200812971

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：96117596

※ 申請日期：96、05、17

※IPC 分類：~~C07D; A61K~~ C07D 223/16 (2006.01) C07D 207/32 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

2-烷氧基-3,4,5-三羥基-烷基醯胺基-苯并氮呼，其製備方法，包含其之組合物及其用途

2-ALKOXY-3,4,5-TRIHYDROXY-ALKYLAMIDO-BENZAZEPINES, PREPARATION THEREOF, COMPOSITIONS CONTAINING THEM AND USE THEREOF

二、申 請 人：（共 1 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

法商賽諾菲-安萬特公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：（中文/英文）

瑪麗亞 蘇利

SOULEAU, MARIA

住居所或營業所地址：（中文/英文）

法國巴黎市法蘭西大道174號

174 AVENUE DE FRANCE, FR-75013 PARIS, FRANCE

國 籍：（中文/英文）

法國 FRANCE

三、發明人：（共 3 人）

姓　名：（中文/英文）

1. 吉噹 彰

ZHANG, JIDONG

2. 佛瑞德寇 納迪

NARDI, FREDERICO

3. 艾倫 科摩康

COMMERÇON, ALAIN

國　籍：（中文/英文）

1. 法國　FRANCE
2. 法國　FRANCE
3. 法國　FRANCE

四、聲明事項：

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

☑ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號　順序註記】

☑ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 法國；2006年05月24日；0604733

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號　順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料　【格式請依：寄存機構、日期、號碼　順序註記】

國外生物材料　【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼　順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明詳言之係關於2-烷氧基-3,4,5-三羥基-烷基醯胺基-苯幷氮呼，其製備方法，含其之組合物及其作為藥劑之用途。

更特定言之，且根據第一態樣，本發明係關於可用作抗癌劑之2-烷氧基-3,4,5-三羥基-烷基醯胺基-苯幷氮呼。

【先前技術】

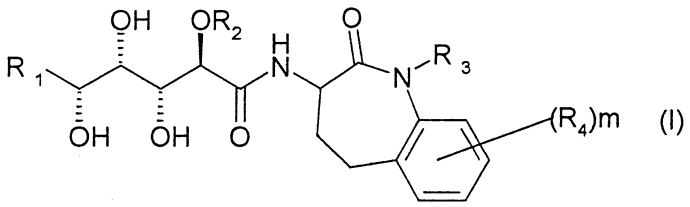
2-甲氧基-3,4,5-三羥基烷基醯胺已描述於US 6239127、US 20010044433 A1、WO 01/85697、WO 00/29382、US 4831135、EP 687673及US 2002128474 A1中。此等文獻主要揭示苯胍麥之類似物及衍生物，苯胍麥係一種自海綿(Jaspis coriacea)分離之天然產物。

該等相同產物已描述於以下文獻中：J. Org. Chem. (1986), 51(23), 4494-7；J. Org. Chem. (2001), 66(5), 1733-41；J. Med. Chem. 2001, 44, 3692-9。

本發明欲解決之問題為獲得具有抗癌活性之新穎產物。除保持抗癌活性外，此等新穎產物中之某些亦可具有關於其藥理學活性之有利特性，諸如其藥物動力學、生物可用性、溶解性、穩定性、毒性、吸收或代謝。

【發明內容】

本發明之一標的為對應於以下式(I)之產物：



(I)

,

其中：

a) R_1獨立地選自由以下各基團組成之群：$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、$(C_2\text{-}C_{12})$烯基、$(C_2\text{-}C_{12})$炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷基$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、環烷基$(C_2\text{-}C_{12})$烯基、環烷基$(C_2\text{-}C_{12})$炔基、雜環基$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、雜環基$(C_2\text{-}C_{12})$烯基、雜環基$(C_2\text{-}C_{12})$炔基、芳基$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、芳基$(C_2\text{-}C_{12})$烯基、芳基$(C_2\text{-}C_{12})$炔基、雜芳基$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、雜芳基$(C_2\text{-}C_{12})$烯基、雜芳基$(C_2\text{-}C_{12})$炔基，各R_1之芳基視情況經1或多個鹵素取代；

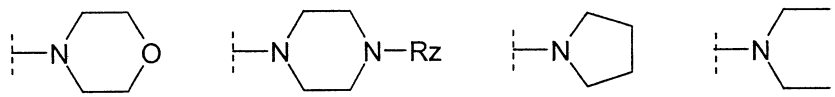
b) R_2係選自由以下各基團組成之群：$(C_1\text{-}C_6)$烷基、芳基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、雜芳基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、芳基、雜芳基、$(C_1\text{-}C_6)$烷硫基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、二$(C_1\text{-}C_6)$烷胺基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、芳氧基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$烷氧基$(C_1\text{-}C_6)$烷基；

c) R_3係選自由以下各基團組成之群：H、$COO(R_5)$、$CONH(R_5)$、$CO(R_5)$、$O(R_5)$及R_5；

d) R_4獨立地選自由以下各基團組成之群：F、Cl、Br、$N(R_5)_2$、NO_2、CN、$COO(R_5)$、$CON(R_5)_2$、$NHCO(R_5)$、$NHCOO(R_5)$、$OCONH(R_5)$、$O(R_5)$及R_5，或者與苯基之2個相鄰碳連接之兩個取代基R_4一起形成選自視情況經1或多個R_4取代之環烷基、雜環基、芳基或雜芳基之環；

e) m值為0、1、2、3或4；

f) R_5獨立地選自非鍵聯電子對、H、$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、$(C_2\text{-}C_{12})$烯基、$(C_2\text{-}C_{12})$炔基、鹵基$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、芳基$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、雜芳基$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、雜芳基芳基$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、芳基、雜芳基及環烷基，其中各R_5視情況經至少一個選自以下各基團之取代基取代：OH、鹵素、$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基、芳基$(C_1\text{-}C_4)$烷基、芳基、雜芳基$(C_1\text{-}C_4)$烷基、雜芳基、$-N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$CONH_2$、



各Rz獨立地選自由以下各基團組成之群：H、$COO(R_5)$、$CONH(R_5)$、$CON(R_5)_2$、$CO(R_5)$及R_5，其中各R_5獨立地選自以下各基團：$(C_1\text{-}C_4)$烷基、鹵基$(C_1\text{-}C_4)$烷基、芳基$(C_1\text{-}C_4)$烷基及雜芳基$(C_1\text{-}C_4)$烷基，其中各R_5視情況經選自以下各基團之取代基取代：OH、鹵素、$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基、芳基$(C_1\text{-}C_4)$烷基、芳基、雜芳基$(C_1\text{-}C_4)$烷基及雜芳基；

其限制條件為：若R_1為$(E)\text{-}CH{=}CH\text{-}C(CH_3)_3$，$R_2$為甲基且$R_3$為H，則m不為0。

本發明之一標的為下文式(I)之產物，其中R_1獨立地選自由以下各基團組成之群：$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、$(C_2\text{-}C_{12})$烯基、$(C_2\text{-}C_{12})$炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、芳基

$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、芳基$(C_2\text{-}C_{12})$烯基、芳基$(C_2\text{-}C_{12})$炔基、雜芳基$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、雜芳基$(C_2\text{-}C_{12})$烯基及雜芳基$(C_2\text{-}C_{12})$炔基。

本發明之一標的為下文式(I)之產物，其中R_2係選自由以下各基團組成之群：$(C_1\text{-}C_6)$烷基、芳基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、雜芳基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、芳基、雜芳基、$(C_2\text{-}C_{12})$烯基芳基、$(C_2\text{-}C_{12})$烯基雜芳基、$(C_1\text{-}C_6)$烷硫基$(C_1\text{-}C_6)$烷基、二$(C_1\text{-}C_6)$烷胺基$(C_1\text{-}C_6)$烷基及芳氧基$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

根據本發明，R_1較佳係選自$-C(R_6)=C(R_7)(R_8)$，其中R_6、R_7及R_8獨立地選自H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基。

R_1更佳係選自(E)-CH=CH-$CH(CH_3)(C_2H_5)$、(E)-CH=CH-$CH(CH_3)_2$及(E)-CH=CH-$C(CH_3)_3$，或者選自(E)-$C(CH_3)$=CH-$CH(CH_3)(C_2H_5)$、(E)-$C(CH_3)$=CH-$CH(CH_3)_2$及(E)-$C(CH_3)$=CH-$C(CH_3)_3$。

R_1更佳係選自(E)-CH=CH-C_5H_9。

根據本發明，R_2較佳為甲基。

在本發明之標的中，第一組之特徵在於R_3獨立地選自甲基或(3,5-二氟苯基)甲基。第二組之特徵在於R_3為H。

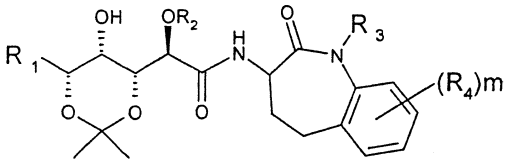
在本發明之標的中，第三組之特徵在於R_4獨立地選自F、Cl、Br、苯基及吡啶基。第四組之特徵在於m為0。

本發明較佳係關於表1中例示之產物。

根據另一態樣，本發明係關於製備式(I)或(I')之產物的方法。式(I')之產物為式(I)之產物之可選活性前驅物。藉助於已描述之方法或藉助於對於熟習此項技術者而言習知

的一或多個反應，例如環丙烷化、氧化或對掌性分離，由式(I')之產物獲得式(I)之產物。

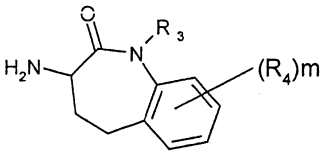
式(I)或(I')之產物可藉由使式(II)之產物水解而獲得：



(II)

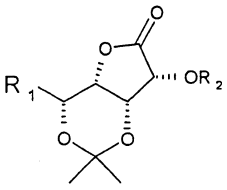
，其中R_1、R_2、R_3、R_4及m如上文所定義。

式(II)之產物可藉由以下反應獲得：使式(III)之產物：



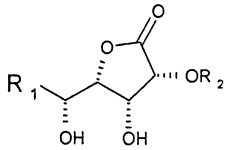
(III)

，其中R_3、R_4及m如上文所定義，與式(IV)之產物反應：

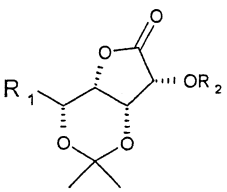


(IV)

，其中R_1及R_2如上文所定義。

式(I)或(I')之產物亦可藉由使如上文所定義的式(III)之產物與式(V)之產物反應而獲得：(V)，其中R_1及R_2如上文所定義。

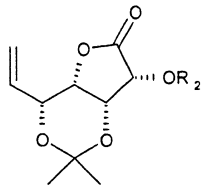
式(V)之產物可藉由使式(IV)之產物水解而獲得：



(IV)

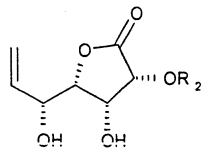
，其中R_1及R_2如上文所定義。R_1

為-CH=CH-R'$_1$之式(V)之產物亦可使式(VII)之產物水解而獲得：

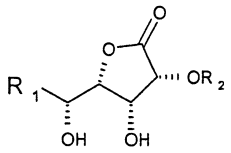


(VII)

，其中R_2如上文所定義，以獲得式(VI)之產物：

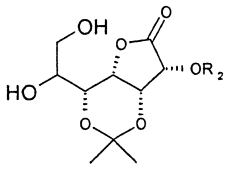


(VI)，其中R_2如上文所定義，其經複分解以獲得式(V)之產物：



(V)，其中R_1為-CH=CH-R'$_1$，且R'$_1$為(C_1-C_6)烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基。

式(VII)之產物可藉由使式(VIII)之產物兩次脫水而獲得：



(VIII)

，其中R_2如上文所定義。

如上文所定義之式(I')及(II)之產物為本發明之一標的，但其中不包括彼等R_1為(E)-CH=CH-C(CH_3)$_3$、R_2為甲基、R_3為H且m為0者。

