

**住居所地址：(中文/英文)**

1. 日本國茨城縣土浦市櫻丘町 39-13  
39-13, Sakuragaoka-cho, Tsuchiura-shi, Ibaraki, Japan
2. 日本國茨城縣筑波市松代 1-14-10-B202  
1-14-10-B202, Matsushiro, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan
3. 日本國茨城縣筑波市松代 2-25-3-403  
2-25-3-403, Matsushiro, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan
4. 日本國茨城縣筑波市松代 5-2-35  
5-2-35, Matsushiro, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan
5. 日本國茨城縣筑波市稻荷前 9-7-410  
9-7-410, Inarimae, Tsukuba-shi, Ibaraki, Japan
6. 日本國靜岡縣磐田市中泉 1797-332  
1797-332, Nakaizumi, Iwata-shi, Shizuoka, Japan
7. 日本國靜岡縣磐田市中泉 1797-326  
1797-326, Nakaizumi, Iwata-shi, Shizuoka, Japan
8. 日本國靜岡縣磐田市國府台 118-1-102  
118-1-102, Konodai, Iwata-shi, Shizuoka, Japan

**國籍：(中文/英文)**

- 1.~4.、6.~8. 日本 / JAPAN
5. 巴西 / BRAZIL

## 肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項  第一款但書或  第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本； 2002.5.29； 特願 2002-155853
2. 日本； 2002.7.31； 特願 2002-223355
3. 日本； 2003.3.10； 特願 2003-063176
- 4.
- 5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.
- 2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

	國際寄存(日本IPOD)		國內寄存(FIRDI)	
	寄存日	寄存編號	寄存日	寄存編號
Mer 11107	2000.12.19.	FERM BP-7812	2002.04.09.	CCRC 910187
A-1532	2002.01.18.	FERM BP-7849	2002.04.09.	CCRC 910188
A-1533	2002.01.18.	FERM BP-7850	2002.04.09.	CCRC 910189
A-1534	2002.01.18.	FERM BP-7851	2002.04.09.	CCRC 910190

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明是有關於作為藥品而有用之12員環大環內酯系化合物、其製造方法及其用途。

### 5 【先前技術】

以往，將具有胞毒性之化合物作為抗癌劑來使用，以胞毒性為指標而進行許多篩選。結果，由於現存之抗癌劑幾乎在阻礙癌細胞之同時，也對細胞增值活躍之正常組織例如骨髓、腸管上皮等造成阻礙，因此患者之QOL改善並不充分。

10 又，目前藉抗癌劑之治療，對白血病已逐漸可期待相當之效果，然而對固體腫瘤仍無法說必定有效，因此亟需尋求對固體腫瘤有效且安全性高之抗癌劑。

對微生物之發酵產物也以作為抗癌劑來使用為目的，主要以活體外（in vitro）之胞毒性為指標進行篩選。如此，發現許  
15 多具有細胞障礙性之化合物，但大多只認可其活體外之細胞障礙性，而以在活體內（in vivo）找出抗癌作用之化合物很少，更，對固體腫瘤展現出有效性之化合物極少。

### 【發明內容】

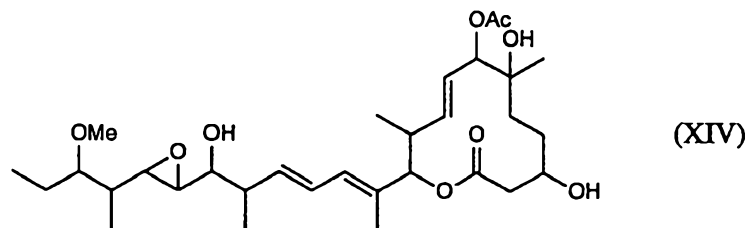
本發明之課題係藉微生物之發酵產物或其衍生物，找出不  
20 僅是在活體外，連在活體內也有效且對固體腫瘤也具有抗腫瘤效果之化合物。

正常細胞之癌化是因該細胞之基因變異，與正常相異之基因顯現所引起。因此，本發明人推論藉著癌細胞之基因顯現之變化牽連到癌細胞之增殖抑制，亦即，例如藉由使癌基因、癌

抑制基因之顯現產生變化，或使與細胞周期有關之基因之顯現產生變化，應可抑制癌細胞之增殖，於是據此推論專心致力研究。本發明人對引起基因顯現之變化之化合物，其中尤其是抑制低酵素狀態下之VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor: 5 血管內皮細胞增殖因子) 產生之化合物抱持了可抑制因癌導致之血管增生、對固體腫瘤更具有抗腫瘤活性之期待，於是以低酵素刺激U251細胞之VEGF產生為指標，就種種微生物之發酵產物及其衍生物進行篩選。結果，本發明人發現了藉著抑制VEGF產生而可抑制血管內皮細胞之增殖、更可以在活體內抑  
10 制固體腫瘤細胞之增殖之新穎的生理活性物質，12員環大環內酯系化合物11107及其類似體。

在11107類似體中，本發明人發現11107D在水溶液中也很安定，並發現將(11107D化學性地修飾之化合物(以下稱之為11107D衍生物)，不僅繼承了11107D之安定性質，且在活體內  
15 試驗中，更強烈地抑制了固體腫瘤細胞之增殖，而完成了本發明。

在構造上最近似於本發明之化合物之先前技術，可舉以式(XIV)



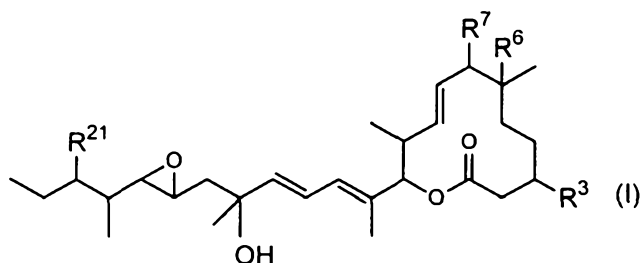
20 所表示之FD895之12員環大環內酯化合物(特開平4-352783號公報)。該公報中，揭示了FD895在RPM-1640培養基中針對P388

老鼠白血病細胞、L-1210老鼠白血病細胞及HL-60人類白血病細胞之活體外之細胞障礙活性（公報第6欄，表2）。然而，有報告指出FD895在使用P388老鼠白血病細胞之活體內實驗中，抗腫瘤活性無效（Seki-Asano M. et al, J. Antibiotics, 47, 1395-1401, 1994）。

更，FD895係如後所述，由於在水溶液中不安定，故可推測其在投藥之際難以與輸液混合，因此作為抗腫瘤劑使用說不上很完備。

亦即，本發明是：

- 10 1. 一種如式（I）所示之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及其鹽之水合物，



[式中， $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及 $R^{21}$ 為相同或相異，係表示

- 15 1) 羥基或與鍵結之碳原子一起形成之側氧基（唯， $R^6$ 除外）、
- 2) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷氧基、
- 3) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷氧基、
- 4) 可具有取代基之 $C_{7-22}$ 芳烷氧基、
- 5) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷氧基、
- 20 6)  $RCO-O-$ （在此，R係表示
- a) 氫原子、

- b) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基、
- c) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷基、
- d) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、
- e) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、
- 5 f) 可具有取代基之 $C_{7-22}$ 芳烷基、
- g) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、
- h) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷氧基、
- i) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷氧基、
- j) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳氧基或
- 10 k) 可具有取代基之5到14員環雜芳氧基)、
- 7)  $R^{S1}R^{S2}R^{S3}SiO-$  (在此,  $R^{S1}$ 、 $R^{S2}$ 及 $R^{S3}$ 係相同或相異, 表示
- a) 甲基、
- b) 乙基、
- 15 c) 異丙基、
- d) 第三丁基或
- e) 苯基)、
- 8) 鹵素原子、
- 9)  $R^{N1}R^{N2}N-R^M-$  [在此,  $R^M$ 係表示
- 20 a) 單鍵、
- b)  $-CO-O-$
- c)  $-SO_2-O-$
- d)  $-CS-O-$  或
- e)  $-CO-NR^{N3}-$  (在此,  $R^{N3}$ 係表示氫原子或可具有

取代基之 $C_{1-6}$ 烷基)、

$R^{N1}$ 及 $R^{N2}$ 係相同或相異，表示

- 5
- a) 氫原子、
  - b) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基、
  - c) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷基、
  - d) 可具有取代基之脂肪族 $C_{2-22}$ 鹵基、
  - e) 可具有取代基之芳香族 $C_{7-15}$ 鹵基、
  - f) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、
  - g) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、
  - 10
  - h) 可具有取代基之 $C_{7-22}$ 芳烷基、
  - i) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基磺鹵基、
  - j) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基磺鹵基、
  - k)  $R^{N1}$ 及 $R^{N2}$ 一起鍵結之可具有與氮原子共同形成之取代基之3到14員環非芳香族雜環式基(該非芳香族
  - 15
  - 雜環式基可具有取代基)、
  - l) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、
  - m) 可具有取代基之 $C_{3-14}$ 環烷基或
  - n) 可具有取代基之3到14員環非芳香族雜環式
  - 基]、
  - 20
  - 10)  $R^{N4}SO_2-O-$  (在此， $R^{N4}$ 係表示
  - a) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基、
  - b) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、
  - c) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷氧基、
  - d) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷氧基、

- e) 可具有取代基之C<sub>6-14</sub>芳氧基、
- f) 可具有取代基之5到14員環雜芳氧基、
- g) 可具有取代基之C<sub>7-22</sub>芳烷氧基或
- h) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷氧基)、

5 11) (R<sup>N5</sup>O)<sub>2</sub>PO-O- (在此, R<sup>N5</sup>係表示

- a) 可具有取代基之C<sub>1-22</sub>烷基、
- b) 可具有取代基之不飽和C<sub>2-22</sub>烷基、
- c) 可具有取代基之C<sub>6-14</sub>芳基、
- d) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、
- e) 可具有取代基之C<sub>7-22</sub>芳烷基、

10

- f) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基)、

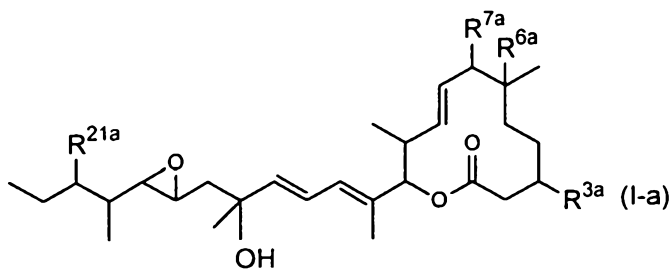
12) (R<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>N)<sub>2</sub>PO-O- (在此, R<sup>N1</sup>及R<sup>N2</sup>係與前述定義相同) 或

13) (R<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>N)(R<sup>N5</sup>O)PO-O- (在此, R<sup>N1</sup>、R<sup>N2</sup>及R<sup>N5</sup>

15

係與前述定義相同)(唯, R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及R<sup>21</sup>全為羥基之化合物、還有R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>及R<sup>9</sup>全為羥基、且R<sup>7</sup>為乙醯氧基之化合物除外) ]。

2. 如第1項之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及其鹽之水合物, 其係以式 (I-a):



20

[式中, R<sup>3a</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>7a</sup>及R<sup>21a</sup>為相同或相異, 係表示

- 1) 羥基或與鍵結之碳原子一起形成之側氧基 (唯,  $R^{6a}$  除外)、
- 2) 可具有取代基之  $C_{1-22}$  烷氧基、
- 3)  $R^aCO-O-$  (在此,  $R^a$  係表示
- 5                    a) 氫原子、
- b) 可具有取代基之  $C_{1-22}$  烷基、
- c) 可具有取代基之不飽和  $C_{2-22}$  烷基、
- d) 可具有取代基之  $C_{6-14}$  芳基、
- e) 可具有取代基之 5 到 14 員環雜芳基、
- 10                    f) 可具有取代基之  $C_{7-22}$  芳烷基、
- g) 可具有取代基之 5 到 14 員環雜芳烷基、
- h) 可具有取代基之  $C_{1-22}$  烷氧基、
- i) 可具有取代基之不飽和  $C_{2-22}$  烷氧基、
- j) 可具有取代基之  $C_{6-14}$  芳氧基或
- 15                    k) 可具有取代基之 5 到 14 員環雜芳氧基)、
- 4)  $R^{aS1}R^{aS2}R^{aS2}SiO-$  (在此,  $R^{aS1}$ 、 $R^{aS2}$  及  $R^{aS2}$  係相同或  
相異, 表示
- a) 甲基、
- b) 乙基、
- 20                    c) 異丙基、
- d) 第三丁基或
- e) 苯基)、
- 5) 鹵素原子或
- 6)  $R^{aN1}R^{aN2}N-R^{aM}-$  [在此,  $R^{aM}$  係

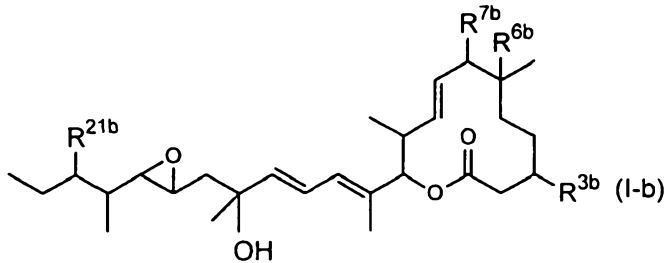
- a) 單鍵、
- b) -CO-O-
- c) -SO<sub>2</sub>-O-
- d) -CS-O-或
- 5 e) -CO-NR<sup>aN3</sup>- (在此，R<sup>aN3</sup>係表示氮原子或可具有取代基之C<sub>1-6</sub>烷基)、(唯，b)到e)係左端之鍵與氮原子鍵結)、

R<sup>aN1</sup>及R<sup>aN2</sup>係相同或相異，表示

- a) 氮原子、
- 10 b) 可具有取代基之C<sub>1-22</sub>烷基、
- c) 可具有取代基之不飽和C<sub>2-22</sub>烷基、
- d) 可具有取代基之脂肪族C<sub>2-22</sub>醯基、
- e) 可具有取代基之芳香族C<sub>7-15</sub>醯基、
- f) 可具有取代基之C<sub>6-14</sub>芳基、
- 15 g) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、
- h) 可具有取代基之C<sub>7-22</sub>芳烷基、
- i) 可具有取代基之C<sub>1-22</sub>烷基磺醯基、
- j) 可具有取代基之C<sub>6-14</sub>芳基磺醯基、
- k) R<sup>N1</sup>及R<sup>N2</sup>一起鍵結之可具有與氮原子共同形成
- 20 之取代基之3到14員環非芳香族雜環式基(該非芳香族雜環式基可具有取代基)、
- l) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、
- m) 可具有取代基之C<sub>3-14</sub>環烷基或
- n) 可具有取代基之3到14員環非芳香族雜環式基]

表示。

3. 如第1項之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及其鹽之水合物，其係以式 ( I -b) :



5 [式中， $R^{3b}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 及 $R^{21b}$ 為相同或相異，係表示

- 1) 羥基或與鍵結之碳原子一起形成之側氧基 (唯， $R^{6b}$ 除外)、
- 2) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷氧基、
- 3)  $R^bCO-O-$  (在此， $R^b$ 係表示
  - 10 a) 氫原子、
  - b) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基、
  - c) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷基、
  - d) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、
  - e) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、
  - 15 f) 可具有取代基之 $C_{7-22}$ 芳烷基、
  - g) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、
  - h) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷氧基、
  - i) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷氧基、
  - j) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳氧基或
  - 20 k) 可具有取代基之5到14員環雜芳氧基) 或
- 4)  $R^{bN1}R^{bN2}N-R^{bM}-$  [在此， $R^{bM}$ 係

a) -CO-O- 或

b) -CS-O- (唯, a) 及 b) 係左端之鍵與氮原子鍵結)、

$R^{bN1}$  及  $R^{bN2}$  係相同或相異, 表示

5

a) 氫原子、

b) 可具有取代基之  $C_{1-22}$  烷基、

c) 可具有取代基之不飽和  $C_{2-22}$  烷基、

d) 可具有取代基之脂肪族  $C_{2-22}$  醯基、

e) 可具有取代基之芳香族  $C_{7-15}$  醯基、

10

f) 可具有取代基之  $C_{6-14}$  芳基、

g) 可具有取代基之 5 到 14 員環雜芳基、

h) 可具有取代基之  $C_{7-22}$  芳烷基、

i) 可具有取代基之  $C_{1-22}$  烷基磺醯基、

j) 可具有取代基之  $C_{6-14}$  芳基磺醯基

15

k)  $R^{N1}$  及  $R^{N2}$  一起鍵結之可具有與氮原子共同形成之取代基之 3 到 14 員環非芳香族雜環式基 (該非芳香族雜環式基可具有取代基)、

l) 可具有取代基之 5 到 14 員環雜芳烷基、

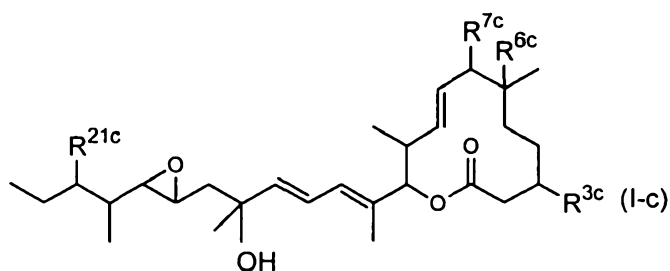
m) 可具有取代基之  $C_{3-14}$  環烷基或

20

n) 可具有取代基之 3 到 14 員環非芳香族雜環式基]

表示。

4. 如第 1 項之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及其鹽之水合物, 其係以式 ( I -c ):



[式中， $R^{3c}$ 、 $R^{6c}$ 、 $R^{7c}$ 及 $R^{21c}$ 為相同或相異，係表示

- 1) 羥基或與鍵結之碳原子一起形成之側氧基(唯， $R^{6c}$ 除外)、
- 5           2) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷氧基、
- 3)  $R^cCO-O-$ (在此， $R^c$ 係表示
  - a) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基、
  - b) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、
  - c) 可具有取代基之 $C_{7-22}$ 芳烷基或
  - 10           d) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳氧基或
- 4)  $R^{cN1}R^{cN2}N-R^{cM}-$ (在此， $R^{cM}$ 係表示
  - a)  $-CO-O-$ 或
  - b)  $-CS-O-$ (唯，a)及b)係左端之鍵與氮原子鍵結，)
- 15            $R^{cN1}$ 及 $R^{cN2}$ 係相同或相異，表示
  - a) 氫原子、
  - b) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基、
  - c)  $R^{cN1}$ 及 $R^{cN2}$ 一起鍵結之可具有與氮原子共同形成之取代基之3到14員環非芳香族雜環式基(該非芳香族雜環式基可具有取代基)、
  - 20           d) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、

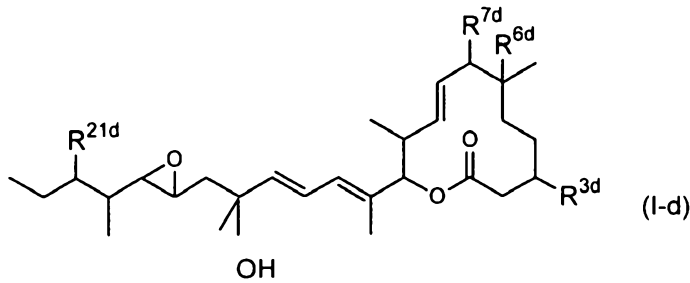
e) 可具有取代基之 $C_{3-14}$ 環烷基或

f) 可具有取代基之3到14員環非芳香族雜環式基)]

表示。

5. 如第1項之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及

5 其鹽之水合物，其係以式 (I-d)：



[式中， $R^{3d}$ 及 $R^{6d}$ 為相同或相異，係表示

1) 羥基或與鍵結之碳原子一起形成之側氧基 (唯， $R^{6d}$ 除外)、

10 2) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷氧基、

3) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷氧基、

4) 可具有取代基之 $C_{7-22}$ 芳烷氧基、

5)  $R^dCO-O-$  (在此， $R^d$ 係表示

a) 氫原子、

15 b) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基、

c) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷基、

d) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、

e) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、

f) 可具有取代基之 $C_{7-22}$ 芳烷基、

20 g) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、

h) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷氧基、

- i) 可具有取代基之不飽和C<sub>2-22</sub>烷氧基、
- j) 可具有取代基之C<sub>6-14</sub>芳氧基或
- k) 可具有取代基之5到14員環雜芳氧基)、

6) R<sup>dN1</sup>R<sup>dN2</sup>N-CO-O- (在此, R<sup>dN1</sup>及R<sup>dN2</sup>係相同或相異,

5 表示

- a) 氫原子、
- b) 可具有取代基之C<sub>1-22</sub>烷基、
- c) 可具有取代基之不飽和C<sub>2-22</sub>烷基、
- d) 可具有取代基之C<sub>6-14</sub>芳基、
- 10 e) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、
- f) 可具有取代基之C<sub>7-22</sub>芳烷基、
- g) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、
- h) 可具有取代基之C<sub>3-14</sub>環烷基或
- i) 可具有取代基之3到14員環非芳香族雜環式基

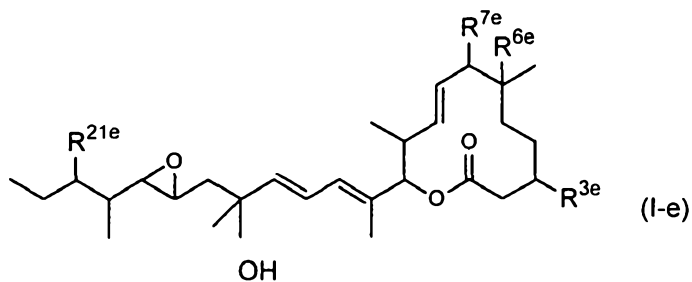
15 或

j) R<sup>dN1</sup>及R<sup>dN2</sup>一起鍵結之可具有與氮原子共同形成之取代基之3到14員環非芳香族雜環式基(該非芳香族雜環式基可具有取代基)、

R<sup>7d</sup>及R<sup>21d</sup>為相同或相異, 係表示

- 20 1) 羥基或與鍵結之碳原子一起形成之側氧基
- 2) 可具有取代基之C<sub>1-22</sub>烷氧基、
- 3) 可具有取代基之不飽和C<sub>2-22</sub>烷氧基、
- 4) 可具有取代基之C<sub>7-22</sub>芳烷氧基、
- 5) R<sup>d</sup>CO-O- (在此, R<sup>d</sup>係與前述定義相同)、

- 6)  $R^{dN1}R^{dN2}N-CO-O-$  (在此 $R^{dN1}$ 及 $R^{dN2}$ 係與前述定義相同)、
- 7)  $R^{dN1}R^{dN2}N-SO_2-O-$  (在此 $R^{dN1}$ 及 $R^{dN2}$ 係與前述定義相同)、
- 5 8)  $R^{dN1}R^{dN2}N-CS-O-$  (在此 $R^{dN1}$ 及 $R^{dN2}$ 係與前述定義相同)、
- 9)  $R^{dN3}SO_2-O-$  (在此,  $R^{dN3}$ 係表示
- a) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基、
  - b) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷氧基、
  - 10 c) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷氧基、
  - d) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、
  - e) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳氧基、
  - f) 可具有取代基之5到14員環雜芳氧基、
  - g) 可具有取代基之 $C_{7-22}$ 芳烷氧基或
  - 15 h) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷氧基)、
- 10)  $(R^{dN3}O)_2PO-O-$  (在此,  $R^{dN3}$ 係與前述定義相同)、
- 11)  $(R^{dN1}R^{dN2}N)_2-PO-$  (在此,  $R^{dN1}$ 及 $R^{dN2}$ 係與前述定義相同) 或
- 12)  $(R^{dN1}R^{dN2}N)(R^{dN5}O)PO-$  (在此,  $R^{dN1}$ 、 $R^{dN2}$ 及
- 20  $R^{dN5}$ 係與前述定義相同) (唯,  $R^{3d}$ 、 $R^{6d}$ 、 $R^{7d}$ 及 $R^{21d}$ 全為羥基之化合物、還有 $R^{3d}$ 、 $R^{6d}$ 及 $R^{21d}$ 全為羥基、且 $R^{7d}$ 為乙醯氧基之化合物除外) ]表示。
6. 如第5項之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及其鹽之水合物, 其係以式 ( I -e):



[式中， $R^{3e}$ 、 $R^{6e}$ 及 $R^{21e}$ 係表示

1) 羟基或與鍵結之碳原子一起形成之側氧基(唯， $R^{6e}$ 除外)、

5

2) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷氧基、

3) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-10}$ 烷氧基、

4) 可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷氧基、

5) 可具有取代基之脂肪族 $C_{2-6}$ 醯氧基或

6)  $R^{eN1}R^{eN2}N-CO-O-$ (在此， $R^{eN1}$ 及 $R^{eN2}$ 為相同或相異，

10

係表示

A) 氫原子或

B) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基)、

$R^{7e}$ 係 $R^eC(=Y^e)-O-$ [在此， $Y^e$ 係氧原子或硫原子， $R^e$ 係

1) 氫原子、

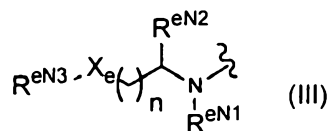
15

2) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、

3) 可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷基、

4) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、

5) 式(III)表示者：



20

[式中，

A)

n 為 0 到 4 之整數，

 $X_e$  為

- 5
- i)  $-\text{CHR}^{eN4}-$ 、
  - ii)  $-\text{NR}^{eN5}-$ 、
  - iii)  $-\text{O}-$ 、
  - iv)  $-\text{S}-$ 、
  - v)  $-\text{SO}-$  或
  - vi)  $-\text{SO}_2-$ 、

10  $R^{eN1}$  為

- i) 氫原子或
- ii)  $\text{C}_{1-6}$  烷基、

 $R^{eN2}$  為

- 15
- i) 氫原子或
  - ii)  $\text{C}_{1-6}$  烷基、

 $R^{eN3}$  及  $R^{eN4}$  為相同或相異，

- 20
- i) 氫原子、
  - ii) 可具有取代基之  $\text{C}_{1-6}$  烷基、
  - iii) 可具有取代基之不飽和  $\text{C}_{2-10}$  烷基、
  - iv) 可具有取代基之  $\text{C}_{6-14}$  芳基、
  - v) 可具有取代基之 5 到 14 員環雜芳基、
  - vi) 可具有取代基之  $\text{C}_{7-10}$  芳烷基、
  - vii) 可具有取代基之  $\text{C}_{3-8}$  環烷基、
  - viii) 可具有取代基之  $\text{C}_{4-9}$  環烷烷基、

ix) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、

x) 可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環式基、

xi)  $-NR^{eN6}R^{eN7}$  (在此,  $R^{eN6}$  及  $R^{eN7}$  為相同或相異, 表示氫原子或可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基) 或

5           xii)  $R^{eN3}$  及  $R^{eN4}$  一起鍵結之可具有與碳原子共同形成之取代基之5到14員環非芳香族雜環式基(該非芳香族雜環式基可具有取代基)、

$R^{eN5}$  為

i) 氫原子、

10           ii) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、

iii) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-10}$ 烷基、

iv) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、

v) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、

vi) 可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷基、

15           vii) 可具有取代基之 $C_{3-8}$ 環烷基、

viii) 可具有取代基之 $C_{4-9}$ 環烷烷基、

ix) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、

x) 可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環式基

或

20           xi)  $R^{eN3}$  及  $R^{eN5}$  一起鍵結之可具有與氮原子共同形成之取代基之5到14員環非芳香族雜環式基(該非芳香族雜環式基可具有取代基)、

B)

$X_e$ 、 $n$ 、 $R^{eN3}$ 、 $R^{eN4}$  及  $R^{eN5}$  係表示前述定義之基,  $R^{eN1}$

及 $R^{eN2}$ 係一起形成之可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環式基、

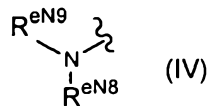
C)

5  $X_e$ 、 $n$ 、 $R^{eN2}$ 、 $R^{eN4}$ 及 $R^{eN5}$ 係表示前述定義之基， $R^{eN1}$ 及 $R^{eN3}$ 係一起形成之可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環式基或

D)

10  $X_e$ 、 $n$ 、 $R^{eN1}$ 、 $R^{eN4}$ 及 $R^{eN5}$ 係表示前述定義之基， $R^{eN2}$ 及 $R^{eN3}$ 係一起形成之可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環式基]或，

10) 式 (IV) 表示者：



[式中， $R^{eN8}$ 及 $R^{eN9}$ 係相同或相異，

- 15
- i) 氫原子、
  - ii) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、
  - iii) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、
  - iv) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、
  - v) 可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷基或
  - vi) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基]]]表示。

20 7. 如第5項之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及其鹽之水合物，其中 $R^{7d}$ 係以 $R^{d1}C(=Y^{d1})-O-$ (在此， $Y^{d1}$ 係氧原子或硫原子， $R^{d1}$ 係表示

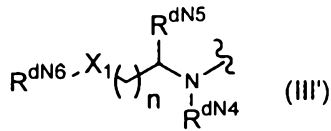
- 1) 氫原子、

2) 可具有取代基之C<sub>1-6</sub>烷基、

3) 可具有取代基之C<sub>7-10</sub>芳烷基或

4) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基) 表示。

8. 如第5項之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及其鹽之水合物，其中R<sup>7d</sup>係以R<sup>d2</sup>C(=Y<sup>d2</sup>)-O- (在此，Y<sup>d2</sup>係氧原子或硫原子，R<sup>d2</sup>係式(III')所示者：



[式中，n為0到4之整數，X<sub>1</sub>為

- 1) -CHR<sup>dN7</sup>-、
- 2) -NR<sup>dN8</sup>-、
- 3) -O-、
- 4) -S-、
- 5) -SO-或
- 6) -SO<sub>2</sub>-、

15 R<sup>dN4</sup>及R<sup>dN5</sup>為相同或相異，係表示

- 1) 氫原子或
- 2) C<sub>1-6</sub>烷基、

R<sup>dN6</sup>及R<sup>dN7</sup>為相同或相異，係表示

- 1) 氫原子、
- 2) 可具有取代基之C<sub>1-6</sub>烷基、
- 3) 可具有取代基之不飽和C<sub>2-10</sub>烷基、
- 4) 可具有取代基之C<sub>6-14</sub>芳基、
- 5) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、

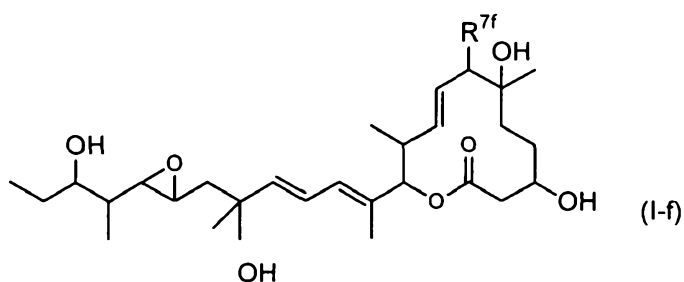
- 6) 可具有取代基之C<sub>7-10</sub>芳烷基、
- 7) 可具有取代基之C<sub>3-8</sub>環烷基、
- 8) 可具有取代基之C<sub>4-9</sub>環烷烷基、
- 9) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、
- 5 10) 可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環式基、
- 11) -NR<sup>dN9</sup>R<sup>dN10</sup> (在此, R<sup>dN9</sup>及R<sup>dN10</sup>為相同或相異, 表示氮原子或可具有取代基之C<sub>1-6</sub>烷基) 或
- 12) R<sup>dN6</sup>及R<sup>dN7</sup>一起形成之可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環式基 (該非芳香族雜環式基可具有取代基),
- 10 R<sup>dN8</sup>係表示
- 1) 氮原子、
- 2) 可具有取代基之C<sub>1-6</sub>烷基、
- 3) 可具有取代基之不飽和C<sub>2-10</sub>烷基、
- 4) 可具有取代基之C<sub>6-14</sub>芳基、
- 15 5) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、
- 6) 可具有取代基之C<sub>7-10</sub>芳烷基、
- 7) 可具有取代基之C<sub>3-8</sub>環烷基、
- 8) 可具有取代基之C<sub>4-9</sub>環烷烷基、
- 9) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、
- 20 10) 可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環式基、
- 11) 鍵結之氮原子及R<sup>dN4</sup>、R<sup>dN5</sup>或R<sup>dN6</sup>一起形成之可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環式基 (該非芳香族雜環式基可具有取代基), 或
- 12) 選自於由鍵結之氮原子及R<sup>dN4</sup>、R<sup>dN5</sup>或R<sup>dN6</sup>構成之

群之2種取代基一起形成之可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環式基(該非芳香族雜環式基可具有取代基)]表示。

9. 如第8項之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及其鹽之水合物，其中 $X_1$ 係以 $-NR^{dN8}$ - (在此， $NR^{dN8}$ 係與前述

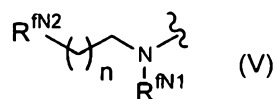
5 定義相同)表示。

10. 如第5項之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及其鹽之水合物，其係以式(I-f):



[式中， $R^{7f}$ 係以 $R^fC(=Y^f)-O-$  (在此， $Y^f$ 係氧原子或硫原

10 子， $R^f$ 係式(V)所示者：



(式中， $n$ 為0到4之整數，

$R^{fN1}$ 係表示

- 1) 氫原子、
- 2) 甲基或
- 3) 乙基、

15

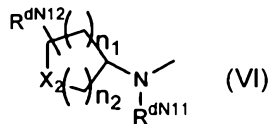
$R^{fN2}$ 係表示

- 1) 氫原子、
- 2) 甲胺基、
- 3) 二甲胺基、

20

- 4) 乙胺基、  
 5) 二乙胺基、  
 6) 乙基甲胺基、  
 7) 吡啶基、  
 5 8) 吡咯啉-1-基、  
 9) 哌啶-1-基、  
 10) 咪啉-4-基或  
 11) 4-甲基哌啶-1-基)) ]表示。

11. 如第5項之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及其鹽之水合物，其中 $R^{7d}$ 係以 $R^{d3}CO-O-$ (在此， $R^{d3}$ 係式(VI)：



[式中， $n_1$ 及 $n_2$ 係相同或相異，為0到4之整數， $X_2$ 係表示

- 1)  $-CHR^{dN13}-$ 、  
 2)  $-NR^{dN14}-$ 、  
 15 3)  $-O-$ 、  
 4)  $-S-$ 、  
 5)  $-SO-$ 或  
 6)  $-SO_2-$ 、

$R^{dN11}$ 係表示

- 20 1) 氫原子或  
 2) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基，

$R^{dN12}$ 係

- 1) 氫原子、

- 2) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、
- 3) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基或
- 4) 可具有取代基之 $C_{7-14}$ 芳烷基、

$R^{dN13}$ 係表示

- 5 1) 氫原子、
- 2) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、
- 3) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-10}$ 烷基、
- 4) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、
- 5) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、
- 10 6) 可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷基、
- 7) 可具有取代基之 $C_{3-8}$ 環烷基、
- 8) 可具有取代基之 $C_{4-9}$ 環烷烷基、
- 9) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、
- 10)  $-NR^{dN15}R^{dN16}$  (在此,  $R^{dN15}$ 及 $R^{dN16}$ 為相同或相異, 表示氫原子或可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基) 或
- 15 11) 可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環式基、

$R^{dN14}$ 係表示

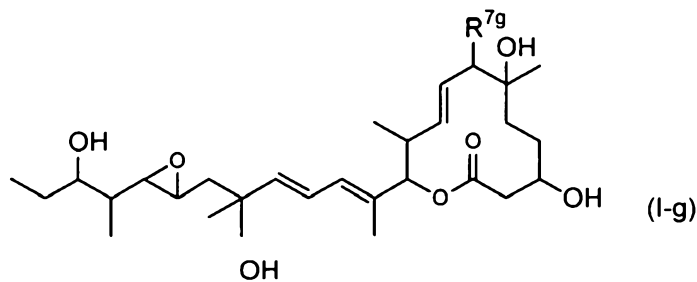
- 1) 氫原子、
- 2) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、
- 20 3) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-10}$ 烷基、
- 4) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、
- 5) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、
- 6) 可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷基、
- 7) 可具有取代基之 $C_{3-8}$ 環烷基、

8) 可具有取代基之C<sub>4-9</sub>環烷烷基、

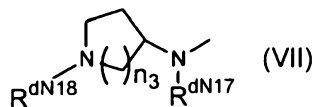
9) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基或

10) 可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環式基) 表示。

5 12. 如第5項之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及其鹽之水合物，其係以式 (I-g)：



[式中，R<sup>7g</sup>係R<sup>g</sup>CO-O- (在此，R<sup>g</sup>係式 (VII) 所示者：



10 [式中，n<sub>3</sub>為1或2，

R<sup>dN17</sup>係表示

1) 氫原子、

2) 甲基或

3) 乙基、

15 R<sup>dN18</sup>係表示

1) 氫原子、

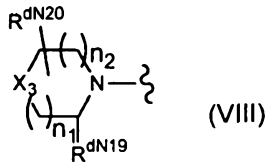
2) 甲基或

3) 乙基]) 表示。

13. 如第5項之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及

20 其鹽之水合物，其中R<sup>7d</sup>係以R<sup>d4</sup>CO-O- (在此，R<sup>d4</sup>係式 (VIII)

所示者：



[式中， $n_1$ 及 $n_2$ 係相同或相異，為0到4之整數，

$X_3$ 係表示

- 5
- 1)  $-\text{CHR}^{\text{dN21}}-$ 、
  - 2)  $-\text{NR}^{\text{dN22}}-$ 、
  - 3)  $-\text{O}-$ 、
  - 4)  $-\text{S}-$ 、
  - 5)  $-\text{SO}-$ 或
  - 10 6)  $-\text{SO}_2-$ 、

$\text{R}^{\text{dN19}}$ 係表示

- 1) 氫原子或
- 2)  $\text{C}_{1-6}$ 烷基、

$\text{R}^{\text{dN20}}$ 係表示

- 15
- 1) 氫原子、
  - 2) 可具有取代基之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、
  - 3) 可具有取代基之 $\text{C}_{6-14}$ 芳基或
  - 4) 可具有取代基之 $\text{C}_{7-10}$ 芳烷基、

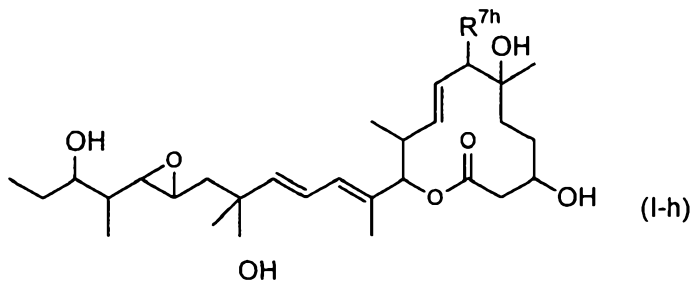
$\text{R}^{\text{dN21}}$ 係表示

- 20
- 1) 氫原子、
  - 2) 可具有取代基之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、
  - 3) 可具有取代基之不飽和 $\text{C}_{2-10}$ 烷基、

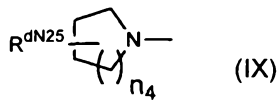
- 4) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷氧基、
- 5) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、
- 6) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、
- 7) 可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷基、
- 5 8) 可具有取代基之 $C_{3-8}$ 環烷基、
- 9) 可具有取代基之 $C_{4-9}$ 環烷烷基、
- 10) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、
- 11)  $-NR^{dN23}R^{dN24}$  (在此,  $R^{dN23}$  及  $R^{dN24}$  為相同或相異, 表示氫原子或可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基) 或
- 10 12) 可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環式基、
- $R^{dN22}$  係表示
- 1) 氫原子、
- 2) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、
- 3) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-10}$ 烷基、
- 15 4) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷氧基、
- 5) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、
- 6) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、
- 7) 可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷基、
- 8) 可具有取代基之 $C_{3-8}$ 環烷基、
- 20 9) 可具有取代基之 $C_{4-9}$ 環烷烷基、
- 10) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基或
- 11) 可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環式基) ]
- 表示。

14. 如第5項之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及

其鹽之水合物，其係以式 ( I -h) :



[式中， $R^{7h}$ 係 $R^hCO-O-$  (在此， $R^h$ 係式 ( IX ) 所示者：

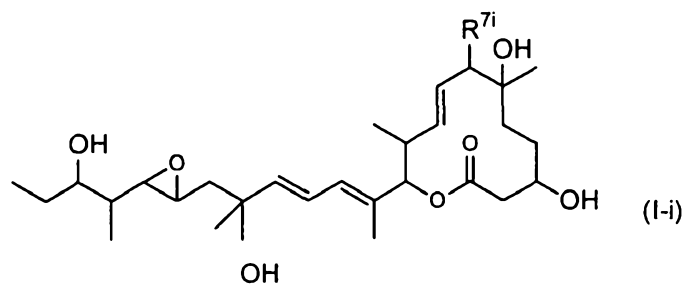


5 [式中， $n_4$ 為1到3之整數，

$R^{dN25}$ 係表示

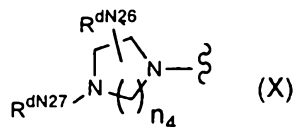
- 1) 胺基、
- 2) 甲胺基、
- 3) 二甲胺基、
- 10 4) 吡咯啉-1-基、
- 5) 哌啉-1-基或
- 6) 咪啉-1-基]]表示。

15. 如第5項之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及其鹽之水合物，其係以式 ( I -i) :



