



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201632190 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：105117771

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 19 日

(51)Int. Cl. : A61K31/7048(2006.01)

A61K31/706 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2009/10/20 印度

2173/DEL/2009

2009/12/23 印度

2689/DEL/2009

(71)申請人：諾華公司(瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：貝柏尼 葛雷高里 雷蒙 BEBERNITZ, GREGORY RAYMOND (US)；博客 馬克 G BOCK, MARK G. (US)；雷迪 席巴拉 史力尼維斯 REDDY, DUMBALA SRINIVAS (IN)；哈加雷 阿土爾 卡席那斯 HAJARE, ATUL KASHINATH (IN)；亞瓦哈雷 維諾德 VYAVAHARE, VINOD (IN)；伯沙爾 山迪普 包沙喜 BHOSALE, SANDEEP BHAUSAHEB (IN)；庫拉德 塞銳許 伊卡納斯 KURHADE, SURESH EKNATH (IN)；沙魯可喜 維戴許 SALUNKHE, VIDESH (IN)；雪克 那帝 S SHAIKH, NADIM S. (IN)；布尼亞 戴布那斯 BHUNIYA, DEBNATH (IN)；派爾 P 凡卡塔 PALLE, P. VENKATA (IN)；馮麗麗 FENG, LILI (CN)；梁康平 LIANG, JESSICA (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：4 共 182 頁

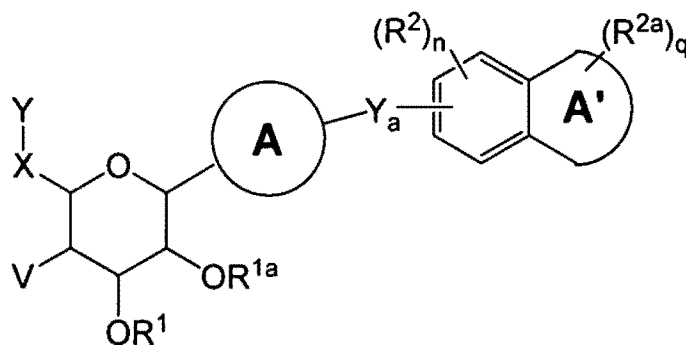
(54)名稱

糖苷衍生物及其用途

GLYCOSIDE DERIVATIVES AND USES THEREOF

(57)摘要

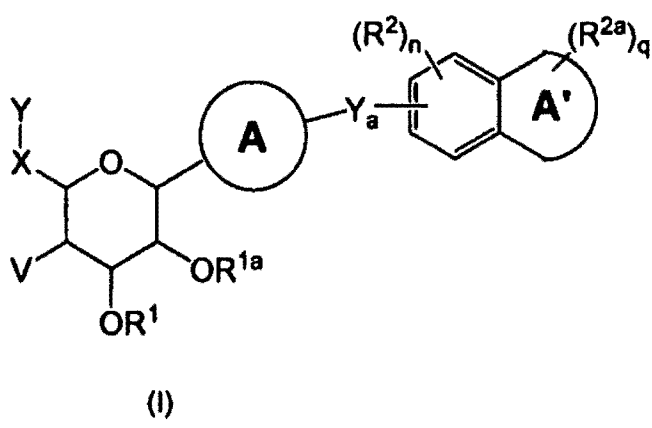
本發明係關於由式(I)表示之化合物，



(I)

其中變數如以下本文中所定義，該等化合物適用於治療由鈉 D-葡萄糖共轉運體(SGLT)所介導之疾病及病狀，例如糖尿病。本發明亦提供治療該等疾病及病狀之方法，及用於其治療之組合物等。

This invention relates to compounds represented by formula (I):



wherein the variables are defined as herein above, which are useful for treating diseases and conditions mediated by the sodium D-glucose co-transporter (SGLT), e.g. diabetes. The invention also provides methods of treating such diseases and conditions, and compositions etc. for their treatment.

指定代表圖：

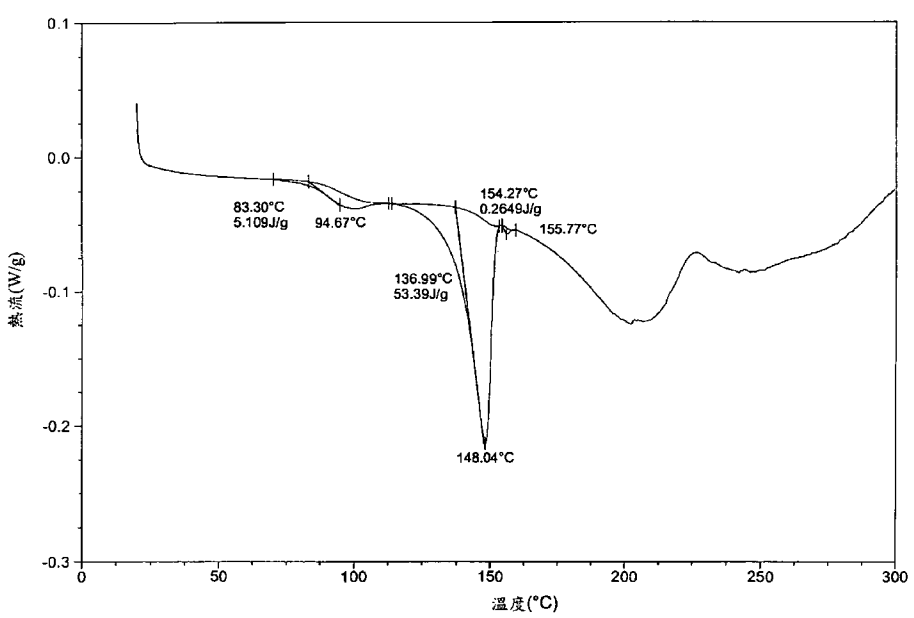
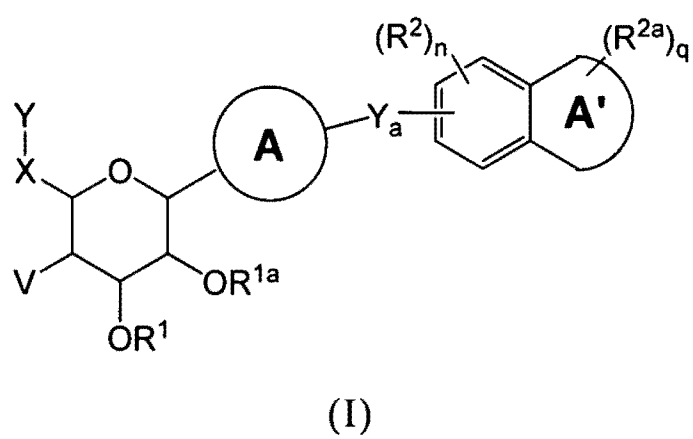


圖 1

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：105117771 (由99135639分割)

※ 申請日：99.10.19

※IPC 分類：A61K 31/4048 (2006.01)

A61K 31/406 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

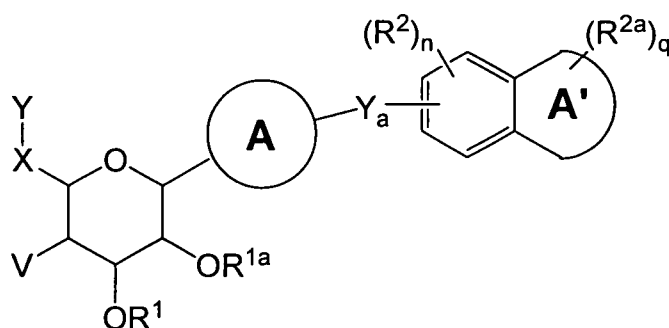
【發明名稱】

糖苷衍生物及其用途

GLYCOSIDE DERIVATIVES AND USES THEREOF

【中文】

本發明係關於由式(I)表示之化合物，

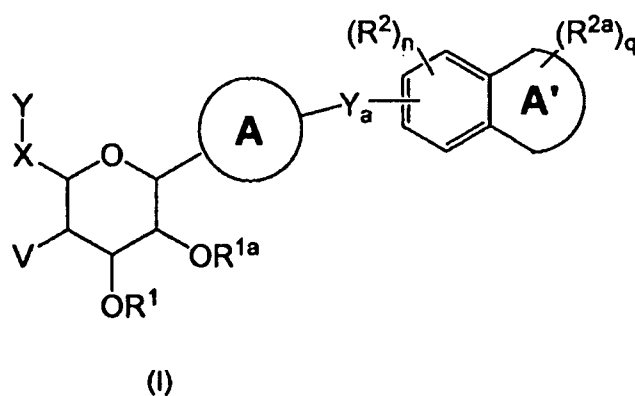


(I)

其中變數如以下本文中所定義，該等化合物適用於治療由鈉D-葡萄糖共轉運體(SGLT)所介導之疾病及病狀，例如糖尿病。本發明亦提供治療該等疾病及病狀之方法，及用於其治療之組合物等。

【英文】

This invention relates to compounds represented by formula (I):



wherein the variables are defined as herein above, which are useful for treating diseases and conditions mediated by the sodium D-glucose co-transporter (SGLT), e.g. diabetes. The invention also provides methods of treating such diseases and conditions, and compositions etc. for their treatment.

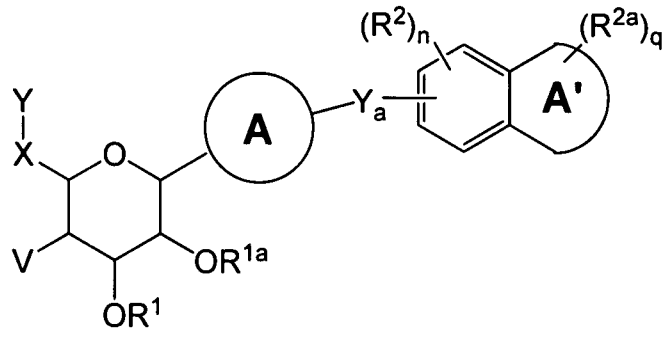
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）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】：



(I)

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】

糖苷衍生物及其用途

GLYCOSIDE DERIVATIVES AND USES THEREOF

【先前技術】

糖尿病為以反覆性或持續性高血糖症(高血糖)及其他體徵為特徵之代謝障礙，其不同於單一疾病或病狀。葡萄糖含量異常可導致嚴重的長期併發症，包括心血管疾病、慢性腎衰竭、視網膜損傷、(若干種)神經損傷、微血管損傷及肥胖症。

1型糖尿病亦稱為胰島素依賴型糖尿病(IDDM)，其特徵在於胰腺之蘭氏小島(islets of Langerhans)中產生胰島素之 β -細胞的喪失導致胰島素缺乏。2型糖尿病以前稱為成人發病型糖尿病、成年發病型糖尿病或非胰島素依賴型糖尿病(NIDDM)，其起因於以下之組合：肝葡萄糖輸出增加、胰島素分泌缺乏及胰島素抗性或胰島素敏感性降低(組織對胰島素之反應性缺乏)。

慢性高血糖症亦可導致葡萄糖毒性發作或進展，其特徵在於由 β -細胞分泌之胰島素減少、胰島素敏感性降低；因而糖尿病為自體惡化性的[*Diabetes Care*, 1990, 13, 610]。

血糖含量長期升高亦導致血管損傷。在糖尿病中，出現的問題可歸類為「微血管疾病」(由於小血管損傷)及「大血管疾病」(由於動脈損傷)。微血管疾病之實例包括糖尿病性視網膜病變、神經病變及腎病變，而大血管疾病之實例包括冠狀動脈病、中風、周邊血管疾病及糖尿病性肌壞死。

糖尿病性視網膜病變之特徵在於視網膜中生長弱化之血管以及黃

斑水腫(黃斑腫脹)，其可能導致嚴重的視力衰退或失明。(微血管病變導致之)視網膜損傷為美國非老年成人中最常見的失明病因。糖尿病性神經病變之特徵在於下肢神經功能受損。當併發有血管損傷時，糖尿病性神經病變可導致糖尿病足。其他形式之糖尿病性神經病變可以單神經炎或自主神經病變形式存在。糖尿病性腎病變之特徵在於對腎臟之損傷，其可導致慢性腎衰竭，最終需要透析。糖尿病為全世界成年人腎衰竭之最常見原因。已知高血糖飲食(亦即，由產生餐後高血糖之進餐組成的飲食)為促使肥胖症發展之致病因素之一。

2型糖尿病之特徵在於回應於升高的葡萄糖含量的胰島素抗性及/或胰島素分泌不足。2型糖尿病之治療目標為提高胰島素敏感性(諸如TZD)、提高肝葡萄糖利用率(諸如雙胍)、直接調整胰島素含量(諸如胰島素、胰島素類似物及胰島素促泌素)、增強腸促胰液素之作用(諸如艾塞那肽(exenatide)及西他列汀(sitagliptin))或抑制自飲食吸收葡萄糖(諸如 α 葡萄糖苷酶抑制劑)[*Nature* **2001**, 414, 821-827]。

葡萄糖不能擴散穿過細胞膜且需要轉運蛋白。葡萄糖向上皮細胞中之轉運係由二級活性共轉運系統--鈉-D-葡萄糖共轉運體(SGLT)介導，該共轉運體由 Na^+/K^+ -ATP酶(ATPase)產生之鈉梯度驅動。在上皮細胞中積聚之葡萄糖藉由經GLUT轉運體易化擴散進一步穿過膜轉運至血液中[*Kidney International* **2007**, 72, S27-S35]。

SGLT屬於鈉/葡萄糖共轉運體家族SLCA5。已鑑別出兩種不同SGLT同功異型物，SGLT1及SGLT2，其介導人類之腎小管葡萄糖再吸收[*Curr. Opinon in Investigational Drugs* (2007): 8(4), 285-292及其中所引用之參考文獻]。兩者之特徵在於其不同的受質親和力。雖然兩者展示59%之胺基酸序列同源性，但其在功能上不同。SGLT1轉運葡萄糖以及半乳糖，且在腎臟及腸中表現，而SGLT2僅見於腎近端小管之S1及S2區段中。因此，在腎小球中過濾之葡萄糖藉由SGLT2(一

種低親和力/大容量系統)再吸收至腎近端小管上皮細胞中，SGLT2駐留於S1及S2小管區段之上皮細胞襯層之表面上。作為高親和力/小容量系統之SGLT1在近端小管之較遠端區段回收量少得多的葡萄糖。在健康人類中，超過99%在腎小球中過濾的血糖被再吸收，使得總過濾葡萄糖中不到1%在尿中排出。據估計總腎葡萄糖吸收之90%係由SGLT2推動；剩餘10%可能由SGLT1介導[J. Parenter. Enteral Nutr. 2004, 28, 364-371]。

選殖SGLT2作為候選的鈉葡萄糖共轉運體，且據報導其組織分佈、受質特異性及親和力極其類似於腎近端小管中之低親和力鈉葡萄糖共轉運體。具有SGLT2抑制作用模式之藥物將為新穎的及與糖尿病及其相關疾病之現有藥物療法種類互補之手段，以滿足患者對血糖控制同時保持胰島素分泌之需要。另外，導致失去過多葡萄糖(且由此過多卡路里)之SGLT2抑制劑可對肥胖症之治療具有額外潛能。

實際上已發現小分子SGLT2抑制劑且已在文獻中報導該等分子之抗糖尿病治療潛能 [T-1095 (Diabetes, 1999, 48, 1794-1800, Dapagliflozin (Diabetes, 2008, 57, 1723-1729)]。

已在以下專利公開案中報導作為SGLT-2抑制劑之各種O-芳基及O-雜芳基糖苷：WO 01/74834、WO 03/020737、US 04/0018998、WO 01/68660、WO 01/16147、WO 04/099230、WO 05/011592、US 06/0293252及WO 05/021566。

在以下專利公開案中亦已報導作為SGLT-2抑制劑之各種經葡萄糖哌喃糖基取代之芳族及雜芳族化合物：諸如WO 01/27128、WO 04/080990、US 06/0025349、WO 05/085265、WO 05/085237、WO 06/054629及WO 06/011502。

SGLT1主要見於腸中且在吸收D-葡萄糖及D-半乳糖中發揮重要作用。因此，SGLT1抑制劑具有在腎臟及腸中用於減少卡路里攝取且減

輕高血糖症之潛能。

WO 2004/018491揭示作為SGLT1抑制劑之吡唑衍生物。

已公開經葡萄糖哌喃糖基取代之芳族或雜芳族化合物，其中糖部分一般已在哌喃糖之C4、C5或C6位置處經改質(US 06/0009400、US 06/0019948、US 06/0035841、US 06/0074031、US 08/0027014及WO 08/016132)。

【發明內容】

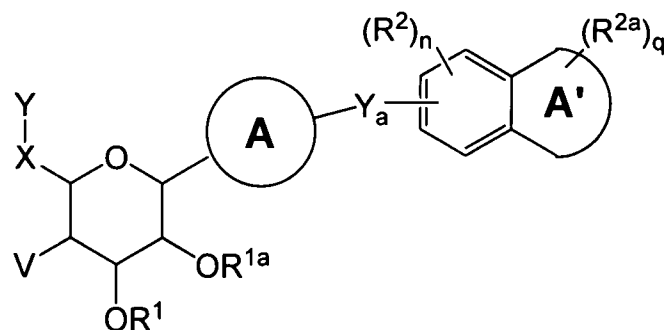
本發明係關於適用於治療由鈉D-葡萄糖共轉運體(SGLT)介導之疾病及病狀(例如糖尿病)的化合物。本發明亦提供治療該等疾病及病狀之方法，及用於其治療之化合物及組合物等。

本發明提供新穎糖苷衍生物、其多晶型物、立體異構體、前藥、溶劑合物、其醫藥學上可接受之鹽及調配物。本發明亦係關於製備本發明化合物之方法。

本發明化合物具有鈉-D-葡萄糖共轉運體(SGLT)抑制作用，其有益於預防、管理、治療、控制以下抑制SGLT將會受益之疾病及/或醫學病狀之進展，或輔助治療該等疾病及/或醫學病狀：諸如糖尿病(包括I型及II型)、肥胖症、血脂異常、胰島素抗性及其他代謝症候群、及/或糖尿病相關性併發症，包括視網膜病變、腎病變、神經病變、缺血性心臟病、動脈硬化症、 β -細胞功能障礙，且作為用於肥胖症之治療性及/或預防性藥劑。

本發明者已發現式(I)化合物適用於抑制SGLT。

因此，在本發明之第一態樣中，提供一種由式(I)表示之化合物：



(I)

其中：

環A為視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C₆₋₁₀芳基：鹵基、羥基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、鹵基C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基C₁₋₄烷基、鹵基C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳基C₁₋₄烷基、-C(O)OR³、-C(O)R³、-C(O)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、-CH₂NR⁴R⁵、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇環烷氧基、-S(O)_pR³、-S(O)₂NR⁴R⁵、-OS(O)₂R³、-CH₂C(O)OR³、-CH₂C(O)NR⁴R⁵、-NR³C(O)NR⁴R⁵、-NR³C(O)OR³、C₆₋₁₀芳氧基、C₂₋₁₀雜環基、C₂₋₁₀雜環基C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀雜芳基C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀雜芳基、C₁₋₁₀雜芳氧基及C₁₋₁₀雜環氧基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜環基及雜芳基可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、羥基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、-S(O)_pR³、-C(O)OR³、-C(O)R³、-C(O)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、-CH₂NR⁴R⁵及C₁₋₆烷氧基；

環A'為5、6或7員雜環，其限制條件為環A'不為1,3-二氧雜環戊烯；

Y_a為一鍵或視情況經一或多個獨立地選自由以下之取代基取代之(C₁-C₆)伸烷基：鹵基、羥基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、鹵基C₁₋₄烷基；

V為氫、鹵基或-OR^{1b}；

n為0、1、2或3；

q為0、1、2或3；

R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C_{6-10}$ 芳基及 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基；

R^2 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 $-S(O)_pR^3$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-OS(O)_2R^3$ 、 $-CH_2C(O)OR^3$ 、 $-CH_2C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{2-10} 雜環基、 C_{2-10} 雜環基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳氧基及 C_{1-10} 雜環氧基；其中當 R^2 之任何部分在每次出現時為烷基、環烷基、芳基、雜環基或雜芳基時，其可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；

R^{2a} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：側氧基、鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 $-S(O)_pR^3$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-OS(O)_2R^3$ 、 $-CH_2C(O)OR^3$ 、 $-CH_2C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{2-10} 雜環基、 C_{2-10} 雜環基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳氧基及 C_{1-10} 雜環氧基；其中當 R^{2a} 之任何部分在每次出現時為烷基、環烷基、芳基、雜環基或雜芳基時，其可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_pR^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 及 C_{1-6} 烷氧基；或

相鄰原子上之兩個 R^{2a} 與其所連接之原子一起可形成稠合之 C_{3-7} 環

烷基、C₆芳基、3至7員雜環基、或5或6員雜芳基，其中該稠合之環烷基、芳基、雜環基及雜芳基可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；或

同一碳原子上之兩個R^{2a}一起可形成螺3至7員雜環基或螺C₃₋₇環烷基，其可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；且

R³在每次出現時獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基C₁₋₄烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₁₀雜芳基及C₂₋₁₀雜環基；

p為0、1或2；

X為[C(R⁶)(R⁷)]_t；

Y為H、鹵基、C₁₋₄烷基、OR^{1c}或NR⁴R⁵；

t為1、2或3；

R⁶及R⁷在每次出現時獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、OR^{1c}及NR⁴R⁵；

或當t為1時，R⁶及R⁷一起可形成側氧基，

或當R⁶及R⁷在同一碳上時，其可一起形成C₃₋₇環烷基或3至7員雜環；

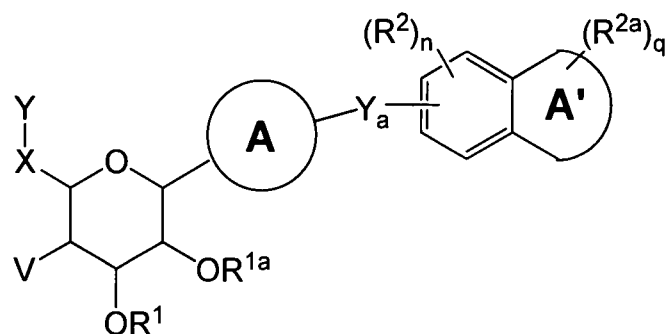
R^{1c}在每次出現時獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、-C(O)C₆₋₁₀芳基及-C(O)C₁₋₆烷基；

R⁴及R⁵在每次出現時獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基C₁₋₄烷基、C₆₋₁₀芳基C₁₋₄烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₁₀雜芳基、C₁₋₁₀雜芳基C₁₋₄烷基、C₂₋₁₀雜環基及C₂₋₁₀雜環基C₁₋₄烷基；或

R⁴及R⁵與其所結合之氮一起可形成單環或雙環雜芳基或雜環基，其可視情況經一或多個鹵基或C₁₋₄烷基取代；或

其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，式(I)化合物具有式(I-a)：



(I-a)

其中：

環A為視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之C₆₋₁₀芳基：鹵基、羥基、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、鹵基C₁₋₆烷氧基、5員雜芳基或6員雜芳基；

環A'為5或6員雜環，其限制條件為環A'不為1,3-二氧雜環戊烯；

Y_a為一鍵或視情況經一或多個獨立地選自由以下之取代基取代之(C₁-C₆)伸烷基：鹵基、C₁₋₄烷基、鹵基C₁₋₄烷基；

V為氫、鹵基或-OR^{1b}；

n為0、1、2或3；

q為0、1、2或3；

R¹、R^{1a}、R^{1b}及R^{1c}獨立地選自由氫、C₁₋₆烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、-C(O)C₆₋₁₀芳基及-C(O)C₁₋₆烷基；

R²在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、羥基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基C₁₋₄烷基、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳基C₁₋₄烷基、-C(O)OR³、-C(O)R³、-C(O)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、-CH₂NR⁴R⁵、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇環烷氧基、-S(O)_pR³、-S(O)₂NR⁴R⁵、-OS(O)₂R³、-CH₂C(O)OR³、-CH₂C(O)NR⁴R⁵、-NR³C(O)NR⁴R⁵、-NR³C(O)OR³、C₆₋₁₀芳氧基、C₂₋₁₀雜環基、C₂₋₁₀雜環基C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀雜芳基C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀雜芳基、C₁₋₁₀雜芳氧基及C₁₋₁₀雜環氧基；其中R²在每次出現時可視情況經一或多個獨立地選自由以下之取代基取代：

鹵基、羥基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；

R^{2a}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：側氧基、鹵基、羥基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基C₁₋₄烷基、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳基C₁₋₄烷基、-C(O)OR³、-C(O)R³、-C(O)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、-CH₂NR⁴R⁵、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇環烷氧基、-S(O)_pR³、-S(O)₂NR⁴R⁵、-OS(O)₂R³、-CH₂C(O)OR³、-CH₂C(O)NR⁴R⁵、-NR³C(O)NR⁴R⁵、-NR³C(O)OR³、C₆₋₁₀芳氧基、C₂₋₁₀雜環基、C₂₋₁₀雜環基C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀雜芳基C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀雜芳基、C₁₋₁₀雜芳氧基及C₁₋₁₀雜環氧基；其中R^{2a}在每次出現時可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；或

相鄰原子上之兩個R^{2a}與其所連接之原子一起可形成稠合之C₃₋₇環烷基、C₆芳基、3至7員雜環基、或5或6員雜芳基，其中該稠合之環烷基、芳基、雜環基及雜芳基可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；或

同一碳原子上之兩個R^{2a}一起可形成螺3至7員雜環基或螺C₃₋₇環烷基，其可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；且

R³在每次出現時獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基C₁₋₄烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₁₀雜芳基及C₂₋₁₀雜環基；

p為0、1或2；

X為[C(R⁶)(R⁷)]_t；

Y為H、鹵基、C₁₋₄烷基、OR^{1c}或NR⁴R⁵；

t為1、2或3；

R⁶及R⁷在每次出現時獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、OR^{1c}及NR⁴R⁵；

或當t為1時，R⁶及R⁷一起可形成側氧基，

或當R⁶及R⁷在同一碳上時，其可一起形成C₃₋₇環烷基或3至7員雜

環；

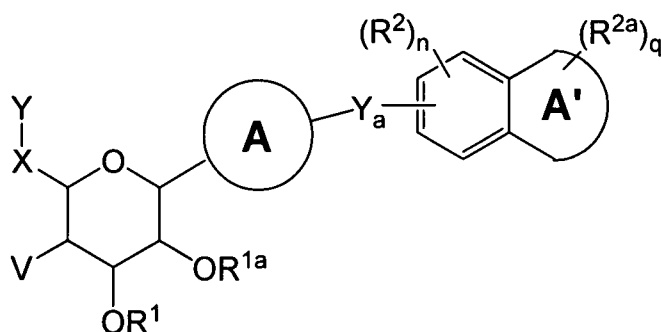
R^{1e} 在每次出現時獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C_{6-10}$ 芳基及 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基；

R^4 及 R^5 在每次出現時獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳基 C_{1-4} 烷基、 C_{2-10} 雜環基及 C_{2-10} 雜環基 C_{1-4} 烷基；或

R^4 及 R^5 與其所結合之氮一起可形成單環或雙環雜芳基或雜環基，其可視情況經一或多個鹵基或 C_{1-4} 烷基取代；或

其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，式(I)化合物具有式(I-i)：



(I-i)

其中：

環A為視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 C_{6-10} 芳基：鹵基、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、鹵基 C_{1-3} 烷氧基及5員雜芳基；

環A'為含有至少一個O或N雜原子之5或6員雜環，其限制條件為環A'不為1,3-二氧雜環戊烯；

Y_a 為一鍵或視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代之 C_{1-3} 伸烷基：鹵基、 C_{1-4} 烷基及鹵基 C_{1-4} 烷基；

V為氫、鹵基或 $-OR^{1b}$ ；

n 為0、1或2；

q 為0、1、2或3；

R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C_{6-10}$ 芳基及 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基；

R^2 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 $-CH_2C(O)OR^3$ 、 $-CH_2C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{2-10} 雜環基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳氧基及 C_{1-10} 雜環氧基；其中 R^2 在每次出現時可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；

R^{2a} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：側氧基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 及 $CH_2C(O)OR^3$ ；其中 R^{2a} 在每次出現時可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；或

相鄰原子上之兩個 R^{2a} 與其所連接之原子一起可形成稠合之 C_{3-7} 環烷基、 C_6 芳基、3至7員雜環基、或5員雜芳基，其中該稠合之環烷基、芳基、雜環基及雜芳基可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；或

同一碳原子上之兩個 R^{2a} 一起可形成螺3至7員雜環基或螺 C_{3-7} 環烷基，其可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；且

R^3 在每次出現時獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-10} 雜芳基及 C_{2-10} 雜環基；

X為 $[C(R^6)(R^7)]_t$ ；

Y為H、鹵基、 C_{1-4} 烷基、 OR^{1c} 或 NR^4R^5 ；

t為1、2或3；

R^6 及 R^7 在每次出現時獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 OR^{1c} 及 NR^4R^5 ；

或當t為1時， R^6 及 R^7 一起可形成側氧基，

或當 R^6 及 R^7 在同一碳上時，其可一起形成 C_{3-7} 環烷基或3至7員雜環；

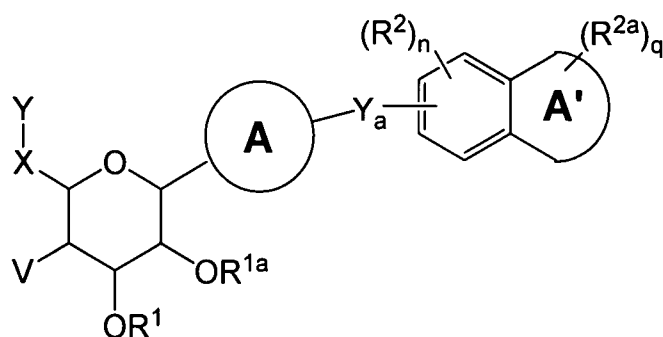
R^{1c} 在每次出現時獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C_{6-10}$ 芳基及 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基；

R^4 及 R^5 在每次出現時獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳基 C_{1-4} 烷基、 C_{2-10} 雜環基及 C_{2-10} 雜環基 C_{1-4} 烷基；或

R^4 及 R^5 與其所結合之氮一起可形成單環或雙環雜芳基或雜環基，其可視情況經一或多個鹵基或 C_{1-4} 烷基取代；或

其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，式(I)化合物具有式(I-ia)：



(I-ia)

其中：

環A為視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 C_{6-10} 芳基：鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}

炔基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 $-S(O)_pR^3$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-OS(O)_2R^3$ 、 $-CH_2C(O)OR^3$ 、 $-CH_2C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{2-10} 雜環基、 C_{2-10} 雜環基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳氧基及 C_{1-10} 雜環氧基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜環基及雜芳基可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_pR^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 及 C_{1-6} 烷氧基；

環A'為含有至少一個O或N雜原子之5或6員雜環，其限制條件為環A'不為1,3-二氧雜環戊烯；

Y_a 為一鍵或視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代之 C_{1-3} 伸烷基：鹵基、 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基；

V為氫、鹵基或 $-OR^{1b}$ ；

n為0、1或2；

q為0、1、2或3；

p為0、1或2；

R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 及 R^{1c} 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C_{6-10}$ 芳基及 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基；

R^2 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 $-CH_2C(O)OR^3$ 、 $-CH_2C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{2-10} 雜環基、 C_{1-10} 雜芳

基、C₁₋₁₀雜芳氧基及C₁₋₁₀雜環氧基；其中R²在每次出現時可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；

R^{2a}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：側氧基、鹵基、羥基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基C₁₋₄烷基、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳基C₁₋₄烷基、-C(O)OR³、-C(O)R³、-C(O)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、-CH₂NR⁴R⁵、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇環烷氧基、-S(O)_pR³、-S(O)₂NR⁴R⁵、-OS(O)₂R³、-CH₂C(O)OR³、-CH₂C(O)NR⁴R⁵、-NR³C(O)NR⁴R⁵、-NR³C(O)OR³、C₆₋₁₀芳氧基、C₂₋₁₀雜環基、C₂₋₁₀雜環基C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀雜芳基C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀雜芳基、C₁₋₁₀雜芳氧基及C₁₋₁₀雜環氧基；其中R^{2a}在每次出現時可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；或

相鄰原子上之兩個R^{2a}與其所連接之原子一起可形成稠合之C₃₋₇環烷基、C₆芳基、3至7員雜環基、或5員雜芳基，其中該稠合之環烷基、芳基、雜環基及雜芳基可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；或

同一碳原子上之兩個R^{2a}一起可形成螺3至7員雜環基或螺C₃₋₇環烷基，其可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；且

R³在每次出現時獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基C₁₋₄烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₁₀雜芳基及C₂₋₁₀雜環基；

X為[C(R⁶)(R⁷)]_t；
Y為H、鹵基、C₁₋₄烷基、OR^{1c}或NR⁴R⁵；
t為1、2或3；

R⁶及R⁷在每次出現時獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、OR^{1c}及NR⁴R⁵；
或當t為1時，R⁶及R⁷一起可形成側氧基，

或當 R^6 及 R^7 在同一碳上時，其可一起形成 C_{3-7} 環烷基或3至7員雜環；

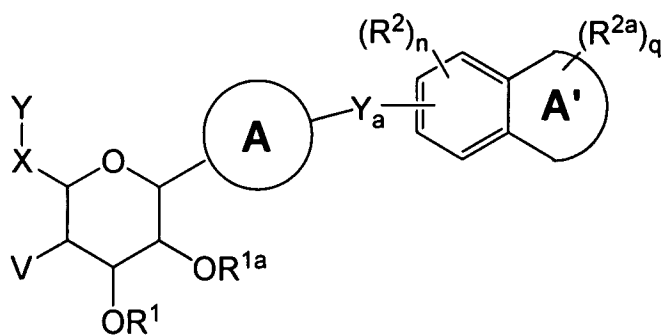
R^{1e} 在每次出現時獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 $-C(O)C_{6-10}$ 芳基及 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基；

R^4 及 R^5 在每次出現時獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳基 C_{1-4} 烷基、 C_{2-10} 雜環基及 C_{2-10} 雜環基 C_{1-4} 烷基；或

R^4 及 R^5 與其所結合之氮一起可形成單環或雙環雜芳基或雜環基，其可視情況經一或多個鹵基或 C_{1-4} 烷基取代；或

其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，式(I)化合物具有式(I-ii)：



(I-ii)

其中：

環A為視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 C_{6-10} 芳基：鹵基、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、鹵基 C_{1-3} 烷氧基及5員雜芳基；

環A'為含有至少一個O或N雜原子之5或6員雜環，其限制條件為環A'不為1,3-二氧雜環戊烯；

Y_a 為一鍵或視情況經一或多個獨立地選自由以下之取代基取代之 C_{1-3} 伸烷基：鹵基、 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基；

V為OH；

n為0、1或2；

q為0、1、2或3；

R¹及R^{1a}各為氫；

R²在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、羥基、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₆₋₁₀芳基、C₆₋₁₀芳基C₁₋₄烷基、-C(O)OR³、-C(O)R³、-C(O)NR⁴R⁵、-NR⁴R⁵、-CH₂NR⁴R⁵、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇環烷氧基、-CH₂C(O)OR³、-CH₂C(O)NR⁴R⁵、-NR³C(O)NR⁴R⁵、-NR³C(O)OR³、C₆₋₁₀芳氧基、C₂₋₁₀雜環基、C₁₋₁₀雜芳基、C₁₋₁₀雜芳氧基及C₁₋₁₀雜環氧基；其中R²在每次出現時可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；

R^{2a}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：側氧基、羥基、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基C₁₋₄烷基、C₆₋₁₀芳基C₁₋₄烷基、-C(O)OR³、-C(O)R³、-C(O)NR⁴R⁵及CH₂C(O)OR³；其中R^{2a}在每次出現時可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；或

相鄰原子上之兩個R^{2a}與其所連接之原子一起可形成稠合之C₃₋₇環烷基、C₆芳基、3至7員雜環基、或5員雜芳基，其中該稠合之環烷基、芳基、雜環基及雜芳基可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；或

同一碳原子上之兩個R^{2a}一起可形成螺3至7員雜環基或螺C₃₋₇環烷基，其可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基；且

R³在每次出現時獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基C₁₋₄烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₁₀雜芳基及C₂₋₁₀雜環基；

