 X$ (R^1 同前, X 為鹵素), 酐 $R^1 OR^1$ (R^1 同前), 或混合酐 $R^1 OCOOMe$ (R^1 同前, Me 為甲基) 或 $R^1 OCOOEt$ (R^1 同前, Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製程 1, 可仿此進行。

製程 35

令化合物 (XVIII) 與胺基保護基之脫保護劑宜在惰性溶劑中反應, 得有自由胺基化合物 (XXXIV)。反應幾同製程 13, 可仿此進行。

製程 36

令製程 35 所得之化合物 (XXXIV) 與脫保護劑宜在惰性溶劑中反應來選擇去除 5' 位羥基保護基, 得化合物 (XXXV)。反應幾同製程 19, 可仿此進行。

製程 35 與製程 36 之次序必要時可倒反。

製程 37

令製程 36 所得化合物 (XXXV) 與羧酸 $R^1 OH$ (R^1 同前) 或與其反應性衍生物, 如醯鹵 $R^1 X$ (R^1 同前, X 為鹵素), 酐 $R^1 OR^1$ (R^1 同前), 或混合酐 $R^1 OCOOMe$ (R^1 同前, Me 為甲基) 或 $R^1 OCOOEt$ (R^1 同前, Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製程 1, 可仿此進

五、發明說明 (102)

行。

製程 38

令製程 37 所得之化合物 (XXXVI) 與脫保護劑宜在惰性溶劑中反應，得化合物 (XXXVII)。反應幾同製程 21，可仿此進行。

製程 39

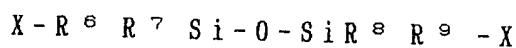
化合物 (XXIX) 乃製自令製程 38 所得化合物 (XXXVII) 與羧酸 $R^2 OH$ (R^2 同前) 或與其反應性衍生物，如醯鹵 $R^2 X$ (R^2 同前， X 為鹵素)，酐 $R^2 OR^2$ (R^2 同前) 或混合酐 $R^2 OCOOMe$ (R^2 同前， Me 為甲基) 或 $R^2 OCOOEt$ (R^2 同前， Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製程 1，可仿此進行。

製程 40

化合物 (XXXIX) 乃製自令化合物 (XXXVIII) 與羧酸反應性衍生物，如醯鹵 $R^1 X$ (R^1 同前， X 為鹵素)，酐 $R^1 OR^1$ (R^1 同前)，或混合酐 $R^1 OCOOMe$ (R^1 同前， Me 為甲基) 或 $R^1 OCOOEt$ (R^1 同前， Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中無鹼之存在下反應。反應幾同製程 2，可仿此進行。

製程 41

用如下式化合物



式中 R^6 ， R^7 ， R^8 ， R^9 同前，將製程 40 所得化合物

五、發明說明 (10%)

(XXXIX)之3'-及5'-位羥基同時保護，得化合物(XL)。

此製程之條件為習知者 [M.J. Robins, J. S. Wilson, L. Sawyer及M. N. G. James, Can. J. Chem., 61, 1911 (1983)]。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，其適例包括：鹼性溶劑，如吡啶。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜-10~100°C，尤宜0~50°C。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以1~30，尤宜1~5小時即足。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 42

化合物(XLI)乃製自令製程41所得之化合物(XL)在2'位之羥基依習知方法 [F. Hansske等, Tetrahedron, 40, 125 (1984)] 來氧化。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定

五、發明說明 (104)

，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可；包括：芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲烷或氯仿；醚類，如乙醚，四氫呋喃，二噁烷或二甲氧乙烷；醯胺類，如二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；亞碲類，如二甲亞碲；酮類，如丙酮或丁酮；腈類，如乙腈。尤宜二氯甲烷或氯仿。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，尤宜 $10 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 10 分 ~ 12 小時，尤宜 30 分 ~ 10 小時即足。

此氧化反應可加相仿觸媒如氯化三乙基苧銻，或溴化三丁基苧銻等來加速。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，尤宜 $10 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 10 分 ~ 12 小時，尤宜 30 分 ~ 6 小時即足。

所得化合物 (XLI)，可從反應混合物依種種常法回收分離及精製，例如一適宜回收程序包括：倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。

必要時，所得化合物可用如活性炭或矽膠等種種吸附

五、發明說明(105)

劑之吸附層析，離子交換層析，用 Sephadex (商標) 柱之凝膠過濾，或從如乙醚，乙酸乙酯或氯仿等有機溶劑再結晶來精製。

製程 43

本發明中之化合物 (XLII) 乃製自令製程 42 所得之化合物 (XLI) 與氰化物反應。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：水與脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油醚之混液；水與芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯之混液，水與醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃，二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚之混液。尤宜水與醚或酯之混液。

反應常在鹼之存在下進行，以促進反應。鹼之性質無特別限定，可為有機或無機，能用以加速反應即可。鹼之適例包括：鹼金屬氫氧化物，如 NaOH, KOH；鹼金屬碳酸鹽，如碳酸鈉或碳酸鉀；及鹼金屬磷酸鹽，如磷酸二氫鈉或磷酸氫二鈉。

所用氰化物也無特別限定，只要能溶於水而產生氰基離子即可。適宜之氰化物包括鹼金屬氰化物，如氰化鈉或氰化鉀。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，尤宜 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變

五、發明說明 (106)

化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以30分~96小時，尤宜約5~24小時即足。

所得化合物(XLII)依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。

必要時，所得化合物可用如活性炭或矽膠等種種吸附劑之吸附層析，離子交換層析，用Sephadex(商標)柱之凝膠過濾，或從如乙醚，乙酸乙酯或氯仿等有機溶劑再結晶來精製。

在本製程所得化合物(XLII)依腈基之 α -及 β -組態而以立體異構物之混合物存在，這些異構物可合用於下一製程。

製程44

製程43所得化合物(XLII)之2'位羟基經硫羰化，得有用之中間體(XLIII)。此反應可用被取代硫羰化試劑進行。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括醯胺，如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺；亞碲，如二甲亞碲；及腈類，如乙腈。其中宜乙腈。

所用硫羰化劑之性質也無特別限定，只要能將羟基予

五、發明說明(107)

以硫羰化則任何習用於此型反應者均可採用，包括：低烷氧硫羰基鹵，如甲氧硫羰基氯或乙氧硫羰基氯，及芳硫羰基鹵，如苯氧硫羰基氯或苯氧硫羰基氯。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $-20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ ，尤宜 $-10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 1~30，尤宜 2~5 小時即足。

必要時可加有機鹼，如 4，4-二甲胺基吡啶或三乙胺來加速反應。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：倒入水中，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 45

從製程 44 所得之化合物 (XLIII) 宜在惰性溶劑中觸媒去除 2' 位硫羰氧基，得化合物 (XLIV)。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油醚；芳族烴，如苯，甲苯，或二甲苯；及醚類，如乙醚

五、發明說明 (108)

，異丙醚，四氫呋喃，二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚，其中宜芳族烴例如苯或甲苯。所用反應劑為習知，氫化三烷基錫，如氫化三丁基錫。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 50 ~ 250°C，尤宜所用溶劑之沸點。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 30 分 ~ 10 小時，尤宜約 30 分 ~ 3 小時即足。

為促進反應，可以自由基起始劑，如偶氮基雙異丁腈為觸媒。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：倒入水中，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。

必要時，所得化合物可用如活性炭或矽膠等種種吸附劑之吸附層析，離子交換層析，用 Sephadex (商標) 柱之凝膠過濾，或從如乙醚，乙酸乙酯或氯仿等有機溶劑再結晶來精製。

製程 46

令製程 45 所得之化合物 (XLIV) 宜在惰性溶劑中以羟基保護基之脫保護劑處理，得本發明之化合物 (XLV)。

被保護部分之脫保護方法乃視保護基之性質而異，但脫保護反應可用習知方法進行。若保護基為三芳基甲基或

五、發明說明 (109)

四烷基矽氧烷，則脫保護可仿製程 21 進行，脫保護劑之例包括氟化四丁基銨，氟化鉀及溴化四乙基銨。反應常宜在溶劑中進行。溶劑之性質無特別限定，只要對反應及反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，溶劑之適例包括：如甲醇，乙醇等醇，如四氫呋喃，二噁烷等醚，及這些有機溶劑與水之混液。

所用觸媒宜為酸，酸之性質無特別限定，任何習用為 Bronsted 酸者均可採用。適宜酸包括：如鹽酸，硫酸等無機酸，如對甲苯磺酸等有機酸，及如 Dowex (商標品) 50W 等強酸性陽離子交換樹脂。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 0~50℃，尤宜室溫。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 10 分~18 小時，尤宜 30~5 小時即足。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：倒入水中，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。

必要時，所得化合物可用如活性炭或矽膠等種種吸附劑之吸附層析，離子交換層析，用 Sephadex (商標) 柱之凝膠過濾，或從如甲醇，乙醇，乙醚，乙酸乙酯或氯仿等有機溶劑再結晶來精製。

製程 47

五、發明說明 (110)

化合物 (XLVI) 乃製自令化合物 (III) 與三取代矽烷基鹵宜在惰性溶劑及鹼之存在下反應。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油醚；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯；酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃，二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；酮類，如丙酮，丁酮，甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯，腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞碸，如二甲亞碸。其中宜芳族烴，鹵化烴。

所用鹼之性質亦無特別限定，任何習用於此型反應之鹼均可用，鹼之適例包括無機鹼。如碳酸鈉，碳酸鋰或碳酸鉀等鹼金屬碳酸鹽；如碳酸氫鈉，碳酸氫鉀或碳酸氫鋰等鹼金屬重碳酸鹽；如 LiH, NaH 或 KH 等鹼金屬氫化物。其他可用之鹼包括：如甲醇鈉，乙醇鈉，第三丁醇鉀或甲醇鋰等鹼金屬烷氧化物；如甲硫醇鈉或乙硫醇鈉等硫醇之鹼金屬鹽；有機鹼，如三乙胺，三丁胺，二異丙基乙胺，N-甲基嗎啉，吡啶，4-(N, N-二甲胺基)吡啶，N, N-二甲苯胺，N, N-二乙苯胺，1, 5-二吡雙

五、發明說明 (///)

環〔4.3.0〕壬-5-烯。1, 4-二吡雙環〔2.2.2〕辛烷或1, 8-二吡雙環〔5.4.0〕十一碳-7-烯及有機金屬鹼，如丁基鋰或異丙胺化鋰。其中宜三乙胺或吡啶。

可用之反應劑包括習用者：三甲基矽烷基氣，三苯基矽烷基溴，第三丁基二甲基矽烷基氣，第三丁基二苯基矽烷基溴等，其中宜三甲基矽烷基氣。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，尤宜 $-10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以1~100，尤宜5~24小時即足。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 48

化合物(XLVII)可製自令製程47所得之化合物(XLVI)與鹵鹵 R^1X (式中 R^1 及X同前)宜在惰性溶劑中反應。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油醚；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲

五、發明說明 (112)

烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯；酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；醇類，如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，異丁醇，第三丁醇，異戊醇，二乙二醇，甘油，辛醇，環己醇或乙二醇—甲醚；酮類，如丙酮，丁酮，甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯；腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞碲，如二甲亞碲或四亞甲碲。其中宜芳族烴或鹵化烴。

$R^1 X$ 之 X 可為氯，溴或碘。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ ，尤宜 $-10 \sim 50^\circ\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以1~100，尤宜2~24小時即足。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

五、發明說明 (13)

製程 49

令製程 48 所得化合物 (XLVII) 與脫保護劑反應，得化合物 (V)。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油醚；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯；酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；醇類，如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，異丁醇，第三丁醇，異戊醇，二乙二醇，甘油，辛醇，環己醇或乙二醇一甲醚；酮類，如丙酮，丁酮，甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯；腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞碲，如二甲亞碲或四亞甲碲。其中宜芳族烴或鹵化烴。

所用保護基之消去一般令化合物 (XLVII) 在水之存在下攪拌或以如氟化四丁基銨等能產生氟陰離子之化合物處理。脫保護宜在水之存在下攪拌來進行。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，尤宜 $-5 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛

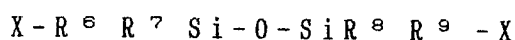
五、發明說明 (114)

變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 1 ~ 100，尤宜 2 ~ 20 小時即足。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 50

用如下式化合物



式中 R^6 ， R^7 ， R^8 ， R^9 同前，將化合物 (III) 之 3'-及 5'-位羟基同時保護，得化合物 (XLVIII)。反應可仿製程 41 進行。

製程 51

化合物 (XLIX) 乃製自令製程 50 所得化合物 (XLVII) 與羧酸 R^1OH (R^1 同前) 或與其反應性衍生物，如鹼鹵 R^1X (R^1 同前， X 為鹵素)，酐 R^1OR^1 (R^1 同前)，或混合酐 $R^1OCOO Me$ (R^1 同前， Me 為甲基) 或 $R^1OCOO Et$ (R^1 同前， Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製程 1，可仿此進行。

製程 52

五、發明說明 (115)

令製程 51 所得之化合物 (XLIX) 與羟基保護基之脫保護劑宜在惰性溶劑中反應，得本發明之化合物 (V)。反應幾同製程 46，可仿此進行。

製程 53

化合物 (L) 乃製自令化合物 (III) 與能選擇保護 4 位胺基及 5' 位羟基之反應劑宜在惰性溶劑及鹼之存在下反應。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油醚；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯；酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃，二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；酮類，如丙酮，丁酮，甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯；腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞碲，如二甲亞碲或四亞甲碲。其中宜芳族烴或鹵化烴。

適用之保護劑包括：三苯甲基氯，4-甲氧三苯甲基氯及 4, 4'-二甲氧三苯甲基氯。宜 4, 4'-二甲氧三苯甲基氯。所用鹼之性質無特別限定，任何習用於此型反應之鹼均可用，鹼之適例包括無機鹼。如碳酸鈉，碳酸鋰或

五、發明說明 (116)

碳酸鉀等鹼金屬碳酸鹽；如碳酸氫鈉，碳酸氫鉀或碳酸氫鋰等鹼金屬重碳酸鹽；如 LiH, NaH 或 KH 等鹼金屬氫化物。其他可用之鹼包括：如甲醇鈉，乙醇鈉，第三丁醇鉀或甲醇鋰等鹼金屬烷氧化物；如甲硫醇鈉或乙硫醇鈉等硫醇之鹼金屬鹽；有機鹼，如三乙胺，三丁胺，二異丙基乙胺，N-甲基嗎啉，吡啶，4-(N, N-二甲胺基)吡啶，N, N-二甲苯胺，N, N-乙苯胺，1, 5-二吡雙環 [4.3.0] 壬-5-烯，1, 4-二吡雙環 [2.2.2] 辛烷或 1, 8-二吡雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯及有機金屬鹼，如丁基鋰或異丙胺化鋰。其中宜三乙胺或吡啶。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 10~100°C，尤宜 20~80°C。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 1~100 小時，尤宜 1~20 小時即足。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 54

化合物 (LI) 乃製自令製程 53 所得化合物 (L) 與羧酸

五、發明說明 (いフ)

$R^2 OH$ (R^2 同上) 或與其反應性衍生物, 如鹵代 $R^2 X$ (R^2 同前, X 為鹵素), 酐 $R^2 OR^2$ (R^2 同前) 或混合酐 $R^2 OCOOMe$ (R^2 同前, Me 為甲基) 或 $R^2 OCOOEt$ (R^2 同前, Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製程 1, 可仿此進行。

製程 55

令製程 54 所得之化合物 (LI) 與脫保護劑宜在惰性溶劑中反應來去除 5' 位羥基保護基, 得化合物 (LII)。反應幾同製程 17, 可仿此進行。

製程 56

令化合物 (XLVI) 與胺基保護劑宜在惰性溶劑中反應來交換 4 位胺基保護基, 得化合物 (LIII)。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定, 只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可, 包括: 脂族烴, 如己烷, 庚烷, 石油英或石油醚; 芳族烴, 如苯, 甲苯或二甲苯; 鹵化烴, 如二氯甲烷, 氯仿, 四氯化碳, 二氯乙烷, 氯苯或二氯苯; 酯類, 如甲酸乙酯, 乙酸乙酯, 乙酸丙酯, 乙酸丁酯或碳酸二乙酯; 醚類, 如乙醚, 異丙醚, 四氫呋喃, 二噁烷, 二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚; 酮類, 如丙酮, 丁酮, 甲基戊酮, 異佛爾酮或環己酮; 硝基化合物, 如硝乙烷或硝苯; 腈類, 如乙腈或異丁腈; 醯胺, 如甲醯胺, 二甲基甲醯胺, 二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺; 及亞碲

五、發明說明 (118)

，如二甲亞碲或四亞甲碲。其中宜芳族烴或鹵化烴。

適用之保護劑為三氯乙氧羰基氯或三溴乙氧羰基溴。其中宜三氯乙氧羰基氯。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，尤宜 $5 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 $1 \sim 100$ 小時，尤宜 $2 \sim 24$ 小時即足。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 57

令製程 56 所得之化合物 (LIII) 與脫保護劑宜在惰性溶劑中反應，得化合物 (VII)。反應製程 49，可仿此進行。

製程 58

化合物 (LV) 可製自令化合物 (LIV) 與磺醯鹵宜在惰性溶劑及鹼之存在下反應。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油

五、發明說明(119)

醚；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯；酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃，二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；酮類，如丙酮，丁酮，甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯；腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞碲，如二甲亞碲或四亞甲碲。其中宜芳族烴或鹵化烴。

磺醯鹵之適例為三氟甲磺醯氯，三氟甲磺醯溴及對甲苯磺醯氯，宜三氟甲磺醯氯。

所用鹼之性質無特別限定，任何習用於此型反應之鹼均可用，鹼之適例包括無機鹼。如碳酸鈉，碳酸鋰或碳酸鉀等鹼金屬碳酸鹽；如碳酸氫鈉，碳酸氫鉀或碳酸氫鋰等鹼金屬重碳酸鹽；如LiH，NaH或KH等鹼金屬氫化物。其他可用之鹼包括：如甲醇鈉，乙醇鈉，第三丁醇鉀或甲醇鋰等鹼金屬烷氧化物；如甲硫醇鈉或乙硫醇鈉等硫醇之鹼金屬鹽；有機鹼，如三乙胺，三丁胺，二異丙基乙胺，N-甲基嗎啉，吡啶，4-(N，N-二甲胺基)吡啶，N，N-二甲苯胺，N，N-乙苯胺，1，5-二吡雙環[4.3.0]壬-5-烯，1，4-二吡雙環[2.2.2]辛烷或1，8-二吡雙環[5.4.0]十一碳-7-烯及有機金屬鹼，如丁鋰或異丙胺化鋰。其中宜三乙胺或吡啶。

五、發明說明 (120)

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，尤宜 $-10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 1 ~ 50 小時，尤宜 5 ~ 24 小時即足。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 59

令製程 58 所得之化合物 (LV) 與氰化劑反應，得化合物 (XLIV)。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油醚；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯；酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃，二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；醇類，如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，異丁醇，第三丁醇，異戊醇，二

五、發明說明 (121)

乙二醇，甘油，辛醇，環己醇或乙二醇-甲醚；酮類，如丙酮，丁酮，甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯；腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞礬，如二甲亞礬或四亞甲礬。其中宜醯胺。

氰化劑適例為氰化鈉，氰化鉀，氰化三乙胺，宜氰化鉀。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $5^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，尤宜 $10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 $1 \sim 100$ 小時，尤宜 $5 \sim 24$ 小時即足。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 60

化合物 (LVI) 可製自令化合物 (LIV) 與鹵化劑反應。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程

五、發明說明 (122)

度即可，包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油醚；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯；酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃，二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；酮類，如丙酮，丁酮，甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯；腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞碲，如二甲亞碲或四亞甲碲。

鹵化劑之適例為磷醯鹵，如磷醯氯或磷醯溴；亞碲醯鹵，如亞碲醯溴，亞碲醯氯或亞碲醯碘。其中宜亞碲醯碘。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，尤宜 $10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 1~50 小時，尤宜 5~24 小時即足。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析

五、發明說明 (123)

技術或再結晶來更加精製。

製程 61

令製程 60 所得之化合物 (LVI) 與氰化劑反應，得化合物 (XLIV)。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油醚；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯；酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃，二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；醇類，如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，異丁醇，第三丁醇，異戊醇，二乙二醇，甘油，辛醇，環己醇或乙二醇-甲醚；酮類，如丙酮，丁酮，甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯；腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六烷基磷醯三胺，如六甲基磷醯三胺；及亞碲，如二甲亞碲或四亞甲碲。其中宜脂族或六烷基磷醯三胺。

氰化劑適例為氰化鈉，氰化鉀，氰化三乙胺。宜氰化鉀。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $-10 \sim 200^{\circ}\text{C}$ ，尤宜 $10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛

五、發明說明 (124)

變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 1 ~ 100 小時，尤宜 5 ~ 24 小時即足。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 62

令製程 61 所得之化合物 (XLIV) 與羥基保護基脫保護劑宜在惰性溶劑中反應，得本發明之化合物 (XXIX)。反應幾同製程 46，可仿此進行。

製程 63

化合物 (LVIII) 乃製自令化合物 (LVII) 與羧酸之反應性衍生物，如醯鹵 $R^1 X$ (R^1 同前， X 為鹵素)，酐 $R^1 OR^1$ (R^1 同前) 或混合酐 $R^1 OCOOMe$ (R^1 同前， Me 為甲基) 或 $R^1 OCOOEt$ (R^1 同前， Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中無鹼之存在下反應。反應幾同製程 2，可仿此進行。