15

[式中， $R^{7i}$ 係 $R^iCO-O-$  (在此， $R^i$ 係式 ( X ) 所示者：



[式中， $n_4$  為 1 到 3 之整數，

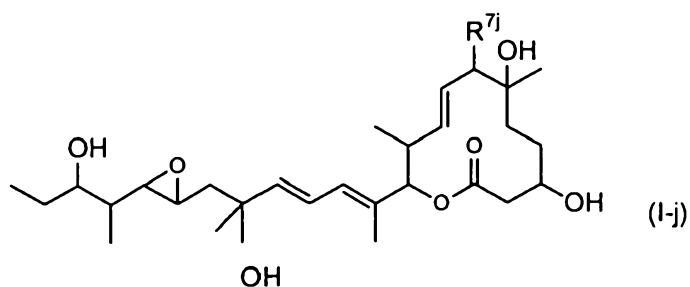
$R^{dN26}$  係表示

- 1) 氫原子、
- 5      2) 可具有取代基之  $C_{1-6}$  烷基、
- 3) 可具有取代基之  $C_{6-14}$  芳基或
- 4) 可具有取代基之  $C_{7-10}$  芳烷基、

$R^{dN27}$  係表示

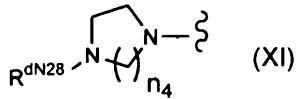
- 1) 氫原子、
- 10      2) 可具有取代基之  $C_{1-6}$  烷基、
- 3) 可具有取代基之  $C_{3-8}$  環烷基、
- 4) 可具有取代基之 3 到 8 員環非芳香族雜環式基、
- 5) 可具有取代基之  $C_{6-14}$  芳基、
- 6) 可具有取代基之 5 到 14 員環雜芳基、
- 15      7) 可具有取代基之  $C_{7-10}$  芳烷基、
- 8) 可具有取代基之 5 到 14 員環雜芳烷基或
- 9) 可具有取代基之  $C_{4-9}$  環烷烷基)] 表示。

16. 如第 5 項之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及其鹽之水合物，其係以式 (I-j)：



20

[式中， $R^{7j}$ 係 $R^jCO-O-$ （在此， $R^j$ 係式（XI）所示者：

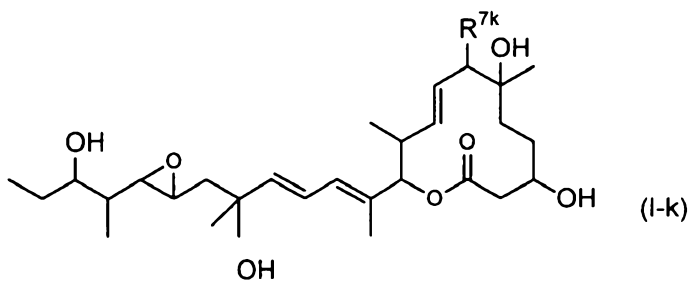


[式中， $n_4$ 為1到3之整數，

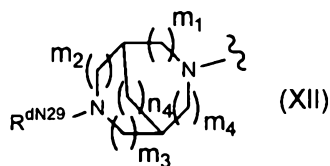
$R^{dN28}$ 係表示

- 5            1) 氫原子、
- 2) 可取代之 $C_{1-6}$ 烷基、
- 3)  $C_{3-8}$ 環烷基、
- 4)  $C_{4-9}$ 環烷烷基、
- 5)  $C_{7-10}$ 芳烷基、
- 10           6) 吡啶基或
- 7) 四氫吡喃基]]表示。

17. 如第5項之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及其鹽之水合物，其係以式（I-k）：



15           [式中， $R^{7k}$ 係 $R^kCO-O-$ （在此， $R^k$ 係式（XII）所示者：



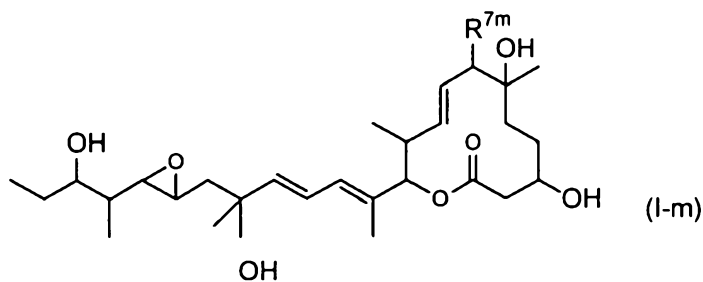
[式中， $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$ 及 $m_4$ 係相同或相異，為0或1，

$n_4$ 為1到3之整數，

$R^{dN29}$  係表示

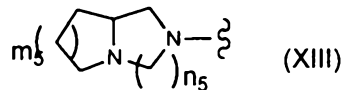
- 1) 氫原子、
- 2) 可具有取代基之  $C_{1-6}$  烷基、
- 3) 可具有取代基之不飽和  $C_{2-10}$  烷基、
- 5 4) 可具有取代基之  $C_{6-14}$  芳基、
- 5) 可具有取代基之 5 到 14 員環雜芳基、
- 6) 可具有取代基之  $C_{7-10}$  芳烷基、
- 7) 可具有取代基之  $C_{3-8}$  環烷基、
- 8) 可具有取代基之  $C_{4-9}$  環烷烷基、
- 10 9) 可具有取代基之 5 到 14 員環雜芳烷基、
- 10) 可具有取代基之 5 到 14 員環非芳香族雜環式基] 表示。

18. 如第 5 項之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及其鹽之水合物，其係以式 (I-m)：



15

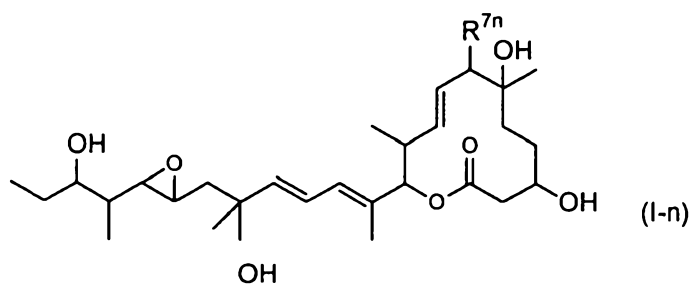
[式中， $R^{7m}$  係  $R^mCO-O-$  (在此， $R^m$  係式 (XIII) 所示者：



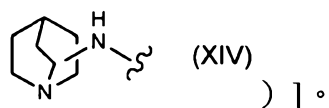
[式中， $m_5$  表示 1 到 3 之整數， $n_5$  表示 2 或 3] 表示。

19. 如第 5 項之化合物或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及其鹽之水合物，其係以式 (I-n)：

20



[式中， $R^{7n}$ 係 $R^nCO-O-$ （在此， $R^n$ 係式（XIV）所示之基：



20. 如第1項之化合物，其係：(8E,12E,14E) -7-(N-(2-(N',N'-  
 5 二甲胺基)乙基) -N-甲基胺甲醯氧基)-3,6,16,21-四羥基  
 -6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯  
 -11-內酯、(8E,12E,14E) -3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-  
 五甲基-7-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二  
 10 十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E) -3,6,16,21-  
 四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌啶-1-基)羰  
 基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、  
 (8E,12E,14E)-7-((4-丁基哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-  
 四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基  
 -8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E) -7-((4-乙基哌啶-1-  
 15 基)羰基)氧基-3,6,16, 21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基  
 -18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、  
 (8E,12E,14E) -3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-  
 ((4-丙基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基  
 -8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E) -7-((4-環戊基哌啶  
 20 -1-基)羰基)氧基-3,6,16, 21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基

- 18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、  
 (8E,12E,14E)-7-((4-(環丙基甲基)哌啶-1-基)羰基)  
 氧基-3,6,16, 21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二  
 5 十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-3,6,16,21-  
 四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-丙基哌啶-1-基)羰基)  
 氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、  
 (8E,12E,14E)-7-((4-環丙基甲基)哌啶-1-基)羰基)  
 氧基-3,6,16, 21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二  
 10 十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-7-((4-環  
 戊基哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16, 21-四羥基-6,10,12,16,20-  
 五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、  
 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-7-((4-異丙基哌啶-1-基)  
 羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基  
 15 -8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-7-((4-環庚基哌啶  
 -1-基)羰基)氧基-3,6,16, 21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基  
 -18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、  
 (8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二乙胺基)乙基)-N-甲基  
 胺甲醯氧基)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-  
 環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)  
 20 -3,6,16,21-四羥基-7-((4-異丁基哌啶-1-基)羰基)氧基  
 -6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯  
 -11-內酯、(8E,12E,14E)-7-((4-乙基哌啶-1-基)羰基)  
 氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二  
 十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-7-((4-丁

- 基升哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-3,16,21-三羥基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-3,16,21-三羥基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-7-((4-(2,2-二甲基丙基)升哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯及(8E,12E,14E)-3,6,16-三羥基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯。
21. 如第1項之化合物，其係：(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基升哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-7-((4-環戊基哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-7-((4-異丙基哌啶-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-7-((4-環庚基哌啶

- 1-基) 羰基) 氧基-3,6,16, 21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯及(8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二乙胺基)乙基)-N-甲基胺甲醯氧基)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯。
- 5
22. 一種藥品，係以第1~21項任一項之化合物、或該等之藥理學上可容許之鹽或該化合物及其鹽之水合物作為有效成分。
23. 一種醫藥組成物，係以第1~21項任一項之化合物、或該等
- 10 之藥理學上可容許之鹽或該化合物及其鹽之水合物作為有效成分。
24. 如第22項之藥品，其係作為對抗控制基因顯現有效之疾病之預防、治療劑。
25. 如第22項之藥品，其係作為對抗抑制VEGF產生作用有效之
- 15 疾病之預防、治療劑。
26. 如第22項之藥品，其係作為阻礙血管增生作用有效之疾病之預防、治療劑。
27. 如第22項之藥品，其係作為血管增生阻礙劑。
28. 如第22項之藥品，其係作為抗腫瘤劑。
- 20 29. 如第22項之藥品，其係作為血管腫治療劑。
30. 如第22項之藥品，其係作為癌轉移抑制劑。
31. 如第22項之藥品，其係作為網膜血管增生症治療劑或糖尿病性網膜症治療劑。
32. 如第22項之藥品，其係作為炎症性疾病治療劑。

33. 如第22項之藥品，其係作為用於變形性關節炎、風濕性關節炎、乾癬、或延遲性過敏反應所形成之炎症性疾病之治療劑。
34. 如第22項之藥品，其係作為粉瘤性動脈硬化症治療劑。
- 5 35. 如第22項之藥品，其係作為固體腫瘤治療劑。
36. 如第35項之藥品，其中該固體腫瘤係肺癌、腦腫瘤細胞、乳癌、前列腺癌、卵巢癌細胞、大腸癌或黑色腫。
37. 如第22項之藥品，其係作為白血病治療劑。
38. 如第22項之藥品，其係以控制基因顯現而作為抗腫瘤劑。
- 10 39. 如第22項之藥品，其係以抑制VEGF產生作用而作為抗腫瘤劑。
40. 如第22項之藥品，其係以阻礙血管增生作用而作為抗腫瘤劑。
41. 一種預防、治療疾病之方法，係將第22項之藥品之藥理學
- 15 上有效量投藥於患者而對控制基因顯現有效者。
42. 一種預防、治療疾病之方法，係將第22項之藥品之藥理學上有效量投藥於患者而對抑制VEGF產生作用有效者。
43. 一種預防、治療疾病之方法，係將第22項之藥品之藥理學上有效量投藥於患者而對阻礙血管增生作用有效者。
- 20 44. 一種用途，係將第1~21項任一項之化合物、或該等之藥理學上可容許之鹽或該化合物及其鹽之水合物用於製造對抗控制基因顯現有效之疾病之預防、治療劑。
45. 一種用途，係將第1~21項任一項之化合物、或該等之藥理學上可容許之鹽或該化合物及其鹽之水合物用於製造對抗

抑制VEGF產生作用有效之疾病之預防、治療劑。

46. 一種用途，係將第1~21項任一項之化合物、或該等之藥理學上可容許之鹽或該化合物及其鹽之水合物用於製造對抗抑制血管增生作用有效之疾病之預防、治療劑。

5 47. 一種用途，係將第1~21項任一項之化合物、或該等之藥理學上可容許之鹽或該化合物及其鹽之水合物用於製造對抗固體腫瘤之預防、治療劑。

以下，說明有關本說明書中所記載之各種用語、記號。

本說明書中，基於方便，故有關本發明之化合物之化學式  
10 以平面化學式記載，而亦可包含由化學式導出之一定之異構物。本發明可包含該化合物之構造上存在之所有幾何異構物、依據不對稱碳原子之光學異構物、轉動異構物、立體異構物、互變異構物等異構物及異構物混合物，本發明並不受限於權宜上之化學式所記載者，而可包含前述任一者之異構物、及其混  
15 合物。因此，本發明之化合物係當分子內含有不對稱碳原子時，存在有光學活性物質及外消旋變體，而在本發明中，任一者皆含於其中。又，亦可存在有結晶多形性，同樣地，亦不限定於一個結晶型，而可以是任一單一結晶型或多數結晶型之混合物。本發明之式(I)之化合物或其鹽，為酞或水合物皆可，  
20 任一者皆包含於本發明中。本發明之式(I)之化合物於生體內被分解所產生之代謝物、及本發明之式(I)之化合物或其鹽之藥物前體亦包含在本發明內。

本專利申請說明書中所使用之所謂「鹵素原子」，表示氟原子、氯原子、溴原子、碘原子，以例如氟原子、氯原子、溴

原子等為佳，當中又以例如氟原子、氯原子等為佳。

本專利申請說明書中所使用之所謂「C<sub>1-22</sub>烷基」，係指碳原子數為1到22個之直鏈或支鏈狀烷基，可舉例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、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、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1-丙基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基等，又以表示碳原子數為1到6之直鏈或支鏈狀烷基為佳，可舉例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基正戊基等，其中又以例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基等為佳。

本專利申請說明書中使用之所謂「不飽和C<sub>2-22</sub>烷基」，係表示碳原子數為2到22之直鏈或支鏈狀烷基、或碳原子數為2到22之直鏈或支鏈狀炔基，可舉例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、1-己烯基、1,3-己二烯基、1,5-己二烯基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-乙炔基-2-丙炔基、2-甲基-3-丁炔基、1-戊炔基、1-己炔基、1,3-己二炔基、1,5-己二炔基等，又以表示碳原子數為2到10之直鏈或支鏈狀烯基或碳原子數為2到10之直鏈或支鏈狀炔基為佳，例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、3-甲基-2-丁烯基、3,7-二甲基-2,6-辛二

烯基、乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、3-甲基-1-丙炔基等。

本專利申請說明書中使用之所謂「C<sub>6-14</sub>芳基」，係指以6到14之碳原子所構成之芳香族羧環式基，亦包含單環式基、二環式基、三環式基等之縮合環。例如可舉苯基、茚基、1-萘基、2-萘基、萘基、并環庚三烯基、苯并二茚基、二氫萘基 (acenaphthyl)、芴基、苯嵌萘基、菲基、蒽基等，又以例如苯基、1-萘基、2-萘基等為佳。

本專利申請說明書中使用之所謂「5到14員環雜芳基」，係指含有選自於由氮原子、硫原子及氧原子構成之群之雜原子在1個以上之單環式、二環式或三環式之5到14員芳香族雜環式基。舉適當之例子，含氮芳香族雜環式基可舉例如：吡咯基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基、四唑基、苯并三唑基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、吲哚基、異吲哚基、吲哚吡基、嘧啶基、吲哚基、異嘧啶基、喹啉基、喹啉基、喹啉基 (quinolizyl)、酞基、茶錠基、喹啉基、喹啉基、吡啶基、噻吩基、咪唑三吡基、吡嗪并噻吡基、吡啶基、啡啶基、呋啶基、呋啶基 (carbazolinyl)、呋啶基、啡啶基、啡啶基、咪唑吡啶基、咪唑嘧啶基、吡啶吡啶基、吡啶吡啶基等，含硫芳香族雜環式基可舉例如：噻吩基、苯并噻吩基等，含氧芳香族雜環式基可舉例如呋喃基、吡喃基、環戊吡喃基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基等，含2個以上之異種雜原子之芳香族雜環式基可舉例如：噻唑基、異噻唑基、苯并噻唑基、苯噻二唑基、啡噻吡基、異噻唑基、呋啶基、啡噻吡基、噻唑基、異噻唑基

(isoxazolyl)、苯并噁唑基、噁二唑基、吡唑噁唑基、咪唑噁唑基、噁吩并呋喃基、呋喃吡咯基、吡啶噁吡基等，又以例如：噁吩基、呋喃基、吡啶基、嗒吡基(pyridazyl)、嘧啶基(pyrimidyl)基、吡嗪基(pyrazyl)為佳。

- 5 本專利申請說明書中使用之所謂「3到14員環非芳香族雜環式基」，係指可含有選自於由氮原子、硫原子及氧原子構成之群之雜原子在1個以上之單環式、二環式或三環式之3到14員環非芳香族雜環式基。適當之例子，可舉例如氮雜環丙基、氮雜環丁基、吡咯啶基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、單哌啶基、
- 10 單哌嗪基、咪唑基、吡唑基(pyrazolidyl)、咪唑啶基(imidazolidyl)、嗎福啉基(morpholyl)、硫代嗎福啉基、咪唑啉基、噁唑啉基(oxazolinylyl)、2,5-二氮二環[2.2.1]庚基、2,5-二氮二環[2.2.2]辛基、3,8-二氮二環[3.2.1]辛基、1,4-二氮二環[4.3.0]壬基、喹啶基(quinuclidyl)、四氮呋喃-基、四氮噁吩-
- 15 基等。又，該非芳香族雜環式基中，也包含了衍生自吡啶酮環之基、或非芳香族性之縮合環(例如衍生自酞醯亞胺基環、琥珀醯亞胺基環等之基)。

- 本專利申請說明書中使用之所謂「C<sub>7-22</sub>芳烷基」，係指在前述定義之「C<sub>1-22</sub>烷基」中，可取代之部分由前述定義之「C<sub>6-14</sub>芳基」取代之基，具體可舉例如：苄基、苯乙基、3-苯丙基、4-苯丁基、1-萘甲基、2-萘甲基等，又以碳原子數7到10之芳烷基為佳，例如苄基、苯乙基等。
- 20

本專利申請說明書中使用之所謂「5到14員環雜芳烷基」，係指在前述定義之「C<sub>1-22</sub>烷基」中，可取代之部分由前述定義

之「5到14員環雜芳基」取代之基，具體來說可舉例如：噻吩基甲基、呋喃基甲基、吡啶基甲基、嗒吡基甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基等，又以例如噻吩基甲基、呋喃基甲基、吡啶基甲基等。

- 5           本專利申請說明書中使用之所謂「C<sub>3-14</sub>環烷基」，係表示由3到14之碳原子構成之環烷基，適當之基可舉例如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等，又以例如環戊基、環己基、環庚基、環辛基等為佳。

- 10           本專利申請說明書中使用之所謂「C<sub>4-9</sub>環烷烷基」，係指在前述定義之「C<sub>1-22</sub>烷基」中，可取代之部分由前述定義之「C<sub>3-14</sub>環烷基」取代之基，具體來說可舉例如環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環庚基甲基、環辛基甲基等，又以例如環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基等為佳。

- 15           本專利申請說明書中使用之所謂「C<sub>1-22</sub>烷氧基」，係指在前述定義之「C<sub>1-22</sub>烷基」中，其末端鍵結有氧原子之基，適當之基可舉例如：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、第二戊氧基、正己氧基、異己氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-甲基-2-乙基丙氧基、20 1-乙基-2-甲基丙氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,2,2-三甲基丙氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、2,3-二甲基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2-乙基丁氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、己氧基等，又以例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、異丁氧基、2,2-二甲基丙氧基等為佳。

本專利申請說明書中使用之所謂「不飽和C<sub>2-22</sub>烷氧基」，係指在前述定義之「不飽和C<sub>2-22</sub>烷基」中，其末端鍵結有氧原子之基。適當之基可舉例如乙烯氧基、烯丙氧基、1-丙烯氧基、2-丙烯氧基、異丙烯氧基、2-甲基-1-丙烯氧基、2-甲基-2-丙烯氧基、1-丁烯氧基、2-丁烯氧基、3-丁烯氧基、1-戊烯氧基、1-己烯氧基、1,3-己二烯氧基、1,5-己二烯氧基、丙炔氧基、2-丁炔氧基等，又以例如烯丙氧基、丙炔氧基、2-丁炔氧基等為佳。

本專利申請說明書中使用之所謂「C<sub>6-14</sub>芳烷基」，係指在前述定義之「C<sub>6-14</sub>芳基」中，其末端鍵結有氧原子之基，具體可舉例如：苯氧基、茛氧基、1-萘氧基、2-萘氧基、萸氧基、并環庚三烯氧基、二環戊二烯并苯氧基、二氫萘氧基 (acenaphthyloxy)、蒾氧基、萵氧基、菲氧基、蔥氧基等，又以例如苯基氧、1-萘氧基、2-萘氧基等為佳。

本專利申請說明書中使用之所謂「C<sub>7-22</sub>芳烷氧基基」，係指在前述定義之「C<sub>7-22</sub>芳烷基」中，其末端鍵結有氧原子之基，具體來說，可舉例如苜氧基、苜乙基氧基、3-苜基丙基氧基、4-苜基丁基氧基、1-萘基甲基氧基、2-萘基甲基氧基等，又以例如苜氧基等為佳。

本專利申請說明書中使用之所謂「5到14員環雜芳烷氧基」，係指在前述定義之「5到14員環雜芳烷基」中，其末端鍵結有氧原子之基，具體來說，可舉例如噻吩基甲基氧基、呋喃基甲基氧基、吡啶基甲基氧基、嗒咭基甲基氧基、嘍啶基甲基氧基、吡咭基甲基氧基等，又以例如噻吩基甲基氧基、呋喃基甲基氧基、吡啶基甲基氧基等為佳。

本專利申請說明書中使用之所謂「5到14員環雜芳烷基」，係指在前述定義之「5到14員環雜芳基」中，其末端鍵結有氧原子之基，具體來說可舉例如：吡咯基氧基、吡啶基氧基、噁吡啶基氧基、噁吡嗪基氧基、吡嗪基氧基、三唑基氧基、四唑基氧基、5 基、苯并三唑基氧基、吡唑基氧基、咪唑基氧基、苯并咪唑基氧基、吡啶基氧基、異吡啶基氧基、吡啶基氧基、嘧啶基氧基、嘧啶基氧基、喹啉基氧基、異喹啉基氧基、喹啉基氧基 (quinolizyloxy)、呋喃基氧基 (phthalazyloxy)、噻吩基氧基、噻吩基氧基、噻吩基氧基、噻吩基氧基、咪唑三吡啶基氧基、吡嗪并噁吡啶基氧基、吡啶基氧基、啡啶基氧基、咪唑基氧基、咪唑基氧基、呋喃基氧基、啡啶基氧基、啡啶基氧基、咪唑吡啶基氧基、咪唑噁吡啶基氧基、吡啶吡啶基氧基、吡啶吡啶基氧基、噻吩基氧基、苯并噻吩基氧基、呋喃基氧基、呋喃基氧基、環戊呋喃基氧基、苯并呋喃基氧基、異苯并呋喃基氧基、噻唑基氧基、異噻唑基氧基、苯并噻唑基氧基、苯并噻二唑基氧基、啡噻吡基氧基、異噻唑基氧基、呋喃基氧基、啡噻吡基氧基、噻唑基氧基、異噻唑基氧基、苯并噻唑基氧基、噻二唑基氧基、吡啶噻唑基氧基、咪唑噻唑基氧基、噻吩并呋喃基氧基、呋喃吡咯基氧基、吡啶噻吡基氧基等，又以例如噻吩基氧基、吡啶基氧基、噁吡啶基氧基、吡嗪基氧基等為佳。

本專利申請說明書中使用之所謂「脂肪族 $C_{2-22}$ 醯基」，係指在前述定義之「 $C_{1-22}$ 烷基」、「不飽和 $C_{2-22}$ 烷基」中，其末端鍵結有羰基之基，可舉例如：乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、三甲基乙醯基、己醯基、癸醯基、月

桂醯基、肉荳蔻醯基、棕櫚醯基、硬脂醯基、花生醯基、丙烯醯基、丙炔醯基(propiol)、巴豆醯基、異巴豆醯基、油醯基、亞油醯基等，又以碳原子數2到6之脂肪族醯基為佳，例如乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、丙烯醯基等。

- 5 本專利申請說明書中使用之所謂「芳香族 $C_{7-15}$ 醯基」，係指在前述定義之「 $C_{6-14}$ 芳基」或「5到14員環雜芳基」中，其末端鍵結有羰基之基，例如苯醯基、1-萘醯基、2-萘醯基、甲基吡啶醯基、菸鹼醯基基、異菸鹼醯基、呋喃甲醯基、噻吩羰基等，又以例如苯醯基、甲基吡啶醯基、菸鹼醯基基、異菸鹼醯基等  
10 為佳。

本專利申請說明書中使用之所謂「 $C_{1-22}$ 烷磺醯基」，係指前述定義之「 $C_{1-22}$ 烷基」所鍵結之磺醯基，具體來說可舉例如甲磺醯基、乙磺醯基、正丙磺醯基、異丙磺醯基等，又以例如甲磺醯基等為佳。

- 15 本專利申請說明書中使用之所謂「 $C_{6-14}$ 芳磺醯基」，係指前述定義之「 $C_{6-14}$ 芳基」所鍵結之磺醯基，具體來說可舉例如苯磺醯基基、1-萘磺醯基、2-萘磺醯基等，又以例如苯磺醯基等  
20 為佳。

- 本專利申請說明書中使用之所謂「脂肪族 $C_{2-22}$ 醯氧基」，係指在前述定義之「脂肪族 $C_{2-22}$ 醯基」中，其末端鍵結有氧原子之基，可舉例如乙醯氧基、丙醯氧基、丙烯醯氧基等，又以例如乙醯氧基基、丙醯氧基等為佳。

本專利申請說明書中使用之所謂「 $C_{2-22}$ 烷氧基羰基」，係指在前述定義之「 $C_{1-22}$ 烷氧基」中，其末端鍵結有羰基之基，例

如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基、正丁氧基羰基、異丁氧基羰基、第二丁氧基羰基、第三丁氧基羰基等，又以例如乙氧基羰基、異丙氧基羰基等為佳。

5 本專利申請說明書中使用之所謂「不飽和C<sub>3-22</sub>烷氧基羰基」，係指在前述定義之「不飽和C<sub>2-22</sub>烷氧基」中，其末端鍵結有羰基之基，可舉例如乙烯氧基羰基、烯丙氧基羰基、1-丙烯氧基羰基、2-丙烯氧基羰基、異丙烯氧基羰基、丙炔氧基羰基、2-丁炔氧基羰基等，又以例如烯丙氧基羰基等為佳。

10 本專利申請說明書中使用之所謂「C<sub>1-22</sub>烷基硫基」，係指在前述定義之「C<sub>1-22</sub>烷基」中，其末端鍵結有硫原子之基，可舉例如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基等，又以例如甲硫基、乙硫基等為佳。

15 本專利申請說明書中使用之所謂「C<sub>1-22</sub>烷基亞磺醯基」，係指在前述定義之「C<sub>1-22</sub>烷基」中，其末端鍵結有亞磺醯基之基，可舉例如甲亞磺醯基、乙亞磺醯基、正丙亞磺醯基、異丙亞磺醯基等，又以例如甲亞磺醯基、乙亞磺醯基等為佳。

20 本專利申請說明書中使用之所謂「C<sub>1-22</sub>烷基磺醯氧基」，係指在前述定義之「C<sub>1-22</sub>烷基磺醯基」中，其末端鍵結有氧原子之基，可舉例如甲磺醯氧基、乙磺醯氧基、正丙磺醯氧基、異丙磺醯氧基等，又以甲磺醯氧基等為佳。

本專利申請說明書中使用之所謂「可具有取代基」之取代基，係指

- (1) 鹵素原子、
- (2) 羥基、

- (3) 硫醇基、
- (4) 硝基、
- (5) 亞硝基、
- (6) 氰基、
- 5 (7) 羧基、
- (8) 羥基磺醯基、
- (9) 胺基、
- (10)  $C_{1-22}$  烷基
- (例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第
- 10 二丁基、第三丁基等)、
- (11) 不飽和  $C_{2-22}$  烷基
- (例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、
- 乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基
- 等)、
- 15 (12)  $C_{6-14}$  芳基
- (例如苯基、1-萘基、2-萘基等)、
- (13) 5到14員環雜芳基
- (例如噻吩基、呋喃基、吡啶基、嗒吡基、嘧啶基、吡嗪基
- 等)、
- 20 (14) 3到14員環非芳香族雜環式基
- (例如氮雜環丙基、氮雜環丁基、吡咯啉基、吡咯基、哌啉
- 基、哌嗪基、單六氮吡啶基基、單六氮哌嗪基(homopiperazyl)、
- 咪唑基、吡唑啉基、咪唑啉基、嗎福啉基、硫嗎福啉基、咪唑
- 啉基、噁唑啉基、吡嗪基等)、

- (15)C<sub>3-14</sub>環烷基(例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基)、
- (16)C<sub>1-22</sub>烷氧基  
(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、第二丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基等)、
- 5 (17)不飽和C<sub>2-22</sub>烷氧基  
(例如乙烯氧基、烯丙氧基、1-丙烯氧基、2-丙烯氧基、異丙烯氧基、乙炔氧基、1-丙炔氧基、2-丙炔氧基、1-丁炔氧基、2-丁炔氧基等)、
- 10 (18)C<sub>6-14</sub>芳烷基  
(例如苯氧基、1-萘氧基、2-萘氧基等)、
- (19)C<sub>7-22</sub>芳烷氧基  
(例如苄基氧基、苄乙基氧基、3-苄丙基氧基、4-苄丁基氧基、1-萘甲基氧基、2-萘基甲基氧基等)
- 15 (20)5到14員環雜芳烷氧基  
(例如噻吩基甲基氧基、呋喃基甲基氧基、吡啶基甲基氧基、噁吡基甲基氧基、嘧啶基甲基氧基、吡嗪基甲基氧基等)、
- (21)5到14員環雜芳烷基  
(例如噻吩基氧基、呋喃基氧基、吡啶基氧基、噁吡基氧基、嘧啶基氧基、吡嗪基氧基等)、
- 20 (22)脂肪族C<sub>1-22</sub>醯基  
(例如乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、三甲基乙醯基、己醯基、癸醯基、月桂醯基、肉荳蔻醯基、棕櫚醯基、硬脂醯基、花生醯基、丙烯醯基、丙炔醯基(propiol)

基、巴豆醯基、異巴豆醯基、油醯基、亞油醯基等)、

(23)芳香族 $C_{7-15}$ 醯基

(例如苯甲醯基、1-萘甲醯基、2-萘甲醯基等)、

(24)脂肪族 $C_{2-22}$ 醯氧基

5 (例如乙醯氧基、丙醯氧基、丙烯氧基等)、

(25) $C_{2-22}$ 烷氧基羰基

(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基、正丁氧基羰基、異丁氧基羰基、第二丁氧基羰基、第三丁氧基羰基等)、

10 (26)不飽和 $C_{3-22}$ 烷氧基羰基

(例如乙烯氧基羰基、烯丙氧基羰基、1-丙烯氧基羰基、2-丙烯氧基羰基、異丙烯氧基羰基、丙炔氧基羰基、2-丁炔氧基羰基)、

(27) $C_{1-22}$ 烷硫基

15 (例如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基等)、

(28) $C_{1-22}$ 烷基亞磺醯基

(例如甲亞磺醯基、乙亞磺醯基、正丙亞磺醯基、異丙亞磺醯基等)、

(29) $C_{1-22}$ 烷基磺醯基

20 (例如甲磺醯基、乙磺醯基、正丙磺醯基、異丙磺醯基等)、

(30) $C_{6-14}$ 芳基磺醯基

(例如苯磺醯基、1-萘磺醯基、2-萘磺醯基等)、

(31) $C_{1-22}$ 烷基磺醯氧基

(例如甲磺醯氧基、乙磺醯氧基、正丙磺醯氧基、異丙磺醯

氧基等)、

(32)可舉選自胺甲醯基等之1個以上之基，以例如胺基、  
C<sub>1-22</sub>烷基、不飽和C<sub>2-22</sub>烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、5到14員環雜芳基、3  
到14員環非芳香族雜環式基、C<sub>3-14</sub>環烷基等為佳，其中又以例  
5 如胺基、C<sub>1-22</sub>烷基、3到14員環非芳香族雜環式基、C<sub>3-14</sub>環烷基  
等為佳。又，作為「可具有取代基」中之該取代基所舉之前述  
(9)胺基及(31)胺甲醯基係更可以1到2個之C<sub>1-22</sub>烷基、不飽和  
C<sub>2-22</sub>烷基或C<sub>6-14</sub>芳基取代之。

接著，說明有關本發明之式(I)之化合物。

10 式(I)之化合物係可藉由抑制VEGF產生，來抑制血管  
內皮細胞之增生，且在活體中，更具有抑制固體腫瘤細胞增生  
之作用，以前述之式(I-a)之化合物為佳，其中又以式(I  
-b)之化合物為佳，尤以式(I-c)之化合物最適宜。

式(I)之化合物以7位側鏈為構造型特徵，故最適宜之  
15 化合物群可作為式(I-d)之化合物來定義。式(I-d)之化  
合物中，最適宜之化合物之詳細實施態樣可以前述之「5.」到  
「19.」之發明之化合物為例示。

以下，就式(I-d)之化合物中，適宜之化合物例說明之，  
包含後述之實施例化合物，適宜之化合物群可舉例如化合物  
20 6、化合物9、化合物12、化合物15、化合物16、化合物20、化  
合物21、化合物22、化合物25、化合物26、化合物27、化合物  
31、化合物34、化合物36、化合物38、化合物39、化合物40、  
化合物41、化合物42、化合物44、化合物45、化合物48、化合  
物51、化合物53、化合物54、化合物55、化合物57、化合物58、

化合物62、化合物63、化合物64、化合物65、化合物69、化合物70、化合物72、化合物75、化合物77、化合物79、化合物85、化合物88、化合物105、化合物106、化合物108、化合物109及化合物131。其中，適宜之化合物為化合物6、化合物9、化合物12、化合物16、化合物21、化合物25、化合物26、化合物27、化合物31、化合物36、化合物38、化合物44、化合物45、化合物54、化合物63、化合物64、化合物69、化合物75、化合物85、化合物109及化合物131等，當中尤可舉化合物9、化合物12、化合物26、化合物44、化合物45及化合物75等。

10 接著，就本發明之式 ( I ) 之化合物之製造方法說明之。

式 ( I ) 之化合物可藉由將具有產生生理活性物質11107D[式 ( I ) 中， $R^3$ 、 $R^6$ 及 $R^{21}$ 為羥基、 $R^7$ 為乙醯氧基之化合物]之能力之鏈球菌屬之菌株，在需氧條件下培養，從菌體及培養液中採取，更以得到之11107D為鍵化合物，藉通用方法進行化學修飾來製造。

15 首先，說明11107D之製造方法。

用以生產11107D之菌，可舉下述之寄存菌株為例。該菌株是國際寄存於日本國305-8566茨城縣筑波市東1丁目1番地1中央第6所在之獨立行政法人產業技術綜合研究所、專利生物寄存中心(IPOD)。亦即，*Streptomyces* sp. Mer-11107係以FERM P-18144寄存於日本國305-8566茨城縣筑波市東1丁目1番3號所在之工業技術院生命工學工業技術研究所，更在日本國305-8566茨城縣筑波市東1丁目1番地中央第6所在之獨立行政法人產業技術綜合研究所，將之移管為國際寄存FERM

BP-7812。

用以製造11107D之菌株，係屬於鏈球菌屬，只要具有產生11107D之能力者，該等菌株之變異體亦包含在內，並無特別限制，除了上述菌株以外，可舉例如Streptomyces sp. A-1532、  
5 Streptomyces sp. A-1533、Streptomyces sp. A-1534等。這些菌株也各自以FERM BP-7849、FERM BP-7850及FERM BP-7851國際寄存於日本國305-8566茨城縣筑波市東1丁目1番地1 中央第6所在之獨立行政法人產業技術綜合研究所、專利生物寄存中心(IPOD)。

10 接著，詳細說明11107D之製造中，1.被分離之生產菌之性狀、2.生產菌之培養法、及3.活性物質之純化法。

1.被分離之生產菌之性狀

作為本發明化合物之純化原料，期望可使用鏈球菌屬之菌種之任一者，而本發明之代表性菌株，可舉本發明人賦予  
15 Mer-11107菌株之編號之菌株。該菌株之菌學性狀係如下所述。

(1).形態

從基生菌伸長螺旋狀(Spirales)之需氧菌絲體。成熟之需氧菌絲體之先端形成有由10~20個左右之圓筒型孢子形成之孢子鏈。孢子之大小約為 $0.7 \times 1.0 \mu\text{m}$ ，孢子之表面顯示平滑  
20 (smooth)，無法判斷孢子囊、菌核、鞭毛等特殊器官。

(2).在各種培養基之生育狀態

在各種培養基上於28°C培養2週後之培養性狀顯示於下。色調之記載係以Container Corporation of America 之Color Harmony Manual之色標名與括弧內所示符號來表示。

## 1) 酵母・麥芽培養基培養基

生育良好，其表面著生了需氧菌絲體，可見到灰色之孢子 (Light gray ; d)。培養物裡面為Light melon yellow (3ea)。不產生溶解性色素。

## 5 2) 麥片瓊脂培養基

生育為中等程度，其表面著生有少數需氧菌絲體，可見到灰色之孢子 (Gray ; g)。培養物裡面為Nude tan (4gc)或Putty (1 1/2 ec)。不產生溶解性色素。

## 3) 澱粉・無機鹽瓊脂培養基

10 生育良好，其表面著生有需氧菌絲體，可看見灰色之孢子 (Gray ; e)。培養物裡面為Fawn (4ig)或Gray (g)。不產生溶解性色素。

## 4) 丙三醇・天冬醯胺酸瓊脂培養基

15 生育良好，其表面著生有需氧菌絲體，可看見白色之孢子 (White ; a)。培養物裡面為Pearl pink (3ca)。不產生溶解性色素。

## 5) 腺・酵母・鐵瓊脂培養基

生育不佳，其表面不著生需氧菌絲體。培養物裡面為Light melon yellow (3ea)。不產生溶解性色素。

## 6) 酪胺酸瓊脂培養基

20 生育良好。其表面著生有需氧菌絲體，可看見白色之孢子 (White ; a)。培養物理面為Pearl pink (3ca)。不產生溶解性色素。

## (3).各種碳原子源之合成代謝

在Pridham・Gottlieb瓊脂培養基中添加各種碳原子源，於28°C培養2週後之生育狀況顯示於下。

- 1) L-阿拉伯糖 ±
- 2) D-木糖 ±
- 3) D-葡萄糖 +
- 4) D-果糖 +
- 5) 蔗糖 +
- 6) 肌醇 +
- 7) L-鼠李糖 -
- 8) D-甘露糖醇 +
- 9) D-棉子糖 +
- 10 (+為合成代謝，± 為稍微合成代謝，-為幾乎未合成代謝。)

#### (4).生理學之諸性質

本菌之生理學諸性質如下所述。

- (a)生育溫度範圍(酵母・麥芽瓊脂培養基，培養2週)  
12°C~37°C
- 15 (b)最適溫度範圍(酵母・麥芽瓊脂培養基，培養2週)  
21°C~33°C
- (c)明膠之液化(葡萄糖・朊・明膠培養基) 陰性
- (d)牛奶之凝固(脫脂牛奶培養基) 陰性
- (e)牛奶之朊化(脫脂牛奶培養基) 陰性
- 20 (f)澱粉之加水分解(澱粉・無機鹽瓊脂培養基) 陽性
- (g)黑色素樣色素之產生(朊・酵母・鐵瓊脂培養基) 陰性  
(酪胺酸培養基) 陰性
- (h)硫化氫之產生(朊・酵母・鐵瓊脂培養基) 陰性
- (i)硝酸鹽之還原(含0.1%硝酸鉀培養液) 陰性

(j)食鹽之耐性(酵母・麥芽瓊脂培養基，培養2週)

在食鹽含量4%以下生育

(5).菌體成分

從本菌之細胞壁中檢測出LL-二胺基庚二酸及甘胺酸。

- 5 根據以上之菌學性質，判斷本菌為鏈球菌屬 (Streptomyces) 之菌。於是本發明人命名本菌為Streptomyces sp. Mer-11107，以受存編號FERM P-18144寄存於工業技術院生命工學工業技術研究所。

2.生產菌之培養法

- 10 本發明之生理活性物質11107D，係可藉由將上述菌株接種於營養源培養基，以需氧培養來製造。作為生理活性物質11107D之生產菌者，只要是屬於鏈球菌屬，具有可生產11107D之能力者皆可，並不僅限於上述菌株，而全可為本發明利用。

- 上述微生物之培養方法，原則上是以一般微生物之培養法  
15 為基準，而通常以藉液體培養之振動培養、在通氣攪拌培養等之需氧條件下實施為佳。用於培養之培養基，只要是含有屬於鏈球菌屬之微生物可利用之營養源之培養基即可，各種合成、半合成培養基、天然培養基等任一者皆可利用。培養基之組成，作為碳原子源者，可將葡萄糖、蔗糖、果糖、丙三醇、糊  
20 精、澱粉、糖蜜、大豆油等單獨使用或組合使用。作為氮原子源者，可將例如Pharmamedia、腺、肉粹取、大豆粉、酪蛋白、胺基酸、酵母粹取、尿素等有機氮原子源，例如硝酸鈉、硫酸銨等無機氮原子源單獨使用或組合使用。其他亦可因應需要而添加使用例如氯化鈉、氯化鉀、碳酸鈣、硫酸鎂、磷酸鈉、磷