X為 $[C(R^6)(R^7)]_t$ ；

Y為H或OH；

t為1；

R^6 及 R^7 在每次出現時獨立地選自氫及 C_{1-3} 烷基；

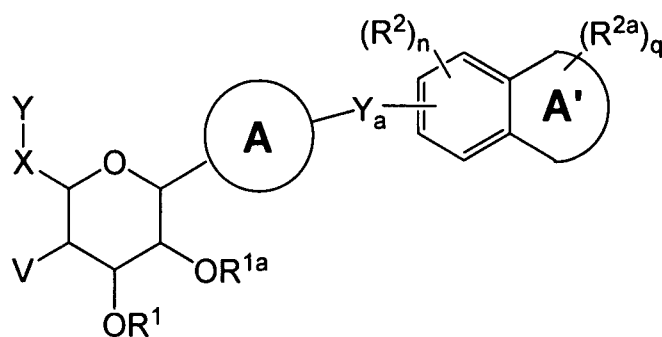
或當t為1時， R^6 及 R^7 一起可形成側氧基；

R^4 及 R^5 在每次出現時獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳基 C_{1-4} 烷基、 C_{2-10} 雜環基及 C_{2-10} 雜環基 C_{1-4} 烷基；或

R^4 及 R^5 與其所結合之氮一起可形成單環或雙環雜芳基或雜環基，其可視情況經一或多個鹵基或 C_{1-4} 烷基取代；或

其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，式(I)化合物具有式(I-iiia)：



(I-iiia)

其中：

環A為視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之 C_{6-10} 芳基：鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 $-S(O)_pR^3$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-OS(O)_2R^3$ 、 $-CH_2C(O)OR^3$ 、-

$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{2-10} 雜環基、 C_{2-10} 雜環基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳氧基及 C_{1-10} 雜環氧基；其中該烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜環基及雜芳基可視情況經一或多個選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 及 C_{1-6} 烷氧基；

環A'為含有至少一個O或N雜原子之5或6員雜環，其限制條件為環A'不為1,3-二氧雜環戊烯；

Y_a 為一鍵或視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代之 C_{1-3} 伸烷基：鹵基、 C_{1-4} 烷基、鹵基 C_{1-4} 烷基；

V為OH；

n為0、1或2；

q為0、1、2或3；

R^1 及 R^{1a} 各為氫；

R^2 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{2-10} 雜環基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳氧基及 C_{1-10} 雜環氧基；其中 R^2 在每次出現時可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；

R^{2a} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：側氧基、鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 及 C_{1-6} 烷氧基；

NR^4R^5 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{2-10} 雜環基、 C_{2-10} 雜環基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳氧基及 C_{1-10} 雜環氧基；其中 R^{2a} 在每次出現時可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；或

相鄰原子上之兩個 R^{2a} 與其所連接之原子一起可形成稠合之 C_{3-7} 環烷基、 C_6 芳基、3 至 7 員雜環基、或 5 員雜芳基，其中該稠合之環烷基、芳基、雜環基及雜芳基可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；或

同一碳原子上之兩個 R^{2a} 一起可形成螺 3 至 7 員雜環基或螺 C_{3-7} 環烷基，其可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；且

R^3 在每次出現時獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-10} 雜芳基及 C_{2-10} 雜環基；

p 為 0、1 或 2；

X 為 $[\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)]_t$ ；

Y 為 H 或 OH ；

t 為 1；

R^6 及 R^7 在每次出現時獨立地選自氫及 C_{1-3} 烷基；

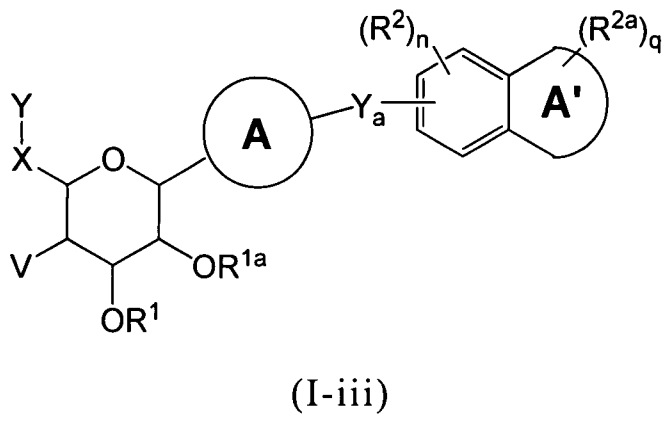
或當 t 為 1 時， R^6 及 R^7 一起可形成側氧基；

R^4 及 R^5 在每次出現時獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳基 C_{1-4} 烷基、 C_{2-10} 雜環基及 C_{2-10} 雜環基 C_{1-4} 烷基；或

R^4 及 R^5 與其所結合之氮一起可形成單環或雙環雜芳基或雜環基，其可視情況經一或多個鹵基或 C_{1-4} 烷基取代；或

其醫藥學上可接受之鹽。

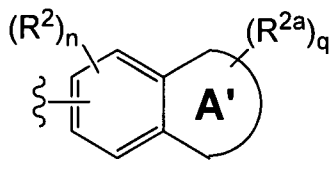
在本發明之另一態樣中，式(I)化合物具有式(I-iii)：



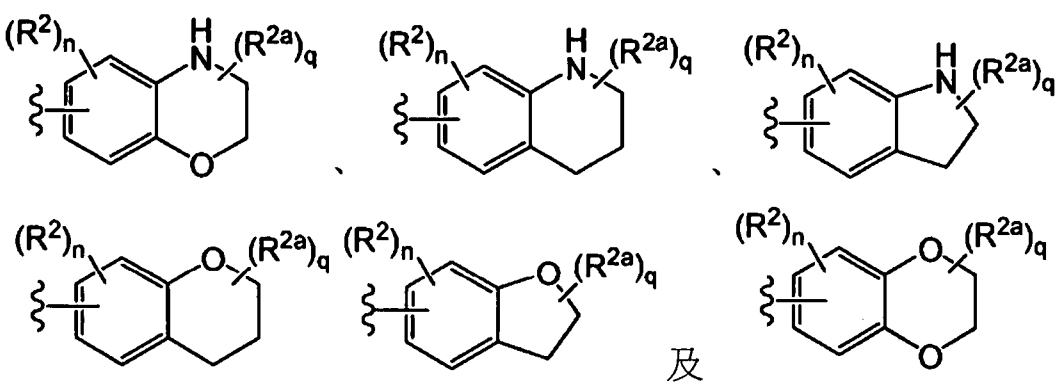
其中：

環A為視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之苯環：氯、氟、羥基、甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基及N-吡啶基；

由下式表示之結構：



係選自由以下組成之群：



其中各氮上之氫可視情況經R^{2a}置換；

Y_a為CH₂；

V為OH；

n為0或1；

q為0或1；

R^1 及 R^{1a} 各為氫；

R^2 為鹵基；其中 R^2 在每次出現時可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；

R^{2a} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷基；其中 R^{2a} 在每次出現時可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；或

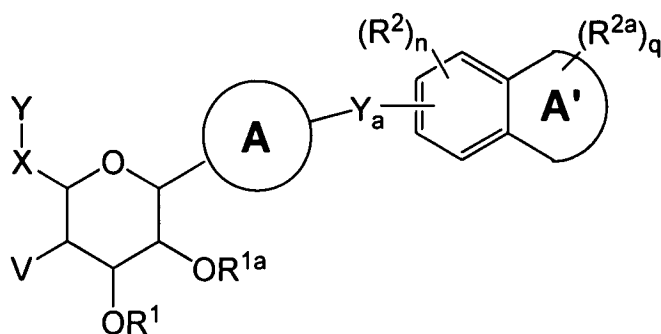
同一碳原子上之兩個 R^{2a} 一起可形成螺 C_{3-7} 環烷基，其可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；

X為 CH_2 ；

Y為OH；或

其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，式(I)化合物具有式(I-iiia)：



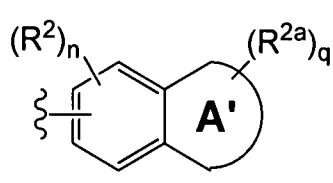
(I-iiia)

其中：

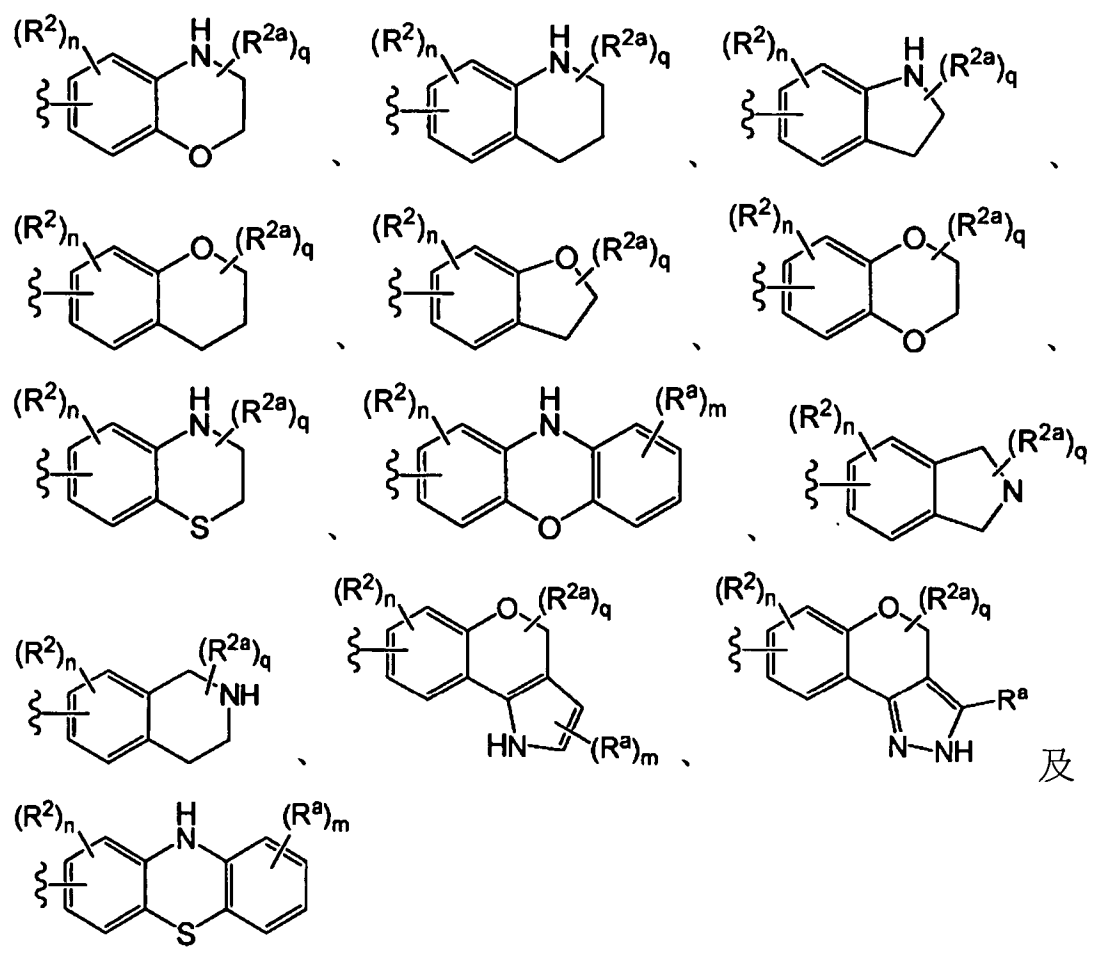
環A為視情況經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之苯環：氯、氟、羥基、氰基、甲基、乙基、異丙基、乙炔基、甲

氧基、乙氧基、三氟甲氧基、胺基、二甲基胺基、甲基硫基、甲磺醯基、胺甲醯基、環丙基、環丁基、苯基、甲苯基、苯氧基、噁唑基氧基及N-吡唑基；

由下式表示之結構：



係選自由以下組成之群：



其中各氮上之氫可視情況經 R^{2a} 置換； R^a 在每次出現時獨立地選自鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_pR^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 及 C_{1-6} 烷氧基；且 m 為0或1-4之整數；

Y_a 為 CH_2 ；

V 為 OH ；

n 為 0 或 1 ；

q 為 0 或 1 ；

R^1 及 R^{1a} 各 為 氫 ；

R^2 為 鹵 基 ； 其 中 R^2 在 每 次 出 現 時 可 視 情 況 經 一 或 多 個 獨 立 地 選 自 以 下 之 取 代 基 取 代 ； 鹵 基 、 羥 基 、 C_{1-4} 烷 基 及 C_{1-4} 烷 氧 基 ；

R^{2a} 在 每 次 出 現 時 獨 立 地 選 自 由 以 下 組 成 之 群 ； 側 氧 基 、 鹵 基 、 羥 基 、 氰 基 、 硝 基 、 C_{1-6} 烷 基 、 C_{3-7} 環 烷 基 、 C_{3-7} 環 烷 基 C_{1-4} 烷 基 、 C_{6-10} 芳 基 、 C_{6-10} 芳 基 C_{1-4} 烷 基 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 、 C_{1-6} 烷 氧 基 、 C_{3-7} 環 烷 氧 基 、 $-S(O)_pR^3$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-OS(O)_2R^3$ 、 $-CH_2C(O)OR^3$ 、 $-CH_2C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 C_{6-10} 芳 氧 基 、 C_{2-10} 雜 環 基 、 C_{2-10} 雜 環 基 C_{1-4} 烷 基 、 C_{1-10} 雜 芳 基 C_{1-4} 烷 基 、 C_{1-10} 雜 芳 基 、 C_{1-10} 雜 芳 氧 基 及 C_{1-10} 雜 環 氧 基 ； 其 中 R^{2a} 在 每 次 出 現 時 可 視 情 況 經 一 或 多 個 獨 立 地 選 自 以 下 之 取 代 基 取 代 ； 鹵 基 、 羥 基 、 C_{1-4} 烷 基 及 C_{1-4} 烷 氧 基 ； 或

同 一 碳 原 子 上 之 兩 個 R^{2a} 一 起 可 形 成 螺 C_{3-7} 環 烷 基 ， 其 可 視 情 況 經 一 或 多 個 獨 立 地 選 自 以 下 之 取 代 基 取 代 ； 鹵 基 、 羥 基 、 C_{1-4} 烷 基 及 C_{1-4} 烷 氧 基 ；

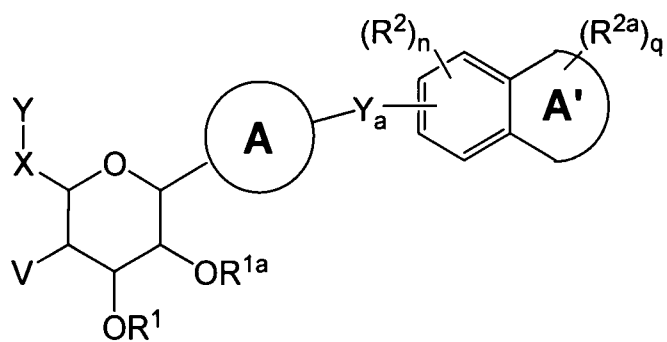
p 為 0 、 1 或 2 ；

X 為 CH_2 ；

Y 為 OH ； 或

其 醫 藥 學 上 可 接 受 之 鹽 。

在 本 發 明 之 另 一 態 樣 中 ， 式 (I) 化 合 物 具 有 式 (I-iv) ；

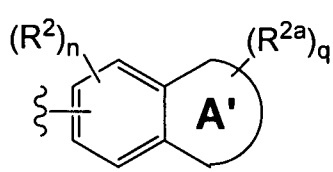


(I-iv)

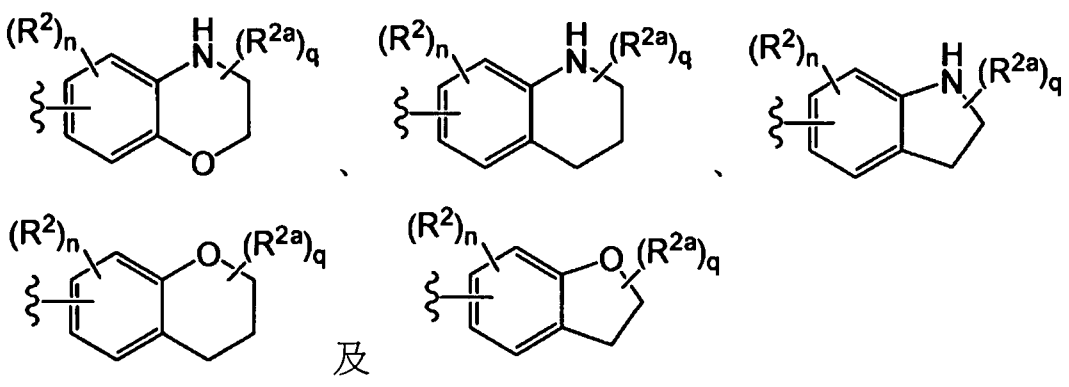
其中：

環A為視情況經一個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之
苯環：氯、氟、甲基及甲氧基；其中Y_a位於四氫哌喃環之間位且該一
個取代基位於四氫哌喃環之對位；

由下式表示之結構：



係選自由以下組成之群：



其中各氮上之氫可視情況經R^{2a}置換；

Y_a為CH₂；

V為OH；

n為0或1；

q為0或1；

R^1 及 R^{1a} 各為氫；

R^2 為鹵基；

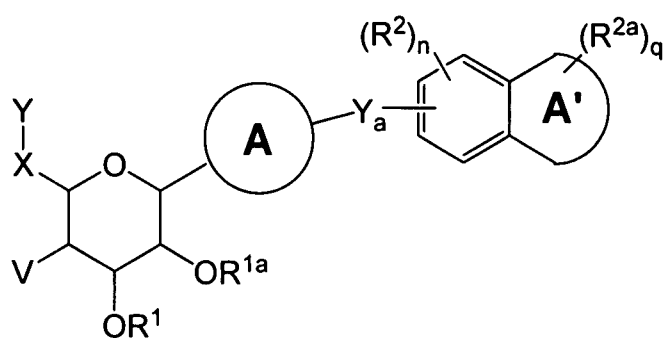
R^{2a} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：未經取代之羥基及未經取代之 C_{1-2} 烷基；且

X為 CH_2 ；

Y為OH；或

其醫藥學上可接受之鹽。

在本發明之另一態樣中，式(I)化合物具有式(I-iva)：

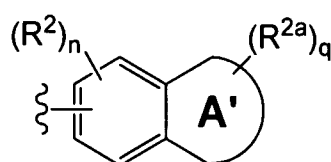


(I-iva)

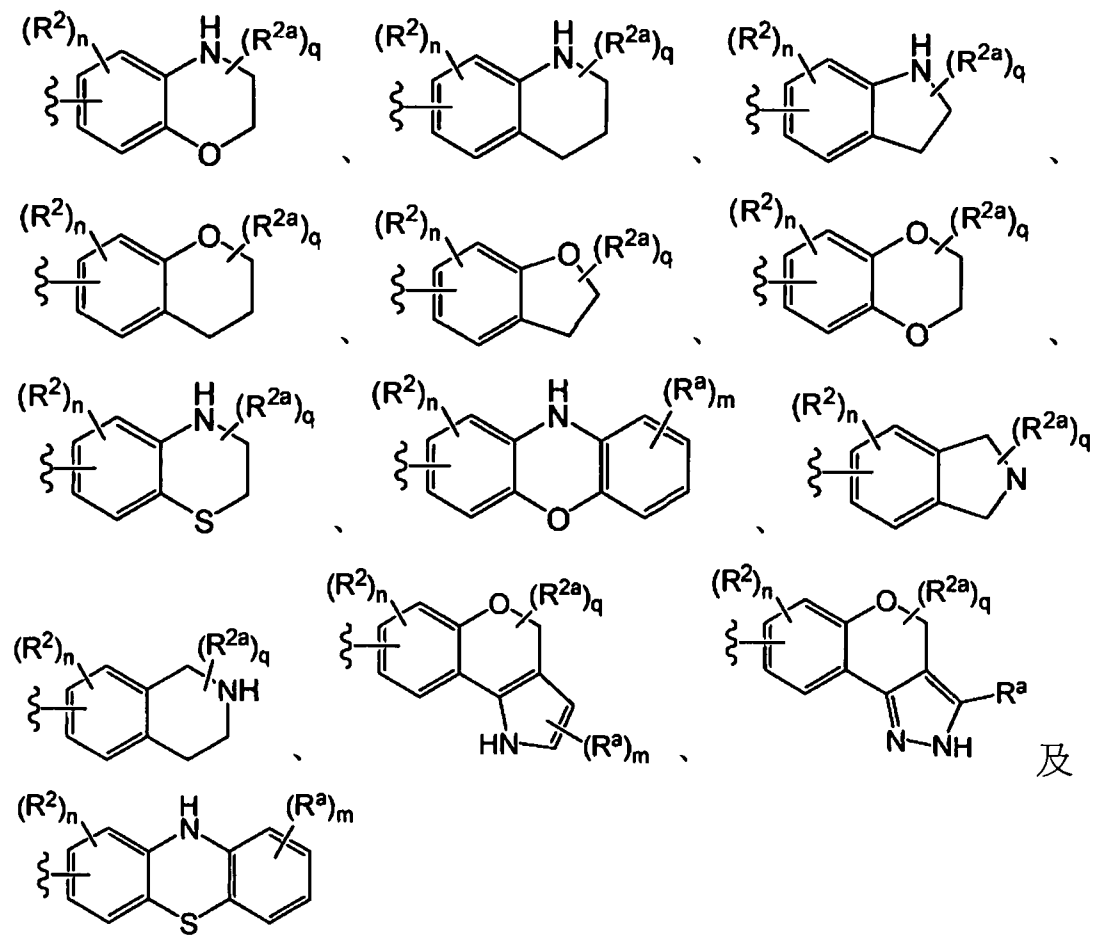
其中：

環A為視情況經一個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代之苯環：氯、氟、羥基、氰基、甲基、乙基、異丙基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、胺基、二甲基胺基、甲基硫基、甲磺醯基、胺甲醯基、環丙基、環丁基、苯基、甲苯基、苯氧基、噁唑基氧基及N-吡唑基；其中Y_a位於四氫吡喃環之間位且該一個取代基位於四氫吡喃環之對位；

由下式表示之結構：



係選自由以下組成之群：



其中各氮上之氫可視情況經 R^{2a} 置換； R^a 在每次出現時獨立地選自鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_pR^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 及 C_{1-6} 烷氧基；且 m 為0或1-4之整數；

- p 為0、1或2；
- Y_a 為 CH_2 ；
- V 為OH；
- n 為0或1；
- q 為0或1；
- R^1 及 R^{1a} 各為氫；
- R^2 為鹵基；

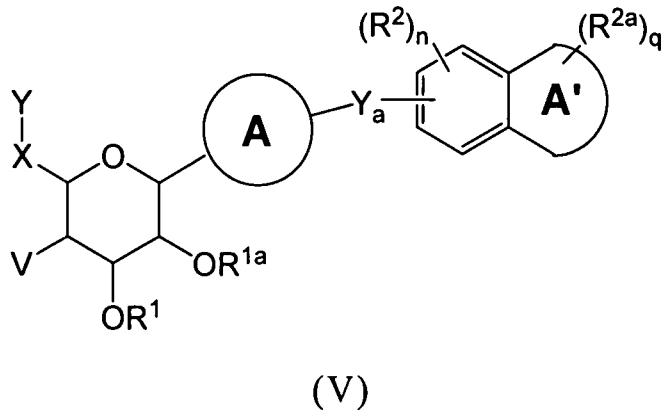
R^{2a} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：側氧基、鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 $-S(O)_pR^3$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-OS(O)_2R^3$ 、 $-CH_2C(O)OR^3$ 、 $-CH_2C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{2-10} 雜環基、 C_{2-10} 雜環基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳氧基及 C_{1-10} 雜環氧基；其中 R^{2a} 在每次出現時可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_pR^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 及 C_{1-6} 烷氧基；

X為 CH_2 ；且

Y為OH；或

其醫藥學上可接受之鹽。

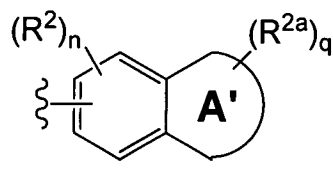
在本發明之另一態樣中，式(I)化合物具有式(V)：



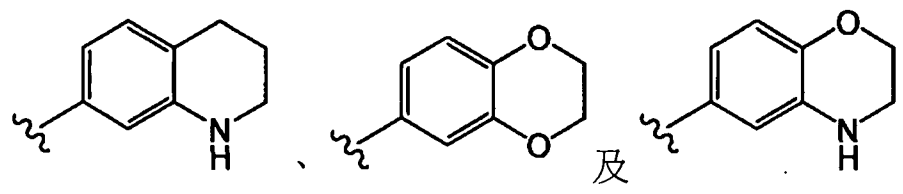
其中：

環A為經一個選自鹵基、 C_{1-4} 烷基及 C_{3-7} 環烷基之取代基取代的苯基；其中 Y_a 位於四氫吡喃環之間位且該一個取代基位於四氫吡喃環之對位；

由下式表示之結構：



係選自由以下組成之群：



Ya為CH₂；

n為0；

q為0；

V為-OR^{1b}；

X為CH₂；

Y為OR^{1c}；

R¹、R^{1a}、R^{1b}及R^{1c}為氫；

或其醫藥學上可接受之鹽。

式(I)、(I-a)、(I-i)、(I-ia)、(I-ii)、(I-iiia)、(I-iii)、(I-iiia)、(I-iv)、(I-iva)及(V)之化合物之實施例

概述

本文描述本發明之各個實施例。應認識到在各實施例中說明之特徵可與其他指定特徵組合以提供其他實施例。因此，本文中隱含地揭示了各種特徵之組合。

四氫哌喃環及其取代基

在一實施例中，V為OR^{1b}。在另一實施例中，V為OH。

在一實施例中，R¹及R^{1a}獨立地選自氫、C₁₋₃烷基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基、-C(O)C₆₋₁₀芳基及-C(O)C₁₋₈烷基。在另一實施例中，R¹為H。在另一實施例中，R^{1a}為H。在另一實施例中，R¹及R^{1a}均為H。

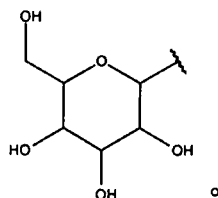
在一實施例中， t 為1或2。在另一實施例中， t 為1。

在一實施例中， X 為 CH_2 。

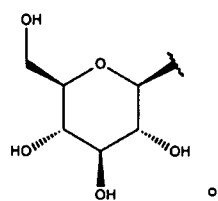
在一實施例中， Y 為 H 或 OR^{1c} 。在另一實施例中， Y 為 H 或 OH 。

在另一實施例中， Y 為 OH 。在另一實施例中， Y 為鹵基。在另一實施例中， Y 為氟。

在一實施例中，四氫呋喃環為具有以下結構之呋喃糖環：



在另一實施例中，呋喃糖環具有以下立體化學結構：



在一實施例中， R^{1b} 係選自氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{6-10}$ 芳基及 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基。在另一實施例中， R^{1b} 為 H 。

在一實施例中， R^{1c} 係選自氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{6-10}$ 芳基及 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-8}$ 烷基。在另一實施例中， R^{1c} 為 H 。

在一實施例中， R^6 及 R^7 在每次出現時獨立地選自氫、 C_{1-3} 烷基、 OR^{1c} 及 NR^4R^5 ；或當 t 為1時， R^6 及 R^7 可一起形成側氧基；或當 R^6 及 R^7 在同一碳上時，其可一起形成 C_{3-7} 環烷基或3至7員雜環。在另一實施例中， R^6 及 R^7 在每次出現時獨立地選自氫及 C_{1-3} 烷基。

在一實施例中， R^{1e} 在每次出現時獨立地選自氫、 C_{1-3} 烷基、 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{6-10}$ 芳基及 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基。在另一實施例中， R^{1e} 在每次出現時獨立地選自氫及 C_{1-3} 烷基。

環A及其取代基

在一實施例中，環A經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、鹵基 C_{1-3} 烷氧基及5員雜芳基。在另一實施例中，環A經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、鹵基 C_{1-3} 烷氧基及5員雜芳基。在另一實施例中，環A經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氯、氟、羥基、甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基及N-吡啶基。在另一實施例中，環A經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氯、氟、羥基、甲基、乙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基及N-吡啶基。在另一實施例中，環A經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氯、氟、甲基及甲氧基。在另一實施例中，環A經一或多個氯取代基取代。在另一實施例中，環A經一或多個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：氯、乙基、異丙基及環丙基。在另一實施例中，環A經一個氯取代。在另一實施例中，環A經一個乙基取代。在另一實施例中，環A經一個異丙基取代。在另一實施例中，環A經一個環丙基取代。

在一實施例中，環A為視情況經取代之萘基。

在一實施例中，環A為視情況經取代之苯基。

在一實施例中， Y_a 位於四氫吡喃環之間位。

在一實施例中，環A具有一個取代基。在此實施例之一態樣中，環A具有一個選自由以下組成之群的取代基：鹵基、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、鹵基 C_{1-3} 烷氧基及5員雜芳基。在此實施例之另一態樣中，環A具有一個選自由以下組成之群的取代基：氯、氟、羥基、甲基、乙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基及N-吡啶基。在此實施例之另一態樣中，環A經一個氯取代。在此實施例之另一態樣中，環A經一個乙基取代。在此實施例之

另一態樣中，環A經一個異丙基取代。在此實施例之另一態樣中，環A經一個環丙基取代。

在另一實施例中，環A未經取代。

在一實施例中，環A為具有一個取代基之苯基， Y_a 位於四氫吡喃環之間位且該一個取代基位於四氫吡喃環之對位。在此實施例之一態樣中，環A上之取代基係選自由以下組成之群：鹵基、羥基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-3} 烷氧基、鹵基 C_{1-3} 烷氧基及5員雜芳基。在此實施例之另一態樣中，環A上之取代基係選自由以下組成之群：氯、氟、羥基、甲基、乙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基及N-吡啶基。在此實施例之另一態樣中，環A上之取代基為氯。在此實施例之另一態樣中，環A上之取代基為乙基。在此實施例之另一態樣中，環A上之取代基為異丙基。在此實施例之另一態樣中，環A上之取代基為環丙基。

連接基團 Y_a

在一實施例中， Y_a 為一鍵或 C_{1-3} 伸烷基。

在一實施例中， Y_a 未經取代。

在一實施例中， Y_a 為 CH_2 。

R^2 取代基

在一實施例中， R^2 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 $-CH_2C(O)OR^3$ 、 $-CH_2C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{2-10} 雜環基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳氧基及 C_{1-10} 雜環氧基。在另一實施例中， R^2 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-3} 烷基、 $-C(O)OR^3$ 、-

$C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 $-CH_2C(O)OR^3$ 、 $-CH_2C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{2-6} 雜環基、 C_{5-7} 雜芳基、 C_{5-7} 雜芳氧基及 C_{2-6} 雜環氧基。

在一實施例中， n 為0、1或2。在另一實施例中， n 為0或1。在另一實施例中， n 為0。

在一實施例中， R^2 為鹵基且 n 為1。在另一實施例中， R^2 為氟且 n 為1。

環A'及其取代基

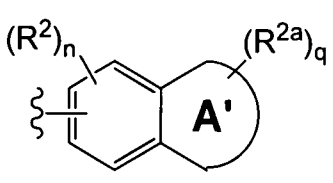
在一實施例中，環A'含有至少一個O或N雜原子。在另一實施例中，環A'含有一或兩個雜原子，其中雜原子獨立地為O或N。

在一實施例中，環A'含有至少一個O、S或N雜原子。在另一實施例中，環A'含有一或兩個雜原子，其中雜原子獨立地為O、S或N。

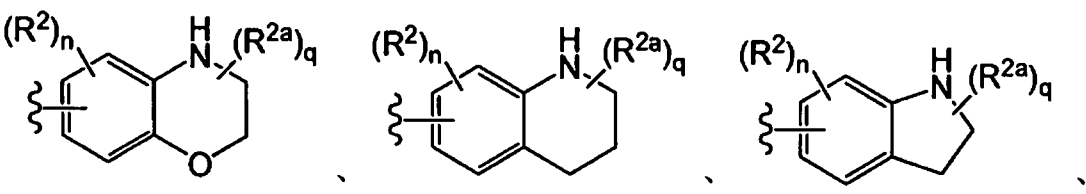
在一實施例中，環A'係選自由以下組成之群：嗎啉環、哌啶環、吡咯啶環、四氫哌喃環、四氫呋喃環及1,4-二噁烷環。

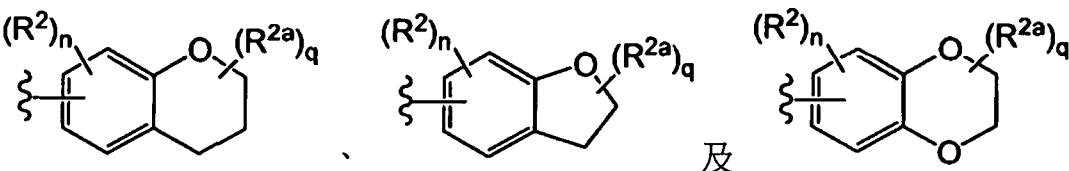
在一實施例中，環A'係選自由以下組成之群：嗎啉環、哌啶環及1,4-二噁烷環。

在一實施例中，由下式表示之結構：



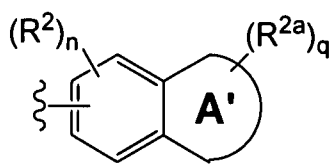
係選自由以下組成之群：



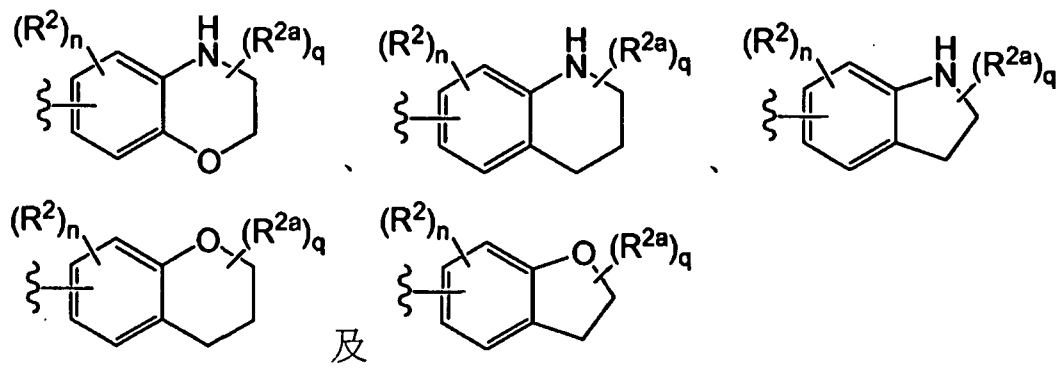


其中各氮上之氫可視情況經 R^{2a} 置換。

在另一實施例中，由下式表示之結構：

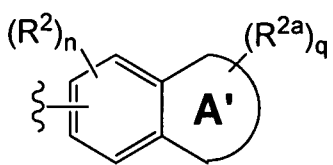


係選自由以下組成之群：

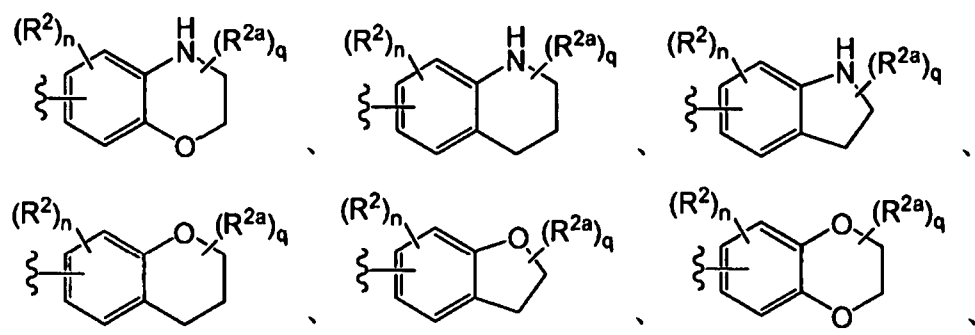


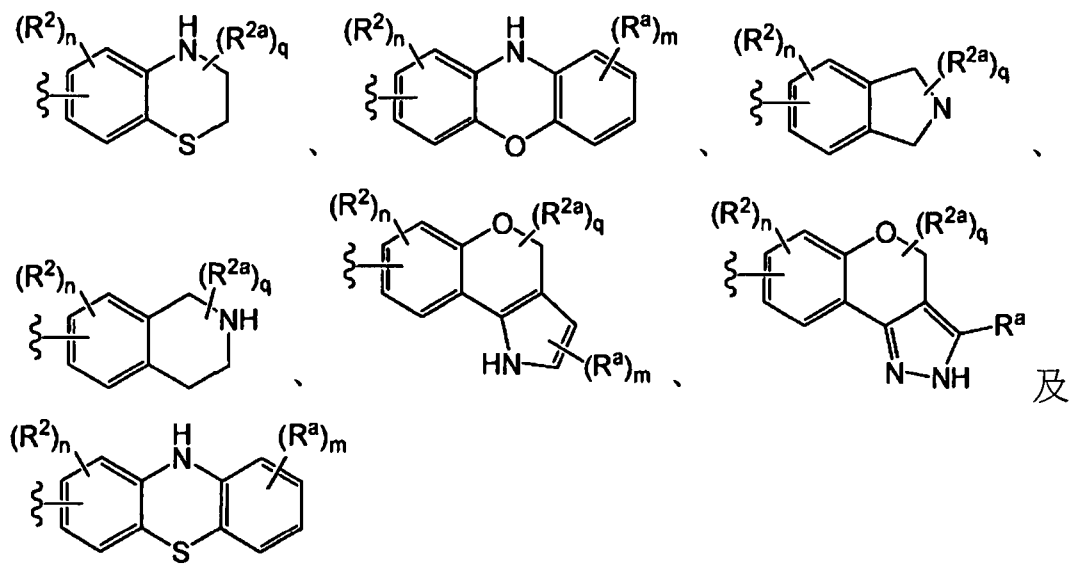
其中各氮上之氫可視情況經 R^{2a} 置換。

在一實施例中，由下式表示之結構：

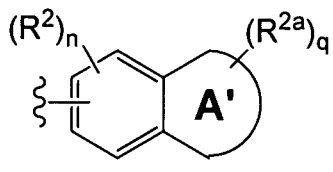


係選自由以下組成之群：

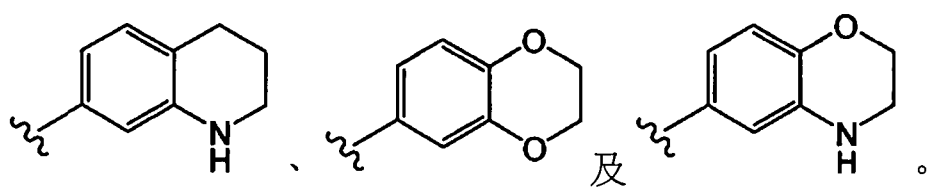




其中各氮上之氫可視情況經 R^{2a} 置換。
在另一實施例中，由下式表示之結構：



係選自由以下組成之群：



在一實施例中， R^{2a} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：
側氧基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 及 $CH_2C(O)OR^3$ ；其中 R^{2a} 在每次出現時可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；或
相鄰原子上之兩個 R^{2a} 與其所連接之原子一起可形成稠合之 C_{3-7} 環烷基、 C_6 芳基、3至7員雜環基、或5員雜芳基，其中該稠合之環烷基、芳基、雜環基及雜芳基可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；或