製程 64

令化合物 (III a) 與羥基保護劑反應來單獨保護 5' 位羥基，得化合物 (VII a)。反應幾同製程 5，可仿此進

五、發明說明 (125)

行。

製程 65

化合物 (XIIa) 乃製自令製程 64 所得化合物 (VIIIa) 與羧酸 $R^1 OH$ (R^1 同前) 或與其反應性衍生物, 如醯鹵 $R^1 X$ (R^1 同前, X 為鹵素), 酐 $R^1 OR^1$ (R^1 同前), 或混合酐 $R^1 OCOOMe$ (R^1 同前, Me 為甲基) 或 $R^1 OCOOEt$ (R^1 同前, Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製程 1, 可仿此進行。

製程 66

從製程 65 所得化合物 (XIIa) 在有或無鹼之存在下去除醯氧基, 得化合物 (LIX)。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定, 只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可, 包括: 芳族烴, 如苯, 甲苯或二甲苯; 鹵化烴, 如二氯甲烷, 氯仿, 四氯化碳, 二氯乙烷, 氯苯或二氯苯; 酯類, 如甲酸乙酯, 乙酸乙酯, 乙酸丙酯, 乙酸丁酯或碳酸二乙酯; 醚類, 如乙醚, 異丙醚, 四氫呋喃, 二噁烷, 二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚; 酮類, 如丙酮, 丁酮, 甲基戊酮, 異佛爾酮或環己酮; 硝基化合物, 如硝乙烷或硝苯; 腈類, 如乙腈或異丁腈; 醯胺, 如甲醯胺, 二甲基甲醯胺, 二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺; 及亞碲, 如二甲亞碲或四亞甲碲。

所用鹼之性質無特別限定, 任何習用於此型反應者均

五、發明說明 (126)

可採用。適當之鹼包括有機鹼，如三乙胺，二乙胺或單甲胺，尤宜三乙胺。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，尤宜 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 $1 \sim 100$ 小時，尤宜 $1 \sim 24$ 小時即足。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 67

令化合物 (LIX) 與羥基保護基脫保護劑宜在惰性溶劑中反應，得本發明之化合物 (LVIII)。反應幾同製程 10，可仿此進行。

製程 68

化合物 (LX) 乃製自令化合物 (LVII) 與羧酸 $\text{R}^1 \text{OH}$ (R^1 同前) 或與其反應性衍生物，如醯鹵 $\text{R}^1 \text{X}$ (R^1 同前， X 為鹵素)，酐 $\text{R}^1 \text{OR}^1$ (R^1 同前) 或混合酐 $\text{R}^1 \text{OCOOMe}$ (R^1 同前， Me 為甲基) 或 $\text{R}^1 \text{OCOOEt}$ (R^1 同前， Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製

五、發明說明 (127)

程 1，可仿此進行。

製程 69

化合物 (IV a) 乃製自令化合物 (III a) 與羧酸 $R^1 OH$ (R^1 同前) 或與其反應性衍生物，如醯鹵 $R^1 X$ (R^1 同前， X 為鹵素)，酐 $R^1 OR^1$ (R^1 同前) 或混合酐 $R^1 OCOOMe$ (R^1 同前， Me 為甲基) 或 $R^1 OCOOEt$ (R^1 同前， Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製程 1，可仿此進行。

製程 70

令製程 69 所得之化合物 (IV a) 宜在惰性溶劑中有或無鹼之存在下去除醯氧基，得本發明之化合物 (LX)。反應幾同製程 65，可仿此進行。

製程 71

令化合物 (LVII) 與胺基保護劑宜在惰性溶劑中反應，得化合物 (LXI)。反應幾同製程 4，可仿此進行。

製程 72

化合物 (LXII) 乃製自令化合物 (LXI) 與羧酸 $R^1 OH$ (R^1 同前) 或與其反應性衍生物，如醯鹵 $R^1 X$ (R^1 同前， X 為鹵素)，酐 $R^1 OR^1$ (R^1 同前) 或混合酐 $R^1 OCOOMe$ (R^1 同前， Me 為甲基) 或 $R^1 OCOOEt$ (R^1 同前， Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製程 1，可仿此進行。

製程 73

五、發明說明 (128)

令製程 72 所得之化合物 (LXII) 與胺基保護基之脫保護劑宜在惰性溶劑中反應，得本發明之化合物 (LXIII)。反應幾同製程 13，可仿此進行。

製程 74

令化合物 (III a) 與胺基保護劑宜在惰性溶劑中反應，得本發明之化合物 (LXII)。反應幾同製程 4，可仿此進行。

製程 75

化合物 (LXIV) 乃製自令製程 74 所得化合物 (VIIa) 與羧酸 $R^1 OH$ (R^1 同前) 或與其反應性衍生物，如醯鹵 $R^1 X$ (R^1 同前， X 為鹵素)，酞 $R^1 OR^1$ (R^1 同前) 或混合酞 $R^1 OCOOMe$ (R^1 同前， Me 為甲基) 或 $R^1 OCOOEt$ (R^1 同前， Et 為乙基) 宜在惰性溶劑中反應。反應幾同製程 1，可仿此進行。

製程 76

令製程 75 所得之化合物 (LXIV) 宜在惰性溶劑中有或無鹼之存在下去除乙醯氧基，得本發明之化合物 (LXII)。反應幾同製程 66，可仿此進行。

製程 77

令製程 76 所得之化合物 (LXII) 與胺基保護基之脫保護劑宜在惰性溶劑中反應，得本發明之化合物 (LXIII)。反應幾同製程 13，可仿此進行。

五、發明說明 (129)

由製程 1, 3, 6, 11, 14, 18, 22, 27, 29, 34, 39, 46, 52, 55, 62, 63, 67, 68, 70, 73 及 77 所得之化合物含有羥基, 胺基, 氫硫基或羧基之保護基時, 各製程也可包括保護製程, 而可繼予脫保護製程。

保護基之消去法乃如周知隨此基之性質而異。但例如某些保護基可去除如下。

若羥基保護基為矽烷基時, 此保護基一般可將被保護化合物以如氟化四丁基銨等能產生氟陰離子之化合物處理來消除。反應宜在溶劑中進行, 溶劑之性質無特別限定, 只要對反應或反應劑無不良影響而至少能溶解某一程度即可。溶劑之適例包括如四氫呋喃或二噁烷等醚。

反應可在廣泛溫度進行, 準確溫度對本發明不重要。一般宜約室溫。反應時間也廣泛變化, 取決於許多因子, 尤其反應溫度, 所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行, 一般以 10 分 ~ 18 小時即足。

若羥基保護基為芳烷基或芳烷氧羰基時, 一般宜令此被保護化合物與還原劑接觸 (宜在室溫有觸媒及氫氣之存在下觸媒還原) 或在惰性溶劑中用氧化劑來消除。

在由觸媒還原之脫保護反應, 一般宜在溶劑中進行。溶劑之性質無特別限定, 只要對反應或反應劑無不良影響而至少能溶解某一程度即可。溶劑之適例包括; 如甲醇, 乙醇或異丙醇等醇; 如乙醚, 四氫呋喃或二噁烷等醚; 如甲苯, 苯或二甲苯等芳族烴; 如己烷或環己烷等

五、發明說明 (130)

脂族烴；如乙酸乙酯或乙酸丙酯等酯；如乙酸等脂肪酸；及一種以上這些有機溶劑與水之混液。

所用觸媒之性質也無特別限定，任何習用於觸媒還原反應之觸媒均可採用，適宜之觸媒包括：Pd/C，阮來鐳，氧化鉑，鉑黑，銻／氧化鋁，或三苯膦及氯化銻及Pd／硫酸鉨之組合。

反應容器內之壓力對反應不重要，但一般宜在1~10大氣壓下進行。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜0~100℃。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以5分~24小時即足。

氧化脫保護常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，溶劑之適例包括含水有機溶劑，例如：酮類，如丙酮；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，腈類，如乙腈；醚類，如乙醚，四氫呋喃或二噁烷；醯胺，如二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞碲，如二甲亞碲。

所用氧化劑之性質也無特別限定，任何習用於氧化反應之氧化劑均可採用。適宜之氧化劑包括：過硫酸鉀，過硫酸鈉，硝酸銻鉍，及2,3-二氯-5,6-二氰基-對苯醌。

五、發明說明 (121)

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑，觸媒及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 10 分 $\sim$ 24 小時即足。

若羥基保護基為芳烷基或芳烷氧羰基時，保護基之消除可將此被保護化合物以鋰或鈉等鹼金屬在液氨或如甲醇或乙醇等醇中於如 $-78 \sim -20^{\circ}\text{C}$ 之適溫處理。

羥基保護基為芳烷基或芳烷氧羰基時之另一消去保護基之方法為併用氯化鋁及碘化鈉，或用烷基矽烷基鹵，如三甲基矽烷基碘於溶劑中。

所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少一程度即可，包括：腈類，如乙腈；鹵化烴，尤宜鹵化脂族烴，如二氯甲烷或氯仿；及這些溶劑任何二種以上混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 5 分 $\sim$ 3 日即足。

若取代基為含硫之基，反應劑宜為氯化鋁與碘化鈉之組合。

若羥基保護基為烷氧甲基，四氫吡喃基，四氫硫吡喃基，四氫呋喃基，四氫硫呋喃基或取代乙基時，一般宜

五、發明說明 (132)

將此被保護化合物用酸處理來消除。

所用酸之性質無特別限定，任何習用為 Bronsted 酸者均可採用。適宜酸包括：如鹽酸，硫酸等無機酸，如對甲苯磺酸等有機酸，及如 Dowex (商標品) 50W 等強酸性陽離子交換樹脂。

反應常宜在溶劑中進行，溶劑之性質無特別限定，只要對反應及反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，溶劑之適例包括：如甲醇，乙醇等醇，如四氫呋喃，二噁烷等醚，及這些有機溶劑與水之混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 10 分 ~ 18 小時即足。

若保護基為烯丙氧羰基時，脫保護可只用鉍與三苯膦或四羰基鎳之組合進行，此反應有可減少副反應之優點。

若氫硫基保護基為矽烷基時，一般宜令此被保護化合物用如氟化四丁基銨等能產生氟陰離子之化合物處理來消除。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：如四氫呋喃或二噁烷等醚類。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。

五、發明說明 (133)

一般宜室溫反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以10~18小時即足。

若氫硫基保護基為芳烷基或芳烷氧羰基時，宜令此被保護化合物與還原劑（宜在觸媒及氫之存在下觸媒還原）接觸，或用氧化劑來消除。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：醇類，如甲醇，乙醇或異丙醇；醚類，乙醚，四氫呋喃或二噁烷；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；脂族烴，如己烷或環己烷；酯類，如乙酸乙酯或乙酸丙酯；脂肪酸，如乙酸；這些有機溶劑之任一種以上與水之混液。

所用觸媒之性質也無特限定，任何習用於觸媒還原反應之觸媒均可採用，適宜之觸媒包括：Pd/C，阮來鐳，氧化鉑，鉑黑，鉑／氧化鋁，或三苯膦及氯化鉑或Pd／硫酸鉨之組合。

反應容器內之壓力對反應不要要，但一般宜在1~10大氣壓下進行。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜0~100℃。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以5分~24小時即足。

五、發明說明 (134)

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，溶劑之適例包括含水有機溶劑，例如：酮類，如丙酮；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿或四氯化碳；腈類，如乙腈；醚類，如乙醚，四氫呋喃或二噁烷；醯胺，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞礬，如二甲亞礬。

所用氧化劑之性質也無特別限定，任何習用於氧化反應之氧化劑均可採用。適宜之氧化劑包括：過硫酸鉀，過硫酸鈉，硝酸銻鉍，及2, 3-二氯-5, 6-二氰基-對苯醌。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。取決於若干反應基準，尤其觸媒之性質一般宜 $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取代於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以10分 $\sim$ 24小時即足。

另若氫硫基保護基為芳烷基或芳烷氧羰基時，其消除可將此被保護化合物用如鋰或鈉等鹼金屬在液氨或如甲醇或乙醇等醇中在如 $-78 \sim 20^{\circ}\text{C}$ 之適溫處理。

當氫硫基保護基為芳烷基或芳烷氧羰基時之另一消除方法為用氯化鋁與碘化鈉之組合，或用如三甲基矽烷基碘等烷基矽烷基鹵，在溶劑中進行。

所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無

五、發明說明 (135)

不良影響而至少能溶解某一程度即可。溶劑之適例為如乙腈等腈，鹵化烴，尤其鹵化脂族烴，如二氯甲烷或氯仿及這些溶劑之任何二種以上之混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 5 分 $\sim$ 3 日即足。

脫保護劑宜為氯化鋁與碘化鈉之組合。

若氫硫基保護基為烷氧甲基，四氫吡喃基，四氫硫吡喃，四氫呋喃基，四氫硫呋喃基或取代乙基時，一般宜將此被保護化合物用酸處理來除去。

所用酸之性質無特別限定，任何習用為 Bronsted 酸者均可採用。適宜酸包括：如鹽酸，硫酸等無機酸，如乙酸或對甲苯磺酸等有機酸，及如 Dowex (商標品) 50W 等強酸性陽離子交換樹脂。

反應常宜在溶劑中進行，溶劑之性質無特別限定，只要對反應及反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，溶劑之適例包括：如甲醇，乙醇等醇，如四氫呋喃，二噁烷等醚，及這些有機溶劑與水之混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反

五、發明說明 (136)

應在上述適宜條件進行，一般以10分~18小時即足。

若氫硫基保護基為烯氧羰基時，其脫保護一般宜將此被保護化合物如前在羥基保護基為脂族醯基，芳族醯基或烷氧羰基所用反應條件下用鹼處理。

若氫硫基保護基為烯丙氧羰基時，脫保護只用鉍與三苯膦或四羰基鎳之組合，此反應有減少副反應之優點。

若胺基保護基為矽烷基時，一般宜將此被保護化合物以如氟四丁基銨等能產生氟陰離子之化合物處理來消除。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：醚類，如四氫呋喃或二噁烷。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜約室溫。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以10~18小時即足。

若胺基保護基為芳烷基或芳烷氧羰基時，宜令此被保護化合物與還原劑（宜在觸媒及氫之存在下觸媒還原）或用氧化劑來除去。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：醇類，如甲醇，乙醇或異丙醇，醚類，如乙醚，四氫呋喃或二噁烷，芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；脂族烴，如己烷或環己烷，酯類，如乙酸乙酯或乙酸丙酯，脂族酸，如乙酸；及這些有機溶劑之任何一種以上與水之混液。

五、發明說明 (137) 下接 141

所用觸媒之性質也無特限定，任何習用於觸媒還原反應之觸媒均可採用，適宜之觸媒包括：Pd/C，阮來鐳，氧化鉑，鉑黑，銻／氧化鋁，或三苯膦及氯化銻或Pd／硫酸鉬之組合。

反應容器內之壓力對反應不重要，但一般宜在1~10大氣壓下進行。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。取決於許多因素，尤其觸媒，反應劑及溶劑之性質，一般宜在0~100℃。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以5分~24小時即足。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，含水有機溶劑包括：酮類，如丙酮；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿或四氯化碳；腈類，如乙腈；醚類，如乙醚，四氫呋喃或二噁烷；醯胺，如二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞礬，如二甲亞礬。

所用氧化劑之性質也無特別限定，任何習用於氧化反應之氧化劑均可採用。適宜之氧化劑包括：過硫酸鉀，過硫酸鈉，硝酸銻鉍，及2,3-二氯-5,6-二氰基-對苯醌。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。

五、發明說明(141) 上接 137

一般宜 $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取代於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 10 分 $\sim$ 24 小時即足。

若胺基保護基為烯丙氧羰基時，脫保護可只用鉍與三苯膦或四羰基鎳之組合進行，此反應有可減少副反應之優點。

若羧基保護基為低烷基或烯丙基時，可將此被保護化合物用酸或鹼處理來消除。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (142)

適當之酸為鹽酸，硫酸，磷酸及氫溴酸。鹼之性質不重要，只要對此化合物之其他部分無不良影響即可，宜如碳酸鈉或碳酸鉀等鹼金屬碳酸鹽，鹼金屬氫氧化物，如 NaOH, KOH；濃氨／甲醇。

當然，用鹼水解有時隨伴異構化。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：水，水與一種以上有機溶劑，如醇（如甲醇，乙醇，丙醇）或醚（如四氫呋喃，二噁烷）之混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 1~10 小時即足。

若羧基保護基為二芳甲基，如二苯甲基時，一般宜將此被保護化合物宜在溶劑之存在下用酸處理來消除。

適用之溶劑為芳族烴，如甲氧苯，適宜之酸為有機氟化物，如三氟乙酸。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。取決於許多因素，尤其所用酸，反應劑及溶劑之性質，一般宜約室溫。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 30 分~10 小時即足。

五、發明說明 (143)

若羧基保護基為芳烷基或低鹵烷基時，一般宜在溶劑中還原來消去。

在還原性脫保護，若羧基保護基為低鹵烷基時，宜用鋅與乙酸之組合化學還原來消去；若羧基保護基為芳烷基時，宜用如 Pd-C 或鉑等觸媒在氫之存在下觸媒還原來消去，或用如硫化鉀或硫化鈉等鹼金屬硫化物之化學還原來消去。

此二還原均一般宜在溶劑中進行。溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可。例如甲醇，乙醇等醇，如四氫呋喃，二噁烷等醚；如乙酸等脂肪酸；及這些有機溶劑之任何一種以上與水之混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 0℃ ~ 約室溫。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 5 分 ~ 12 小時即足。

若羧基保護基為烷氧甲基時，一般宜將此被保護化合物在溶劑中用酸處理來解保護。

所用酸之性質無特別限定，任何習用為 Bronsted 酸者均可採用。適宜酸包括：如鹽酸，硫酸等無機酸，如乙酸，對甲苯磺酸等有機酸。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定

五、發明說明 (144)

，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可；包括：醇類，如甲醇或乙醇；醚類，如四氫呋喃或二噁烷，及這些有機溶劑之任何一種以上與水之混液。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以 10 分 $\sim$ 18 小時即足。

羧基保護基也可用氨依常法進行，但有時隨伴醯胺化。

必要時，如上製得之羧酸其鹼金屬鹽可依常法製造，乃將自由羧酸溶在水與如乙酸乙酯等水不混溶性溶劑之混液，而加以碳酸鉀或碳酸氫鈉等鹼金屬碳酸鹽或鹼金屬碳酸氫鹽之水溶液，在如 $0^{\circ}\text{C} \sim$ 室溫之適溫調整為約 pH 7 後，濾集沉澱。

又必要時，可製成具有在生體內易水解之酯基之酯化合物，乃令自由羧酸或其鹽與例如約 2 當量鹼（宜有機鹼，如三乙胺或二環己胺；鹼金屬氫化物，如 NaH；或鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽，如碳酸鈉或碳酸鉀或碳酸氫鈉），次將產物與適當醯化劑（如周知選擇引入所望酯基），例如乙醯氧甲基氯或丙醯氧甲基溴等脂族醯氧甲基鹵；如 1-甲氧羧氧乙基氯或 1-乙氧羧氧乙基碘等 1-（低烷氧基）羧氧乙基鹵；酞醯鹵；或（2-氧-5-甲基-1

五、發明說明 (145)

， 3-二噁茂烯-4-基) 甲基鹵反應。反應常宜在溶劑中進行，溶劑之性質無特別限定，只要對反應及反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，溶劑之適例包括，如四氫呋喃，等醚，及極性溶劑，如N，N-二甲基甲醯胺，二甲亞碸，六甲基磷醯三胺或磷酸三乙酯。

反應可在廣泛溫度進行，準確溫度對本發明不重要。一般宜0~100℃。反應時間也廣泛變化，取決於許多因子，尤其反應溫度，所用反應劑及溶劑之性質。但若反應在上述適宜條件進行，一般以0.5~10小時即足。

用以製造本發明化合物之羧酸可市購，或依如下反應圖之製程78~99之任何適當方法製造。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