R_3為H、甲基或(3,5-二氟苯基)-甲基且R_4為溴原子或苯基，或者m值為0之式(III)產物為本發明之一標的，但其中

不包括彼等R_3為H且m值為0者。

R_2為甲基且R_1為-(E)-CH=CH-C_5H_9之式(IV)及(V)之產物為本發明之一標的。

R_2為甲基之式(VI)之產物為本發明之一標的。R_2為甲基之式(VII)之產物為本發明之一標的。

根據本發明之產物可以鹼、與酸之加成鹽、溶劑合物、水合物或前藥形式存在。

根據本發明之產物可呈非對掌性或外消旋形式，或呈富含一種立體異構體之形式或或呈富含一種對映異構物之形式；且可視情況成鹽。與環外胺連接之碳為(S)構型之產物較佳。

根據本發明之產物可用於製造可用於預防或治療病理病狀，尤其癌症之藥劑。

本發明之產物亦可用於製造可用於預防或治療其中新血管生成或血管生成以不當方式發生之病理病狀之藥劑，意即以下病理病狀：一般而言癌症及尤其諸如卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)或幼兒血管瘤之癌症；且亦為類風濕性關節炎；骨關節炎及/或相關疼痛；諸如潰瘍性結腸炎或克隆氏病(Crohn's disease)之發炎性腸病；諸如年齡相關之黃斑退化或糖尿病性視網膜病之眼睛疾病；慢性發炎及牛皮癬。

血管生成為自預先存在之血管產生新毛細血管之過程。腫瘤生長所必需之腫瘤血管生成(新血管形成)亦為轉移性播散之主要因素之一(Oncogene. 2003年5月19; 22 (20):

3172-9；Nat Med. 1995年1月；1 (1): 27-31)。

本發明亦係關於含有本發明之化合物且組合有根據所選投藥方法的醫藥學上可接受之賦形劑的治療組合物。醫藥組合物可以固體或液體形式或以脂質體形式。

在固體組合物中，可提及粉末、膠囊及錠劑。在口服形式中，亦可包括經保護免於胃酸性介質之固體形式。用於固體形式之載體尤其包括諸如磷酸鹽或碳酸鹽之無機載體，或諸如乳糖、纖維素、澱粉或聚合物之有機載體。液體形式包括溶液、懸浮液或分散液。其含有水、有機溶劑(乙醇、NMP或其類似物)或界面活性劑與溶劑之混合物或錯合劑與溶劑之混合物作為分散載體。

液體形式較佳為可注射形式，且因此將具有此用途可接受之調配物。

可接受之注射投藥途徑包括靜脈內、腹膜內、肌肉內及皮下途徑，靜脈內途徑較佳。

本發明之化合物之投與劑量將由從業醫師視投與患者之途徑及該患者之病狀來調適。

本發明之化合物可單獨或作為與其他抗癌劑之混合物投與。在可能的組合中，可提及：

- 烷基化劑且尤其環磷醯胺(cyclophosphamide)、美法侖(melphalan)、異環磷醯胺(ifosfamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulphan)、噻替哌(thiotepa)、潑尼莫司汀(prednimustine)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、鏈脲佐菌素

(steptozotocin)、達卡巴嗪(decarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)、甲基苄肼(procarbazine)及六甲三聚氰胺(hexamethylmelamine)；

• 鉑衍生物，諸如尤其順鉑(cisplatin)、卡波鉑(carboplatin)或奧賽力鉑(oxaliplatin)；

• 抗生素，諸如尤其博來黴素(bleomycin)、絲裂黴素(mitomycin)或放線菌素(dactinomycin)；

• 抗微管劑，諸如尤其長春花鹼(vinblastine)、長春新鹼(vincristinc)、長春花鹼醯胺(vindesine)、長春瑞賓(vinorelbine)或紫杉類藥物(taxoids)(紫杉醇(paclitaxel)及多烯紫杉醇(docetaxel))；

• 蒽環黴素(anthracyclines)，諸如尤其阿黴素(doxorubicin)、道諾紅菌素(daunorubicin)、黃膽素(idarubicin)、表柔比星(epirubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)或洛索蒽醌(losoxantrone)；

• I類及II類拓撲異構酶，諸如依託泊苷(etoposide)、替尼泊甙(teniposide)、安吖啶(amsacrine)、伊立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)及托穆戴克斯(tomudex)；

• 氟嘧啶，諸如5-氟尿嘧啶、UFT或氟尿苷；

• 胞嘧啶核苷類似物，諸如5-氮胞苷、阿糖胞苷(cytarabine)、吉西他濱(gemcitabine)、6-巯基嘌呤或6-硫鳥嘌呤；

• 腺嘌呤核苷類似物，諸如噴司他丁(pentostatin)、阿糖

胞苷(cytarabine)或氟達拉濱(fludarabine)磷酸鹽；

- 胺甲蝶呤及亞葉酸；
- 各種酶及化合物，諸如左旋天門冬醯胺酶、羥基脲、反視黃酸、蘇拉明(suramine)、右雷佐生(dexrazoxane)、阿米福汀(amifostine)、赫賽汀(herceptin)以及雌激素及雄激素；
- 抗血管生成劑，諸如卡布斯汀(combretastatin)衍生物，例如CA4P、查耳酮(chalcones)或秋水仙素(colchicine)，例如ZD6126，及其前藥；
- 激酶抑制劑，諸如爾酮尼(ertonilib)或伊馬替尼(imatinib)；
- 生物治療劑，例如抗體，諸如利妥昔單抗(rituximab)、貝法滋美(bevacizumab)、西圖西美(cetuximab)、搓杜滋美(trastuzumab)或阿侖單抗(alemtuzumab)；
- 蛋白酶體抑制劑，諸如潑特斯密(bortesomib)。

亦可能將本發明之化合物與輻射治療相組合。該等治療可同時、分別或連續投與。該治療可藉由從業醫師根據欲治療之患者加以調適。

定義

術語"鹵素"係指選自F、Cl、Br及I之元素。

術語"烷基"係指具有1至12個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基取代基。甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二

甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、庚基、1-乙基戊基、辛基、壬基、癸基、十一烷基及十二烷基取代基為烷基取代基之實例。

術語"烯基"係指具有1或多個不飽和度且含有2至12個碳原子之直鏈或支鏈烴基取代基。乙烯基、1-甲基乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基、Z-1-甲基丙-1-烯基、E-1-甲基丙-1-烯基、Z-1,2-二甲基-丙-1-烯基、E-1,2-二甲基丙-1-烯基、丁-1,3-二烯基、1-次甲基-丙-2-烯基、Z-2-甲基丁-1,3-二烯基、E-2-甲基丁-1,3-二烯基、2-甲基-1-次甲基丙-2-烯基、十一-1-烯基及十一-10-烯基取代基為烯基取代基之實例。

術語"炔基"係指具有至少2個由一對相鄰碳原子攜帶之不飽和度且含有2至12個碳原子之直鏈或支鏈烴基取代基。乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基及丁-1-炔基取代基為炔基取代基之實例。

術語"芳基"係指含有6至14個碳原子之單環或多環芳族取代基。苯基、萘-1-基、萘-2-基、蒽-9-基、1,2,3,4-四氫萘-5-基及1,2,3,4-四氫萘-6-基取代基為芳基取代基之實例。

術語"雜芳基"係指含有1至13個碳原子及1至4個雜原子之單環或多環芳族取代基。吡咯-1-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、異噁唑基、異噻唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、噻二唑

基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基、吲哚基、苯幷[b]呋喃基、苯幷[b]噻吩基、吲唑基、苯幷咪唑基、氮雜吲哚基、喹啉基、異喹啉基、咔唑基及吖啶基取代基為雜芳基取代基之實例。

本文中術語"雜原子"係指不同於碳之至少為二價之原子。N、O、S及Se為雜原子之實例。

術語"環烷基"係指含有3至12個碳原子之飽和或部分不飽和環烴基取代基。環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環戊二烯基、環己基、環己烯基、環庚基、雙環[2.2.1]庚基、環辛基、雙環[2.2.2]辛基、金剛烷基及全氫萘基取代基為環烷基取代基之實例。

術語"雜環基"係指含有1至13個碳原子及1至4個雜原子之飽和或部分不飽和環烴基取代基。飽和或部分不飽和環烴基取代基較佳為單環的且將含有4或5個碳原子及1至3個雜原子。

關於術語"稠合苯基"，若m之值為0，則意謂其為未經取代(或經4個氫原子取代)之苯基，且若m之值為1、2、3或4，則意謂1、2、3或4個氫原子經取代基R_4取代。

【實施方式】

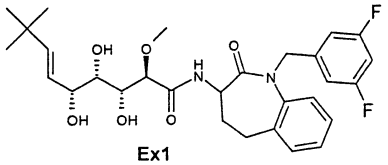
由以下實例更詳細地說明本發明之優勢：

縮寫：

Ac：乙酸酯；**Bn**：苄基；℃：攝氏度；**cat.**：觸媒；**TLC**：薄層層析法；**PCC**：製備性管柱層析法；**cm**：厘米；δ：化學位移；**d**：二重峰；**dd**：兩組二重峰；

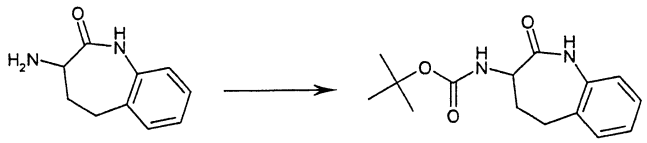
DMF：二甲基甲醯胺；**DMSO-d^6**：氘化二甲亞碸；**dt**：兩組三重峰；**eq.**：當量；**ES+/-**：電噴(正/負模式)；**Et**：乙基；**g**：公克；**h**：小時；**Hz**：赫茲；**IC_{50}**：抑制50%活性之常數；**iPr**：異丙基；**d**：天；**J**：耦合常數；**LCMS**：液相層析耦合質譜；**m**：多重峰；**Me**：甲基；**mg**：毫克；**MHz**：兆赫茲；**ml**：毫升；**µl**：微升；**mm**：毫米；**µm**：微米；**mmol**：毫莫耳；**min**：分鐘；**N**：莫耳/升；**Mp**：熔點；**Ph**：苯基；**ppm**：每百萬之份數；**q**：四重峰；**Yld**：產率；**Rf**：前沿比例(frontal ratio)；**RMN ^{1}H**：質子核磁共振；**s**：單峰；**bs**：寬單峰；**t**：三重峰；**AT**：周圍溫度；**tBu**：第三丁基；**TFA**：三氟乙酸；**THF**：四氫呋喃；**t_R**：滯留時間；**U.V.**：紫外線；**V**：伏特。

實例1：N-[1-(3,5-二氟苄基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯幷氮呼-3-基]-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-8,8-二甲基壬-6-烯醯胺



Ex1

步驟1：製備(2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯幷氮呼-3-基)胺基甲酸第三丁酯(**2**)

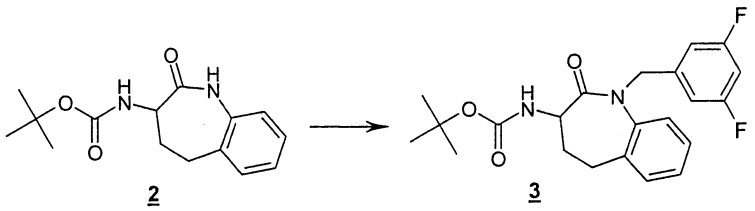


1 **2**

在0℃下，將2.48 g $tBoc_2O$(11.4 mmol)於50 ml $CHCl_3$中之溶液添加至含有2.0 g **1**(11.4 mmol)(3-胺基-1,3,4,5-四氫-2H-1-苯幷氮呼-2-酮，Interchim市售)、1.15 ml TEA(11.4 mmol)及50 ml $CHCl_3$之250 ml圓底燒瓶中。在0℃下，於氬下將介質攪拌2 h。以10 ml HCl(1 N)及100 ml水洗滌反應介質。將有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發至乾燥。獲得3.75 g奶黃色固體，將該固體於20 ml異丙醚中濕磨。過濾乾燥後，獲得2.3 g **2**(灰白色固體)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 1.33 (s, 9H); 2.06 (m, 1H); 2.18 (m, 1H); 2.60至2.70 (m, 2H); 3.87 (m, 1H); 6.92 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.00 (d, J=7.5 Hz, 1H); 7.11(寬t, J=7.5 Hz, 1H); 7.21至7.29 (m, 2H); 9.68 (s, 1H)。

步驟2：製備[1-(3,5-二氟苄基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯幷氮呼-3-基]胺基甲酸第三丁酯(**3**)