同一碳原子上之兩個 R^{2a} 一起可形成螺3至7員雜環基或螺 C_{3-7} 環烷基，其可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。

在另一實施例中， R^{2a} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：側氧基、鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷氧基、 $-S(O)_pR^3$ 、 $-S(O)_2NR^4R^5$ 、 $-OS(O)_2R^3$ 、 $-CH_2C(O)OR^3$ 、 $-CH_2C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^3C(O)OR^3$ 、 C_{6-10} 芳氧基、 C_{2-10} 雜環基、 C_{2-10} 雜環基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基 C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 雜芳基、 C_{1-10} 雜芳氧基及 C_{1-10} 雜環氧基；其中 R^{2a} 在每次出現時可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 $-S(O)_pR^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-CH_2NR^4R^5$ 及 C_{1-6} 烷氧基；或

相鄰原子上之兩個 R^{2a} 與其所連接之原子一起可形成稠合之 C_{3-7} 環烷基、 C_6 芳基、3至7員雜環基、或5員雜芳基，其中該稠合之環烷基、芳基、雜環基及雜芳基可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；或

同一碳原子上之兩個 R^{2a} 一起可形成螺3至7員雜環基或螺 C_{3-7} 環烷基，其可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基。

在另一實施例中， R^{2a} 在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基 C_{1-4} 烷基；其中 R^{2a} 在每次出現時可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；或

同一碳原子上之兩個 R^{2a} 一起可形成螺 C_{3-7} 環烷基，其可視情況經

一或多個獨立地選自以下之取代基取代：鹵基、羥基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基。

在另一實施例中，R^{2a}在每次出現時獨立地選自由以下組成之群：未經取代之羥基及未經取代之C₁₋₂烷基。

在一實施例中，q為0、1或2。在另一實施例中，q為0或1。在另一實施例中，q為0。

基團R³、R⁴及R⁵

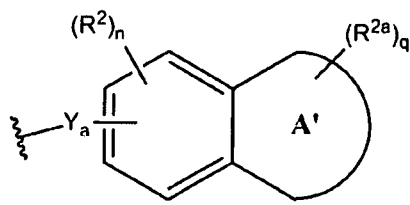
在一實施例中，R³在每次出現時獨立地選自氫、C₁₋₃烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基C₁₋₃烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₇雜芳基及C₂₋₈雜環基。在另一實施例中，R³在每次出現時獨立地選自氫及C₁₋₃烷基。

在一實施例中，R⁴及R⁵在每次出現時獨立地選自氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基C₁₋₄烷基、C₆₋₁₀芳基C₁₋₄烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₁₀雜芳基、C₁₋₁₀雜芳基C₁₋₄烷基、C₂₋₁₀雜環基及C₂₋₁₀雜環基C₁₋₄烷基；或R⁴及R⁵與其所結合之氮一起可形成單環或雙環雜芳基(具有5至14個成員且具有1至8個選自N、O及S之雜原子)或雜環基(其為具有至少一個選自N、O及S之雜原子之4至7員單環或7至12員雙環或10至15員三環)，其可視情況經一或多個鹵基或C₁₋₄烷基取代基取代。

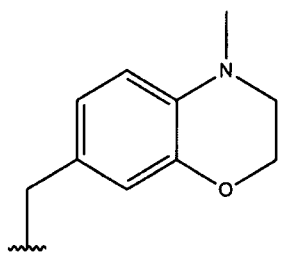
在另一實施例中，R⁴及R⁵在每次出現時獨立地選自氫、C₁₋₃烷基、C₃₋₇環烷基、C₃₋₇環烷基C₁₋₃烷基、C₆₋₁₀芳基C₁₋₄烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₇雜芳基、C₁₋₇雜芳基C₁₋₃烷基、C₂₋₈雜環基及C₂₋₈雜環基C₁₋₃烷基；或R⁴及R⁵與其所結合之氮一起可形成單環或雙環雜芳基或雜環基，其可視情況經一或多個鹵基或C₁₋₃烷基取代。在另一實施例中，R⁴及R⁵在每次出現時獨立地選自氫及C₁₋₃烷基。

其他實施例

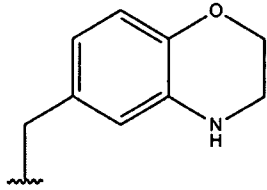
在一實施例中，部分



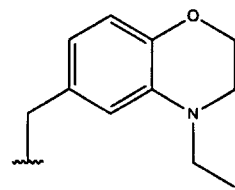
係選自以下結構i至xiv之任一者：



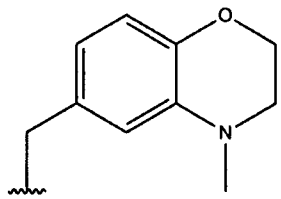
i



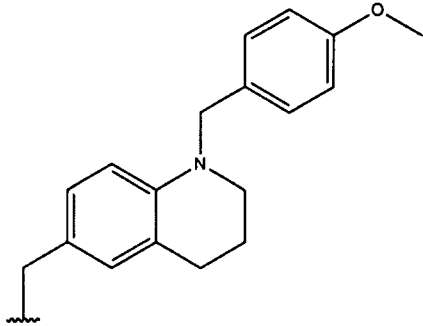
ii



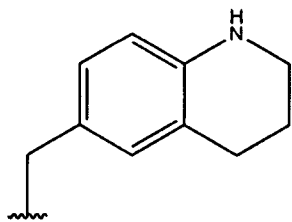
iii



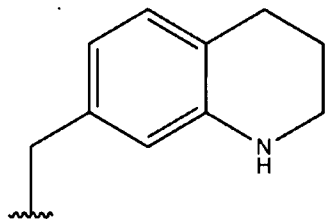
iv



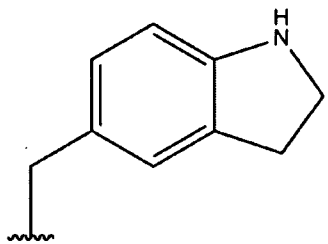
v



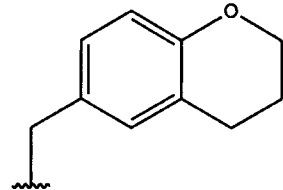
vi



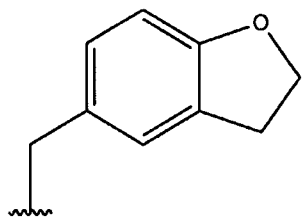
vii



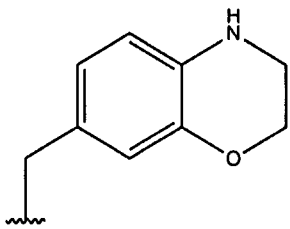
viii



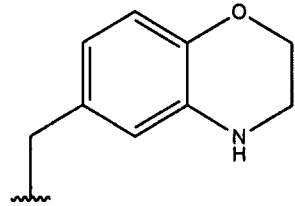
ix



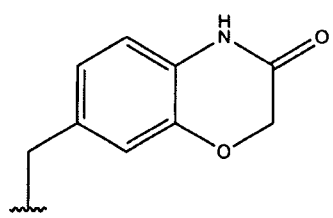
x



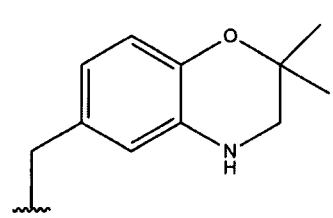
xi



xii

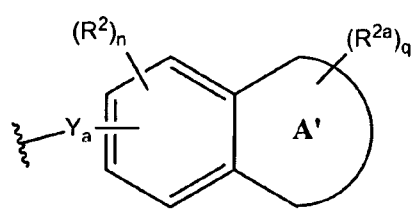


xiii

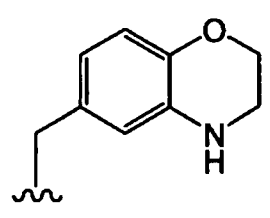


xiv

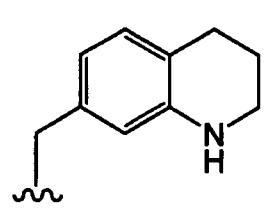
在一實施例中，部分



係選自以下結構(ii)、(vii)及(xv)之任一者：

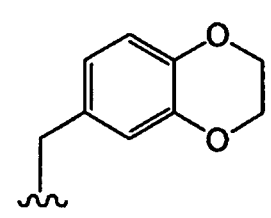


(ii)



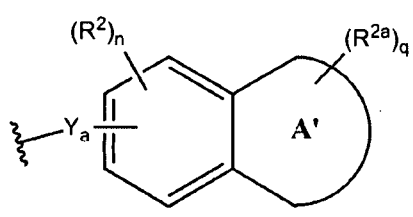
(vii)

及



(xv)

在另一實施例中，部分



係選自以上結構i、ii、vi、viii、ix及xi至xiv之任一者。

具體化合物

在本發明之另一態樣中，提供選自以下化合物1至72之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

1. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇
2. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪

-7-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

3. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-環丙基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁
 嗪-7-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基四氫哌喃-3,4,5-三醇

4. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基
 甲基)-4-氯-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

5. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-氯-3-[4-(4-甲氧基-苄基)-3,4-二氫-2H-
 苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基]-苯基}-6-羥基甲基四氫-哌喃-3,4,5-三醇

6. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并
 [1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-氯-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

7. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基
 甲基)-4-氯-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

8. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲
 基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

9. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪
 -6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

10. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-環丙基甲基-3,4-二氫-2H-苯
 并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

11. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]
 噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

12. 6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫
 -哌喃-2-基)-苄基]-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-甲酸乙酯

13. 1-{6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-
 四氫-哌喃-2-基)-苄基]-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基}-乙酮

14. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-氯-3-[1-(4-甲氧基-苄基)-1,2,3,4-四
 氫-喹啉-6-基甲基]-苯基}-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

15. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基甲基)-

苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

16. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-
苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

17. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(2,3-二氫-1H-吡啶-5-基甲基)-
苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

18. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2-苄基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基甲
基)-4-氯-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

19. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基甲
基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

20. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并
[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

21. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-吡啶-6-基甲基-苯基)-6-羥基甲
基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

22. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基甲基)-
苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

23. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-甲基-3-(1,2,3,4-四氫-喹
啉-7-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

24. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲
基)-4-氟-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

25. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-
基甲基)-4-甲氧基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

26. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-甲氧基-3-(1,2,3,4-四氫-
喹啉-6-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

27. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-甲氧基-3-(1,2,3,4-四氫-
喹啉-7-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

28. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-

基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇

29. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4,4-螺-環丙基-吡喃-6-基甲基)-
苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇

30. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[5-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-
基甲基)-2-乙氧基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇

31. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲
基)-4-甲氧基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇

32. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-吡喃-6-基甲基-4-甲氧基-苯基)-6-羥
基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇

33. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-吡喃-6-基甲基-4-三氟甲氧基-苯基)-
6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇

34. 6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫
-吡喃-2-基)-苄基]-吡啶-4-酮

35. 6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫
-吡喃-2-基)-苄基]-吡喃-4-酮

36. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-羥基-吡喃-6-基甲基)-苯基]-
6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇

37. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(螺,烷-2,1'-環戊烷]-6-基甲基)
苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

38. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(螺[吡喃-2,1'-環戊烷]-6-基甲
基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

39. 6-[[2-氯-5-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥基甲基)四
氫吡喃-2-基]苯基]甲基]螺[吡喃-2,4'-吡啶]-4-酮

40. 6-(2-甲氧基-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參(苄氧基)-6-(苄氧
基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)苄基)螺[吡喃-2,1'-環丁烷

41. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-甲氧基-3-(螺[吡喃-2,1'-環丁烷]-6-基

甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

42. 7-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

43. 7-[2-甲氧基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

44. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(螺[吡喃-2,1'-環丁烷]-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

45. 乙酸[(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-氯-3-[(2,2-二甲基-3-側氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-6-基)甲基]苯基]四氫吡喃-2-基]甲酯

46. 6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-2,2-二甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

47. 6-(2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-2-基)苄基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

48. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(4-苄基螺[3H-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-6-基)甲基]-4-氯-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

49. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(螺[3,4-二氫-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

50. 乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-氯-3-(2-氰基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-四氫-吡喃-2-基甲酯

51. 6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-甲腈

52. 6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-甲酸甲酯

53. 6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-甲酸

54. 6-[2-溴-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參-苄氧基-6-苄氧基甲基-四

氫-哌喃-2-基)-苄基]-吡烷

55. 6-[2-環丙基-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參-苄氧基-6-苄氧基甲基-四氫-哌喃-2-基)-苄基]-吡烷

56. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-吡烷-6-基甲基-4-環丙基-苯基)-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

57. 乙酸[(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-溴-3-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基甲基)苯基]四氫哌喃-2-基]甲酯

58. 乙酸[(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-溴-3-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基甲基)苯基]四氫哌喃-2-基]甲酯

59. 乙酸(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-環丙基-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-2-基甲酯

60. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

61. 乙酸(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-四氫-哌喃-2-基甲酯

62. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

63. 4-苄基-6-[2-溴-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參-苄氧基-6-苄氧基甲基-四氫-哌喃-2-基)-苄基]-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪

64. 4-苄基-6-[2-環丙基-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參-苄氧基-6-苄氧基甲基-四氫-哌喃-2-基)-苄基]-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪

65. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基-3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

66. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

67. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[2-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲

基)-4'-甲基-聯苯-4-基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

68. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-異丙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

69. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-異丙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

70. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(1-苄基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-4-異丙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

71. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-異丙基-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

72. (2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-異丙基-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-3,4,5-三醇。

在本發明之另一態樣中，提供選自化合物1至72及以下化合物73至126之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

73 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-吡啶-6-基甲基-4-甲基-苯基)-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

74 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-吡啶-6-基甲基-4-羥基-苯基)-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

75 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-吡啶-6-基甲基-4-乙氧基-苯基)-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

76 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-吡啶-6-基甲基-4-吡啶-1-基-苯基)-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

77 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-吡啶-6-基甲基-2-羥基-4-甲基-苯基)-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

78 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-羥基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

79 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲

基)-4-乙氧基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇

80 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-吡啶-1-基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇

81 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-2-羥基-4-甲基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇

82 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-2-羥基-4-甲基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇

83 (2R,3S,4R,5R,6S)-2-(羥基甲基)-6-[4-甲基-3-(螺[吡喃-4,1'-環丙烷]-6-基甲基)苯基]四氫吡喃-3,4,5-三醇

84 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-乙氧基-3-(螺[3,4-二氫-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環戊烷]-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

85 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(螺[3,4-二氫-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

86 (2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-甲基-3-(1-甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基甲基)-苯基]-四氫-吡喃-3,4,5-三醇

87 6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-吡喃-2-甲酸醯胺

88 {6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基}-乙酸

89 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(1-甲基-1,4-二氫-吡喃并[4,3-b]吡咯-8-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇

90 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(1,1a,2,7a-四氫-7-氧雜-環丙并[b]萘-4-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇

91 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(8-氟-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇

92 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(8-氟-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜

環己烯-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

93 6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-哌喃-2-基)-苄基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮

94 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

95 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(螺[環丙烷-1,4'-異吲哚]-7'-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫哌喃-3,4,5-三醇

96 (2R,3S,4S,5R,6S)-2-甲基-6-[4-甲基-3-(螺[吲哚-4,1'-環丙烷]-6-基甲基)苯基]四氫哌喃-3,4,5-三醇

97 (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-氯-3-(螺[吲哚-2,3'-吡咯啉]-6-基甲基)苯基]-6-甲基-四氫哌喃-3,4,5-三醇

98 (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-氯-3-(螺[3,4-二氫-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環戊烷]-6-基甲基)苯基]-6-甲基-四氫哌喃-3,4,5-三醇

99 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-氯-3-(螺[3,4-二氫-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環戊烷]-6-基甲基)苯基]-6-(氟甲基)四氫哌喃-3,4,5-三醇

100 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(螺[3,4-二氫-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-6-基甲基)苯基]-6-(1-羥基乙基)四氫哌喃-3,4,5-三醇

101 (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-氯-3-(2,4-二氫吡烯并[4,3-c]吡啶-8-基甲基)苯基]-6-乙基-四氫哌喃-3,4,5-三醇

102 (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-氯-3-(10H-啡噁嗪-2-基甲基)苯基]-6-甲基-四氫哌喃-3,4,5-三醇

103 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-異丙基-苯基]-6-(羥基甲基)四氫哌喃-3,4,5-三醇

104 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(吲哚-6-基甲基)-4-環丁基-苯基]-6-(羥基甲基)四氫哌喃-3,4,5-三醇

105 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-乙基-3-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基甲基)

苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

106 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基-3-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

107 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻嗪-6-基甲基)-4-甲氧基-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

108 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻嗪-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

109 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙炔基-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

110 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-乙基-3-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

111 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-乙基-3-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

112 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻嗪-6-基甲基)-4-甲氧基-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

113 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻嗪-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

114 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(吡啶-6-基甲基)-4-甲基硫基-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

115 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(吡啶-6-基甲基)-4-甲磺醯基-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

116 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基-3-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

117 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻嗪-6-基甲基)-4-二甲基胺基-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

118 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-胺基-3-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻嗪-

6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

119 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基甲基)-4-甲氧基-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

120 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(1,1-二側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)甲基]-4-甲氧基-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

121 3-氯-2-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基甲基)-6-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥基甲基)四氫吡喃-2-基]苯甲醯胺

122 2-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-7-基甲基)-4-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥基甲基)四氫吡喃-2-基]苯甲腈

123 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-7-基甲基)-4-乙炔基-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

124 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基甲基)-4-苯氧基-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

125 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基甲基)-4-噁唑-4-基氧基-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

126 (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(9a,10-二氫-5aH-吩噁嗪-3-基甲基)-4-氯-苯基]-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3-三醇

或其醫藥學上可接受之鹽。

化合物較佳為化合物40、39、30、16、14、1、7、15、13、27、20、8、10、21或19，或其醫藥學上可接受之鹽。

化合物更佳為實例8或其醫藥學上可接受之鹽。

化合物更佳為實例60或其醫藥學上可接受之鹽。

化合物更佳為實例62或其醫藥學上可接受之鹽。

化合物更佳為實例71或其醫藥學上可接受之鹽。

式(I)、(I-a)、(I-i)、(I-ia)、(I-ii)、(I-iiia)、(I-iii)、(I-iiia)、(I-

iv)、(I-iva)及(V)之化合物及其衍生物

如本文中所用，術語「本發明化合物」及「式(I)化合物」等包括其醫藥學上可接受之衍生物及其多晶型物、異構體及同位素標記之變體。此外，術語「本發明化合物」及「式(I)化合物」等包括式(I)、(I-a)、(I-i)、(I-ia)、(I-ii)、(I-iaa)、(I-iii)、(I-iiia)、(I-iv)、(I-iva)及(V)之化合物，及本文中所揭示之其實施例。

醫藥學上可接受之衍生物

術語「醫藥學上可接受之衍生物」包括式(I)化合物之任何醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或水合物。

醫藥學上可接受之鹽

術語「醫藥學上可接受之鹽」包括由醫藥學上可接受之無毒性酸或鹼製備之鹽，該等酸或鹼包括無機或有機酸及鹼。

含有鹼性基團(例如胺基)之式(I)化合物能夠與酸形成醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，式(I)化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽包括(但不限於)無機酸之酸加成鹽，諸如氫鹵酸(例如鹽酸、氫溴酸及氫碘酸)、硫酸、硝酸及磷酸。在一實施例中，式(I)化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽包括(但不限於)有機酸之酸加成鹽，諸如脂族、芳族、羧酸及磺酸類有機酸，其實例包括：脂族單羧酸，諸如甲酸、乙酸、丙酸或丁酸；脂族羧基酸，諸如乳酸、檸檬酸、酒石酸或蘋果酸；二羧酸，諸如順丁烯二酸或丁二酸；芳族羧酸，諸如苯甲酸、對氯苯甲酸、苯基乙酸、二苯基乙酸或三苯基乙酸；芳族羧基酸，諸如鄰羧基苯甲酸、對羧基苯甲酸、1-羧基萘-2-甲酸或3-羧基萘-2-甲酸；及磺酸，諸如甲烷磺酸、乙烷磺酸或苯磺酸。式(I)化合物之其他醫藥學上可接受之酸加成鹽包括(但不限於)以下之酸加成鹽：乙醇酸、葡萄糖醛酸、糠酸、麩胺酸、鄰胺基苯甲酸、水楊酸、扁桃酸、恩波酸(雙羧基萘酸)、泛酸、硬脂酸、對胺基苯磺酸、海藻酸及半乳糖醛

酸。

含有酸性基團(例如羧基)之式(I)化合物能夠與鹼形成醫藥學上可接受之鹽。在一實施例中，式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹼鹽包括(但不限於)金屬鹽，諸如鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽(例如鈉鹽、鉀鹽、鎂鹽或鈣鹽)及鋅鹽或鋁鹽。在一實施例中，式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹼鹽包括(但不限於)與氨或醫藥學上可接受之有機胺或雜環鹼形成之鹽，諸如乙醇胺(例如二乙醇胺)、苄胺、N-甲基-葡萄糖胺、胺基酸(例如離胺酸)或吡啶。

亦可形成酸及鹼之半鹽，例如半硫酸鹽。

可藉由此項技術中熟知之方法製備式(I)化合物之醫藥學上可接受之鹽。

對於醫藥學上可接受之鹽的評述，參見 Stahl 及 Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

溶劑合物及水合物

本發明化合物可以非溶劑化形式及溶劑化形式存在。術語「溶劑合物」包括分子錯合物，其包含本發明化合物及一或多個醫藥學上可接受之溶劑分子，諸如水或C₁₋₆醇，例如乙醇。術語「水合物」意謂溶劑為水之「溶劑合物」。因此，本發明化合物可以水合物(包括單水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物及其類似物)以及相應的溶劑化形式存在。本發明化合物可為真正的溶劑合物，而在其他情況下，本發明化合物可僅保留不定水或為水加一些不定溶劑之混合物。

非晶形及結晶形式

本發明化合物可以非晶形至結晶形式之固態形式存在。所有該等固體形式均包括在本發明內。

共結晶形式

本發明化合物可以共晶體形式存在。所有該等共結晶形式均包括在本發明內。在一實施例中，本發明化合物以與L-脯胺酸之共晶體形式存在。

為了避免疑義，術語「本發明化合物之L-脯胺酸共晶體」，諸如(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之L-脯胺酸共晶體、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之L-脯胺酸共晶體、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之L-脯胺酸共晶體、或(2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-異丙基-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之L-脯胺酸共晶體係指L-脯胺酸與本發明化合物之所有締合形式，包括鹽形式。詳言之，此等術語涵蓋：(i)L-脯胺酸與本發明化合物之間的非離子型締合(亦即L-脯胺酸與本發明化合物之間未發生質子傳遞)；或(ii)離子型相互作用，其中L-脯胺酸與本發明化合物之間發生質子傳遞以形成本發明化合物之L-脯胺酸鹽；或(iii)上述(i)與(ii)之混合物。

在本發明之一特定實施例中，L-脯胺酸共晶體包含本發明化合物與L-脯胺酸之間的非離子型締合(亦即其中L-脯胺酸與本發明化合物之間不發生質子傳遞)。

在本發明之一替代性實施例中，L-脯胺酸共晶體為本發明化合物之L-脯胺酸鹽。

在一實施例中，本發明提供(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之L-脯胺酸共晶體之結晶形式。在一態樣中，結晶形式為非離子型。

在另一態樣中，結晶形式在約64℃、約104℃及/或約157℃下之差示掃描熱量測定中吸熱。在另一態樣中，結晶形式之L-脯胺酸與(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之莫耳比為1:1。在另一態樣中，結晶形式在約19.3、約23.2、約17.0及/或約5.7度2 θ 下具有粉末X射線繞射峰。在一態樣中，結晶形式具有實質上與表1A中所列相同之粉末X射線繞射峰。

在一實施例中，本發明提供(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之L-脯胺酸共晶體之結晶形式。在一態樣中，結晶形式為非離子型。在另一態樣中，結晶形式在約151℃下之差示掃描熱量測定中吸熱。在另一態樣中，結晶形式之L-脯胺酸與(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之莫耳比為1:1。在另一態樣中，結晶形式在約16.7、約19.9、約17.6及/或約21.9度2 θ 下具有粉末X射線繞射峰。在一態樣中，結晶形式具有實質上與表2A中所列相同之粉末X射線繞射峰。

在一實施例中，本發明提供(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之L-脯胺酸共晶體之結晶形式。在一態樣中，結晶形式為非離子型。在另一態樣中，結晶形式在約136℃下之差示掃描熱量測定中吸熱。在另一態樣中，結晶形式之L-脯胺酸與(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之莫耳比為1:1。在另一態樣中，結晶形式在約17.3、約20.4、約18.0、約18.9及/或約23.8度2 θ 下具有粉末X射線繞射峰。在一態樣中，結晶形式具有實質上與表3A中所列相同之粉

末X射線繞射峰。在另一態樣中，結晶形式具有實質上與圖2中所示光譜相同之粉末X射線繞射光譜。在另一態樣中，結晶形式之L-脯胺酸與(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之莫耳比為2:1。在另一態樣中，結晶形式在約176°C下之差示掃描熱量測定中吸熱。

在一實施例中，本發明提供(2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-異丙基-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之L-脯胺酸共晶體之結晶形式。在一態樣中，結晶形式為非離子型。在另一態樣中，結晶形式在約156°C及/或約158°C下之差示掃描熱量測定中吸熱。在另一態樣中，結晶形式之L-脯胺酸與(2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-異丙基-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之莫耳比為1:1。在一態樣中，結晶形式具有實質上與表4中所列相同之粉末X射線繞射峰。

在一實施例中，本發明提供(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之L-脯胺酸共晶體之結晶形式。在一態樣中，結晶形式之L-脯胺酸與(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之莫耳比為2:1。在另一態樣中，結晶形式為非離子型。在另一態樣中，結晶形式在約176°C下之差示掃描熱量測定中吸熱。在另一態樣中，結晶形式在約6.1、9.1、12.8、15.2、16.5、17.8、18.9、20.9及/或28.4下具有粉末X射線繞射峰。在另一態樣中，結晶形式具有實質上與圖4中所示之粉末X射線繞射圖相同之粉末X射線繞射圖。

在前述定義L-脯胺酸與本發明化合物之結晶形式的莫耳比之段落中，短語「莫耳比為約1:1」用以指示結晶形式相對於每1莫耳L-脯胺酸具有0.9-1.1莫耳之間的本發明化合物。同樣，短語「莫耳比為約

1:2」用以指示結晶形式相對於每2莫耳L-脯胺酸具有0.9-1.1莫耳之間的本發明化合物。

當本文中陳述本發明係關於以下本發明化合物之L-脯胺酸共晶體之結晶形式時：諸如(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇、或(2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-異丙基-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-3,4,5-三醇，如藉由X射線粉末繞射資料所測定之結晶度宜大於約60%，更宜大於約80%，較佳大於約90%。

在前述定義L-脯胺酸與本發明化合物之結晶形式的X射線粉末繞射峰之段落中，術語「在約.....下」用於指示峰之精確位置(亦即所列舉之2- θ 角值)不應解釋為絕對值，此係因為如熟習此項技術者所瞭解，峰之精確位置可在機器彼此之間，在樣品彼此之間略微變化，或者由於所用量測條件略微變化而略微變化。在以上段落中亦陳述(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之1:1 L-脯胺酸共晶體、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之1:1 L-脯胺酸共晶體、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之1:1 L-脯胺酸共晶體、(2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-異丙基-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之1:1 L-脯胺酸共晶體、及(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-

乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之2:1 L-脯胺酸共晶體的結晶形式具有最突出峰(2- θ 角值)分別與表1A、2A、3A、4及5中所示實質上相同之粉末X射線繞射圖；且具有約1:1莫耳比之(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之L-脯胺酸共晶體具有與圖2中所示實質上相同之粉末X射線繞射光譜，且具有約2:1莫耳比之(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之L-脯胺酸共晶體具有與圖4中所示實質上相同之粉末X射線繞射光譜。應瞭解在此上下文中使用術語「實質上」意欲指示粉末X射線繞射圖之2- θ 角值可在機器彼此之間，在樣品彼此之間略微變化，或由於所用量測條件之略微變化而略微變化，故表中或譜圖中所示之峰位置亦不應解釋為絕對值。

關於此點，於此項技術中已知可獲得視量測條件(諸如所用設備、樣品製備或機器)而定具有一或多個量測誤差之粉末X射線繞射圖。特定言之，一般已知X射線粉末繞射圖之強度可視量測條件及樣品製備而波動。例如，熟習粉末X射線繞射技術者將認識到峰之相對強度可受例如尺寸大於30微米之晶粒及不一致縱橫比的影響，其可影響對樣品之分析。熟習此項技術者亦可認識到反射位置可受樣品在繞射計中所處之確切高度及繞射計之零點校正的影響。樣品之表面平坦度亦可具有細微影響。因此，熟習此項技術者將瞭解不應將本文提供之繞射圖資料解釋為絕對的(關於更多資訊，請參見Jenkins, R及Snyder, R.L. 『Introduction to X-Ray Powder Diffractometry』 John Wiley & Sons, 1996)。因此，應瞭解本發明之(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之1:1 L-脯胺酸共晶體、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基

-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之1:1 L-脯胺酸共晶體、(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之1:1 L-脯胺酸共晶體、(2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-異丙基-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-苯基]-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之1:1 L-脯胺酸共晶體、及(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之2:1 L-脯胺酸共晶體的結晶形式不限於提供具有分別與表1A、2A、3A、4及5中所示相同之峰的粉末X射線繞射圖之晶體，且提供分別與表1A、2A、3A、4及5中所示實質上相同之X射線粉末繞射圖的任何晶體均屬於本發明之範疇內。同樣，應瞭解本發明之(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之L-脯胺酸共晶體的結晶形式不限於提供分別具有與圖2或4中所示相同之峰的粉末X射線繞射圖之晶體，且提供與圖2或4中所示實質上相同之X射線粉末繞射圖的任何晶體均屬於本發明之範疇內。熟習粉末X射線繞射技術者能夠判斷粉末X射線繞射譜圖之實質一致性。

一般而言，在粉末X射線繞射圖中繞射角之量測誤差為約 $2\theta=0.5$ 度或更小(或更適當地，為約 $2\theta=0.2$ 度或更小)且當解釋上文中及表1、1A、2、2A、3、3A、4及4A中及圖2及4中所示之譜圖中所指之峰位置時，應考慮該量測誤差之程度。因此，當陳述例如共晶體具有在約 $2\theta=17.3$ 度(或上述任一其他角度)下具有峰之X射線粉末繞射圖時，則可將此解釋為 $2\theta=17.3$ 度加上或減去0.5度，或 $2\theta=17.3$ 度加上或減去0.2度。

異構形式

本發明化合物可以一或多種幾何、光學、對映異構、非對映異構

及互變異構形式存在，包括(但不限於)順式及反式形式，*E*-及*Z*-形式，*R*-、*S*-及內消旋形式、酮及烯醇形式。所有該等異構形式均包括在本發明內。異構形式可為異構性純或增濃形式以及異構體之混合物形式(例如外消旋或非對映異構混合物)。

因此，本發明提供：

- 式(I)化合物之立體異構混合物；
- 式(I)化合物之非對映異構增濃或非對映異構純異構體；或
- 式(I)化合物之對映異構增濃或對映異構純異構體。

適當時，異構體可藉由應用或修改已知方法(例如層析技術及再結晶技術)自其混合物分離。適當時，異構體可藉由應用或修改已知方法(例如不對稱合成)來製備。

除非另外指出，否則本發明意欲包括所有該等可能之異構體，及其外消旋及光學純形式。光學活性(+)及(-)、(*R*)-及(*S*)-或(*D*)-及(*L*)-異構體可使用對掌性合成或對掌性試劑來製備，或使用諸如HPLC(使用對掌性管柱)之習知技術來解析。當本文中描述之化合物含有烯性雙鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另有規定，否則該等化合物意欲包括*E*及*Z*幾何異構體兩者。同樣，亦意欲包括所有互變異構形式。

「立體異構體」係指由相同原子藉由相同鍵鍵結構成但具有不同三維結構之化合物，其不可互換。本發明涵蓋各種立體異構體及其混合物且包括「對映異構體」，對映異構體係指分子互為不可重迭之鏡像的兩種立體異構體。

同位素標記

本發明包括醫藥學上可接受之同位素標記的式(I)化合物，其中一或多個原子經具有相同原子數但原子質量或質量數與通常在自然界中發現的原子質量或質量數不同之原子置換。

適於包括在本發明化合物中之同位素的實例包括氫之同位素，諸如²H及³H；碳之同位素，諸如¹¹C、¹³C及¹⁴C；氯之同位素，諸如³⁶Cl；氟之同位素，諸如¹⁸F；碘之同位素，諸如¹²³I及¹²⁵I；氮之同位素，諸如¹³N及¹⁵N；氧之同位素，諸如¹⁵O、¹⁷O及¹⁸O；磷之同位素，諸如³²P；及硫之同位素，諸如³⁵S。某些經同位素標記之式(I)化合物(例如併有放射性同位素者)適用於藥物及/或受質組織分佈研究中。放射性同位素³H及¹⁴C由於其易於併入及偵測手段完備而尤其適用於此目的。

以正電子發射同位素(諸如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O及¹³N)取代可適用於正電子發射斷層攝影術(PET)研究，以檢查受質受體佔用率。