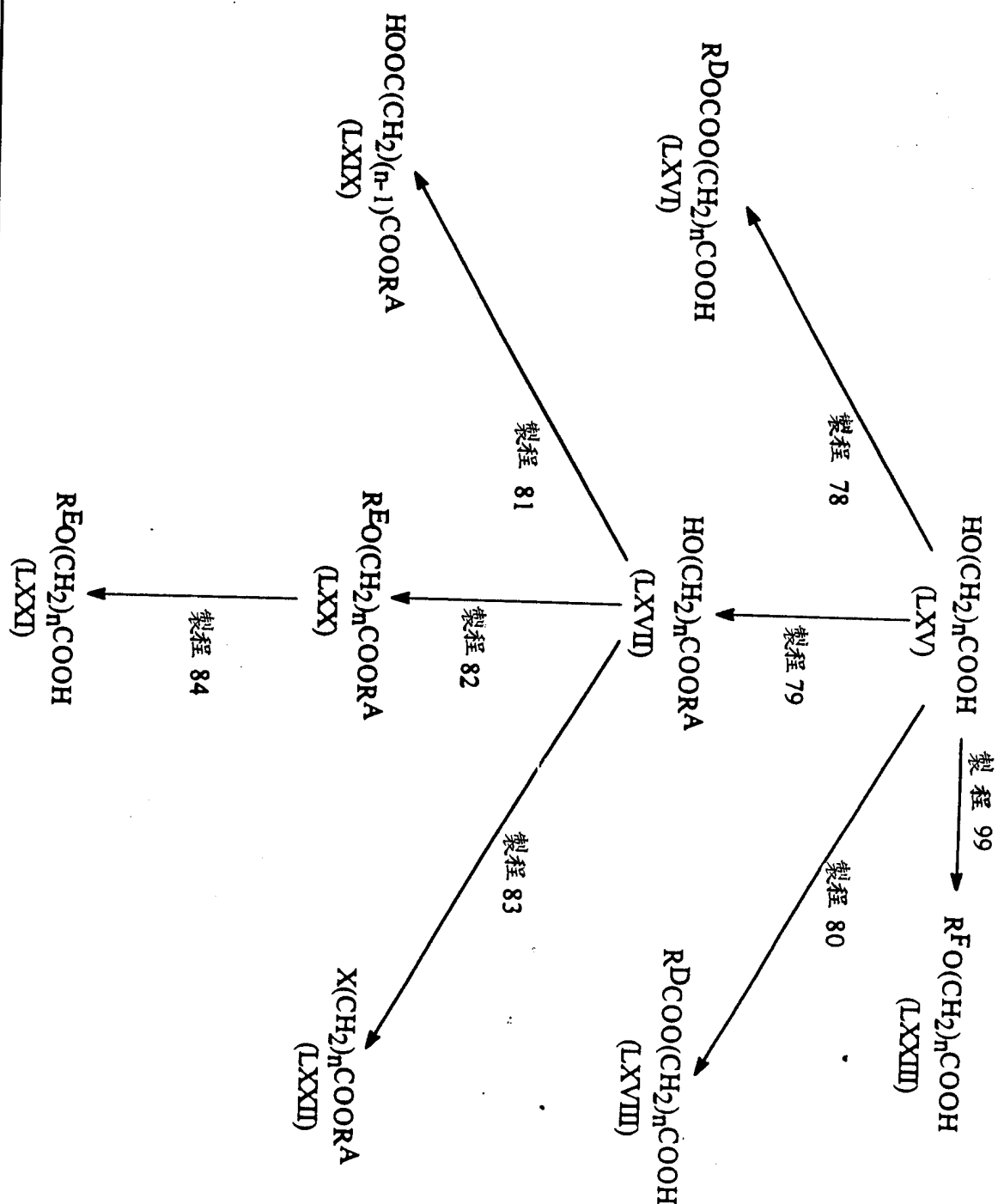
訂

錄

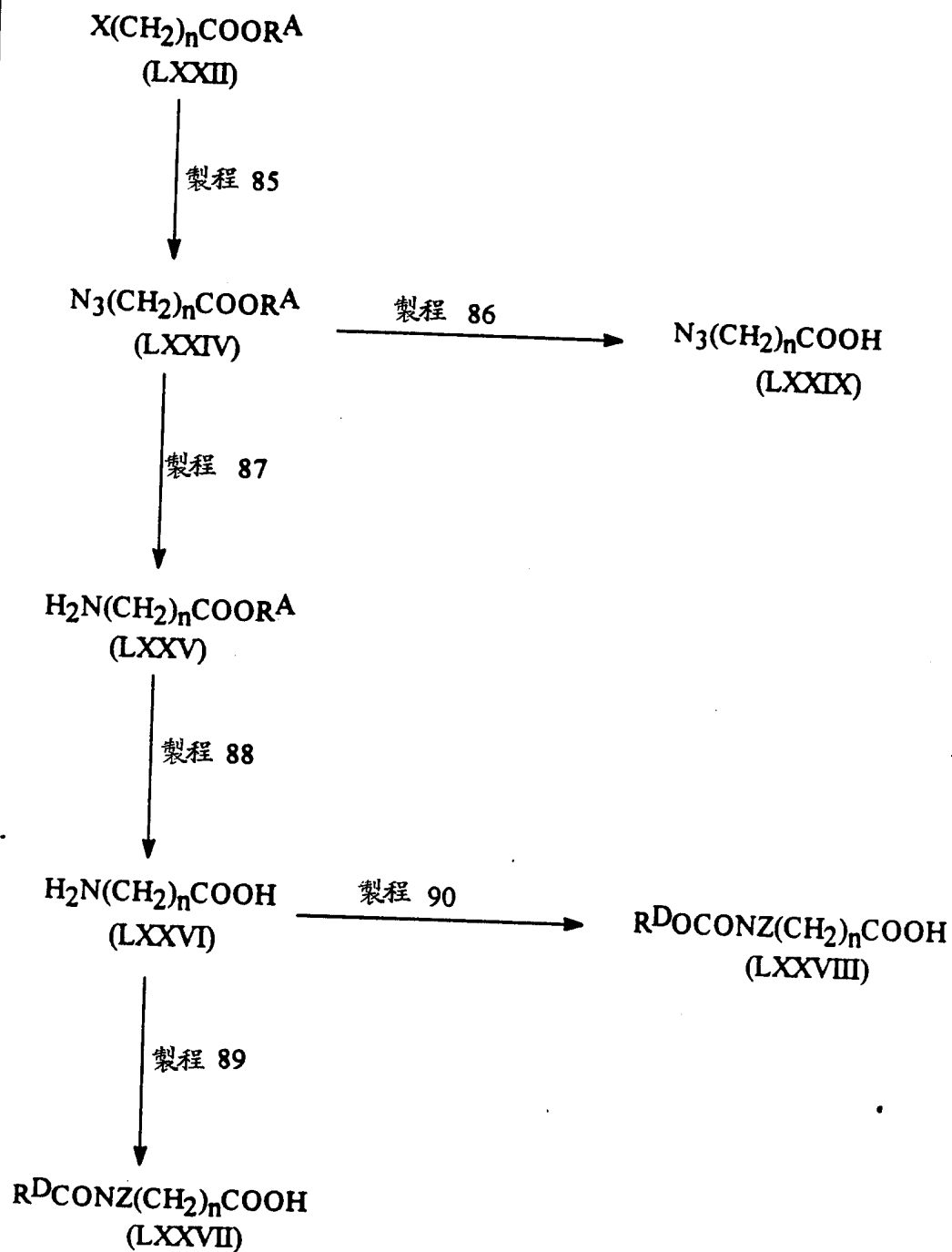
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (129)



五、發明說明 (130)



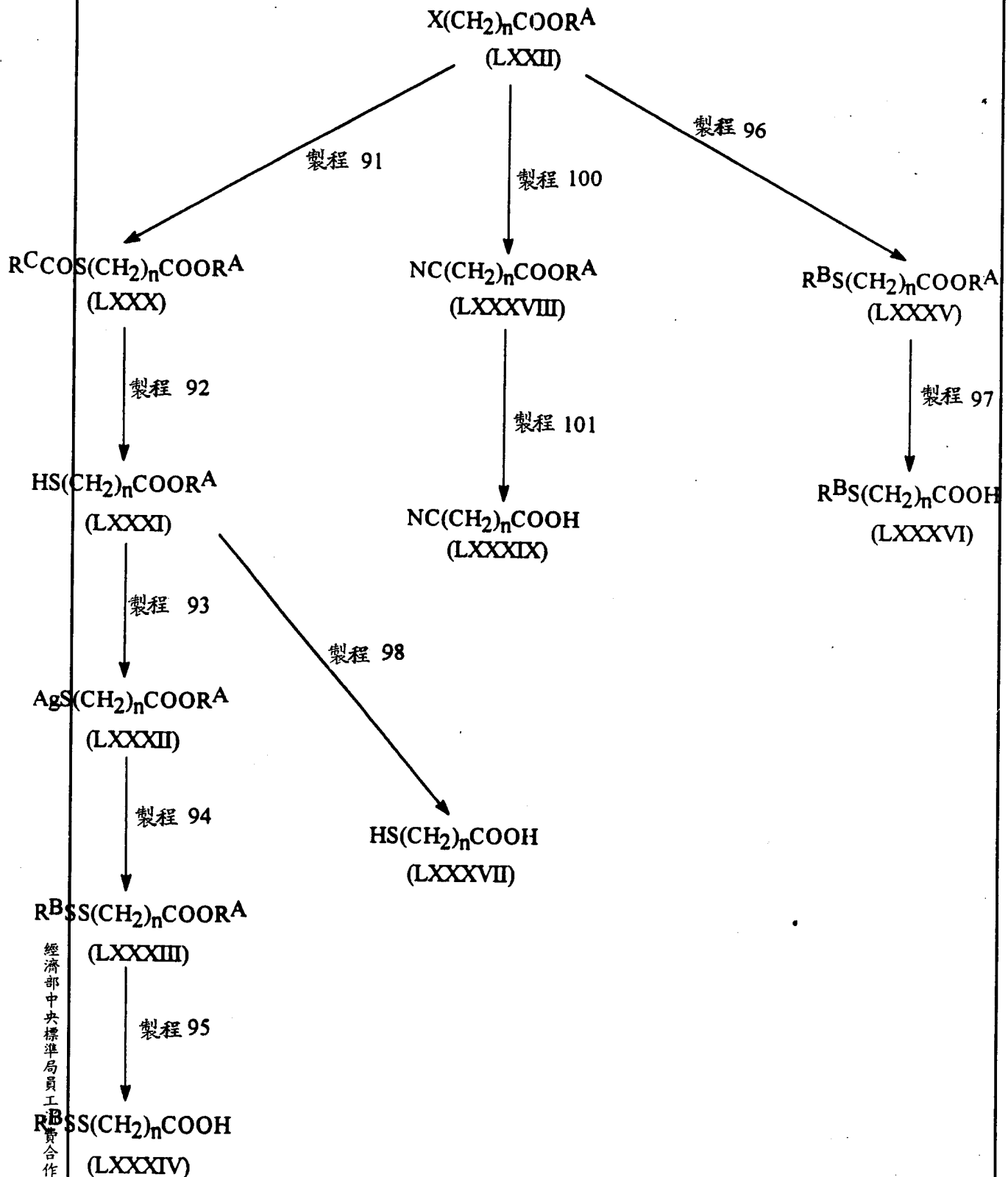
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (131)



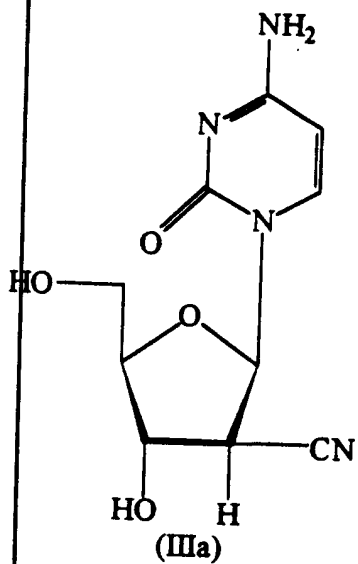
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

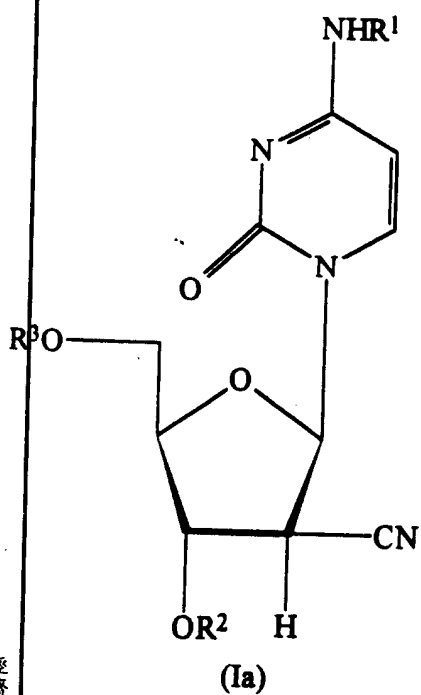
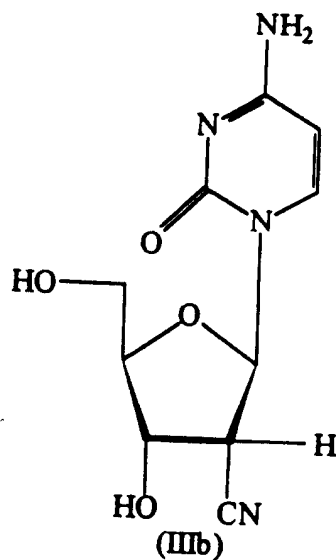
訂

水

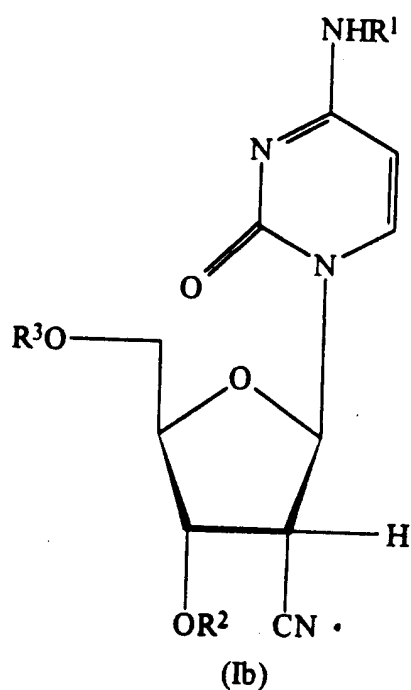
五、發明說明 (132)



製程 102



製程 103



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (150)

以上諸式中：

R^A 為 $C_1 - 4$ 烷基；

R^B 及 R^C 為烷基，芳基或芳烷基；

R^D 為烷基，芳基或芳烷基；

$R^{D'}$ 為烷基，芳基，芳烷基或鹵素取代烷基；

R^E 為烷基，芳基或芳烷基；

R^F 為三烷基矽烷基；

X 為鹵素

Z 為氫或 $R^D CO$ (R^D 同前)。

上述烷基，芳基，芳烷基及鹵素取代烷基及鹵素之例與如前在取代基 A, B 及 C 中所舉者類似。

製程 78

化合物 (LXVI) 可製自令化合物 (LXV) 與取代羧基鹵 $R^D OCOX$ (式中 R^D 及 X 同前)，宜在惰性溶劑中有鹼之存在下反應。

適用之溶劑包括水與一種以上醚，如乙醚，四氫呋喃或二噁烷之混液。

所用鹼之性質無特別限定，任何習用於此型反應之鹼均可用，鹼之適例包括無機鹼，如碳酸鈉，碳酸鋰或碳酸鉀等鹼金屬碳酸鹽；如 NaOH, KOH, $Ba(OH)_2$ 或 LiOH 等鹼氫氧化物。有機鹼，如三乙胺，三丁胺，二異丙基乙胺，N-甲基嗎啉，吡啶，4-(N, N-二甲胺基)吡啶，N, N-二甲苯胺，N, N-二乙苯胺，1, 5-二吡雙環〔

五、發明說明 (151)

4.3.0] 壬-5-烯，1, 4-二吡雙環 [2.2.2] 辛烷或 1, 8-二吡雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯。宜鹼金屬氫氧化物及有機鹼（尤其吡啶，N-甲基嗎啉或 1, 8-二吡雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯）。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 79

化合物 (LXVII) 乃製自令化合物 (LXV) 與醇 $R^A OH$ (R^A 同前) 宜在惰性溶劑中有酸之存在下反應。

適用之溶劑包括如甲醇，乙醇等醇。

所用酸之性質無特別限定，任何能在此型習用反應當作酸觸媒之酸均可採用。適宜之 Bronsted 酸包括：無機酸，如鹽酸，氫溴酸，硫酸，過氯酸或磷酸；及有機酸，如草酸，甲磺酸，對甲苯磺酸，三氟乙酸及三氟甲磺酸。適宜之 Lewis 酸包括：氯化鋅，四氯化錫，三氯化硼，三氟化硼及三溴化硼。其中宜無機酸（尤其硫酸）。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水

五、發明說明 (152)

中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 80

化合物 (LXVIII) 乃製自令化合物 (LXV) 與三取代矽烷基鹵 $R^F X$ (式中 R^F 及 X 同前) 宜在惰性溶劑中有鹼之存在下反應。

適用之溶劑包括水與一種以上醚，如乙醚，四氫呋喃或二噁烷之混液。

所用鹼之性質無特別限定，任何習用於此型反應之鹼均可用，鹼之適例包括無機鹼，如碳酸鈉，碳酸鋰或碳酸鉀等鹼金屬碳酸鹽；如 $NaOH$ ， KOH ， $Ba(OH)_2$ 或 $LiOH$ 等鹼氫氧化物。有機鹼，如三乙胺，三丁胺，二異丙基乙胺， N -甲基嗎啉，吡啶，4-(N ， N -二甲胺基)吡啶， N ， N -二甲苯胺， N ， N -二乙苯胺，1，5-二吡雙環 [4.3.0] 壬-5-烯，1，4-二吡雙環 [2.2.2] 辛烷或 1，8-二吡雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯。宜鹼金屬氫氧化物及有機鹼 (尤其吡啶， N -甲基嗎啉或 1，8-二吡雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯)。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙

五、發明說明 (153)

酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 81

化合物 (LXIX) 乃製自令化合物 (LXVII) 與氧化劑宜在惰性溶劑中反應。

適用之溶劑包括如丙酮或丁酮等酮，及其一種以上與水之混液。

所用氧化劑之性質無特別限定，任何習用習知氧化反應者均可採用。無機金屬氧化劑之適例包括：氧化錳及其衍生物，如過錳酸鉀或二氧化錳；氧化鈦，如四氧化鈦；氧化硒，如二氧化硒；鐵化合物，如氯化鐵；錳化合物，如四氧化錳；銀化合物，如氧化銀；汞化合物，如乙酸汞；鉛氧化物，如氧化鉛或四氧化鉛；鉻酸化合物，如鉻酸鉀，鉻酸及硫酸錯合物，或鉻酸與吡啶錯合物；及銻化合物，如硝酸銻銨。無機含鹵素氧化劑之適例包括鹵素，如氯，溴或碘。其他無機氧化劑之適例包括：如過碘酸鈉等過碘酸鹽，臭氧，雙氧水，如亞硝酸等亞硝酸鹽，如亞氯酸鉀或亞氯酸鈉等亞氯酸化合物，及如過硫酸鉀或過硫酸鈉等過硫酸化合物。有機氧化劑之適例包括用於二甲亞碲氧化之有機氧化劑，如二環己基碘化二亞胺，草醯氯，乙酐或五氧化二磷錯合物，或吡啶與硫酐錯合物；過氧化物，如過氧化第三丁基；安

五、發明說明 (154)

定之陽離子，如三苯甲基陽離子；丁二醯亞胺類，如 N-溴丁二醯亞胺；低氯酸化合物，如低氯酸第二丁酯；偶氮基二羧酸化合物，如偶氮基二羧酯；三苯膦與如二甲基二硫，二苯基二硫或二吡啶基二硫等二硫化物之混合物；亞硝酸酯，如亞硝酸甲酯；四鹵化物，如四溴化碳；及醯化合物，如 2, 3-二氯-5, 6-二氟基-對苯醯。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 82

化合物 (LXX) 乃製自令化合物 (LXVII) 與烷基，芳基及芳烷基鹵 $R^E X$ (R^E 及 X 同前)，宜在惰性溶劑有鹼之存在下反應。

反應溶劑包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油醚；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃，二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；酮類，如丙酮；丁酮，甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯，及腈類，如乙腈或異丁腈。

鹼之適例包括無機鹼，如碳酸鈉，碳酸鋰或碳酸鉀等

五、發明說明 (15)

鹼金屬碳酸鹽；如 NaOH, KOH, Ba(OH)₂ 或 LiOH 等鹼氫氧化物。有機鹼，如三乙胺，三丁胺，二異丙基乙胺，N-甲基嗎啉，吡啶，4-(N, N-二甲胺基)吡啶，N, N-二甲苯胺，N, N-二乙苯胺，1, 5-二吡雙環 [4.3.0] 壬-5-烯，1, 4-二吡雙環 [2.2.2] 辛烷或 1, 8-二吡雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯。其中宜鹼金屬氫氧化物及有機鹼（尤其吡啶，N-甲基嗎啉及 1, 8-二吡雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯）。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 83

化合物 (LXXII) 乃製自令化合物 (LXVII) 與，鹵化劑或磺醯鹵，宜在惰性溶劑有鹼之存在下反應。

反應溶劑包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油醚；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃，二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；酮類，如丙酮，丁酮，甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯，腈類，如乙腈或異丁腈。

五、發明說明 (156)

適用之鹵化劑為亞磺醯氯及草醯氯。

適用之磺醯鹵為甲磺醯氯，對甲苯磺醯氯及三氟甲磺醯氯。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 84

化合物 (LXXI) 乃製自令化合物 (LXX) 可仿製程 82，宜在惰性溶劑有鹼之存在下水解。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油醚；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃，二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；及這些醚之任何一種以上與水之混液。

鹼之適例包括無機鹼，如碳酸鈉，碳酸鋰或碳酸鉀等鹼金屬碳酸鹽；如 NaOH, KOH, Ba(OH)₂ 或 LiOH 等鹼氫氧化物。有機鹼，如三乙胺，三丁胺，二異丙基乙胺，N-甲基嗎啉，吡啶，4-(N, N-二甲胺基)吡啶，N, N-二甲苯胺，N, N-二乙苯胺，1, 5-二吡雙環 [4.3.0]

