



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I516474 B

(45)公告日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 11 日

(21)申請案號：103118221

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 05 月 26 日

(51)Int. Cl. : C07C67/333 (2006.01)

C07B41/06 (2006.01)

C07C69/757 (2006.01)

C07D303/46 (2006.01)

C07D301/14 (2006.01)

(30)優先權：2013/05/27 美國

61/827,674

2013/06/27 美國

61/839,870

(71)申請人：中央研究院(中華民國) ACADEMIA SINICA (TW)

臺北市南港區研究院路 2 段 128 號

(72)發明人：陳榮傑 CHEIN, RONG JIE (TW)

(74)代理人：郭雨嵐；林發立

(56)參考文獻：

JP 63-162644A

US 2013/331323A1

WO 2012/054526A2

James D. White, "Lewis acid and photochemically mediated cyclization of olefinic .beta.-keto esters", 1985, 50, 1939-1948

José Justicia, " 7-endo Radical Cyclizations Catalyzed by Titanocene(III). Straightforward Synthesis of Terpenoids with Seven-Membered Carbocycles", J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 14911-14921

Rong-Jie Chein, "Synthesis of Labdane Diterpenes Galanal A and B from (+)-Sclareolide", Org. Lett., 2014, 16, 2990-2992

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：23 項 圖式數：2 共 97 頁

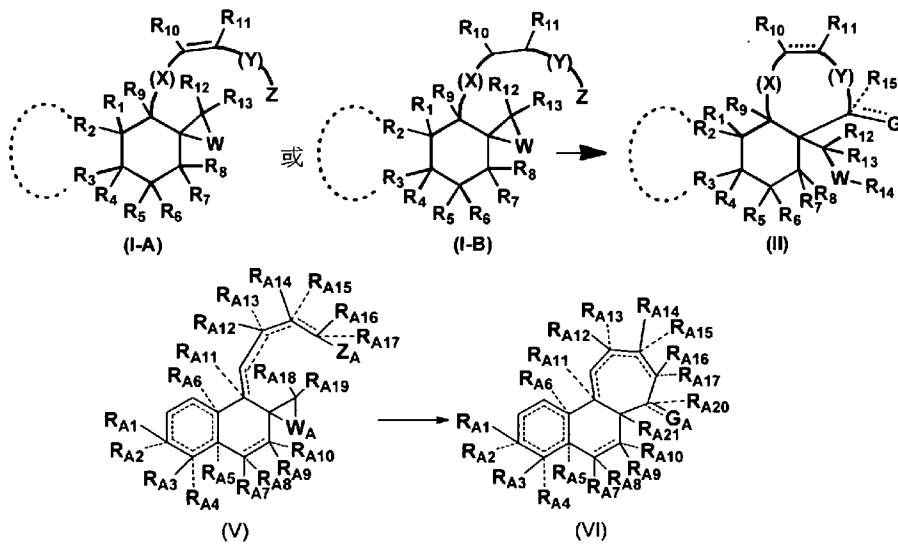
(54)名稱

良薑化合物及其類似物之合成

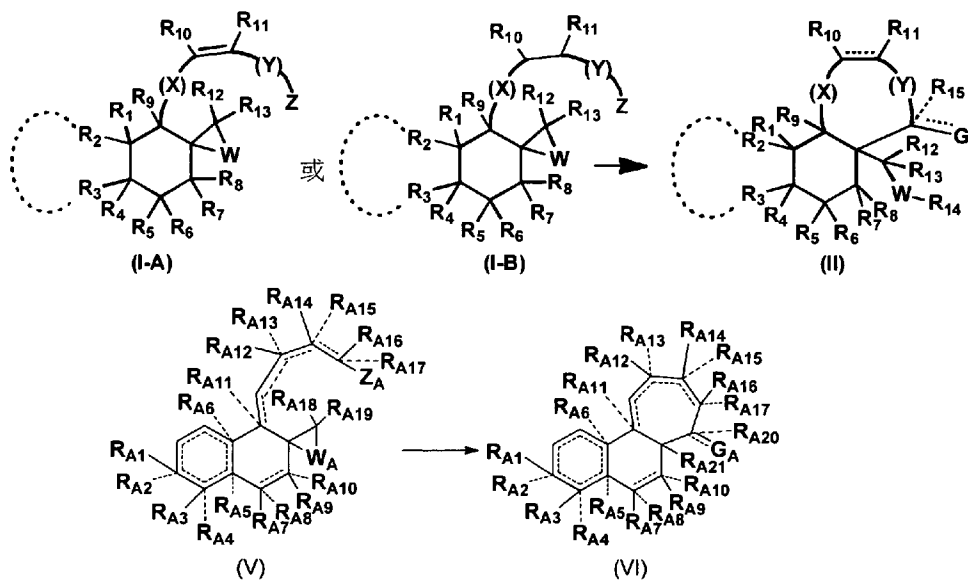
SYNTHESIS OF GALANAL COMPOUNDS AND ANALOGUES THEREOF

(57)摘要

本發明係提供製備升糖素樣胜肽第一型(GLP-1)受體調控子，如式(II)或(VI)化合物，或其中間產物的方法。可由所述之方法製備的化合物係適用於調節血糖濃度及/或治療 GLP-1 受體所媒介之疾病(如糖尿病)。

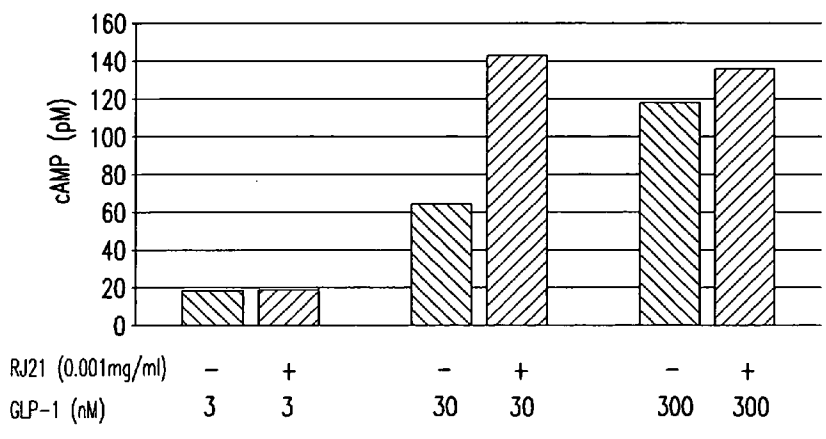


The present disclosure provides methods of preparing glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor modulators, such as compounds of Formula (II) or (VI), or intermediates thereof. The compounds that may be prepared by the described methods are useful for regulating blood glucose levels and/or treating a disease mediated by a GLP-1 receptor (e.g., diabetes).



指定代表圖：

RJ21 對於 GLP-1 媒介之 cAMP 產生方面的功效



第一圖

104年3月8日修(更)正替換頁

104年3月8日修正替換頁

公告本

發明摘要

※ 申請案號：103118221

C07C 69/333 (2006.01)

C07B 41/06 (2006.01)

※ 申請日：103.5.26

※IPC 分類：C07C 69/159 (2006.01)

C07D 303/46 (2006.01)

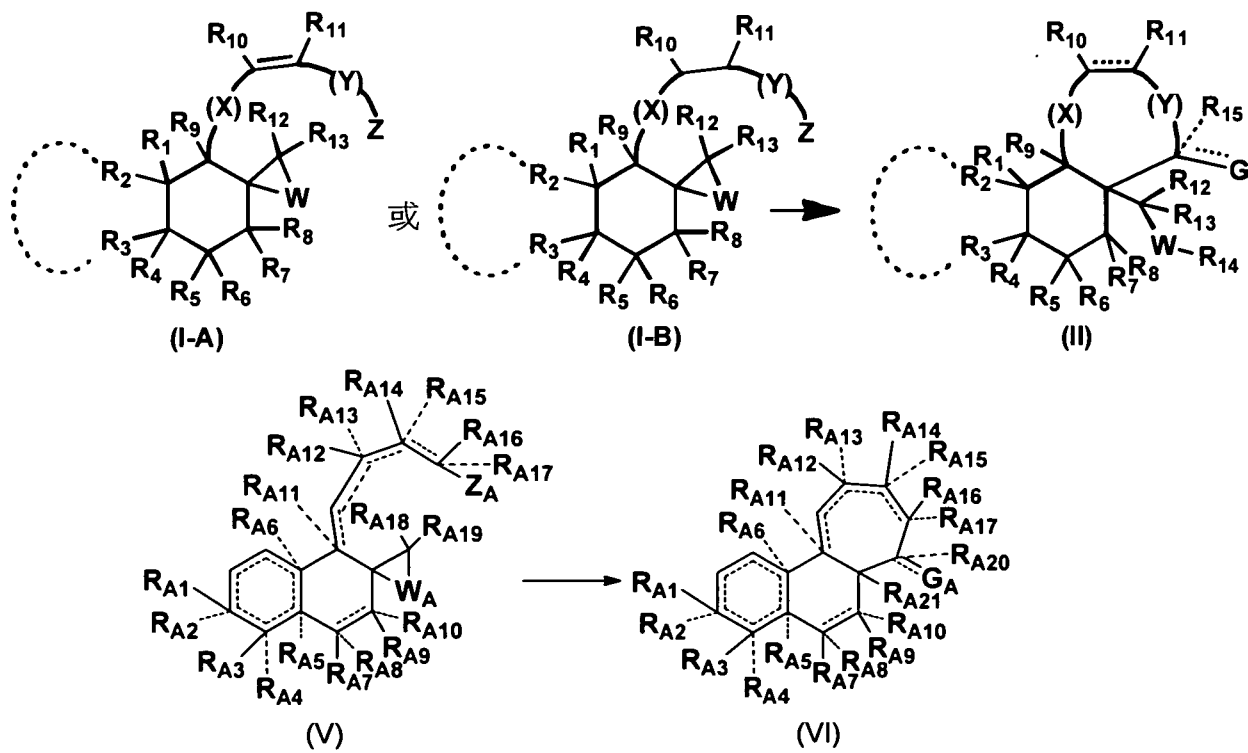
C07D 301/14 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

良薑化合物及其類似物之合成 / SYNTHESIS OF GALANAL  
COMPOUNDS AND ANALOGUES THEREOF

【中文】

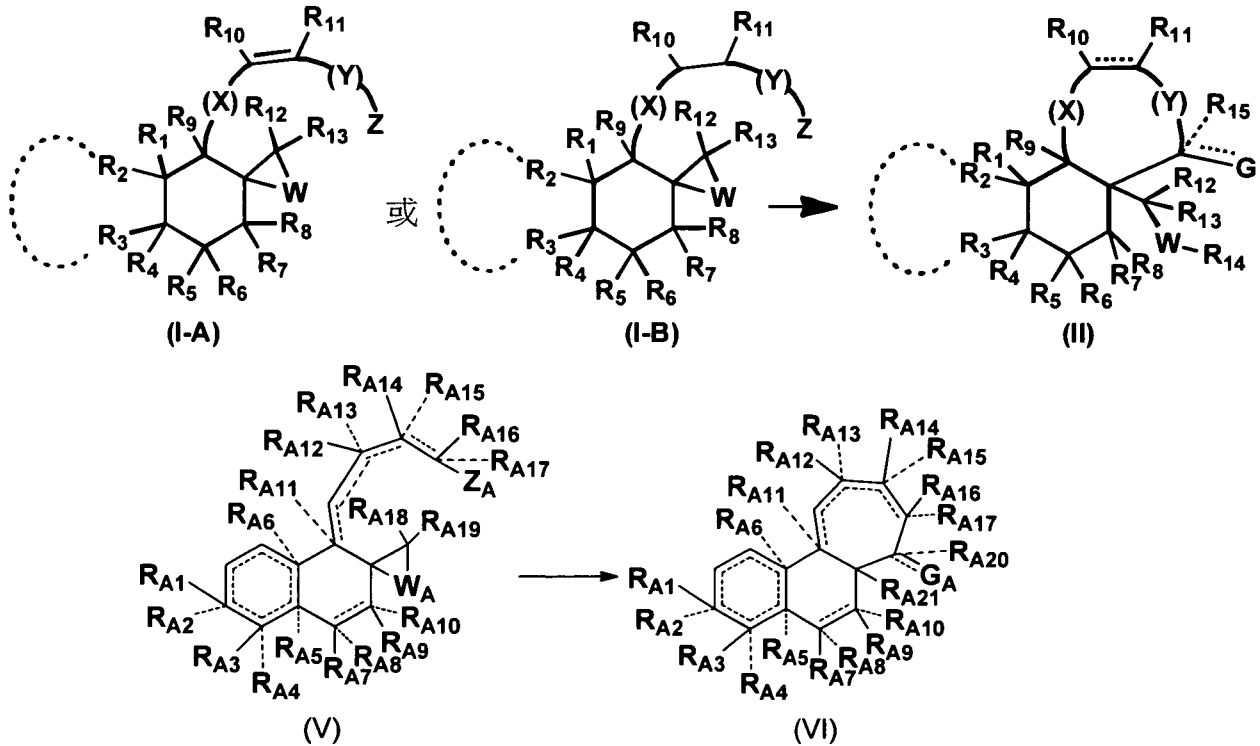
本發明係提供製備升糖素樣勝肽第一型 (GLP-1) 受體調控子，如式(II) 或(VI)化合物，或其中間產物的方法。可由所述之方法製備的化合物係適用於調節血糖濃度及/或治療GLP-1受體所媒介之疾病（如糖尿病）。



【英文】

104年3月18日修正替換頁

The present disclosure provides methods of preparing glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor modulators, such as compounds of Formula (II) or (VI), or intermediates thereof. The compounds that may be prepared by the described methods are useful for regulating blood glucose levels and/or treating a disease mediated by a GLP-1 receptor (*e.g.*, diabetes).



104年3月18日修(更)正替換頁

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】**：第（一）圖。

**【本代表圖之符號簡單說明】**：

無

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】**：

無

## 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

良薑化合物及其類似物之合成 / SYNTHESIS OF GALANAL  
COMPOUNDS AND ANALOGUES THEREOF

## 【參考相關申請案】

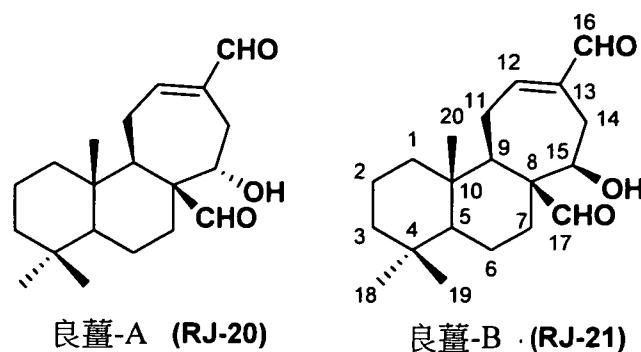
【0001】 本申請案係基於35 U.S.C. § 119(e)主張下列美國臨時專利申請案的優先權：於2013年5月27日提申的第61/827,674號申請案及於2013年6月27日提申的第61/839,870號申請案，其中各案的全部內容係在此併入本案以作為參考文獻。

## 【技術領域】

【0002】 本發明係關於一種合成良薑A及良薑B化合物及其類似物或中間產物之方法。本發明亦關於一種從前述方法合成之化合物及其用途，如調節血糖濃度及治療糖尿病。

## 【先前技術】

【0003】 已知有數個薑科 (Zingiberaceae) 品種的花芽、地下莖、莖、葉及種子可提供具有抗菌、抗癌、抗動脈粥狀硬化、抗糖尿病及抗血小板活性的良薑A及良薑B化合物。良薑A及良薑B的結構如下所示，附有碳原子編號。



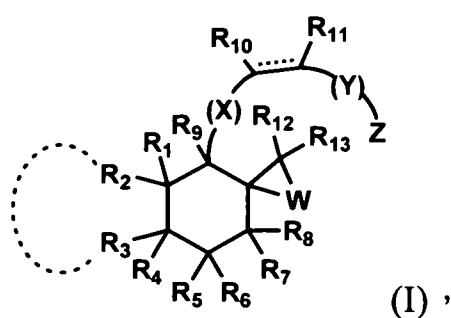
【0004】 然而，這些食用植物的良薑A及良薑B濃度極低。至今，並沒有可行的合成途徑可用以製備良薑A及良薑B。同時，目前尚無研究論及良薑A或良薑B對於GLP-1（升糖素樣胜肽第一型）受體所媒介之疾病的治療功效。

### 【發明內容】

【0005】 本發明係提供一種合成良薑化合物（如良薑A或良薑B）及其類似物（良薑類似物，如式(II)或(VI)化合物）之方法。咸信本文所述之良薑化合物及其類似物為一升糖素樣胜肽第一型（GLP-1）受體調控子，並可於有需求之患者身上治療GLP-1受體所媒介之疾病（如糖尿病、代謝疾病、神經退化性疾病、或心血管疾病）及/或調節血糖濃度。

【0006】 本發明亦提供式(I)、(III)至(V)及(VII)至(VIII)中任一者之化合物，其適合作為合成良薑A、良薑B及/或其類似物的合成中間產物。

【0007】 在一態樣中，本發明提供式(I)化合物：



其中：

W為-O-、-S-或-NR'-，其中R'為氫、具有1至16個碳原子之環狀或非環狀、飽和或不飽和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基、酯基、酮基、或硫酮基（thione group）；

X及Y係各自獨立為單鍵、或具有1至3個碳原子之飽和或不飽和、經



取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；

Z為烯基、炔基、醯胺基、酯基、醛基、硫醛基 (thialdehyde group)、腈基、亞胺基、酮基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸酯基、硫酯基 (thioate group)、硫醯胺、二硫酯 (dithioate)、胺甲酸酯基、硫胺甲酸酯基、異氰酸基 (isocyanato group)、或異硫氰酸基 (isothiocyanato group)；

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{12}$ 及 $R_{13}$ 係各自獨立為氫、鹵素、或具有1至6個碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基、或 $R_2$ 及 $R_3$ 可相連接而形成環烷基、雜環烷基、芳基、或雜芳基；以及

$R_{10}$ 及 $R_{11}$ 係各自獨立為氫、鹵素、具有1至6個碳原子之環狀或非環狀、飽和或不飽和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基、胺基、醯胺基、酯基、醛基、腈、亞胺基、酮基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸酯基、胺甲酸酯基、或硫胺甲酸酯基。

**【0008】** 本文所述之所有化合物包括化合物本身，且視需要亦包含其鹽類及立體異構物。舉例而言，化合物上帶正電荷之取代基（如胺基）與陰離子之間可形成鹽類。適用之陰離子包括但不限於：氯化物、溴化物、碘化物、硫酸酯、硝酸酯、磷酸酯、檸檬酸酯、甲磺酸酯、三氟乙酸酯及乙酸酯。同樣地，化合物上帶負電荷之取代基（如羧酸酯）可與陽離子形成鹽類。適用之陽離子包括但不限於：鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子及銨陽離子（如四甲基銨離子）。在某些具體實施例中，本文所述之化合物並非良薑A或良薑B。

**【0009】** 在某些具體實施例中，本文所述之鹽類為醫藥上可接受之鹽

類。「醫藥上可接受之鹽類」乙詞是指那些在合理醫學判斷範疇內適合用於接觸患者（如人類或非人類動物）之組織而不具有過度毒性、刺激性、過敏反應等，並符合合理效益/風險比例的鹽類。醫藥上可接受之鹽類為本領域習知常識。舉例而言，Berge等人於*J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19當中詳細描述了醫藥上可接受之鹽類，該篇文章係在此作為參考文獻。本文所述化合物之醫藥上可接受之鹽類係包括從適用之無機及有機酸及鹼衍生得出者。在某些具體實施例中，該醫藥上可接受之鹽類可為本文所述之鹽類。

**【0010】** 本文所述之化合物可包含一或多個不對稱中心，因此可存在多種異構物形式，如鏡像異構物及/或非鏡像異構物。舉例而言，本文所述之化合物可為單獨的鏡像異構物、非鏡像異構物、或幾何異構物的形式，或可為立體異構物之混合物的形式，包括外消旋混合物及富含一或多種立體異構物之混合物。可藉由本領域習知之方法自混合物將異構物分離出來，包括對掌性高壓液相層析技術（chiral high pressure liquid chromatography；HPLC）及對掌性鹽類之形成及結晶；或者可藉由非對稱合成方法來製備較佳之異構物。請見例如Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977)；Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)；以及Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本發明另外並涵蓋一些本文所述之化合物，其係為實質上不含其他異構物的單獨異構物，或者，為各異構物的混合物。

【0011】 在化學式中，=====為單鍵或雙鍵，而-----為不存在鍵結(因此亦不存在任何與其連接之取代基)或單鍵。

【0012】 除非另有指明，本文所述之基團 (moiety) 可為未經取代或經取代 (如以非氫之原子或官能基來代替該基團之至少一氫原子)。當本文所述之官能基被取代時，若價數允許，可以一或多個取代基來取代該官能基，而該取代基係獨立選自下列各項所組成之群組：C<sub>1-6</sub>烷基 (如未經取代之C<sub>1-6</sub>烷基 [如甲基、乙基、丙基或丁基] 或經取代之C<sub>1-6</sub>烷基 [如-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>或-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>])、-OR<sup>al</sup> (如-OH、-OMe、或-OEt)、-N(R<sup>al</sup>)<sub>2</sub> (如-NH<sub>2</sub>、-NHMe、或-NMe<sub>2</sub>)、-SR<sup>al</sup> (如-SH或-SMe)、=O、=S、-CHO、-C(=O)N(R<sup>al</sup>)<sub>2</sub> (如-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NHMe或-C(=O)NMe<sub>2</sub>)、-CN、-C(=O)OR<sup>al</sup> (如-C(=O)OH、-C(=O)OMe或-C(=O)OEt)、-OC(=O)R<sup>b1</sup> (如-OC(=O)Me、-OC(=O)Et或-OC(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>)、-OC(=O)OR<sup>al</sup> (如-OC(=O)OMe、-OC(=O)OEt、或-OC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>)、-C(R<sup>b1</sup>)<sub>2</sub>OR<sup>al</sup> (如-CH<sub>2</sub>-OH或-CH<sub>2</sub>-OMe)、-C(R<sup>b1</sup>)<sub>2</sub>SR<sup>al</sup> (如-CH<sub>2</sub>-SH或-CH<sub>2</sub>-SMe)、-C(R<sup>b1</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>al</sup>)<sub>2</sub> (如-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-NHMe或-CH<sub>2</sub>-NMe<sub>2</sub>)及-C(R<sup>b1</sup>)<sub>2</sub>OC(=O)OR<sup>al</sup> (如-CH<sub>2</sub>-OC(=O)OMe、-CH<sub>2</sub>-OC(=O)OEt或-CH<sub>2</sub>-OC(=O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>)，其中R<sup>al</sup>之各實例係獨立為H、C<sub>1-6</sub>烷基 (如未經取代之C<sub>1-6</sub>烷基 [如甲基、乙基、丙基或丁基] 或經取代之C<sub>1-6</sub>烷基 [如-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>或-C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>])、C<sub>2-6</sub>烯基 (如未經取代之C<sub>2-6</sub>烯基 [如乙基])、3至10元環烷基 (如未經取代之3至10元環烷基 [

如環丙基))、或6至10元芳基(如苯基〔如未經取代之苯基或經取代之苯基〕),且 $R^{bl}$ 之各實例係獨立為H、鹵素(如F、Cl、Br、或I〔碘〕)、 $C_{1-6}$ 烷基(如未經取代之 $C_{1-6}$ 烷基(如甲基、乙基、丙基或丁基)或經取代之 $C_{1-6}$ 烷基(如 $-CF_3$ 、 $-CH_2-CF_3$ 或 $-C_2F_5$ ))、 $C_{2-6}$ 烯基(如未經取代之 $C_{2-6}$ 烯基〔如乙烯基〕)、3至10元環烷基(如未經取代之3至10元環烷基〔如環丙基〕)、或6至10元芳基(如苯基〔如未經取代之苯基或經取代之苯基〕)。

【0013】 當列出一定範圍之數值時,其係旨在涵蓋該範圍內之各數值及子範圍(sub-range)。舉例而言,「 $C_{1-6}$ 烷基」係旨在涵蓋 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_{1-6}$ 、 $C_{1-5}$ 、 $C_{1-4}$ 、 $C_{1-3}$ 、 $C_{1-2}$ 、 $C_{2-6}$ 、 $C_{2-5}$ 、 $C_{2-4}$ 、 $C_{2-3}$ 、 $C_{3-6}$ 、 $C_{3-5}$ 、 $C_{3-4}$ 、 $C_{4-6}$ 、 $C_{4-5}$ 及 $C_{5-6}$ 烷基。

【0014】 「(雜)脂族」乙詞是指脂族或雜脂族。「脂族」乙詞是指烷基、烯基、炔基及碳環基。「雜脂族」乙詞是指雜烷基、雜烯基、雜炔基及雜環基。

【0015】 「烷基」乙詞是指直鏈(「非支鏈」)或支鏈、飽和的烴基。在一些具體實施例中,烷基具有1至6個碳原子(「 $C_{1-6}$ 烷基」)。 $C_{1-6}$ 烷基的實例包括甲基( $C_1$ )、乙基( $C_2$ )、正丙基( $C_3$ )、異丙基( $C_3$ )、正丁基( $C_4$ )、三級丁基( $C_4$ )、二級丁基( $C_4$ )、異丁基( $C_4$ )、正戊基( $C_5$ )、3-戊基( $C_5$ )、戊基( $C_5$ )、新戊基( $C_5$ )、3-甲基-2-丁基( $C_5$ )、三級戊基( $C_5$ )及正己基( $C_6$ )。

【0016】 「烯基」乙詞是指具有一或多個碳-碳雙鍵(如1、2、3或4個雙鍵)之直鏈或支鏈烴基。在一些具體實施例中,烯基具有2至6個碳原子(「 $C_{2-6}$ 烯基」)。前述一或多個碳-碳雙鍵可位於內部(如位於2-丁烯基內)

或末端（如位於1-丁烯基內）。C<sub>2-6</sub>烯基的實例包括乙烯基（C<sub>2</sub>）、1-丙烯基（C<sub>3</sub>）、2-丙烯基（C<sub>3</sub>）、1-丁烯基（C<sub>4</sub>）、2-丁烯基（C<sub>4</sub>）、丁二烯基（C<sub>4</sub>）、戊烯基（C<sub>5</sub>）、戊二烯基（C<sub>5</sub>）及己烯基（C<sub>6</sub>）。

**【0017】** 「炔基」乙詞是指具有一或多個碳-碳參鍵（如1、2、3或4個參鍵）之直鏈或支鏈烴基。在一些具體實施例中，炔基具有2至6個碳原子（「C<sub>2-6</sub>炔基」）。前述一或多個碳-碳參鍵可位於內部（如位於2-丁炔基內）或末端（如位於1-丁炔基內）。C<sub>2-6</sub>炔基的實例包括乙炔基（C<sub>2</sub>）、1-丙炔基（C<sub>3</sub>）、2-丙炔基（C<sub>3</sub>）、1-丁炔基（C<sub>4</sub>）、2-丁炔基（C<sub>4</sub>）、戊炔基（C<sub>5</sub>）及己炔基（C<sub>6</sub>）。

**【0018】** 「雜烷基」是指本文所定義之烷基進一步包括選自氧、氮或硫之至少一雜原子（如1、2、3或4個雜原子），且該雜原子係位於母鏈內（亦即插入相鄰碳原子間）及/或位於母鏈之一或多個末端位置。在一些具體實施例中，雜烷基係為具有1至16個碳原子及一或多個雜原子的飽和基，且該雜原子係位於母鏈內（「雜C<sub>1-16</sub>烷基」）。在一些具體實施例中，雜烷基係為具有1至6個碳原子及一或多個雜原子的飽和基，且該雜原子係位於母鏈內（「雜C<sub>1-6</sub>烷基」）。在一些具體實施例中，雜烷基係為具有1至3個碳原子及一或多個雜原子的飽和基，且該雜原子係位於母鏈內（「雜C<sub>1-3</sub>烷基」）。除非另有指明，雜烷基之各實例係獨立為未經取代或經一或多個取代基所取代。

**【0019】** 「雜烯基」是指本文所定義之烯基進一步包括選自氧、氮或硫之至少一雜原子（如1、2、3或4個雜原子），且該雜原子係位於母鏈內（亦即插入相鄰碳原子間）及/或位於母鏈之一或多個末端位置。在一些具體實

施例中，雜烯基具有2至16個碳原子、至少一雙鍵、及一或多個雜原子位於母鏈內（「雜C<sub>2-16</sub>烯基」）。在一些具體實施例中，雜烯基具有2至6個碳原子、至少一雙鍵、及一或多個雜原子位於母鏈內（「雜C<sub>2-6</sub>烯基」）。在一些具體實施例中，雜烯基具有2至3個碳原子、至少一雙鍵、及一或多個雜原子位於母鏈內（「雜C<sub>2-3</sub>烯基」）。除非另有指明，雜烯基之各實例係獨立為未經取代或經一或多個取代基所取代。

