

申請日期	87 年 5 月 19 日
案 號	87107730
類 別	COTD 907/M, 493/04, A61K 31/343

88.7.27 修正
年 月 日
補充

公告本

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 462966 新 型		
一、發明 名稱	中 文	用於治療自體免疫疾病之新穎的雷公藤內酯 (TRIPTOLIDE) 衍生物
	英 文	Novel triptolide derivatives useful in the treatment of autoimmune diseases
二、發明 人 創作	姓 名	(1) 密契爾·強 Jung, Michel J. (2) 馬辛達·威克萊馬汀 Wickramaratne, Mahinda (3) 麥可·赫浦樂 Hepperle, Michael
	國 籍	(1) 法國 (2) 斯里蘭卡 (3) 德國
	住、居所	(1) 美國堪薩斯州勞倫斯西橋廣場 3316 號 3316 Westridge Court, Lawrence, Kansas 66049, USA (2) 斯里蘭卡魯加哈拉馬賽那魯賽文納 Nugasevana, Mathalana, Rukgahawila, Sri Lanka (3) 美國密蘇里州聖路易 L 公寓克萊蒙特廣場 2 號 2 Clermont Crossing Court, Apt. L., St. Louis, Missouri 63146, USA
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 艾文提斯製藥股份有限公司 Aventis Pharmaceuticals Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國新澤西州碧吉瓦特六八〇〇號信箱之二〇 二至二〇六號公路 Route #202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater NJ 08807-0800, U. S. A.
	代 表 人 姓 名	(1) 蘿絲·歐勒 Payne, T. Helen

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

462966

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： 有 無主張優先權

美國 1997年5月23日 08/862,489 有主張優先權

有關微生物已寄存於： 寄存日期： 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明背景

自體免疫和發炎疾病影響超過 5 千萬的美國人，最近 10 至 15 年的分子和細胞免疫學的基礎研究的結果，使得這些以免疫為基礎的疾病之診斷、治療和預防的研究已經從此改變了。藉由解剖免疫系統之各個組份，這些對免疫回應之啟動和進行有重要關連性之細胞、受體和介體已經繼續地被研究。編碼於主要組織結合性複合體中之蛋白質的結晶學分析、抗原-專一性 T 細胞受體的鑑定、和複合體組織介質網絡的基本了解的發展均對免疫學的發展有所貢獻。各種免疫抑制劑已經證明有利於移植排斥的預防和自體免疫疾病的治療，例如類風濕性關節炎、腎炎、葡萄膜炎、甲狀腺炎、和胰島素依賴性糖尿病、全身性紅斑狼瘡、牛皮癬和炎性腸疾病之早期階段。

運作正常時，免疫系統與精密的功能有關，例如穿透皮膚和黏膜表面之保護體屏障（移植的組織和例如細菌、病毒、寄生蟲之微生物）或重新出現（惡性變性）之外來物質（化學和細胞抗原）之確認和記憶、特異的回應和清除。免疫回應的防禦武器是由與巨噬細胞合作之二種主要淋巴球所組成，其為 B-淋巴球（B 細胞，負責製造攻擊入侵的微生物之抗體）或 T-淋巴球（T 細胞，負責消除感染的或不正常的目標細胞）。免疫系統之主要大事記載完全揭示於 I. Roitt, J. Brostoff and D. Male in "Immunology", 3rd edition, Mosby, 1993, 其內容併入本文以供參考，並簡述於下文中。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明(2)

回應是以抗原與B細胞上的巨噬細胞和表面抗體間的反應加以啓動，巨噬細胞攝取和處理抗原，活化的巨噬細胞分泌內白素-1 (IL-1) 和腫瘤壞死因子 (TNF)，並於細胞表面展現處理過的抗原以及主要的抗組織結合性抗原。IL-1 和 TNF 二者均啓始許多種與發炎有關的過程，同時，IL-1 引發B細胞的增殖和抗體的合成。但重要的是，IL-1 活化T細胞，而T細胞釋出一系列的淋巴細胞活素 (lymphokines)，包含活化T細胞的增殖之細胞毒性淋巴細胞的內白素-2 (IL-2)。於自體免疫疾病中，系統無法區分“非自體 (non-self)” 抗原和“自體 (self)” 抗原，且將開始產製攻擊身體的正常組份之自體抗體或自體反應性T細胞。

於免疫回應階段中之各個單位可視為有潛力之藥理介入的位置，例如，腎上腺素皮質類固醇作用於免疫回應之第一階段，與巨噬細胞作用，及抑制IL-1的合成和釋出。其他用於治療自體免疫疾病之免疫抑制劑已經確認，例如類風濕性關節炎用之咪唑硫嘌呤 (azathioprine) 和甲蝶呤 (methotrexate)、腎炎和免疫起源用之環磷醯胺、和類風濕性關節炎、葡萄膜炎、甲狀腺炎、早期的胰島素依賴性糖尿病、牛皮癬、腎炎徵候群和再生不能性貧血用之環孢子菌素 (cyclosporin)。

此外，免疫抑制劑已經證實可用於預防和治療同種異體移植可能發生之器官移植排斥。於同種異體移植時，一人捐贈器官至基因工程上全異的個體，然而於異種移植時

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(3)

一物種的器官移植至另一物種的一員。於這些情況中，環孢子菌素(cyclosporin)的使用已經顯示對接收器官的人的狀況有實際的改善。然而，可獲得之免疫抑制劑藥物的治療指數是狹窄的，沒有藥物是完全有效的，且其用途因其嚴重的毒性而受限。

主要生長於南中國之衛矛科(Celastraceae)草本植物昆明山海棠(Tripterygium wilfordii Hook F)的各種萃取物和萃取物成份已經證實可用作為免疫抑制劑。Zhang, et al., Shanghai Yike da ue Xuebao, 13(4), 267 (1986)已經鑑定(T. wilfordii)含有至少六種不同的類雙萜(diterpenoid)，包含triptonide、雷公藤內酯(triptolide)、triptophenolide和triptonolide。詳言之，P. E. Lipsky等人之1991年9月19日公告的WO 91/13627揭示昆明山海棠(Tripterygium wilfordii Hook F)的萃取物和萃取物成份可用作於抑制自體免疫疾病，例如類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡和牛皮癬。Yang, et al., Int. J. Immunopharmac., 14, 963 (1992)和Yang, et al., Int. J. Immunopharmac., 16, 895 (1994)已經揭示雷公藤內酯(triptolide)用於抑制淋巴細胞增殖和皮膚同種異體移植排斥。此外，Jin和Wiedmann之1994年11月24日公告的WO 94/26265揭示一種組成物，其中昆明山海棠(Tripterygium wilfordii Hook F)的一種額外的成份(純化的16-羥基雷公藤內酯)與另一種免疫抑制劑(例如環孢子菌素A(cyclosporin A)、FK506、咪唑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

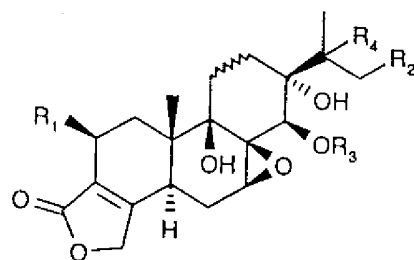
五、發明說明(4)

硫嘌呤 (azathioprine)、胺甲蝶呤 (methotrexate)、芮巴黴素 (rapamycin)、黴酚酸 (mycophenolic acid)、糖皮質激素 (glucocorticoid) 一起投服。相對於單獨使用 16-羥基雷公藤內酯或其他免疫抑制劑所產生的功效之總和而言，上述的組成物揭示免疫抑制活性的增進。此使得在較低的毒性的免疫治療（例如移植排斥和自體免疫疾病的治療）情況下，得到較高的免疫抑制活性。P. E.

Lipsky 等人之美國專利 5,580,562 (1996 年 12 月 3 日公告) 揭示昆明山海棠 (Tripterygium wilfordii Hook F) 製劑，與以前的製劑相比較，其於老鼠展現改良之 LD₅₀、改良治療活性：毒性指數比值、和較低量的雷公藤內酯。

發明總論

本發明係有關式 (I) 所示之新穎的化合物：



式 (I)

其中

~~~~~ 意指一單鍵或雙鍵；

R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 各分別是 H 或 -OR<sub>5</sub>；

R<sub>3</sub> 是 H、-C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO<sub>2</sub>H 或適合的胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

冰

## 五、發明說明(5)

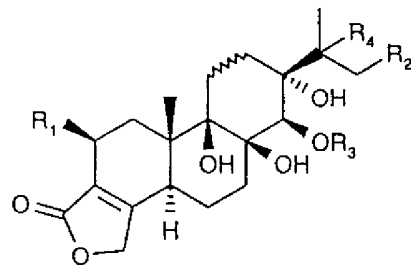
酸；

 $R_4$  是 H 或  $-OH$ ； $R_5$  是 H、 $-C(=O)(CH_2)_nCO_2H$  或適合的胺基酸； $n$  是整數 2、3、4、5 或 6；及

其立體異構物、鏡像異構物和藥學上可接受之鹽；

其先決條件是當  $R_3$  不是 H 時， $R_1$  和  $R_2$  是 H。

本發明亦係有關式(II)所示之新穎的化合物：



式(II)

其中

~~~~~ 意指一單鍵或雙鍵；

 R_1 和 R_2 各分別是 H 或 $-OR_5$ ； R_3 是 H、 $-C(=O)(CH_2)_nCO_2H$ 或適合的胺基酸； R_4 是 H 或 $-OH$ ； R_5 是 H、 $-C(=O)(CH_2)_nCO_2H$ 或適合的胺基酸； n 是整數 2、3、4、5 或 6；及

其立體異構物、鏡像異構物和藥學上可接受之鹽；

其先決條件是當 R_3 不是 H 時， R_1 和 R_2 是 H。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

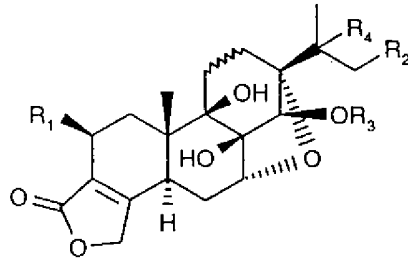
裝

訂

泉

五、發明說明(6)

此外，本發明係有關式(III)所示之新穎的化合物：



式(III)