五、發明說明 (157)

壬-5-烯，1,4-二吡雙環〔2.2.2〕辛烷或1,8-二吡雙環〔5.4.0〕十一碳-7-烯。其中宜鹼金屬氫氧化物及有機鹼（尤其吡啶，N-甲基嗎啉及1,8-二吡雙環〔5.4.0〕十一碳-7-烯）。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 85

化合物 (LXXIV) 乃製自令化合物 (LXXII) 與疊氮化劑，宜在惰性溶劑有鹼之存在下反應。

適用之溶劑為醯胺類，如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺。

適用之疊氮化劑包括鹼金屬疊氮化物，如疊氮化鋰或疊氮化鈉。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

五、發明說明 (58)

製程 86

令化合物 (LXXIV) 宜有鹼存在惰性溶劑中水解，得化合物 (LXXIX)。反應幾同製程 84，可仿此進行。

製程 87

令製程 86 所得之化合物 (LXXIV) 與還原劑接觸，得化合物 (LXXV)。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油醚；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯；酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；醇類，如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，異丁醇，第三丁醇，異戊醇，二乙二醇，甘油，辛醇，環己醇或乙二醇-甲醚；酮類，如丙酮，丁酮甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯；腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞礪，如二甲亞礪或四亞甲礪。

本製程中還原可依常法進行，採用如下列任何適當還原劑：

(1) 在含氯化鋁之甲醇水溶液或含鹽酸之丙酮水溶液中

五、發明說明 (159)

用鋅反應；

(2) 在如硼氫化鈉或硼氫化鋰等鹼金屬硼氫化物；如氫化鋰鋁或氫化鋰三乙氧鋁等鋁氫化物；如氫化鈉碲等氫化物試劑，在如甲醇或乙醇等醇，如四氫呋喃等醚，或這些溶劑之二種以上混液中反應；

(3) 在室溫之溶劑，如甲醇或乙醇等醇，如四氫呋喃或二噁烷等醚，如乙酸等脂肪酸，或這些有機溶劑一種以上與水之混液，用如 Pd-C，鉑或阮來鐳等觸媒來觸媒還原反應

(4) 用如氫化三乙基矽烷或氫化三苯基矽烷等矽氫化物與如氯化鋁，四氯化錫或四氯化鈦等劉易士酸反應；

(5) 以如偶氮基雙異丁腈或三苯硼等自由基啓始劑為觸媒，用如氫化三丁基錫，氫化三苯基錫或氫化二丁基錫等自由基還原劑反應。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 88

令化合物 (LXXV) 宜在惰性溶劑及鹼之存在下水解，得化合物 (LXXVI)。反應幾同製程 84，可仿此進行。

製程 89

五、發明說明 (160)

化合物 (LXXVII) 乃製自令化合物 (LXXVI) 與醯化劑，如 $R^D COX$ ， $R^D CO.O.CO R^D$ ， $R^D CO.O.COOMe$ 或 $R^D CO.O.CO OEt$ (式中 R^D ， Me ， Et 及 X 同前)，宜在惰性溶劑及鹼之存在下反應。反應幾同製程 80，可仿此進行。

製程 90

令化合物 (LXXVI) 與氧羰基鹵宜在惰性溶劑及鹼之存在下反應，得化合物 (LXXVIII)。反應幾同製程 78，可仿此進行。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 91

化合物 (LXXX) 乃製自令化合物 (LXXII) 與硫羧酸 $R^C COSH$ (R^C 同前)，宜在惰性溶劑有鹼之存在下反應。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油醚；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯；酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；醇類，如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，異丁醇，第三丁醇，異戊醇，二乙

五、發明說明 (161)

二醇，甘油，辛醇，環己醇或乙二醇-甲醚；酮類，如丙酮，丁酮，甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯；腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞碲，如二甲亞碲或四亞甲碲。

鹼之適例包括無機鹼，如碳酸鈉，碳酸鉀或碳酸鋰等鹼金屬碳酸鹽；如 NaOH, KOH, Ba(OH)₂ 或 LiOH 等鹼氫氧化物。有機鹼，如三乙胺，三丁胺，二異丙基乙胺，N-甲基嗎啉，吡啶，4-(N, N-二甲胺基)吡啶，N, N-二甲苯胺，N, N-二乙苯胺，1, 5-二吡雙環 [4.3.0] 壬-5-烯，1, 4-二吡雙環 [2.2.2] 辛烷或 1, 8-二吡雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯。其中宜鹼金屬氫氧化物及有機鹼（尤其吡啶，N-甲基嗎啉及 1, 8-二吡雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯）。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 92

令製程 91 所得之化合物 (LXXX) 與醇宜在惰性溶劑及酸之存在下反應，得化合物 (LXXXI)。

五、發明說明 (162)

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油醚；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯；酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；醇類，如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，異丁醇，第三丁醇，異戊醇，二乙二醇，甘油，辛醇，環己醇或乙二醇-甲醚；酮類，如丙酮，丁酮甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯；腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞碲，如二甲亞碲或四亞甲碲。

所用酸之性質也無特別限定，任何能在習知反應可當作酸觸媒之酸均可採用。適宜之酸包括：無機酸，如鹽酸，氫溴酸，硫酸，過氯酸或磷酸；有機 Bronsted 酸，如乙酸，甲酸，草酸，甲磺酸，對甲苯磺酸，三氟乙酸及三氟甲磺酸；劉易士酸，如氯化鋅，四氯化錫，三氯化硼，三氟化硼及三溴化硼。其中宜無機酸，尤其鹽酸。

醇宜為甲醇。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如

五、發明說明 (163)

一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 93

令製程 92 所得之化合物 (LXXXI) 與銀鹽反應，得化合物 (LXXXII)。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油醚；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；醇類，如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，異丁醇，第三丁醇，異戊醇，二乙二醇，甘油，辛醇，環己醇或乙二醇-甲醚；酮類，如丙酮，丁酮甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯；腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞碲，如二甲亞碲或四亞甲碲。

銀鹽宜為乙酸銀

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如

五、發明說明 (164)

一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 94

令製程 93 所得之化合物 (LXXXII) 與二硫化劑反應，得化合物 (LXXXIII)。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油醚；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯；酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；醇類，如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，異丁醇，第三丁醇，異戊醇，二乙二醇，甘油，辛醇，環己醇或乙二醇-甲醚；酮類，如丙酮，丁酮甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯；腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞礬，如二甲亞礬或四亞甲礬。

適宜之二硫化劑為烷硫醇（其烷硫基為所欲引入者）

五、發明說明 (165)

與 2, 4-二硝基亞磺醯鹵，尤其 2, 4-硝基亞磺醯鹵之組合。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 95

化合物 LXXXIV 乃製自令化合物 (LXXXIII)，宜在惰性溶劑有鹼之存在下水解。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油醚；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯；酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；醇類，如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，異丁醇，第三丁醇，異戊醇，二乙二醇，甘油，辛醇，環己醇或乙二醇-甲醚；酮類，如丙酮，丁酮，甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯；腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如

五、發明說明 (166)

甲醯胺，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞碲，如二甲亞碲或四亞甲碲。

鹼之適例包括無機鹼，如碳酸鈉，碳酸鉀或碳酸鋰等鹼金屬碳酸鹽；如 NaOH ， KOH ， $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 或 LiOH 等鹼氫氧化物。有機鹼，如三乙胺，三丁胺，二異丙基乙胺， N -甲基嗎啉，吡啶，4-(N ， N -二甲胺基)吡啶， N ， N -二甲苯胺， N ， N -二乙苯胺，1，5-二吡雙環[4.3.0]壬-5-烯，1，4-二吡雙環[2.2.2]辛烷或1，8-二吡雙環[5.4.0]十一碳-7-烯。其中宜鹼金屬氫氧化物及有機鹼（尤其吡啶， N -甲基嗎啉及1，8-二吡雙環[5.4.0]十一碳-7-烯）。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 96

化合物(LXXXV)乃製自令化合物(LXXII)與硫醇化合物 $\text{R}^{\text{B}}\text{SH}$ (R^{B} 同前)，宜在惰性溶劑有鹼之存在下反應。

反應常宜在溶劑中進行。所用溶劑之性質無特別限定，只要對反應或反應劑無不良影響而能溶解至少某一程度即可，包括：脂族烴，如己烷，庚烷，石油英或石油

五、發明說明 (167)

醚；芳族烴，如苯，甲苯或二甲苯；鹵化烴，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳，二氯乙烷，氯苯或二氯苯；酯類，如甲酸乙酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，乙酸丁酯或碳酸二乙酯；醚類，如乙醚，異丙醚，四氫呋喃二噁烷，二甲氧乙烷或二乙二醇二甲醚；醇類，如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇，丁醇，異丁醇，第三丁醇，異戊醇，二乙二醇，甘油，辛醇，環己醇或乙二醇-甲醚；酮類，如丙酮，丁酮甲基戊酮，異佛爾酮或環己酮；硝基化合物，如硝乙烷或硝苯；腈類，如乙腈或異丁腈；醯胺，如甲醯胺，二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺或六甲基磷醯三胺；及亞碲，如二甲亞碲或四亞甲碲。

鹼之適例包括無機鹼，如碳酸鈉，碳酸鉀或碳酸鋰等鹼金屬碳酸鹽；如 NaOH, KOH, Ba(OH)₂ 或 LiOH 等鹼氫氧化物。有機鹼，如三乙胺，三丁胺，二異丙基乙胺，N-甲基嗎啉，吡啶，4-(N, N-二甲胺基)吡啶，N, N-二甲苯胺，N, N-二乙苯胺，1, 5-二吡雙環 [4.3.0] 壬-5-烯，1, 4-二吡雙環 [2.2.2] 辛烷或 1, 8-二吡雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯。其中宜鹼金屬氫氧化物及有機鹼（尤其吡啶，N-甲基嗎啉及 1, 8-二吡雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯）。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙

五、發明說明 (168)

酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 97

令製程 96 所得之化合物 (LXXXV) 宜在惰性溶劑及鹼之存在下水解，得化合物 (LXXXVI)。反應幾同製程 84，可仿此進行。

製程 98

令製程 92 所得之化合物 (LXXXI) 宜在惰性溶劑及鹼之存在下水解，得化合物 (LXXXVII)。反應幾同製程 84，可仿此進行。

製程 99

令化合物 (LXV) 與三取代矽烷基鹵宜在惰性溶劑及鹼之存在下反應，得化合物 (LXXIII)。反應幾同製程 47，可仿此進行。

製程 100

化合物 (LXXXVIII) 乃製自令化合物 (LXXII) 與氰化劑，宜在惰性溶劑有鹼之存在下反應。

適用之溶劑為醯胺類，如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺。

適用之氰化劑為鹼金屬氰化物，如氰化鉀或氰化鈉。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水

五、發明說明 (169)

中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 101

令製程 100 所得之化合物 (LXXXVIII) 宜在惰性溶劑及鹼之存在下水解，得化合物 (LXXXIX)。反應幾同製程 84，可仿此進行。

製程 102

製造本發明化合物之原料化合物 (III b) 乃製自令化合物 (III a)，宜在惰性溶劑有鹼之存在下異構化。

適用之溶劑包括單獨水或水與如下有機溶劑之混液：如四氫呋喃，二噁烷或乙醚等醚；如丙酮或丁酮等酮；或如苯或甲苯等芳族烴。

適用之異構化劑包括無機鹼，尤其如碳酸鈉，碳酸鉀或碳酸鋰等鹼金屬碳酸鹽；如 NaOH, KOH, Ba(OH)₂ 或 LiOH 等鹼氫氧化物，磷酸氫二鹼金屬（如磷酸氫二鈉或磷酸氫二鉀）；有機鹼，如三乙胺，三丁胺，二異丙基乙胺，N-甲基嗎啉，吡啶，4-(N, N-二甲胺基)吡啶，N, N-二甲苯胺，N, N-二乙苯胺，1, 5-二吡雙環 [4.3.0] 壬-5-烯，1, 4-二吡雙環 [2.2.2] 辛烷或 1, 8-二吡雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯。其中宜磷酸氫二鹼金屬，尤其磷酸氫二鈉。

五、發明說明 (170)

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：調整為約 pH 2.0，以種種層析技術或再結晶來更加精製。

製程 103

化合物 (Ib) 乃製自令化合物 (Ia)，宜在惰性溶劑有鹼之存在下異構化。

適用之溶劑包括單獨水或水與如下有機溶劑之混液：如四氫呋喃，二噁烷或乙醚等醚；如丙酮或丁酮等酮；或如苯或甲苯等芳族烴。

適用之異構化劑包括無機鹼，尤其如碳酸鈉，碳酸鉀或碳酸鋰等鹼金屬碳酸鹽；如 NaOH, KOH, Ba(OH)₂ 或 LiOH 等鹼氫氧化物。磷酸氫二鹼金屬（如磷酸氫二鈉或磷酸氫二鉀）；有機鹼，如三乙胺，三丁胺，二異丙基乙胺，N-甲基嗎啉，吡啶，4-(N, N-二甲胺基)吡啶，N, N-二甲苯胺，N, N-二乙苯胺，1, 5-二吡雙環 [4.3.0] 壬-5-烯，1, 4-二吡雙環 [2.2.2] 辛烷或 1, 8-二吡雙環 [5.4.0] 十一碳-7-烯。其中宜磷酸氫二鹼金屬，尤其磷酸氫二鈉。

反應完成後，可從反應混合物依常法回收產物，例如一適宜回收程序包括：調整為 pH 約 2.0，濾除不溶物，蒸除溶劑，倒入水中，以無機酸，如鹽酸或硫酸酸化，以如苯，乙醚或乙酸乙酯等水不混溶性溶劑萃取，而蒸除溶劑。一般，產物不經任何精製即可供為下一製程之

五、發明說明 (171)

原料。但必要時也可以種種層析技術或再結晶來更加精製。

若以化合物 (LXXXVII) 為原料代替化合物 (LXV)，則仿製程 78~82 及製程 84 製得對應硫代化合物。

用以製造本發明化合物之鹼鹵為市售或可用習用鹵化劑 (如亞磺鹼氣或草鹼氣) 製備。

本發明化合物對植入小白鼠之 P388 細胞及多種人癌有強力抗癌活性，口服吸收性佳而毒性低，無有害副作用。故可用以防治癌症，當作新穎嘧啶核苷抗癌藥。本發明化合物也可當作製造其他優異抗癌藥之中間體。本發明之嘧啶核苷衍生物可投予人等恆溫動物。為此，可以靜脈，皮下或肌肉注射或栓藥來非口服，或以錠，膠囊，粉末，顆粒或其他習知處方口服。

劑量乃視病人體況，及投予之途徑，頻度及期間而異，但一般對成人每日劑量為 0.05~5 克本發明化合物，作一次或分次投予。

本發明化合物必要時併用其他抗癌藥，如亞硝基脲藥物，(例如 5Fu, AraC, ACNU 或 BCNU)，西絲鉑，道諾黴素，阿德利黴素，米多黴素 C，Eposide 等。含本發明嘧啶核苷衍生物之製劑可依常法製造。

注射用組成物可以單位劑量安瓿或多劑量小瓶供應，此可任意含習用添加劑，如懸浮助劑，安定劑或分散劑。一般可呈粉劑，使用前再溶於適當溶劑，如無菌無熱

五、發明說明 (172)

原水介質。這種製劑可製自例如將嘧啶核苷衍生物溶在丙酮，注入小瓶後，加水而凍乾。口服組成物可呈錠，膠囊，粉劑，顆粒或糖漿，各含適量本發明嘧啶核苷衍生物，摻和適當載體，稀釋劑或佐藥。

生物學活性

本發明化合物之生物學活性可由如下試驗證實。

1) 對 p-388 白血病之抗癌活性

試驗動物用 8 週齡 CDF₁ 系雌小白鼠，體重各 21~25 克，以 5 隻為一組，組內所有小白鼠同樣處理，各在腹腔內植入白血病 p-388 細胞 1×10^6 。

將供試化合物 1-9, 1-11, 1-15, 1-31 及 1-62 溶在 0.2 ml N, N-二甲基乙醯胺，而與 10% Emulphor (商標) 生理食鹽水在瑪腦乳鉢中混合，供試化合物 1-34 及 1-41 則溶在少量 Tween 80 (註冊商標)，即後加生理食鹽水而形成懸浮液，而在植入白血病細胞後第 1, 5 及 9 日投予在腹腔內。測定小白鼠存活之期間。對照組乃同樣處理，惟不投予活性化合物。

抗癌效果如表 3，以從如下式 [R.I. Geran 等癌化學治療報告, 3 (1972)] 計算之增壽 [ILS(%)] 表示

$$ILS(\%) = (Dt/Dc - 1) \times 100$$

式中 Dt = 試驗組平均存活日數

Dc = 對照組平均存活日數，

在本試驗，Dc 為 9~10 日。

五、發明說明 (173)

本發明化合物依前在表 1 中編號列在下表。

表 3

例 號	化 合 物 編 號	劑 量 (mg/kg)	ILS (%)	30日存活者
1	1-11	50	189	2/5
17	1-9	200	>200	4/5
19	1-15	100	202	0/5
21	1-31	200	152	0/5
23	1-62	200	159	0/5
25	1-42	100	159	2/5
26	1-34	100	>195	3/5

如上表 3 所示，所有供試化合物在液型癌模式 (p-388 白血病植入腹腔) 以增壽呈現高抗癌活性。

2) 對 M 5076 纖維瘤之抗癌活性

實驗動物採用體重 20~25 克之 8~10 週齡 BDF₁ 系雌小白鼠，係購自日本神奈川縣查理士河公司，分為實驗組，每組 6 隻，各組內均同樣處理，各隻皮下接種小白鼠纖維瘤 M 5076 活細胞 1×10^6 (在顯微鏡下以染色排除法計數)。

將列在下表之供試化合物溶在 0.2ml N, N-二甲基乙

五、發明說明 (174)

醯胺，而在瑪腦乳鉢與10% Emulphor (商標) 生理食鹽水混合。N, N-二甲基乙醯胺之最後濃度為5% v/v。接種纖維瘤細胞後第1, 4, 7, 10, 13及16日口服。測定存活期間及癌生長之抑制%。對照組則無處理。

在下表4所示抗癌作用乃由下式 [R.I. Geran等, 癌化學治療報告, 3 (1972)] 算出生長抑制率 [GI(%)]:

$$GI(\%) = (1 - TDt/TDc) \times 100$$

式中 TDt = 處理組第20日時癌大小之平均值;

TDc = 對照組第20日時癌大小之平均值;

癌大小 = (癌長度 + 癌寬度) / 2

本發明化合物在下表中同表1之編號。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (175)

表 4

例 號	化 合 物 編 號	最 適 劑 量 時 生 長 抑 制 %	最 適 劑 量 / 4 時 生 長 抑 制 %	最 適 劑 量 時 60 日 存 活
1	1-11	99.2	90.2	5/6
9	1-1	97.7	61.1	4/6
10	1-5	93.0	70.4	3/6
12	1-13	98.1	88.9	4/6
17	1-9	97.3	79.1	5/6
19	1-15	96.5	88.7	5/6
23	1-62	99.0	83.3	6/6
25	1-41	99.2	76.2	5/6
26	1-34	96.0	87.2	5/6

如表 4 所示，所有供試化合物對固型癌（M 5076 纖維瘤皮下移植）之生長呈現高抗癌活性。

以上試驗均為此領域上接受為人抗癌藥之模式。

下面舉例說明種種本發明化合物之製法，其中所有之篩孔採 Tyler 標準。

例 1

2'-氰基-2'-去氧-N⁴-十六醯基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖
基胞嘧啶

五、發明說明 (17b)

1(a) 2'-氟基-2'-去氧-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶
將 8.66 克 (30 mmol) 2'-氟基-2'-去氧-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶單鹽酸鹽溶在 50 ml 水而通入裝有 90 ml Dowex 1 $\times$ 2 (商標) 離子交換樹脂 (CH_3COO^- 型) 之柱後, 以 300 ml 水通洗。合併溶離液及洗液而凍乾, 得 7.23 克 (產率 95.5%) 目的物, 無色粉末。

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 270 MHz) δ ppm:

7.28 (1H, 寬單線);
7.23 (1H, 寬單線);
7.83 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
6.17 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
6.17 (1H, 雙線, $J=5.9$ Hz);
5.77 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
5.12 - 5.16 (1H, 多線);
4.36 - 4.44 (1H, 多線);
3.56 - 3.80 (4H, 多線)。

1(b) 2'-氟基-2'-去氧-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-四異丙基二矽氧烷-1, 3-二基)-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將 5.045 克 (20 mmol) 2'-氟基-2'-去氧-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶 [(a) 之產物] 與吡啶共沸蒸餾來乾燥三次後, 懸浮於 200 ml 吡啶, 而加 6.7 ml (21 mmol) 1, 3-二氯-1, 1, 3, 3-四異丙基二矽氧烷, 在室溫氮大氣

五、發明說明 (177)

攪拌 1 小時後，減壓濃縮至原容量之約一半，而以 200 ml 乙酸乙酯稀釋，以飽和碳酸氫鈉水 (200 ml × 2) 洗濯，以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸除溶劑，與甲苯及甲醇之混液混合而共沸蒸餾，得 11.21 克殘渣。此經 300 克矽膠 (230-400 篩孔) 柱層析 (含 5% v/v 甲醇之二氯甲烷)，得目的物 8.67 克，產率 87%，泡沫。

NMR (CDCl_3 , 270 MHz) δ ppm:

7.69 (1H, 雙線, $J=7.26$ Hz);

6.31 (1H, 雙線, $J=7.26$ Hz);

5.74 (1H, 雙線, $J=7.26$ Hz);

4.64 (1H, 雙線之雙線, $J=7.26$ & 7.26 Hz);

4.15 - 4.04 (2H, 多線);

3.84 (1H, 三線之雙線, $J=7.26$ & 3.30 Hz);

3.67 (1H, 雙線之雙線, $J=7.26$ & 7.26 Hz);

1.15 - 0.93 (28H, 多線)。

1(c) 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十六醯基-3', 5'-O-(1, 3, 3-四異丙基二矽氧烷-1, 3-二基)-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

混合 1.48 克 (3 mmol) 如上 (b) 之產物及 3.07 克 (12 mmol) 十六酸，而用 50 ml 苯共沸蒸餾，殘渣溶在 30 ml 四氫呋喃，而加 2.47 克 (12 mmol) 二環己基碳化二亞胺及 120 mg (0.9 mmol) 4-(N, N-二甲胺基) 吡啶。在 50°C 氮大氣攪拌 2.5 小時後，濾除不溶物，減壓蒸除溶劑。殘渣分配

五、發明說明 (178)

在 100ml 乙酸乙酯與 50ml 5% w/v 碳酸氫鈉水。將有機層以 50ml 飽和食鹽水洗濯，而以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析（含 1% v/v 甲醇之二氯甲烷），得 1.85 克目的物，焦糖樣固體。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

10.94 (1H, 單線);

8.02 (1H, 雙線, $J=7.82$ Hz);

7.30 (1H, 雙線, $J=7.32$ Hz);

6.21 (1H, 雙線, $J=7.83$ Hz);

4.69 (1H, 單線);

4.22 (2H, 多線);

3.98 (1H, 雙線, $J=2.45$ Hz);

3.42 (1H, 雙線, $J=3.92$ Hz);

2.40 (2H, 三線, $J=7.32$ Hz);

1.53 (2H, 單線,);

0.82 - 1.23 (55H).

