

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：P3122968

C07H 17/02

※ 申請日期：13.7.30

※IPC 分類：  
A61K 31/7052

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 3/10

經取代之吲哚-O-葡萄糖昔

SUBSTITUTED INDOLE-O-GLUCOSIDES

二、申請人：(共2人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

2. 田邊製藥股份有限公司

TANABE SEIYAKU CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

1. 寇菲立/CORTE, FILIP DE

2. 葉山夏樹/HAYAMA, NATSUKI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 比利時國 B-2340 比爾斯市竇河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

2. 日本國大阪市淀川區三町加島 16-89

16-89 Kashima 3-Chome, Yodogawa-Ku, Osaka, 532-8505, Japan

國籍：(中文/英文)

1. 比利時/Belgium

2. 日本/Japan

三、發明人：(共5人)

姓名：(中文/英文)

1.白瑪麗/BEAVERS, MARY PAT

2.潘莫納/PATEL, MONA

3.雷斯基/RYBCZYNSKI, PHILIP

4.莫得/URBANSKI, MAUD

5.張小燕/ZHANG, XIAOYAN

國 籍：(中文/英文)

1.~5.均為美國/U.S.A.

**四、聲明事項：**

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

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國 US;西元 2003 年 8 月 1 日; 60/491,523
2. 美國 US;西元 2003 年 8 月 1 日; 60/491,534
3. 美國 US;西元 2003 年 11 月 12 日; 60/519,155
4. 美國 US;西元 2004 年 6 月 15 日; 60/579,758

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經取代之吲哚-O-葡萄糖昔類、含其等之組成物、與使用其等之方法，例如，用於供糖尿病與 X 症候群的治療或預防。

5

### 【先前技術】

#### 發明背景

10

糖尿病是一種影響動物的碳水化合物、油脂和蛋白質新陳代謝的慢性疾病。

15

第 I 型的糖尿病，其佔有全部糖尿病案例之約 10%，早先被歸之為胰島素-依賴型糖尿病("IDDM")或稱之為幼年-發作型糖尿病，此疾病的特徵為胰臟  $\beta$  細胞失去分泌胰島素的功能愈來愈嚴重，這個特徵也存在於非原發型的(non-idiopathic)，或"續發性的"糖尿病，都是起源於胰臟的疾病，第 I 型的糖尿病伴隨有如下的臨床訊號或症狀：頑固地升高的血漿葡萄糖濃度或高血糖症、多尿、劇渴及/或食慾亢進、慢性微血管併發症，譬如視網膜病變，腎病變與神經病變、與巨血管併發症，例如高脂血症與高血壓，其最終可能導致失明，末期腎臟病、肢體截肢和心肌梗塞。

20

第 II 型糖尿病(非-胰島素-依賴型糖尿病或 NIDDM) 是種包含葡萄糖新陳代謝有障礙與胰島素敏感性不足的新陳代謝性疾病，第 II 型的糖尿病通常在成年後顯現且伴隨身體的無能運用或製備充足的胰島素，除了在標靶組織被觀察到有胰島素抗性外，遭受第 II 型糖尿病之苦的患者具有相對為缺乏的胰島素一即，患者具有低於預期就某一定的血漿葡萄糖含量應有的胰島素值，第 II 型糖尿病以伴隨有如下的臨床訊號或症狀為特

25

徵：頑固地升高的血漿葡萄糖濃度或高血糖症、多尿、劇渴及/或食慾亢進、慢性微血管併發症，譬如視網膜病變，腎病變與神經病變、與巨血管併發症，例如高脂血症與高血壓，其可能導致失明，末期腎臟病、肢體截肢和心肌梗塞。

5 X 症候群，也稱之為胰島素抗性症候群(IRS)、新陳代謝症候群、或新陳代謝性 X 症候群，有約 2% 是在診斷冠狀動脈導管下被辨認，其代表發展成第 II 型糖尿病與心血管疾病的症狀或危險因子，常造成的失能包含葡萄糖耐力不足(IGT)、不良的禁食葡萄糖(IFG)、高胰島素素症、胰島素抗性、脂質代謝障礙(例如高三酸甘油酯、低 HDL)、高血壓與肥胖。

10 15 對於治療 IDDM 患者，一直以來被著重於投與外來的胰島素，其可得自各式各樣的來源(例如，人、牛、豬的胰島素)，使用異種種類的材料，會造成抗-胰島素抗體的形成增加，其有活性受到限制的影響且導致要更大量劑量之藥量以達到所要的降血糖的效果。

第 II 型糖尿病的典型療法被著重於儘可能由調整飲食及運動方面來修正生活型態以維持接近於正常的血糖值，且當有必要時，以糖尿病治療劑，胰島素或其併用物治療之，無法藉由飲食管理而被控制的 NIDDM，則以口服糖尿病治療劑治療。

20 25 雖然胰島素抗性在所有 X 症候群的患者不是常被治療，對那些呈現前糖尿病狀態[prediabetic state (例如 IGT、IFG)]的患者，其中禁食葡萄糖值可能高於正常值但又尚未達糖尿病診斷標準者，在某些國家(例如德國)，是以美特福明(metformin)來防止糖尿病，治療糖尿病劑可被併用供治療相隨發生之共-病態(co-morbidities)的藥劑(即，供治療高血壓之抗高血壓劑，供治療血脂質之降脂劑)。

第一線療法典型地包括美特福明與磺醯基脲以及噻唑啶二

酮類，美特福明的單獨療法是第一線的選擇，特別是用於治療第 II 型糖尿病患者，其也為肥胖及/或具有脂質代謝障礙者，缺乏對美特福明的適當的反應的話，經常跟隨以美特福明併用磺醯基脲、噻唑啶二酮類、或胰島素的方式治療；磺醯基脲的單獨療法(包括所有世代的藥物)也是一種很通常的第一線治療選擇；另種第一線療法選擇可以是噻唑啶二酮類； $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制劑類也被用在第一線與第二線的療法，對於口服抗糖尿病的單獨療法無適當反應的患者，被給予併用上述的藥組合，當無法單獨以口服糖尿病治療劑維持血糖控制時，可使用胰島素作為單獨療法，或以之併用口服的糖尿病治療劑。

最新的發展將治療高血糖症著重於直接地將過量的葡萄糖排泄入尿中；在 IDDM 和 NIDDM 噬齒目動物模式中，SGLTs 的專性抑制劑類已顯示可用於增加尿中的葡萄糖排泄與減少血液中葡萄糖值。

15

### 【發明內容】

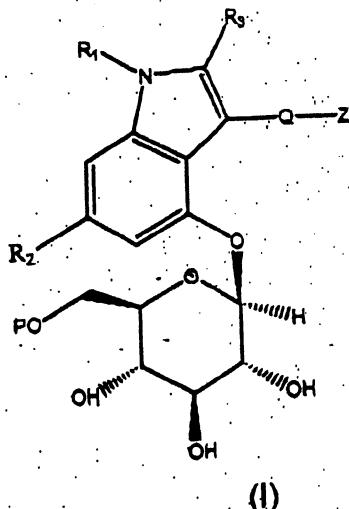
#### 發明的扼要說明

本發明的目的之一是針對一種方法與組成物供治療或預防糖尿病、X 痘候群、或相隨的症狀或併發症，更明確地說，本發明是一種針對治療糖尿病或 X 痘候群，或其相隨的症狀或併發症的新穎方法，提供給受到這類病況折磨的患者，所述方法包含投與一種或更多種葡萄糖再吸收抑制劑與投與一種或多種糖尿病治療糖尿病或 X 痘候群，或其相隨的症狀或併發症。

本發明的另一特點為式(I)的化合物

25

5



其中：

R<sub>1</sub> 為H，C<sub>1-4</sub>烷基，或R<sub>4</sub>R<sub>5</sub>N-(CO)-；各個R<sub>4</sub>與R<sub>5</sub>分別獨立地為  
10 C<sub>1-5</sub>烷基；

R<sub>2</sub> 為H，F，Cl 或C<sub>1-4</sub>烷基；

R<sub>3</sub> 為H或C<sub>1-4</sub>烷基，除非當R<sub>3</sub>為C<sub>1-4</sub>烷基時，則R<sub>2</sub>為H；

Q 為-C=O-，或-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-，其中n = 0，1，或2；

P = H，C<sub>1-7</sub>醯基，或(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羧基；

Z 為經取代的或無取代的，且為選自C<sub>3-7</sub>環烷基，苯基，具有1或2個分別獨立地選自N、O、與S 的雜原子之5-或6-員的雜環基，雙芳基，9-或10-員的稠合的雙環基或稠合的雜雙環基，其中所述的稠合的雜雙環基具有介於1與4個(較好為介於1與2個)分別選自N、O、與S 的雜原子；或其藥學可接受的鹽。

本發明的特色之一為一種藥學組成物其係包括葡萄糖再吸收抑制劑(單獨或併用一種或多種糖尿病治療劑)，與藥學可接受的載劑，本發明也提供一種製法供配製藥學組成物，係包括將葡萄糖再吸收抑制劑、(選擇地與至少一種糖尿病治療劑一起)、和一種藥學可接受的載劑調配在一起。

本發明的一具體例是一種供治療患者之糖尿病或X症候群，或伴生的症狀或其併發症，所述方法包括對前述患者投與

聯合有效量的葡萄糖再吸收抑制劑和對所述的患者投與聯合有效量的一種糖尿病治療劑，所述的併用法提供所要的治療效果。

本發明的另一具體例為一種方法，係用於抑制糖尿病或 X 痘候群，或其相隨的症狀，或其併發症在患者中發作，所述的方法包括對所述的患者投與聯合有效劑量的葡萄糖再吸收抑制劑與對所述患者投與聯合有效量的一或多種抗-糖尿病劑，所述的併用的投與法提供了所要的預防效果。

在所揭露的方法中，糖尿病或 X 痘候群；或相隨的症狀或其併發症，係選自 IDDM、NIDDM、IGT、IFG、肥胖、腎病變、神經病變、視網膜病變、動脈硬化、多囊性卵巢症候群、高血壓、局部缺血、中風、心臟病、急躁的腸疾、炎症、與白內障。

也包含於本發明者為使用一或多種葡萄糖再吸收抑制劑併用一或多種抗-糖尿病劑供製備供治療選自下述病況的醫藥品之用途：IDDM、NIDDM、IGT、IFG、肥胖、腎病變、神經病變、視網膜病變、動脈硬化、多囊性卵巢症候群、高血壓、局部缺血、中風、心臟病、急躁的腸疾、炎症、與白內障。

#### 發明的詳細說明

所有糖尿病患者，不管他們的基因和環境背景，有共通點是其明顯的缺乏胰島素或不充足的胰島素功能，由於將葡萄糖從血液轉入肌肉與脂肪組織是要藉助於胰島素的，糖尿病患者缺乏能力充分地運用葡萄糖，導致葡萄糖不必要地蓄積在血液中(高血糖症)，慢性高血糖症使得胰島素的分泌減少且成為增加的胰島素抗性之緣故，結果，血液葡萄糖含量增加了，造成糖尿病的自我-被惡化(self-exacerbated) (Diabetologia, 1985, "高血糖症是一種誘發物以及不足的胰島細胞作用與胰島素抗性的結果：管理糖尿病的涵義(Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired

5

isle cell function and insulin resistance : implications for the management of diabetes)" , Vol.28 , p. 119) ; 糖尿病照護(Diabetes Cares) , 1990 , Vol. 13 , No. 6 , "葡萄糖毒性(Glucose Toxicity)" , pp. 610-630) , 所以 , 治療高血糖症 , 上述的自我-惡化的循環將被打斷而達到預防或治療糖尿病的目的。

10

給 R.Rieveley 的 US Patent NO. 6 , 153.632 透露一種方法與所述的組成物用於供治療糖尿病(第 I 型糖尿病 , 不足的葡萄糖容忍性[ "IGT" ] 與第 II 型糖尿病) , 其加入一種或多種的胰島素增敏劑的治療量配合一種或多種的口服消化的胰島素 , 一種被注射的胰島素、礦醯基脲、一種雙胍類或一種 alpha- 葡萄糖苷酶抑制劑用於治療糖尿病。

就某一方面而言 , 本發明的特色為併用 PPAR 調節物 , 宜為一種 PPAR  $\delta$  興奮劑 , 與一種 SGLT 抑制劑 , 宜為一種 SGLT 2 抑制劑或一種選擇的 SGLT 2 抑制劑。

15

#### A. 專有名詞

一些專有名詞被定義如下以及其在本說明書中的用法。

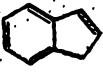
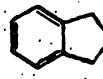
20

25

除非另有說明 , 本說明書中的“烷基”與”烷氧基” , 不管是否單獨或作為取代基的一部分 , 包括直鏈、環形、與分枝的 , 具有 1 至 8 個碳原子 , 或任何在此範圍數目之烷基 , 例如 , 烷基 , 包括甲基 , 乙基 , 正丙基 , 異丙基 , 正丁基 , 異丁基 , 第二-丁基 , 第三-丁基 , 2-丁烯基 , 2-丁炔基 , 正戊基 , 3-(2-甲基)丁基 , 2-戊基 , 2-甲基丁基 , 新戊基 , 正己基 , 2-己基與 2-甲基戊基 , 烷氧基為形成自前述的直鏈或支鏈烷基團的氧醚類 , 此烷基與烷氧基可分別獨立地經取代 1 至 5 個 , 宜為 1 至 3 個選至鹵素(F , Cl , Br , I) , 酮基 , OH , 肽基 , 羥基 , 與烷氧基之取代基 , 此烷基與烷氧基也可分別獨立地連結至一或多個 PEG 基(聚乙二醇)。

本文中所用的"醯基"一詞，不管是單獨或為取代基的一部分，係指一種具有羧基連結至具有 1 至 7 個碳原子(支鏈或直鏈或環形鏈)衍生自有機酸經除去羥基之有機基，例如 C<sub>4</sub> 酸基可包含 (CO)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 與 (CO)(CH<sub>2</sub>(CH)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>；類似地，C<sub>6</sub> 酸基包括 (CO)(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>) 與 (CO)(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) 兩者，說明書中之"Ac"，不管是單獨或為取代基的一部分，係指乙酸基。

"芳基"是一種碳環芳族基，包括，但非限於：苯基，1-或 2-萘基等等，碳環芳族基可分別獨立地經取代其中的 1 至 3 個氫原子為鹵素，OH，CN，氫硫基，硝基，胺基，氟基，選擇地經取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基，選擇地經取代的烷氧基，烷硫基，烷基亞磺醯基，烷基磺醯基，烷基-胺基，二(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基)胺基，甲醯基，羧基，烷氧基羧基，烷氧基羧基，烷醯基，苯基，氨基甲酰基，甲酰胺基，二-低級烷基氨基甲酰基，苯氧基羧基，低級烷二氧化基苯醯基，烷基-CO-O-，烷基-O-CO-，-CONH<sub>2</sub>，烷基-O-CO-O-，或烷基-CO-NH-；舉例說明的芳基包括，例如，苯基，萘基，聯苯基，

20 芈(  )，氫芑(  )，氟苯基，二氟苯基，苯甲基，苯甲醯基，苯基，乙酰基，乙氧基，苯基，乙酰胺基，甲苯基，二甲苯基，二甲基氨基甲酰基，苯基等等，"Ph" 或 "PH" 代表苯基。

本說明書中的"雜芳基"是代表一種安定的 5-或 6-員單環的或雙環的芳族環系，其包括碳原子與 1 至 3 個選自 N、O 與 S 之雜原子，此雜芳基可被附接在可形成穩定結構之任一雜原子或碳原子上，雜芳基的實例包括，但非限於苯並呋喃基，苯並硫苯基，吡啶基，吡阱基，噠阱基，嘧啶基，硫苯基，呋喃基，咪唑基，異噠唑基，噠唑基，吡唑基，吡咯基，噻唑基，噻二唑基，三唑基，苯並

呋喃基，苯並噻吩基，苯並異噁唑基，苯並噁唑基，苯並吡唑基，吲哚基，苯並噻唑，苯並噁二唑基，苯並三唑基或喹啉基，較佳的雜芳基團包括吡啶基，硫苯基，呋喃基，與喹啉基；當雜芳基是經取代時，此雜芳基可具有 1 至 3 個分別獨立地選自下列的取代基：

5 鹵素，OH，CN，氫硫基，硝基，氨基，氰基，選擇地經取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基，選擇地經取代的烷氨基，烷硫基，烷基亞磺醯基，烷基磺醯基，烷基-氨基，二(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基)氨基，甲醯基，羧基，烷氨基羥基，烷氨基羥基，烷酰基，苯基，氨基甲酰基，甲酰胺，二-低級烷基氨基甲酰基，苯氨基羥基，低級烷二氧化基，苯甲酰基，烷基-CO-O-，烷基-O-CO-，-CONH<sub>2</sub>，烷基-O-CO-O-，或 10 烷基-CO-NH-。

"雜環"，"雜環性"與"雜環基" 是指選擇地經取代的，完全或部分飽和的，芳族或非芳族的，環形基，其為，例如，一種 4-至 7-員的單環，7-至 11-員(或 9-至 10-員的)雙環(或雜雙環基)，或 10-至 15-員的三環系，其具有至少一個雜原子於含環的至少一個碳原子中，含雜原子的各個雜環可具有 1，2 或 3 個選自氮、氧、與硫原子之雜原子，其中的氮與硫原子也可選擇地被氧化，氮原子可選擇地被四級化，此雜環基可被附接在任一雜原子或碳原子上。

單環的雜環基的實例包括，吡咯啶基，氧雜丁烷基(oxetenyl)，吡唑啉基，咪唑啉基，咪唑啶基，噁唑基，噁唑啶基，異噁唑啉基，噁唑啶基，異噁唑啶基，四氫呋喃基，六氫吡啶基，六氫吡阱基，2-酮基六氫吡阱基，2-酮基六氫吡啶基，4-六氫吡啶酮基，四氫吡喃基，四氫硫吡喃基，四氫硫吡喃基砜，嗎啉基，硫嗎啉基，硫嗎啉基二甲亞砜，硫嗎啉基砜，1，3-二氧化戊烷，二噁烷，thietanyl，thiiranyl，等等；雙環雜鰲基(或雜雙環基)的實例包括奎克啶基(quinuclidinyl)，四氫異喹啉基，二氫異吲哚基，二氫喹唑啉基(例如 3,4-二氫-4-酮基-喹唑啉基)，二氫苯並呋喃基，二氫苯並噻吩基，

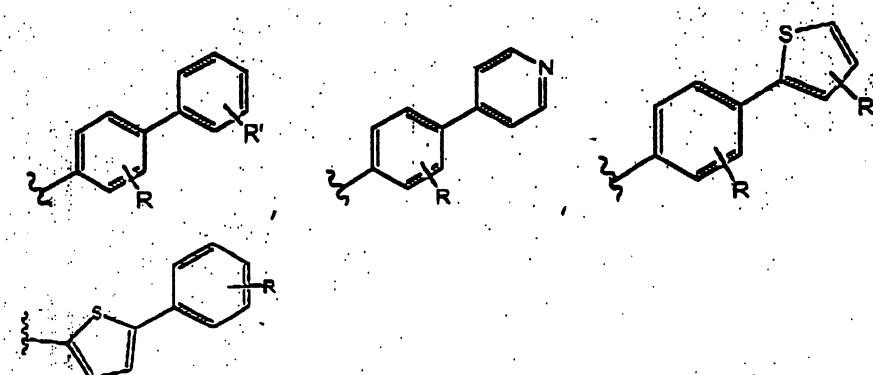
二氫苯並硫吡喃基，二氫苯並硫吡喃基砜，二氫苯並吡喃基，吲哚啉基，異色滿基，苯並咪唑基，苯並噁唑基，異吲哚啉基，六氫吡啶酮基，四氫喹啉基，等等；當雜芳基為經取代的話，此雜芳基可分別獨立地經 1 至 5 個，較好為 1 至 3 個，選自下列的取代基取代：

5 鹵素，OH，CN，氫硫基，硝基，胺基，氨基，選擇地經取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基，選擇地經取代的烷氨基，烷硫基，烷基亞磺醯基，烷基磺醯基，烷基-胺基，二(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基)胺基，甲醯基，羧基，烷氨基羧基，烷氨基羧基，烷酰氨基，苯基，氨基甲酰基，甲酰胺，

10 二-低級烷基氨基甲酰氨基，苯氨基羧基，低級烷二氧化基，苯甲酰氨基，烷基-CO-O-，烷基-O-CO-，-CONH<sub>2</sub>，烷基-O-CO-O-或烷基-CO-NH-。

"雙芳基" 一詞包含連接至苯基之雜芳基、連接至雜芳基之苯基(例如呋喃、吡啶、噁吩)、以及連接至苯基之苯基，苯基-苯基、雜芳基-苯基、雜芳基-苯基與苯基-雜芳基的例子分別地，包括：

15



20

"組成物" 一詞是包括一種包含特定的量的特定組成分之產物，以及任一種產物，其係(直接或間接地)由特定量的特定組成分混合而得者。

25

"併用投與" 一詞包括共同-投與(co-administration)，其中：1) 在實質上類似時間下對某一對象投與兩種或多種藥劑；與 2) 在不同的時間下，以獨立的間隔時間，其可能重疊或不重疊，對某一對象投與兩種或多種藥劑。

"對象"是指一種動物，宜為哺乳類，最好為人類，其為受治療、被觀護或實驗的對象。

"RXR 調節物"在這兒是指類視色素(Restinoid)-X 受體興奮劑類、部分的興奮劑、或拮抗劑，較佳地，此調節物係用於增加胰島素敏感性，根據某一看法，此調節物是一種 RXR 興奮劑。

糖尿病、X 症候群、與伴隨的症狀或併發症包括，譬如，IDDM、NIDDM、IGT、IFG、肥胖、腎病變、神經病變、視網膜病變、動脈硬化症、多囊性卵巢症候群、高血壓、缺血、中風、心臟疾病、激躁性腸疾、炎症、與白內障(cataracts)，糖尿病前狀況(prediabetic state)的實例包括 IGT 與 IFG。

本技藝中已知方法供測定所揭露的藥學組成物或所揭露的藥物組合物之供治療與預防疾病的目的之有效劑量，不管其中的藥物是否被配製在相同配方中，為了治療的目的時，說明書中所稱之"聯合有效量"，是指各個活性化合物或藥劑，在單獨或在併用組合下，可於組織系統、動物或人等被研究員、獸醫、醫生或其它臨床工作者研究的對象引出生物的或醫療反應的效果的量，其包括受治療的疾病或疾病的症狀之緩解；就預防的目的方面(例如，抑制疾病的發作或進展)，說明書中所稱之"聯合有效量"，是指各個活性化合物或藥劑，在單獨或在併用組合下，可於組織系統、動物或人等被研究員、獸醫、醫生或其它臨床工作者研究的對象抑制其疾病的發作或進展的劑量，疾病的延遲是藉由調節葡萄糖再吸收活性或其他糖尿病治療劑的活性或兩者而來，於是，本發明提供兩種或多種藥物的組合，其中，例如，(a)各藥物是以分別獨立的具治療或預防地有效量被投與；(b) 至少一種被併用投與的藥物在獨自被投與下是使用次-治療的或次-預防的量，但在與根據本發明的第二種或另外的藥物併用時是具有治療或預防的效果的；或(c)兩種藥物在單獨被投與下均為次-治療或次-預防的量，但當一起投與時為具