其中

~~~~~ 意指一單鍵或雙鍵；

$R_1$  和  $R_2$  各分別是 H 或  $-OR_5$ ；

$R_3$  是 H、 $-C(=O)(CH_2)_nCO_2H$  或適合的胺基酸；

$R_4$  是 H 或  $-OH$ ；

$R_5$  是 H、 $-C(=O)(CH_2)_nCO_2H$  或適合的胺基酸；

$n$  是整數 2、3、4、5 或 6；及

其立體異構物、鏡像異構物和藥學上可接受之鹽；

其先決條件是當  $R_3$  不是 H 時， $R_1$  和  $R_2$  是 H。

本發明亦提供製備式(I)、(II)和(III)化合物所用之新穎的中間物。此外，本發明提供一種治療罹患自體免疫疾病之患者的方法，其包含予患者投服治療有效量之式(I)、(II)或(III)化合物。

### 發明之詳細說明

“立體異構物”乙辭是通稱指只有原子在空間的方向不同之個別分子的所有異構物，其包含幾何(順/反)異

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(7)

構物，以及非為彼此的鏡像之具有一個以上的不對稱中心之化合物的異構物（非鏡像異構物）。“不對稱中心”意指連接有4個不同的基團之碳原子。“鏡像異構物”和“鏡像異構的”意指不可重疊於自己的鏡像上之分子，且因而具光學活性，其中一個鏡像異構物使偏光面於一個方向旋轉，而其鏡像使偏光面於相反一個方向旋轉。“外消旋混合物”或“外消旋修飾物”意指等量的鏡像異構物之混合物，及其不具光學活性。本文中，字首“(+)”和“(−)”係用以指明化合物旋轉偏光面的方向的符號，(+)意指化合物是右旋性，而(−)意指化合物是左旋性。對胺基酸而言，符號L/D或R/S係依IUPAC-IUB生化命名聯合委員會所揭示者使用(Eur. J. Biochem. 138: 9-37 (1984))。

“藥學上可接受之鹽”是式(I)、(II)或(III)所示之鹼化合物或其任何中間物之無毒性有機或無機酸加成鹽。適合形成鹽之無機酸的部份例子包含鹽酸、氫溴酸、硫酸、和磷酸，及酸金屬鹽（例如正磷酸一氫鈉）、和硫酸氫鉀。適合形成鹽之有機酸的例子包含一、二、和三羧酸，此酸的例子是醋酸、羥基乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、反丁烯二酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯甲酸、羥基苯甲酸、苯基醋酸、肉桂酸、水楊酸、2-苯氧基苯甲酸、對甲苯磺酸、和磺酸例如甲烷磺酸和2-羥基乙烷磺酸。此鹽可以水合或實質上無水的形式存在。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

象

## 五、發明說明(8)

“鏡像異構強化”意指與一種鏡像異構物較其對應的相反鏡像異構物的量增加。一種習用之表示所達成的鏡像異構強化之方法是“鏡像異構物過量”或“ee”，其係以下列方程式表示：

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

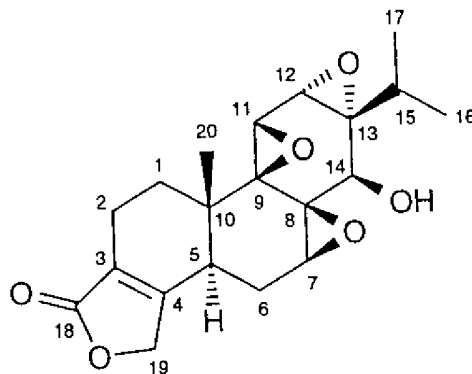
其中， $E^1$ 是第一種鏡像異構物的量及 $E^2$ 是第二種對應的鏡像異構物的量。例如，當反應中二鏡像異構物的起始比率為50：50（外消旋混合物），而反應得到最終比率為90：10之鏡像異構強化，則相對於第一種鏡像異構物的ee值是80%。

符號“—”意指一突指出頁面之鍵；

符號“.....”意指一指進入頁面之鍵；

符號“~~~~~”意指一單鍵或雙鍵。

文獻中雷公藤內酯（triptolide）的編號系統係如下所示：

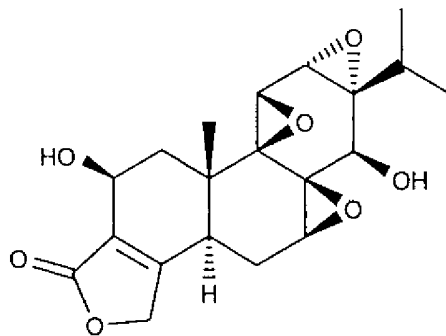


熟悉此項技術人士須明白的是，雷公藤內酯的改良可

## 五、發明說明(9)

造成上述編號系統的改變，光學活性形式和外消旋形式之雷公藤內酯可為熟悉此項技術人士立即獲致。光學活性形式的雷公藤內酯可由天然來源依 S. M. Kupchan, et al., J. Am. Chem. Soc., 94, 7194 (1972) 之步驟單離出。或者，雷公藤內酯可由其外消旋形式依 Chee Hong Lai, et al., J. Org. Chem., 47, 2364-2369 (1982)、van Tamelen and Leiden, J. Am. Chem. Soc., 104, 1785 (1982) 或 Garver and van Tamelen, J. Am. Chem. Soc., 104, 867 (1982) 之全合成方法製得。其他的起始物可依 Kutney and Han, Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas, 115(01) 77 (1996)、Deng Fu-xiao, et al., Acta Botanica Sinica, 34(8), 618 (1992)、C. P. Zhang, Acta Pharmaceutica Sinica, 28(2), 110 (1993) 及 Jin Wiedmann, WO 94/46265 (1994 年 1 月 24 日公告) 所述之方法製備。

文中“雷公藤內酯 (triptolide)”或“2-羥基雷公藤內酯”是相同的，其結構如下所示：



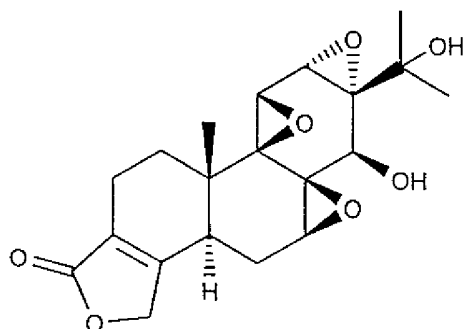
文中“雷公藤內酯醇 (Triptolidenol)”或“15-羥基雷公藤內酯”是相同的，其結構如下所示：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

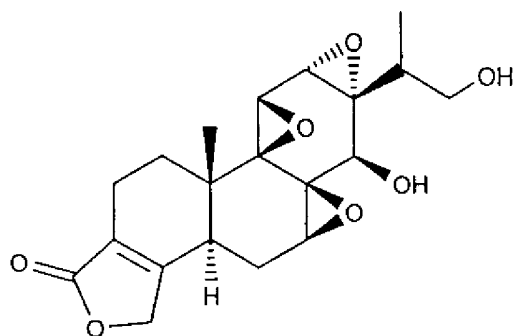
裝

訂

## 五、發明說明(10)



文中“Tripterinin”或“16-羥基雷公藤內酯”是相同的，其結構如下所示：



文中，各種 $\alpha$ -胺基酸具有特殊的“R-基”，R-基係與 $\alpha$ -胺基酸之 $\alpha$ -碳原子相連結之側鏈或基團。例如，甘胺酸之R-基側鏈是氫，丙胺酸則為甲基，纈胺酸則為異丙基。特殊之 $\alpha$ -胺基酸R-基或側鏈可參見

A. L. Lehninger的生化教科書。

除非另外指明，本發明化合物中所用之 $\alpha$ -胺基酸宜為L-型；然而，申請人認為文中所用之胺基酸可為D-或L-型或為D-和L-異構物之混合物，包含外消旋混合物。公認之 $\alpha$ -胺基酸的縮寫係如表1所示。

(請先閱讀請背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(11)

表 1

| 胺基酸  | 符號        |
|------|-----------|
| 丙胺酸  | A l a 或 A |
| 精胺酸  | A r g 或 R |
| 天冬醯胺 | A s n 或 N |
| 天冬胺酸 | A s p 或 D |
| 半胱胺酸 | C y s 或 C |
| 谷胺醯胺 | G l n 或 Q |
| 谷胺酸  | G l u 或 E |
| 甘胺酸  | G l y 或 G |
| 組胺酸  | H i s 或 H |
| 異亮胺酸 | I l e 或 I |
| 亮胺酸  | L e u 或 L |
| 賴胺酸  | L y s 或 K |
| 甲硫胺酸 | M e t 或 M |
| 苯丙胺酸 | P h e 或 F |
| 脯胺酸  | P r o 或 P |
| 絲胺酸  | S e r 或 S |
| 蘇胺酸  | T h r 或 T |
| 色胺酸  | T r p 或 W |
| 酪胺酸  | T y r 或 Y |
| 纈胺酸  | V a l 或 V |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

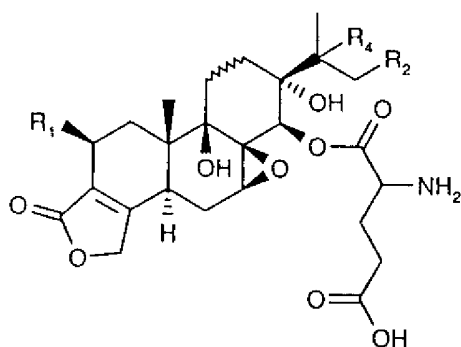
裝

訂

水

## 五、發明說明(12)

文中，“適當的胺基酸”意指上述表1中所列示之胺基酸，適當的胺基酸係連接於式(I)、(II)或(III)化合物之胺基酸的羧基端而形成酯基鍵結。例如，將谷胺酸加於式(I)化合物之第14位置的-OH可得到下列結構式所示之化合物：



較佳的胺基酸是 Ala、Phe、Glu、Lys 和 Arg，而以 Ala、Glu 和 Lys 最佳。

式(Ia)和(IIa)化合物可依圖A中所述製備，除非另外指明，所有取代基均如上所定義，試劑和起始物是熟悉此項技術人士可立即取得的。

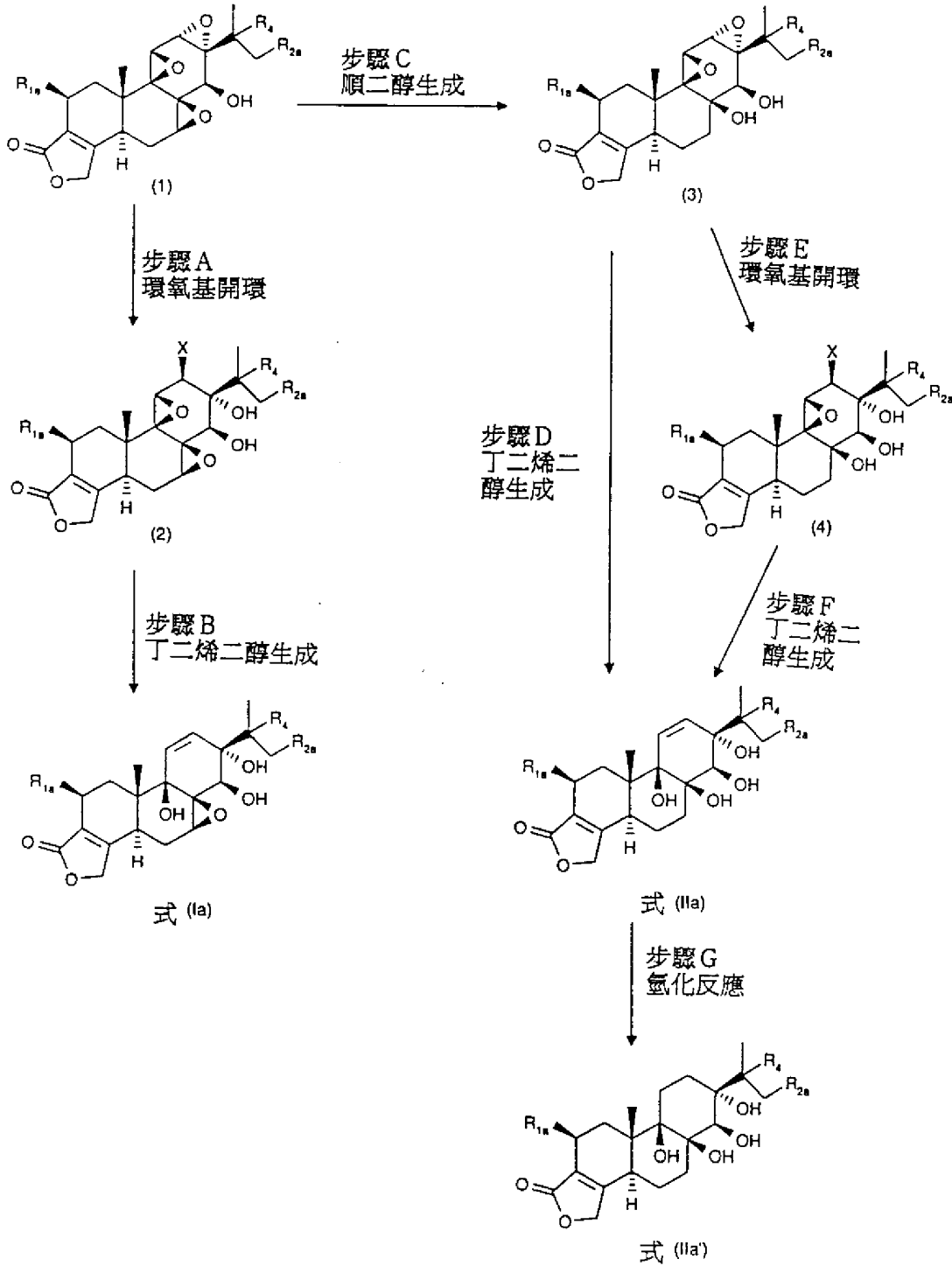
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(13)

圖A



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(14)

圖 A 之步驟 A 中，結構式 (1) 化合物中之 1,2-1,3 環氧化物 (其中  $R_{1a}$  和  $R_{2a}$  分別是氫或 -OH 及 X 是 Cl 或 Br) 係經開環而形成結構式 (2) 化合物。詳言之，化合物 (1) 溶於適當的有機溶劑中 (例如丙酮或二噁烷) 及以適當的水性酸 (例如 2N HCl 或 30% HBr) 處理。在約 23°C 至約 70°C 之溫度下攪拌反應約 1 至 5 小時，而後反應以水稀釋及以先前技藝中習知的技術單離和純化結構式 (2) 化合物，例如層析及 / 或再結晶。例如，反應混合物以適當的有機溶劑 (例如二氯甲烷或乙酸乙酯) 萃取，有機萃取液經合併、以鹽水沖洗、以無水硫酸鎂乾燥、過濾及真空下濃縮而得粗產物 (2)。接著粗產物以適當的溶劑系統 (例如己烷 / 二氯甲烷) 再結晶純化而得純質的結構式 (2) 化合物。

圖 A 之步驟 B 中，結構式 (2) 化合物經轉換成式 (Ia) 之丁烯二醇。例如，化合物 (2) 與 Pd / BaSO<sub>4</sub> 和醋酸鈉於適當的有機溶劑 (例如乙醇) 中混合，而後反應混合物在攪拌的情況下於室溫下置於氫氣氛中約 3 小時，接著以先前技藝中習知的技術單離和純化產物，例如反應以矽藻土過濾及在真空下濃縮濾液，而後殘餘物於矽膠上以製備的薄層層析 (prep TLC) 純化，以適當的洗提液 (例如甲醇 / 氯仿) 洗提而得純質式 (Ia) 化合物。

圖 A 之步驟 C 中，令結構式 (1) 之化合物於順式二乙醇 (cis-diol) 形成的條件下生成式 (3) 化合物。例如，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(15)

結構式(1)之化合物(例如雷公藤內酯)在惰性氣氛(例如氮氣)及室溫下,溶於適當的無水有機溶劑中(例如四氫呋喃)。溶液以約4至約6當量的氰基氫硼化鈉處理,繼之逐滴加入約1.2當量純的乙醚化三氟化硼( $\text{BF}_3/\text{Et}_2\text{O}$ )。攪拌反應混合物約1小時至約2.4小時,宜約1.6小時。而後藉由加入水性氯化銨而使反應驟停,及以先前技藝中習知的技術單離和純化產物,例如萃取和層析技術。

例如,經驟停的反應混合物以適當的有機溶劑例如二氯甲烷萃取,合併有機萃取液,以鹽水沖洗,以無水硫酸鎂乾燥,過濾及真空下濃縮得粗產物。而後粗產物於矽膠上進行快速層析,以適合的洗提液洗提,例如甲醇/氯仿,得純質的式(3)化合物。

或者,式(3)化合物可藉由將結構式(1)之化合物在惰性氣氛(例如氮氣)及室溫下,溶於適當的無水有機溶劑中(例如四氫呋喃)。於此加入約1.9當量的氫硼化鋰,繼之加入約2.1當量純的乙醚化三氟化硼。攪拌反應混合物約1小時至約2小時,宜約1.5小時。而後小心地以1N HCl使反應驟停,及以先前技藝中習知的技術單離和純化產物,例如萃取和層析技術。

例如,經驟停的反應混合物以適當的有機溶劑例如二氯甲烷萃取,合併有機萃取液,以1N碳酸氫鈉、鹽水沖洗,以無水硫酸鎂乾燥,過濾及真空下濃縮得粗產物。而後粗產物於矽膠上進行快速層析,以適合的洗提液洗提,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 16 )

例如乙酸乙酯 / 己烷，得純質的式 ( 3 ) 化合物。

圖 A 之步驟 D 中，結構式 ( 3 ) 化合物經轉換成式 ( II a ) 之丁烯二醇。例如，化合物 ( 3 ) 在氮氣氛及室溫下，溶於適當的有機溶劑中 ( 例如氯仿 )，溶液以 1 . 1 當量三甲基甲矽烷基碘和 0 . 5 當量三苯磷處理，攪拌反應混合物約 1 0 分鐘而後倒入水中，接著以先前技藝中習知的技術單離和純化產物，例如萃取和快速層析技術。例如，經驟停的反應混合物以適當的有機溶劑例如乙酸乙酯萃取，合併有機萃取液，以 1 0 % 硫代硫酸鈉和鹽水沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及真空下濃縮得式 ( II ) 之粗產物。而後粗產物於矽膠上進行快速層析，以適合的洗提液洗提，例如 4 0 % 乙酸乙酯 / 己烷，得純質的式 ( II a ) 化合物。

或者，式 ( II a ) 化合物可藉由步驟 E 和 F 由化合物 ( 3 ) 製得。詳言之，圖 A 之步驟 E 中，化合物 ( 3 ) 之 1 2 - 1 3 環氧化物經開環而得結構式 ( 4 ) 化合物。例如，化合物 ( 3 ) 在氮氣氛和室溫下於適當的有機溶劑中 ( 例如二氯甲烷 ) 與 1 . 5 當量溴化第三丁基銨混合，反應接著以 2 . 0 當量純質乙醚化三氟化硼處理，及攪拌反應混合物約 3 0 分鐘，而後加入水以使反應驟停，接著以先前技藝中習知的技術單離和純化產物，例如萃取和快速層析技術。例如，經驟停的反應混合物以適當的有機溶劑例如二氯甲烷萃取，合併有機萃取液，以水和鹽水沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及真空下濃縮得粗產物 ( 4 )。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(17)

而後粗產物於矽膠上進行快速層析，以適合的洗提液洗提，例如40%乙酸乙酯/己烷，得純質的式(4)化合物。

圖A之步驟F中，結構式(4)化合物經轉換成式(II a)之丁烯二醇。詳言之，化合物(4)溶於適當的有機溶劑中(例如乙腈)，及以5當量剛活化的鋅粉處理，接著於淤漿中加入20當量濃HCl，攪拌反應混合物約10分鐘，而後以水稀釋反應，及在真空下除去乙腈，殘餘的水層以適當的有機溶劑(例如乙酸乙酯)萃取，合併有機萃取液，以1N碳酸氫鈉和鹽水沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及真空下濃縮得式(II a)之粗產物。而後粗產物於矽膠上進行快速層析，以適合的洗提液洗提，例如40%乙酸乙酯/己烷，得純質的式(II a)化合物。

圖A之步驟G中，式(II a)化合物經氫化而得式(II a')化合物。例如，式(II a)化合物溶於適當的有機溶劑中(例如苯)，及加入催化劑量的Wilkinson觸媒〔氯化三(三苯膦)鎘(I)〕，在氫氣和室溫下攪拌反應混合物約24小時，而後反應以短的中性氧化鋁柱過濾，及在真空下濃縮濾液而得粗質式(II a')化合物，接著粗產物以先前技藝中習知的技術純化，例如製備的矽膠TLC，以適合的洗提液洗提，例如甲醇/氯仿，得純質的式(II a')化合物。

式(III a)化合物可依圖B所述製備。除非另外指明，所有取代基均如上所定義，試劑和起始物是熟悉此項技

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(18)

術人士可立即取得的。

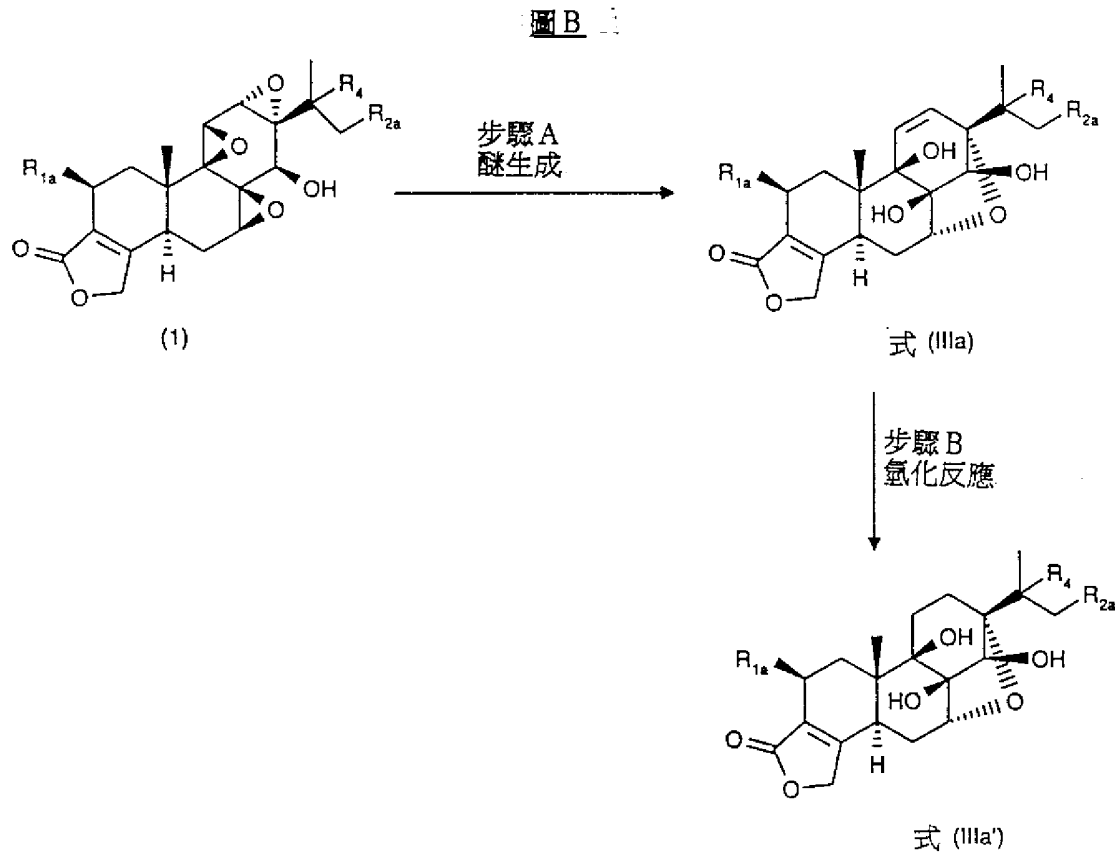


圖 B 之步驟 A 中，結構式 (1) 化合物轉換成式 (III a) 之 7-13 醚。例如，化合物 (1) 在惰性氣氛 (例如氮氣) 下溶於適當的有機溶劑中 (例如乙腈)，而後在室溫下於溶液中逐滴加入約 1.2 當量三苯膦和約 6.3 當量碘於適當的有機溶劑 (例如乙腈) 之溶液，接著在室溫下攪拌反應混合物約 10 分鐘，而後在約 75 °C 下攪拌約 2 小時，接著真空下除去乙腈，殘餘物以水處理，而後水性懸浮液以適當的有機溶劑 (例如乙酸乙酯) 萃取，合併有機萃取液，以 10% 亞硫酸氫鈉水溶液和鹽水沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及真空下濃縮得式 (III a)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

修正  
88.9.10  
本 年 月 日  
補充

## 五、發明說明 (19)

) 之粗產物。而後粗產物於矽膠上進行快速層析，以適合的洗提液洗提，例如甲醇 / 氯仿，得純質的式 ( III a ) 化合物。

圖 B 之步驟 B 中，式 ( III a ) 化合物經氫化而得式 ( III a' ) 化合物。例如，式 ( III a ) 化合物溶於適當的有機溶劑中 ( 例如乙醇 ) ，及以催化劑量之披 P d 的  $B r C O_3 ( P d / S r C O_3 )$  處理，反應混合物置於氫氣下及在室溫下攪拌約 1 2 小時，而後小心地過濾反應，及在真空下濃縮濾液而得粗質式 ( III a' ) 化合物，接著粗產物以先前技藝中習知的技術純化，例如於矽膠進行快速層析，以適合的洗提液洗提，例如乙酸乙酯 / 己烷，得純質的式 ( III a' ) 化合物。

式 ( I b ) 化合物可依圖 C 所述製備。除非另外指明，所有取代基均如上所定義，試劑和起始物是熟悉此項技術人士可立即取得的。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

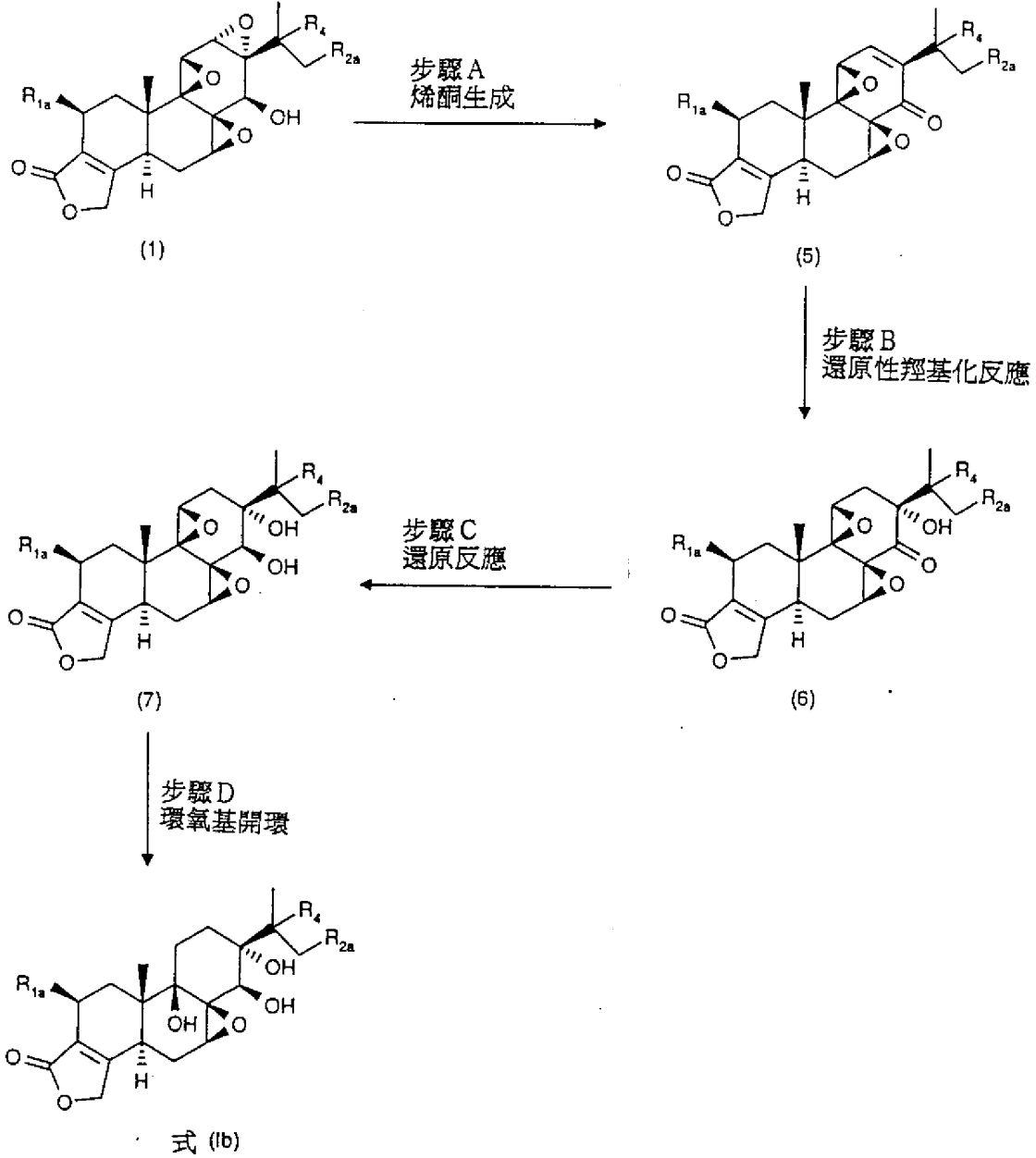
裝 · 訂 · 線

類詩委員明示，凡本會以後是否變更原

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(20)

圖C



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(21)

圖 C 之步驟 A 中，結構式 (1) 化合物轉換成結構式 (5) 之烯酮。例如，化合物 (1) 在惰性氣氛 (例如氮氣) 下溶於適當的有機溶劑中 (例如二氯甲烷)，而後溶液以約 1.6 當量三乙胺和約 1.5 當量三氟甲磺酸三乙基甲矽烷酯處理，接著反應混合物置於約 4 °C 之溫度下約 12 小時，而後回溫至室溫，及再加入 1.5 當量三氟甲磺酸三乙基甲矽烷酯，接著在室溫下攪拌反應混合物 6 小時，將之倒入水中及以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和之，分離水層及以適當的有機溶劑 (例如二氯甲烷) 萃取水層，合併有機層和有關萃取液，以 2 N HCl 水溶液和鹽水沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及真空下濃縮得粗質的烯酮 (5)。而後粗產物於矽膠上進行快速層析，以適合的洗提液洗提，例如甲醇 / 氯仿，得純質的烯酮 (5)。

圖 C 之步驟 B 中，烯酮 (5) 經還原性羥基化成結構式 (6) 之酮。例如，烯酮 (5) 在惰性氣氛 (例如氮氣) 下溶於適當的無水有機溶劑中 (例如四氫呋喃)，而後將溶液冷卻至 -78 °C，接著溶液逐滴以 1.1 當量 LS-Selectride® (1.0 M 之三 (另異戊基) 硼氫化鋰 (lithium triisobutylborohydride) 於 THF 的溶液，購自 Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, Wisconsin) 處理，使反應攪拌約 1 小時，藉加入 CELITE® / MgSO<sub>4</sub> · 7 H<sub>2</sub>O 而使反應驟停，而後使之回到室溫，接著所得之淤漿以膨潤土過濾，固體以適當的有機溶劑 (例如乙醚) 沖洗，而後將濾液倒入已先以 2 N HCl 水溶液酸化之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

## 五、發明說明(22)

水中，分層及以適當的有機溶劑（例如乙醚）萃取水層，合併有機層和有關萃取液，以鹽水沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及真空下濃縮得粗質的烯酮（6）。而後粗產物於矽膠上進行快速層析，以適合的洗提液洗提，例如氯仿或甲醇／氯仿，得純質的烯酮（6）。純質的烯酮（6）可進一步地以適當的溶劑系統例如氯仿／己烷再結晶而純化。

圖 C 之步驟 C 中，烯酮（6）經還原成結構式（7）之醇。例如，烯酮（6）溶於適當的有機溶劑（例如甲醇），及冷卻至約 0 °C，而後溶液以 1 . 1 當量之適當的還原劑（例如氫硼化鈉）處理，及攪拌反應約 1 小時，接著反應以水稀釋、酸化及以適當的有機溶劑（例如氯仿）萃取，合併的有機萃取液以鹽水沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及真空下濃縮得粗質的醇（7）。而後粗產物以先前技藝中習知的技術純化，例如於矽膠進行快速層析，以適合的洗提液洗提，例如甲醇／氯仿，得純質的醇（7）。

圖 C 之步驟 D 中，醇（7）之 9 - 11 環氧化物開環而得式（1 b）化合物。例如，在氮氣下，將溶於適當的有機溶劑（例如 T H F）之醇（7）加至攪拌中之由過量氫硼化鈉於無水 T H F 所形成的溶液中，於反應混合物中加入 1 . 2 當量純質之乙醚化的三氟化硼，而反應混合物在室溫下攪拌約 5 小時，接著小心地加入水，及再攪拌反應約 30 分鐘，而後將反應倒入水中，以 2 N H C l 水溶液酸化之，混合物以適當的有機溶劑（例如氯仿）萃取

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

## 五、發明說明(23)

，合併有機萃取液，以鹽水沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及真空下濃縮得粗質的式(I b)化合物。而後粗產物以先前技藝中習知的技術純化，例如快速層析或製備的薄層層析，以適合的洗提液洗提，例如甲醇／丙酮／氯仿，得純質的式(I b)化合物。

或者，如圖C 1所述，式(I b)化合物可直接由式(1)化合物製得，其中，除非另外指明，所有取代基均如上所定義，試劑和起始物是熟悉此項技術人士可立即取得的。

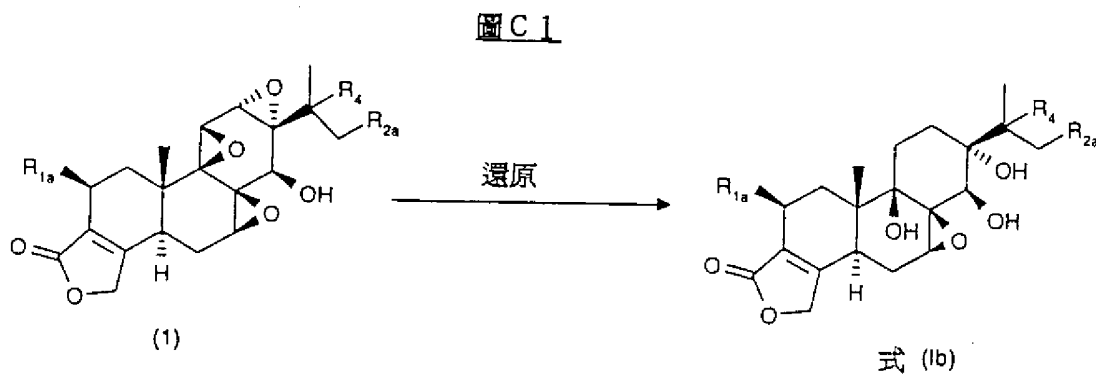


圖 C 1 中，化合物(1)直接還原而得式(I b)化合物。例如，化合物(1)溶於適當的有機溶劑或溶劑混合物(例如無水 T H F 和無水乙醇)中，及以適當的還原劑例如氫硼化鈉處理，反應加熱至約 70 °C，歷約 5 小時，冷卻後以 0.5 N N a O H 使反應驟停，混合物以適當的有機溶劑(例如乙酸乙酯)萃取，合併有機萃取液，以鹽水沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及真空下濃縮得粗質的式(I b)化合物。而後粗產物以先前技藝中習知的技術單體，例如於矽膠上進行快速層析，以適合的洗提液洗

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

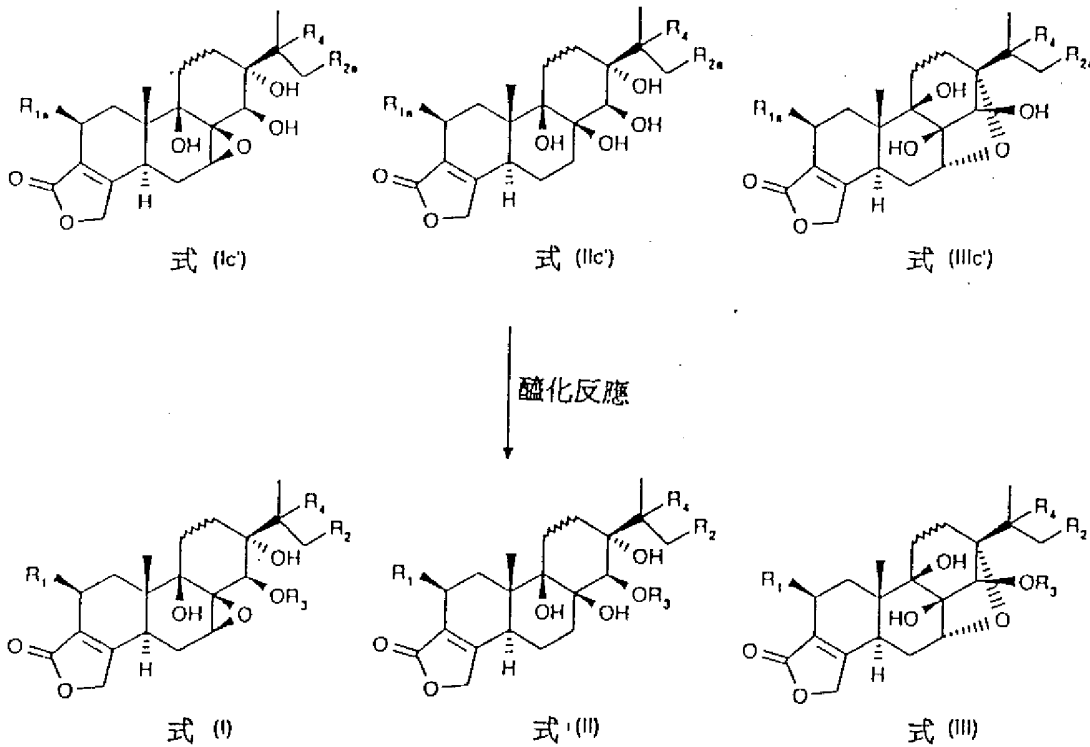
線

## 五、發明說明(24)

提，例如乙酸乙酯/己烷，得純質的式(I b)化合物。

式(I)、(II)和(III)可依圖D所述者製備。除非另外指明，所有取代基均如上所定義，試劑和起始物是熟悉此項技術人士可立即取得的。

圖D



圖D中，令式(Ic')、(IIc')和(IIIc')之化合物(其中R<sub>1a</sub>和R<sub>2a</sub>各是氫或-OH)於熟悉此項技術人士習知之標準的酰化條件下生成式(I)、(II)和(III)之化合物。例如依照J. Swistok, et al., Tetrahedron Letters, 30(38), 5045 (1989)的步驟，式(Ic')、(IIc')和(IIIc')之化合物溶於適當的有機溶劑中(例如二甲基甲醯胺)。而後溶液以1當量適合的環狀酸酐(例如琥珀酸酐)、1當量4-二甲胺基吡啶(DMAP)和約1.6當量吡啶處理。在室溫下攪拌

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

### 五、發明說明(25)

反應約 1 2 小時，及接著在真空下濃縮。而後以先前技藝中習知的技術單離和純化產物，例如萃取和層析技術。例如，將殘餘物溶於適當的有機溶劑中（例如二氯甲烷），以水和鹽水沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及真空下濃縮得粗產物。而後粗產物於矽膠上進行快速層析，以適合的洗提液洗提，例如甲醇／氯仿，得純質的式生成式（I）、（II）和（III）之化合物。

或者，式（I c'）、（II c'）和（III c'）之化合物可溶於適合的無水有機溶劑中（例如吡啶），而後以對應之適合的二酸之適合的單酯之醯氯化物處理。適合的二酸之例子是琥珀酸、戊二酸、己二酸、庚二酸和辛二酸。適合的二酸之適合的單酯是最後於先前技藝中習知的溫和條件下去酯化而得到式（I）、（II）和（III）之化合物之酯。例如，上述溶液以 1 當量琥珀酸單第三丁酯或琥珀酸單苄酯之醯氯化物處理，而後在室溫下攪拌約 2 小時。接著以先前技藝中習知的技術單離和純化所得之酯。例如，在真空下除去溶劑，殘餘物於矽膠上進行快速層析，以適合的洗提液洗提，例如甲醇／氯仿，得純質的酯。而後利用先前技藝中習知的技術分別將酯轉換成對應的酸，而得粗質之式（I）、（II）和（III）之化合物，例如依 T. W. Green, "Protective Group in Organic Synthesis", John Wiley & Sons Inc, 1981 第 168-169 和 171-172 頁所揭示之第三丁酯的酸水解或苄酯的氫解。接著藉由矽膠快速層析，以適合的洗提液洗提，例如甲醇／氯仿，純化粗質物

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

### 五、發明說明(26)

質及必要時分離混合物，而得純質的式(I)、(II)和(III)之化合物。