經同位素標記之式(I)化合物通常可藉由熟習此項技術者已知之習知技術或藉由類似於本文所述之方法，使用適當經同位素標記之試劑替代先前使用之未經標記之試劑來製備。

治療定義

如本文中所用，「治療」包括治療性及預防性治療。如本文中所用，「患者」意謂需要治療之動物，較佳為哺乳動物，較佳為人類。

所投與本發明化合物之量應為治療有效量(其中該化合物或衍生物係用於治療疾病或病狀)及預防有效量(其中該化合物或衍生物係用於預防疾病或病狀)。

本文中所用術語「治療有效量」係指治療或改善目標疾病或病狀所需的化合物之量。本文中所用術語「預防有效量」係指預防目標疾病或病狀所需的化合物之量。確切劑量一般將視投藥時患者之狀況而定。確定劑量時可能考慮到之因素包括患者之疾病病況的嚴重程度、患者之一般健康狀況、年齡、體重、性別、飲食、投藥之時間、頻率及途徑、藥物組合、反應敏感性及患者對療法之耐受性或反應。精確量可藉由常規實驗確定，但最終可由臨床醫師來判斷。一般而言，有

效劑量應為每天 0.01 mg/kg(藥物質量對比患者體重)至每天 1000 mg/kg，例如每天 1 mg/kg至每天 100 mg/kg或每天 1 mg/kg至每天 10 mg/kg。組合物可個別投與患者或可與其他試劑、藥物或激素組合投與。

如本文所用之術語「疾病」及「病狀」可互換使用或可能不同，原因在於特定疾病(malady)或病狀可能不具有已知之致病因素(使得病因尚未研究出)且因此其尚未視為一種疾病，而僅被視為一種不良病狀或症候群，其中一組或多或少特定之症狀已由臨床醫師鑑別出。如本文中所用，術語「病症」與「病狀」同義。

疾病及病狀之治療

已發現式(I)化合物為SGLT之抑制劑。如本文中所用，抑制SGLT意謂僅抑制SGLT2，僅抑制SGLT1或抑制SGLT1及SGLT2兩者。

本發明提供一種用於療法中之式(I)化合物。本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物與醫藥學上可接受之賦形劑組合。

本發明進一步提供一種治療由鈉D-葡萄糖共轉運體介導之疾病或病狀的方法，其包含向患者投與治療有效量之式(I)化合物之步驟。本發明亦提供式(I)化合物之用途，其係用於製造用以治療由鈉D-葡萄糖共轉運體介導之疾病或病狀之藥物。本發明亦提供一種式(I)化合物，其係用於治療由鈉D-葡萄糖共轉運體介導之疾病或病狀。

本發明化合物之SGLT抑制活性可藉由下文中揭示之SGLT2及SGLT1檢測來證明。較佳之本發明化合物在SGLT2檢測中具有<100 nM，在一實施例中<30 nM，在一實施例中<20 nM，在一實施例中<10 nM，在另一實施例中<5 nM，且在另一實施例中<1 nM，且在另一實施例中<0.5 nM之IC₅₀值。在另一實施例中，較佳之本發明化合物在SGLT1檢測中具有<10,000 nM，在一實施例中<1500 nM，在一實施例中<1000 nM，在一實施例中<700 nM，在另一實施例中<500 nM

且在另一實施例中 $<200\text{ nM}$ 之 IC_{50} 值。

本發明亦提供一種治療糖尿病之方法，其包含向有需要之個體投與式(I)化合物。

在另一實施例中，本發明提供一種治療哺乳動物之由鈉D-葡萄糖共轉運體介導之疾病或病狀的方法，其包含向有需要之哺乳動物投與治療有效量之如技術方案1至36中任一項之化合物。

本發明化合物適用作對與抑制SGLT-2及SGLT-1有關之疾病或病狀的預防性及治療性治療。

由鈉D-葡萄糖共轉運體介導之疾病及病狀

本發明適用於治療由鈉D-葡萄糖共轉運體介導之疾病或病症。由鈉D-葡萄糖共轉運體介導之疾病或病狀包括：代謝障礙、視網膜病變、腎病變、糖尿病足、潰瘍、大血管病變、代謝性酸中毒或酮病、反應性低血糖症、高胰島素血症、葡萄糖代謝障礙、胰島素抗性、代謝症候群(諸如血脂異常、肥胖症、胰島素抗性、高血壓、微白蛋白血症、高尿酸血症及凝固性過高)、不同起因之血脂異常、動脈粥樣硬化及相關疾病、高血壓、慢性心臟衰竭、水腫、高尿酸血症、X症候群、糖尿病、胰島素抗性、葡萄糖耐受性降低(亦稱為葡萄糖耐受不良，IGT)、非胰島素依賴性糖尿病、II型糖尿病、I型糖尿病、糖尿病併發症、體重失調、體重減輕、體質量指數及瘦素(leptin)相關性疾病。在一實施例中，疾病及病狀包括代謝症候群(諸如血脂異常、肥胖症、胰島素抗性、高血壓、微白蛋白血症、高尿酸血症及凝固性過高)、X症候群、糖尿病、胰島素抗性、葡萄糖耐受性降低(亦稱為葡萄糖耐受不良，IGT)、非胰島素依賴性糖尿病、II型糖尿病、I型糖尿病、糖尿病併發症、體重失調、體重減輕、體質量指數及瘦素相關性疾病。在一實施例中，疾病或病症為葡萄糖耐受性降低、II型糖尿病或肥胖症。

式(I)化合物亦可適用於預防 β -細胞退化(諸如胰腺 β 細胞之細胞凋亡或壞死)，改善或恢復胰腺細胞之功能，增加胰腺 β 細胞之數量及尺寸，適用作利尿劑或抗高血壓劑，及用於預防及治療急性腎衰竭。

作為另一態樣，本發明係關於一種治療選自I型及II型糖尿病、糖尿病併發症之病症的方法，其包含投與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

如本文中所用，若患者顯示出以下至少一者，則該患者患有「肥胖症」：

- 30或30以上之體質量指數(BMI)，亦即患者體重(以kg計)除以患者身高(以m計)之平方；
- 絕對腰圍周長：男性>102 cm或女性>88 cm；
- 腰臀比：男性>0.9或女性>0.85；或
- 體脂肪百分比：男性>25%或女性>30%。

如本文中所用，若患者滿足世界衛生組織(World Health Organisation)關於糖尿病診斷之準則(糖尿病及中間型高血糖症之定義及診斷，WHO，2006)，亦即該患者顯示出以下至少一者，則該患者患有「II型糖尿病」：

- 空腹血漿葡萄糖 ≥ 7.0 mmol/L(126 mg/dl)；或
- 在經口攝取75 g葡萄糖負載量之後2小時，靜脈血漿葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/l(200 mg/dl)。

如本文中所用，若患者滿足世界衛生組織關於IGT診斷之準則(糖尿病及中間型高血糖症之定義及診斷，WHO，2006)，亦即該患者顯示出以下兩者，則該患者患有「IGT」：

- 空腹血漿葡萄糖 < 7.0 mmol/L(126 mg/dl)；及
- 在經口攝取75 g葡萄糖負載量之後2小時，靜脈血漿葡萄糖 ≥ 7.8 且 < 11.1 mmol/l(200 mg/dl)。

投藥及調配物

概述

對於醫藥用途，本發明化合物可作為藥物藉由經腸或非經腸途徑投與：包括靜脈內、肌肉內、皮下、經皮、氣管(氣溶膠)、經口、鼻內、直腸、陰道及局部(包括頰內及舌下)投藥。應評估式(I)化合物之生物醫藥學特性，諸如溶解性及溶液穩定性(整個pH值範圍)、滲透性等，以選擇對於治療所提出適應症之最適當劑型及投藥途徑。

本發明化合物可以結晶或非晶形產物形式投與。本發明化合物可單獨或與一或多種本發明之其他化合物組合或與一或多種其他藥物(或以其任何組合)組合投與。一般而言，其將以調配物形式與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑結合投與。術語「賦形劑」包括除本發明化合物以外的任何成分，其可向調配物賦予功能性(例如藥物釋放速率控制)及/或非功能性(例如加工助劑或稀釋劑)特徵。賦形劑之選擇將在很大程度上視諸如特定投藥模式、賦形劑對溶解性及穩定性之影響及劑型性質之因素而定。

本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

典型醫藥學上可接受之賦形劑包括：

- 稀釋劑，例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纖維素及/或甘胺酸；
- 潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬脂酸、其鎂鹽或鈣鹽及/或聚乙二醇；
- 黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮；
- 崩解劑，例如澱粉、瓊脂、褐藻酸或其鈉鹽，或發泡混合物；及/或

- 吸收劑、著色劑、調味劑及/或甜味劑。

對醫藥學上可接受之賦形劑的充分論述可於 Gennaro, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 2000, 第 20 版 (ISBN: 0683306472) 中獲得。

因此，在一實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含式(I)化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

經口投藥

本發明化合物可經口投與。經口投藥可涉及吞咽，以便化合物進入胃腸道；及/或頰內、經舌或舌下投與，化合物藉此直接由口進入血流。

適於經口投與之調配物包括固體栓塞、固體微粒、半固體及液體(包括多相或分散系統)，諸如錠劑；含有多顆粒或奈米顆粒、液體(例如水溶液)、乳液或粉末之軟或硬膠囊；口含錠(包括經液體填充之口含錠)；咀嚼劑；凝膠；快速分散劑型；薄膜；卵形劑；噴霧；及頰內/黏膜黏附貼片。

適於經口投與之調配物亦可經設計以立即釋放方式或以維持速率之方式傳遞式(I)化合物，其中釋放曲線可為延遲型、脈衝型、控制型、持續型、或延遲型及持續型，或以使得該化合物之治療功效得到最佳化之方式經改良。以速率持續方式傳遞化合物之手段在此項技術中已知且包括緩慢釋放聚合物，該等聚合物可與該等化合物一起調配以控制其釋放。

維持速率之聚合物之實例包括可降解及不可降解之聚合物，其可用於藉由擴散或擴散與聚合物侵蝕之組合釋放該等化合物。維持速率之聚合物之實例包括羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啉酮、三仙膠、聚甲基丙烯酸酯、聚環氧乙烷及聚乙二醇。

液體(包括多相及分散系統)調配物包括乳液、懸浮液、溶液、糖漿及酞劑。該等調配物可提供作為軟膠囊或硬膠囊(例如由明膠或羥丙基甲基纖維素製成)中之填充劑且通常包含載劑(例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或適合油)及一或多種乳化劑及/或懸浮劑。亦可藉由將例如來自藥囊之固體復原來製備液體調配物。

本發明化合物亦可以快速溶解、快速崩解之劑型形式使用，諸如彼等在Liang及Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents **2001**, 11 (6), 981-986中所述之劑型。

錠劑之調配論述於H. Lieberman及L. Lachman, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets **1980**, 第1卷(Marcel Dekker, New York)中。

非經腸投藥

本發明化合物可非經腸投與。

可將本發明化合物直接投與血流、皮下組織、肌肉或內臟器官中。適用於投藥之方式包括靜脈內、動脈內、鞘內、心室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌肉內、滑膜內及皮下投藥。適用於投藥之裝置包括針(包括微針)注射器、無針注射器及輸液技術。

非經腸調配物通常為水溶液或油性溶液。當溶液為水性時，使用諸如糖(包括但不限於葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇等)、鹽、碳水化合物之賦形劑及緩衝劑(較佳達到3至9之pH值)，但在一些應用中，調配物可更適當地調配為無菌非水溶液或無水形式以與適合媒劑(諸如無菌無熱原質水(WFI))聯合使用。

非經腸調配物可包括來源於諸如聚酯(亦即聚乳酸、聚乳酸交酯、聚乳酸交酯-共-乙交酯、聚己內酯、聚羥基丁酸酯)、聚原酸酯及聚酸酐之可降解聚合物的植入物。此等調配物可經由手術切口投與至皮下組織、肌肉組織中或直接投與特定器官中。

舉例而言，藉由冷凍乾燥在無菌條件下製備非經腸調配物可使用

熟習此項技術者熟知之標準醫藥技術容易地完成。

製備非經腸溶液中所用之式(I)化合物之溶解度可藉由使用適當調配技術來提高，諸如併入共溶劑及/或溶解度增強劑，諸如界面活性劑、微胞結構及環糊精。

吸入及鼻內投藥

本發明化合物可經鼻內或藉由吸入來投與，通常自乾粉吸入器以乾粉形式(單獨，或以混合物形式，例如與乳糖之乾燥摻合物，或以混合組份顆粒形式，例如與諸如磷脂醯膽鹼之磷脂混合)投與，自加壓容器、泵、噴射器、霧化器(較佳為使用電流體動力以產生細霧之霧化器)或噴霧器以氣溶膠噴霧形式投與，可使用或不使用合適推進劑，諸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷，或以滴鼻劑形式投與。對於鼻內使用，粉末可包含生物黏著劑，例如聚葡萄糖或環糊精。

加壓容器、泵、噴射器、霧化器或噴霧器含有本發明化合物之溶液或懸浮液，其包含例如乙醇、乙醇水溶液或用於分散、溶解或延長釋放活性物質的合適替代藥劑、作為溶劑之推進劑及視情況選用之界面活性劑，諸如脫水山梨糖醇三油酸酯、油酸或寡聚乳酸。

在用於乾粉或懸浮液調配之前，將藥物產物微粉化至適於藉由吸入傳遞之尺寸(通常小於5微米)。此可藉由任何適當粉碎方法達成，諸如螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、用以形成奈米顆粒之超臨界流體加工、高壓均質化或噴霧乾燥。

用於吸入器或吹入器中之膠囊(例如由明膠或經丙基甲基纖維素製成)、發泡藥及濾筒可經調配以含有本發明化合物之粉末混合物、合適粉末基質(諸如乳糖或澱粉)及效能改質劑(諸如L-白胺酸、甘露糖醇或硬脂酸鎂)。乳糖可為無水物或呈單水合物形式，較佳為後者。其他合適賦形劑包括葡聚糖、葡萄糖、麥芽糖、山梨糖醇、木糖醇、

果糖、蔗糖及海藻糖。

可使用例如PGLA將用於吸入/鼻內投藥之調配物調配為立即釋放及/或改良釋放調配物。改良釋放調配物包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放及程控釋放。

經皮投藥

適用於經皮施用之調配物包括治療有效量之本發明化合物與載劑。有利載劑包括可吸收之藥理學上可接受之溶劑以有助於穿透宿主皮膚。經皮裝置在特徵上呈繃帶形式，其包含襯底元件、容納化合物(視情況與載劑一起)之儲集器、視情況選用之速率控制障壁(用於在控制及預定之速率下傳遞化合物於宿主皮膚持續較長時間)及用於將裝置固定於皮膚之構件。

組合療法

本發明之式(I)化合物可適於與另一藥理學活性化合物組合或與兩種或兩種以上其他藥理學活性化合物組合用於療法中。舉例而言，如以上所定義之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種藥劑組合同時、依次或各別投與用於治療先前所列之病症。

適於該種組合之治療劑包括例如抗糖尿病劑，諸如二甲雙胍、磺醯脲(例如格列本脲(glibenclamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列美脲(glimepiride))、那格列奈(nateglinide)、諾和隆(repaglinide)、噻唑啉二酮(例如梵帝雅(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone))、PPAR- γ -促效劑(例如GI 262570)及拮抗劑、PPAR- γ/α 調節劑(例如KRP 297)、 α -葡萄糖苷酶抑制劑(諸如醣祿(acarbose)、伏格列波糖(voglibose))、DPPIV抑制劑(例如LAF237、MK-431)、 $\alpha 2$ -拮抗劑、胰島素及胰島素類似物、GLP-1及GLP-1類似物(例如腸促胰島素類似物-4(exendin-4))或艾汀(amylin)。該列表亦包括蛋白質酪胺酸磷酸酶1之抑制劑(影響肝中去調節葡萄糖產生之物質)，諸如葡萄糖-6-磷酸酶或

果糖-1,6-二磷酸酶、肝糖磷酸化酶之抑制劑、升糖素受體拮抗劑、及磷烯醇丙酮酸羧基激酶、肝糖合成酶激酶或丙酮酸脫氫激酶之抑制劑；降脂劑，諸如 HMG-CoA-還原酶抑制劑(例如斯伐他汀(simvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin))、纖維酸酯(諸如苯紫貝特(bezafibrate)、非諾貝特(fenofibrate))、菸鹼酸及其衍生物；PPAR- α 促效劑；PPAR- δ 促效劑；ACAT抑制劑(諸如阿沃斯米貝(avasimibe))或膽固醇吸收抑制劑，諸如依澤替米貝(ezetimibe)；膽酸結合物質，諸如消膽胺(cholestyramine)；回腸膽酸轉運抑制劑；升高HDL之化合物，諸如 CETP抑制劑或 ABC1調節劑，或用於治療肥胖症之活性物質，諸如諾美婷(sibutramine)或四氫里泊斯汀(tetrahydrolipostatin)、右旋氟苯丙胺(dexfenfluramine)、阿索開(axokine)、類大麻酚受體之拮抗劑、MCH-1受體拮抗劑、MC4受體促效劑、NPY5或NPY2拮抗劑，或諸如 SB-418790或 AD-9677之 β 3-促效劑，及 5HT2c受體之促效劑。

此外，與用於影響高血壓、慢性心臟衰竭或動脈粥樣硬化之藥物的組合係合適的，該等藥物諸如 A-II拮抗劑或 ACE抑制劑、ECE抑制劑、利尿劑、 β -阻斷劑、Ca-拮抗劑、作用於中樞之抗高血壓劑、 α -2-腎上腺素激導性受體拮抗劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血小板聚集抑制劑及其他或其組合。血管收縮素(angiotensin)II受體拮抗劑之實例為坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)、洛沙坦鉀(potassium losartan)、甲磺酸依普羅沙坦(eprosartan mesylate)、巹沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、伊貝沙坦(irbesartan)、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、他索沙坦(tasosartan)、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等。血管收縮素II受體拮抗劑較佳用於治療或預防高血壓及糖尿病併發症，其常與諸如氫氯苯噻嗪(hydrochlorothiazide)之利尿劑組合。

與尿酸合成抑制劑或排尿酸藥之組合適用於治療或預防痛風。

與GABA-受體拮抗劑、Na-通道阻斷劑、托普拉麥(topiramate)、蛋白質激酶C抑制劑、晚期糖基化終點產物抑制劑或醛糖還原酶抑制劑之組合可用於治療或預防糖尿病併發症。

該等組合在療法中可提供顯著優勢，包括協同活性。

本發明因此提供：

選自由以下組成之群的藥劑在製造用於治療個體之由鈉D-葡萄糖共轉運體介導之疾病或病狀的藥物中之用途：胰島素、胰島素衍生物或模擬物；胰島素促泌素；促胰島素磺醯脲受體配位體；PPAR配位體；胰島素增敏劑；雙胍； α -葡糖苷酶抑制劑；GLP-1、GLP-1類似物或模擬物；DPPIV抑制劑；HMG-CoA還原酶抑制劑；角鯊烯合成酶抑制劑；FXR或LXR配位體；消膽胺；纖維酸酯；菸鹼酸及阿司匹林(aspirin)，其中該藥劑與式(I)之化合物組合投與；

式(I)之化合物在製造用於治療個體之由鈉D-葡萄糖共轉運體介導之疾病或病狀的藥物中之用途，其中將該化合物與選自由以下組成之群的藥劑組合投與：胰島素、胰島素衍生物或模擬物；胰島素促泌素；促胰島素磺醯脲受體配位體；PPAR配位體；胰島素增敏劑；雙胍； α -葡糖苷酶抑制劑；GLP-1、GLP-1類似物或模擬物；DPPIV抑制劑；HMG-CoA還原酶抑制劑；角鯊烯合成酶抑制劑；FXR或LXR配位體；消膽胺；纖維酸酯；菸鹼酸及阿司匹林，及

如技術方案1至36中任一項之化合物與選自由以下組成之群的藥劑組合在製造用於治療個體之由鈉D-葡萄糖共轉運體介導之疾病或病狀的藥物中之用途：胰島素、胰島素衍生物或模擬物；胰島素促泌素；促胰島素磺醯脲受體配位體；PPAR配位體；胰島素增敏劑；雙胍； α -葡糖苷酶抑制劑；GLP-1、GLP-1類似物或模擬物；DPPIV抑制劑；HMG-CoA還原酶抑制劑；角鯊烯合成酶抑制劑；FXR或LXR配

位體；消膽胺；纖維酸酯；菸鹼酸及阿司匹林，

其中該等疾病或病狀可如本文中所描述。

本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之式(I)化合物與治療有效量之以下藥劑組合：胰島素、胰島素衍生物或模擬物；胰島素促泌素；促胰島素磺醯脲受體配位體；PPAR配位體；胰島素增敏劑；雙胍； α -葡萄糖苷酶抑制劑；GLP-1、GLP-1類似物或模擬物；DPPIV抑制劑；HMG-CoA還原酶抑制劑；角鯊烯合成酶抑制劑；FXR或LXR配位體；消膽胺；纖維酸酯；菸鹼酸；或阿司匹林。在另一實施例中，本發明提供一種包含式(I)化合物及選自由以下組成之群的藥劑之產物：胰島素、胰島素衍生物或模擬物；胰島素促泌素；促胰島素磺醯脲受體配位體；PPAR配位體；胰島素增敏劑；雙胍； α -葡萄糖苷酶抑制劑；GLP-1、GLP-1類似物或模擬物；DPPIV抑制劑；HMG-CoA還原酶抑制劑；角鯊烯合成酶抑制劑；FXR或LXR配位體；消膽胺；纖維酸酯；菸鹼酸及阿司匹林，以供同時、各別或依次用於療法中。

化學定義

如本文所用，術語「烷基」係指完全飽和之分支鏈或未分支烴部分。烷基較佳包含1至20個碳原子，更佳1至16個碳原子、1至10個碳原子、1至6個碳原子或1至4個碳原子。烷基之代表性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基或正癸基。

「伸烷基」係指僅由碳及氫原子組成之直鏈或分支鏈二價烴鏈，其具有1至12個碳原子，較佳1至6個碳原子，且將分子之其餘部分連接至基團。伸烷基之實例包括亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及其類似基團。伸烷基經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接

至基團。伸烷基與分子之其餘部分及與基團之連接點可經由該鏈內之一個碳或任何兩個碳。

「鹵素」或「鹵基」可為氟、氯、溴或碘。

術語「烯基」係指具有至少一個碳-碳雙鍵之單價烴。術語「C₂-C₆烯基」係指具有2至6個碳原子且包含至少一個碳-碳雙鍵之單價烴。

術語「炔基」係指具有至少一個碳-碳三鍵之單價烴。術語「C₂-C₆炔基」係指具有2至6個碳原子且包含至少一個碳-碳三鍵之單價烴。

如本文所用，術語「烷氧基」指烷基-O-，其中烷基在上文中定義。烷氧基之代表性實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、己氧基、環丙氧基-、環己氧基-及其類似基團。較佳地，烷氧基具有約1-6個，更佳約1-4個碳。

含有必要數目之碳原子的烷基、烯基、炔基及烷氧基可為未分支或分支鏈。必要數目之碳可表示為C₁₋₆、C₁₋₄等。

術語「芳基」係指環部分中具有6-10個碳原子之單環或雙環芳族烴基。非限制性實例包括苯基及萘基。

術語「芳基」亦指其中芳環稠合於一或多個環烷基或雜環基環之基團，其中基團或連接點位於芳環上。非限制性實例包括2,3-二氫-1H-茚、1,2,3,4-四氫萘基及3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基。

術語「芳基烷基」係指芳基經由可為分支鏈或未分支之烷基連接至另一部分。芳基烷基之實例包括苄基、2-苯基-乙基、2-(萘-2-基)-丁-1-基及其類似基團。

術語「芳氧基」係指芳基經由氧原子連接至另一部分，諸如苯氧基。

如本文中所用，術語「雜環基」係指視情況經取代之飽和或不飽和非芳族環或環系統，例如，其為4、5、6或7員單環，7、8、9、10、11或12員雙環或10、11、12、13、14或15員三環系統且含有至少一個選自O、S及N之雜原子，其中N及S亦可視情況經氧化為各種氧化態。雜環基團可於雜原子或碳原子處連接。雜環基可包括稠合或橋接環以及螺環狀環。雜環之實例包括二氫呋喃基、[1,3]二氧戊環、1,4-二噁烷、1,4-二噻烷、哌嗪基、1,3-二氧戊環、咪唑啉基、咪唑啉基、吡咯啉、二氫哌喃、氧硫雜環戊烷、二硫戊環、1,3-二噁烷、1,3-二噻烷基、氧硫雜環己烷基、硫代嗎啉基、環氧乙烷基、氮丙啶基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啉基、四氫哌喃基、哌啶基、嗎啉基、哌嗪基、氮呋基、氧呋基、噁氮呋基及二氮呋基。

如本文中所用，術語「環烷基」係指3-12個碳原子、較佳3-9、或3-7個碳原子之飽和或部分不飽和(但非芳族)單環、雙環或三環烴基，例示性單環烴基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基或環己烯基。例示性雙環烴基包括莰基、十氫萘基、雙環[2.1.1]己基、雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基雙環[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚基或雙環[2.2.2]辛基。例示性三環烴基包括金剛烷基。

術語「雜環氧基」係指雜環基經由氧原子連接至另一部分，例如哌嗪-2-基氧基。

如本文中所用，術語「雜芳基」係指具有1至8個選自N、O或S之雜原子的5-14員單環或雙環或多環芳族環系統。雜芳基較佳為5-10員或5-7員環系統。單環雜芳基之實例包括吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基及四唑基。雙環雜芳基之實例包括吲哚

基、苯并呋喃基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、吡啶基、異吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基及喹啉基。

術語「雜芳基」亦指其中雜芳族環稠合於一或多個環烷基或雜環基環之基團，其中基團或連接點位於雜芳族環上。非限制性實例包括5,6,7,8-四氫喹啉及6,7-二氫-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶。

雜芳基可為單環、雙環、三環或多環，較佳為單環、雙環或三環，更佳為單環或雙環。

術語「雜芳基烷基」係指雜芳基經由可為分支鏈或未分支之烷基連接至另一部分。雜芳基烷基之實例包括2-(吡啶-3-基)-乙基、3-(喹啉-7-基)-丁-1-基及其類似基團。

術語「雜芳氧基」係指雜芳基經由氧原子連接至另一部分，諸如吡啶-3-基氧基。

「雜芳基」及「雜環基」亦意欲包括經氧化之S或N，諸如亞磺醯基、磺醯基及三級環氮之N-氧化物。

除非另外明確指出，否則在基團之組合在本文中稱為一個部分(例如芳基烷基)之情況中，最後提及之基團含有該部分連接至分子之其餘部分的原子。

如本文中所用之「胺基」係指-NH₂。術語「N-(烷基)胺基」係指其中一個氫經烷基置換之胺基。舉例而言，N-(C₁₋₆烷基)胺基係指其中一個氫已經具有1至6個碳原子之烷基置換的胺基。術語「N,N-二-(烷基)胺基」係指其中兩個氫已經可相同或不同之烷基置換之胺基。舉例而言，N,N-二-(C₁₋₆烷基)胺基係指其中兩個氫已經可相同或不同之具有1至6個碳原子之烷基置換的胺基。

如本文所用之「胺甲醯基」係指-C(O)NH₂。術語「N-(烷基)胺甲醯基」係指其中一個氫經烷基置換之胺甲醯基。舉例而言，N-(C₁₋₆烷基)-胺甲醯基係指其中一個氫已經具有1至6個碳原子之烷基置換的胺

甲醯基。術語「N,N-二-(烷基)-胺甲醯基」係指其中兩個氫已經可相同或不同之烷基置換之胺甲醯基。舉例而言，N,N-二-(C₁₋₆烷基)-胺甲醯基係指其中兩個氫已經可相同或不同之具有1至6個碳原子之烷基置換的胺甲醯基。

術語「烷醯基」係指具有式-C(O)-R之基團，其中R為烷基。舉例而言，C₁₋₆烷醯基係指具有1至6個碳原子之烷醯基，諸如乙醯基、異丙基-羰基及其類似基團。

概要

術語「包含」涵蓋「包括」以及「由.....組成」，例如「包含」X之組合物可能僅由X組成或可能包括其他某物，例如X+Y。

詞語「實質上」不排除「完全」，例如「實質上不含」Y之組合物可能完全不含Y。必要時，本發明之定義可省略詞語「實質上」。

與數值x有關之術語「約」意謂例如 $x \pm 10\%$ 。

適當時，以單數形式使用之術語亦包括複數形式且反之亦然。

除非明確說明基團經取代或可視情況經取代，否則應瞭解基團係未經取代。

「視情況選用」或「視情況」意謂隨後描述之事件或情形可能發生或可能不發生，且該描述包括該事件或情形發生之情況及不發生之情況。舉例而言，「視情況經取代之芳基」意謂芳基可能經取代或可能不經取代且該描述包括經取代之芳基及未經取代之芳基。

合成

在本文範疇內，除非文中另外說明，否則僅不為本發明化合物之特定所要最終產物之組成部分的易於移除之基團稱為「保護基」。該等保護基對官能基之保護、保護基本身及其裂解反應描述於例如標準參考著作中，諸如J. F. W. McOmie, 「Protective Groups in Organic Chemistry」, Plenum Press, London and New York 1973。

可以本身已知之方法製備具有至少一個成鹽基團的本發明化合物之鹽。舉例而言，可例如藉由用金屬化合物(諸如適合有機羧酸之鹼金屬鹽，例如2-乙基己酸之鈉鹽)、有機鹼金屬或鹼土金屬化合物(諸如相應氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽，諸如鈉或鉀之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽)、相應鈣化合物或氨或適合有機胺處理化合物來形成具有酸基之本發明化合物之鹽，較佳使用化學計量之量或僅少量過量之成鹽劑。本發明化合物之酸加成鹽以習用方式獲得，例如藉由用酸或適合陰離子交換試劑處理化合物。可例如藉由例如用弱鹼中和鹽(諸如酸加成鹽)至等電點或藉由用離子交換劑處理來形成含有酸性及鹼性成鹽基團(例如游離羧基及游離胺基)之本發明化合物之內鹽。

鹽可以習用方式轉化成游離化合物；金屬鹽及銨鹽可例如藉由用適合酸處理來轉化，且酸加成鹽可例如藉由用適合鹼性試劑處理來轉化。

可根據本發明獲得之異構體混合物可以本身已知之方式分離成個別異構體；可例如藉由在多相溶劑混合物之間分配、再結晶及/或層析分離(例如利用矽膠)或藉由例如利用逆相管柱進行之中壓液相層析法分離非對映異構體；且可例如藉由用光學純成鹽試劑形成鹽且例如藉助於分步結晶法或藉由利用光學活性管柱物質進行之層析法分離如此獲得之非對映異構體之混合物來分離外消旋體。

中間物及最終產物可根據標準方法進行處理及/或純化，例如使用層析法、分佈法、(再)結晶及其類似方法。

以下條件一般應用於上文及下文提及之所有製程中。

所有上述製程步驟可在本身已知之反應條件(包括明確提及之彼等反應條件)下，在不存在或通常存在溶劑或稀釋劑(包括例如對所用試劑呈惰性且溶解試劑之溶劑或稀釋劑)情況下，在不存在或存在催化劑、縮合劑或中和劑(例如離子交換劑，諸如陽離子交換劑，例如

呈 H^+ 形式，視反應及/或反應物之性質而定)情況下，在低溫、常溫或高溫下(例如在約 $-100^{\circ}C$ 至約 $190^{\circ}C$ 之溫度範圍內，包括例如約 $-80^{\circ}C$ 至約 $150^{\circ}C$ 、例如 $-80^{\circ}C$ 至 $-60^{\circ}C$ 之溫度範圍內，在室溫下，在 $-20^{\circ}C$ 至 $40^{\circ}C$ 下或在回流溫度下)，在大氣壓力下或封閉容器中，適當時在壓力下及/或在惰性氛圍中(例如在氫氣或氮氣氛圍下)進行。

在反應之所有階段，可例如類似於在「其他製程步驟」中所述之方法將所形成之異構體混合物分離成個別異構體，例如非對映異構體或對映異構體，或分離成異構體之任何所要混合物，例如外消旋體或非對映異構體之混合物。

除非在製程描述中另外說明，否則可自其中選擇彼等適於任何特定反應之溶劑的溶劑包括明確提及之彼等溶劑，或例如為水；酯，諸如低碳烷基-低碳烷酸酯，例如乙酸乙酯；醚，諸如脂族醚，例如乙醚，或環醚，例如四氫呋喃或二噁烷；液態芳族烴，諸如苯或甲苯；醇，諸如甲醇、乙醇或1-丙醇或2-丙醇；腈，諸如乙腈；鹵化烴，例如二氯甲烷或氯仿；醯胺，諸如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺；鹼，諸如雜環氮鹼，例如吡啶或N-甲基吡咯啶-2-酮；羧酸酐，諸如低碳烷酸酐，例如乙酸酐；環烴、直鏈烴或分支鏈烴，諸如環己烷、己烷或異戊烷、甲基環己烷；或彼等溶劑之混合物，例如水溶液。該等溶劑混合物亦可用於例如藉由層析或分配進行之處理中。

化合物(包括其鹽)亦可以水合物形式獲得或其晶體可例如包括用於結晶之溶劑。可存在不同結晶形式。

本發明亦係關於以下製程形式，其中使用可在製程之任何階段作為中間物獲得之化合物作為起始物質且進行剩餘製程步驟，或其中起始物質在反應條件下形成或以衍生物形式使用，例如以經保護形式或以鹽形式使用，或可藉由本發明製程獲得之化合物在製程條件下產生且在當場進一步處理。

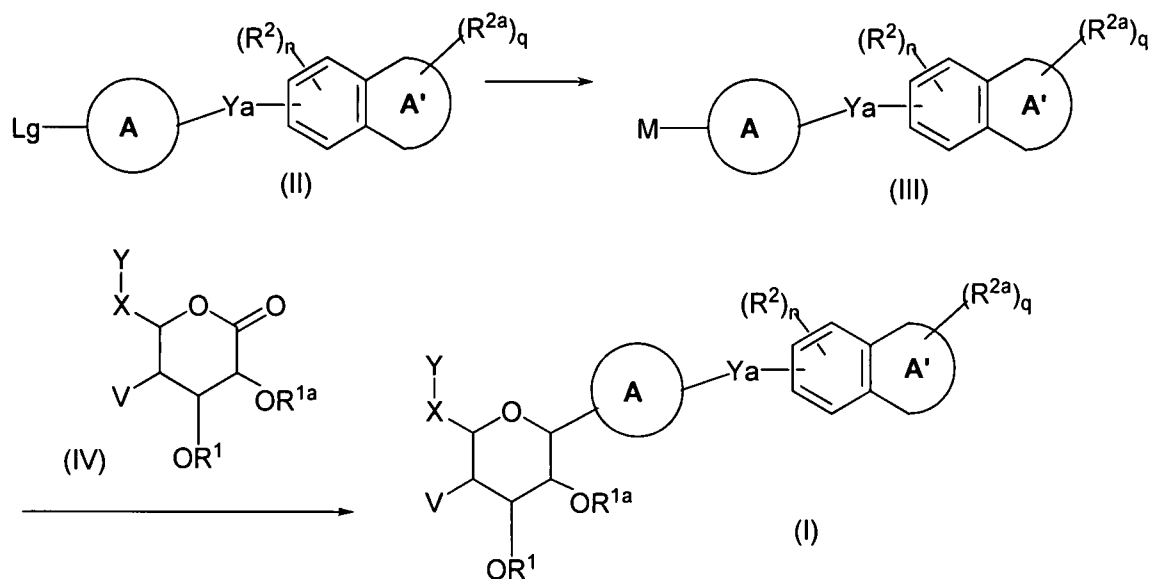
所有用以合成本發明化合物之起始物質、構建塊、試劑、酸、鹼、脫水劑、溶劑及催化劑均可購得或可藉由一般技術者已知之有機合成方法(Houben-Weyl第4版 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, 第21卷)製得。

通常可根據下文提供之流程製備式(I)、(I-i)、(I-ii)、(I-iii)、(I-iv)、(IA)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(IIf)、(IIg)、(IIh)及(IIi)之化合物。

製備方法

在另一態樣中，本發明提供一種製備式(I)化合物之製程。以下所述流程展示合成式(I)化合物之一般途徑。在下文流程中所述之反應中，存在之任何反應性基團(諸如羥基、胺基、羰基或亞胺基)可在反應期間由習知保護基(諸如三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、苄基、縮醛、縮酮等，其在反應過後又被裂解)加以保護。