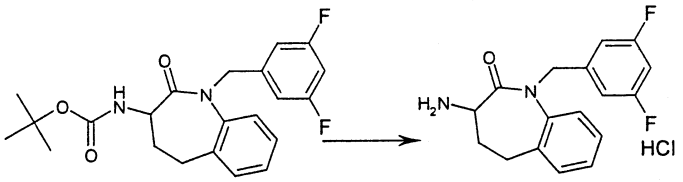
2 **3**

伴隨攪拌且在氬蒙氣下，在AT下將以60%懸浮於油劑(1.81 mmol)中之72 mg氫化鈉引入含有20 ml THF及0.5 g **2**(1.81 mmol)之100 ml圓底燒瓶中。將介質攪拌1 h且隨後添加0.75 g(3.62 mmol)3,5-二氟苄基溴。在AT下將介質攪拌隔夜。添加50 ml EtOAc且以50 ml水洗滌有機相。將有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且隨後蒸發至乾燥。獲得1 g白色

固體。以20 ml異丙醚研磨且過濾乾燥後，獲得0.62 g產物**3**(白色固體)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 1.35 (s, 9H); 2.10 (m, 2H); 2.52(m部分掩蔽，1H); 2.61 (m, 1H); 3.94 (m, 1H); 4.92 (d, J=16.0 Hz, 1H); 5.10 (d, J=16.0 Hz, 1H); 6.96 (m, 2H); 7.09 (tt, J=2.5及9.5 Hz, 1H); 7.17至7.22 (m, 3H); 7.25至7.34 (m, 2H)。

步驟3：製備3-胺基-1-(3,5-二氟苄基)-1,3,4,5-四氫-1-苯幷氮呯-2-酮鹽酸鹽(**4**)

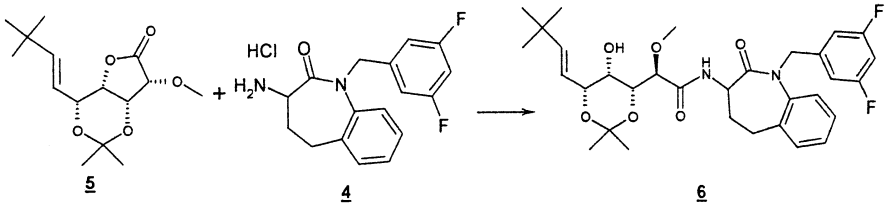


將0.62 g **3**(1.54 mmol)置於25 ml圓底燒瓶中且添加10 ml鹽酸於二噁烷(4 M)中之溶液。在AT下，於氬下將介質攪拌5 h。蒸發除去溶劑後，獲得0.46 g以鹽酸鹽形式之胺**4**，且將其直接用於下一步驟中。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 2.16 (m, 1H); 2.43 (m, 1H); 2.57 (m, 1H); 2.70 (m, 1H); 3.76 (dd, J=7.5及11.5 Hz, 1H); 5.04 (d, J=15.5 Hz, 1H); 5.12 (d, J=15.5 Hz, 1H); 6.99 (m, 2H); 7.14 (tt, J=2.5及9.5 Hz, 1H); 7.22至7.40 (m, 4H); 8.31(寬s, 3H)。

步驟4：製備N-[1-(3,5-二氟苄基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯幷氮呯-3-基]-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基

丁-1-烯基)-5-羥基-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-4-基]-2-甲氧基乙醯胺(**6**)



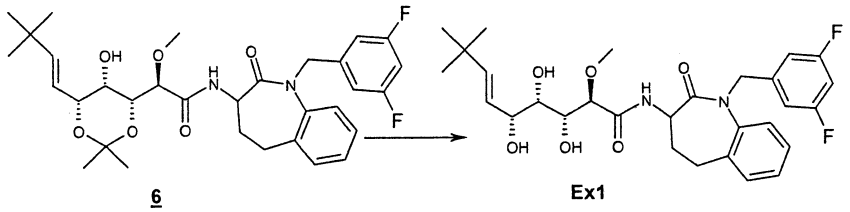
5 **4** **6**

伴隨攪拌且在氬蒙氣下，將100 mg **5**(352 μmol)(其可根據Org. Process Res. Dev. 2003, 7 (6), 856-865中描述之程序製備)、239 mg **4**(0.70 mmol)及於2 ml THF中之146 mg 2-乙基己酸鈉(0.77 mmol)依次引入Wheaton管中。在AT下攪拌24 h。將3 ml乙酸乙酯添加至反應介質中。以3 ml HCl溶液(1 N)，隨後以3 ml飽和$NaHCO_3$溶液及3 ml水依次洗滌混合物。將有機相經無水硫酸鎂乾燥，過濾且隨後蒸發至乾燥。獲得450 mg無色油狀物，以矽石濾筒(20 g，溶離劑：CH_2Cl_2/MeOH-1至10% MeOH梯度)層析該油狀物。回收122 mg預期產物**6**。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm):(50%-50%異構體混合物) 0.98 (s, 4.5H); 0.99 (s, 4.5H); 1.20 (s, 1.5H); 1.21 (s, 1.5H); 1.26 (s, 1.5H); 1.27 (s, 1.5H); 2.15 (m, 2H); 2.53(m部分掩蔽，1H); 2.63 (m, 1H); 3.23 (s, 1.5H); 3.25(m掩蔽，1H); 3.26 (s, 1.5H); 3.75 (d, J=8.5 Hz, 0.5H); 3.80 (d, J=8.5 Hz, 0.5H); 3.91(寬d, J=8.5 Hz, 0.5H); 3.96(寬d, J=8.5 Hz, 0.5H); 4.20至4.42 (m, 3H); 4.95至5.11 (m, 2H); 5.44(解析dd, J=7.0及16.0 Hz, 1H); 5.67(解析d, J=16.0 Hz,

1H); 6.94 (m, 2H); 7.10 (m, 1H); 7.18至7.37 (m, 4H); 8.26 (d, J=8.0 Hz, 0.5H); 8.35 (d, J=7.0 Hz, 0.5H)。

步驟5：製備N-[1-(3,5-二氟苄基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呯-3-基]-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-8,8-二甲基壬-6-烯醯胺(**實例1**)

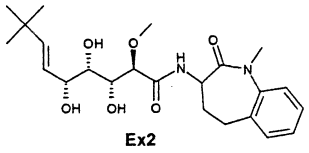


伴隨攪拌且在氬下，將於0.8 ml THF中之92 mg **6**(157 μmol)及1.57 ml 1 N鹽酸(1.57 mmol)混合於10 ml圓底燒瓶中。在AT下攪拌5 h。沉澱形成且將其經燒結玻璃漏斗過濾乾燥。以0.5 ml THF及隨後以2 ml異丙醚洗滌且真空乾燥後，獲得70 mg**實例1**(白色固體)。

ES: m/z=569 MNa^+。

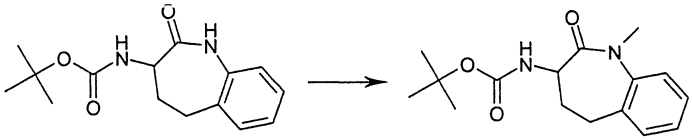
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm):(50%-50%異構體混合物) 0.94 (s, 4.5H); 0.95 (s, 4.5H); 2.18 (m, 2H); 2.53 (m部分掩蔽，1H); 2.63 (m, 1H); 3.22 (s, 1.5H); 3.24 (s, 1.5H); 3.26至3.33(m掩蔽，1H); 3.52 (m, 1H); 3.68 (d, J=8.0 Hz, 1H); 3.94 (m, 1H); 4.18至4.36 (m, 3H); 4.54(寬d, J=4.5 Hz, 1H); 4.98至5.10 (m, 2H); 5.28(解析dd, J=7.0及16.0 Hz, 1H); 5.61 (d, J=16.0 Hz, 1H); 6.95 (m, 2H); 7.10 (tt, J=2.5及10.0 Hz, 1H); 7.17至7.36 (m, 4H); 8.16 (d, J=8.0 Hz, 0.5H); 8.24 (d, J=7.0 Hz, 0.5H)。

實例2：N-[1-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯幷氮呼-3-基]-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-8,8-二甲基壬-6-烯醯胺



Ex2

步驟1：製備[1-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯幷氮呼-3-基]胺基甲酸第三丁酯(7)

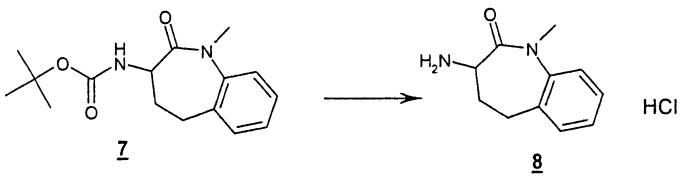


2 7

伴隨攪拌且在氬蒙氣下，在AT下將以60%懸浮於油劑(4.34 mmol)中之174 mg氫化鈉引入含有50 ml THF及1.2 g **2**(4.34 mmol)之100 ml圓底燒瓶中。將介質攪拌1 h，且隨後添加1.23 g(8.69 mmol)碘代甲烷。將介質攪拌隔夜，添加50 ml EtOAc，且以100 ml水洗滌有機相。將有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且隨後蒸發至乾燥。獲得1.3 g白色固體。以矽石濾筒(40 g)(溶離劑：CH_2Cl_2/MeOH-1至10% MeOH梯度)層析後，獲得0.66 g產物7(白色固體)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 1.33 (s, 9H); 2.05 (m, 2H); 2.62 (m, 2H); 3.26 (s, 3H); 3.86 (m, 1H); 7.00 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.21 (m, 1H); 7.28 (m, 1H); 7.36 (m, 2H)。

步驟2：製備3-胺基-1-甲基-1,3,4,5-四氫-1-苯幷氮呼-2-酮鹽酸鹽(**8**)

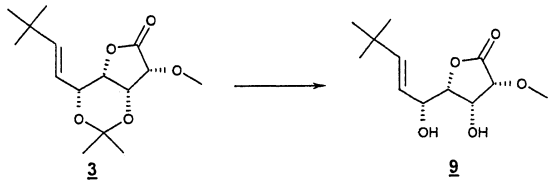


7 8

將0.66 g 7(2.27 mmol)置於50 ml圓底燒瓶中且添加15 ml鹽酸於二噁烷(4 M)中之溶液。在AT下，於氬下將混合物攪拌5 h。蒸發除去溶劑後，獲得0.53 g以鹽酸鹽形式之胺**8**，且將其直接用於下一步驟中。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 2.12 (m, 1H); 2.45(m部分掩蔽，1H); 2.68至2.79 (m, 2H); 3.34 (s, 3H); 3.59 (dd, J=7.5及11.5 Hz, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.35(寬d, J=7.5 Hz, 1H); 7.40 (m, 2H); 8.38(寬s, 3H)。

步驟3：製備(3R,4R,5S)-4-羥基-5-((E)-(R)-1-羥基-4,4-二甲基戊-2-烯基)-3-甲氧基二氫呋喃-2-酮(**9**)



3 9

將於10 ml水中之17 ml TFA添加至含有40毫升水及呈懸浮液之3.6 g **3**之250 ml圓底燒瓶中。在AT下將介質攪拌1.5 h。將介質以290 ml水稀釋，冷凍且隨後凍乾。獲得4 g油狀物，在AT下使該油狀物自20 ml異丙醚結晶。過濾乾燥，以異丙醚洗滌且在40℃下真空乾燥後，獲得2.46 g預期產物7(白色晶體)。

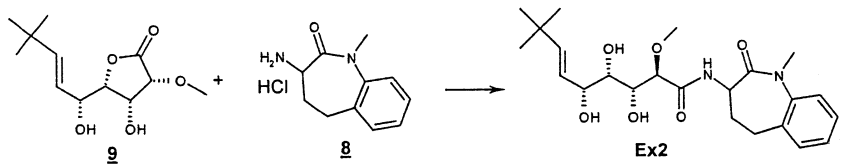
Mp：123℃。

IC: m/z=262 MNH_4^+。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ (ppm): 1.00 (s, 9H); 3.41 (s, 3H); 3.93 (dd, J=2.5及9.0 Hz, 1H); 4.22至4.31 (m, 3H); 5.19 (d, J=5.0 Hz, 1H); 5.42 (dd, J=5.0及16.0 Hz, 1H); 5.43 (d, J=4.5 Hz, 1H); 5.87 (d, J=16.0 Hz, 1H)。

IR (KBr): 3239; 2964; 2914; 1701; 1499; 1312; 1253; 1047 & 751 cm^{-1}。

步驟4：製備N-[1-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯幷氮呼-3-基]-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-8,8-二甲基壬-6-烯醯胺(**實例2**)