1(d) 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十六醯基-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將 0.31ml (5.45mmol) 乙酸及 2.84克 (10.9mmol) 氟化四丁基銨在冰冷攪拌下加至 4.0克 (5.45mmol) 如上(c)之產物與 60ml 四氫呋喃之溶液（預先以分子篩 3A 乾燥）。在氮大氣攪拌 40 分後，減壓蒸乾，而分配在 100ml 二氯甲烷及 50ml 飽和食鹽水。有機層以 50ml 飽和食鹽

五、發明說明 (179)

水洗濯，以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸除溶劑。將殘留之焦糖狀固體在矽膠柱層析（含4% v/v甲醇之二氯甲烷），得2.25克目的物，無色粉末。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

- 10.91 (1H, 單線);
- 8.36 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
- 7.29 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
- 6.25 (1H, 雙線, $J=5.4$ Hz);
- 6.21 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
- 5.22 (1H, 單線);
- 4.43 (1H, 多線);
- 3.61-3.93 (4H, 多線);
- 2.40 (2H, 三線, $J=7.3$ Hz);
- 1.54 (2H, 三線, $J=6.8$ Hz);
- 1.24 (24H, 單線);
- 0.83-0.88 (3H, 多線).

例 2

2'-氧基-2'-去氧-N⁴-十六醯基-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

混合12.9克(51.1mmol) 2'-氧基-2'-去氧-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶〔例1(a)之產物〕及38.1克(76.7mmol)十八酞而投入1公升圓底燒瓶，加51ml二甲基甲醯胺。在保持100℃之油浴攪拌20分，同時小心免受濕。

五、發明說明 (180)

以薄層層析 (含 5% v/v 甲醇之二氯甲烷) 確認原料消失後, 攪拌添加異丙醚 513ml, 在冰冷下放置 1 小時後, 濾集不溶物, 而加熱攪拌下完全溶在 513ml 丙醇, 在冰箱放置過夜, 得 18.0 克目的物, 無色粉末, 理化性質與例 1 者一致。

例 3

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十六醯基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將 290mg (1mmol) 2'-氟基-2'-去氧-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶單鹽酸鹽溶在吡啶而共沸蒸餾 3 次。殘渣再溶在吡啶而加 0.65ml (5mmol) 三甲基矽烷基氣, 同時攪拌冰冷 30 分。次加 1.53 克 (5mmol) 十六醯氣。在室溫攪拌 5 小時後, 在冰冷下加 2ml 水。在室溫攪拌 2 小時後, 減壓蒸除溶劑。殘渣混在水: 吡啶: 二氯甲烷 = 1: 2: 2 容量比混液。分取有機層而水洗後, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸除溶劑。殘渣溶在二氯甲烷/甲醇 96: 4 v/v, 通入矽膠柱而以如上二氯甲烷/甲醇溶離, 得 0.44 克目的物, 理化性質如同例 1 之產物。

例 4

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十六醯基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

4(a) N⁴-十六醯基胞苷

混合 24.3 克 (100mmol) 胞苷及 54.34 克 (110mmol) 十六

五、發明說明 (181)

酞投入圓底燒瓶，而加 60ml 二甲基甲醯胺，在 100°C 油浴攪拌 4 小時後，冷卻至室溫。次攪拌添加 500ml 異丙醚，濾集結晶而從 500ml 丙醇再結晶，再濾集結晶而在乾燥器乾燥，得 44.85 克目的物，無色粉末。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

10.81 (1H, 單線);

8.40 (1H, 雙線, $J=7.32$ Hz);

7.20 (1H, 雙線, $J=7.33$ Hz);

5.76 (1H, 雙線, $J=2.44$ Hz);

5.45 (1H, 單線);

5.08 (2H, 雙線, $J=29.78$ Hz);

3.90 (1H, 單線);

3.95 (2H, 三線, $J=4.88$ Hz);

3.66 (2H, 雙線之雙線, $J=12.21$ & 40.00 Hz).

4(b) 3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-四異丙基二矽氧烷-1, 3-二基)-N⁴-十六醯基-1- β -D-核呋糖喃糖基胞嘧啶

將 6.71ml (21mmol) 1, 3-二氯-1, 1, 3, 3-四異丙基二矽氧烷投入 10.11 克 (21mmol) N⁴-十六醯基胞甘〔上述 (a) 之產物〕與 105ml 吡啶之溶液中，而在室溫攪拌 21 小時後，加 2.225 克 (21mmol) 碳酸鈉，1.76 克 (21mmol) 碳酸氫鈉及 10ml 甲醇，而減壓蒸乾。與乙醇混合，再減壓蒸發，如此再重複一次。殘渣與甲苯混合而再減壓濃

五、發明說明 (18)

縮 3 次。殘渣以 100ml 乙酸乙酯稀釋而放在微波振盪器後，靜置冰箱內。濾除不溶物而將濾液減壓蒸乾，得 17 克粗產物。將此在矽膠柱層析（含 1% v/v 甲醇之二氯甲烷）。收集含目的物之部分而減壓蒸乾，得 14.5 克目的物，無色焦糖狀固體。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

10.84 (1H, 多線);

8.12 (1H, 雙線, $J=7.33$ Hz);

7.22 (1H, 雙線, $J=7.33$ Hz);

5.59 (1H, 單線);

4.24 (1H, 單線);

4.19 (1H, 單線);

4.05 (2H, 四線, $J=6.35$ & 7.32 Hz);

3.95 (1H, 單線);

2.37 (2H, 三線, $J=7.3$ Hz);

1.52 (2H, 單線);

0.82 - 1.23 (55H).

4(c) 1-[3, 5-0-(1, 1, 3, 3-四異丙基二矽氧烷-1, 3-二基)- β -D-赤戊糖呋喃-2-尿糖基]-N⁴-十六醯基胞嘧啶

將 7.41 克 (19.71 mmol) 二鉻酸吡錠，6 克分子篩 3A 及 1.86 ml (19.71 mmol) 乙酐投入 50 ml 乾二氯甲烷，而攪拌 30 分後，加 4.76 克 (6.57 mmol) 3', 5'-0-(1, 1, 3

五、發明說明 (183)

， 3-四異丙基二矽氧烷-1, 3-二基) -N⁴-十六醯基-1-β-D-核糖呋喃糖基胞嘧啶 [上述(b)之產物] 與 30ml 二氯甲烷之溶液。在室溫攪拌 7 小時後，加 100ml 乙酸乙酯，濾除不溶物。濾液以各 50ml 之 0.5N 鹽酸，飽和食鹽水，飽和碳酸氫鈉水 (2 次) 及再次飽和食鹽水依序洗濯，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓蒸乾，得 4.19 克目的物，粗產物。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

10.9 (1H, 雙線, J=18.07 Hz);

8.14 (1H, 雙線, J=7.32 Hz);

7.26 (1H, 雙線, J=7.33 Hz);

6.09 (1H, 雙線, J=7.32 Hz);

5.06 (1H, 雙線, J=8.3 Hz);

3.93-4.03 (6H, 多線);

2.39 (2H, 多線);

1.51 (2H, 雙線, J=5.86 Hz);

0.82-1.23 (55H).

(d) 2'-氟基-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-四異丙基二矽氧烷-1, 3-二基) -N⁴-十六醯基-1-β-D-核糖呋喃糖基胞嘧啶

將磷酸二氫鈉二水合物及 4.47 克氟化鈉之 1M 水溶液 121ml 攪拌加至 33.83 克 (46.84mmol) 上述(c)產物與 243ml 乙酸乙酯之溶液中。在室溫激烈攪拌 4.5 小時後，

五、發明說明(184)

分取有機層而以飽和食鹽水(100ml×3)洗濯，以無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑。將濾液減壓蒸乾，得35.57克粗製目的物。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

10.97 (1H, 雙線, $J=9.76$ Hz);

7.82 (1H, 雙線, $J=7.32$ Hz);

7.68 (1H, 單線);

7.23-7.32 (1H, 多線);

6.33 (1H, 單線);

4.24 (1H, 三線, $J=7.32$ Hz);

3.92-4.13 (6H, 多線);

2.37-2.42 (2H, 多線);

1.53 (2H, 三線, $J=5.61$ Hz);

0.82-1.23 (55H).

4(e) 2'-氰基-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-四異丙基二矽
氧烷-1, 3-二基)-N⁴-十六醯基-2'-苯氧硫羰氧
基- β -D-核糖呋喃糖基胞嘧啶

將31.57克(4mmol)上述(d)之產物溶在250ml二氯甲烷，而在氮氣流下加123mg(101mmol)4-(N, N-二甲胺基)吡啶，8.74ml(63.21mmol)苯氧硫羰基氯及8.81ml(63.21mmol)三乙胺，攪拌6小時後，以飽和食鹽水(100ml×3)洗濯，以無水硫酸鎂乾燥，濾除乾燥劑。將濾液減壓蒸乾，得39.37克粗製目的物。

五、發明說明 (185)

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

11.08 (1H, 單線);

7.98 (1H, 多線, $J=7.32$ Hz);

7.29 (5H, 多線);

6.97 (1H, 雙線, $J=7.32$ Hz);

6.81 (1H, 單線);

4.03-4.21 (12H, 多線);

2.41-2.48 (2H, 多線);

1.54 (2H, 雙線, $J=6.35$ Hz);

0.82-1.22 (55H).

4(f) 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十六醯基-3', 5'-O-(1, 1, 3, 3-四異丙基二矽氧烷-1, 3-二基)- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將 37 克 (41.79mmol) 上述 (e) 之產物溶在 210ml 甲苯, 而在氮氣流下加 1.029 克 (6.268mmol) 偶氮基雙異丁腈及 16.88ml (62.68mmol) 氫化三丁基錫, 在 100°C 油浴加熱回流 3.5 小時後減壓蒸乾。殘渣溶在二氯甲烷, 在矽膠柱層析 (含 2% v/v 甲醇之二氯甲烷), 得 16.33 克目的物, 焦糖狀固體。

4(g) 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十六醯基- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

仿例 1 (d), 得目的物, 產率 67%, 理化性質與例 1 之產物一致。

五、發明說明 (186)

例 5

2'-氟基-2'-去氧-5'-0-十六醯基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

5(a) N⁴-苄氧羰基-2'-氟基-2'-去氧-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將 2.89 克 (10 mmol) 2'-氟基-2'-去氧-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶 [例 1 (a) 之產物] 溶在吡啶而共沸蒸餾。殘渣溶在 50 ml 吡啶，在冰冷下漸漸加 6.32 ml (50 mmol) 三甲基矽烷基氣。在室溫攪拌 1 小時後，在冰冷下滴加 30~35% 苄氧羰基氣 / 甲苯 24.4 ml (50 mmol)。在室溫攪拌而靜置過夜後，在冰冷下加 20 ml 水。在室溫攪拌 2 小時後，加二氯甲烷。分取有機層而飽和食鹽水洗 3 次，以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析 (二氯甲烷：甲醇 = 96：4 v/v)，得 1.72 克目的物，細白色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

10.92 (1H, 單線);

8.36 (1H, 雙線, J=7.3 Hz);

7.34-7.44 (5H, 多線);

7.11 (1H, 雙線, J=7.3 Hz);

6.25 (1H, 雙線, J=5.4 Hz);

6.21 (1H, 雙線, J=6.8 Hz);

5.24 (1H, 雙線, J=5.4 Hz);

五、發明說明 (187)

5.20 (2H, 單線);

4.40-4.47 (1H, 多線);

3.63-3.93 (4H, 多線)。

5(b) N⁴-苄氧羰基-2'-氟基-2'-去氧-5'-0-二甲氧三
苯甲基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將 1.70 克 (4.40 mmol) 上述 (a) 之產物溶在吡啶而共沸蒸餾。殘渣溶在 50 ml 吡啶，而加 2.16 克 (6.60 mmol) 二甲氧三苯甲基氮。在室溫氮氣流中攪拌 6 小時，放置過夜後，加 0.72 克 (2.20 mmol) 二甲氧基三苯甲基氮。攪拌 1 小時後，減壓蒸除溶劑。殘渣溶在乙酸乙酯而以飽和食鹽水洗濯後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析 (二氯甲烷：甲醇 = 98：2 v/v)，得 2.37 克目的物，泡沫。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm

10.95 (1H, 單線);

8.24 (1H, 雙線, J=7.3 Hz);

7.25-7.43 (9H, 多線);

6.90-6.96 (5H, 多線);

6.38 (1H, 雙線, J=5.9 Hz);

6.27 (1H, 雙線, J=7.3 Hz);

5.20 (2H, 單線);

4.57-4.62 (1H, 多線);

3.94-3.98 (2H, 多線);

五、發明說明 (88)

3.75 (6H, 單線);

3.42 (2H, 雙線之雙線, $J=4.4$ & 11.0 Hz).

5(c) N^4 -苄氧羰基-3'-0-第三丁基二甲基矽烷基-2'-
氨基-2'-去氧-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將 3.27 克 (4.75 mmol) 上述 (b) 之產物溶在 150 ml 二甲
基甲醯胺, 而加 6.41 克 (42.52 mmol) 第三丁基二甲基
矽烷基氯及 3.29 克 (48.3 mmol) 咪唑, 在室溫氮氣流中攪
拌 4 小時, 而在同溫放置過夜後, 減壓蒸除溶劑。殘渣
溶在乙酸乙酯而以飽和食鹽水洗濯後, 以無水硫酸鎂乾
燥, 減壓蒸除溶劑, 混合 50 ml 二氯甲烷, 濾除不溶物,
在冰冷下滴加含 5% v/v 三氟乙酸之二氯甲烷 50 ml。在冰
冷下攪拌 2 小時後, 加碳酸氫鈉飽和水溶液 150 ml 而攪
拌 15 分。分取有機層而依序以飽和碳酸氫鈉水及飽和食
鹽水洗濯, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸除溶劑, 在矽膠
柱層析 (二氯甲烷: 甲醇 = 98: 2 v/v), 得 1.77 克目的
物, 泡沫。

NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz) δ ppm:

10.94 (1H, 單線);

8.33 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);

7.13 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);

6.23 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);

4.61 (1H, 三線, $J=7.3$ Hz);

3.99-4.04 (1H, 多線);

五、發明說明 (189)

3.56-3.89 (3H, 多線);

0.88 (9H, 單線);

0.14-0.15 (6H, 多線)。

5(d) N⁴-苄氧羰基-3'-O-第三丁基二甲基矽烷基-2'-
氧基-2'-去氧-5'-O-十六醯基-1-β-D-阿拉伯呋
喃糖基胞嘧啶

混合 1.75 克 (3.58 mmol) 上述 (c) 之產物及吡啶，而
共沸蒸餾。殘渣溶在 50 ml 吡啶，而加 0.96 ml 十六醯基氯
及 87 mg (0.72 mmol) 二甲胺基吡啶。在室溫攪拌 6 小時
後，加 0.96 ml 十六醯基氯。在室溫放置過夜後，減壓蒸
除溶劑。殘渣溶在乙酸乙酯，而依序以 0.1N 鹽酸，以飽
和碳酸氫鈉水及食鹽水洗濯，以無水硫酸鎂乾燥，減壓
蒸除溶劑，在矽膠柱層析 (二氯甲烷：甲醇 = 98.1：
1.6 v/v)，得 1.71 克目的物，泡沫。

NMR (DMSO-d₆, 270 MHz) δ ppm:

10.98 (1H, 單線);

8.07 (1H, 雙線, J=7.8 Hz);

7.34-7.43 (5H, 多線);

7.15 (1H, 雙線, J=7.8 Hz);

6.27 (1H, 雙線, J=7.8 Hz);

5.20 (2H, 單線);

4.68 (1H, 三線, J=7.3 Hz);

4.02-4.38 (4H, 多線);

五、發明說明 (190)

2.35-2.40 (2H, 多線);

1.51-1.56 (2H, 多線);

1.22 (24H, 單線);

0.82-0.88 (12H, 多線);

0.13-0.16 (6H, 多線).

5(e) N⁴-苄氧羰基-2'-氰基-2'-去氧-5'-0-十六醯基-
1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將 1.69 克 (2.29mmol) 上述 (d) 之產物溶在 35ml 四氫呋喃，而在氮氣流冰冷下加 0.13ml (2.29mmol) 乙酸及 1.22 克 (4.65mmol) 氟化四丁基銨。繼在冰冷下攪拌 2 小時後，減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析 (二氯甲烷：甲醇 = 97：3v/v)，得 1.06 克目的物，細白色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

10.97 (1H, 單線);

8.07 (1H, 雙線, J=7.8 Hz);

7.32-7.43 (5H, 多線);

7.14 (1H, 雙線, J=7.3 Hz);

6.39 (1H, 雙線, J=4.9 Hz);

6.22 (1H, 雙線, J=7.3 Hz);

5.20 (2H, 單線);

3.92-4.48 (5H, 多線);

2.35 (2H, 三線, J=7.3 Hz);

1.50-1.55 (2H, 多線);

五、發明說明(191)

1.22 (24H, 寬單線);

0.82-0.87 (3H, 多線).

5(f) 2'-氰基-2'-去氧-5'-0-十六醯基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將 1.00 克 (1.60 mmol) 上述 (e) 之產物溶在 50 ml 乙酸, 而在室溫氫大氣中有 100 mg 10% W/W Pd-C 之存在下攪拌 3 小時後, 濾除觸媒, 減壓蒸除溶劑, 混合乙醇而共沸蒸餾。殘渣溶在二氯甲烷與乙醇之混液, 而濾經膜濾器。將濾液減壓蒸發而從苯凍乾, 得 563 mg 目的物, 無色粉末。

例 6

N⁴-乙醯基-2'-氰基-2'-去氧-5'-0-十六醯基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

6(a) N⁴-乙醯基-2'-氰基-2'-去氧-5'-0-二甲氧三苯甲基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將 1.73 克 (5.097 mmol) 二甲氧三苯甲基氣投入 1.0 克 (3.398 mmol) N⁴-乙醯基-2'-氰基-2'-去氧-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶與 25 ml 吡啶之溶液中, 在室溫攪拌, 而在同溫放置過夜後, 減壓蒸除溶劑, 與乙酸乙酯及水混合。分取有機層而以飽和食鹽水洗濯, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸除溶劑, 在矽膠柱層析 (二氯甲烷: 甲醇 = 95: 5 v/v), 得 1.90 克以目的物為主之部分。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

五、發明說明 (192)

10.96 (1H, 單線);
 8.23 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
 7.24-7.41 (10H, 多線);
 7.11 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
 6.88-6.92 (5H, 多線);
 6.37 (1H, 雙線, $J=5.9$ Hz);
 6.28 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
 4.57-4.62 (1H, 多線);
 3.93-3.99 (2H, 多線);
 3.75 (6H, 單線);
 3.31-3.41 (2H, 多線);
 2.11 (3H, 單線).