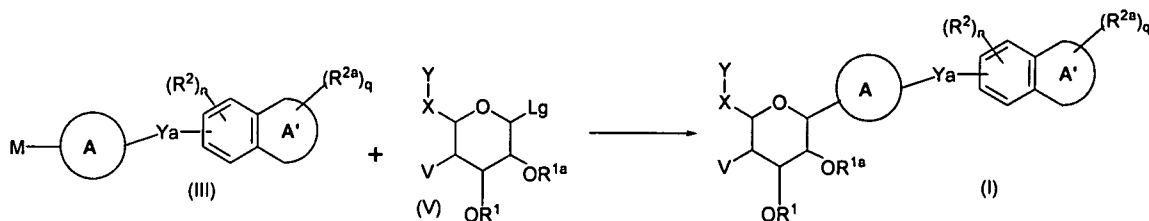
流程1：



式(II)化合物(其中Lg為諸如鹵素之脫離基且所有其他符號如上文中所定義)可與烷基鋰或烷基鎂反應以提供式(III)化合物，其中M係選自Li或Mg-鹵素，且所有其他符號如上文中所定義。式(III)化合物可與式(IV)化合物(其中所有符號如上文所定義)反應。可使用諸如三乙

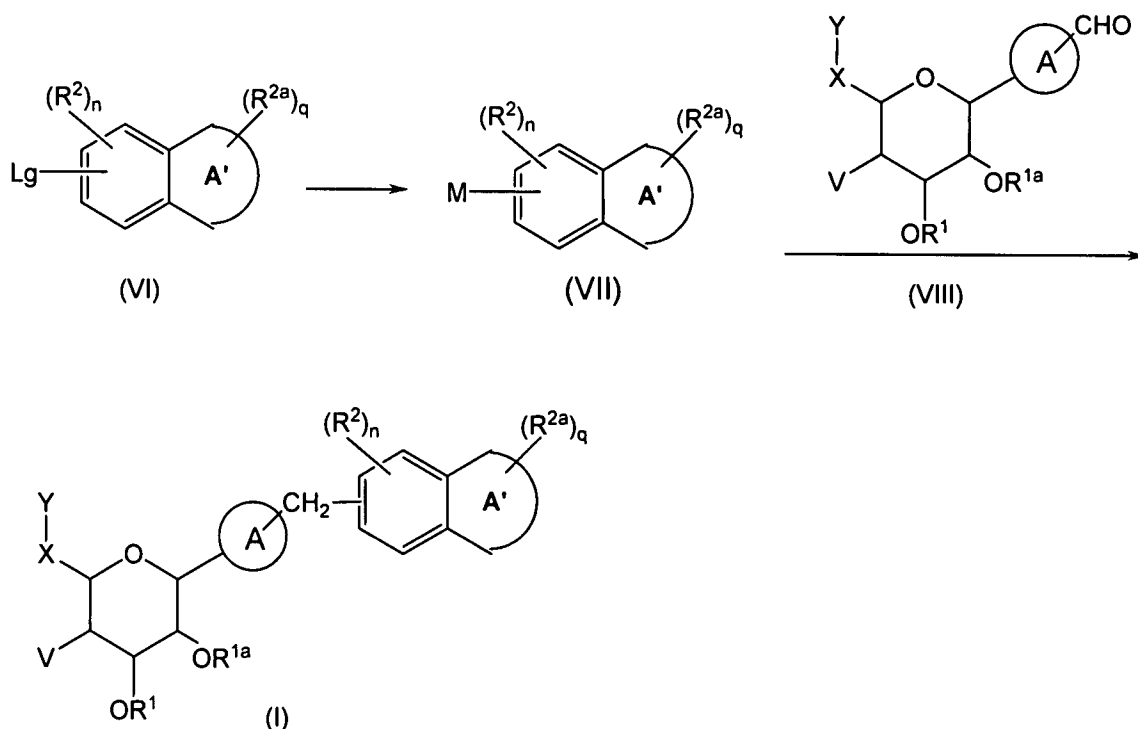
基矽烷BF₃-醚合物之試劑使所得中間物脫除羥基/脫除烷氧基以提供式(I)化合物，其中所有符號如上文所定義。

流程2：



式(III)化合物(其中M係選自Li或Mg-鹵素且所有其他符號如上文所定義)可與式(V)化合物反應(其中Lg為脫離基，諸如鹵素、甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基或三氟甲烷磺醯基且所有其他符號如上文所定義)以提供式(I)化合物，其中所有符號如上文所定義。

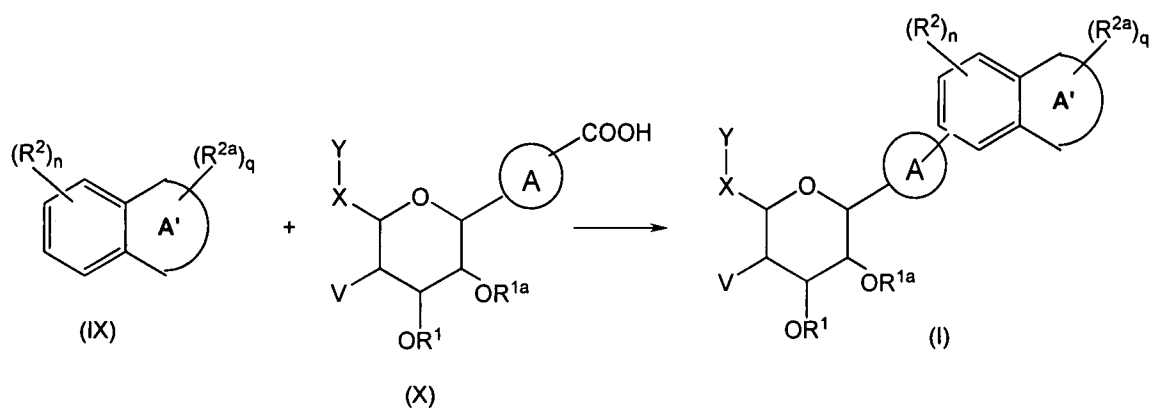
流程3：



式(VI)化合物(其中Lg為諸如鹵素之脫離基且所有其他符號如上文所定義)可與烷基鋰或烷基鎂反應以提供式(VII)化合物，其中M係選自Li或Mg-鹵化物且所有其他符號如上文所定義。式(VII)化合物可與式(VIII)化合物(其中所有符號如上文所定義)反應。可在氫氣氛圍

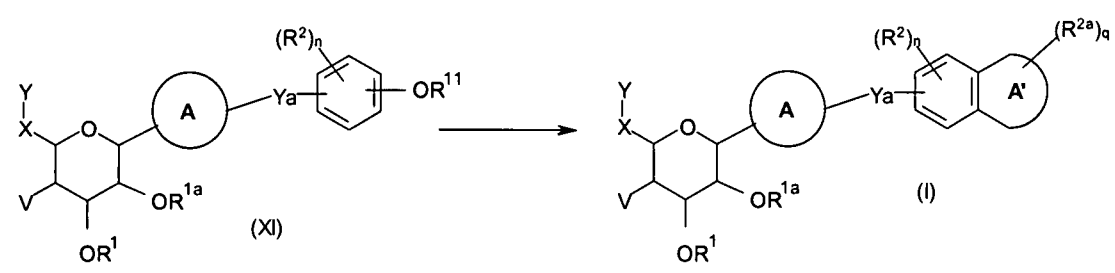
存在下使用諸如三乙基矽烷BF₃-醚合物或Pd-C之試劑使所得中間物脫除羥基以提供式(I)化合物，其中所有符號如上文所定義。

流程4：



式(IX)化合物(其中所有符號如上文所定義)可與式(X)之酸或其相應的酸氯化物(其中所有符號如上文所定義)反應。反應可在路易斯酸(Lewis acid)存在下進行，隨後以三乙基矽烷BF₃-醚合物處理中間物酮以得到式(I)化合物，其中所有符號如上文所定義。

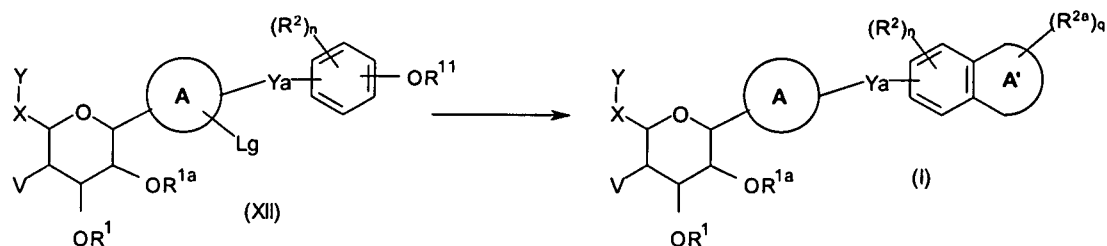
流程5：



可使用OR¹¹對式(XI)化合物(其中R¹¹係選自氫、烷基、醯基、三氟甲烷磺醯基且所有符號如上文所定義)進行環化以獲得式(I)化合物，其中環A'具有至少一個『O』原子且所有其他符號如上文所定義。

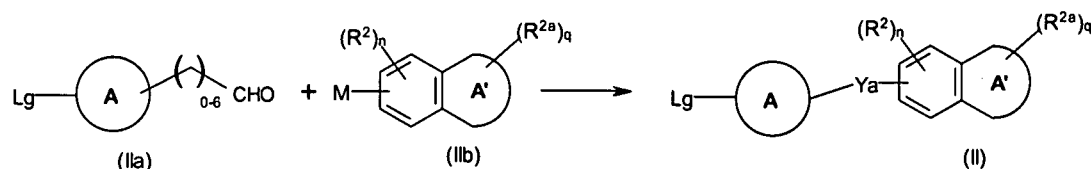
可藉由熟習此項技術者熟知之方法，自其他式(I)化合物製備式(I)化合物。

流程6：

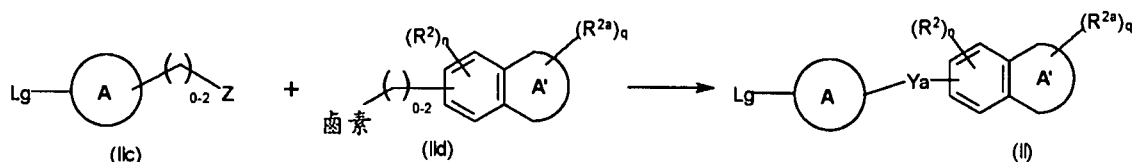


式(XII)化合物(其中Lg為諸如鹵素或三氟甲磺酸酯基之脫離基且所有其他符號如上文所定義)可在鈴木偶合(Suzuki coupling)條件或布赫瓦爾德偶合(Buchwald coupling)條件下轉化以獲得式(I)化合物，其中環A具有至少一個取代基且所有其他符號如上文所定義。如流程5中所示，可在鈴木偶合反應之前或之後自OR¹¹形成環A'。

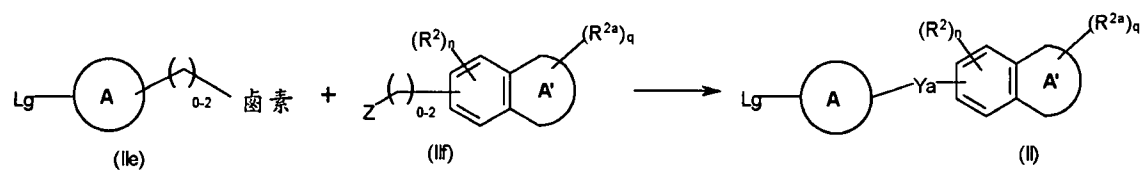
中間物(II)：



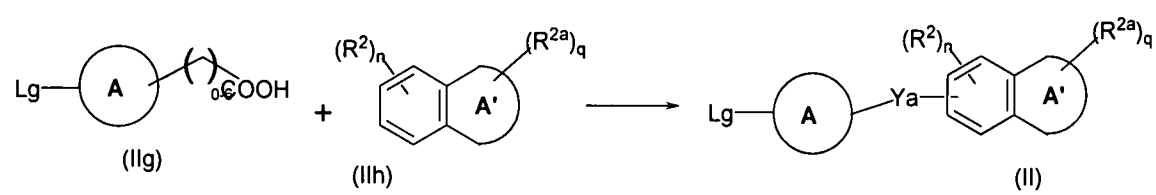
式(IIa)化合物(其中Lg為諸如鹵素之脫離基且其餘變數如上文所定義)可與式(IIb)化合物反應，其中M係選自鋰或鎂鹵化物且所有其他符號如上文所定義。可使用諸如三乙基矽烷BF₃-醚合物之試劑或在氫化條件下使所得中間物脫除羥基/脫除烷氧基以提供式(II)化合物，其中所有符號如上文所定義。



式(IIc)化合物(其中Lg為諸如鹵素之脫離基，Z係選自OH、NH₂或SH，且其餘變數如上文所定義)可與式(IId)化合物(其中所有符號如上文所定義)反應以提供中間物(II)，其中所有符號如上文所定義。反應可在鹼存在下進行。

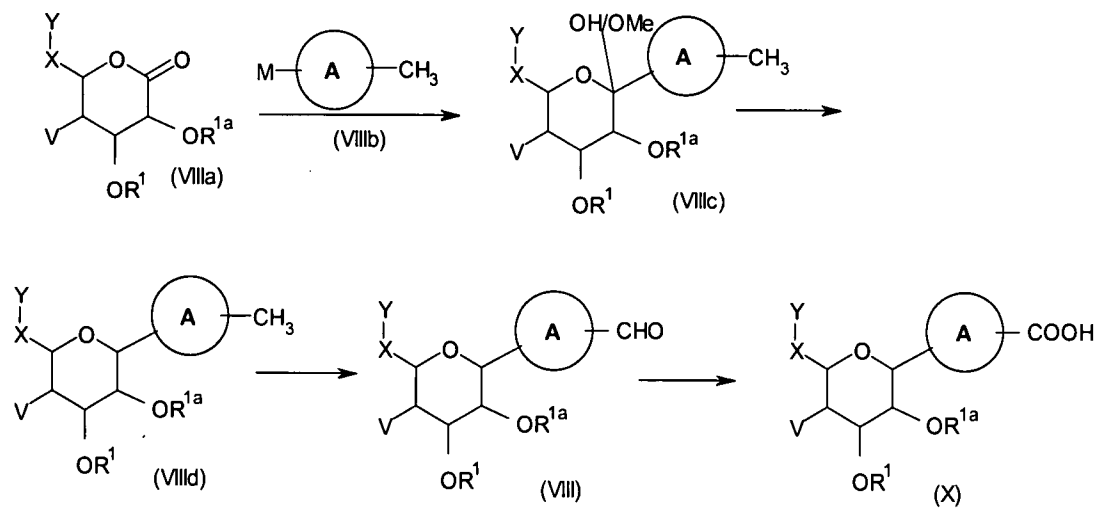


式(IIe)化合物(其中Lg為諸如鹵素之脫離基，且其餘符號如上文所定義)可與式(IIf)化合物(其中Z係選自OH、NH₂或SH且所有其他符號如上文所定義)反應以提供中間物(II)，其中符號如上文所定義。反應可在鹼存在下進行。



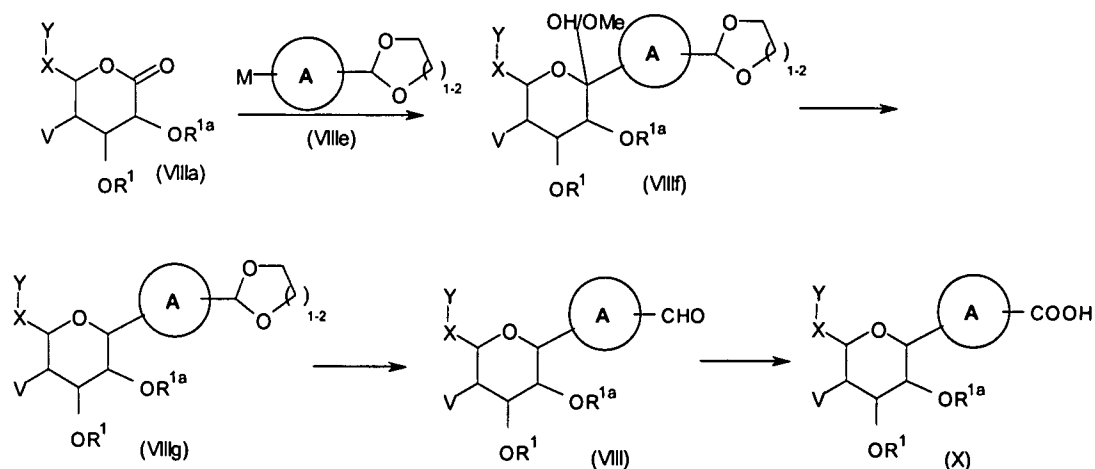
式(IIg)之羧酸或相應的酸鹵化物(其中Lg為諸如鹵素之脫離基且環A如上文所定義)可與式(IIh)化合物(其中所有符號如上文所定義)反應以提供中間物(II)，其中符號如上文所定義。反應可在路易斯酸存在下進行，隨後使用諸如三乙基矽烷BF₃-醚合物之試劑或在氫化條件下對中間物酮進行還原。

中間物(VIII)及(X)



式(VIIIa)化合物(其中符號如上文所定義)可與式(VIIIb)化合物(其中M係選自鋰或鎂鹵化物)反應以提供式(VIIIc)中間物，可使用諸如三

乙基矽烷 BF_3 -醚合物或Pd-C之試劑在氫氣氛圍存在下使該中間物脫除羥基/脫除烷氧基以提供式(VIIIId)化合物。式(VIIIId)化合物可經氧化以提供式(VIII)之醛，其可進一步氧化以提供式(X)之酸。氧化反應可利用文獻中已知之方法進行。



式(VIIa)化合物(其中所有符號如上文所定義)可與式(VIIe)之縮酮(其中M係選自鋰或鎂鹵化物)反應以提供式(VIIIf)化合物，可使用諸如三乙基矽烷 BF_3 -醚合物或Pd-C之試劑在氫氣氛圍存在下使式(VIIIf)化合物脫除羥基/脫除烷氧基以提供式(VIIIg)化合物。可脫除式(VIIIg)化合物的保護基以提供式(VIII)之醛，其可經氧化以提供式(X)之酸。氧化反應可利用文獻中已知之方法進行。

應瞭解上文或在本文別處詳述之製程僅出於說明本發明之目的且不應視為限制。利用熟習此項技術者已知之相似或類似試劑及/或條件的製程亦可用以獲得本發明化合物。

所得最終產物或中間物之任何混合物可基於成分之物理化學差異，以已知方式分離為純的最終產物或中間物，例如藉由層析、蒸餾、分步結晶或在適當或可能之情況下藉由形成鹽進行分離。

【圖式簡單說明】

圖1為藉由方法1所製備的(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并

[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之1:1 L-脯胺酸共晶體之差示掃描熱量測定熱分析圖。

圖2為藉由方法1所製備的(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之1:1 L-脯胺酸共晶體之X射線粉末繞射圖。

圖3為藉由方法3所製備的(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之2:1 L-脯胺酸共晶體之差示掃描熱量測定熱分析圖。

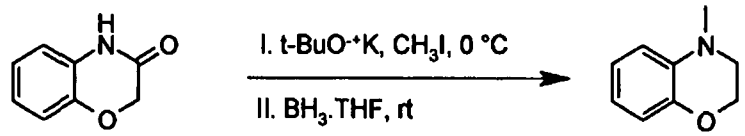
圖4為藉由方法3所製備的(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之2:1 L-脯胺酸共晶體之X射線粉末繞射圖。

【實施方式】

以下實例意欲說明本發明且不應理解為限制本發明。若非另外提及，否則所有蒸發均在減壓下執行。最終產物、中間物及起始物質之結構已藉由以下標準分析方法進行確認，例如微量分析、熔點(m.p)及光譜特徵，例如MS及NMR。所用縮寫為在此項技術中習知之縮寫。

中間物

中間物1



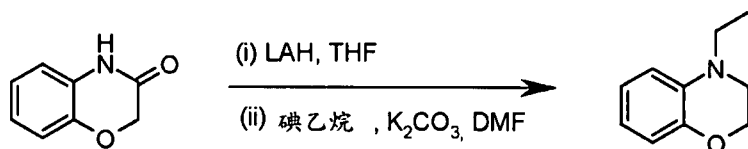
步驟I. 在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下向4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(2.5 g, 16.77 mmol)於DMF(10 mL)中之攪拌溶液中添加第三丁醇鉀(2.81 g, 25.16 mmol)。攪拌5分鐘後，添加碘甲烷(3.54 g, 25.16 mmol)且再攪拌反應混合物3小時。藉由添加水淬滅反應且以乙酸乙酯($30\times 2\text{ mL}$)萃取。以水(20

mL)洗滌有機層，且蒸發得到2.2 g粗產物。

步驟II. 在室溫下向4-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(2.18 g, 13.37 mmol)於THF(5 mL)中之攪拌溶液中添加硼烷-四氫呋喃錯合物(4.02 g, 46.8 mmol)。攪拌溶液2小時後，使反應混合物回流4小時。完全轉化後，藉由添加MeOH(10 mL)淬滅反應混合物且蒸發溶劑。以乙酸乙酯(30×2 mL)萃取所得殘餘物且以水(20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌有機層且蒸發溶劑，得到2.0 g 4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪。

MS (ES) m/z 150.2 (M+1)。

中間物2



步驟I. 在0℃下向LiAlH₄(7.6 g, 201 mmol)於THF中之攪拌懸浮液中添加含4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(15 g, 100 mmol)之30 mL THF且在室溫下攪拌4小時。冷卻後，藉由相繼添加EtOAc及NH₄Cl水溶液淬滅過量LiAlH₄。經由矽藻土床過濾殘餘物且濃縮濾液。以水稀釋殘餘物且以乙酸乙酯(200 mL×2)萃取，以水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層。蒸發溶劑得到3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(12 g)，其按原樣用於下一步驟中。

MS (ES) m/z 136 (M+1)

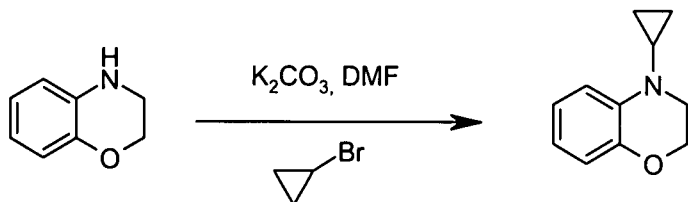
步驟II：向3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(4.0 g, 29.6 mmol)於DMF(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(10.22 g, 74.0 mmol)。攪拌5分鐘後，添加碘乙烷(3.5 mL, 44.4 mmol)且加熱至60℃隔夜。冷卻反應混合物至室溫，藉由添加水(20 mL)淬滅，以乙酸乙酯(3×25 mL)萃取。以水(30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，濃縮且

藉由矽膠管柱層析純化，得到4-乙基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(2.7 g)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.10 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.26-3.33 (m, 4H), 4.16 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.52-6.58 (m, 1H), 6.60-6.80 (m, 3H)。

MS (ES) m/z 163.2 ($M+1$)

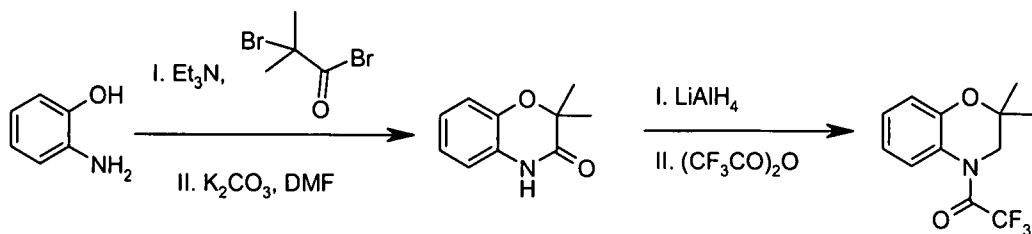
中間物3



步驟I. 在 0°C 下向3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(5 g, 37.0 mmol)於DMF(20 mL)中之攪拌溶液中添加第三丁醇鉀(6.22 g, 55.55 mmol)。攪拌5分鐘後，添加溴-環丙烷(4.44 mL, 55.55 mmol)且在室溫下再攪拌反應混合物4小時。藉由添加水淬滅反應且以乙酸乙酯(50×2 mL)萃取。以水(20 mL)洗滌有機層，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到4-環丙基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(4.42 g)。

MS (ES) m/z 176 ($M+1$)。

中間物4



步驟I. 在 0°C 下向2-氨基苯酚(10 g, 9.2 mmol)於DCM(92 mL)中之攪拌溶液中添加2-溴異丁醯基溴(11.4 mL, 9.17 mmol)，接著添加三乙胺(12.7 mL, 9.2 mmol)且在 0°C 下攪拌反應混合物4小時。以100 mL DCM稀釋反應混合物且隨後以100 mL水洗滌，經硫酸鈉乾燥，在

旋轉蒸發器上濃縮，得到棕色固體狀之2-溴-N-(2-羥基-苯基)-2-甲基-丙醯胺(21.8 g)，其未經純化即用於下一反應中。

步驟II. 在25℃下向2-溴-N-(2-羥基-苯基)-2-甲基-丙醯胺(21.8 g, 84.4 mmol)於DMF(85 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(23.32 g, 168.99 mmol)且在80℃下攪拌反應混合物4小時。在進行TLC後，經由矽藻土過濾反應混合物且以500 mL乙酸乙酯稀釋且隨後以水(100 mL×3)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到棕色固體狀之2,2-二甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(12.64 g)，藉由管柱層析對其進行純化得到8.5 g純化合物。

MS (EI) m/z 178.2 (M+1)

步驟III. 在0℃下向LAH(3.01 g, 79.10 mmol)於THF(80 mL)中之攪拌溶液中逐份添加2,2-二甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(7.00 g, 39.5 mmol)且在25℃下攪拌反應混合物1小時且隨後在50℃下攪拌3小時。藉由添加冷硫酸鈉飽和溶液淬滅反應混合物，且經由矽藻土對其進行過濾且以DCM(100 mL×2)萃取，以鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮得到2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(6.09 g)，其未經純化即按原樣用於下一反應中。

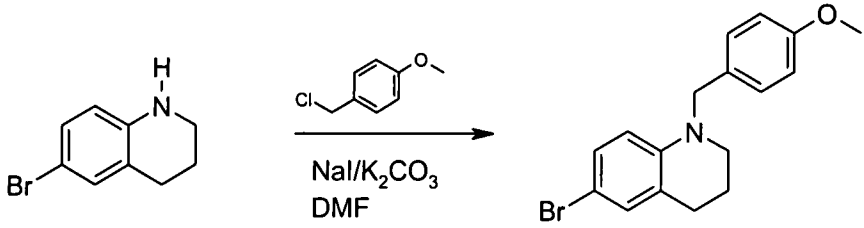
MS (EI) m/z 164.2 (M+1)

步驟IV. 在0℃下向2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(6 g, 36.8 mmol)於DCM(75 mL)中之攪拌溶液中添加三氟乙酸酐(6.2 mL, 44.2 mmol)，接著添加三乙胺(6.2 mL, 44.2 mmol)且在0℃下攪拌反應混合物2小時。以DCM(100 mL)稀釋反應混合物且隨後以水(100 mL×2)、鹽水(100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到棕色固體狀之1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基)-2,2,2-三氟-乙酮(9.46 g)，藉由管柱層析對其進行純化得到8.7 g純產物。

MS (EI) m/z 260.2 (M+1)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (s, 6H), 3.65 (s, 2H), 6.86-6.96 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.97 (d, 1H)。

中間物5



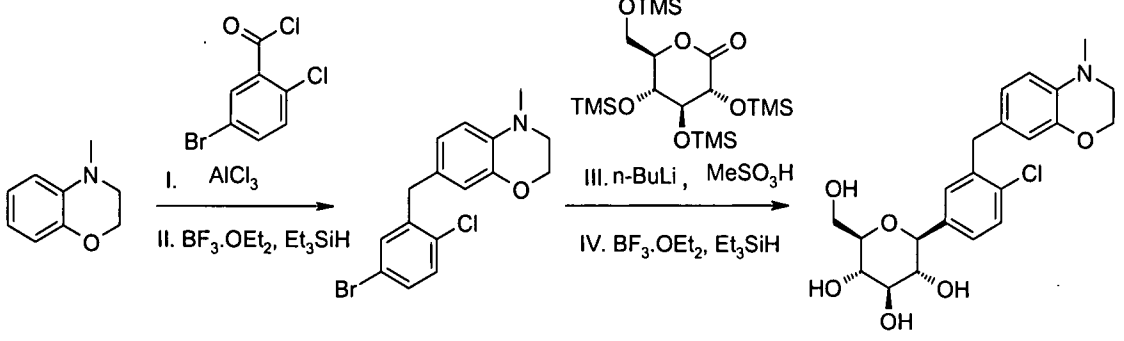
向6-溴-1,2,3,4-四氫-喹啉(3.00 g, 12.1 mmol)於二甲基甲醯胺(25 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(3.3 g, 24.1 mmol)、碘化鈉(0.905 g, 6.0 mmol)及4-甲氧基苄基氯(2.5 mL, 18.1 mmol)且在50℃下加熱。18小時後，冷卻反應混合物至室溫且藉由添加水淬滅且以乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。以水(2×20 mL)、鹽水(20 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到6-溴-1-(4-甲氧基-苄基)-1,2,3,4-四氫-喹啉(2.5 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.96-2.02 (m, 2H), 2.78 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.46 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.38 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 2H)。

MS (ES) *m/z* 332.1, 334.1 (M+1)

實例

實例 1：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-甲基-3,4-二氫-2H 苯并[1,4]噁嗪-7-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇



步驟I. 在0℃下向4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(2.00 g, 13.4 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加含5-溴-2-氯苯甲醯氯(4.07 g, 16.1 mmol)之二氯甲烷(20 mL), 接著添加AlCl₃(2.14 g, 16.1 mmol)。2小時後, 使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。藉由傾倒於碎冰上淬滅反應且以二氯甲烷(30×2 mL)萃取。以NaHCO₃水溶液(20 mL)、H₂O(20 mL)洗滌有機層且獲得粗產物3.0 g。

步驟II. 在20℃下向粗產物(0.9 g, 2.45 mmol)於1,2-二氯乙烷/MeCN之1:2混合物(12 mL)中同時添加Et₃SiH(0.83 mL, 5.16 mmol)及BF₃·OEt₂(0.37 mL, 3.19 mmol)。攪拌隔夜後, 在50℃下加熱反應混合物2小時。藉由添加NaHCO₃水溶液(5 mL)淬滅反應。在減壓下蒸發揮發物; 以二氯甲烷(2×20 mL)萃取所得混合物, 以鹽水(5 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 濃縮且藉由矽膠管柱層析純化, 得到7-(5-溴-2-氯-苄基)-4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(0.375 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.89 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.32 (t, J=3.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.64-6.74 (m, 2H) 7.19-7.32 (m, 3H)。

MS (ES) *m/z* 351.8 (M+1)

步驟III: 在-78℃下向7-(5-溴-2-氯-苄基)-4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(0.37 g, 1.06 mmol)於THF-甲苯(5 mL之1:2混合物)中添加*n*-BuLi於己烷中之1.6 M溶液(0.68 mL, 1.06 mmol)。攪拌反應混合物1小時且隨後在-78℃下轉移至2,3,4,6-肆-O-(三甲基矽烷基)-D-葡萄糖吡喃糖(0.49 g, 1.06 mmol)於甲苯(5 mL)中之攪拌溶液中。攪拌4小時後, 添加0.6 N甲烷磺酸之甲醇溶液(5 mL)且在室溫下攪拌反應混合物12小時。藉由添加NaHCO₃水溶液(5 mL)淬滅反應且以二氯甲烷(3×10 mL)萃取, 經硫酸鈉乾燥, 濃縮且藉由矽膠管柱層析純化, 得到(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基

甲基)-苯基]-6-羥基甲基-2-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇(0.178 g)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.82 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.10 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.18 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.55-3.62 (m, 1H), 3.75 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J=12.0, 5.6$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.60-6.68 (m, 2H), 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H)。

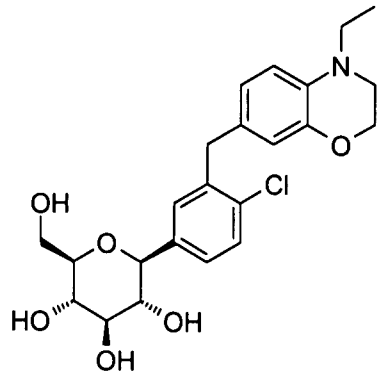
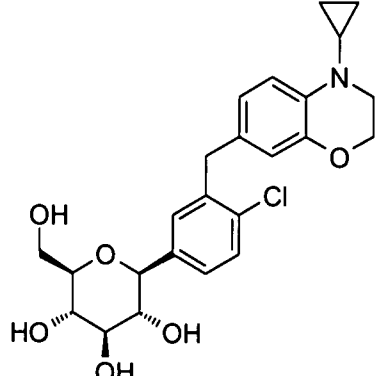
MS (ES) m/z 466.3 ($M+1$)。

步驟IV：在 -10°C 下向(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-2-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇(0.17 g, 0.37 mmol)於乙腈-二氯甲烷混合物(1:1混合物, 6 mL)中之攪拌溶液中添加三氟化硼合二乙醚錯合物(0.09 mL, 0.75 mmol)及三乙基矽烷(0.24 mL, 1.50 mmol)。在相同溫度下攪拌4小時後，以 NaHCO_3 水溶液(4 mL)淬滅反應。在減壓下蒸發揮發物；以二氯甲烷(2×20 mL)萃取所得混合物，以鹽水(3 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由製備型HPLC純化，得到(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-甲基-3,4-二氫-H苯并[1,4]噁嗪-7-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇(40 mg)。

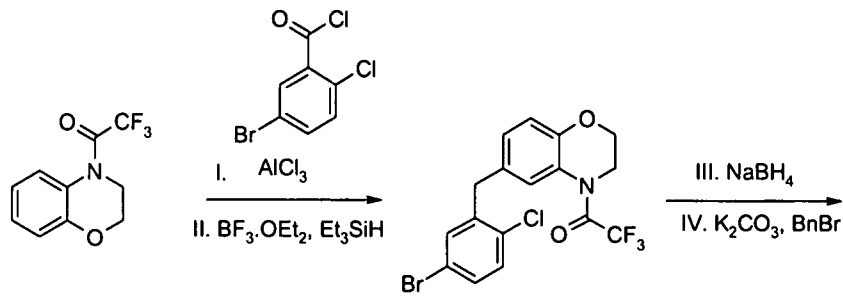
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.80 (s, 3H), 3.15 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.25-3.34 (m, 1H), 3.35-3.48 (m, 3H), 3.68 (dd, $J=12.0, 5.6$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.92 (Abq, $J=15.2$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.0$, 1H)。

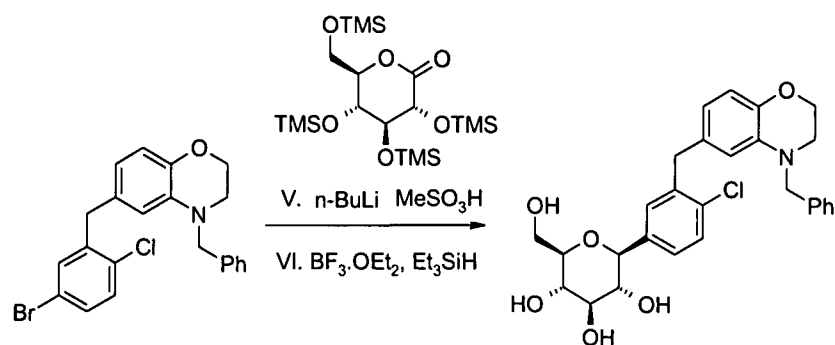
MS (ES) m/z 436.0 ($M+1$)。

藉由使用實例1中所述之程序製備以下實例。

實例編號	結構/IUPAC名稱	光譜資料
2	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.08 (t, J=6.8 Hz, 3H), 3.15-3.48 (m, 8H), 3.66 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.85 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.90 (Abq, 15.2 Hz, 2H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.60 (s, 2H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.0 Hz, 1H), °. MS (ES) <i>m/z</i> 450.3 (M+1) °.
3	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-環丙基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.54 (s, 2H), 0.75 (d, J=2.0 Hz, 2H), 2.12 (m, 1H), 3.15-3.50 (m, 6H), 3.66 (dd, J=11.6, 4.0 Hz, 1H), 3.85 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.91 (Abq, 15.2 Hz, 2H), 4.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.61 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), °. MS (ES) <i>m/z</i> 462.3 (M+1) °.