酸鉀、氯化鈷等鹽類、重金屬類鹽、維生素B及生物素等之維生素類。又，若培養中發泡很顯著時，亦可適當地於培養基中  
添加各種消泡劑。添加消泡劑時，必須是不會對目的物質造成  
不良影響之濃度，例如使用濃度以0.05%以下為佳。

- 5 培養條件可在該菌株可良好生育而生產上述物質之範圍  
內適當地選擇。培養基之pH為例如5~9左右，通常以中性附近  
為佳。培養溫度通常為20~40°C，以保持於28~35°C為佳。當然  
可因應使用微生物之種類或特性、外部條件等適當地變更，選  
擇最適當條件。培養液中所蓄積之本發明之生理活性物質  
10 11107D可藉由利用其性狀之一般分離方法，例如溶劑粹取法、  
吸附樹脂法等來回收。

### 3. 活性物質之純化法

- 培養結束後，為了從培養液採取11107D，可利用一般用以  
將微生物代謝產物從該培養液單離之分離、精製方法。例如：  
15 利用甲醇、乙醇、丁醇、乙酸乙酯、三氯甲烷等之有機溶劑粹  
取、各種離子交換色譜層析法、利用交聯葡萄糖LH-20等之膠  
濾過色譜層析法、藉活性碳、二氧化矽膠等之吸著色譜層析法  
或藉薄層色譜層析法之吸脫著處理、或利用反相柱等之高速液  
體色譜層析法等已知之各種方法。又，純化方法並不特別限定  
20 於在此所示之方法。

可藉由將這些方法單獨或以任意順序組合、或反覆使用，  
來單離、純化11107D。

接著，說明11107D以外之式(I)之化合物之製造方法。

式(I)之化合物可以業經單離、純化之11107D為起始化

合物，利用一般有機合成方法來變換該化合物上之羥基及/或羥基之保護基，合成各種化合物。合成方法之代表者可舉例如：

A. 胺甲酸乙酯衍生物之製造法、B. 硫胺甲酸乙酯衍生物之製造法、C. 醚衍生物之製造法、D. 酯衍生物之製造法、E. 磷酸酯或單醯胺磷酸酯衍生物之製造法、F. 硫酸酯或醯胺硫酸酯衍生物之製造法、G. 鹵素衍生物之製造法、H. 磺酸酯衍生物之製造法、I. 胺衍生物之製造法、J. 藉羥基之氧化之側氧體之製造方法等。

又，羥基之保護基之導入及除去，會隨著關於其種類及製造之化合物之安定性而有所不同，不過可依據例如文獻記載之方法

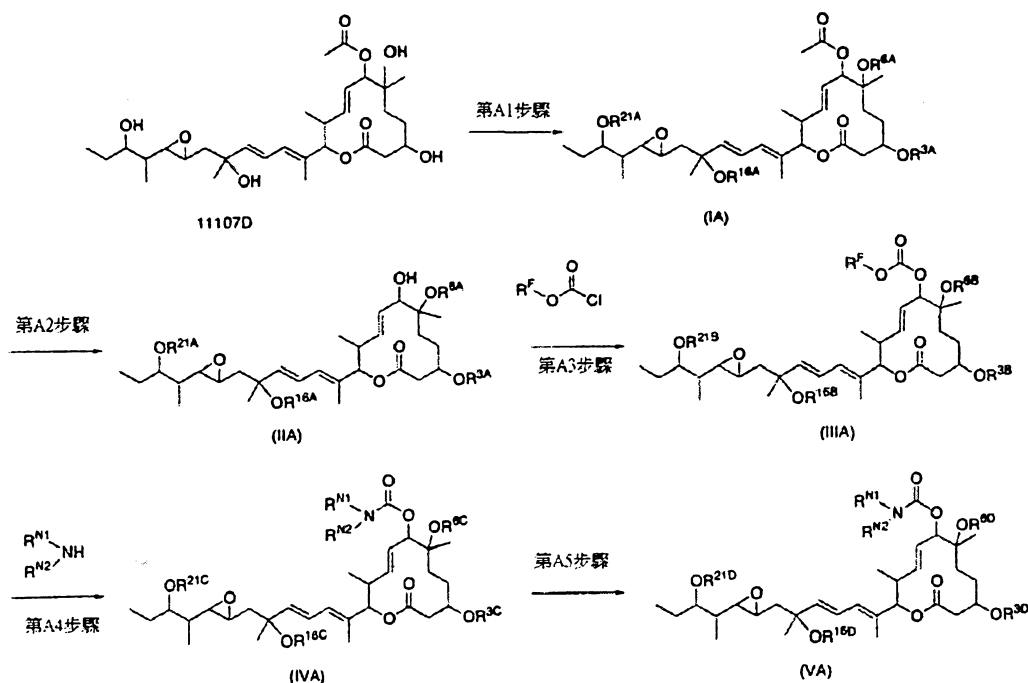
10 法 [Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. (T.W. Greene) 著, John Wiley & Sons 社 (1981) 年參考] 或以此為基準之方法來進行。式 (I) 之化合物可藉由適當組合羥基之保護基之導入、除去反應及前述製造法來製造。具體來說，式 (I) 之化合物中， $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^{21}$  為前述 9) 中所列舉之取代基之化合物，

15 可使用胺甲酸乙酯衍生物之製造法、硫胺甲酸乙酯衍生物之製造法或胺衍生物之製造法，而為前述 2) 到 5) 中所列舉之取代基之化合物可使用醚衍生物之製造法，為前述 6) 所列舉之取代基之化合物可使用酯衍生物之製造法，為前述 11) 到 13) 所列舉之取代基之化合物可使用磷酸酯或單醯胺磷酸酯衍生物

20 之製造法，為前述 10) 所列舉之取代基之化合物可使用硫酸酯、醯胺硫酸酯衍生物或磺酸酯衍生物之製造法，為前述 8) 所列舉之取代基之化合物可使用鹵素衍生物之製造法，為前述 7) 中所列舉之取代基之化合物可使用羥基之保護基之導入、除去反應來製造。

接著，說明用以製造式 ( I ) 之化合物所使用之各種合成方法。

### A. 胺甲酸乙酯衍生物之製造法



- 5 [式中，R<sup>3A</sup>、R<sup>6A</sup>、R<sup>16A</sup>及R<sup>21A</sup>係表示氫原子或保護基(唯，R<sup>3A</sup>、R<sup>6A</sup>、R<sup>16A</sup>及R<sup>21A</sup>不同時表示氫原子)、R<sup>3B</sup>、R<sup>6B</sup>、R<sup>16B</sup>及R<sup>21B</sup>係表示氫原子、保護基或以式R<sup>F</sup>O-CO-表示之基(在此，R<sup>F</sup>係表示可具有取代基之C<sub>6-14</sub>芳基)(唯，R<sup>3B</sup>、R<sup>6B</sup>、R<sup>16B</sup>及R<sup>21B</sup>不同時表示氫原子。)、R<sup>3C</sup>、R<sup>6C</sup>、R<sup>16C</sup>及R<sup>21C</sup>係表示氫原子、保護基或以式R<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>N-CO-表示之基(在此，R<sup>N1</sup>及R<sup>N2</sup>係表示與前述定義相同之基)]
- 10

第A1步驟是製造式 ( I A ) 之化合物之步驟。本步驟係藉保護11107D之羥基來達成。

- 保護羥基之反應會隨保護基之種類而有所不同，可以有機
- 15 合成化學中通常所知之方法來進行。

作為保護基者可舉例如：可以1-乙氧基乙基、四氫吡喃基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲氧基環己基、4-甲氧基四氫吡喃基、4-甲氧基四氫硫代吡喃基、4-甲氧基四氫硫代吡喃基 S,S-二氧化物、甲氧基甲基、甲基硫甲基、甲氧基乙氧基甲基、三氯乙氧基甲基、三甲基矽基乙基、三甲基矽基乙氧基甲基、第三丁基二甲基矽基、三乙基矽基、二乙基異丙基矽基、三甲基矽基、三異丙基矽基、甲基二-第三丁基矽基、二苯基甲基矽基、苄基、對甲氧基苄基、對甲基苄基、對硝基苄基、對氯苄基、三苯基甲基等來適當保護全部或一部分之羥基。

例如1-乙氧基乙基、四氫吡喃基、1-甲氧基環己基、4-甲氧基四氫吡喃基、4-甲氧基四氫硫代吡喃基、4-甲氧基四氫硫代吡喃基-S,S-二氧化物等之各羥基之保護衍生物，係使乙基乙烯醚或二氫吡喃等之適合之乙烯醚在酸存在下藉由與11107D處理來合成。作為酸者可使用一般之例如：對甲苯磺酸吡啶鎰(PPTS)、對甲苯磺酸、樟腦磺酸、乙酸、三氯代乙酸、甲磺酸等有機酸；例如氯化氫、硝酸、鹽酸、硫酸等無機酸，又以使用例如對甲苯磺酸吡啶鎰(PPTS)、對甲苯磺酸、樟腦磺酸等為佳。反應中所使用之溶劑並無特別限制，以不容易與原料物質反應之不活性溶劑為佳，可舉例如四氫呋喃、二乙醚、二異丙醚、二氧雜環己烷、二甲氧基乙烷等醚類；例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、1,2-二環乙烷等鹵化碳氫類；例如己烷、苯、甲苯等碳氫類；例如丙酮、甲基乙酮等酮類；例如乙腈等腈類；例如N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-

吡啶酮、六甲基磷醯胺等醯胺類；二甲基亞砷等之亞砷類，又以使用例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氫呋喃等為佳。反應時間為10分鐘到5日，以1日到2日為佳。反應溫度為從-78°C加熱回流之溫度，以室溫為佳。反應中所使用之乙烯醚及酸係相對於

5 11107D，各自為1~200當量及0.05~2當量，又以各自為30~50當量及0.1~0.3當量為佳。

又，其他保護基可舉例如：甲氧基甲基、甲基硫甲基、甲氧基乙氧基甲基、三氯乙氧基甲基、三甲基矽基乙基、三甲基矽基乙氧基甲基、第三丁基二甲基矽基、三乙基矽基、三甲基

10 矽基、二乙基異丙基矽基、三-異丙基矽基、二-第三丁基甲基矽基、二苯基甲基矽基、苄基、對甲氧基苄基、對甲基苄基、對硝基苄基、對氯苄基、三苯基甲基等。這些羥基之保護衍生物可藉由使該等之氯基體、溴基體或三氟甲磺醯基體在鹼存在下反應來合成。作為鹼者為一般之有機鹼、無機鹼，有機鹼可

15 舉例如咪唑、4-二甲基胺基吡啶、吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶等芳香族鹼；例如N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啶、三乙胺、三甲胺、二-異丙基乙胺、環己基二甲胺、N-甲基咪啉、1,8-雙(二甲胺基)萘等3級胺；例如二-異丁胺、二環己胺等2級胺；例如甲基鋰、丁基鋰等烷基鋰；例如甲氧鈉、乙氧鈉等之金屬之

20 醇鹽，無機鹼可舉例如氫化鈉、氫化鉀等之氫化鹼金屬；例如氫化鈣等氫化鹼土金屬；例如氫氧化鈉、氫氧化鉀等之鹼金屬之氫氧化物；例如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹等鹼金屬之碳酸鹽；例如碳酸氫鈉等鹼金屬之碳酸氫鹽，又以例如咪唑、4-二甲基胺基吡啶等之芳香族鹼、及三乙胺等3級胺為佳。反應中所使

用之溶劑並無特別限制，以不容易與原料物質反應者為佳，可舉前述不活性溶劑，又以使用例如四氫呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺等為佳。反應時間為10分鐘到3日，又以1日到2日為佳。反應溫度為從-78°C加熱回流之溫度，又以-10°C到50°C為佳。反應所使用之氯基體、溴基體或三氟甲磺醯基體及鹼，係相對於11107D，各自為3~30當量及0.5~20當量，又以各自為5~15當量及0.5~10當量為佳。

又，藉由選擇用於羥基之保護之試劑及其當量，可選擇性保護11107D之羥基。例如利用氯三乙基矽烷、三乙胺、4-二甲基胺基吡啶，在二氯甲烷中、或例如利用第三丁基氯二甲基矽烷、咪唑，在N,N-二甲基甲醯胺中，於室溫下進行反應，藉此可得到3位及21位之羥基被選擇性保護之化合物。這時，藉由限制例如氯三乙基矽烷或第三丁基氯二甲基矽烷等之當量，可優先保護3位羥基。更，這時，以矽基保護4個羥基當中之2個或3個後，剩下的2個或1個羥基可以前述乙氧基乙基保護。

第A2步驟是製造式(IIA)之化合物之步驟。本步驟是藉由將式(IA)之化合物之乙醯氧基在不活性溶劑中以鹼處理，變換為羥基來達成。

所使用之鹼，無機鹼可舉例如氫化鈉、氫化鉀等之氫化鹼金屬；例如氫化鈣等氫化鹼土金屬；例如氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀等鹼金屬之氫氧化物；例如碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸鉀等鹼金屬之碳酸鹽；例如碳酸氫鈉等鹼金屬之碳酸氫鹽；例如甲氧鋰、甲氧鈉、乙氧鈉、第三丁氧鉀等金屬之烷氧基金屬等，其他可舉例如將硝酸胍、鹽酸胍等胍鹽以甲氧鈉等中和調製之

胍溶液等。適宜之鹼可舉碳酸鉀、胍溶液。

所使用之不活性溶劑除了前述不活性溶劑之外，例如甲醇、乙醇、異丙醇、第三丁醇等之醇系溶劑或水，這些溶劑亦可混合使用。適當之溶劑可舉醇系溶劑、或醇與鹵素系溶劑之混合液。反應時間為10分鐘到5日，以30分鐘到1日為佳。反應溫度為 $-78^{\circ}\text{C}$ 到加熱回流之溫度，以室溫為佳。反應所使用之鹼係相對於式(IA)之化合物為1~10當量，又以2~5當量為佳。

第A3步驟是製造式(IIIA)之化合物之步驟。本步驟係藉由將式(IIA)之化合物之羥基在鹼存在下，以氣甲酸酯衍生物或羰基二咪唑處理來達成。作為氣甲酸酯衍生物者可舉例如4-硝基苯基氣甲酸酯、苯基氣甲酸酯、4-氯苯基氣甲酸酯、4-溴苯基氣甲酸酯、2,4-二硝基苯基氣甲酸酯等。作為鹼者可舉前述之有機鹼、無機鹼，以使用例如二異丙基乙胺、二甲胺基吡啶、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氫化鈉等為佳。用於反應之溶劑並無特別限制，以不容易與原料物質反應者為佳，可舉前述不活性溶劑，以使用例如四氫呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺等為佳。使用於反應之氣甲酸酯衍生物及鹼係相對於式(IIA)之化合物，各自為1~5當量及1~20當量，又以各自為2~5當量及1~10當量為佳。反應時間為10分鐘到30小時，以1到4小時為佳。反應溫度為從 $-78^{\circ}\text{C}$ 加熱回流之溫度，以 $-10^{\circ}\text{C}$ 到 $50^{\circ}\text{C}$ 為佳。

又，第A1步驟中，化合物(IA)之 $\text{OR}^{3\text{A}}$ 、 $\text{OR}^{6\text{A}}$ 、 $\text{OR}^{16\text{A}}$ 、 $\text{OR}^{21\text{A}}$ 之1到3個未被保護之羥基之化合物，在第A3步驟中，可將該等之羥基變換為碳酸酯基。

亦即，將11107D之7位之乙醯氧基變換為碳酸酯基時，藉以適當之鹼與氯甲酸酯衍生物處理，化合物(IA)之其他羥基即可與7位之羥基同樣地可變換為碳酸酯基。

第A4步驟係製造式(IVA)之化合物之步驟。本步驟可藉由將式(IIIA)之碳酸酯在不活性溶劑中、鹼存在下，與形成所希望之式(I)之化合物之胺( $R^{N^1}R^{N^2}H$ )、或僅以胺處理來達成。

所使用之胺可舉例如甲胺、乙胺、正丙胺、正丁胺、正辛胺、癸胺、環丙胺、環戊胺、環己胺、二甲胺、二乙胺、乙基甲胺、N,N-二甲基乙烯二胺、N,N-二甲基-1,3-丙烷二胺、N,N-二甲基-1,4-丁烷二胺、N,N-二乙基乙烯二胺、N,N-二乙基-1,3-丙烷二胺、N,N-二乙基-1,4-丁烷二胺、N,N,N'-三甲基乙烯二胺、N,N,N'-三甲基-1,3-丙烷二胺、N,N,N'-三甲基-1,4-丁烷二胺、N,N-二甲基-N'-乙基乙烯二胺、N,N-二甲基-N'-乙基-1,3-丙烷二胺、N,N-二甲基-N'-乙基-1,4-丁烷二胺、N,N,N'-三乙基乙烯二胺、N,N,N'-三乙基-1,3-丙烷二胺、N,N,N'-三乙基-1,4-丁烷二胺、N,N-二乙基-N'-甲基乙烯二胺、N,N-二乙基-N'-甲基-1,3-丙烷二胺、N,N-二乙基-N'-甲基-1,4-丁烷二胺、N-苄基-N,N'-二甲基乙烯二胺、N-苄基-N,N'-二甲基-1,3-丙烷二胺、N-苄基-N,N'-二甲基乙烯二胺、N-苄基-N,N'-二甲基-1,3-丙烷二胺、味啉、硫代嗎福啉、硫代嗎福啉-S-氧化物、硫代嗎福啉-S-二氧化物、吡咯啉、哌啉、哌啶、升哌啶、4-羥基哌啉、4-甲氧基哌啉、4-甲基哌啶、4-乙基哌啶、4-(正丙基)哌啶、4-(正丁基)哌啶、4-(異丙基)哌啶、4-環丁基哌啶、4-環戊基哌啶、4-環己基哌啶、4-環庚基哌啶、4-環辛基

哌啶、4-(環丙基甲基)哌啶、4-苄基哌啶、4-甲基哌啶、4-乙  
 基哌啶、1-(2-胺基乙基)吡咯啉、1-(2-(甲基胺基)乙基)吡咯  
 啉、1-(3-胺基丙基)吡咯啉、1-(3-(甲基胺基)丙基)吡咯啉、1-(2-  
 胺基乙基)哌啶、1-(2-(甲基胺基)乙基)哌啶、1-(3-胺基丙基)  
 5 哌啶、1-(3-(甲基胺基)丙基)哌啶、1-(2-胺基乙基)咪啉、1-(2-(甲  
 基胺基)乙基)咪啉、1-(3-胺基丙基)咪啉、1-(3-(甲基胺基)丙基)  
 咪啉、1-甲基-4-(2-胺基乙基)哌啶、1-甲基-4-(3-胺基丙基)哌  
 啶、1-甲基-4-(3-(甲基胺基)丙基)哌啶、4-胺基-1-甲基哌啶、4-  
 甲基胺基-1-甲基哌啶、4-甲基胺基-1-乙基哌啶、4-甲基胺基  
 10 -1-(正丙基)哌啶、4-甲基胺基-1-(正丁基)哌啶、4-(二甲基胺基)  
 哌啶、4-(二乙基胺基)哌啶、4-(吡咯啉-1-基)哌啶、4-(哌啶-1-  
 基)哌啶、3-胺基吡啶、3-(甲基胺基)吡啶、苯胺、N-甲基苯胺、  
 N,N-二甲基對苯二胺、N,N-二甲基間苯二胺、N,N,N'-三甲基  
 對苯二胺、N,N,N'-三甲基間苯二胺、1-萘基胺、2-萘基胺、  
 15 苄基胺、N-甲基苄基胺、苄乙基胺、N-甲基苄乙基胺、2-甲基  
 吡啶醯胺、3-甲基吡啶醯胺、4-甲基吡啶醯胺、N-甲基-2-甲基  
 吡啶醯胺、N-甲基-3-甲基吡啶醯胺、N-甲基-4-甲基吡啶醯胺、  
 2,5-二氮二環[2.2.1]庚烷、3,8-二氮二環[3.2.1]辛烷、1,4-二氮二  
 環[4.3.0]壬烷等。

20 作為鹼者可舉前述之有機鹼、無機鹼，以使用例如二異丙  
 基乙胺、二甲胺基吡啶、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氫  
 化鈉等為佳。用於反應之溶劑並無特別限制，以不容易與原料  
 物質反應者為佳，可舉前述不活性溶劑，以使用例如四氫呋  
 喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺等為佳。用於反應之胺及鹼

係相對於式(IIIA)之化合物，各自為2~20當量及2~10當量為佳，又以各自為1.5~5當量及3~5當量為佳。反應時間為10分鐘到30小時，以1到2小時為佳。反應溫度為從-78°C加熱回流之溫度，以-10°C到50°C為佳。

- 5 又，式(IVA)之化合物可藉由將式(IIA)之化合物在不活性溶劑中，在鹼及銅催化劑之存在下，藉異氰酸酯處理來達成。異氰酸酯並無特別限定，例如乙基異氰酸酯、甲基異氰酸酯、苯基異氰酸酯等。鹼可舉前述有機鹼、無機鹼等，以使用例如二異丙基乙胺、二甲胺基吡啶、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、
- 10 氫化鈉等為佳。用於反應之溶劑並無特別限制，以不容易與原料物質反應者為佳，可舉前述不活性溶劑，以利用例如四氫呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺等為佳。用於反應之鹼、銅催化劑及異氰酸酯係相對於式(IIIA)之化合物，各自為3~20當量、0.5~10當量及5~200當量，又以各自為5~10當量、3~8
- 15 當量及20~100當量為佳。反應時間為10分鐘到30小時，以1到2小時為佳。反應溫度為從-78°C加熱回流之溫度，以-10°C到50°C為佳。

- 又，第A1步驟中，OR<sup>3A</sup>、OR<sup>6A</sup>、OR<sup>16A</sup>及OR<sup>21A</sup>之1到3未被保護之羥基之化合物，在第A3步驟中可將該等羥基變換為碳
- 20 酸酯基，更，在第A4步驟中可變換為胺甲醯氧基。

第A5步驟是製造式(VA)之化合物之步驟。本步驟係藉由將式(IVA)之化合物之胺甲酸乙酯衍生物在不活性溶劑中，藉以下所示之脫保護處理來達成。使羥基之保護基脫保護之反應會隨著保護基之種類而有所不同，可藉有機合成化學中通常所知之

方法來進行。

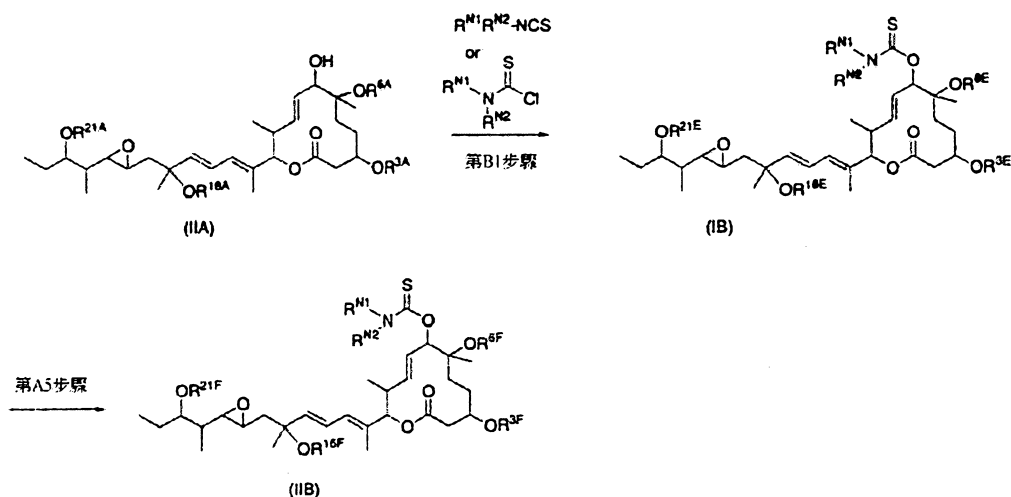
例如1-乙氧基乙基、四氫吡喃基、1-甲氧基環己基、4-甲  
氧基四氫吡喃基、4-甲氧基四氫硫代吡喃基、4-甲氧基四氫硫  
代吡喃基-S,S-二氧化物等各羥基之脫保護，可在不活性溶劑  
5 中，藉酸處理輕易地進行。作為酸者為前述有機酸、無機酸等，  
以例如對甲苯磺酸吡啶鎰、對甲苯磺酸、樟腦磺酸等為佳。用  
於反應之溶劑並無特別限制，以不容易與原料物質反應者為  
佳，以例如甲醇、乙醇、異丙醇、第三丁醇等醇系溶劑為佳，  
又，亦可混合該等與前述不活性溶劑來使用。用於反應之酸以  
10 相對於式(IVA)之化合物，為0.5~5當量，又以1~3當量為佳。  
反應時間為10分鐘到10日，以1日到4日為佳。反應溫度為從-78  
°C加熱回流之溫度，以-10°C到50°C為佳。

又，由其他保護基例如第三丁基二甲基矽基、三乙基矽  
基、二乙基異丙基矽基、三甲基矽基、三異丙基矽基、二-第三  
15 丁基甲基矽基、二苯基甲基矽基等保護時之脫保護，可藉由例  
如氟陰離子或酸處理來達到。氟陰離子可舉例如四丁基銨氟化  
物、氟化氫、氟化鉀、氟化氫吡啶鎰等，作為酸者為前述有機  
酸、無機酸等，適宜者可舉例如乙酸、甲酸、三氟乙酸、對甲  
苯磺酸吡啶鎰、樟腦磺酸等。用於反應之溶劑並無特別限制，  
20 以不容易與原料物質反應者為佳，可舉前述不活性溶劑，以使  
用例如四氫呋喃、二乙醚、水等為佳。用於反應之氟陰離子及  
酸，係相對於式(IVA)之化合物，各自為1~5當量及0.5~5當  
量，以各自為1~3當量及0.5~3當量為佳。反應時間為10分鐘  
到30小時，以1到2小時為佳。反應溫度為從-78°C加熱回流之溫

度，以 $-10^{\circ}\text{C}$ 到 $50^{\circ}\text{C}$ 為佳。

藉由組合第1步驟中所述之各種羥基之保護方法與第5步驟中所述之各種脫保護方法，可使3位、6位、7位、21位之各自之羥基選擇性地由胺甲酸乙酯衍生物修飾。更，該選擇性修飾方法亦可用於下述之其他修飾方法。

### B. 硫胺甲酸乙酯衍生物之製造法



[式中， $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$ 及 $R^{21A}$ 係顯示與前述定義相同之基， $R^{3E}$ 、 $R^{6E}$ 、 $R^{16E}$ 及 $R^{21E}$ 係表示氫原子、保護基或以式 $R^{N1}R^{N2}N-CS-$ 表示之基(在此， $R^{N1}$ 及 $R^{N2}$ 係顯示與前述定義相同之基)(唯， $R^{3E}$ 、 $R^{6E}$ 、 $R^{16E}$ 及 $R^{21E}$ 不同時表示氫原子)、 $R^{3F}$ 、 $R^{6F}$ 、 $R^{16F}$ 及 $R^{21F}$ 係表示氫原子或以式 $R^{N1}R^{N2}N-CS-$ 表示之基(在此， $R^{N1}$ 及 $R^{N2}$ 係顯示與前述定義相同之基)]

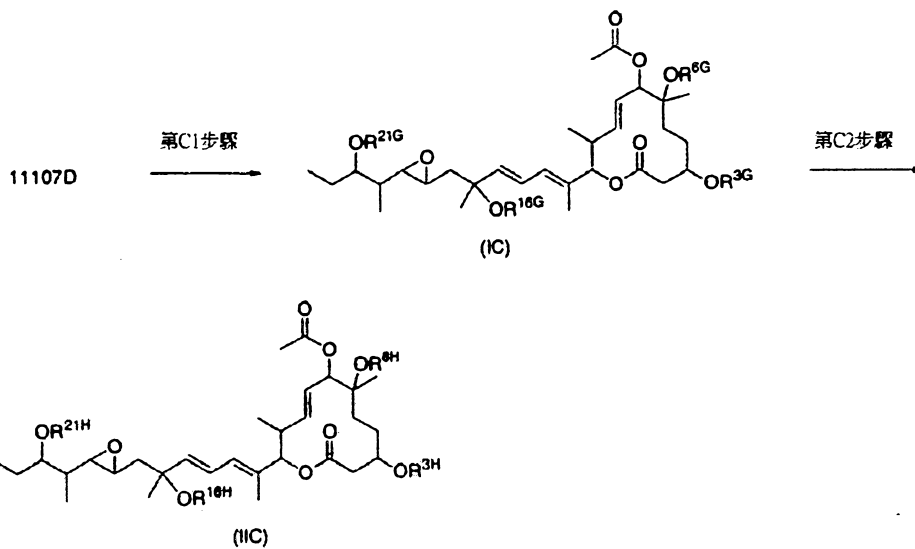
第B1步驟係利用硫異氰酸酯或硫胺甲醯基氯化物來代替異氰酸酯，藉此合成式(IB)之化合物之步驟。本步驟係將式(IIA)之化合物在不活性溶劑中，於鹼或雙(三丁基錫)氧化物之存在下，與異硫氰酸酯或硫胺甲醯基氯化物處理來達成。所使用之異硫氰酸酯並無特別限制，例如乙基異硫氰酸酯、甲基異硫

酸酯、苯基異硫氰酸酯、苄基異硫氰酸酯、烯丙基異硫氰酸酯、  
 2-(N,N-二甲胺基)乙基異硫氰酸酯、2-(N,N-乙胺基)乙基異硫氰  
 酸酯、3-(N,N-二甲胺基)丙基異硫氰酸酯、3-(N,N-乙胺基)丙基  
 異硫氰酸酯、2-(咪啉-4-基)乙基異硫氰酸酯、2-(哌啶-1-基)乙  
 5 基異硫氰酸酯、2-(吡咯啶-1-基)乙基異硫氰酸酯等。所使用之  
 硫胺甲醯基氯化物並無特別限定，例如N,N-二甲基硫胺甲醯基  
 氯化物、N-苄基-N-甲基硫胺甲醯基氯化物、(咪啉-4-基)硫胺甲  
 醯基氯化物、(4-甲基哌啶-1-基)硫胺甲醯基氯化物、(4-甲基升  
 哌啶-1-基)硫胺甲醯基氯化物等。作為鹼者，可舉前述有機鹼、  
 10 無機鹼等，以使用例如二異丙基乙胺、二甲胺基吡啶、三乙胺、  
 吡啶、2,6-二甲基吡啶、氫化鈉等為佳。用於反應之溶劑並無  
 特別限制，以不容易與原料物質反應者為佳，可舉前述不活性  
 溶劑，以使用例如四氫呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺、  
 甲苯等為佳。反應所使用之鹼或雙(三丁基錫)氧化物及異硫氰  
 15 酸酯或硫胺甲醯基氯化物，係相對於式(IIA)之化合物，各自為  
 1~5當量及1~10當量，以各自為1~3當量及2~5當量為佳。  
 反應時間為10分鐘到72小時，以1到24小時為佳。反應溫度為  
 從-78°C加熱回流之溫度，以-10°C到70°C為佳。

又，OR<sup>3A</sup>、OR<sup>6A</sup>、OR<sup>16A</sup>及OR<sup>21A</sup>之1到3未被保護之式(IIA)  
 20 之化合物之羥基，可在第B1步驟中將之變換為硫胺甲醯基氧  
 基。

式(IB)之化合物係藉第A5步驟變換為式(IIB)之硫胺甲酸乙  
 酯化合物。

### C. 醚衍生物之製造法



[式中， $R^{3G}$ 、 $R^{6G}$ 、 $R^{16G}$ 及 $R^{21G}$ 係顯示氫原子或保護基( $R^{3G}$ 、 $R^{6G}$ 、 $R^{16G}$ 及 $R^{21G}$ 不同時顯示氫原子，至少1個顯示氫原子)、 $R^{3H}$ 、 $R^{6H}$ 、 $R^{16H}$ 及 $R^{21H}$ 係顯示氫原子或可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基]

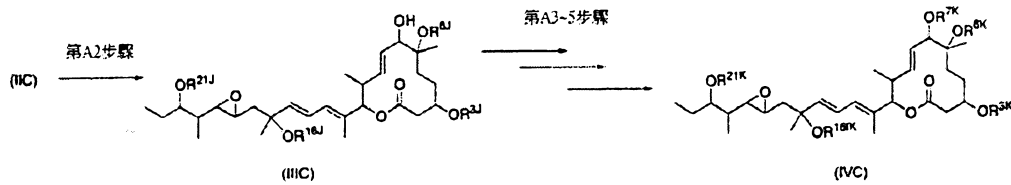
5 第C1步驟係合成式(IC)之化合物之步驟。本步驟係與相當於A法、第A1步驟工程之反應同樣地進行。唯，組合保護之羥基為1到3。

或者，本步驟可藉由組合相當於A法、第A1步驟之各種羥基之保護方法與相當於第A5步驟之各種羥基之脫保護方法，合成3位、6位或21位為羥基之化合物。

10 第C2步驟係合成式(IIC)之化合物之步驟。本步驟係以(IC)之化合物，藉由將未受保護之羥基烷基化來達成。

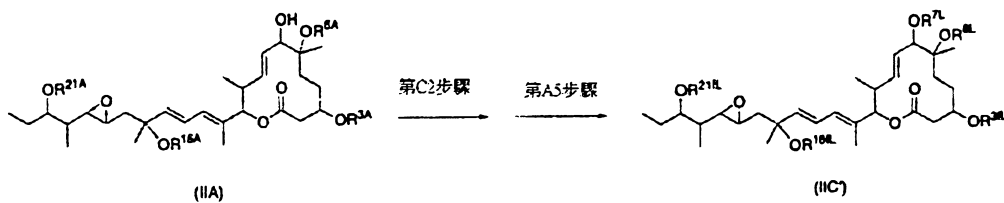
15 烷基化可在鹼之存在下，藉由以式 $R^m-X$ 之烷基化劑來處理而合成。 $R^m$ 表示可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基，可舉例如甲基、乙基、苄基等。又，X表示脫離基，脫離基可舉例如氯基、溴基、碘基、三氟甲磺醯基等。作為鹼者可舉前述有機鹼、無機鹼，以例如氫化鈉、雙(三甲基矽基)醯胺鋰、二異丙醯胺鋰、二環

己醯胺鋰、碳酸鉀、碳酸鈉、1,8-雙(二甲胺基)萘等為佳。反應所使用之溶劑並無特別限定，以不容易與原料物質反應者為佳，可舉前述不活性溶劑，以使用例如二乙醚、四氫呋喃、二甲氧基乙烷、甲苯等為佳。反應所使用之烷基化劑及鹼，係相對於式(IC)之化合物，各自為3~20當量及5~30當量，又以各自為3~5當量及4~10當量為佳。反應時間為10分鐘到48小時，以1到24小時為佳。反應溫度為從-78°C加熱回流之溫度，以-10°C到70°C為佳。



10 [式中， $R^{3J}$ 、 $R^{6J}$ 、 $R^{16J}$ 及 $R^{21J}$ 係顯示烷基或保護基，顯示與前述定義相同之基， $R^{3K}$ 、 $R^{6K}$ 、 $R^{7K}$ 、 $R^{16K}$ 及 $R^{21K}$ 係顯示烷基或氫原子]

更，對式(IIC)之化合物，依所希望進行第A2、第A3、第A4及第A5步驟，可得到以烷基及胺甲醯基兩者修飾之化合物。



15 [式中， $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$ 及 $R^{21A}$ 係顯示與前述定義相同之基， $R^{3L}$ 、 $R^{6L}$ 、 $R^{7L}$ 、 $R^{16L}$ 及 $R^{21L}$ 係顯示氫原子或烷基]

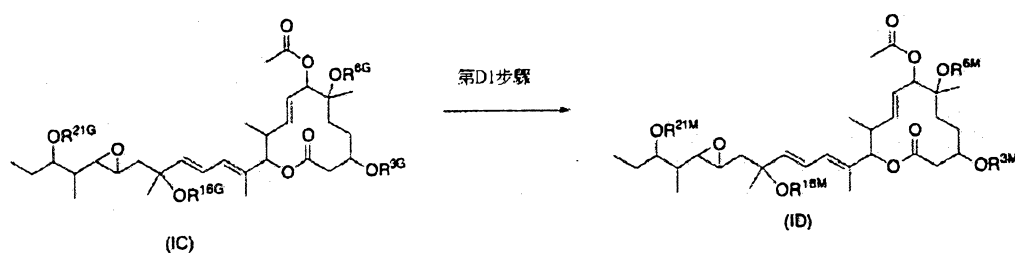
又，對式(IIA)之化合物與上述同樣地進行第C2步驟後，藉

進行第A5步驟，可得到式(IIC')之醚衍生物。

更進一步，可使用可製造所希望之式(I)之化合物之例如不飽和烷基化劑、芳烷基化劑、雜芳烷基化劑，來代替上述烷基化劑，藉一般方法製造醚衍生物。

5

#### D. 酯衍生物之製造法

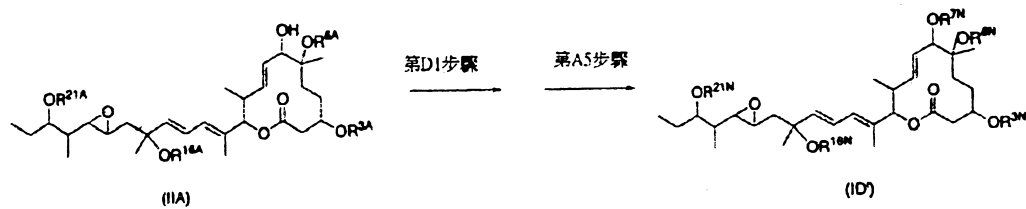


[式中， $R^{3G}$ 、 $R^{6G}$ 、 $R^{16G}$ 及 $R^{21G}$ 係顯示與前述定義相同之基， $R^{3M}$ 、 $R^{6M}$ 、 $R^{16M}$ 及 $R^{21M}$ 係顯示氫原子、保護基或以式 $R^{c0}CO-$ 表示之基  
 10 (在此， $R^{c0}$ 係顯示氫原子、可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基、可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷基、可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、可具有取代基之5到14員環雜芳基、可具有取代基之 $C_{7-22}$ 芳烷基或可具有取代基之5到14員環雜芳烷基)(唯， $R^{3M}$ 、 $R^{6M}$ 、 $R^{16M}$ 及 $R^{21M}$ 不  
 同時顯示氫原子)]

15 第D1步驟係以在第C1步驟中合成之式(IC)之化合物為原料，合成式(ID)之化合物之步驟。本步驟係藉由將式(IC)之化合物中未被保護之羥基變換為酯基，接著除去保護基來達成。

酯化反應可藉由例如酸酐與鹼、酸鹵化物與鹼、羧酸與縮合劑、羧酸與三甲基矽基氯化物、或光延反應 (mitsunobu  
 20 reaction) 等來進行。酸酐可使用各種羧酸酐，例如由乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、苯甲酸等形成之混合酸酐；例如對稱型酸酐、

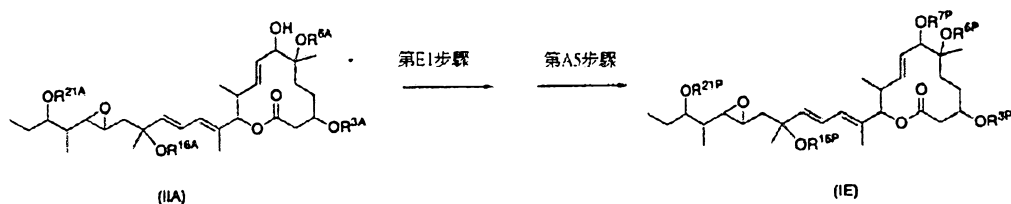
- 琥珀酸酐、戊二酸酐、己二酸酐等環狀酸酐等，又以乙酸酐、丙酸酐、丁酸酐、苯甲酸酐等為佳。酸酐鹵化物可使用例如各種酸氯化物、酸溴化物等，以使用例如乙醯氯、丙醯氯、苯醯氯、苯醯溴等為佳。鹼可舉前述有機鹼、無機鹼等，以例如
- 5 咪唑、4-二甲基胺基吡啶、吡啶、氫化鈉等為佳。作為羧酸者可使用各種羧酸，以例如乙酸、丙酸等為佳，縮合劑以例如二環己基碳化二亞胺、三氟乙酸酐、羰基二咪唑、N,N-二異丙基碳化二亞胺、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺等為佳。
- 又，光延反應 (mitsunobu reaction) 中，可在三苯基磷及二乙
- 10 基偶氮二甲酸酯或二異丙基偶氮二甲酸酯存在下，使各種羧酸取代。各反應中所使用之溶劑並無特別限定，以不容易與原料物質反應者為佳，可舉前述不活性溶劑，以使用例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氫呋喃等為佳。反應所使用之酸酐與鹼、酸鹵化物與鹼、羧酸與縮合劑、及羧酸與三甲基矽基氯化物係相
- 15 對於式(IC)之化合物，為1~10當量與3~20當量、1~10當量與3~20當量、1~20當量與1~20當量，又以1~5當量與2~10當量、1~5當量與2~10當量、1~5當量與1~5當量為佳。反應時間為10分鐘到30小時，又以1到2小時為佳。反應溫度為從-78°C加熱回流之溫度，以-10°C到50°C為佳。
- 20 接著，將如此合成之酯衍生物藉由與第A5步驟相同之反應除去羥基之保護基，可製造式(ID)之化合物。又，以11107D為原料與第D1步驟同樣地進行酯化，可將1到4之羥基酯化。



[式中， $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$ 及 $R^{21A}$ 係顯示與前述定義相同之基， $R^{3N}$ 、 $R^{6N}$ 、 $R^{7N}$ 、 $R^{16N}$ 或 $R^{21N}$ 係氫原子或以式 $R^{CO}CO-$ 表示之基(在此， $R^{CO}$ 係顯示與前述定義相同之基)