**【0020】** 「雜炔基」是指本文所定義之炔基進一步包括選自氧、氮或硫之至少一雜原子（如1、2、3或4個雜原子）位於母鏈內（亦即插入相鄰碳原子間）及/或位於母鏈之一或多個末端位置。在一些具體實施例中，雜炔基具有2至16個碳原子、至少一參鍵、及一或多個雜原子位於母鏈內（「雜C<sub>2-16</sub>炔基」）。在一些具體實施例中，雜炔基具有2至6個碳原子、至少一參鍵、及一或多個雜原子位於母鏈內（「雜C<sub>2-6</sub>炔基」）。在一些具體實施例中，雜炔基具有2至3個碳原子、至少一參鍵、及一或多個雜原子位於母鏈內（「雜C<sub>2-3</sub>炔基」）。除非另有指明，雜炔基之各實例係獨立為未經取代或經一或多個取代基所取代。

**【0021】** 「碳環基」、「碳環」或「碳環的」是指其非芳族環系統中具有3至10個環碳原子（「C<sub>3-10</sub>碳環基」）及零個雜原子的非芳族環烴基。在一些具體實施例中，碳環基具有3至8個環碳原子（「C<sub>3-8</sub>碳環基」）。在一些具體實施例中，碳環基具有3至6個環碳原子（「C<sub>3-6</sub>碳環基」）。在一些具體實施例中，碳環基具有3至6個環碳原子（「C<sub>3-6</sub>碳環基」）。在一些具體實施例中，碳環基具有5至10個環碳原子（「C<sub>5-10</sub>碳環基」）。C<sub>3-6</sub>碳環基的實例包括但不限於：環丙基（C<sub>3</sub>）、環丙烯基（C<sub>3</sub>）、環丁基（C<sub>4</sub>）、環丁烯基（C<sub>4</sub>）、環戊基（C<sub>5</sub>）、環戊烯基（C<sub>5</sub>）、環己基（C<sub>6</sub>）、環己烯基（C<sub>6</sub>）、環己二烯基（C<sub>6</sub>）、及其類似物。C<sub>3-8</sub>碳環基的實例包括但不

限於：前述之 $C_{3-6}$ 碳環基及環庚基( $C_7$ )、環庚烯基( $C_7$ )、環庚二烯基( $C_7$ )、環庚三烯基( $C_7$ )、環辛基( $C_8$ )、環辛烯基( $C_8$ )、雙環[2.2.1]庚烷基( $C_7$ )、雙環[2.2.2]辛烷基( $C_8$ )、及其類似物。 $C_{3-10}$ 碳環基的實例包括但不限於：前述之 $C_{3-8}$ 碳環基及環壬基( $C_9$ )、環壬烯基( $C_9$ )、環癸基( $C_{10}$ )、環癸烯基( $C_{10}$ )、八氫-1*H*-茛基( $C_9$ )、十氫萘基( $C_{10}$ )、螺[4.5]癸基( $C_{10}$ )、及其類似物。如前述實例所示，在某些具體實施例中，該碳環基為單環(「單環碳環基」)或含有稠環、橋環、或螺環系統如雙環系統(「雙環碳環基」)。碳環基可為飽和型，且飽和碳環基是指「環烷基」。在一些具體實施例中，碳環基為具有3至10個環碳原子之單環、飽和碳環基(「 $C_{3-10}$ 環烷基」)。在一些具體實施例中，環烷基具有3至8個環碳原子(「 $C_{3-8}$ 環烷基」)。在一些具體實施例中，環烷基具有3至6個環碳原子(「 $C_{3-6}$ 環烷基」)。在一些具體實施例中，環烷基具有5至6個環碳原子(「 $C_{5-6}$ 環烷基」)。在一些具體實施例中，環烷基具有5至10個環碳原子(「 $C_{5-10}$ 環烷基」)。 $C_{5-6}$ 環烷基的實例包括環戊基( $C_5$ )及環己基( $C_6$ )。 $C_{3-6}$ 環烷基的實例包括前述之 $C_{5-6}$ 環烷基及環丙基( $C_3$ )及環丁基( $C_4$ )。 $C_{3-8}$ 環烷基的實例包括前述之 $C_{3-6}$ 環烷基及環庚基( $C_7$ )及環辛基( $C_8$ )。除非另有指明，環烷基之各實例係獨立為未經取代(「未經取代之環烷基」)或經一或多個取代基所取代(「經取代之環烷基」)。在某些具體實施例中，該環烷基為未經取代之 $C_{3-10}$ 環烷基。在某些具體實施例中，該環烷基為經取代之 $C_{3-10}$ 環烷基。碳環基可為部分未飽和。在碳環中含一或多個 $C=C$ 雙鍵之碳環基是指「環烯基」。在碳環中含一或多個 $C\equiv C$ 參鍵之碳環基是指「環炔基」。碳環基包括芳基。「碳環基」亦包括前文所定義之碳環與一或多個芳基或雜芳基稠合的環系統，其中連接點係位於碳環上，且在此類實例中，碳原子編號仍代表碳環系統上的碳原子編號。除非另有指明，碳環基之各實例係獨立且

選擇性經取代，亦即未經取代（「未經取代之碳環基」）或經一或多個取代基所取代（「經取代之碳環基」）。在某些具體實施例中，該碳環基為未經取代之 $C_{3-10}$ 碳環基。在某些具體實施例中，該碳環基為經取代之 $C_{3-10}$ 碳環基。

**【0022】** 「雜環基」、「雜環」或「雜環的」是指具有環碳原子及1至4個環雜原子之3至10元非芳族環系統的殘基，其中各雜原子係獨立選自氮、氧、硫、硼、磷及矽（「3至10元雜環基」）。在含有一或多個氮原子的雜環基中，若價數允許，連接點可為碳或氮原子。雜環基可為單環（「單環雜環基」）或稠環、橋環、或螺環系統，如雙環系統（「雙環雜環基」），且可為飽和（「雜環烷基」）或可為部分不飽和。雜環基雙環系統可於一或二環中包括一或多個雜原子。雜環基包括雜芳基。雜環基亦包括前文所定義之雜環與一或多個碳環基稠合的環系統，其中連接點係位於碳環基或雜環；或者前文所定義之雜環與一或多個芳基或雜芳基稠合的環系統，其中連接點係位於雜環上，且在此類實例中，環成員編號仍代表雜環系統上的環成員編號。除非另有指明，雜環基之各實例係獨立且選擇性經取代，亦即未經取代（「未經取代之雜環基」）或經一或多個取代基所取代（「經取代之雜環基」）。在某些具體實施例中，該雜環基係未經取代之3至10元雜環基。在某些具體實施例中，該雜環基為經取代之3至10元雜環基。

**【0023】** 在一些具體實施例中，雜環基為具有環碳原子及1至4個環雜原子之5至10元非芳族環系統，其中各雜原子係獨立選自氮、氧、硫、硼、磷及矽（「5至10元雜環基」）。在一些具體實施例中，雜環基為具有環碳原子及1至4個環雜原子之5至8元非芳族環系統，其中各雜原子係獨立選自氮、氧及硫（「5至8元雜環基」）。在一些具體實施例中，雜環基為具有環碳原子及1至4個環雜原子之5至6元非芳族環系統，其中各雜原子係獨立



選自氮、氧及硫（「5至6元雜環基」）。在一些具體實施例中，5至6元雜環基具有1至3個選自氮、氧及硫的環雜原子。在一些具體實施例中，5至6元雜環基具有1至2個選自氮、氧及硫的環雜原子。在一些具體實施例中，5至6元雜環基具有1個選自氮、氧及硫的環雜原子。

**【0024】** 含有1個雜原子之3元雜環基的實例包括但不限於：氮吡基（azirdinyl）、環氧乙烷基（oxiranyl）、及硫吡基（thiianyl）。含有1個雜原子之4元雜環基的實例包括但不限於：四氫吡啶基（azetidiny）、氧坦基（oxetanyl）及噻坦基（thietanyl）。含有1個雜原子之5元雜環基的實例包括但不限於：四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯啉基、二氫吡咯基、及吡咯基-2,5-二酮。含2個雜原子之5元雜環基的實例包括但不限於：二氧噻基（dioxolanyl）、氧硫呋喃基（oxasulfuranyl）、二硫呋喃基（disulfuranyl）、及噁唑啉-2-酮（oxazolidin-2-one）。含3個雜原子之5元雜環基的實例包括但不限於：三唑啉基（triazolinyl）、氧二唑啉基（oxadiazolinyl）、及噻二唑啉基（thiadiazolinyl）。含有1個雜原子之6元雜環基的實例包括但不限於：哌啶基、四氫哌喃基、二氫吡啶基、及噻烷基（thianyl）。含2個雜原子之6元雜環基的實例包括但不限於：哌啶基、嗎啉基、二噻烷基（dithianyl）、及二噁烷基（dioxanyl）。含3個雜原子之6元雜環基的實例包括但不限於：三吡啶基（triazinanyl）。含有1個雜原子之7元雜環基的實例包括但不限於：氮吡基（azepanyl）、氧雜環庚烷基（oxepanyl）、及硫雜環庚烷基（thiepanyl）。含有1個雜原子之8元雜環基的實例包括但不限於：氮雜環辛烷基（azocanyl）、氧雜環辛烷基（oxecanyl）、及硫雜環辛烷基（thiocanyl）。稠合至C<sub>6</sub>芳環之5元雜環基（於此亦指5,6-雙環雜環）的實例包括但不限於：吡啶基、異吡啶基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基（benzoxazolinonyl）、及其類似物。

稠合至芳環之6元雜環基（於此亦指6,6-雙環雜環）的實例包括但不限於：四氫喹啉基、四氫異喹啉基、及其類似物。

**【0025】** 「芳基」是指單環或多環（如雙環或三環）之 $4n+2$ 芳族環系統（如於環陣列中共享6、10、或14個 $\pi$ 電子）之殘基，其於芳族環系統中具有6至14個環碳原子及零個雜原子（「 $C_{6-14}$ 芳基」）。在一些具體實施例中，芳基具有6個環碳原子（「 $C_6$ 芳基」；如苯基）。在一些具體實施例中，芳基具有10個環碳原子（「 $C_{10}$ 芳基」；如萘基，如1-萘基及2-萘基）。在一些具體實施例中，芳基具有14個環碳原子（「 $C_{14}$ 芳基」；如蔥基）。「芳基」亦包括前文所定義之芳環與一或多個碳環基或雜環基稠合的環系統，其中該殘基或連接點係位於芳環上，且在此類實例中，碳原子編號仍代表芳族環系統的碳原子編號。除非另有指明，芳基之各實例係獨立且選擇性經取代，亦即未經取代（「未經取代之芳基」）或經一或多個取代基所取代（「經取代之芳基」）。在某些具體實施例中，該芳基為未經取代之 $C_{6-14}$ 芳基。在某些具體實施例中，該芳基為經取代之 $C_{6-14}$ 芳基。

**【0026】** 「芳烷基」為本文定義之烷基及芳基之子集合（subset），並意指一被選擇性經取代之芳基所取代的選擇性經取代之烷基。在某些具體實施例中，該芳烷基為選擇性經取代之苄基。在某些具體實施例中，該芳烷基為苄基。在某些具體實施例中，該芳烷基為選擇性經取代之苯乙基（phenethyl）。在某些具體實施例中，該芳烷基為苯乙基。

**【0027】** 「芳烯基」為本文定義之烯基及芳基之子集合，並意指一被選擇性經取代之芳基所取代的選擇性經取代之烯基。芳烯基的實例為苯乙烯基（亦即 $-\text{CH}=\text{CHPh}$ ）。

**【0028】** 「芳炔基」為本文定義之炔基及芳基之子集合，並意指以一被選擇性經取代之芳基所取代的選擇性經取代之炔基。

**【0029】** 「雜芳基」是指5至10元單環或雙環之 $4n+2$ 芳族環系統（如於環陣列中共享6或10個 $\pi$ 電子）之殘基，其於芳族環系統中具有環碳原子及1至4個環雜原子，其中各雜原子係獨立選自氮、氧及硫（「5至10元雜芳基」）。在含有一或多個氮原子的雜芳基中，若價數允許，連接點可為碳或氮原子。雜芳基雙環系統可於一或二環中包括一或多個雜原子。「雜芳基」包括前文所定義之雜芳環與一或多個碳環基或雜環基稠合的環系統，其中連接點位於雜芳環上，且在此類實例中，環成員編號仍代表雜芳環系統的環成員編號。「雜芳基」亦包括前文所定義之雜芳環與一或多個芳基稠合的環系統，其中連接點位於芳基或雜芳環上，且在此類實例中，環成員編號代表稠環（芳基/雜芳基）系統的環成員編號。其中一環不含雜原子之雙環雜芳基（如吡啶基、喹啉基、呋喃基、及其類似物）的連接點可位於任一環上，亦即具有雜原子之環（如2-吡啶基）或不具有雜原子之環（如5-呋喃基）。

**【0030】** 在一些具體實施例中，雜芳基為5至10元芳族環系統，其芳族環系統中具有環碳原子及1至4個環雜原子，且其中各雜原子係獨立選自氮、氧及硫（「5至10元雜芳基」）。在一些具體實施例中，雜芳基為5至8元芳族環系統，其芳族環系統中具有環碳原子及1至4個環雜原子，且其中各雜原子係獨立選自氮、氧、及硫（「5至8元雜芳基」）。在一些具體實施例中，雜芳基為5至6元芳族環系統，其芳族環系統中具有環碳原子及1至4個環雜原子，且其中各雜原子係獨立選自氮、氧、及硫（「5至6元雜芳基」）。在一些具體實施例中，該5至6元雜芳基具有1至3個選自氮、氧、及硫的環雜原子。在一些具體實施例中，5至6元雜芳基具有1至2個選自氮、氧、及

硫的環雜原子。在一些具體實施例中，5至6元雜芳基具有1個選自氮、氧、及硫的環雜原子。除非另有指明，雜芳基之各實例係獨立且選擇性經取代，亦即未經取代（「未經取代之雜芳基」）或經一或多個取代基所取代（「經取代之雜芳基」）。在某些具體實施例中，該雜芳基為未經取代之5至14元雜芳基。在某些具體實施例中，該雜芳基為經取代之5至14元雜芳基。

**【0031】** 含有1個雜原子之5元雜芳基的實例包括但不限於：吡咯基、呋喃基、及噁吩基。含2個雜原子之5元雜芳基的實例包括但不限於：咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、及異噻唑基。含3個雜原子之5元雜芳基的實例包括但不限於：三唑基、噁二唑基、及噻二唑基。含4個雜原子之5元雜芳基的實例包括但不限於：四唑基。含有1個雜原子之6元雜芳基的實例包括但不限於：吡啶基。含2個雜原子之6元雜芳基的實例包括但不限於：嗒吡基、嘧啶基、及吡嗪基。含3或4個雜原子之6元雜芳基的實例包括但不限於：分別為三吡基及四吡基。含有1個雜原子之7元雜芳基的實例包括但不限於：氮呋基（azepinyl）、噁呋基（oxepinyl）、及噻呋基（thiepinyl）。5,6-雙環雜芳基的實例包括但不限於：吲哚基、異吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噁吩基、異苯并噁吩基、苯并呋喃基、苯并異呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、吲哚基（indolizinyl）、及嘧啶基。6,6-雙環雜芳基的實例包括但不限於：喹啶基（naphthyridinyl）、喋啶基（pteridinyl）、喹啉基、異喹啉基、吡啶基（cinnolinyl）、喹噁啉基、呋嗪基（phthalazinyl）、及喹唑啉基。

**【0032】** 「側氧基」乙詞是指以下化學式之基團： $=O$ 。

【0033】 「醯胺」或「醯胺基」等詞是指以下化學式之基團： $-\text{N}(\text{R}^{\text{pp}})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{qq}}$ ，其中 $\text{R}^{\text{pp}}$ 為本文所述之氮原子取代基，且 $\text{R}^{\text{qq}}$ 為本文所述之碳原子取代基。

【0034】 「酯」或「酯基」等詞是指以下化學式之基團： $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{r}}$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{r}}$ ，其中 $\text{R}^{\text{r}}$ 為本文所述之氧原子取代基。

【0035】 「磷酸酯」或「磷酸酯基」等詞是指以下化學式之基團： $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{oo}})_2$ ，其中 $\text{R}^{\text{oo}}$ 之各實例係獨立為本文所述之氧原子取代基或陽離子之相對離子（cationic counterion）。

【0036】 「羧」或「羧基」等詞是指以下化學式之基團： $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。

【0037】 「醛」或「醛基」等詞是指以下化學式之基團： $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 。

【0038】 「硫醛」或「硫醛基」等詞是指以下化學式之基團： $-\text{C}(=\text{S})\text{H}$ 。

【0039】 「腈」或「腈基」等詞是指以下化學式之基團： $-\text{CN}$ 或 $-\text{L}-\text{CN}$ ，其中L為經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $\text{C}_{1-16}$ 伸烷基（alkylene）；經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $\text{C}_{2-16}$ 伸烯基（alkenylene）；或者經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $\text{C}_{2-16}$ 伸炔基（alkynylene）。

【0040】 「醇」、「醇基」、「羧基」、或「羧」等詞是指 $-\text{OH}$ 基團。「經取代之羧基」或「經取代之羧基」乙詞是指以氫以外的官能基取代羧基中直接連接至母分子的氧原子，而包括選自下列各項的官能基： $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、及 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ ，其中 $\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $\text{R}^{\text{bb}}$ 、及 $\text{R}^{\text{cc}}$ 係如本文之定義。

【0041】 「胺」或「胺基」等詞是指以下化學式之基團： $-N(R^{ii})_2$ ，其中 $R^{ii}$ 之各實例係獨立為本文所述之氮原子取代基，或者 $R^{ii}$ 之二實例相連接而形成經取代或未經取代之雜環基。在某些具體實施例中，該胺基為未經取代之胺基（亦即 $-NH_2$ ）。在某些具體實施例中，該胺基為經取代之胺基，且其中 $R^{ii}$ 之至少一實例不為氫。

【0042】 「亞胺」或「亞胺基」等詞是指以下化學式之基團： $=NR^{ss}$ ，其中 $R^{ss}$ 為本文所述之氮原子取代基。

【0043】 「酮」或「酮基」等詞是指以下化學式之基團： $-C(=O)R^{tt}$ ，其中 $R^{tt}$ 為本文所述之碳原子取代基。

【0044】 「硫酮」或「硫酮基」等詞是指以下化學式之基團： $-C(=S)R^{uu}$ ，其中 $R^{uu}$ 為本文所述之碳原子取代基。

【0045】 「異腈」或「異腈基」等詞是指以下化學式之基團： $-NC$ 。

【0046】 「異硫氰酸酯」或「異硫氰酸酯基」等詞是指以下化學式之基團： $-SNC$ 。

【0047】 「硫酯」或「硫酯基」等詞是指以下化學式之基團： $-C(=O)SR^{zz}$ 或 $-C(=S)OR^{jj}$ ，其中 $R^{zz}$ 為本文所述之硫原子取代基，且 $R^{jj}$ 為本文所述之氧原子取代基。

【0048】 「硫醯胺」或「硫醯胺基」等詞是指以下化學式之基團： $-N(R^{mm})C(=S)R^{nn}$ ，其中 $R^{mm}$ 為本文所述之氮原子取代基，且 $R^{nn}$ 為本文所述之碳原子取代基。

【0049】 「二硫酯」或「二硫酯基」等詞是指以下化學式之基團： $-C(=S)SR^{kk}$ ，其中 $R^{kk}$ 為本文所述之硫原子取代基。

【0050】 「異氰酸」或「異氰酸基」等詞是指以下化學式之基團： $-NCO$ 。

【0051】 「異硫氰酸」或「異硫氰酸基」等詞是指以下化學式之基團：  
-NCS。

【0052】 「胺甲酸酯」或「胺甲酸酯基」等詞是指以下化學式之基團： $-N(R^{vv})C(=O)OR^{ww}$ 或 $-OC(=O)N(R^{vv})_2$ ，其中 $R^{vv}$ 之各實例係獨立為本文所述之氮原子取代基，且 $R^{ww}$ 為本文所述之氧原子取代基。

【0053】 「脛」或「脛基」等詞是指以下化學式之基團： $-N(R^{z1})C(=O)N(R^{z1})_2$ ，其中 $R^{z1}$ 之各實例係獨立為本文所述之氮原子取代基。

【0054】 「硫胺甲酸酯」或「硫胺甲酸酯基」等詞是指以下化學式之基團： $-N(R^{vv})C(=S)OR^{ww}$ 或 $-OC(=S)N(R^{vv})_2$ 、 $-N(R^{vv})C(=O)SR^{yy}$ 或 $-SC(=O)N(R^{vv})_2$ ，其中 $R^{vv}$ 之各實例係獨立為本文所述之氮原子取代基、 $R^{ww}$ 為本文所述之氧原子取代基、及 $R^{yy}$ 為本文所述之硫原子取代基。

【0055】 「鹵」或「鹵素」是指氟（氟基或F）、氯（氯基或Cl）、溴（溴基或Br）、或碘（碘基或I）。

【0056】 除非另有明確表示，若價數允許，本文所述之原子、基團、或官能基可為未經取代或經取代。「經取代」乙詞是指以一可容許的取代基來替代官能基（如碳或氮原子）上的至少一個氫，例如該取代基於取代時會產生穩定的化合物，如不會自發性進行轉形（如重排、環化、消去、或其他反應）的化合物。除非另有指明，「經取代」之官能基為在該官能基之一或多個可取代位置上具有取代基，且當在任何給定結構之一個以上的位置被取代時，各位置之取代基係相同或相異。「經取代」乙詞擬為包括以所有容許的有機化合物取代基、本文所述之任何會產生穩定化合物之取代基的取代作用。本發明考慮到任何及所有此類組合以取得穩定化合物。針對

本發明之目的，雜原子如氮可具有本文所述之氮取代基及/或任何適用之取代基，其滿足雜原子價數並會形成穩定的基團。在某些具體實施例中，該取代基為碳原子取代基。在某些具體實施例中，該取代基為氮原子取代基。在某些具體實施例中，該取代基為氧原子取代基。在某些具體實施例中，該取代基為硫原子取代基。在某些具體實施例中，該取代基可能與化合物之光學異構及/或立體異構有關。

【0057】 碳原子取代基的實例包括但不限於：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{OR}^{\text{c}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{B}(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{BR}^{\text{aa}}(\text{OR}^{\text{cc}})$ 、 $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{C}_{1-10}$ 全鹵烷基、 $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $\text{C}_{2-10}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 碳環基、3至14元雜環基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、及5至14元雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基、及雜芳基係獨立經0、1、



2、3、4或5個 $R^{dd}$ 官能基所取代；或者碳原子上的二個成對的氫（geminal hydrogens）係經 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ 、或 $=NOR^{cc}$ 所取代，

$R^{aa}$ 之各實例係獨立選自 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 全鹵烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 碳環基、3至14元雜環基、 $C_{6-14}$ 芳基、及5至14元雜芳基，或者二個 $R^{aa}$ 基相連接而形成3至14元雜環基或5至14元雜芳環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基、及雜芳基係獨立經以0、1、2、3、4或5個 $R^{dd}$ 基所取代；

$R^{bb}$ 之各實例係獨立選自氫、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 全鹵烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 碳環基、3至14元雜環基、 $C_{6-14}$ 芳基、及5至14元雜芳基，或者二個 $R^{bb}$ 基相連接而形成3至14元雜環基或5至14元雜芳環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基、及雜芳基係獨立經0、1、2、3、4、或5個 $R^{dd}$ 基所取代；

$R^{cc}$ 之各實例係獨立選自氫、 $C_{1-10}$ 烷基、 $C_{1-10}$ 全鹵烷基、 $C_{2-10}$ 烯基、 $C_{2-10}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 碳環基、3至14元雜環基、 $C_{6-14}$ 芳基、及5至14元雜芳基，或者二個 $R^{cc}$ 基相連接而形成3至14元雜環基或5至14元雜芳環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基、及雜芳基係獨立經0、1、2、3、4或5個 $R^{dd}$ 基所取代； $R^{dd}$ 之各實例係獨立選自鹵素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-S$

$\text{H}$ 、 $-\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{f}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{ee}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{ee}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{ee}})_2$ 、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 全鹵烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 碳環基、3至10元雜環基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、5至10元雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基、及雜芳基係獨立經0、1、2、3、4或5個 $\text{R}^{\text{eg}}$ 基所取代，或者二個成對的 $\text{R}^{\text{dd}}$ 取代基可相連接而形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ ；

$\text{R}^{\text{ee}}$ 之各實例係獨立選自 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 全鹵烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 碳環基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、3至10元雜環基、及3至10元雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基、及雜芳基係獨立經0、1、2、3、4、或5個 $\text{R}^{\text{eg}}$ 基所取代；

$\text{R}^{\text{ff}}$ 之各實例係獨立選自氫、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 全鹵烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 碳環基、3至10元雜環基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、及5至10元雜芳基，或者二個 $\text{R}^{\text{ff}}$ 基相連接而形成3至14元雜環基或5至14元雜芳環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基、及雜芳基係獨立經0、1、2、3、4或5個 $\text{R}^{\text{eg}}$ 基所取代；以及

$\text{R}^{\text{eg}}$ 之各實例係獨立為鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{ON}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$

烷基)<sub>2</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OC<sub>1-6</sub> 烷基)(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-N(OH)(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC<sub>1-6</sub> 烷基、-SS(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-C(=O)(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-OC(=O)(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-OCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-OC(=O)NH(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-NHC(=O)(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)C(=O)(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-NHC(=O)N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-NHC(=O)NH(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-NHC(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=NH)O(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-OC(=NH)(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-OC(=NH)OC<sub>1-6</sub> 烷基、-C(=NH)N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-C(=NH)NH(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-C(=NH)NH<sub>2</sub>、-OC(=NH)N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-OC(NH)NH(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-OC(NH)NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub> 烷基、-OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> 烷基、-SOC<sub>1-6</sub> 烷基、-Si(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>3</sub>、-OSi(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>3</sub>、-C(=S)N(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C(=S)NH(C<sub>1-6</sub> 烷基)、C(=S)NH<sub>2</sub>、-C(=O)S(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-C(=S)SC<sub>1-6</sub> 烷基、-SC(=S)SC<sub>1-6</sub> 烷基、-P(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-P(=O)(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-OP(=O)(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OC<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 全鹵烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>3-10</sub> 碳環基、C<sub>6-10</sub> 芳基、3至10元雜環基、5至10元雜芳基；或者二個成對的R<sup>es</sup>取代基可相連接而形成=O或=S；其中X<sup>-</sup>為相對離子。

**【0058】** 「相對離子」或「陰離子之相對離子」為與陽離子四級胺基作用以維持電中性的帶負電荷官能基。相對離子的實例包括鹵化物離子(如F<sup>-</sup>、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>)、NO<sub>3</sub><sup>-</sup>、ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>、OH<sup>-</sup>、H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>、HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、磺酸酯離子(如甲烷磺酸酯、三氟甲烷磺酸酯、對甲苯磺酸酯、苯磺酸酯、10-樟腦磺酸酯、

萘-2-磺酸酯、萘-1-磺酸-5-磺酸酯、乙烷-1-磺酸-2-磺酸酯、及其類似物)、及羧酸酯離子(如醋酸酯、乙酸酯、丙酸酯、苯甲酸酯、甘油酸酯、乳酸酯、酒石酸酯、及乙醇酸酯)。

**【0059】** 若價數允許，氮原子可為經取代或未經取代，且包括一級、二級、三級、及四級氮原子。氮原子取代基的實例包括但不限於：氫、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$ 、 $\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $\text{C}_{1-10}$ 全鹵烷基、 $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $\text{C}_{2-10}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 碳環基、3至14元雜環基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、及5至14元雜芳基，或者二個連接至氮原子之 $\text{R}^{\text{cc}}$ 基相連接而形成3至14元雜環基或5至14元雜芳環，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳基、及雜芳基係獨立經0、1、2、3、4或5個 $\text{R}^{\text{dd}}$ 基所取代，且其中 $\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $\text{R}^{\text{cc}}$ 及 $\text{R}^{\text{dd}}$ 係如本文之定義。

**【0060】** 在某些具體實施例中，該氮原子上的取代基為氮保護基(亦稱作胺基保護基)。氮保護基包括但不限於： $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $\text{C}_{1-10}$ 烷基(如芳烷基、雜芳烷基)、 $\text{C}_{2-10}$ 烯基、 $\text{C}_{2-10}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 碳環基、3至14元雜環基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、及5至14元雜芳基，其中各烷基、烯基、炔基、碳環基、雜環基、芳烷基、芳基、及雜芳基係獨立經0、1、2、3、4或5個 $\text{R}^{\text{dd}}$ 基所取代，且其中 $\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $\text{R}^{\text{bb}}$ 、 $\text{R}^{\text{cc}}$ 及 $\text{R}^{\text{dd}}$ 係如本文之定義。氮保護基為本領域習知並包括於併入本案作為參考資