熟悉此項技術人士將立即認知到，當式(I c')、(II c')和(III c')中R<sub>1a</sub>及/或R<sub>2a</sub>是-OH時，上述步驟將得到醯化的化合物之混合物，其中醯化可發生在R<sub>1a</sub>、R<sub>2a</sub>或第14位置之-OH。同時須明白的是，所得之混合物可以先前技藝中習知的技術加以分離，例如快速層析或高效率液相層析。熟悉此項技術人士須再明白的是，所有一級和二級醇均已被醯化之式(I)、(II)和(III)化合物必須使用對上述各醇而言至少1.2當量的試劑處理。例如，對存在的各個一級和二級醇而言，式(I c')、(II c')和(III c')化合物必須以至少1.2當量適當的環狀酸酐、至少1.2當量DMA P和至少1.8當量吡啶處理。

此外，式(I c')、(II c')和(III c')化合物可被表1中所示之胺基酸(其已在先前技藝中習知的條件下加以適當的保護)醯化，繼之化合物中胺基酸部份經去保護而得式(I)、(II)和(III)化合物。例如參見P. Joulin, et al., Tetrahedron Letters, 28(15), 1661 (1987)、D. Grenouillat, et al., Tetrahedron Letters, 28(47), 5827 (1987)、M. Ueda, et al., Synthesis, 908 (1983)和E. Haslam, Tetrahedron, 36, 2409 (1980)。

須明白的是，組成的胺基酸之官能基在偶合反應中通常必須加以保護以避免生成非所欲之鍵，可用之保護基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

## 五、發明說明 ( 27 )

其形成及去除已揭示於 T. W. Green, "Protective Group in Organic Synthesis", John Wiley & Sons Inc, New York (1981) 和 "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, New York (1981), 其內容在此併入本文以為參考。

將與一級或二級醇偶合之胺基酸的  $\alpha$ -胺基必須加以保護，任何先前技藝中習知的保護基均可使用，其例子包含：

- 1) 醯類，例如甲醯基、三氟乙醯基、酞醯基、和對甲苯磺醯基；
- 2) 芳族胺基甲酸酯類，例如苄氧羰基 (Cbz 或 Z) 及經取代的苄氧羰基類、1-(對聯苯基)-1-甲基乙氧基-羰基、及 9-芴基甲氧羰基 (Fmoc)；
- 3) 脂族胺基甲酸酯類，例如第三丁氧羰基 (Boc)、乙氧羰基、二異丙基甲氧羰基、及烯丙氧羰基；
- 4) 環烷基胺基甲酸酯類，例如環戊氧羰基和金剛烷氧羰基；
- 5) 烷基類，例如三苯甲基和苄基；
- 6) 三烷基甲矽烷，例如三甲基甲矽烷；及
- 7) 含硫醇類，例如苯基硫羰基和二硫雜琥珀醯基。

較佳的  $\alpha$ -胺基保護基是 Boc 或 Fmoc，更宜為 Boc。許多適合之經保護的胺基酸衍生物是可購買得到的。

加入之胺基酸的  $\alpha$ -胺基保護基接著於先前技藝中已知的條件下裂除以得到式 (I)、(II) 或 (III) 化合物。例如，當使用 Boc 基團時，依據 Green "Protective Group in Organic Synthesis", John Wiley & Sons Inc, New York (1981), 232-233 所述，所擇之方法是三氟醋酸，純質

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

50

## 五、發明說明(28)

或於二氯甲烷中，或 HCl 於二噁烷或乙酸乙酯中。

詳言之，式 (Ic)、(IIc) 和 (IIIc) 化合物在惰性氣氛（例如氮氣）下，溶於適當的無水有機溶劑中（例如二氯甲烷），及以過量之適當之經保護的胺基酸和約 2 當量的二甲胺基吡啶處理。適當之經保護的胺基酸是 N - (第三丁氧羰基) - L - 丙胺酸、N - (第三丁氧羰基) - L - 苯丙胺酸、N, N' - (二第三丁氧羰基) - 賴胺酸、N - (第三丁氧羰基) - ω - 第三丁氧基谷胺酸酯等。溶液攪拌及冷卻至 0 °C，及以約 2 當量的二環己基碳化二亞胺處理。而後使反應回溫至室溫及攪拌 3 小時，接著過濾反應以除去任何沉澱物，及在真空下濃縮濾液，將殘餘物溶於適當的有機溶劑中（例如二氯甲烷）及以 0.5 N HCl 水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液和鹽水處理，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及真空下濃縮。於矽膠上進行快速層析以純化殘餘物，以適合的洗提液洗提，例如乙酸乙酯 / 己烷，得 BOC - 保護之式 (I)、(II) 或 (III) 化合物。

BOC - 保護基係於先前技藝中已知的條件下除去，例如將 BOC - 保護之式 (I)、(II) 或 (III) 化合物溶於適當的有機溶劑中（例如乙醚），及緩緩地以 1 N 三氟醋酸處理溶液，攪拌反應約 1 小時，接著過濾式 (I)、(II) 或 (III) 化合物之三氟醋酸鹽，以乙醚沖洗和乾燥之，式 (I)、(II) 或 (III) 化合物之自由鹼可藉由將三氟醋酸鹽溶於水中及以至少 1 當量的碳酸鈉處理而製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(29)

得，接著以適當的有機溶劑（例如二氯甲烷）萃取水溶液，而後有機萃取液以水和鹽水沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及真空下濃縮，得式（I）、（II）或（III）化合物。

下列實施例用以說明圖A、B、C、C1和D中所述之一般的合成。須明白的是，這些實施例只用以說明本發明之範圍，但決不用以限制本發明之範圍。試劑和起始物係可為熟悉此項技術人士所立即獲得的。本文中，下列用辭具有如下所示之定義：“kg”意指公斤；“g”意指克；“mg”意指毫克；“μg”意指微克；“m<sup>2</sup>/g”意指每克之平方公尺數，用於測量顆粒表面積；

“mmol”意指毫莫耳；“L”意指公升；“mL”意指毫升；“μL”意指微升；“cm”意指公分；“M”意指莫耳濃度；“mM”意指毫莫耳濃度；“μM”意指微莫耳濃度；“nM”意指毫微莫耳濃度；“eq”意指當量；“N”意指當量濃度；“ppm”意指百萬分之份數；“δ”意指自四甲基甲矽烷以下之百萬分之份數；“°C”意指攝氏溫度；“°F”意指華氏溫度；“mmHg”意指毫米汞柱；“kPa”意指千巴斯卡（pascal）；“psi”意指每平方英吋之磅數；“rpm”意指每分鐘之轉數；“bp”意指沸點；“mp”意指熔點；“dec”意指分解；“HPLC”意指高效能液相層析；“h”意指小時；“min”意指分鐘；“sec”意指秒；“i.p.”意指腹膜內；“p.o.”意指經口；“COMC”意指羧甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

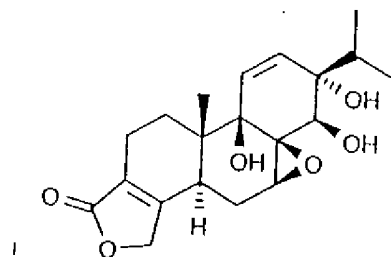
紙

## 五、發明說明(30)

基纖維素；“THF”意指四氫呋喃；“DMF”意指N,N-二甲基甲酰胺；“DMSO”意指二甲亞砜；“LAH”意指氫鋁化鋰；“R<sub>1</sub>”意指延遲因素；及“R<sub>2</sub>”意指延遲時間。

## 實施例 1

[ 5 a S - ( 5 a α , 5 b α , 8 β , 9 α , 9 a R \* , 1 0 a β ) ] - 4 , 5 a , 5 b , 8 , 9 , 1 0 a , 1 1 , 1 1 a - 八 氫 - 5 b , 8 , 9 - 三 羥 基 - 5 a - 甲 基 - 8 - ( 1 - 甲 乙 基 ) - 1 H - 環 氧 乙 烷 並 [ 8 a , 9 ] 菲 並 [ 1 , 2 - c ] 呋 喃 - 3 ( 5 H ) - 酮 之 製 備

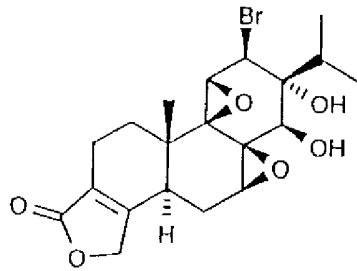


中間物 [ 1 b S - ( 1 a R \* , 1 b α , 6 b β , 7 a β , 8 a R \* , 9 α , 1 0 β , 1 1 α , 1 1 a β ) ] - 1 1 - 溴 - 1 b , 3 , 6 , 6 b , 7 , 7 a , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 1 a - 十 氫 - 1 0 - ( 1 - 甲 乙 基 ) - 1 b - 甲 基 - 二 環 氧 乙 烷 並 [ 4 b , 5 : 8 a , 9 ] 菲 並 [ 1 , 2 - c ] 呋 喃 - 4 ( 2 H ) - 酮 之 製 備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

## 五、發明說明(31)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表  
訂  
線

圖 A，步驟 A：雷公藤內酯（100 mg，277  $\mu\text{mol}$ ，光學活性，單離自天然物）與丙酮（30 mL）、水（2.5 mL）和 30% HBr 水溶液（800  $\mu\text{L}$ ）混合，在 70  $^{\circ}\text{C}$  下加熱反應混合物 70 分鐘，而後將反應混合物倒入水（60 mL）中及在真空下濃縮，而後殘餘層以二氯甲烷萃取（3  $\times$  60 mL），合併有機萃取液，以鹽水（60 mL）沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及在真空下濃縮，得一固體（118 mg），固體以己烷/二氯甲烷再結晶得白色立方塊狀之標題化合物（82 mg，67%）；mp 228  $^{\circ}\text{C}$  分解； $[\alpha]_{\text{D}} = -164^{\circ}$ （ $c = 0.12$ ，氯仿）。

最終標題化合物的製備

圖 A，步驟 B：將 [1bS - (1aR\*, 1b $\alpha$ , 6b $\beta$ , 7a $\beta$ , 8aR\*, 9 $\alpha$ , 10 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 11a $\beta$ )] - 11 - 溴 - 1b, 3, 6, 6b, 7, 7a, 9, 10, 11, 11a - 十氫 - 10 - (1 - 甲乙基) - 1b - 甲基 - 二環氧乙烷並 [4b, 5 : 8a, 9] 菲並 [1, 2 - c] 呋喃 - 4 (2H) - 酮 (5 mg,

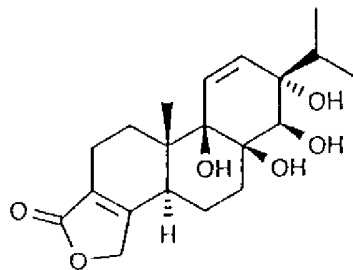
## 五、發明說明(32)

0.011 mmol) 與 Pd / BaSO<sub>4</sub> (5 mg) 和醋酸鈉 (1 mg) 於乙醇 (6 mL) 中混合，及令反應混合物在氫氣和室溫下攪拌 3 小時，接著以膨潤土 (CELITE®) 過濾反應混合物，及以製備的 TLC 純化 (20 × 20 cm, 0.25 mm, 5% 甲醇 / 氯仿)，得標題化合物 (1.8 mg, 43%)。以氯仿 / 己烷再結晶得針狀標題化合物；m p 202 - 205 °C；

$[\alpha]_D = 42.5^\circ$  (c = 0.08, 氯仿)。

## 實施例 2

[5aR - (5aα, 6α, 7β, 9aα, 9bα)] -  
3b, 4, 5, 5a, 6, 7, 9a, 9b, 10, 11  
- 十氫 - 5a, 6, 7, 9a - 四羥基 - 9b - 甲基 - 7  
- (1 - 甲乙基) - 菲並 [1, 2 - c] 呋喃 - 1 (3H)  
) - 酮之製備



中間物 [5aR - (5aα, 6α, 6aα, 7aα, 7bβ  
, 8aS\*, 8bα)] - 3, 3b, 4, 5, 5a, 6,  
6a, 7a, 7b, 8b, 9, 10 - 十二氫 - 5a, 6  
- 二羥基 - 6a - (1 - 甲乙基) - 8b - 甲基 - 1H -

## 五、發明說明(33)

二環氧乙烷並〔4b, 5:6, 7〕菲並〔1, 2-c〕

呔喃-1-酮之製備

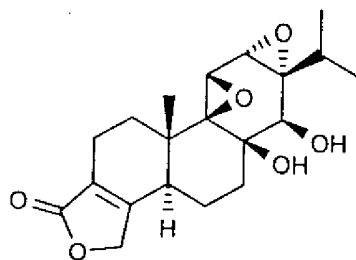


圖 A，步驟 C：在氮氣和室溫下，於攪拌中之雷公藤內酯（360 mg，1 mmol，光學活性，單離自天然物）於乾燥 THF（10 mL）中的溶液中加入氰基氫硼化鈉（360 mg，6 mmol），繼之逐滴加入純質乙醚化三氟化硼（150  $\mu$ L），所得之溶液在室溫下攪拌 16 小時，而後藉由加入 1 N 氯化銨水溶液（25 mL）而使反應驟停，及以乙醚萃取（3  $\times$  25 mL），合併之有機萃取液以鹽水（25 mL）沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及在真空下濃縮，得一白色固體，接著白色固體進行與上述相同的反應條件和收拾步驟而得一白色固體（290 mg），以快速層析純化（氯仿而後 0.5% 至 1% 甲醇 / 氯仿），得標題化合物（160 mg，44%），標題化合物以甲醇再結晶；mp 185 - 186  $^{\circ}$ C 及  $[\alpha]_D = -32^{\circ}$ （c = 0.1，氯仿）。

中間物〔5aR - (5a $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 6a $\alpha$ , 7a $\alpha$ , 7b $\beta$ , 8aS\*, 8b $\alpha$ )〕-3, 3b, 4, 5, 5a, 6,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

## 五、發明說明(34)

6 a , 7 a , 7 b , 8 b , 9 , 10 - 十二氫 - 5 a , 6 - 二羥基 - 6 a - ( 1 - 甲乙基 ) - 8 b - 甲基 - 1 H - 二環氧乙烷並 [ 4 b , 5 : 6 , 7 ] 菲並 [ 1 , 2 - c ] 呋喃 - 1 - 酮之另一種製法

圖 A , 步驟 C : 在氮氣和室溫下, 於攪拌中之雷公藤內酯 ( 100 mg ) 於乾燥 THF ( 30 mL ) 中的溶液中加入氫硼化鋰 ( 264  $\mu$ L 之 2 N THF 溶液), 繼之逐滴加入純質乙醚化三氟化硼 ( 72  $\mu$ L ), 攪拌反應混合物 90 分鐘, 而後小心以 1 N HCl ( 10 mL ) 處理, 再攪拌 10 分鐘後, 反應混合物以二氯甲烷萃取 ( 3  $\times$  20 mL ), 合併有機萃取液, 以 1 N 碳酸氫鈉 ( 2  $\times$  20 mL ) 和鹽水沖洗, 以無水硫酸鎂乾燥, 過濾及在真空下濃縮, 殘餘物以管柱層析純化 ( 20 % 乙酸乙酯 / 己烷 ), 得標題化合物 ( 76 mg , 76 % ) 。

最終標題化合物的製備

圖 A , 步驟 D : 在氮氣和室溫下將 [ 5 a R - ( 5 a  $\alpha$  , 6  $\alpha$  , 6 a  $\alpha$  , 7 a  $\alpha$  , 7 b  $\beta$  , 8 a S\* , 8 b  $\alpha$  ) ] - 3 , 3 b , 4 , 5 , 5 a , 6 , 6 a , 7 a , 7 b , 8 b , 9 , 10 - 十二氫 - 5 a , 6 - 二羥基 - 6 a - ( 1 - 甲乙基 ) - 8 b - 甲基 - 1 H - 二環氧乙烷並 [ 4 b , 5 : 6 , 7 ] 菲並 [ 1 , 2 - c ] 呋喃 - 1 - 酮 ( 10 mg ) 溶於氯仿 ( 5 mL ) 中, 並以三甲基甲矽烷基碘 ( 5  $\mu$ L ) 和三苯膦 ( 4 mg ) 處理, 溶液快速地變成黃色而後深棕

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(35)

色，合併有機萃取液，10分鐘後將反應倒入水中，以乙酸乙酯萃取(2×10mL)，以10%硫代硫酸鈉和鹽水沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及在真空下濃縮，殘餘物以管柱層析純化(矽膠，40%乙酸乙酯/己烷)，得標題化合物。

最終標題化合物的另一種製法

中間物 [ 1 S - ( 1 α , 2 β , 3 α , 3 a β , 4 a R \* ,  
4 b α , 9 b β , 1 1 a α ) ] - 3 - 溴 - 1 , 2 , 3 , 3 a  
, 4 b , 5 , 6 , 9 , 9 b , 1 0 , 1 1 , 1 1 a - 十二  
氫 - 1 , 2 , 1 1 a - 三羥基 - 2 - ( 1 - 甲乙基 ) -  
4 b - 甲基 - 7 H - 環氧乙烷並 [ 4 b , 5 ] 菲並 [ 1 ,  
2 - c ] 呋喃 - 7 - 酮之製備

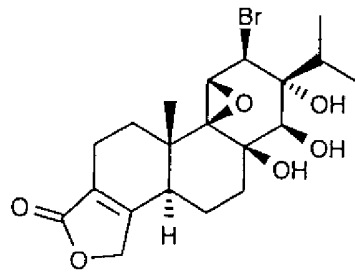


圖 A，步驟 E：在氮氣下將 [ 5 a R - ( 5 a α , 6 α , 6 a α , 7 a α , 7 b β , 8 a S \* , 8 b α ) ] - 3 , 3 b , 4 , 5 , 5 a , 6 , 6 a , 7 a , 7 b , 8 b , 9 , 1 0 - 十二氫 - 5 a , 6 - 二羥基 - 6 a - ( 1 - 甲乙基 ) - 8 b - 甲基 - 1 H - 二環氧乙烷並 [ 4 b , 5 : 6 , 7 ] 菲並 [ 1 , 2 - c ] 呋喃 - 1 - 酮 ( 3 3 m g , 如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 (36)

上所製備)與溴化四丁銨(59 mg)於二氯甲烷(10 mL)中混合,在室溫下以純質乙醚化三氟化硼(17  $\mu$ L)處理,30分鐘後,以水(1 mL)使反應驟停,倒入水(10 mL)中,以二氯甲烷萃取(3  $\times$  10 mL),合併有機萃取液,以水和鹽水沖洗,以無水硫酸鎂乾燥,過濾及在真空下濃縮,殘餘物以管柱層析純化(矽膠,乙酸乙酯/己烷),得標題化合物(21 mg, 52%)。

最終標題化合物的製法

圖A,步驟F:將[1S-(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 3a $\beta$ , 4aR\*, 4b $\alpha$ , 9b $\beta$ , 11a $\alpha$ )]-3-溴-1,2,3,3a,4b,5,6,9,9b,10,11,11a-十二氫-1,2,11~~a~~a-三羥基-2-(1-甲乙基)-4b-甲基-7H-環氧乙烷並[4b,5]菲並[1,2-c]呋喃-7-酮(14.3 mg)溶於乙腈(10 mL)中,及加入新鮮活化的鋅粉(10 mg),接著以針筒逐滴將濃HCl(54  $\mu$ L)加至淤漿中並攪拌10分鐘,以水(10 mL)稀釋反應混合物及在低壓下除去乙腈,殘餘物以乙酸乙酯萃取(3  $\times$  10 mL),合併有機萃取液,以1N碳酸氫鈉和鹽水沖洗,以無水硫酸鎂乾燥,過濾及在真空下濃縮,殘餘物以管柱層析純化(矽膠,乙酸乙酯/己烷),得標題化合物(9.3 mg, 79%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

外

## 五、發明說明(37)

## 實施例3

[ 5 R - ( 5  $\alpha$  , 5 a  $\beta$  , 6  $\beta$  , 7  $\alpha$  , 9 a  $\beta$  , 9 b  $\beta$  ) ] -  
 3 b , 4 , 5 , 5 a , 6 , 7 , 9 a , 1 0 , 1 1 - 十氫  
 - 5 a , 6 , 9 a - 三羥基 - 9 b - 甲基 - 7 - ( 1 - 甲  
 乙基 ) - 5 , 7 - 環氧基菲並 [ 1 , 2 - c ] 咪喃 - 1 ( 3 H ) - 酮之製備

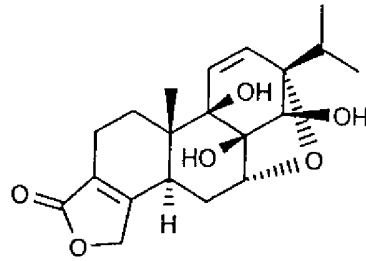


圖 B , 步驟 A : 雷公藤內酯 ( 4 8 m g , 0 . 1 3 3  $\mu$  m o l , 光學活性 , 單離自天然物 ) 溶於乙腈 ( 2 m L ) 中 , 在室溫和氮氣下將溶液逐滴加至攪拌中之三苯膦 ( 4 0 m g , 0 . 1 5 3 m m o l ) 和碘 ( 2 1 . 2 m g , 0 . 0 8 4 m m o l ) 於乙腈 ( 3 m L ) 中形成的混合物中 , 在室溫下攪拌反應混合物 1 0 分鐘而後在 7 5  $^{\circ}$  C 下攪拌 2 小時 , 真空下除去乙腈及加入水 ( 2 0 m L ) , 接著以乙酸乙酯萃取懸浮水液 ( 3  $\times$  2 0 m L ) , 合併的有機萃取液以 1 0 % 亞硫酸氫鈉 ( 2 0 m L ) 和鹽水 ( 2 0 m L ) 沖洗 , 以無水硫酸鎂乾燥 , 過濾及在真空下濃縮 , 得一黃色粉末 ( 1 0 0 m g ) , 殘餘物以快速層析純化 ( 2 % 甲醇 / 氯仿 ) , 得標題化合物 ( 3 8 m g , 8 0 % ) , 為不定形粉末 ; [  $\alpha$  ] <sub>D</sub> = - 4 0  $^{\circ}$  ( c = 0 . 0 2 , 氯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

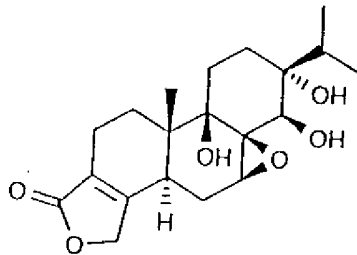
外

### 五、發明說明(38)

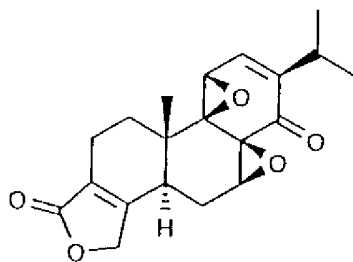
仿) ; IR (NaCl)  $\nu_{max}$  3460, 2920, 1730, 1660, 1375, 1010, 950, 900, 750  $cm^{-1}$ 。

#### 實施例 4

[5a S - (5a  $\alpha$ , 5b  $\alpha$ , 8  $\beta$ , 9  $\alpha$ , 9a R\*, 10a  $\beta$ )] - 4, 5a, 5b, 6, 7, 8, 9, 10a, 11, 11a - 十氫 - 5b, 8, 9 - 三羥基 - 5a - 甲基 - 8 - (1 - 甲乙基) - 1H - 環氧乙烷並 [8a, 9] 菲並 [1, 2 - c] 呋喃 - 3 (5H) - 酮之製備



中間物 [1b S - (1a R\*, 1b  $\alpha$ , 6b  $\beta$ , 7a  $\beta$ , 8a R\*, 11a  $\beta$ )] - 1b, 3, 6, 6b, 7, 7a - 六氫 - 1b - 甲基 - 10 - (1 - 甲乙基) - 二環氧乙烷並 [4b, 5 : 8a, 9] 菲並 [1, 2 - c] 呋喃 - 4, 9 (2H, 11a H) - 二酮之製備



## 五、發明說明(39)

圖 C，步驟 A：雷公藤內酯（150 mg，1.38 mmol，光學活性，單離自天然物）在氮氣下溶於乾燥的二氯甲烷（140 mL）中，溶液以三乙胺（300  $\mu$ L，2.15 mmol）和三氟甲磺酸三乙基甲矽烷酯（476  $\mu$ L，2.1 mmol）處理，反應混合物於 4  $^{\circ}$ C 下存放 12 小時，使反應混合物回溫到室溫並再加入三氟甲磺酸三乙基甲矽烷酯（476  $\mu$ L，2.1 mmol）及在室溫下攪拌 6 小時，橙色溶液變成紅色，將之倒入水中（100 mL），以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和，分層及以二氯甲烷萃取水層（2  $\times$  100 mL），合併有機層和有機萃取液，以 2 N HCl 水溶液（100 mL）和鹽水（100 mL）沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及在真空下濃縮，得一品狀固體（880 mg），固體以二氯甲烷／甲醇再結晶得標題化合物（200 mg）。真空下濃縮母液；殘餘物以快速層析純化（60 g 矽膠，氯仿），再得標題化合物（40 mg），標題化合物之總產率為 50.5%。標題化合物以氯仿／己烷再結晶得無色針狀物；mp 218  $^{\circ}$ C 分解； $[\alpha]_D = -277.6^{\circ}$ （c = 0.3，氯仿）；

中間物 [ 1 b S - ( 1 a R\* , 1 b  $\alpha$  , 6 b  $\beta$  , 7 a  $\beta$  ,  
 8 a R\* , 1 0  $\beta$  , 1 1 a  $\beta$  ) ] - 1 b , 3 , 6 , 6 b , 7  
 , 7 a , 1 1 , 1 1 a - 八氫 - 1 0 - 羥基 - 1 b - 甲基  
 - 1 0 - ( 1 - 甲乙基 ) - 二環氧乙烷並 [ 4 b , 5 :

## 五、發明說明(40)

8 a , 9 ] 菲並 [ 1 , 2 - c ] 呔喃 - 4 , 9 ( 2 H , 1 0 H ) - 二 酮 之 製 備

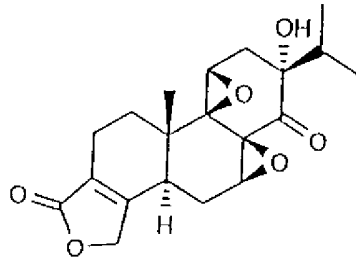