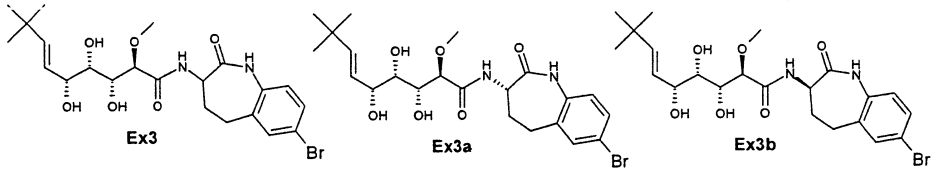
伴隨攪拌且在氬蒙氣下，將36 mg **9**(147 μmol)、66.8 mg **8**(0.30 mmol)、於1.0 ml THF中之61 mg 2-乙基己酸鈉(0.37 mmol)依次引入Wheaton管中。在AT下攪拌24 h。將反應介質直接蒸發至乾燥。以矽石濾筒(5 g，溶離劑：CH_2Cl_2/MeOH-1至10% MeOH梯度)層析粗產物。回收39 mg預期產物**實例2**。

ES: m/z=457 MNa^+; m/z=435 MH^+。

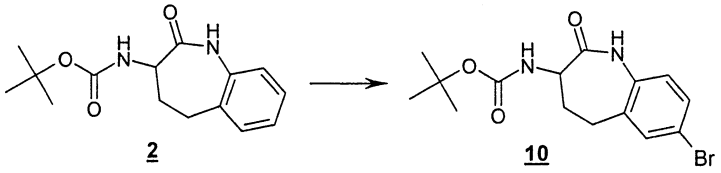
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm):(50%-50%異構體混合物) 0.95 (s, 4.5H); 0.96 (s, 4.5H); 2.06 (m, 1H); 2.21 (m, 1H); 2.60至2.75 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.25至3.35(m掩蔽，1H); 3.29(寬s, 3H); 3.51(寬m, 1H); 3.66 (d, J=7.5 Hz, 0.5H); 3.67 (d, J=7.5 Hz, 0,5H); 3.93 (m, 1H); 4.21 (m,

1H); 4.28至4.60(寬m, 3H); 5.28 (dd, J=7.0及16.0 Hz, 0.5H); 5.30 (dd, J=7.0及16.0 Hz, 0.5H); 5.61 (d, J=16.0 Hz, 0.5H); 5.63 (d, J=16.0 Hz, 0.5H); 7.22 (m, 1H); 7.31 (m, 1H); 7.37 (m, 2H); 8.03 (d, J=8.0 Hz, 0.5H); 8.05 (d, J=7.0 Hz, 0.5H)。

實例3：N-(7-溴-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呼-3-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-8,8-二甲基壬-6-烯醯胺及**實例3a &實例3b**



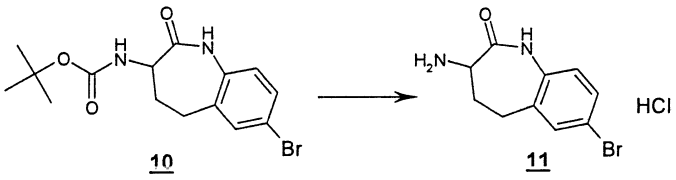
步驟1：製備(7-溴-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呼-3-基)胺基甲酸第三丁酯(**10**)



伴隨攪拌且在氬蒙氣下，在AT下將472 mg N-溴代丁二醯亞胺(2.65 mmol)引入含有40 ml EtOAc及0.5 g **2**(1.8 mmol)之100 ml圓底燒瓶中。將介質攪拌隔夜，且以40 ml HCl(1 N)、40 ml飽和$NaHCO_3$水溶液及40 ml水洗滌。將有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且隨後蒸發至乾燥。獲得1.3 g油狀物，將該油狀物自10 ml異丙醚結晶。過濾乾燥後，獲得450 mg產物**10**(白色固體)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 1.34 (s, 9H); 2.05 (m, 1H); 2.21 (m, 1H); 2.58至2.72 (m, 2H); 3.86 (m, 1H); 6.95 (d, J=8.5 Hz, 1H); 6.98 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.44 (dd, J=2.0及8.5 Hz, 1H); 7.50 (d, J=2.0 Hz, 1H); 9.7 (s, 1H)。

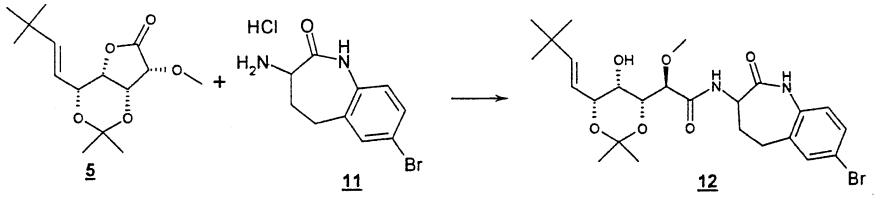
步驟2：製備3-胺基-7-溴-1,3,4,5-四氫-1-苯幷氮呯-2-酮鹽酸鹽(**11**)



將0.45 g **10**(1.27 mmol)置於25 ml圓底燒瓶中且添加10 ml鹽酸於二噁烷(4 M)中之溶液。在AT下，於氬下將介質攪拌5 h。沉澱形成且將其經燒結玻璃漏斗過濾，且以5 ml二噁烷及隨後以5 ml異丙醚洗滌。獲得0.38 g以鹽酸鹽形式之胺**11**。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 2.12 (m, 1H); 2.51(m部分掩蔽，1H); 2.65至2.84 (m, 2H); 3.72 (dd, J=8.0及11.5 Hz, 1H); 6.99 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.48 (dd, J=2.5及8.5 Hz, 1H); 7.58 (d, J=2.5 Hz, 1H); 8.25 (s, 3H); 10.35 (s, 1H)。

步驟3：製備(R)-N-(7-溴-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯幷氮呯-3-基)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基丁-1-烯基)-5-羥基-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-4-基]-2-甲氧基乙醯胺(**12**)

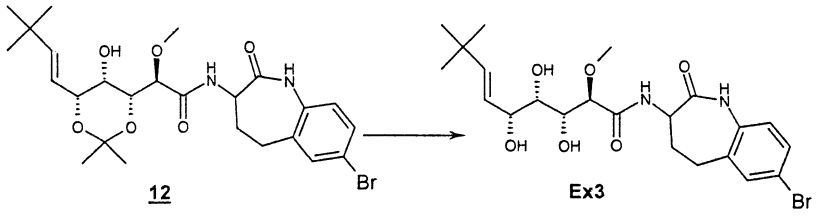


5　　11　　12

伴隨攪拌且在氬蒙氣下，將100 mg **5**(352 μmol)、205 mg **11**(0.70 mmol)及於2 ml THF中之146 mg 2-乙基己酸鈉(0.77 mmol)依次引入Wheaton管中。在AT下攪拌24 h。將介質蒸發至乾燥且隨後藉由具有溶離劑CH_2Cl_2/MeOH(1至10%之*MeOH*梯度)之矽石濾筒(20 g)層析來純化。回收160 mg預期產物**12**。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm):(70%-30%異構體混合物) 0.99 (s, 9H); 1.23 (s, 0.9H); 1.25 (s, 2.1H); 1.28 (s, 0.9H); 1.29 (s, 2.1H); 2.08 (m, 1H); 2.27 (m, 1H); 2.65至2.76 (m, 2H); 3.21至3.34(m掩蔽，1H); 3.24 (s, 2.1H); 3.26 (s, 0.9H); 3.73 (d, J=8.5 Hz, 0.7H); 3.78 (d, J=8.5 Hz, 0.3H); 3.90(寬d, J=8.5 Hz, 0.3H); 3.96(寬d, J=8.5 Hz, 0.7H); 4.12至4.43 (m, 3H); 5.43 (dd, J=7.0及16.0 Hz, 0.3H); 5.44 (dd, J=7.0及16.0 Hz, 0.7H); 5.68(寬d, J=16.0 Hz, 1H); 6.97 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.46 (dd, J=2.5及8.5 Hz, 1H); 7.54 (d, J=2.5 Hz, 1H); 8.08 (d, J=8.0 Hz, 0.7H); 8.15 (d, J=7.5 Hz, 0.3H); 9.85 (s, 0.3H); 9.89 (s, 0.7H)。

步驟4：製備N-(7-溴-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯幷氮呼-3-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-8,8-二甲基壬-6-烯醯胺(**實例3**)及**實例3a** &**實例3b**



12 Ex3

伴隨攪拌且在氬下，將於1.4 ml THF中之150 mg **12**(258 μmol)及2.78 ml 1 N鹽酸引入25 ml圓底燒瓶中。在AT下攪拌4.5 h。以NaOH(1 N)將介質中和至pH值為7，且以3 ml EtOAc將其萃取2次。將所組合之有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發至乾燥。藉由以CH_2Cl_2/MeOH(1至10%之MeOH梯度)進行溶離之矽石濾筒(10 g)層析粗產物。回收65 mg預期產物**實例3**。藉由製備對掌性HPLC(Chirapad AD-H 5 μm 250×4.6 mm，流動速率1 ml/min，移動相：50%庚烷-50% EtOH，0.1% TEA)分離40 mg**實例3**以得到9 mg**實例3a**(tr=7.48 min)及20 mg**實例3b**(tr=9.71 min)。

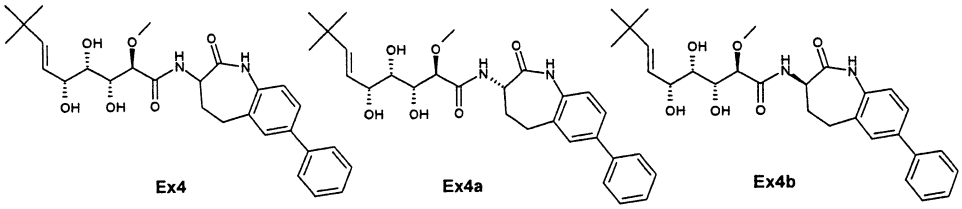
ES: m/z=497 $(M-H)^-$。

實例3：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): (70%-30%異構體之混合物) 0.95 (s, 6.3 H); 0.96 (s, 2.7H); 2.09 (m, 1H); 2.31 (m, 1H); 2.65至2.73 (m, 2H); 3.19至3.33(m掩蔽，1H); 3.22 (s, 2.1H); 3.29 (s, 0.9H); 3.52 (m, 1H); 3.66 (d, J=8.0 Hz, 0.3H); 3.68 (d, J=7.5 Hz, 0.7H); 3.94 (m, 1H); 4.16至4.41 (m, 3H); 4.55 (d, J=4.5 Hz, 1H); 5.28 (dd, J=7.0及16.0 Hz, 0.3H); 5.30 (dd, J=7.0及16.0 Hz, 0.7H); 5.61 (d, J=16.0 Hz, 0.3H); 5.63 (d, J=16.0 Hz, 0.7H); 6.97 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.46 (dd, J=2.5及8.5 Hz, 1H); 7.54 (d, J=2.5 Hz, 1H); 8.04 (d, J=7.5 Hz, 1H); 9.91 (s, 0.3H); 9.95 (s,

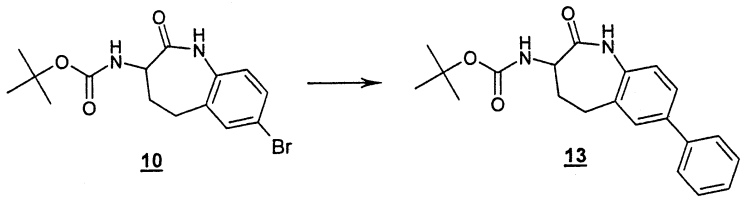
0.7H)。

實例3a：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 0.96 (s, 9H); 2.07 (m, 1H); 2.30 (m, 1H); 2.70 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 3.27至3.35(m掩蔽，1H); 3.51 (m, 1H); 3.67 (d, J=7.5 Hz, 1H); 3.91 (m, 1H); 4.19 (m, 1H); 4.29 (m, 2H); 4.54 (d, J=4.5 Hz, 1H); 5.29 (dd, J=7.0及16.0 Hz, 1H); 5.62 (d, J=16.0 Hz, 1H); 6.97 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.45 (dd, J=2.5及8.5 Hz, 1H); 7.54 (d, J=2.5 Hz, 1H); 8.02 (d, J=7.5 Hz, 1H); 9.90 (s, 1H)。