料的 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999 當中所詳述者。

**【0061】** 舉例而言，氮保護基包括但不限於：甲醯胺、乙醯胺、氯乙醯胺、三氯乙醯胺、三氟乙醯胺、苯基乙醯胺、3-苯基丙醯胺、甲吡啶醯胺 (picolinamide)、3-吡啶基羧醯胺、*N*-苯甲醯基苯基丙胺醯基衍生物、苯甲醯胺、對苯基苯甲醯胺、鄰硝基苯基乙醯胺、鄰硝基苯氧基乙醯胺、乙醯乙醯胺、(*N'*-二硫苄基氧基醯基胺基)乙醯胺、3-(對羥基苯基)丙醯胺、3-(鄰硝基苯基)丙醯胺、2-甲基-2-(鄰硝基苯氧基)丙醯胺、2-甲基-2-(鄰苯基偶氮基苯氧基)丙醯胺、4-氯丁醯胺、3-甲基-3-硝基丁醯胺、鄰硝基桂皮醯胺、*N*-乙醯基甲硫胺酸衍生物、鄰硝基苯甲醯胺、及鄰(苯甲醯基氧基甲基)苯甲醯胺。

**【0062】** 氮保護基亦包括但不限於：甲基胺甲酸酯、乙基胺甲酸酯、9-芴基甲基胺甲酸酯 (Fmoc)、9-(2-磺酸基)芴基甲基胺甲酸酯、9-(2,7-二溴)芴基甲基胺甲酸酯、2,7-二-三級丁基-[9-(10,10-二側氧基-10,10,10,10-四氫噻吨基)]甲基胺甲酸酯 (DBD-Tmoc)、4-甲氧基苯甲醯甲基胺甲酸酯 (Phenoc)、2,2,2-三氯乙基胺甲酸酯 (Troc)、2-三甲基矽基乙基胺甲酸酯 (Teoc)、2-苯基乙基胺甲酸酯 (hZ)、1-(1-金剛烷基)-1-甲基乙基胺甲酸酯 (Adpoc)、1,1-二甲基-2-鹵乙基胺甲酸酯、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基胺甲酸酯 (DB-*t*-BOC)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基胺甲酸酯 (TCBOC)、1-甲基-1-(4-聯苯基)乙基胺甲酸酯 (Bpoc)、1-(3,5-二-三級丁基苯基)-1-甲基乙基胺甲酸酯 (*t*-Bumeoc)、2-(2'-及4'-吡啶基)乙基胺甲酸酯 (Pyoc)、2-(*N,N*-二環己基羧醯胺)乙基胺甲酸酯、三級丁基胺甲酸酯 (BOC)、1-金剛烷基胺甲酸酯 (Adoc)、乙烯基胺甲酸酯 (Voc)、烯丙基胺甲酸酯 (Alloc)、1-異丙基烯丙基胺甲酸酯 (Ipaoc)、桂皮基胺甲酸酯 (Coc)、4-硝基桂皮基胺甲酸酯

(Noc)、8-喹啉基胺甲酸酯、*N*-羥基哌啶基胺甲酸酯、烷基二硫基胺甲酸酯、苄基胺甲酸酯 (Cbz)、對甲氧基苄基胺甲酸酯 (Moz)、對硝基苄基胺甲酸酯、對溴苄基胺甲酸酯、對氯苄基胺甲酸酯、2,4-二氯苄基胺甲酸酯、4-甲基亞磺醯基苄基胺甲酸酯 (Msz)、9-蒎基甲基胺甲酸酯、二苯基甲基胺甲酸酯、2-甲基硫基乙基胺甲酸酯、2-甲基磺醯基乙基胺甲酸酯、2-(對甲苯磺醯基)乙基胺甲酸酯、[2-(1,3-二噻烷基)]甲基胺甲酸酯 (Dmoc)、4-甲基噻吩基胺甲酸酯 (Mtpc)、2,4-二甲基噻吩基胺甲酸酯 (Bmpc)、2-膦醯基乙基胺甲酸酯 (Peoc)、2-三苯基膦醯基異丙基胺甲酸酯 (Ppoc)、1,1-二甲基-2-氰基乙基胺甲酸酯、間氯-對醯氧基苄基胺甲酸酯、對(二羥基氧基硼基)苄基胺甲酸酯、5-苯并異噁唑基甲基胺甲酸酯、2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基胺甲酸酯 (Tcroc)、間硝基苯基胺甲酸酯、3,5-二甲氧基苄基胺甲酸酯、鄰硝基苄基胺甲酸酯、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基胺甲酸酯、苯基(鄰硝基苯基)甲基胺甲酸酯、三級戊基胺甲酸酯、*S*-苄基硫基胺甲酸酯、對氰基苄基胺甲酸酯、環丁基胺甲酸酯、環己基胺甲酸酯、環戊基胺甲酸酯、環丙基甲基胺甲酸酯、對癸基氧基苄基胺甲酸酯、2,2-二甲氧基醯基乙烯基胺甲酸酯、鄰(*N,N*-二甲基羧醯胺基)苄基胺甲酸酯、1,1-二甲基-3-(*N,N*-二甲基羧醯胺基)丙基胺甲酸酯、1,1-二甲基丙炔基胺甲酸酯、二(2-吡啶基)甲基胺甲酸酯、2-咪喃基甲基胺甲酸酯、2-碘乙基胺甲酸酯、異苄基胺甲酸酯 (isoborynl carbamate)、異丁基胺甲酸酯、異菸鹼基胺甲酸酯、對(對'-甲氧基苯基偶氮基)苄基胺甲酸酯、1-甲基環丁基胺甲酸酯、1-甲基環己基胺甲酸酯、1-甲基-1-環丙基甲基胺甲酸酯、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基胺甲酸酯、1-甲基-1-(對苯基偶氮基苯基)乙基胺甲酸酯、1-甲基-1-苯基乙基胺甲酸酯、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基胺甲酸酯、苯基胺甲酸酯、對(苯基偶氮基)苄基胺甲

酸酯、2,4,6-三-三級丁基苯基胺甲酸酯、4-(三甲基胺)苄基胺甲酸酯、及2,4,6-三甲基苄基胺甲酸酯。

【0063】 氮保護基進一步包括但不限於：對甲苯磺醯胺 (Ts)、苯磺醯胺、2,3,6,-三甲基-4-甲氧基苯磺醯胺 (Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺醯胺 (Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺醯胺 (Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺醯胺 (Mte)、4-甲氧基苯磺醯胺 (Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺醯胺 (Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺醯胺 (iMds)、2,2,5,7,8-五甲基吡啶-6-磺醯胺 (Pmc)、甲烷磺醯胺 (Ms)、 $\beta$ -三甲基矽基乙烷磺醯胺 (SES)、9-蒽磺醯胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺醯胺 (DNMBS)、苄基磺醯胺、三氟甲基磺醯胺、及苯甲醯甲基磺醯胺。

【0064】 其他氮保護基包括但不限於：啡噻吡基-(10)-醯基衍生物、*N'*-對甲苯磺醯基胺基醯基衍生物、*N'*-苯基胺基硫基醯基衍生物、*N*-苯甲醯基苯基丙胺醯基衍生物、*N*-乙醯基甲硫胺酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、*N*-酞醯亞胺、*N*-二噻琥珀醯亞胺 (Dts)、*N*-2,3-二苯基馬來醯亞胺、*N*-2,5-二甲基吡咯、*N*-1,1,4,4-四甲基二矽基氮雜環戊烷加成物 (STABASE)、5-經取代之1,3-二甲基-1,3,5-三氮雜環己烷-2-酮、5-經取代之1,3-二苄基-1,3,5-三氮雜環己烷-2-酮、1-經取代之3,5-二硝基-4-吡啶酮、*N*-甲基胺、*N*-烯丙基胺、*N*-[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基胺 (SEM)、*N*-3-乙醯氧基丙基胺、*N*-(1-異丙基-4-硝基-2-側氧基-3-吡咯啉-3-基)胺、四級銨鹽類、*N*-苄基胺、*N*-二(4-甲氧基苯基)甲基胺、*N*-5-二苯并環庚基胺、*N*-三苯基甲基胺 (Tr)、*N*-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺 (MMTr)、*N*-9-苯基芴基胺 (PhF)、*N*-2,7-二氯-9-芴基亞甲基胺、*N*-二茂鐵基甲基胺基 (Fcm)、*N*-2-吡啶甲基胺基 *N'*-氧化物、*N*-1,1-二甲基硫基亞甲基胺、*N*-亞苄基胺、*N*-對甲氧基亞苄基胺、*N*-二苯基亞甲基胺、*N*-[(2-吡啶基)均三甲苯基]亞甲基胺、*N*-(*N'*,*N'*-二甲基胺

基亞甲基)胺、*N,N'*-異亞丙基二胺、*N*-對硝基亞苄基胺、*N*-亞柳基胺、*N*-5-氯亞柳基胺、*N*-(5-氯-2-羥基苯基)苯基亞甲基胺、*N*-亞環己基胺、*N*-(5,5-二甲基-3-側氧基-1-環己烯基)胺、*N*-硼烷衍生物、*N*-二苯基硼酸衍生物、*N*-[苯基(五醯基銻或鎢)醯基]胺、*N*-銅螯合物、*N*-鋅螯合物、*N*-硝基胺、*N*-亞硝基胺、*N*-氧化胺 (amine *N*-oxide)、二苯基磷醯胺 (Dpp)、二甲基硫基磷醯胺 (Mpt)、二苯基硫基磷醯胺 (Ppt)、二烷基胺基磷酸酯類 (dialkyl phosphoramidates)、二苄基胺基磷酸酯、二苯基胺基磷酸酯、苯次磺醯胺、鄰硝基苯次磺醯胺 (Nps)、2,4-二硝基苯次磺醯胺、五氯苯次磺醯胺、2-硝基-4-甲氧基苯次磺醯胺、三苯基甲基次磺醯胺、及3-硝基吡啶次磺醯胺 (Npys)。

【0065】 氧原子取代基的實例包括但不限於： $-R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、及 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ ，其中 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 及 $R^{cc}$ 係如本文之定義。在某些具體實施例中，該氧原子上的氧原子取代基為氧保護基（亦稱作羥基保護基）。氧保護基為本領域習知並包括於併入本案作為參考資料的*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999當中所述者，在此併入本案以作為參考資料。氧保護基的實例包括但不限於：甲基、三級丁基氧基羰基 (BOC或Boc)、甲氧基甲基 (MOM)、甲基硫基甲基 (MTM)、三級丁基硫基甲基、(苯基二甲基矽基)甲氧基甲基 (SMOM)、苄基氧基甲基 (BOM)、對甲氧基苄基氧基甲基 (PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基 (*p*-AOM)、癒創木酚甲基 (GUM)、三級丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基 (POM)、矽氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基 (MEM)、2,2,2-三氯乙



氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基矽基)乙氧基甲基 (SEMOR)、  
 四氫吡喃基 (THP)、3-溴四氫吡喃基、四氫硫基吡喃基、1-甲氧基環己基、  
 4-甲氧基四氫吡喃基 (MTHP)、4-甲氧基四氫硫基吡喃基、4-甲氧基四氫硫  
 基吡喃基 S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基吡啶-4-基  
 (CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氫呋喃基、四氫硫基呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-  
 八氫-7,8,8-三甲基-4,7-甲橋苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)  
 乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基-2-  
 氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基矽基乙基、2-(苯基氧基)乙基、三級丁  
 基、烯丙基、對氯苯基、對甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基 (Bn)、對  
 甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、鄰硝基苄基、對硝基苄基、對鹵苄基、2,6-  
 二氯苄基、對氰基苄基、對苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-  
 吡啶甲基 N-氧離子基、二苯基甲基、對,對'-二硝基二苯基甲基、5-二苯并環  
 庚基、三苯基甲基、 $\alpha$ -萘基二苯基甲基、對甲氧基苯基二苯基甲基、二(對  
 甲氧基苯基)苯基甲基、三(對甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲醯基氧基苯  
 基)二苯基甲基、4,4',4''-參(4,5-二氯酞醯亞胺基苯基)甲基、4,4',4''-參(乙醯丙  
 醯基氧基苯基)甲基 (4,4',4''-tris(levulinoyloxyphenyl)methyl)、4,4',4''-參(苯  
 甲醯基氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)雙(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-雙(4-  
 甲氧基苯基)-1'-苄基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)吡嗪基、9-(9-苯基-10-側氧基)  
 蒽基、1,3-苯并二硫呋喃-2-基、苯并異噻唑基 S,S-二氧離子基、三甲基矽  
 基 (TMS)、三乙基矽基 (TES)、三異丙基矽基 (TIPS)、二甲基異丙基矽  
 基 (IPDMS)、二乙基異丙基矽基 (DEIPS)、二甲基己基矽基、三級丁基二  
 甲基矽基 (TBDMS)、三級丁基二苯基矽基 (TBDPS)、三苄基矽基、三-  
 對苄基矽基、三苯基矽基、二苯基甲基矽基 (DPMS)、三級丁基甲氧基苯  
 基矽基 (TBMPS)、甲酸酯、苯甲醯基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙

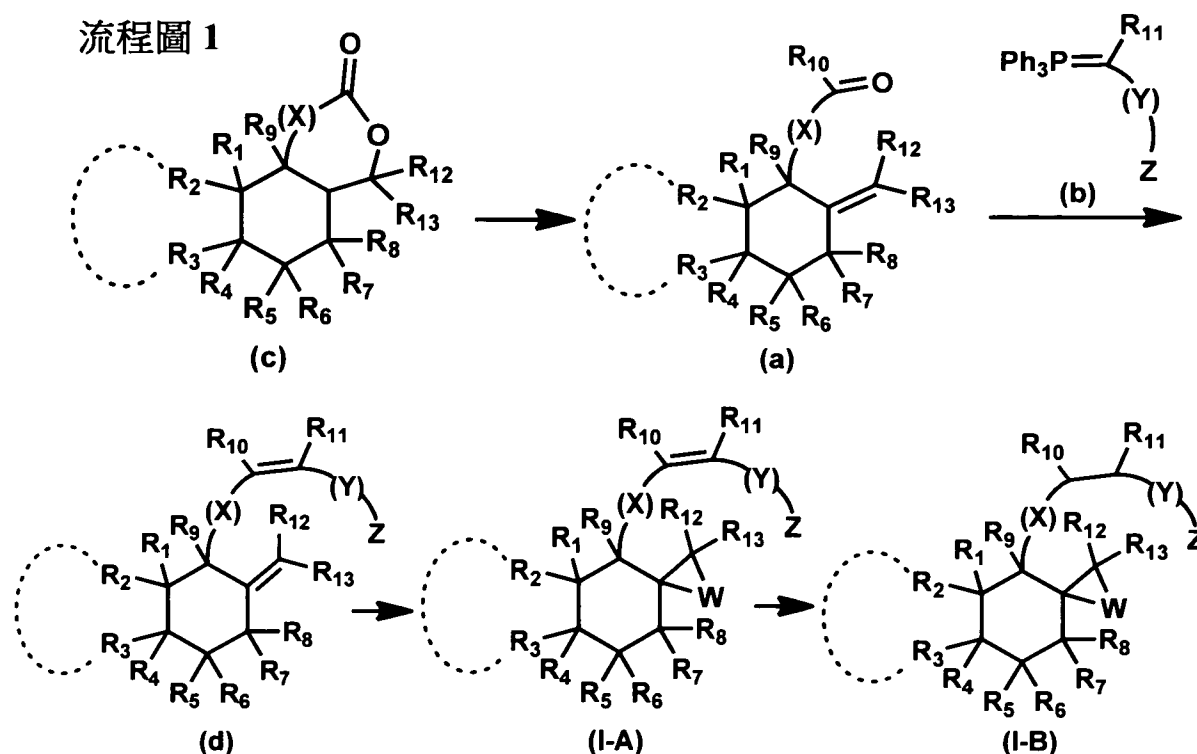
酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、  
 苯氧基乙酸酯、對氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-側氧基戊酸酯（乙醯  
 丙酸酯）、4,4-(乙烯二硫)戊酸酯（乙醯丙酮基二硫縮醛）、新戊酸酯、金剛  
 酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、對苯基苯甲酸酯、2,4,6-  
 三甲基苯甲酸酯（米甲酸酯）、烷基甲基碳酸酯、9-芴基甲基碳酸酯（Fmoc）、  
 烷基乙基碳酸酯、烷基2,2,2-三氯乙基碳酸酯（Troc）、2-(三甲基矽基)乙基  
 碳酸酯（TMSEC）、2-(苯基磺醯基)乙基碳酸酯（Psec）、2-(三苯基磷醯基)  
 乙基碳酸酯（Peoc）、烷基異丁基碳酸酯、烷基乙烯基碳酸酯、烷基烯丙基碳  
 酸酯、烷基對硝基苯基碳酸酯、烷基苄基碳酸酯、烷基對甲氧基苄基碳酸  
 酯、烷基3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、烷基鄰硝基苄基碳酸酯、烷基對硝基苄  
 基碳酸酯、烷基*S*-苄基硫基碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、甲基二硫碳酸  
 酯、2-碘苯甲酸酯、4-疊氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、鄰(二溴甲基)  
 苯甲酸酯、2-甲醯基苯磺酸酯、2-(甲基硫基甲氧基)乙基、4-(甲基硫基甲氧  
 基)丁酸酯、2-(甲基硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙  
 酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-雙(1,1-二甲基丙基)  
 苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、異丁酸酯、單琥珀酸酯、(*E*)-2-甲基-2-  
 丁烯酸酯、鄰(甲氧基醯基)苯甲酸酯、 $\alpha$ -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基*N,N,N',N'*-  
 四甲基偶磷基二醯胺化物、烷基*N*-苯基胺甲酸酯、硼酸酯、二甲基磷基亞  
 硫醯基、烷基2,4-二硝基苯基次磺酸酯、硫酸酯、甲烷磺酸酯（甲磺酸酯）、  
 苄基磺酸酯、及甲苯磺酸酯（Ts）。

【0066】 硫原子取代基的實例包括但不限於： $-R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、  
 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C$   
 $(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=$   
 $O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、及 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ ，

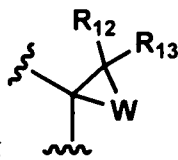
其中 $R^{aa}$ 、 $R^{bb}$ 及 $R^{cc}$ 係如本文之定義。在某些具體實施例中，該硫原子上的硫原子取代基為硫保護基（亦稱作硫醇基保護基）。硫保護基為本領域習知並包括於併入本案作為參考資料的*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999當中所述者。

【0067】 以化合物名稱「RJn」表示的化合物係與以化合物名稱「RJ-n」表示的化合物相同，其中n為介於1與100(含)間之整數。

【0068】 用於製備式(I)化合物（如式(I-A)或(I-B)化合物）的示例性方法說明如下。可依據流程圖1製備式(I)化合物：

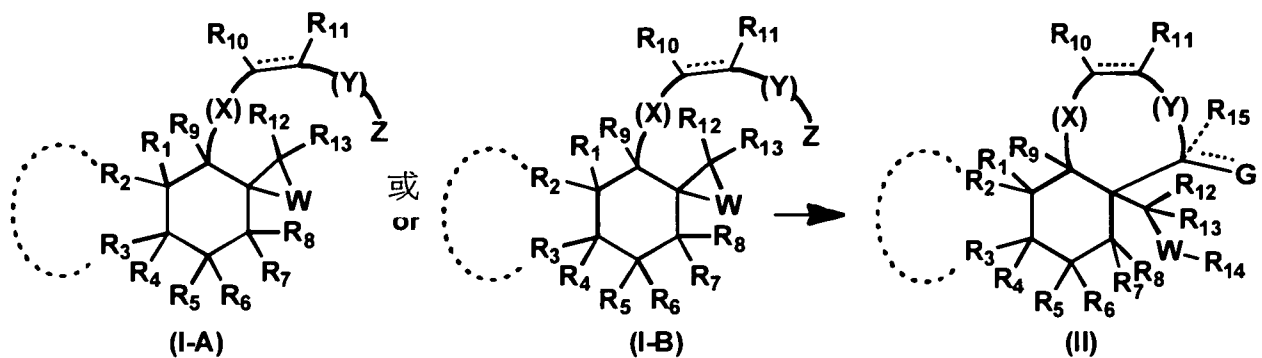


【0069】 可自式(c)化合物製備式(a)化合物，其中式(c)化合物可為天然產物及/或市售產品、及/或可依據本領域習知方法製備。式(a)化合物可與式(b)化合物反應，而形成式(d)化合物，其包括二碳原子間之C=C雙鍵分別直接與 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 鍵結。直接位於環己基環上且直接與式(d)化合物之 $R_{12}$ 及 $R_{13}$



鍵結的C=C雙鍵可轉換為3元環，而產生式(I-A)化合物。可將式(I-A)化合物氫化，以產生式(I-B)化合物。

【0070】 良薑或良薑類似物的製備，可藉由將式(I)化合物（如式(I-A)或(I-B)化合物）環化，而形成式(II)化合物：



其中：

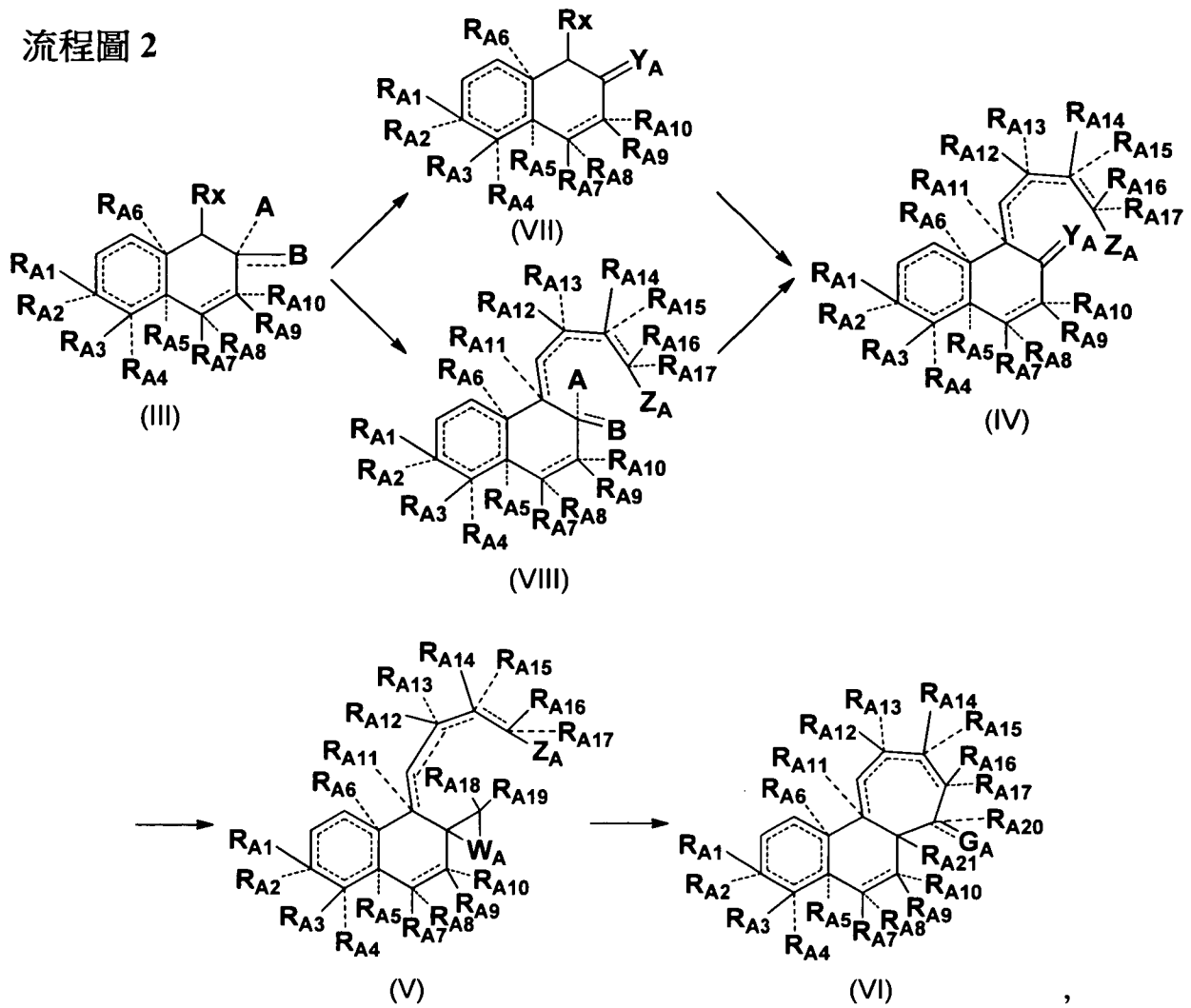
$R_{14}$ 為氫、或具有1至16個碳原子之飽和或不飽和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；

$R_{15}$ 為氫、或具有1至6個碳原子之飽和或不飽和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；以及

G為氫、=O、=S、-NR'H、-SR'、或-OR'。

【0071】 本發明亦提供式(III)至(V)中任一者之化合物，其可用於製備良薑A、良薑B及良薑類似物之化合物（如式(II)或(VI)化合物），如藉由流程圖2所示之方法：

流程圖 2



其中：

$R_x$ 代表鹵素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NR''H$ 、 $-SR''$ 、 $-OR''$ 、烷基、烯基、炔基、醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸酯基、胺甲酸酯基、或硫胺甲酸酯基，其中 $R''$ 為氫、具有1至16個碳原子之環狀或非環狀、飽和或不飽和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基、酯基、酮基、或硫酮基；

A基代表氫、鹵素、或具有1至6個碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；

B基代表鹵素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NR''H$ 、 $-SR''$ 、 $-OR''$ 、烯基、炔基、醯胺

基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸酯基、胺甲酸酯基、或硫胺甲酸酯基；

$G_A$ 為氫、鹵素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-N(R'')_2$ 、 $-SR''$ 、 $-OR''$ 、烯基、炔基、醯胺基、酯基、磷酸酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸酯基、胺甲酸酯基、硫胺甲酸酯基、或具有1至6個碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；

$W_A$ 為 $-O-$ 、 $-S-$ 、或 $-NR''-$ ；

$Y_A$ 為 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR''$  ( $R''$ 為氫、具有1至16個碳原子之環狀或非環狀、飽和或不飽和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基、酯基、酮基、或硫酮基)、或具有1至6個碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；以及

$Z_A$ 為烯基、炔基、醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸酯基、硫酯基、硫醯胺、二硫酯、胺甲酸酯基、硫胺甲酸酯基、異氰酸基、或異硫氰酸基；

$R_{A1}$ 、 $R_{A2}$ 、 $R_{A3}$ 、 $R_{A4}$ 、 $R_{A5}$ 、 $R_{A6}$ 、 $R_{A7}$ 、 $R_{A8}$ 、 $R_{A9}$ 、及 $R_{A10}$ 係各自獨立為氫、鹵素、或具有1至6個碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；

$R_{A11}$ 、 $R_{A13}$ 、 $R_{A15}$ 、及 $R_{A17}$ 係各自獨立為氫、鹵素、或具有1至6個碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；

$R_{A12}$ 、 $R_{A14}$ 、及 $R_{A16}$ 係各自獨立為鹵素、 $-N(R'')_2$ 、 $-SR''$ 、 $-OR''$ 、烷基、烯基、炔基、醯胺基、羧基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸酯基、脲基、胺甲酸酯基、或硫胺甲酸酯基，或者 $R_{A14}$

及 $R_{A15}$ 係相連接而形成=O或=S；

$R_{A18}$ 及 $R_{A19}$ 係各自獨立為氫、鹵素、或具有1至6個碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；

$R_{A20}$ 為氫、鹵素、或具有1至6個碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；以及

$R_{A21}$ 為氫、鹵素、 $-N(R'')_2$ 、 $-SR''$ 、 $-OR''$ 、烯基、炔基、醯胺基、羧基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸酯基、胺甲酸酯基、硫胺甲酸酯基、或具有1至6個碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；或者

$R_x$ 及A基相連接而形成環。

**【0072】** 式(III)化合物可轉換為式(IV)化合物。在某些具體實施例中，式(III)化合物可轉換為式(VII)化合物，而式(VII)化合物可轉換為式(IV)化合物。在某些具體實施例中，式(III)化合物可轉換為式(VIII)化合物，而式(VIII)化合物可轉換為式(IV)化合物。

**【0073】** 式(IV)化合物可轉換為式(V)化合物，如藉由烯烴過氧化反應、或藉由烯烴過氧化反應後再與硫氰酸酯或硫脲反應、或藉由烯烴氮吡啶化反應 (aziridination) 來轉換。

**【0074】** 式(V)化合物可轉換為式(VI)化合物如良薑或其類似物，其

係經由至少一包含 $Z_A$ 基與3元環  間之環化反應的步驟。

【0075】 在一些具體實施例中，係利用C-15、C-16、及C-17碳原子的不同反應選擇性，使良薑之C-15、C-16、及C-17碳原子被轉換為多種官能基的結合。

【0076】 在某些具體實施例中，本發明之合成方法可具體適用於製備良薑類或良薑類之類似物，特別是在C-8、C-13、C-15、C-16、及/或C-17位置具有不同取代基之類似物、及/或其立體異構物。

【0077】 良薑A、良薑B及其類似物本身可作為醫藥試劑或作為開發新穎醫藥試劑的前導化合物。因此，本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含本文所述之化合物（如良薑A、良薑B或良薑類似物）及醫藥上可接受之賦形劑。