5 又，與上述相同地對式(IIA)之化合物進行第D1步驟後，藉由進行第A5步驟，可得到(ID')之酯衍生物。

#### E.磷酸酯或單醯胺磷酸酯衍生物之製造法



10 [式中， $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$ 及 $R^{21A}$ 係顯示與前述定義相同之基， $R^{3P}$ 、 $R^{6P}$ 、 $R^{7P}$ 、 $R^{16P}$ 及 $R^{21P}$ 係顯示氫原子、以式 $(R^{N3}O)_2PO-$ 、式 $(R^{N1}R^{N2}N)_2PO-$ 或式 $(R^{N1}R^{N2}N)(R^{N3}O)PO-$ 表示之基(在此， $R^{N1}$ 、 $R^{N2}$ 及 $R^{N3}$ 係顯示與前述定義相同之基)]

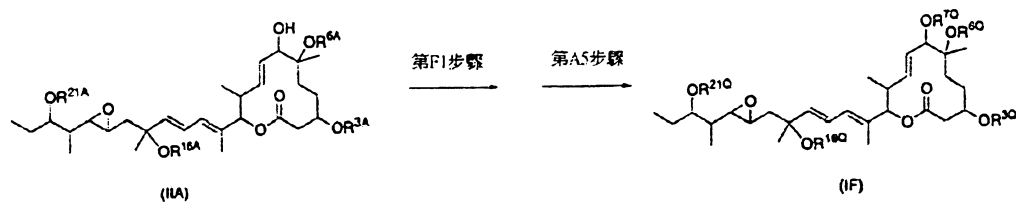
15 第E1步驟係以式(IIA)之化合物為原料，合成式(IE)之化合物之步驟。本步驟可藉由將羥基給磷酸酯化，接著除去保護基來達成。

20 磷酸酯化反應係藉由例如磷酸鹵化物與鹼等來進行。可使用各種磷酸鹵化物，例如二烷氧基磷醯氯、二苯基氧基磷醯氯、烷氧基(N,N-二取代胺基)磷醯氯、烯丙基氧基(N,N-二取代胺基)磷醯氯、烷氧基(N-取代胺基)磷醯氯、烯丙基氧基(N-取代胺基)磷醯氯等。鹼可舉前述有機鹼、無機鹼等，以例如吡啶、

4-二甲氨基吡啶、三乙胺、乙基二異丙胺、氫化鈉、正丁基鋰、碳酸鉀、碳酸鈉等為佳。各反應所使用之溶劑並無特別限定，以不容易與原料物質反應者為佳，可舉前述不活性溶劑，以使用例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氫呋喃、丙酮、N,N-二甲基甲醯胺等為佳。反應時間為10分鐘到72小時，以1到24小時為佳。反應所使用之磷酸鹵化物及鹼係相對於式(IIA)之化合物，各自為1~10當量及2~20當量、又以各自為1~5當量及2~10當量為佳。反應溫度為從-78°C加熱回流之溫度，以-10°C到50°C為佳。

10 接著，將如此合成之磷酸酯衍生物藉由與第A5步驟相同之反應除去羥基之保護基，可製造式(IE)之化合物。又，以11107D為原料與第E1步驟同樣進行磷酸酯化，可使1到4之羥基磷酸酯化。

#### F. 硫酸酯或醯胺硫酸酯衍生物之製造法



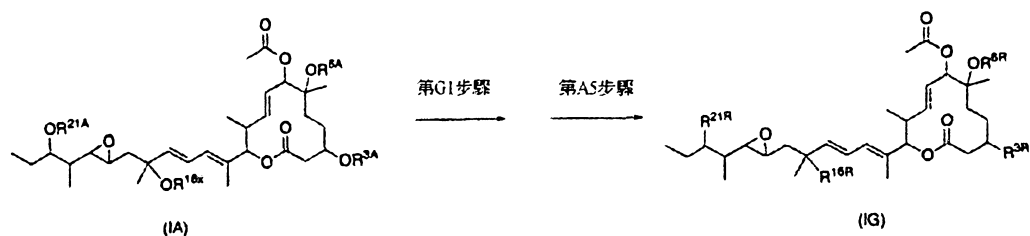
15 [式中，R<sup>3A</sup>、R<sup>6A</sup>、R<sup>16A</sup>及R<sup>21A</sup>係顯示與前述定義相同之基，R<sup>3Q</sup>、R<sup>6Q</sup>、R<sup>7Q</sup>、R<sup>16Q</sup>及R<sup>21Q</sup>係顯示氫原子、以R<sup>N1</sup>R<sup>N2</sup>N-SO<sub>2</sub>-或R<sup>N3</sup>O-SO<sub>2</sub>-表示之基(在此，R<sup>N1</sup>、R<sup>N2</sup>及R<sup>N3</sup>係顯示與前述定義相同之基)]

20 第F1步驟係以式(IIA)之化合物原料，合成式(IF)之化合物之步驟。本步驟可藉由將羥基硫酸酯化，接著除去保護基來達成。

硫酸酯化反應係藉由硫酸鹵化物與鹼等來進行。可使用各種硫酸鹵化物，例如烷氧基磺醯基氯化物、N,N-二取代胺磺醯基氯化物等。鹼可舉前述有機鹼、無機鹼等，以例如吡啶、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、乙基二異丙胺、氫化鈉、正丁基鋰、碳酸鉀、碳酸鈉等為佳。各反應所使用之溶劑並無特別限定，以不容易與原料物質反應者為佳，可舉前述不活性溶劑，以使用例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氫呋喃、丙酮、N,N-二甲基甲醯胺等為佳。反應所使用之硫酸鹵化物及鹼，係相對於式(IIA)之化合物，各自為1~10當量及2~10當量，又以各自為1~5當量及2~10當量為佳。反應時間為10分鐘到72小時，以1到24小時為佳。反應溫度為從-78°C加熱回流之溫度，以-10°C到50°C為佳。

接著，藉由將如此合成之硫酸酯衍生物進行與第A5步驟相同之反應，除去羥基之保護基，可製造式(IF)之化合物。又，以11107D為原料與第F1步驟同樣地進行硫酸酯化，可將1到4之羥基給硫酸酯化。

#### G. 鹵素衍生物之製造法



[式中， $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$ 及 $R^{21A}$ 係顯示與前述定義相同之基， $R^{3R}$ 、 $R^{6R}$ 、 $R^{16R}$ 及 $R^{21R}$ 係顯示羥基或鹵素原子]

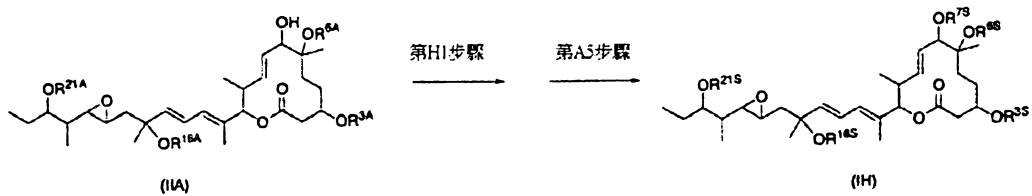
第G1步驟係以式(IA)之化合物為原料，合成式(IG)之化合

物之步驟。本步驟可藉由將羥基鹵素化，接著除去保護基來達成。

鹵素化反應可藉由在例如二乙胺基硫三氟化物(DAST)或三苯基磷與鹼之存在下，與四溴化碳、溴原子、三溴化磷、碘原子或四氯化碳等處理來進行。鹼為一般的有機鹼、無機鹼，可舉例如二異丙基乙胺、二甲胺基吡啶、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氫化鈉等。各反應所使用之溶劑並無特別限定，以不容易與原料物質反應者為佳，可舉例如四氫呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺等。其中又以藉二乙胺基硫三氟化物之氟化反應為佳，反應所使用之二乙胺基硫三氟化物(DAST)係相對於式(IIA)之化合物，各自為1~5當量，又以1~3當量為佳。反應時間為10分鐘到10小時。反應溫度為-78°C到室溫。

接著，將如此合成之鹵素衍生物藉著與第A5步驟相同之反應除去羥基之保護基，可製造式(IG)之化合物。

#### 15 H. 磺酸酯衍生物之製造法



[式中，R<sup>3A</sup>、R<sup>6A</sup>、R<sup>16A</sup>及R<sup>21A</sup>係顯示與前述定義相同之基，R<sup>3S</sup>、R<sup>6S</sup>、R<sup>7S</sup>、R<sup>16S</sup>及R<sup>21S</sup>係顯示氫原子或以R<sup>N3</sup>SO<sub>2</sub>-表示之基(在此，R<sup>N3</sup>係顯示與前述定義相同之基)]

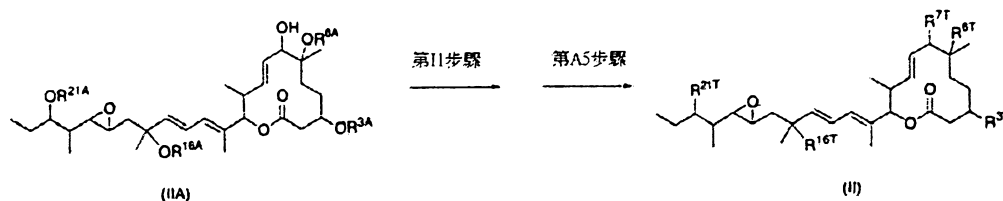
20 第H1步驟係以式(IIA)之化合物為原料，合成式(IH)之化合物之步驟。本步驟可藉由將式(IIA)之化合物之羥基磺醯基化，接著除去保護基來達成。

磺醯基化反應可藉由在適當之鹼存在下，使例如對甲苯磺醯基氯化物、甲磺醯基氯化物、苯磺醯基氯化物等磺醯基氯化物作用來進行。鹼為一般的有機鹼、無機鹼，可舉例如二異丙基乙胺、二甲胺基吡啶、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氫化鈉等。反應中所使用之溶劑並無特別限定，以不容易與原料物質反應者為佳，可舉例如四氫呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺等。反應中所使用之鹼及磺醯基氯化物係相對於式(IIA)之化合物，各自為1~5當量及2~10當量，又以各自為1~3當量及2~6當量為佳。反應時間為10分鐘到30小時。反應溫度為

10 從-78°C加熱回流之溫度。

接著，將如此合成之磺酸酯衍生物藉由與第A5步驟相同之反應除去羥基之保護基，可製造式(II)之化合物。又，以11107D為原料，與第H1步驟同樣地進行磺醯基化，可使1到4之羥基磺醯基化。

15 I. 胺衍生物之製造法



[式中， $R^{3A}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{16A}$ 及 $R^{21A}$ 係顯示與前述定義相同之基， $R^{3T}$ 、 $R^{6T}$ 、 $R^{16T}$ 及 $R^{21T}$ 係顯示羥基或式 $R^{N1}R^{N2}N$ -(在此， $R^{N1}$ 及 $R^{N2}$ 係顯示與前述定義相同之基)]

20 第II步驟係以(IIA)之化合物為原料，合成式(II)之化合物之步驟。本步驟係藉由將羥基直接、或變換為脫離性佳之基後，變換為疊氮基，還原為胺，接著除去保護基，或將羥基變換為

脫離性佳之基後胺基化，接著除去保護基來達成。

將羥基變換為疊氮基時，可在例如1)DPPA、二乙偶氮基二羧酸酯與三苯基膦、2)DPPA與DBU、3)疊氮化氫、二乙偶氮基二羧酸酯與三苯基膦、4)DPPA、四甲偶氮基二甲醯胺(TMAD) 5 與三丁基膦、5)鹼之存在下，使用疊氮化鈉等。鹼可舉前述有機鹼、無機鹼等，以使用例如二異丙基乙胺、二甲胺基吡啶、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氫化鈉等為佳。或在鈀催化劑存在下以疊氮化鈉處理。鈀催化劑可舉例如Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>等。反應所使用之溶劑並無特別限定，以不容易與原料物質反應者為 10 佳，可舉例如四氫呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲醯胺、甲苯、苯等。反應時間為10分鐘到30小時。反應溫度為從-78°C加熱回流之溫度。

從疊氮基還原為胺，可藉使用例如三苯基膦、氫化鋰銨等來進行。或在氫環境下，藉使用鈀-活性碳、Lindlar催化劑等催化劑來進行亦可。用於反應之溶劑並無特別限制，以不容易與 15 原料物質反應者為佳，可舉例如四氫呋喃、二乙醚、乙醇等。反應時間為10分鐘到30小時。反應溫度為從-78°C加熱回流之溫度。

羥基變換為脫離性佳之基，可依據前述G1步驟(鹵素化)或 20 H1步驟(磺醯基化)為基準來進行。脫離性佳之基為例如氯基、溴基、碘基、甲磺醯基、對甲苯磺醯基等。

胺基化可藉由在不活性溶劑中，鹼存在下與胺處理來達成。

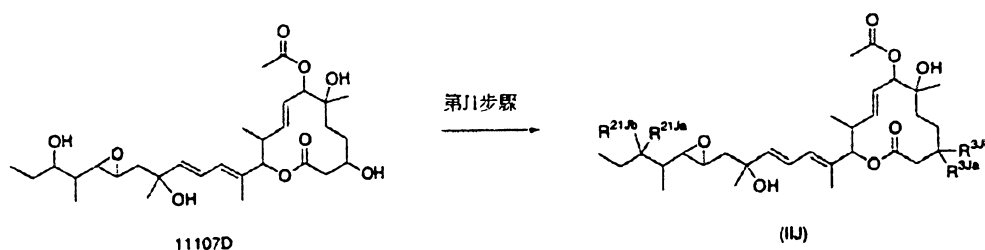
所使用之胺可舉例如甲胺、乙胺、二甲胺、二乙胺等。鹼

可舉前述有機鹼、無機鹼等，以使用例如二異丙基乙胺、二甲胺基吡啶、三乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、氫化鈉等為佳。用於反應之溶劑並無特別限制，以不容易與原料物質反應者為佳，可舉前述不活性溶劑。以使用例如四氫呋喃、二氯甲烷、  
 5 N,N-二甲基甲醯胺等為佳。反應時間為10分鐘到30小時，又以1到2小時為佳。反應溫度為從-78°C加熱回流之溫度，以-10°C到50°C為佳。

接著將如此合成之胺衍生物藉著與第A5步驟同樣之反應，除去羥基之保護基，可製造式(II)之化合物。又，以11107D  
 10 為原料，與第I1步驟同樣地進行胺基化，可使1到4之羥基胺基化。

又，藉有機合成化學中一般所知之方法及上述方法，對式(II)之化合物之胺基進行烷基化、醯基化、胺甲醯基化、磺醯基化，可製造式(I)之化合物。  
 15

#### J. 酮化合物之製造法(羥基之氧化)



[式中， $R^{3Ja}$ 及 $R^{3Jb}$ 其中一者顯示羥基，另一者顯示氫原子，或  
 20  $R^{3Ja}$ 與 $R^{3Jb}$ 鍵結之碳原子一起而形成側氧基， $R^{21Ja}$ 及 $R^{21Jb}$ 係其中一者顯示羥基，另一者顯示氫原子]

第J1步驟係以11107D為原料，合成以式(IIJ)表示之酮化合物

物之步驟。

本步驟所使用之氧化劑為例如二氧化錳、氯鉻酸吡啶鎊、二鉻酸吡啶鎊、Dess-Martin試劑或Swern氧化條件之試劑等。用於反應之溶劑並無特別限制，以不容易與原料化合物反應者為佳，可舉例如四氫呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯等。在反應溫度為從-78°C到加熱回流下進行。反應時間為10分鐘到78小時。其中以藉例如Dess-Martin試劑、二氧化錳或Swern氧化條件之試劑等之反應為佳，尤其以使用Dess-Martin試劑之反應為佳。使用Dess-Martin試劑之氧化反應之溶劑尤以二氯甲烷、三氯甲烷為佳，使用之氧化劑係相對於化合物(11107D)為1~20當量，又以1~5當量為佳。反應溫度以0°C~室溫為佳，反應時間為30分鐘~24小時，又以1~8小時為佳。

又，第J1步驟事先藉前述方法，利用衍生為胺甲酸乙酯衍生物、硫胺甲酸乙酯衍生物、酯衍生物、烷基衍生物等之化合物來取代11107D，可合成該等之衍生物之3位、7位或21位之羥基變換為側氧基構造之化合物。

又，藉由將前述第A1步驟及第A5步驟之保護、脫保護條件與第J1步驟做出各種組合，可將3位、7位及/或21位之羥基各自選擇性地變換為側氧基構造。更，事先變換為側氧基構造之化合物，可合成前述之胺甲酸乙酯衍生物、硫胺甲酸乙酯衍生物、酯衍生物、烷基衍生物。

反應結束後，依據常用方法從反應混合物採取各反應之目的物。例如，若存在有不溶物質，則可藉由適當過濾，將溶劑減壓餾去，或藉以乙酸乙酯這種有機溶劑稀釋反應混合物，再

將之水洗，以脫水硫酸鎂等使有機層乾燥後，餾去已乾燥之溶劑而得到，必要的話，可依據一般方法，例如管柱層析法、薄層色譜層析法、高速液體色譜層析法或再結晶等來進一步純化。

- 5 接著，為了具體顯示本發明之有用性，因此就本發明之式(I)之化合物之代表化合物，測定其VEGF轉錄抑制活性、對WiDr人類大腸癌細胞之增殖抑制作用、固體癌增殖抑制作用及體重減少(急性毒性)、以及在水溶液中之安定性。

[試驗例1]篩選抑制VEGF之轉錄之化合物之報告系之構築

- 10 為了製作反映來自VEGF啟動基因(promoter)之轉錄之報告(reporter)系，故將VEGF啟動基因序列選殖(cloning)插入分泌型鹼性磷酸脂酶(PLAP)載體(vector)，構築報告載體(reporter vector)。

- 為了得到人類VEGF之啟動基因領域，故從噬菌體資料庫  
15 (phage library)將VEGF基因體(genome)選殖。以VEGF cDNA (GenBank accession number:X62568)為基礎，設計序列編號1及序列編號2中所記載之序列之PCR引子(primer)，進行PCR得到約340 bp之碎片。將之作為探針(probe)來篩選人類基因體噬菌體資料庫(human genomic library、Clontech社)，得到含有  
20 VEGF 5' flanking領域約5.4 kb之pUC18-VEGFA。將該pUC18-VEGFA以Kpn I/Nhe I切斷，將所得到之約2.3 kb之VEGF啟動基因領域插入分泌型鹼性磷酸脂酶(PLAP)報告載體(後藤等，Mol. Pharmacol., 49, 860-873, 1996)之多種限制酵素識別位址(multi cloning site) Kpn I/Nhe I間，構築VEGF-PLAP載體。

PLAP活性為0%，低氧下處理時之細胞之PLAP活性為100%，以抑制PLAP活性50%之濃度為PLAP之 $IC_{50}$ 值。就實施例中所示之11107D衍生物求出其 $IC_{50}$ 值，代表性之11107D衍生物之 $IC_{50}$ 值顯示於表1。11107D衍生物顯示出強烈的抑制VEGF轉錄活性。

5 (表1)

化合物	VEGF轉錄抑制活性 ( $IC_{50}$ : nM)
6	30
9	12.9
10 12	10.2
16	3.1
17	3.9
21	6.1
22	25.6
15 24	5.5
25	2.9
26	2.8
27	3.7
44	3.9
20 45	1.9
75	9.1
95	1.2
109	3.3
122	4.4
25 127	2.4
131	1.7
136	1.2
142	11.2

30 [試驗例3]對WiDr人類大腸癌細胞之增殖抑制作用

在含有10%牛胎兒血清、盤尼西林(100單位/ml)、鏈黴素(100  $\mu$ g/ml)之Dulbecco氏改良細胞培養基(DMEM、SIGMA社製)培養WiDr人類大腸癌細胞，將之以各 $2 \times 10^3$  cells/well播撒於96井盤。以 $CO_2$ 培養器培養一晚後，添加20  $\mu$ l之含有3倍稀釋系列之試驗化合物之上述培養液來培養。3日後添加50  $\mu$ l之3.3mg/ml之MTT溶液，再培養1小時後，以100  $\mu$ l DMSO抽出藉

活細胞還原所生成之甲臆，測定吸光度(A540/A660)，以作為活細胞數之指標。

針對式(I)之化合物，求得抑制WiDr人類大腸癌細胞之增殖50%之濃度(IC<sub>50</sub>值)。代表性之化合物之IC<sub>50</sub>值顯示於表2。式(I)之化合物顯示出強烈的WiDr人類大腸癌細胞增殖抑制作用。

(表2)

化合物	WiDr人類大腸癌細胞 增殖抑制活性 (IC <sub>50</sub> : nM)	
10	6	12.5
	9	5.5
	16	2.0
	17	2.6
	21	3.2
15	22	14.6
	24	5.3
	25	1.2
	26	1.6
	27	1.2
20	44	2.1
	45	0.7
	75	4.1
	95	0.5
	109	1.5
25	122	1.1
	127	0.7
	131	0.7
	136	0.8
	142	4.9

30

#### [試驗例4]固體癌增殖抑制作用

為了調查式(I)之化合物之在活體內之固體癌增殖抑制活性，於是將WiDr人類大腸癌細胞移植到裸鼠之體側皮下，當腫瘤體積達到100mm<sup>3</sup>程度時進行分群，使各群之腫瘤體積之平均數均勻，對照群10隻，11107D衍生物投藥群為5隻。對投藥群進行5天之0.625mg,1.25mg,2.5mg,5mg,10mg/kg/day之任一者之

35

靜脈注射，對對照群則投與介質。測定第15天之腫瘤體積，以對照群之腫瘤重量為100%，求得相對的腫瘤重量比(T/C%)。代表性之式(I)之化合物之T/C%顯示於表3。又，測定投藥開始日、第5天、第8天、第12天、第15(或16)天之體重，以投藥開始日之體重為100%，調查相對的體重變動。以體重降至最低該日之相對的體重比為最小相對體重比，顯示於表3。

(表3)

化合物	投藥量 (mg/kg)	WiDr人類大腸癌 增殖抑制活性 (T/C%)	最小相對體重比	
10	6	1.25	35	0.81
	9	5.0	10	0.86
	12	2.5	21	0.85
	15	2.5	36	0.82
15	16	2.5	28	0.90
	21	2.5	28	0.80
	22	5.0	39	0.74
	26	2.5	42	0.93
	44	5.0	19	0.89
20	45	5.0	20	0.90
	75	5.0	17	0.82
	109	0.625	36	0.89
	131	2.5	28	0.83

25 式(I)之化合物即使在活體內，也可以不會伴隨顯著之體重減少之用量，展現對WiDr人類大腸癌細胞之增殖抑制作用。

[試驗例5]在水溶液中之安定性

將式(I)之化合物以10~20mM之濃度溶解於DMSO，將之以pH7之Britton-Robinson緩衝溶液稀釋為約500倍。以該溶液為樣本溶液，在25°C培養24小時。

將培養前後之樣本溶液以高速液體色譜層析法分析，從得到之色譜圖之高峰面積，求得培養後之樣本溶液中之檢體之殘

存率。

實施例	高峰面積 (mAUx sec)		殘存率 (%)	
	初期	24小時後		
5	FD895	1197	993	83.0
	11107D	3994	3817	95.6
	化合物9	5690	5476	96.2
	化合物12	5450	5169	94.9
10	化合物22	4713	4514	95.8
	化合物44	4031	3820	94.8
	化合物45	5291	5024	95.0
	化合物75	2594	2478	95.5
	化合物109	2224	2111	94.9
15	化合物122	4872	4620	94.8
	化合物130	4819	4583	95.1
	化合物131	168	157	93.2
	化合物136	3750	3579	95.4
	化合物142	3916	3705	94.6

20

FD895在24小時後含量降到83%，相對的，式(I)之化合物之代表化合物，即化合物9、12及22任一者皆殘存有95~96%，顯示11107D衍生物在水溶液中是很安定的。

25 由上述藥理試驗例可清楚得知，本發明之式(I)之化合物由於可藉由使基因顯現產生變化，來阻礙尤其是VEGF產生，阻礙血管增生，因此可期待其作為例如癌治療劑，特別是固體癌治療劑、癌轉移抑制劑、糖尿病性網膜症治療劑、風濕性關節炎治療劑、血腫治療劑來利用。更，在試驗例4之毒性試驗中  
30 清楚看到，其可以不伴隨受檢老鼠之顯著體重減輕之用量，顯現對WiDr人類大腸癌細胞之增殖抑制作用之效果，因此式(I)之化合物式安全性很高的化合物。因此，對控制基因顯現有效之疾病、抑制VEGF產生作用有效之疾病、及阻礙血管增生作

用有效之疾病，可有效作為預防、治療劑。所謂「預防、治療」指的是預防或治療或包含兩者。本發明之式(I)之化合物，更具體來說，可有效作為抗癌劑，特別是對固體腫瘤之抗癌劑、癌轉移控制劑。固體腫瘤可舉例如胰臟癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、腎臟癌、腦腫瘤、頭頸部癌、食道癌、皮膚癌、肝癌、子宮癌、子宮頸癌、膀胱癌、甲狀腺癌、睪丸腫瘤、絨毛癌、骨肉瘤、軟組織腫瘤、及卵巢癌，尤以大腸癌、乳癌、前列腺癌、肺癌、頭頸部癌、卵巢癌等癌為佳。又，亦可有效作為對白血病之抗癌劑。更，作為血腫治療劑也有效。又，其係以阻礙VEGF產生作用而可有效作為糖尿病性網膜症治療劑、風濕性關節炎治療劑、血腫治療劑。此外，亦可有效作為對變形性關節炎、乾癬、延遲性過敏反應形成之炎症性疾病、粉瘤性動脈硬化症之治療劑。

將該化合物以注射劑調製時，可因應需要於主藥添加pH調整劑、緩衝劑、安定劑、可溶劑等，依一般方法作為肌肉內、關節內、靜脈內用注射劑。

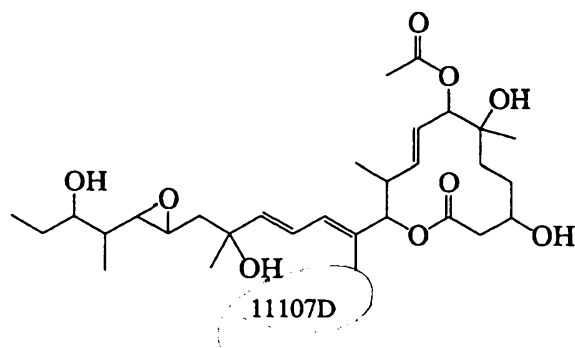
將該化合物作為各種疾病治療、預防劑而投藥時，可作為錠劑、散劑、顆粒劑、膠囊劑、糖漿劑等來經口投藥，或作為噴霧劑、栓劑、注射劑、外用劑、點滴劑來非經口投藥。投藥量依症狀之程度、年齡、肝疾病之種類等而顯著不同，通常成人每日約1mg~100mg，1日分1~數次投藥。

製劑化之時係使用通常之製劑載體，藉一般方法來製造。亦即，調製經口用固體製劑時，於主藥添加賦形劑，更可因應需要添加結合劑、崩解劑、滑澤劑、著色劑、矯味矯臭劑等後，

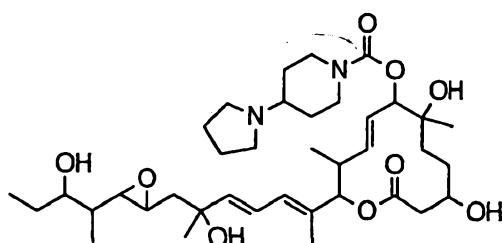
11107D之物理化學性質顯示於下。此決定了11107D係以下式表示之構造。

1. 性狀：無色粉末
2. 分子量：552, ESI-MS  $m/z$  551(M-H)<sup>-</sup>, 575(M+Na)<sup>+</sup>
- 5 3. 分子式：C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>9</sub>
4. 溶解性：可溶於二甲基亞砜、吡啶、甲醇、丙酮，難溶於水
5. 呈色反應：於碘、硫酸呈陽性
6. 紫外部吸收 Spectrum(甲醇、極大值)nm：239(ε 33100)
- 10 7. 紅外部吸收 Spectrum(KBr)cm<sup>-1</sup>：3417, 2967, 1732, 1714, 1455, 1372, 1248, 1176
8. <sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD, 500MHz)：δ ppm(積分，多重性，耦合常數 J(Hz))：  
0.93(3H, d, J=7.0Hz), 0.95(3H, d, J=6.8Hz), 0.98(3H, t, J=8.0Hz), 1.23  
15 (3H, s), 1.30(1H, m), 1.36-1.66(9H, m), 1.70(1H, dd, J=6.4, 14.2Hz), 1.82(3H, d, J=1.0Hz), 1.90(1H, dd, J=6.4, 14.2Hz), 2.10(3H, s), 2.52(2H, m), 2.62(1H, m), 2.72(1H, dd, J=2.4, 8.3Hz), 2.94(1H, dt, J=2.4, 5.7Hz), 3.55(1H, dt, J=8.3, 4.4Hz), 3.82(1H, m), 5.10(1H, d, J=9.8Hz), 5.11(1H, d, J=10.8Hz), 5.60(1H, dd, J=9.8, 15.2Hz), 5.74(1H, dd, J=8.3, 15.2  
20 Hz), 5.92(1H, d, J=15.2Hz), 6.18(1H, d, J=10.8Hz), 6.57(1H, dd, J=10.8, 15.2Hz)
9. <sup>13</sup>C-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD, 125MHz)：δ ppm(多重性)：  
10.52(q), 10.82(q), 11.98(q), 16.84(q), 21.07(q), 24.21(q), 28.62(t), 28.79(q), 30.46(t), 37.53(t), 40.10(t), 41.80(d), 42.58(d), 45.97(t),

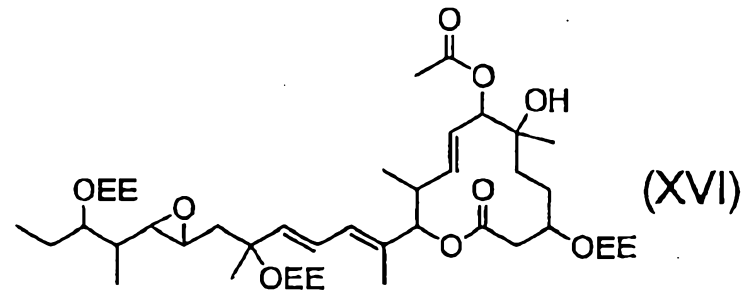
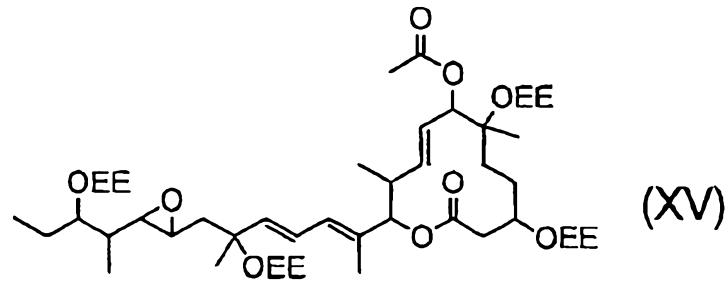
55.99(d),62.53(d),70.42(d),73.09(s),74.11(s),75.30(d),80.31(d),84.19(d),123.64(d),127.10(d),131.76(d),133.81(s),141.61(d),143.22(d),171.75(s),172.18(s)



- 5 [實施例3](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物3)



- 10 [實施例3-1](8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(式 XV)及(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-3,16,21-三(1-乙氧基乙氧基)-6-羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(式 XVI)



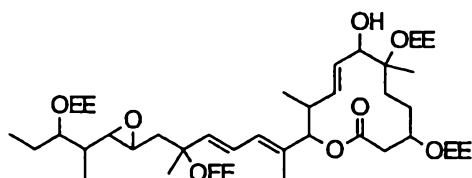
於室溫下在(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(50mg,0.09mmol)之二氯甲烷(2.5mL)溶液中添加乙基乙烯醚(326mg,4.5mmol)及對甲苯磺酸吡啶鎂(6.8mg,27  $\mu$  mol),在同溫下攪拌19小時。用乙酸乙酯將反應液稀釋後,以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨。將有機層以脫水硫酸鎂乾燥、過濾後,在減壓下濃縮。藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel60N,40-100  $\mu$  m; 乙酸乙酯:己烷=30:70)來純化所得到之粗純化物,以無色油狀物得到(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(60mg,79%)(式XV)。

ESI-MS  $m/z$  863(M+Na)<sup>+</sup>.

接著從乙酸乙酯:己烷=50:50溶出部以無色油狀物得到(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-3,16、21-三(1-乙氧基乙氧基)-6-羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(6mg,9%)(式XVI)。

ESI-MS  $m/z$  791(M+Na)<sup>+</sup>.

[實施例3-2](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-7-  
 羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三  
 烯-11-內酯



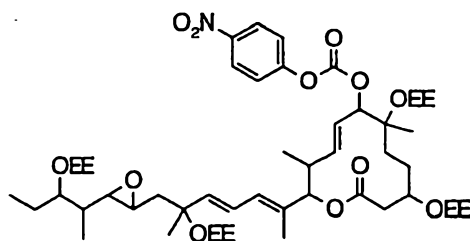
5

在室溫下於(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-3,6,16,21-四(1-乙氧  
 基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基  
 -8,12,14-三烯-11-內酯(145mg,0.17mmol)之甲醇(2.5mL)溶液  
 中，添加碳酸鉀(95mg,0.69mmol)，於同溫下攪拌2小時30分。

10 以乙酸乙酯稀釋反應液後，以飽和食鹽水洗淨。以脫水硫酸鎂  
 將有機層乾燥、過濾後，在減壓下濃縮。將所得之粗純化物  
 藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel 60N,40-100  $\mu$ m；乙  
 酸乙酯：己烷=40：60)純化，以無色油狀物得到標記化合物  
 (128mg,93%)。

15 ESI-MS  $m/z$  821(M+Na)<sup>+</sup>.

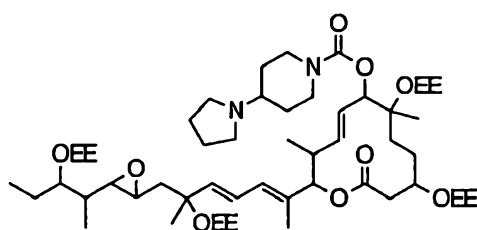
[實施例3-3](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧  
 基)-6,10,12,16,20-五甲基-7-(4-硝基苯氧基)羧基-18,19-環氧二  
 十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯



在冰冷下於(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-7-  
 羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三  
 烯-11-內酯(139mg,0.17mmol)之二氯甲烷(2.5mL)溶液中，添加  
 三乙胺(88mg,0.87mmol)、二甲基胺基吡啶(64mg,0.52mmol)及  
 5 4-硝基苯基氣甲酸酯(105mg,0.52mmol)後，在氮原子環境下，  
 於室溫下攪拌1小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋後，用飽和碳  
 酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨。用脫水硫酸鎂將有機層乾  
 燥、過濾後，在減壓下濃縮。將所得之粗純化物藉二氧化矽  
 膠管柱層析法(Kanto silica gel 60N,40-100  $\mu$ m；乙酸乙  
 10 酯：己烷=20：80)純化，以無色油狀物得到標記化合物  
 (134mg,80%)。

ESI-MS  $m/z$  986(M+Na)<sup>+</sup>.

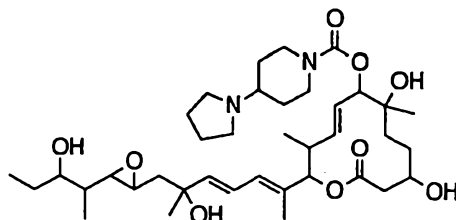
[實施例 3-4](8E,12E,14E)-3,6,16, 21-四(1-乙氧基乙氧  
 基)-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(吡咯啶-1-基)哌啶-1-基)羧基)  
 15 氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯



在室溫下於(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧  
 基)-6,10,12,16,20-五甲基-7-(4-硝基苯氧基)羧基-18,19-環氧二  
 十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(11.4mg,12  $\mu$ mol)中，添加四氫  
 20 吡喃(0.5mL)溶液。在室溫下於該混合物中添加三乙胺(2.3mg,24  
 $\mu$ mol)，於同溫下攪拌3小時。在減壓下將反應液濃縮，以淡黃

色油狀物得到標記化合物(11mg)。

[實施例3-5](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物3)

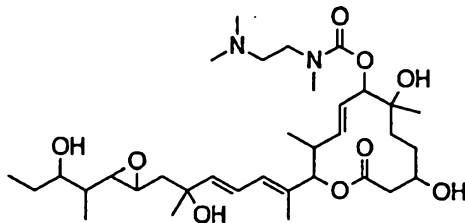


在室溫下於粗純化(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(吡咯啉-1-基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(11mg, 11  $\mu$  mol)中，添加對甲苯磺酸吡啶鎰(11.4mg, 45  $\mu$  mol)之四氫呋喃：2-甲基-2-丙醇=1：1之混合溶液(1mL)。於該混合物中添加分子篩4Å(10mg)，於室溫下攪拌18.5小時。更添加對甲苯磺酸吡啶鎰(11.4mg, 45  $\mu$  mol)後，在室溫下攪拌72小時。在減壓下將反應液濃縮，將所得到之殘留物以乙酸乙酯稀釋後，用飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨。用脫水硫酸鈉將有機層乾燥、過濾後，在減壓下濃縮。將所得到之粗純化物藉薄層色譜層析法(Fujishirishia, NH Silica gel Plate, 甲醇：二氯甲烷=1：19)純化，以無色油狀物得到標記化合物(2.88mg, 35%, 步驟2)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.89(3H, d, J=6.4Hz), 0.90(3H, d, J=6.8Hz), 0.92(3H, t, J=7.2Hz), 1.21(3H, s), 1.22-1.68(8H, m), 1.34(3H, s), 1.77(3H, s), 1.78-2.00(9H, m), 2.48-2.62(3H, m), 2.67(1H, dd, J=2.4, 8.0Hz), 2.68-2.92(9H, m), 3.46-3

.54(1H,m),3.72-3.82(1H,m),4.24-4.40(1H,m),4.92(1H,d,J=10.8Hz),5.06(1H,d,J=10.8Hz),5.57(1H,dd,J=9.6,14.8Hz),5.72(1H,dd,J=9.2,14.8Hz),5.86(1H,d,J=14.8Hz),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.53(1H,dd,J=11.2,15.2Hz); ESI-MS  $m/z$  691(M+H)<sup>+</sup>.

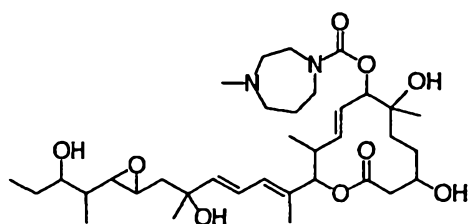
- 5 [實施例4] (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-N-甲基-N-(2-N,N-二甲基胺乙基)胺甲醯氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物6)



利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

- 10 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.89(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.2Hz),1.22  
 (3H,s),1.24-1.68(8H,m),1.34(3H,s),1.77(3H,s),1.86(1H,dd,J=5.2,  
 14.0Hz),2.28(6H,s),2.45-2.62(7H,m),2.67(1H,dd,J=2.4,8.0Hz),2.8  
 6-2.99(4H,m),3.49-3.56(1H,m),3.75-3.82(1H,m),4.92(1H,d,J=10.  
 15 0Hz),5.06(1H,d,J=10.8Hz),5.57(1H,dd,J=10.0,15.6Hz),5.72(1H,d  
 d,J=9.6,15.2Hz),5.87(1H,d,J=14.8Hz),6.14(1H,d,J=10.8Hz),6.53(  
 1H,dd,J=11.2,15.2Hz); ESI-MS  $m/z$  639(M+H)<sup>+</sup>.

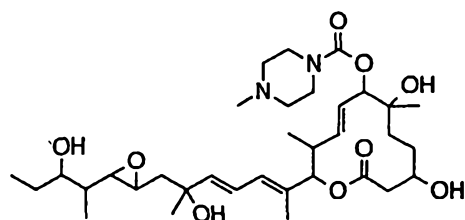
- 20 [實施例5](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五  
 甲基-7-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基  
 -8,12,14-三烯-11-內酯(化合物9)



利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz) δ (ppm) :  
 0.887(3H,d,J=6.6Hz),0.894(3H,d,J=7.0Hz),0.93(3H,t,J=7.3Hz),1.  
 5 23-1.27(4H,m),1.33(3H,s),1.33-1.68(7H,m),1.77(3H,d,J=0.7Hz),1.  
 .82-1.91(3H,m),2.35(3H,s),2.50-2.66(7H,m),2.66(1H,dd,J=2.2,7.7  
 Hz),2.89(1H,dt,J=2.2,5.5Hz),3.49-3.56(3H,m),3.58-3.67(2H,m),3.  
 75-3.81(1H,m),4.94(1H,d,J=9.5Hz),5.06(1H,d,J=10.6Hz),5.57(1H  
 ,dd,J=9.9,15.0Hz),5.72(1H,dd,J=9.5,15.0Hz),5.86(1H,d,J=15.0Hz  
 10 ),6.13(1H,d,J=9.9Hz),6.52(1H,d,J=11.0,15.0Hz); ESI-MS m/z  
 651(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例6](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五  
 15 甲基-7-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基  
 -8,12,14-三烯-11-內酯(化合物12)

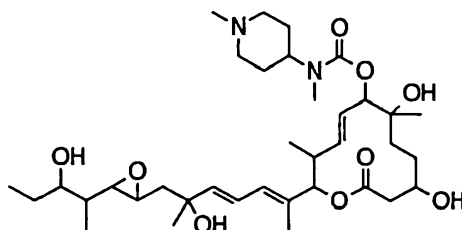


利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz) δ (ppm) :

0.89(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.6Hz),1.19  
 -1.28(4H,m),1.32-1.68(10H,m),1.77(3H,d,J=0.8Hz),1.86(1H,dd,J  
 =5.6,14.4Hz),2.30(3H,s),2.36-2.44(4H,m),2.50-2.64(3H,m),2.66(  
 1H,dd,J=2.4,8.0Hz),2.89(1H,dt,J=2.4,6.0Hz),3.38-3.70(5H,m),3.7  
 5-3.81(1H,m),4.93(1H,d,J=10.0Hz),5.06(1H,d,J=10.8Hz),5.57(1H  
 ,dd,J=10.0,15.2Hz),5.71(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15.2H  
 z),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.53(1H,dd,J=11.2,15.2Hz); ESI-MS m  
 /z 637(M+H)<sup>+</sup>.