實例4：N-(7-苯基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯幷氮呯-3-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-8,8-二甲基壬-6-烯醯胺及**實例4a &實例4b**



步驟1：製備(7-苯基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯幷氮呯-3-基)胺基甲酸第三丁酯(**13**)

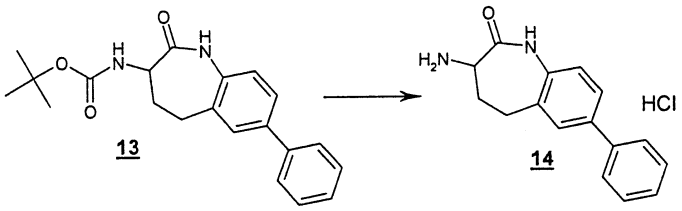


伴隨攪拌且在氬蒙氣下，將371 mg苯基硼酸(3.04 mmol)、62 mg 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀氯化物

($C_{35}H_{30}Cl_4FeP_2Pd$，Mw 816.65，0.025 mmol)及3.96 g碳酸銫(12.16 mmol)引入含有22 ml水、6.5 ml二噁烷及1.08 g **10**(3.04 mmol)之100 ml圓底燒瓶中。在100℃下，伴隨攪拌將介質加熱1 h。將介質經矽藻土過濾且以10 ml二噁烷、10 ml CH_2Cl_2及10 ml MeOH洗滌。將濾液在真空下濃縮。隨後添加25 ml EtOAc且以25 ml水將混合物洗滌2次。將有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發至乾燥。藉由以CH_2Cl_2/MeOH(MeOH梯度：1至10%)進行溶離之矽石濾筒(50 g)層析粗產物。回收350 mg預期產物**13**(白色固體)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 1.34 (s, 9H); 2.09 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.63至2.79 (m, 2H); 3.94 (m, 1H); 6.97 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.09 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.34 (t, J=7.5 Hz, 1H); 7.46 (t, J=7.5 Hz, 2H); 7.56 (dd, J=2.0及8.5 Hz, 1H); 7.58(寬s, 1H); 7.66 (d, J=7.5 Hz, 2H); 9.77 (s, 1H)。

步驟2：製備3-胺基-7-苯基-1,3,4,5-四氫-1-苯幷氮呯-2-酮鹽酸鹽(**14**)

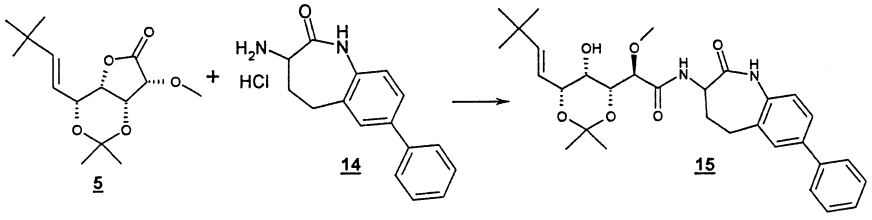


將0.35 g **13**(0.99 mmol)置於20 ml圓底燒瓶中且添加5 mL鹽酸於二噁烷(4 M)中之溶液。在AT下，於氬蒙氣下將介質攪拌5 h。形成沉澱且將其過濾乾燥且以5 ml二噁烷及

隨後以5 ml異丙醚洗滌。乾燥後，獲得0.23 g鹽酸鹽形式之胺**14**。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 2.18 (m, 1H); 2.55(m部分掩蔽，1H); 2.74至2.90 (m, 2H); 3.76 (dd, J=8.5及12.0 Hz, 1H); 7.12 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.36 (t, J=7.5 Hz, 1H); 7.47 (t, J=7.5 Hz, 2H); 7.60 (dd, J=2.0及8.0 Hz, 1H); 7.64至7.69 (m, 3H); 8.19(寬s, 3H); 10.35 (s, 1H)。

步驟3：製備(R)-N-(7-苯基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并氮呼-3-基)-2-[(4R,5S,6R)-6-((E)-3,3-二甲基丁-1-烯基)-5-羥基-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環己烷-4-基]-2-甲氧基乙醯胺(**15**)

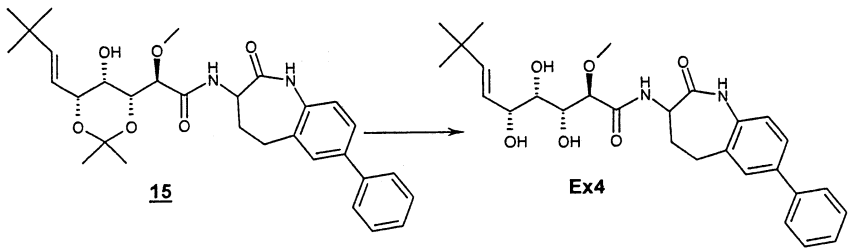


伴隨攪拌且在氬蒙氣下，將100 mg **5**(352 μmol)、203 mg **14**(0.70 mmol)及於2 ml THF中之146 mg 2-乙基己酸鈉(0.77 mmol)依次引入Wheaton管中。在AT下攪拌24 h。將混合物蒸發至乾燥，且隨後藉由以CH_2Cl_2/MeOH(*MeOH*梯度：1至10%)進行溶離之矽石濾筒(20 g)層析來純化。回收150 mg預期產物**15**。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm):(60%-40%異構體混合物): 0.99 (s, 9H); 1.23 (s, 1.2H); 1.25 (s, 1.8H); 1.28 (s, 1.2H); 1.30 (s, 1.8H); 2.11 (m, 1H); 2.32 (m, 1H); 2.78 (m,

2H); 3.22至3.35(m掩蔽，1H); 3.25 (s, 1.8H); 3.27 (s, 1.2H); 3.74 (d, J=8.5 Hz, 0.6H); 3.77 (d, J=8.5 Hz, 0.4H); 3.91(寬d, J=8.5 Hz, 0.4H); 3.96(寬d, J=8.5 Hz, 0.6H); 4.20至4.44 (m, 3H); 5.44 (dd, J=7.0及16.0 Hz, 1H); 5.68 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.10 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.35 (t, J=7.5 Hz, 1H); 7.46 (t, J=7.5 Hz, 2H); 7.57(寬d, J=8.5 Hz, 1H); 7.62(寬s, 1H); 7.67 (d, J=7.5 Hz, 2H); 8.09 (d, J=7.5 Hz, 0.6H); 8.15 (d, J=7.5 Hz, 0.4H); 9.87 (s, 0.4H); 9.92 (s, 0.6H)。

步驟4：製備N-(7-苯基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯幷氮呯-3-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-8,8-二甲基壬-6-烯醯胺(**實例4**)及**實例4a &實例4b**



伴隨攪拌且在氬下，將於1.4 ml THF中之150 mg **15**(280 μmol)及2.78 ml 1 N鹽酸引入20 ml圓底燒瓶中。在AT下攪拌4 h。以NaOH(1 N)將介質中和至pH值為7，且以5 ml EtOAc將其萃取2次。將所組合之有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發至乾燥。以含有溶離劑CH_2Cl_2/MeOH(1至10%之*MeOH*梯度)之矽石濾筒(10 g)來層析粗產物。回收85 mg預期產物**實例4**。藉由製備對掌性HPLC(Chirapad AD-H 5 μm

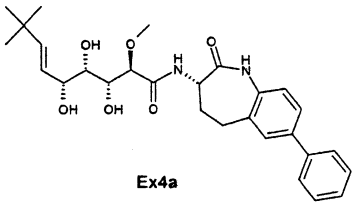
250×4.6 mm，流動速率1 ml/min，移動相：70%庚烷-30% EtOH，0.1% TEA)分離58 mg**實例4**以得到16 mg**實例4a**(tr=13.42 min)及40 mg**實例4b**(tr=18.96 min)。

ES: 497 MH^+。

實例4：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): (70%-30%異構體之混合物) 0.95 (s, 2.7H); 0.99 (s, 6.3H); 2.11 (m, 1H); 2.35 (m, 1H); 2.79 (m, 2H); 3.23 (s, 3H); 3.25至3.35(m掩蔽，1H); 3.53 (m, 1H); 3.68 (d, J=8.5 Hz, 0.3H); 3.70 (d, J=8.5 IIz, 0.7H); 3.95 (m, 1H); 4.22至4.33 (m, 2.3H); 4.41 (d, J=6.0 Hz, 0.7H); 4.55 (m, 1H); 5.30 (m, 1H); 5.61 (d, J=16.0 Hz, 0.3H); 5.63 (d, J=16.0 Hz, 0.7H); 7.10 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.35 (t, J=7.5 Hz, 1H); 7.46 (t, J=8.0 Hz, 2H); 7.57 (dd, J=2.5及8.5 Hz, 1H); 7.62(寬s, 1H); 7.67 (d, J=8.0 Hz, 2H); 8.04 (d, J=7.5 Hz, 1H); 9.93 (s, 0.3H); 9.99 (s, 0.7H)。

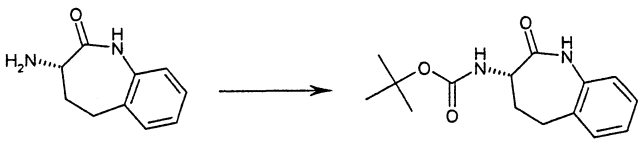
實例4a：^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 0.95 (s, 9H); 2.10 (m, 1H); 2.37 (m, 1H); 2.79 (m, 2H); 3.24 (s, 3H); 3.27至3.33(m掩蔽，1H); 3.51 (m, 1H); 3.68 (d, J=7.5 Hz, 1H); 3.93 (m, 1H); 4.22至4.32 (m, 3H); 4.54 (d, J=4.5 Hz, 1H); 5.29 (dd, J=7.0及16.0 Hz, 1H); 5.61 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.10 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.35 (t, J=7.5 Hz, 1H); 7.46 (t, J=7.5 Hz, 2H); 7.56 (dd, J=2.0及8.0 Hz, 1H); 7.62 (d, J=2.0 Hz, 1H); 7.67 (m, 2H); 8.02 (d, J=7.5 Hz, 1H); 9.93 (s, 1H)。

實例4a：(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-8,8-二甲基-*N*-[(3*S*)-2-側氧基-7-苯基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯并氮呼-3-基]壬-6-烯醯胺



Ex4a

步驟1：製備[(3*S*)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯并氮呼-3-基]胺基甲酸第三丁酯(**2a**)



1a　　2a

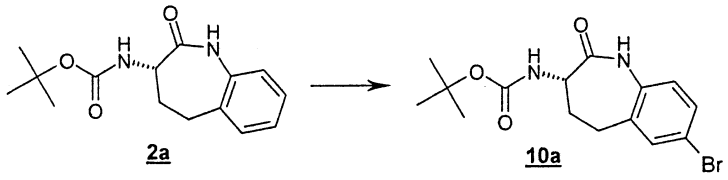
在0℃下將16 ml TEA(113.5 mmol)及24.77 g $tBoc_2O$ (113.5 mmol)於500 ml $CHCl_3$中之溶液添加至含有20.0 g **1a**(113.5 mmol)((s)-3-胺基-1,3,4,5,-四氫-2H-1-苯并氮呼-2-酮，根據J. Org. Chem. 1997, 62, 8271中所描述之程序製備)及500 ml $CHCl_3$之2公升圓底燒瓶中。將介質攪拌隔夜。以500 ml HCl(0.5 N)及500 ml水洗滌反應介質。將有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發至乾燥，且以200 ml異丙醚使固體崩解。過濾乾燥後，獲得30.0 g **2a**(灰白色固體)。

$[\alpha]_D$:-229.0+/-2.5 (c=1.852 mg/0.5 ml MeOH)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 1.33 (s, 9H); 1.98至2.25 (m, 2H); 2.59至2.71 (m, 2H); 3.89 (m, 1H); 6.90 (d,

J=8.0 Hz, 1H); 7.00 (d, J=7.5 Hz, 1H); 7.11 (d, J=7.5 Hz, 1H); 7.20至7.30 (m, 2H); 9.68 (s, 1H)。