【0078】 在另一態樣中，本發明係提供一種在有需求之患者身上使用本文所述之化合物（如良薑A、良薑B或良薑類似物）來治療GLP-1受體所媒介之疾病（如糖尿病、代謝疾病、神經退化性疾病、或心血管疾病）的方法。以此類化合物治療GLP-1受體所媒介之疾病的方法可包括對有需求之患者（如有罹患GLP-1受體所媒介之疾病的風險或疑似罹患前述病症的人類病患）投予一有效量之此類化合物（如口服或藉由注射〔靜脈(i.v.)或皮下〕）或一有效量之本文所述之醫藥組合物。

【0079】 在又另一態樣中，本發明之特徵為套組，其包含本文所述之醫藥組合物，並選擇性包含該套組的使用說明。

【0080】 本發明之範疇亦涵蓋一種本文所述之醫藥組合物，其係用於在患者身上治療GLP-1受體所媒介之疾病（如糖尿病、代謝疾病、神經退化性疾病、或心血管疾病）、降低患者血糖濃度的用途、及將此類醫藥組合物製成藥劑以在患者身上治療GLP-1受體所媒介之疾病（如糖尿病）的用途。

【0081】 本發明之一或多個具體實施例係詳述於本文。本發明之其他



特徵、目的、及優點將顯見於實施方式、實施例、及申請專利範圍。

### 【圖式簡單說明】

【0082】 第一圖係顯示：在活體外生物試驗中，良薑B (RJ21) 對於RIN-m5F細胞的GLP-1依賴性cAMP生成具有正向調控的功效。

【0083】 第二A圖係顯示：在活體內生物試驗中，以RJ21、良薑類似物 (RJ27) 或載劑餵食之DIO小鼠的血糖濃度變化。

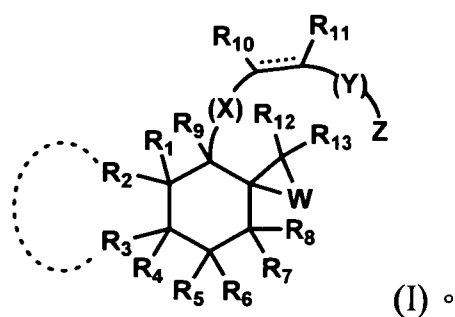
【0084】 第二B圖係顯示第二A圖中各曲線的曲線下面積 (area under the curve, AUC)。

### 【實施方式】

【0085】 本發明進一步以下列具體實施例闡述，其並非旨在限制本發明之範疇。

#### I. 化合物

【0086】 在一態樣中，本發明提供式(I)化合物：

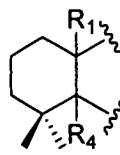


【0087】 在式(I)中，W為-O-、-S-或-NR'-，且環氧化物 (當W為-O-時)、硫吡 (當W為-S-時) 或氮吡 (當W為-NR'-時) 基會被打開而與Z基反應。在某些具體實施例中，W可為-O-。在某些具體實施例中，Z可為烯基、炔基、醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸酯基、硫酯基、硫醯胺、二硫酯、胺甲酸酯基、硫胺甲酸酯基、

異氰酸基、或異硫氰酸基。在某些具體實施例中，Z可為烯基、炔基、醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸酯基、胺甲酸酯基、或硫胺甲酸酯基。在某些具體實施例中，Z可為醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、或酮基。在某些具體實施例中，Z可為腈基。腈基之一實例為氰基(-CN)。可依據欲自式(I)化合物形成之目標分子的官能基來選擇W與Z之組合。

【0088】 在某些具體實施例中，X及Y可各自獨立為亞甲基、乙烷二基、伸乙烯基橋(vinylene bridge)、或丙烷二基。在某些具體實施例中，X可為亞甲基。在某些具體實施例中，Y可為亞甲基。可依據欲自式(I)化合物形成之目標分子的結構來選擇X與Y之種類。

【0089】 在某些具體實施例中，R<sub>1</sub>可為甲基。在某些具體實施例中，R<sub>2</sub>及R<sub>3</sub>可相連接而形成環烷基(如經取代或未經取代之環己基，如具有取



代基R<sub>1</sub>及R<sub>4</sub>者：)。在某些具體實施例中，R<sub>4</sub>可為氫。在某些具體實施例中，R<sub>5</sub>可為氫。在某些具體實施例中，R<sub>6</sub>可為氫。在某些具體實施例中，R<sub>7</sub>可為氫。在某些具體實施例中，R<sub>8</sub>可為氫。在某些具體實施例中，R<sub>9</sub>可為氫。在某些具體實施例中，R<sub>12</sub>可為氫。在某些具體實施例中，R<sub>13</sub>可為氫。可依據欲自式(I)化合物形成之目標分子的結構來選擇R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>12</sub>及R<sub>13</sub>之種類。

【0090】 在某些具體實施例中，R<sub>10</sub>及R<sub>11</sub>可各自獨立為氫、鹵素、具有1至6個碳原子之環狀或非環狀、飽和或不飽和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基、胺基、醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮

基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸酯基、胺甲酸酯基、或硫胺甲酸酯基。在某些具體實施例中， $R_{10}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $R_{11}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $R_{11}$ 可為具有1至6個碳原子之環狀或非環狀、飽和或不飽和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基(如非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 脂族，如非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基〔如 $-CH_2OR'$ ，例如 $-CH_2OH$ 〕)。在某些具體實施例中， $R_{11}$ 可為酯基(如 $-C(=O)O$ 〔非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基〕，如 $-C(=O)OMe$ )。在某些具體實施例中， $R_{11}$ 可為醛基。可依據欲自式(I)化合物形成之目標分子的結構來選擇 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 之種類。

**【0091】** 在某些具體實施例中， $X$ 及 $Y$ 可各為亞甲基； $R_1$ 可為甲基； $R_2$ 、 $R_3$ 及直接與之鍵結的二個碳原子形成一3,3-二甲基環己烷環； $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$ 及 $R_{13}$ 可為氫； $R_{11}$ 可為醯胺基、酯基、醛基、醇基、胺甲酸酯基、硫胺甲酸酯、碳酸酯、腈基、胺基、亞胺基；以及，直接與 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 鍵結的二個碳原子之間的鍵結可為雙鍵。

**【0092】** 在另一態樣中，本發明係提供式(III)化合物。

**【0093】** 在另一態樣中，本發明係提供式(IV)化合物。

**【0094】** 在另一態樣中，本發明係提供式(V)化合物。

**【0095】** 在另一態樣中，本發明係提供式(VI)化合物。

**【0096】** 在另一態樣中，本發明係提供式(VII)化合物。

**【0097】** 在另一態樣中，本發明係提供式(VIII)化合物。

**【0098】** 在式(V)中， $W_A$ 為 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-NR''-$ ，且環氧化物(當 $W_A$ 為 $-O-$ 時)、硫脒(當 $W_A$ 為 $-S-$ 時)、或氮脒(當 $W_A$ 為 $-NR''-$ 時)基會被打開

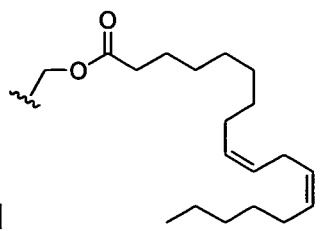
而與 $Z_A$ 基反應。可依據欲自式(III)化合物形成之目標分子的官能基來選擇 $W_A$ 與 $Z_A$ 之組合。

**【0099】** 在某些具體實施例中，A基可為烷基（如非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基，例如甲基）。在某些具體實施例中，-----A可不存在。在某些具體實施例中，B基可為 $-OR''$ （如 $-OH$ ）。在某些具體實施例中，-----B可為烯基（如非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{2-6}$ 烯基，例如 $=CH_2$ ）。在某些具體實施例中， $R_x$ 可為鹵素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NR''H$ 、 $-SR''$ 、 $-OR''$ （ $R''$ 為氫、具有1至16個碳原子之環狀或非環狀、飽和或不飽和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基、酯基、酮基、或硫酮基）、烯基、炔基、醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸酯基、胺甲酸酯基、或硫胺甲酸酯基。在某些具體實施例中， $R_x$ 可為烷基（如非環狀、飽和或不飽和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基）。在某些具體實施例中， $Y_A$ 可為具有1至6個碳原子之非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基（如非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烯基，例如 $=CH_2$ ）。在某些具體實施例中， $Z_A$ 可為烯基、炔基、醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸酯基、胺甲酸酯基、或硫胺甲酸酯基。在某些具體實施例中， $Z_A$ 可為醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、或酮基。在某些具體實施例中， $Z_A$ 可為氰基。在某些具體實施例中， $W_A$ 可為 $-O-$ 。在某些具體實施例中， $G_A$ 可為氫。在某些具體實施例中， $G_A$ 可為 $=O$ 、 $=S$ 、 $-SR''$ 、 $-OR''$ 、 $-N(R'')_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、或 $-NH_2$ 。在某些具體實施例中， $G_A$ 可為 $=O$ 。在某些具體實施例中， $G_A$ 可為 $-OR''$ （如 $-OH$ 、 $-O$ （經取代或未

經取代之 $C_{1-6}$ 烷基)、或 $-OC(=O)$ (經取代或未經取代之 $C_{1-6}$ 烷基))。在某些具體實施例中， $G_A$ 可為 $=S$ 。在某些具體實施例中， $G_A$ 可為 $-SR''$ (如 $-SH$ )。在某些具體實施例中， $G_A$ 可為 $-N(R'')_2$ 、 $-NHR''$ (如 $-NH$ (經取代或未經取代之 $C_{1-6}$ 烷基)或 $-NHC(=O)$ (經取代或未經取代之 $C_{1-6}$ 烷基))、或 $-NH_2$ 。在某些具體實施例中， $G_A$ 可為烯基(如非環狀、經取代或未經取代之 $C_{1-6}$ 烯基，如 $=CHC(=O)O$ (經取代或未經取代之 $C_{1-6}$ 烷基))。在某些具體實施例中， $G_A$ 可為磷酸酯基(如 $-OP(=O)$ (非環狀、經取代或未經取代之 $C_{1-6}$ 烷基) $_2$ )。在某些具體實施例中， $R_{A1}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $R_{A1}$ 可為鹵素。在某些具體實施例中， $R_{A1}$ 可為具有1至6個碳原子之非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之脂族基(如非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基[例如 $-CF_3$ ])。在某些具體實施例中， $R_{A1}$ 可為 $-OR''$ (如 $-OH$ )。在某些具體實施例中， $R_{A1}$ 可為 $-N(R'')_2$ (如 $-NMe_2$ )。在某些具體實施例中， $R_{A2}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $R_{A1}$ 及 $R_{A2}$ 可相連接而形成 $=O$ 。在某些具體實施例中， $R_{A3}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $R_{A3}$ 可為非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基(如甲基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(=O)$ (經取代或未經取代之 $C_{1-6}$ 烷基)、或乙基)。在某些具體實施例中， $R_{A3}$ 可為羧基。在某些具體實施例中， $R_{A4}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $R_{A4}$ 可為非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基(如甲基、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OC(=O)$ (經取代或未經取代之 $C_{1-6}$ 烷基)、或乙基)。在某些具體實施例中， $R_{A3}$ 及 $R_{A4}$ 可相連接而形成烯基(如 $=CH_2$ )。在某些具體實施例中， $R_{A5}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $R_{A5}$ 可為非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基(如甲基

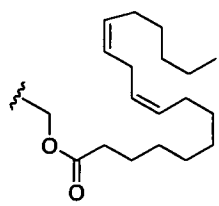
或 $-\text{CH}_2\text{OCF}_3$ )。在某些具體實施例中， $\text{R}_{\text{A}6}$ 可為非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基(如甲基、乙基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{Me}$ 、或 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{S})\text{Me}$ )。在某些具體實施例中， $\text{R}_{\text{A}7}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $\text{R}_{\text{A}7}$ 可為非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基(如甲基)。在某些具體實施例中， $\text{R}_{\text{A}7}$ 可為 $-\text{OR}''$ (如 $-\text{OH}$ )。在某些具體實施例中， $\text{R}_{\text{A}8}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $\text{R}_{\text{A}8}$ 可為非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基(如甲基)。在某些具體實施例中， $\text{R}_{\text{A}9}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $\text{R}_{\text{A}9}$ 可為非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基(如甲基)。在某些具體實施例中， $\text{R}_{\text{A}10}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $\text{R}_{\text{A}11}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $\text{R}_{\text{A}12}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $\text{R}_{\text{A}12}$ 可為胺基(如 $-\text{N}(\text{R}'')_2$ 、 $-\text{NHR}''$ 、或 $-\text{NH}_2$ )。在某些具體實施例中， $\text{R}_{\text{A}13}$ 不存在。在某些具體實施例中， $\text{R}_{\text{A}14}$ 可為鹵素、 $-\text{NR}''\text{H}$ 、 $-\text{SR}''$ 、 $-\text{OR}''$ 、烯基、炔基、醯胺基、羧基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸酯基、胺甲酸酯基、或硫

胺甲酸酯基。在某些具體實施例中， $\text{R}_{\text{A}14}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $\text{R}_{\text{A}14}$ 可為烷基(如非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基〔如 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}''$ { 例如 $-\text{CH}_2\text{OH}$  }、 $-\text{CH}_2\text{SR}''$ { 例如 $-\text{CH}_2\text{SH}$  }、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}'')_2$ { 例如 $-\text{CH}_2\text{NHMe}$ 或 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$  }、 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$ (非環狀、經取代或未經取代、



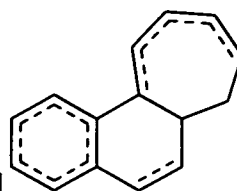
支鏈或非支鏈之 $\text{C}_{1-20}$ 脂族 { 例如  $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}'')_2$  { 例如 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ (經取代或未經取代之 $\text{C}_{1-6}$ 烷基) } ) )。在某些具體實施

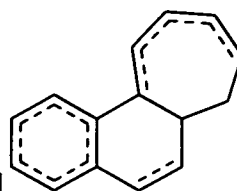
例中， $R_{A14}$ 可為羧基。在某些具體實施例中， $R_{A14}$ 可為酯基（如 $-C(=O)O$ （非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基），例如 $-C(=O)OMe$ ）。在某些具體實施例中， $R_{A14}$ 可為醛基。在某些具體實施例中， $R_{A14}$ 可為酮基（如 $-C(=O)-$ （非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基），例如 $-C(=O)Me$ ）。在某些具體實施例中， $R_{A14}$ 可為脲基（如 $-NHC(=O)-NH$ （經取代或未經取代之苯基），例如 $-NHC(=O)-NHPh$ ）。在某些具體實施例中，----- $R_{A15}$ 可為不存在。在某些具體實施例中， $R_{A14}$ 及 $R_{A15}$ 可相連接而形成 $=O$ 或 $=S$ 。在某些具體實施例中， $R_{A16}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $R_{A16}$ 可為胺甲酸酯基（如 $-NHC(=O)O$ （非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基），例如 $-NHC(=O)OEt$ ）。在某些具體實施例中， $R_{A17}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $R_{A20}$ 可為氫。在某些具體實施例中，----- $R_{A20}$ 可為不存在。在某些具體實施例中， $R_{A21}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $R_{A21}$ 可為具有1至6個碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之（雜）脂族基。在某些具體實施例中， $R_{A21}$ 可為非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基（如 $-CH_2OR''$ 〔例如 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(=O)OMe$ 、或 $-CH_2OC(=O)$ （非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-20}$ 脂族〔如

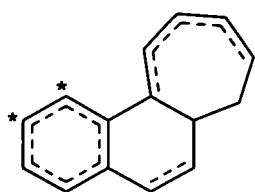


})〕； $-CH_2SR''$ 〔如 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2SC(=O)$ （經取代或未經取代之苯基）；或 $-CH_2N(R'')_2$ 〔如 $-CH_2NHR''$ 〔例如 $-CH_2NHMe$ 〕或 $-CH_2NH_2$ 〕〕。在某些具體實施例中， $R_{A21}$ 可為非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{2-6}$ 烯基（如 $-CH=CHCH_3$ 或 $-CH=NBn$ ）。在某些具體實施例中， $R_{A21}$ 可

為醛基。在某些具體實施例中， $R_{A21}$ 可為羧基。在某些具體實施例中， $R''$ 之各實例可獨立為氫。在某些具體實施例中， $R''$ 之各實例可獨立為非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基(如甲基、乙基、丙基或丁基)。

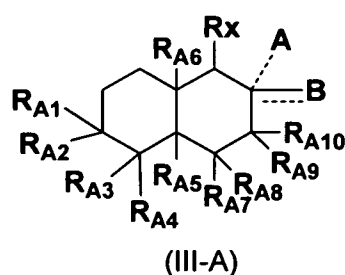


【0100】 若價數允許，式(I)之三環系統(如 )可包括在一或多個 $R_{A1}$ 至 $R_{A17}$ 、 $R_{A20}$ 至 $R_{A21}$ 及 $G_A$ 之外的取代基。在某些具體實施例中，在式(I)之三環系統中一或二個以「\*」標記之位置可被進一步取代：

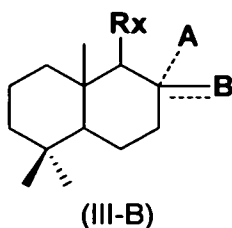


。在某些具體實施例中，式(I)之三環系統可進一步以一或多個獨立選自由鹵素、經取代及未經取代的 $C_{1-6}$ 脂族(如未經取代的 $C_{1-6}$ 烷基，例如 $-CH_3$ )及 $-OR''$ (如 $-OH$ )所組成之群組的取代基所取代。

【0101】 在某些具體實施例中，式(III)化合物可為式(III-A)：

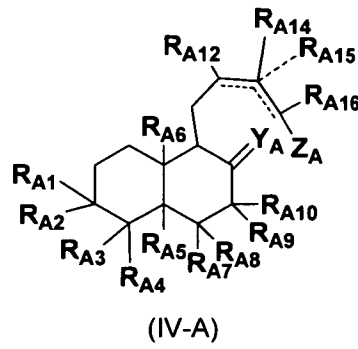


【0102】 在某些具體實施例中，式(III)化合物可為式(III-B)：

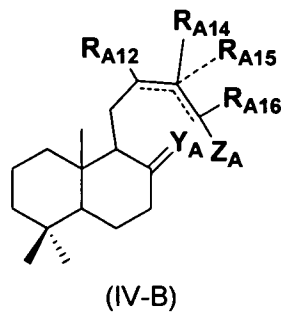




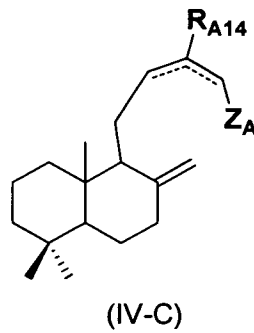
【0103】 在某些具體實施例中，式(IV)化合物可為式(IV-A)：



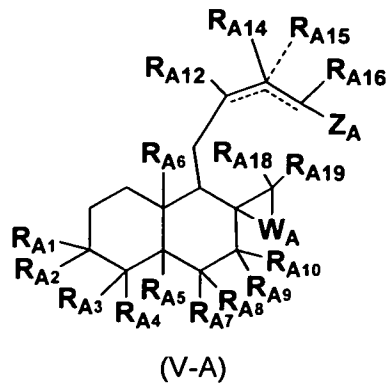
【0104】 在某些具體實施例中，式(IV)化合物可為式(IV-B)：



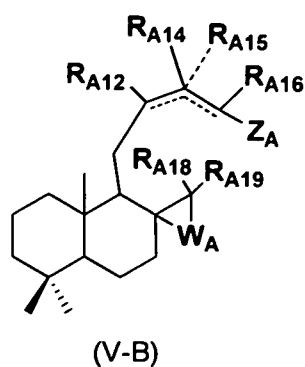
【0105】 在某些具體實施例中，式(IV)化合物可為式(IV-C)：



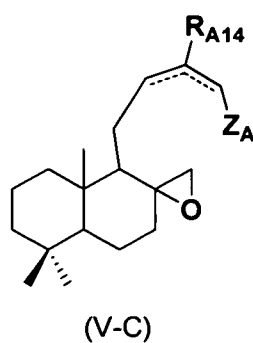
【0106】 在某些具體實施例中，式(V)化合物可為式(V-A)：



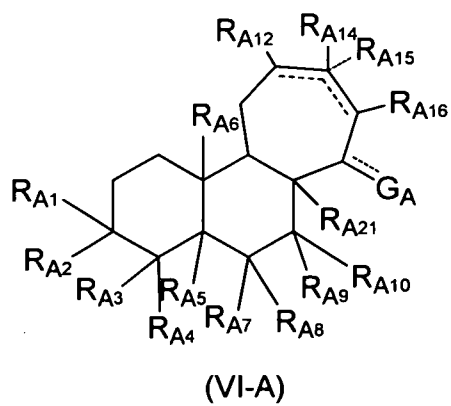
【0107】 在某些具體實施例中，式(V)化合物可為式(V-B)：



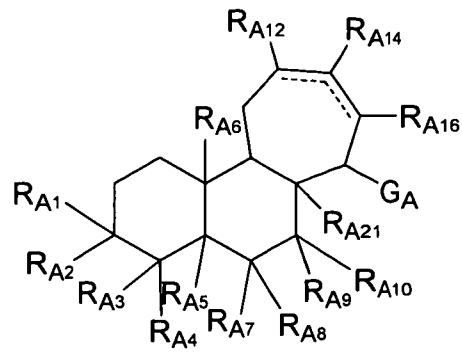
【0108】 在某些具體實施例中，式(V)化合物可為式(V-C)：



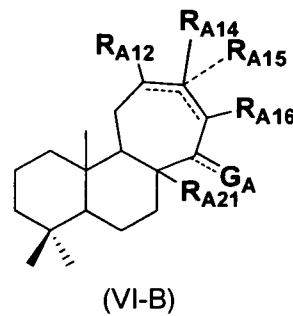
【0109】 在某些具體實施例中，式(VI)化合物可為式(VI-A)：



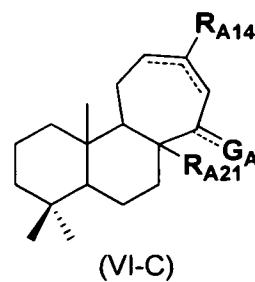
【0110】 在某些具體實施例中，式(VI)化合物可為下式：



【0111】 在某些具體實施例中，式(VI)化合物可為式(VI-B)：

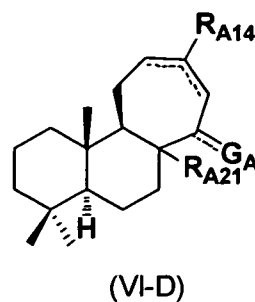


【0112】 在某些具體實施例中，式(VI)化合物可為式(VI-C)：



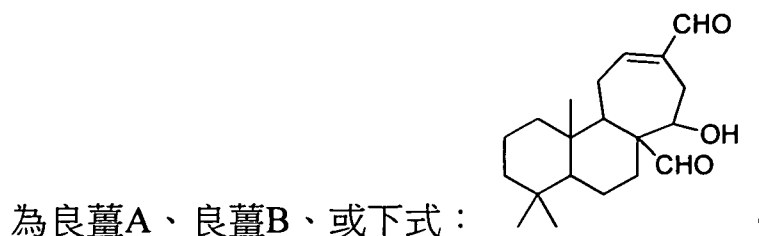
其中 $G_A$ 可為=O或-OR<sup>''</sup>，且 $R_{A21}$ 可為-CH<sub>2</sub>OR<sup>''</sup>或醛基，其中R<sup>''</sup>之二實例可為相同或相異。