10 [實施例7](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五  
 甲基-7-N-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)胺甲醯氧基-18,19-環氧二  
 十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物15)

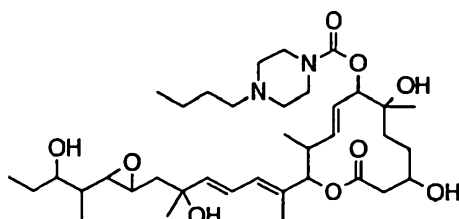


利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz) δ (ppm) :  
 0.88(3H,d,J=6.4Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.6Hz),1.19  
 -1.30(4H,m),1.32-1.69(12H,m),1.72-1.90(6H,m),2.06-2.22(2H,m)  
 ,2.28(3H,s),2.50-2.64(3H,m),2.66(1H,dd,J=2.4,8.0Hz),2.76-2.98(  
 6H,m),3.52(1H,dt,J=4.4,8.4Hz),3.75-3.82(1H,m),3.85-4.14(1H,m  
 20 ),4.95(1H,d,J=10.0Hz),5.06(1H,d,J=10.8Hz),5.57(1H,dd,J=10.0,1  
 5.2Hz),5.73(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d

,J=10.8Hz),6.53(1H,dd,J=11.2,15.2Hz); ESI-MS  $m/z$  665(M + H)<sup>+</sup>.

[實施例8](8E,12E,14E)-7-((4-丁基哌啶-1-基)羰基)氧基  
5 -3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基  
-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物16)

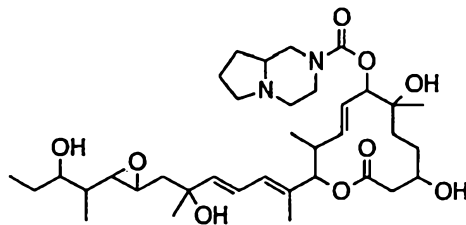


利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz)  $\delta$  (ppm) :

10 0.89(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.6Hz),0.94  
(3H,t,J=7.6Hz),1.19-1.69(18H,m),1.77(3H,d,J=1.2Hz),1.86(1H,dd  
,J=5.6,14.0Hz),2.34-2.64(9H,m),2.67(1H,dd,J=2.4,8.0Hz),2.89(1  
H,dt,J=2.4,6.4Hz),3.38-3.72(5H,m),3.75-3.82(1H,m),4.93(1H,d,J  
=9.6Hz),5.06(1H,d,J=10.8Hz),5.57(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.71(1H  
15 ,dd,J=9.6,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.5  
3(1H,dd,J=11.2,15.2Hz); ESI-MS  $m/z$  679(M + H)<sup>+</sup>.

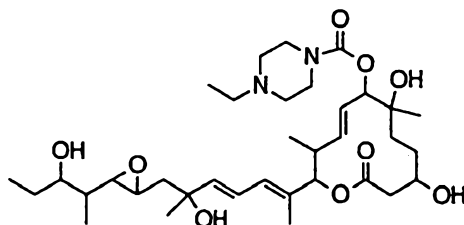
[實施例9](8E,12E,14E)-7-((1,4-二氫二環[4,3,0]壬烷-4-基)  
羰基)氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧  
20 二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物20)



利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz) δ (ppm) :  
 0.89(3H,d,J=6.4Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.6Hz),1.19  
 5 -1.30(4H,m),1.32-1.69(10H,m),1.73-2.02(6H,m),2.09-2.22(2H,m)  
 ,2.49-2.71(6H,m),2.87-3.12(6H,m),3.52(1H,dt,J=4.4,8.0Hz),3.75-  
 3.82(1H,m),4.01-4.51(2H,m),4.88-4.99(1H,m),5.06(1H,d,J=10.8H  
 z),5.57(1H,dd,J=9.6,14.8Hz),5.72(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.87(1H,  
 d,J=15.2Hz),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.53(1H,dd,J=11.2,15.2Hz) ;  
 10 ESI-MS m/z 663(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例10](8E,12E,14E)-7-((4-乙基哌啶-1-基)羰基)氧基  
-3,6,16, 21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷  
基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物21)



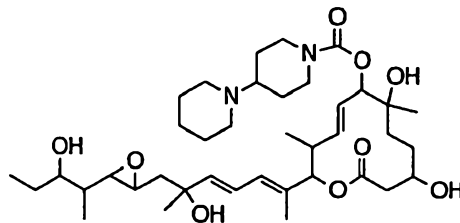
15

利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz) δ (ppm) :  
 0.88(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.6Hz),1.11

(3H,t,J=7.6Hz),1.21(3H,s),1.22-1.64(7H,m),1.34(3H,s),1.65(1H,d  
 d,J=6.2,14.2Hz),1.77(3H,s),1.86(1H,dd,J=5.2,14.0Hz),2.39-2.49(  
 6H,m),2.50-2.53(2H,m),2.53-2.62(1H,m),2.66(1H,dd,J=2.4,7.6Hz  
 ),2.89(1H,dt,J=2.0,6.0Hz),3.34-3.72(5H,m),3.74-3.82(1H,m),4.93  
 5 (1H,d,J=9.6Hz),5.05(1H,d,J=10.4Hz),5.56(1H,dd,J=10.0,15.2Hz),  
 5.71(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d,J=10.8  
 Hz),6.52(1H,dd,J=11.2,15.2Hz) ; ESI-MS  $m/z$  651(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例11](8E,12E,14E)-3,6,16, 21-四羥基-6,10,12,16,20-  
 10 五甲基-7-((4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十  
 三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物22)



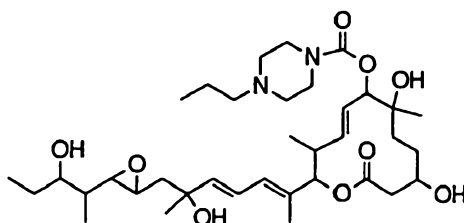
利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz)  $\delta$  (ppm) :

15 0.88(3H,d,J=6.4Hz),0.90(3H,d,J=7.2Hz),0.94(3H,t,J=7.6Hz),1.21  
 (3H,s),1.20-1.69(16H,m),1.34(3H,s),1.77(3H,s),1.83-1.93(3H,m),  
 2.45-2.65(8H,m),2.66(1H,dd,J=2.4,7.6Hz),2.70-2.85(2H,m),2.89(  
 1H,dt,J=2.4,6.0Hz),3.51(1H,td,J=4.4,8.0Hz),3.74-3.82(1H,m),4.1  
 2-4.25(1H,m),4.30-4.45(1H,m),4.92(1H,d,J=9.6Hz),5.06(1H,d,J=  
 20 10.4Hz),5.56(1H,dd,J=10.0,15.2Hz),5.71(1H,dd,J=10.0,15.6Hz),5  
 .87(1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d,J=11.2Hz),6.52(1H,dd,J=11.2,15.2

Hz); ESI-MS  $m/z$  705(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例 12](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-丙基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物 25)

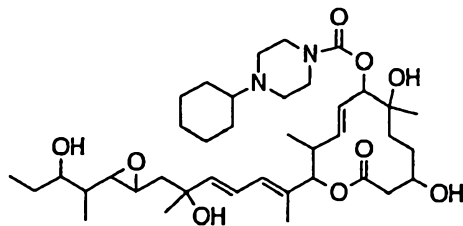


利用與實施例 3 相同之方法合成標記化合物(無色油狀)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz)  $\delta$  (ppm) :

0.86-0.97(12H,m),1.21(3H,s),1.21-1.68(10H,m),1.34(3H,s),1.77(3H,s),1.87(1H,dd,J=5.2,14.0Hz),2.30-2.36(2H,m),2.38-2.47(4H,m),2.49-2.63(3H,m),2.66(1H,dd,J=2.4,7.6Hz),2.89(1H,dt,J=2.0,6.0Hz),3.35-3.72(5H,m),3.74-3.83(1H,m),4.93(1H,d,J=9.6Hz),5.06(1H,d,J=10.8Hz),5.57(1H,dd,J=10.0,15.2Hz),5.71(1H,dd,J=1.0,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d,J=10.0Hz),6.52(1H,dd,J=10.8,15.2Hz); ESI-MS  $m/z$  665(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例 13](8E,12E,14E)-7-((4-環己基哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物 26)

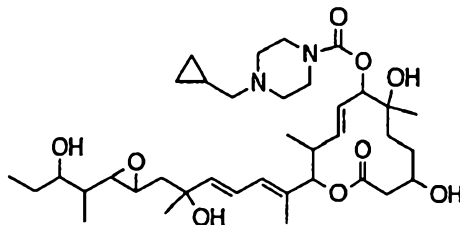


利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm) :

0.89(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.6Hz),1.10  
 5 -1.69(15H,m),1.21(3H,s),1.34(3H,s),1.78(3H,s),1.78-1.93(4H,m),  
 2.26-2.35(1H,m),2.47-2.64(7H,m),2.67(1H,dd,J=2.0,8.0Hz),2.89(  
 1H,dt,J=2.0,6.0Hz),3.36-3.70(5H,m),3.75-3.82(1H,m),4.93(1H,d,  
 J=9.6Hz),5.06(1H,d,J=10.8Hz),5.57(1H,dd,J=10.0,15.2Hz),5.71(1  
 H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.  
 10 53(1H,dd,J=10.8,15.2Hz); ESI-MS  $m/z$  705( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

[實施例14](8E,12E,14E)-7-((4-環丙基甲基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物27)



15

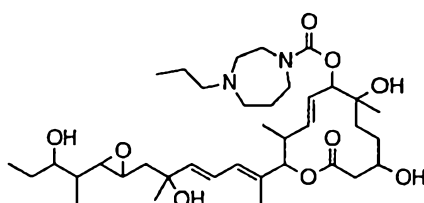
利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm) :

0.12-0.17(2H,m),0.52-0.58(2H,m),0.89(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,

J=6.8Hz), 0.90-0.97(4H,m), 1.21(3H,s), 1.21-1.69(8H,m), 1.34(3H,s), 1.78(3H,s), 1.86(1H,dd,J=5.2,14.0Hz), 2.29(2H,d,J=6.8), 2.47-2.64(7H,m), 2.67(1H,dd,J=2.0,8.0Hz), 2.89(1H,dt,J=2.0,6.0Hz), 3.40-3.72(5H,m), 3.74-3.82(1H,m), 4.93(1H,d,J=9.6Hz), 5.06(1H,d,J=10.8Hz), 5.57(1H,dd,J=10.0,15.2Hz), 5.71(1H,dd,J=9.6,15.2Hz), 5.87(1H,d,J=15.2Hz), 6.13(1H,d,J=10.8Hz), 6.53(1H,dd,J=10.8,15.2Hz); ESI-MS  $m/z$  677(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例 15] (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-丙基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物 31)



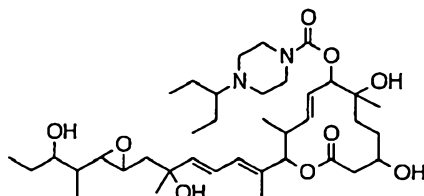
利用與實施例 3 相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz)  $\delta$  (ppm) :

15 0.87-0.92(9H,m), 0.94(3H,t,J=7.6Hz), 1.20-1.30(4H,m), 1.32-1.69(12H,m), 1.77(3H,d,J=0.8Hz), 1.82-1.91(3H,m), 2.41-2.49(2H,m), 2.50-2.77(8H,m), 2.89(1H,dt,J=2.4,6.0Hz), 3.42-3.67(5H,m), 3.75-3.82(1H,m), 4.94(1H,d,J=9.6Hz), 5.07(1H,d,J=10.8Hz), 5.57(1H,dd,J=10.0,15.2Hz), 5.73(1H,dd,J=9.6,15.2Hz), 5.87(1H,d,J=15.2Hz), 6.13(1H,d,J=10.8Hz), 6.53(1H,dd,J=10.8,15.2Hz); ESI-MS  $m/z$  679(M+H)<sup>+</sup>.

20

[實施例 16](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(3-戊基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物 34)



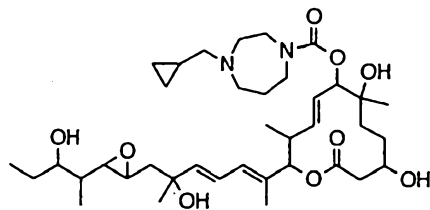
5

利用與實施例 3 相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.87-0.97(15H,m), 1.19-1.69(18H,m), 1.77(3H,d,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 1.86(1H, dd,  $J=5.2, 14.0\text{Hz}$ ), 2.15-2.23(1H,m), 2.45-2.64(7H,m), 2.67(1H, dd,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ ), 2.89(1H, dt,  $J=2.4, 6.0\text{Hz}$ ), 3.34-3.65(5H,m), 3.75-3.82(1H,m), 4.93(1H, d,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 5.06(1H, d,  $J=10.8\text{Hz}$ ), 5.57(1H, dd,  $J=9.6, 15.2\text{Hz}$ ), 5.72(1H, dd,  $J=9.6, 15.2\text{Hz}$ ), 5.87(1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 6.13(1H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 6.53(1H, dd,  $J=11.2, 15.2\text{Hz}$ ) ; ESI-MS  $m/z$  693( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

15

[實施例 17](8E,12E,14E)-7-((4-環丙基甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物 36)

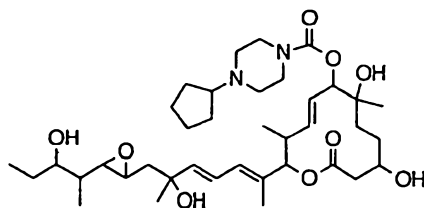


利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz) δ (ppm) :

0.08-0.14(2H,m),0.48-0.54(2H,m),0.83(3H,d,J=6.8Hz),0.88(3H,d,  
 5 J=7.2Hz),0.89-0.94(4H,m),1.20-1.67(8H,m),1.21(3H,s),1.31(3H,s  
 ),1.75(3H,s),1.80-1.90(3H,m),2.37(2H,d,J=6.4),2.47-2.61(3H,m),  
 2.62-2.82(5H,m),2.87(1H,dt,J=2.4,6.0Hz),3.43-3.69(5H,m),3.73-  
 3.80(1H,m),4.92(1H,d,J=9.6Hz),5.04(1H,d,J=10.8Hz),5.55(1H,dd  
 ,J=10.0,15.2Hz),5.70(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.84(1H,d,J=15.2Hz),  
 10 6.11(1H,d,J=11.2Hz),6.50(1H,dd,J=10.8,15.2Hz); ESI-MS m/z  
 691(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例18] (8E,12E,14E)-7-((4-環戊基哌啶-1-基)羰基)氧  
 基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷  
 15 基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物38)

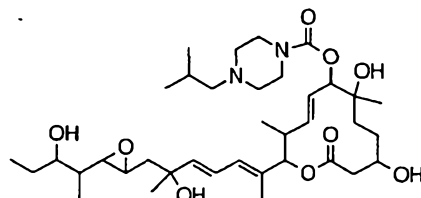


利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz) δ (ppm) :

0.89(3H,d,J=6.4Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.6Hz),1.21  
 (3H,s),1.21-1.76(14H,m),1.34(3H,s),1.77(3H,s),1.83-1.95(3H,m),  
 2.46-2.62(8H,m),2.66(1H,dd,J=2.4,7.6Hz),2.88(1H,dt,J=2.4,6.4H  
 z),3.34-3.72(5H,m),3.74-3.82(1H,m),4.93(1H,d,J=10.0Hz),5.05(1  
 5 H,d,J=10.4Hz),5.57(1H,dd,J=10.0,15.2Hz),5.71(1H,dd,J=10.0,15.  
 2Hz),5.87(1H,d,J=15.6Hz),6.13(1H,d,J=11.2Hz),6.52(1H,dd,J=11  
 .2,15.2Hz) ; ESI-MS  $m/z$  691(M+H)<sup>+</sup>.

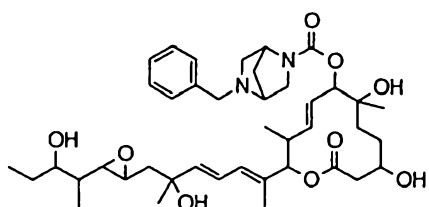
[實施例19] (8E,12E,14E)-7-((4-異丁基哌啶-1-基)羰基)氧  
 10 基-3,6,16, 21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三  
 烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物39)



利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 15 0.87-0.97(15H,m),1.21(3H,s),1.21-1.69(8H,m),1.34(3H,s),1.77(3  
 H,s),1.78-1.90(2H,m),2.11(2H,d,J=7.2Hz),2.32—2.41(4H,m),2.50  
 -2.63(3H,m),2.67(1H,dd,J=2.4,8.0Hz),2.89(1H,dt,J=2.0,6.0Hz),3.  
 38-3.70(5H,m),3.74-3.82(1H,m),4.93(1H,d,J=9.6Hz),5.05(1H,d,J  
 =10.4Hz),5.57(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.71(1H,dd,J=10.0,15.2Hz),5  
 20 .87(1H,d,J=15.6Hz),6.13(1H,d,J=11.2Hz),6.52(1H,dd,J=11.2,15.2  
 Hz) ; ESI-MS  $m/z$  679(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例20](8E,12E,14E)-7-(((1S,4S)-5-苄基-2,5-二氮二環  
[2.2.1]庚烷-2-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五  
甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物40)



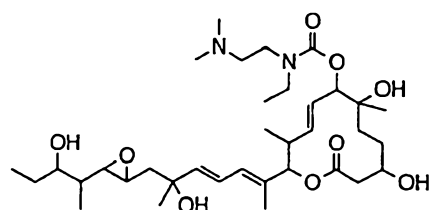
5

利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(白色粉末物)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz) δ (ppm) :

0.84(3H,d,J=7.0Hz),0.85(3H,d,J=7.0Hz),0.89(3H,t,J=7.3Hz),1.14  
-1.27(4H,m),1.27-1.65(7H,m),1.30(3H,s),1.65-1.92(6H,m),2.44-2  
10 .66(5H,m),2.79-2.88(2H,m),3.16(0.6H,dd,J=1.8,10.3Hz),3.25-3.3  
1(0.4H,m),3.45-3.78(6H,m),4.29(0.4H,brs),4.52(0.6H,brs),4.89(1  
H,d,J=9.9Hz),5.02(1H,d,J=10.6Hz),5.54(1H,dd,J=9.9,15.0Hz),5.6  
8(0.6H,dd,J=9.9,15.0Hz),5.73(0.4H,dd,J=9.9,15.0Hz),5.82(1H,d,J  
=15.4Hz),6.09(1H,d,J=11.0Hz),6.48(1H,d,J=11.0,15.4Hz),7.16-7.  
15 32(5H,m) ; ESI-MS m/z 725(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例21](8E,12E,14E)-7-N-乙基-N-(2-N,N-二甲基胺基  
乙基)胺甲醯氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基  
-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物41)

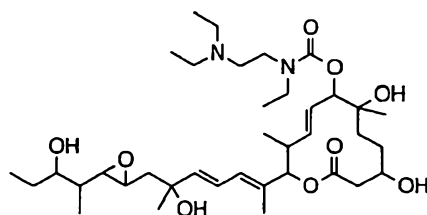


利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz) δ (ppm) :

0.88(3H,d,J=7.0Hz),0.89(3H,d,J=7.0Hz),0.93(3H,t,J=7.3Hz),1.08  
 5 -1.14(3H,m),1.20-1.29(1H,m),1.22(3H,s),1.31-1.68(7H,m),1.33(3  
 H,s),1.77(3H,d,J=0.7Hz),1.86(1H,dd,J=5.5,14.3Hz),2.28(6H,s),2.  
 43-2.62(5H,m),2.66(1H,dd,J=2.2,8.1Hz),2.89(1H,dt,J=2.2,5.5Hz),  
 3.23-3.52(4H,m),3.52(1H,dt,J=4.4,8.4Hz),3.74-3.82(1H,m),4.92(  
 1H,d,J=9.9Hz),5.06(1H,d,J=10.6Hz),5.56(1H,dd,J=9.9,15.0Hz),5.  
 10 73(1H,dd,J=9.9,15.0Hz),5.86(1H,d,J=15.0Hz),6.13(1H,dd,J=1.1,1  
 1.0Hz),6.52(1H,dd,J=11.0,15.0Hz) ; ESI-MS m/z 653(M +  
 H)<sup>+</sup>.

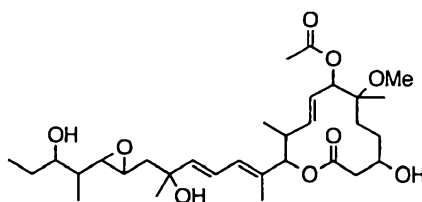
[實施例22](8E,12E,14E)-7-N-乙基-N-(2-N,N-二乙基氨基  
 15 乙基)胺甲醯氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基  
 -18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物42)



利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz) δ (ppm) :  
 0.88(3H,d,J=6.6Hz),0.89(3H,d,J=7.0Hz),0.93(3H,t,J=7.3Hz),1.06  
 (6H,t,J=7.0Hz),1.06-1.15(3H,m),1.20-1.29(1H,m),1.22(3H,s),1.3  
 1-1.68(7H,m),1.33(3H,s),1.77(3H,d,J=1.1Hz),1.86(1H,dd,J=5.5,1  
 5 4.3Hz),2.48-2.66(5H,m),2.59(4H,q,J=7.0Hz),2.66(1H,dd,J=2.2,8.  
 1Hz),2.89(1H,dt,J=2.2,5.5Hz),3.21-3.60(4H,m),3.52(1H,dt,J=4.4,  
 8.4Hz),3.74-3.81(1H,m),4.93(1H,d,J=9.9Hz),5.06(1H,d,J=10.6Hz  
 ),5.57(1H,dd,J=9.9,15.0Hz),5.73(1H,dd,J=9.9,15.0Hz),5.86(1H,d,  
 J=15.4Hz),6.13(1H,d,J=11.0Hz),6.52(1H,d,J=11.0,15.4Hz) ;  
 10 ESI-MS m/z 681(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例23](8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-3,16,21-三羥基-6-甲  
 氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三  
 烯-11-內酯(化合物43)



15

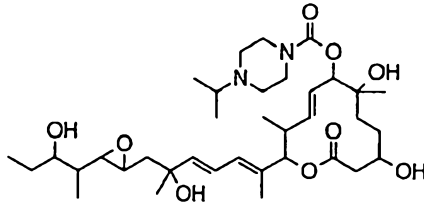
將(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-3,16,21-三(1-乙氧基乙氧  
 基)-6-羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基  
 -8,12,14-三烯-11-內酯(34mg,44 μmol)(實施例3之化合物)及  
 1,8-雙(N,N-二甲基胺基)萘(57mg,266 μmol)溶解於甲苯  
 20 (2mL)。於其中加入三氟甲磺酸甲酯(22mg,133 μmol)，於65°C  
 將反應溶液加熱攪拌11小時。濾去所產生之沉澱後，用乙酸乙

酯將反應溶液稀釋，加入氯化銨水溶液激烈攪拌5分鐘。用飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨有機層後，以脫水硫酸鎂將之乾燥、減壓濃縮。將所得到之殘渣藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel 60N spherical,neutral,40-100  $\mu$  m；己烷：乙酸乙酯=1:1)純化，得到(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-3,16,21-三(1-乙氧基乙氧基)-6-羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(14mg)。

利用與實施例3相同之方法將所得到之化合物進行乙氧基乙基之脫保護，以無色油狀物得到標記化合物(5.7mg,22.9%,2工程)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,500MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.88(3H,d,J=6.5Hz),0.91(3H,d,J=7.5Hz),0.94(3H,t,J=7.5Hz),1.21(3H,s),1.22-1.32(1H,m),1.34(3H,s),1.40-1.70(7H,m),1.78(3H,s),1.86(1H,dd,J=5.5,14.0Hz),2.06(3H,s),2.46-2.63(3H,m),2.67(1H,d,J=8.5Hz),2.99(1H,brs),3.33(3H,s),3.50-3.56(1H,m),3.78-3.86(1H,m),5.06(1H,d,J=10.5Hz),5.12(1H,d,J=10.0Hz),5.56(1H,dd,J=10.0,15.5Hz),5.72(1H,dd,J=10.5,15.5Hz),5.87(1H,d,J=15.5Hz),6.14(1H,d,J=10.5Hz),6.53(1H,dd,J=10.5,15.5Hz) ; ESI-MS m / z 589(M + Na)+.

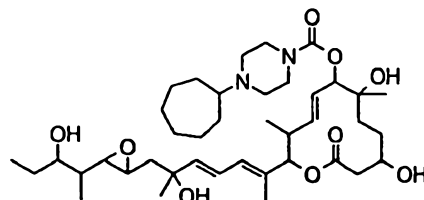
[實施例24](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(2-丙基)哌咩-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物44)



利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz) δ (ppm) :  
 0.89(3H,d,J=6.6Hz),0.90(3H,d,J=6.9Hz),0.94(3H,t,J=7.4Hz),1.07  
 5 (6H,d,J=6.4Hz),1.14-1.67(14H,m),1.77(3H,brs),1.86(1H,dd,J=5.4  
 ,14.2Hz),2.45-2.61(7H,m),2.66(1H,dd,J=2.4,8.0Hz),2.71-2.89(1H  
 ,m),2.89(1H,dt,J=2.4,6.0Hz),3.36-3.67(5H,m),3.72-3.81(1H,m),4.  
 93(1H,d,J=9.7Hz),5.06(1H,d,J=10.8Hz),5.57(1H,dd,J=9.7,15.1Hz  
 ),5.71(1H,dd,J=9.7,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d,J=10  
 10 .8Hz),6.53(1H,dd,J=10.8,15.2Hz) ; ESI-MS m/z 665(M +  
 H)<sup>+</sup>.

[實施例25](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-  
 五甲基-7-((4-環庚基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷  
 15 基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物45)



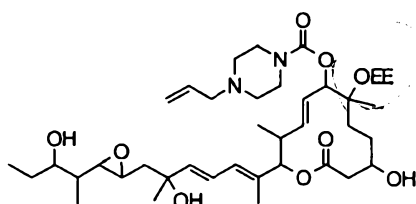
利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz) δ (ppm) :  
 0.89(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.2Hz),1.22  
 20 (3H,s),1.22-1.75(21H,m),1.77(3H,brs),1.79-1.90(3H,m),2.42-2.74

(9H,m),2.85-2.92(1H,m),3.36-3.70(5H,m),3.72-3.84(1H,m),4.92(1H,d,J=10.0Hz),5.06(1H,d,J=10.8Hz),5.57(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.71(1H,dd,J=10.0,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d,J=11.2Hz),6.52(1H,dd,J=11.2,15.2Hz); ESI-MS  $m/z$  719(M+H)<sup>+</sup>.

5

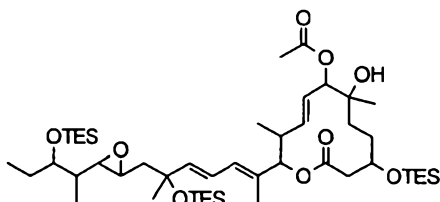
[實施例 26](8E,12E,14E)-7-((4-烯丙基哌啶-1-基)羰基)氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-3,16,21-三羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物46)



10

< 第一步驟 >

(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-6-羥基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-參(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物46-1)



15

在室溫下於(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-6,3,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(100mg,0.18mmol)之二氯甲烷(6mL)溶液中添加N,N-二甲

20 基胺基吡啶(221mg,1.8mmol)及氣三乙基矽烷(272mg,1.8mmol),於同溫下攪拌18小時。將反應液用乙酸乙酯

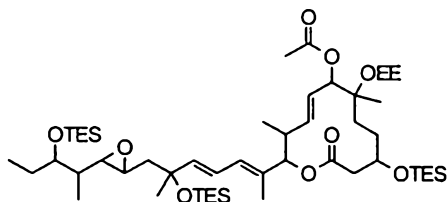
稀釋後，用飽和氯化銨水溶液、飽和食鹽水洗淨。用脫水硫酸鎂將有機層乾燥、過濾後，在減壓下濃縮。將所得到之粗純化合物藉二氧化矽膠管柱層析法-(Kanto silica gel 60N,40-100  $\mu\text{m}$ ；乙酸乙酯：己烷=20：80)純化，以無色油狀物得到標記

5 化合物(159mg,98%)。

ESI-MS  $m/z$  918(M+Na)<sup>+</sup>.

< 第二步驟 >

(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-  
 10 -6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-參(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三  
 烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物46-2)



15 在第一步驟中得到之化合物46-1：(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-6-羥基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16, 21-參(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(1.6g,1.8mmol)之二氯甲

20 和碳酸氫鈉水溶液水溶液、飽和食鹽水洗淨反應液。將有機層用脫水硫酸鎂乾燥、過濾後，在減壓下濃縮。藉二氧化矽膠管柱層析法-(Kanto silica gel 60N,40-100  $\mu\text{m}$ ；乙酸乙酯：己

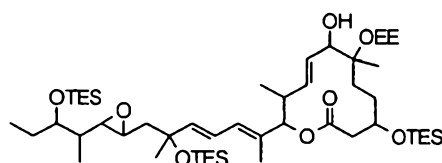
烷=10：90)將所得到之粗純化物純化，以無色油狀物得到標記化合物(1.6g,93%)。

ESI-MS  $m/z$  990(M+Na)<sup>+</sup>.

5 < 第三步驟 >

(8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-7-羥基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-參(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物46-3)

10



15

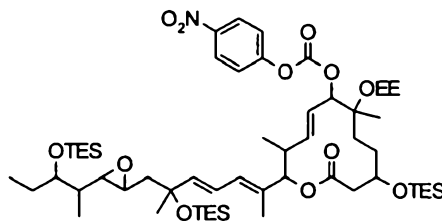
於第二步驟中得到之化合物46-2：(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-參(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(1.6g,1.7mmol)中，在室溫下添加胍／硝酸胍(41mL,0.2M in 二氯甲烷：甲醇=10：90)，於同溫下將反應液攪拌3小時。用乙酸乙酯稀釋反應液後，用飽和氯化銨水溶液、飽和食鹽水洗淨。用脫水硫酸鎂將有機層乾燥、過濾後，在減壓下濃縮。藉

20 二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel 60N,40-100  $\mu$  m；乙酸乙酯：己烷=20：80)將所得到之粗純化物純化，以無色油狀物得到標記化合物(1.3g,84%)。

ESI-MS  $m/z$  948(M+Na)<sup>+</sup>.

< 第四工程 >

(8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基  
5 -7-(4-硝基苯氧基)羧基-3,16,21-參(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三  
三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物46-4)

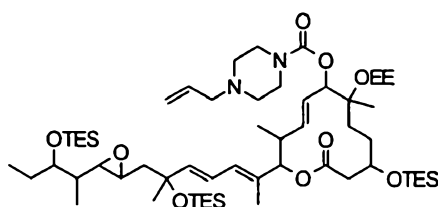


10 於第三步驟中得到之化合物46-3：(8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-7-羥基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-參(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(1.3g,1.4mmol)之二氯甲烷(30mL)溶液中，於室溫下添加三乙胺(826mg,8.2mmol)、N,N,-二甲基胺基吡啶(831mg,6.8mmol)及4-  
15 硝基苯基氯甲酸酯(823mg,4.1mmol)後，在同溫下攪拌1.5小時。將反應液用二氯甲烷稀釋後，用飽和氯化銨水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨。用脫水硫酸鎂將有機層乾燥、過濾後，在減壓下濃縮。將所得之粗純化物藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel 60N,40-100  $\mu$ m；乙酸乙酯：己烷=10：90)純化，以無色油狀物得到標記化合物  
20 (1.4g,97%)。

ESI-MS  $m/z$  1114(M+Na)<sup>+</sup>.

< 第五工程 >

(8E,12E,14E)-7-((4-烯丙基哌啶-1-基)羰基)氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-參(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物46-5)



在第四步驟中得到之化合物46-4：(8E,12E,14E)-6-(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-7-(4-硝基苯氧基)羰基-3,16,21-參(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(37mg, 34  $\mu$ mol)之四氫呋喃(2mL)溶液中，在室溫下添加三乙胺(14mg, 0.14mmol)及烯丙基哌啶(8.5mg, 68  $\mu$ mol)，

在同溫下將反應液攪拌1.5小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，用飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨。將有機層以脫水硫酸鎂乾燥、過濾後，在減壓下濃縮。將所得之粗純化物藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel 60N, 40-100  $\mu$ m；乙酸乙酯：己烷=30：70)純化，以無色油狀物得到標記化合物(28mg, 77%)。

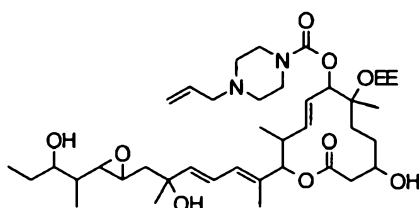
ESI-MS  $m/z$  1078(M+H)<sup>+</sup>.

20

< 第六步驟 >

(8E,12E,14E)-7-((4-烯丙基哌啶-1-基)羰基)氧基-6-(1-乙氧基

基乙氧基)-3,16,21-三羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物46)

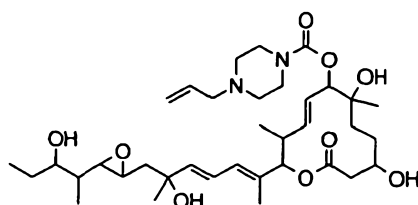


5 在第五步驟中得到之化合物46-5：(8E,12E,14E)-7-((4-烯丙基哌啶-1-基)羰基)氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-參(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(26mg,24  $\mu$  mol)之四氫呋喃(2.5mL)溶液中，在室溫下  
 10 添加四丁基銨氟化物(79  $\mu$  L,1.0M 四氫呋喃溶液)，在同溫下將反應液攪拌3小時。將反應液用乙酸乙酯稀釋後，用飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨。將有機層用脫水硫酸鎂乾燥、過濾後，在減壓下濃縮。將所得之粗純化物藉薄層色譜層析法(Fuji Silysia,NH Silica gel Plate；甲醇：二氯甲烷=5：95)純化，以無色油狀物得到標記化合物(13mg,72%)。

15  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.85-0.90(6H,m),0.94(3H,t,J=7.6Hz),1.12-1.68(20H,m),1.78(3H,s),1.86(1H,dd,J=2.4,7.6Hz),2.38-2.62(7H,m),2.67(1H,dd,J=2.4,8.0 Hz),2.89(1H,dt,J=2.0,6.0Hz),3.03(2H,d,J=6.4Hz),3.44-3.62(7H,m),3.76-3.84(1H,m),4.94-5.14(3H,m),5.16-5.26(2H,m),5.56(1H,dd,  
 20 J=10.0,15.6Hz),5.70-5.82(3H,m),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.53(1H,d,J=10.8,15.2Hz)；ESI-MS  $m/z$  735(M+H) $^+$ .

[實施例27](8E,12E,14E)-7-((4-烯丙基哌啶-1-基)羰基)氧基

-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基  
-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物47)



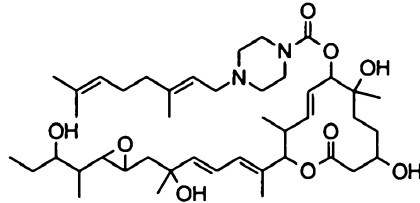
5 於實施例26中所得之化合物46：(8E,12E,14E)-7-((4-烯丙基哌啶-1-基)羰基)氧基-6-(1-乙氧基乙氧基)-3,16,21-三羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(8.7mg,12  $\mu$  mol)中，在室溫下添加對甲苯磺酸吡啶鎊(3.3mg,13  $\mu$  mol)之四氫呋喃：2-甲基-2-丙醇=1：1之混合溶液  
10 (1mL)，在同溫下將反應液攪拌17小時。將反應液在減壓下濃縮，而在減壓下濃縮。將所得之粗純化物藉薄層色譜層析法(Fuji Silysia,NH Silica gel Plate,甲醇：二氯甲烷=5：95)純化，以無色油狀物得到標記化合物(5.5mg,70%)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz)  $\delta$  (ppm) :

15 0.89(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.2Hz),1.21(3H,s),1.34(3H,s),1.22-1.68(8H,m),1.78(3H,s),1.86(1H,dd,J=2.4,7.6Hz),2.38-2.46(4H,m),2.48-2.60(3H,m),2.67(1H,dd,J=2.0,8.0Hz),2.89(1H,dt,J=2.0,5.6Hz),3.04(2H,d,J=6.8Hz),3.42-3.64(5H,m),3.74-3.82(1H,m),4.92(1H,d,J=9.6Hz),5.06(1H,d,J=10.8Hz),5.16-5.26(2H,m),5.57(1H,dd,J=10.0,15.6Hz),5.71(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.82-5.92(2H,m),6.13(1H,d,J=11.2Hz),6.53(1H,dd,J=11.2,15.2Hz); ESI-MS m/z 663(M+H)<sup>+</sup>.

20

[實施例 28](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(3,7-二甲基-2,6-辛二烯基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物 48)

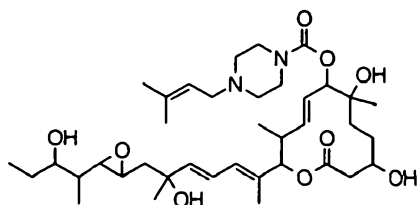


5

利用與實施例 26 及實施例 27 相同之方法合成標記化合物 (無色油狀物)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.89(3H,d,J=6.4Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,7.2Hz),1.21(3  
 10 H,s),1.34(3H,s),1.24-1.68(8H,m),1.60(3H,s),1.66(6H,s),1.77(3H,s  
 ),1.86(1H,dd,J=5.6,14.0Hz),2.04-2.16(4H,m),2.40-2.46(4H,m),2.  
 48-2.62(3H,m),2.67(1H,dd,J=2.4,8.0Hz),2.89(1H,dt,J=2.0,5.2Hz),  
 3.02(2H,d,J=6.8Hz),3.42-3.64(5H,m),3.75-3.82(1H,m),4.93(1H,d,  
 10.0Hz),5.02-5.12(2H,m),5.24(1H,t,J=7.2Hz),5.57(1H,dd,J=10.0,  
 15 15.2Hz),5.72(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15.2Hz),6.14(1H,  
 d,J=11.2Hz),6.53(1H,d,J=10.8,15.2Hz); ESI-MS  $m/z$  760(M  
 + H) $^+$ .

[實施例 29](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-  
 20 五甲基-7-((4-(3-甲基-2-丁烯基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環  
 氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物 51)

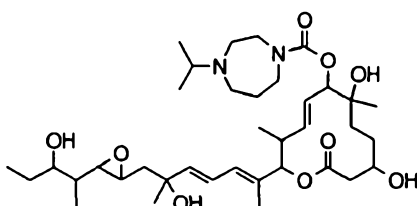


利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz) δ (ppm) :

0.89(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.2Hz),1.21  
 5 (3H,s),1.34(3H,s),1.24-1.64(8H,m),1.67(3H,s),1.75(3H,s),1.77(3  
 H,s),1.86(1H,dd,J=5.6,14.0Hz),2.38-2.48(4H,m),2.50-2.53(2H,m)  
 ,2.54-2.62(1H,m),2.67(1H,dd,J=2.4,8.0Hz),2.89(1H,dt,2.0,6.0Hz)  
 ,3.00(2H,d,J=6.8Hz),3.42-3.66(5H,m),3.74-3.82(1H,m),4.93(1H,d  
 ,J=9.6Hz),5.06(1H,d,J=10.4Hz),5.25(1H,t,J=6.8Hz),5.57(1H,dd,J  
 10 =10.0,15.2Hz),5.71(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15.2Hz),6.  
 13(1H,d,J=10.4Hz),6.53(1H,dd,J=10.8,15.2Hz) ; ESI-MS m/z  
 691(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例30](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-7-((4-異丙基升  
 15 哌啶-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三  
 烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物53)



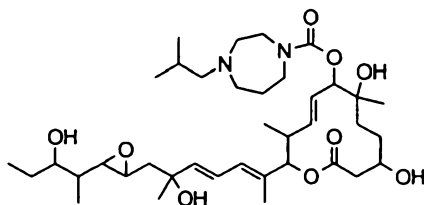
利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz) δ (ppm) :

20

0.88(3H,d,J=6.4Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.6Hz),1.04  
 (6H,d,J=6.4Hz)1.23(3H,s),1.23-1.69(9H,m),1.34(3H,s),1.77(3H,s  
 ),1.77-1.90(2H,m),2.47-2.76(8H,m),2.84-2.98(2H,m),3.42-3.68(5  
 H,m),3.74-3.82(1H,m),4.94(1H,d,J=9.6Hz),5.05(1H,d,J=10.8Hz),  
 5 5.57(1H,dd,J=9.6,15.6Hz),5.73(1H,dd,J=9.6,15.6Hz),5.87(1H,d,J  
 =15.6Hz),6.13(1H,d,J=11.2Hz),6.52(1H,dd,J=11.2,15.6Hz) ;  
 ESI-MS  $m/z$  679(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例31](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-7-((4-異丁基升  
 10 哌啶-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三  
 烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物54)

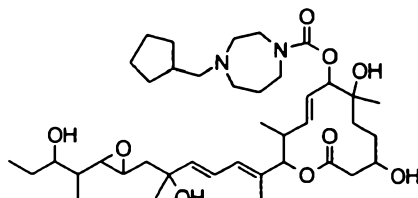


利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀)。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.87-0.97(15H,m),1.23(3H,s),1.23-1.69(10H,m),1.34(3H,s),1.77(  
 3H,s),1.69-1.90(2H,m),2.23(2H,d,J=6.8Hz),2.50-2.70(8H,m),2.89  
 (1H,dt,J=2.0,6.0Hz),3.43-3.66(5H,m),3.74-3.82(1H,m),4.94(1H,d  
 ,J=10.0Hz),5.06(1H,d,J=10.8Hz),5.57(1H,dd,J=9.6,15.6Hz),5.73(  
 20 1H,dd,J=9.6,15.6Hz),5.87(1H,d,J=15.6Hz),6.13(1H,d,J=11.2Hz),  
 6.52(1H,dd,J=11.2,15.6Hz) ; ESI-MS  $m/z$  693(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例32](8E,12E,14E)-7-((4-(環戊基甲基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物55)

5

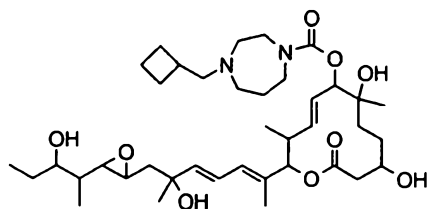


利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.89(3H,d,J=6.4Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.2Hz),1.15  
 10 -2.20(20H,m),1.23(3H,s),1.34(3H,s),1.77(3H,s),2.42(2H,d,J=7.2  
 Hz),2.46-2.74(8H,m),2.86-2.92(1H,m),3.40-3.68(5H,m),3.75-3.82  
 (1H,m),4.94(1H,d,J=9.6Hz),5.07(1H,d,J=10.8Hz),5.57(1H,dd,J=9  
 .6,15.2Hz),5.73(1H,dd,J=9.6,15.6Hz),5.87(1H,d,J=15.6Hz),6.13(  
 1H,d,J=10.8Hz),6.52(1H,dd,J=10.8,15.6Hz) ; ESI-MS  $m/z$   
 15 719(M+H) $^+$ .