實例 4：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-氯-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇





步驟I. 在0℃下向1-(2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基)-2,2,2-三氟-乙酮(6.5 g, 28.1 mmol)於二氯甲烷(45 mL)中之攪拌溶液中添加含5-溴-2-氯苯甲醯氯(8.54 g, 33.7 mmol)之二氯甲烷(35 mL)及AlCl₃(5.61 g, 42.2 mmol)。2小時後，使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。藉由傾倒於碎冰上淬滅反應且以二氯甲烷(2×50 mL)萃取。以NaHCO₃水溶液(30 mL)、H₂O(20 mL)洗滌有機層，且蒸發溶劑得到粗產物，藉由矽膠管柱層析對其進行純化得到1-[6-(5-溴-2-氯-苯甲醯基)-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基]-2,2,2-三氟-乙酮(10.0 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.03 (t, J=4.0 Hz, 2H), 4.48 (t, J=4.2 Hz, 2H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H) 8.42 (寬單峰, 1H)。

MS (ES) *m/z* 450 (M+2)

步驟II. 在20℃下向1-[6-(5-溴-2-氯-苯甲醯基)-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基]-2,2,2-三氟-乙酮(1.0 g, 2.23 mmol)於1:2之1,2-二氯乙烷/MeCN(12 mL)中之攪拌溶液中同時添加Et₃SiH(0.755 mL, 4.68 mmol)及BF₃.OEt₂(0.34 mL, 2.90 mmol)。在50℃下加熱反應混合物4小時且藉由添加NaHCO₃水溶液(10 mL)淬滅。在減壓下蒸發揮發物；以二氯甲烷(2×20 mL)萃取所得混合物，以鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到1-[6-(5-溴-2-氯-苄基)-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基]-2,2,2-三氟-乙酮(0.60 g)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 3.96 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.37 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.82 (寬單峰, 1H)。

步驟III：向1-[6-(5-溴-2-氯-苄基)-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基]-2,2,2-三氟-乙酮(8.6 g, 19.8 mmol)於乙醇(40 mL)中之攪拌溶液中逐份添加 NaBH_4 且攪拌反應混合物隔夜。藉由添加HCl水溶液淬滅過量 NaBH_4 。蒸發乙醇且殘餘物分配於二氯甲烷與水之間。以鹽水、水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，接著蒸發溶劑得到6-(5-溴-2-氯-苄基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(6.1 g)。

步驟IV：向6-(5-溴-2-氯-苄基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(8.0 g, 23.66 mmol)於DMF(35 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(6.53 g, 36.0 mmol)、苄基溴(4.33 mL, 35.50 mmol)且加熱至 50°C 維持8小時。冷卻反應混合物至室溫，藉由添加水(50 mL)淬滅，以乙酸乙酯(3 $\times$ 20 mL)萃取。以水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到4-苄基-6-(5-溴-2-氯-苄基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(7.0 g)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.40 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.24 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.40 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 8H)。

MS (ES) m/z 429.9 ($M+2$)。

步驟V：在 -78°C 下向4-苄基-6-(5-溴-2-氯-苄基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(7.0 g, 16.3 mmol)於THF-甲苯(40 mL之1:2混合物)中之攪拌溶液中添加 $n\text{-BuLi}$ 於己烷中之1.6 M溶液(10.46 mL, 16.35 mmol)。攪拌反應混合物1小時且隨後在 -78°C 下轉移至2,3,4,6-肆-O-(三甲基矽烷基)-D-葡萄糖哌喃糖(7.62 g, 16.35 mmol)於甲苯(25 mL)中之攪拌溶液

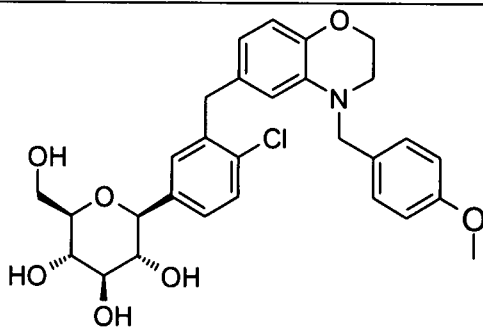
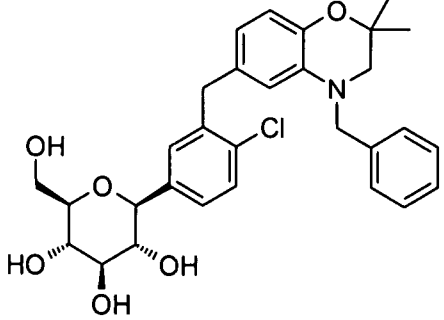
中。攪拌4小時後，添加0.6 N甲烷磺酸之甲醇溶液(50 mL)且在室溫下攪拌12小時。藉由添加碳酸氫鈉飽和水溶液(25 mL)淬滅反應且以二氯甲烷(3×25 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-氯-苯基]-6-羥基甲基-2-甲氧基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇(5.0 g)。

步驟VI：在-10°C下向(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-氯-苯基]-6-羥基甲基-2-甲氧基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇(5.0 g, 9.24 mmol)於乙腈-二氯甲烷混合物(1:1混合物, 40 mL)中之攪拌溶液中添加三氟化硼合二乙醚錯合物(2.34 mL, 18.48 mmol)及三乙基矽烷(5.95 mL, 36.9 mmol)。在相同溫度下攪拌4小時後，以碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)淬滅反應。在減壓下蒸發揮發物；以二氯甲烷(2×30 mL)萃取所得混合物。以鹽水(10 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由製備型HPLC純化，得到(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-氯-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇(3.5 g)。

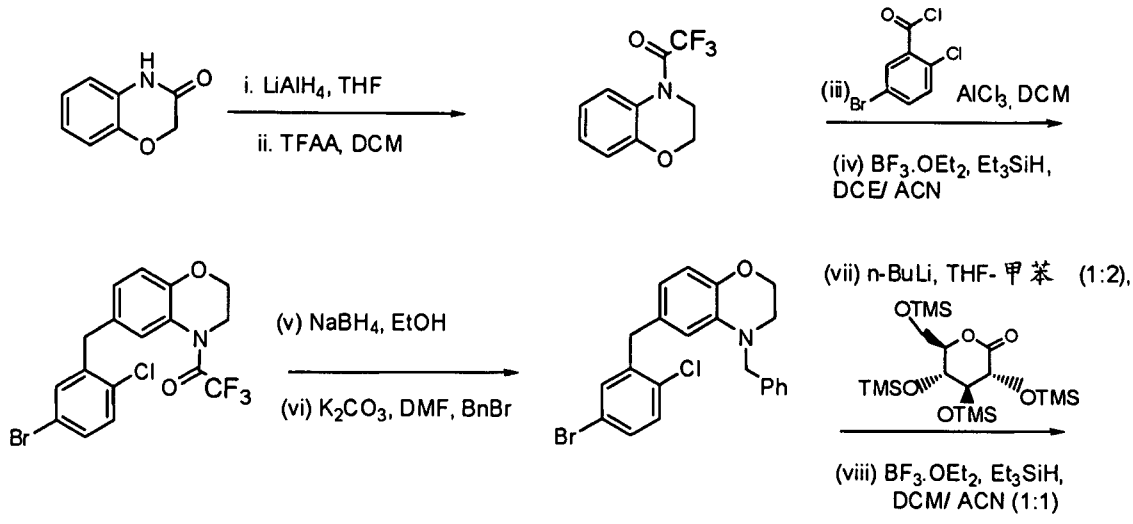
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.20-3.50 (m, 6H), 3.68 (dd, $J=12.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.03 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J=3.6$ Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.57 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.15-7.62 (m, 8H)。

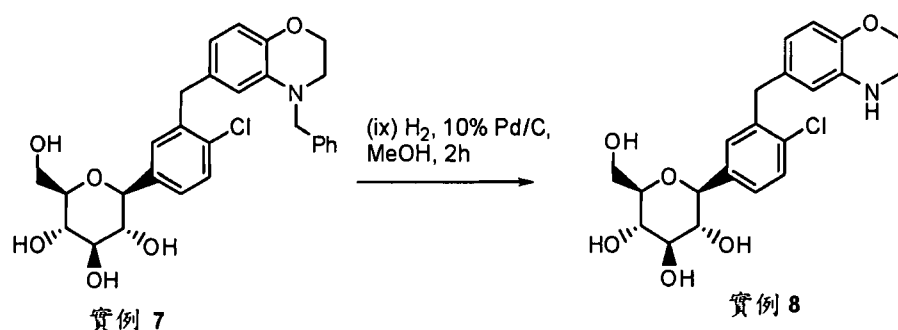
MS (ES) m/z 511.8 (M+1)。

藉由使用實例4中所述之程序製備以下實例。

實例編號	結構/IUPAC名稱	光譜資料
5	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-氯-3-[4-(4-甲氧基-苄基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基]-苯基}-6-羥基甲基四氫-吡喃-3,4,5-三醇	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.31 (s, 3H), 3.38-3.52 (m, 3H), 3.70 (dd, J=11.2, 4.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (d, 11.6 Hz, 1H), 3.91 (Abq, 14.8 Hz, 2H), 4.08 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 6.41 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J=7.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.22-7.38 (m, 3H)。 MS (ES) <i>m/z</i> 541.8 (M+1)。
6	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-2,2-二甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-氯-苯基]-6-羥基甲基四氫-吡喃-3,4,5-三醇	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.26 (s, 6H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 1H), 3.80-3.91 (m, 3H), 4.05 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.56 (s, 4H), 6.46-6.52 (m, 1H), 6.54-6.57 (m, 2H), 7.19-7.28 (m, 8H)。 MS (ES) <i>m/z</i> 540.2 (M+1)。

實例 7-8：





步驟I. 在0°C下向LiAlH₄(7.6 g, 201 mmol)於THF(70 mL)中之攪拌懸浮液中添加含4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(15 g, 100 mmol)之30 mL THF且在室溫下攪拌混合物4小時。冷卻後，藉由添加乙酸乙酯(30毫升)，接著添加NH₄Cl水溶液淬滅過量LiAlH₄。經由矽藻土床過濾混合物且在減壓下濃縮濾液且以乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。以鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層且經Na₂SO₄乾燥。蒸發溶劑得到苯并噁嗪(12 g)，其按原樣用於下一步驟中。

MS (ES) *m/z* 136 (M+1)

步驟II. 向苯并噁嗪(4.5 g, 33.3 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之冰冷溶液中添加三氟乙酸酐(6.95 mL, 49.9 mmol)且攪拌反應混合物2小時，隨後藉由添加NaHCO₃水溶液來淬滅。將混合物分配於二氯甲烷與水之間。分離有機層且以二氯甲烷萃取水層。以鹽水洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，且濃縮得到1-(2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基)-2,2,2-三氟-乙酮(6.5 g)。

MS (ES) *m/z* 232 (M+1)

步驟III：在0°C下向2-溴-5-氯苯甲酸(8 g, 34.0 mmol)於二氯甲烷(35 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加DMF(1 mL)及乙二醯氯(3.54 mL, 37.4 mmol)。添加完成後，在室溫下攪拌反應混合物3小時。在減壓下蒸發揮發物得到2-溴-5-氯-苯甲醯氯(8.5 g)。粗產物未經進一步純化即使用。

向5-溴-2-氯苯甲醯氯於二氯甲烷(35 mL)中之冰冷溶液中逐份添

加含 1-(2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基)-2,2,2-三氟-乙酮(6.5 g, 28.1 mmol)之二氯甲烷(45 mL), 接著添加 AlCl_3 (5.61 g, 42.2 mmol)。2 小時後, 使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。藉由傾倒於碎冰上淬滅反應。以二氯甲烷萃取所得混合物。以 NaHCO_3 水溶液(100 mL)及水(100 mL)洗滌有機層, 且蒸發溶劑得到粗產物, 自熱乙酸乙酯中再結晶得到 1-[6-(5-溴-2-氯-苯甲醯基)-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基]-2,2,2-三氟-乙酮(10.0 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 4.03 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.48 (t, $J=4.2$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.4$ Hz, 1H) 8.42 (寬單峰, 1H)。

MS (ES) m/z 450 ($M+2$)。

步驟IV. 在 0°C 下向 1-[6-(5-溴-2-氯-苯甲醯基)-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基]-2,2,2-三氟-乙酮(36 g, 80.35 mmol)於 1:2 之 1,2-二氯乙烷:MeCN(180 mL)中之攪拌溶液中添加 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (13.2 mL, 104 mmol)及 Et_3SiH (26.9 mL, 168.7 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜, 隨後藉由添加 NaHCO_3 水溶液(約 200 mL)來淬滅。以乙酸乙酯(3×200 mL)萃取所得混合物, 且以鹽水(200 mL)洗滌合併之有機層且經硫酸鈉乾燥。藉由矽膠管柱層析純化在蒸發溶劑後獲得的粗產物, 得到 1-[6-(5-溴-2-氯-苄基)-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基]-2,2,2-三氟-乙酮(30 g)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 3.96 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 4.37 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.82 (br s, 1H)。

步驟V: 向 1-[6-(5-溴-2-氯-苄基)-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基]-

2,2,2-三氟-乙酮(8.6 g, 19.8 mmol)於乙醇(40 mL)中之攪拌溶液中逐份添加NaBH₄(1.5 g, 39.0 mmol)且攪拌反應混合物隔夜。藉由添加NH₄Cl水溶液淬滅過量NaBH₄，且蒸發乙醇。將殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間，且分離有機層，以鹽水(40 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。藉由矽膠管柱層析純化在蒸發溶劑後獲得的粗產物，得到6-(5-溴-2-氯-苄基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(6.1 g)。

MS (ES) *m/z* 340 (M+2)。

步驟VI：向6-(5-溴-2-氯-苄基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(8.0 g, 23.66 mmol)於DMF(35 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(6.53 g, 47.3 mmol)及苄基溴(4.33 mL, 35.50 mmol)。將反應混合物加熱至60 °C維持8小時，隨後冷卻至室溫且藉由添加冰冷水(50 mL)來淬滅。以乙酸乙酯(3×30 mL)萃取所得混合物，且以水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，隨後經硫酸鈉乾燥。濾出硫酸鈉且濃縮濾液得到粗產物，藉由矽膠管柱層析對進行純化得到4-苄基-6-(5-溴-2-氯-苄基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(7.0 g)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.40 (t, J=4.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 4.24 (t, J=4.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.40 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.0, Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 8H)。

MS (ES) *m/z* 430 (M+2)。

步驟VII：在-78 °C下向4-苄基-6-(5-溴-2-氯-苄基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(7.0 g, 16.3 mmol)於THF-甲苯1:2(40 mL)中之攪拌溶液中添加n-BuLi於己烷中之1.6 M溶液(10.46 mL, 16.35 mmol)。攪拌反應混合物1小時且隨後在-78 °C下轉移至2,3,4,6-肆-O-(三甲基矽烷基)-D-葡萄糖哌喃糖(7.62 g, 16.35 mmol)於甲苯(25 mL)中之攪拌溶液中。攪拌1小時後，添加0.6 N甲烷磺酸之甲醇溶液(70 mL)且在室溫下攪拌反應混合物12小時，隨後藉由添加碳酸氫鈉飽和水溶液(約25 mL)進行

淬滅。以乙酸乙酯(3×100 mL)萃取所得混合物且經硫酸鈉乾燥合併之有機層，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化得到(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-氯-苯基]-6-羥基甲基-2-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇(5.0 g)。

實例7：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-氯-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

步驟VIII：在-5℃下向(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-氯-苯基]-6-羥基甲基-2-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇(5.0 g, 9.24 mmol)於乙腈-二氯甲烷混合物1:1(40 mL)中之攪拌溶液中添加三氟化硼合二乙醚錯合物(2.34 mL, 18.48 mmol)及三乙基矽烷(5.95 mL, 36.9 mmol)。在相同溫度下攪拌4小時後，以碳酸氫鈉飽和水溶液(15 mL)淬滅反應。在減壓下蒸發揮發物，且以二氯甲烷(2×30 mL)萃取所得混合物。合併且以鹽水(10 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由製備型HPLC純化，得到(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-氯-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇(3.5 g)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.20-3.50 (m, 6H), 3.68 (dd, J=12.0, 4.4 Hz, 1H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.03 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.16 (t, J=3.6 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.57 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.15-7.62 (m, 8H)。

MS (ES) *m/z* 511.8 (M+1)。

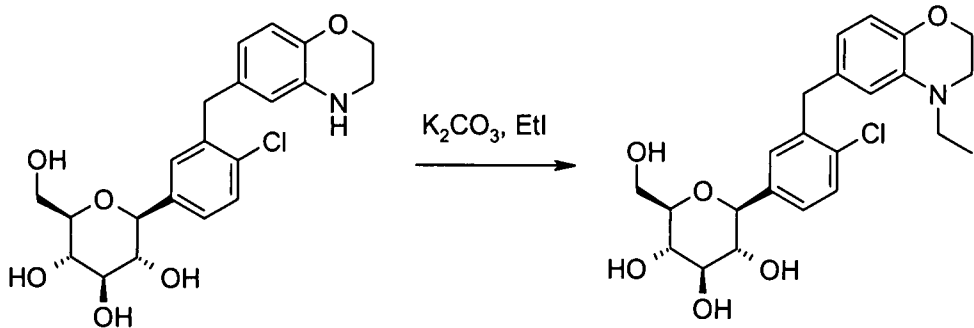
實例8：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

步驟IX：向(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-氯-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇(2.4 g, 4.68 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加10%鈹/木炭(240 mg)及0.05

mL濃HCl。在氬氣氛圍下攪拌反應混合物2小時，隨後經由矽藻土床(以甲醇對其進行洗滌)過濾。濃縮所得濾液得到殘餘物，藉由製備型HPLC純化殘餘物得到(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-呷喃-3,4,5-三醇(1.6 g)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.24-3.34 (m, 2H), 3.35-3.49 (m, 4H), 3.69 (dd, $J=12.0, 5.6$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J=11.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.93 (ABq, $J=15.2$ Hz, 2H), 4.08 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J=4.4$ Hz, 2H), 6.42-6.50 (m, 2H), 6.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)。

實例 9：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-呷喃-3,4,5-三醇

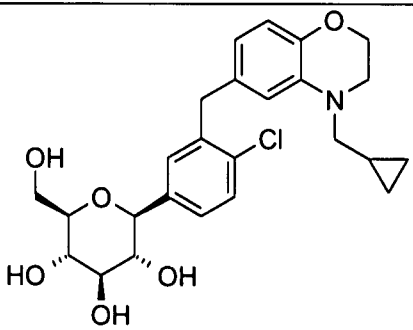
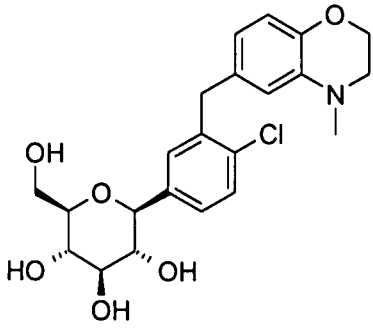


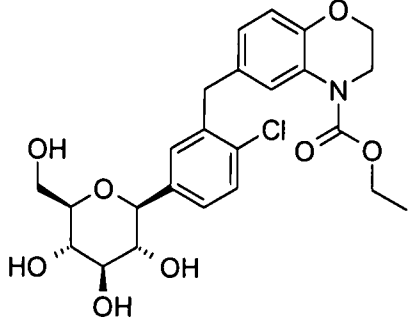
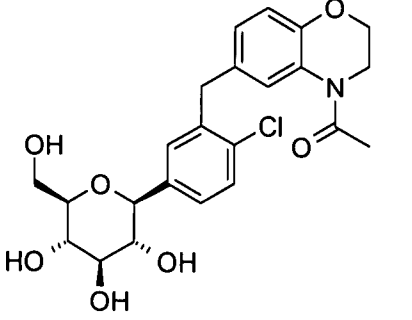
向(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-呷喃-3,4,5-三醇(0.1 g, 0.23 mmol)於DMF(2 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(0.065 g, 0.47 mmol)、碘乙烷(0.028 mL, 0.35 mmol)且在20℃下攪拌溶液2小時。藉由添加水(2 mL)淬滅反應混合物，以二氯甲烷(3×5 mL)萃取。以水(5 mL)、鹽水(5 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由製備型HPLC純化，得到(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-呷喃-3,4,5-三醇(20 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.17 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.20-3.50

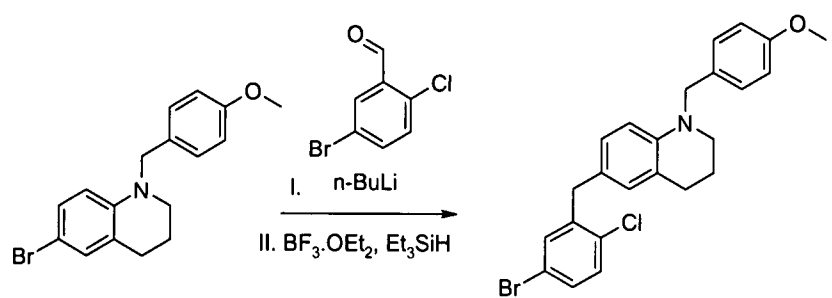
(m, 6H), 3.52-3.62 (m, 2H), 3.63 (dd, J=11.2, 5.6 Hz, 1H), 3.77 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.88 (abq, J=15.2 Hz, 2H), 4.06 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J=3.6 Hz, 2H), 6.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.57 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.4 Hz, 1H) 。
MS (ES) *m/z* 450 (M+1) 。

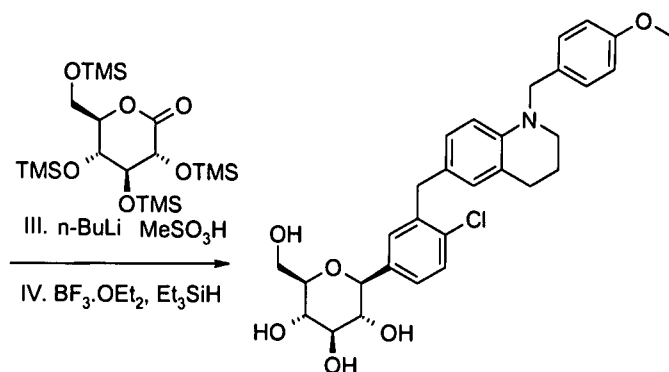
使用實例9中所述之程序製備以下實例 。

實例編號	結構/IUPAC名稱	光譜資料
10	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-環丙基甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.118 (s, 2H), 0.51 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.00-1.10 (m, 1H), 3.20-3.60 (m, 8H), 3.60-3.75 (m, 1H), 3.82 (d, J=10.0 Hz, 1H) 3.94 (abq, 15.2 Hz, 2H), 4.07 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J=4.0, 2H), 6.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H) 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 。 MS (ES) <i>m/z</i> 476.3 (M+1) 。
11	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.20-3.32 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.40-3.55 (m, 3H), 3.61 (dd, J=10.8, 5.2 Hz, 1H), 3.71 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.93 (abq, 15.2 Hz, 2H), 4.06 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.15 (t, J=4.0, 2H), 6.43 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.57 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.26(s, 1H) 7.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 。 MS (ES) <i>m/z</i> 435 (M+1) 。

12	 6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-四氢-哌喃-2-基)-苄基]-2,3-二氢-苯并[1,4]噁嗪-4-甲酸乙酯	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.25 (t, J=6.4 Hz, 3H), 3.30-3.50 (m, 3H), 3.66 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.84 (d, J=11.2 Hz, 3H), 3.99 (Abq, J=15.2 Hz, 2H), 4.07 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.12-4.26 (m, 3H), 6.58 (s, 2H), 6.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J=6.4 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), ° MS (ES) <i>m/z</i> 494.3 (M+1) °
13	 1-{6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-四氢-哌喃-2-基)-苄基]-2,3-二氢-苯并[1,4]噁嗪-4-基}-乙酮	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.25 (s, 3H), 3.25-3.55 (m, 4H), 3.71 (dd, J=11.6, 4.4 Hz, 1H), 3.88 (d, J=13.6 Hz, 3H), 4.06 (s, 2H), 4.12 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 6.81 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.98 (br s, 1H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), ° MS (ES) <i>m/z</i> 464.2 (M+1) °

實例 14：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-氯-3-[1-(4-甲氧基-苄基)-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基甲基]-苄基}-6-羟基甲基-四氢-哌喃-3,4,5-三醇





步驟I：在 -78°C 下向6-溴-1-(4-甲氧基-苄基)-1,2,3,4-四氫-喹啉(2.5 g, 7.5 mmol)於THF(30 mL)中之冷卻溶液中添加1.6 M正丁基鋰之己烷溶液(4.7 mL, 7.5 mmol)，攪拌30分鐘。在 -78°C 下將其轉移至5-溴-2-氯苯甲醛(1.73 g, 7.9 mmol)於THF(30 mL)中之攪拌溶液中。攪拌30分鐘後，藉由添加氯化銨飽和水溶液淬滅反應且以乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。以水、鹽水洗滌乙酸乙酯層，經硫酸鈉乾燥，且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，得到(5-溴-2-氯-苯基)-[1-(4-甲氧基-苄基)-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基]-甲醇(2.31 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.95-2.10 (m, 3H), 2.77 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.33 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 5.96 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.91-7.91 (m, 7H)。MS (ES) m/z 474.1 ($M+2$)。

步驟II：向(5-溴-2-氯-苯基)-[1-(4-甲氧基-苄基)-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基]-甲醇(2.2 g, 4.7 mmol)於二氯甲烷(50 mL)中之冰冷溶液中添加 Et_3SiH (3.7 mL, 23.3 mmol)，接著添加 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (1.5 mL, 11.6 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。藉由添加 NaHCO_3 水溶液淬滅反應。在減壓下蒸發揮發物；以二氯甲烷(2×50 mL)萃取所得混合物，以鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到6-(5-溴-2-氯-苄基)-1-(4-甲氧基-苄基)-1,2,3,4-四氫-喹啉(1.48 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.96-2.02 (m, 2H), 2.77 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.32 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.47-7.29 (m, 10H)。MS (ES) m/z 458.1 ($M+2$)。

步驟III：在 -78°C 下向 6-(5-溴-2-氯-苄基)-1-(4-甲氧基-苄基)-1,2,3,4-四氫-喹啉(700 mg, 1.5 mmol)於 THF-甲苯(15 mL之1:2混合物)中之攪拌溶液中添加 $n\text{-BuLi}$ 於己烷中之 1.6 M 溶液(1.0 mL, 1.5 mmol)。攪拌反應混合物30分鐘，且隨後在 -78°C 下轉移至 2,3,4,6-肆-O-(三甲基矽烷基)-D-葡萄糖呋喃糖(715 mg, 1.5 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液中。攪拌40分鐘後，添加 0.6 N 甲烷磺酸之甲醇溶液(30 mL)且在室溫下攪拌20小時。藉由添加 NaHCO_3 飽和水溶液(10 mL)淬滅反應且以乙酸乙酯(3×20 mL)萃取，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到 (2S,3R,4S,5S,6R)-2-{4-氯-3-[1-(4-甲氧基-苄基)-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基甲基]-苄基}-6-羥基甲基-2-甲氧基-四氫-呋喃-3,4,5-三醇(330 mg)。

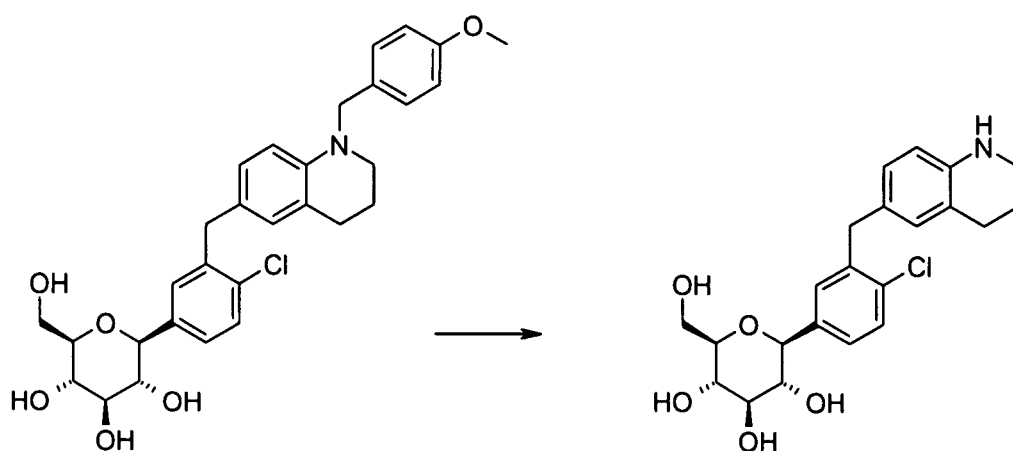
MS (ES) m/z 570.2 ($M+1$)。

步驟IV：在 -20°C 下向 (2S,3R,4S,5S,6R)-2-{4-氯-3-[1-(4-甲氧基-苄基)-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基甲基]-苄基}-6-羥基甲基-2-甲氧基-四氫-呋喃-3,4,5-三醇(325 mg, 0.6 mmol)於乙腈-二氯甲烷混合物(1:1混合物, 14 mL)中之攪拌溶液中添加三乙基矽烷(0.4 mL, 2.2 mmol)及三氟化硼合二乙醚錯合物(0.15 mL, 1.1 mmol)。在 0°C 下攪拌4小時後，以 NaHCO_3 飽和水溶液(8 mL)淬滅反應。在減壓下蒸發揮發物；以乙酸乙酯(3×20 mL)萃取所得混合物。以鹽水(5 mL)洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由製備型 HPLC 純化，得到 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-氯-3-[1-(4-甲氧基-苄基)-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基甲基]-苄基}-6-羥基甲基-四氫-呋喃-3,4,5-三醇(160 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.91-1.96 (m, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.70

(t, J=6.4 Hz, 2H), 3.25-3.44 (m, 6H), 3.67 (dd, J=12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.84-3.95 (m, 3H), 4.06 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 6.44 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.0 Hz, 1H) 。 MS (ES) m/z 540.0 (M+1) 。

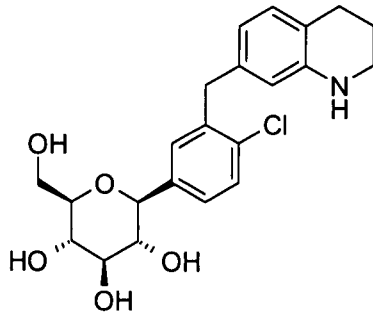
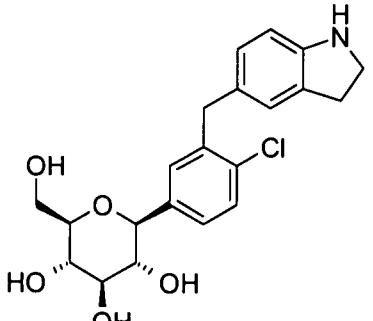
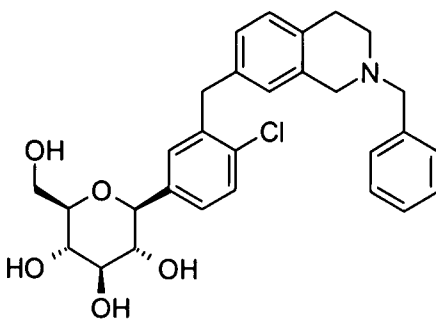
實例 15： (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇

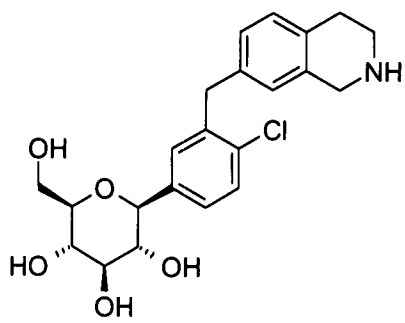
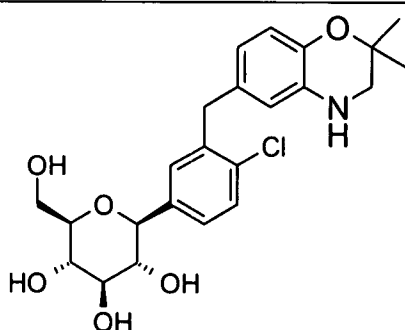
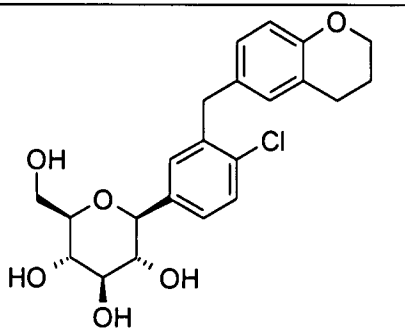


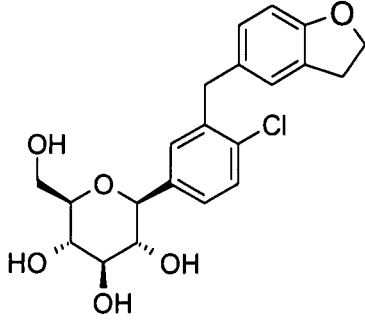
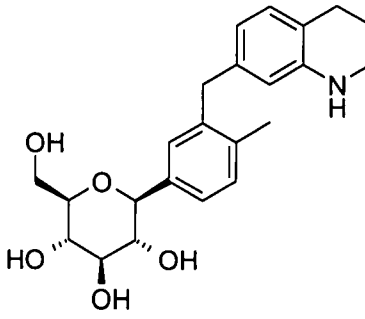
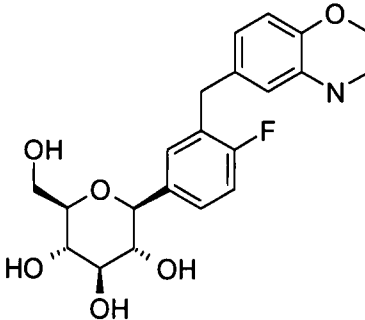
向 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-{4-氯-3-[1-(4-甲氧基-苄基)-1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基甲基]-苯基}-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇 (135 mg, 0.25 mmol) 於甲醇 (5 mL) 中之溶液中添加 10% 鈦/木炭 (60 mg)、0.05 mL 濃 HCl 且在氫氣球壓力下攪拌 18 小時。經由矽藻土床過濾反應混合物，以甲醇洗滌且濃縮。藉由製備型 HPLC 純化所得殘餘物，得到 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇 (74 mg) 。

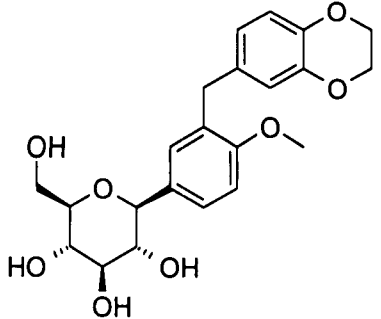
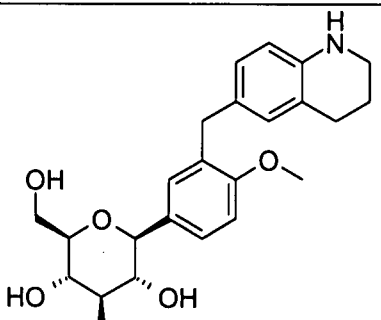
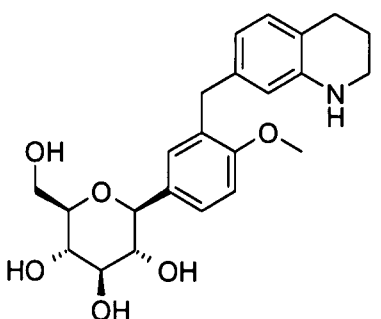
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.84-1.90 (m, 2H), 2.67 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.17-3.20 (m, 2H), 3.25-3.46 (m, 4H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.84-3.96 (m, 3H), 4.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.73-6.76 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 1H) 。 MS (ES) m/z 420.0 (M+1) 。

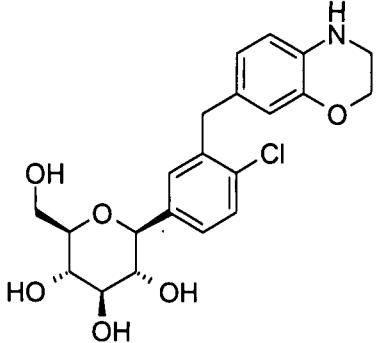
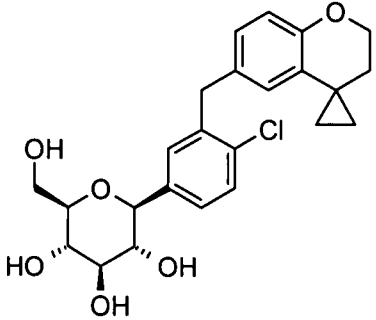
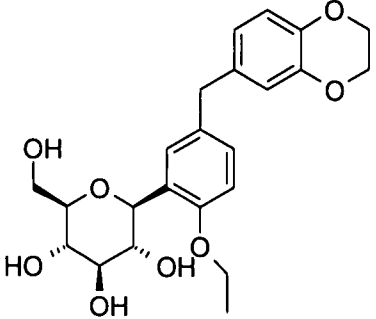
使用實例14或15中所述之程序製備以下實例。