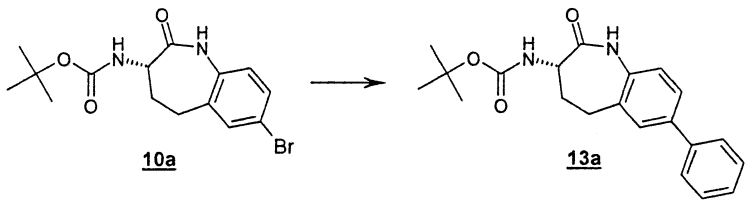
步驟2：製備[(3*S*)-7-溴-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯幷氮呼-3-基]胺基甲酸第三丁酯(**10a**)



伴隨攪拌且在氬蒙氣下，在AT下以4份經3天將23.5 g N-溴代丁二醯亞胺(136 mmol)引入含有1.5公升EtOAc及8.47 g **2a**(103.0 mmol)之2公升三頸燒瓶中。將介質再攪拌隔夜，且以500 ml HCl(0.5 N)、500 ml飽和$NaHCO_3$水溶液及500 ml水洗滌。將有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且隨後蒸發至乾燥。獲得38 g棕色發泡沫體。藉由以庚烷/EtOAc(70/30)進行溶離之矽石濾筒(600 g)層析來純化產物。回收20.46 g預期產物**10a**(白色固體)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 1.34 (s, 9H); 2.05 (m, 1H); 2.20 (m, 1H); 2.56至2.73 (m, 2H); 3.87 (m, 1H); 6.97 (m, 2H); 7.45 (dd, J=2.0及8.0 Hz, 1H); 7.51 (d, J=2.0 Hz, 1H); 9.75 (s, 1H)。

步驟3：製備[(3*S*)-2-側氧基-7-苯基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯幷氮呼-3-基]胺基甲酸第三丁酯(**13a**)



伴隨攪拌且在氬蒙氣下，將2.643 g苯基硼酸(21.68 mmol)、402 mg 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀氯化物($C_{35}H_{30}Cl_4FeP_2Pd$，Mw 816.65，0.493 mmol)及25.69 g碳酸銫(78.84 mmol)引入含有142 ml水、42 ml二噁烷及7.0 g **10a**(19.71 mmol)之500 ml圓底燒瓶中。在100℃下，伴隨攪拌將介質加熱4 h。在真空下濃縮二噁烷，添加100 ml蒸餾水，且以2×200 ml EtOAc萃取混合物。將有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發至乾燥。獲得7 g棕色固體，在加熱條件下使該固體自55 ml甲苯結晶。在AT下使產物靜置隔夜後，將針狀物過濾乾燥且以5 ml甲苯及5 ml異丙醚洗滌。真空乾燥後，獲得5.63 g預期產物**13a**。

Mp=198.6+/-1℃。

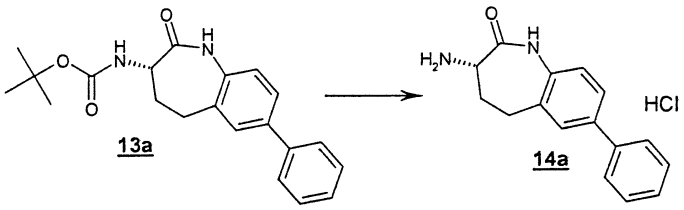
$[\alpha]_D$:-157.0+/-2.1 (c=2.332 mg/0.5 ml MeOH)。

MS: m/z=353 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 1.34 (s, 9H); 2.09 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.65至2.80 (m, 2H); 3.94 (m, 1H); 6.95 (d, J=8.0 Hz, 1H); 7.09 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.35 (t, J=7.5 Hz, 1H); 7.46 (t, J=7.5 Hz, 2H); 7.54 (dd, J=2.0及8.5 Hz, 1H); 7.59 (d, J=2.0 Hz, 1H); 7.67 (d, J=7.5 Hz, 2H); 9.76 (s, 1H)。

步驟4：製備(3*S*)-3-胺基-7-苯基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯幷氮

呼-2-酮鹽酸鹽(**14a**)



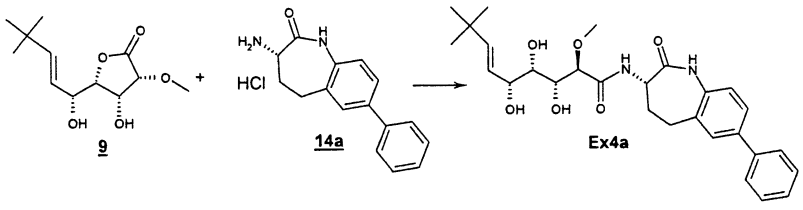
將5.63 g **13a**(15.97 mmol)置於250 ml圓底燒瓶中且添加140 ml鹽酸於二噁烷(4 M)中之溶液。在AT下，於氬下將介質攪拌4 h。沉澱形成且將其過濾乾燥且以5 ml二噁烷及隨後以5 ml異丙醚洗滌。乾燥後，獲得5.7 g以鹽酸鹽形式之胺**14a**。

Mp=198.6+/-1℃。

$[\alpha]_D$:-292.0+/-3.2 (c=1.894 mg/0.5 ml MeOH)。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 2.19 (m, 1H); 2.57 (m, 1H); 2.72至2.91 (m, 2H); 3.78 (m, 1H); 7.13 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.38 (t, J=7.5 Hz, 1H); 7.48 (t, J=7.5 Hz, 2H); 7.60 (dd, J=2.0及8.5 Hz, 1H); 7.69 (m, 3H); 8.29(寬s, 3H); 10.35 (s, 1H)。

步驟5：製備(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-8,8-二甲基-*N*-[(3*S*)-2-側氧基-7-苯基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯幷氮呼-3-基]壬-6-烯醯胺(**實例4a**)



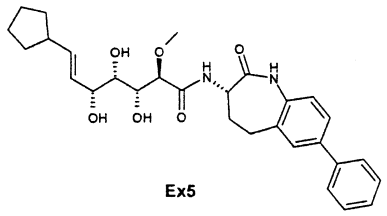
伴隨攪拌且在氬蒙氣下，將2.3 g **9**(9.42 mmol)、2.72 g **14a**(9.42 mmol)及於50.0 ml THF中之3.63 g 2-乙基己酸鈉(21.84 mmol)依次引入150毫升圓底燒瓶中。在AT下持續攪拌48 h。將反應介質直接蒸發至乾燥。以矽石濾筒(300 g，溶離劑EtOAc)層析粗產物，且獲得3.7 g白色固體，以矽石濾筒(240 g，溶離劑：CH_2Cl_2/MeOH-1至5% MeOH梯度)再純化該固體。回收3.23 g預期產物**實例4a**(白色固體)。

$[\alpha]_D$:-54.6+/-0.9 (c=2.989 mg/0.5 ml MeOH)。

MS: m/z=497 $[M+H]^+$。

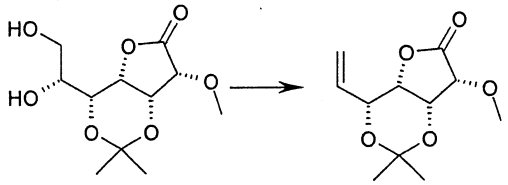
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 0.95 (s, 9H); 2.11 (m, 1H); 2.38 (m, 1H); 2.79 (m, 2H); 3.24 (s, 3H); 3.30 (m 掩蔽，1H); 3.52 (m, 1H); 3.69 (d, J=8.0 Hz, 1H); 3.93 (m, 1H); 4.20至4.32 (m, 3H); 4.53 (d, J=5.5 Hz, 1H); 5.30 (dd, J=7.5及16.0 Hz, 1H); 5.62 (d, J=16.0 Hz, 1H); 7.10 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.35 (t, J=7.5 Hz, 1H); 7.45 (t, J=7.5 Hz, 2H); 7.57 (dd, J=2.0及8.5 Hz, 1H); 7.62 (d, J=2.0 Hz, 1H); 7.68 (d, J=7.5 Hz, 2H); 8.02 (d, J=8.0 Hz, 1H); 9.92 (s, 1H)。

實例5：(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-環戊基-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-*N*-[(3*S*)-2-側氧基-7-苯基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯并氮呼-3-基]庚-6-烯醯胺



Ex5

步驟1：製備(4*R*,4a*S*,7*R*,7a*R*)-7-甲氧基-2,2-二甲基-4-乙烯基-四氫-6*H*-呋喃并[3,2-*d*][1,3]二氧己環-6-酮(**17**)



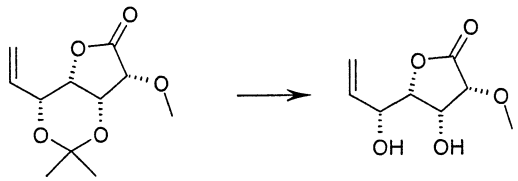
16 **17**

在氮下以178.2 g PPh_3(0.679 mol)、84.1 g咪唑(1.235 mol)及2430 ml無水THF填充裝備有機械攪拌器之4000 ml圓底燒瓶。小心添加156.8 g經兩次昇華之碘(0.618 mol)，同時將反應混合物之溫度保持在30℃下。使此介質回流(66℃)1 h，且隨後在66℃+/-2℃下逐步添加81 g **16**(0.309 mol)(其可根據Org. Process Res. Dev. 2003, 7 (6), 856-865描述之程序製備)。使由此獲得之均勻混合物回流3 h。使其回復至20℃+/-5℃，且隨後使1000 ml 10% $NaHCO_3$溶液(沸騰，絕熱)(pH 8.0-8.5)流入。隨後添加185.5 g $Na_2S_2O_3$直至幾乎完全變色(無機沉澱出現)。在20℃+/-5℃下攪拌30分鐘後，濾出固體且以THF沖洗。於旋轉蒸發器中在小於35℃之溫度下，部分濃縮THF/H_2O濾液。使含水濃縮物中飽和有NaCl且以1500 ml CH_2Cl_2將其萃取。將有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發至乾燥。將殘餘物溶解於2000 ml H_2O/丙酮(75/25)混合物中，將不溶物質濾出且以H_2O/丙酮

(75/25)混合物沖洗。將濾液於旋轉蒸發器中在50℃及20毫巴下濃縮且經燒結玻璃漏斗(4號孔隙率)再次過濾。使水相飽和有NaCl，且以CH_2Cl_2(1000 ml、500 ml及250 ml)萃取3次。將有機相組合，經$MgSO_4$乾燥，過濾且蒸發至乾燥以得到60 g粗產物，將其溶解於250 ml de CH_2Cl_2中。隨後將30 g矽石添加至溶液中。攪拌15分鐘後，將矽石濾出且以CH_2Cl_2(250 ml及100 ml)沖洗兩次。將濾液濃縮至乾燥且在20℃及1毫巴下乾燥以得到54.8 g預期產物**17**(白色固體)。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 5.85 (m, 1H); 5.35 (d, 1H); 5.25 (d, 1H); 4.80 (m, 1H); 4.69 (m, 1H); 4.43 (d, 1H); 4.22 (m, 1H); 3.40 (s, 3H); 1.49 (s, 3H); 1.30 (s, 3H)。

步驟2：製備(3*R*,4*R*,5*S*)-4-羥基-5-[(1*R*)-1-羥基丙-2-烯-1-基]-3-甲氧基二氫呋喃-2(3*H*)-酮(**18**)



17 18

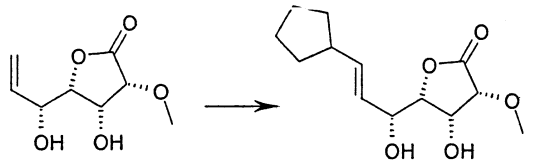
在0℃下，將10 ml TFA逐滴添加至含有1.0 g **17**(4.38 mmol)、10 ml水及14 ml THF之100 ml圓底燒瓶中。使介質回復至AT且攪拌隔夜。隨後在減壓及AT下濃縮介質，且添加50 ml水，且冷凍並凍乾混合物。蒸發除去溶劑後，在最低量之甲醇存在下，以庚烷使凍乾物成糊狀。獲

得778 mg預期產物**18**(白色固體)。

MS: m/z=211 $[M+Na]^+$, 189 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 3.42 (s, 3H); 3.98 (dd, J=2.5及9.0 Hz, 1H); 4.25至4.34 (m, 3H); 5.22 (dm, J=10.5 Hz, 1H); 5.29 (d, J=5,0 Hz, 1H); 5.44(d部分掩蔽，J=16.5 Hz, 1H); 5.46 (m, 1H); 5.97 (m, 1H)。