[實施例33](8E,12E,14E)-7-((4-(環丁基甲基)哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物57)

20



利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀)。

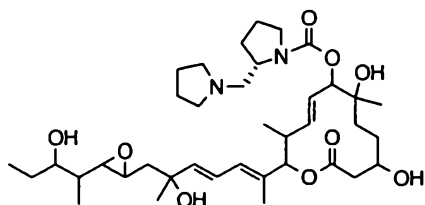
$^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm) :

0.89(3H,d,J=6.8Hz),0.89(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.2Hz),1.23  
 5 (3H,s),1.23-1.96(16H,m),1.34(3H,s),1.77(3H,s),2.02-2.12(2H,m),  
 2.50-2.64(8H,m),2.64-2.70(2H,d,m),2.86-2.92(1H,m),3.40-3.68(5  
 H,m),3.75-3.82(1H,m),4.94(1H,d,J=9.6Hz),5.07(1H,d,J=10.8Hz),  
 5.57(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.72(1H,dd,J=9.6,15.6Hz),5.87(1H,d,J  
 =15.2Hz),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.52(1H,dd,J=10.8,15.2Hz) ;

10 ESI-MS  $m/z$  705( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

[實施例34](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-  
 五甲基-7-(((2*S*)-2-(1-吡咯啉基甲基)吡咯啉)-1-基)羰基)氧基  
 -18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物58)

15



利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀)。

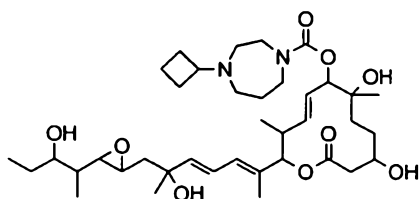
$^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm) :

0.89(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=7.2Hz),0.94(3H,t,J=7.2Hz),1.20  
 20 -2.03(17H,m),1.23(3H,s),1.34(3H,s),1.77(3H,s),2.38-2.70(10H,m

),2.85-2.92(1H,m),3.33-3.44(1H,m),3.49-3.56(1H,m),3.75-3.82(1H,m),3.93-4.08(2H,m),4.93(1H,d,J=9.6Hz),5.06(1H,d,J=10.4Hz),5.57(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.73(1H,dd,J=9.6,15.6Hz),5.87(1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.53(1H,dd,J=10.8,15.2Hz) ;

5 ESI-MS  $m/z$  691(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例35](8E,12E,14E)-7-((4-環丁基哌嗪-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物62)



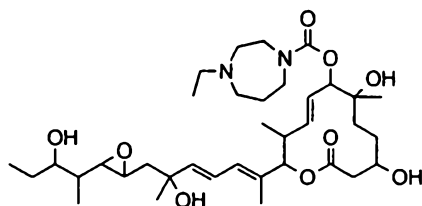
10

利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.89(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.2Hz),1.23(3H,s),1.25-1.29(1H,m),1.34(3H,s),1.34-1.71(9H,m),1.77(3H,brs)  
 15 ,1.80-1.90(5H,m),2.01-2.12(2H,m),2.38-2.62(7H,m),2.66(1H,dd,J=2.0,7.6Hz),2.86-2.97(2H,m),3.42-3.67(5H,m),3.75-3.82(1H,m),4.94(1H,d,J=9.6Hz),5.06(1H,d,J=10.8Hz),5.57(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.72(1H,dd,J=10.0,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.52(1H,dd,J=10.8,15.2Hz) ; ESI-MS  $m/z$  691 (M+H)<sup>+</sup>.  
 20

[實施例36](8E,12E,14E)-7-((4-乙基哌嗪-1-基)羰基)氧基

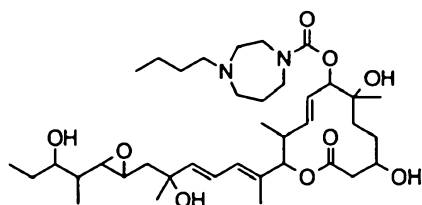
-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基  
-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物63)



利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀)。

5  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
0.89(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=7.2Hz),0.94(3H,t,J=7.2Hz),1.09  
(3H,t,J=7.2Hz),1.23(3H,s),1.23-1.30(1H,m),1.34(3H,s),1.34-1.69  
(7H,m),1.77(3H,s),1.83-1.92(3H,m),2.47-2.78(10H,m),2.89(1H,dt  
10 ,J=2.4,6.4Hz),3.44-3.68(5H,m),3.75-3.83(1H,m),4.94(1H,d,J=9.6  
Hz),5.06(1H,d,J=10.8Hz),5.58(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.73(1H,dd,J  
=9.6,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.52(1H  
,dd,J=10.8,15.2Hz) ; ESI-MS  $m/z$  665( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

[實施例37](8E,12E,14E)-7-((4-丁基哌嗪-1-基)羰基)氧基  
15 -3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基  
-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物64)

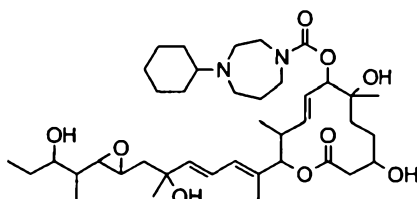


利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀)。

20  $^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm) :

0.89(3H,d,J=6.4Hz),0.90(3H,d,J=7.2Hz),0.94(3H,t,J=7.6Hz),0.95  
 (3H,t,J=7.2Hz),1.23(3H,s),1.23-1.30(1H,m),1.34(3H,s),1.30-1.69  
 (11H,m),1.77(3H,s),1.86(1H,dd,J=5.6,14.0Hz),1.90-1.98(2H,m),2  
 .47-2.62(3H,m),2.62-2.73(3H,m),2.78-2.98(5H,m),3.44-3.73(5H,  
 5 m),3.76-3.82(1H,m),4.95(1H,d,J=10.4Hz),5.06(1H,d,J=10.4Hz),5  
 .58(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.73(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.87(1H,d,J=  
 15.2Hz),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.52(1H,dd,J=10.8,15.2Hz) ;  
 ESI-MS  $m/z$  693(M+H)<sup>+</sup>.

10 [實施例38](8E,12E,14E)-7-((4-環己基哌啶-1-基)羰基)氧  
 基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷  
 基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物65)

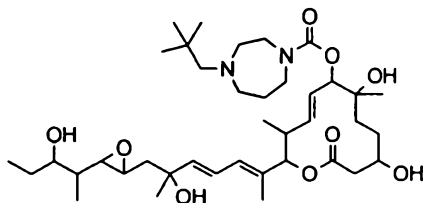


15 利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.89(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=7.2Hz),0.94(3H,t,J=7.6Hz),1.06  
 -1.69(20H,m),1.74-1.90(10H,m),2.44-2.85(9H,m),2.89(1H,dt,J=  
 2.0,5.6Hz),3.40-3.67(5H,m),3.74-3.83(1H,m),4.94(1H,d,J=10.0H  
 20 z),5.06(1H,d,J=10.8Hz),5.57(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.72(1H,dd,J=  
 9.6,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.53(1H,d  
 d,J=10.8,15.2Hz) ; ESI-MS  $m/z$  719(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例39](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(2,2-甲基丙基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物69)

5

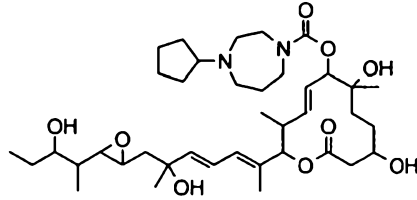


利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.85(6H,s),0.86(3H,s),0.89(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.  
 10 94(3H,t,J=7.2Hz),1.18-1.68(14H,m),1.72-1.82(5H,m),1.86(1H,dd,  
 J=5.6,14.0Hz),2.28(2H,s),2.46-2.62(3H,m),2.66(1H,dd,J=2.4,8.0  
 Hz),2.68-2.75(2H,m),2.81(2H,dd,J=5.2,10.4Hz),2.89(1H,dt,J=2.0,  
 6.0Hz),3.36-3.68(5H,m),3.72-3.82(1H,m),4.94(1H,d,J=9.6Hz),5.0  
 6(1H,d,J=10.8Hz),5.57(1H,dd,J=9.6,14.8Hz),5.73(1H,dd,J=9.6,14  
 15 .8Hz),5.87(1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.53(1H,dd,J=1  
 0.8,15.2Hz); ESI-MS  $m/z$  707(M+H) $^+$ .

[實施例40](8E,12E,14E)-7-((4-環戊基哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物70)

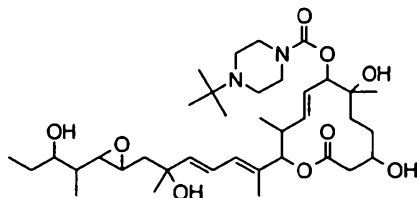
20



利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.89(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=7.2Hz),0.94(3H,t,J=7.2Hz),1.18  
 5 -1.68(18H,m),1.70-1.77(2H,m),1.77(3H,s),1.86(1H,dd,J=5.6,14.0  
 Hz),1.88-2.02(4H,m),2.46-2.62(3H,m),2.66(1H,dd,J=2.0,8.0Hz),2  
 .82-3.02(5H,m),3.08-3.22(1H,m),3.42-3.73(5H,m),3.73-3.84(1H,  
 m),4.95(1H,d,J=9.6Hz),5.06(1H,d,J=10.4Hz),5.58(1H,dd,J=9.6,1  
 10 5.2Hz),5.73(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d  
 ,J=11.2Hz),6.53(1H,dd,J=11.2,15.2Hz); ESI-MS  $m/z$  705(M  
 + H) $^+$ .

[實施例41](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-  
 五甲基-7-((4-(1,1-二甲基乙基)哌啶-1-基)羧基)氧基-18,19-環氧  
 15 二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物72)

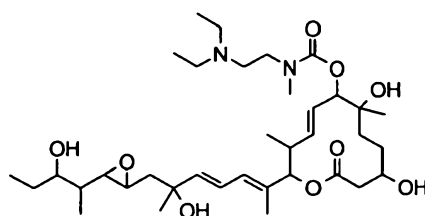


利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.89(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.2Hz),1.10  
 20 (9H,s),1.22(3H,s),1.22-1.30(1H,m),1.34(3H,s),1.35-1.69(7H,m),1

.77(3H,s),1.86(1H,dd,J=5.2,14.0Hz),2.50-2.64(7H,m),2.67(1H,dd,J=2.4,8.0Hz),2.89(1H,dt,J=2.0,6.0Hz),3.38-3.68(5H,m),3.74-3.82(1H,m),4.93(1H,d,J=10.0Hz),5.06(1H,d,J=10.4Hz),5.57(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.71(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.53(1H,dd,J=10.8,15.2Hz) ; ESI-MS  $m/z$  679(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例 42](8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二乙胺基)乙基)-N-甲基胺甲醯氧基)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物 75)



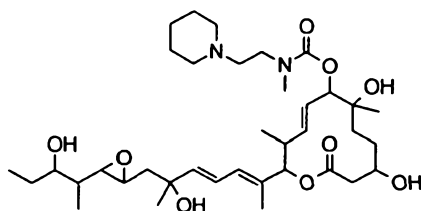
利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz)  $\delta$  (ppm) :

0.88(3H,d,J=6.6Hz),0.89(3H,d,J=7.0Hz),0.93(3H,t,J=7.3Hz),1.06  
 15 (6H,brt,J=7.0Hz),1.15-1.65(7H,m),1.22(3H,brs),1.33(3H,s),1.65(1H,dd,J=6.2,14.3H),1.77(3H,s),1.86(1H,dd,J=6.2,14.3Hz),2.46-2.65(5H,m),2.59(4H,q,J=7.0Hz),2.66(1H,dd,J=2.2,8.1Hz),2.89(1H,dt,J=2.2,6.2Hz),2.92(1.6H,s),2.99(1.4H,s),3.52(1H,dt,J=4.0,8.4Hz),3.28-3.40(1H,m),3.52-3.62(1H,m),3.74-3.81(1H,m),4.92(1H,d,J=9.5Hz),5.06(1H,d,J=10.6Hz),5.56(1H,dd,J=9.9,15.0Hz),5.72(1H,dd,J=9.5,15.0Hz),5.86(1H,d,J=15.4Hz),6.13(1H,d,J=11.0Hz),6.

52(1H,dd,J=11.0,15.4Hz); ESI-MS  $m/z$  667(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例 43](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(N-甲基-N-(2-(哌啶-1-基)乙基)胺甲醯氧基)-18,19-環  
5 氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物 77)

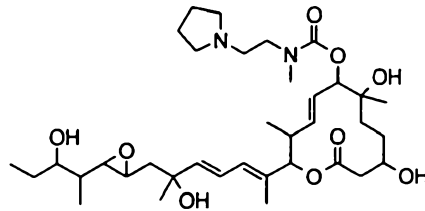


利用與實施例 3 相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz)  $\delta$  (ppm) :

0.88(3H,d,J=7.0Hz),0.89(3H,d,J=7.0Hz),0.93(3H,t,J=7.3Hz),1.19  
10 -1.68(17H,m),1.33(3H,s),1.77(3H,d,J=0.7Hz),1.86(1H,dd,J=5.5,1  
3.9Hz),2.41-2.62(9H,m),2.66(1H,dd,J=2.6,7.7Hz),2.87-2.92(1H,  
m),2.90(1.6H,s),2.98(1.4H,s),3.36-3.45(1H,m),3.52(1H,dt,J=4.4,8  
.4Hz),3.55-3.62(1H,m),3.74-3.81(1H,m),4.86-4.93(1H,m),5.05(1  
H,d,J=10.6Hz),5.56(1H,dd,J=9.9,15.0Hz),5.71(1H,dd,J=10.6,15.0  
15 Hz),5.86(1H,d,J=15.4Hz),6.13(1H,d,J=11.0Hz),6.52(1H,dd,J=11.  
0,15.4Hz); ESI-MS  $m/z$  679(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例 44](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-  
五甲基-7-(N-甲基-N-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)胺甲醯氧基)-18,19-  
20 環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物 79)

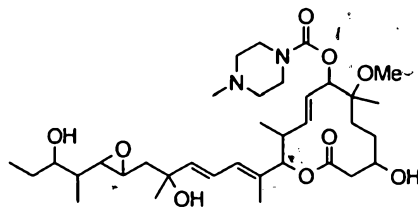


利用與實施例3相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz) δ (ppm) :

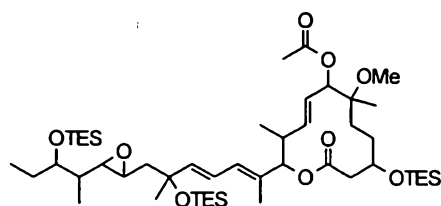
0.88(3H,d,J=6.6Hz),0.89(3H,d,J=7.0Hz),0.93(3H,t,J=7.3Hz),1.19  
 5 -1.65(10H,m),1.33(3H,s),1.65(1H,dd,J=5.5,14.3Hz),1.74-1.85(4H  
 ,m),1.77(3H,s),1.86(1H,dd,J=5.5,14.3Hz),2.49-2.68(10H,m),2.86-  
 2.92(1H,m),2.91(1.6H,s),2.99(1.4H,s),3.39-3.60(2H,m),3.52(1H,d  
 t,J=4.4,8.4Hz),3.73-3.81(1H,m),4.91(1H,d,J=9.5Hz),5.05(1H,d,J=  
 10.6Hz),5.56(1H,dd,J=9.9,15.4Hz),5.72(1H,dd,J=9.5,15.4Hz),5.8  
 10 6(1H,d,J=15.4Hz),6.13(1H,d,J=11.0Hz),6.52(1H,dd,J=11.0,15.4H  
 z) ; ESI-MS m/z 665(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例 45](8E,12E,14E)-3,16,21-三羥基-6-甲氧基  
 -6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環  
 15 氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物85)



< 第一步驟 >

(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基  
 -3,16,21-三(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-  
 20 內酯(化合物85-1)



於實施例26之第一步驟中所得之46-1：(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-6-羥基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-參(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯

5 (171mg,0.19mmol)之甲苯(6mL)溶液中，在室溫下添加三氟甲磺酸甲酯(188mg,1.14mmol)及1,8-雙(二甲胺基)萘(368mg,1.71mmol)，將反應液於65°C加熱攪拌14小時。更在室溫下添加三氟甲磺酸甲酯(304mg,1.9mmol)及海綿狀蛋白質，

10 (400mg,1.9mmol)，將反應液於65°C加熱攪拌6小時。將反應液以二乙醚稀釋後，以玻璃過濾器過濾混合物。於濾液中添加28%氨水(1mL)，於室溫下將反應液攪拌1小時後，依序以飽和食鹽水、0.1mol/L之檸檬酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨。將有機層以脫水硫酸鎂乾燥、過濾後，在減壓下

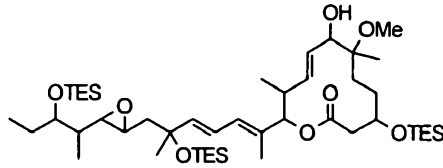
15 濃縮。將所得之粗純化物藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel 60N,40-100 μm；乙酸乙酯：己烷=10：90)純化，以無色油狀物得到標記化合物(141mg,84%)。

ESI-MS  $m/z$  932(M+Na)<sup>+</sup>.

20 < 第二步驟 >

(8E,12E,14E)-7-羥基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-參(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-

## 內酯(化合物85-2)

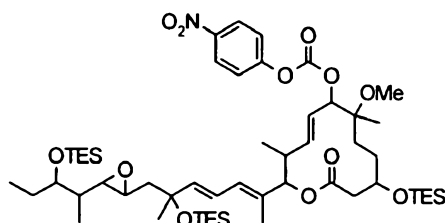


於第一步驟中得到之化合物85-1：(8E,12E,14E)-7-乙醯氧  
 5 基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙矽氧)-18,19-  
 環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(158mg,0.17mmol)之甲  
 醇(5mL)溶液中，於室溫下添加碳酸鉀(120mg,0.87mmol)，於同  
 溫下將反應液攪拌3小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋後，以飽  
 和食鹽水洗淨。將有機層以脫水硫酸鎂乾燥後，在減壓下濃  
 10 縮。將所得之粗純化物藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica  
 gel 60N,40-100  $\mu$ m；乙酸乙酯：己烷=110：90)純化，以無色油  
 狀物得到標記化合物(91mg,61%)。

ESI-MS  $m/z$  890(M+Na)<sup>+</sup>.

## 15 &lt; 第三步驟 &gt;

(8E,12E,14E)-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(4-硝基苯  
 氧基)羧基-3,16,21-參(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基  
 -8,12,14-三烯-11-內酯(化合物85-3)



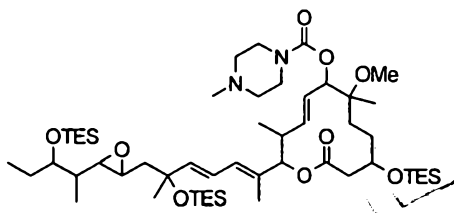
20

於第二步驟中得到之化合物85-2：(8E,12E,14E)-7-羥基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-參(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(91mg,0.11mmol)之二氯甲烷(4mL)溶液中，於室溫下添加三乙胺(64mg,0.52mmol)、二甲基氨基吡啶(64mg,0.52mmol)及4-硝基苯基氣甲酸酯(63mg,0.31mmol)後，在同溫下將反應液攪拌2.5小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋後，以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨。將有機層以脫水硫酸鎂乾燥後，在減壓下濃縮。將所得到之粗純化物藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel 10 60N,40-100  $\mu$ m；乙酸乙酯：己烷=110：90)純化，以無色油狀物得到標記化合物(97mg,89%)。

ESI-MS  $m/z$  1055(M+Na)<sup>+</sup>.

#### < 第四工程 >

15 (8E,12E,14E)-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌啶-1-基)羧基)氧基-3,16,21-參(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物85-4)



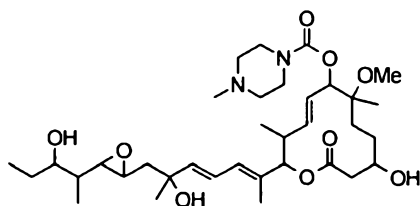
於第三步驟中得到之化合物85-3：(8E,12E,14E)-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-(4-硝基苯氧基)羧基-3,16,21-參(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(30mg,29  $\mu$ mol)之四氫呋喃(2mL)溶液中，在室溫下添加三乙胺

(11mg, 0.12mmol)及甲基哌啶(5.8mg, 58  $\mu$ mol), 於同溫下將反應液攪拌1時間。將反應液以乙酸乙酯稀釋後, 以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨。將有機層以脫水硫酸鎂乾燥、過濾後, 在減壓下濃縮。將所得到之粗純化物藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel 60N, 40-100  $\mu$ m; 甲醇: 二氯甲烷=3: 97) 5 純化, 以無色油狀物得到標記化合物(26mg, 89%)。

ESI-MS  $m/z$  994(M+H)<sup>+</sup>.

< 第五工程 >

10 (8E, 12E, 14E)-3, 16, 21-三羥基-6-甲氧基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-18, 19-環氧二十三烷基-8, 12, 14-三烯-11-內酯(化合物 85)



15 於第四步驟中得到之化合物 85-4: (8E, 12E, 14E)-6-甲氧基-6, 10, 12, 16, 20-五甲基-7-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-3, 16, 21-參(三乙矽氧)-18, 19-環氧二十三烷基-8, 12, 14-三烯-11-內酯(25mg, 25  $\mu$ mol)之四氫呋喃(3mL)溶液中, 於室溫下添加四丁銨氟化物(83  $\mu$ l, 1.0M in THF), 將反應液在同溫下攪拌1.5小時。

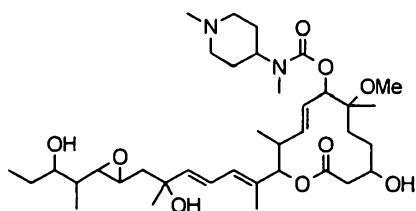
20 將反應液以乙酸乙酯稀釋後, 以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨。將有機層以脫水硫酸鎂乾燥、過濾後。在減壓下濃縮。將所得到之粗純化物藉薄層色譜層析法(Fuji Silysia, NH

Silica gel Plate ; 甲醇 : 二氯甲烷 = 5 : 95) 純化 , 以無色油狀物  
 得到標記化合物 (11mg, 67%) 。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) :

5 0.88(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 0.90(3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 0.94(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.21  
 (3H, s), 1.34(3H, s), 1.22-1.69(8H, m), 1.78(3H, s), 1.86(1H, dd,  $J=5.6,$   
 14.0Hz), 2.29(3H, s), 2.36-2.44(4H, m), 2.45-2.60(3H, m), 2.67(1H, dd  
 ,  $J=2.4, 8.0\text{Hz}$ ), 2.86-2.92(1H, m), 3.34(3H, s), 3.44-3.58(5H, m), 3.78-  
 3.86(1H, m), 5.01(1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 5.06(1H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 5.56(1H, dd  
 10 ,  $J=9.6, 15.2\text{Hz}$ ), 5.73(1H, dd,  $J=10.0, 15.2\text{Hz}$ ), 5.87(1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ),  
 6.13(1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 6.53(1H, dd,  $J=11.2, 15.2\text{Hz}$ ) ; ESI-MS  $m/z$   
 651( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup> .

[實施例 46](8E, 12E, 14E)-3, 16, 21- 三羥基 -6- 甲氧基  
 15 -6, 10, 12, 16, 20- 五甲基 -7-(N- 甲基 -N-(1- 甲基哌啶 -4- 基) 胺甲醯  
 氧基) -18, 19- 環氧二十三烷基 -8, 12, 14- 三烯 -11- 內酯 (化合物 88)



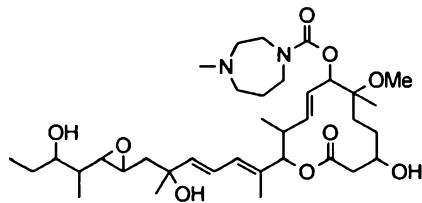
利用與實施例 45 相同之方法合成標記化合物 (無色油狀  
 20 物) 。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz)  $\delta$  (ppm) :

0.88(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 0.90(3H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 0.94(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.17

-1.69(16H,m),1.72-1.90(6H,m),2.10-2.26(2H,m),2.33(3H,s),2.44-  
 2.62(3H,m),2.66(1H,dd,J=2.4,8.0Hz),2.82(3H,s),2.89(1H,dt,J=2.4  
 ,6.0Hz),2.95-3.03(2H,m),3.35(3H,s),3.52(1H,dt,J=4.4,8.0Hz),3.7  
 8-3.85(1H,m),3.92-4.04(1H,m),5.03(1H,d,J=10.0Hz),5.06(1H,d,J  
 5 =10.4Hz),5.56(1H,dd,J=10.0,15.2Hz),5.73(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5  
 .87(1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.53(1H,dd,J=10.8,15.2  
 Hz) ; ESI-MS  $m/z$  679(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例 46](8E,12E,14E)-3,16,21-三羥基-6-甲氧基  
 10 -6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-  
 環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物105)

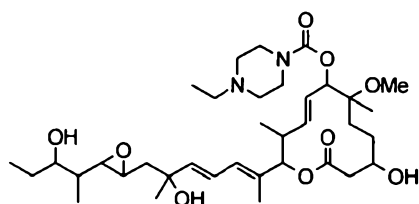


利用與實施例 45 相同之方法合成標記化合物(無色油狀  
 物)。

15 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.88(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.6Hz),1.19  
 -1.29(4H,m),1.34(3H,s),1.38-1.67(7H,m),1.78(3H,d,J=0.8Hz),1.8  
 3-1.93(3H,m),2.35(3H,s),2.45-2.65(7H,m),2.67(1H,dd,J=2.4,6.0H  
 z),2.89(1H,dt,J=2.4,6.0Hz),3.32(1.5H,s),3.33(1.5H,s),3.46-3.62(5  
 20 H,m),3.79-3.86(1H,m),5.01-5.06(1H,m),5.07(1H,d,J=10.4Hz),5.5  
 6(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.74(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15  
 .2Hz),6.13(1H,dd,J=1.2,11.2Hz),6.53(1H,dd,J=10.8,15.2Hz) ;

ESI-MS  $m/z$  665(M+H)<sup>+</sup>.

- [實施例 47](8E,12E,14E)-7-((4-乙基哌啶-1-基)羰基)氧基  
 -3,16,21-三羥基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二  
 5 十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物 106)

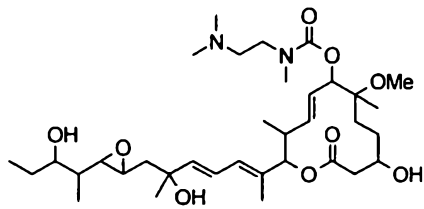


利用與實施例 45 相同之方法合成標記化合物(無色油狀  
 物)。

- 10 <sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz)  $\delta$  (ppm) :
- 0.88(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.6Hz),1.11  
 (3H,t,J=7.6Hz),1.20-1.29(4H,m),1.34(3H,s),1.37-1.69(7H,m),1.7  
 8(3H,d,J=0.8Hz),1.86(1H,dd,J=5.2,14.0Hz),2.41-2.63(9H,m),2.67  
 (1H,dd,J=2.4,8.0Hz),2.89(1H,dt,J=2.4,6.0Hz),3.32(3H,s),3.43-3.5  
 15 9(5H,m),3.79-3.86(1H,m),5.01(1H,d,J=9.6Hz),5.06(1H,d,J=10.8H  
 z),5.56(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.73(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.87(1H,  
 d,J=15.2Hz),6.13(1H,dd,J=1.2,10.8Hz),6.53(1H,dd,J=10.8,15.2H  
 z) ; ESI-MS  $m/z$  665(M+H)<sup>+</sup>.

- 20 [實施例 48](8E,12E,14E)-3,16,21-三羥基-6-甲氧基  
 -6,10,12,16,20-五甲基-7-(N-(2-(N',N'-二甲胺基)乙基)-N-甲  
 基胺甲醯氧基)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯

## (化合物108)

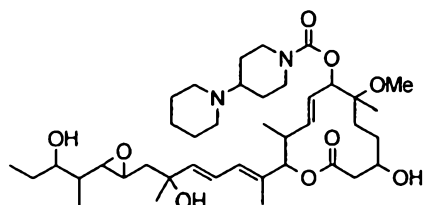


5 利用與實施例45相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.88(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.6Hz),1.19  
 -1.29(4H,m),1.34(3H,s),1.38-1.70(7H,m),1.78(3H,d,J=0.8Hz),1.8  
 6(1H,dd,J=5.2,14.0Hz),2.27(6H,s),2.45-2.63(5H,m),2.67(1H,dd,J  
 10 =2.4,8.0Hz),2.87-2.97(4H,m),3.30-3.36(3H,m),3.37-3.46(2H,m),3  
 .52(1H,td,J=4.4,8.0Hz),3.78-3.85(1H,m),5.00(1H,d,J=9.6Hz),5.06  
 (1H,d,J=10.4Hz),5.55(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.69-5.79(1H,m),5.87  
 (1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.53(1H,dd,J=10.8,15.2Hz  
 ) ; ESI-MS  $m/z$  653(M+H) $^+$ .

15

[實施例49](8E,12E,14E)-3,16,21-三羥基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物109)

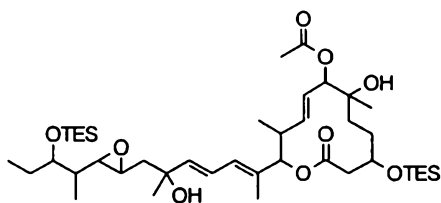


20

利用與實施例45相同之方法合成標記化合物(無色油狀物)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.88(3H,d,J=6.8Hz),0.90(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.6Hz),1.19  
 5 -1.29(4H,m),1.31-1.69(18H,m),1.78(3H,s),1.83-1.93(3H,m),2.41-  
 2.61(8H,m),2.67(1H,dd,J=2.4,8.0Hz),2.70-2.88(2H,m),2.89(1H,dt  
 ,J=2.0,6.0Hz),3.33(3H,s),3.52(1H,td,J=4.4,8.0Hz),3.78-3.85(1H,  
 m),4.11-4.29(2H,m),5.00(1H,d,J=9.6Hz),5.06(1H,d,J=10.4Hz),5.5  
 10 6(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.73(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15  
 .2Hz),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.53(1H,dd,J=10.8,15.2Hz) ; ESI-MS  
 m/z 719(M+H)<sup>+</sup>.

[實施例 50](8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-二羥基-6,10,12,16,20-五甲基-3,21-雙(三乙矽氧)-6,16-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物129)

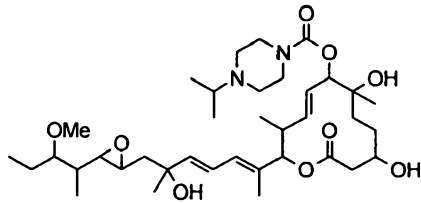


將 (8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-  
 20 內酯(221mg,0.4mmol)、二甲胺基吡啶(25mg,0.2mmol)與三乙胺  
 (613mg,6mmol)之二氯甲烷(7mL)溶液冷卻到5°C，於其中滴定  
 氯三乙基矽烷(609mg,4mmol)之二氯甲烷(3mL)溶液，將反應液

於室溫攪拌1小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以脫水硫酸鎂乾燥後，在減壓下濃縮。將所得到之殘渣藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel 60N, 40-50  $\mu$  m; 乙酸乙酯-己烷, 1:9 $\rightarrow$ 1:4 $\rightarrow$ 1:3)純化，以無色油狀物得到標記化合物(320mg, quant.)。

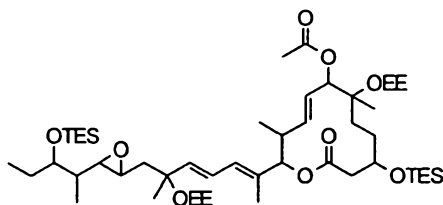
ESI-MS  $m/z$  803(M+Na)<sup>+</sup>.

[實施例 51](8E,12E,14E)-3,6,16-三羥基-7-((4-異丙基哌啶-1-基)羰基)氧基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物130)



< 第一步驟 >

(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-6,16-雙(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-3,21-雙(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物130-1)



於實施例 50 所得到之化合物 129: (8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-二羥基-6,10,12,16,20-五甲基-3,21-雙(三乙矽氧)-6,16-18,19-環

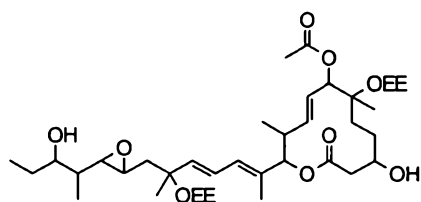
氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(320mg,0.41mmol)與乙基  
 乙烯醚(589mg,8mmol)之二氯甲烷(6mL)溶液中，於室溫添加對  
 甲苯磺酸吡啶鎊(5mg,20  $\mu$ mol)之二氯甲烷(1mL)溶液，將反應  
 液於同溫下徹夜攪拌。將反應液以乙酸乙酯稀釋後，以水、飽  
 和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以脫水硫酸鎂乾燥後，在減壓下濃  
 縮。將所得到之殘渣藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel  
 60N,40-50  $\mu$ m；乙酸乙酯-己烷,1:9 $\rightarrow$ 1:7)純化，以無色油狀  
 物得到標記化合物(252mg,67%)。

ESI-MS  $m/z$  947(M+Na)<sup>+</sup>.

10

< 第二步驟 >

(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-6,16-雙(1-乙氧基乙氧基)-3,21-  
 二羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-  
 三烯-11-內酯(化合物130-2)



15

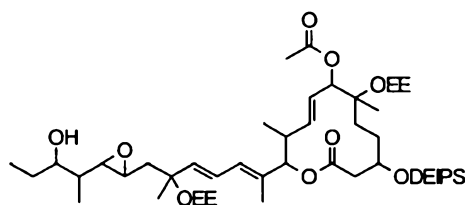
將於第一步驟中得到之化合物130-1：(8E,12E,14E)-7-乙醯  
 氧基-6,16-雙(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-3,21-雙  
 (三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯  
 (107mg,0.1156mmol)之四氫呋喃(6mL)溶液冷卻到5 $^{\circ}$ C，於其中  
 滴定四丁基銨氟化物(1.0M 四氫呋喃溶液,0.25mL,0.25mmol)  
 後，將反應液在室溫下攪拌1.5小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋

後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以脫水硫酸鎂乾燥後，在減壓下濃縮。將所得到之殘渣藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel 60N, 40-50  $\mu$  m；乙酸乙酯-己烷, 1:1 $\rightarrow$ 2:1)純化，以無色油狀物得到標記化合物(81mg, 100%)。

5 ESI-MS  $m/z$  719( $M+Na$ )<sup>+</sup>.

< 第三步驟 >

10 (8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-3-二乙基異丙矽氧-6,16-雙(1-乙氧基乙氧基)-21-羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物130-3)



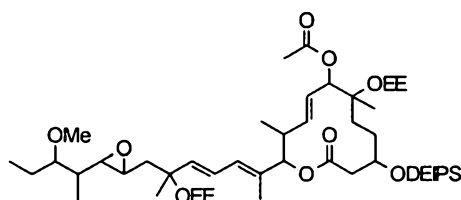
15 將於第二步驟中得到之化合物130-2：(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-6,16-雙(1-乙氧基乙氧基)-3,21-二羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(33.2mg, 47.6  $\mu$  mol)、二甲胺基吡啶(3mg, 23.8  $\mu$  mol)與三乙胺(49mg, 0.476mmol)之二氯甲烷(1mL)溶液冷卻到-20 $^{\circ}$ C，於其中滴定二乙基異丙基矽基氯化物(10.3mg, 59.5  $\mu$  mol)，將反應液於-20 $\sim$ 5 $^{\circ}$ C攪拌1.2  
20 小時。接著，在同溫下於反應液中滴定二乙基異丙基矽基氯化物(31mg, 179  $\mu$  mol)，將反應液攪拌4.5小時。更在同溫下於反應液中滴定二乙基異丙基矽基氯化物(41.2mg, 238  $\mu$  mol)，將反

應液攪拌1.3小時。接著，於室溫下攪拌1小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以脫水硫酸鎂乾燥後，在減壓下濃縮。將所得到之殘渣藉薄層色譜層析法 (Merck Art 1.05628；乙酸乙酯-己烷,1：2)純化，以無色油狀物  
5 得到標記化合物(19.1mg,49%)。

ESI-MS  $m/z$  847(M+Na)<sup>+</sup>.

< 第四步驟 >

(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-3-二乙基異丙矽氧-6,16-雙(1-乙  
10 氧基乙氧基)-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三  
三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物130-4)



將第三步驟中所得之化合物130-3：(8E,12E,14E)-7-乙醯  
15 氧基-3-二乙基異丙矽氧-6,16-雙(1-乙氧基乙氧基)-21-羥基  
-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-  
內酯(33.2mg,40  $\mu$  mol)與1.8-雙(二甲胺基)萘(51.4mg,0.24mmol)  
之甲苯(0.7mL)溶液冷卻到5°C，於反應液中滴定三氟甲磺酸甲  
酯(20mg,0.12mmol)後，添加甲苯0.5mL，將反應液於50°C攪拌  
20 12.5小時。使反應液恢復到室溫後，以甲苯稀釋，在5°C添加  
0.06N 氨水(5mL)後，將反應液於室溫攪拌約20分鐘。於其中  
添加乙酸乙酯、水、飽和氯化銨水溶液，稍微攪拌後，分取有

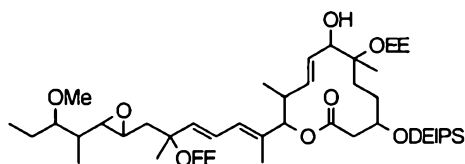
機層。將所得到之有機層先以0.05M酒石酸水溶液、接著以碳酸氫鈉水溶液洗淨後，以脫水硫酸鎂乾燥後，在減壓下濃縮。將所得到之殘渣藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel 60N,40-50  $\mu$  m；乙酸乙酯-己烷,1:9 $\rightarrow$ 1:7 $\rightarrow$ 1:4 $\rightarrow$ 1:3)純化，

5 以無色油狀物得到標記化合物(15.8mg,47%)。

ESI-MS  $m/z$  861(M+Na)<sup>+</sup>.