圖 C , 步驟 B : [ 1 b S - ( 1 a R \* , 1 b α , 6 b β , 7 a β , 8 a R \* , 1 1 a β ) ] - 1 b , 3 , 6 , 6 b , 7 , 7 a - 六 氫 - 1 b - 甲 基 - 1 0 - ( 1 - 甲 乙 基 ) - 二 環 氧 乙 烷 並 [ 4 b , 5 : 8 a , 9 ] 菲 並 [ 1 , 2 - c ] 呔 喃 - 4 , 9 ( 2 H , 1 1 a H ) - 二 酮 ( 1 5 0 m g ) 在 氮 氣 下 溶 於 乾 燥 T H F ( 4 0 m L ) 中 , 而 後 冷 卻 至 - 7 8 ° C , 逐 滴 將 LS-selectride ( 4 5 0 μ L 1 M T H F 溶 液 , 4 5 0 μ m o l ) 加 至 溶 液 中 , 並 攪 拌 反 應 混 合 物 1 小 時 , 而 後 藉 由 於 淡 黃 色 反 應 混 合 物 中 加 入 CELITE® / M g S O 4 . 7 H 2 O ( 6 g ) 而 使 反 應 驟 停 , 使 混 合 物 回 到 室 溫 , 所 得 之 淤 漿 以 CELITE® 過 濾 , 固 體 以 乙 醚 沖 洗 ( 2 × 5 0 m L ) , 而 後 將 有 機 層 倒 入 水 中 ( 1 0 0 m L ) , 並 以 2 N H C l 水 溶 液 酸 化 , 分 層 及 以 乙 醚 萃 取 水 層 ( 2 × 5 0 m L ) , 合 併 有 機 層 和 有 機 萃 取 液 , 以 鹽 水 ( 1 0 0 m L ) 沖 洗 , 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 , 過 濾 及 在 真 空 下 濃 縮 , 得 一 晶 狀 固 體 ( 1 5 8 m g ) , 殘 餘 物 以 快 速 層 析 純 化 ( 氯 仿 接 著 甲 醇 / 氯 仿 ) , 得 標 題 化 合 物 ( 3 0 m g )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

## 五、發明說明(41)

， 18% )，標題化合物以氯仿/己烷再結晶；

mp 245 - 246 °C ;  $[\alpha]_D = -125^\circ$

(c = 0.22, 氯仿) ;

中間物 [ 1 b S - ( 1 a R\* , 1 b  $\alpha$  , 6 b  $\beta$  , 7 a  $\beta$  ,  
8 a R\* , 9  $\alpha$  , 10  $\beta$  , 11 a  $\beta$  ) ] - 10 - ( 1 - 甲乙  
基 ) - 1 b , 3 , 6 , 6 b , 7 , 7 a , 9 , 10 , 11  
， 11 a - 十氫 - 9 , 10 - 二羥基 - 1 b - 甲基 - 二環  
氧乙烷並 [ 4 b , 5 : 8 a , 9 ] 菲並 [ 1 , 2 - c ] 呋  
喃 - 4 ( 2 H ) - 酮之製備

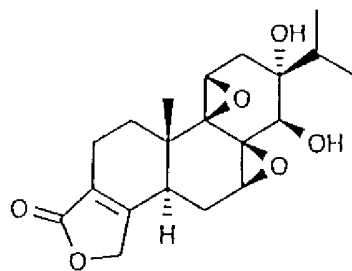


圖 C，步驟 C：[ 1 b S - ( 1  $\alpha$  R\* , 1 b  $\alpha$  , 6 b  $\beta$  , 7 a  $\beta$  , 8 a R\* , 10  $\beta$  , 11 a  $\beta$  ) ] - 1 b , 3 , 6 , 6 b , 7 , 7 a , 11 , 11 a - 八氫 - 10 - 羥基 - 1 b - 甲基 - 10 - ( 1 - 甲乙基 ) - 二環氧乙烷並 [ 4 b , 5 : 8 a , 9 ] 菲並 [ 1 , 2 - c ] 呋喃 - 4 , 9 ( 2 H , 10 H ) - 二酮 ( 18 mg , 50  $\mu$ mol ) 溶於甲醇 ( 2.5 mL ) 中，並冷卻至 0 °C，於此溶液中加入氫硼化鈉 ( 2 mg , 56  $\mu$ mol )，攪拌反應混合物 1 小時，而後加入水 ( 10 mL )，並以氯仿萃取混合物 ( 3

## 五、發明說明(42)

× 10 mL)，合併有機層，以鹽水沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及在真空下濃縮，殘餘物以製備的矽膠 TLC 純化（3% 甲醇 / 氯仿），得標題化合物（16 mg，88%），標題化合物以氯仿 / 己烷再結晶得無色針狀；mp 250 - 251 °C； $[\alpha]_D = -53.3^\circ$ （c = 0.15，氯仿）；

最終標題化合物的製法

圖 C，步驟 D：在氮氣和室溫下，於攪拌中之氫硼化鋰（10 mg，454  $\mu$ L）於 THF（1 mL）之溶液中加入〔1 b S - (1 a R\*，1 b  $\alpha$ ，6 b  $\beta$ ，7 a  $\beta$ ，8 a R\*，9  $\alpha$ ，10  $\beta$ ，11 a  $\beta$ )〕-10 - (1 - 甲基) - 1 b，3，6，6 b，7，7 a，9，10，11，11 a - 十氫 - 9，10 - 二羥基 - 1 b - 甲基 - 二環氧乙烷並〔4 b，5：8 a，9〕菲並〔1，2 - c〕吡喃 - 4 (2 H) - 酮（10 mg 溶於乾燥 1 mL THF，27  $\mu$ mol），繼之加入純質乙醚化三氟化硼（4  $\mu$ L，32  $\mu$ mol），攪拌反應混合物 5 分鐘，而後小心地將水（1 mL）加至反應混合物中，再繼續攪拌 30 分鐘，將反應混合物倒入水（10 mL）中，以 2 N HCl 水溶液酸化，反應混合物以氯仿萃取（3 × 25 mL），合併有機萃取液，以鹽水沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及在真空下濃縮，殘餘物以製備的薄層層析純化（20 × 20 cm，0.2 mm，矽膠，甲醇 / 丙酮 / 氯仿，3：

## 五、發明說明 (43)

2 : 95 ) , 得標題化合物 ( 6 m g , 60 % ) , 爲不定形白色固體 ;  $[\alpha]_D = -29^\circ$  (  $c = 0.3$  , 二噁烷 ) ; IR ( KBr )  $\nu_{max}$  3400 , 2900 , 1750 , 1680 , 1440 , 1380 , 1060 , 1000 , 960  $cm^{-1}$  .

標題化合物的另一種製法

圖 C 1 : 雷公藤內酯 ( 60 m g , 光學活性 , 單離自天然物 ) 於乾燥 THF ( 3 m L ) 和無水乙醇 ( 6 m L ) 之溶液以氫硼化鈉 ( 31.8 m g ) 處理 , 混合物在 70 °C 下加熱 5 小時 , 繼之冷卻反應混合物和加入 0.5 N NaOH ( 15 m L ) , 所得之懸浮液以乙酸乙酯萃取 ( 5 × 20 m L ) , 合併有機萃取液 , 以鹽水沖洗 , 以無水硫酸鎂乾燥 , 過濾及在真空下濃縮 , 殘餘物以快速層析純化 ( 矽膠 , 乙酸乙酯 / 己烷 ) , 得標題化合物 ( 19 m g , 30 % ) , 爲不定形白色固體。

實施例 5

[ 5 a R - ( 5 a α , 6 α , 7 β , 9 a α , 9 b α ) ] -  
3 b , 4 , 5 , 5 a , 6 , 7 , 8 , 9 , 9 a , 9 b ,  
10 , 11 - 十二氫 - 5 a , 6 , 7 , 9 a - 四羥基 -  
9 b - 甲基 - 7 - ( 1 - 甲乙基 ) - 菲並 [ 1 , 2 - c ]  
呋喃 - 1 ( 3 H ) - 酮之製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(44)

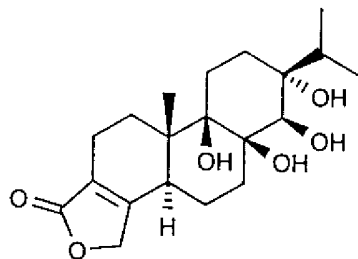


圖 A，步驟 G：將 [ 5 a R - ( 5 a α, 6 α, 7 β, 9 a α, 9 b α ) ] - 3 b, 4, 5, 5 a, 6, 7, 9 a, 9 b, 10, 11 - 十氫 - 5 a, 6, 7, 9 a - 四羥基 - 9 b - 甲基 - 7 - ( 1 - 甲乙基 ) - 菲並 [ 1, 2 - c ] 呋喃 - 1 ( 3 H ) - 酮 ( 10 m g, 實施例 2 製備 ) 溶於苯 ( 5 m L ) 中並以 Wilkinson 觸媒 ( 9 m g ) 處理，在氫氣和室溫下攪拌反應混合物 24 小時，而後以短的中性氧化鋁管柱過濾，真空下濃縮濾液，殘餘物以製備的 T L C 純化 ( 矽膠, 2 % 甲醇 / 氯仿 )，得標題化合物。

## 實施例 6

[ 5 R - ( 5 α, 5 a β, 6 β, 7 α, 9 a β, 9 b β ) ] - 3 b, 4, 5, 5 a, 6, 7, 8, 9, 9 a, 9 b, 10, 11 - 十二氫 - 5 a, 6, 9 a - 三羥基 - 9 b - 甲基 - 7 - ( 1 - 甲乙基 ) - 5, 7 - 環氧基菲並 [ 1, 2 - c ] 呋喃 - 1 ( 3 H ) - 酮之製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(45)

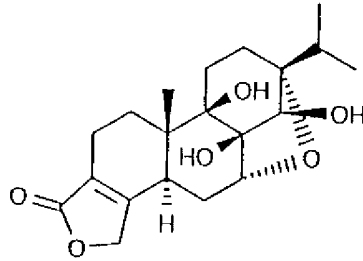


圖 B，步驟 B：將 [ 5 R - ( 5 α，5 a β，6 β，7 α，9 a β，9 b β ) ] - 3 b，4，5，5 a，6，7，9 a，10，11 - 十氫 - 5 a，6，9 a - 三羥基 - 9 b - 甲基 - 7 - ( 1 - 甲乙基 ) - 5，7 - 環氧基菲並 [ 1，2 - c ] 呋喃 - 1 ( 3 H ) - 酮 ( 12 mg，實施例 3 製備 ) 溶於乙醇 ( 5 mL ) 中並以 Pd / SrCO<sub>3</sub> ( 4 mg ) 處理，在氫氣和室溫下攪拌反應混合物 12 小時，而後在真空下濃縮濾液，殘餘物以快速層析純化 ( 矽膠，40 - 50 % 乙酸乙酯 / 己烷 )，得標題化合物。

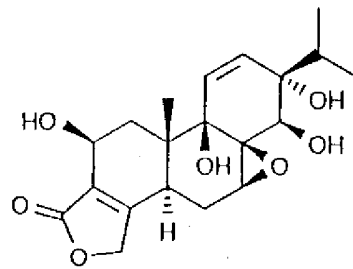
實施例 7

[ 4 S - ( 4 α，5 a α，5 b α，8 β，9 α，9 a R\*，10 a β，11 a β ) ] - 8 - ( 1 - 甲乙基 ) - 4，5 a，5 b，8，9，10 a，11，11 a - 八氫 - 4，5 b，8，9 - 四羥基 - 5 a - 甲基 - 1 H - 環氧乙烷並 [ 8 a，9 ] 菲並 [ 1，2 - c ] 呋喃 - 3 ( 5 H ) - 酮之製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

## 五、發明說明(46)



中間物 [ 1 b S - ( 1 a R \* , 1 b α , 3 α , 6 b β , 7 a β , 8 a R \* , 9 α , 1 0 β , 1 1 α , 1 1 a β ) ] - 1 1 - 溴 - 1 b , 3 , 6 , 6 b , 7 , 7 a , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 1 a - 十氫 - 3 , 9 , 1 0 - 三羥基 - 1 b - 甲基 - 1 0 - ( 1 - 甲乙基 ) - 二環氧乙烷並 [ 4 b , 5 : 8 a , 9 ] 菲並 [ 1 , 2 - c ] 呋喃 - 4 ( 2 H ) - 酮之製備

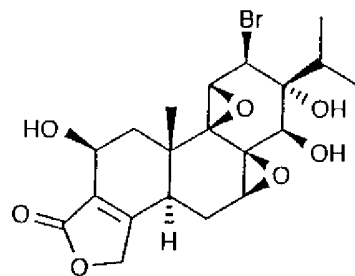


圖 A , 步驟 A : 雷公藤癩內酯 (tripdiolide) ( 1 0 4 m g , 2 7 7 μ m o l , 光學活性 , 單離自天然物 ) 與丙酮 ( 3 0 m L ) 、水 ( 2 . 5 m L ) 和 3 0 % H B r 水溶液 ( 8 0 0 μ L ) 混合 , 在 7 0 ° C 下加熱反應混合物 7 0 分鐘 , 而後將反應混合物倒入水 ( 6 0 m L ) 中及在真空下濃縮 , 而後殘餘層以二氯甲烷萃取 ( 3 × 6 0 m L ) , 合併有機萃取液 , 以鹽水 ( 6 0 m L ) 沖洗 , 以無水硫酸鎂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

## 五、發明說明(47)

乾燥，過濾及在真空下濃縮，得標題化合物。

### 最終標題化合物的製備

圖 A，步驟 B：將 [ 1 b S - ( 1 a R\*， 1 b α， 3 α， 6 b β， 7 a β， 8 a R\*， 9 α， 1 0 β， 1 1 α， 1 1 a β ) ] - 1 1 - 溴 - 1 b， 3， 6， 6 b， 7， 7 a， 9， 1 0， 1 1， 1 1 a - 十氫 - 3， 9， 1 0 - 三羥基 - 1 b - 甲基 - 1 0 - ( 1 - 甲乙基 ) - 二環氧乙烷並 [ 4 b， 5： 8 a， 9 ] 菲並 [ 1， 2 - c ] 呋喃 - 4 ( 2 H ) - 酮 ( 5 m g ) 與 P d / B a S O<sub>4</sub> ( 5 m g ) 和醋酸鈉 ( 1 m g ) 於乙醇 ( 2 m L ) 中混合，及令反應混合物在氫氣和室溫下攪拌 3 小時，接著以膨潤土 ( CELITE® ) 過濾反應混合物，及以製備的 T L C 純化 ( 2 0 × 2 0 c m， 0 . 2 5 m m， 5 % 甲醇 / 氯仿 )，得標題化合物。

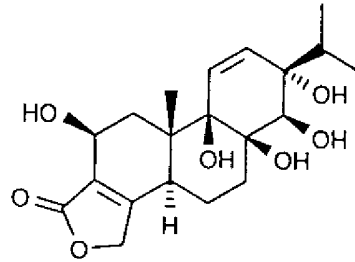
### 實施例 8

[ 5 a R - ( 5 a α， 6 α， 7 β， 9 a α， 9 b α， 1 1 α ) ] - 3 b， 4， 5， 5 a， 6， 7， 9 a， 9 b， 1 0， 1 1 - 十氫 - 5 a， 6， 7， 9 a， 1 1 - 五羥基 - 9 b - 甲基 - 7 - ( 1 - 甲乙基 ) - 菲並 [ 1， 2 - c ] 呋喃 - 1 ( 3 H ) - 酮之製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂  
線

## 五、發明說明(48)



中間物 [ 5 a R - ( 5 a α , 6 α , 6 a α , 7 a α , 7 b β , 8 a S \* , 8 b α , 1 0 α ) ] - 3 , 3 b , 4 , 5 , 5 a , 6 , 6 a , 7 a , 7 b , 8 b , 9 , 1 0 - 十二氫 - 5 a , 6 , 1 0 - 三羥基 - 8 b - 甲基 - 6 a - ( 1 - 甲乙基 ) - 1 H - 二環氧乙烷並 [ 4 b , 5 : 6 , 7 ] 菲並 [ 1 , 2 - c ] 呋喃 - 1 - 酮之製備

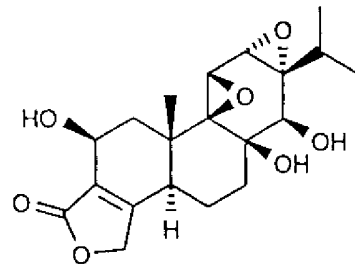


圖 A , 步驟 C : 在氮氣和室溫下 , 於攪拌中之雷公藤  
 脛內酯 ( tripdiolide ) ( 3 7 6 m g , 光學活性 , 單離自天  
 然物 ) 於乾燥 T H F ( 2 0 m L ) 中的溶液中加入氰基氫  
 硼化鈉 ( 3 6 0 m g , 6 m m o l ) , 繼之逐滴加入純質  
 乙醚化三氟化硼 ( 1 5 0 μ L ) , 所得之溶液在室溫下攪拌  
 1 6 小時 , 而後藉由加入 1 N 氯化銨水溶液 ( 2 5 m L )  
 而使反應驟停 , 及以乙醚萃取 ( 3 × 2 5 m L ) , 合併之  
 有機萃取液以鹽水 ( 2 5 m L ) 沖洗 , 以無水硫酸鎂乾燥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 49 )

，過濾及在真空下濃縮，而後殘餘物以快速層析純化（氯仿接著 0.5% 至 1% 甲醇 / 氯仿），得標題化合物。

中間物之另一種製法

圖 A，步驟 C：在氮氣和室溫下，於攪拌中之雷公藤三醇內酯（tripdiolide）（104 mg）於乾燥 THF（30 mL）中的溶液中加入氫硼化鋰（264  $\mu$ L 之 2 N THF 溶液），繼之逐滴加入純質乙醚化三氟化硼（72  $\mu$ L），攪拌反應混合物 90 分鐘，而後小心以 1 N HCl（10 mL）處理，再攪拌 10 分鐘後，反應混合物以二氯甲烷萃取（3  $\times$  20 mL），合併有機萃取液，以 1 N 碳酸氫鈉（2  $\times$  20 mL）和鹽水沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及在真空下濃縮，殘餘物以管柱層析純化（20% 乙酸乙酯 / 己烷），得標題化合物。

最終標題化合物的製備

圖 A，步驟 D：在氮氣和室溫下將 [ 5 a R - ( 5 a  $\alpha$  , 6  $\alpha$  , 6 a  $\alpha$  , 7 a  $\alpha$  , 7 b  $\beta$  , 8 a S\* , 8 b  $\alpha$  , 10  $\alpha$  ) ] - 3 , 3 b , 4 , 5 , 5 a , 6 , 6 a , 7 a , 7 b , 8 b , 9 , 10 - 十二氫 - 5 a , 6 , 10 - 三羥基 - 8 b - 甲基 - 6 a - ( 1 - 甲乙基 ) - 1 H - 二環氧乙烷 並 [ 4 b , 5 : 6 , 7 ] 菲 並 [ 1 , 2 - c ] 呋喃 - 1 - 酮 ( 10 mg ) 溶於氯仿 ( 5 mL ) 中，並以三甲基甲矽烷基碘 ( 5  $\mu$ L ) 和三苯膦 ( 4 mg ) 處理，溶液快速地變

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

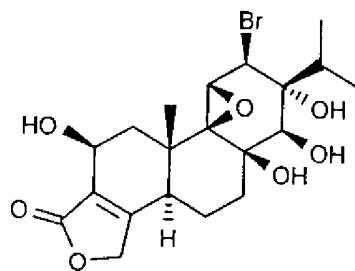
訂

## 五、發明說明(50)

成黃色而後深棕色，10分鐘後將反應倒入水中，以乙酸乙酯萃取(2×10mL)，合併有機萃取液，以10%硫代硫酸鈉和鹽水沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及在真空下濃縮，殘餘物以管柱層析純化(矽膠，1%甲醇/氯仿)，得標題化合物。

## 最終標題化合物的另一種製法

中間物〔1S-(1 $\alpha$ ，2 $\beta$ ，3 $\alpha$ ，3a $\beta$ ，4aR\*，4b $\alpha$ ，6 $\alpha$ ，9b $\beta$ ，11a $\alpha$ )〕-3-溴-1，2，3，3a，4b，5，6，9，9b，10，11，11a-十二氫-1，2，6，11a-四羥基-4b-甲基-2-(1-甲乙基)-7H-環氧乙烷並〔4b，5〕菲並〔1，2-c〕呋喃-7-酮之製備



圖A，步驟E：在氮氣下將〔5aR-(5a $\alpha$ ，6 $\alpha$ ，6a $\alpha$ ，7a $\alpha$ ，7b $\beta$ ，8aS\*，8b $\alpha$ ，10 $\alpha$ )〕-3，3b，4，5，5a，6，6a，7a，7b，8b，9，10-十二氫-5a，6，10-三羥基-8b-甲基-6a-(1-甲乙基)-1H-二環氧乙烷並〔4b，5：6，7〕菲並〔1，2-c〕呋喃-1-酮(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(51)

34.5 mg, 如上所製備) 與溴化四丁銨(59 mg) 於二氯甲烷(10 mL) 中混合, 在室溫下以純質乙醚化三氟化硼(17  $\mu$ L) 處理, 30分鐘後, 以水(1 mL) 使反應驟停, 倒入水(10 mL) 中, 以二氯甲烷萃取(3  $\times$  10 mL), 合併有機萃取液, 以水和鹽水沖洗, 以無水硫酸鎂乾燥, 過濾及在真空下濃縮, 殘餘物以管柱層析純化(矽膠, 乙酸乙酯/己烷), 得標題化合物。

最終標題化合物的製法

圖A, 步驟F: 將[1S-(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 3 $\alpha$ , 3a $\beta$ , 4aR\*, 4b $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 9b $\beta$ , 11a $\alpha$ )]-3-溴-1, 2, 3, 3a, 4b, 5, 6, 9, 9b, 10, 11, 11a-十二氫-1, 2, 6, 11a-四羥基-4b-甲基-2-(1-甲乙基)-7H-環氧乙烷並[4b, 5]菲並[1, 2-c]呋喃-7-酮(14.9 mg) 溶於乙腈(10 mL) 中, 及加入新鮮活化的鋅粉(10 mg), 接著以針筒逐滴將濃HCl(54  $\mu$ L) 加至淤漿中並攪拌10分鐘, 以水(10 mL) 稀釋反應混合物及在低壓下除去乙腈, 殘餘物以乙酸乙酯萃取(3  $\times$  10 mL), 合併有機萃取液, 以1N碳酸氫鈉和鹽水沖洗, 以無水硫酸鎂乾燥, 過濾及在真空下濃縮, 殘餘物以管柱層析純化(矽膠, 乙酸乙酯/己烷), 得標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

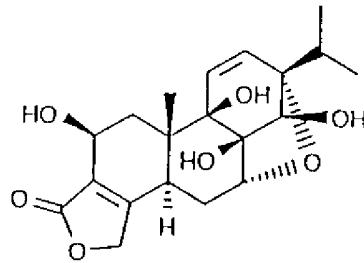
裝

訂

## 五、發明說明(52)

實施例 9

[ 3 b S - ( 3 b  $\alpha$  , 5  $\alpha$  , 5 a  $\beta$  , 6  $\beta$  , 7  $\alpha$  , 9 a  $\beta$  ,  
 9 b  $\beta$  , 1 1  $\beta$  ) ] - 3 b , 4 , 5 , 5 a , 6 , 7 , 9 a  
 , 9 b , 1 0 , 1 1 - 十氫 - 5 a , 6 , 9 a , 1 1 - 四  
 羥基 - 9 b - 甲基 - 7 - ( 1 - 甲乙基 ) - 5 , 7 - 環氧  
 基菲並 [ 1 , 2 - c ] 呋喃 - 1 ( 3 H ) - 酮之製備



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

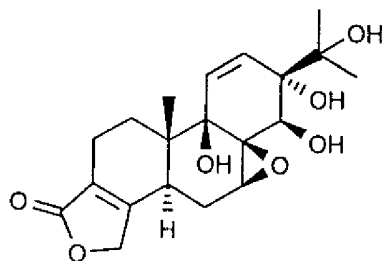
裝 · 訂 · 線

圖 B , 步驟 A : 雷公藤羥內酯 ( tripdiolide ) ( 5 0  
 m g ) 溶於乙腈 ( 2 m L ) 中 , 在室溫和氮氣下將溶液逐  
 滴加至攪拌中之三苯膦 ( 4 0 m g , 0 . 1 5 3 m m o l )  
 ) 和碘 ( 2 1 . 2 m g , 0 . 0 8 4 m m o l ) 於乙腈 ( 3  
 m L ) 中形成的混合物中 , 在室溫下攪拌反應混合物  
 1 0 分鐘而後在 7 5 ° C 下攪拌 2 小時 , 真空下除去乙腈及  
 加入水 ( 2 0 m L ) , 接著以乙酸乙酯萃取懸浮水液 ( 3  
 × 2 0 m L ) , 合併的有機萃取液以 1 0 % 亞硫酸氫鈉 ( 2  
 0 m L ) 和鹽水 ( 2 0 m L ) 沖洗 , 以無水硫酸鎂乾燥  
 , 過濾及在真空下濃縮 , 殘餘物以快速層析純化 ( 2 % 甲  
 醇 / 氯仿 ) , 得標題化合物。

實施例 1 0

## 五、發明說明(53)

[ 5 a S - ( 5 a  $\alpha$  , 5 b  $\alpha$  , 8  $\beta$  , 9  $\alpha$  , 9 a R\* ,  
 1 0 a  $\beta$  , 1 1 a  $\beta$  ) ] - 4 , 5 a , 5 b , 8 , 9 ,  
 1 0 a , 1 1 , 1 1 a - 八氫 - 5 b , 8 , 9 - 三羥基 -  
 8 - ( 1 - 羥基 - 1 - 甲乙基 ) - 5 a - 甲基 - 1 H - 環  
 氧乙烷並 [ 8 a , 9 ] 菲並 [ 1 , 2 - c ] 咪喃 - 3 ( 5 H ) - 酮之製備



中間物 [ 1 b S - ( 1  $\alpha$  R\* , 1 b  $\beta$  , 6 b  $\beta$  , 7 a  $\beta$  ,  
 8 a R\* , 9  $\alpha$  , 1 0  $\beta$  , 1 1  $\alpha$  , 1 1 a  $\beta$  ) ] - 1 1 - 溴 -  
 1 b , 3 , 6 , 6 b , 7 , 7 a , 9 , 1 0 , 1 1 ,  
 1 1 a - 十氫 - 9 , 1 0 - 二氫 - 1 0 - ( 1 - 羥基 - 1  
 - 甲乙基 ) - 1 b - 甲基 - 二環氧乙烷並 [ 4 b , 5 :  
 8 a , 9 ] 菲並 [ 1 , 2 - c ] 咪喃 - 4 ( 2 H ) - 酮之  
 製備

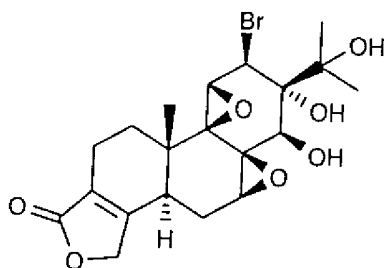


圖 A , 步驟 A : 依類似於實施例 1 所揭示之方法 , 由

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

## 五、發明說明(54)

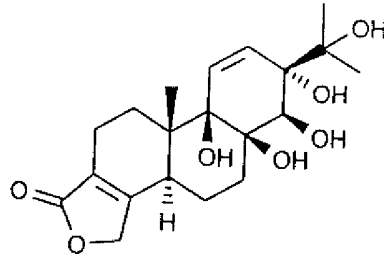
雷公藤內酯醇 (triptolidenol) 製備上述中間物。

最終標題化合物的製法

圖 A，步驟 B：依類似於實施例 1 所揭示之方法，由上述中間物製備最終標題化合物。

實施例 1 1

[ 5 a R - ( 5 a α , 6 α , 7 β , 9 a α , 9 b α ) ] -  
3 b , 4 , 5 , 5 a , 6 , 7 , 9 a , 9 b , 1 0 , 1 1  
- 十氫 - 5 a , 6 , 7 , 9 a - 四羥基 - 7 - ( 1 - 羥基  
- 1 - 甲乙基 ) - 9 b - 甲基 - 菲並 [ 1 , 2 - c ] 呔喃  
- 1 ( 3 H ) - 酮之製備



中間物 [ 5 a R - ( 5 a α , 6 α , 6 a α , 7 a α , 7 b β  
, 8 a S \* , 8 b α ) ] - 3 , 3 b , 4 , 5 , 5 a , 6 ,  
6 a , 7 a , 7 b , 8 b , 9 , 1 0 - 十二氫 - 5 a , 6  
- 二羥基 - 6 a - ( 1 - 羥基 - 1 - 甲乙基 ) - 8 b - 甲  
基 - 1 H - 二環氧乙烷並 [ 4 b , 5 : 6 , 7 ] 菲並 [ 1  
, 2 - c ] 呔喃 - 1 - 酮之製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (55)

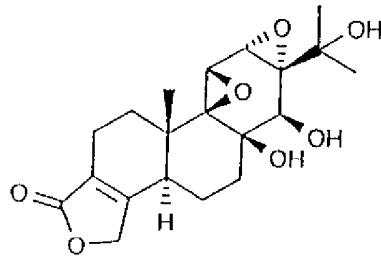