步驟3：製備(3*R*,4*R*,5*S*)-5-[(1*R*,2*E*)-3-環戊基-1-羥基丙-2-烯-1-基]-4-羥基-3-甲氧基二氫呋喃-2(3*H*)-酮(**19**)



18 **19**

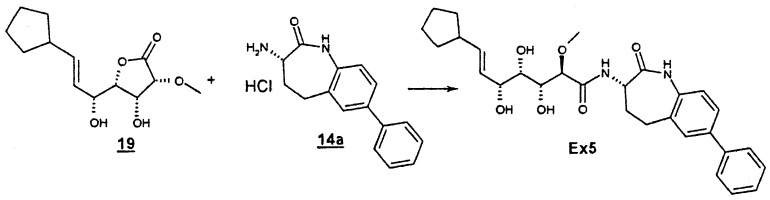
將100 mg(0.53 mmol)**18**、4 ml CH_2Cl_2、726 μl(5.3 mmol)乙烯基環戊烷及隨後90.2 mg(106 μmol)第二代格氏觸媒引入5 ml小瓶中。在60℃下將溶液微波加熱10分鐘。隨後在減壓下將溶劑蒸發至乾燥，且隨後以Biotage 12-M矽石管柱(溶離劑：40/60 庚烷/EtOAc)純化殘餘物。獲得以棕色固體形式之產物**19**(76.3 mg，在所用溶離條件下Rf=0.35)。

MS: m/z=279 $[M+Na]^+$, 257 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 5.82 (dd, 1H, J=8 Hz及16 Hz), 5.50 (dd, 1H, J=6 Hz及16 Hz), 5.39 (d, 1H, J=4.5 Hz), 5.15 (d, 1H, J=6 Hz), 4.27 (m, 3H), 3.95 (dd, 1H, J=3 Hz及8 Hz), 3.41 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 1.73 (m,

2H), 1.56 (m, 4H), 1.26 (m, 2H)。

步驟4：製備(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-環戊基-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-*N*-[(3*S*)-2-側氧基-7-苯基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯并氮呯-3-基]庚-6-烯醯胺(**實例5**)

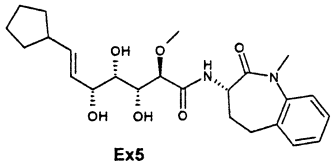


伴隨攪拌且在氬蒙氣下，將100 mg **19**(0.39 mmol)、112.6 mg **14a**(0.39 mmol)及於2.0 ml THF中之162 mg 2-乙基己酸鈉(0.98 mmol)依次引入Wheaton管中。在AT下攪拌24 h。將反應介質直接蒸發至乾燥。以矽石濾筒(12 g，溶離劑EtOAc)層析粗產物。獲得92 mg預期產物**實例5**(白色固體)。

ES: m/z=531 MNa^+; m/z=509 MH^+。

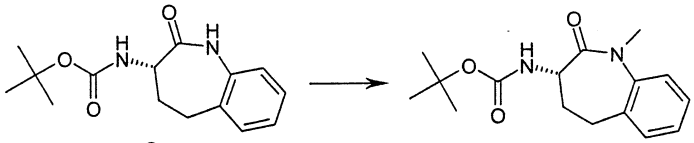
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 1.13至1.73 (m, 8H); 2.11 (m, 1H); 2.29至2.45 (m, 2H); 2.70至2.85 (m, 2H); 3.23 (s, 3H); 3.30(m掩蔽，1H); 3.50 (m, 1H); 3.69 (d, J=8.0 Hz, 1H); 3.92 (m, 1H); 4.19至4.38 (m, 3H); 4.52(寬s, 1H); 5.36 (dd, J=7.5及16.0 Hz, 1H); 5.58 (dd, J=8.0及16.0 Hz, 1H); 7.10 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.36 (t, J=7.5 Hz, 1H); 7.46 (t, J=7.5 Hz, 2H); 7.58(寬d, J=8.5 Hz, 1H); 7.62(寬s, 1H); 7.69 (d, J=7.5 Hz, 2H); 8.02 (d, J=8.0 Hz, 1H); 9.92 (s, 1H)。

實例6：(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-環戊基-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-*N*-[(3*S*-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯幷氮呼-3-基]庚-6-烯醯胺



Ex5

步驟1：製備[(3*S*)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯幷氮呼-3-基]胺基甲酸第三丁酯(**7a**)



2a **7a**

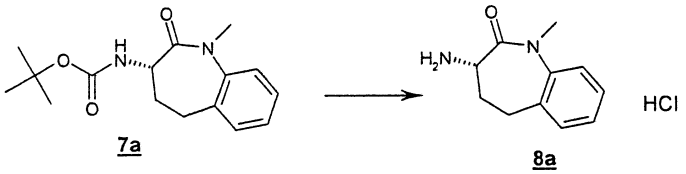
伴隨攪拌且在氬蒙氣下，在AT下將以60%懸浮於油劑(22.44 mmol)中之0.898 mg氫化鈉引入含有260 ml THF及6.2 g **2a**(22.44 mmol)之500 ml圓底燒瓶中。將介質攪拌1 h，且隨後添加3.823 g(26.94 mmol)碘代甲烷。將介質攪拌隔夜，添加500 ml EtOAc，且以500 ml水將有機相洗滌兩次。將有機相經$MgSO_4$乾燥，過濾且隨後蒸發至乾燥。獲得6.85 g粗產物。矽石濾筒(250 g，溶離劑：庚烷/EtOAc-10至50% EtOAc梯度)層析後，獲得4.47 g產物**7a**(白色固體)。

Mp=133.2+/-1℃。

$[\alpha]_D$:-204.8+/-2.2 (c=2.484 mg/0.5 ml MeOH)。

步驟2：製備(3*S*)-3-胺基-1-甲基-1,3,4,5-四氫-2*H*-1-苯幷氮

呼-2-酮鹽酸鹽(**8a**)



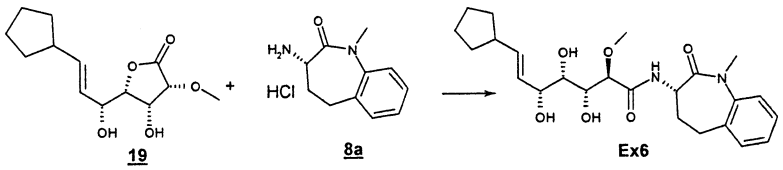
7a　　8a

將4.36 g **7a**(15.01 mmol)置於250 ml圓底燒瓶中且添加110 ml鹽酸於二噁烷(4 M)中之溶液。在AT及氬下將混合物攪拌4 h。蒸發除去溶劑後，以25 ml異丙醚使固體崩解，且經燒結玻璃過濾乾燥。乾燥後，獲得3.1 g以鹽酸鹽形式之胺**8a**，將該胺直接用於下一步驟中。

Mp=221.7+/-1℃。

$[\alpha]_D$:-257.1+/-2.8 (c=2.696 mg/0.5 ml MeOH)。

步驟3：製備(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*E*)-7-環戊基-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-*N*-[(3*S*)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1*H*-1-苯幷氮呼-3-基]庚-6-烯醯胺(**實例6**)



19　　8a　　Ex6

伴隨攪拌且在氬蒙氣下，將100 mg **19**(0.39 mmol)、88.42 mg **8a**(0.39 mmol)及於2.0 ml THF中之162 mg 2-乙基己酸鈉(0.98 mmol)依次引入Wheaton管中。在AT下攪拌24 h。將反應介質直接蒸發至乾燥。以矽石濾筒(12 g，溶離劑EtOAc)層析粗產物，且獲得60 mg預期產物**實例6**(白色固體)。

ES: m/z=447 MH^+。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6), δ(ppm): 1.21 (m, 2H); 1.41至1.73 (m, 6H); 2.03 (m, 1H); 2.20 (m, 1H); 2.37 (m, 1H); 2.60至2.75 (m, 2H); 3.21 (s, 3H); 3.25至3.35(m掩蔽，1H); 3.30 (s, 3H); 3.48 (m, 1H); 3.66 (d, J=8.0 Hz, 1H); 3.91 (m, 1H); 4.20 (m, 1H); 4.29 (m, 2H); 4.53 (d, J=4.0 Hz, 1H); 5.35 (dd, J=7.5及16.0 Hz, 1H); 5.57 (dd, J=8.5及16.0 Hz, 1H); 7.23 (m, 1H); 7.31 (d, J=7.5 Hz, 1H); 7.39 (m, 2H); 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1H)。

所製備產物之生物活性：

在本申請案提出申請之日，量測出實例4a(Papp單點=48.10^{-7} cm.sec^{-1})之產物之$CaCO_2$-TC7優於專利申請案WO 2006/056696中所描述之實例22a(Papp單點=6.10^{-7} cm.sec^{-1})之產物。

藉由量測HCT116細胞之細胞增殖之抑制來測定表1中實例之產物之抗增殖活性。將細胞以每孔於0.17 ml介質中10 000個細胞之濃度接種於細胞培養基中，且添加20 μl各種濃度之測試產物及10 μl胸苷[甲基-14C](100 μCi/ml-比活性47.90 mCi/mmol；NEN Technologies參考NEC568批次3550-001)，且隨後在37℃及5% CO_2下培育細胞。

用於培養HCT116細胞之介質：DMEM介質、2 mM L-穀胺醯胺、200 IU/ml青黴素、200 μg/ml鏈黴素及10%(V/V)胎牛血清(Life Technologies)。

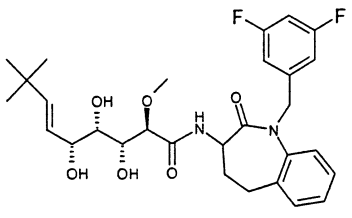
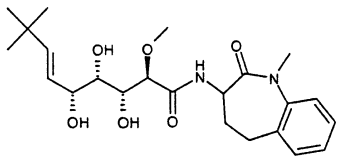
96小時後，於1450 Microbeta Wallac Trilux液體閃爍計

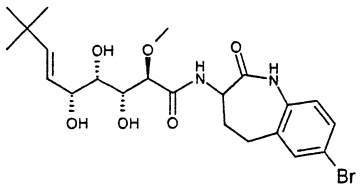
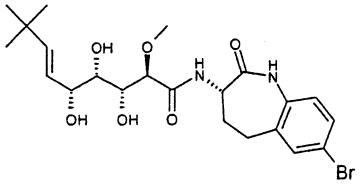
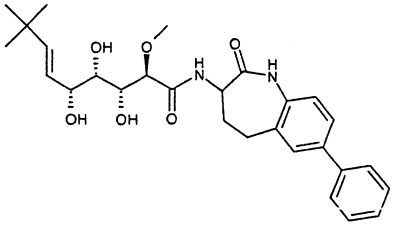
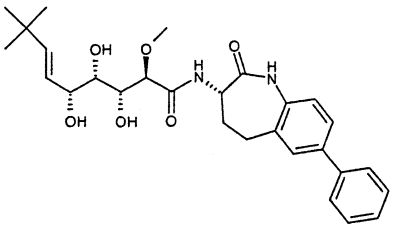
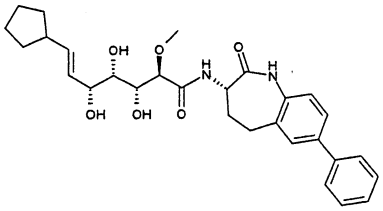
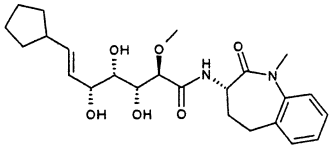
數器中計數^{14}C-胸苷之併入。結果R以cpm(每分鐘計數)表示，且藉由首先減去在B細胞不存在之情況下孔之cpm數目之平均值，且隨後除以包含20 μl含有1%乙醇用於稀釋產物的介質之未經處理細胞C之孔的cpm數目，而轉化為生長抑制百分數GI%(GI%=(R-B)×100/C%)。

藉由非線性回歸分析，使用馬誇特算法(Marquardt algorithm)(Donald W. MARQUARDT, J. Soc. industry. appl, 第11卷，1963年6月2號)，使用XLFit軟體(IDBS公司，UK)之方程205計算IC50值。

表1之產物對HCT116細胞具有通常小於30 μM且較佳小於100 nM之IC50值。例如，實例1之產物之IC50值為14 nM；且實例3之產物之IC50值為58 nM。實例2之產物之IC50值為15 nM；實例3a之產物之IC50值為32 nM；實例4之產物之IC50值為75 nM且實例4a之產物之IC50值為14 nM。

-表1-

實例	結構
實例1	
實例2	

實例 3	
實例 3a	
實例 4	
實例 4a	
實例 5	
實例 6	

五、中文發明摘要：

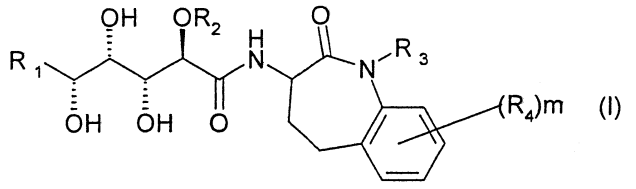
本發明詳言之係關於2-烷氧基-3,4,5-三羥基-烷基醯胺基-苯幷氮呼，其製備方法，含其之組合物及其作為藥劑，尤其作為抗癌劑之用途。

六、英文發明摘要：

The present invention relates in particular to 2-alkoxy-3,4,5-trihydroxy-alkylamido-benzazepines, to the preparation thereof, to compositions containing them, and to the use thereof as a medicament, in particular as anticancer agents.