< 第五工程 >

(8E,12E,14E)-3-二乙基異丙矽氧-6,16-雙(1-乙氧基乙氧基)-7-羥基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物130-5)



於第四步驟中得到之化合物130-4：(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-3-二乙基異丙矽氧-6,16-雙(1-乙氧基乙氧基)-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(21.5mg,25.6  $\mu$  mol)中添加0.2M胍/硝酸胍溶液(甲醇-二氯甲烷,9:1)(0.26mL,52  $\mu$  mol)，於室溫下攪拌12.5小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋後，以水、飽和氯化銨水溶液洗淨，以脫

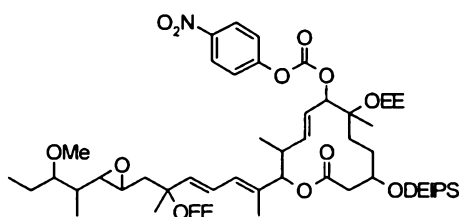
20 水硫酸鎂乾燥後，在減壓下濃縮。將所得到之殘渣藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel 60N,40-50  $\mu$  m；乙酸乙酯-己烷,1:7 $\rightarrow$ 1:5 $\rightarrow$ 1:4)純化，以無色油狀物得到標記化合物

(19.3mg,95%)。

ESI-MS  $m/z$  819(M+Na)<sup>+</sup>。

< 第六工程 >

- 5 (8E,12E,14E)-3-二乙基異丙矽氧-6,16-雙(1-乙氧基乙氧基)-21-甲氧基-7-(4-硝基苯氧基)羧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物130-6)

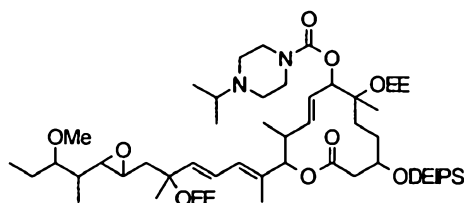


- 10 將於第五步驟中得到之化合物130-5：(8E,12E,14E)-3-二乙基異丙矽氧-6,16-雙(1-乙氧基乙氧基)-7-羥基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(19.3mg,24.2  $\mu$ mol)、二甲胺基吡啶(3mg,24.2  $\mu$ mol)與三乙胺(25mg,0.242mmol)之二氯甲烷(1.2mL)溶液冷卻到5°C，於其
- 15 中滴定4-硝基苯基硝基苯基氣甲酸酯(25mg,121  $\mu$ mol)之二氯甲烷(0.3mL)溶液後，將反應液在室溫下攪拌3小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋後，以碳酸氫鈉水溶液洗淨後，更將有機層依序以氯化銨水溶液、碳酸氫鈉水溶液、水來洗淨。將所得到之
- 20 有機層以脫水硫酸鎂乾燥後，在減壓下濃縮，以淡黃色固體物得到標記化合物之粗純化物(40.7mg)。

該粗純化物以未純化之狀態使用於接下來之反應。

## &lt; 第七步驟 &gt;

(8E,12E,14E)-3-二乙基異丙矽氧-6,16-雙(1-乙氧基乙氧基)-7-((4-異丙基哌啶-1-基)羰基)氧基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物130-7)



將於第六步驟中得到之化合物 130-6 粗純化物：

(8E,12E,14E)-3-二乙基異丙基矽氧-6,16-雙(1-乙氧基乙氧基)-21-甲氧基-7-(4-硝基苯氧基)羰基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(20.4mg, 12.1  $\mu$ mol)之四氫呋喃(0.9mL)溶液冷卻到5 $^{\circ}$ C，於其中滴定1-異丙基哌啶(2.4mg, 18.2  $\mu$ mol)之四氫呋喃(0.1mL)溶液及三乙胺(3.7mg, 36.3  $\mu$ mol)，將反應液於室溫下攪拌6.5小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以脫水硫酸鎂乾燥後，在減壓下濃縮。將所得之殘渣藉薄層色譜層析法(Fuji Silysia NH-二氧化矽膠板；乙酸乙酯-己烷, 1:3)純化，以無色油狀物得到標記化合物(10.0mg, 87%, 2steps)。

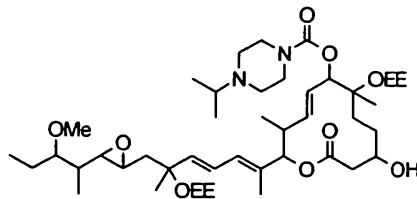
ESI-MS  $m/z$  951(M+H) $^{+}$ .

20

## &lt; 第八工程 &gt;

(8E,12E,14E)-6,16-雙(1-乙氧基乙氧基)-3-羥基-7-((4-異丙

基哌啶-1-基)羰基)氧基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-  
環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物130-8)



將於第七步驟中得到之化合物130-7：(8E,12E,14E)-3-二乙  
5 基異丙矽氧-6,16-雙(1-乙氧基乙氧基)-7-((4-異丙基哌啶-1-基)  
羰基)氧基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三  
烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(10mg, 10.5  $\mu$  mol)之四氫呋喃(1.0mL)  
溶液冷卻到5 $^{\circ}$ C，於其中滴定四丁基銨氟化物(1.0M 四氫呋喃溶  
10 液, 11.6  $\mu$  l, 11.6  $\mu$  mol)，將反應液於室溫下攪拌1.5小時。將反  
應液以乙酸乙酯稀釋後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以  
脫水硫酸鎂乾燥後，在減壓下濃縮。將所得到之殘渣藉薄層色  
譜層析法(Merck Art 1.05628；甲醇-二氯甲烷, 1：29)純化，  
以無色油狀物得到標記化合物(7.4mg, 86%)。

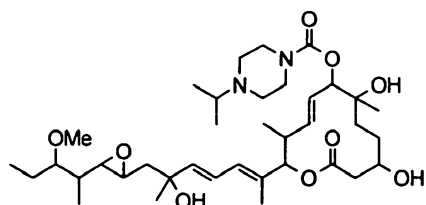
ESI-MS  $m/z$  823(M+H) $^{+}$ .

15

< 第九工程 >

(8E,12E,14E)-3,6,16-三羥基-7-((4-異丙基哌啶-1-基)羰基)  
氧基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基  
-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物130)

20

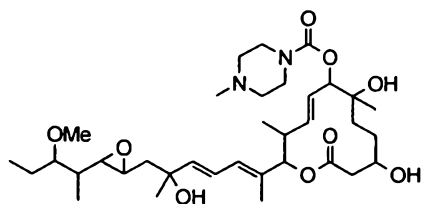


於第八步驟中得到之化合物130-8：(8E,12E,14E)-6,16-雙  
 (1-乙氧基乙氧基)-3-羥基-7-((4-異丙基哌啶-1-基)羰基)氧基  
 -21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基  
 5 -8,12,14-三烯-11-內酯(7.4mg,9  $\mu$  mol)之四氫呋喃：2-甲基-2-丙  
 醇=1：1之混合溶液(0.7mL)中添加對甲苯磺酸吡啶鎰(6.8mg,27  
 $\mu$  mol)，將反應液於室溫下攪拌24小時。將反應液以乙酸乙酯  
 稀釋後，以水、飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以脫水硫酸鎂乾燥  
 後，在減壓下濃縮。將所得到之殘渣藉薄層色譜層析法(FUJI  
 10 SILYSIA NH-二氧化矽膠板；甲醇-二氯甲烷,1：39)純化，以無  
 色油狀物得到標記化合物(4.2mg,69%)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.88(3H,d,J=7.2Hz),0.88(3H,t,J=7.6Hz),0.89(3H,d,J=6.8Hz),1.07  
 (6H,d,J=6.4Hz)1.21(3H,s),1.28-1.70(11H,m),1.77(3H,d,J=1.2Hz),  
 15 1.85(1H,dd,J=5.2,14.0Hz),2.47-2.62(7H,m),2.64(1H,dd,J=2.4,8.0  
 Hz),2.67-2.74(1H,m),2.88(1H,dt,J=2.4,6.0Hz),3.14-3.19(1H,m),3.  
 38(3H,s),3.42-3.70(4H,m),3.75-3.82(1H,m),4.93(1H,d,J=10.0Hz),  
 5.06(1H,d,J=10.8Hz),5.57(1H,dd,J=10.0,15.2Hz),5.72(1H,dd,J=9.  
 6,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.53(1H,dd,  
 20 J=11.2,15.2Hz)；ESI-MS  $m/z$  679(M+H) $^+$ 。

[實施例 52](8E,12E,14E)-3,6,16-三羥基-21-甲氧基

-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環  
氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物131)

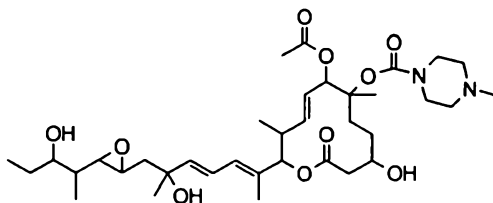


利用與實施例51相同之方法合成標記化合物(無色油狀  
5 物)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
0.88(3H,d,J=7.2Hz),0.88(3H,t,J=7.6Hz),0.89(3H,d,J=6.8Hz),1.21  
(3H,s),1.29-1.70(11H,m),1.77(3H,d,J=1.2Hz),1.85(1H,dd,J=5.2,1  
4.0Hz),2.30(3H,s),2.35-2.63(7H,m),2.64(1H,dd,J=2.4,8.0Hz),2.88  
10 (1H,dt,J=2.4,6.0Hz),3.14-3.20(1H,m),3.38(3H,s),3.39-3.71(4H,m  
,3.75-3.82(1H,m),4.93(1H,d,J=10.0Hz),5.06(1H,d,J=10.8Hz),5.5  
7(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.72(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15  
.2Hz),6.13(1H,dd,J=1.2,10.8Hz),6.53(1H,dd,J=10.8,15.2Hz) ;  
ESI-MS  $m/z$  651( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ .

15

[實施例53](8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-3,16,21-三羥基  
-6,10,12,16,20-五甲基-6-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環  
氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物134)

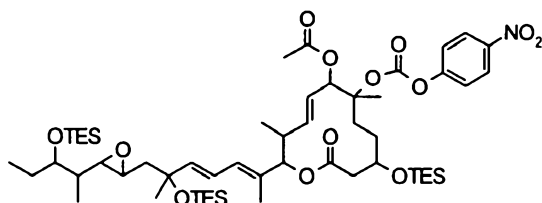


20

## &lt; 第一步驟 &gt;

(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-6-((4-硝基苯基)羰基氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物134-1)

5



於實施例 26 第一步驟中得到之化合物 46-1：

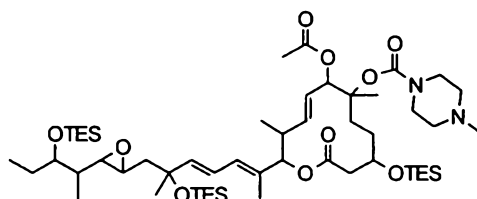
(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-6-羥基-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-參(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(44mg, 49  $\mu$ mol)之二氯甲烷(2.0mL)溶液中，在冷卻下添加三乙胺(30mg, 0.29mmol)、二甲胺基吡啶(90mg, 0.73mmol)及4-硝基苯基氧甲酸酯(90mg, 0.44mmol)後，在氮環境下，將反應液於室溫下攪拌3天。將反應液以乙酸乙酯稀釋後，以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨。將有機層以脫水硫酸鎂乾燥、過濾後，在減壓下濃縮。將所得之粗純化物藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel 60N, 40-100  $\mu$ m；乙酸乙酯：己烷=10：90)純化，以無色油狀物得到標記化合物(19mg, 36%)。

ESI-MS  $m/z$  1082(M+Na)<sup>+</sup>.

20

## &lt; 第二步驟 &gt;

(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-6,10,12,16,20-五甲基-6-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三

烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物134-2)

於第一步驟中得到之化合物134-1：(8E,12E,14E)-7-乙醯氧  
 5 基-6-((4-硝基苯基)羰基氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-3,16,21-三  
 (三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯  
 (9mg, 8.5  $\mu$  mol)之四氫呋喃(1mL)溶液中添加三乙胺(8mg, 85  $\mu$   
 mol)及4-甲基哌啶(1.7mg, 17  $\mu$  mol)後，在氮環境下，於室溫下  
 攪拌4小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋後，以飽和食鹽水洗淨。  
 10 將有機層以脫水硫酸鈉乾燥、過濾後，在減壓下濃縮。將所得  
 到之粗純化物藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel  
 60N, 40-100  $\mu$  m；乙酸乙酯：己烷=50：50)純化，以無色油狀物  
 得到標記化合物(8.6mg, 100%)。

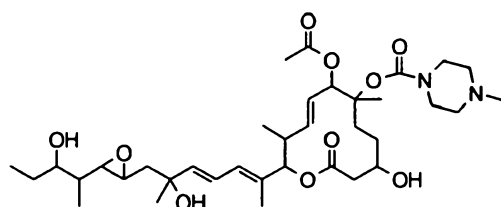
ESI-MS  $m/z$  1021(M+H)<sup>+</sup>.

15

## &lt; 第三步驟 &gt;

8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-3,16,21-三羥基-6,10,12,16,20-五  
甲基-6-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基  
-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物134)

20

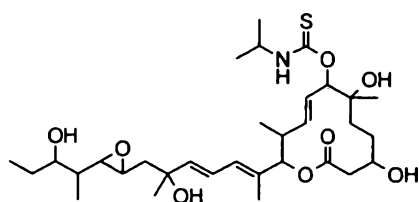


在第二步驟中得到之化合物134-2：(8E,12E,14E)-7-乙醯氧基-6,10,12,16,20-五甲基-6-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-3,16,21-三(三乙矽氧)-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(9mg,8.5  $\mu$  mol)之四氫吡喃(1mL)溶液中添加三丁基銨氟化物1M in THF(48  $\mu$  l,48  $\mu$  mol)後，在氮環境下，將反應液於室溫下攪拌5小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋後，以飽和食鹽水洗淨。將有機層以脫水硫酸鈉乾燥、過濾後，在減壓下濃縮。將所得到之粗純化物藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel 10 60N,40-100  $\mu$  m；甲醇：二氯甲烷=5：95)純化，以無色油狀物得到標記化合物(4.4mg,77%)。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.89(6H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.2Hz),1.20-1.28(1H,m),1.34(3H,s),1.38-1.70(10H,m),1.78(3H,s),1.86(1H,dd,J=5.2,14.0Hz),2.04(15 3H,s),2.31(3H,s),2.38-2.48(4H,m),2.48-2.52(2H,m),2.56-2.65(1H,m),2.66(1H,dd,J=2.0,7.6Hz),2.89(1H,dt,J=2.0,6.4Hz),3.42-3.62(5H,m),3.76-3.84(1H,m),5.01(1H,d,J=9.6Hz)5.06(1H,d,J=10.8Hz),5.63(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.75(1H,dd,J=9.2,15.2Hz),5.87(1H,d,J=15.2Hz),6.14(1H,d,J=10.8Hz),6.52(1H,dd,J=10.8,15.2Hz) ;  
 20 ESI-MS  $m/z$  679(M+H) $^+$ .

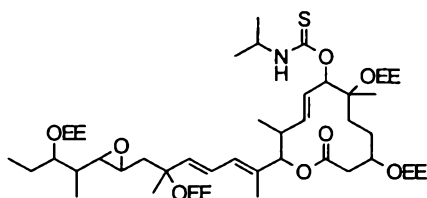
[實施例54](8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-7-(N-異丙基硫

胺甲醯氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物137)



5 < 第一步驟 >

(8E,12E,14E)-3,6,16,21-肆(1-乙氧基乙氧基)-7-(N-異丙基硫胺甲醯氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物137-1)



10

在冰冷攪拌下，於氫化鈉(60% in oil, 2mg, 0.052mmol)之四氫呋喃(0.5mL)懸浮液中，滴定實施例3-(2)中得到之(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-7-羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(19mg, 0.019mmol)之四氫呋喃(0.5mL)溶液。將反應液在室溫下攪拌10分鐘後，於其中滴定異丙基異硫氰酸酯(6.6mg, 0.066mmol)，將反應液於室溫下攪拌3小時。在冰冷下加水使反應停止，將反應液以乙酸乙酯稀釋後，以飽和食鹽水洗淨。將有機層以脫水硫酸鈉乾燥後，在減壓下濃縮。將所得

15 內酯(19mg, 0.019mmol)之四氫呋喃(0.5mL)溶液。將反應液在室溫下攪拌10分鐘後，於其中滴定異丙基異硫氰酸酯(6.6mg, 0.066mmol)，將反應液於室溫下攪拌3小時。在冰冷下加水使反應停止，將反應液以乙酸乙酯稀釋後，以飽和食鹽水洗淨。將有機層以脫水硫酸鈉乾燥後，在減壓下濃縮。將所得

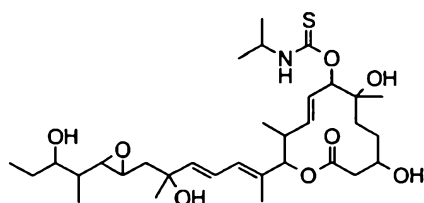
20 到之粗純化物藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel

60N,40-100  $\mu$  m ; 乙酸乙酯 : 己烷=25 : 75) 純化 , 以無色油狀物  
得到標記化合物(10mg,60%)。

ESI-MS  $m/z$  922(M+Na)<sup>+</sup>.

5 < 第二步驟 >

(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-7-(N-異丙基硫胺甲醯氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物137)

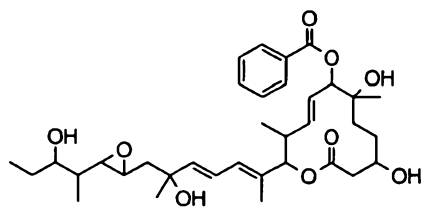


10 利用與實施例3-(5)相同之方法 , 以無色油狀物得到標記化合物。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz)  $\delta$  (ppm) :

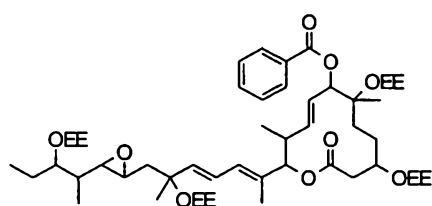
0.887(3H,d,J=6.4Hz),0.896(3H,d,J=6.8Hz),0.94(3H,t,J=7.2Hz),1.14-1.69(20H,m),1.77(3H,s),1.86(1H,dd,J=5.2,14.0Hz),2.48-2.60(3H,m),2.66(1H,dd,J=2.0,8.0),2.89(1H,dt,J=2.0,6.0),3.49-4.08(1H,m),3.73-3.83(1H,m),4.23-4.34(1H,m)4.95(1H,d,J=9.6Hz),5.07(1H,d,J=10.4Hz),5.60-5.92(3H,m),6.13(1H,d,J=10.8Hz),6.52(1H,d,J=10.8,15.2Hz) ; ESI-MS  $m/z$  634(M+Na)<sup>+</sup>.

20 [實施例55](8E,12E,14E)-7-苯甲醯氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物140)



< 第一步驟 >

(8E,12E,14E)-7-苯甲醯氧基-3,6,16,21-四(1-乙氧基乙氧基)-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯  
5 -11-內酯(化合物140-1)

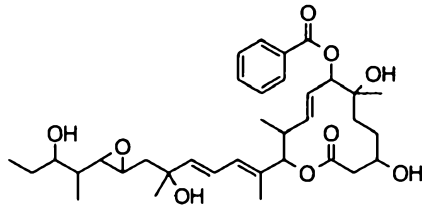


於實施例3-(2)所得到之(8E,12E,14E)-3,6,16,21-肆(1-乙氧基乙氧基)-7-羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基  
10 -8,12,14-三烯-11-內酯(10mg,12.5  $\mu$  mol)之吡啶(0.5mL)溶液中，添加二甲胺基吡啶(8mg,62.5  $\mu$  mol)及苄基氯(17.6mg,125  $\mu$  mol)後，在氮環境下，將反應液於室溫下攪拌12小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋後，以飽和氯化銨水溶液、飽和食鹽水洗淨。將有機層以脫水硫酸鎂乾燥後，在減壓下濃縮。將所得到  
15 之粗純化物藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica gel 60N,40-100  $\mu$  m；乙酸乙酯：己烷=25：75)純化，以無色油狀物得到標記化合物(6mg,55%)。

ESI-MS  $m/z$  925( $M + Na$ )<sup>+</sup>.

20 < 第二步驟 >

(8E,12E,14E)-7- 苯 甲 醯 氧 基 -3,6,16,21- 四 羥 基  
-6,10,12,16,20-五 甲 基 -18,19-環 氧 二 十 三 烷 基 -8,12,14-三 烯 -11-  
內 酯 (化 合 物 140)



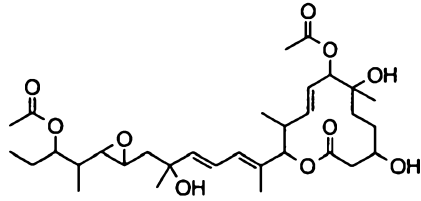
5 利用與實施例3-(5)相同之方法，以無色油狀物得到標記化合物。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHz)  $\delta$  (ppm) :

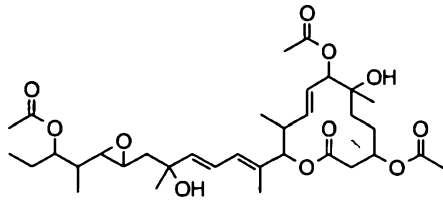
0.88(3H,d,J=6.8Hz),0.89(3H,d,J=7.2Hz),0.93(3H,t,J=7.2Hz),1.20  
 10 -1.76(14H,m),1.78(3H,s),1.86(1H,dd,J=5.6,14.0Hz),2.53-2.64(3H  
 ,m),2.66(1H,dd,J=2.4,8.0Hz),2.89(1H,dt,J=2.4,5.6Hz),3.52(1H,dt  
 ,J=4.8,8.0),3.78-3.85(1H,m),5.09(1H,d,J=10.8Hz),5.29(1H,d,J=9.  
 6Hz),5.69(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.83(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.87(1  
 H,d,J=15.2Hz),6.14(1H,d,J=10.4Hz),6.53(1H,dd,J=10.8,15.2Hz),  
 7.47(2H,dd,J=7.6,7.6Hz),7.60(1H,dd,J=7.6,7.6Hz),8.12(2H,d,J=7.  
 15 6Hz) ; ESI-MS  $m/z$  637( $\text{M} + \text{Na}$ ) $^+$ .

[實施例 56](8E,12E,14E)-7,21- 二 乙 醯 氧 基 -3,6,16- 三 羥 基  
-6,10,12,16,20-五 甲 基 -18,19-環 氧 二 十 三 烷 基 -8,12,14-三 烯 -11-  
內 酯 (化 合 物 144-1)及 (8E,12E,14E)-3,7,21-三 乙 醯 氧 基 -6,16-二  
 20 羥 基 -6,10,12,16,20-五 甲 基 -18,19-環 氧 二 十 三 烷 基 -8,12,14-三  
烯 -11-內 酯 (化 合 物 144-2)

化合物 144-1



化合物 144-2



5

將 (8E,12E,14E)-7- 乙 醯 氧 基 -3,6,16,21- 四 羥 基 -6,10,12,16,20-五 甲 基 -18,19-環 氧 二 十 三 烷 基 -8,12,14-三 烯 -11-內 酯 (276mg,0.5mmol)、二 甲 胺 基 吡 啶 (31mg,0.25mmol)與 三 乙 胺 (256mg,2.5mmol)之 二 氯 甲 烷 (15mL)溶 液 冷 卻 至  $-20^{\circ}\text{C}$ ，於 其 中 滴 定 醋 酸 酐 (53mg,0.5mmol)之 二 氯 甲 烷 (2mL)溶 液 30 分 鐘 後，將 反 應 液 於 同 溫 下 攪 拌 30 分 鐘。接 著，於 反 應 液 中 滴 定 醋 酸 酐 (10.5mg,0.1mmol)之 二 氯 甲 烷 (1mL)溶 液 30 分 鐘 後，將 反 應 液 在 同 溫 下 攪 拌 2.5 小 時。更，於 反 應 液 中 滴 定 醋 酸 酐 (10.5mg,0.1mmol)之 二 氯 甲 烷 (1mL)溶 液 5 分 鐘 後，將 反 應 液 在 同 溫 下 攪 拌 30 分 鐘。更，於 反 應 液 中 滴 定 醋 酸 酐 (21mg,0.2mmol)之 二 氯 甲 烷 (1mL)溶 液 5 分 鐘 後，將 反 應 液 於 同 溫 下 攪 拌 30 分 鐘。將 反 應 液 以 乙 酸 乙 酯 稀 釋 後，以 水、飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 洗 淨 後，以 脫 水 硫 酸 鎂 乾 燥，在 減 壓 下 濃 縮。將 所 得 到 之 殘 渣 藉 由 二 氧 化 矽 膠 管 柱 層 析 法 (Kanto silica gel 60N,40-50  $\mu\text{m}$ ；乙 酸 乙 酯 - 己 烷,2 : 1 $\rightarrow$ 3 : 1 $\rightarrow$ 4 : 1 $\rightarrow$ 9 : 1)純 化，以 無 色 油 狀 物 得

20

到化合物 434 之粗純化物，又以無色結晶得到化合物 144-2(67.7mg,21%)。接著，將化合物 144-1 之粗純化物藉薄層色譜層析法(Merck Art 1.13792；乙酸乙酯-己烷,8:1→9:1)純化，以無色油狀物得到化合物 144-1(214.3mg,72%)。

5 化合物 144-1

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz) δ (ppm) :  
 0.87(3H,t,J=7.6Hz),0.88(3H,d,J=7.2Hz),0.92(3H,dd,J=6.8Hz),1.1  
 8(3H,s),1.31-1.68(11H,m),1.77(3H,d,J=0.8Hz),1.82(1H,dd,J=5.2,  
 14.0Hz),2.05(3H,s),2.06(3H,s),2.46-2.63(4H,m),2.88(1H,dt,J=2.0  
 10 ,6.0Hz),3.75-3.81(1H,m),4.84-4.92(1H,covered with CH<sub>3</sub>OH),  
 5.04(1H,d,J=9.6Hz),5.05(1H,d,J=10.8Hz),5.56(1H,dd,J=9.6,15.2  
 Hz),5.70(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.86(1H,d,J=15.2Hz),6.13(1H,d,J=  
 11.2Hz),6.52(1H,dd,J=10.8,15.2Hz) ; ESI-MS m/z 617(M+Na)  
 +.

15

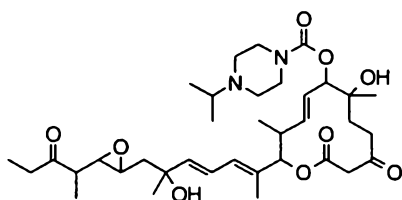
化合物 144-2

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz) δ (ppm) :  
 0.87(3H,t,J=7.6Hz),0.89(3H,d,J=6.8Hz),0.91(3H,dd,J=6.8Hz),1.1  
 8(3H,s),1.33(3H,s),1.34-1.73(8H,m),1.77(3H,d,J=0.8Hz),1.83(1H  
 20 ,dd,J=5.6,14.0Hz),2.04(3H,s),2.05(3H,s),2.06(3H,s),2.53-2.68(4H  
 ,m),2.88(1H,dt,J=2.0,6.0Hz),4.78-4.96(2H,covered with CH<sub>3</sub>OH),  
 4.99(1H,d,J=10.4Hz),5.02(1H,d,J=9.6Hz),5.57(1H,dd,J=9.6,15.2  
 Hz),5.72(1H,dd,J=9.6,15.2Hz),5.86(1H,d,J=15.2Hz),6.14(1H,dd,J  
 =1.2,10.8Hz),6.52(1H,dd,J=11.2,15.2Hz) ; ESI-MS m/z 659(M

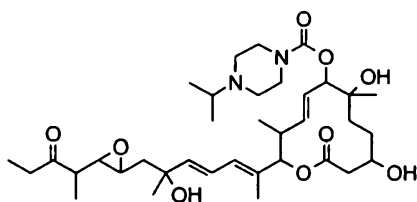
+ Na)<sup>+</sup>.

- 5 [實施例57](8E,12E,14E)-6,16-二羥基-7-((4-異丙基哌啶-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-3,21-二側氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物146-1)及  
(8E,12E,14E)-3,6,16-三羥基-7-((4-異丙基哌啶-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-21-側氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯(化合物146-2)

10 化合物146-1



化合物146-2



- 15 於實施例24中得到之化合物44(20mg,30 μmol)之二氯甲烷(2.0mL)溶液中，在冰冷攪拌下添加 Dess-Martin 試劑(43mg,0.101mmol)後，在氮環境下，將反應液於室溫下攪拌6小時。將反應液以乙酸乙酯稀釋後，以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨。將有機層以脫水硫酸鈉乾燥後，在減壓下濃
- 20 縮。將所得到之粗純化物藉二氧化矽膠管柱層析法(Kanto silica

gel 60N,40-100  $\mu$  m ; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH=95 : 5-90 : 10)純化，各自以無色油狀物得到標記化合物 146-1(9.6mg,48%)、化合物 146-2(8.9mg,45%)。

5 化合物 146-1

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.91(3H,d,J=6.8Hz),1.00(3H,t,J=7.2Hz),1.07(3H,d,J=7.2Hz),1.10  
 (6H,d,J=6.4Hz),1.30(3H,s),1.33(3H,s),1.63(1H,dd,J=6.8,14.4Hz),  
 1.74-1.80(1H,m),1.80(3H,s),1.89(1H,dd,J=5.6,14.4Hz),2.00-2.08(  
 10 1H,m),2.28-2.37(1H,m),2.46(2H,d,J=12.4Hz),2.52-2.70(7H,m),2.  
 72-2.84(3H,m),2.92(1H,dt,J=2.0,6.4Hz),3.31-3.33(1H,m),3.42-3.  
 64(4H,m),4.94(1H,d,J=8.0Hz),4.96(1H,d,J=10.8Hz),5.23(1H,dd,J  
 =8.8,15.6Hz),5.50(1H,dd,J=8.4,15.6Hz),5.86(1H,d,J=15.2Hz),6.1  
 0(1H,d,J=10.8Hz),6.54(1H,dd,J=10.8,15.2Hz) ; ESI-MS m / z  
 15 661(M + H)<sup>+</sup>,683(M + Na)<sup>+</sup>.

化合物 146-2

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum(CD<sub>3</sub>OD,400MHz)  $\delta$  (ppm) :  
 0.88(3H,d,J=6.8Hz),1.00(3H,t,J=7.2Hz),1.07(3H,d,J=6.8Hz),1.10  
 20 (6H,d,J=7.2Hz),1.21(3H,s),1.38-1.42(5H,m),1.54-1.68(3H,m)1.77  
 (3H,s),1.89(1H,dd,J=4.8,14.0Hz),2.28-2.36(1H,m),2.50-2.64(8H,  
 m),2.75(1H,dd,J=2.0,8.4Hz),2.76-2.84(1H,m),2.91(1H,dt,J=2.4,7.  
 6Hz),3.31-3.33(1H,m),3.42-3.64(4H,m),3.75-3.82(1H,m),4.93(1H  
 ,d,J=9.6Hz),5.06(1H,d,J=10.4Hz),5.57(1H,dd,J=10.0,15.2Hz),5.7

2(1H,dd,J=10.0,15.2Hz),5.86(1H,d,J=15.2Hz),6.14(1H,d,J=10.8Hz),6.53(1H,dd,J=10.8,15.2Hz) ; ESI-MS  $m/z$  663(M + H)<sup>+</sup>,685(M + Na)<sup>+</sup>.

5 [製劑化例]

以下顯示本發明之化合物之製劑化之例子，然本發明之化合物之製劑化並不限定於本製劑化例。

[製劑化例1]

實施例44之化合物 45(部)

10 重氧化鎂 15

乳糖 75

將上述各者均勻混合，做成350  $\mu$  m以下之粉末狀或細粒狀之散劑。將該散劑裝入膠囊容器中，做成膠囊劑。

15 [製劑化例2]

實施例75之化合物 45(部)

澱粉 15

乳糖 16

結晶性纖維素 21

20 聚乙烯醇 3

蒸餾水 30

將上述各者均勻混合後，將之破碎造粒並乾燥，接著篩選，做成1410~177  $\mu$  m之大小之顆粒劑。

## [製劑化例3]

5 利用與製劑化例2相同之方法製作顆粒劑後，相對於該顆粒劑96部，添加硬脂酸鈣4部，壓縮成形，製作直徑10mm之錠劑。

## [製劑化例4]

10 相對於以製劑化例2之方法得到之顆粒劑之90部，添加結晶性纖維素10部及硬脂酸鈣3部，壓縮成形，做成直徑8mm之錠劑後，於其中添加糖漿狀明膠、沉澱性碳酸鈣混合懸浮液，製作糖衣錠。

## [製劑化例5]

15 實施例45之化合物0.6(部)  
非離子系界面活性劑2.4  
生理食鹽水97

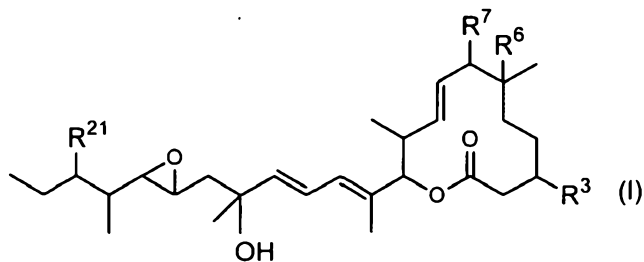
將上述各者加溫混合後置入安甌中，進行殺菌後製作注射劑。

## 產業上可利用性

20 藉由本發明，本發明之式(I)之化合物，可藉由使基因顯現改變，而尤其得以阻礙VEGF產生、阻礙血管增生，更，本發明之式(I)之化合物在水溶液中很安定，因此可提供為例如癌治療劑，特別是固體癌治療劑、癌轉移抑制劑、糖尿病性網膜症治療劑、風濕性關節炎治療劑、血腫治療劑等。

### 伍、中文發明摘要：

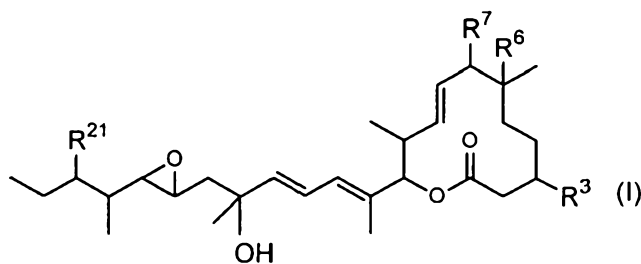
本發明係有關於一種以式 ( I )：



[式中，R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及R<sup>21</sup>係相同或相異，羥基等]所表示之化合物、或其藥理學上可容許之鹽、或該化合物及其鹽之水合物。本發明之化合物 ( I ) 可抑制血管增生、特別是可抑制因低酵素狀態之 VEGF 產生，故作為固體癌治療劑是有用的。

### 陸、英文發明摘要：

This invention relates to a compound having represented by the following formula (I):



[wherein R,R,R and R are the same or different, hydroxyl etc.] or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a hydrate of the compound and the salt thereof. The compound (I) of this invention can suppress the vascular growth, and especially can prevent the occurrence of VEGF under a low oxygen state. Therefore, the compound (I) is useful as a solid therapeutic agent for cancer.

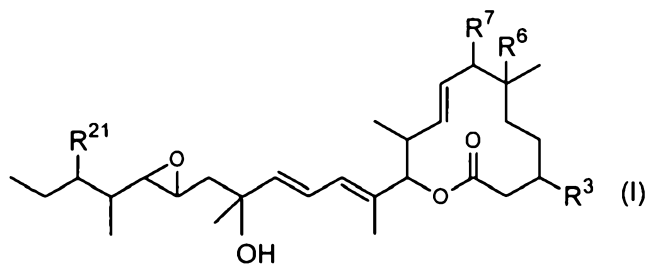
**柒、指定代表圖：**

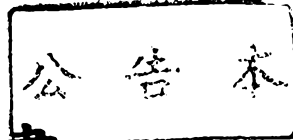
(一)本案指定代表圖為：第( 無 )圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：





# 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：92114449

※申請日期：92.5.28

※IPC 分類：C07D 605/14, A61K 31/331

## 壹、發明名稱：(中文/英文)

新穎的生理活性物質

NOVEL PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

## 貳、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 美露香股份有限公司/MERCIAN CORPORATION
2. 衛材 R&D 企管股份有限公司/ EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

1. 鈴木忠雄/Suzuki TADAO
2. 吉松賢太郎 / YOSHIMATSU, KENTARO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 日本國東京都中央區京橋一丁目 5 番 8 號  
5-8, Kyobashi 1-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan
2. 日本國東京都文京區小石川四丁目 6 番 10 號  
6-10, KOISHIKAWA 4-CHOME, BUNKYO-KU, TOKYO, JAPAN

國籍：(中文/英文)

日本 / JAPAN

## 參、發明人：(共 8 人)

姓名：(中文/英文)

1. 小竹良彥/Yoshihiko KOTAKE
2. 新島淳/Jun NIIJIMA
3. 福田吉男/Yoshio FUKUDA
4. 永井光雄/Mitsuo NAGAI
5. 蕾吉娜·金田枝惠/Regina Mikie KANADA
6. 中島崇/Takashi NAKASHIMA
7. 吉田政史/Masashi YOSHIDA
8. 土田外志夫/Toshio TSUCHIDA

公告本

95105

双面影印

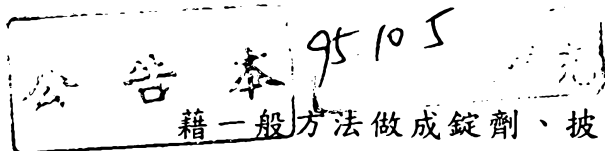
在含有10%牛胎兒血清之Dulbecco氏改良細胞培養基(DMEM、SIGMA社製)中所培養之U251細胞中，將上述VEGF-PLAP載體導入，在1mg/ml G418(Merck社)存在下培養，建立G418耐性之安定選殖(clone)(U251/1-8細胞)。

5 U251/1-8細胞係在與Minchenko等之報告(Cell. Mol. Biol. Res., 40, 35-39, 1994)同樣低氧下(2% O<sub>2</sub>培養器)，在培養基中分泌PLAP，故確認其為反映從VEGF啟動基因之轉錄之報告系。以下，利用該選殖，進行抑制以低氧刺激所衍生之VEGF產生之化合物之篩選。

10 [試驗例2]11107D衍生物之VEGF轉錄抑制活性

為了除去血清中之鹼性磷酸脂酶之影響，以充分量之PBS(Phosphate buffered saline)洗淨U251/1-8細胞2次，且在含有10%之DMEM培養基中稀釋，各將 $4 \times 10^4$  cells /180  $\mu$ l播撒於96井盤，其中該DMEM培養基係業已於65°C處理20分鐘使血清中之鹼性磷酸脂酶失去活性之血清者。

15 在CO<sub>2</sub>培養器(5% CO<sub>2</sub>)下於37°C培養一晚後，添加含有業已3倍系列稀釋之試驗化合物之上述培養液20  $\mu$ l，然後於低氧(2% O<sub>2</sub>)培養器培養18小時。關於培養上清液當中之PLAP活性之測定，係在50  $\mu$ l之0.28 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-NaHCO<sub>3</sub>緩衝溶液(pH 10.0, 20 8.0 mM MgSO<sub>4</sub>)中添加10  $\mu$ l之培養上清液，最後添加50  $\mu$ l之鹼性磷酸脂酶基質(盧米司提因，株式會社基因體科學)，反應1小時後，將PLAP活性以全自動微盤分析儀(帕金耶魯馬社)檢出化學發光，測定鹼性磷酸脂酶活性。以一般氧下之



双面影印

藉一般方法做成錠劑、披覆錠劑、顆粒劑、散劑、膠囊劑等。

當然，這些錠劑、顆粒劑可塗布糖衣、明膠、或因其他需要而適宜地塗布且並無妨礙。

### 【實施方式】

5 用以實施發明之最佳形態

以下，舉實施例及參考例來更具體說明本發明，當然本發明並不限定於這些實施例。

[實施例]

[實施例1]Mer-11107株之培養及11107D之純化

10 從Mer-11107株之斜面培養物(ISP-2)取1接種環接種到裝有50ml之種母培養基(丙三醇2%、葡萄糖2%、大豆粉(耶斯桑米多：味之素社製)2%、酵母粹取0.5%、氯化鈉0.25%、碳酸鈣0.32%、硫酸銅0.0005%、氯化錳0.0005%、硫酸鋅0.0005%、pH7.4)之容量500ml之三角燒瓶中，在28°C下於振動機上培養3天，得

15 到種母培養液。將該種母培養液0.6ml接種到裝有60ml之基礎培養基(可溶性澱粉5%、玉米漿0.5%、乾燥酵母0.5%、蛋白粗粉0.5%、碳酸鈣0.1%)之容量500ml之三角燒瓶中，在28°C下於振動機上進行培養4天，得到培養液。

以1-丁醇(10公升)將培養液(10公升)抽出後，將丁醇層減壓

20 乾燥固結，得到100g之粗活性分液。將該粗活性分液添加於交聯葡萄糖LH-20(法耳馬西亞社製，1500ml)上，以四氫呋喃-甲醇(1:1)之溶劑溶出。取從540ml到660ml所溶出之分液在減壓下濃縮乾燥固結，得到殘渣(660mg)。再將該殘

渣溶解於乙酸乙酯及甲醇(9:1;v/v)之混合液，進行二氧化矽膠管柱層析法(瓦科膠C-200、50g)。將該管柱以正己烷及乙酸乙酯(1:9,v/v)之混合液(2公升)溶出，收集1440ml到1566ml為止所溶出之分液，在減壓下濃縮，得到粗活性分液15mg。

- 5 將所得到之粗活性分液於下述分取條件(A)下進行分取高速液體層析(HPLC)，收集保持時間17分所溶出之分液，餾去乙腈後，於下述分取條件(B)下藉HPLC進行各個分液之脫氯，藉此得到11107D(保持時間：36分，1.8mg)。

HPLC分取條件A：

- 10 管柱：YMC-Pack ODS-AM, F20mm x 250mm(YMC社製)  
流速：10ml/分  
檢出：240nm  
溶出液：乙腈/0.15%磷酸二氫鉀(pH 3.5)(2:8 - 8:2, v/v, 0 - 50分,線性斜率)

- 15 HPLC分取條件B

管柱：YMC-Pack ODS-AM, F20mm x 250mm(YMC社製)  
流速：10ml/分  
檢出：240nm  
溶出液：甲醇/水(2:8 - 10:0, v/v, 0 - 40分,線性斜率)