5

10

15

20

25

有治療或預防效果的。

"保護的基"一詞是指本技藝中所知，用於掩護官能基之部位，保護基可在接續的合成轉形反應或藉由代謝或其他活體內投與條件下被移除，製備本發明的化合物之任一過程期間，可能有需要及/或有必要去保護任一涉及的分子上面之敏感的或具反應性的基團，這可藉由傳統的保護基團達成，譬如那些被描述在 Protective Groups in Organic Chemistry，ed. J.F.W. McOmie，Plenum Press，1973；與 T.W. Greene & P.G.M. Wuts，Protective Groups in Organic Synthesis，Third Edition，John Wiley & Sons，1999. 者，保護基可在適當的後續階段運用本技藝中已知的方法除去，羥基與二醇之保護基的實例被提供如後。

供羥基的保護包括甲基醚類，經取代的甲基醚類，經取代的乙基醚類，取代的苯甲基醚類，與矽烷基醚類。

### 15 經取代的甲基醚類

經取代的甲基醚類之實例包括甲氧基甲基，甲基硫甲基，第三-丁基硫甲基，(苯基二甲基矽烷基)甲氧基甲基，苯甲氧基甲基，對-甲氧基苯甲氧基甲基，(4-甲氧基苯氧基)甲基，第三-丁氧基甲基，4-戊烯氧基甲基，矽氧基甲基，2-甲氧基乙氧基甲基，2,2,2-三氯乙氧基甲基，雙(2-氯乙氧基)甲基，2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基，四氫吡喃基，3-溴四氫吡喃基，四氫硫吡喃基，1-甲氧基環己基，4-甲氧基四氫吡喃基，4-甲氧基四氫硫吡喃基，4-甲氧基四氫硫吡喃基 S.S-二氧化物基，1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基六氫吡啶-4-基，1,4-二噁烷-2-基，四氫呋喃基，四氫硫呋喃基與 2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-7,8,8-三甲基-4,7-甲烷苯並呋喃-2-基。

### 經取代的乙基醚類

經取代的乙基醚類之實例包括 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-苯甲氧基乙基，1-甲基-1-苯甲氧基-2-氟乙基，2,2,2-三氯乙基，2-三甲基矽烷基乙基，2-(苯基硒基)乙基，第三-丁基，烯丙基，對-氯苯基，對-甲氧基苯基，2,4-二硝基苯基，苯甲基，與聚乙二醇醚類。

5

### 經取代的苯甲基醚類

10

經取代的苯甲基醚類之實例包括對-甲氧基苯甲基，3,4-二甲氧基苯甲基，鄰-硝基苯甲基，對-硝基苯甲基，對-鹵素苯甲基，2,6-二氯苯甲基，對-氰基苯甲基，對-苯基苯甲基，2-與4-吡啶甲基，3-甲基-2-吡啶甲基 N-氧化物基，二苯基甲基，p,p'-二硝基二苯甲基，5-二苯並環庚基，三苯基甲基， $\alpha$ -荼基二苯基甲基，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'-溴苯乙醯基)苯基二苯基甲基，4,4',4"-三(4,5-二氯胰亞醯胺基苯基)甲基，4,4',4"-三(乙醯丙酸基苯基)甲基，4,4',4"-三(苯甲醯基苯基)甲基，3-(咪唑-1-基甲基)雙(4',4"-二甲氧基苯基)甲基，1,1-雙(4-甲氧基苯基)-1'-芘基甲基，9-蒽基，9-(9-苯基)氧雜蒽基，9-(9-苯基-10-酮基)蒽基，1,3-苯並二硫戊烷-2-基，與苯並異噁唑基 S,S-二氧化物基。

15

20

### 矽烷基醚類

25

矽烷基醚類的實例包括三甲基矽烷基，三乙基矽烷基，三異丙基矽烷基，二甲基異丙基矽烷基，二乙基異丙基矽烷基，二甲基己基矽烷基，第三-丁基二甲基矽烷基，第三-丁基二苯基矽烷基，三苯甲基矽烷基，三-對-二甲苯基矽烷基，三苯基矽烷基，二苯基甲基矽烷基，與第三-丁基甲氧基苯基矽烷基。

### 酯類

除了醚類，羥基也可被作成酯予以保護，酯類的實例包括甲酸酯，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，*p*-P-苯基乙酸酯，3-苯基丙酸酯，4-酮基戊酸酯(levulinate)，4,4-(乙二硫基)戊酸酯，新戊酸酯，金鋼烷酸酯，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(mesitoate)，與聚乙二醇酯類。

### 10 碳酸酯類

碳酸酯類的實例包括甲基，9-茀基甲基，乙基，2,2,2-三氯乙基，2-(三甲基矽烷基)乙基，2-(苯基礦醯基)乙基，2-(三苯基膦基)乙基，異丁基，乙烯基，烯丙基，對-硝基苯基，苯甲基，對-甲氧基苯甲基，3,4-二甲氧基苯甲基，鄰-硝基苯甲基，對-硝基苯甲基，S-苯甲基硫碳酸酯，4-乙氧基-1-萘基，甲基二硫碳酸酯與聚乙二醇碳酸酯。

### 輔助的斷裂物

輔助的斷裂物之實例包括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-甲醯基苯礦酸酯，2-(甲基硫甲氧基)乙基碳酸酯，4-(甲基硫甲氧基)丁酸酯，與2-(甲基硫甲氧基甲基)苯甲酸酯。

### 混雜的酯類

混雜的酯類之實例包括 2,6-二氯-4-甲基苯氧基苯氧基乙酸酯，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(甲基巴豆酸酯)，鄰-(甲氧基羰基)苯甲酸酯，對-P-苯甲酸酯， $\alpha$ -荼酸酯，硝酸酯，烷基N,N,N',N'-四甲基膦基二醯胺酯，N-苯基氨基甲酸酯，硼酸酯，二甲基膦基硫醯基，與2,4-二硝基苯基次礦酸鹽。

5

### 礦酸酯類

礦酸酯類之實例包括硫酸酯，甲烷礦酸酯(mesylate)，苯甲基礦酸酯，與甲苯礦酸酯(tosylate)。

10

### 提供1,2-與1,3-二醇類之保護

#### 環形縮醛類與縮酮類

環形縮醛類與縮酮類的實例包括亞甲基，亞乙基，1-第三-丁基亞乙基，1-苯基亞乙基，(4-甲氧基苯基)亞乙基，2,2,2-三氯亞乙基，異亞丙基(acetonide)，環亞戊基，環亞己基，環亞庚基，苯亞甲基，對-甲氧基苯亞甲基，2,4-二甲氧基苯亞甲基，3,4-二甲氧基苯亞甲基，與2-硝基苯亞甲基。

15

#### 環形正酯類(Cyclic Ortho Esters)

環形正酯類的實例包括甲氧基亞甲基，乙氧基亞甲基，二甲氧基亞甲基，1-甲氧基亞乙基，1-乙氧基亞乙基，1,2-二甲氧基亞乙基， $\alpha$ -甲氧基苯亞甲基，1-(N,N-二甲基胺基)亞乙基衍生物， $\alpha$ -(N,N-二甲基胺基)苯亞甲基衍生物，與2-氧雜環亞戊基。

20

#### 矽烷基衍生物類

矽烷基衍生物類之實例包括二-(第三-丁基)亞矽烷基，與1,3-(1,1,3,3-四異丙基二亞矽氧烷基)衍生物。

25

### 葡萄糖再吸收抑制劑類

處理高血糖症的一種方法是將過量的葡萄糖直接地排泄入尿中，以使血液中葡萄糖含量為正常化，例如，鈉-葡萄糖共運輸物(cotransporters, SGLTs)，其主要被發現在腸和腎臟的絨毛膜裡，在葡萄糖吸收的正常過程中，是活躍地介入之蛋白質家庭，在他們之中，SGLT1 是存在小腸和腎臟的上皮細胞(Lee et al. 1994)，而 SGLT2 被發現在腎臟的上皮層中(You et al., 1995, Mackenzie et al., 1994)，小腸中的葡萄糖吸收主要由SGLT1 媒介，其為具有  $\text{Na}^+$ ：葡萄糖之運輸比率為 2：1 的高-親合力低-容量的運輸者； SGLT2，亦稱SAAT1，係以  $\text{Na}^+$  和葡萄糖在運輸比率為 1：1 下，呈現作用為低-親合力高-容量的運輸者，這些SGLTs 的特性被描述在表1：

表 1

15

等形物	組織	化學計量	較佳的受質	$K_m^*$ 試管中	$TmG^{**}$ 試管中	$K_m^*$ 活體內
SGLT1	小腸	2：1	D-葡萄糖 D-半乳糖	0.1	nd	Nd
	腎(S1, S3)	2：1	D-葡萄糖 D-半乳糖	0.39	7.9	0.3
SGLT2 (SAAT1)	腎(S3)	1：1	D-葡萄糖	1.64	83	6

\*(mM) D-葡萄糖

\*\* 最大運輸速率 p莫耳/分鐘/毫米

腎臟的葡萄糖再吸收是經由SGLT1 和 SGLT2 媒介(Silverman et al., 1992; Deetjen et al., 1995)，血漿葡萄糖在小球被過濾並在近端腎小管中經上皮被再吸收，SGLT1 和 SGLT2 位於上皮的頂端血漿膜中並從內部鈉梯度獲得他們的能量，其係由位於底外側膜上的  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase 泵浦產生，一旦再吸收，升高的胞液葡萄糖然後被運輸至間質的空隙中以方便葡萄糖運輸(GLUT1 和 GLUT2)，於是，SGLTs的抑制可透過腎中壓制葡萄糖的再吸收而減少血漿中葡

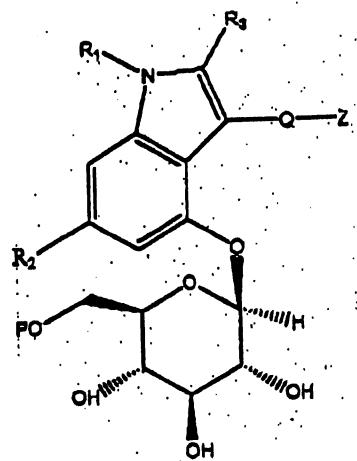
25

葡萄糖量，SGLT抑制劑的治療或預防有效量，譬如那足以增加患者的尿葡萄糖排泄、或減少血漿葡萄糖之所要的每天量，可輕易地使用文獻中已建立的方法被決定，最近，已發現，根皮昔(phlorizin)，其為存在於薔薇科(Rosaceae)植物(例如，蘋果、梨等)的樹皮與莖中之一種天然的葡萄糖昔，可抑制位於腸與腎臟的絨毛膜的 $\text{Na}^+$ -葡萄糖共-運輸物，藉由抑制 $\text{Na}^+$ -葡萄糖共-運輸物的活性，根皮昔抑制腎小管葡萄糖的再吸收與促進葡萄糖的排泄，使得經由每日皮下施用，可使血漿中的葡萄糖值被長期受控制維持在一個正常的值下(Journal of Clinical Investigation, 1987, Vol. 79. p. 1510)。

其它的SGLT抑制劑類，包括烷基-和苯基-葡萄糖昔，1-5-異噁啉礦鹽基)-2-甲基六氫吡啶-HCl(間接地經由蛋白質激酶C)，對-氯汞苯甲酸酯(PCMB)，N, N' -二環己基碳二醯胺(DCCD)銅與鎘離子，與三價的鑭化物。

## B. 化合物

本發明的特色為具式(I)之化合物：



其中

(I)

$R_1$  為  $H$ ， $C_{1-4}$ 烷基，或  $R_4R_5N-(CO)-$ ；各個  $R_4$  與  $R_5$  分別獨立地為  $C_{1-5}$ 烷基；

$R_2$  為  $H$ ， $F$ ， $Cl$  或  $C_{1-4}$ 烷基；

$R_3$  為 H 或  $C_{1-4}$  烷基，除非當  $R_3$  為  $C_{1-4}$  烷基時，則  $R_2$  為 H；

$Q$  為  $-C=O-$ ，或  $-CH_2)_n-$ ，其中  $n = 0, 1$ ，或 2；

$P = H, C_{1-7}$  鹼基，或  $(C_{1-6}$  烷氧基) 羰基；且

$Z$  為經取代的或無取代的，且為選自  $C_{3-7}$  環烷基，苯基，具有 1 或 2 個雜原子分別獨立地選自 N、O、與 S 之 5- 或 6-員的雜環基，9- 或 10-員的稠合的雙環(例如萘基)，或稠合的雜環基，其中所述的稠合的雜環基具有介於 1 與 4 個分別獨立地選自 N、O、與 S 的雜原子。

較佳的式(I)的化合物之實例包括那些其中：(a)  $R_1$  為 H；(b)  $R_2$  為 H，甲基，或乙基；(c)  $Q$  為  $-CH_2)_n-$  且  $n$  為 1 或 2；(d)  $Z$  為無取代或分別獨立地經取代 1 至 3 個分別獨立地選自下列的取代基：  
 $C_{1-4}$  烷氧基，苯氧基， $C_{1-4}$  烷基， $C_{3-6}$  環烷基，鹵素，羥基，氰基，胺基， $C_{1-4}$  烷硫基， $C_{1-4}$  烷基磺醯基， $C_{1-4}$  烷基亞磺醯基， $C_{1-4}$  脂基烷基，單-與二-( $C_{1-4}$  烷基)胺基，苯基， $C_{1-4}$  烷基胺基磺醯基( $SO_2NHR$ )，胺基( $C_{1-4}$  烷基磺醯基)( $NHSO_2R$ )， $C_{1-4}$  二烷基胺基亞磺醯基( $SONHRR$ )， $C_{1-4}$  烷基醯胺基( $NHCOR$ )， $C_{1-4}$  烷基甲醯胺基( $CONHR$ )，含有介於 1 與 3 個分別獨立地選自 N、S、與 O 之 5-6 員雜環基；且其位於 Z 上面之取代基可再分別獨立地經取代介於 1 與 3 個分別獨立地選自下列的取代基： $C_{1-4}$  烷氧基， $C_{1-4}$  烷基，鹵素，羥基，氰基，胺基，單或二  $C_{1-4}$  烷基胺基與  $C_{1-4}$  烷硫基；(e) Z 為 4- 經取代的苯基，3,4- 二取代的苯基，二苯甲醇基，經取代或無取代的噁吩，雙芳基，苯並呋喃基，二氫苯並呋喃基，4- 經取代的吡啶基，苯並[b]噁吩基，色滿基，苯並硫苯基，氫茚基，或萘基；(f) Z 為無取代或經取代 1 或 2 個分別獨立地選自下列的取代基：甲氧基，乙氧基，氟，氯，甲基，乙基，丙基，丁基，與異丙基；(g) Z 為聯苯基，4-(3-吡啶基)苯基，4-(2-噁吩基)苯基，2-(5-苯

基)硫苯基，4-(1H-吡唑-1-基)-苯基，(4-乙基)苯基，(4-丙基)苯基，(4-甲氧基)苯基，二氫苯並呋喃-5-基或二氫苯並呋喃-6-基；(h) R<sub>1</sub>為H；且R<sub>2</sub>為H甲基乙基丙基或異丙基；(h) Q為-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-；n為1或2；且R<sub>2</sub>為H，甲基或乙基；(i) P為H，C<sub>1-3</sub>醯基，或(C<sub>1-3</sub>烷氧基)羧基；(j) R<sub>1</sub>為H；R<sub>2</sub>為H，甲基或乙基；Q為-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-且n為1或2；且Z為4-經取代的苯基，3,4-二經取代的苯基，二苯甲醇基，經取代或無取代的噁吩，雙芳基，苯並呋喃基，二氫苯並呋喃基，4-經取代的吡啶基，苯並[b]噁吩基，色滿基，苯並硫苯基，氳茚基，或荼基；(k) R<sub>1</sub>為H；R<sub>2</sub>為H，甲基或乙基；其中Z為4-經取代的苯基，3,4-二經取代的苯基，二苯甲醇基，經取代或無取代的噁吩，雙芳基，苯並呋喃基，二氫苯並呋喃基，4-經取代的吡啶基，苯並[b]噁吩基，色滿基，苯並硫苯基，氳茚基，或荼基；與Z為無取代或經取代1或2個分別獨立地選自下列的取代基：甲氧基，乙氧基，氟，氯，甲基，乙基，丙基，丁基，與異丙基；(l) 以及併用上述的混合物。

較佳實例包括：2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-1H-吲哚-4-基氧}-β-D-葡萄吡喃糖昔；2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-1-甲基-1H-吲哚-4-基氧}-β-D-葡萄吡喃糖昔；2-{3-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-1H-吲哚-4-基氧}-β-D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-6-O-甲氧基羧基-β-D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-6-O-乙氧基羧基-β-D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-6-O-己醯基-β-D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-甲基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖昔；2-(3-聯苯基-4-基甲基-1H-吲哚-4-基氧)-β-D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙氧基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-甲基硫烷基-

苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙基-苯甲基)-6-甲基-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-噁吩-3-基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；與2-[3-(4-吡啶-3-基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔。

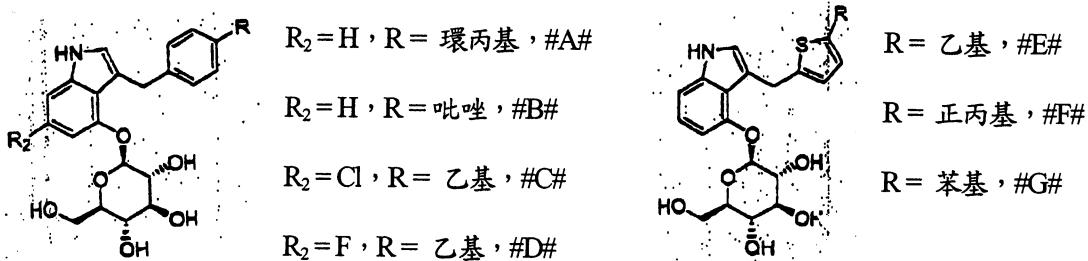
較佳化合物的其他實例包括：2-{3-[2-(2,3-二氳-苯並呋喃-5-基)-乙基]-1H-吲哚-4-基氧}-6-O-乙醯基- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(2-苯並[1,3]二噁唑-5-基-乙基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-{3-[2-(2,3-二氳-苯並[1,4-1二噁阱-6-基]-乙基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(2-萘-2-基-乙基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-{3-[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基]-1H-吲哚-4-基氧}- $\beta$ -葡萄吡喃糖昔；2-{3-[2-(4-甲氧基-苯基)乙基]-6-甲基-1H-吲哚-4-基氧}- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(3-氟-4-甲基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-丙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-異丙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(2-氟-聯苯基-4-基甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(3-氟-4-甲氧基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-苯氧基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-氯-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-(3-萘-2-基甲基-1H-吲哚-4-基氧)- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔與2-[3-(4-乙基-苯甲基)-2-甲基-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔。

本發明的化合物之其他實例包括：2-{3-[2-(4-乙基-苯基)-乙基]-1H-吲哚-4-基氧}- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[1-二乙基胺基甲醯基-3-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-1-甲基-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1-異丙基-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄

5 吡喃糖昔；2-[3-甲基-2-噻吩基(-1H-吲哚-4-基氧)- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-(3-(2,3-二氢-苯並呋喃-5-基甲基)-1H-吲哚-4-基氧)- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔與2-[3-(4-乙基苯甲醯基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔與2-[3-(4-甲氧基-苯基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔。

其他的實例包括：2-[3-(4-環丙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-吡唑-1-基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[6-氯-3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙基-苯甲基)-6-氟-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(5-乙基-噻吩-2-基甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(5-丙基-噻吩-2-基甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔與2-[3-(5-苯基-噻吩-2-基甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔。

15



20

25

更佳的化合物包括：2-{3-[2-(2,3-二氢-苯並呋喃-5-基)-乙基]-1H-吲哚-4-基氧}- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-{3-[2-(2,3-二氢-苯並呋喃-5-基)-乙基]-1-甲基-1H-吲哚-4-基氧}- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(3-氟-4-甲基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-甲基硫烷基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙基-苯甲基)-6-甲基-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-甲基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-6-O-甲氧基羧基- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-6-O-乙氧基

5 羰基- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-丙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基  
氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-(3-(4-噁吩-3-基-苯甲基)-1H-吲哚-4-  
基氧)-D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-環丙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基  
氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-吡唑-1-基-苯甲基)-1H-吲哚-4-  
基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[6-氯-3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-  
基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙基-苯甲基)-6-氯-1H-吲哚-4-  
基]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(5-乙基-噁吩-2-基甲基)-1H-吲哚-4-  
基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔與 2-[3-(5-苯基-噁吩-2-基甲基)-1H-吲哚-4-基  
氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔。

10 最佳的化合物為：2-{3-[2-(2,3-二氯-苯並呋喃-5-基)-乙  
基]-1H-吲哚-4-基氧}- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙基-苯甲  
基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙基-苯甲  
基)-1H-吲哚-4-基氧]-6-O-乙氧基羰基- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔與  
2-(3-(4-噁吩-3-基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧)- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔。

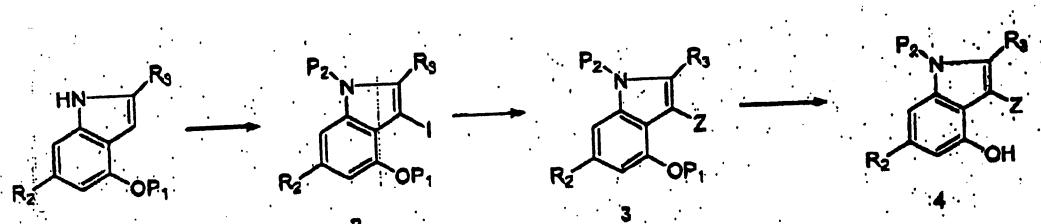
15

### C. 合成方法

本發明的各種化合物可根據傳統的有機化學合成方法或根  
據組合的或主體的(matrix)合成方法製備，下述三個圖表與化  
學實例1-38提供一般性的指引。

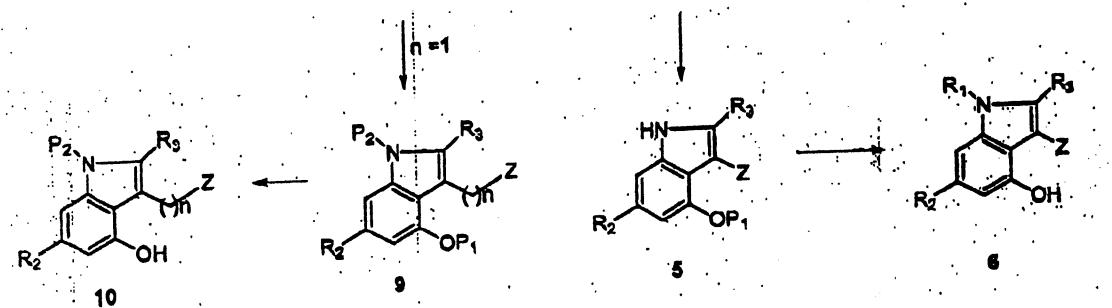
20

圖表 1.