圖 A，步驟 C：依類似於實施例 2 所揭示之方法，由雷公藤內酯醇 (triptolidenol) 製備上述中間物。

最終標題化合物的製法

圖 A，步驟 D：依類似於實施例 2 所揭示之方法，由上述中間物製備最終標題化合物。

實施例 1 2

[ 3 b S - ( 3 b α , 5 α , 5 a β , 6 β , 7 α , 9 a β ,  
 9 b β ) ] - 3 b , 4 , 5 , 5 a , 6 , 7 , 9 a , 9 b ,  
 1 0 , 1 1 - 十氫 - 5 a , 6 , 9 a - 三羥基 - 7 - ( 1  
 - 羥基 - 1 - 甲乙基 ) - 9 b - 甲基 - 5 , 7 - 環氧基菲  
 並 [ 1 , 2 - c ] 呋喃 - 1 ( 3 H ) - 酮之製備

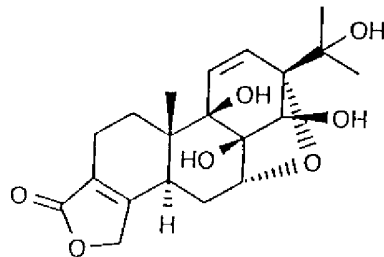


圖 B，步驟 A：依類似於實施例 3 所揭示之方法，由

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

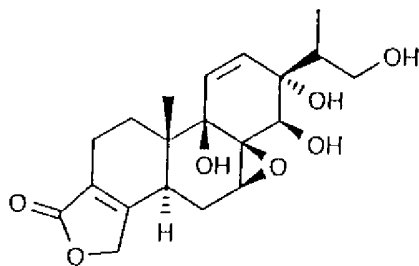
裝 訂 線

## 五、發明說明(56)

雷公藤內酯醇 (triptolidenol) 製備最終標題化合物。

## 實施例 13

[ 5 a S - ( 5 a  $\alpha$  , 5 b  $\alpha$  , 8  $\beta$  , 9  $\alpha$  , 9 a R\* ,  
1 0 a  $\beta$  ) ] - 4 , 5 a , 5 b , 8 , 9 , 1 0 a , 1 1 ,  
1 1 a - 八氫 - 5 b , 8 , 9 - 三羥基 - 8 - ( 2 - 羥基  
- 1 - 甲乙基 ) - 5 a - 甲基 - 1 H - 環氧乙烷並 [ 8 a  
, 9 ] 菲並 [ 1 , 2 - c ] 呋喃 - 3 ( 5 H ) - 酮之製備



中間物 [ 1 b S - ( 1 a R\* , 1 b  $\alpha$  , 6 b  $\beta$  , 7 a  $\beta$  ,  
8 a R\* , 9  $\alpha$  , 1 0  $\beta$  , 1 1  $\alpha$  , 1 1 a  $\beta$  ) ] - 1 1 - 溴 -  
1 b , 3 , 6 , 6 b , 7 , 7 a , 9 , 1 0 , 1 1 ,  
1 1 a - 十氫 - 9 , 1 0 - 二氫 - 1 0 - ( 2 - 羥基 - 1  
- 甲乙基 ) - 1 b - 甲基 - 二環氧乙烷並 [ 4 b , 5 :  
8 a , 9 ] 菲並 [ 1 , 2 - c ] 呋喃 - 4 ( 2 H ) - 酮之  
製備

(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 )

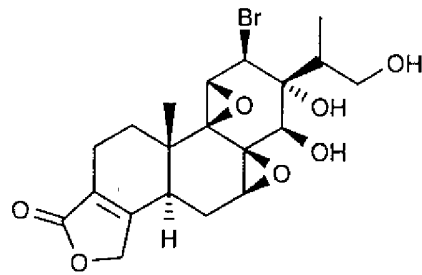


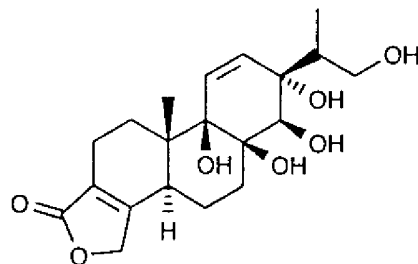
圖 A，步驟 A：依類似於實施例 1 所揭示之方法，由 16-羥基-雷公藤內酯製備上述中間物。

最終標題化合物的製法

圖 A，步驟 B：依類似於實施例 1 所揭示之方法，由上述中間物製備最終標題化合物。

實施例 1 4

[ 5 a R - ( 5 a α , 6 α , 7 β , 9 a α , 9 b α ) ] -  
3 b , 4 , 5 , 5 a , 6 , 7 , 9 a , 9 b , 1 0 , 1 1  
- 十氫 - 5 a , 6 , 7 , 9 a - 四羥基 - 7 - ( 2 - 羥基  
- 1 - 甲乙基 ) - 9 b - 甲基 - 菲並 [ 1 , 2 - c ] 呋喃  
- 1 ( 3 H ) - 酮之製備



中間物 [ 5 a R - ( 5 a α , 6 α , 6 a α , 7 a α , 7 b β

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(58)

， 8 a S\*， 8 b α) ] - 3， 3 b， 4， 5， 5 a， 6，  
6 a， 7 a， 7 b， 8 b， 9， 10 - 十二氫 - 5 a， 6  
- 二羥基 - 6 a - (α - 羥基 - 1 - 甲乙基) - 8 b - 甲基  
- 1 H - 二環氧乙烷並 [ 4 b， 5 : 6， 7 ] 菲並 [ 1，  
2 - c ] 呋喃 - 1 - 酮之製備

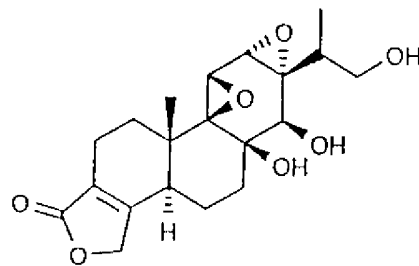


圖 A，步驟 C：依類似於實施例 2 所揭示之方法，由  
 16 - 羥基 - 雷公藤內酯製備上述中間物。

## 最終標題化合物的製法

圖 A，步驟 D：依類似於實施例 2 所揭示之方法，由  
 上述中間物製備最終標題化合物。

## 實施例 15

[ 5 R - ( 5 α， 5 a β， 6 β， 7 α， 9 a β， 9 b β ) ] -  
3 b， 4， 5， 5 a， 6， 7， 9 a， 10， 11 - 十氫  
- 5 a， 6， 9 a - 三羥基 - 7 - ( 2 - 羥基 - 1 - 甲乙  
基) - 9 b - 甲基 - 5， 7 - 環氧基菲並 [ 1， 2 - c ]  
呋喃 - 1 ( 3 H ) - 酮之製備

## 五、發明說明 (59)

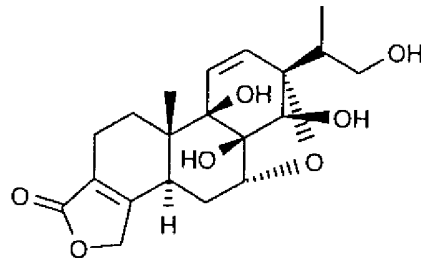


圖 B，步驟 A：依類似於實施例 3 所揭示之方法，由 16-羥基-雷公藤內酯製備最終標題化合物。

## 實施例 16

[5a S - (5a α, 5b α, 8 β, 9 α, 9a S\*, 10a β, 11a β)] - 單 [3, 4, 5, 5a, 5b, 8, 9, 10a, 11, 11a - 十氫 - 5b, 8 - 二羥基 - 5a - 甲基 - 8 - (1 - 甲乙基) - 3 - 酮 - 1H - 環氧乙烷並 [8a, 9] 菲並 [1, 2 - c] 呋喃 - 9 - 基] 酯，丁二酸之製備

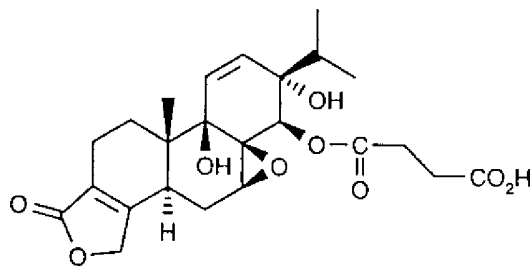


圖 D：混合 [5a S - (5a α, 5b α, 8 β, 9 α, 9a R\*, 10a β)] - 4, 5a, 5b, 8, 9, 10a, 11, 11a - 八氫 - 5b, 8, 9 - 三羥基 - 5a - 甲基 - 8 - (1 - 甲乙基) - 1H - 環氧乙烷並 [

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 (60)

8 a, 9] 菲並 [1, 2-c] 呋喃 - 3 (5H) - 酮 (1 mmol, 實施例 1 製備)、琥珀酸酐 (1.1 mmol)、4-二甲胺基吡啶 (1.1 mmol) 和吡啶 (0.10 mL) 於 DMF (3 mL) 中, 在室溫下攪拌反應混合物 24 小時, 及在真空下濃縮, 加水及加入 1N HCl 使之略呈酸性, 以二氯甲烷萃取 (3 × 5 mL), 合併有機萃取液, 以無水硫酸鎂乾燥, 過濾及在真空下濃縮, 殘餘物於矽膠上以快速層析純化 (1% 至 5% 甲醇 / 氯仿), 得標題化合物。

## 實施例 17

[3bS - (3bα, 5aβ, 6β, 7α, 9aβ, 9bβ)] - 單 [1, 3, 3b, 4, 5, 5a, 6, 7, 9a, 10, 11 - 十二氫 - 5a, 7, 9a - 三羥基 - 9b - 甲基 - 7 - (1 - 甲乙基) - 1 - 酮 - 菲並 [1, 2-c] 呋喃 - 6 - 基] 酯, 丁二酸之製備

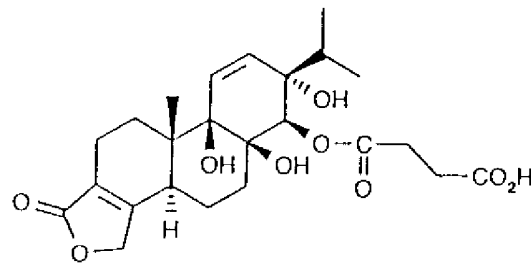


圖 D : 混合 [5aR - (5aα, 6α, 7β, 9aα, 9bα)] - 3b, 4, 5, 5a, 6, 7, 9a, 9b, 10, 11 - 十氫 - 5a, 6, 7, 9a - 四羥基 - 9b

## 五、發明說明(61)

— 甲基 — 7 — ( 1 — 甲乙基 ) — 菲並 [ 1 , 2 — c ] 呋喃  
 — 1 ( 3 H ) — 酮 ( 1 m m o l , 實施例 2 製備 ) 、 琥珀  
 酸酐 ( 1 . 1 m m o l ) 、 4 — 二甲胺基吡啶 ( 1 . 1  
 m m o l ) 和吡啶 ( 0 . 1 0 m L ) 於 D M F ( 3 m L )  
 中 , 在室溫下攪拌反應混合物 2 4 小時 , 及在真空下濃縮  
 , 加水及加入 1 N H C l 使之略呈酸性 , 以二氯甲烷萃  
 取 ( 3 × 5 m L ) , 合併有機萃取液 , 以無水硫酸鎂乾燥  
 , 過濾及在真空下濃縮 , 殘餘物於矽膠上以快速層析純化  
 ( 1 % 至 5 % 甲醇 / 氯仿 ) , 得標題化合物。

## 實施例 1 8

[ 3 b S — ( 3 b α , 5 α , 5 a β , 6 β , 7 α , 9 a β ,  
 9 b β ) ] — 單 [ 1 , 3 , 3 b , 4 , 5 , 5 a , 6 , 7 ,  
 9 a , 9 b , 1 0 , 1 1 — 十二氫 — 5 a , 9 a — 二羥基  
 — 9 b — 甲基 — 7 — ( 1 — 甲乙基 ) — 1 — 酮 — 5 , 7 —  
 環氧基菲並 [ 1 , 2 — c ] 呋喃 — 6 — 基 ] 酯 , 丁二酸之  
 製備

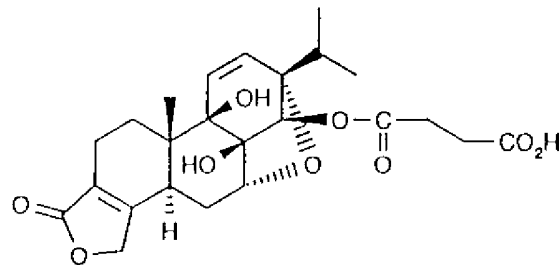


圖 D : 混合 [ 5 R — ( 5 α , 5 a β , 6 β , 7 α ,  
 9 a β , 9 b β ) ] — 3 b , 4 , 5 , 5 a , 6 , 7 , 9 a

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

## 五、發明說明(62)

， 10， 11 - 十氫 - 5a， 6， 9a - 三羥基 - 9b - 甲基 - 7 - (1 - 甲乙基) - 5， 7 - 環氧基菲並 [1， 2 - c] 呋喃 - 1 (3H) - 酮 (1 mmol， 實施例 3 製備)、琥珀酸酐 (1.1 mmol)、4 - 二甲胺基吡啶 (1.1 mmol) 和吡啶 (0.10 mL) 於 DMF (3 mL) 中，在室溫下攪拌反應混合物 24 小時，及在真空下濃縮，加水及加入 1N HCl 使之略呈酸性，以二氯甲烷萃取 (3 × 5 mL)，合併有機萃取液，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及在真空下濃縮，殘餘物於矽膠上以快速層析純化 (1% 至 5% 甲醇 / 氯仿)，得標題化合物。

## 實施例 19

[ 5a S - ( 5a α， 5b β， 8 β， 9 α， 9a S\*， 10a β， 11a β ) ] - 單 [ 3， 4， 5， 5a， 8， 9， 10a， 11， 11a - 十氫 - 5b， 8 - 二羥基 - 5a - 甲基 - 8 - ( 1 - 甲乙基 ) - 3 - 酮 - 1H - 環氧乙烷並 [ 8a， 9 ] 菲並 [ 1， 2 - c ] 呋喃 - 9 - 基 ] 酯，戊二酸之製備

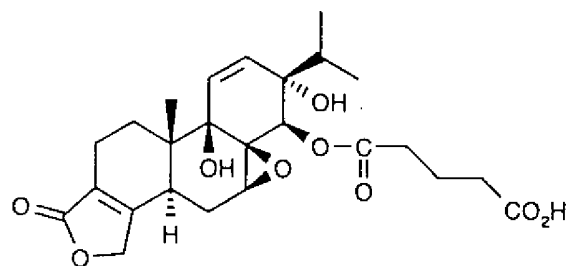


圖 D：依類似於實施例 16 所揭示之方法，由戊二酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(63)

和實施例 1 製得之標題化合物製備標題化合物。

## 實施例 20

[ 4 S - ( 4  $\alpha$  , 5 a  $\alpha$  , 5 b  $\alpha$  , 8  $\beta$  , 9  $\alpha$  , 9 a S \* ,  
1 0 a  $\beta$  , 1 1 a  $\beta$  ) ] - 3 , 4 , 5 , 5 a , 5 b , 8 ,  
9 , 1 0 a , 1 1 , 1 1 a - 十氫 - 5 b , 8 - 二羥基 -  
5 a - 甲基 - 8 - ( 1 - 甲乙基 ) - 3 - 酮 - 1 H - 環氧  
乙烷並 [ 8 a , 9 ] 菲並 [ 1 , 2 - c ] 咪喃 - 4 , 9 -  
二基 ] 酯 , 丁二酸之製備

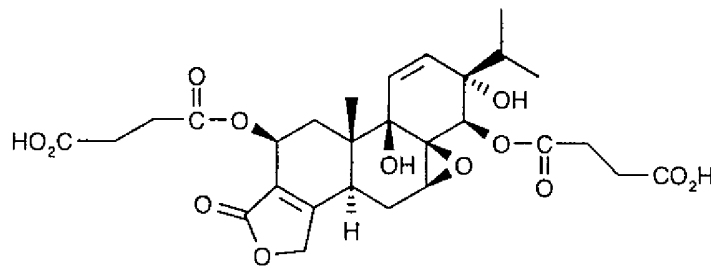


圖 D : 混合 [ 4 S - ( 4  $\alpha$  , 5 a  $\alpha$  , 5 b  $\alpha$  , 8  $\beta$  ,  
9  $\alpha$  , 9 a R \* , 1 0 a  $\beta$  , 1 1 a  $\beta$  ) ] - 8 - ( 1 - 甲乙  
基 ) - 4 , 5 a , 5 b , 8 , 9 , 1 0 a , 1 1 , 1 1 a  
- 八氫 - 4 , 5 b , 8 , 9 - 四羥基 - 5 a - 甲基 - 1 H  
- 環氧乙烷並 [ 8 a , 9 ] 菲並 [ 1 , 2 - c ] 咪喃 - 3  
( 5 H ) - 酮 ( 1 m m o l , 實施例 7 製備 ) 、琥珀酸酐  
( 2 . 2 m m o l ) 、 4 - 二甲胺基吡啶 ( 2 . 2  
m m o l ) 和吡啶 ( 0 . 2 0 m L ) 於 D M F ( 3 m L )  
中 , 在室溫下攪拌反應混合物 2 4 小時 , 及在真空下濃縮  
 , 加水及加入 1 N H C l 使之略呈酸性 , 以二氯甲烷萃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(64)

取(3 × 5 mL)，合併有機萃取液，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及在真空下濃縮，殘餘物於矽膠上以快速層析純化(1%至5%甲醇/氯仿)，得標題化合物。

## 實施例 2 1

[ 3 b S - ( 3 b α , 5 a β , 6 β , 7 α , 9 a β , 9 b β ) ] - 1 , 3 , 3 b , 4 , 5 , 5 a , 6 , 7 , 9 a , 9 b , 1 0 , 1 1 - 十二氫 - 5 a , 7 , 9 a - 三羥基 - 9 b - 甲基 - 7 - ( 1 - 甲乙基 ) - 1 - 酮菲並 [ 1 , 2 - c ] 咪喃 - 6 - 基酯 , L - 丙胺酸三氟醋酸鹽之製備

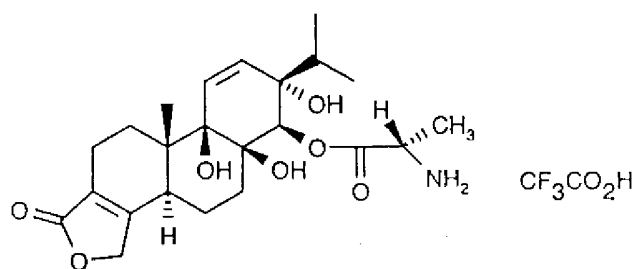


圖 D : 在氮氣下混合 [ 5 a R - ( 5 a α , 6 α , 7 β , 9 a α , 9 b α ) ] - 3 b , 4 , 5 , 5 a , 6 , 7 , 9 a , 9 b , 1 0 , 1 1 - 十氫 - 5 a , 6 , 7 , 9 a - 四羥基 - 9 b - 甲基 - 7 - ( 1 - 甲乙基 ) - 菲並 [ 1 , 2 - c ] 咪喃 - 1 ( 3 H ) - 酮 ( 3 6 m g , 0 . 1 m m o l , 實施例 2 製備 ) 與 N - ( 第三丁氧羰基 ) - L - 丙胺酸 ( 2 1 m g , 0 . 1 1 m m o l ) 和二甲胺基吡啶 ( 2 3 μ L , 0 . 2 m m o l ) 於無水二氯甲烷 ( 1 5 m L ) 中 , 冷卻溶液至 0 ° C , 加入二環己基碳化二亞胺 ( 4 0 m g ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(65)

0.2 mmol)，回溫至室溫並攪拌4小時，而後過濾反應及在真空下濃縮濾液，將殘餘物溶於二氯甲烷(20 mL)，及以0.5N HCl(20 mL)、飽和碳酸氫鈉(20 mL)和鹽水(20 mL)沖洗，以無水硫酸鎂乾燥，過濾及在真空下濃縮，殘餘物以快速層析純化(矽膠，乙酸乙酯/己烷)，得純質之BOC-保護的標題化合物。將BOC-保護的標題化合物溶於乙醚(15 mL)中，及緩緩地以1N三氟醋酸(2 mL)處理，攪拌反應1小時，過濾反應以收集固體，以乙醚沖洗固體及在真空下乾燥，得標題化合物。

## 實施例 22

[3bS - (3bα, 5aβ, 6β, 7α, 9aβ, 9bβ)] - 1, 3, 3b, 4, 5, 5a, 6, 7, 9a, 9b, 10, 11 - 十二氫 - 5a, 7, 9 - 三羥基 - 9b - 甲基 - 7 - (1 - 甲乙基) - 1 - 酮菲並 [1, 2 - c] 咪喃 - 6 - 基酯，L - 苯丙胺酸三氟醋酸鹽之製備

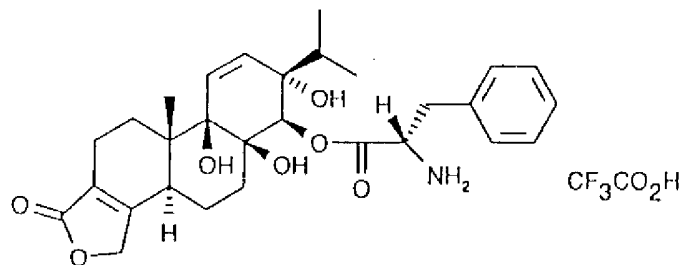


圖 D：在氮氣下混合 [5aR - (5aα, 6α, 7β, 9aα, 9bα)] - 3b, 4, 5, 5a, 6, 7, 9a

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

## 五、發明說明(66)

， 9 b ， 1 0 ， 1 1 - 十 氫 - 5 a ， 6 ， 7 ， 9 a - 四 羧基 - 9 b - 甲基 - 7 - ( 1 - 甲 乙 基 ) - 菲 並 [ 1 ， 2 - c ] 呋 喃 - 1 ( 3 H ) - 酮 ( 3 6 m g ， 0 . 1 m m o l ， 實 施 例 2 製 備 ) 與 N - ( 第 三 丁 氧 羰 基 ) - L - 苯 丙 胺 酸 ( 2 9 . 1 m g ， 0 . 1 1 m m o l ) 和 二 甲 胺 基 吡 啶 ( 2 3  $\mu$ L ， 0 . 2 m m o l ) 於 無 水 二 氯 甲 烷 ( 1 5 m L ) 中 ， 冷 卻 溶 液 至 0  $^{\circ}$ C ， 加 入 二 環 己 基 碳 化 二 亞 胺 ( 4 0 m g ， 0 . 2 m m o l ) ， 回 溫 至 室 溫 並 攪 拌 4 小 時 ， 而 後 過 濾 反 應 及 在 真 空 下 濃 縮 濾 液 ， 將 殘 餘 物 溶 於 二 氯 甲 烷 ( 2 0 m L ) ， 及 以 0 . 5 N H C l ( 2 0 m L ) 、 飽 和 碳 酸 氫 鈉 ( 2 0 m L ) 和 鹽 水 ( 2 0 m L ) 沖 洗 ， 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 ， 過 濾 及 在 真 空 下 濃 縮 ， 殘 餘 物 以 快 速 層 析 純 化 ( 矽 膠 ， 乙 酸 乙 酯 / 己 烷 ) ， 得 純 質 之 B O C - 保 護 的 標 題 化 合 物 。 將 B O C - 保 護 的 標 題 化 合 物 溶 於 乙 醚 ( 1 5 m L ) 中 ， 及 緩 緩 地 以 1 N 三 氟 醋 酸 ( 2 m L ) 處 理 ， 攪 拌 反 應 1 小 時 ， 過 濾 反 應 以 收 集 固 體 ， 以 乙 醚 沖 洗 固 體 及 在 真 空 下 乾 燥 ， 得 標 題 化 合 物 。

以 下 的 實 施 例 用 以 說 明 使 用 本 發 明 的 方 法 ， 這 些 實 施 例 僅 用 以 說 明 本 發 明 的 範 圍 ， 但 決 不 用 以 限 制 本 發 明 的 範 圍 。

實 施 例 2 3內 白 素 - 2 分 析

Jurkat E6-1 細 胞 系 ( A T C C T I B - 1 5 2 ) ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

填 裝

訂

## 五、發明說明 (67)

由新鮮的人血製得之人類白血球 T 細胞系或淋巴細胞，於由 R P M I - 1 6 4 0 ( Mediatech ) 加上 1 0 % v / v 牛胚胎血清 ( HyClone, Logen, Vermont )、青黴素 ( 1 0 0 單位 / m L )、鏈黴素 ( 2 0 0  $\mu$  L ) 和 2 m M L - 谷胺酸 ( GIBCO, Grand Island, New York ) 所組成之完全培養介質內生長。細胞在使用前生成至濃度介於 1 . 2 至 1 . 8  $\times$  1 0 <sup>6</sup> 細胞 / m L，而後細胞在低速下離心並以 1 . 2 5  $\times$  1 0 <sup>6</sup> 細胞 / m L 之濃度再懸浮於新鮮的介質中。

待測試化合物溶於 D M S O 中，加入水使成 5 0 % D M S O / 水之溶液，而後將化合物於無菌水中稀釋使 D M S O 濃度低於 0 . 0 5 %，濃度為 1 . 2 5  $\times$  1 0 <sup>6</sup> 細胞 / M l 之細胞以植物血凝集素 1 0  $\mu$  g / m L ( P H A ) 和 1 0 <sup>-8</sup> m 佛爾醇酯 ( Phorbol ester ) ( 1 2 - O - 十四碳羰基佛爾醇 1 3 - 醋酸酯 : T P A ) ( Sigma, St. Louis, Missouri ) 刺激，接著加入化合物，及以細胞 / 盤孔之量將細胞置於平底的組織培養盤內 ( Falcon, Lincoln Park, New Jersey )，而後將盤於 3 7  $^{\circ}$  C 和 5 % C O <sub>2</sub> 的氣氛下培育。

培育後 ( 1 6 - 2 4 小時 )，分析細胞之 I L - 2 產量及細胞生存率 ( M T T )，I L - 2 產量係利用固相 E L I S A 免疫分析法 ( R & D Systems, Inc., Minneapolis, Minnesota 販售之套組 ) 來進行分析。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 (68)

實施例 2 4細胞生存率

細胞生存率係利用粒線體酶分析來測定，在除去 I L - 2 分析的上層清液後，將 Cell Titer 96 (Promega, Madison, Wisconsin 所售之 M T T 溶液) 加至孔盤中並在 37 °C 下培育 4 小時，而後加入增溶的溶液並培育一夜，而後於 E L I S A 孔盤解讀器上在 570 nm 波長解讀各個孔盤，表 II 示內白素 - 2 分析的結果、細胞生存率分析及細胞生存率 / I L - 2 抑制的比率。

表 II

| <u>化合物</u> | <u>IC<sub>50</sub>/IL-2</u><br>(ng/mL) | <u>IC<sub>50</sub>/MTT</u><br>(ng/mL) | <u>MTT/IL-2</u> |
|------------|----------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| 雷公藤內酯      | 1至3                                    | 5                                     | 2至4             |
| 實施例 1      | 1000                                   | >>1000                                | -               |
| 實施例 2      | 14                                     | 90                                    | 6.4             |
| 實施例 3      | 500                                    | >>1000                                | -               |

實施例 2 5佐劑引發的關節炎的鼠模式之消炎活性

依據 Pearson and Wood, Arth. Rheum., 2, 44 (1959) 的步驟，測量下列化合物於佐劑引發的關節炎的鼠模式中之消炎活性，使用體重介於 160 g 至 200 g 之雄性 Wistar-Lewis 鼠 (Mollegaard, Breeding Centre Ltd, BIBY,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 69 )

DK 4623 LI, SKENSVED, P. P. Box 28, DK) , 將 Freund 佐劑 ( 0 . 1 m L , 每毫升重質白蠟油中懸浮有 6 m g 包皮垢分枝桿菌 ( Mycobacterium smegmatis ) , Merck/ Darmstadt ) 注射於鼠尾根部 , 於測試的第 1 0 天至第 1 4 天間 , 免疫病理過程導致慢性發炎 , 特別是於全身各部位呈關節炎和關節周圍炎的症狀 , 動物攝取標準化的食物 Altromin-R ( Altrogge, Lage ) 並可自由地食用水 , 自注射佐劑日起連續 1 2 天經腹膜內投服化合物 ( 羧甲基纖維素溶液 , 注射量為 0 . 5 m L / 1 0 0 g 體重 ) , 記錄研究之第 1 天和第 1 8 天之後掌和體重 , 及第 1 8 天之關節炎指數 , 使用環孢子菌素 A ( Cyclosporin A ) 和脫氫皮甯醇 ( Prednisolone ) 作為標準化合物 , 上述試驗的結果示於表 III , 此外 , 表 I V 示上述試驗中之第 1 天和第 2 1 天間體重 ( 增重 ) 的變化百分比。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

承

訂

## 五、發明說明(70)

表 III

| 化合物     | 劑量           | 抑制 % |
|---------|--------------|------|
|         | 毫克/公斤/天(腹膜內) |      |
| 實施例 2   | 2            | 83   |
| 實施例 2   | 4            | 72   |