十、申請專利範圍：

1. 一種下式(I)之產物：



(I)

，

其中：

a) R_1獨立地選自由以下各基團組成之群：(C_1-C_{12})烷基、(C_2-C_{12})烯基、(C_2-C_{12})炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷基(C_1-C_{12})烷基、環烷基(C_2-C_{12})烯基、環烷基(C_2-C_{12})炔基、雜環基(C_1-C_{12})烷基、雜環基(C_1-C_{12})烯基、雜環基(C_2-C_{12})炔基、芳基(C_1-C_{12})烷基、芳基(C_2-C_{12})烯基、芳基(C_2-C_{12})炔基、雜芳基(C_1-C_{12})烷基、雜芳基(C_2-C_{12})烯基、雜芳基(C_2-C_{12})炔基，各R_1之芳基視情況經1或多個鹵素取代；

b) R_2係選自由以下各基團組成之群：(C_1-C_6)烷基、芳基(C_1-C_6)烷基、雜芳基(C_1-C_6)烷基、芳基、雜芳基、(C_1-C_6)烷硫基(C_1-C_6)烷基、二(C_1-C_6)烷胺基(C_1-C_6)烷基、芳氧基(C_1-C_6)烷基、(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基；

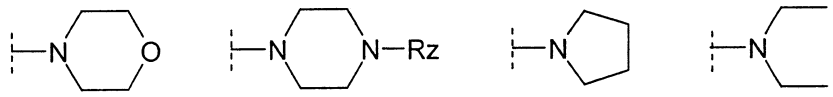
c) R_3係選自由以下各基團組成之群：H、$COO(R_5)$、$CONH(R_5)$、$CO(R_5)$、$O(R_5)$及R_5；

d) R_4獨立地選自由以下各基團組成之群：H、F、Cl、Br、$N(R_5)_2$、NO_2、CN、$COO(R_5)$、$CON(R_5)_2$、$NHCO(R_5)$、$NHCOO(R_5)$、$OCONH(R_5)$、$O(R_5)$及R_5，

或者與苯基之2個相鄰碳連接之兩個取代基R_4一起形成選自視情況經1或多個R_4取代之環烷基、雜環基、芳基或雜芳基之環；

e) m值為0、1、2、3或4；

f) R_5獨立地選自非鍵聯電子對、H、$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、$(C_2\text{-}C_{12})$烯基、$(C_2\text{-}C_{12})$炔基、鹵基$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、芳基$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、雜芳基$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、雜芳基芳基$(C_1\text{-}C_{12})$烷基、芳基、雜芳基及環烷基，其中各R_5視情況經至少一個選自以下各基團之取代基取代：OH、鹵素、$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基、芳基$(C_1\text{-}C_4)$烷基、芳基、雜芳基$(C_1\text{-}C_4)$烷基、雜芳基、$-N(CH_3)_2$、$-NH_2$、$CONH_2$、



各Rz獨立地選自由以下各基團組成之群：H、$COO(R_5)$、$CONH(R_5)$、$CON(R_5)_2$、$CO(R_5)$及R_5，其中各R_5獨立地選自以下各基團：$(C_1\text{-}C_4)$烷基、鹵基$(C_1\text{-}C_4)$烷基、芳基$(C_1\text{-}C_4)$烷基及雜芳基$(C_1\text{-}C_4)$烷基，其中各R_5視情況經選自以下各基團之取代基取代：OH、鹵素、$(C_1\text{-}C_4)$烷基、$(C_1\text{-}C_4)$烷氧基、芳基$(C_1\text{-}C_4)$烷基、芳基、雜芳基$(C_1\text{-}C_4)$烷基及雜芳基；

其限制條件為：若R_1為(E)-CH=CH-$C(CH_3)_3$，R_2為甲基且R_3為H，則m不為0。

2. 如請求項1之產物，其特徵在於R_1係選自$-C(R_6)=C(R_7)(R_8)$，其中R_6、R_7及R_8獨立地選自H、(C_1-C_6)烷基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基。

3. 如請求項2之產物，其特徵在於R_1係選自(E)-CH=CH-$CH(CH_3)(C_2H_5)$、(E)-CH=CH-$CH(CH_3)_2$及(E)-CH=CH-$C(CH_3)_3$。

4. 如請求項2之產物，其特徵在於R_1係選自(E)-$C(CH_3)$=CH-$CH(CH_3)(C_2H_5)$、(E)-$C(CH_3)$=CH-$CH(CH_3)_2$及(E)-$C(CH_3)$=CH-$C(CH_3)_3$。

5. 如請求項1至4中任一項之產物，其特徵在於R_2為甲基。

6. 如請求項1至5中任一項之產物，其特徵在於R_3獨立地選自甲基或(3,5-二氟苯基)甲基。

7. 如請求項1至5中任一項之產物，其特徵在於R_3為H。

8. 如請求項1至7中任一項之產物，其特徵在於R_4獨立地選自F、Cl、Br、苯基及吡啶基。

9. 如請求項1至7中任一項之產物，其特徵在於m為0。

10. 如請求項1至9中任一項之產物，其特徵在於其係選自：

N-[1-(3,5-二氟苄基)-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯幷氮呯-3-基]-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-8,8-二甲基壬-6-烯醯胺；

N-[1-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯幷氮呯-3-基]-((E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-8,8-二甲基壬-6-烯醯胺；

N-((3S)-7-溴-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯幷氮呯-3-

基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-8,8-二甲基壬-6-烯醯胺；

N-((3S)-7-苯基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯幷氮呯-3-基)-(E)-(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-8,8-二甲基壬-6-烯醯胺。

11. 如請求項1至9中任一項之產物，其特徵在於其係選自：

(2R,3R,4S,5R,6E)-7-環戊基-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-N-[(3S)-1-甲基-2-側氧基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯幷氮呯-3-基]庚-6-烯醯胺；

(2R,3R,4S,5R,6E)-7-環戊基-3,4,5-三羥基-2-甲氧基-N-[(3S)-2-側氧基-7-苯基-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯幷氮呯-3-基]庚-6-烯醯胺。

12. 如前述請求項中任一項之產物，其特徵在於其呈以下形式：

a) 非對掌形式，或

b) 外消旋形式，或

c) 富含一立體異構體之形式，或

d) 富含一對映異構物之形式；

且其特徵在於其視情況成鹽。

13. 一種藥劑，其特徵在於其包含如請求項1至12中任一項之式(I)產物，或該產物與醫藥學上可接受之酸之加成鹽，或者該式(I)產物之水合物或溶劑合物。

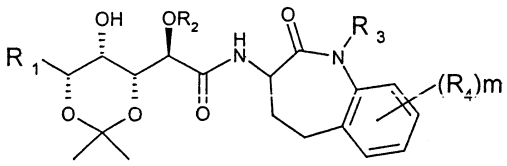
14. 一種醫藥組合物，其特徵在於其包含如請求項1至12中任一項之式(I)產物，或該產物之醫藥學上可接受之鹽、

水合物或溶劑合物以及至少一種醫藥學上可接受之賦形劑。

15. 一種如請求項1至12中任一項之產物之用途，其係用於製造可用於預防或治療病理學病狀之藥劑。

16. 如請求項15之用途，其特徵在於該病理學病狀為癌症。

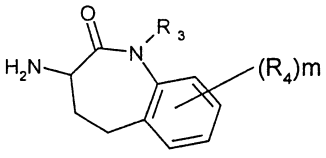
17. 一種用於製備如請求項1至12中任一項之式(I)或(I')之產物的方法，其特徵在於使式(II)之產物：



(II)

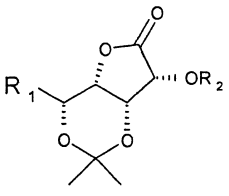
，其中R_1、R_2、R_3、R_4及m如上文所定義，經水解以獲得式(I)或(I')之產物。

18. 如請求項17之用於製備如請求項1至12中任一項之式(I)或(I')之產物的方法，其特徵在於使式(III)之產物：



(III)

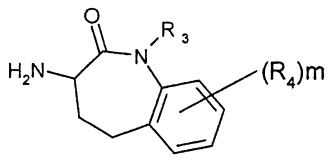
，其中R_3、R_4及m如上文所定義，與式(IV)之產物反應：



(IV)

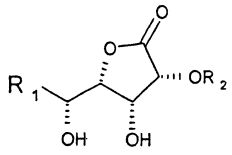
，其中R_1及R_2如上文所定義，以獲得式(II)之產物。

19. 一種用於製備如請求項1至12中任一項之式(I)或(I')之產物的方法，其特徵在於使式(III)之產物：



(III)

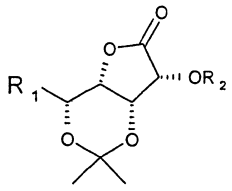
，其中R_3、R_4及m如上文所定義，與式(V)之產物反應：



(V)

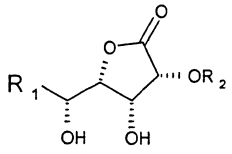
，其中R_1及R_2如上文所定義，以獲得式(I)或(I')之產物。

20. 如請求項19之用於製備如請求項1至11中任一項之式(I)或(I')之產物的方法，其特徵在於使式(IV)之產物：



(IV)

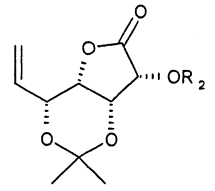
，其中R_1及R_2如上文所定義，經水解以獲得式(V)之產物：



(V)

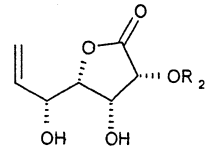
，其中R_1及R_2如上文所定義。

21. 如請求項19之用於製備如請求項1至12中任一項之式(I)或(I')之產物的方法，其特徵在於使式(VII)之產物：



(VII)

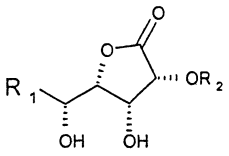
，其中R_2如上文所定義，經水解以獲得式(VI)之產物：



(VI)

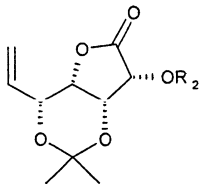
，其中R_2如上文所定義，使其經複分解以

獲得式(V)之產物：



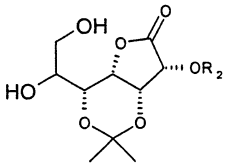
(V)，其中R_1為-CH=CH-R'_1，且R'_1為(C_1-C_6)烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基。

22. 如請求項21之用於製備如請求項1至12中任一項之式(I)或(I')之產物的方法，其特徵在於式(VII)之產物：



(VII)

，其中R_2如上文所定義，係藉由使式(VIII)之產物兩次脫水而獲得：



(VIII)

，其中R_2如上文所定義。

23. 一種如請求項17至22之式(I')及(II)之產物，但其中不包括彼等R_1為(E)-CH=CH-$C(CH_3)_3$，R_2為甲基，R_3為H且m為0者。

24. 一種式(III)之產物，其特徵在於R_3為H、甲基或(3,5-二氟苯基)甲基，且R_4為溴原子或苯基，或者m值為0，但其中不包括彼等R_3為H且m值為0者。

25. 一種式(IV)與(V)之產物，其特徵在於R_2為甲基且R_1為-(E)-CH=CH-C_5H_9。

26. 一種式(VI)之產物，其特徵在於R_2為甲基。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