25

5



10

其中  $R_3$  為氫且  $Z$  為芳族環之本發明的化合物，可根據概述於圖表 1 與 3 之方法製備，其中的  $R_2$  為被定義於申請專利範圍第 1 項中之異於氫之任一基之式 1 化合物是從可以購得或容易地製備之 4-經取代的 2-羥基苯甲醛製備 [Acta Chem. Scand. 1999, 53, 258; WO 2003043621]，如 Fresneda et al.，[Tetrahedron 2001, 57, 2355-2363] 中揭露的方法。

15

其中  $P_1$  為苯甲基或甲基且  $P_2$  為礦鹽基的式 2 的化合物的製法，可使用氯碘化物，在鹼(例如吡啶)存在下，在二氯甲烷中，將可購得的苯甲氧基吲哚或其中的  $R_2$  為被定義於申請專利範圍第 1 項中之異於氫之任一基之式 1 化合物進行碘化反應，接著以苯礦鹽基保護吲哚氮而製備。

20

式 3 的化合物可採用在已知的 Suzuki 偶合反應條件下 [Miyaura, N.; Suzuki, A.; Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483]，令式 2 的化合物與經選擇的芳基或雜芳基硼酸類偶合而得；其中的  $Z$  為雙芳基之式 3 的化合物，或可由偶合購得的雙芳基硼酸類或經由兩個接續的偶合反應而得，第一個偶合反應加入購得的 4-氯苯基硼酸，接著在 Suzuki 反應條件下添加第二種芳基或雜芳基硼酸。

25

式 3 的化合物之吲哚氮可被一種鹼(例如氫氧化鉀)保護，在迴流的乙醇中，製備得式 5 的化合物；令式 5 的鈉鹽與烷基鹵化物反應，製得  $N$ -烷基化的( $R_1$ )產物，接著在 10-30 psi 的氫氣壓力下，進行以鉑催化的氫化反應，製得式 6 的化合物。

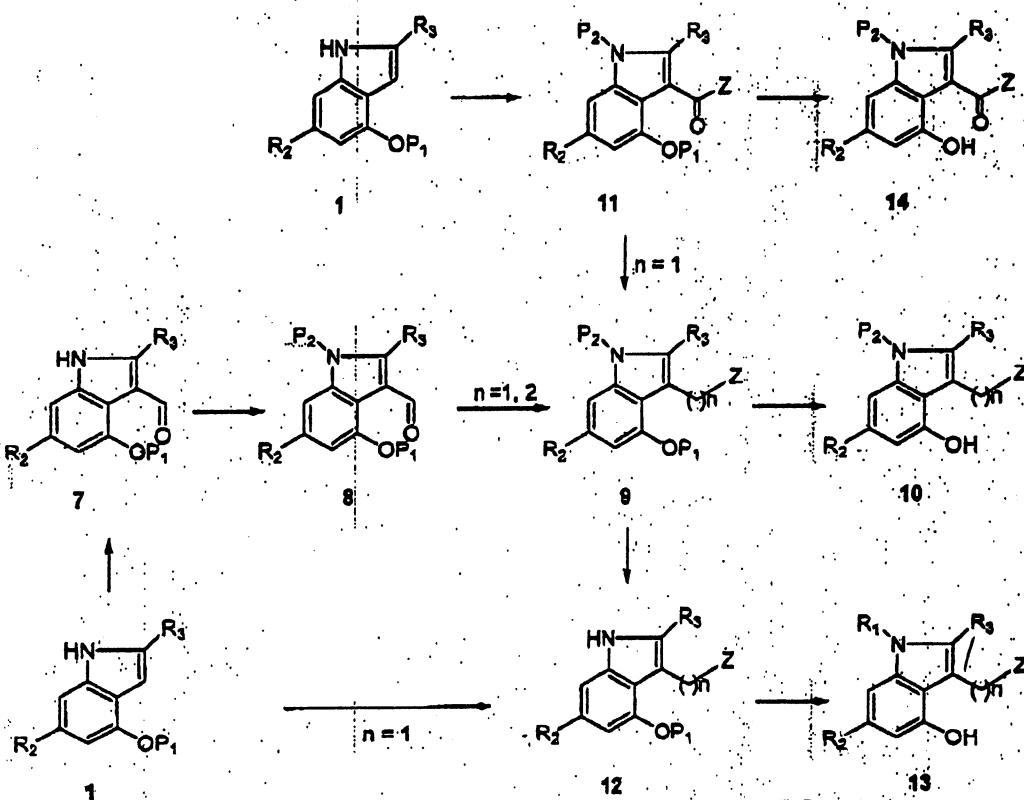
式2的化合物也可在0°C下，於乾燥的THF中，以乙基溴化鎂處理，接著添加芳基羧醛，製得一種吲哚甲醇，此粗製的吲哚甲醇可以於-78°C下，在二氯甲烷中與三乙基矽烷及氯化錫反應，製得其中n為1之式9的化合物。

5 式3或9的化合物之苯酚保護基可以被除去，當P<sub>1</sub>為甲基時，使用三溴化硼，在-78°C下，在氯化的溶劑中反應，或當P<sub>1</sub>為苯甲基時，使用在10-40 psi的氫氣壓下進行催化氫化反應，製得式4或10的化合物。

10

圖表 2

15



20

25

其中的n為1或2的本發明的化合物可根據概述於圖表2與3之方法製之，其中的R<sub>2</sub>為氫且R<sub>3</sub>為被定義於申請專利範圍第1項中之異於氫之任一基之式1化合物，可由3-胺基-鄰-甲酚或2-甲基-3-苯基甲氧基苯胺製備[Pitzele, et al. EP 155635, 1985]，如Dillard et al.揭露於[J. Med. Chem. 1996, 39, 5119-5136]中之方法。

其中的P<sub>1</sub>為苯甲基的式7的化合物可以在已知的反應條件下，以磷醯氯化物使式1的化合物進行甲醯化反應而得，經合成的式7的化合物或購得的4-苯甲氧基-1H-吲哚-3-羧醛的吲哚氮，可經二-第三-丁基二碳酸酯或N,N-二乙基胺基甲醯基氯處理而被保護，製得式8的化合物，這些經保護的吲哚類可經炔化物在標準的Wittig反應條件下處理，製得一種化合物的E/Z混合物，將此烯烴還原，可製得其n為2之式9的化合物。

式8的化合物也可在THF中，以芳基溴化鎂處理，製得吲哚甲醇，此粗製的吲哚甲醇可以於-78°C下，與三乙基矽烷及氯化錫在二氯甲烷中反應，製得其中n為1之式9的化合物。

或者，其中R<sub>2</sub>與P<sub>1</sub>為甲基且R<sub>3</sub>為氫的式1化合物或可購得的4-甲氧基吲哚，可在標準的Friedel-Craft醯化反應條件下，以經取代的苯甲醯基氯處理，接著以苯磺醯基氯保護吲哚氮以製得式11的化合物，再於三氟乙酸存在下，於氯化的溶劑中以氫硼化鈉進行還原反應，可製得式9的化合物，其中的Z為4-溴苯基的式11的化合物可再與經取代的芳基或雜芳基硼酸在標準的Suzuki反應條件下進行偶合反應，製得雙芳基類似物。

式9或11的化合物之苯酚保護基可以被除去，當P<sub>1</sub>為甲基時，使用三溴化硼，在-78°C下，在氯化的溶劑中反應，或當P<sub>1</sub>為苯甲基時，使用在10-40 psi的氫氣壓下進行催化氫化反應，製得式10或14的化合物。

式9的化合物之吲哚氮之脫保護，可利用在0°C下，於氯化的溶劑中，以三氟乙酸處理，除去BOC基，或以含水的鹼(例如氫氧化鈉)，除去N,N-二乙基胺基甲醯基，製得式12的化合物，吲哚氮的進一步烷基化反應後，接著以前述的方法進行苯酚基的脫保護反應，製得式13的化合物。

5

或者，其中的n為1且R<sub>3</sub>為異於氫之任一基之式12化合物，可以直接地由式1的化合物與芳族醛，在0°C下，二氯甲烷中，在三乙基矽烷及三氟乙酸存在下製得[Appleton, J. E. et. al., Tetrahedron Letter, 1993, 34, 1529]。

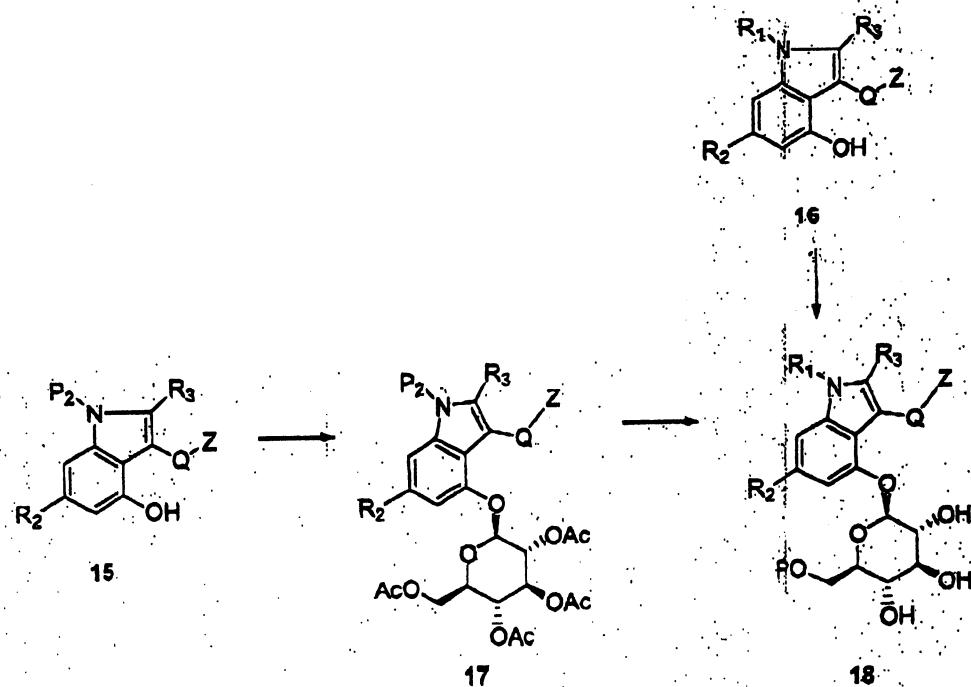
10

圖表 3

15

20

25



5

其中的Q與Z為被定義於申請專利範圍第1項中且R<sub>1</sub>為氫之式17化合物，可製自式15的化合物(其為其中Q不存在之式4化合物，或其中Q為(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>且n為1或2之式10化合物，或其中Q為C=O之式14化合物)，根據圖表1或2的方法製備，係在適當的溶劑中，例如丙酮，乙禢或DMF中、鹼性條件下，例如碳酸鉀或碳酸鋰存在下，以2,3,4,6-異-O-乙醯基- $\alpha$ -D-葡萄吡喃糖基溴進行酚基的糖昔化反應而得，吲哚氮與乙醯基的脫保護反應可使用鹼(例如氫氧化鉀或氫氧化鈉)，在迴流中的乙醇中以一步驟完成，製得其中P為氫之式18的化合物。

10

15

其中的Q與Z為被定義於申請專利範圍第1項中，P為H且R<sub>1</sub>為氫或任一異於氫之基的式18之化合物，可由式16的化合物(其為其中Q不存在之式6化合物，或其中Q為(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>且n為1或2之式13化合物)，根據圖表1或2的方法製備，藉由如上述的苯酚基之糖昔化反應，再於室溫下，醇性溶劑(例如甲醇)中，在溫和的鹼性條件(例如碳酸鉀或甲醇鈉)下進行脫保護反應。

其中的P為H之化合物18，可以一當量的烷基氯甲酸酯或烷基酸氯化物，在可力丁中，進行選擇性醯化葡萄糖的6-OH，製得式18的化合物，其中P為醯基或烷氧基羧基。

20

#### D. 另外的糖尿病治療劑

根據本發明，可被使用作為醫藥組成物、配製劑、或治療的併用組合方法中之第二種或第三種糖尿病治療劑者包括，但不限於表2中所出示者。

25

表 2

與 SGLT 抑制劑類的併用療法

作用機制或分類	藥物/化合物
雙胍類(Biguanide) (類)	美特福明(metformin) Fortamet (metformin XT) Metformin GR metformin XL NN-414 fenofibrate/metformin 併用物
胰島素生長激素(Secretagogue)(機制) 磺醯基脲( Sulfonylureas ) (分類)	格利美帕利得(glimeparide) glyburide/glibenclamide 併用物 glyburide/metformin 併用物 glipizide glipizide/metformin 併用物 gliclazide chlorpropamide tolbutamide tolazamide
胰島素生長激素(機制)， 美格利耐得(Meglitinides) (分類)	repaglinide nateglinide mitiglinide
Alpha-葡萄糖昔抑制劑類 (機制)	acarbose miglitol voglibose emiglitate
胰島素與胰島素類似物(分類)	胰島素 lispro

	胰島素 glargin
	胰島素 detemir
	胰島素 glulisine
	胰島素 aspart
	人胰島素 (Humulin R)
	人胰島素(Novolin R)
	人胰島素(Novolin BR)
	胰島素，鋅懸濁劑 (Humulin L)
	胰島素NHP (Humulin N)
	胰島素，鋅懸濁劑 (Novolin L)
	胰島素NHP (Novolin N)
	胰島素，鋅懸濁劑 (Humulin U)
	人胰島素，regular and NHP mix (Humulin 50/50)
	人胰島素，regular and NHP-mix (Humulin 70/30)
	人胰島素，regular and NHP mix (Novolin 70/30)
吸入的胰島素 (分類)	Exubera
	AERx胰島素糖尿病管理系統
	AIR 吸入的胰島素
口服胰島素 (分類)	Oralin
PPAR gamma (機制)	rosiglitazone
	rosiglitazone/metformin 併用物
	pioglitazone
	Isaglitazone (netoglitazone，MCC-555)
	rosiglitazone/磺醯基脲
	ragaglitazar
	balaglitazone (NN-2344)
	R-483
	rivoglitazone (CS-011)

	FK-614
	SCD-DKY
	Tesagliptazar
	T131
	CLX0921
	LY-293111 (VML-295)
	MBX 102
	AA10090
	CDDO (TP-155C)
	DRF-2189
	PHT-46
	farglitazar
	GW-7845
	L-764406
	NC-2100
	PN 2022 (PN 2034)
PPAR alpha/gamma 雙重興奮劑 (機制)	MK767/MK0767 (KRP 297)
	muraglitazar (BMS-298585)
	tesagliptazar
	LY-818
	Oxeglitazar (EML-4156)
	LY-929
	BVT-142
	DRF-2655
	DRF-4832
	DRF-4158
	LY-465608
	KT6-207

	LSN-862
PPAR alpha 興奮劑 (機制)	Fenofibrate
	Gemfibrozil
	Clofibrate
	Ciprofibrate
	Benzafibrate
	K-111
	LY518674 (LY674)
	KRP-101
	NS-220
	GW-9578
	GW-7647
	GW-9820
	LF-200337
	ST-1929
	Wy-14643
PPARdelta 興奮劑 (機制)	GW501516
	GW-1514
	L-165041
	GW 8547
PPARalpha/delta 雙重興奮劑 (機制)	GW-2433
PPARgamma/delta 雙重興奮劑 (機制)	None in the last PPAR CEA
PPARalpha/gamfna/delta 調節物 (機制)	CLX-0940
RXR 興奮劑 (機制)	
胰島素生長激素 (機制), GLP-1 類似物 (分類)	Exanatide 可注射劑
	Exanatide LAR可注射劑
	Exanatide 口服劑

	Liraglutide
GLP-1 興奮劑 (機制)	Exenatide (AC2993)
	liraglutide (NN2211)
	LY-307161
	CJC-113
	ZP10
	GLP-1
	BIM-51077
DPPIV 抑制劑 (機制)	LAF-237
	P32/98
	P93/01
	NVP-728
脂肪酶抑制劑 (機制)	羅氏纖(Orlistat)
	ATL962
葡萄糖激酶活化劑 (機制)	Ro 28-1675
	Ro 27-4375
beta-3 興奮劑 (機制)	LY-337604
	L-796568
	CP-331684
	CP-331679
	CP-114271
	Rafabegron (TAK-677)
	YM-178
	N5984
	GW427353
IBAT 抑制劑 (機制)	AZD-7806
	SC-990
	SC-017

	GW-264
HM74a/HM74 興奮劑 (機制)	Acipimox
Glucocorticoid 拮抗劑 (機制)	A348441
	A362947
	CP394531
	CP409069
	CP472555
胰增血糖素磷酸化酶 a 抑制劑 (機制)	NN4201
	Ingliforib (CP368296)
FXR 拮抗劑 (機制)	GW-4064
LXR 興奮劑 (機制)	GW-3965
	T-0901317
	T-0314407
FXR 拮抗劑 (機制)	
GLP-1 類似物 (分類)	Albugon
GSK-3beta 抑制劑 (機制)	
PTP-1b 抑制劑 (機制)	ISIS-113715
	KP102
Amylin 受體興奮劑	Pramlintide (symlin/amylin)
NO 掃除劑 (機制)	NOX-700
11 beta-羥基類固醇 脫氫酶抑制劑	BVT-3498
肽YY 荷爾蒙	AC-162325
胰增血糖素拮抗劑 (機制)	NN-2501
PEPCK 抑制劑 (機制)	R1438
抑制促生長素釋放因子 (機制)	SOM230
CPT-1 抑制劑 (機制)	ST1326
羧基羥酶抑制劑 (機制)	MLN-4760
體瘦素類似物 (分類)	Metileptin

## E. 併用組合物

本發明具特色的組合療法包括投與葡萄糖再吸收抑制劑(譬如SGLT抑制劑)與至少一種糖尿病治療劑供治療糖尿病或X症候群、或其伴隨的症狀或併發症，SGLT抑制劑類在許多的NIDDM的模式中所顯現的效力證實此藥物單獨供治療人的NIDDM之利用性，由於葡萄糖再吸收抑制劑類具有與他種糖尿病治療劑(例如RXR)明顯不同的作用機制，所揭露的併用法，相較於使用各單獨的藥物，具有可使用較少的併用劑量即達到所要的治療或藥學效力的優點，於是可減少一或多種的不良副作用，其常常包括體重增加、水腫、心臟肥大、肝腫大、低血糖症、或肝毒性、或其任一種組合。

本發明提供一種供治療罹患糖尿病或X症候群、或其伴隨的症狀或併發症的對象的方法，此方法係包括對所述患者投與聯合有效量的葡萄糖再吸收抑制劑，併用聯合有效量的糖尿病治療劑，本發明的一目的中，糖尿病的治療劑是一種可增加患者的胰島素敏感性之RXR興奮劑或拮抗劑，在本技藝中，試劑的胰島素增敏活性的測定方法是已被熟知者，例如，胰島素增敏劑在口服葡萄糖耐性試驗中可增加患者的葡萄糖耐性。

明確地，糖尿病或X症候群、或其伴隨的症狀或併發症係選自IDDM、NIDDM、IGT、與IFG。

特別地，此葡萄糖再吸收抑制劑是一種SGLT1及/或SGLT2抑制劑，更明確地說，此葡萄糖再吸收抑制劑類是選自式(III)的化合物及其衍生物。

就醫藥方面的用途，式(III)的化合物之鹽或鹽類是屬於無毒性的"藥學可接受的鹽或鹽類"，然而，其他的鹽類也有用於供製備本發明的化合物或其藥學可接受的鹽類，代表性的有機或無機酸類包括，但非僅限於：氯氫酸，氫溴酸，氫碘酸，過氯

酸，硫酸，硝酸，磷酸，乙酸，丙酸，羥基乙酸，乳酸，琥珀酸，順丁烯二酸，反丁烯二酸，蘋果酸，酒石酸，檸檬酸，苯甲酸，扁桃酸，甲礦酸，羥基乙礦酸，苯礦酸，草酸，巴沫酸，2-荼礦酸，對-甲苯礦酸，環己烷氨基礦酸，水楊酸，糖精酸或三氟乙酸，代表性的鹼性/陽離子鹽類包括，但非僅限於：長效性盤尼西林(benzathine)，氯普卡因，膽鹼，二乙醇胺，乙二胺，美谷明(meglumine)，普卡因(procaine)，鋁，鈣，鋰，鎂，鉀，鈉，或鋅，式(IV)的化合物或其藥學可接受的鹽，可包括其分子內的鹽，或其溶劑化物或水合物。

10

#### F. 投藥、調配藥劑、與作成劑量

所揭露的化合物、組成物、及併用物被用於治療葡萄糖與脂質代謝的疾病之利用性可根據本技藝中已被熟知的方法(參考被列於下面的參考資料)，以及揭露如下的所有方法測定：US PATENT NOs. 5424406, 5731292, 5767094, 5830873, 6048842, WO 01/16122 與 WO 01/1612，其均被併入於此為參考，此化合物可用任何方便的方法投與給患者，包括，但非僅限於：靜脈內、口服、皮下的、肌肉內、皮內的與非經消化道的投與路徑，較佳地，配製劑是供口服投與。

15

20

本發明也提供一種醫藥組成物，其係包含一或多種的葡萄糖再吸收抑制劑類與一或多種糖尿病治療劑與藥學可接受的載劑。

25

產品的每日劑量可在很大的範圍間變化，對每一成人每天的劑量為從1至1000毫克，供口服投與時，組成物宜被作成錠劑，其中包含0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250或500毫克的活性組成分供受治療的患者之症狀調整，此化合物可每天投與1至2次，劑量當然也可有變化，