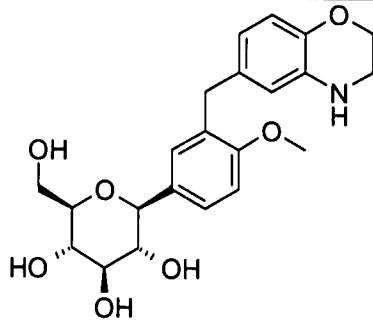
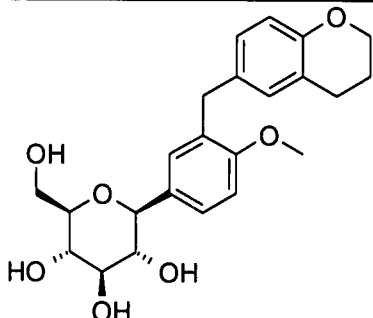
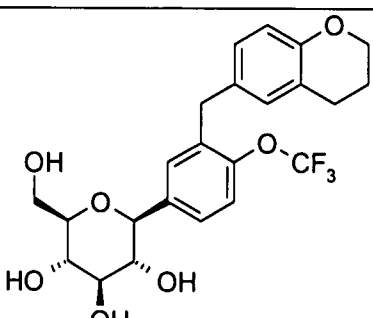
實例編號	結構/IUPAC名稱	光譜資料
16	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.84-1.89 (m, 2H), 2.68 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.18 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.26-3.46 (m, 4H), 3.67 (dd, J=12.0, 4.8, 1H), 3.84-3.97 (m, 3H), 4.06 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.40 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 3H) 。 MS (ES) <i>m/z</i> 420.0 (M+1) 。
17	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(2,3-二氫-1H-吡咯-5-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 2.94 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.26-3.45 (m, 6H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.86 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.95 (d, J=15.2, 1H), 4.01 (d, J=15.2 Hz, 1H), 4.08 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.24-7.34 (m, 3H) 。 MS (ES) <i>m/z</i> 406.0 (M+1) 。
18	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2-苄基-1,2,3,4-四氫-異喹啉-7-基甲基)-4-氯-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 2.82-2.89 (m, 4H), 3.25-3.47 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 3H), 6.84 (s, 1H), 6.98-7.40 (m, 10H) 。 MS (ES) <i>m/z</i> 510.0 (M+1) 。

19	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(1,2,3,4-四氢-异喹啉-7-基甲基)-苯基]-6-羟基甲基-四氢-哌喃-3,4,5-三醇	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 3.08 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.27-3.49 (m, 6H), 3.71 (dd, J=11.6, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 4.06-4.15 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.31-7.37 (m, 3H) 。 MS (ES) <i>m/z</i> 419.9 (M+1) 。	
20	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羟基甲基-四氢-哌喃-3,4,5-三醇	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.26 (s, 6H), 2.98 (s, 2H), 3.37-3.44 (m, 4H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.85-3.98 (m, 3H), 4.08 (d, J=9.48 Hz, 1H), 6.43 (d, J=8.16 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.54 (d, J=7.94 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.16 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H) 。	MS (ES) <i>m/z</i> 450.0 (M+1) 。
21	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-乙氧基-6-基甲基-苯基)-6-羟基甲基-四氢-哌喃-3,4,5-三醇	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.93-1.96 (m, 2H), 2.71 (t, J=6.40 Hz, 2H), 3.26-3.44 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.87 (d, J=11.20 Hz, 1H), 3.90 (d, J=15.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.06-4.12 (m, 3H), 6.60 (d, J=8.16 Hz, 1H), 6.84-6.87 (m, 2H), 7.26 (dd, J=8.16 Hz, 1.98 Hz 1H), 7.30 (d, J=1.98 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.16 Hz, 1H) 。	MS (ES) <i>m/z</i> 420.9 (M+1), 4437.9 (M+18)

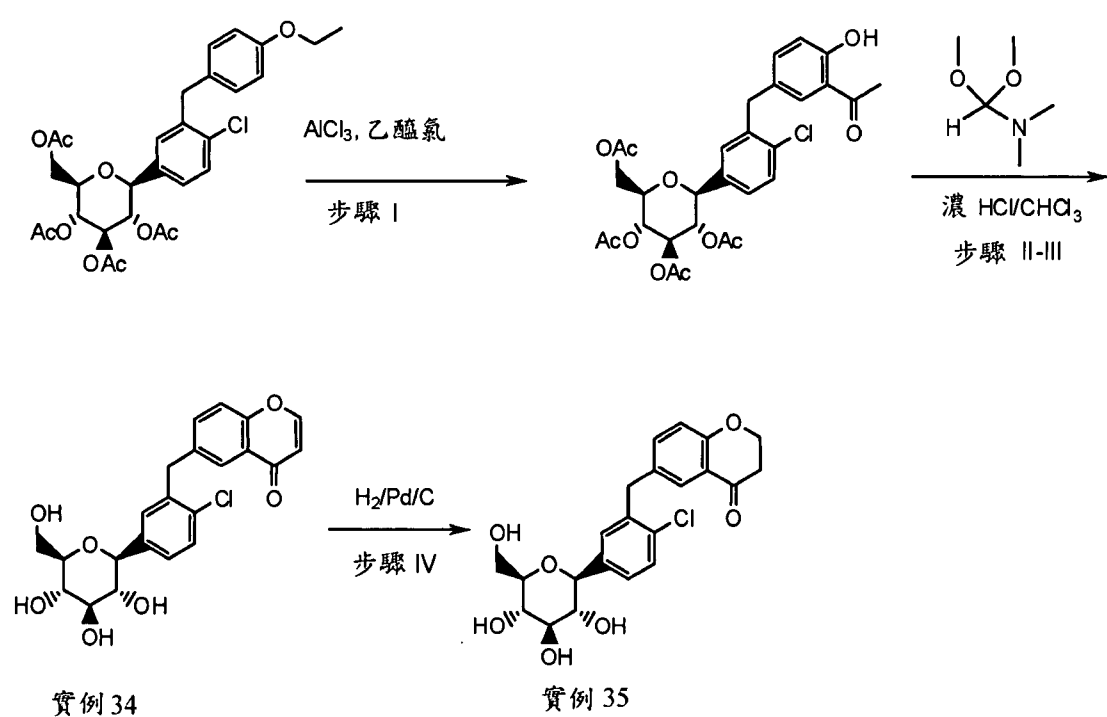
22	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-苯基]-6-羟基甲基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.17 (t, J=8.56 Hz, 2H), 3.30-3.46 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.98 (d, J=15.2 Hz, 1H), 4.02 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.48 (t, J=8.56 Hz, 2H), 6.60 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.26 (dd, J=8.1 Hz, 2.0 Hz 1H), 7.31 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 1H) ° MS (ES) <i>m/z</i> 424.0 (M+18) °
23	 (2R,3S,4R,5R,6S)-2-羟基甲基-6-[4-甲基-3-(1,2,3,4-四氢喹啉-7-基甲基)-苯基]-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.84-1.90 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.67 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.16-3.19 (m, 2H), 3.35-3.48 (m, 4H), 3.68 (dd, J=12.0, 5.2, 1H), 3.78-3.88 (m, 3H), 4.06 (d, 8.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H) ° MS (ES) <i>m/z</i> 400.3 (M+1) °
24	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基甲基)-4-氟-苯基]-6-羟基甲基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.29-3.48 (m, 6H), 3.71 (dd, J=12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.79-3.91 (m, 3H), 4.10 (d, J=9.2, 1H), 4.17 (t, J=4.4 Hz, 2H), 6.46-6.52 (m, 2H), 6.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.01-7.31 (m, 3H) ° MS (ES) <i>m/z</i> 406.3 (M+1) °

25	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-甲氧基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-呷喃-3,4,5-三醇	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.27-3.45 (m, 4H), 3.66-3.70 (dd, J=12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.76-3.89 (m, 6H), 4.05 (d, J=9.6, 1H), 4.18 (s, 4H), 6.64-6.67 (m, 3H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H) 。 MS (ES) <i>m/z</i> 436.0 (M+18) 。
26	 (2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-甲氧基-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基甲基)-苯基]-四氫-呷喃-3,4,5-三醇	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.84-1.88 (m, 2H), 2.67 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.25-3.44 (m, 4H), 3.65 (dd, J=12.0, 4.8, 1H), 3.74-3.86 (m, 6H), 4.01 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.73-6.75 (m, 2H) 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H) 。 MS (ES) <i>m/z</i> 416.0 (M+1) 。
27	 (2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-甲氧基-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-苯基]-四氫-呷喃-3,4,5-三醇	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.84-1.88 (m, 2H), 2.66 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.25-3.43 (m, 4H), 3.65 (dd, J=12.0, 5.2, 1H), 3.72-3.86 (m, 6H), 4.01 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.36-6.42 (m, 2H), 6.73 (d, J=7.6 Hz, 1H) 6.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H) 。 MS (ES) <i>m/z</i> 416.1 (M+1) 。

28	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁喃-7-基甲基)-苯基]-6-羟基甲基-四氢-呋喃-3,4,5-三醇	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.26-3.47 (m, 6H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.85-3.96 (m, 3H), 4.07 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.15 (t, J=4.4 Hz, 2H), 6.40-6.45 (m, 2H), 6.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 1H), ° MS (ES) <i>m/z</i> 421.9 (M+1) °
29	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4,4-螺-环丙基-吡啶-6-基甲基)-苯基]-6-羟基甲基-四氢-呋喃-3,4,5-三醇	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.80-0.83 (m, 2H), 0.96-0.99 (m, 2H), 1.82 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.27-3.45 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.87 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.92 (d, J=15.2 Hz, 1H), 3.97 (d, J=15.2 Hz, 1H), 4.07 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.20 (t, J=5.1 Hz, 2H), 6.55 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=8.3 Hz, J=2.2 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 1H) ° MS (ES) <i>m/z</i> 447.2 (M+1) °
30	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[5-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基甲基)-2-乙氧基-苯基]-6-羟基甲基-四氢-呋喃-3,4,5-三醇	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.38 (t, J=6.8 Hz, 3H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.36-3.47 (m, 2H), 3.56-3.67 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.84 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.01-4.05 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H) ° MS (ES) <i>m/z</i> 449.9 (M+18) °

31	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-甲氧基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-呋喃-3,4,5-三醇	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.25-3.28 (m, 1H), 3.3-3.88 (m, 3H), 3.67-3.75 (m, 2H), 3.76 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80-3.88 (m, 2H), 4.02 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.13 (t, J=4.4 Hz, 2H), 6.43 (dd, J= 8.0及1.6 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.53 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=8.4 及 2.0 Hz, 1H) 。 MS (ES) <i>m/z</i> 418.0 (M+1) 。
32	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-吡喃-6-基甲基-4-甲氧基-苯基)-6-羥基甲基-四氫-呋喃-3,4,5-三醇	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.94-1.97 (m, 2H), 2.71 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.27-3.28 (m, 1H), 3.31-3.44 (m, 3H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.75 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.83-3.89 (m, 3H), 4.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.11 (t, J=5.2 Hz, 1H), 6.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.85-6.89 (m, 2H), 6.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.4 及 2.4 Hz, 1H) 。 MS(ES) <i>m/z</i> 434.1 (M+18) 。
33	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-吡喃-6-基甲基-4-三氟甲氧基-苯基)-6-羥基甲基-四氫-呋喃-3,4,5-三醇	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.91-1.97 (m, 2H), 2.71 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 3H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.84-3.94 (m, 3H), 4.09-4.11 (m, 3H), 6.60 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.23 (dd, J=8.4及1.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=2.0及8.4 Hz,1H) 。 MS(ES) <i>m/z</i> 471.0 (M+1) 。

實例34-35：



步驟I：在0℃下向使用*J. Med. Chem.* 2008, 51(5), 1145-49中所述程序製備之乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-四氫-呷喃-2-基甲酯(13.00 g, 22.56 mmol)於1,2-二氯乙烷(130 mL)中之攪拌溶液中添加乙醯氯。隨後，以確保溫度不超過4℃之速率經30分鐘添加AlCl₃(9.03 g, 67.68 mmol)。1小時後，使反應混合物升溫至室溫且在50℃下攪拌隔夜。藉由傾倒於冰上淬滅反應且以水(100 mL)稀釋所得懸浮液且以二氯甲烷(100×2 mL)萃取。以水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌有機層且經無水硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑得到粗產物(12 g)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.70 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.0 (s, 6H), 2.61 (s, 3H), 3.96-4.0 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 3H), 4.31 (dd, J=12.4 Hz, 4.9 Hz, 1H), 4.54 (d, J=9.8 Hz, 1H), 5.03 (t, J=9.8 Hz, 1H), 5.16 (t, J=9.5 Hz, 1H), 5.37 (t, J=9.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.3 Hz, 1.95 Hz, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J=2.2 Hz, 1H)。

MS (ES) m/z 590.9 (M+1)

步驟II：向乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[3-(3-乙醯基-4-羥基-苄基)-4-氯-苯基]-四氫-吡喃-2-基甲酯(12.00 g, 20.32 mmol)中添加N,N-二甲基甲醯胺二甲縮醛(3.0 mL, 22.35 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物隔夜。藉由添加水(30 mL)淬滅反應且以乙酸乙酯(150 mL×3)萃取，在減壓下移除溶劑得到粗產物(8.12 g)。粗產物未經任何純化即用於下一反應中。

MS (ES) m/z 477.9 (M+1)

實例34：6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-吡啶-4-酮

步驟III：向含(E)-1-{5-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-2-羥基-苯基}-3-二甲基胺基-丙烯酮(8.00 g, 16.77 mmol)之氯仿(80 mL)中添加濃HCl(3 mL)。使反應混合物回流隔夜。藉由添加水(50 mL)淬滅反應且以乙酸乙酯(150 mL×3)萃取，在減壓下移除溶劑得到粗產物(4.0 g)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.28-3.47 (m, 5H), 3.70 (dd, J=12.0 Hz, 7.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.14 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J=3.9 Hz, 1H), 6.35 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.45 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J=5.8 Hz, 1H)。

MS (ES) m/z 432.8 (M+1)

實例35：6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-吡啶-4-酮

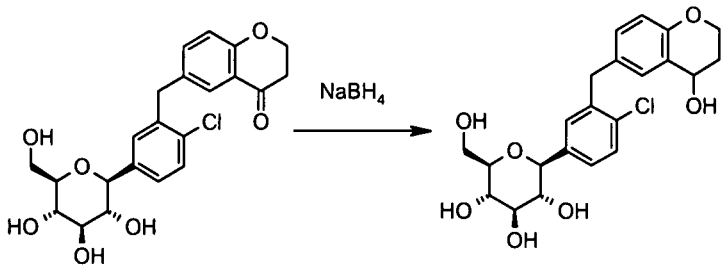
步驟IV：向6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-吡啶-4-酮(0.10 g, 0.2315 mmol)於乙酸乙酯(2.5 mL)中之攪拌溶液中添加10%鈀/C(20 mg, 20% w/w)，接著添加甲醇(2.5 mL)。在氫氣氛圍下攪拌18小時後，經由矽藻土過濾反應混

合物且濃縮，得到粗產物，藉由製備型HPLC進一步純化粗產物得到標題化合物(41 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.78 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.27-3.49 (m, 4H), 3.71 (dd, $J=12.0$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 3.90 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.04-4.13 (m, 3H), 4.51 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.30-7.41 (m, 4H), 7.65 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)。

MS (ES) m/z 434.9 ($M+1$)

實例36：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-羥基-吡喃-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-呋喃-3,4,5-三醇

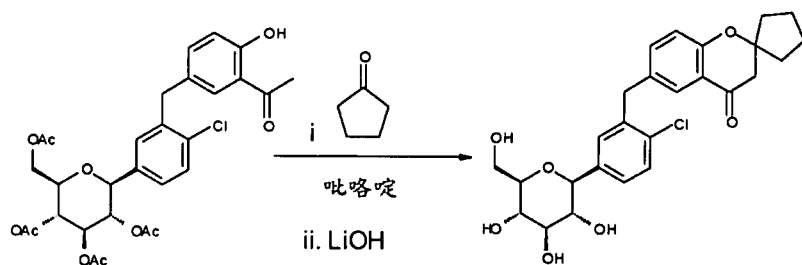


向6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-呋喃-2-基)-苄基]-吡喃-4-酮(0.1 g, 0.23 mmol)於甲醇(3 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(0.017 g, 0.46 mmol)。攪拌反應混合物2小時且藉由添加水(10 mL)淬滅且以乙酸乙酯(150 mL $\times$ 3)萃取，在減壓下移除溶劑得到粗(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-羥基-吡喃-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-呋喃-3,4,5-三醇，藉由製備型HPLC對其進行進一步純化(產量= 30 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.95-2.06 (m, 2H), 3.26-3.46 (m, 5H), 3.68 (dd, $J=11.9$ Hz, 5.1 Hz, 1H), 3.87 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 4.08 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.15-4.20 (m, 2H), 4.65 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 1H)。

MS (ES) m/z 453.9 ($M+18$)。

實例37：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(螺[吡咯烷-2,1'-環戊烷]-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫呋喃-3,4,5-三醇



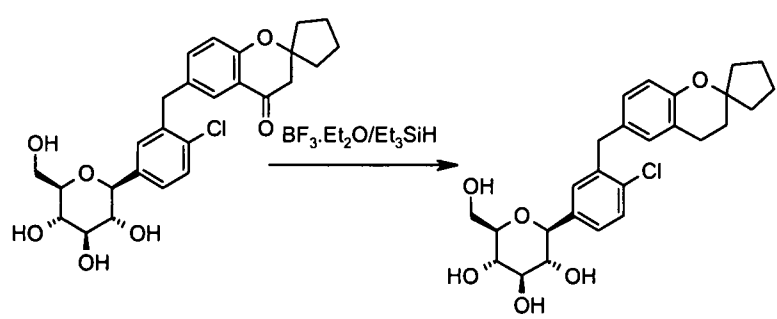
步驟I：向乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[3-(3-乙醯基-4-羥基-苄基)-4-氯-苯基]-四氫-呋喃-2-基甲酯(0.1 g, 0.17 mmol)中添加環戊酮(0.015 mL, 0.17 mmol)，接著添加吡咯啉(0.056 mL, 0.34 mmol)。以微波照射反應混合物4分鐘。以水(3 mL)淬滅反應混合物，以乙酸乙酯(5 mL×3)萃取，且在減壓下移除溶劑得到粗產物(0.1 g)，其按原樣用於下一反應中。

步驟II：向步驟1中獲得的粗產物於THF:MeOH(3:2, 5 mL)中之攪拌溶液中添加含氫氧化鋰(0.02 g, 0.52 mmol)之水(1 mL)。在室溫下攪拌反應混合物3小時，以水(3 mL)稀釋，以乙酸乙酯(5 mL×3)萃取，在減壓下移除溶劑得到粗產物，藉由管柱層析對其進行純化，得到標題化合物(20 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.64-1.86 (m, 6H), 2.00-2.04 (m, 2H), 2.81 (s, 2H), 3.26-3.47 (m, 4H), 3.69 (dd, $J=11.7$ Hz, 4.9 Hz, 1H), 3.87 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.02-4.12 (m, 3H), 6.85 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.29-7.39 (m, 4H), 7.60 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

MS (ES) m/z 489.4 ($M+1$)

實例38：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(螺[吡咯烷-2,1'-環戊烷]-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫呋喃-3,4,5-三醇



在0℃下向含6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-四氢-吡喃-2-基)-苄基]-2,2-螺环戊基-吡喃-4-酮(0.125 g，0.26 mmol)之乙腈/1,2-二氯乙烷(1:1混合物，2 mL)中添加三乙基矽烷(0.15 mL，1 mmol)，接著添加三氟化硼合二乙醚(0.06 mL，0.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物18小時且隨後加熱至60℃維持2小時，以NaHCO₃飽和水溶液(5 mL)淬滅，以二氯甲烷(10 mL×3)萃取，在減壓下移除溶劑得到粗產物，藉由製備型HPLC對其進行進一步純化，得到標題化合物(產量= 5 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.61-1.70 (m, 6H), 1.86-1.89 (m, 6H), 2.75 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.27-3.46 (m, 2H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.88 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.99 (q, J=15.1 Hz, 2H), 4.11 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.88-6.90 (m, 2H), 7.28 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H)。

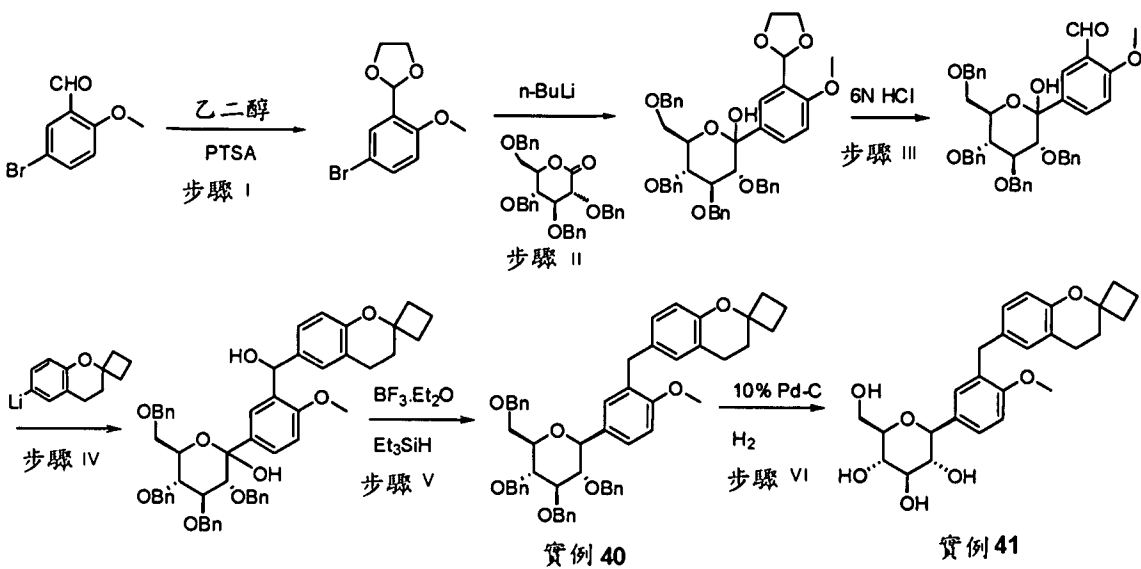
MS (ES) m/z 475.0 (M+1)

藉由使用實例38中所述之程序製備以下實例。

實例編號	結構/IUPAC名稱	光譜資料
39		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.85-1.95 (m, 2H), 2.25 (d, J=14 Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 3.25-3.47 (m, 9H), 3.69 (dd, J=11.7及4.6 Hz, 1H), 3.87 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.03-4.12 (m, 2H), 7.03 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.29-7.47 (m, 3H), 7.45

6-[[2-氯-5-[(2S,3R,4R,5S,6R)- 3,4,5-三羥基-6-(羥基甲基)四氫吡喃 -2-基]苯基]甲基]螺[吡喃-2,4'-吡 啶]-4-酮	(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H) 。 MS (ES) <i>m/z</i> 503.9 (M+1)
--	---

實例40-41：



步驟I：向5-溴-2-甲氧基苯甲醛(5.0 g，23.25 mmol)於甲苯(50 mL)中之攪拌溶液中添加乙二醇(2.6 mL，46.5 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(0.45 g，2.32 mmol)且使反應混合物共沸2小時，以飽和NaHCO₃(50 mL)淬滅。在減壓下濃縮反應混合物，以乙酸乙酯(2×100 mL)萃取，以水、鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-[1,3]二氧雜環戊烷(3.75 g)。

步驟II：在-78℃下向步驟I中所製備之化合物(3.50 g，13.51 mmol)於THF(20 mL)中之攪拌溶液中添加正丁基鋰(8.5 mL，13.51 mmol)且攪拌1小時。含四-OBn-葡萄糖醛酸內酯(7.25 g，13.51 mmol)之甲苯(20 mL)冷卻至-78℃且在-78℃下將上文製備之鋰鹽添加至其中且攪拌1小時，以NH₄Cl飽和溶液(10 mL)淬滅且以乙酸乙酯(2×70 mL)萃取。以水、鹽水洗滌乙酸乙酯層，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-參-苄氧基-6-苄氧基甲基-2-(3-[1,3]二氧戊環-2-基-4-甲氧基-苯基)-四氫-吡喃-2-醇(4.8 g)。

步驟III：向步驟II中所製備之化合物(4.80 g, 6.68 mmol)於THF(20 mL)中之攪拌溶液中添加6N HCl(10 mL)且攪拌16小時。在減壓下濃縮此反應混合物，以乙酸乙酯(100 mL)稀釋，以飽和NH₄Cl(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到2-甲氧基-5-((3R,4S,5R,6R)-3,4,5-參-苄氧基-6-苄氧基甲基-2-羥基-四氫-哌喃-2-基)-苯甲醛(3.2 g)。

步驟IV：在-78℃下向6-溴螺[吡烷-2,1'-環丁烷](0.563 g, 2.23 mmol)於THF(3 mL)中之攪拌溶液中添加正丁基鋰(1.45 mL, 2.23 mmol)且攪拌1小時。含步驟III中所得化合物(0.3 g, 0.45 mmol)之甲苯(3 mL)冷卻至-78℃且在-78℃下將上文製備之鋰鹽添加至其中。攪拌此反應混合物1小時，以飽和NH₄Cl(10 mL)淬滅且以乙酸乙酯(2×20 mL)萃取。以水、鹽水洗滌乙酸乙酯層，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到[2-甲氧基-5-[(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三苄氧基-6-(苄氧基甲基)-2-羥基四氫哌喃-2-基]苯基]-螺[吡烷-2,1'-環丁烷]-6-基-甲酮(0.250 g)。

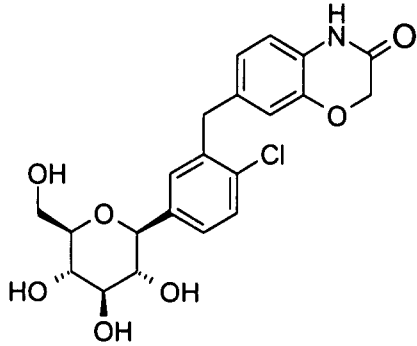
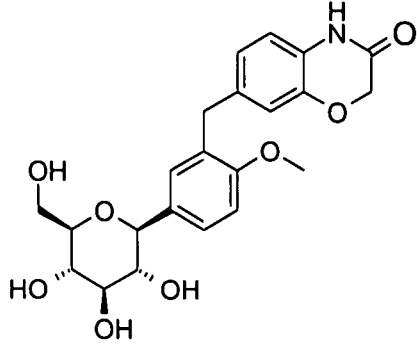
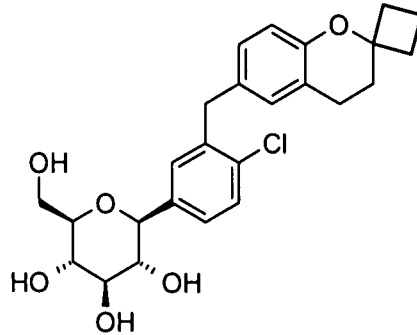
實例40：6-(2-甲氧基-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參(苄氧基)-6(苄氧基甲基)四氫-2H-哌喃-2-基)苄基)螺[吡烷-2,1'-環丁烷]

步驟V：在-30℃下向步驟IV中獲得的化合物(0.250 g, 0.29 mmol)於DCE(2 mL)及乙腈(2 mL)中之攪拌溶液中添加三乙基矽烷(0.28 g, 1.03 mmol)，接著添加三氟化硼合二乙醚(0.13 g, 1.76 mmol)且在-30℃下攪拌5小時且隨後在25℃下攪拌16小時。以飽和NaHCO₃(20 mL)淬滅反應，在減壓下蒸發揮發物；以二氯甲烷(2×20 mL)萃取所得混合物，以鹽水(5 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到標題化合物(產量= 0.21 g)。

實例41：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-甲氧基-3-(螺[吡烷-2,1'-環丁烷]-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫哌喃-3,4,5-三醇

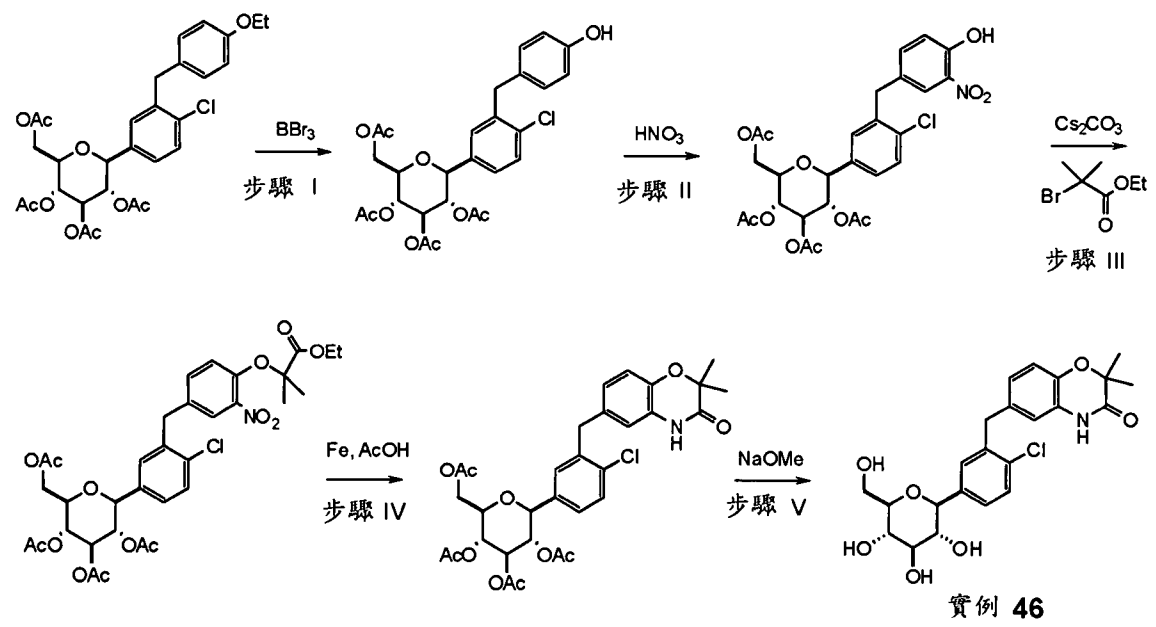
步驟VI：向(0.21 g，0.25 mmol)於乙酸乙酯(5 mL)中之攪拌溶液中添加10% w/w鈦/C(50 mg)，接著添加一滴濃HCl。在氬氣氛圍下攪拌反應18小時。經由矽藻土過濾反應混合物且濃縮，得到粗標題化合物，藉由製備型HPLC對其進行純化(22 mg)。

藉由使用實例40-41所述之類似程序製備以下實例。

實例編號	結構/IUPAC名稱	光譜資料
42	 7-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-嘓喃-2-基)-苄基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆): δ 3.09-3.26 (m, 3H), 3.43-3.46 (m, 1H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 2H), 4.00 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.10-4.12 (m, 1H), 4.46 (t, J=6.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.86 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.97-4.97 (m, 2H), 6.76-6.80 (m, 3H), 7.24 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 10.64 (s, 1H)。 MS (ES) <i>m/z</i> 436.0 (M+1)。
43	 7-[2-甲氧基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-嘓喃-2-基)-苄基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 3.30-3.44 (m, 5H), 3.67 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 2H), 4.04 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 6.73-6.90 (m, 3H), 6.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.25 (dd, J=8.31, 1.7 Hz, 1H)。 MS (ES) <i>m/z</i> 432.1 (M+1)
44	 7-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-嘓喃-2-基)-苄基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-D ₆): δ 1.88 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 2.09-2.13 (m, 2H), 2.70 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.11-3.27 (m, 5H), 3.39-3.47 (m, 2H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.88-3.97 (m, 2H), 3.99 (d,

	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(螺[吡喃-2,1'-環丁烷]-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫呋喃-3,4,5-三醇	J=9.2 Hz, 1H), 4.46 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 4.85 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.96-4.98 (m, 2H), 6.63 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.86-6.88 (m, 2H), 7.23 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H)。 MS (ES) <i>m/z</i> 461.0 (M+1)
--	---	--

實例 45-46：



步驟I：在氮氣氛圍下，在-78℃下向使用*J. Med. Chem.* 2008, 51(5), 1145-49中所述程序製備的乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-四氫-呋喃-2-基甲酯(4.0 g，6.93 mmol)於二氯甲烷(40 mL)中之攪拌溶液中添加BBr₃之1莫耳濃度溶液(34.6 mL，34.6 mmol)。在-78℃下攪拌反應1.5小時且在-30℃下攪拌1小時。將反應混合物傾倒於冰上且以飽和NaHCO₃(20 mL)中和，以二氯甲烷萃取，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-氯-3-(4-羥基-苄基)-苯基]-四氫-呋喃-2-基甲酯(2.9 g)。

步驟II：在0-5℃下向步驟I中所製備之化合物(2 g, 3.64 mmol)於二氯乙烷(20 mL)中之攪拌溶液中添加TBAB(117 mg, 0.364 mmol)、6%硝酸水溶液(20 mmol)且在室溫下攪拌4小時。分離有機層，以水及鹽水洗滌且濃縮，得到粗乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-氯-3-(4-羥基-3-硝基-苄基)-苯基]-四氫-哌喃-2-基甲酯，藉由管柱層析對其進行進一步純化(1.5 g)。

步驟III：向步驟II中所製備之化合物(0.70 g, 1.178 mmol)於無水乙腈(10 mL)中之攪拌溶液中添加無水Cs₂CO₃(1.5 g, 4.71 mmol)及2-溴-2-甲基-丙酸乙酯(0.6 mL, 5.89 mmol)。在氮氣氛圍下加熱反應至回流維持15小時。在室溫下添加額外量之2-溴-2-甲基-丙酸乙酯(0.6 mL, 5.89 mmol)且繼續加熱15小時。過濾反應混合物，以無水乙腈洗滌殘餘物且濃縮得到粗產物，其因乙酸酯部分水解而含有變化量之產物。藉由使用乙酸酐、吡啶及DMAP於二氯甲烷中對粗產物進行再乙醯化。以氯化銨水溶液淬滅反應，以乙酸乙酯(2×20 mL)萃取，以稀HCl、水洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由管柱層析純化，得到2-{4-[2-氯-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三乙醯氧基-6-乙醯氧基甲基-四氫-哌喃-2-基)-苄基]-2-硝基-苯氧基}-2-甲基-丙酸乙酯(515 mg)。

實例 45：乙酸[(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-氯-3-[(2,2-二甲基-3-側氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-6-基)甲基]苯基]四氫哌喃-2-基]甲酯

步驟IV：向步驟III中所製備之化合物(515 mg, 0.73 mmol)於冰乙酸(8 mL)中之攪拌溶液中添加鐵粉(400 mg, 7.1 mmol)且在60℃下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，以EtOAc(15 mL)稀釋且經由矽藻土過濾。濃縮濾液且藉由管柱層析純化，得到乙酸[(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-氯-3-[(2,2-二甲基-3-側氧基-4H-1,4-苯并噁嗪-6-基)甲基]苯基]四氫哌喃-2-基]甲酯(365 mg)。

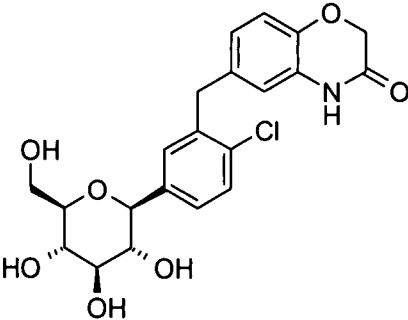
實例 46：6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-呷喃-2-基)-苄基]-2,2-二甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

步驟V：向步驟IV中所製備之化合物(141 mg，0.22 mmol)於甲醇(6 mL)中之攪拌溶液中添加NaOMe(70 mg，1.29 mmol)且在室溫下攪拌3小時。蒸發溶劑且藉由矽膠管柱層析純化粗產物，獲得標題化合物(50 mg)。