【0113】 在某些具體實施例中，式(VI)化合物可為式(VI-D)：

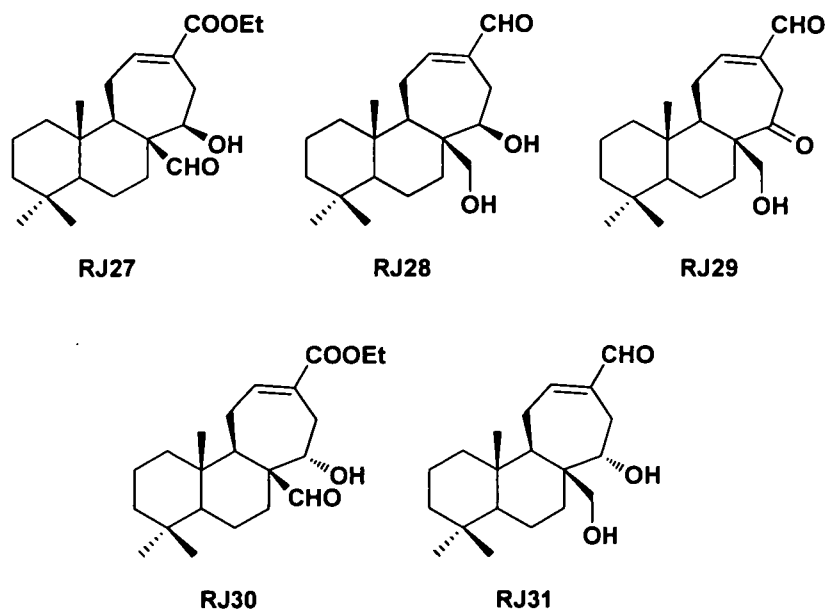


其中 $G_A$ 可為=O或-OR”，且 $R_{A21}$ 可為-CH<sub>2</sub>OR”或醛基，其中R”之二實例可為相同或相異。

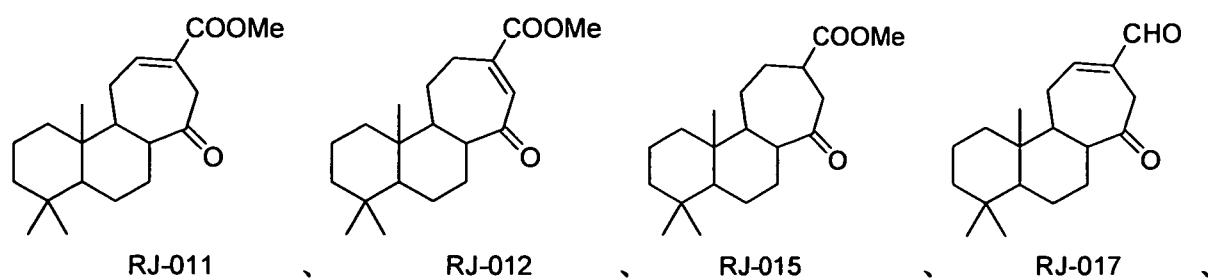
【0114】 在某些具體實施例中，可由本文所述之方法製備的化合物可



【0115】 在某些具體實施例中，可由本文所述之方法製備的化合物可為化合物RJ27、RJ28、RJ29、RJ30或RJ31：

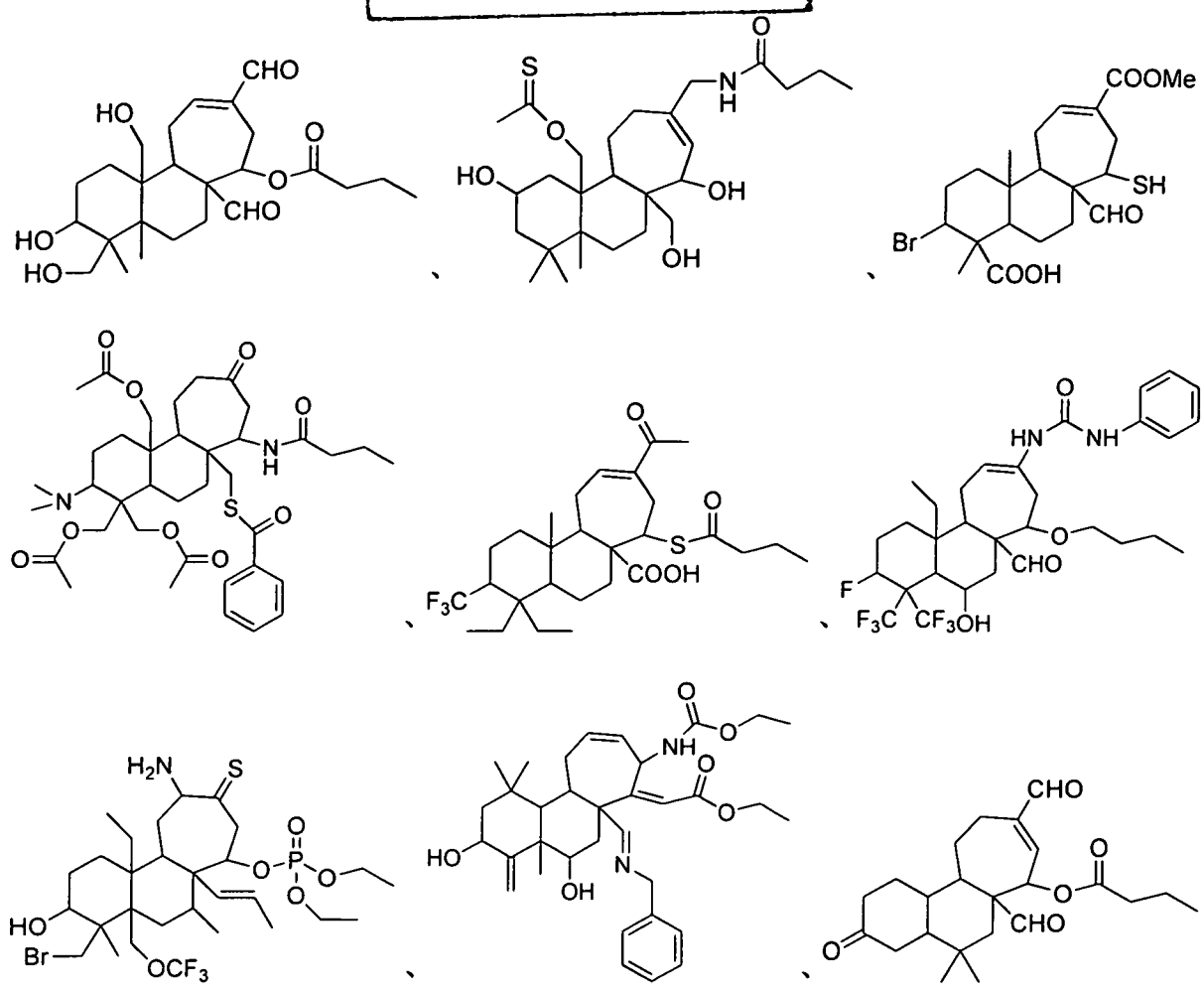


【0116】 在某些具體實施例中，可由本文所述之方法製備的化合物可為下式：

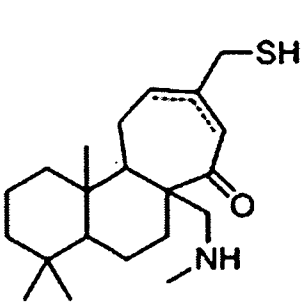
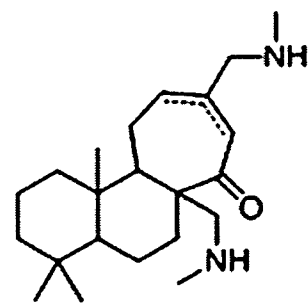
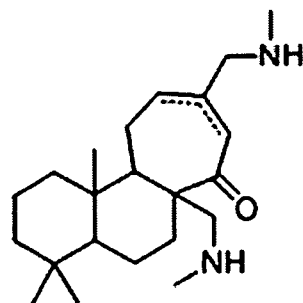
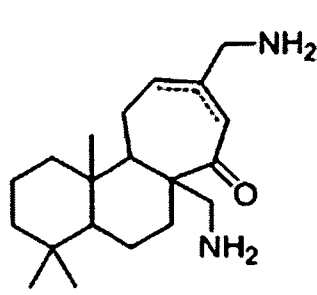
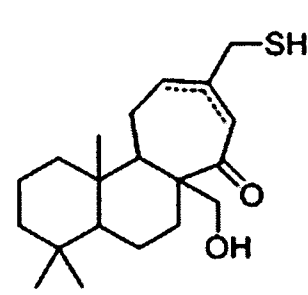
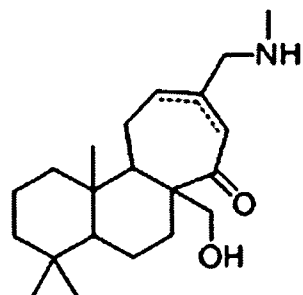
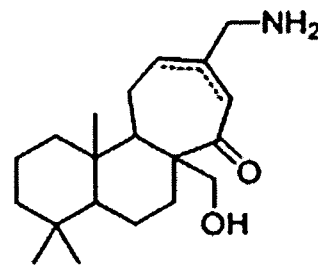
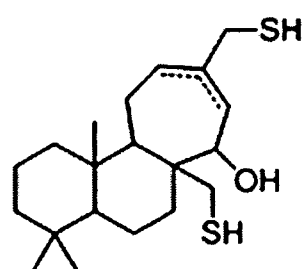
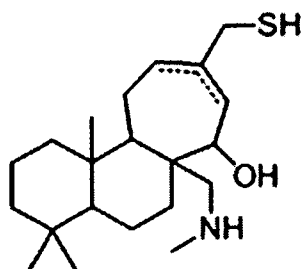
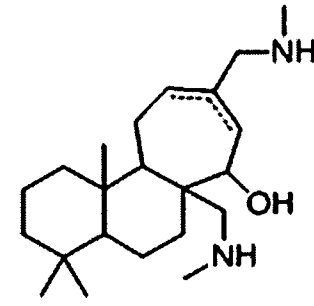
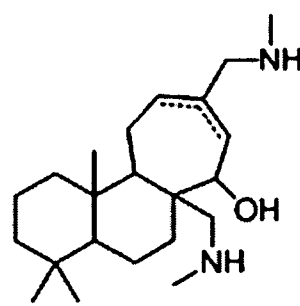
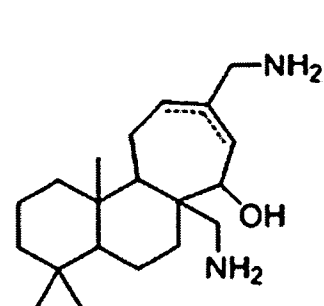
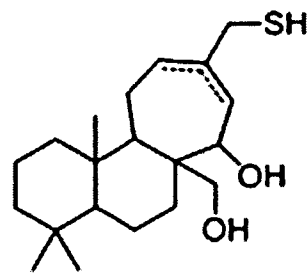
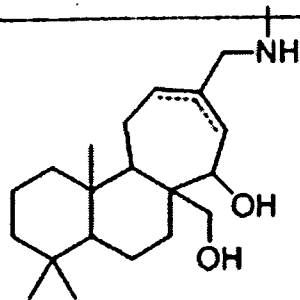
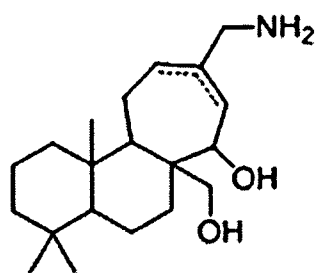


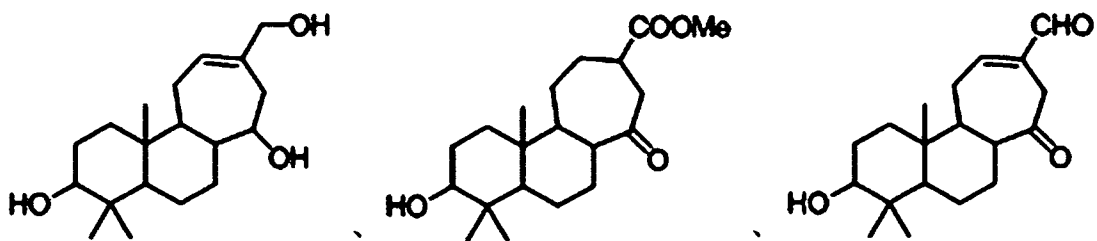
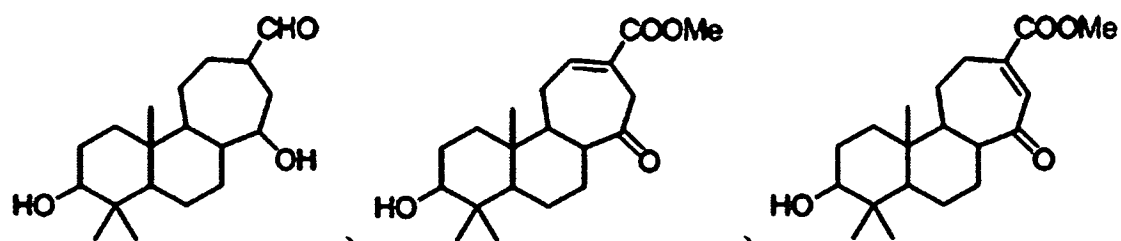
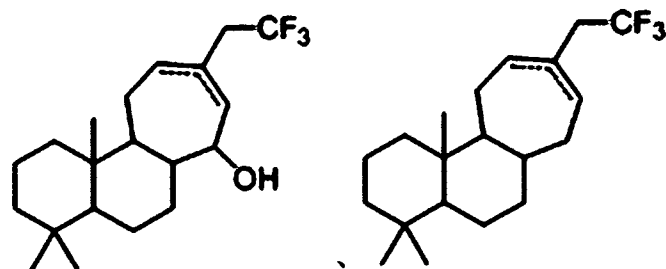
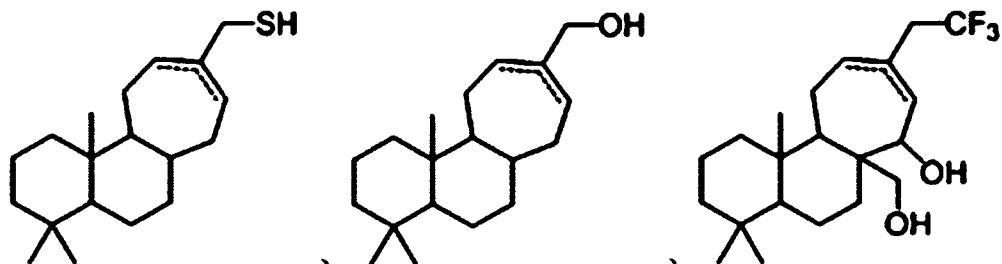
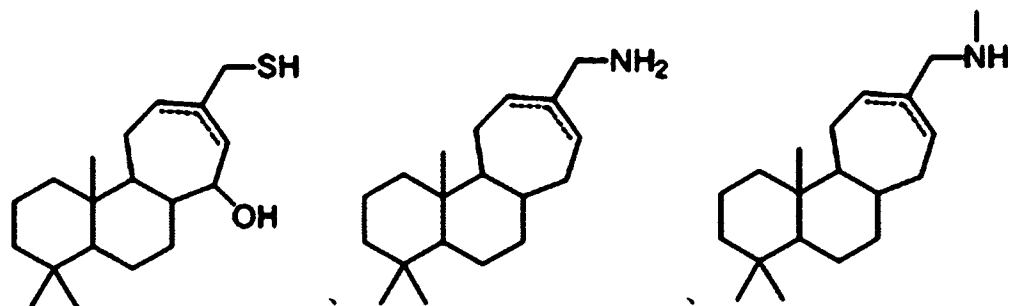
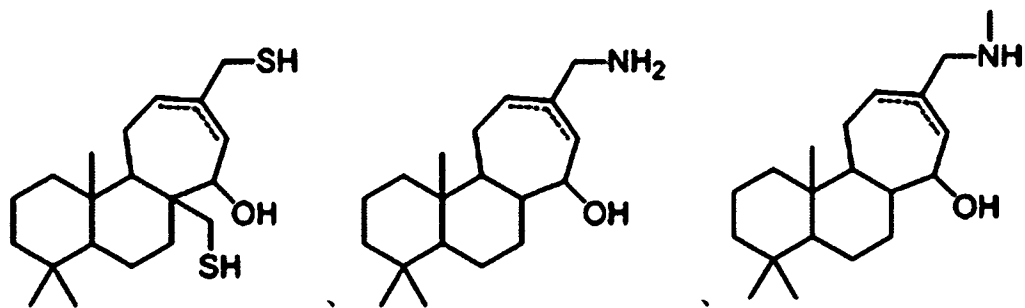


104年9月5日修正(更)止替換頁

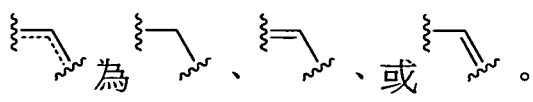
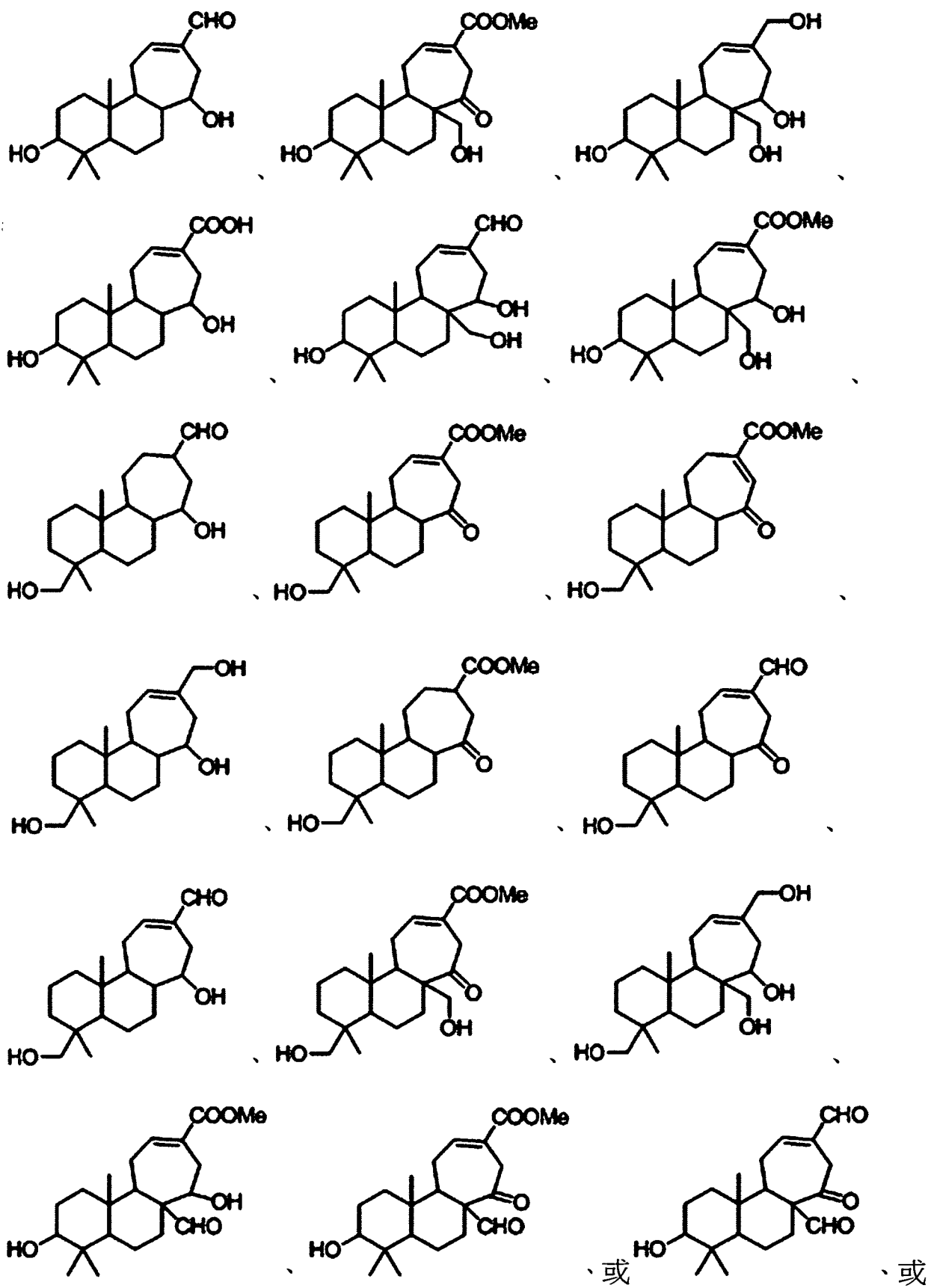


104年9月15日修(更)正替換頁



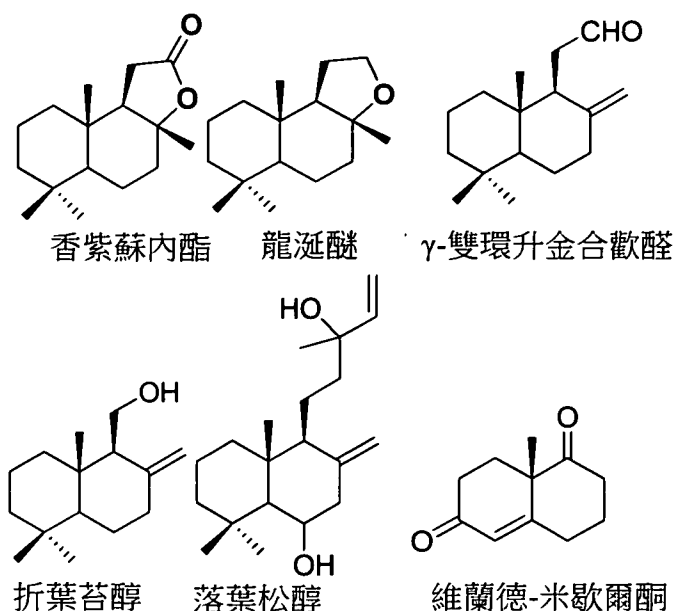






## II. 依據流程圖1 製備化合物

【0117】 可藉由流程圖1之方法製備式(II)化合物。首先，可將式(c)化合物轉換為式(a)化合物。式(c)化合物的實例包括香紫蘇內酯 (sclareolide)、龍涎醚 (ambrox)、 $\gamma$ -雙環升金合歡醛 ( $\gamma$ -bicyclohomofarnesal)、折葉苔醇 (albicanol)、落葉松醇 (larixol)、及維蘭德-米歇爾酮 (Wieland-Miescher ketone)，如下所示。



【0118】 接著，可使式(a)化合物與式(b)化合物反應以提供式(d)化合物，其中係於分別直接與 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 鍵結的二個碳原子之間形成C=C雙鍵。此反應所使用的溶劑可為本文所述之適用溶劑（如甲苯、苯、二乙醚、THF、甲基環己烷、環己烯、或二氯甲烷）。

【0119】 隨後，可選擇性地將直接位於環己基環上且直接與式(d)化合物之 $R_{12}$ 及 $R_{13}$ 鍵結的C=C雙鍵轉換為環氧化物環（當W為-O時）、硫吡環（當W為-S時）、或氮吡環（當W為-NR'時）以產生式(I-A)化合物。可於本文所述之適當溫度下（如 $0^{\circ}\text{C}$ 至室溫之溫度），於本文所述之適用溶劑中（如二氯甲烷（DCM）），使用間氯過氧基苯甲酸（mCPBA）進行前述選擇

性轉換，或使用過氧化氫、過氧羧酸（原位產生或預形成）、烷基氫過氧化物、氧、雙（乙烯丙酮酸酯）側氧基鈆、次氯酸鈉、過碘酸鈉、氧化鈦(iv)、氧化鉬(vi)、單過氧酞酸鎂六水合物、氧鈆基乙醯丙酮酸酯二甲基二環氧乙烷、或其他含過氧化物之試劑。

**【0120】** 此外，本文所述之製備方法可進一步包括將式(I-A)化合物氫化，以形成式(I-B)化合物。可於一過渡金屬催化劑（如鈮、鉑、鈮、鉑、鎳、或雷氏鎳）存在的情況下使用 $H_2$ （其壓力為約1大氣壓或大於1大氣壓）或矽烷進行氫化步驟。

**【0121】** 當G為=O時，本文所述之方法可進一步包含將G轉換為-OH。當 $-CR_{12}R_{13}-W-R_{14}$ 基團為 $-CH_2-OH$ 時，本文所述之方法可進一步包含將 $-CR_{12}R_{13}-W-R_{14}$ 轉換為-CHO。

**【0122】** 在某些具體實施例中， $R_{14}$ 及 $R_{15}$ 可為氫。在某些具體實施例中，G可為=O。在某些具體實施例中，G可為-OR'（如-OH、-O（經取代或未經取代之 $C_{1-6}$ 烷基）、或-OC(=O)（經取代或未經取代之 $C_{1-6}$ 烷基））。在某些具體實施例中，G可為=S。在某些具體實施例中，G可為-SR'（如-SH或-S（經取代或未經取代之 $C_{1-6}$ 烷基））。在某些具體實施例中，G可為-NHR'（如-NH（經取代或未經取代之 $C_{1-6}$ 烷基）或-NHC(=O)（經取代或未經取代之 $C_{1-6}$ 烷基））或-NH<sub>2</sub>。在某些具體實施例中，W可為-O-。在某些具體實施例中，W可為-S-。在某些具體實施例中，W可為-NR'-（如-N（經取代或未經取代之 $C_{1-6}$ 烷基）-或-NH-）。在某些具體實施例中，Y可為亞甲基。在某些具體實施例中，Y可為乙烷二基、伸乙烯基橋、或丙烷二基。在某些具體實施例中，Z可為醯胺基、酯基、醛基、腓基、亞胺基、或酮基。在某些具體實施例中，Z可為氰基（-CN）。在某些具體實施例中，X可為亞甲基。在某

些具體實施例中，X可為乙烷二基、伸乙烯基橋、或丙烷二基。在某些具體實施例中， $R_1$ 可為經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基（如甲基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC(=O)Me$ 、或 $-CH_2OC(=S)Me$ ）。在某些具體實施例中， $R_2$ 、 $R_3$ 、及直接與之鍵結的二個碳原子可形成環烷基（如未經取代或經取

代(如以 $-OH$ 取代)之3,3-二甲基環己烷環(如  )。在某些具體實施例

中， $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$ 及 $R_{13}$ 可為氫。在某些具體實施例中，

$R_4$ 可為氫。在某些具體實施例中， $R_4$ 可為經取代或未經取代、支鏈或非支

鏈之 $C_{1-6}$ 烷基（如甲基或 $-CH_2OCF_3$ ）。在某些具體實施例中， $R_5$ 可為氫。在

某些具體實施例中， $R_5$ 可為經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基(如

甲基)。在某些具體實施例中， $R_5$ 可為 $-OR'$ （如 $-OH$ ）。在某些具體實施例

中， $R_6$ 可為氫。在某些具體實施例中， $R_6$ 可為經取代或未經取代、支鏈或

非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基（如甲基）。在某些具體實施例中， $R_7$ 可為氫。在某些具

體實施例中， $R_7$ 可為經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基（如甲

基）。在某些具體實施例中， $R_8$ 可為氫。在某些具體實施例中， $R_9$ 可為氫。

在某些具體實施例中， $R_{10}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $R_{10}$ 可為胺基

（如 $-N(R')_2$ 、 $-NHR'$ 、或 $-NH_2$ ）。在某些具體實施例中， $R_{11}$ 可為氫。在某

些具體實施例中， $R_{11}$ 可為醯胺基、酯基、醛基、醇基、胺甲酸酯基、硫胺

甲酸酯、碳酸酯、腈基、胺基、亞胺基、或非環狀、經取代或未經取代、

支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基。在某些具體實施例中， $R_{11}$ 可為酯基、醛基、酮基、

或經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基。在某些具體實施例中， $R_{11}$

可為經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基(如 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2OR'$ (例

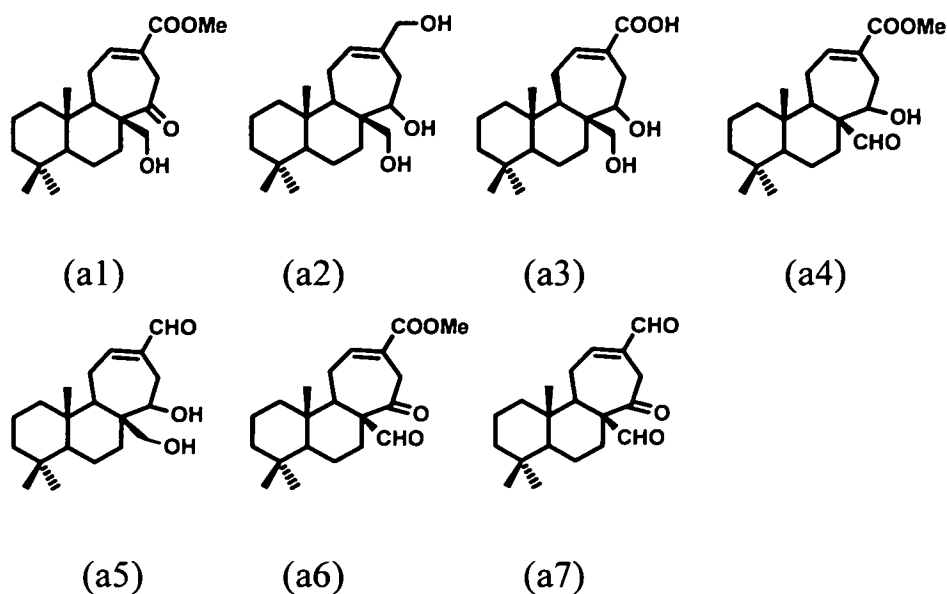
如 $-CH_2OH$ )、 $-CH_2SR'$ (例如 $-CH_2SH$ )、 $-CH_2N(R')_2$ (例如 $-CH_2NHMe$

或 $-CH_2NH_2$ )、或 $-CH_2C(=O)N(R')_2$ (例如 $-CH_2C(=O)NH$ (經取代或未經取代

之 $C_{1-6}$ 烷基))。在某些具體實施例中， $R_{11}$ 可為酯基（如 $-C(=O)O$ (經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基)，例如 $-C(=O)OMe$ )。在某些具體實施例中， $R_{11}$ 可為醛基。在某些具體實施例中， $R_{11}$ 可為酮基（如 $-C(=O)-$ (經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基)，例如 $-C(=O)Me$ )。在某些具體實施例中， $R_{12}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $R_{13}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $R_{14}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $R_{14}$ 可為經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基（如 $-C(=O)OMe$ 或 $-C(=O)$ (經取代或未經取代之 $C_{2-20}$ 烯基))。在某些具體實施例中， $-CR_{12}R_{13}-W-R_{14}$ 可為 $-CH_2OH$ 。在某些具體實施例中， $R_{15}$ 可為氫。在某些具體實施例中， $-----R_{15}$ 可為不存在。在某些具體實施例中， $R'$ 可為氫。在某些具體實施例中， $R'$ 可為經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之 $C_{1-6}$ 烷基（如甲基、乙基、丙基或丁基）。在某些具體實施例中，直接與式(I)或(II)之 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 鍵結的二個碳原子之間的鍵結可為雙鍵。在某些具體實施例中，直接與式(I)或(II)之 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 鍵結的二個碳原子之間的鍵結可為單鍵。

**【0123】** 舉例而言，當自式(I)化合物形成良薑A及良薑B時， $W$ 可為 $-O-$ ； $X$ 及 $Y$ 可各自為亞甲基； $Z$ 可為烯基、炔基、醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸酯基、硫酯基、硫醯胺、二硫酯、胺甲酸酯基、硫胺甲酸酯基、異氰酸基、或異硫氰酸基； $R_1$ 可為甲基； $R_2$ 、 $R_3$ 、及直接與之鍵結的二個碳原子形成一3,3-二甲基環己烷環； $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$ 及 $R_{13}$ 可為氫； $R_{11}$ 可為醯胺基、酯基、醛基、醇基、胺甲酸酯基、硫胺甲酸酯、碳酸酯、腈基、胺基、亞胺基、雜脂族基、或其他可轉換為良薑A及良薑B之相應醛基的官能基；且直接與 $R_{10}$ 及 $R_{11}$ 鍵結的二個碳原子之間的鍵結可為雙鍵。

【0124】 此外，下列良薑類似物(a1)至(a7)之形成係如下所述。



【0125】 在自式(I)化合物形成良薑類似物(a1)的情況中，W、X、Y、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$ 及 $R_{13}$ 可與良薑A或良薑B的例子相同；Z可為醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、或酮基；且 $R_{11}$ 可為酯基。

【0126】 在自式(I)化合物形成良薑類似物(a2)的情況中，W、X、Y、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$ 及 $R_{13}$ 可與良薑A或良薑B的例子相同；Z可為醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、或酮基；且 $R_{11}$ 可為羥基甲基。

【0127】 在自式(I)化合物形成良薑類似物(a3)的情況中，W、X、Y、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$ 及 $R_{13}$ 可與良薑A或良薑B的例子相同；且 $R_{11}$ 可為羧基或酯基。

【0128】 在自式(I)化合物形成良薑類似物(a4)的情況中，W、X、Y、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$ 及 $R_{13}$ 可與良薑A或良薑B的例子相同；Z可為醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、或酮基；且 $R_{11}$ 可為酯基。

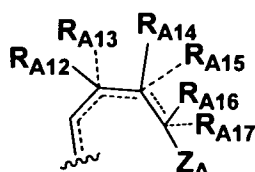
【0129】 在自式(I)化合物形成良薑類似物(a5)的情況中，W、X、Y、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$ 及 $R_{13}$ 可與良薑A或良薑B的例子相同；Z可為醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、或酮基；且 $R_{11}$ 可為醛基。

【0130】 在自式(I)化合物形成良薑類似物(a6)的情況中，W、X、Y、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$ 及 $R_{13}$ 可與良薑A或良薑B的例子相同；Z可為醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、或酮基；且 $R_{11}$ 可為酯基。

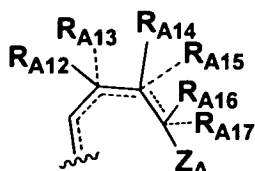
【0131】 在自式(I)化合物形成良薑類似物(a7)的情況中，W、X、Y、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$ 及 $R_{13}$ 可與良薑A或良薑B的例子相同；Z可為醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、或酮基；且 $R_{11}$ 可為醛基。

### III. 依據流程圖2製備化合物

【0132】 亦可依據流程圖2製備良薑A、良薑B或其類似物。將式(III)化合物轉換為式(IV)化合物的步驟可包括：首先藉由形成 $C=Y_A$ 雙鍵，而使式(III)化合物轉換為式(VII)化合物；接著藉由將 $R_x$ 基團轉換為