係取決於患者的需求、受治療的病況之嚴重性與所用的化合物；可以每日投與或後-週期地用藥，較佳地，這些組成物係被作成劑量型式，例如錠劑、丸劑、膠囊、粉劑、粒劑、滅過菌的非經消化道的溶液或懸濁劑、計量的氣溶液或液體噴劑、滴劑、小玻瓶、自動注射器裝備或栓劑；供經口的非經消化道的，鼻內的，舌下的或直腸的投與，或供吸入或吹入的投與法，或者，組成物可以呈現適於供一星期一次或一個月一次投與的型式，例如，活性化合物的不可溶的鹽(例如癸酸鹽)可被作成儲存的製劑供肌肉注射；為製備固體組成物，例如錠劑，主要的活性組成分(們)，被混合上藥學載劑，例如傳統的製作錠劑的組成分，例如玉米澱粉、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或膠質物，以及其它的配藥稀釋劑，例如水，以形成包含一種或更多種葡萄糖再吸收抑制劑類與一或多種糖尿病治療劑，或其藥學可接受的鹽的均質混合物之固體預配製的組成物，當提到這些成均質的預配製的組成物時，是指此活性組成分(們)是均勻地被分散於組成物中，使得組成物可容易地被再分成等有效劑量的劑型，例如錠劑、藥丸與膠囊劑，此固體的配製組成分然後被分配成含有自0.1至約500毫克的本發明之活性組成分之如上述的單位劑量型式，此新穎組成物之錠劑或丸劑可被塗覆或被化合以提供具延長作用的優點，例如，此錠劑或丸劑可包含內層的劑量與外層劑量的組分，較外層成為內層物之外封套，兩組份可被一層腸溶膜隔開，使其在胃中能抗崩解並使較內層的組份得以完整地通過十二指腸或延遲被釋放，有各式各樣的材料可被使用作為這類腸溶膜或塗覆物，這類材料包括許多帶有蟲膠、十六烷基醇與醋酸纖維素的材料之聚合性酸類。

液態型式的本發明的新穎組成物，供口服或經注射投與者包括，水溶液、適當地調味的糖漿液，水性或油性懸浮劑、與以食用油(譬如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油)，以及酏劑與類似的藥學載劑調味的乳劑，供水性懸浮液使用的適當的分散用或懸浮用劑，包括合成的與天然的膠，譬如紫雲英膠樹、金合歡、藻膠、葡聚糖、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙烯-吡咯啶酮或明膠；在適當調味的懸浮用或分散用劑中的液體型式也可包含合成的與天然的膠，譬如紫雲英膠樹、金合歡、甲基纖維素等等，供非經消化道的投與時，需使用除菌的懸浮液或水溶液，當需使用靜脈內投與時，常需使用含有適當的防腐劑之等滲性的製劑。

較佳地，併用一種或多種本發明的葡萄糖再吸收抑制劑，單獨或併用一或多種另外的糖尿病治療劑時，可採用一天一次劑量，或將一天的總劑量分成二、三或四次投與，此外，根據本發明之一種或多種的葡萄糖再吸收抑制劑及/或一或多種的糖尿病治療劑，可為鼻內用型式，利用適當的鼻內載劑呈鼻內劑型被投與，或經由皮膚貼片等行家所熟知的方式投藥，要以經由皮膚遞送系統的型式投藥時，劑量的投與當然是連續的而非間間斷斷的。

例如，作為口服投與而使用錠劑或膠囊劑時，活性藥物組分可被與一種口服的、無毒性、藥學可接受的惰性載體(譬如乙醇、甘油、水，等等)併用，再者，當想要或有必要時，也可於混合物中加入適當的黏合劑、潤滑劑、崩解劑與著色劑，適當的粘結劑包括，非限制地，澱粉、明膠、天然糖類，譬如葡萄糖或beta-乳糖，玉米甜味劑，天然與合成的膠，譬如金合歡膠、紫雲英膠樹膠或油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、醋

酸鈉、氯化鈉等等；崩解劑包括，非限制地，澱粉、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、黃蓍膠(xanthan)等等。

當本發明被用於併用投與時，各化合物可被同時、相繼、或被配成單獨的藥學組成物而被共同-投與，其中的化合物可分開地被投與，每種化合物每天被投與的劑量次數不需要相同，例如其中一種化合物具有較大的持續活性時，可被投與較少的次數。

最佳的被投與劑量可輕易地由行家判定，且將視所用的特別化合物、製劑的強度、投藥的模式、與病況的進展而改變，此外，與受治療的患者相關的因素，包括年齡、體重、飲食與投藥的時間，均可能導致需要調整劑量。

本發明的新穎組成物也可呈微脂質遞送系統的型式被投與，例如小型單層囊泡，大型單層囊泡，與多重囊泡；微脂粒可由各式各樣的脂質形成，包括，但不限於兩性的脂質類，例如磷脂醯膽鹼類(phosphatidylcholines)、鞘磷脂類(sphingomyelins)，磷脂醯乙醇胺類，磷脂醯膽鹼類，心磷脂類(cardiolipins)，磷脂醯絲氨酸類，磷脂醯甘油類，磷脂酸類，磷脂醯肌醇類，二醯基三甲基銨丙烷類，二醯基二甲基銨丙烷類，與硬脂醯基胺；中性的脂質，例如三酸甘油脂，與其併用組合物，它們可能含有膽固醇或不含膽固醇。

從式(I)和其它被揭露的化學式看出，顯然，本發明的組成物中的一些化合物可能具有一或多個不對稱碳原子於其結構中，本發明的範圍包含這些化合物的立體化學的純態異構物型以及其外消旋異構物，立體化學純態異構物型可利用本技藝中已知的原理製得，非鏡像立體異構物可藉由物理分離方法被分開，例如分劃結晶法與層析技術，且鏡像物可利用與光學活性酸類或鹼類作用形成非鏡像立體異構性鹽類，再將其進行選擇性結

晶而分開，或使用手性層析術使之分離，純的立體異構物可由適當的純態立體異構作為起始化合物而合成之，或使用立體專一性反應而製之。

本發明的組成物中的一些化合物可能具有多種個別的異構物，例如反式與順式異構物，各種的alpha與beta 附接物(在所繪平面的下或上面者)，此外，還有當製備本發明的化合物過程中增加的立體異構物之混合物，這些異構物可利用傳統的技術將其分離，例如製備性層析法，這此化合物可被製備成單獨的立體異構物或呈外消旋型而為一些可能的立體異構物之混合物，非-外消旋型物可由合成或解析而來，此化合物可能，例如，利用標準的技術，譬如藉由形成鹽作成非鏡像立體異構性物之配對，再被解析成其組成組分的鏡像物，化合物也可藉由共價連結至手性輔助物，再經層析分離及/或結晶分離，並除去手性輔助物而被解析出，或者，化合物可使用手性層析法被解析，除非另有說明，本發明的範圍係涵蓋所有這樣的異構物或其立體異構物，以及順式與反式異構物的混合物、非鏡像的立體異構物的混合物與鏡像物(光學異構物)的外消旋異構性混合物。

葡萄糖再吸收抑制劑被併用一或多種糖尿病治療劑用於治療糖尿病、X症候群、或伴隨的症狀或併發症之治療有效量，可由本技藝中已知的方法得知，下面與SGLT抑制劑類以及與其他的糖尿病治療劑進行併用治療而舉出之實例，主要是用於本發明的說明，非指本發明僅限於此。

#### G. 合成的化學實例

本發明作為特色的式(I)化合物，如上述於摘要部分、詳細說明、及所附的主張部分中所揭露者，這些被揭露的化合物可根

據傳統有機合成的化學方法或根據主體(matrix)或組合的化學方法製備；下面圖表與實例提供一般的指引。

<sup>1</sup>H NMR光譜是在Brucker AC-300 (300 MHz)之分光光譜儀中測量，使用四甲基矽烷(TMS)作為一種內部的標準。

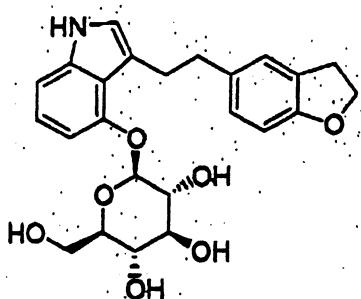
5

### 【實施方式】

#### 實例 1

2-(3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-1H-吲哚-4-基氧) $\beta$ -D-葡萄吡喃糖苷

10



15

#### A. 4-苯甲氧基-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺

對懸浮於無水 THF(48 毫升)之氫化鈉(1.52 克，38 毫莫耳)懸浮液，在 0°C 下，滴入溶解於無水 THF(80 毫升)之 4-苯甲氧基-1H-吲哚-3-甲醛(7.93 克，32 毫莫耳)溶液，在 0°C 下攪拌 15 分鐘後，滴入 N,N-二乙基胺基甲醯基氯(4.76，38 毫莫耳)至反應混合物中，混合物被回溫至室溫並被攪拌過夜，然後加水中止反應，以乙酸乙酯萃取，有機層經鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，殘留物置入乙醚/己烷中使析出結晶，製得標題化合物(8.93 克，80%)，為白色固體。

20

25

#### B. 4-苯甲氧基-3-[2-(2,3-二氫苯並呋喃-5-基)-乙烯基]吲哚-1-羧酸二乙基醯胺

對溶解於 THF(200 毫升)中之[(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)甲基]三苯基鏘溴化物(10 克，21.05 毫莫耳)(根據下之方法製備：Harrowven. D. C. et al in Tetrahedron , 2001 , 57 , 4447-4454)溶液，在-78°C 下，加入 LDA(10.6 毫升，21.05 毫莫耳)，然後將所得的反應混合物在-78°C 下攪拌 1 小時，其後，加入前一步驟製備的的醛(2.5 克，7, 14 毫莫耳)，在室溫下攪拌 2 小時後，倒入至 0.2 M HCl 中，以乙酸乙酯萃取，併合的乙酸乙酯萃取液經鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，層析(SiO<sub>2</sub>，0-25% 乙酸乙酯-己烷流洗)後，製得成定量的所要化合物。

C. 3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-4-羥基-吲哚-1-羧酸  
二乙基醯胺

對溶解在 EtOAc(10 毫升)與 EtOH(10 毫升)之步驟 B 製備的乙烯基脲(400 毫克，0.86 毫莫耳)之溶液，在室溫下，加入 10% Pd/C (80 毫克)並將所得的反應混合物在 10 psi 氣氣壓下的 Parr Shaker 中攪拌經 5 小時，反應混合物從 Parr Shaker 移出後，經由 Celite 塊過濾，濾液被置於真空下濃縮，層析(SiO<sub>2</sub>，0-25% 乙酸乙酯-己烷流洗液)，製得 1.1 克所要的化合物(1.62 克，理論值的 68% 收量)。

D. 2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-1H-吲哚-4-基}-2,3,4,6-四-O-乙醯基β-D-葡萄吡喃糖昔

對溶解於丙酮(8 毫升)的步驟 C 中製備得的尿素(1 克，2.65 毫莫耳)的溶液，在室溫下，加入碳酸鉀(1.82 克，13.2 毫莫耳)，接著加入 2,3,4,6-四-O-乙醯基-α-D-葡萄吡喃糖基溴(1.17 克，5.27 毫莫耳)，並使所得的反應混合物在室溫下攪拌 72 小時，

反應混合物經 Celite 過濾，濾液以乙酸乙酯洗滌，併合的有機層被置於真空下濃縮，層析( $\text{SiO}_2$ ，0-20%乙酸乙酯-己烷流洗液)，製得 0.54 克的所要化合物(1.87 克，理論的 29%收量)。

5 E. 2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-1H-吲哚-4-基  
氧} $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔

對溶解在乙醇(50 毫升)中的步驟 D 中製得的乙醯基  
吲哚(530 毫克，0.75 毫莫耳)溶液，加入 25% 的 NaOH (16 毫升)  
並將所得反應混合物攪拌迴流 3 小時，反應混合物經水(200 毫  
升)稀釋並以 1 N HCl 將 pH 調整至 11，然後將反應混合物在  
10 真空下濃縮以除去乙醇，水溶液層經乙酸乙酯萃取，併合的乙  
酸乙酯萃取層經鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥並置於真空下  
濃縮，層析( $\text{SiO}_2$ ，0-10%  $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  流洗液)，製得 290 毫  
克的所要化合物，為白色固體(330 毫克，理論的收量，88%)。

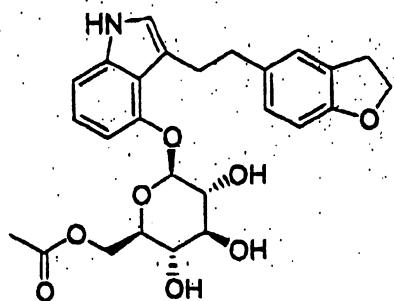
15  $^1\text{HNMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$  7.1(s, 1H), 7-6.85(m, 3H), 6.77(s,  
1H), 6.75-6.65(m, 1H), 6.58(d,  $J = 8$  Hz, 1H), 5.2(d,  $J = 8$  Hz,  
1H), 4.47(t,  $J = 8$  Hz, 2H), 3.95-3.85(m, 1H), 3.75-3.7(m,  
1H), 3.6-3.55(m, 1H), 3.5-3.4(m, 3H), 3, 15(t,  $J = 8$  Hz,  
2H), 3.1-2.9(m, 4H), 2.9-2.8(m, 1H), MS : m/z ( $\text{MH}^+$ ) 442。

20

實例 2

2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-1H-吲哚-4-基  
氧}-6-O-乙醯基 $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔

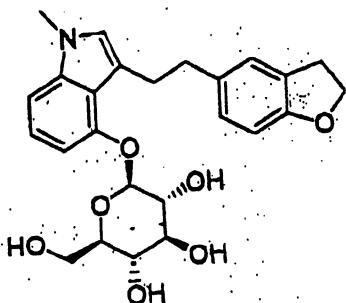
25



此標題化合物是從實例1，部分E，以副產物被分離。 $^1\text{H}$ NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.1-7.05(m, 1H), 7.0-6.9(m, 3H), 6.76(s, 1H), 6.7-6.65(m, 1H), 6.58(d, J = 8 Hz, 1H), 5.17(d, J = 7 Hz, 1H), 4.46(t, J = 8 Hz, 2H), 4.45-4.35(m, 1H), 4.25-4.2(m, 1H), 3.7-3.6(m, 2H), 3.55-3.4(m, 2H), 3.3-3.2(m, 1H), 3.14(t, J = 8 Hz, 2H), 3.1-2.8(m, 3H), 1.92(s, 3H). MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 484.

### 實例 3

#### 2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-1-甲基-1H-吲哚-4-基 氧}β-D-葡萄吡喃糖昔



#### A. 4-苯甲氨基-1-甲基-1H-吲哚-3-甲醛

對溶解在 DMF(15 毫升)之購得的 4-苯甲氨基-1H-吲哚-3-甲醛(1 克，3.98 毫莫耳)的溶液，在 0°C 下，加入氫化鈉(262 毫克，8.75 毫莫耳，80% 油懸浮物)，接著加入甲基碘(0.25 毫升，3.98 毫莫耳)，在室溫下將所得反應混合物攪拌 6 小時，倒入至水中並以乙酸乙酯萃取，併合的乙酸乙酯萃取層經鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥並置於真空下濃縮，製得成定量收量的所要化合物。

#### B. 2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-1-甲基-1H-吲哚-4-基 氧}β-D-葡萄吡喃糖昔

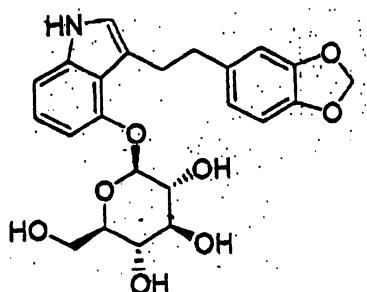
此標題化合物是從 4-苯甲氧基-1-甲基-1H-吲哚-3-甲醛(製法如 A 部分所揭露者)與[(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)甲基]三苯基鏽溴，利用相同於揭露於實例 1 中之步驟 B 至 E 之方法製備。  
<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ7.1-7.0(m, 1H), 6.95-6.8(m, 3H),  
5 6.7-6.6(m, 1H), 6.55-6.5(m, 1H), 4.95(d, J = 8 Hz, 2H),  
4.3-4.3(m, 1H), 4.0-3.9(m, 1H), 3.8-3.65(m, 2H), 3.6(s, 3H),  
3.6-5(m, 2H), 3.45-3.4(m, 1H), 3.15-3.0(m, 3H), 2.95-2.85(m,  
2H), 2.65-2.55(m, 1H). MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 456。

10

實例 4

2-[3-(2-苯並[1,3]二噁唑-5-基-乙基)-1H-吲哚-4-基氧]β-D-葡萄  
吡喃糖昔

15



20

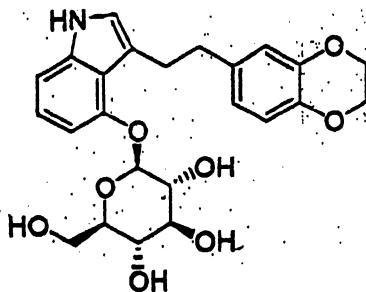
此標題化合物是從實例 1 之步驟 A 製備得的 4-苯甲氧基-3-甲醯基-1H-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺與 5-吡啶酮基甲基三苯基鏽溴，根據描述於實例 1 中相同的方法製備。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)δ9.88 (br s, 1H), 7.05-6.9(m, 3H), 6.8 (s, 1H),  
6.75-6.65 (m, 3H), 5.9 (s, 2H), 5.2 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.4 (br s, 2H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.8-3.5 (m, 6H), 3.3-3.2(m, 1H),  
3.15-2.85(m, 6H)。 MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 444。

25

實例 5

2-[3-[2-(2,3-二氫-苯並[1,4-]二噁噠-6-基)-乙基]-1H-吲哚-4-基  
氧}-β-D-葡萄吡喃糖苷

5



10

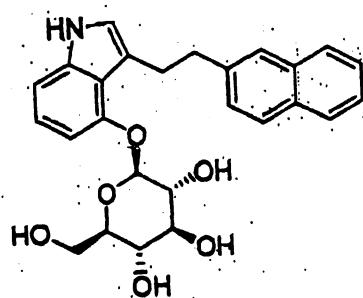
此標題化合物是由4-苯甲氧基-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺與2,3-二氫-苯並[1,4-]二酮基-6-甲基三苯基鏌溴，利用揭露於實例1中相同的方法製備。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 9.89 (br s, 1H), 7.05-6.95(m, 3H), 6.8-6.65(m, 4H), 5.2(d, J = 7 Hz, 1H), 4.4-4.25(m, 2H), 4.2(s, 4H), 3.95-3.85(m, 1H), 3.75-3.55(m, 6H), 3.3-3.2(m, 1H), 3.15-2.8(m, 5H). MS m/z (M<sup>+</sup>) 457。

15

實例6

2-[3-(2-萘-2-基-乙基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖苷

20



25

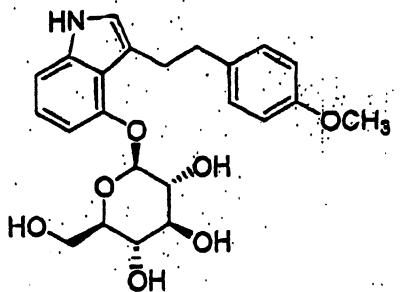
此標題化合物是由4-苯甲氧基-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺與2-萘基甲基三苯基鏌氯，利用相同於實例1中揭露的方法製備。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>) δ 9.89(br s, 1H), 7.9-7.75(m, 4H), 7.55-7.35(m, 3H), 7.1-6.9(m, 3H), 6.74(d, J = 7 Hz, 1H), 5.26(d, J = 7 Hz, 1H), 4.5-4.4(m, 2H),

3.95-3.85(m, 1H), 3.8-3.55(m, 6H), 3.45-3.35(m, 1H),  
3.25-3.1(m, 5H). MS: m/z ( $m^+ + Na$ ) 472。

實例 7

5 2-{3-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-1H-吲哚-4-基氧}-β-D-葡萄吡喃糖昔

10



15

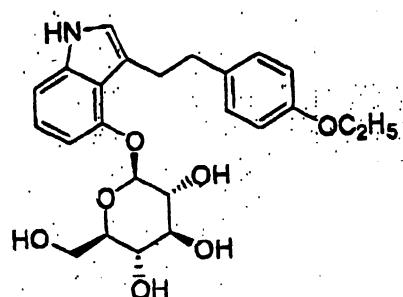
此標題化合物是從4-苯甲氧基-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺與4-甲氧基苯甲基三苯基鏽氯，利用相同於實例1中揭露的方法製備。 $^1\text{H}$ NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  9.87(br s, 1H), 7.20(d,  $J = 7$  Hz, 2H), 7.05-6.9(m, 3H), 6.8(d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.7(d,  $J = 7$  Hz, 1H), 5.2(d,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.5-4.3(m, 2H), 3.95-3.85(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.7-3.5(m, 6H), 3.3-3.2(m, 1H), 3.15-2.85(m, 5H)。MS: m/z ( $M^+$ ) 429。

20

實例 8

2-{3-[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基]-1H-吲哚-4-基氧}-β-D-葡萄吡喃糖昔

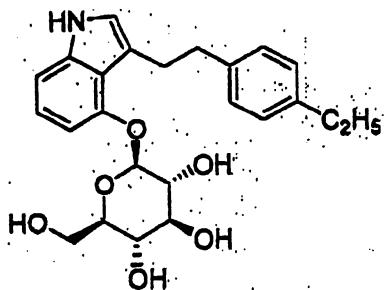
25



此標題化合物是從4-苯甲氧基-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺與4-乙基苯甲基三苯基鏽氯，利用相同於實例1中揭露的方法製備。 $^1\text{H}\text{NMR}$ (300MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  9.8(br s, 1H), 7.2(d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.05-6.95(m, 3H), 6.8(d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.7(d,  $J = 7$  Hz, 1H), 5.22(d,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.0(q,  $J = 7$  Hz, 2H), 3.95-3.85(m, 1H), 3.75-3.5(m, 6H), 3.35-3.25(m, 1H), 3.15-2.9(m, 5H), 1.35(t,  $J = 7$  Hz, 3H)。MS : m/z ( $M^+ + \text{Na}$ ) 466。

### 實例 9

#### 2-{3-[2-(4-乙基-苯基)-乙基]-1H-吲哚-4-基氧}- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖苷

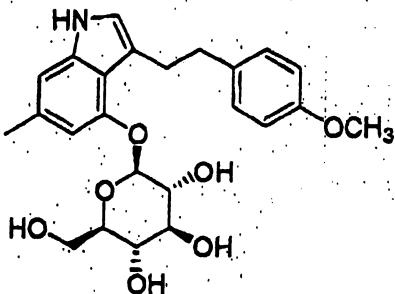


此標題化合物是從4-苯甲氧基-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺與(4-乙基苯甲基)三苯基鏽氯，利用相同於實例1中揭露的方法製備。 $^1\text{H}\text{NMR}$  300MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  9.8(br s, 1H), 7.2(d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.1(d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.05-6.8(m, 3H), 6.7(d,  $J = 7$  Hz, 1H), 5.2(d,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.5-4.3(m, 2H), 3.95-3.85(m, 1H), 3.8-3.5(m, 6H), 3.35-3.25(m, 1H), 3.15-2.9(m, 5H), 2.6(q,  $J = 7$  Hz, 2H), 1.2(t,  $J = 7$  Hz, 3H)。MS : m/z ( $M\text{H}^+$ ) 428。