20

[實施例2]11107D之物理化學性質

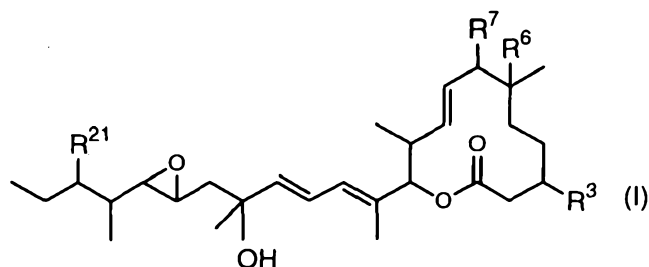
公告

、申請專利範圍：

双面影印

99-8-26  
補充

1. 一種如式(I)所示之化合物或其藥理學上可容許之鹽，



式中， $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及 $R^{21}$ 為相同或相異，表示：

- 5                   1) 羥基或與鍵結之碳原子一起形成之側氧基(但 $R^6$ 除外)；
- 2) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷氧基；
- 3) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷氧基；
- 4)  $RCO-O-$ ，在此R表示
- 10                   a) 氫原子、
- b) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基、
- c) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷基、
- d) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、
- e) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、
- 15                   f) 可具有取代基之 $C_{7-22}$ 芳烷基、
- g) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、
- h) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷氧基、
- i) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷氧基或
- j) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳氧基
- 20                   5)  $R^{S1}R^{S2}R^{S3}SiO-$ ；在此， $R^{S1}$ 、 $R^{S2}$ 及 $R^{S3}$ 係相同或相異，

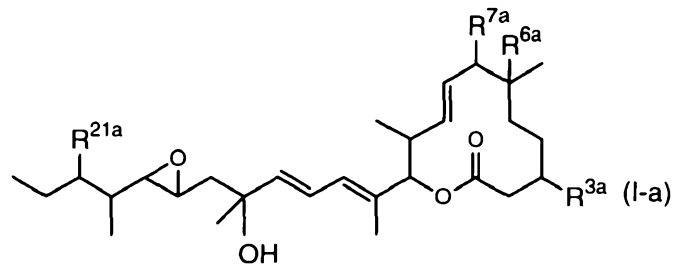
表示

- 5
- a) 甲基、
  - b) 乙基、
  - c) 異丙基、
  - d) 第三丁基或
  - e) 苯基；
- 6) 鹵素原子；或
- 7)  $R^{N1}R^{N2}N-R^M$ ，在此  $R^M$  表示
- a) 單鍵、
  - b) -CO-O- 或
  - c) -CS-O-，
- 10
- $R^{N1}$  及  $R^{N2}$  係相同或相異，表示
- a) 氫原子、
  - b) 可具有取代基之  $C_{1-22}$  烷基、
  - c) 可具有取代基之不飽和  $C_{2-22}$  烷基、
  - d) 可具有取代基之脂肪族  $C_{2-22}$  醯基、
  - e) 可具有取代基之芳香族  $C_{7-15}$  醯基、
  - f) 可具有取代基之  $C_{7-22}$  芳基、
  - g)  $R^{N1}$  及  $R^{N2}$  一起鍵結之可具有與氮原子共同形成之取代基之3到14員環非芳香族雜環基(該非芳香族雜環基可具有取代基)、
  - h) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、
  - i) 可具有取代基之  $C_{3-14}$  環烷基或
  - j) 可具有取代基之3到14員環非芳香族雜環基；
- 15
- 但  $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  及  $R^{21}$  均為羥基之化合物與  $R^3$ 、 $R^6$  及  $R^{21}$
- 20

均為羥基且 $R^7$ 為乙醯氧基之化合物除外；

但，上述取代基係選自鹵素、羥基、硝基、 $C_{1-22}$ 烷基、 $C_{2-22}$ 不飽和烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、5~14員環雜芳基、3~14員環非芳香族雜環、 $C_{3-14}$ 環烷基、 $C_{1-22}$ 烷氧基及 $C_{2-22}$ 烷氧羰基。

- 5 2. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上可容許之鹽，其係以式(I-a)表示者；



式中， $R^{3a}$ 、 $R^{6a}$ 、 $R^{7a}$ 及 $R^{21a}$ 為相同或相異，係表示：

- 10 1) 羥基或與鍵結之碳原子一起形成之側氧基，但 $R^{6a}$ 除外；
- 2) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷氧基；
- 3)  $R^aCO-O-$ ，在此 $R^a$ 表示
- 15 a) 氫原子、
- b) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基、
- c) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷基、
- d) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、
- e) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、
- f) 可具有取代基之 $C_{7-22}$ 芳烷基、
- g) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、
- 20 h) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷氧基、
- i) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷氧基或

j) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳氧基；

4)  $R^{aS1}R^{aS2}R^{aS2}SiO-$ ，在此 $R^{aS1}$ 、 $R^{aS2}$ 及 $R^{aS2}$ 係相同或相

異，表示

a) 甲基、

5

b) 乙基、

c) 異丙基、

d) 第三丁基或

e) 苯基；

5) 鹵素原子；或

10

6)  $R^{aN1}R^{aN2}N-R^{aM}-$ ，在此 $R^{aM}$ 係

a) 單鍵、

b)  $-CO-O-$ 或

c)  $-CS-O-$

但b)及c)係左端之鍵與氮原子鍵結；

15

$R^{aN1}$ 及 $R^{aN2}$ 係相同或相異，表示

a) 氫原子、

b) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基、

c) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷基、

d) 可具有取代基之脂肪族 $C_{2-22}$ 醯基、

20

e) 可具有取代基之芳香族 $C_{7-15}$ 醯基、

f) 可具有取代基之 $C_{7-22}$ 芳烷基、

g)  $R^{N1}$ 及 $R^{N2}$ 一起鍵結之可具有與氮原子共同形成

之取代基之3到14員環非芳香族雜環基(該非芳香族雜

環基可具有取代基)、

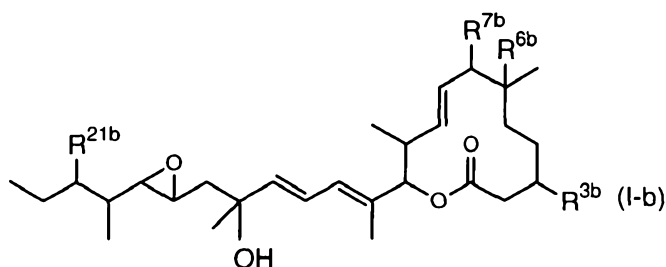
h) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、

i) 可具有取代基之 $C_{3-14}$ 環烷基或

j) 可具有取代基之3到14員環非芳香族雜環基；

但，前述取代基與申請專利範圍第1項所界定者同義。

- 5 3. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上可容許之鹽，其係以式(I-b)表示者；



式中， $R^{3b}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^{7b}$ 及 $R^{21b}$ 為相同或相異，係表示：

1) 羥基或與鍵結之碳原子一起形成之側氧基，但 $R^{6b}$

10 除外；

2) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷氧基；

3)  $R^bCO-O-$ ，在此 $R^b$ 表示

a) 氫原子、

b) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基、

15 c) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷基、

d) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、

e) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、

f) 可具有取代基之 $C_{7-22}$ 芳烷基、

g) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、

20 h) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷氧基、

i) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷氧基或

j) 可具有取代基之C<sub>6-14</sub>芳氧基；或

4)  $R^{bN1}R^{bN2}N-R^{bM}$ ，在此 $R^{bM}$ 係

a) -CO-O-或

b) -CS-O-，但a)及b)係左端之鍵與氮原子鍵結，

5  $R^{bN1}$ 及 $R^{bN2}$ 係相同或相異，表示

a) 氫原子、

b) 可具有取代基之C<sub>1-22</sub>烷基、

c) 可具有取代基之不飽和C<sub>2-22</sub>烷基、

d) 可具有取代基之脂肪族C<sub>2-22</sub>醯基、

10 e) 可具有取代基之芳香族C<sub>7-15</sub>醯基、

g)  $R^{N1}$ 及 $R^{N2}$ 一起鍵結之可具有與氮原子共同形成

之取代基之3到14員環非芳香族雜環基(該非芳香族雜環基可具有取代基)、

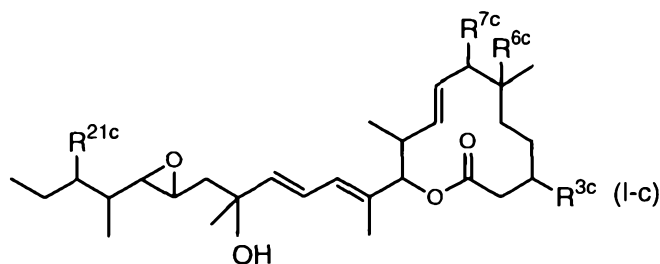
h) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、

15 i) 可具有取代基之C<sub>3-14</sub>環烷基或

j) 可具有取代基之3到14員環非芳香族雜環基；

但，前述取代基與申請專利範圍第1項所界定者同義。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上可容許之鹽，其係以式(I-c)表示者；



20

式中， $R^{3c}$ 、 $R^{6c}$ 、 $R^{7c}$ 及 $R^{21c}$ 為相同或相異，係表示：

1) 羥基或與鍵結之碳原子一起形成之側氧基，但 $R^{6c}$ 除外；

2) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基；

3)  $R^cCO-O-$ ，在此 $R^c$ 表示

5

a) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基、

b) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、

c) 可具有取代基之 $C_{7-22}$ 芳烷基或

d) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳氧基；或

4)  $R^{cN1}R^{cN2}N-R^{cM}-$ ，在此 $R^{cM}$ 表示

10

a)  $-CO-O-$ 或

b)  $-CS-O-$ ，但a)及b)係左端之鍵與氮原子鍵結，

$R^{cN1}$ 及 $R^{cN2}$ 係相同或相異，表示

a) 氫原子、

b) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基、

15

c)  $R^{cN1}$ 及 $R^{cN2}$ 一起鍵結之可具有與氮原子共同形成之取代基之3到14員環非芳香族雜環基(該非芳香族雜環基可具有取代基)、

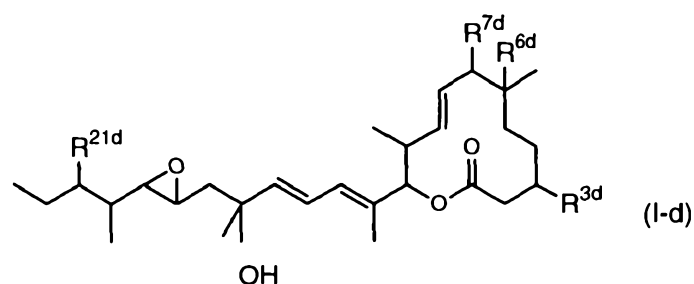
d) 可具有取代基之 $C_{3-14}$ 環烷基或

e) 可具有取代基之3到14員環非芳香族雜環基；

20

但，前述取代基與申請專利範圍第1項所界定者同義。

5. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上可容許之鹽，其係以式(I-d)表示者；



式中， $R^{3d}$ 及 $R^{6d}$ 為相同或相異，表示：

1) 羥基或與鍵結之碳原子一起形成之側氧基，但 $R^{6d}$ 除外；

5

2) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷氧基；

3) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷氧基；

4)  $R^dCO-O-$ ，在此 $R^d$ 表示

a) 氫原子、

b) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基、

10

c) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷基、

d) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、

e) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、

f) 可具有取代基之 $C_{7-22}$ 芳烷基、

g) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、

15

h) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷氧基、

i) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷氧基或

j) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳氧基；

5)  $R^{dN1}R^{dN2}N-CO-O-$ ，在此 $R^{dN1}$ 及 $R^{dN2}$ 係相同或相異，

表示

20

a) 氫原子、

b) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷基、

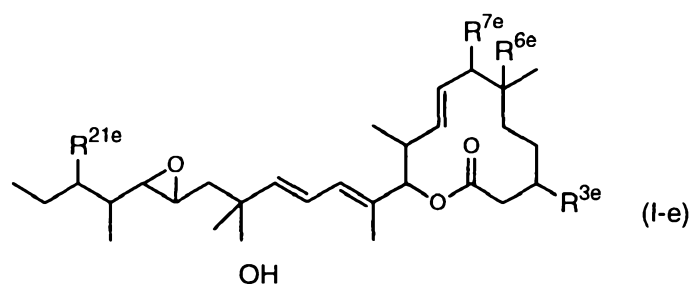
- c) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷基、
- d) 可具有取代基之 $C_{7-22}$ 芳烷基、
- e) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、
- f) 可具有取代基之 $C_{3-14}$ 環烷基、
- 5 g) 可具有取代基之3到14員環非芳香族雜環基或
- h)  $R^{dN1}$ 及 $R^{dN2}$ 一起鍵結之可具有與氮原子共同形成之取代基之3到14員環非芳香族雜環基(該非芳香族雜環基可具有取代基)，

$R^{7d}$ 及 $R^{21d}$ 為相同或相異，係表示：

- 10 1) 羥基或與鍵結之碳原子一起形成之側氧基；
- 2) 可具有取代基之 $C_{1-22}$ 烷氧基；
- 3) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-22}$ 烷氧基；
- 4)  $R^dCO-O-$ ，在此 $R^d$ 係與前述定義相同；
- 5)  $R^{dN1}R^{dN2}N-CO-O-$ ，在此 $R^{dN1}$ 及 $R^{dN2}$ 係與前述定義相同；或
- 15 6)  $R^{dN1}R^{dN2}N-CS-O-$ ，在此 $R^{dN1}$ 及 $R^{dN2}$ 係與前述定義相同；

但，前述取代基與申請專利範圍第1項所界定者同義。

6. 如申請專利範圍第5項之化合物或其藥理學上可容許之
- 20 鹽，其係以式(I-e)表示者；



式中， $R^{3e}$ 、 $R^{6e}$ 及 $R^{21e}$ 係表示：

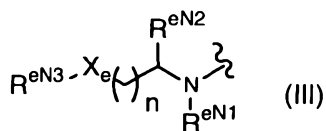
- 1) 羥基或與鍵結之碳原子一起形成之側氧基，但 $R^{6e}$ 除外；
- 2) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷氧基；
- 5 3) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-10}$ 烷氧基；
- 4) 可具有取代基之脂肪族 $C_{2-6}$ 醯氧基或
- 5)  $R^{eN1}R^{eN2}N-CO-O-$ ，在此 $R^{eN1}$ 及 $R^{eN2}$ 為相同或相異，

表示

- A) 氫原子或
- 10 B) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^{7e}$ 係 $R^eC(=Y^e)-O-$ ，在此 $Y^e$ 係氧原子或硫原子， $R^e$ 係

- 1) 氫原子；
- 2) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基；
- 3) 可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷基；
- 15 4) 式(III)表示者：



式中，

A)  $n$ 為0到4之整數，

$X_e$ 為i)- $CHR^{eN4}$ -、ii)- $NR^{eN5}$ -、iii)-O-或iv)-S-，

20  $R^{eN1}$ 為i)氫原子或ii)  $C_{1-6}$ 烷基，

$R^{eN2}$ 為i)氫原子或ii)  $C_{1-6}$ 烷基，

$R^{eN3}$ 及 $R^{eN4}$ 為相同或相異，表示：

i) 氫原子、

- ii)可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、
- iii)可具有取代基之不飽和 $C_{2-10}$ 烷基、
- iv)可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、
- v)可具有取代基之5到14員環雜芳基、
- 5 vi)可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷基、
- vii)可具有取代基之 $C_{3-8}$ 環烷基、
- viii)可具有取代基之 $C_{4-9}$ 環烷基、
- ix)可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、
- x)可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環基、
- 10 xi)-NR<sup>eN6</sup>R<sup>eN7</sup>，在此R<sup>eN6</sup>及R<sup>eN7</sup>為相同或相異，表示氮原子或可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基，或
- xii)R<sup>eN3</sup>及R<sup>eN4</sup>一起鍵結之可具有與碳原子共同形成之取代基之5到14員環非芳香族雜環基(該非芳香族雜環基可具有取代基)，
- 15 R<sup>eN5</sup>為
- i)氮原子、
- ii)可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、
- iii)可具有取代基之不飽和 $C_{2-10}$ 烷基、
- iv)可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、
- 20 v)可具有取代基之5到14員環雜芳基、
- vi)可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷基、
- vii)可具有取代基之 $C_{3-8}$ 環烷基、
- viii)可具有取代基之 $C_{4-9}$ 環烷基、
- ix)可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、

x)可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環基或

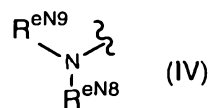
xi)  $R^{eN3}$  及  $R^{eN5}$  一起鍵結之可具有與氮原子共同形成之取代基之5到14員環非芳香族雜環基(該非芳香族雜環基可具有取代基)，

5 B)  $X_e$ 、 $n$ 、 $R^{eN3}$ 、 $R^{eN4}$  及  $R^{eN5}$  係表示前述定義之基， $R^{eN1}$  及  $R^{eN2}$  係一起形成之可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環基，

C)  $X_e$ 、 $n$ 、 $R^{eN2}$ 、 $R^{eN4}$  及  $R^{eN5}$  係表示前述定義之基， $R^{eN1}$  及  $R^{eN3}$  係一起形成之可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環基，或

10 D)  $X_e$ 、 $n$ 、 $R^{eN1}$ 、 $R^{eN4}$  及  $R^{eN5}$  係表示前述定義之基， $R^{eN2}$  及  $R^{eN3}$  係一起形成之可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環基，或者

5) 式(IV)表示者：



15 式中， $R^{eN8}$  及  $R^{eN9}$  係相同或相異，表示

i) 氫原子、

ii) 可具有取代基之  $C_{1-6}$  烷基、

iii) 可具有取代基之  $C_{6-14}$  芳基、

iv) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、

20 v) 可具有取代基之  $C_{7-10}$  芳烷基或

vi) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基；

但，前述取代基與申請專利範圍第1項所界定者同義。

7. 如申請專利範圍第5項之化合物或其藥理學上可容許之

鹽，其中 $R^{7d}$ 係以 $R^{d1}C(=Y^{d1})-O-$ 表示；

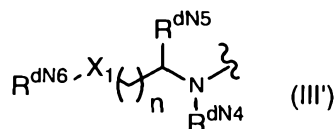
在此， $Y^{d1}$ 係氧原子或硫原子， $R^{d1}$ 係表示：

- 1) 氫原子、
- 2) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、
- 5 3) 可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷基或
- 4) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基；

但，前述取代基與申請專利範圍第1項所界定者同義。

8. 如申請專利範圍第5項之化合物或其藥理學上可容許之

鹽，其中 $R^{7d}$ 係以 $R^{d2}C(=Y^{d2})-O-$ 表示；在此， $Y^{d2}$ 係氧原子或  
10 硫原子， $R^{d2}$ 係式(III')所示者：



式中， $n$ 為0到4之整數， $X_1$ 為

- 1)  $-\text{CHR}^{dN7}-$ 、
- 2)  $-\text{NR}^{dN8}-$ 、
- 15 3)  $-\text{O}-$ 或
- 4)  $-\text{S}-$ 、

$R^{dN4}$ 及 $R^{dN5}$ 為相同或相異，表示

- 1) 氫原子或
- 2)  $C_{1-6}$ 烷基、

20  $R^{dN6}$ 及 $R^{dN7}$ 為相同或相異，表示

- 1) 氫原子、
- 2) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、
- 3) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-10}$ 烷基、

4) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、

5) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、

6) 可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷基、

7) 可具有取代基之 $C_{3-8}$ 環烷基、

5 8) 可具有取代基之 $C_{4-9}$ 環烷基、

9) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、

10) 可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環基、

11)  $-NR^{dN9}R^{dN10}$ ，在此 $R^{dN9}$ 及 $R^{dN10}$ 為相同或相異，表示

氮原子或可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基；或

10 12)  $R^{dN6}$ 及 $R^{dN7}$ 一起形成之可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環基(該非芳香族雜環基可具有取代基)；

$R^{dN8}$ 係表示

1) 氮原子、

2) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、

15 3) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-10}$ 烷基、

4) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、

5) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、

6) 可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷基、

7) 可具有取代基之 $C_{3-8}$ 環烷基、

20 8) 可具有取代基之 $C_{4-9}$ 環烷基、

9) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、

10) 可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環基、

11) 鍵結之氮原子及 $R^{dN4}$ 、 $R^{dN5}$ 或 $R^{dN6}$ 一起形成之可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環基(該非芳香族雜環基

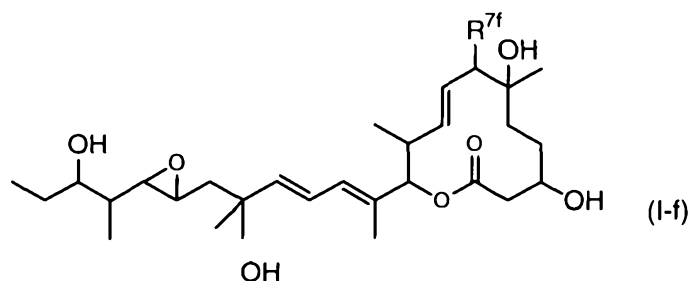
可具有取代基)，或

12) 選自於由鍵結之氮原子及 $R^{dN4}$ 、 $R^{dN5}$ 或 $R^{dN6}$ 構成之群之2種取代基一起形成之可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環基(該非芳香族雜環基可具有取代基)；

5 但，前述取代基與申請專利範圍第1項所界定者同義。

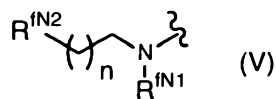
9. 如申請專利範圍第8項之化合物或其藥理學上可容許之鹽，其中 $X_1$ 係以 $-NR^{dN8}-$ (在此， $NR^{dN8}$ 係與前述定義相同)表示。

10. 如申請專利範圍第5項之化合物或其藥理學上可容許之鹽，其係以式(I-f)表示者；



式中， $R^{7f}$ 係以 $R^fC(=Y^f)-O-$ 表示，且 $Y^f$ 係氧原子或硫原子，

$R^f$ 係式(V)所示者：



15 式中， $n$ 為0到4之整數，

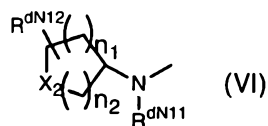
$R^{fN1}$ 係表示

- 1) 氫原子、
- 2) 甲基或
- 3) 乙基，

20  $R^{fN2}$ 係表示

- 5
- 1) 氫原子、
  - 2) 甲胺基、
  - 3) 二甲胺基、
  - 4) 乙胺基、
  - 5) 二乙胺基、
  - 6) 乙基甲胺基、
  - 7) 吡啶基、
  - 8) 吡咯啉-1-基、
  - 9) 哌啉-1-基、
- 10
- 10) 嗎啉-4-基或
  - 11) 4-甲基哌啶-1-基。

11. 如申請專利範圍第5項之化合物或其藥理學上可容許之鹽，其中 $R^{7d}$ 係以 $R^{d3}CO-O-$ 表示者，且 $R^{d3}$ 係式(VI)：



15 式中， $n_1$ 及 $n_2$ 係相同或相異，為0到4之整數， $X_2$ 係表示

- 1)  $-CHR^{dN13}-$ 、
- 2)  $-NR^{dN14}-$ 、
- 3)  $-O-$  或
- 4)  $-S-$ 、

20  $R^{dN11}$ 係表示

- 1) 氫原子或
- 2) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基，

$R^{dN12}$ 係

- 1) 氫原子、
- 2) 可具有取代基之C<sub>1-6</sub>烷基、
- 3) 可具有取代基之C<sub>6-14</sub>芳基或
- 4) 可具有取代基之C<sub>7-14</sub>芳烷基、

5 R<sup>dN13</sup>係表示

- 1) 氫原子、
- 2) 可具有取代基之C<sub>1-6</sub>烷基、
- 3) 可具有取代基之不飽和C<sub>2-10</sub>烷基、
- 4) 可具有取代基之C<sub>6-14</sub>芳基、
- 5) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、
- 6) 可具有取代基之C<sub>7-10</sub>芳烷基、
- 7) 可具有取代基之C<sub>3-8</sub>環烷基、
- 8) 可具有取代基之C<sub>4-9</sub>環烷基、
- 9) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、

10 10) -NR<sup>dN15</sup>R<sup>dN16</sup>(在此，R<sup>dN15</sup>及R<sup>dN16</sup>為相同或相異，表示氫原子或可具有取代基之C<sub>1-6</sub>烷基)或

- 11) 可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環基、

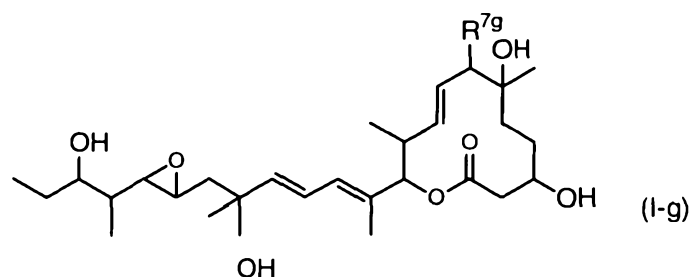
R<sup>dN14</sup>係表示

- 1) 氫原子、
- 2) 可具有取代基之C<sub>1-6</sub>烷基、
- 3) 可具有取代基之不飽和C<sub>2-10</sub>烷基、
- 4) 可具有取代基之C<sub>6-14</sub>芳基、
- 5) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、
- 6) 可具有取代基之C<sub>7-10</sub>芳烷基、

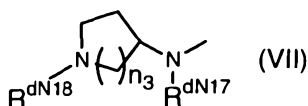
- 7) 可具有取代基之 $C_{3-8}$ 環烷基、  
 8) 可具有取代基之 $C_{4-9}$ 環烷基、  
 9) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基或  
 10) 可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環基；

5 但，前述取代基與申請專利範圍第1項所界定者同義。

12. 如申請專利範圍第5項之化合物或其藥理學上可容許之鹽，其係以式(I-g)表示者；



式中， $R^{7g}$ 係 $R^gCO-O-$ ，且 $R^g$ 係式(VII)所示者：



10

式中， $n_3$ 為1或2，

$R^{dN17}$ 係表示

- 1) 氫原子、
- 2) 甲基或
- 3) 乙基，

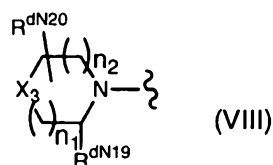
15

$R^{dN18}$ 係表示

- 1) 氫原子、
- 2) 甲基或
- 3) 乙基。

20 13. 如申請專利範圍第5項之化合物或其藥理學上可容許之

鹽，其中 $R^{7d}$ 係以 $R^{d4}CO-O-$ 表示，且 $R^{d4}$ 係式(VIII)所示者：



式中， $n_1$ 及 $n_2$ 係相同或相異，為0到4之整數，

$X_3$ 係表示

- 5
- 1)  $-CHR^{dN21}-$ 、
  - 2)  $-NR^{dN22}-$ 、
  - 3)  $-O-$ 或
  - 4)  $-S-$ 、

$R^{dN19}$ 係表示

- 10
- 1) 氫原子或
  - 2)  $C_{1-6}$ 烷基、

$R^{dN20}$ 係表示

- 15
- 1) 氫原子、
  - 2) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、
  - 3) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基或
  - 4) 可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷基、

$R^{dN21}$ 係表示

- 20
- 1) 氫原子、
  - 2) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、
  - 3) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-10}$ 烷基、
  - 4) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷氧基、
  - 5) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、

6) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、

7) 可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷基、

8) 可具有取代基之 $C_{3-8}$ 環烷基、

9) 可具有取代基之 $C_{4-9}$ 環烷基、

5 10) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基、

11)  $-NR^{dN23}R^{dN24}$  (在此， $R^{dN23}$ 及 $R^{dN24}$ 為相同或相異，表

示氫原子或可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基)或

12) 可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環基，

$R^{dN22}$ 係表示

10 1) 氫原子、

2) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、

3) 可具有取代基之不飽和 $C_{2-10}$ 烷基、

4) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷氧基、

5) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、

15 6) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、

7) 可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷基、

8) 可具有取代基之 $C_{3-8}$ 環烷基、

9) 可具有取代基之 $C_{4-9}$ 環烷基、

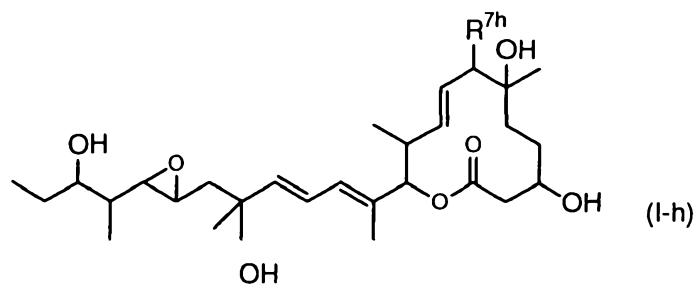
10) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基或

20 11) 可具有取代基之5到14員環非芳香族雜環基；

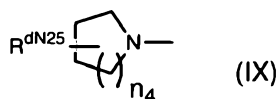
但，前述取代基與申請專利範圍第1項所界定者同義。

14. 如申請專利範圍第5項之化合物或其藥理學上可容許之

鹽，其係以式(I-h)表示者；



式中， $R^{7h}$ 係 $R^hCO-O-$ ，且 $R^h$ 係式(IX)所示者：



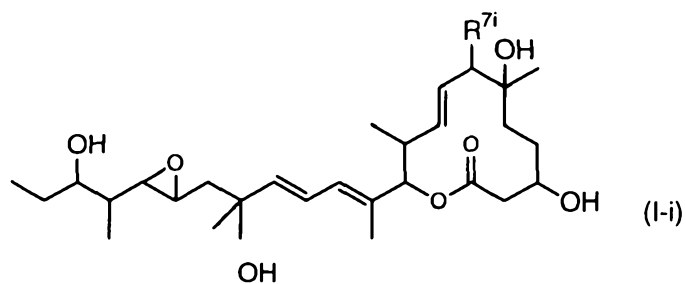
式中， $n_4$ 為1到3之整數，

5  $R^{dN25}$ 係表示

- 1) 胺基、
- 2) 甲胺基、
- 3) 二甲胺基、
- 4) 吡咯啉-1-基、
- 5) 哌啉-1-基或
- 6) 嗎啉-1-基。

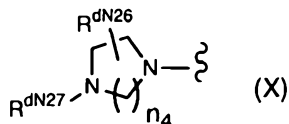
10

15. 如申請專利範圍第5項之化合物或其藥理學上可容許之鹽，其係以式(I-i)表示者；



15

式中， $R^{7i}$ 係 $R^iCO-O-$ (在此， $R^i$ 係式(X)所示者：



式中， $n_4$ 為1到3之整數，

$R^{dN26}$ 係表示

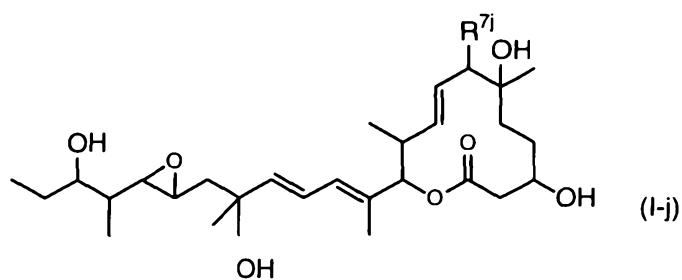
- 1) 氫原子、
- 2) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、
- 5 3) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基或
- 4) 可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷基、

$R^{dN27}$ 係表示

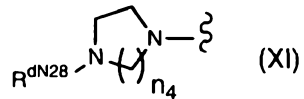
- 1) 氫原子、
- 2) 可具有取代基之 $C_{1-6}$ 烷基、
- 10 3) 可具有取代基之 $C_{3-8}$ 環烷基、
- 4) 可具有取代基之3到8員環非芳香族雜環基、
- 5) 可具有取代基之 $C_{6-14}$ 芳基、
- 6) 可具有取代基之5到14員環雜芳基、
- 7) 可具有取代基之 $C_{7-10}$ 芳烷基、
- 15 8) 可具有取代基之5到14員環雜芳烷基或
- 9) 可具有取代基之 $C_{4-9}$ 環烷基；

但，前述取代基與申請專利範圍第1項所界定者同義。

16. 如申請專利範圍第5項之化合物或其藥理學上可容許之鹽，其係以式(I-j)表示者；



式中， $R^{7j}$ 係 $R^jCO-O-$ ，且 $R^j$ 係式(XI)所示者：



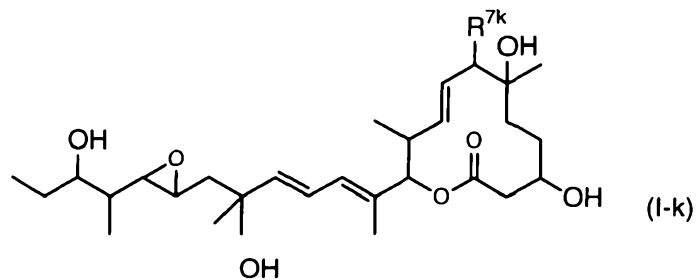
式中， $n_4$  為 1 到 3 之整數，

$R^{dN28}$  係表示

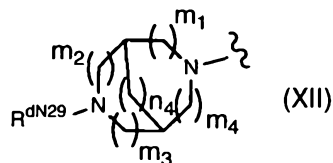
- 1) 氫原子、
- 5 2) 可取代之  $C_{1-6}$  烷基、
- 3)  $C_{3-8}$  環烷基、
- 4)  $C_{4-9}$  環烷基、
- 5)  $C_{7-10}$  芳烷基、
- 6) 吡啶基或
- 10 7) 四氫哌喃基；

但，前述取代基與申請專利範圍第 1 項所界定者同義。

17. 如申請專利範圍第 5 項之化合物或其藥理學上可容許之鹽，其係以式 (I-k) 表示者；



15 式中， $R^{7k}$  係  $R^kCO-O-$ ，且  $R^k$  係式 (XII) 所示者：



式中， $m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  及  $m_4$  係相同或相異，為 0 或 1，

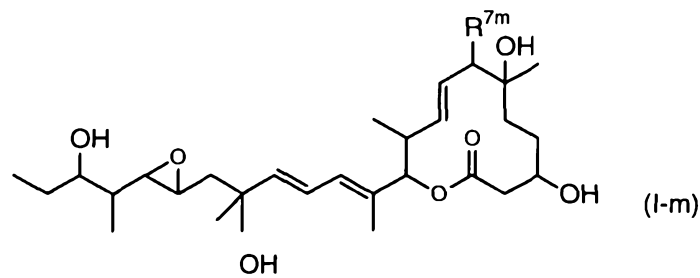
$n_4$  為 1 到 3 之整數，

$R^{dN29}$  係表示

- 1) 氫原子、
- 2) 可具有取代基之  $C_{1-6}$  烷基、
- 3) 可具有取代基之不飽和  $C_{2-10}$  烷基、
- 5 4) 可具有取代基之  $C_{6-14}$  芳基、
- 5) 可具有取代基之 5 到 14 員環雜芳基、
- 6) 可具有取代基之  $C_{7-10}$  芳烷基、
- 7) 可具有取代基之  $C_{3-8}$  環烷基、
- 8) 可具有取代基之  $C_{4-9}$  環烷基、
- 10 9) 可具有取代基之 5 到 14 員環雜芳烷基或
- 10) 可具有取代基之 5 到 14 員環非芳香族雜環基；

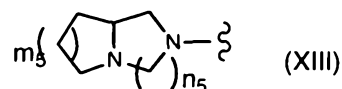
但，前述取代基與申請專利範圍第 1 項所界定者同義。

18. 如申請專利範圍第 5 項之化合物或其藥理學上可容許之鹽，其係以式 (I-m) 表示者；



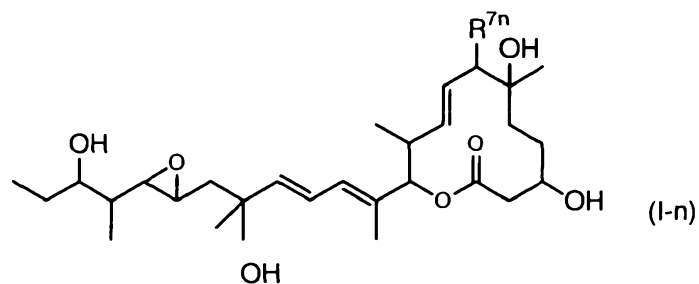
15

式中， $R^{7m}$  係  $R^mCO-O-$ ，且  $R^m$  係式 (XIII) 所示者：

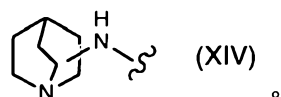


式中， $m_5$  表示 1 到 3 之整數， $n_5$  表示 2 或 3。

19. 如申請專利範圍第 5 項之化合物或其藥理學上可容許之鹽，其係以式 (I-n) 表示者；
- 20



式中， $R^{7n}$ 係 $R^nCO-O-$ ，且 $R^n$ 係式(XIV)所示之基：



20. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上可容許之  
 5 鹽，其係：(8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二甲胺基)乙基)-N-  
 甲基胺甲醯氧基)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基  
 -18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、  
 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-  
 甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基  
 10 -8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基  
 -6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基  
 -18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、  
 (8E,12E,14E)-7-((4-丁基哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四  
 羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-  
 15 三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-7-((4-乙基哌啶-1-基)羰基)氧  
 基-3,6,16, 21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十  
 三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥  
 基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-丙基哌啶-1-基)羰基)氧基  
 -18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、  
 20 (8E,12E,14E)-7-((4-環戊基哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16, 21-

- 四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-7-((4-(環丙基甲基)哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16, 21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、
- 5 (8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-丙基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-7-((4-環丙基甲基)哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16, 21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲
- 10 基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-7-((4-環戊基哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16, 21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-7-((4-異丙基哌啶-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲
- 15 基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-7-((4-環庚基哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16, 21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二乙胺基)乙基)-N-甲基胺甲醯氧基)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-7-((4-異丁基哌
- 20 啶-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-7-((4-乙基哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、

- (8E,12E,14E)-7-((4-丁基哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-3,16,21-三羥基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-3,16,21-三羥基-6-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-(哌啶-1-基)哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-7-((4-(2,2-二甲基丙基)哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯及(8E,12E,14E)-3,6,16-三羥基-21-甲氧基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯。
21. 如申請專利範圍第1項之化合物或其藥理學上可容許之鹽，其係：(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-7-((4-甲基哌啶-1-基)羰基)氧基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-7-((4-環戊基哌啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、(8E,12E,14E)-3,6,16,21-四羥基-7-((4-異丙基哌啶-1-基)羰基)氧基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯、

- (8E,12E,14E)-7-((4-環庚基吡啶-1-基)羰基)氧基-3,6,16, 21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯及(8E,12E,14E)-7-(N-(2-(N',N'-二乙胺基)乙基)-N-甲基胺甲醯氧基)-3,6,16,21-四羥基-6,10,12,16,20-五甲基-18,19-環氧二十三烷基-8,12,14-三烯-11-內酯。
- 5
22. 一種用以作為對抗控制基因顯現有效之疾病之治療劑的醫藥組成物，係含有如申請專利範圍第1~21項任一項之化合物或該等之藥理學上可容許之鹽作為有效成分。
- 10
23. 一種用以作為對抗抑制VEGF產生作用有效之疾病之治療劑的醫藥組成物，係含有如申請專利範圍第1~21項任一項之化合物或該等之藥理學上可容許之鹽作為有效成分。
- 15
24. 一種用以作為阻礙血管增生作用有效之疾病之治療劑的醫藥組成物，係含有如申請專利範圍第1~21項任一項之化合物或該等之藥理學上可容許之鹽作為有效成分。
25. 如申請專利範圍第22~24項中任一項之醫藥組成物，其係作為血管增生阻礙劑。
26. 如申請專利範圍第22~24項中任一項之醫藥組成物，其係作為抗腫瘤劑。
- 20
27. 如申請專利範圍第22~24項中任一項之醫藥組成物，其係作為血管瘤治療劑。
28. 如申請專利範圍第22~24項中任一項之醫藥組成物，其係作為癌轉移抑制劑。
29. 如申請專利範圍第22~24項中任一項之醫藥組成物，其係作

為網膜血管增生症治療劑或糖尿病性網膜症治療劑。

30. 一種用以作為炎症性疾病治療劑之醫藥組成物，係含有如申請專利範圍第1~21項任一項之化合物或該等之藥理學上可容許之鹽作為有效成分。
- 5 31. 如申請專利範圍第30項之醫藥組成物，其係作為用於變形性關節炎、風濕性關節炎、乾癬、或延遲性過敏反應所形成之炎症性疾病之治療劑。
32. 一種用以作為粥狀動脈硬化症治療劑之醫藥組成物，係含有如申請專利範圍第1~21項任一項之化合物或該等之藥理學上可容許之鹽作為有效成分。
- 10 33. 如申請專利範圍第22~24項中任一項之醫藥組成物，其係作為固體腫瘤治療劑。
34. 如申請專利範圍第33項之醫藥組成物，其中該固體腫瘤係肺癌、腦腫瘤細胞、乳癌、前列腺癌、卵巢癌細胞、大腸癌或黑色腫。
- 15 35. 如申請專利範圍第22~24項中任一項之醫藥組成物，其係作為白血病治療劑。
36. 一種使用如申請專利範圍第1~21項任一項之化合物或該等之藥理學上可容許之鹽於製備對抗控制基因顯現有效之疾病之治療劑的用途。
- 20 37. 一種使用如申請專利範圍第1~21項任一項之化合物或該等之藥理學上可容許之鹽於製備對抗抑制VEGF產生作用有效之疾病之治療劑的用途。
38. 一種使用如申請專利範圍第1~21項任一項之化合物或該等

之藥理學上可容許之鹽於製備對抗抑制血管增生作用有效之疾病之治療劑的用途。

39. 一種使用如申請專利範圍第1~21項任一項之化合物或該等之藥理學上可容許之鹽於製備對抗固體腫瘤之治療劑的用途。

5