6(b) N^4 -乙醯基-3'-0-第三丁基二甲基矽烷基-2'-氧
 基-2'-去氧-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將 1.90 克 (3.18mmol) 上述 (a) 之產物溶在 150ml 二甲基甲醯胺, 而加 4.22 克 (28mmol) 第三丁基二甲基矽烷基氯及 2.17 克 (31.84mmol) 咪唑。在室溫攪拌 7 小時, 在同溫放置過夜後, 減壓蒸除溶劑, 與含 80% 容量乙酸之水混合。加熱回流 15 分後, 減壓蒸除溶劑。殘渣溶在乙酸乙酯, 而依序以飽和碳酸氫鈉水及飽和食鹽水洗濯, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸除溶劑, 在矽膠柱層析 (二氯甲烷: 甲醇 = 99:1 v/v), 得 0.89 克目的物, 泡沫。

五、發明說明(193)

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

10.96 (1H, 單線);

8.33 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);

7.27 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);

6.24 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);

5.26-5.30 (1H, 多線);

4.61 (1H, 三線, $J=7.3$ Hz);

4.01 (1H, 三線, $J=7.3$ Hz);

3.56-3.89 (3H, 多線);

2.11 (3H, 單線);

0.89 (9H, 單線);

0.12-0.15 (6H, 多線).

6(c) N⁴-乙酰基-3'-O-第三丁基二甲基矽烷基-2'-氨基-2'-去氧-5'-O-十六醯基-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將0.60克(1.47mmol)上述(b)之產物溶在30ml吡啶, 而在冰冷下加0.90ml(2.94mmol)十六醯氯, 在室溫攪拌3.5小時後, 減壓蒸除溶劑, 而與乙酸乙酯及水之混液混合。分取有機層而依序以0.1N鹽酸, 飽和碳酸氫鈉水及飽和食鹽水洗濯, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸除溶劑, 在矽膠柱層析(二氯甲烷: 甲醇 = 97:3 v/v), 得0.35克目的物, 泡沫。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

五、發明說明(194)

10.99 (1H, 單線);
 8.08 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
 7.30 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
 6.27 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
 4.69 (1H, 三線, $J=7.3$ Hz);
 4.22-4.38 (2H, 多線);
 4.02-4.09 (2H, 多線);
 2.37 (2H, 三線, $J=7.3$ Hz);
 2.12 (3H, 單線);
 1.51-1.56 (2H, 多線);
 1.23 (24H, 單線);
 0.83-0.88 (12H, 多線);
 0.14 (6H, 雙線, $J=8.3$ Hz).

6(d) N^4 -乙醯基-2'-氟基-2'-去氧-5'-0-十六醯基-1-
 β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將 0.23 克 (0.356 mmol) 上述 (c) 之產物溶在 5 ml 四氫呋喃, 而在冰冷及氮氣流下加 0.02 ml (0.356 mmol) 乙酸及 186 mg (0.711 mmol) 氟化四丁基銨, 在仍冰冷下攪拌 2 小時後, 減壓蒸除溶劑, 在矽膠柱層析 (二氯甲烷: 甲醇 = 97:3 v/v), 所得粗產物從苯再結晶, 得 176 mg 目的物, 細白色針晶。

NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz) δ ppm:

10.98 (1H, 單線);

五、發明說明(195)

8.07 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
 7.29 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
 6.38 (1H, 雙線, $J=5.9$ Hz);
 6.23 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
 3.92-4.51 (5H, 多線);
 2.35 (2H, 三線, $J=7.3$ Hz);
 2.11 (3H, 單線);
 1.50-1.55 (2H, 多線);
 1.22 (24H, 單線);
 0.83-0.88 (3H, 多線).

例 7

2'-氧基-2'-去氧-3'-0-十六醯基-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

7(a) 2'-氧基-2'-去氧-N⁴, 5'-0-雙(二甲氧三苯甲基)-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

混合 2.0 克 (6.93 mmol) 2'-氧基-2'-去氧-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶單鹽酸鹽及吡啶而共沸蒸餾。殘渣溶在 50 ml 吡啶而加 3.52 克 (10.4 mmol) 二甲氧三苯甲基氣。在室溫氮大氣中攪拌 2 小時後, 減壓蒸除溶劑。殘渣溶在乙酸乙酯, 而以飽和食鹽水洗濯, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸除溶劑, 在矽膠柱層析(二氯甲烷: 甲醇 = 95: 5 v/v), 得 2.5 克目的物, 泡沫。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

五、發明說明 (196)

8.50 (1H, 寬單線);
7.65 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
7.10-7.37 (17H, 多線);
6.81-6.91 (10H, 多線);
6.23 (1H, 雙線, $J=6.8$ Hz);
6.15 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
4.47-4.49 (1H, 多線);
3.81-3.84 (2H, 多線);
3.28 (2H, 寬單線);
3.72-3.74 (12H, 多線).

7(b) 2'-氧基-2'-去氧-3'-0-十六醯基-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將 2.12 克 (2.47 mmol) 上述 (a) 之產物溶在 100 ml 吡啶, 而加 1.90 ml (6.18 mmol) 十六醯基氯及 60 mg (0.49 mmol) 二甲胺基吡啶。在室溫攪拌 4 小時後, 加 0.38 mg (1.24 mmol) 十六醯基氯及 20 mg (0.07 mmol) 二甲胺基吡啶。在室溫攪拌 2.5 小時後, 減壓蒸除溶劑。殘渣溶在乙酸乙酯, 以飽和食鹽水洗濯後, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸除溶劑, 殘渣與 140 ml 含 90 容量 % 乙酸之水混合。在 60 °C 加熱 1 小時後, 減壓蒸除溶劑。在矽膠柱層析 (二氯甲烷: 甲醇 = 90:10 v/v)。收集含目的物之部分而減壓濃縮, 得 0.85 克殘渣, 此從 6 ml 甲醇再結晶, 得 270 mg 目的物, 細白色針晶。

五、發明說明(197)

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

7.28 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);

7.32 (1H, 寬單線);

7.27 (1H, 寬單線);

6.12 (1H, 雙線, $J=6.8$ Hz);

5.79 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);

5.40-5.44 (1H, 多線);

5.18-5.22 (1H, 多線);

4.03-4.12 (2H, 多線);

3.57-3.75 (2H, 多線);

2.34-2.39 (2H, 三線, $J=7.3$ Hz);

1.51-1.56 (2H, 三線, $J=6.8$ Hz);

1.24 (24H, 單線);

0.83-0.89 (3H, 多線).

例 8

2'-氟基-2'-去氧-3', 5'-二-O-十六醯基-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

8(a) 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(2, 2, 2-三氯乙氧羰基)-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將 2.00 克 2'-氟基-2'-去氧-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶單鹽酸鹽溶在 35ml 吡啶, 而在 0°C 氮大氣下加 4.42ml 氯三甲基矽烷, 攪拌 2 小時後, 加 4.65ml 氯甲酸 2, 2, 2-三氯乙酯。在室溫攪拌過夜後, 與 15ml 水混合

五、發明說明 (198)

而攪拌 2 小時。次以二氯甲烷萃取而以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析（二氯甲烷：甲醇 = 95：5 v/v），得 2.35 克目的物，細白色針晶。

NMR ($CD_3OD + CDCl_3$, 270 MHz) δ ppm:

8.48 (1H, 雙線, $J=8$ Hz);

7.37 (1H, 雙線, $J=8$ Hz);

6.27 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);

4.92 (2H, 單線);

4.61 (1H, 三線, $J=7$ Hz);

3.70-4.10 (12H, 多線).

8(b) 2'-氟基-2'-去氧-3', 5'-二-O-十六醯基-N⁴-(2, 2, 2-三氯乙氧羰基)-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將 7mg 4-二甲胺基吡啶，575mg 二環己基碳化二亞胺及 716mg 十六酸投入 542mg 上述 (a) 之產物與 16ml 四氫呋喃之溶液中。在室溫氮大氣中攪拌 7.5 小時後，加 366mg 十六酸及 263mg 二環己基碳化二亞胺。在室溫攪拌過夜後，加 163mg 十六酸及 132mg 二環己基碳化二亞胺。再攪拌 4 小時後，濾除沉澱，減壓蒸除溶劑。殘渣溶在四氫呋喃，濾除沉澱。將濾液減壓濃縮，溶在乙酸乙酯，再濾除沉澱。濾液依序以 0.1N 鹽酸及飽和食鹽水洗濯，以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析（環己烷：乙酸乙酯 = 3：1 v/v），得 700mg 目的物。

五、發明說明 (199)

NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ ppm:

8.03 (1H, 雙線, J=7 Hz);

7.35 (1H, 雙線, J=7 Hz);

6.15 (1H, 雙線, J=5 Hz);

5.43 (1H, 雙線, J=2 Hz);

4.85 (2H, 單線);

4.60 (1H, 雙線之雙線, J=13 & 3 Hz);

4.42 (1H, 雙線之雙線, J=13 & 3 Hz);

4.33 (1H, 多線);

4.03 (1H, 雙線, J=5 Hz);

2.43 (2H, 三線, J=7 Hz);

2.38 (2H, 三線, J=7 Hz);

1.50-1.60 (4H, 多線);

1.10-1.40 (48H, 多線);

0.88 (6H, 三線, J=7 Hz).

8(c) 2'-氟基-2'-去氧-3', 5'-二-0-十六醯基-1- β -
D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將 355mg 上述 (b) 之產物溶在 16.5ml 四氫呋喃, 而加 16.3ml 1M 磷酸二氫鈉水及 358mg 鋅粉。在室溫攪拌 2 小時後, 在冰相放置過夜。然後減壓蒸除溶劑。殘渣以二氯甲烷與甲醇 2:1 v/v 混液加熱萃取, 濾除沉澱, 減壓蒸除溶劑。殘渣溶在二氯甲烷而以飽和食鹽水洗濯。有機層以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮, 所得無色結晶從乙

五、發明說明 (200)

醇再結晶，得 170mg 目的物。將母液減壓濃縮，而在矽膠柱層析（二氯甲烷：甲醇 = 95：5 v/v），得 51mg 目的物，白色針晶。

NMR (CDCl_3 ，270 MHz) δ ppm：

7.70 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);

5.78 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);

6.17 (1H, 雙線, $J=5$ Hz);

5.40 (1H, 雙線, $J=3$ Hz);

4.59 (1H, 雙線之雙線, $J=12$ & 3 Hz);

4.40 (1H, 雙線之雙線, $J=12$ & 4 Hz);

4.26 (1H, 多線);

3.93 (1H, 雙線, $J=5$ Hz);

2.43 (2H, 三線, $J=7$ Hz);

2.37 (2H, 三線, $J=7$ Hz);

1.50-1.70 (4H, 多線);

1.10-1.40 (48H, 多線);

0.88 (6H, 三線, $J=7$ Hz).

例 9

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-己醯基-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

混合 1.00 克 (4mmol) 例 1 (a) 之產物及 1.29 克 (6mmol) 己酞而加 4ml 二甲基甲醯胺，在油浴 100°C 攪拌 30 分後，減壓蒸除溶劑，混合 100ml 異丙醚，以超音波碾製。濾

五、發明說明(201)

集不溶物而減壓蒸乾，溶在少量二氯甲烷／甲醇，在矽膠柱層析（二氯甲烷：甲醇＝99：1v/v），得0.88克目的物，泡沫。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

- 10.92 (1H, 單線);
- 8.36 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
- 7.29 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
- 6.26 (1H, 雙線, $J=5.4$ Hz);
- 6.21 (1H, 雙線, $J=6.8$ Hz);
- 5.23 (1H, 三線, $J=5.4$ Hz);
- 4.43 (1H, 四線, $J=7.3$ & 13.2 Hz);
- 3.59-3.93 (4H, 多線);
- 2.40 (2H, 三線, $J=7.3$ Hz);
- 1.50-1.61 (2H, 多線);
- 1.23-1.33 (4H, 多線);
- 0.87 (3H, 三線, $J=6.8$ Hz).

例 10

2'-氧基-N⁴-癸酰基-2'-去氧-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

混合 1.00克 (4mmol) 2'-氧基-2'-去氧-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶 [例 1 (a)之產物] 及 1.96克 (6mmol) 癸酰而加 4ml 二甲基甲酰胺。在 100℃ 油浴攪拌 30 分後，減壓蒸除溶劑，混合 100 ml 異丙醚，以超音波器碾製。

五、發明說明 (202)

濾集不溶物而減壓蒸乾，溶在少量二氯甲烷／甲醇，在矽膠層析（二氯甲烷：甲醇＝99：1v/v），得1.06克目的物，細白針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

- 10.91 (1H, 單線);
- 8.36 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
- 7.29 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
- 6.26 (1H, 雙線, $J=5.4$ Hz);
- 6.21 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
- 5.24 (1H, 三線, $J=5.4$ Hz);
- 4.43 (1H, 雙線之雙線, $J=7.3$ & 12.7 Hz);
- 3.60-3.93 (4H, 多線);
- 2.40 (2H, 三線, $J=7.3$ Hz);
- 1.54 (2H, 三線, $J=6.8$ Hz);
- 1.25 (12H, 寬單線);
- 0.83-0.88 (3H, 多線).

例 11

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十二醯基-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

混合1.00克(4mmol)2'-氟基-2'-去氧-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶〔例1(a)之產物〕及2.30克(6mmol)十二酞而加4ml二甲基甲醯胺。在100℃油浴攪拌30分後，減壓蒸除溶劑，混合100ml異丙醚，以超音波器碾製。

五、發明說明 (203)

濾集不溶物，混合 100ml 甲醇，加熱回流後，濾經膜濾器，濾液在冰桌放置過夜，濾集結晶，得 72mg 目的物之第一結晶。從母液減壓蒸除溶劑，得 1.85 克殘渣。將此加熱溶在 20ml 甲醇，而放在冰箱，再得 663mg 目的物之第二結晶。將母液減壓蒸乾，得 1.10 克殘渣。此在矽膠柱層析（二氯甲烷：甲醇 = 98：2 v/v），再得 0.47 克目的物結晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

- 10.92 (1H, 單線);
- 8.36 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
- 7.29 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
- 6.28 (1H, 寬單線);
- 6.21 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
- 5.25 (1H, 寬單線);
- 4.44 (1H, 三線, $J=6.8$ Hz);
- 3.61-3.94 (4H, 多線);
- 2.40 (2H, 三線, $J=7.3$ Hz);
- 1.52-1.57 (2H, 多線);
- 1.24 (16H, 單線);
- 0.85 (3H, 三線, $J=6.8$ Hz).

例 12

2'-氨基-2'-去氧-N⁴-十八醯基-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

五、發明說明 (204)

混合 0.63 克 (2.5 mmol) 2'-氟基-2'-去氧-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶 [例 1 (a) 之產物] 及 1.44 克 (2.61 mmol) 十八酞而加 2.5 ml 二甲基甲醯胺。在 100°C 油浴攪拌 30 分後，減壓蒸除溶劑，混合 100 ml 異丙醚，以超音波器碾製。濾集不溶物而減壓蒸乾後，混合 110 ml 甲醇。加熱回流後，在冰箱放置過夜。濾集結晶而減壓蒸乾，得 886 mg 目的物，細白色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

- 10.91 (1H, 單線);
- 8.36 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
- 7.29 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
- 6.25-6.27 (1H, 多線);
- 6.21 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
- 5.22-5.25 (1H, 多線);
- 4.40-4.47 (1H, 多線);
- 3.60-3.93 (4H, 多線);
- 2.40 (2H, 三線, $J=7.3$ Hz);
- 1.54 (2H, 寬單線);
- 1.23 (28H, 寬單線);
- 0.83-0.88 (3H, 多線).

例 13

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-二十二醯基-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

五、發明說明 (205)

混合 1.00 克 (4 mmol) 2'-氟基-2'-去氧-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶 [例 1 (a) 之產物] 及 3.98 克 (6 mmol) 二十二酐而加 4 ml 二甲基甲醯胺。在 100°C 油浴攪拌 30 分後，減壓蒸除溶劑，混合 100 ml 異丙醚而以超音波器碾製。濾集不溶物而減壓蒸乾。再用 100 ml 異丙醚如上操作。將不溶物加熱溶在 40 ml 乙酸乙酯，而在室溫放置過夜。濾集結晶而用 80 ml 乙酸乙酯仿上操作 (加熱，放置及過濾)，得 1.575 克目的物之結晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

10.91 (1H, 單線);
8.36 (1H, 雙線, J=8.3 Hz);
7.29 (1H, 雙線, J=7.8 Hz);
6.26-6.28 (1H, 多線);
6.21 (1H, 雙線, J=6.8 Hz);
5.23 (1H, 寬單線);
4.41-4.46 (1H, 多線);
3.62-3.93 (4H, 多線);
2.40 (2H, 三線, J=6.8 Hz);
1.41-1.53 (2H, 多線);
1.12-1.23 (36H, 多線);
0.83-0.85 (3H, 多線)。

例 14

N⁴ - (12-胺基二十二醯基) - 2'-氟基-2'-去氧-1-β -

五、發明說明(206)

D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶單鹽酸鹽

14(a) N⁴-第三丁氧羰胺基二十二醯基-2'-氧基-2'-去氧-3', 5'-0-(1, 1, 3, 3-四異丙基二矽氧烷-1, 3-二基)-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

混合 148.4mg (0.3mmol) 2'-氧基-2'-去氧-3', 5'-0-(1, 1, 3, 3-四異丙基二矽氧烷-1, 3-二基)-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶 [例 1 (b) 之產物] 及 378.5mg (1.2mmol) N-(第三丁氧羰基) 胺基二十二酸, 而與苯混合後, 共沸蒸餾來乾燥, 溶在 3ml 四氫呋喃, 而加 247.6mg (1.2mmol) 二環己基碳化二亞胺及 12mg (0.09mmol) 二甲胺基吡啶。在 50°C 氮大氣攪拌 2 小時 20 分後, 濾除不溶物。將濾液減壓濃縮而與 50ml 5% w/v 碳酸氫鈉水混合, 在室溫攪拌 30 分後, 以 50ml 乙酸乙酯萃取, 以 50ml 5% w/v 食鹽水洗濯, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸除溶劑, 得 0.69 克殘渣。將此在 30 克矽膠 (230~400 篩孔) 柱層析 (含 1~3 容量 % 甲醇之二氯甲烷), 得 193.2mg (產率 81%) 目的物, 泡沫。

NMR (CDCl₃, 270 MHz) δ ppm:

9.97 (1H, 寬單線);

8.03 (1H, 雙線, J=7.92 Hz);

7.55 (1H, 雙線, J=7.92 Hz);

6.37 (1H, 雙線, J=6.60 Hz);

4.64 (1H, 雙線之雙線, J=7.92 & 7.92 Hz);

五、發明說明 (20)

4.55 (1H, 寬雙線);

4.21-4.04 (2H, 多線);

3.90 (1H, 三線之雙線, $J=7.92$ & 2.85 Hz);

3.77 (1H, 雙線之雙線, $J=6.60$ & 8.58 Hz);

3.14-3.04 (2H, 多線);

2.64-2.42 (2H, 多線);

1.72-1.62 (2H, 多線);

1.45 (9H, 單線);

1.26 (16H, 寬單線);

1.50-0.95 (28H, 多線).

14(b) N^4 -第三丁氧羰胺基二十二醯基-2'-氧基-2'-去
氧-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將 186.5mg (0.235mmol) 上述 (a) 之產物溶在 0.47ml 四
氫呋喃, 而加 13 μ l (0.235mmol) 乙酸及 0.47ml (0.47
mmol) 氟化四丁基銨 / 四氫呋喃溶液。在冰冷氬大氣中
充分攪拌 30 分後, 減壓蒸除溶劑, 溶在 20ml 乙酸乙酯,
以 20ml 飽和碳酸氫鈉水洗濯, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓
蒸除溶劑, 在 10 克矽膠 (230~400 篩孔) 柱層析 (含 3
~4 容量 % 甲醇之二氯甲烷), 得 122.4mg (產率 95%)
目的物, 泡沫。

NMR ($CDCl_3 + D_2O$, 270 MHz) δ ppm:

8.26 (1H, 雙線, $J=7.91$ Hz);

7.55 (1H, 雙線, $J=7.91$ Hz);

五、發明說明 (208)

6.24 (1H, 雙線, $J=6.60$ Hz);

4.75-4.68 (1H, 多線);

4.10-3.83 (4H, 多線);

3.12-3.03 (2H, 多線);

2.48-2.38 (2H, 多線);

1.70-1.55 (2H, 多線);

1.44 (9H, 單線);

1.24 (16H, 寬單線).

14(c) N^4 - (12-胺基二十二醯基) -2'-氧基-2'-去氧
-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶單鹽酸鹽

將 63.8mg (0.116mmol) 上述 (a) 之產物溶在 10.5ml 二
噁烷, 而加 1.5ml 4N HCl 二噁烷溶液。在室溫攪拌 1 小
時後, 加 1.5ml 4N HCl / 二噁烷溶液。攪拌 2 小時後,
減壓蒸除溶劑, 在 Lobar 柱 (Gro β e B) 層析 (含 20 容量
% 乙腈之水), 得 15.7mg (產率 28%) 目的物, 白色粉
末。

例 15

2'-氧基-2'-去氧- N^4 -十七醯基-1- β -D-阿拉伯呋喃糖
基胞嘧啶

將 116mg 2'-氧基-2'-去氧-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基
胞嘧啶 [例 1 (a) 之產物] 溶在吡啶, 而在 0°C 氮大氣中
加 290 μ l 氮三甲基矽烷。攪拌 2 小時後, 加 755 μ l 十七
醯基氣。在室溫攪拌過夜後, 以水稀釋。次以二氯甲烷

五、發明說明 (209)

萃取而以無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析（環己烷：乙酸乙酯 = 1：4 v/v），從乙酸乙酯再結晶，得 94mg 目的物，結晶。

NMR ($CD_3OD + CDCl_3$, 270 MHz) δ ppm:

8.42 (1H, 雙線, $J=8$ Hz);

7.56 (1H, 雙線, $J=8$ Hz);

6.27 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);

4.61 (1H, 三線, $J=6$ Hz);

3.70-4.10 (12H, 多線);

2.45 (2H, 三線, $J=7$ Hz);

1.70 (2H, 五線, $J=7$ Hz);

1.20-1.50 (26H, 多線);

0.89 (3H, 三線, $J=7$ Hz).