### 實例 10

2-[3-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-6-甲基-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄糖苷

5



A. 2-苯甲氧基-4-甲基苯甲醛

對溶解於 DMF(200 毫升)的購得的 2-羥基-4-甲基苯甲醛(20 克，147.05 毫莫耳)溶液，在 0°C 下，加入氫化鈉(6.47 克，161.76 毫莫耳，60% 油懸浮物)，接著滴入苯甲基溴(19.3 毫升，161.76 毫莫耳)，加完苯甲基溴後，除去永浴，在室溫下攪拌反應混合物組 4 小時，將反應混合物倒至水中並以乙酸乙酯萃取，併合的萃取液經無水硫酸鈉乾燥並置於真空中濃縮，層析(SiO<sub>2</sub>，2-5% EtOAc-己烷流洗)，製得 29.58 克的所要產物，為白色固體(33.24 克理論的 89% 收量)。

B. 2-疊氮-3-(2-苯甲氧基-4-2甲基苯基)-丙烯酸乙基酯

對溶解於乙醇(50 毫升)的乙醇鈉溶液(46 毫升，3.1 M，乙醇中)，在 -15°C 下，滴入前一步驟製備的的醛溶液(4 克，17.7 毫莫耳)與乙基疊氮乙酸酯(23 毫升，53.09 毫莫耳，2.3M，在二氯甲烷中之溶液)，將所得反應混合物在 15°C 下攪拌 72 小時，反應混合物被倒至飽和的碳酸氫鈉溶液並以乙酸乙酯萃取，併合的乙酸乙酯經無水硫酸鈉乾燥並置於真空中濃縮，可將粗製品(4.15 克)直接用在下一步驟而不先予以精製。

C. 4-苯甲氧基-6-甲基-1H-吲哚-2-羧酸乙基酯

將前一步驟製得的疊氮化合物(4.15 克)溶解於甲苯(60 毫升)，迴流 18 小時，反應混合物在真空中進行濃縮，層析( $\text{SiO}_2$ ，5-10% EtOAC-己烷流洗液)，製得 2.52 克的所要產物，為黃色固體(5.47 克，46% 收量，二步驟)。

5

#### D. 4-苯甲氧基-6-甲基-1H-吲哚-2-羧酸

對溶解於四氫呋喃(4 毫升)的前一步驟中製得的酯(500 毫克，1.62 毫莫耳)之溶液，在室溫下加入氫氧化鋰(240 毫克，10 毫莫耳)，接著加水(2 毫升)與甲醇(2 毫升)，在室溫下攪拌 72 小時，將此反應混合物倒至 15% 的檸檬酸中並以乙酸乙酯萃取，併合的乙酸乙酯經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，製得 437 毫克的所要產物，為灰白色固體(455 毫克理論值，96% 收量)。

10

#### E. 4-苯甲氧基-6-甲基-1H-吲哚

對溶解於奎 quinoline (2 毫升)的上一步驟製得的酸(150 毫克，0.53 毫莫耳)之溶液，在室溫下，加入銅粉(10 毫克，0.16 毫莫耳)，在  $235^\circ\text{C}$  的微波反應器中，將反應混合物攪拌 900 秒鐘，反應混合物被倒至 1 N HCl 中並以乙酸乙酯萃取，併合的乙酸乙酯經無水硫酸鈉乾燥並置於真空中濃縮，層析( $\text{SiO}_2$ ，10 至 20% 乙酸乙酯-己烷流洗液)，製得 617 毫克的所要產物，為暗色油質物(759 毫克理論值，81% 收量)。

20

#### F. 4-苯甲氧基-6-甲基-1H-吲哚-3-甲醛

對溶解在 DMF(4 毫升)中之  $\text{POC}_1_3$ (1 毫升)的溶液，在  $0^\circ\text{C}$  下被加入溶解於 THF(6 毫升)的上一步驟製得的吲哚(617 毫克，02.59 毫莫耳)的溶液，經 3 小時的攪拌中將反應回溫至室

25

溫，將反應混合物倒至飽和的碳酸氫鈉上並以乙酸乙酯萃取，併合的乙酸乙酯經無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，層析( $\text{SiO}_2$ , 40%乙酸乙酯-己烷流洗液)，製得 220 毫克的所要產物，為淡黃色固體(686 毫克理論值，32%收量)。

5

#### G. 4-苯甲氧基-3-甲醯基-6-甲基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺

對溶解在四氫呋喃(6 毫升)的前一步驟製得的醛(240 毫克，0.91 毫莫耳)之溶液，在室溫下加入氫化鈉懸浮物(54 毫克，1.35 毫莫耳，60%之油懸浮物)並在室溫下攪拌 0.5 小時，其後加入  $\text{N},\text{N}$ -二乙基胺基甲醯基氯(0.17 毫升，1.35 毫莫耳)，在室溫下攪拌 18 小時，將反應混合物倒至水中，以乙酸乙酯萃取，併合的乙酸乙酯層經無水硫酸鈉乾燥並於真空中濃縮，層析( $\text{SiO}_2$ , 30%  $\text{EtOAc}$ -己烷流洗)，製得 290 毫克的所要產物，為淡黃色固體(331 毫克理論值，88%收量)。

10

15

#### H. 2-{3-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-6-甲基-1H-吲哚-4-基 氧}- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖苷

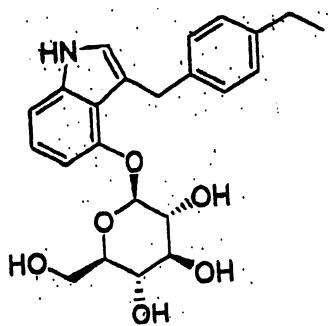
此標題化合物是從 4-苯甲氧基-3-甲醯基-6-甲基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺與 4-甲氧基苯甲基三苯基鏘氯，利用相同於揭露於實例 1 中方法製備。 $^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  9.7 (br s, 1H), 7.19(d,  $J = 8\text{Hz}$ , 2H), 6.9-6.75(m, 4H), 6.56(s, 1H), 5.21(d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H), 4.4-4.25(m, 2H), 3.95-3.85(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.7-3.5(m, 5H), 3.3-3.2(m, 1H), 3.15-2.8(m, 4H), 2.8(s, 3H). MS : m/z ( $\text{MH}^+$ ) 444。

20

25

#### 實例 11

#### 2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖苷



5

A. 4-苯甲氧基-3-(4-乙基-苯甲基)-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺

對溶解於 6 毫升無水 THF 中之實例 1 的步驟 A 製備得之  
 4-苯甲氧基-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺(1.0 克，2.8 毫莫耳)  
 溶液，在 0°C 下，滴入溶解於無水 THF 之 0.5 M 的 4-乙基苯  
 基溴化鎂溶液(6.2 毫升，3.1 毫莫耳)，反應混合物在 0°C 下被連  
 繼攪拌 30 分鐘，加入飽和的氯化銨溶液中止反應並以乙酸乙酯  
 萃取，有機萃取物經硫酸鈉乾燥並於真空下濃縮，粗製品被直  
 接使用於下一步驟，將粗製的吲哚甲醇溶解於 6 毫升的二氯甲  
 烷，在 -78°C 下，對此溶液加入三乙基矽烷(0.46 克，4.0 毫莫耳)，  
 10  
 接著添加溶解在二氯甲烷的 1.0 M 氯化錫溶液(3.6 毫升，3.6 毫  
 莫耳)，在 -78°C 下連續攪拌 20 分鐘後，加水中止反應並回溫至  
 室溫，以二氯甲烷萃取，有機萃取物經硫酸鈉乾燥並於真空下  
 濃縮，置於矽膠上層析，以乙酸乙酯/己烷(25 : 100)流洗，製得  
 15  
 標題化合物(0.91 克，收量：74%)，為無色油質物。

15

20

B. 3-(4-乙基-苯甲基)-4-羥基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺

將溶解在乙醇(10 毫升)與乙酸乙酯(20 毫升)中的 A 部分  
 (0.91 克，2.1 毫莫耳)的溶液，在 10% Pd-C (0.18 克)上，於氫  
 氣中(14psi)進行氫化反應經 7 小時，濾除催化劑，濾液置於真  
 空下濃縮，粗製品置於矽膠上層析純化，以甲醇/氯仿(4 : 100)  
 25  
 流洗，製得標題化合物(0.42 克，57%)，為白色固體。

C. [1-二乙基胺基甲醯基-3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-基  
氧]-2,3,4,6-四-O-乙醯基]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖苷

對溶解在丙酮(2.4 毫升)之 B 部分化合物(0.42 克，1.2 毫莫耳)之溶液，加入碳酸鉀(0.79 克，6 毫莫耳)，接著加入 2,3,4,6-四-O-乙醯基- $\alpha$ -D-葡萄吡喃糖基溴(1.08 克，2.6 毫莫耳)，反應混合物在室溫下被攪拌 24 小時，然後濾下固體並以乙酸乙酯洗滌，有機層經水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥並於真空下濃縮，粗製品經矽膠層析純化，以乙酸乙酯/己烷(50：50)流泊，製得標題化合物(0.37 克，45%)。

10

D. 2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖苷

將 C 部分產物(0.37 克，0.5 毫莫耳)溶解於乙醇(30 毫升)與 25% 氢氧化鈉水溶液(10 毫升)，將所得溶液加熱迴流 3 小時，冷卻至室溫後，加水(20 毫升)稀釋，真空下濃縮以除去大部分的乙醇，以乙酸乙酯萃取，有機萃取物經水與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥並於真空下濃縮，粗製品經矽膠層析純化，使用甲醇/氯仿(10：100)流洗，製得最後產物(0.16 克，76%)，為灰白色固體。

15

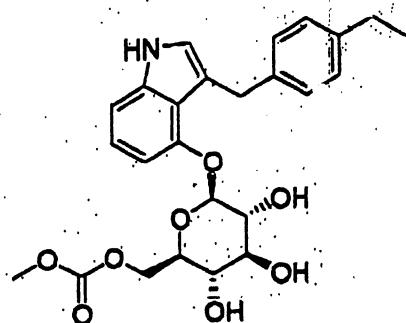
<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.86 Hz, 2H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.66 (d, J = 2.21 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 7.39 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 2.03, 11.93 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 5.42, 12.2 Hz, 1H), 3.50-3.41 (m, 4H), 2.59 (q, J = 7.41 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.54 Hz, 3H). MS: m/z (MH<sup>+</sup>) 414。

20

實例 12

2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-6-O-甲氨基羰基-β-D-葡萄糖苷

5



10

15

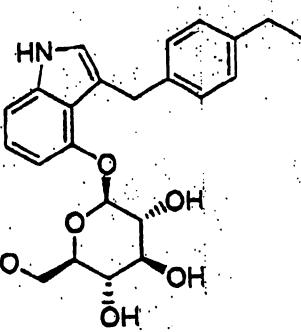
20

25

A. 將溶解於二氯甲烷的1.0 M之甲基氯甲酸酯的溶液(0.24毫升，0.24毫莫耳)，在-30°C下，滴入溶解於2，4，6-可力丁(1毫升)的2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄糖苷(實例11，0.093克，0.22毫莫耳)溶液，混合物以2小時期間冷卻至室溫，並在室溫下攪拌過夜，加水中止反應，混合物以二乙醚稀釋，經添加冷的1 N HCl 將溶液的pH調整至7，再以二乙醚萃取混合液，有機層經鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥並於真空下濃縮，粗製品經矽膠層析純化，使用甲醇/氯仿(8：100)流洗，製得最後產物(0.052克，50%)，為灰白色固體。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.18(d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.05 Hz, 2H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.64-6.61 (m, 2H), 5.04(d, J= 7.35 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 2.21, 11.7 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.59 (q, J = 7.76 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.66 Hz, 3H)。 MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 472。

實例 13

2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-6-O-乙氨基羰基-β-D-葡萄糖苷



5

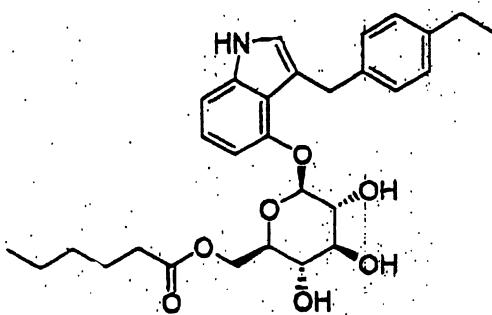
此標題化合物是從2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-1-4-基  
氧]-β-D-葡萄吡喃糖昔(實例11)與乙基氯甲酸酯，利用相同於揭  
露在實例12中的方法製備。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.18  
(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.01-6.93 (m,  
2H), 6.64 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.04 (d, J = 7.32 Hz, 1H),  
4.43 (dd, J = 2.1, 11.7 Hz, 1H), 4.32-4.27 (m, 3H), 4.14-4.06  
(m, 2H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.40-3.36 (m,  
1H), 2.59 (q, J = 7.76 Hz, 2H), 1.26-1.18 (m, 6H)。MS : m/z  
(MH<sup>+</sup>) 486。

10

15

#### 實例 14

#### 2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基 氧]-6-O-己醯基-β-D-葡萄 吡 喃糖昔



20

25

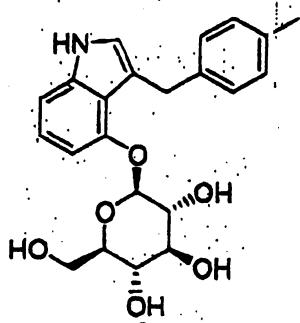
將溶解在二氯甲烷(0.05毫升)的己醯基氯(0.072毫克，0.53  
毫莫耳)的溶液，在-30°C下被滴入至溶解於2，4，6-可力丁(2  
毫升)的2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基  
氧]-β-D-葡萄  
吡  
喃糖昔(實例11，0.22克，0.53毫莫耳)的溶液中，在低於0°C下將混

合物攪拌30分鐘，添加水中止反應，再以二乙醚將混合物稀釋，經添加冷的1N HCl 將水溶液層的pH調整至pH 7，再以二乙醚萃取，有機層經鹽水洗滌後，以無水硫酸鎂乾燥並在真空中濃縮，粗製品被置於矽膠上層析，以甲醇/氯仿(8：100)流洗，製得最後的產物(0.207克，76%)，為灰白色固體。  $^1\text{HNMR}$  (300MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.17 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.12 Hz, 2H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.64-6.61 (m, 2H), 5.03 (d, J = 7.31 Hz, 1H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 3H), 3.65-3.59 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.38-3.36 (m, 1H), 2.59 (q, J = 7.42 Hz, 2H), 2.28 (t, J = 7.22 Hz, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.27-1.18 (m, 7H), 0.85 (t, J = 6.85 Hz, 3H)。MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 512。

### 實例 15

#### 2-[3-(4-甲基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖昔

15

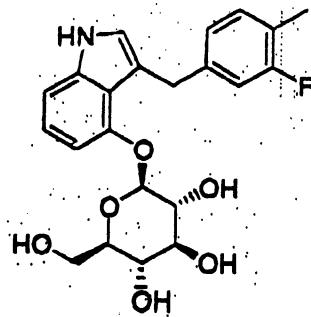


20

此標題化合物是從4-苯甲氧基-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺與4-甲基苯基溴化鎂，利用相同於揭露在實例11中的方法製備。 $^1\text{HNMR}$  (300MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.15 (d, J = 7.86 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 2H), 5.07 (d, J = 7.22 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 1.79, 11.89 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 5.44, 12.1 Hz, 1H), 3.48-3.35 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)。MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 400。

實例 162-[3-(3-氟-4-甲基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖苷

5



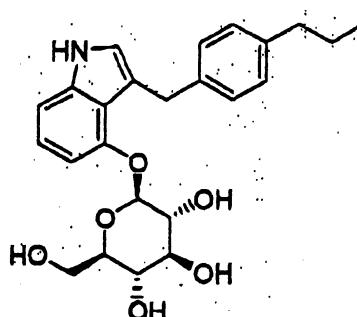
10

此標題化合物是從4-苯甲氧基-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺與3-氟-4-甲基苯基溴化鎂，利用相同於揭露在實例11中的方法製備。 $^1\text{H}\text{NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )  $\delta$  10.01(br s, 1H), 7.1-6.9(m, 5H), 6.85-6.8(m, 1H), 6.7(d,  $J = 7$  Hz, 1H), 5.2(d,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.6-4.55(m, 1H), 4.3(dd,  $J = 15\text{Hz}, 51\text{Hz}$ , 2H), 3.95-3.85(m, 1H), 3, 8-3.7(m, 1H), 3.6-3.5(m, 4H)。MS : m/z ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ) 440。

15

實例 172-[3-(4-丙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖苷

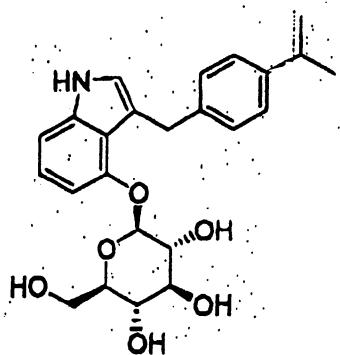
20



25

此標題化合物是從4-苯甲氧基-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺與4-丙基苯基溴化鎂，利用相同於揭露在實例11中的方

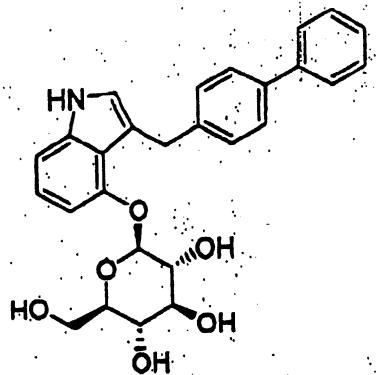
法製備。 $^1\text{H}\text{NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.17 (d,  $J = 7.91$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 7.86$  Hz, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 2H), 5.08 (d,  $J = 6.94$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.88 (dd,  $J = 1.83, 12.2$  Hz, 1H), 3.68 (dd,  $J = 5.43, 12.1$  Hz, 1H), 3.49-3.39 (m, 4H), 2.54 (t,  $J = 7.49$  Hz, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H), 0.93 (t,  $J = 7.31$  Hz, 3H)。  
MS : m/z ( $\text{MH}^+$ ) 428。

實例 182-[3-(4-異丙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖苷

此標題化合物是從4-苯甲氧基-3-甲醯基-1H-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺與4-異丙基苯基溴化鎂，利用相同於揭露在實例11中的方法製備。 $^1\text{H}\text{NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.19 (d,  $J = 8.07$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.06$  Hz, 2H), 7.01-6.94 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 2H), 5.09 (d,  $J = 7.03$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.24 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.88 (dd,  $J = 1.74, 11.8$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J = 5.42, 12.2$  Hz, 1H), 3.49-3.37 (m, 4H), 2.89-2.80 (m, 1H), 1.22 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H)。MS : m/z ( $\text{MH}^+$ ) 428。

25

實例 192-(3-聯苯基-4-基甲基-1H-吲哚-4-基氧)- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖苷



5

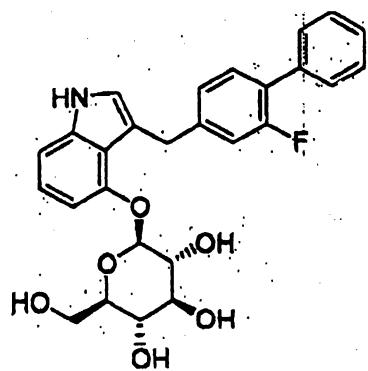
此標題化合物是從4-苯甲氧基-3-甲醯基-1H-呡哚-1-羧酸二乙基鹽與4-聯苯基溴化鎂，利用相同於揭露在實例11中的方法製備。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.58 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.41-7.35 (m, 4H), 7.28 (t, J = 7.47 Hz, 1H), 7.02-6.69 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.68 (d, J = 5.12 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 7.49 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 2.09, 12.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 5.62, 12.0 Hz, 1H), 3.51-3.36 (m, 4H). MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 462。

10

15

### 實例 20

#### 2-[3-(2-氟-聯苯基-4-基甲基)-1H-呡哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖苷



20

25

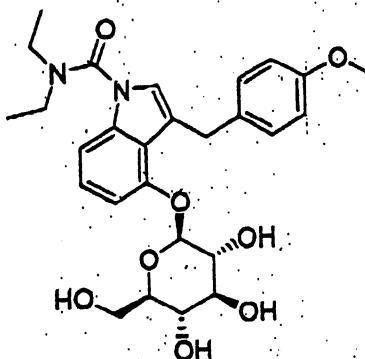
此標題化合物是從4-苯甲氧基-3-甲醯基-1H-呡哚-1-羧酸二乙基鹽與3-氟-4-聯苯基溴化鎂，利用相同於揭露在實例11中的方法製備。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.53-7.50 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 4H), 7.21 (d, J = 1.46 Hz, 1H), 7.18-7.00 (m,

3H), 6.87 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 2.06, 6.62 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 7.17 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 2.23, 12.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 5.66, 12.0 Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H). MS: 5 m/z (MH<sup>+</sup>) 480。

### 實例 21

#### 2-[1-二乙基胺基甲醯基-3-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基 氧]-β-D-葡萄吡喃糖昔

10



15

[1-二乙基胺基甲醯基-3-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基  
氧]-2,3,4,6-四-O-乙醯基-]-β-D-葡萄吡喃糖昔(0.13克，0.19毫莫耳，由實例1的步驟A製得之4-苯甲氧基-N,N-二乙基胺基甲醯基  
吲哚3-羧醛，與4-甲氧基苯基-溴化鎂，根據實例11，A，B與C  
部分中揭露的相同方法製備)被溶解於甲醇(1毫升)與氯仿(0.2  
毫升)，接著添加過量的碳酸鉀，所得的混合物在室溫下被攪拌  
過夜，濾下固體，以乙酸乙酯洗滌，乙酸乙酯層經水與鹽水洗滌，  
以無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，產物利用矽膠層析純化，  
以甲醇/氯仿(10:100)流洗，製得標題化合物(0.03克，收量：31%)，為白色固體。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.26-7.20  
20 (m, 4H), 6.92-6.86 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 5.12 (d, J = 7.11 Hz,  
1H), 4.30-4.28 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77-3.65

25

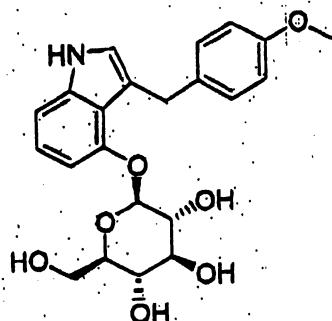
(m, 2H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 5H), 1.22-1.15 (m, 6H)。 MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 515。