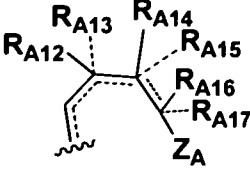
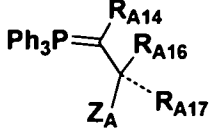


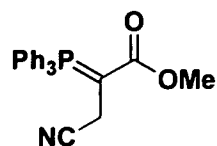
基團，而使式(VII)化合物轉換為式(IV)化合物。將式(III)化合物轉換為式(IV)化合物的步驟亦可包括：首先藉由將 $R_x$ 基團轉換為



基團，而使式(III)化合物轉換為式(VIII)化合物；接著藉由

形成C=Y<sub>A</sub>雙鍵，而使式(VIII)化合物轉換為式(IV)化合物。在某些具體實施

例中，R<sub>x</sub>可包含醛或酮基團， 可為下式： (如



), 且醛或酮基團可與Ph<sub>3</sub>P=基團耦合(如經由威悌反應(Wittig reaction))以形成C=C雙鍵，其可進一步氫化以形成C-C單鍵。

【0133】 式(III)化合物的實例包括香紫蘇內酯、龍涎醚、γ-雙環升金合歡醛、折葉苔醇、落葉松醇、及維蘭德-米歇爾酮。

【0134】 可將式(IV)化合物轉換為式(V)化合物。當W<sub>A</sub>為-O-時，式(IV)化合物可藉由烯烴過氧化反應而轉換為式(V)化合物。當W<sub>A</sub>為-S-時，式(IV)化合物可藉由烯烴過氧化反應、及隨後藉由將所得環氧化物與鹼金屬硫氰酸酯或硫脲反應而轉換為式(V)化合物。當W<sub>A</sub>為-NR''-時，式(IV)化合物可藉由烯烴氮化反應(如在下列物質存在的情況下：對甲苯磺醯胺及過渡金屬催化劑；Ph<sub>2</sub>P(=O)ONH<sub>2</sub>；Me<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>N<sub>3</sub>及過渡金屬催化劑；TosNCl<sub>2</sub>及過渡金屬催化劑；PhI(OAc)<sub>2</sub>、磺醯胺、及過渡金屬催化劑；或者疊氮化物及三氟甲磺酸)而轉換為式(V)化合物。

【0135】 可藉由環化反應(如還原性環化反應，如以金屬作為還原劑的還原性環化反應)將式(V)化合物轉換為式(VI)化合物。可用過渡金屬催化劑(如鈦錯合物或鈦鹽)來催化環化反應。可於環化反應之後加入相應之試劑來導入想要的R<sub>A14</sub>，如同一般的醚化反應。式(II)中R<sub>A15</sub>及G<sub>A</sub>之個別種類係取決於Z<sub>A</sub>的種類。當Z<sub>A</sub>為醛基時，R<sub>A15</sub>可為氫，且G<sub>A</sub>可為-OH或-OR''。當Z<sub>A</sub>為硫醛基時，R<sub>A15</sub>可為氫，且G<sub>A</sub>可為-SH或-SR''。當Z<sub>A</sub>為酮基時，R<sub>A15</sub>可為具有1至6個碳原子之飽和或不飽和、經取代或未經取代、支



鏈或非支鏈之(雜)脂族基，且 $G_A$ 可為 $-OH$ 或 $-OR''$ 。當 $Z_A$ 為硫酮基時， $R_{A15}$ 可為具有1至6個碳原子之飽和或不飽和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基，且 $G_A$ 可為 $-SH$ 或 $-SR''$ 。當 $Z_A$ 為酯基、醯胺基、脞基、或胺甲酸酯基時， $G_A$ 可為 $=O$ 。當 $Z_A$ 為硫酯基、二硫酯基或硫醯胺基時， $G_A$ 可為 $=S$ 。當 $Z_A$ 為硫酯基、二硫酯基或硫醯胺基時， $G_A$ 可為 $=S$ 。當 $Z_A$ 為亞胺基時， $G_A$ 可為 $-NHR''$ 。當 $Z_A$ 為烯基、或炔基時， $R_{A15}$ 可為具有1至6個碳原子之飽和或不飽和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基，且 $G_A$ 可為氫。

【0136】 在某些具體實施例中， $G_A$ 可為 $=O$ 或 $-OR''$ 。

【0137】 在某些具體實施例中， $R_{A21}$ 可為 $-CH_2OR''$ 或醛基。

【0138】 在某些具體實施例中， $W_A$ 可為 $-O-$ 。

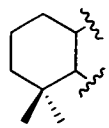
【0139】 在某些具體實施例中， $Z_A$ 可為醯胺基、酯基、醛基、脞基、亞胺基、或酮基。

【0140】 在某些具體實施例中， $Z_A$ 可為氰基。

【0141】 在某些具體實施例中， $Y_A$ 可為 $=CH_2$ 。

【0142】 在某些具體實施例中， $R_{A14}$ 可為烷基、羧基、酯基、或醛基。

【0143】 舉例而言，在要形成良薑A或良薑B時， $W_A$ 可為 $-O-$ ； $X_A$ 及 $Y_A$ 可各自為亞甲基； $Z_A$ 可為氰基； $R_{A1}$ 至 $R_{A11}$ 可如前述（如 $R_{A1}$ 可為甲基； $R_{A2}$ 、 $R_{A3}$ 、及直接與之鍵結的二個碳原子可形成一3,3-二甲基環己烷環(例如



)； $R_{A4}$ 、 $R_{A5}$ 、 $R_{A6}$ 、 $R_{A7}$ 、 $R_{A8}$ 、 $R_{A9}$ 、及 $R_{A10}$ 可各自為氫；以及 $R_{A11}$ 可為醛基或 $-CH_2OR''$  (例如 $-CH_2OH$ )； $R_{A12}$ 可為氫； $R_{A13}$ 可為氫； $G_A$ 可為 $=O$ ；以及直接與 $R_{A10}$ 及 $R_{A11}$ 鍵結的二個碳原子之間的鍵結可為雙鍵。在某些具體實施例中， $X_A$ 及 $Y_A$ 可各為亞甲基； $R_{A1}$ 可為甲基； $R_{A2}$ 、 $R_{A3}$ 及直接與之鍵結

的二個碳原子形成一3,3-二甲基環己烷環； $R_{A4}$ 、 $R_{A5}$ 、 $R_{A6}$ 、 $R_{A7}$ 、 $R_{A8}$ 、 $R_{A9}$ 、 $R_{A10}$ 、 $R_{A12}$ 及 $R_{A13}$ 可為氫； $R_{A11}$ 可為醯胺基、羧基、酯基、醛基、醇基、胺甲酸酯基、硫胺甲酸酯、碳酸酯、腓基、胺基、亞胺基； $W_A$ 可為 $-O-$ ； $R_{A12}$ 、 $R_{A13}$ 、 $R_{A14}$ 、及 $R_{A15}$ 可為氫； $G_A$ 可為 $=O$ ；以及直接與 $R_{A10}$ 及 $R_{A11}$ 鍵結的二個碳原子之間的鍵結可為雙鍵。在某些具體實施例中，本文所述之製備方法可進一步包括將 $G_A$ 轉換為 $-OH$ 。在某些具體實施例中，本文所述之製備方法可進一步包括將 $-CR_{A12}R_{A13}-W_A-R_{A14}$ 轉換為 $-CHO$ ，其中 $W_A$ 為 $-O-$ ，且 $R_{A12}$ 、 $R_{A13}$ 、及 $R_{A14}$ 各自為氫。在某些具體實施例中，本文所述之製備方法可進一步包括將 $R_{A11}$ 轉換為 $-CHO$ 。

**【0144】** 可在任何適用條件下進行本文所述化合物製備方法之步驟。適用條件為物理及化學參數之組合，於此條件下可以本方法形成目標產物（如本文所述之化合物）或中間產物。適用條件可包括溶劑不存在的情況（亦即單純條件(neat)）。適用條件可包括適用溶劑。在某些具體實施例中，適用溶劑可為有機溶劑。在某些具體實施例中，適用溶劑可為非質子性有機溶劑（如乙醯腓、*N,N*-二甲基甲醯胺 (DMF)、*N,N*-二甲基乙醯胺 (DMA)、*N*-甲基-2-吡咯啉酮 (NMP)、二甲基亞砷 (DMSO)、四氫呋喃 (THF)、2-甲基-四氫呋喃、四氫吡喃、二噁烷、二乙醚、甲基三級丁基醚 (MTBE)、二甲氧基乙烷 (DME)、二甘二甲醚 (diglyme)、丙酮、丁酮、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、或1,2-二氯乙烷)。在某些具體實施例中，適用溶劑可為質子性有機溶劑（如醇類，例如甲醇、乙醇、丙醇、或丁醇）。在某些具體實施例中，適用溶劑可為無機溶劑（如水）。在某些具體實施例中，適用溶劑可為二或多個溶劑的混合物。在某些具體實施例中，適用溶劑可為市售產品。在某些具體實施例中，適用溶劑可為甲苯、苯、二乙醚、THF、甲基環己烷、環己烯、或二氯甲烷。

【0145】 適用條件亦可包括適用溫度，在此條件下進行本文所述化合物製備方法之步驟。在某些具體實施例中，適用溫度可為至少約0°C、至少約23°C、至少約40°C、至少約60°C、至少約80°C、或至少約100°C。在某些具體實施例中，適用溫度可為至多約100°C、至多約80°C、至多約60°C、至多約40°C、至多約23°C、或至多約0°C。前述參考範圍之組合（如至少約23°C及至多約80°C）亦屬本發明之範疇。在本文所述化合物製備方法之步驟中，適用溫度可為可變溫度（如23°C至約80°C）。

【0146】 適用條件亦可包括適用壓力，在此條件下進行本文所述化合物製備方法之步驟。在某些具體實施例中，適用壓力可為約1大氣壓或大於1大氣壓。

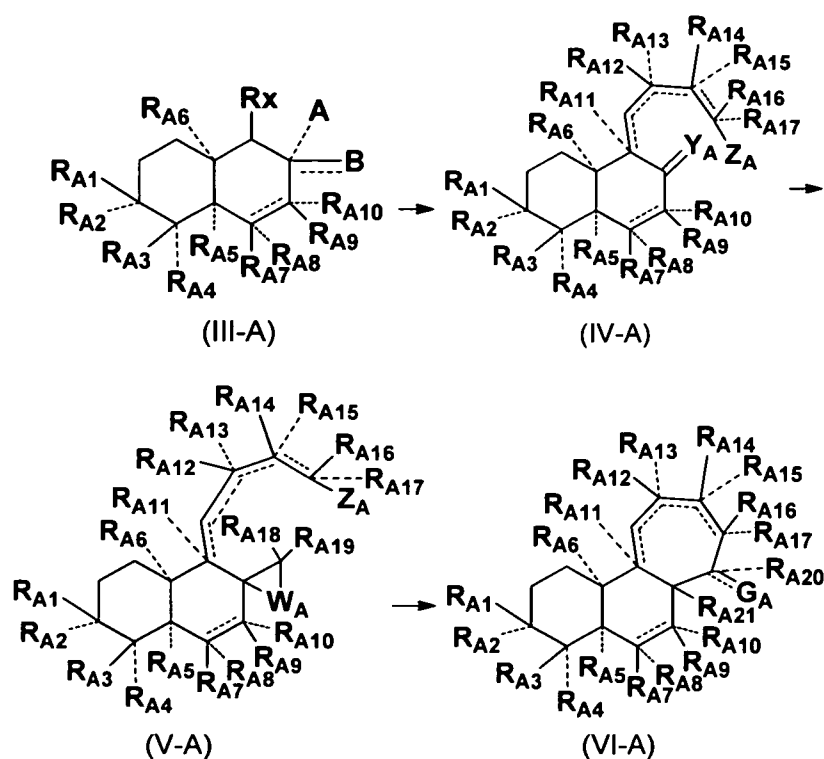
【0147】 適用條件亦可包括適用大氣壓，在此條件下進行本文所述化合物製備方法之步驟。在某些具體實施例中，適用大氣壓可為空氣。在某些具體實施例中，適用大氣壓可為惰性大氣壓（如氮或氬大氣壓）。在某些具體實施例中，適用大氣壓為氬大氣壓。

【0148】 適用條件亦可包括持續本文所述化合物製備方法之步驟的適用持續時間。在某些具體實施例中，適用持續時間可為以分鐘（如約10分鐘或約30分鐘）、小時（如約1小時、約2小時、約3小時、約4小時、約6小時、或約12小時）、或天（如約1天或2天）為級距。

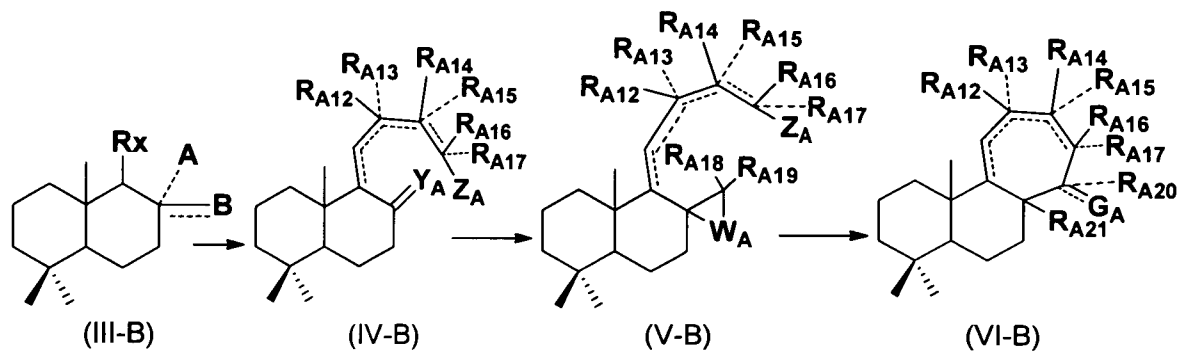
【0149】 可將本文所述化合物製備方法之步驟所得的一或多個中間產物加以分離及/或純化，並可使該經分離及/或純化之中間產物在本方法之下一步驟中進行反應。經分離及/或純化之中間產物可實質上不含雜質或可含有一或多個其他組成分，如於產生該中間產物的步驟中使用的試劑及溶劑、以及副產物。中間產物亦可於下一步驟中反應而毋須分離及/或純化。可使用本領域習知之方法來分離及/或純化本文所述化合物製備方法之中間

產物及/或目標產物，如使用蒸餾法、層析法（如正相層析法（如矽膠快速層析法）、逆相層析法（如高效能液相層析法（HPLC））、沈澱法、傾析法、過濾法、離心法、研磨法、結晶法、再結晶法、液-液相分離法、蒸發法、及乾燥法。在某些具體實施例中，本文所述之目標產物在純化之前可為實質上純的（如實質上不含雜質）（如至少約90%、至少約95%、至少約98%、至少約99%、至少約99.5%、至少約99.9%、或更純）或毋須純化。

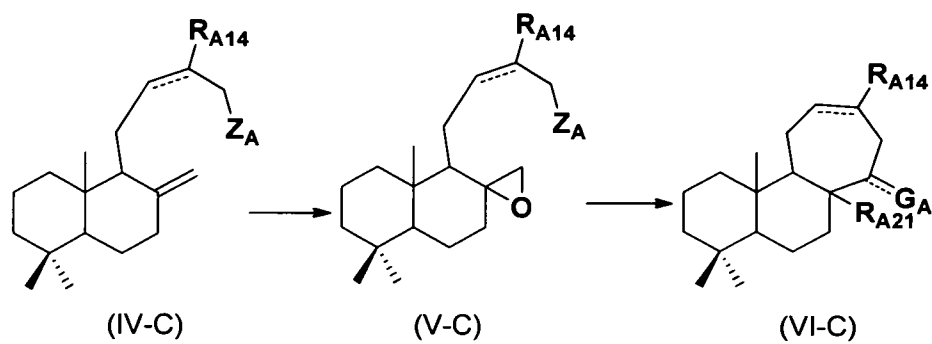
【0150】 在某些具體實施例中，本文所述之方法可依據下列流程進行：



【0151】 在某些具體實施例中，本文所述之方法可依據下列流程進行：



【0152】 在某些具體實施例中，本文所述之方法可依據下列流程進行：



#### IV. 包含GLP-1受體調控子之醫藥組合物及其治療用途

【0153】 任一種本文所述之化合物（如式(II)化合物或(VI)）係可以本文所述之合成方法製備，且可用於在患者身上治療GLP-1受體所媒介之疾病（如糖尿病、肥胖、過度食慾、飽食感不足、代謝疾病、神經退化性疾病、或心血管疾病）或降低血糖濃度。在某些具體實施例中，係藉由本文所述之方法而經由如調控GLP-1受體之訊息途徑的方式來治療疾病或降低血糖濃度。此類化合物亦可於GLP-1存在的情況下活化GLP-1受體。

【0154】 一種醫藥組合物，其包括本文所述之一或多個化合物及醫藥上可接受之賦形劑。在某些具體實施例中，本文所述之醫藥組合物包括本

文所述之化合物，其含量足以在患者身上治療GLP-1受體所媒介之疾病或降低血糖濃度。醫藥組合物中的賦形劑必須是「可接受」，意指其與組合物之活性成分相容，且較佳為能穩定活性成分且不會對待治療的患者有害。舉例而言，溶解化劑如環糊精，其與本文所述之化合物形成特定、溶解度更好的複合物，或者可將一或多個溶解化劑作為醫藥賦形劑，用以遞送本文所述之化合物。其他賦形劑的實例包括膠態二氧化矽、硬脂酸鎂、纖維素、月桂基硫酸鈉、及D&C黃色10號。

【0155】 欲實施本文所述之方法，可經由適用途徑對需要治療的患者投予一有效量之本文所述之醫藥組合物。

【0156】 「有效量」為一或多個GLP-1受體調控子在單獨使用、或與其他劑量併用的情況下產生目標反應（如降低患者之血糖濃度）的量。在治療特定疾病或病況（如第一型或第二型糖尿病，其特徵為GLP-1受體訊息失調）的情況中，目標反應為抑制疾病或病況的進程。這可能表示僅僅暫時減緩疾病進程，不過更佳係表示永久抑制疾病進程。這一點可藉由常規方法監測，或可依據常規醫學實務來進行監測。疾病或病況之治療的目標反應亦可為延緩發病，或甚至預防疾病或病況的發生。

【0157】 當然，有效量係取決於治療時的特定病況、病況的嚴重性、個別病患的參數包括年齡、身體條件、大小、性別及體重、治療期、並行治療的性質（若有）、特定投予途徑、及保健醫師之知識及經驗範圍內的相關因素。這些因素為本領域之技術人員所習知，且毋須常規實驗以外的方式即可解決。一般較佳為使用個別成分或其組合的最大劑量，亦即依據合理醫學判斷的最高安全劑量。然而，熟習本領域之技術人員應理解到，病患可能由於醫學原因、心理原因或幾乎任何其他原因而堅持要求降低劑量或耐受劑量。

**【0158】** 要以本文所述之任一方法進行治療的病患可為人類病患，如已有高血糖濃度或與其相關聯之任何疾病/病況（如第一型或第二型糖尿病）、有上述情形之風險、或疑似有上述情形的人類病患。可藉由常規醫學實務來鑑別出這類人類病患。或者，患者可為非人類哺乳類動物，如狗、貓、牛、豬、馬，綿羊、或山羊。

**【0159】** 「治療」乙詞是指逆轉、減輕、延緩糖尿病的發生、或抑制糖尿病進程。在一些具體實施例中，可在發展或觀察到一或多個徵兆或症狀之後投予治療。在其他具體實施例中，可在未出現糖尿病徵兆或症狀時投予治療。舉例而言，可在易感患者發生症狀前（如依據症狀史、及/或依據遺傳或其他易感受性因子）投予治療。在症狀排除之後亦可繼續治療，如延緩或預防復發。

**【0160】** 本文所述之醫藥組合物可口服投予、非口服投予，如經由吸入噴霧、局部、直腸、經鼻、經頰、陰道、或經由植入儲槽來投予。本文所使用的「非口服」乙詞包括皮下、皮內、靜脈、肌內、關節內、動脈內、滑液膜內、胸骨內、脊髓腔內、病灶內、及顱內之注射或輸注技術。

**【0161】** 可依據本領域習知之技術，使用適用之分散劑或潤濕劑（如 TWEEN<sup>®</sup> 80）及懸浮劑來配製無菌可注射組合物，如無菌可注射水性或油性懸浮液。無菌可注射製劑亦可為在無毒之非口服可接受稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，如溶於 1,3-丁二醇的溶液。在可接受的載劑（vehicle）及溶劑之中，可使用者為甘露醇、水、林格氏液、及等張氯化鈉溶液。此外，無菌的非揮發性油類係為習用的溶劑或懸浮介質（如合成的單或雙甘油酯）。脂肪酸（如油酸及其甘油酯衍生物）亦適用於製備可注射劑，天然性醫藥上可接受之油類（如橄欖油或蓖麻油）也是，尤其是其聚

氧乙烯化後的版本。這些油類溶液或懸浮液亦可含有長鏈醇類稀釋劑或分散劑、或羧甲基纖維素或類似的分散劑。其他常用於製造醫藥上可接受之固體、液體、或其他劑型的常見界面活性劑如 Tweens 或 Spans 或其他類似的乳化劑或生物可利用性增強劑亦可用於配製目的。

● **【0162】** 用於口服投予的醫藥組合物可為任何口服上可接受劑型，包括但不限於：膠囊、錠劑、乳劑及水性懸浮液、分散劑及溶液。在口服用錠劑的情況中，常用的賦形劑包括乳糖及玉米澱粉。一般亦會加入潤滑劑，如硬脂酸鎂。在膠囊形式的口服投予方面，適用之稀釋劑包括乳糖及乾燥玉米澱粉。當口服投予水性懸浮液或乳液時，活性成分可懸浮或溶解於與乳化劑或懸浮劑結合的油相中。可視需要加入某些甜味劑、調味劑、或著色劑。可依據醫藥配製領域習知之技術來製備鼻氣霧劑或吸入組合物，並可製成鹽液中的溶液，其使用本領域習知之苯甲醇或其他適用防腐劑、吸收促進劑以提高生物利用性、碳氟化合物、及/或其他增溶劑或分散劑。本文所述之醫藥組合物亦可以栓劑形式投予，用於直腸投予。

● **【0163】** 亦屬本發明之範疇者為套組（如醫藥包裝），其包含本文所述之化合物或醫藥組合物。此類套組可進一步包含容器（如小瓶、安瓿、瓶、注射器、分裝盒、或其他適用容器）以放置化合物或組合物。在一些具體實施例中，本文所述之套組可包括第二容器，其包含醫藥上可接受之賦形劑，用於稀釋或懸浮本文所述之化合物或醫藥組合物。在一些具體實施例中，第一容器及第二容器提供的化合物或醫藥組合物係經組合而形成單位劑型。



【0164】 本文所述之套組可包括套組使用說明(如對患者投予其中所包含的化合物或醫藥組合物)。本文所述之套組亦可包括管制機關(如FDA)所要求的資訊。在某些具體實施例中，套組所含的資訊為處方資訊。本文所述之套組可包括一或多個作為獨立組合物的額外醫藥試劑。

【0165】 可於一或多個額外的醫藥試劑投予之時同時投予、或在其之前、或之後投予本文所述之化合物或醫藥組合物，其可作為如組合治療。該額外的醫藥試劑可為治療性活性試劑或預防性活性試劑。

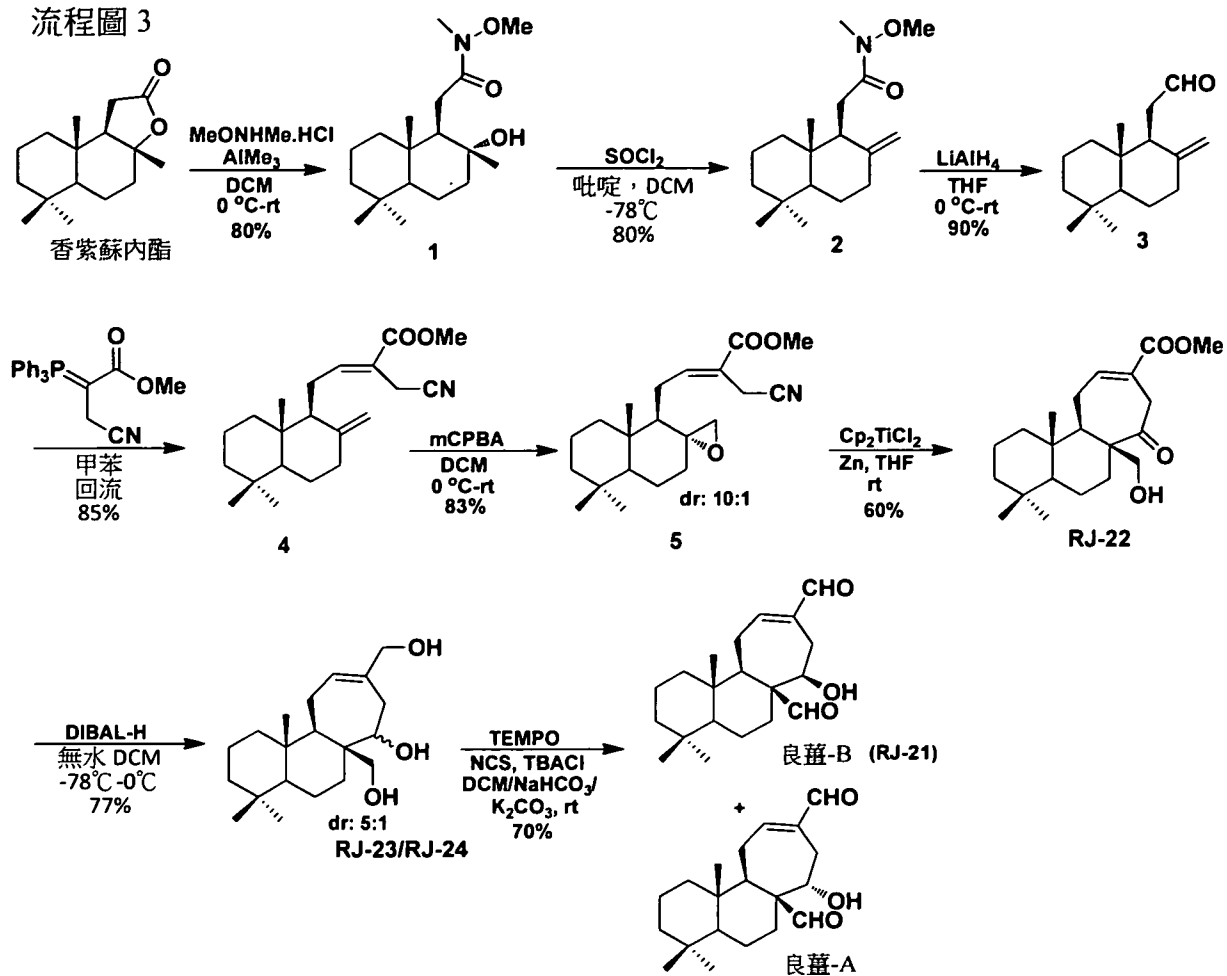
【0166】 無需進一步詳盡說明，據信本領域之技術人員可依據前文之描述而將本發明運用至極限。因此，下列特定具體實施例應當解釋為僅為說明性質，而非以任何方式對本發明之其餘部分造成限制。針對本文引用之目的或主題，文中所有引用的出版品在此皆併入本案以作為參考資料。

### 實施例

【0167】 以下係顯示依據本發明之具體實施例之示例性化合物及方法之使用或製造，以及其相關結果，不應對本發明之範疇造成限制。應注意，實施例中可使用標題或子標題以便利讀者，而不應以任何方式對本發明之範疇造成限制。此外，本文提出及揭露了某些理論；然而，其不應以任何方式對本發明之範疇造成限制，因為本發明係依據本發明來實施，而未考慮任何特定理論或作用流程圖。