| 雷公藤內酯   | 0.2          | 70   |
| 雷公藤內酯   | 0.4          | 85   |
| 雷公藤內酯   | 0.8          | 76   |
| 環孢子菌素 A | 10           | 100  |
| 脫氫皮甾醇   | 15           | 100  |

表 I V

| 化合物              | 劑量           | 體重變化量 % |
|------------------|--------------|---------|
|                  | 毫克/公斤/天 i,p, |         |
| 實施例 2            | 2            | 18.3    |
| 實施例 2            | 4            | 24.1    |
| 雷公藤內酯            | 0.2          | 17.2    |
| 雷公藤內酯            | 0.4          | 22.0    |
| 雷公藤內酯            | 0.8          | 18.0    |
| 環孢子菌素 A          | 10           | 27.2    |
| 脫氫皮甾醇            | 15           | 14.2    |
| 佐劑關節炎控制組,<br>CMC | 5mL          | 17.9    |
| 正常無關節炎動物         | -            | 32      |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

### 五、發明說明 ( 71 )

本發明提供一種治療罹患自體免疫疾病之患者的方法，其包含予患者投服治療有效量之式 ( I )、( II ) 或 ( III ) 化合物。“自體免疫疾病”乙辭意指患者之免疫回應直接與患者本身的組成對抗而導致非所欲且常常是可怕的衰弱症狀之疾病狀態和症狀，自體免疫疾病的範圍包含 A R D S、炎性腸疾病例如潰瘍性結腸炎和局部性迴腸炎 ( Crohn's disease )、類風濕性關節炎、糖尿病 I 型、川崎氏症 ( Kawasaki disease )、多發性硬化、家族性地中海熱、牛皮癬和狼瘡。罹患自體免疫疾病之患者需要消炎劑 ( 例如式 ( I )、( II ) 或 ( III ) 化合物 ) 之治療，此外，罹患同種異體移植排斥和植體對宿主疾病之患者亦需要消炎劑 ( 例如式 ( I )、( II ) 或 ( III ) 化合物 ) 之治療。因此，藉由投服式 ( I )、( II ) 或 ( III ) 化合物而對罹患這些疾病之患者所進行的治療將特別有效於進一步防止患者狀況的敗壞或惡化，自體免疫疾病之早期階段的患者之治療將特別有效於進一步防止疾病狀態敗壞成更嚴重的症狀。以式 ( I )、( II ) 或 ( III ) 化合物治療之自體免疫疾病將特別適合於類風濕性關節炎、少年關節炎、全身性紅斑狼瘡和牛皮癬。

文中“患者”乙辭意指罹患 ( 或因罹患而有危險性 ) 與免疫為主的疾病 ( 例如自體免疫疾病 ) 有關之急性或慢性發炎、細胞傷害或細胞死亡之溫血動物例如哺乳動物。須明白的是，人類、狗、天竺鼠、小鼠、大鼠、均包涵在“患者”的範圍內。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(72)

投服式(I)、(II)或(III)化合物於患者將於患者產生免疫抑制和消炎的功效，根據標準的臨床和實驗室試驗和步驟，參予的診斷專家(熟悉此項技術人士)可立即鑑定出需要免疫抑制和消炎劑(例如式(I)、(II)或(III)化合物)之患者。

式(I)、(II)或(III)化合物之有效劑量是指，於單劑或多重劑投服於患者時，可有效地提供免疫抑制和消炎功效之劑量。

式(I)、(II)或(III)化合物之有效劑量可由參予的診斷專家(熟悉此項技術人士)利用習知的技術和藉由觀察類似狀況下所得之結果而立即決定。決定有效劑量時，參予的診斷專家考慮的因素有許多，包含(但不限於此)：哺乳動物的種類；其大小、年齡和健康；涉及的特殊疾病；涉及的程度或疾病的嚴重性；各個患者的回應；投服之特定化合物；投服模式；投服的製劑之生物可吸收特性；所擇之劑量攝取法；共同藥物的使用；及其他相關狀況。

式(I)、(II)或(III)化合物之有效劑量是自每天每公斤體重每約0.1毫克(mg/kg/day)至約50mg/kg/day，較宜是約0.2至約25mg/kg/day，更宜是約1至約10mg/kg/day。

於進行治療罹患上述疾病之患者時，式(I)、(II)或(III)化合物可以任何使化合物可生物吸收有效劑量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(73)

之形式或模式投服，包含經口和非經腸途徑。例如，式（I）、（II）或（III）化合物可經口、皮下、肌內、靜脈內、皮膚、鼻內、直腸等投服，通常經口投服和靜脈內投服是較合宜的。熟悉於製備調合物之技術的人士可根據所擇之化合物的特殊性質、特治療之疾病狀態、疾病的階段和其他相關狀況而立即選擇出適當的投服形式和模式。

式（I）、（II）或（III）化合物可單獨投服或者以藥學組成物的形式混合以藥學上可接受之載體或助劑一起投服，而其比率和性質決定於所擇之化合物的溶解度和化學性質、所擇之投服途徑、和標準的藥學實務經驗。本發明之化合物當有效時爲了安定性、結晶的便利性、增進溶解度等目的可調製成其藥學上可接受之酸加成鹽的形成及加以投服。

本發明之另一體系是提供包含式（I）、（II）或（III）化合物及摻合或以其他方式結合以一或多種惰性載體。這些組成物可以爲例如分析標準物、製造大量船運用之便利的裝置、或藥學組成物之形式使用。式（I）、（II）或（III）化合物之可分析的量是可立即由爲熟悉此項技術人士所習知和認可之標準分析步驟和技術測試出的量。式（I）、（II）或（III）化合物之可分析的量將爲佔組成物之約0.001%至約75%（以重量計）。惰性載體可爲任何之不會破壞式（I）、（II）或（III）化合物或於其他方面與式（I）、（II）或（III）化合物共價性結合之物質。適合之惰性載體的例子是水；緩衝液，例

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

### 五、發明說明 ( 74 )

如高效能液相層析 ( H P L C ) 分析所用者；有機溶劑，例如乙腈、乙酸乙酯、己烷等；及藥學上可接受之載體或助劑。

詳言之，本發明提供藥學組成物，其包含有效量之式 ( I )、( II ) 或 ( III ) 化合物及摻合或以其他方式結合以一或多種藥學上可接受之載體或助劑。藥學組成物係依藥學界中習知的技術製備，載體或助劑可為可作為活性成份之載體或介質之固體、半固體或液體物質，適合的載體或助劑是為先前技藝中所習知者。藥學組成物可製成口服或非經腸投服用，包含局部使用，及可以錠劑、膠囊、栓劑、溶液、懸浮液等之形式投服至患者。

本發明之化合物可經口投服，例如與惰性稀釋劑或可食性載體一起經口投服。其可包覆於明膠膠囊或壓製成錠劑。為了口服治療用投服之目的，化合物可混合以助劑，及以錠劑、片劑、膠囊、醃劑、懸浮液、糖漿、包藥麵片和咀嚼膠等之形式使用。這些製劑可含至少 40% 本發明之化合物，活性成份，但可依特定的形式而加以變化，及可合宜地變更成佔單劑重之 4% 至約 70%。組成物中存在之化合物的量即為所得之適當的劑量。本發明之較佳的組成物和製劑是製成使口服單劑含有 5.0 - 300 毫克之本發明化合物者。

錠劑、丸劑、膠囊、片劑等亦可含有一或多種下列佐劑：結合劑例如微晶纖維素、黃耆膠或明膠；賦形劑例如澱粉或乳糖；崩散劑例如藻酸、Primogel、玉米澱粉等；潤

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

外

### 五、發明說明 ( 75 )

滑劑例如硬脂酸鎂或 Sterotex；滑動劑 ( glidant ) 例如膠狀二氧化矽；及增甜劑例如蔗糖或糖精或調味劑例如薄荷、水楊酸甲酯或橙味劑。當劑型是膠囊時，除了上述類別的物質以外，其可另外含有液體載體例如聚乙二醇或脂肪油。其他的劑型可含有其他之各種可改變劑型之物理性質的物質，例如糖衣。因此，錠劑或丸劑可塗覆上糖、蟲膠或其他腸衣塗劑。而糖漿除了本發明化合物外可含有蔗糖作為增甜劑以及一些防腐劑、顏料和色料和香料。用於製備這些各種的組成物之物質應是藥學上純質的及在其用量下應是無毒的。

為了非經腸治療投服之目的 ( 包含局部投服 )，本發明之化合物可摻入溶液或懸浮液中，這些製劑應含有至少 0 . 1 % 本發明之化合物，但可於 0 . 1 至約 5 0 重量 % 間加以變化。組成物中之本發明化合物的量是使可得到適當的劑量者，本發明之較佳的組成物和製劑可經製作使非經腸藥劑單位中含有 5 . 0 至 1 0 0 毫克之本發明化合物者。

溶液或懸浮液亦可含有一或多種下列佐劑：無菌稀釋液例如注射用水、鹽水、固定油、乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成的溶劑；抗菌劑例如苄醇或甲基帕拉本 ( methyl paraben )；抗氧化劑例如抗壞血酸或亞硫酸鈉；螯合劑例如乙二胺四醋酸；緩衝劑例如醋酸、檸檬酸或磷酸，及調節滲透壓用之試劑例如氯化鈉或葡萄糖。非經腸製劑可包覆於玻璃或塑膠製之安瓿、拋棄型針筒或多重劑小瓶中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

外

## 五、發明說明(76)

於任何一類之具有特殊之概括性用途之結構上相關的化合物中，較合宜的基團和構型是，對式(I)化合物而言，其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 是氫，及 $\sim\sim\sim$ 是一雙鍵或單鍵； $R_1$ 是OH， $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 是氫，及 $\sim\sim\sim$ 是一雙鍵或單鍵； $R_2$ 是OH， $R_1$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 是氫，及 $\sim\sim\sim$ 是一雙鍵或單鍵；及 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $R_4$ 是氫，而 $R_3$ 是 $C(=O)(CH_2)_3CO_2H$ ；

及對式(II)化合物而言，其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 是氫，及 $\sim\sim\sim$ 是一雙鍵或單鍵； $R_1$ 是OH， $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 是氫，及 $\sim\sim\sim$ 是一雙鍵或單鍵； $R_2$ 是OH， $R_1$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 是氫，及 $\sim\sim\sim$ 是一雙鍵或單鍵；及 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $R_4$ 是氫，而 $R_3$ 是 $C(=O)(CH_2)_2CO_2H$ 或 $C(=O)(CH_2)_3CO_2H$ ，最合宜的是 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 是氫，及 $\sim\sim\sim$ 是一雙鍵或單鍵；

及對式(III)化合物而言，其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 是氫，及 $\sim\sim\sim$ 是一雙鍵或單鍵； $R_1$ 是OH， $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 是氫，及 $\sim\sim\sim$ 是一雙鍵或單鍵； $R_2$ 是OH， $R_1$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 是氫，及 $\sim\sim\sim$ 是一雙鍵或單鍵；及 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $R_4$ 是氫，而 $R_3$ 是 $C(=O)(CH_2)_2CO_2H$ 或 $C(=O)(CH_2)_3CO_2H$ ，最合宜的是 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 和 $R_4$ 是氫，及 $\sim\sim\sim$ 是一雙鍵或單鍵。同時，對 $R_3$ 和 $R_5$ 而言，式(I)、(II)和(III)化合物中，其各分別獨立，而較佳之適合的胺基酸是Ala、Gln、Lys、Arg、和Phe，而最佳的是Ala、Gln和Lys。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

附件一 ( A ) :

第 87107730 號專利申請案中文補充實驗分析數據

民國 9 0 年 5 月 呈

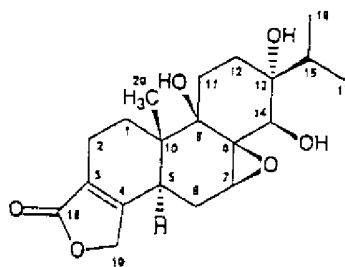
MDL 107,027-001

MDL 107,027-001 之質譜顯示其分子量為 364 且支持其分子式為  $C_{20}H_{26}O_6$ ，該數據與併入 2 個額外之氫至其合成前驅物 MDL 108,476 中相一致。

MDL 107,027-001 所提出之結構和 NMR 數據係示於表 23 和 24。該 NMR 數據顯示存有 1 個完整環 A 丁烯酸內酯，1 個完整 1,4- $\beta$ -羥基取代基，2 個叔醇，單一環氧甲川（具有 1 個鍵結  $^1H$ ， $^13C$  偶合常數，約 180 Hz），及 3 個連接至 O 之四價碳。基於許多 H M B C 相互關係（包括 H-7/C-5, H-7/C-6 及 H-7/C-8 以及 H-7 與 H-6  $\alpha$  之  $^1H$ - $^1H$  偶合），鑑定該環氧化物係 7,8-環氧化物。基於 HMBC 相互關係（包含 9-OH 和 H-20 至 C-9, 及 H-15, H-16 及 H-17 至 C-13），該叔醇係位於 C-9 和 C-13。進一步，該指定係由 H-11  $\alpha$ , H-11  $\beta$ , H-12  $\alpha$  及 H-12  $\beta$  之 4 個經分離質子自轉系統的鑑定加以支持。

基於所觀察到之偶合（H-7 至 H-6  $\alpha$ ）以建立 C-7/C-8 之立體化學，且基於 H-7 與 H-14 間的強 NOE 及 14-OH 與 CH<sub>3</sub>-20 間的 NOE，建立 C-14 之立體化學為 14  $\beta$ -OH。同樣地，基於所觀察之 9-OH 至 CH<sub>3</sub>-20 及 H-12  $\beta$  NOE's，建立 C-9 之立體化學。基於訊號之顯著重疊，C-13 之立體化學係不明，但是基於合成前驅物 MDL108,476 所建立之立體化學及自 13-OH 至 H-11  $\alpha$  和 H-12  $\alpha$  之微弱但真實的 NOE's，該 C-13 之立體化學係 13  $\alpha$ -OH。

表 23

MDL 107,027-001 之  $^1\text{H}$  NMR 數據(500MHz)及指定

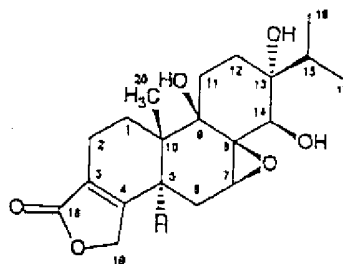
| 化學位移 (ppm)         | 多重性  | 積分 | 偶合常數 (Hz)   | 偶合物                                                  | NOE's                                                | 指定          |
|--------------------|------|----|-------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------|
| 1.51               | ddd  | 1  | 12, 12, 5.5 | 1 $\beta$ , 2 $\alpha$ , 2 $\beta$                   | 1 $\beta$ , 2 $\alpha$ , 5, 11 $\alpha$ , 11 $\beta$ | 1 $\alpha$  |
| 1.80               | ddd  | 1  | 12, 5.5, 1  | 1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 2 $\beta$                  | 1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 20             | 1 $\beta$   |
| 2.33               | mm   | 1  | 18          | 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 2 $\beta$ , 5, 19           | 2 $\beta$ , 1 $\alpha$ , 1 $\beta$                   | 2 $\alpha$  |
| 2.15               | m    | 1  | --          | 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 2 $\beta$ , 5, 19           | 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 2 $\alpha$                  | 2 $\beta$   |
| 2.63               | m    | 1  | --          | 2 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 6 $\beta$ , 19 | 6 $\alpha$ , 11                                      | 5           |
| 2.06 <sup>a)</sup> | m    | 1  | --          | 5, 6 $\beta$ , 7                                     | 5, 7, 6 $\beta$ , 19                                 | 6 $\alpha$  |
| 1.92 <sup>a)</sup> | m    | 1  | --          | 5, 6 $\alpha$                                        | 6 $\alpha$ , 19, 20                                  | 6 $\beta$   |
| 3.32               | d    | 1  | 6           | 6 $\alpha$                                           | 6 $\alpha$ , 14                                      | 7           |
| 3.08               | s    | 1  | --          | --                                                   | 12 $\beta$ , 20                                      | 9-OH        |
| 1.95 <sup>a)</sup> | m    | 1  | --          | b)                                                   | b)                                                   | 11 $\alpha$ |
| 1.86 <sup>a)</sup> | m    | 1  | --          | b)                                                   | b)                                                   | 11 $\beta$  |
| 1.74               | m    | 1  | --          | b)                                                   | b)                                                   | 12 $\alpha$ |
| 1.98 <sup>a)</sup> | m    | 1  | --          | b)                                                   | b)                                                   | 12 $\beta$  |
| 0.98               | s    | 1  | --          | --                                                   | 11 $\alpha$ , 12 $\alpha$ , 15                       | 13-OH       |
| 3.00               | dd   | 1  | 6.5, 1      | 14-OH, 12                                            | 7, 17                                                | 14          |
| 3.02               | d    | 1  | 6.5         | 14                                                   | 20                                                   | 14-OH       |
| 2.07 <sup>a)</sup> | 五重峯  | 1  | 7           | 16, 17                                               | 16, 17                                               | 15          |
| 0.94               | d    | 3  | 7           | 15                                                   | 12 $\alpha$ , 15                                     | 16          |
| 0.90               | d    | 3  | 7           | 15                                                   | 14, 15, 16                                           | 17          |
| 4.67               | AB-m | 2  | --          | 2 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 5                           | 5, 6 $\alpha$ , 6 $\beta$                            | 19/19'      |
| 1.11               | s    | 3  | --          | --                                                   | 1 $\beta$ , 2 $\beta$ , 6 $\beta$ , 9-OH, 14-OH      | 20          |

a) 訊號顯著重疊

b) 完全測定偶合物/NOE's 係不可能，因存有訊號顯著重疊

462966

表 24

MDL 107,027-001 之  $^{13}\text{C}$  NMR 數據及指定

| 化學位移:<br>(ppm)      | 碳型式           | $J_{\text{C,H}}$ 得自 HMQC<br>光譜 | 質子 HMBC 相互關係                                            | 指定 |
|---------------------|---------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------|----|
| 26.7                | $\text{CH}_2$ | 130                            | 20                                                      | 1  |
| 17.3                | $\text{CH}_2$ | 130                            | 1 $\alpha$ , 1 $\beta$                                  | 2  |
| 126.0 <sup>a)</sup> | C             | --                             | 1 $\beta$ , 2 $\alpha$                                  | 3  |