### 實例 22

5

#### 2-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-1 H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖昔

10



15

20

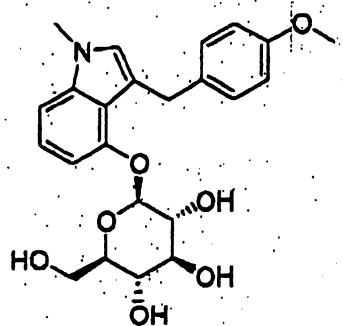
25

將[1-二乙基胺基甲醯基-3-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-2,3,4,6-四-O-乙醯基-]-β-D-葡萄吡喃糖昔(0.16 克，0.23 毫莫耳，由製自實例1，步驟A之4-苯甲氧基-N,N-二乙基胺基甲醯基吲哚3-羧基醛與4-甲氧基苯基-溴化鎂利用相同於實例11， A、B與C部分中揭露的方法製備)溶解於乙醇(15毫升)與25%氫氧化鈉水溶液(5毫升)，將所得溶液加熱迴流3小時，冷卻至室溫後，加水(20毫升)稀釋，在真空下濃縮除去大部分的乙醇並以乙酸乙酯萃取，有機層經水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，粗製品置於矽膠上層析純化，以甲醇/氯仿(10:100)流洗，製得最後產物(0.062克，65%)，為灰白色固體。  
<sup>1</sup>HNMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ7.18 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 6.98-6.96 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 2H), 6.68-6.65 (m, 2H), 5.08 (d, J = 7.25 Hz, 1H), 4.30(d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 1.98, 12.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71-3.57 (m, 2H), 3.49-3.40 (m, 3H). MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 416。

### 實例 23

2-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-1-甲基-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖苷

5



A. 4-苯甲氧基-3-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-吲哚

將 4-苯甲氧基-3-(4-甲氧基-苯甲基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺 (0.38 克，0.86 毫莫耳，由實例 1 的步驟 A 製備得之 4-苯甲氧基-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺，與 4-甲氧基苯基溴化鎂，根據相同於揭露在實例 11，A 部分的方法製備)溶解於乙醇 (15 毫升)與 25% 氢氧化鈉水溶液(5 毫升)，並將所得溶液加熱迴流 3 小時，冷卻至室溫後，加水(20 毫升)稀釋，在真空下濃縮除去大部分的乙醇並以乙酸乙酯萃取，有機層經水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，粗製品(0.25 克，86%，黃色固體)之純度足以直接供下一步驟使用。

15

B. 4-苯甲氧基-3-(4-甲氧基-苯甲基)-1-甲基-1H-吲哚

對懸浮於無水 DMF(0.5 毫升)中之氫化鈉懸浮液(0.029 克，38 毫莫耳，60% 之油懸浮液)，在 0°C 下，滴入溶解於無水 DMF (2 毫升)DMF 之 A 部分(0.24 克，0.69 毫莫耳)的溶液，在 0°C 下攪拌 15 分鐘後，對此反應混合物滴入碘甲烷(0.11 克，0.76 毫莫耳)，回溫至室溫後，攪拌 30 分鐘，然後加水中止反應並以乙酸乙酯萃取，有機層經鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，粗製品(0.24 克，99%，橘色油質物)之純度足以直接供下一步驟使用。

25

## C. 3-(4-甲氧基-苯甲基)-1-甲基-1H-吲哚-4-醇

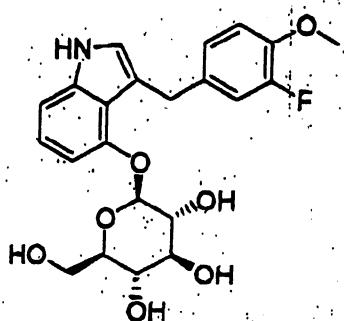
將 B 部分(0.24 克，0.69 毫莫耳)溶解於乙醇(5 毫升)與乙酸乙酯(10 毫升)，在 10% Pd-C (0.05 克)上，氫氣壓(50 psi)下進行  
 5 氢化反應 3 小時，濾除催化劑，並將濾液置於真空下濃縮，粗製品經矽膠層析純化，以甲醇/氯仿(4 : 100)流洗，製得標題化合物(0.17 克，92%)，為黃色固體。

D. 2-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-1-甲基-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄  
 10 吡喃糖昔

對溶解於丙酮(1 毫升)的 C 部分化合物(0.17 克，0.63 毫莫耳)之溶液，加入碳酸鉀(0.43 克，3.2 毫莫耳)，接著添加 2,3,4,6-  
 15 四-O-乙醯基-α-D-葡萄吡喃糖基溴(0.51 克，1.2 毫莫耳)，此反應混合物在室溫下被攪拌 24 小時，然後濾下固體，以乙酸乙酯洗滌，此乙酸乙酯層經水及鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，殘留物被溶解於甲醇(2 毫升)與氯仿 (0.5 毫升)，接著添加過量的碳酸鉀，在室溫下攪拌 4 小時，濾下固體並經乙酸乙酯洗滌，此乙酸乙酯溶液經水及鹽水洗滌後，以無  
 20 水硫酸鈉乾燥並在真空下濃縮，產物經矽膠層析純化，以甲醇/氯仿(10 : 100)流洗，製得最後產物(0.035 克，收量：9%)，為白色固體。  
<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.18 (d, J = 8.68 Hz, 2H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.96 (d, J = 7.62 Hz, 1H), 6.82-6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 7.24 Hz, 1H), 16.59 (s, 1H), 5.08 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 1.79, 12.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 4H)。 MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 430。

實例242-[3-(3-氟-4-甲氧基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-D-葡萄吡喃糖苷

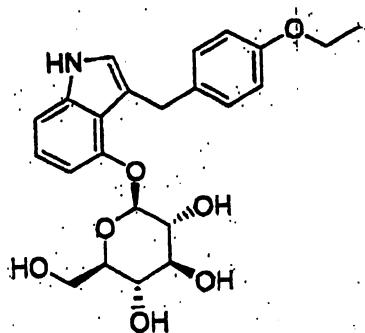
5



此標題化合物是從實例1的步驟A中製得的4-苯甲氧基-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺，與3-氟-4-甲氧基苯基溴化鎂，利用相同於實例11中揭露的方法製備。 $^1\text{H}\text{NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$  7.03-6.91 (m, 5H), 6.75 (s, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 5.08 (d,  $J = 7.46$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.17 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J = 2.17, 12.1$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (dd,  $J = 5.61, 12.0$  Hz, 1H), 3.48-3.34 (m, 4H)。MS : m/z ( $\text{MH}^+$ ) 434。

實例252-[3-(4-乙氧基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖苷

20



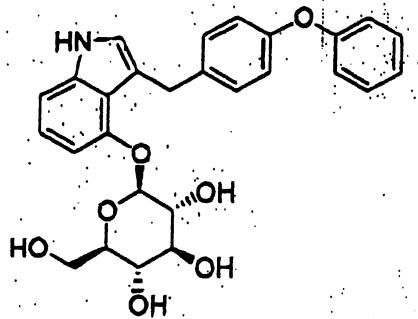
此標題化合物是從實例1的步驟A中製得的4-苯甲氧基-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺，與4-乙氧基苯基溴化鎂，利用相同於實例11中揭露的方法製備。 $^1\text{H}\text{NMR}$  (300MHz,

CD<sub>3</sub>OD)δ7.17 (d, J = 8.68 Hz, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 2H), 6.68 (s, 2H), 6.66 (d, J = 2.33 Hz, 2H), 5.09 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.01 Hz, 2H), 3.88 (dd, J = 1.86, 11.98 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 5.26, 12.0 Hz, 1H), 3.50-3.40 (m, 4H), 1.36 (t, J = 7.06 Hz, 3H)。 MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 430。

### 實例 26

#### 2-[3-(4-苯氧基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖苷

10



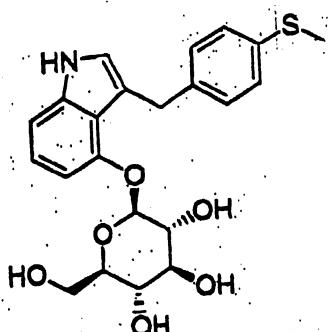
15

此標題化合物從實例1的步驟A中製得的4-苯甲氧基-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺，與4-苯氧基苯基溴化鎂，利用相同於實例11中揭露的方法製備。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ7.32-7.25 (m, 4H), 7.06-6.93 (m, 5H), 6.87 (d, J = 8.68 Hz, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 2.13, 6.04 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 6.97 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 5.50, 12.0 Hz, 1H), 3.50-3.37 (m, 4H)。 MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 478。

25

### 實例 27

#### 2-[3-(4-甲基硫烷基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖苷



5

## A. 4-羟基-3-(4-甲基硫烷基-苯甲基)-吲哚-1-羧酸二乙基酯胺

對溶解於二氯甲烷(3.2 毫升)之 4-苯甲氧基-3-(4-甲基硫烷基-苯甲基)-吲哚-1-羧酸二乙基酯胺(0.63 克，1.38 毫莫耳，係根據實例 11，A 部分描述的相同方法，由 4-苯甲氧基-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基酯胺與 4-甲基硫烷基苯基溴化鎂製備)與 N,N-二甲基苯胺(0.57 毫升，4.3 毫莫耳)之溶液，在室溫下加入粉末的 AlCl<sub>3</sub> (0.75 克，5.6 毫莫耳)，反應混合物被攪拌 2 小時後，添加 1 N HCl (9.5 毫升)中止反應並以乙酸乙酯萃取水溶液層，有機層經鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，粗製品被置於矽膠上層析純化，以乙酸乙酯/己烷(25 : 100)流洗，製得標題化合物(0.48 克，96%)，為黃色油質物。

10

15

20

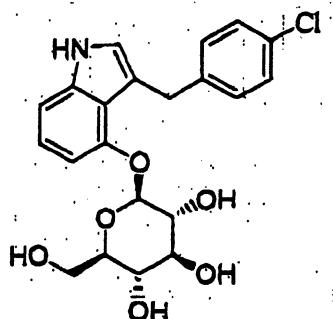
25

## B. 2-羟基甲基-6-[3-(4-甲基硫烷基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖昔

此標題化合物是從 A 部分，利用相同於被揭露於實例 11，C 與 D 部分的方法製備。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.22 (d, J = 8.30 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.19 Hz, 2H), 6.99-6.97 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 5.09 (d, J = 7, 17 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 2.17, 12.1 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 5.61, 12.0 Hz, 1H), 3.49-3.39 (m, 4H), 2.43 (s, 3H) MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 432。

實例 282-[3-(4-氯-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖昔

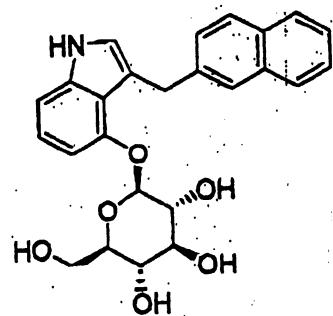
5



此標題化合物是從製自實例1之步驟A的4-苯甲氧基-3-甲  
10 醚基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺，與4-氯苯基溴化鎂，利用相同於  
實例 11 中 揭 露 的 方 法 製 備 。 <sup>1</sup>HNMR (300MHz ,  
CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)δ10.03 (br s , 1H) , 7.35 (d , J = 8 Hz , 2H) , 7.2 (d ,  
J = 8 Hz , 2H) , 7.1-6.85 (m , 3H) , 6.7 (d , J = 7 Hz , 1H) , 5.11  
15 (d , J = 7 Hz , 1H) , 4.45-4.15 (m , 5H) , 3.95-3.85 (m , 1H) , 3.75-3.65  
(m , 1H) , 3.6-3.4 (m , 5H) , 2.93 (s , 1H)。 MS : m/z (M<sup>+</sup> + Na)  
442 。

實例 292-(3-萘-2-基甲基-1H-吲哚-4-基氧)-β-D-葡萄吡喃糖昔

20



25

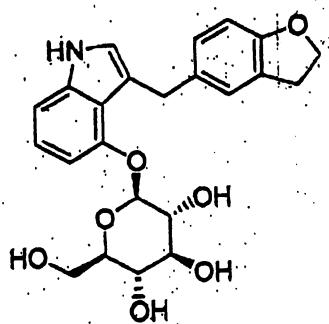
此標題化合物是從實例1之步驟A中製備得的4-苯甲氧基  
-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺，與2-萘基甲基苯基溴化鎂，

利用相同於實例11中揭露的方法製備。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)δl0.01(br s, 1H), 7.9-7.8(m, 4H), 7.55-7.5(m, 1H), 7.4-7.3(m, 2H), 7.05-6.9(m, 2H), 6.85(m, 1H), 7.6(1H), 5.13(d, J = 7 Hz, 1H), 4.48(dd, J = 15 Hz, 40 Hz, 2H), 3.9-3.8(m, 1H), 3.7-3.45(m, 6H)。 MS : m/z (M<sup>+</sup>+Na) 458。

5

實例302-[3-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄  
吡喃糖苷

10



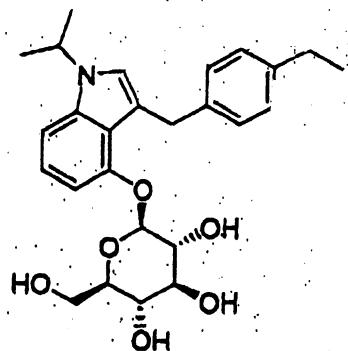
15

此標題化合物是從實例1之步驟A中製備得的4-苯甲氧基-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺，與2,3-二氫-苯並呋喃基溴化鎂，利用相同於實例11中揭露的方法製備。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ7.11 (s, 1H), 6.98-6.93 (m, 3H), 6.70-6.58 (m, 3H), 5.08 (d, J = 7.31 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 8.66 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 4H), 3.12 (m, 2H)。 MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 428。

20

25

實例 312-[3-(4-乙基-苯甲基)-1-異丙基-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃  
糖苷



5

此標題化合物是從實例1之步驟A中製備得的4-苯甲氧基-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺，與4-乙基苯基溴化鎂，利用相同於實例23中揭露的方法製備。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ7.17 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.16 Hz, 2H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 5.07 (d, J = 7.21 Hz, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 4.34 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 2.16, 12.1 Hz, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.54-3.45 (m, 3H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.59 (q, J = 7.52 Hz, 2H), 1.21 (t, J= 7.54 Hz, 3H)。 MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 456。

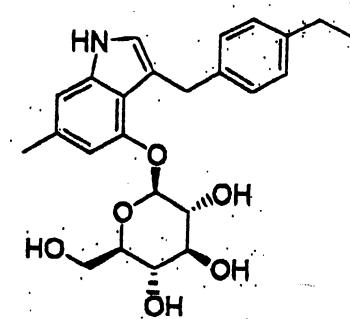
10

15

### 實例 32

2-[3-(4-乙基-苯甲基)-6-甲基-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖苷

20



25

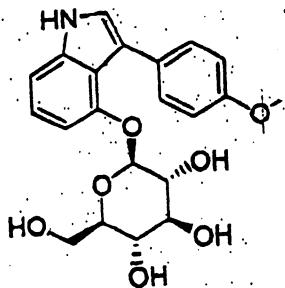
此標題化合物是從4-苯甲氧基-3-甲醯基-6-甲基-1H-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺(實例9, G部分)與4-乙基苯基溴化鎂，利用揭露於實例11中的方法製備。<sup>1</sup>HNMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ9.8 (br s,

1H) , 7.4 (d , J = 7 Hz , 2H) , 7.1 (d , J = 7 Hz , 2H) , 6.85 (s ,  
 1H) , 6.75 (s , 1H) , 6.55 (s , 1H) , 5.1-5.05 (m , 1H) , 4.25 (dd ,  
 J = 5 Hz , 10Hz , 2H) , 3.95-3.85 (m , 1H) , 3 , 75-3.65 (m , 1H) ,  
 3.55- 3.3 (m , 4H). 2.55 (q , J = 3 Hz , 2H) , 2.33 (s , 3H) , 1.20  
 5 (t , J = 3 Hz , 3H)。 MS : m/z (M<sup>+</sup>) 427。

### 實例 33

#### 2-[3-(4-甲氧基-苯基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖昔

10



#### A. 4-苯甲氧基-3-碘-1H-吲哚

15 對溶解於吡啶(2.5 毫升)中之 4-苯甲氧基-1H-吲哚(1.0 克 ,  
 4.5 毫莫耳)溶液，在 0°C 下，滴入溶解於二氯甲烷中之 1.0 M 之  
 碘氯化物之溶液(5 毫升 , 5 毫莫耳)，在 0°C 下連續攪拌 15 分  
 鐘，再回溫至室溫並攪拌 1 小時，混合物被倒至冰-水中，以 1  
 N HCl 溶液中和並以乙酸乙酯萃取，有機層經鹽水洗滌，以無  
 20 水硫酸鈉乾燥並在真空中濃縮，粗製品被置於乙酸乙酯/己烷中  
 再結晶，製得標題化合物(1.2 克 , 77%)，為淡粉紅色固體。

#### B. 1-苯磺醯基-4-苯甲氧基-3-碘-1H-吲哚

25 A 部分的化合物(0.35 克 , 1 毫莫耳)、四丁基銨溴(0.032 克 ,  
 0.1 毫莫耳)與苯磺醯基氯(0.22 克 , 1.3 毫莫耳)，一同置於 25%  
 的氫氧化鈉水溶液(2 毫升)與苯(1.6 毫升)所成混合物，在室溫  
 下被攪拌過夜，添加水中止反應並以乙酸乙酯萃取，有機層經

水與鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥並於真空下濃縮，粗製品(0.49克，98%，白色固體)的純度足以直接供進行下一步反應。

C. 1-苯磺醯基-4-苯甲氧基-3-(4-甲氧基-苯基)-1H-吲哚

溶解於二甲氧基乙烷(25毫升)中的B部分化合物(0.49克，1毫莫耳)之溶液，以氟化鋁(0.46克，3毫莫耳)、4-甲氧基苯基硼酸(0.29克，1.5毫莫耳)與1,1'-雙-(二苯基膦基)-二茂鐵二氯鉑(II)(73毫克)處理，在84°C下將混合物攪拌過夜，冷卻至室溫，加水中止反應並以乙酸乙酯萃取，有機層經無水硫酸鈉乾燥，在真空中濃縮並於矽膠上層析，以乙酸乙酯/己烷(30:100)流洗，製得標題化合物(0.26克，55%)。

D. 1-苯磺醯基-3-(4-甲氧基-苯基)-1H-吲哚-4-醇

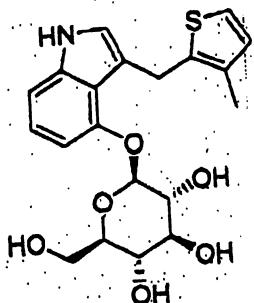
將溶解於乙醇(5毫升)與乙酸乙酯(10毫升)的C部分化合物(0.26克，0.55毫莫耳)之溶液，在10% Pd-C(0.05克)上，H<sub>2</sub>(50psi)氛圍下進行氫化反應6小時，濾除催化劑並在真空下將濾液濃縮，粗製品被置於矽膠上層析純化，以甲醇/氯仿(4:100)流洗，製得標題化合物(0.14克，67%)，為黃色固體。

E. 2-[3-(4-甲氧基-苯基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖昔

此標題化合物是從D部分(0.14克，0.36毫莫耳)，利用揭露於實例11，部分C與部分D中相同的方法製備。<sup>1</sup>HNMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ7.63-7.60(m, 2H), 7.15(s, 1H), 7.10-7.07(m, 2H), 6.96-6.93(m, 2H), 6.83-6.80(m, 1H), 5.07(d, J=7.25Hz, 1H), 3.91-3.86(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.73-3.67(m, 1H), 3.44-3.36(m, 4H)。MS: m/z(MH<sup>+</sup>) 402。

實例 342-[3-甲基-2-噻吩(-1H-吲哚-4-基氧)-β-D-葡萄吡喃糖昔

5

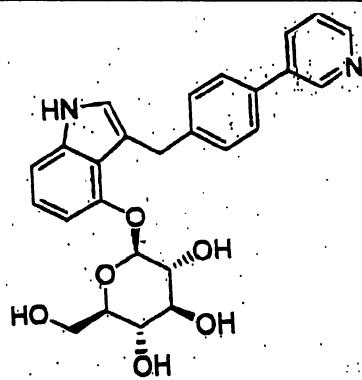


此標題化合物是從實例1的步驟A製備得之4-苯甲氧基-3-甲醯基-吲哚-1-羧酸二乙基醯胺，與3-甲基-2-噻吩基溴化鎂，利用與實例11中描述的相同方法製備。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD)δ7.04 (d, J = 5.15 Hz, 1 H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.82 (d, J = 4.98 Hz, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.10 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 4.72 Hz, 2H), 3.90 (dd, J = 1.75, 10.35 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 5.15, 6.77 Hz, 1H), 3.57-3.35 (m, 5H), 2.21 (s, 3H)。 MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 406。

15

實例 352-[3-(4-吡啶-3-基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖昔

20



A. (4-溴-苯基)-(4-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-甲酮

25

對置於二氯甲烷(400 毫升)之氯化鋁(7 克, 52.6 毫莫耳)之混合物，經由添加漏斗滴入溶解於二氯甲烷(40 毫升)之 4-甲氧基吲哚(4.0 克, 27.2 毫莫耳)，在室溫下將混合物攪拌 1 小時並

慢慢加入溶解在二氯甲烷(40 毫升)中之 4-溴苯甲醯基氯(6 克，27.2 毫莫耳)之溶液，所得混合物在室溫下被攪拌過夜，以甲醇中止反應並蒸發至乾，殘留物以水稀釋並以 EtOAc 萃取，有機萃取液以鹽水洗滌，經  $MgSO_4$  乾燥，過濾並濃縮至乾燥，粗製固體產物以乙醚沈澱，過濾收集，再加 MeOH 稀釋，過濾，以數份的 MeOH 洗滌，含甲醇的濾液在真空下蒸發後予以層析(EtOAc：己烷 1：2)，製得標題化合物(1.0 克，12%)。

#### B. (1-苯磺醯基-4-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-(4-溴-苯基)-甲酮

將前一步驟製得的化合物(1 克，3.0 毫莫耳)、四丁基銨溴(0.098 克，0.3 毫莫耳)與 25% NaOH 水溶液(16 毫升)，一同置於苯(16 毫升)中，激烈攪動中，添加磺醯基氯(0.75 克，4.2 毫莫耳)，所得的混合物在室溫下被攪拌過夜，加水(60 毫升)稀釋並以 EtOAc 洗滌，有機層經鹽水洗滌，以  $MgSO_4$  乾燥，過濾並在真空下濃縮，製得如標題之化合物(1.3 克，91%)。