## 實施例1. 良薑A及良薑B (RJ-21) 之合成

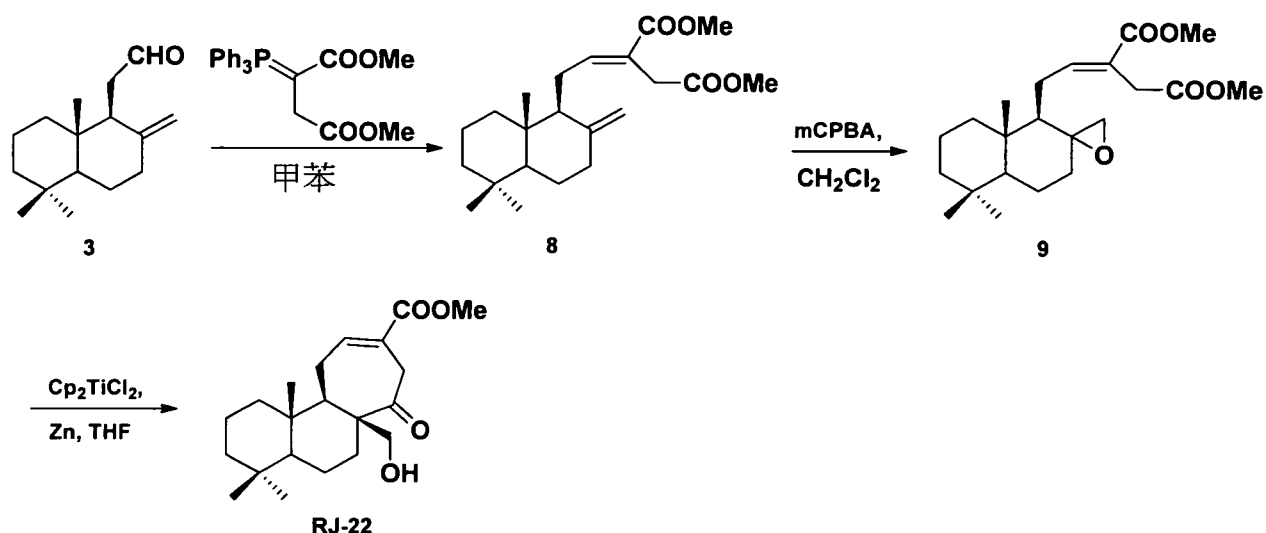
流程圖 3



【0168】 在此實施例中，依據上述流程圖3合成良薑A及良薑B (RJ-21)。

【0169】 或者，可由流程圖4取得化合物RJ-22。

流程圖4



(1*S*,2*S*,4*aS*,8*aS*)-*N*-甲氧基-*N*-甲基-1-(2-羥基-2,5,5,8*a*-四甲基十氫萘基)-乙醯胺 (溫勒伯氏醯胺 (Weinreb's amide)) (1)之合成

【0170】 在 $0^\circ\text{C}$ 下，將 $\text{Me}_3\text{Al}$  (濃度2 M溶於甲苯，21 mL，42 mmol) 逐滴加入含有*N,O*-二甲基羥基胺鹽酸鹽 (98%，3.9 g，40 mmol) 的無水DCM (80 mL) 攪拌懸浮液並歷時15 min。將混合物加熱至室溫並攪拌3 h。接著，將含有(+)-香紫蘇內酯 (97%，5.1 g，20 mmol) 的無水DCM (40 mL) 溶液加入。將反應混合物攪拌3 h，並於冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 之後，將30 mL的10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  水溶液緩慢加入，小心會有大量氣體釋出。使所得的反應混合物加熱至室溫，並分離有機層。以DCM ( $3 \times 40$  mL) 萃取水相。將合併後的有機層乾燥，過濾，並減壓濃縮。將粗製殘餘物進行管柱層析 (EtOAc-己烷，1:1)，以取得醯胺1之非晶形固體 (5 g，80%)。

**(1S,4aS,8aS)-N-甲氧基-N-甲基1-(5,5,8a-三甲基-2-亞甲基十氫萘基)-乙醯胺 (2)之合成**

【0171】 在室溫下，將無水吡啶 (2.2 mL, 2.0當量) 加入含有溫勒伯氏醯胺**1** (4.2 g, 13.5 mmol) 的無水DCM (60 mL) 攪拌溶液中。在冷卻至-78 °C之後，將含有亞硫醯氯 (4.9 mL, 67.5 mmol, 5當量) 的無水DCM (25 mL) 及無水吡啶 (9 mL, 8.2當量) 溶液逐滴加入並歷時30 min。在以飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (85 mL) 淬冷之前，反應混合物於相同溫度下攪拌1 h。使反應混合物加熱至室溫，並分離有機層。以DCM (3 × 30 mL) 萃取水相。以5% HCl水溶液 (3 × 20 mL) 及鹽水清洗合併後的有機層，接著乾燥，過濾，並減壓濃縮，以取得粗製烯烴。將此粗製產物進行管柱層析 (EtOAc-己烷, 1 : 9) 以取得醯胺烯烴**2**之非晶形固體 (3.16 g, 80%)。

**13,14,15,16-四降-8(17)-半日花烯-12-醛 (3)之合成**

【0172】 在氮氣及0°C下，將含有醯胺**2** (2 g, 6.8 mmol) 的THF (100 mL) 溶液逐滴加入含有LiAlH<sub>4</sub> (516 mg, 13.6 mmol) 的THF懸浮液 (70 mL)。使混合物達到室溫並攪拌整夜。藉由加入10% w/v KOH溶液而使反應混合物淬冷。將混合物過濾，移除有機相，並以EtOAc (3 × 50 mL) 萃取水相。將合併後的有機萃取物乾燥並減壓濃縮。將殘餘物進行管柱層析 (EtOAc-己烷, 1 : 49) 以取得純物**3**，其係為無色油 (1.43 g, 90%)。

**(E)-甲基2-氰基甲基-4-(1S,8aS)-5,5,8a-三甲基-2-亞甲基十氫萘-1-基)丁-2-烯酸酯 (4)之合成**

【0173】 在氮氣下，將亞烷基化合物**8** (7.5 g, 20.1 mmol, 3當量) 加入含有**3** (1.57 g, 6.7 mmol) 的無水甲苯溶液 (35 mL)，並將混合物回

流直到起始材料耗盡 (48 h)。在冷卻及蒸發揮發物之後，將殘餘物進行管柱層析 (EtOAc-己烷，1 : 19) 以取得**4**，其係為無色油 (1.87 g, 85%)。

**【0174】** 化合物**4**之示例性數據： $[\alpha]_D^{25} +5.1$  (*c* 0.93, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.99 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.47-3.33 (m, 2H), 2.51-2.38 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.03 (td, *J*=13.0, 5.2 Hz, 1H), 1.90 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.60 (dt, *J*=6.8, 3.1 Hz, 1H), 1.42 (d, *J*=14.7 Hz, 1H), 1.37-1.29 (m, 2H), 1.24-1.06 (m, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.75 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.8, 149.5, 148.0, 121.3, 116.7, 107.7, 56.4, 55.4, 52.3, 42.0, 39.6, 39.3, 37.8, 33.6, 24.4, 24.1, 21.7, 19.3, 15.4, 14.4 ppm; IR(薄膜) 2937, 2844, 2249, 1714, 1644, 1437, 1388, 1366, 1213, 1118, 1057, 973, 891, 830, 735 cm<sup>-1</sup>; C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>Na [(M+Na)<sup>+</sup>]-HRMS *m/z* (ESI+)計算值352.2252, 實測值352.2244.

**(E)-甲基2-(氰基甲基)-4-((1R,2R,8aS)-5,5,8a-三甲基八氫-1H-螺[萘-2,2'-環氧乙烷]-1-基)丁-2-烯酸酯 (5)之合成**

**【0175】** 在0°C下，將在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) 中的70% mCPBA (1.57 g, 9.1 mmol) 加入含有烯烴**4** (1.5 g, 4.55 mmol) 的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) 攪拌溶液，並於室溫下將混合物攪拌6 h。反應完成後，以10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液(5 mL) 稀釋混合物並以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 25 mL) 萃取。以飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(2×10 mL)、鹽水清洗有機層，於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，並進行管柱層析 (EtOAc-己烷，1 : 9) 以取得**5**，其係為無色油 (1.25 g, 80%)。

**【0176】** 化合物**5**之示例性數據： $[\alpha]_D^{25} -10.7$  (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.08 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.72 (dd,

$J=4.0, 2.0$  Hz, 1H), 2.58 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 3H), 1.73 (t,  $J=5.5$  Hz, 1H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.52-1.39 (m, 4H), 1.18 (td,  $J=13.2, 4.1$  Hz, 1H), 1.10-1.01 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.85 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9, 149.8, 120.4, 117.1, 58.6, 54.9, 54.4, 52.3, 50.5, 41.7, 40.1, 39.4, 35.9, 33.4, 33.3, 21.9, 21.6, 21.6, 18.6, 15.1, 14.5 ppm; IR(薄膜) 2918, 2848, 2249, 1713, 1650, 1462, 1435, 1389, 1367, 1293, 1214, 1116, 1057, 974  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Na}$  [(M+Na) $^+$ ]之HRMS  $m/z$  (ESI+)計算值368.2202, 實測值368.2196.

依據流程圖3進行(6aR,11aR,11bS)-甲基6a-(羥基甲基)-4,4,11b-三甲基-7-側氧基-2,3,4,4a,5,6,6a,7,8,11,11a,11b-十二氫-1H-環庚[a]萘-9-羧酸酯(RJ-22)之合成

【0177】 在室溫下，攪拌含有雙(環戊二烯基)二氯化鈦(IV)( $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$ ) (794 mg, 2.20當量)及鋅粉(625 mg, 6.60當量)在脫氧THF(14 mL)中的混合物(30 min)直到紅色溶液轉為綠色。將所得的綠色Ti(III)溶液經由套管緩慢加入含有環氧脲5(500 mg, 1.45 mmol)的THF(15 mL)攪拌溶液，並將所得的混合物攪拌12 h。之後，將過量的飽和 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 加入，並將混合物攪拌30 min。將混合物過濾以移除不可溶的鈦鹽。將產物萃取至乙醚(3  $\times$  30 mL)中，並以飽和 $\text{NaHCO}_3$ (20 mL)及鹽水清洗合併後的有機層，於 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，濃縮，及對粗產物進行管柱層析(EtOAc-己烷, 1:9)以取得酮RJ-22，其係為無色針狀物(302 mg, 60%)。

【0178】 化合物RJ-22之示例性數據： $[\alpha]_D^{25}$  -21.1 (c 0.93,  $\text{CHCl}_3$ ); mp 179-180  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.07 (dt,  $J=6.2, 3.1$  Hz, 1H), 4.14 -

3.98 (m, 2H), 3.93 (ddd,  $J=13.9, 6.7, 2.8$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (d,  $J=13.9$  Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J=8.0, 5.8$  Hz, 1H), 2.65-2.44 (m, 2H), 2.18 (dd,  $J=11.8, 2.1$  Hz, 1H), 2.02-1.95 (m, 1H), 1.81 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H), 1.66 (ddd,  $J=14.0, 8.7, 3.8$  Hz, 2H), 1.53-1.34 (m, 5H), 1.18 (td,  $J=13.5, 4.1$  Hz, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.82 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  214.6, 167.0, 143.7, 124.3, 63.3, 56.8, 56.5, 52.2, 50.6, 41.6, 39.8, 37.9, 37.7, 33.4, 33.1, 32.4, 26.3, 21.3, 18.4, 18.1, 16.1 ppm; IR(薄膜) 3542, 2935, 1708, 1702, 1640, 1440, 1386, 1263, 1165, 1115, 1060, 753  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_4$   $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 之HRMS  $m/z$  (FAB+)計算值349.2379, 實測值349.2380.

依據流程圖4進行(6aR,11aR,11bS)-甲基6a-(經基甲基)-4,4,11b-三甲基-7-側氧基-2,3,4,4a,5,6,6a,7,8,11,11a,11b-十二氫-1H-環庚[a]萘-9-羧酸酯(RJ-22)之合成

【0179】 在室溫下，攪拌含有 $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (71 mg, 2.20當量)及鋅粉(56 mg, 6.60當量)在脫氧THF (1.2 mL)中的混合物(30 min)直到紅色溶液轉為綠色。將所得的綠色Ti(III)溶液經由套管緩慢加入含有環氧酯9 (50 mg, 0.13 mmol)的THF (1.5 mL)攪拌溶液，並將所得的混合物攪拌6 h。之後，將過量的飽和 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 加入，並將混合物攪拌30 min。將混合物過濾以移除不可溶的鈦鹽。將產物萃取至乙醚(3 × 30 mL)中，並以飽和 $\text{NaHCO}_3$  (10 mL)及鹽水清洗合併後的有機層，於 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，濃縮，及對粗產物進行管柱層析(EtOAc-己烷, 1 : 9)以取得酮RJ-22，其係為無色針狀物。

**((6aR,7R,11aR,11bS)-7-羥基-4,4,11b-三甲基-2,3,4,4a,5,6,6a,7,8,11,11a,11b-十二氫-1H-環庚[a]萘-6a,9-二基)二甲醇 (RJ-23/RJ-24)** 之合成：

**【0180】** 在-78°C及氮大氣壓下，將DIBAL-H(1 M溶於甲苯，4.5 mL) 緩慢加入含有**RJ-22** (200 mg, 0.57 mmol) 的無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) 攪拌溶液。在-78°C下，將所得的溶液攪拌2 h，並在以10% HCl水溶液 (5 mL) 淬冷之前緩慢加熱至0°C且歷時6 h。使所得的混合物加熱至室溫，並分離有機層。以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 20 mL) 萃取水相。以鹽水清洗合併後的有機層，於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，濃縮，及將所得的殘餘物進行管柱層析 (EtOAc-己烷，1 : 1) 以取得 (140 mg, 77%) 三元醇**RJ-23/RJ-24**，其係為白色固體。

**【0181】** 化合物**RJ-23/RJ-24**之示例性數據： $[\alpha]_D^{25}$  -25.3 (*c* 0.53, CHCl<sub>3</sub>); mp 169-171 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.89 (dd, *J*=8.1, 3.3 Hz, 1H), 4.21 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.95 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 3.53 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 2.87 (brs, 1H), 2.69 (dd, *J*=16.2, 8.6 Hz, 2H), 2.45 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 2.26 (dt, *J*=13.3, 3.2 Hz, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.04 (dd, *J*=16.8, 8.2 Hz, 1H), 1.76 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 1.67-1.51 (m, 2H), 1.48-1.24 (m, 5H), 1.14 (dd, *J*=13.3, 4.1 Hz, 1H), 1.11-0.97 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.75 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  136.7, 129.2, 79.5, 68.5, 62.6, 56.4, 56.1, 46.4, 41.9, 39.7, 38.4, 33.8, 33.4, 33.3, 33.2, 22.7, 21.3, 18.7, 18.5, 16.2 ppm; IR(薄膜) 3381, 2923, 2358, 1650, 1455, 1385, 1005, 966, 732 cm<sup>-1</sup>; C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Na [(M + Na)<sup>+</sup>]之HRMS *m/z* (ESI<sup>+</sup>)計算值345.2406, 實測值345.2398.



**(E)-二甲基2-(2-((1S,8aS)-5,5,8a-三甲基-2-亞甲基-十氫萘-1-基)亞乙基)琥珀酸酯 (8)之合成**

【0182】 在氮氣下，將亞烷基化合物 (2.3 g, 5.8 mmol, 4當量) 加入含有**3** (340 mg, 1.45 mmol) 的無水甲苯溶液 (8 mL)，並將混合物回流72 h。在冷卻及蒸發揮發物之後，將殘餘物進行管柱層析 (EtOAc-己烷, 1 : 19) 以取得**8**，其係為無色產物 (420 mg, 80%)。

**(E)-二甲基2-(2-((1R,2R,8aS)-5,5,8a-三甲基八氫-1H-螺[萘-2,2'-環氧乙烷]-1-基)亞乙基)琥珀酸酯 (9)之合成**

【0183】 在0°C下，將在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 中的70% mCPBA (93 mg, 0.54 mmol) 加入含有烯烴**8** (100 mg, 0.27 mmol) 的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 攪拌溶液，並於室溫下將混合物攪拌6 h。反應完成後，以10% Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液 (2 mL) 稀釋混合物並以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 10 mL) 萃取。以飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液 (2 × 5 mL)，鹽水清洗有機層，於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮，及進行管柱層析 (EtOAc-己烷, 1 : 9) 以取得**9**，其係為無色油 (83 mg, 80%)。

【0184】 化合物**9**之示例性數據： $[\alpha]_D^{25}$  -1.1 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>); IR(薄膜) 2948, 1770, 1712, 1680, 1433, 1383, 1273, 1205, 1159, 1118, 1085, 998, 736, 677 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.99 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.67 (dd, *J*=4.1, 1.9 Hz, 1H), 2.53 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 1.99-1.74 (m, 4H), 1.71 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 1.58-1.36 (m, 6H), 1.17 (td, *J*=13.2, 4.0 Hz, 1H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.83 (s, 3H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.3, 167.5, 147.9, 123.8, 67.9, 58.6, 54.9, 54.2, 51.9, 50.5, 41.7, 40.1, 39.3, 36.0, 33.4, 33.3, 32.1, 25.6, 21.7, 21.6, 18.6, 14.5

ppm;  $C_{21}H_{34}O_4Na$   $[(M+Na)^+]$ 之HRMS  $m/z$  (ESI+)計算值401.2304, 實測值401.2313.

### 良薑B (RJ-21) 及良薑A之合成

【0185】 在室溫下，將溶於3 mL二氯甲烷及3 mL  $NaHCO_3$  (0.5 M) 及 $K_2CO_3$  (0.05 M) 之水溶液中的RJ-23/RJ-24 (100 mg, 0.31 mmol)、2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基、自由基、2,2,6,6-四甲基哌啶1-氧基 (TEMPO) (9.7 mg, 0.062 mmol)、四丁基氯化銨 (TBACl) (17.2 mg, 0.062 mmol)、及適量內部標準品的溶液劇烈攪拌，接著將固體*N*-氯琥珀醯亞胺 (NCS) (165 mg, 4當量) 加入上述混合物。持續攪拌直到以TLC監測確認反應完成，在6 h之後，以飽和 $NH_4Cl$ 溶液使反應混合物淬冷並分離有機層，並以 $CH_2Cl_2$  (3 × 10 mL) 萃取水相。以鹽水清洗有機萃取物，於 $Na_2SO_4$ 乾燥，並將殘餘物進行管柱層析 (EtOAc-己烷, 1 : 9) 以分離良薑B及良薑A，其係為無色針狀物。

【0186】 良薑B (RJ-21) 之示例性數據： $[\alpha]_D^{25} -71.4$  (*c* 0.97,  $CHCl_3$ ); mp 148-158 °C;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.21 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.04 (dd,  $J=8.4, 4.1$  Hz, 1H), 3.54 (dd,  $J=8.2, 4.2$  Hz, 1H), 3.20-3.05 (m, 1H), 2.92 (dd,  $J=16.3, 9.0$  Hz, 1H), 2.68 (d,  $J=16.3$  Hz, 1H), 2.57 (ddd,  $J=20.8, 11.8, 5.8$  Hz, 2H), 1.87 (d,  $J=12.7$  Hz, 1H), 1.78 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.44-1.36 (m, 1H), 1.30 (ddd,  $J=16.8, 13.4, 4.2$  Hz, 2H), 1.20-1.07 (m, 2H), 0.90 (dd,  $J=13.0, 4.1$  Hz, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.78 (s, 3H) ppm;  $^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  208.1, 193.4, 157.6, 140.7, 78.7, 55.6, 55.5, 55.4, 41.6, 38.9, 38.8, 34.4, 33.4, 33.3, 28.7, 24.1, 21.3, 19.1, 18.6,

15.9 ppm; IR(薄膜) 3457, 2917, 2848, 1710, 1673, 1644, 1462, 1384, 1260, 1090, 1024, 800  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}$   $[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 之HRMS  $m/z$  (ESI+)計算值341.2093, 實測值341.2095.

**【0187】** 良薑A之數據： $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -65.3 ( $c$  0.83,  $\text{CHCl}_3$ ); mp 169-175 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.11 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 6.89 (dd,  $J=8.2, 2.0$  Hz, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.49 (dd,  $J=18.6, 8.3$  Hz, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.61 (d,  $J=10.3$  Hz, 1H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.47-1.37 (m, 3H), 1.21-1.10 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.78 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.5, 193.3, 156.1, 142.3, 71.3, 55.7, 55.5, 53.6, 41.7, 38.6, 38.5, 33.4, 33.2, 28.4, 27.6, 23.6, 21.3, 18.6, 18.4, 16.6 ppm; IR(薄膜) 3467, 2921, 2844, 1710, 1673, 1632, 1292, 1111, 1084, 989, 830  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_3$   $[(\text{M}-\text{H})^+]$ 之 HRMS  $m/z$  (ESI-)計算值317.2117, 實測值317.2110.

## 實施例2. 示例性良薑類似物之合成

### RJ 27及RJ 30之合成

**【0188】** 依據流程圖5合成良薑類似物RJ 27及RJ 30。

**【0189】** **RJ-31/RJ-32**：在0°C下，將 $\text{NaBH}_4$  (5.3 mg, 0.14 mmol) 加入含有**RJ-22** (100 mg, 0.28 mmol) 的無水MeOH (1.2 mL) 溶液，並將混合物攪拌直到起始材料耗盡(3 h)。在反應完成(TLC)之後，藉由將1N HCl 逐滴加入反應混合物來調整pH (5-6) 進行後續處理，並減壓移除甲醇。接著，將殘餘物溶解於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL)，並以 $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) 及鹽水溶液 (5 mL)

清洗。將溶劑移除，並將粗製化合物進行管柱層析（EtOAc-己烷，1：4）以取得二種非鏡像異構性不同的醇類。

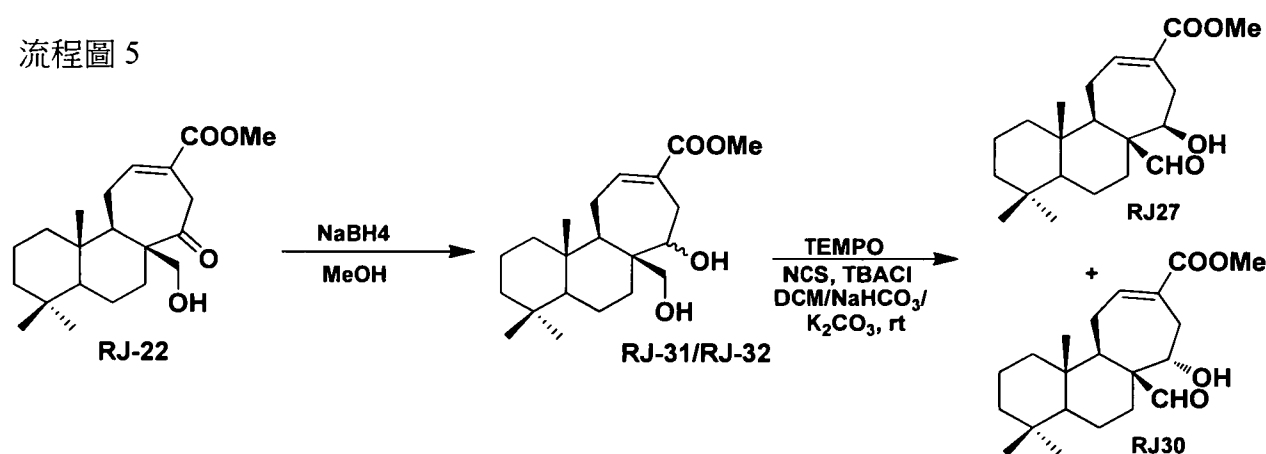
【0190】 主要異構物 **RJ-31** 之數據：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 (dd, *J* = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 11.3, 1.5 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.54 (dd, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 16.5, 8.9 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 2.31 (dt, *J* = 13.5, 3.3 Hz, 2H), 2.16 (dd, *J* = 16.9, 8.8 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.67 – 1.51 (m, 2H), 1.47 – 1.34 (m, 3H), 1.30 – 1.24 (m, 2H), 1.16 – 0.99 (m, 2H), 0.86 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.3, 146.1, 129.9, 79.5, 62.5, 56.4, 55.6, 51.9, 46.5, 41.8, 39.8, 38.5, 33.8, 33.4, 33.2, 31.2, 23.6, 21.3, 18.6, 18.4, 16.2.

【0191】 **RJ-27/RJ-30**：在室溫下，將溶於1.1 mL二氯甲烷及1.1 mL NaHCO<sub>3</sub> (0.5 M) 及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.05 M) 之水溶液中的**RJ-31/RJ-32** (40 mg, 0.11 mmol)、TEMPO (1.7 mg, 0.011 mmol)、TBACl (3.1 mg, 0.011 mmol)、及適量內部標準品的溶液劇烈攪拌，接著將NCS (29 mg, 2當量) 加入上述混合物。持續攪拌直到以TLC監測確認反應完成。在3 h之後，以飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液使反應混合物淬冷並分離有機層，並以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL) 萃取水相。以鹽水清洗有機萃取物，於Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，及殘餘物進行管柱層析（EtOAc-己烷，1：9）以取得**RJ-27/RJ-30**，其係為白色固體（80%）。

【0192】 **RJ-27**之數據：mp 114-116 °C; IR(薄膜) 3458, 2945, 1710, 1644, 1436, 1385, 1264, 1201, 1094, 971, 754, 724 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.25 (s, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 16.0, 9.7 Hz, 1H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.79 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.68 – 2.54 (m, 1H), 2.36 (dd, *J* = 15.9, 8.9 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* =

12.8 Hz, 2H), 1.68 – 1.54 (m, 3H), 1.54 – 1.44 (m, 2H), 1.43 – 1.36 (m, 2H), 1.28 (ddd,  $J = 26.2, 13.2, 3.1$  Hz, 2H), 1.13 (td,  $J = 13.3, 4.0$  Hz, 2H), 0.86 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 0.76 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.6, 167.8, 146.3, 130.1, 78.9, 55.9, 55.5, 55.4, 52.0, 41.7, 38.8, 38.7, 34.8, 33.3, 33.2, 32.3, 23.1, 21.3, 19.0, 18.6, 15.8;  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_4$  [(M - H) $^+$ ]-之HRMS (ES-)計算值 347.2222, 實測值347.2223.

流程圖 5



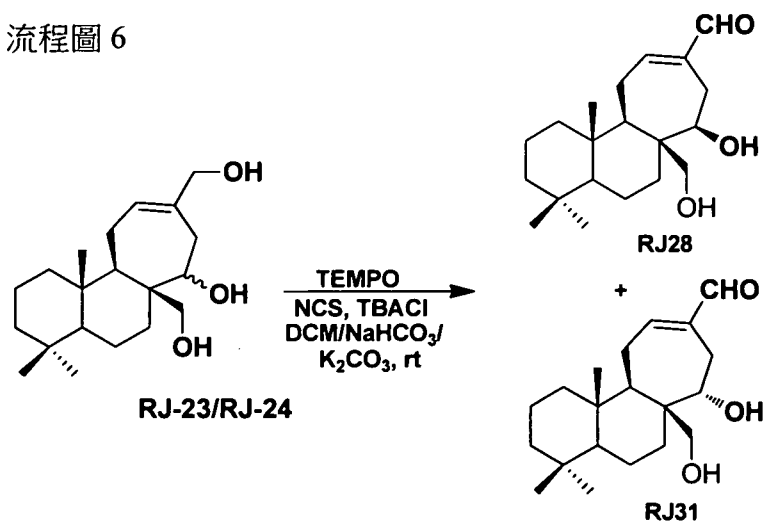
### RJ 28及RJ 31之合成

【0193】 依據流程圖6合成良薑類似物RJ 28及RJ 31。

【0194】 **RJ-28/RJ-31**：在室溫下，將溶於1 mL二氯甲烷及1 mL  $\text{NaHCO}_3$  (0.5 M) 及 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.05 M) 之水溶液中的**RJ-23/RJ-24** (32 mg, 0.1 mmol)、TEMPO (1.5 mg, 0.01 mmol)、TBACl (2.8 mg, 0.01 mmol)、及適量內部標準品的溶液劇烈攪拌，接著將NCS (20 mg, 1.5當量) 加入上述混合物。持續攪拌直到以TLC監測確認反應完成。在3 h之後，以飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液使反應混合物淬冷並分離有機層，並以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 10 mL) 萃取水相。以鹽水清洗有機萃取物，於 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，並將殘餘物進行管柱層析 (EtOAc-己烷, 1 : 4) 以取得**RJ-028/RJ-31**，其係為白色固體 (50%)。

【0195】 **RJ-GLA-028**之數據：mp 66-70 °C；IR(薄膜) 3417, 2923, 1681, 1644, 1387, 1200, 1114, 970, 736  $\text{cm}^{-1}$ ； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.39 (s, 1H), 6.95 (dd,  $J = 8.3, 3.4$  Hz, 1H), 4.18 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 4.00 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.60 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 2.90 (dd,  $J = 16.8, 8.5$  Hz, 1H), 2.69 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 2.58 – 2.47 (m, 1H), 2.37 (dd,  $J = 17.6, 8.4$  Hz, 1H), 2.22 (dt,  $J = 13.3, 3.1$  Hz, 1H), 1.78 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 1.70 – 1.53 (m, 4H), 1.43 (dd,  $J = 19.5, 9.0$  Hz, 3H), 1.35 (d,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 1.15 (dd,  $J = 13.4, 4.1$  Hz, 1H), 1.11 – 1.00 (m, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.81 (s, 6H)； $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 194.0, 158.0, 140.6, 78.7, 68.4, 62.5, 56.4, 55.6, 41.9, 41.8, 39.8, 33.5, 33.4, 33.1, 27.4, 24.7, 21.3, 18.6, 18.4, 16.2； $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_3$  [(M - H) $^+$ ]之HRMS (ES-) 計算值319.2273, 實測值319.2285。

流程圖 6



### RJ 29之合成

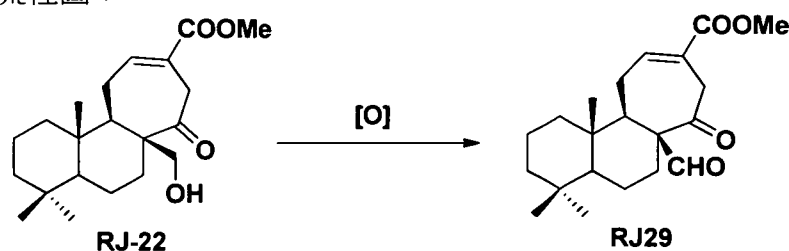
【0196】 依據流程圖7合成良薑類似物RJ 29。

【0197】 **RJ-29**：以戴斯馬丁氧化劑(Dess Martin periodinane；70 mg，0.16 mmol)處理含有**RJ-22**(40 mg，0.11 mmol)的DCM(1 mL)溶液，其係於室溫下分批加入。在攪拌1 h之後，以飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 mL)及 $\text{NaHCO}_3$

(1 mL) 之水溶液稀釋混合物。將所得的混合物劇烈攪拌30 min並分離各層。以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取水相，以鹽水清洗合併後的有機萃取物，並真空濃縮。將殘餘物進行管柱層析 (EtOAc-己烷, 1:11) 以取得**RJ-29**，其係為白色固體 (80%)。

【0198】 **RJ-29**之數據：mp 86-88 °C; IR(薄膜) 2948, 1727, 1693, 1645, 1437, 1389, 1366, 1258, 1115, 1064, 733 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.84 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.16 (dt, *J* = 6.3, 3.1 Hz, 1H), 3.92 – 3.80 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 3.54 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.89 – 2.65 (m, 2H), 2.40 – 2.26 (m, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.53 – 1.39 (m, 4H), 1.18 (td, *J* = 13.4, 4.3 Hz, 1H), 1.01 – 0.92 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.75 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 206.2, 199.6, 166.6, 142.6, 125.0, 66.5, 55.4, 52.4, 51.4, 41.6, 38.8, 38.2, 37.6, 33.3, 33.2, 31.2, 25.5, 21.3, 18.8, 18.5, 15.2; C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>O<sub>4</sub> [(M - H)<sup>+</sup>]之HRMS (ES-)計算值345.2066, 實測值345.2059.