例 16

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-辛醯基-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

仿例 9，惟以等當量辛醯代替己醯，得 0.95 克目的物，細白色針晶。

NMR ($DMSO-d_6$, 270 MHz) δ ppm:

10.91 (1H, 寬單線);

8.36 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);

7.29 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);

6.25 (1H, 雙線, $J=5$ Hz);

五、發明說明 (210)

- 6.22 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);
 5.23 (1H, 雙線, $J=5$ Hz);
 4.44 (1H, 三線之雙線, $J=5$ & 7 Hz);
 3.91 (1H, 三線, $J=7$ Hz);
 3.60-3.90 (3H, 多線);
 2.40 (2H, 三線, $J=7$ Hz);
 1.45-1.65 (2H, 多線);
 1.10-1.40 (8H, 多線);
 0.86 (3H, 三線, $J=7$ Hz).

例 17

2'-氧基-2'-去氧-N⁴-十四醯基-1-β-D-阿拉伯呋喃
 糖基胞嘧啶

仿例 9, 惟以等當量十四酞代替己酞, 得 1.05 克目的
 物, 細白色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

- 10.90 (1H, 寬單線);
 8.36 (1H, 雙線, $J=7.5$ Hz);
 7.29 (1H, 雙線, $J=7.5$ Hz);
 6.25 (1H, 雙線, $J=6$ Hz);
 6.21 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);
 5.22 (1H, 寬三線, $J=5$ Hz);
 4.43 (1H, 三線之雙線, $J=6$ & 7 Hz);
 3.90 (1H, 三線, $J=7$ Hz);

五、發明說明 (21)

3.59-3.86 (3H, 多線);
 2.39 (2H, 三線, $J=7$ Hz);
 1.45-1.65 (2H, 多線);
 1.10-1.40 (20H, 多線);
 0.85 (3H, 三線, $J=7$ Hz).

例 18

2'-氨基-2'-去氧-N⁴-十五醯基-1-β-D-阿拉伯呋喃
 糖基胞嘧啶

仿例 9, 惟以等當量十五酞代替己酞, 得 0.96 克目的
 物, 細白色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

10.90 (1H, 寬單線);
 8.36 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);
 7.29 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);
 6.25 (1H, 雙線, $J=6$ Hz);
 6.21 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);
 5.22 (1H, 雙線, $J=5$ Hz);
 4.43 (1H, 三線之雙線, $J=5, 7$ Hz);
 3.91 (1H, 三線, $J=7$ Hz);
 3.81-3.87 (1H, 多線);
 3.76 & 3.62 (各 1H, 雙線之二雙線, $J=12, 5$ & 3,
 & $J=12, 5$ & 4 Hz);
 2.40 (2H, 三線, $J=7$ Hz);

五、發明說明 (>12)

1.50-1.60 (2H, 多線);

1.10-1.40 (22H, 多線);

0.85 (3H, 三線, $J=7$ Hz).

例 19

2'-氨基-2'-去氧-N⁴-二十醯基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖
基胞嘧啶

仿例 9, 惟以等當量二十醯代替己醯, 得 0.56 克目的
物, 自色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

10.91 (1H, 寬單線);

8.36 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);

7.29 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);

6.25 (1H, 雙線, $J=6$ Hz);

6.21 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);

5.22 (1H, 雙線, $J=5$ Hz);

4.43 (1H, 三線之雙線, $J=6$ & 7 Hz);

3.91 (1H, 三線, $J=7$ Hz);

3.60-3.90 (3H, 多線);

2.39 (2H, 三線, $J=7$ Hz);

1.50-1.60 (2H, 多線);

1.10-1.40 (32H, 多線);

0.85 (3H 三線, $J=7$ Hz).

例 20

五、發明說明 (513)

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(10-甲氧乙氧甲氧癸醯基)-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

將1.80克乙氧甲醯基10-甲氧乙氧甲氧癸酐溶在5ml乾四氫呋喃，而加至899mg 2'-氟基-2'-去氧-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶〔例1(a)之產物〕與10ml乾二甲基甲醯胺之溶液中。在100°C攪拌1.5小時，並排除水分後，減壓蒸除溶劑。將殘渣以異丙醚碾製，用刮刀誘導結晶。將此結晶固體細碎而在冰箱放置過夜。濾集結晶而溶在二氯甲烷後，在矽膠柱層析（含0.5容量%甲醇之二氯甲烷）。合併含目的物之部分而減壓蒸除溶劑，從己烷/乙酸乙酯再結晶，得964mg目的物，細白色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

- 10.91 (1H, 寬單線);
- 8.34 (1H, 雙線, J=7.5 Hz);
- 7.29 (1H, 雙線, J=7.5 Hz);
- 6.25 (1H, 雙線, J=6 Hz);
- 6.21 (1H, 雙線, J=7 Hz);
- 5.22 (1H, 多線);
- 4.59 (2H, 單線);
- 4.43 (1H, 三線之雙線, J=5 & 7 Hz);
- 3.91 (1H, 三線, J=7 Hz);
- 3.59-3.86 (3H, 多線);

五、發明說明 (24)

3.55 (2H, 多線);
3.38-3.48 (4H, 多線);
3.24 (3H, 單線);
2.40 (2H, 三線, $J=7$ Hz);
1.41-1.62 (4H, 多線);
1.12-1.37 (10H, 多線).

例 21

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(10-甲氧甲氧癸酰基)-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

仿例 20, 惟以等當量乙氧甲酰基 10-甲氧甲氧癸酰代替乙氧甲酰基 10-甲氧乙氧甲氧癸酰, 得 0.956 克目的物, 細白色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm :

10.91 (1H, 寬單線);
8.36 (1H, 雙線, $J=7.5$ Hz);
7.29 (1H, 雙線, $J=7.5$ Hz);
6.25 (1H, 雙線, $J=6$ Hz);
6.21 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);
5.22 (1H, 多線);
4.43 (1H, 三線之雙線, $J=5$ & 5 Hz);
4.59 (2H, 單線);
3.90 (1H, 三線, $J=7$ Hz);
3.58-3.87 (3H, 多線);

五、發明說明 (>15)

3.42 (2H, 三線, $J=7$ Hz);

3.23 (3H, 單線);

2.40 (2H, 三線, $J=7$ Hz);

1.41-1.62 (4H, 多線);

1.14-1.38 (10H, 多線).

例 22

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(11-甲氧羰十一醯基)-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

仿例 20, 惟以等當量乙氧甲醯基 11-甲氧羰十一酐代替乙氧甲醯基 10-甲氧乙氧甲氧癸酐, 得 0.85 克目的物, 細白色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm :

10.91 (1H, 寬單線);

8.36 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);

7.29 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);

6.25 (1H, 雙線, $J=6$ Hz);

6.21 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);

5.22 (1H, 雙線, $J=5$ Hz);

4.43 (1H, 三線之雙線, $J=6$ & 7 Hz);

3.91 (1H, 三線, $J=7$ Hz);

3.60-3.90 (3H, 多線);

3.57 (3H, 單線);

2.40 (2H, 三線, $J=7$ Hz);

五、發明說明 (216)

2.28 (2H, 三線, $J=7$ Hz);

1.45-1.60 (4H, 多線);

1.15-1.40 (12H, 多線).

例 23

2'-氟基-N⁴-(11-氟基十一醯基)-2'-去氧1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

仿例 20, 惟以等當量 11-氟基十一醯氧甲酰代替乙氧甲醯基 10-甲氧乙氧甲氧癸酰, 得 0.95 克目的物, 細白色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm :

10.91 (1H, 寬單線);

8.35 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);

7.29 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);

6.25 (1H, 雙線, $J=5$ Hz);

6.21 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);

5.23 (1H, 單線, $J=5$ Hz);

4.43 (1H, 三線之雙線, $J=5$ & 7 Hz);

3.91 (1H, 三線, $J=7$ Hz);

3.60-3.85 (3H, 多線);

2.46 (2H, 三線, $J=7$ Hz);

2.40 (2H, 三線, $J=7$ Hz);

1.44-1.66 (4H, 多線);

1.16-1.44 (12H, 多線).

五、發明說明 (217)

例 24

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(16-羥十六醯基)-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

仿例 20，惟以等當量乙氧甲醯基 16-羥十六酐代替乙氧甲醯基 10-甲氧乙氧甲氧癸酐，得 0.85 克目的物，細白色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm :

- 10.90 (1H, 寬單線);
- 8.35 (1H, 雙線, J=7 Hz);
- 7.29 (1H, 雙線, J=7 Hz);
- 6.25 (1H, 雙線, J=6 Hz);
- 6.21 (1H, 雙線, J=7 Hz);
- 5.22 (1H, 雙線, J=5 Hz);
- 4.44 (1H, 三線之雙線, J=6 & 7 Hz);
- 4.29 (1H, 三線, J=5 Hz);
- 3.60-3.90 (3H, 多線);
- 3.57 (2H, 三線之雙線, J=5 & 7 Hz);
- 2.4 (2H, 三線, J=7 Hz);
- 1.10-1.60 (26H, 多線).

例 25

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(16-甲氧乙氧甲氧十六醯基)-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

仿例 20，惟以等當量乙氧甲醯基 16-甲氧乙氧甲氧十

五、發明說明 (518)

六酐代替乙氧甲醯基 10-甲氧乙氧甲氧癸酐，得 0.95 克目的物，細白色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm :

- 10.91 (1H, 寬單線);
- 8.36 (1H, 雙線, $J=7.5$ Hz);
- 7.29 (1H, 雙線, $J=7.5$ Hz);
- 6.25 (1H, 雙線, $J=5$ Hz);
- 6.21 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);
- 5.22 (1H, 雙線, $J=5$ Hz);
- 4.59 (2H, 單線);
- 4.43 (1H, 三線之雙線, $J=5$ & 7 Hz);
- 3.90 (1H, 三線, $J=7$ Hz);
- 3.59-3.86 (3H, 多線);
- 3.52-3.58 (2H, 多線);
- 3.24 (3H, 單線);
- 3.40 (2H, 三線, $J=7$ Hz);
- 1.41-1.61 (4H, 多線);
- 1.12-1.37 (22H, 多線).

例 26

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(16-甲氧甲氧十六醯基)-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

仿例 20，惟以等當量乙氧甲醯基 16-甲氧甲氧十六酐代替乙氧甲醯基 10-甲氧乙氧甲氧癸酐，得 0.86 克目的

五、發明說明 (>19)

物，細白色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm :

10.90 (1H, 寬單線);

8.37 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);

7.31 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);

6.30 (1H, 雙線, $J=5$ Hz);

6.21 (1H, 雙線, $J=6.6$ Hz);

5.28 (1H, 三線, $J=5.31$ Hz);

4.53 (2H, 單線);

4.42 (1H, 三線之雙線, $J=5.0$ & 7.3 Hz);

3.90 (1H, 三線, $J=7.3$ Hz);

3.85-3.65 (3H, 多線);

3.23 (3H, 單線);

2.40 (2H, 多線);

1.39-1.62 (4H, 多線);

1.24 (22H, 寬單線).

例 27

N⁴ - (16-乙醯氧十六醯基) - 2'-氨基 - 2'-去氧 - 1- β -
D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

仿例 20, 惟以等當量 16-乙醯氧十六醯基乙氧甲酰代
替乙氧甲醯基 10-甲氧乙氧甲氧癸酰, 得 0.95 克目的物
, 細白色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm :

五、發明說明 (220)

- 10.91 (1H, 寬單線);
- 8.35 (1H, 雙線, $J=7.5$ Hz);
- 7.29 (1H, 雙線, $J=7.5$ Hz);
- 6.25 (1H, 雙線, $J=6$ Hz);
- 6.21 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);
- 5.23 (1H, 雙線, $J=5$ Hz);
- 4.43 (1H, 三線之雙線, $J=6$ & 7 Hz);
- 3.97 (2H, 三線, $J=7$ Hz);
- 3.90 (1H, 三線, $J=7$ Hz);
- 3.59-3.86 (3H, 多線);
- 2.39 (2H, 三線, $J=7$ Hz);
- 1.98 (3H, 單線);
- 1.43-1.63 (4H, 多線);
- 1.17-1.38 (22H, 多線).

例 28

N^4 - (16-胺甲醯氧十六醯基) -2'-氧基-2'-去氧-1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

仿例 20, 惟以等當量 16-胺甲醯氧十六醯基乙氧甲酐代替乙氧甲醯基 10-甲氧乙氧甲氧癸酐, 得 0.56 克目的物, 細白色針晶。

NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz) δ ppm :

- 10.91 (1H, 寬單線);
- 8.37 (1H, 雙線, $J=7.5$ Hz);

五、發明說明 (22)

- 7.30 (1H, 雙線, $J=7.5$ Hz);
 6.39 (2H, 寬單線);
 6.25 (1H, 雙線, $J=5.3$ Hz);
 6.21 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);
 5.24 (1H, 三線, $J=5.3$ Hz);
 4.44 (1H, 三線之雙線, $J=5$ & 7 Hz);
 3.90 (1H, 三線, $J=7$ Hz);
 3.59-3.97 (5H, 多線);
 2.40 (2H, 三線, $J=7.3$ Hz);
 1.40-1.65 (4H, 多線);
 1.10-1.39 (22H, 多線).

例 29

N^4 - (16-乙醯硫十六醯基) -2'-氧基-2'-去氧-1- β -
 D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

仿例 20, 惟以等當量 16-乙醯硫十六醯基乙氧甲酰代
 替乙氧甲醯基 10-甲氧乙氧甲氧癸酰, 得 0.86 克目的物
 , 細白色針晶。

NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz) δ ppm :

- 10.91 (1H, 寬單線);
 8.36 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);
 7.29 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);
 6.25 (1H, 雙線, $J=6$ Hz);
 6.21 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);

五、發明說明 (>>>)

- 5.22 (1H, 多線);
- 4.43 (1H, 三線之雙線, $J=6 \text{ \& } 7 \text{ Hz}$);
- 3.91 (1H, 三線, $J=7 \text{ Hz}$);
- 3.60-3.90 (3H, 多線);
- 2.81 (2H, 三線, $J=7 \text{ Hz}$);
- 2.40 (2H, 三線, $J=7 \text{ Hz}$);
- 2.31 (3H, 單線);
- 1.40-1.70 (4H, 多線);
- 1.10-1.40 (22H, 多線).

例 30

$N^4 - (16\text{-}\beta\text{-氧羰胺基十六醯基}) - 2'\text{-氧基} - 2'\text{-去氧} - 1\text{-}\beta\text{-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶}$

仿例 20, 惟以等當量 16- β -氧羰胺基十六醯基乙氧甲酯代替乙氧甲醯基 10-甲氧乙氧甲氧癸酯, 得 1.15 克目的物, 細白色針晶。

NMR (DMSO- d_6 , 270 MHz) δ ppm :

- 10.91 (1H, 寬單線);
- 8.36 (1H, 雙線, $J=7 \text{ Hz}$);
- 7.29 (1H, 雙線, $J=7 \text{ Hz}$);
- 7.25-7.45 (5H, 多線);
- 7.20 (1H, 寬三線, $J=6 \text{ Hz}$);
- 6.25 (1H, 雙線, $J=6 \text{ Hz}$);
- 6.21 (1H, 雙線, $J=7 \text{ Hz}$);

五、發明說明 (>>3)

- 5.23 (1H, 雙線, $J=5$ Hz);
 5.00 (2H, 單線);
 4.43 (1H, 三線之雙線, $J=6$ & 7 Hz);
 3.91 (1H, 三線, $J=7$ Hz);
 3.60-3.90 (3H, 多線);
 2.97 (2H, 三線, $J=6$ Hz);
 2.40 (2H, 三線, $J=7$ Hz);
 1.10-1.60 (26H, 多線).

例 31

N⁴ - (16-疊氮十六醯基) -2'-氧基-2'-去氧--1-β-D-
 阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

仿例 20, 惟以等當量 16-疊氮十六醯基乙氧甲酯代替
 乙氧甲醯基 10-甲氧乙氧甲氧癸酯, 得 0.88 克目的物,
 細白色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm :

- 10.91 (1H, 寬單線);
 8.36 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
 7.29 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
 6.25 (1H, 雙線, $J=6$ Hz);
 6.21 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);
 5.23 (1H, 三線, $J=5$ Hz);
 4.43 (1H, 三線之雙線, $J=6$ & 7 Hz);
 3.91 (1H, 三線, $J=7$ Hz);

五、發明說明 (224)

3.60-3.90 (3H, 多線);

3.30 (2H, 三線, $J=7$ Hz);

2.40 (2H, 三線, $J=7$ Hz);

1.40-1.70 (4H, 多線);

1.10-1.40 (26H, 多線).

例 32

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(16-甲磺醯氧十六醯基)-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

仿例 20, 惟以等當量乙氧甲醯基 16-甲磺醯氧十六酞代替乙氧甲醯基 10-甲氧乙氧甲氧癸酞, 得 0.87 克目的物, 細白色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm :

10.91 (1H, 寬單線);

8.36 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);

7.29 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);

6.25 (1H, 雙線, $J=6$ Hz);

6.23 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);

5.00-5.40 (1H, 多線);

4.37-4.48 (1H, 多線);

4.17 (2H, 三線, $J=6.5$ Hz);

3.90 (1H, 三線, $J=7$ Hz);

3.80-3.90 (3H, 多線);

3.14 (3H, 單線);

五、發明說明 (225)

1.4 (2H, 三線, $J=7$ Hz);

1.45-1.75 (4H, 多線);

1.15-1.45 (22H, 多線).

例 33

2'-氧基-2'-去氧-N⁴-(16-甲硫甲氧十六醯基)-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

仿例 20, 惟以等當量乙氧甲醯基 16-甲硫甲氧十六酐代替乙氧甲醯基 10-甲氧乙氧甲氧癸酐, 得 0.45 克目的物, 細白色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm :

10.90 (1H, 寬單線);

8.36 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);

7.29 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);

6.25 (1H, 雙線, $J=5.9$ Hz);

6.21 (1H, 雙線, $J=6.8$ Hz);

5.23 (1H, 三線, $J=5.4$ Hz);

4.43 (1H, 三線之雙線, $J=5.9$ & 7.3 Hz);

3.90 (2H, 雙線之雙線, $J=6.8$ & 7.3 Hz);

3.80, 3.76 & 3.62 (各 1H, 共多線);

2.32 (2H, 三線, $J=6.4$ Hz);

2.40 (2H, 三線, $J=7.3$ Hz);

2.07 (3H, 單線);

1.38-1.61 (4H, 多線);

五、發明說明 (>>b)

1.12-1.37 (22H, 多線)。

例 34

N⁴ - (11-胺甲醯十一醯基) - 2'-氧基 - 2'-去氧 - 1-β -
D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

仿例 20, 惟以等當量 11-胺甲醯十一醯基乙氧甲酰代
替乙氧甲醯基 10-甲氧乙氧甲氧癸酰, 得 0.55 克目的物
, 細白色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm :

10.91 (1H, 寬單線);

8.36 (1H, 雙線, J=7.8 Hz);

7.29 (1H, 雙線, J=7.8 Hz);

7.19 (1H, 寬單線);

6.65 (1H, 寬單線);

6.26 (1H, 雙線, J=5 Hz);

6.21 (1H, 雙線, J=7 Hz);

5.23 (1H, 三線, J=5 Hz);

4.44 (1H, 三線之雙線, J=4 & 7 Hz);

3.91 (1H, 三線, J=7 Hz);

3.60-3.90 (3H, 多線);

2.40 (2H, 三線, J=7 Hz);

2.01 (2H, 三線, J=7 Hz);

1.35-1.65 (4H, 多線);

1.10-1.35 (12H, 多線)。

五、發明說明 (227)

例 35

N⁴ - (6-溴十六醯基) - 2'-氟基 - 2'-去氧 - 1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶

仿例 20，惟以等當量 6-溴十六醯基乙氧甲酰代替乙氧甲醯基 10-甲氧乙氧甲氧癸酰，得 0.78 克目的物，白色粉末。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm :

- 10.93 (1H, 寬單線);
- 8.36 (1H, 雙線, J=7.8 Hz);
- 7.29 (1H, 雙線, J=7.8 Hz);
- 6.27 (1H, 雙線, J=6 Hz);
- 6.21 (1H, 雙線, J=7 Hz);
- 5.22 (1H, 雙線, J=5 Hz);
- 4.44 (1H, 三線之雙線, J=6 & 7 Hz);
- 3.91 (1H, 三線, J=7 Hz);
- 3.60-3.90 (3H, 多線);
- 3.53 (2H, 三線, J=7 Hz);
- 2.42 (2H, 三線, J=7 Hz);
- 1.81 (2H, 四線, J=7 Hz);
- 1.58 (2H, 四線, J=7 Hz);
- 1.30-1.45 (2H, 多線).