#### C. 1-苯磺醯基-3-(4-溴-苯甲基)-4-甲氧基-1H-吲哚

將氫硼化鈉(2.3 克，55.3 毫莫耳)以 30 分鐘的期間分批加入至已預冷至 0°C 的燒瓶中的三氟乙酸(65 毫升)中，經由添加漏斗，對此混合液加入溶解於  $CH_2Cl_2$ (60 毫升)之 B 部分製得的化合物(1.3 克，2.8 毫莫耳)之溶液，所得混合物在室溫下被攪拌過夜，在冰浴上冷卻，加入水(100 毫升)，加入氫氧化鈉(25% 溶液，100 毫升)至鹼性 pH，添加二氯甲烷(150 毫升)，使之分層，水溶液層經  $CH_2Cl_2$  萃取，併合的有機萃取物經鹽水洗滌，以  $MgSO_4$  乾燥並蒸發至幾乎乾燥，粗製品經層析(己烷：EtOAc，4：1)，製得標題化合物(0.81 克，60%)。

## D. 1-苯磺醯基-4-甲氧基-3-(4-吡啶-3-基-苯甲基)-1H-吲哚

將溶解於乙二醇二甲基醚(2.5 毫升)中之 B 部分的化合物(0.45 克，0.98 毫莫耳)、3-吡啶基硼酸(0.21 克，1.5 毫莫耳)、氟化銫(0.45 克，2.96 毫莫耳)與  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$  (0.072 克，0.099 毫莫耳)所成混合物，在 72°C 下攪拌 24 小時，冷卻至室溫，以水與 EtOAc 稀釋並經由 CELITE™ 過濾，濾液經鹽水洗滌後，以  $\text{MgSO}_4$  乾燥，過濾並在真空下濃縮，粗製品經層析純化(己烷：EtOAc；3：2)，製得標題化合物(0.31 克，69%)。

## E. 1-苯磺醯基-3-(4-吡啶-3-基-苯甲基)-1 H-吲哚-4-醇

D 部分製得的化合物(0.31 克，0.68 毫莫耳)被置於二氯甲烷(20 毫升)中，被冷卻至 -78°C 下，慢慢加入三溴化硼(在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之 1 M 溶液；3.4 毫升，3.4 毫莫耳)，在 -78°C 下被攪拌 30 分鐘，再慢慢回溫至室溫並予以攪拌 24 小時，滴入 1M HCl 溶液(5 毫升)，接著加入冰水(50 毫升)，減壓下除去二氯甲烷，以 EtOAc 萃取水溶液層，併合的 EtOAc 萃取液經鹽水洗滌，以  $\text{MgSO}_4$  乾燥，製得標題化合物，為黃色固體(0.20 克，67%)。

F. 2-[3-(4-吡啶-3-基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖苷

對溶解於丙酮(1 毫升)的 e 部分化合物(0.18 克，0.41 毫莫耳)的溶液，加入碳酸鉀(0.28 克，2.1 毫莫耳)，接著添加 2,3,4,6-四-O-乙醯基- $\alpha$ -D-葡萄吡喃糖基溴(0.34 克，8.2 毫莫耳)，在室溫下將反應混合物攪拌 2 小時並再加入 2 當量的 2,3,4,6-四-O-乙醯基- $\alpha$ -D-葡萄吡喃糖基溴，在室溫下攪拌 24 小時，加水與 EtOAc，並使混合物經由 CELITE™ 過濾，濾液先經水洗，再經鹽水洗滌，以  $\text{MgSO}_4$  乾燥，殘留物利用層析純化( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ：丙

5

10

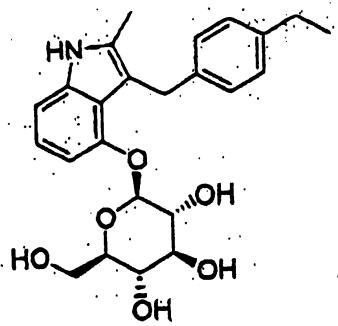
酮；20：1），製得產物，將此產物溶解於乙醇（5 毫升）並加入 50% KOH 水溶液（毫升），在 75°C 的油浴下加熱 1 小時，加水，以 10% 的鹽酸小心地將混合液中和至 pH 9，減壓下除去 EtOH 並以 EtOAc 萃取水溶液層，此乙酸乙酯溶液經鹽水洗滌後，以 MgSO<sub>4</sub> 乾燥並在真空下濃縮，殘留物經矽膠層析純化，以甲醇/氯仿（10：100）流洗，製得標題化合物（9.1 毫克，30% 收量）。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.00 (br s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.06 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 7.63-7.41 (m, 5H) 7.00 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.69-6.67 (m, 1H), 5.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.51-4.46 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.35-4.30 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.89-3.85 (dd, J = 12.1 Hz, J = 2 Hz, 1H), 3.69-3.63 (dd, J = 11.8 Hz, J = 5.4 Hz, 1H), 3.54-3.36 (m, 4H)。 MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 463。

### 實例 36

15

2-[3-(4-乙基-苯甲基)-2-甲基-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖苷

20



#### A. N-(3-甲氧基-2-甲基-苯基)-乙醯胺

25

令 1-甲氧基-2-甲基-3-硝基-苯（0.5 克，6 毫莫耳）與乙酸酐（1.14 克，12 毫莫耳）溶解於 48 毫升的乙酸，此混合物利用 10% 的 Pd-C（0.12 克），在 H<sub>2</sub> 氣中（14 psi）進行氫化反應經 24 小時，過濾除去催化劑後，將濾液進行減壓濃縮，粗製品被溶解於乙酸乙酯並經飽和的碳酸鈉與鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥後，

再除去溶劑，產物(1.0 克，99%)被置於二乙醚中使之析出結晶，為白色固體。

#### B. 4-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚

前面 A 部分的混合物(0.72 克，4 毫莫耳)被與胺化鈉(0.39 克，10 毫莫耳)共置於 N.N-二乙基苯胺(1 毫升)中，加熱至 210°C，經 30 分鐘，在 210°C 下將混合物攪動 20 分鐘，冷卻至 0°C，並以乙醇(0.5 毫升)與水(1.5 毫升)加以分解，冷卻至室溫後，以二乙基醚萃取水溶液層，萃取後的有機層經無水硫酸鈉乾燥，在真空下濃縮並於矽膠上進行層析純化，利用乙酸乙酯/己烷(10 : 100)流洗，製得標題化合物(0.19 克，30%)。

#### C. 3-(4-乙基-苯甲基)-4-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚

前面 B 部分產物(0.19 克，1.17 毫莫耳)與 4-乙基苯甲醛(0.20 克，1.5 毫莫耳)共溶解於二氯甲烷(6 毫升)的溶液，被滴入至溶解於二氯甲烷(2 毫升)的 TFA(0.2 克，1.8 毫莫耳)及三乙基甲矽烷(0, 41 克，3.51 毫莫耳)的溶液中，反應以 TLC 監測直到被判斷已完成(約 20 分鐘)，再以 NaOH(1M)鹼化至 pH 8-9 並置於二氯甲烷與鹽水中分配，有機層經無水硫酸鈉乾燥，在真空下濃縮並於矽膠上進行層析純化，利用氯仿/己烷(20 : 100)流洗，製得標題化合物(0.20 克，61%)。

#### D. 1-苯磺醯基-3-(4-乙基-苯甲基)-4-甲氧基-2-甲基-1H-吲哚

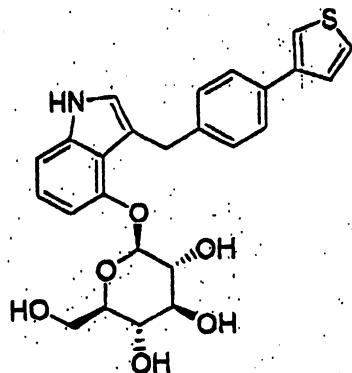
將根據 C 部分製得的化合物(0.25 克，0.9 毫莫耳)，與四丁基銨溴(0.032 克，0.1 毫莫耳)及苯磺醯基氯(0.22 克，1.3 毫莫耳)共混合於 25% 的氫氧化鈉水溶液(2 毫升)及苯(2 毫升)中，在室溫下攪拌過夜，於添加水上反應後，以乙酸乙酯萃取，

有機層經水及鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥，並在真空下濃縮，粗製品置於矽膠上進行層析純化，利用氯仿/己烷(10：100)流洗，製得標題化合物(0.10 克，27%)，為黃色油質物。

- 5 E. 1-苯磺醯基-3-(4-乙基-苯甲基)-2-甲基-1H-吲哚-4-醇  
 對溶解於二氯甲烷(5 毫升)的 D 部分產物(0.10 克，0.24 毫莫耳)之溶液，在-78°C 下，加入 1.0 M 的三溴化硼溶液(1 毫升，1 毫莫耳)，在-78°C 下將反應混合物攪動 30 分鐘後，再慢慢地回溫至室溫並再攪動 24 小時，滴入 1 M HCl 溶液(1 毫升)，接著加入冰水(10 毫升)，減壓下除去二氯甲烷並以 EtOAc 萃取含水的混合物，併合的有機層經鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥並濃縮，粗製品置於矽膠上進行層析純化，利用乙酸乙酯/己烷(20：100)流洗，製得標題化合物(0.06 克，64%)，為淡棕色固體。

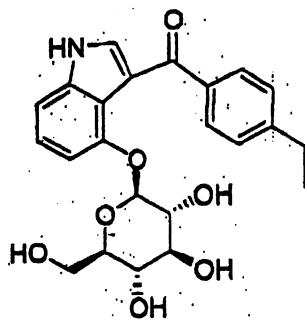
- 10 F. 2-[3-(4-乙基-苯甲基)-2-甲基-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖昔  
 此標題化合物是由 E 部分產物，根據實例 11，C 與 D 部分中描述的方法製備。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.11 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.92 Hz, 2H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.63 (dd, J = 7.36, 1.06 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 7.50 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 16.0 Hz, 1H). 4.14 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 2.15, 12.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 5.70, 12.1 Hz, 1H), 3.44-3.36 (m, 4H), 2.56 (q, J = 7.38 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1, 18 (t, J = 7.66 Hz, 3H). MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 414.

25 MS : m/z (MH<sup>+</sup>) 428.

實例 372-[3-(4-噻吩-3-基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖苷

此標題化合物是根據實例35中描述的方法，以3-硫苯基硼酸取代D部分中的3-吡啶基硼酸而製得。 $^1\text{H}\text{NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.58-7.55 (m, 3H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 5.12 (d,  $J = 7.06$  Hz, 1H), 4.47-4.29 (dd,  $J = 15.98$  Hz, 2H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.73 -3.35 (m, 5H), MS : m/z ( $\text{MH}^+$ ) 468.

10

實例 382-[3-(4-乙基苯甲醯基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖苷

A. (4-乙基-苯基)-(4-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-甲酮

對混合於二氯甲烷(15毫升)之氯化鋁(0.18克, 1.36毫莫耳)之混合物，滴入溶解於二氯甲烷(10毫升)之 4-甲氧基吲哚(2.0克, 13.6毫莫耳)之溶液，在室溫下將此混合物攪動 30 分鐘，然後慢慢加入 4-乙基苯甲醯基氯(2.29克, 13.6毫莫耳)之溶液，

25

在室溫下將所得之反應混合物攪拌過夜，加水中止反應後，以 EtOAc 萃取(3 x 50 毫升)，有機層經鹽水洗滌後，以硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮至幾乎乾燥，粗製品進行層析純化(矽膠，己烷/乙酸乙酯，4 : 1)，製得標題化合物(0.24 克，6%)。

5

### B. 3-(4-乙基苯甲醯基)-1H-吲哚-4-醇

對溶解於二氯甲烷(10 毫升)的 A 部分(0.29 克，1.04 毫莫耳)的溶液，於-78°C 下，加入 1.0 M 的二溴化硼溶液(3.8 毫升，4.16 毫莫耳)，在-78°C 下將此反應混合物攪動 30 分鐘後，使之慢慢回溫至室溫並在室溫下再攪拌 24 小時，滴入 1 M HCl 溶液(10 毫升)，再加入冰水(10 毫升)，減壓下除去二氯甲烷後，以 EtOAc 萃取含水的混合物(3 x 50 毫升)，併合的有機層經鹽水洗滌後，以無水硫酸鈉乾燥並濃縮，粗製品經乙醚洗滌後過濾，將乙醚溶液蒸發至幾乎乾燥，製得標題化合物(0.085 克，30%)。

10

15

### C. 2-[3-(4-乙基苯甲醯基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖昔

對溶解於 MeOH (5 毫升)的 B 部分產物(0.08 克，0.302 毫莫耳)之溶液，加入氫氧化鋰(0.08 克，3.32 毫莫耳)並在室溫下攪拌此溶液，5 分鐘後，將溶液蒸發至幾乎乾，將殘留物置入 DMF(5 毫升)稀釋後，加入 2,3,4,6-四-O-乙醯基-a-D-葡萄吡喃糖昔基溴(0.62 克，1.51 毫莫耳)，在室溫下將反應混合物攪拌過夜，加入碳酸鉀(0.41 克，2.97 毫莫耳)與 MeOH (5 毫升)並在室溫下攪拌過夜，將所得溶液倒入至水(20 毫升)中，以 EtOAc 萃取(3 x 50 毫升)，加入乙醚，有機萃取物經水(4 x 50 毫升)與鹽水洗滌，併合的有機層以硫酸鎂乾燥，過濾並在真空下濃縮，殘留物經層析純化(矽膠，二氯甲烷：甲醇，97 : 3)，製得標題化合物(0.008 克，6%)，為白色固體。<sup>1</sup>HNMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD)

20

25

$\delta$  7.95 (s, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 8.09, 2H), 7.40 (d,  $J$  = 7.89, 2H),  
 7.19 (m, 2H), 6.65 (d,  $J$  = 7.47, 1H), 5.47 (d,  $J$  = 9.09, 1H),  
 3.80 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 2.77 (q,  $J$  = 7.47, 2H), 1.30 (t,  
 $J$  = 7.59, 3H). MS : m/z ( $MH^+$ ) 428.

5

## F. 生物的實例

### 實例 1

#### 材料與方法

純系化人的SGLT1和人的SGLT2 cDNA以及建構哺乳動物的表現載體(mammalian expression vector)：

人的SGLT1 cDNA (Genbank M24847)被純系化自人的小腸；人的SGLT2 cDNA (Genbank M95549)被純系化自人的腎臟，兩者均使用充分的cDNAs再次克隆(subcloned)入pcDNA並被序列化以證實建構的完整性。

15

穩定地表達人的SGLT1 或人的SGLT2之CHO-K1細胞的產生：

CHO-K1 細胞的轉移感染(Transfection)是使用 DMRIE-C 試劑(Life Technologies, Gaithersburg, MD)進行，再於400微克/毫升之抗生素G418 (Gibco-BRL, Grand Island, NY)存在下選擇轉移感柒物，個別的群落再使用下述的功能分析予以鑑定。

20

鈉-依賴葡萄糖運輸之細胞為主的(Cell-based )分析：

使用穩定地表現人的SGLT1或SCLT2 的細胞系，供對 $Na^+$ -依賴的葡萄糖攝取的功能的分析，簡要地說，細胞以65,000個細胞/槽之密度，被分配至96-槽的板上並使之生長48小時，接著以分析緩衝液(50 mM HEPES pH 7.4, 20 mM Tris, 5 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub> 及137 mM NaCl)洗滌細胞一

25

5

10

15

20

25

次並以存在或不存在NaCl之化合物處理15分鐘，然後將細胞標記上<sup>14</sup>C-α-甲基葡萄吡喃糖昔(AMG，Sigma，St. Louis，MO)，一種非-可代謝的葡萄糖類似物，專門作為鈉-依賴的葡萄糖運輸物，見先前的揭露(Peng, H. and Lever J.E. Post-transcriptional regulation of Na<sup>+</sup>/glucose cotransporter (SGLT1) gene expression in LLC-PK1 cells. J Biol Chem 1995 ; 270 : 20536-20542.)，2小時以後，被標記的細胞以冰-冷的PBS洗滌三遍，抽除氣體後，使用Microscint 20 (Packard，Meriden，CT)將細胞溶液化，並將Na-依賴的<sup>14</sup>C-AMG再攝取，利用測量放射性予以定量，板子被置於TopCount (Packard，Meriden，CT)中計數，結果以%抑制作用或從代表性實驗得到的IC50值作為報告，功能的分析的可變性典型地是在20%之內。

## 實例 2

### 體內的效力分析

由 Charles River 取得雄性 Zucker 糖尿病肥胖鼠 (Zucker Diabetic Fatty (ZDF) rats) (7-8 星期)，將其飼養在一個明/暗為12小時週期、具空調的房間內，任其取食(標準齒齒目動物飲食 Purina 5008)及飲水，實驗開始前予以禁食12個小時，在實驗的早晨，動物被投與載劑(0.5%的甲基纖維素)或化合物，是經由口服強餵(1毫升/公斤)，一個小時以後，動物接受口服葡萄糖的挑戰(4毫升/公斤的50%溶液)並立即被安置在新陳代謝之籠子中，動物可自由飲水並且對其收集尿液經4小時，使用Trinder 試劑(Sigma) 定量尿中的葡萄糖。

## 實例 3

對血糖、血液中胰島素、血液中三酸甘油酯、血液中游離脂肪酸類、肝臟重量、與體重的影響

為檢視SGLT抑制劑併用一種RXR興奮劑的效果，母的db/db小鼠(6-7個星期大/Jackson實驗室，ME)，經過11天，每日處理以載劑(0.5%甲基纖維素)、RXR興奮劑(0.1-10 mpk(毫克/公斤))、SGLT抑制劑(100 mpk)、或RXR興奮劑加上SGLT抑制劑，老鼠(n=8動物/組)以每公斤體重使用10毫升的量接受測試化合物或載劑的灌食，用藥的前一天與在第4、8與11天，記錄下其體重，最後一次用藥後18小時，老鼠被稱重並以CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>(70：30)被麻醉，再從老鼠的後眼眶靜脈竇(retro-orbital sinus)穿刺取血入置於冰上的2毫升被肝素化的聚丙烯管中，然後將血漿樣品提供進行葡萄糖、胰島素、三酸甘油酯、和游離脂肪酸之分析，肝臟被切下、稱重及冷凍。

SGLT抑制劑和RXR興奮劑具有明顯的作用機制，改善的糖血症的控制，被測量自降低血漿葡萄糖、血漿胰島素、血漿游離脂肪酸、或血漿三酸甘油酯、或其組合，因此，當給與併用SGLT抑制劑時，可被觀察到較低濃度的RXR興奮劑，所以，在藥量反應曲線中，RXR興奮劑對上述參數的影響有往左移動之現象就變為很明顯了，另外，當併用SGLT抑制劑下，被觀察到跟隨以RXR興奮劑治療的體重增加，較不明顯，是由於SGLT抑制劑類促進葡萄糖從尿液中排泄並從體內減少卡洛里，因而減重或減少增重，此外，也由於SGLT抑制劑促進溫和的利尿作用，通常被觀察到，以RXR興奮劑治療後的水腫(和水腫的增加體重)不再明顯，甚至沒有。為達到有效性而使用的RXR興奮劑之使用量的減少，反過來可改進副作用的整體面貌，減少的副作用可能包括如下病況：脂肪肝、增加的肝臟重量、體重獲

取、心臟重量獲取、水腫、心臟肥大、肝臟肥大、低血糖症、和肝毒性、或其任何混合症狀。

#### 實例 4

對血糖、HbA1c、血比容(Hematocrit)、血液中胰島素、血液中三酸甘油酯、血液中游離脂肪酸類、總膽固醇、HDL、血漿中藥物值、肝臟重量、心臟重量、脂質含量與體重的影響

為檢視SGLT抑制劑併用一種RXR興奮劑的效果，雄的ZDF大鼠(6個星期大/GMI)，經過28天，每日處理以載劑(0.5%甲基纖維素)、RXR興奮劑(0.1-10 mpk (毫克/公斤))、SGLT抑制劑(3-100 mpk)、或RXR興奮劑加上SGLT抑制劑，老鼠(n=8 動物/組)以每公斤體重使用2毫升的量接受測試化合物或載劑的灌食，用藥的前一天與研究期間每星期兩次，記錄下其體重，最後一次用藥前一天，動物被禁食過夜，最後一次用藥後一小時，老鼠被稱重並以CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> (70：30)麻醉，再從老鼠的後眼眶靜脈竇(retro-orbital sinus)穿刺取血入置於冰上的2 毫升被肝素化的聚丙烯管中，然後老鼠接受葡萄糖的挑戰(2克/公斤，p.o)並被安置在新陳代謝之籠子中供尿液收集(4小時)，其後動物被犧牲並取下副睪的脂墊(epididymal fat pads)、肝臟、與心臟，稱重後，予以冷凍，供組織檢查，血樣被用於提供進行葡萄糖、HbA1c、胰島素、血比容、血漿藥物值、總膽固醇、HDL、游離脂肪酸、與三酸甘油酯之分析；尿液容積與尿中葡萄糖、蛋白質、滲透壓、電解質(Na、K、Cl)、BUN與肌酸被測量。

SGLT抑制劑類和RXR興奮劑類具有明顯的作用機制，改善的糖血症的控制，被測量自降低血漿葡萄糖、HbA1c、血漿胰島素、或血漿三酸甘油酯、或其組合，當給與併用SGLT抑制劑時，可被觀察到較低濃度的RXR興奮劑，所以，在藥量反應曲

線中，RXR興奮劑對上述參數的影響有往左移動之現象就變為很明顯了，另外，當併用SGLT抑制劑下，被觀察到跟隨以RXR興奮劑治療的體重增加，較不明顯，是由於SGLT抑制劑類促進葡萄糖從尿液中排泄並從體內減少卡洛里，因而減重或減少增重，此外，也由於SGLT抑制劑促進溫和的利尿作用，通常被被觀察到，以RXR興奮劑治療後的水腫(和水腫的增加體重)不再明顯，甚至沒有，這可由減少RXR興奮劑誘發的增加心臟重量予以證明，為達到有效性而使用的RXR興奮劑之使用量的減少，反過來可改進副作用的整體面貌，減少的副作用可能包括如下病況：脂肪肝、增加的肝臟重量、體重獲取、心臟重量獲取、水腫、心臟肥大、肝臟肥大、低血糖症、和肝毒性、或其任何混合症狀。

上述的實例也顯示，口服投與SGLT抑制劑與糖尿病治療劑(例如RXR調節物)可改進糖尿病的其它標誌的狀態，包括葡基化的血紅蛋白(Hgb A1C)值，特別地，口服併用投與SGLT抑制劑與一或多種糖尿病治療劑，比較於單獨施用一種或更多種糖尿病治療劑，其可減重或減少體重的再增加。

因而，就治療糖尿病來說，特別是第II型的糖尿病，或X症候群，或可使用式(I)的化合物併用一種或多種用於增加胰島素敏感性之糖尿病治療劑，係包含重複地投與一天一次或兩次，口服劑量範圍在約25至1000毫克的式I化合物，與重複劑量的有效劑量的糖尿病治療劑(類)，糖尿病治療劑(例如被揭露於此的RXR)的有效的劑量可由行家輕易地根據標準的劑量指南而決定，特別地，這樣的併用法可有效地使患者達到減少體重、減少體重獲取、減少肝重、減少肝重獲取之目的。