流程圖 7



【0199】 如前面實施例述，使用本發明之式(I) 化合物作為前驅物，可易於取得高產率的良薑A及良薑B或良薑類似物。

【0200】 本發明之較佳具體實施例係揭露於前文，但不限於該等具體實施例此。熟習本領域之技術人員可在不背離本發明之精神及範疇的情況下進行改良及創新。因此，本發明之範疇係由後文之申請專利範圍加以定義。

### 實施例3. 體外生物試驗

#### I. 材料及方法

##### A. 細胞培養

【0201】 將RIN-m5F細胞以每孔（96孔盤）80,000個細胞的密度種入90% RPMI 1640培養基中，該培養基具有2 mM L-麩醯胺，且內含1.5 g/L碳酸氫鈉、4.5 g/L葡萄糖、10 mM HEPES、1.0 mM丙酮酸鈉及10%胎牛血清。在進行cAMP產生實驗之前，將細胞培養於37 °C及5% CO<sub>2</sub>中42小時。

##### B. 藉由GLP-1及化合物良薑B（RJ-21）刺激cAMP生成

【0202】 在處理GLP-1之前，於室溫下以每孔0.15 ml的新鮮刺激無酚紅培養基（stimulation phenol red free medium）預培養細胞10 min，該培養基內含0.1%（W/W）牛血清白蛋白、5 mM HEPES pH 7.0、1% DMSO及0.5 mM IBMX。在移除預培養的培養基之後，於室溫下以每孔0.1 ml的刺激培養基培養15 min以刺激產生cAMP，該培養基內含指定濃度之GLP-1（3 nM、30 nM、及300 nM）及/或化合物RJ21（0.001 mg/ml）。將刺激培養基替換為每孔0.05 ml的冰冷絕對酒精以終止刺激過程，並進一步於-20°C下培養20 min。在以真空乾燥器蒸發各孔內酒精35 min之後，以0.085 ml PBS萃取細胞cAMP。

##### C. 細胞cAMP之測定

【0203】 藉由ELISA方法並依據供應商建議的流程來測定各孔的總cAMP量。示例性結果如第一圖所示。

#### II. 示例性結果

【0204】 目前顯示GLP-1受體活化會造成Gas耦合，最後產生細胞內



cAMP。為描述RJ21對於GLP-1受體活化的功效，發明人測定了下述降血糖功效、RJ21對於GLP-1活化GLP-1受體-G $\alpha$ s訊息之能力方面的功效。如第一圖所示，GLP-1會刺激RIN-m5F細胞產生Camp，其具有劑量依賴性，並在GLP-1濃度達到300 nM時產生最大量的cAMP。在3 nM GLP-1組出現了很小的cAMP反應，但化合物RJ21本身不會影響RIN-m5F細胞產生cAMP，它是透過GLP-1來提高cAMP的產生。化合物RJ21對於GLP-1依賴性之cAMP產出的最大效應出現在30 nM GLP-1組，此時0.001 mg/ml的化合物RJ21可將GLP-1之功效提高2倍。這項觀察顯示RJ21並非GLP-1受體訊息的促效劑，並指出RJ21可於RIN-m5F細胞作為經GLP-1刺激產生cAMP的正向調控子。

#### 實施例4. 活體內生物試驗

##### I. 材料及方法

【0205】 使用的DIO小鼠為年齡13至15週大的雄性C56BL/6J-Narl小鼠，其係以西方式飲食（Western Diet，TestDiet 5342）餵食6至8週。將DIO小鼠禁食5小時，接著以指定劑量的本文所述之化合物（如化合物RJ21及RJ27）或單用載劑進行灌食。在30分鐘之後，對小鼠灌食葡萄糖（2 g/kg體重）。在試驗之前及葡萄糖挑戰（glucose challenge）試驗後90分鐘當中的每30分鐘測定血糖濃度。數據以平均值 $\pm$ SD表示，並使用Prism（GraphPad）以學生*t*檢定（Student's *t*-test）進行分析。

##### II. 示例性結果

【0206】 本文所述之化合物於飲食誘發肥胖（DIO）小鼠具有降血糖功效。

【0207】 在本實施例中，以口服葡萄糖耐受性試驗（oral glucose tolerance test；OGTT）測定化合物對於血糖恆定的功效。單用RJ21、RJ27、或載劑對禁食後的DIO小鼠進行灌食，並於30分鐘後進行口服葡萄糖挑戰試驗（2 g/kg體重）。在試驗之前（0分鐘）及以葡萄糖灌食之後的每30分鐘測定血糖濃度。第二A圖係顯示血糖濃度動力學，並計算第二A圖之各曲線的曲線下面積（AUC），將之顯示於第二B圖之柱狀圖。經RJ21處理之小鼠（N = 6）及經RJ27處理之小鼠（N = 6）的葡萄糖濃度明顯低於以載劑處理之小鼠（N = 12）。這項結果顯示RJ21及RJ27對於DIO小鼠具有急性降血糖功效，以及此類化合物具有改進肥胖患者之葡萄糖恆定的潛力。

#### 其他具體實施例

【0208】 本說明書所揭露的所有特徵可以任一組合來進行組合。本說明書所揭露的各特徵可由目的相同、等同、或類似的替代特徵來代替。因此，除非另有明確說明，所揭露之各特徵僅為一上位系列之等同或類似特徵的實例。

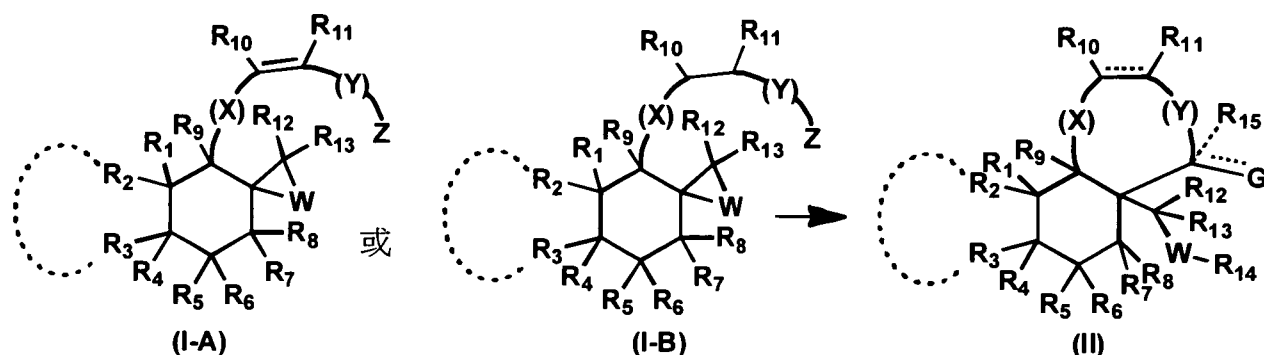
【0209】 經上所述，熟習本領域之技術人員可易於明瞭本發明之基本特徵，而可在不背離其精神及範疇的情況下，進行本發明之各種變更及改良，以使其適應各種用途及條件。因此，其他具體實施例亦屬於本發明之主張範圍。

#### 【符號說明】

無

## 申請專利範圍

1. 一種製備式(II)化合物的方法，其包含將式(I-A)或式(I-B)化合物環化，以提供式(II)化合物：



其中：

G 為氫、=O、=S、-NR'H、-SR'、或-OR'，其中 R'為氫、酯基、酮基、硫酮基、或具有 1 至 16 個碳原子之環狀或非環狀、飽和或不飽和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；

W 為-O-、-S-或-NR'-；

X 及 Y 係各自獨立為單鍵、或具有 1 至 3 個碳原子之飽和或不飽和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；

Z 為烯基、炔基、醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸酯基、胺甲酸酯基、或硫胺甲酸酯基；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>12</sub> 及 R<sub>13</sub> 係各自獨立為氫、鹵素、或具有 1 至 6 個碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基、或 R<sub>2</sub> 及 R<sub>3</sub> 可相連接而形成環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；

R<sub>10</sub> 及 R<sub>11</sub> 係各自獨立為氫、鹵素、胺基、醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸酯基、胺甲酸酯基、

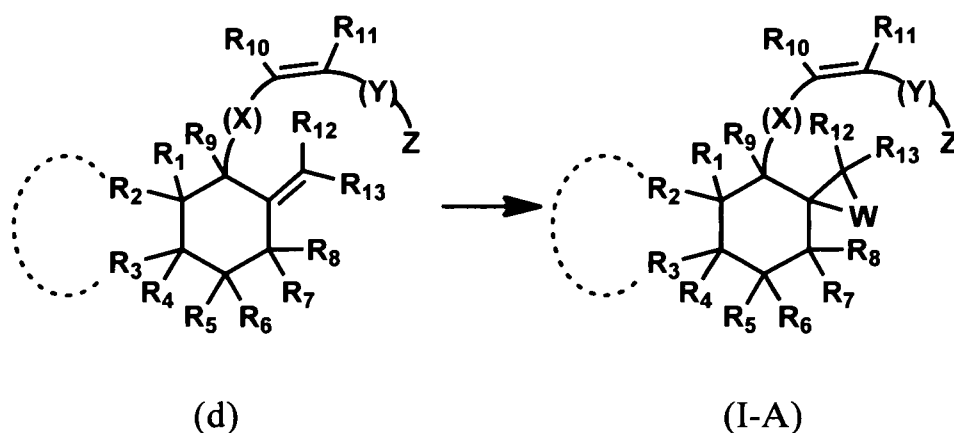
硫胺甲酸酯基、或具有 1 至 6 個碳原子之環狀或非環狀、飽和或不飽和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；

$R_{14}$  為氫、或具有 1 至 16 個碳原子之飽和或不飽和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；以及

$R_{15}$  為氫、或具有 1 至 6 個碳原子之飽和或不飽和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基。

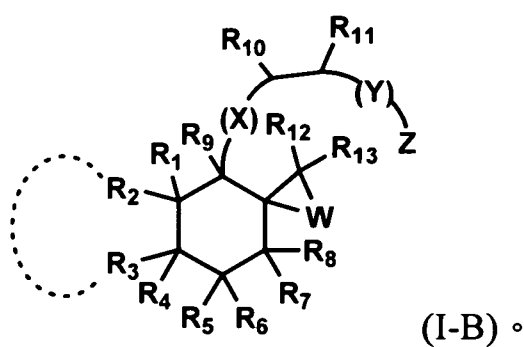
2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其進一步包含：

將式(d)化合物轉換為式(I-A)化合物：

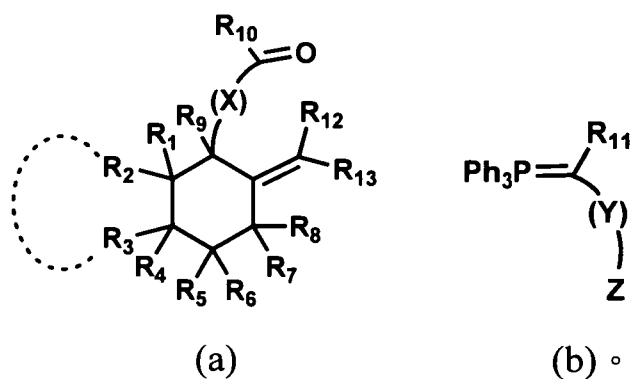


；且選擇性地，

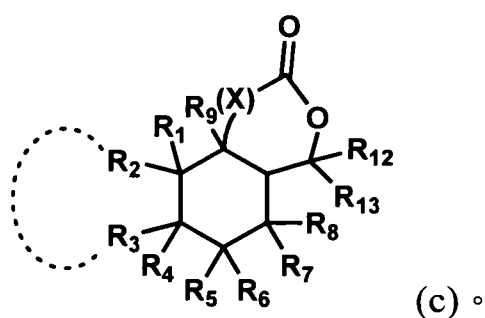
將式(I-A)化合物氫化，以提供式(I-B)化合物：



3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其進一步包含使式(a)化合物與式(b)化合物反應，以提供式(d)化合物：



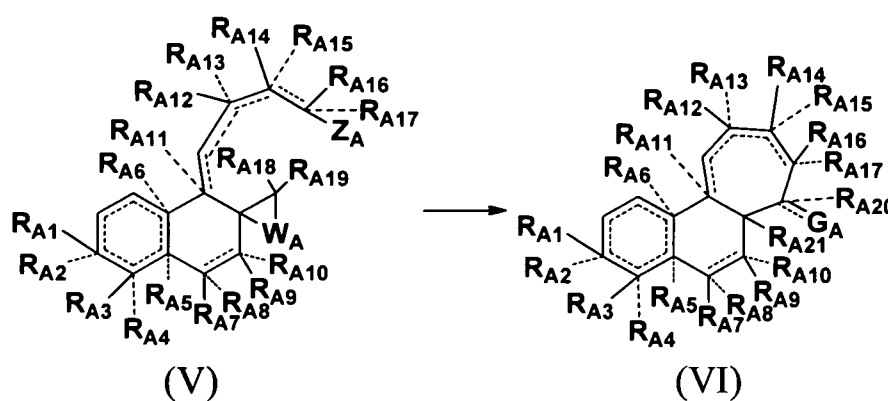
4. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其進一步包含將式(c)化合物轉換為式(a)化合物：



5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中  $R_{14}$  及  $R_{15}$  為氫。
6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中  $G$  為  $=O$ 。
7. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其進一步包含將  $G$  轉換為  $-OH$ 。
8. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中  $W$  為  $-O-$ 。
9. 如申請專利範圍第 8 項之方法，其進一步包含將  $-CR_{12}R_{13}-W-R_{14}$  轉換為  $-CHO$ ，其中  $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 、及  $R_{14}$  各自為氫。
10. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中  $Y$  為亞甲基。
11. 如申請專利範圍第 1 至 3 項及第 5 至 10 項中任一項之方法，其中  $Z$  為醯胺基、酯基、醛基、腓基、亞胺基、或酮基。
12. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中  $Z$  為氰基。
13. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中  $X$  及  $Y$  係各自為亞甲基； $R_1$  為甲

基； $R_2$ 、 $R_3$  及直接與之鍵結的二個碳原子形成一 3,3-二甲基環己烷環；  
 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{12}$  及  $R_{13}$  為氫；以及  $R_{11}$  為醯胺基、  
 酯基、醛基、醇基、胺甲酸酯基、硫胺甲酸酯、碳酸酯、腈基、胺基、  
 或亞胺基；或者直接與式(I)之  $R_{10}$  及  $R_{11}$  鍵結的二個碳原子之間的鍵結  
 為雙鍵。

14. 一種製備式(VI)化合物的方法，其包含將式(V)化合物轉換為式(VI)化合物：



其中：

$G_A$  為氫、鹵素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-N(R'')_2$ 、 $-SR''$ 、 $-OR''$ 、烯基、炔基、  
 醯胺基、酯基、磷酸酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮基、硫酮基、異  
 腈基、異硫氰酸酯基、胺甲酸酯基、硫胺甲酸酯基、或具有 1 至 6 個  
 碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族  
 基，其中  $R''$  為氫、具有 1 至 16 個碳原子之環狀或非環狀、飽和或不飽  
 和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基、酯基、酮基、或  
 硫酮基；

$W_A$  為  $-O-$ 、 $-S-$ 、或  $-NR''-$ ；

$Z_A$  為烯基、炔基、醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮基、

硫酮基、異脞基、異硫氰酸酯基、硫酯基、硫醯胺、二硫酯、胺甲酸酯基、硫胺甲酸酯基、異氰酸基、或異硫氰酸基；

$R_{A1}$ 、 $R_{A2}$ 、 $R_{A3}$ 、 $R_{A4}$ 、 $R_{A5}$ 、 $R_{A6}$ 、 $R_{A7}$ 、 $R_{A8}$ 、 $R_{A9}$  及  $R_{A10}$  係各自獨立為氫、鹵素、或具有 1 至 6 個碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；

$R_{A11}$ 、 $R_{A13}$ 、 $R_{A15}$ 、及  $R_{A17}$  係各自獨立為氫、鹵素、或具有 1 至 6 個碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；

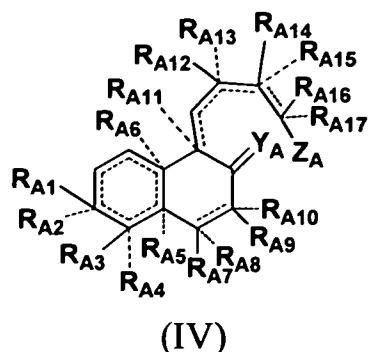
$R_{A12}$ 、 $R_{A14}$ 、及  $R_{A16}$  係各自獨立為鹵素、 $-N(R'')_2$ 、 $-SR''$ 、 $-OR''$ 、烷基、烯基、炔基、醯胺基、羧基、酯基、醛基、脞基、亞胺基、酮基、硫酮基、異脞基、異硫氰酸酯基、脞基、胺甲酸酯基、或硫胺甲酸酯基、或  $R_{A14}$  及  $R_{A15}$  係相連接而形成=O 或=S；

$R_{A18}$  及  $R_{A19}$  係各自獨立為氫、鹵素、或具有 1 至 6 個碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；

$R_{A20}$  為氫、鹵素、或具有 1 至 6 個碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；以及

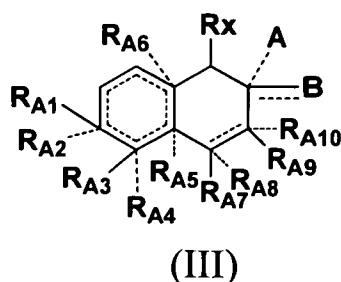
$R_{A21}$  為氫、鹵素、 $-N(R'')_2$ 、 $-SR''$ 、 $-OR''$ 、烯基、炔基、醯胺基、羧基、酯基、醛基、脞基、亞胺基、酮基、硫酮基、異脞基、異硫氰酸酯基、胺甲酸酯基、硫胺甲酸酯基、或具有 1 至 6 個碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基。

15. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其進一步包含將式(IV)化合物轉換為式(V)化合物：



其中  $Y_A$  為  $=O$ 、 $=S$ 、 $=NR''$ 、或具有 1 至 6 個碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基。

16. 如申請專利範圍第 15 項之方法，其進一步包含將式(III)化合物轉換為式(IV)化合物：



其中：

$R_x$  為鹵素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NR''H$ 、 $-SR''$ 、 $-OR''$ 、烷基、烯基、炔基、醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸酯基、胺甲酸酯基、或硫胺甲酸酯基，其中  $R''$  為氫、具有 1 至 16 個碳原子之環狀或非環狀、飽和或不飽和、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基、酯基、酮基、或硫酮基；

A 基為氫、鹵素、或具有 1 至 6 個碳原子之環狀或非環狀、經取代或未經取代、支鏈或非支鏈之(雜)脂族基；以及

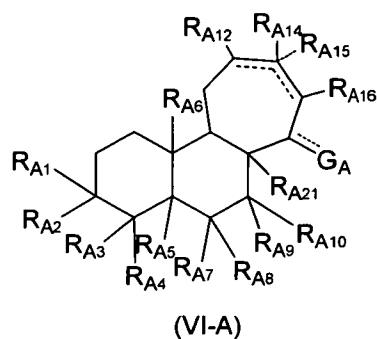
B 基為鹵素、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-NR''H$ 、 $-SR''$ 、 $-OR''$ 、烯基、炔基、醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、酮基、硫酮基、異腈基、異硫氰酸



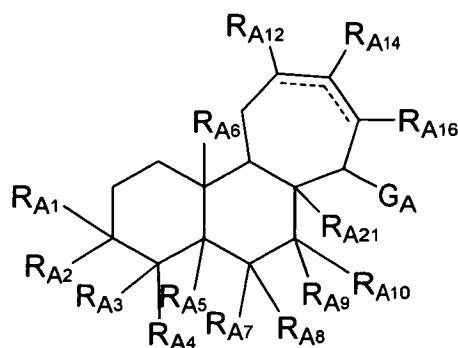
酯基、胺甲酸酯基、或硫胺甲酸酯基；或者

$R_x$  及 A 基相連接而形成環。

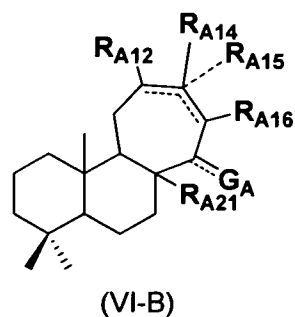
17. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中式(VI)化合物為式(VI-A)化合物：



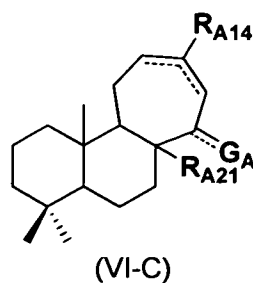
18. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中式(VI)化合物為下式之化合物：



19. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中式(VI)化合物為式(VI-B)化合物：

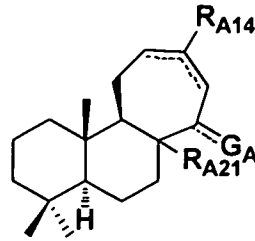


20. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中式(VI)化合物為式(VI-C)化合物：



其中  $G_A$  為  $=O$  或  $-OR''$ 、及  $R_{A21}$  為  $-CH_2OR''$  或醛基，且其中  $R''$  的二實例係為相同或相異。

21. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中式(VI)化合物為式(VI-D)化合物：



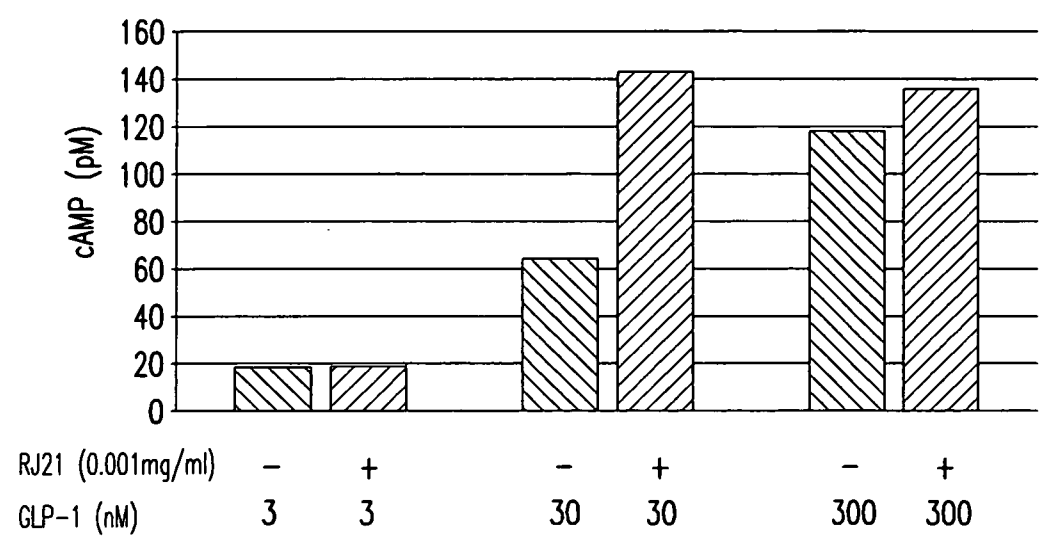
(VI-D)。

22. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中  $G_A$  為  $=O$  或  $-OR''$ ； $R_{A21}$  為  $-CH_2OR''$  或醛基； $W_A$  為  $-O-$ ； $Z_A$  為醯胺基、酯基、醛基、腈基、亞胺基、或酮基； $Y_A$  為  $=CH_2$ ；或者  $R_{A14}$  為烷基、羧基、酯基、或醛基。

23. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中  $Z_A$  為氰基。

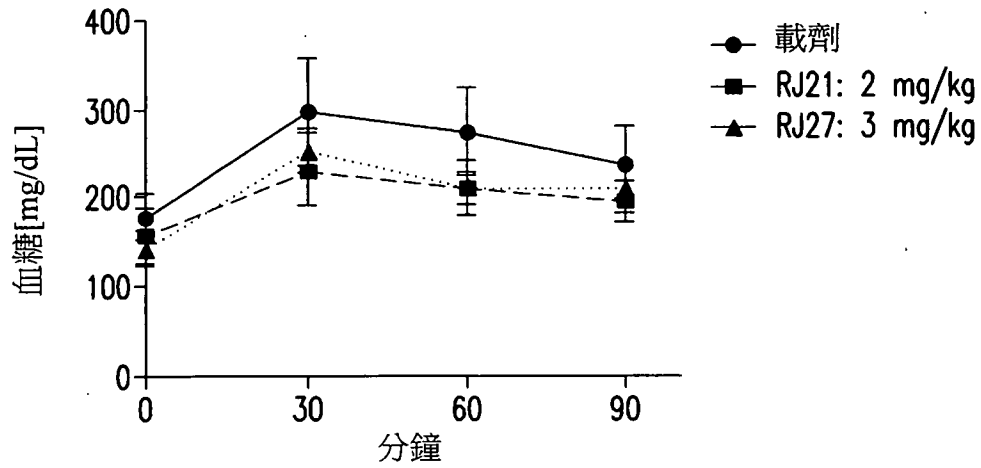
圖式

RJ21 對於 GLP-1 媒介之 cAMP 產生方面的功效

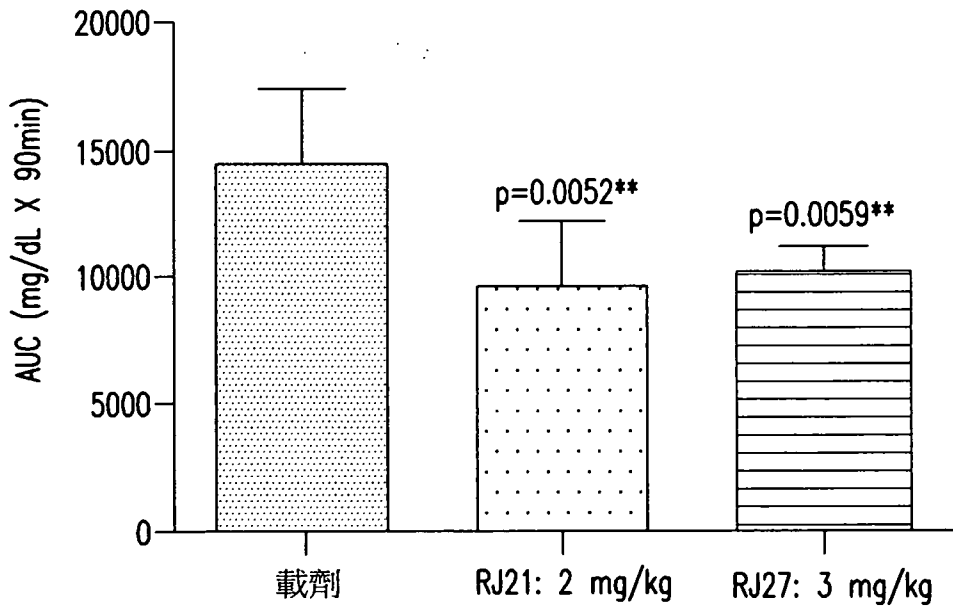


第一圖

104年9月15日修正替換頁



第二 A 圖



第二 B 圖