| 161.5 <sup>a)</sup> | C             | --                             | 2 $\alpha$ , 6 $\beta$                                  | 4  |
| 36.9                | CH            | 120                            | 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 6 $\beta$ , 7, 20 | 5  |
| 23.3                | $\text{CH}_2$ | 130                            | 7                                                       | 6  |
| 61.5                | CH            | 180                            | 6 $\alpha$ , 6 $\beta$                                  | 7  |
| 63.7                | C             | --                             | 7, 11 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 14                        | 8  |
| 75.0                | C             | --                             | 9-OH, 11 $\beta$ , 12 $\alpha$ , 20                     | 9  |
| 39.9                | C             | --                             | 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 9-OH, 20          | 10 |
| 27.5                | $\text{CH}_2$ | 130                            | 9-OH, 12 $\beta$                                        | 11 |
| 25.6                | $\text{CH}_2$ | 125                            | 11 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 13-OH, 14                    | 12 |
| 75.8                | C             | --                             | 11 $\beta$ , 12 $\alpha$ , 14, 15, 16, 17               | 13 |
| 79.2                | CH            | 145                            | 7, 12 $\alpha$ , 13-OH, 14-OH                           | 14 |
| 32.2                | CH            | 130                            | 16,17                                                   | 15 |
| 15.7                | $\text{CH}_3$ | 125                            | 15, 17                                                  | 16 |
| 15.6                | $\text{CH}_3$ | 125                            | 15,16                                                   | 17 |
| 173.5 <sup>a)</sup> | C             | --                             | 1 $\beta$                                               | 18 |
| 70.2                | $\text{CH}_2$ | 150                            | --                                                      | 19 |
| 13.5                | $\text{CH}_3$ | 125                            | 1 $\alpha$                                              | 20 |

a) 自 HMBC 數據測定

MDL 106,617-001

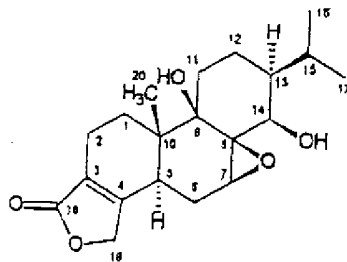
MDL 106,617-001 之質譜係符合分子式  $C_{20}H_{28}O_5$ 。除了主要構成外，僅於  $^1H$ -NMR 光譜中觀察到少量雜質，且樣品純度排序為 2 ( $>95\%wt/wt$ )。

MDL 106,617-001 所提出之結構和 NMR 數據係示於表 1 和 2。該數據顯示存有 1 個完整之環 B 和連接環 A 丁烯酸內酯，1 個叔羥基和 1 個二級羥基，1 個環氧甲川，及 2 個連接至 O 之四價碳。基於  $H-7/C-5, H-7/C-6, H-6 \alpha /C-7, H-6 \beta /C-7$  及  $H-6 \beta /C-8$  HMBC 相互關係，可鑑定該環氧化物為 7,8-環氧化物。許多 HMBC 相互關係(包括  $H-20$  至  $C-9, 9-OH$  至  $C-8, C-9, C-10$  及  $C-11, H-11 \beta$  至  $C-9$ , 及  $H-12/H-12'$  至  $C-9$ )顯示叔醇係位於  $C-9$ , 且連接  $C-11$  和  $C-12$  亞甲基。藉由鄰近之質子自轉系統(包括  $C-11$  和  $C-12$  亞甲基, 連接異丙基殘基之  $C-13$  甲川，及位於  $C-14$  之二級醇), 鑑定環 C 之其餘部份。進一步，該指定係藉由  $H-7/C-14, H-14/C-9, H-14/C-8$  及  $H-11 \beta /C-8$  HMBC 相互關係加以證實。

藉由  $H-20/H-1 \alpha$  W 偶合與數個 NOE's(包括  $H-5/H-1 \alpha, H-5/H-6 \alpha, H-20/H-1 \beta$  及  $H-20/H-6 \beta$ )之組合，界定位於  $C-5$  和  $C-10$  之相關立體化學。自連偶合(5,5Hz 對  $H-6 \alpha, <1Hz$  對  $H-6 \beta$ )和  $H-7$  所顯示之 NOE's( $H-6 \alpha > H-6 \beta$ ), 鑑定  $C-7/C-8$  之立體化學。基於  $9-OH/H-20$  和  $9-OH/H-1 \beta$  NOE's, 顯示  $C-9$  之叔羥基係  $\beta$  位向。觀察  $9-OH$  與下端  $H-11$  間之 NOE 及  $9-OH$  與上端  $H-11$  間之弱( $<1Hz$ )四鍵偶合以分別指定該等質子係  $H-11 \beta$  和  $H-11 \alpha$ 。進一步，該指定可藉由強  $H-11 \beta /H-1 \alpha$  及弱  $H-11 \alpha /H-5$  NOE's 加以支持。藉由  $H-13$  與  $H-7$  和  $H-11 \alpha$  間之弱 NOE's 以界定  $C-13$  之立體化學，且藉由強  $H-14/H-7$  NOE 和互補  $14-OH/H-20$  NOE 以界定  $C-14$  之立體化學。強  $H-14/H-7$  NOE 顯示環 D 中  $H-14$  之假赤道位向，其

係亦與得自該等核之相反位向的強 H-14/C-19 和 H-14/C-12 HMBC 相互關係一致。該 14-OH 之質子顯示參與 7,8-環氧化物之 H 鍵結,因其僅顯示對 C-13 之單一強三鍵 HMBC 相互關係及與 H-14 之中等連偶合(5,5Hz),顯示其位向係相反於 C-13 且鄰近 H-14。

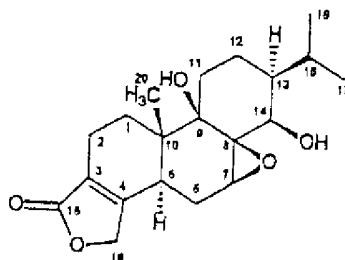
表 1  
MDL 106,617-001 之  $^1\text{H}$  NMR 數據 (400MHz) 及指定



| 化學位移 (ppm) | 多重性  | 積分 | 偶合常數 (Hz)       | 偶合物 (a)                                                  | NOE's                                                   | 指定          |
|------------|------|----|-----------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------|
| 4.66       | AB-m | 2  | --              | 2 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 5                               | 5, 6 $\alpha$ > 6 $\beta$ , 20                          | 19/19'      |
| 3.52       | s    | 1  | --              | (11 $\alpha$ )                                           | 1 $\beta$ , 11 $\beta$ , 12/12', 20                     | 9-OH        |
| 3.30       | dd   | 1  | 5.5, 2.5        | 13, 14-OH                                                | 7, 13, 14-OH, 15, 17                                    | 14          |
| 3.24       | d    | 1  | 5.5             | 6 $\alpha$ , (6 $\beta$ )                                | 5, 6 $\alpha$ > 6 $\beta$ , 13, 14                      | 7           |
| 2.66       | d    | 1  | 5.5             | 14                                                       | 12/12', 14, 15, 20                                      | 14-OH       |
| 2.57       | dm   | 1  | 13              | 2 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 6 $\beta$ , 19/19' | 1 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 7, 11 $\alpha$ , 19/19'       | 5           |
| 2.33       | dm   | 1  | 18              | 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 2 $\beta$ , 5, 19/19'           | 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 2 $\beta$                      | 2 $\alpha$  |
| 2.15       | dm   | 1  | 18              | 1 $\alpha$ , 1 $\beta$ , 2 $\alpha$ , 5, 19/19'          | 1 $\beta$ , 2 $\alpha$ , 20                             | 2 $\beta$   |
| 2.06       | ddd  | 1  | 13.5, 3.5, 3    | 11 $\alpha$ , 12/12'                                     | 1 $\alpha$ , 9-OH, 11 $\alpha$ , 12/12'                 | 11 $\beta$  |
| 2.03       | ddd  | 1  | 15, 6.5, 5.5    | 5, 6 $\beta$ , 7                                         | 5, 6 $\beta$ , 7, 19/19'                                | 6 $\alpha$  |
| 1.93       | dd   | 1  | 15, 13          | 5, 6 $\alpha$ , (7)                                      | 6 $\alpha$ , 7, 19/19', 20                              | 6 $\beta$   |
| 1.81       | ddd  | 1  | 12.5, 5.5, 1.5  | 1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 2 $\beta$                      | 1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 9-OH, 20          | 1 $\beta$   |
| 1.78       | AB-m | 2  | --              | 11, 11', 13                                              | 9-OH, 11 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 13, 14-OH, 15          | 12/12'      |
| 1.75       | dqq  | 1  | 9, 6.5, 6.5     | 13, 16, 17                                               | 14, 14-OH, 16, 17                                       | 15          |
| 1.54       | ddd  | 1  | 13.5, 10.5, 7.5 | (9-OH), 11 $\beta$ , 12/12'                              | 5, 11 $\beta$ , 12/12', 13                              | 11 $\alpha$ |
| 1.47       | ddd  | 1  | 12.5, 12, 6     | 1 $\beta$ , 2 $\alpha$ , 2 $\beta$ , (20)                | 1 $\beta$ , 2 $\alpha$ , 5, 11 $\beta$                  | 1 $\alpha$  |
| 1.11       | s    | 3  | --              | (1 $\alpha$ )                                            | 1 $\beta$ , 2 $\beta$ , 6 $\beta$ , 9-OH, 14-OH, 19/19' | 20          |
| 1.08       | dddd | 1  | 9, 9, 7, 2.5    | 12/12', 14, 15                                           | 7, 11 $\alpha$ , 12/12', 14, 16, 17                     | 13          |
| 0.97       | d    | 3  | 6.5             | 15                                                       | 12/12', 13, 15                                          | 16          |
| 0.92       | d    | 3  | 6.5             | 15                                                       | 13, 14, 14-OH, 15                                       | 17          |

a)括弧：1D 光譜中無解析偶合，但於 2D DQF-COSY 光譜中觀察到相互關係

表 2

MDL 106,617-001 之  $^{13}\text{C}$  NMR 數據及指定

| 化學位移 (ppm) | 碳型式           | $^1J_{\text{C,H}}$ 得自 HMQC 光譜 (Hz) | 質子 HMBC 相互關係                                    | 指定 |
|------------|---------------|------------------------------------|-------------------------------------------------|----|
| 28.7       | $\text{CH}_2$ | 125-130                            | 20                                              | 1  |
| 17.4       | $\text{CH}_2$ | 130                                | 1 $\alpha$                                      | 2  |
| 125.8      | C             | --                                 | 1 $\beta$ , 2 $\alpha$ , 19/19'                 | 3  |
| 161.2      | C             | --                                 | 2 $\alpha$ , 6 $\beta$ , 19/19'                 | 4  |
| 37.0       | CH            | 125                                | 1 $\beta$ , 6 $\alpha$ , 6 $\beta$ , 7, 20      | 5  |
| 23.4       | $\text{CH}_2$ | 125-130                            | 7                                               | 6  |
| 59.9       | CH            | 180                                | 6 $\alpha$ , 6 $\beta$                          | 7  |
| 65.1       | C             | --                                 | 6 $\beta$ , 9-OH, 11 $\beta$ , 14               | 8  |
| 75.0       | C             | --                                 | 9-OH, 11 $\beta$ , 12/12', 14, 20               | 9  |
| 39.8       | C             | --                                 | 1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ , 6 $\alpha$ , 9-OH, 20 | 10 |
| 32.4       | $\text{CH}_2$ | 120-130                            | 9-OH, 12/12'                                    | 11 |
| 19.0       | $\text{CH}_2$ | 130                                | 11 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 13, 14               | 12 |
| 48.2       | CH            | 120                                | 11 $\beta$ , 12/12', 14-OH, 16, 17              | 13 |
| 77.3       | CH            | 150                                | 7, 12/12', 14-OH                                | 14 |
| 28.3       | CH            | 120-130                            | 12/12', 16, 17                                  | 15 |
| 21.0       | $\text{CH}_2$ | 125                                | 13, 15, 17                                      | 16 |
| 20.5       | $\text{CH}_2$ | 125                                | 13, 15, 16                                      | 17 |
| 173.6      | C             | --                                 | 19/19'                                          | 18 |
| 70.1       | $\text{CH}_2$ | 150                                | --                                              | 19 |
| 13.6       | $\text{CH}_2$ | 125                                | 1 $\alpha$                                      | 20 |

四、中文發明摘要(發明之名稱：用於治療自體免疫疾病之新穎的雷公藤內酯(triptolide)衍生物)

本發明係有關新穎的雷公藤內酯(triptolide)衍生物及治療罹患自體免疫疾病之患者的方法，其包含予患者投服治療有效量之雷公藤內酯衍生物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱： )

NOVEL TRIPTOLIDE DERIVATIVES USEFUL IN THE TREATMENT OF  
AUTOIMMUNE DISEASES

The present invention relates to novel triptolide derivatives and a method of treating a patient suffering from an autoimmune disease comprising administering to a patient an effective amount of the novel triptolide derivatives.

訂

線

第 87107730 號  
專利申請案

# 公告本

A8  
B8  
C8  
D8

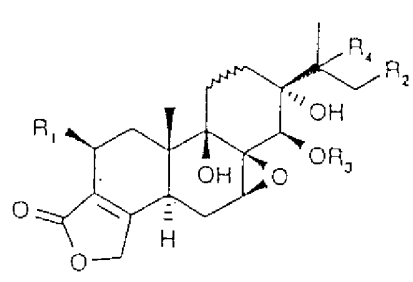
462966

## 六、申請專利範圍

附件二(A)： 第 87107730 號專利申請案  
中文申請專利範圍修正本

民國 90 年 5 月 修正

1. 一種下式所示之化合物：



其中