另外，一種方法，包括(a) 對患者投與有效量的葡萄糖再吸收抑制劑，和(b) 對患者投與有效量的糖尿病治療劑，可讓

有需要的患者用於減少體重、體重獲取、或減少肝臟重量，其中併用投與可使用任一順序且使用併用有效量以提供所要的治療效果。

此外，一種方法包括(a) 對患者投與有效量的葡萄糖再吸收抑制劑，和(b) 對患者投與有效量的糖尿病治療劑，可讓帶有糖尿病、X症候群、或相隨的症狀或併發症的患者用於控制體重、體重獲取、控制肝臟重量或肝重獲取，其中併用投與可使用任一順序且使用併用有效量以提供所要的治療效果。

被投與的最適量的劑量選擇可輕易由行家判斷，且將視所用的特殊化合物、投與模式、製劑的強度與病情的進展而定，另外，也要參酌受治療的特別患者，包括患者的性別、年齡、體重、飲食、投藥時間與伴隨疾病而有需要調整劑量。

雖然前面的說明指導了本發明的原則，並提供實例加以說明，可了解的是，本發明的實作涵蓋所有習見的變異、適應及/或修改物，其在下述的主張及其相等物的範圍內者。

表3

實例編號	CHOK-SGLT1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	CHOK-SGLT2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
1	0.148	0.020
3	0.195	0.062
4	0.823	0.098
5	3.38	0.146
6	1.06	0.149

200526678

7	0.56	0.142
10	2.73	0.376
8	1.34	0.183
9	46% Inh.@10μM	50% Inh.@1μM
22	1.12	0.118
23	69% Inh.@10μM	1.22
24	79% Inh.@10μM	0.202
27	1.31	0.026
25	49% Inh.@10μM	0.100
15	3.88	0.053
16	42% Inh.@3μM	0.067
11	1.81	0.024
12	0	0.66
13	0	0.65
14	71% Inh.@10μM	0.206
32	30% Inh.@10μM	0.117
31	0	5.11
17	3.2	0.049
18	49% Inh.@10μM	0.088

200526678

19	63% Inh.@10μM	0.101
20	35% Inh.@10μM	0.114
35	1.12	0.133
26	0	0.42
28	58% Inh.@10μM	0.346
34	27% Inh.@10μM	5.04
29	68% Inh.@10μM	0.26
30	30% Inh.@10μM	1.87
33	0	37% Inh.@10μM
2	1.36	0.158
21	43% Inh.@10μM	1.43
36	16% Inh.@10μM	52% Inh.@10μM
37	1.89	0.034
38	7%Inh.@10μM	22% Inh.@10μM

【圖式簡單說明】

無

5

【主要元件符號說明】

無

## 五、中文發明摘要：

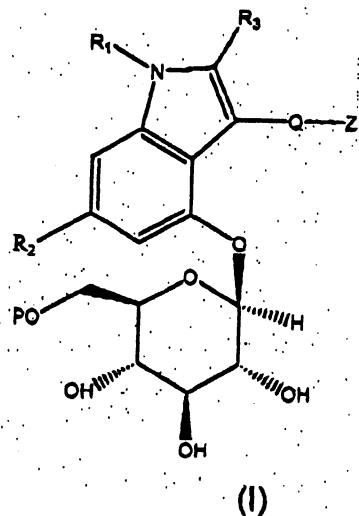
本發明係關於經取代之吲哚-O-葡萄糖昔類、含其等之組成物、與使用其等之方法，例如，用於供糖尿病與 X 症候群的治療或預防。

5

## 六、英文發明摘要：

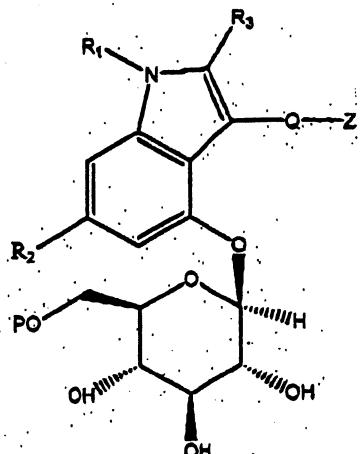
10

Substituted indole-O-glucosides, compositions containing them, and methods of using them, for example for the treatment of diabetes and Syndrome X are disclosed.



## 十、申請專利範圍：

## 1. 式(I)的化合物



5

10

其中

$R_1$  為 H,  $C_{1-4}$ 烷基，或  $R_4R_5N-(CO)-$ ；各個  $R_4$  與  $R_5$  分別獨立地為  $C_{1-5}$ 烷基；

$R_2$  為 H, F, Cl 或  $C_{1-4}$ 烷基；

$R_3$  為 H 或  $C_{1-4}$ 烷基，除非當  $R_3$  為  $C_{1-4}$ 烷基時，則  $R_2$  為 H；

15

$Q$  為  $-C=O-$ ，或  $-CH_2)_n-$ ，其中  $n = 0, 1$ ，或 2；

$P = H, C_{1-7}$ 醯基，或  $(C_{1-6}$ 烷氧基)羧基；

20

$Z$  為經取代的或無取代的，且為選自  $C_{3-7}$ 環烷基，苯基，具有 1 或 2 個雜原子分別獨立地選自 N、O、與 S 之 5- 或 6-員的雜環基，雙芳基，9- 或 10-員的稠合的雙環基或稠合的雜雙環基，其中所述的稠合的雜雙環基具有介於 1 與 4 個分別選自 N、O、與 S 的雜原子；

或其藥學可接受的鹽。

25

2. 根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其中  $R_1$  為 H。

3. 根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其中  $R_2$  為 H，甲基，或乙基。

4. 根據申請專利範圍第 1 項的化合物，其中  $Q$  為  $-CH_2)_n-$  且  $n$  為 1 或 2。

5. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中Z為無取代的或分別獨立地經取代1至3個分別獨立地選自下列的取代基：C<sub>1-4</sub>烷氧基，苯氧基，C<sub>1-4</sub>烷基，C<sub>3-5</sub>環烷基，鹵素，羥基，氟基，氨基，C<sub>1-4</sub>烷硫基，C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基，C<sub>1-4</sub>烷基亞磺醯基，C<sub>1-4</sub>氨基烷基，單與二(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基，苯基，C<sub>1-4</sub>烷基氨基磺醯基(SO<sub>2</sub>NHR)，氨基(C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基)(NHSO<sub>2</sub>R)，二C<sub>1-4</sub>烷基氨基亞磺醯基(SONHRR)，C<sub>1-4</sub>烷基醯胺基(NHCOR)，C<sub>1-4</sub>烷基氨基甲醯胺基(CONHR)，與具有介於1與3個分別獨立地選自N、O、與S之雜原子之5-或6-員的雜環基；且其中位於Z上的取代基可再分別獨立地經取代1至3個分別獨立地選自下列的取代基：C<sub>1-4</sub>烷氧基，C<sub>1-4</sub>烷基，鹵素，羥基，氟基，氨基，單-或二-C<sub>1-4</sub>烷基氨基與C<sub>1-4</sub>烷硫基。
- 10 6. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中Z係選自4-經取代的苯基，3,4-二取代的苯基，二苯甲醇基，經取代或無取代的噁吩，雙芳基，苯並呋喃基，二氫苯並呋喃基，4-經取代的吡啶基，苯並[b]噁吩基，色滿基，苯並硫苯基，氫茚基，與萘基。
- 15 7. 根據申請專利範圍第5項的化合物，其中Z係無取代或經取代1或2個分別獨立地選自下列的取代基：甲氧基，乙氧基，氯，氯，甲基，乙基，丙基，丁基與異丙基。
- 20 8. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中Z為聯苯基，4-(3-吡啶基)苯基，4-(2-噁吩基)苯基，4-(1H-吡唑-1-基)苯基，2-(5-苯基)硫苯基，(4-乙基)苯基，(4-丙基)苯基，(4-甲氧基)苯基，二氫苯並呋喃-5-基，或二氫苯並呋喃-6-基。
- 25 9. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中R<sub>1</sub>為H；且R<sub>2</sub>為H，甲基，乙基，丙基，或異丙基。

10. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中Q為 $-CH_2)_n-$ ；n 為1或2；且R<sub>2</sub>為H，甲基或乙基。
11. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中P為H，C<sub>1-3</sub>醯基，或(C<sub>1-3</sub>烷氧基)羧基。
- 5 12. 根據申請專利範圍第2項的化合物，其中R<sub>1</sub>為H；R<sub>2</sub>為H，甲基，或乙基；Q為 $-CH_2)_n-$  且 n 為1或2；且Z為4-經取代的苯基，3,4-二取代的苯基，二苯甲醇基，經取代或無取代的噻吩，雙芳基，苯並呋喃基，二氫苯並呋喃基，4-經取代的吡啶基，苯並[b]噻吩基，色滿基，苯並硫苯基，氫茚基，與  
10 蒽基。
13. 根據申請專利範圍第1項的化合物，其中R<sub>1</sub>為H；R<sub>2</sub>為H，甲基，或乙基；其中Z為4-經取代的苯基，3,4-二取代的苯基，二苯甲醇基，經取代或無取代的噻吩，雙芳基，苯並呋喃基，二氫苯並呋喃基，4-經取代的吡啶基，苯並[b]噻吩基，色滿基，苯並硫苯基，氫茚基，與  
15 蒽基；且Z為無取代或經取代1或2個分別獨立地選自下列之取代基：甲氧基，乙氧基，氟，氯，甲基，乙基，丙基，丁基與異丙基。
14. 根據申請專利範圍第1項的化合物，係選自：2-{3-[2-(2,3-二  
20 氢-苯並呋喃-5-基)-乙基]-1H-吲哚-4-基氧}-β-D-葡萄吡喃糖  
苷；2-{3-[2-(2,3-二氢-苯並呋喃-5-基)-乙基]-1-甲基  
-1H-吲哚-4-基氧}-β-D-葡萄吡喃糖苷；2-{3-[2-(4-甲氧基-苯  
基)-乙基]-1H-吲哚-4-基氧}-β-D-葡萄吡喃糖苷；2-[3-(4-乙基  
-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-β-D-葡萄吡喃糖苷；2-[3-(4-乙基-  
25 苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-6-O-甲氧基羧基-β-D-葡萄吡喃糖  
苷；2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-6-O-乙氧基羧基-  
-β-D-葡萄吡喃糖苷；2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基  
氧]-6-O-己醯基-β-D-葡萄吡喃糖苷；2-[3-(4-甲基-苯  
甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-6-O-己酰基-β-D-葡萄吡喃糖苷。

基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-(3-聯苯基-4-基甲基-1H-吲哚-4-基氧)- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙氧基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-甲基硫烷基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙基-苯甲基)-6-甲基-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-噁吩-3-基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；與2-[3-(4-吡啶-3-基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔。

15. 根據申請專利範圍第1項的化合物，係選自：2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-1H-吲哚-4-基氧}-6-O-乙醯基- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(2-苯並[1,3]二噁唑-5-基-乙基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並[1,4-1二噁阱-6-基]-乙基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(2-萘-2-基-乙基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-{3-[2-(4-乙氧基-苯基)-乙基]-1H-吲哚-4-基氧}- $\beta$ -葡萄吡喃糖昔；2-{3-[2-(4-甲氧基-苯基)乙基]-6-甲基-1H-吲哚-4-基氧}- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(3-氟-4-甲基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-丙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-異丙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(2-氟-聯苯基-4-基甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(3-氟-4-甲氧基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]-D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-苯氧基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-氯-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-(3-萘-2-基甲基-1H-吲哚-4-基氧)- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖

昔與2-[3-(4-乙基-苯甲基)-2-甲基-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄  
吡喃糖昔。

16. 根據申請專利範圍第1項的化合物，係選自：2-{3-[2-(4-乙基  
-苯基)-乙基]-1H-吲哚-4-基氧}- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[1-二乙  
5 基胺基甲醯基-3-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡  
萄吡喃糖昔；2-[3-(4-甲氧基-苯甲基)-1-甲基-1H-吲哚-4-基  
10 氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙基-苯甲基)-1-異丙基  
-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-甲基-2-噁吩基  
(-1H-吲哚-4-基氧)- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-(3-(2,3-二氫-苯並呋  
喃-5-基甲基)-1H-吲哚-4-基氧)- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔與2-[3-(4-  
15 乙基苯甲醯基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔與  
2-[3-(4-甲氧基-苯基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔。  
17. 根據申請專利範圍第1項的化合物，係選自：2-[3-(4-環丙基-  
苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-吡唑  
15 -1-基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[6-氟  
-3-(4-乙基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；  
2-[3-(4-乙基-苯甲基)-6-氟-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖  
昔；2-[3-(5-乙基-噁吩-2-基甲基)-1H-吲哚-4-基  
20 氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔與2-[3-(5-苯基-噁吩-2-基  
甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔。  
18. 根據申請專利範圍第1項的化合物，係選自：2-{3-[2-(2,3-二  
氣-苯並呋喃-5-基)-乙基]-1H-吲哚-4-基氧}- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖  
昔；2-{3-[2-(2,3-二氣-苯並呋喃-5-基)-乙基]-1-甲基  
25 -1H-吲哚-4-基氧}- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(3-氟-4-甲基-苯  
甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-甲基硫烷  
基-苯甲基)-1H-吲哚-4-基氧]- $\beta$ -D-葡萄吡喃糖昔；2-[3-(4-乙

基 - 苯甲基 )-6- 甲基 -1H- 吲哚 -4- 基氧 ]-β-D- 葡萄吡喃糖昔 ;  
2-[3-(4- 甲基 - 苯甲基 )-1H- 吲哚 -4- 基氧 ]-β-D- 葡萄吡喃糖昔 ;  
2-[3-(4- 乙基 - 苯甲基 )-1H- 吲哚 -4- 基氧 ]-β-D- 葡萄吡喃糖昔 ;  
2-[3-(4- 乙基 - 苯甲基 )-1H- 吲哚 -4- 基氧 ]-6-O- 甲氧基羰基  
5 -β-D- 葡萄吡喃糖昔 ; 2-[3-(4- 乙基 - 苯甲基 )-1H- 吲哚 -4- 基  
氧 ]-6-O- 乙氧基羰基 -β-D- 葡萄吡喃糖昔 ; 2-[3-(4- 丙基 - 苯甲  
基 )-1H- 吲哚 -4- 基氧 ]-β-D- 葡萄吡喃糖昔 ; 2-(3-(4- 噻吩 -3- 基 -  
10 苯甲基 )-1H- 吲哚 -4- 基氧 )-D- 葡萄吡喃糖昔 ; 2-[3-(4- 環丙基 -  
苯甲基 )-1H- 吲哚 -4- 基氧 ]-β-D- 葡萄吡喃糖昔 ; 2-[3-(4- 吡唑 -1-  
基 - 苯甲基 )-1H- 吲哚 -4- 基氧 ]-β-D- 葡萄吡喃糖昔 ; 2-[6- 氯  
-3-(4- 乙基 - 苯甲基 )-1H- 吲哚 -4- 基氧 ]-β-D- 葡萄吡喃糖昔 ;  
2-[3-(4- 乙基 - 苯甲基 )-6- 氟 -1H- 吲哚 -4- 基 ]-β-D- 葡萄吡喃糖  
15 昔 ; 2-[3-(5- 乙基 - 噻吩 -2- 基甲基 )-1H- 吲哚 -4- 基氧 ]-β-D- 葡萄  
吡喃糖昔與 2-[3-(5- 苯基 - 噻吩 -2- 基甲基 )-1H- 吲哚 -4- 基  
氧 ]-β-D- 葡萄吡喃糖昔。

19. 根據申請專利範圍第 1 項的化合物，係選自：2-{3-[2-(2,3-二  
氣 - 苯並呋喃 -5- 基 )-乙基 ]-1H- 吲哚 -4- 基氧 } -β-D- 葡萄吡喃糖  
昔 ; 2-[3-(4- 乙基 - 苯甲基 )-1H- 吲哚 -4- 基氧 ]-β-D- 葡萄吡喃糖  
昔 ; 2-[3-(4- 乙基 - 苯甲基 )-1H- 吲哚 -4- 基氧 ]-6-O- 乙氧基羰基  
20 -β-D- 葡萄吡喃糖昔與 2-(3-(4- 噻吩 -3- 基 - 苯甲基 )-1H- 吲哚 -4-  
基氧 )-β-D- 葡萄吡喃糖昔。
20. 一種醫藥組成物，係包含根據申請專利範圍第 1, 5, 6, 11,  
12, 14, 15, 16, 17, 18 或 19 項的化合物。
21. 一種醫藥組成物，係包含選自根據申請專利範圍第 18 或 19  
25 項的化合物。

22. 一種治療哺乳類的糖尿病之方法，所述方法包含對有需要治療的哺乳類投與有效量的根據申請專利範圍第18或19項的醫藥組成物。
23. 根據申請專利範圍第22項的方法，其中所述的糖尿病是第II型糖尿病。
24. 一種降低哺乳類的血糖之方法，所述的方法包含對有需要治療的哺乳類投與有效量的根據申請專利範圍第18或19項的醫藥組成物。
25. 一種供治療哺乳類的葡萄糖耐受力不足之方法，所述的方法包含對有需要治療的哺乳類投與有效量的根據申請專利範圍第18或19項的醫藥組成物。
26. 一種供治療或抑制哺乳類的葡萄糖耐受力不足之方法，所述的方法包含對有需要治療的哺乳類投與有效量的根據申請專利範圍第18或19項的醫藥組成物。
27. 一種供減少哺乳類的體重指數(body mass index)、體重、或體脂質百分比之方法，所述的方法係包含對有需要治療的哺乳類投與有效量的根據申請專利範圍第18或19項的醫藥組成物。
28. 根據申請專利範圍第27項的方法，其中所述的減少體重指數是一種供治療肥胖或體重過重的狀態的方法。
29. 一種供治療患者之糖尿病或X症候群，或附隨的症狀或其併發症之方法，包括
- (a) 對所述的患者投與聯合有效量的式(I)化合物；與
- (b) 對所述的患者投與聯合有效量的一種糖尿病治療劑，  
其中所述的共-同投與可採用任一順序且併合的聯合有效量能提供所要的治療效果。

30. 一種供治療患者之糖尿病或X症候群，或附隨的症狀或其併發症之方法，包括
- (a) 對所述的患者投與聯合有效量的式(I)化合物；與
- (b) 對所述的患者投與聯合有效量的第二種糖尿病治療劑，  
其中所述的共-同投與可採用任一順序且併合的聯合有效量能提供所要的治療效果。
31. 根據申請專利範圍第29或30項的方法，其中之糖尿病或X症候群，或附隨的症狀或其併發症係選自IDDM、NIDDM、IGT、IFG、肥胖、腎病變、神經病變、視網膜病變、動脈硬化、多囊性卵巢症候群、高血壓、局部缺血、中風、心臟病、急躁的腸疾、炎症、與白內障。
32. 根據申請專利範圍第29或30項的方法，其中之糖尿病或X症候群，或附隨的症狀或其併發症係IDDM。
33. 根據申請專利範圍第29或30項的方法，其中之糖尿病或X症候群，或附隨的症狀或其併發症係NIDDM。
34. 根據申請專利範圍第29或30項的方法，其中之糖尿病或X症候群，或附隨的症狀或其併發症係IGT 或 IFG。
35. 根據申請專利範圍第29或30項的方法，再包含對所述的患者投與聯合有效量的第三種糖尿病治療劑。
36. 根據申請專利範圍第34項的方法，其中之第三種糖尿病治療劑係選自：
- (aa) 胰島素，
- (bb) 胰島素類似物，
- (cc) 胰島素分泌調節物，與
- (dd) 胰島素生長激素(secretagogues)。
37. 根據申請專利範圍第29或30項的方法，其中式(I)的化合物是一種SGLT抑制劑。

38. 根據申請專利範圍第37項的方法，其中式(I)的化合物是一種SGLT1 抑制劑。
39. 根據申請專利範圍第37項的方法，其中式(I)的化合物是一種SGLT2 抑制劑。
- 5 40. 根據申請專利範圍第37項的方法，其中式(I)的化合物是一種式(I)化合物或其光學異構物，鏡像物，非鏡像立體異構物，外消旋異構物或外消旋異構混合物，其酯類、前劑、或藥學可接受的鹽。
- 10 41. 根據申請專利範圍第29或30項的方法，其中SGLT抑制劑之聯合有效量為自約10至1000毫克。
42. 根據申請專利範圍第29或30項的方法，其中SGLT抑制劑之聯合有效量是一種足以降低餐後血糖值的量。
43. 一種抑制患者之糖尿病或X症候群，或附隨的症狀或其併發症發作的方法，所述的方法包括：
  - 15 (a) 對所述的患者投與聯合有效量的式(I)化合物；與
  - (b) 對所述的患者投與聯合有效量的第二種糖尿病治療劑，其中所述的共-同投與可採用任一順序且併合的聯合有效量能提供所要的預防效果。
- 20 44. 根據申請專利範圍第43項的方法，其中所述的發作是由前-糖尿病狀態至NIDDM。
45. 一種醫藥組成物，其係包含式(I)的化合物，第二種糖尿病治療劑，與藥學可接受的載劑。
46. 一種調配醫藥組成物的方法，係包含將式(I)的化合物、第二種糖尿病治療劑、與藥學可接受的載劑調配在一起。
- 25 47. 一種製備醫藥組成物的方法，係包含混合一或多種式(I)的化合物與第二種糖尿病治療劑，用於配製供治療選自下述的病況之醫藥品的方法：IDDM、NIDDM、IGT、IFG、肥胖、腎

病變、神經病變、視網膜病變、動脈硬化、多囊性卵巢症候群、高血壓、局部缺血、中風、心臟病、急躁的腸疾、炎症、與白內障。

48. 一種供抑制患者的前-糖尿病狀況進展成糖尿病狀況的方法，係包括：

- (a) 對所述的患者投與聯合有效量的式(I)化合物；與
- (b) 對所述的患者投與聯合有效量的一種糖尿病治療劑，其中所述的共-同投與可採用任一順序且併合的聯合有效量能提供所要的抑制效果。

49. 根據申請專利範圍第48項的方法，其中所述的狀況是IGT或IFG。

50. 根據申請專利範圍第48項的方法，其中所述的抑制前-糖尿病狀況之進展是指預防由前-糖尿病狀況進展成糖尿病狀況。

51. 根據申請專利範圍第48項的方法，其中式(I)的化合物是一種SGLT抑制劑。

52. 根據申請專利範圍第48項的方法，其中式(I)的化合物選擇地具有一個或多個羥基或二醇保護的基團，或為其一種光學異構物，鏡像物，非鏡像立體異構物，外消旋異構物或外消旋異構混合物，其酯類、前劑、或藥學可接受的鹽。

200526678

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無