例 36

N⁴ - (3-苄二硫丙醯基) - 2'-氟基 - 2'-去氧 - 1-β-D-阿

五、發明說明 (228)

拉伯呋喃糖基胞嘧啶

仿例 20，惟以等當量 3-苄二硫丙醯基乙氧甲酰代替乙氧甲醯基 10-甲氧乙氧甲氧癸酰，得 0.21 克目的物，白色粉末。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm :

- 11.05 (1H, 寬單線);
- 8.38 (1H, 雙線, $J=7.5$ Hz);
- 7.23-7.33 (6H, 多線);
- 6.25 (1H, 雙線, $J=5$ Hz);
- 6.21 (1H, 雙線, $J=7$ Hz);
- 5.23 (1H, 三線, $J=5$ Hz);
- 4.44 (1H, 三線之雙線, $J=5$ & 7 Hz);
- 3.99 (2H, 單線);
- 3.91 (1H, 三線, $J=7$ Hz);
- 3.59-3.85 (3H, 多線);
- 2.81 (4H, 寬單線).

例 37

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十六醯基胞苷

37(a) 2'-氟基-2'-去氧胞苷

將 1.0 克 2'-氟基-2'-去氧-1- β -D-阿拉伯呋喃糖胞嘧啶 [例 1 (a) 之產物] 溶在 40 ml 0.2 M 磷酸氫二鈉 (pH 9.00)，而在室溫放置 16 小時後，以 15 ml 1 N HCl 調整為 pH 2.16。次在製備高速液體層析柱 (Inertsil PREP-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (229)

ODS, 20.0 x 250 mm, SHI7502) 層析 (含 2.5 容量 % 甲醇之水)。先溶離未反應 2'-氟基-2'-去氧-1- β -D-阿拉伯呋喃糖胞嘧啶後，合併其次從各柱溶離液，而減壓除溶劑。將殘渣凍乾，得 500mg 目的物，白色粉末。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

- 7.79 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
- 7.48-7.67 (2H, 寬雙線, $J=51.7$ Hz);
- 6.30 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
- 6.26 (1H, 雙線, $J=5.8$ Hz);
- 5.82 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
- 5.13 (1H, 單線);
- 4.34-4.39 (1H, 多線);
- 3.90-3.94 (1H, 多線);
- 3.56-3.67 (3H, 多線)。

37(b) 2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十六醯基胞苷

將 500mg 2'-氟基-2'-去氧胞苷 [上述 (a) 之產物] 溶在 10ml 二甲基甲醯胺，而加 1.47 克 (2.97mmol) 十六酞。在 95°C 油浴攪拌 30 分後，減壓蒸乾，從甲醇再結晶，得 860.9mg 目的物，細白色針晶。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

- 10.92 (1H, 單線);
- 8.25 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
- 7.25 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);

五、發明說明(230)

6.28 (2H, 三線, $J=5.8$ Hz);

4.38 (1H, 單線);

3.97-4.00 (1H, 雙線之雙線, $J=6.3$ & 7.3 Hz);

3.75 (2H, 三線, $J=6.3$ Hz);

3.57-3.65 (1H, 多線);

2.39 (2H, 三線, $J=7.3$ Hz);

1.48-1.55 (2H, 雙線之雙線, $J=13.1$ & 14.6 Hz);

1.23 (24H, 單線);

0.85 (3H, 三線, $J=6.8$ Hz).

例 38

2'-氧基-2'-去氧-N⁴-(9-十六烯醯基)-1-β-D-阿拉伯呋喃糖胞嘧啶

將 0.14ml (0.8mmol) 9-十六烯酸溶在 4ml 四氫呋喃, 而在冰冷氮大氣中攪拌加 0.115ml (1.2mmol) 氯碳酸乙酯及 0.167ml (1.2mmol) 三乙胺。在 0℃ 攪拌 2 小時後, 在室溫攪拌 5.5 小時。濾除白色沉澱, 從濾液減壓蒸除溶劑。殘渣溶在 0.5ml 二甲基甲醯胺, 而加 101mg (0.4mmol) 2'-氧基-2'-去氧-1-β-D-阿拉伯呋喃糖胞嘧啶 [例 1 (a) 之產物]。在 100℃ 攪拌 40 分後, 減壓蒸除溶劑, 混合 5ml 異丙醚, 以超音波器碾製。離心收集不溶物, 而在矽膠 (230~400 篩號) 柱層析 (含 4 容量 % 甲醇之二氯甲烷), 得 108mg 目的物, 白色粉末 (經從苯凍乾)。

NMR (DMSO-d₆, 270 MHz) δ ppm:

五、發明說明 (231)

10.91 (1H, 單線);
 8.36 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
 7.29 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
 6.25 (1H, 雙線, $J=5.9$ Hz);
 6.21 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
 5.31-5.34 (2H, 多線);
 5.23 (1H, 三線, $J=5.4$ Hz);
 4.40-4.47 (1H, 多線);
 3.60-3.93 (4H, 多線);
 2.40 (2H, 三線, $J=7.3$ Hz);
 1.95-1.99 (4H, 多線);
 1.51-1.54 (2H, 多線);
 1.26 (16H, 單線);
 0.82-0.87 (3H, 多線).

例 39

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(9, 12, 15-十八碳三烯醯基)-1-β-D-阿拉伯呋喃糖胞嘧啶

將 0.22ml (0.735mmol) 9, 12, 15-十八碳三烯酸溶在 4ml 四氫呋喃, 而在冰冷氮大氣中攪拌加 0.105ml (1.1mmol) 氯碳酸乙酯及 0.153ml (1.1mmol) 三乙胺。在 0°C 攪拌 2 小時後, 在室溫攪拌 3.5 小時。濾除白色沉澱, 從濾液減壓蒸除溶劑。殘渣溶在 0.5ml 二甲基甲醯胺, 而加 80mg (0.32mmol) 2'-氟基-2'-去氧-1-β-D-阿拉伯呋

五、發明說明 (222)

喃糖胞嘧啶 [例 1 (a) 之產物]。在 100°C 攪拌 60 分後，減壓蒸除溶劑，在矽膠 (230~400 篩孔) 柱層析 (含 5 容量 % 甲醇之二氯甲烷)，得 77mg 目的物，白色粉末 (經從苯凍乾)。

NMR (DMSO-6d, 270 MHz) δ ppm:

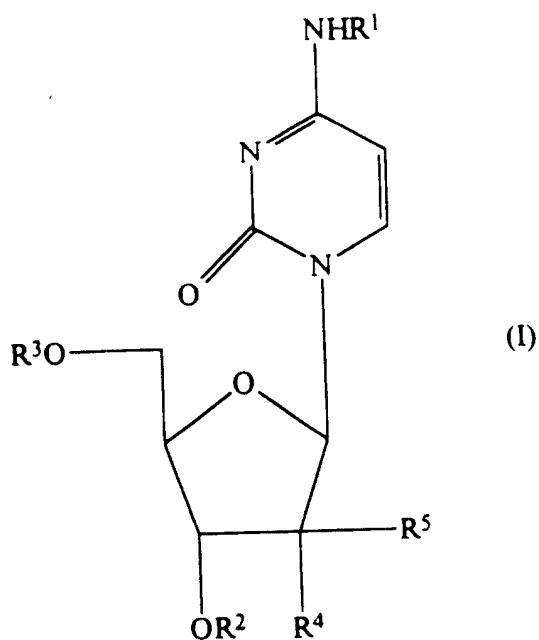
- 10.91 (1H, 單線);
- 8.36 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
- 7.29 (1H, 雙線, $J=7.8$ Hz);
- 6.25 (1H, 雙線, $J=5.9$ Hz);
- 6.21 (1H, 雙線, $J=7.3$ Hz);
- 5.22-5.41 (6H, 多線);
- 4.40-4.47 (1H, 多線);
- 3.57-3.93 (4H, 多線);
- 2.75-2.79 (4H, 多線);
- 2.40 (2H, 三線, $J=7.3$ Hz);
- 1.98-2.09 (4H, 多線);
- 1.51-1.56 (2H, 多線);
- 1.27 (8H, 單線);
- 0.89-0.95 (3H, 多線).

四、中文發明摘要(發明之名稱：

具有抗腫瘤活性之嘧啶核苷衍生物)

其製法及用途

具有抗腫瘤活性之如下式(I)化合物



式中 R^1 、 R^2 及 R^3 可相同或相異，各為氫，任意取代烷硫基及烯羰基，但 R^1 、 R^2 及 R^3 至少一個為 $C_5 - 24$ 未取代烷醯基，該取代烷醯基或烯羰基， R^4 及 R^5 之一為氫，而另一為氰基。

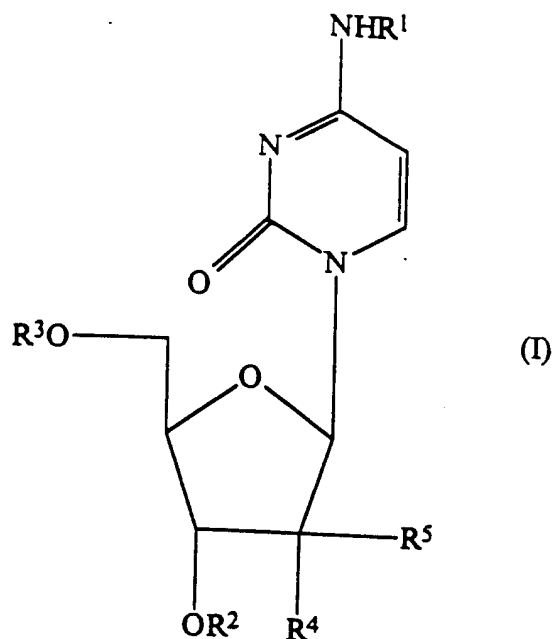
附註：本案已向 日本 國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

1991.9.30 特願平3-252015

四、英文發明摘要 (發明之名稱: PYRIMIDINE NUCLEOSIDE DERIVATIVES
HAVING ANTI-TUMOR ACTIVITY, THEIR
PREPARATION AND USE)

Compounds of formula (I):



in which:

R^1 , R^2 and R^3 are the same or different and each represents hydrogen atoms, optionally substituted alkanoyl groups and alkenylcarbonyl groups, PROVIDED THAT at least one of R^1 , R^2 and R^3 represents an unsubstituted alkanoyl group having from 5 to 24 carbon atoms, said substituted alkanoyl group or said alkenylcarbonyl group; and one of R^4 and R^5 represents a hydrogen atom and the other represents a cyano group; have valuable anti-tumor activity.

附註：本案已向

國（地區）申請專利、申請日期：

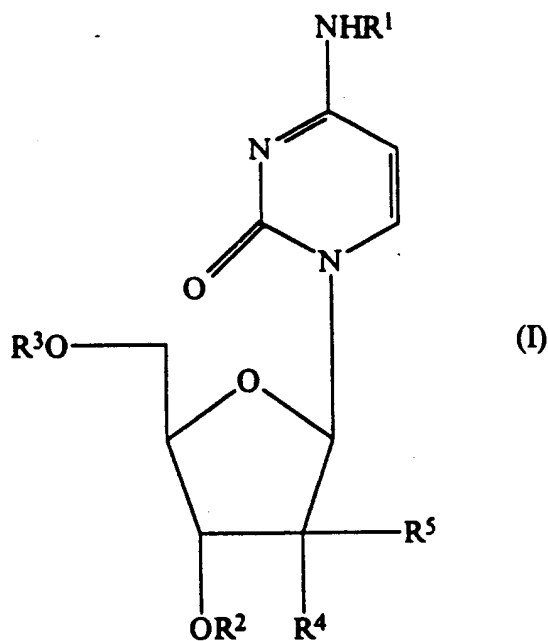
案號：

六、申請專利範圍

第 81107762 號「具有抗腫瘤活性之嘧啶核苷衍生物，其製法及用途」專利案

(82年3月修正)

1. 一種如下式 (I) 化合物



式中 R^1 、 R^2 及 R^3 各選自氫， $C_2 - 24$ 烷醯基有至少一個選自下述取代基 A 及 / 或 B 之取代 $C_2 - 24$ 烷醯基，或 $C_3 - 24$ 烯羧基；

但 R^1 、 R^2 及 R^3 之至少一個為 $C_5 - 24$ 未取代烷醯基，該取代烷醯基或烯羧基；

R^4 及 R^5 之一為氫，而另一為氰基，

該取代基 A 乃選自羥基，胺基，氫硫基，羧基，被保護胺基，被保護氫硫基，疊氮基，氰基及鹵素；

六、申請專利範圍

該取代基 B 乃選自 $C_1 - 10$ 烷氧基， $C_1 - 6$ 烷氧
 $C_1 - 6$ 烷氧基， $C_1 - 6$ 烷硫 $C_1 - 6$ 烷氧基， $C_1 - 6$
 烷氧 $C_1 - 6$ 烷氧 $C_1 - 6$ 烷氧基，芳氧基（芳基部分
 如下定義），芳 $C_1 - 4$ 烷氧基（芳基部分如下定義
 ）， $C_1 - 30$ 脂族羧醯氧基，芳族羧醯氧基（芳基部
 分如下定義），烷氧羧氧基（烷氧基部分為 $C_1 - 6$
 ），芳烷氧羧氧基（烷基部分為 $C_1 - 4$ 而芳基部分
 如下定義），鹵烷氧羧氧基（烷氧基部分為 $C_1 - 6$
 而有至少一個鹵素），芳氧羧氧基（芳基部分如下定
 義），三取代矽烷氧基（取代基可相同或相異各選自
 $C_1 - 6$ 烷基及如下定義之芳基）， $C_1 - 6$ 烷硫基，
 芳硫基（芳基部分如下定義），芳 $C_1 - 4$ 烷硫基（
 芳基部分如下定義）， $C_1 - 6$ 烷二硫基，芳二硫基
 （芳基部分如下定義），芳 $C_1 - 4$ 烷二硫基（芳基
 部分如下定義）， $C_1 - 6$ 烷磺醯氧基，芳磺醯氧基
 （芳基部分如下定義），胺甲醯基及胺甲醯氧基；
 該芳基為在至少一個芳族碳環有 6-14 環碳原子之碳環
 芳基而可未取代或有至少一個下述取代基 C，
 該取代基 C 乃選自 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷氧基，
 $C_1 - 6$ 脂族羧醯基，鹵素，硝基，氰基及胺基，
 及其製藥容許鹽，若該取代基 A 為羧基時及其製藥容
 許酯。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中：

六、申請專利範圍

R^1 , R^2 及 R^3 可相同或相異, 各為氫, $C_5 - 24$ 烷醯基, 有至少一個如申請專利範圍第 1 項定義之取代基 A 及 / 或 B 之取代 $C_2 - 24$ 烷醯基, 或 $C_3 - 24$ 烯羧基, 但 R^1 , R^2 及 R^3 至少一個為該未取代烷醯基, 取代烷醯基或烯羧基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中:

R^1 , R^2 及 R^3 可相同或相異, 各為氫, $C_8 - 20$ 烷醯基, 有至少一個如申請專利範圍第 1 項定義之取代基 A 及 / 或 B 之取代 $C_6 - 20$ 烷醯基, 或 $C_8 - 20$ 烯羧基, 但 R^1 , R^2 及 R^3 至少一個為該未取代烷醯基, 取代烷醯基或烯羧基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中:

R^1 , R^2 及 R^3 各選自氫, $C_8 - 20$ 烷醯基, $C_6 - 20$ 取代烷醯基而有至少一個選自下述取代基 A' 及 / 或 B' ; 或 $C_8 - 20$ 烯羧基;

但 R^1 , R^2 及 R^3 至少一個為該未取代烷醯基, 取代烷醯基或烯羧基;

取代基 A' 乃選自羥基, 胺基, 氫硫基, 被保護胺基, 被保護氫硫基, 疊氮基及氰基;

取代基 B' 乃選自 $C_1 - 10$ 烷氧基, $C_1 - 3$ 烷氧 $C_1 - 3$ 烷氧基, $C_1 - 3$ 烷氧 $C_1 - 3$ 烷氧 $C_1 - 3$ 烷氧基, $C_1 - 20$ 脂族羧醯氧基, 及三取代矽烷氧基, 其中取代基各選自 $C_1 - 6$ 烷基及前述芳基。

六、申請專利範圍

5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

R^1 ， R^2 及 R^3 各選自氫， $C_8 - 20$ 烷醯基， $C_6 - 20$ 取代烷醯基而有至少一個選自下述取代基 A" 及 / 或 B"，及 $C_8 - 20$ 烯羧基；

但 R^1 ， R^2 及 R^3 至少一個為該未取代烷醯基，取代烷醯基或烯羧基；

取代基 A" 乃選自羥基，胺基，被保護胺基，疊氮基及氰基；

取代基 B" 乃選自 $C_1 - 10$ 烷氧基，烷氧甲氧基（其中烷氧基為 $C_1 - 3$ ），烷氧烷氧甲氧基（各烷氧基為 $C_1 - 3$ ），及 $C_1 - 20$ 脂族羧醯氧基。

6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

R^1 及 R^2 之一為氫，而另一為 $C_{12} - 18$ 烷醯基，或有選自羥基，氰基，甲氧甲氧基及甲氧乙氧甲氧基之至少一個取代基之 $C_{12} - 18$ 烷醯基；而 R^3 為氫。

7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中：

R^1 為 $C_{12} - 18$ 烷醯基，或有選自氰基，甲氧甲氧基及甲氧乙氧甲氧基之至少一個取代基之 $C_{12} - 18$ 烷醯基； R^2 及 R^3 均為氫。

8. 如申請專利範圍第1項之化合物，即：

2'-氰基-2'-去氧-N⁴-十二醯基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；

2'-氰基-2'-去氧-N⁴-十四醯基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；

205042

82年3月24日

修正
補充A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

喃糖基胞嘧啶；

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十五醯基-1-β-D-阿拉伯呋

喃糖基胞嘧啶；

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十六醯基-1-β-D-阿拉伯呋

喃糖基胞嘧啶；

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十七醯基-1-β-D-阿拉伯呋

喃糖基胞嘧啶；

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(12-甲氧甲氧十二醯基)-
1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(14-甲氧甲氧十四醯基)-
1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(16-甲氧甲氧十六醯基)-
1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(14-甲氧乙氧甲氧十四醯
基)-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；2'-氟基-2'-去氧-N⁴-(16-甲氧乙氧甲氧十六醯
基)-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；2'-氟基-N⁴-(11-氟十一醯基)-2'-去氧-1-β-D-
阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；2'-氟基-N⁴-(15-氟十五醯基)-2'-去氧-1-β-D-
阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；2'-氟基-N⁴-(16-氟十六醯基)-2'-去氧-1-β-D-
阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

205042

修正
補充
82年3月24日A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

2'-氟基-2'-去氧-5'-0-十六醯基-1-β-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶；

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十二醯胞甘；

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十四醯胞甘；

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十五醯胞甘；

2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十六醯胞甘；

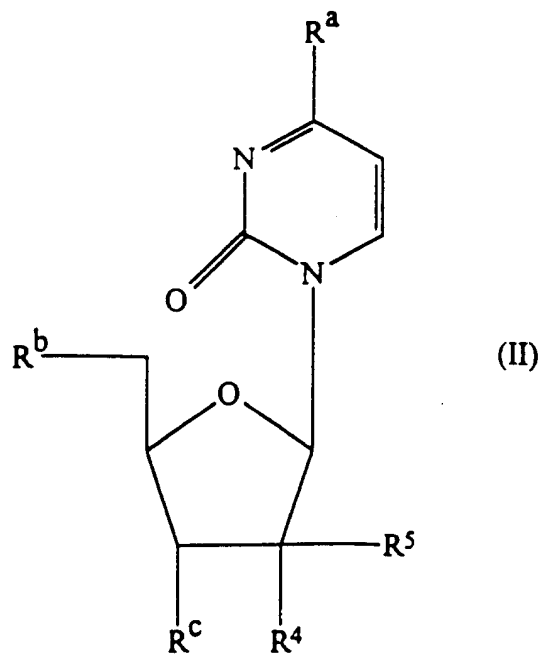
2'-氟基-2'-去氧-N⁴-十七醯胞甘；

及其製藥容許鹽。

9. 一種防治腫瘤之製藥組成物，內含有效量活性化合物，摻和製藥容許載體或稀釋劑，其中活性化合物乃選自如申請專利範圍第1~8項中任一項之化合物(I)及其鹽及酯。

10. 一種製法，以製造如申請專利範圍第1~8項中任一項之化合物，包括下列製程：

(a) 將如下式(II)化合物予以醯化



6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

打

線

六、申請專利範圍

式中 R^a 為胺基或被保護胺基；

R^b 為羥基或被保護羥基；

R^c 為羥基或被保護羥基；

但 R^a ， R^b 及 R^c 之至少一個為未保護基；

必要時，以任何次序進行下列製程：

(b) 去除任何保護基，得化合物 (I)，

(c) 必要時，將 R^1 ， R^2 或 R^3 任何基轉變為所示任何其他基；

(d) 必要時， R^4 為氫而 R^5 氰基之化合物轉變為 R^4 為氰基而 R^5 為氫之化合物，或其反向。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線