~~~~~ 意指一單鍵或雙鍵；

R₁ 和 R₂ 各分別是 H；

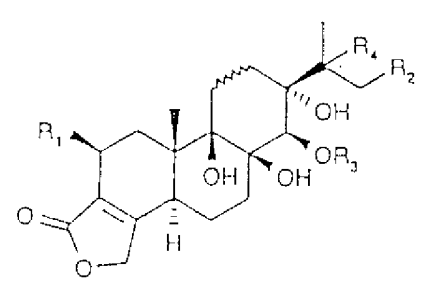
R₃ 是 H；

R₄ 是 H；及

其立體異構物、鏡像異構物及藥學上可接受之鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R₁ 是 H，
R₂ 是 H，R₃ 是 H，R₄ 是 H，及 ~~~~~ 意指一雙鍵。

3. 一種下式所示之化合物：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

其中

~~~~~ 意指一單鍵或雙鍵；

$R_1$  和  $R_2$  各分別是 H；

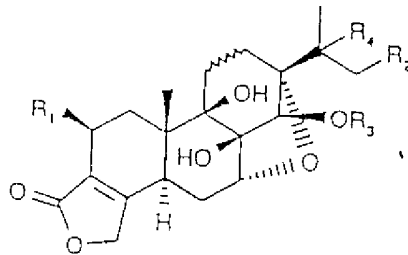
$R_3$  是 H；

$R_4$  是 H；及

其立體異構物、鏡像異構物及藥學上可接受之鹽。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其中  $R_1$  是 H， $R_2$  是 H， $R_3$  是 H， $R_4$  是 H，及 ~~~~~ 意指一雙鍵。

5. 一種下式所示之化合物：



其中

~~~~~ 意指一單鍵或雙鍵；

R_1 和 R_2 各分別是 H；

R_3 是 H；

R_4 是 H；及

其立體異構物、鏡像異構物及藥學上可接受之鹽。

6. 如申請專利範圍第 5 項之化合物，其中 R_1 是 H， R_2 是 H， R_3 是 H， R_4 是 H，及 ~~~~~ 意指一雙鍵。

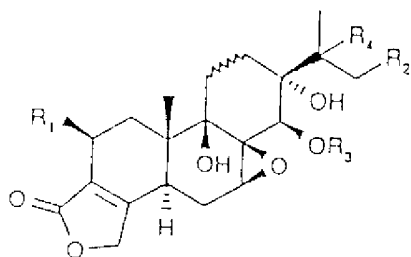
7. 一種用於治療自體免疫疾病之藥學組成物，其包含治療有效量之下式所示的化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍



其中

~~~~~ 意指一單鍵或雙鍵；

$R_1$  和  $R_2$  各分別是 H；

$R_3$  是 H；

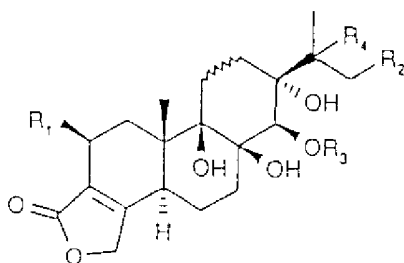
$R_4$  是 H；及

其立體異構物、鏡像異構物及藥學上可接受之鹽。

8. 如申請專利範圍第 7 項之藥學組成物，其中自體免疫疾病是類風濕性關節炎。

9. 如申請專利範圍第 8 項之藥學組成物，其中  $R_1$  是 H， $R_2$  是 H， $R_3$  是 H， $R_4$  是 H，及 ~~~~~ 意指一雙鍵。

10. 一種用於治療自體免疫疾病之藥學組成物，其包含治療有效量之下式所示的化合物：



其中

~~~~~ 意指一單鍵或雙鍵；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍


R₁ 和 R₂ 各分別是 H ；

R₃ 是 H ；

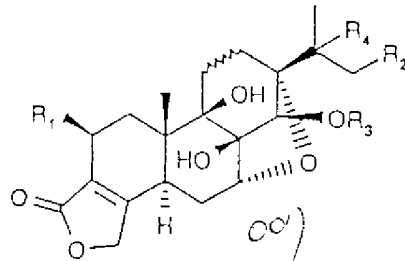
R₄ 是 H ； 及

其立體異構物、鏡像異構物及藥學上可接受之鹽。

1 1 . 如申請專利範圍第 1 0 項之藥學組成物，其中自體免疫疾病是類風濕性關節炎。

1 2 . 如申請專利範圍第 1 1 項之藥學組成物，其中 R₁ 是 H，R₂ 是 H，R₃ 是 H，R₄ 是 H，及  意指一雙鍵。

1 3 . 一種用於治療自體免疫疾病之藥學組成物，其包含治療有效量之下式所示的化合物：



其中

 意指一單鍵或雙鍵；

R₁ 和 R₂ 各分別是 H ；


R₃ 是 H ；

R₄ 是 H ； 及

其立體異構物、鏡像異構物及藥學上可接受之鹽。

1 4 . 如申請專利範圍第 1 3 項之藥學組成物，其中自體免疫疾病是類風濕性關節炎。

六、申請專利範圍

15. 如申請專利範圍第14項之藥學組成物，其中 R_1 是 H， R_2 是 H， R_3 是 H， R_4 是 H，及  意指一雙鍵。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

| | |
|------|---------------------------------|
| 申請日期 | 87 年 5 月 19 日 |
| 案 號 | 87107730 |
| 類 別 | COTD 907/m, 493/04, A61K 31/343 |

88.7.27 修正
年 月 日
補充

公告本

(以上各欄由本局填註)

| 發 明 專 利 說 明 書 462966
新 型 | | |
|-----------------------------|---------------|--|
| 一、發明
名稱 | 中 文 | 用於治療自體免疫疾病之新穎的雷公藤內酯 (TRIPTOLIDE) 衍生物 |
| | 英 文 | Novel triptolide derivatives useful in the treatment of autoimmune diseases |
| 二、發明
創作人 | 姓 名 | (1) 密契爾·強 Jung, Michel J.
(2) 馬辛達·威克萊馬汀 Wickramaratne, Mahinda
(3) 麥可·赫浦樂 Hepperle, Michael |
| | 國 籍 | (1) 法國 (2) 斯里蘭卡 (3) 德國 |
| | 住、居所 | (1) 美國堪薩斯州勞倫斯西橋廣場 3316 號
3316 Westridge Court, Lawrence, Kansas 66049, USA
(2) 斯里蘭卡魯加哈拉馬賽那魯賽文納
Nugasevana, Mathalana, Rukgahawila, Sri Lanka
(3) 美國密蘇里州聖路易 L 公寓克萊蒙特廣場 2 號
2 Clermont Crossing Court, Apt. L., St. Louis, Missouri
63146, USA |
| 三、申請人 | 姓 名
(名稱) | (1) 艾文提斯製藥股份有限公司
Aventis Pharmaceuticals Inc. |
| | 國 籍 | (1) 美國 |
| | 住、居所
(事務所) | (1) 美國新澤西州碧吉瓦特六八〇〇號信箱之二〇
二至二〇六號公路
Route #202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater NJ
08807-0800, U. S. A. |
| | 代 表 人
姓 名 | (1) 蘿絲·歐勒 Payne, T. Helen |

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

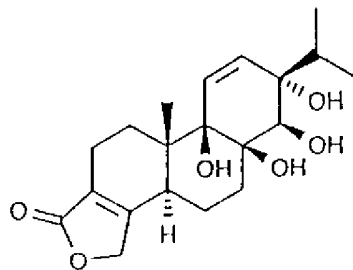
五、發明說明 (32)

0.011 mmol) 與 Pd / BaSO₄ (5 mg) 和醋酸鈉 (1 mg) 於乙醇 (6 mL) 中混合，及令反應混合物在氫氣和室溫下攪拌 3 小時，接著以膨潤土 (CELITE®) 過濾反應混合物，及以製備的 TLC 純化 (20 × 20 cm, 0.25 mm, 5% 甲醇 / 氯仿)，得標題化合物 (1.8 mg, 43%)。以氯仿 / 己烷再結晶得針狀標題化合物；mp 202 - 205 °C；

$[\alpha]_D = 42.5^\circ$ (c = 0.08, 氯仿)。

實施例 2

[5aR - (5aα, 6α, 7β, 9aα, 9bα)] -
3b, 4, 5, 5a, 6, 7, 9a, 9b, 10, 11
- 十氫 - 5a, 6, 7, 9a - 四羥基 - 9b - 甲基 - 7
- (1 - 甲乙基) - 菲並 [1, 2 - c] 呋喃 - 1 (3H)
) - 酮之製備



中間物 [5aR - (5aα, 6α, 6aα, 7aα, 7bβ
, 8aS*, 8bα)] - 3, 3b, 4, 5, 5a, 6,
6a, 7a, 7b, 8b, 9, 10 - 十二氫 - 5a, 6
- 二羥基 - 6a - (1 - 甲乙基) - 8b - 甲基 - 1H -

五、發明說明(45)

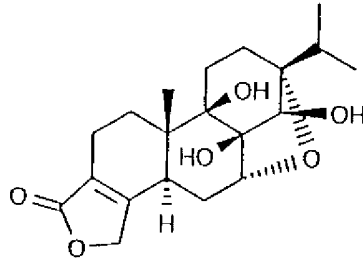


圖 B，步驟 B：將 [5 R - (5 α，5 a β，6 β，7 α，9 a β，9 b β)] - 3 b，4，5，5 a，6，7，9 a，10，11 - 十氫 - 5 a，6，9 a - 三羥基 - 9 b - 甲基 - 7 - (1 - 甲乙基) - 5，7 - 環氧基菲並 [1，2 - c] 呋喃 - 1 (3 H) - 酮 (12 mg，實施例 3 製備) 溶於乙醇 (5 mL) 中並以 Pd / SrCO₃ (4 mg) 處理，在氫氣和室溫下攪拌反應混合物 12 小時，而後在真空下濃縮濾液，殘餘物以快速層析純化 (矽膠，40 - 50 % 乙酸乙酯 / 己烷)，得標題化合物。

實施例 7

[4 S - (4 α，5 a α，5 b α，8 β，9 α，9 a R*，10 a β，11 a β)] - 8 - (1 - 甲乙基) - 4，5 a，5 b，8，9，10 a，11，11 a - 八氫 - 4，5 b，8，9 - 四羥基 - 5 a - 甲基 - 1 H - 環氧乙烷並 [8 a，9] 菲並 [1，2 - c] 呋喃 - 3 (5 H) - 酮之製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

五、發明說明 (58)

， 8 a S*， 8 b α)] - 3， 3 b， 4， 5， 5 a， 6，
6 a， 7 a， 7 b， 8 b， 9， 10 - 十二氫 - 5 a， 6
- 二羥基 - 6 a - (α-羥基 - 1 - 甲乙基) - 8 b - 甲基
- 1 H - 二環氧乙烷並 [4 b， 5 : 6， 7] 菲並 [1，
2 - c] 呋喃 - 1 - 酮之製備

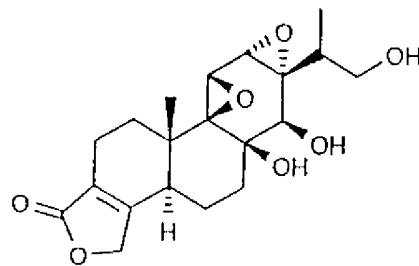


圖 A，步驟 C：依類似於實施例 2 所揭示之方法，由
 16 - 羥基 - 雷公藤內酯製備上述中間物。

最終標題化合物的製法

圖 A，步驟 D：依類似於實施例 2 所揭示之方法，由
 上述中間物製備最終標題化合物。

實施例 15

[5 R - (5 α， 5 a β， 6 β， 7 α， 9 a β， 9 b β)] -
3 b， 4， 5， 5 a， 6， 7， 9 a， 10， 11 - 十氫
- 5 a， 6， 9 a - 三羥基 - 7 - (2 - 羥基 - 1 - 甲乙
基) - 9 b - 甲基 - 5， 7 - 環氧基菲並 [1， 2 - c]
呋喃 - 1 (3 H) - 酮之製備