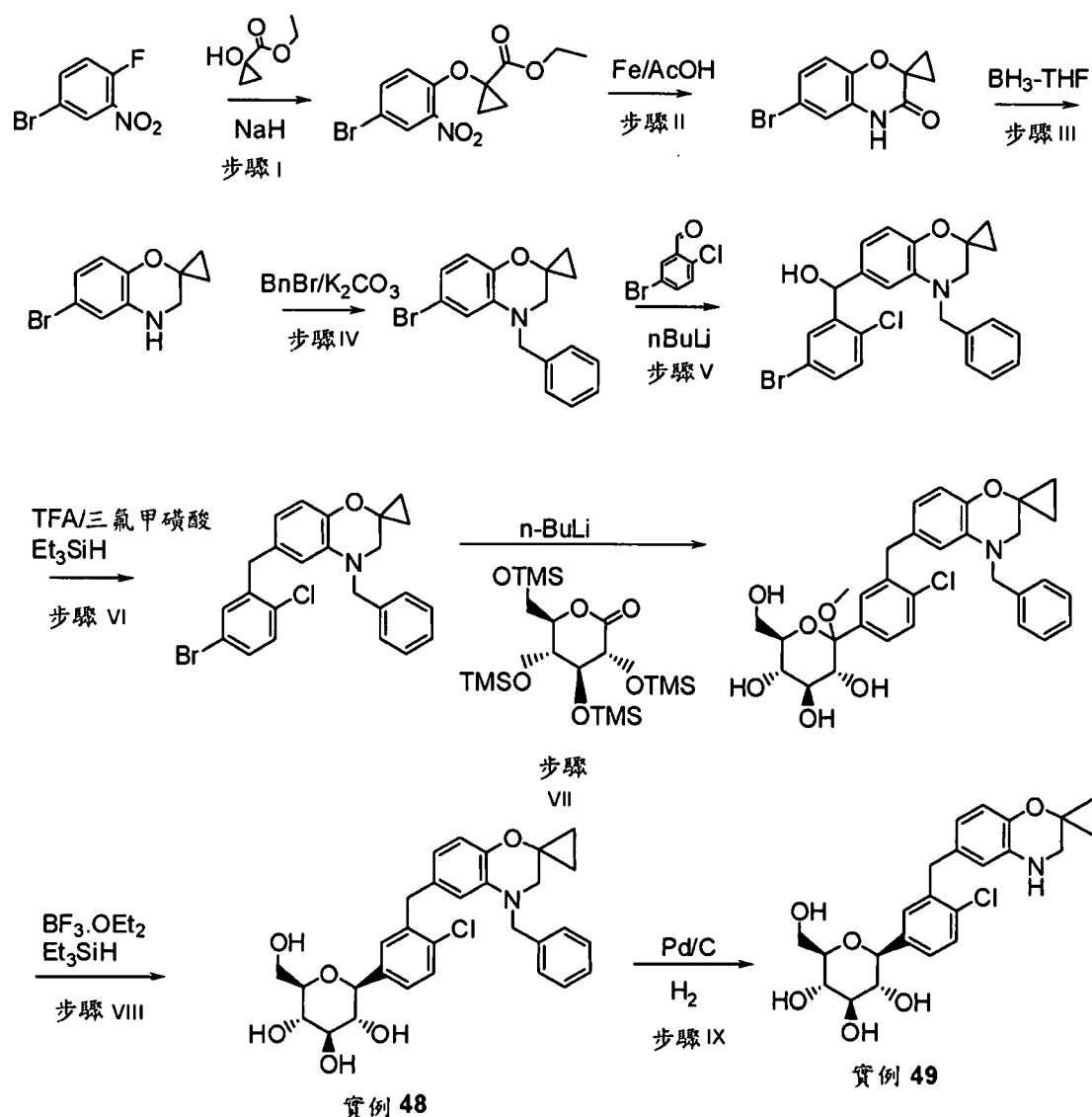
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.42 (s, 6H), 3.27-2.49 (m, 4H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 1H), 4.04 (d, J=5.2 Hz, 2H), 4.09-4.14 (m, 1H), 6.70-6.74 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H)。

MS (ES) m/z 464.0 (M+1)。

藉由使用實例45-46所述之類似程序製備以下實例。

實例編號	結構/IUPAC名稱	光譜資料
47	 6-(2- 氯 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥基甲基)四氫-呷喃-2-基)苄基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮	¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 3.09-3.26 (m, 5H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.66-3.71 (m, 1H), 3.85-4.03 (m, 3H), 4.40-4.46 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.82-4.97 (m, 2H), 6.69-6.75 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=8及2 Hz, 1H), 7.30 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.4 Hz, 1H)。 MS (ES) m/z 436.0 (M+1)。

實例 48-49：



步驟 I. 在氬氣氛圍下向 1-羥基環丙烷甲酸乙酯 (2.93 g, 20.5 mmol) 於 THF (50 mL) 中之攪拌溶液中添加氫化鈉 (60%, 於礦物油中, 981 mg, 24.5 mmol)。10 分鐘後, 添加 15-冠-5 (0.2 mL), 接著添加 4-溴-2-硝基-氟苯酚 (4.5 g, 20.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜, 隨後藉由添加甲醇 (1.5 mL) 淬滅且以乙酸乙酯稀釋。以鹽水洗滌混合物, 且經無水硫酸鈉乾燥有機層, 濃縮且藉由矽膠管柱層析純化, 得到 1-(4-溴-2-硝基-苯氧基)-環丙烷甲酸乙酯 (3.51 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.95-1.42 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 2H), 4.19 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)。

MS (ES) m/z 329.9 (M+1)。

步驟II. 在室溫下向1-(4-溴-2-硝基-苯氧基)-環丙烷甲酸乙酯(3.5 g, 10.6 mmol)於冰乙酸(40 mL)中之攪拌溶液中添加鐵粉(5.9 g, 106.1 mmol)且在60°C下加熱反應混合物3小時。將混合物冷卻至室溫，以乙酸乙酯稀釋且經由矽藻土床過濾。濃縮濾液，且將所得殘餘物溶於乙酸乙酯中且以水及碳酸氫鈉飽和溶液洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥有機層，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，得到6-溴螺[4H-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-3-酮(2.51 g)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.14-1.25 (m, 4H), 6.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.03-7.06 (m, 2H), 10.86 (s, 1H)。

MS (ES) m/z 256.2 (M+1)。

步驟III. 向6-溴螺[4H-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-3-酮(2.6 g, 10.2 mmol)於THF(20 mL)中之攪拌溶液中添加硼烷四氫呋喃錯合物於THF中之1 M溶液(51.0 mL, 51.2 mmol)。回流6小時後，將反應混合物冷卻至室溫且藉由添加甲醇淬滅。在減壓下蒸發揮發物，且將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯中且以碳酸氫鈉飽和水溶液、水及鹽水洗滌。經硫酸鈉乾燥有機層，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，得到6-溴螺[3,4-二氫-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷](2.3 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.68-0.71 (m, 2H), 1.02-1.06 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.87 (bs, 1H), 6.57 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)。

MS (ES) m/z 240.1 (M+1)。

步驟IV. 向6-溴螺[3,4-二氫-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷](3.11 g, 12.9 mmol)於DMF(20 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(3.6 g, 26.0 mmol)及苄基溴(1.61 mL, 13.6 mmol)。在60°C下加熱反應混合物6小時，隨後冷卻至室溫且藉由添加水淬滅。以乙酸乙酯(2×50 mL)萃取

反應混合物，且以水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層，隨後經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到4-苄基-6-溴-螺[3H-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷](1.13 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.62-0.65 (m, 2H), 1.02-1.05 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 6.59 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J=8.4$, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H)。

MS (ES) m/z 330.0 ($M+1$)。

步驟V. 在 -78°C 下向4-苄基-6-溴-螺[3H-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷](1.12 g, 3.4 mmol)於THF(10 mL)中之攪拌溶液中添加n-BuLi於己烷中之1.6 M溶液(2.12 mL, 3.4 mmol)。攪拌反應混合物30分鐘，且隨後在 -78°C 下轉移至5-溴-2-氯苯甲醛(745 mg, 3.4 mmol)於THF(10 mL)中之攪拌溶液中。攪拌1小時後，藉由添加氯化銨飽和溶液淬滅反應且以乙酸乙酯萃取。以水、鹽水洗滌乙酸乙酯層，經硫酸鈉乾燥，且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，得到(4-苄基螺[3H-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-6-基)-(5-溴-2-氯-苯基)甲醇(790 mg)。

MS (ES) m/z 470.0 ($M+1$)。

步驟VI. 向(4-苄基螺[3H-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-6-基)-(5-溴-2-氯-苯基)甲醇(780 mg, 1.7 mmol)於三氟乙酸(4 mL)中之冰冷溶液中添加三乙基矽烷(1.32 mL, 8.3 mmol)，接著添加三氟甲磺酸(0.15 mL, 1.7 mmol)。在 50°C 下加熱混合物15分鐘後，將反應冷卻至室溫。在減壓下蒸發三氟乙酸，且將所得殘餘物溶解於碳酸氫鈉飽和水溶液中且以乙酸乙酯萃取。以水、鹽水洗滌有機層，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，得到4-苄基-6-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]螺[3H-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷](715 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.64-0.67 (m, 2H), 1.04-1.07 (m, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 6.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1H),

6.51 (s, 1H), 6.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.17-7.35 (m, 8H)。

MS (ES) m/z 448.0 ($M+1$)。

步驟VII. 在 -78°C 下向4-苄基-6-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]螺[3H-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷](710 mg, 1.6 mmol)於THF-甲苯(20 mL之1:2混合物)中之攪拌溶液中添加n-BuLi於己烷中之1.6 M溶液(1.6 mL, 1.6 mmol)。攪拌反應混合物30分鐘，且隨後在 -78°C 下轉移至2,3,4,6-肆-O-(三甲基矽烷基)-D-葡萄糖哌喃糖(730 mg, 1.6 mmol)於甲苯(15 mL)中之攪拌溶液中。攪拌40分鐘後，添加0.6 N甲烷磺酸之甲醇溶液(7 mL)且在室溫下攪拌20小時。藉由添加碳酸氫鈉飽和水溶液(8 mL)淬滅反應，隨後以乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。經硫酸鈉乾燥有機層且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，得到(3R,4S,5S,6R)-2-[3-[(4-苄基螺[3H-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-6-基)甲基]-4-氯-苯基]-6-(羥基甲基)-2-甲氧基-四氫哌喃-3,4,5-三醇(350 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.67-0.66 (m, 2H), 0.87-0.92 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.06 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.38-3.43 (m, 1H), 3.53-3.57 (m, 1H), 3.71-3.98 (m, 5H), 4.38 (ABq, $J=16.0, 4.0$ Hz, 2H), 6.38 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.20-7.31 (m, 6H), 7.41 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)。

MS (ES) m/z 558.2 ($M+1$)。

實例 48：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(4-苄基螺[3H-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-6-基)甲基]-4-氯-苯基]-6-(羥基甲基)四氫哌喃-3,4,5-三醇

步驟VIII. 在 -5°C 下向(3R,4S,5S,6R)-2-[3-[(4-苄基螺[3H-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-6-基)甲基]-4-氯-苯基]-6-(羥基甲基)-2-甲氧基-四氫哌喃-3,4,5-三醇(340 mg, 0.6 mmol)於乙腈-二氯甲烷(6 mL, 1:1混合物)中之攪拌溶液中添加三乙基矽烷(0.4 mL, 2.4 mmol)及三氟化硼合

二乙醚錯合物(0.15 mL, 1.2 mmol)。在0°C下攪拌4小時後，以碳酸氫鈉飽和水溶液(5 mL)淬滅反應。在減壓下蒸發揮發物，且以乙酸乙酯(3×10 mL)萃取所得混合物。合併乙酸乙酯層且以鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物，得到(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(4-苄基螺[3H-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-6-基)甲基]-4-氯-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇(300 mg)。

MS (ES) m/z 538.0 (M+1)。

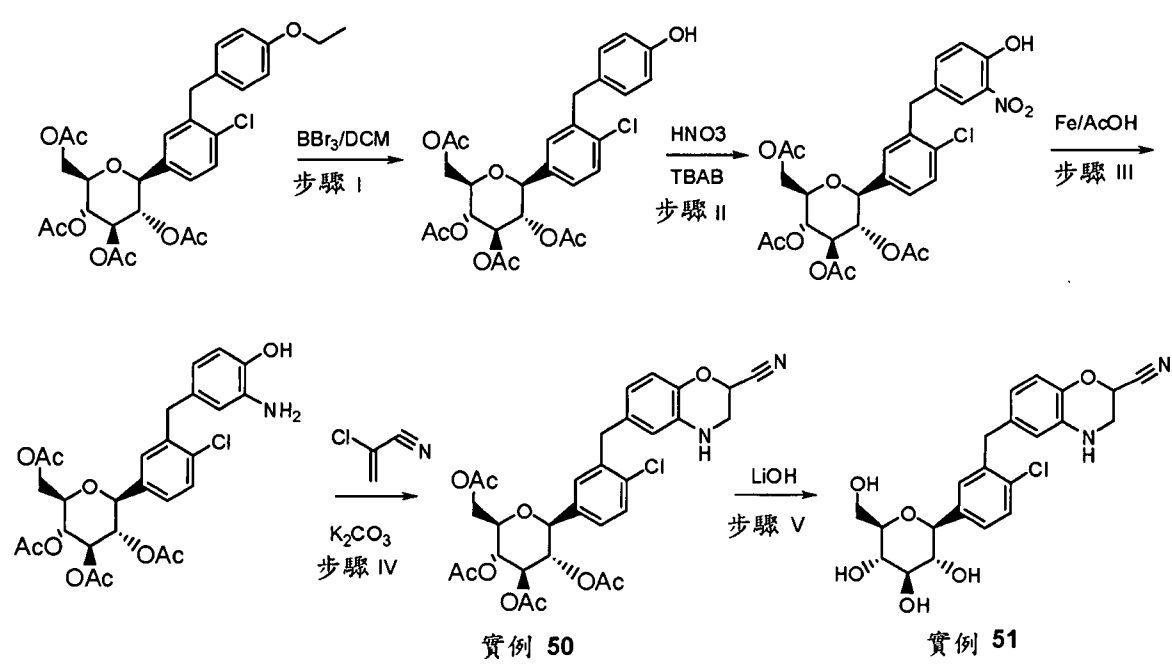
實例49：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(螺[3,4-二氫-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

步驟IX. 向(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(4-苄基螺[3H-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-6-基)甲基]-4-氯-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇(300 mg)於甲醇(3 mL)中之溶液中添加乙酸乙酯(0.5 mL)、10%鈦/木炭(40 mg)及0.3 mL濃HCl。在氬氣球壓力下攪拌反應混合物2小時，隨後經由矽藻土床以甲醇洗滌進行過濾，且所得濾液濃縮成殘餘物，藉由製備型HPLC純化殘餘物得到(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(螺[3,4-二氫-1,4-苯并噁嗪-2,1'-環丙烷]-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇(56 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.65-0.68 (m, 2H), 0.89-0.92 (m, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.28-3.46 (m, 4H), 3.68 (dd, $J=12.0, 5.6$ Hz, 1H), 3.85-3.99 (m, 3H), 4.07 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.50-6.52 (m, 2H), 7.25 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H)。

MS (ES) m/z 448.0 (M+1)。

實例50-51：



步驟I. 在-78℃下向使用J. Med. Chem. 2008, 51(5), 1145-49)中所述程序製備之乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-四氫-哌喃-2-基甲酯(3.0 g, 5.2 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之攪拌溶液中添加三溴化硼溶液(1.0 M, 於DCM中, 26.0 mL, 26.0 mmol)。在-15℃下攪拌1小時後, 將反應混合物傾倒於冰冷的碳酸氫鈉飽和水溶液上。以二氯甲烷(2×50 mL)萃取混合物, 且以水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌合併之有機層, 隨後經硫酸鈉乾燥且濃縮, 得到殘餘物, 藉由矽膠管柱層析純化殘餘物得到(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-氯-3-(4-羥基-苄基)-苯基]-四氫-哌喃-2-基甲酯(2.1 g)。

MS (ES) *m/z* 549.3 (M+1)。

步驟II. 向(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-氯-3-(4-羥基-苄基)-苯基]-四氫-哌喃-2-基甲酯(5.4 g)於二氯乙烷(55 mL)中之攪拌溶液中添加6% HNO₃(22.2 mL)及溴化四丁基銨(324 mg)。在50℃下加熱反應混合物15分鐘, 隨後冷卻且以二氯甲烷稀釋。以水、碳酸氫鈉飽和水溶液、鹽水洗滌混合物, 且經無水硫酸鈉乾燥有機層, 隨後濃縮。藉由矽膠管柱層析純化所得殘餘物, 得到乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-

3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-氯-3-(4-羥基-3-硝基-苄基)-苯基]-四氫-吡喃-2-基甲酯(4.2 g)。

MS (ES) m/z 593.8 (M+1)。

步驟III. 向乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-氯-3-(4-羥基-3-硝基-苄基)-苯基]-四氫-吡喃-2-基甲酯(1.71 g, 2.9 mmol)於冰乙酸(15 mL)中之攪拌溶液中添加鐵粉(3.22 g, 57.7 mmol)。在60°C下攪拌15分鐘後，經由矽藻土床過濾反應混合物。在減壓下濃縮濾液，且將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯中且以水、碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層且濃縮，得到殘餘物，藉由矽膠管柱層析純化殘餘物得到乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[3-(3-胺基-4-羥基-苄基)-4-氯-苯基]-四氫-吡喃-2-基甲酯(1.3 g)。

MS (ES) m/z 563.9 (M+1)。

實例50：乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-氯-3-(2-氰基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-四氫-吡喃-2-基甲酯

步驟IV. 向乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[3-(3-胺基-4-羥基-苄基)-4-氯-苯基]-四氫-吡喃-2-基甲酯(1.8 g, 3.2 mmol)於乙腈(15 mL)中之攪拌溶液中添加2-氯丙烯腈(0.35 mL, 4.5 mmol)及碳酸鉀(882 mg, 6.4 mmol)。在回流反應隔夜後，經由矽藻土床過濾混合物。濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析純化，得到乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-氯-3-(2-氰基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-四氫-吡喃-2-基甲酯(440 mg)。

MS (ES) m/z 615.2 (M+1)。

實例51：6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-甲腈

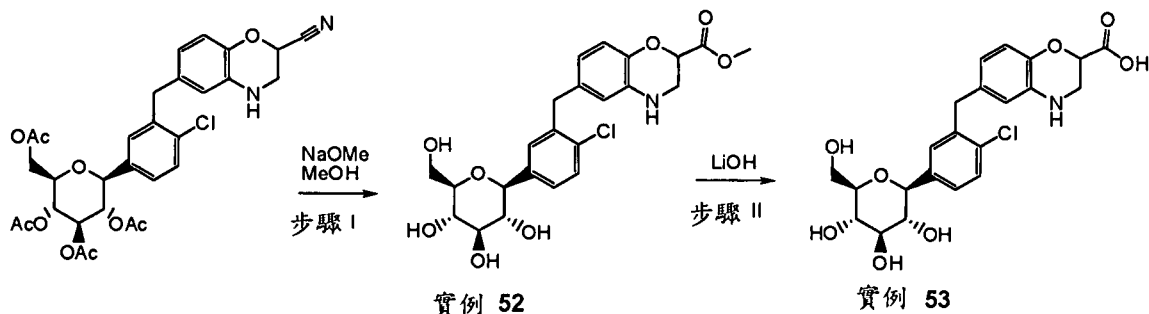
步驟V. 向乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-氯-3-(2-

氰基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-2-基甲酯 (430 mg) 於 THF: 甲醇: 水 (2:1:1 混合物, 4 mL) 中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰 (20 mg)。在室溫下攪拌隔夜後, 濃縮反應混合物。將所得殘餘物溶解於含 50% 甲醇之乙酸乙酯中, 隨後經由矽藻土床過濾。濃縮濾液, 且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物, 得到 6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-哌喃-2-基)-苄基]-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-甲腈 (35 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.26-3.50 (m, 6H), 3.68 (dd, $J=12.0$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.85-3.97 (m, 3H), 4.08 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.25 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.48-6.51 (m, 2H), 6.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H)。

MS (ES) m/z 447.1 ($M+1$)。

實例 52-53：



實例 52： 6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-哌喃-2-基)-苄基]-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-甲酸甲酯

步驟 I. 向乙酸 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-氯-3-(2-氰基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-2-基甲酯 (180 mg) 於甲醇 (2 mL) 中之攪拌溶液中添加甲醇鈉 (20 mg)。在室溫下攪拌隔夜後, 濃縮反應混合物得到 6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-哌喃-2-基)-苄基]-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-甲酸甲酯。所得粗物質用於進一步轉化 (195 mg)。

MS (ES) m/z 480.1 (M+1) $^{\circ}$

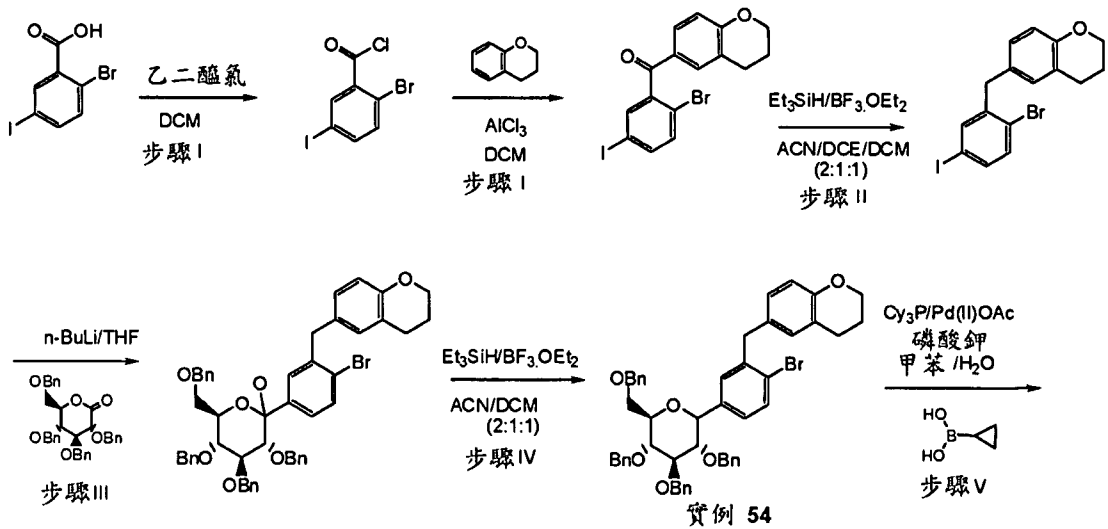
實例 53：6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-哌喃-2-基)-苄基]-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-甲酸

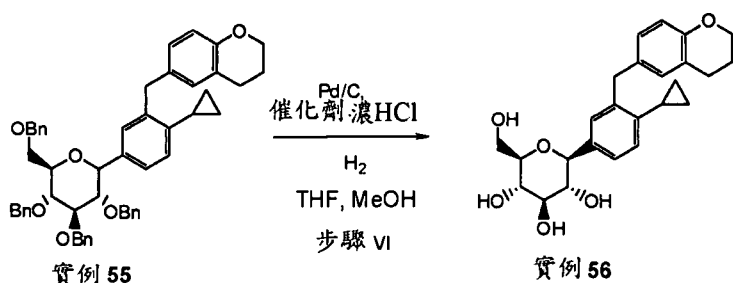
步驟II. 向6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-嘧喃-2-基)-苄基]-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-甲酸甲酯(190 mg)於THF:甲醇:水(1:1:1混合物, 1.5 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(17 mg)。在室溫下攪拌隔夜後, 濃縮反應混合物, 且將所得殘餘物溶解於含50%甲醇之乙酸乙酯中。經由矽藻土床過濾溶液, 且濃縮濾液得到殘餘物, 藉由製備型HPLC純化殘餘物, 得到6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-羥基甲基-四氫-嘧喃-2-基)-苄基]-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-2-甲酸(23 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.19-3.44 (m, 5H), 3.56 (dd, J=11.6 Hz, 2.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=12.0 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.84-3.97 (m, 3H), 4.07 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, J=8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.42-6.45 (m, 2H), 6.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H) .

MS (ES) m/z 466.0 (M+1) •

實例54-56：





步驟I. 在0℃下向2-溴-5-碘苯甲酸(1.0 g, 3.06 mmol)於DCM(5 mL)中之攪拌溶液中添加DMF(0.2 mL)及乙二醯氯(0.44 mL, 4.59 mmol)。完成添加後，在室溫下攪拌反應混合物3小時。在減壓下蒸發揮發物，且將粗產物溶解於DCM(4 mL)中且添加至已冷卻至0℃之吡啶(488 mg, 3.67 mmol)中。向此混合物中逐份添加氯化鋁(488 mg, 3.67 mmol)。攪拌4小時後，藉由傾入碎冰中來淬滅反應。以二氯甲烷(50 mL×2)萃取此混合物。合併二氯甲烷層且以水(20 mL)、碳酸氫鈉飽和水溶液(20 mL×2)及鹽水(20 mL)洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由管柱層析純化粗產物，得到(2-溴-5-碘-苯基)-吡啶-6-基-甲酮(1.2 g)。

步驟II. 在0℃下向(2-溴-5-碘-苯基)-吡啶-6-基-甲酮(2.0 g, 4.51 mmol)於乙腈:二氯甲烷(2:1混合物, 9 mL)中之攪拌溶液中添加三乙基矽烷(2.52 mL, 15.78 mmol)及三氟化硼合二乙醚錯合物(1.11 mL, 9.02 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，藉由添加碳酸氫鈉飽和水溶液淬滅反應。在減壓下蒸發揮發物。以乙酸乙酯(2×20 mL)萃取水層。以水、鹽水洗滌乙酸乙酯層，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到6-(2-溴-5-碘-苯基)-吡啶(1.5 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.03 (m, 2H), 2.77 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 4.18 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.89 (dd, $J=8.4$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.39 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

步驟III. 在 -78°C 下向6-(2-溴-5-碘-苄基)-吡喃(1.0 g, 2.33 mmol)於無水THF(6 mL)中之攪拌溶液中添加n-BuLi(1.6 M, 於己烷中, 1.45 mL, 2.33 mmol)。攪拌45分鐘後, 將反應混合物在 -78°C 下轉移至2,3,4,6-四-O-(苄基)-D-葡萄糖吡喃糖(1.66 g, 2.56 mmol)於THF(6 mL)中之冷卻溶液中。攪拌1小時後, 添加甲烷磺酸(0.3 mL)於甲醇(6 mL)中之溶液, 且使反應達到室溫。攪拌隔夜後, 藉由添加碳酸氫鈉飽和溶液(10 mL)淬滅反應, 且以乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取所得混合物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥, 濃縮且藉由矽膠管柱層析純化, 得到6-[2-溴-5-((3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三-苄氧基-6-苄氧基甲基-2-甲氧基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-吡喃(900 mg)。

實例 54：6-[2-溴-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三-苄氧基-6-苄氧基甲基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-吡喃

步驟IV. 在約 0°C 下向6-[2-溴-5-((3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三-苄氧基-6-苄氧基甲基-2-甲氧基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-吡喃(900 mg, 1.05 mmol)於乙腈:二氯甲烷(1:1混合物, 6 mL)中之攪拌溶液中添加三乙基矽烷(0.34 mL, 2.1 mmol)及三氟化硼合二乙醚錯合物(0.19 mL, 1.58 mmol)。攪拌2小時後, 以碳酸氫鈉飽和水溶液淬滅反應。在減壓下蒸發揮發物; 以乙酸乙酯(2 $\times$ 10 mL)萃取所得混合物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥, 隨後濃縮得到殘餘物, 藉由矽膠管柱層析純化殘餘物, 得到6-[2-溴-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三-苄氧基-6-苄氧基甲基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-吡喃(600 mg)。

實例 55：6-[2-環丙基-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三-苄氧基-6-苄氧基甲基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-吡喃

步驟V. 向6-[2-溴-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三-苄氧基-6-苄氧基甲基-四氫-吡喃-2-基)-苄基]-吡喃(300 mg, 0.363 mmol)於甲苯(1.6 mL)中之攪拌溶液中添加三環己基膦(10 mg)、磷酸鉀(346 mg, 1.63

mmol)、水(81 μ l)、環丙基酮酸(93 mg, 1.09 mmol)。將反應混合物脫氣45分鐘，隨後添加乙酸鈣(II)(4 mg)。在100°C下加熱隔夜後，將反應混合物冷卻至室溫且經由矽藻土過濾。再以乙酸乙酯(30 mL)洗滌矽藻土且分離濾液之有機層且相繼以水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥且濃縮得到粗產物，藉由管柱層析進一步純化粗產物得到6-[2-環丙基-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參-苄氧基-6-苄氧基甲基-四氫-哌喃-2-基)-苄基]-吡啶(250 mg)。

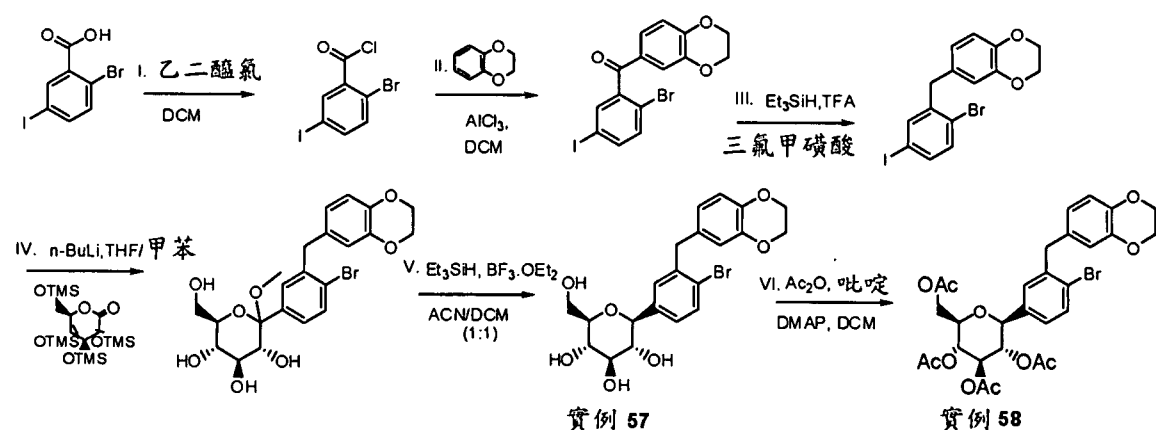
實例 56：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-吡啶-6-基甲基-4-環丙基-苄基)-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

步驟 VI. 向6-[2-環丙基-5-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參-苄氧基-6-苄氧基甲基-四氫-哌喃-2-基)-苄基]-吡啶(650 mg)於THF(5 mL)中之攪拌溶液中添加10%鈣/活性炭(無水)(100 mg)、甲醇(5 mL)及濃HCl(0.2 mL)。在氬氣氛圍(氣球壓力)下攪拌反應混合物隔夜，隨後經由矽藻土床過濾。濃縮濾液且藉由製備型HPLC純化，得到(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-吡啶-6-基甲基-4-環丙基-苄基)-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇(63 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.52-0.56 (m, 2H), 0.81-0.89 (m, 2H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 2H), 2.69 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.29-3.47 (m, 3H), 3.67 (dd, $J=12.0$ Hz, 5.0 Hz, 1H), 3.87 (dd, $J=12.0$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.11-4.09 (m, 4H), 6.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.80-6.84 (m, 2H), 6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H)。

MS (ES) m/z 444.1 ($M+18$)。

實例 57-58：



步驟I：在0℃下向2-溴-5-碘苯甲酸(25.0 g，76.48 mmol)於二氯甲烷(200 mL)中之攪拌溶液中添加乙二醯氯(10.3 mL，114.74 mmol)，接著添加DMF(0.9 mL)。完成添加後，在室溫下攪拌反應混合物3小時。在減壓下蒸發揮發物，得到2-溴-5-碘-苯甲醯氯(26.4 g)。粗產物立即用於下一步驟。

步驟II：在0℃下向2-溴-5-碘-苯甲醯氯(26.4 g，76.56 mmol)於二氯甲烷(250 mL)中之攪拌溶液中添加苯并(1,4)-二噁烷(10.41 g，76.26 mmol)。向此反應混合物中逐份添加AlCl₃(40.78 g，305.47 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，將反應混合物傾入碎冰中。以二氯甲烷(500 mL×2)萃取所得混合物。合併二氯甲烷層且以水(200 mL)、碳酸氫鈉飽和水溶液(200 mL×2)及鹽水(200 mL)洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥且濃縮。以己烷濕磨固體產物，且在真空下乾燥經濕磨之產物，得到(2-溴-5-碘-苯基)-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-甲酮(30 g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 4.29-4.37 (m, 4H), 7.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.18-7.19 (m, 1H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.82 (d, J=2.0 Hz, 1H)。

步驟III：在室溫下向(2-溴-5-碘-苯基)-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基)-甲酮(30.0 g，67.4 mmol)於三氟乙酸(100 mL)中之攪拌溶液中添加三乙基矽烷(86.2 mL，539.3 mmol)，接著添加三氟甲磺酸

(6.0 mL, 67.42 mmol)。在室溫下攪拌25分鐘後，在減壓下蒸發揮發物。將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯中且以碳酸氫鈉飽和水溶液(200 mL×2)、水(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到6-(2-溴-5-碘-苄基)-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯(26.5 g)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 3.90 (s, 4H), 4.2 (s, 2H), 6.65 (dd, $J=8.4$ Hz, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=8.4$ Hz, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=2.8$ Hz, 1H)。

步驟IV：在 -78°C 下向6-(2-溴-5-碘-苄基)-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯(26.5 g, 61.47 mmol)於THF-甲苯2:1(300 mL)中之攪拌溶液中添加n-BuLi於己烷中之1.6 M溶液(42.3 mL, 67.62 mmol)。攪拌反應混合物1小時，且隨後在 -78°C 下轉移至2,3,4,6-肆-O-(三甲基矽烷基)-D-葡萄糖呋喃糖(28.69 g, 61.47 mmol)於甲苯(100 mL)中之攪拌溶液中。攪拌1小時後，逐滴添加0.6 N甲烷磺酸之甲醇溶液(265 mL)且在室溫下攪拌反應混合物16小時。藉由添加 NaHCO_3 水溶液(約75 mL)淬滅反應且以乙酸乙酯(250 mL×3)萃取，經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到(3R,4S,5S,6R)-2-[4-溴-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-2-甲氧基-四氫-呋喃-3,4,5-三醇(28.4 g)。

實例 57：乙酸[(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-溴-3-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基甲基)苯基]四氫呋喃-2-基]甲酯

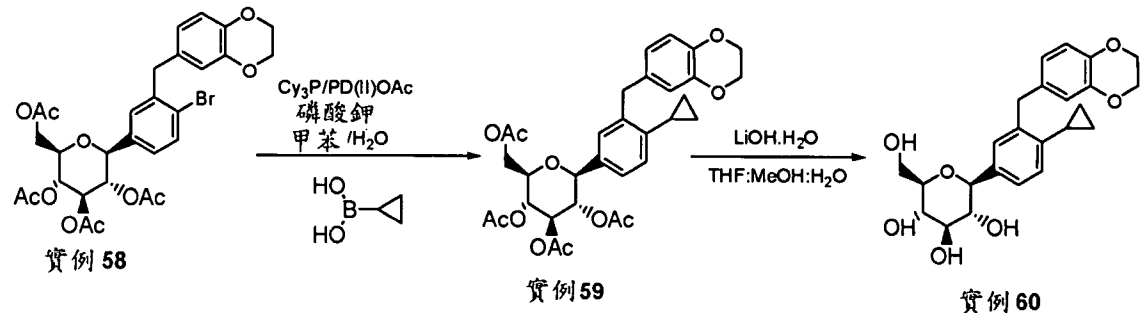
步驟V：在 10°C 下向(3R,4S,5S,6R)-2-[4-溴-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-2-甲氧基-四氫-呋喃-3,4,5-三醇(28.4 g, 57.1 mmol)於乙腈-二氯甲烷1:1(250 mL)中之攪拌溶液中添加三乙基矽烷(36.5 mL, 228.4 mmol)及三氟化硼合二乙醚錯

合物(14.1 mL, 114.2 mmol)。在10℃下攪拌4小時後，以碳酸氫鈉飽和水溶液(約100 mL)淬滅反應。分離有機層，且以乙酸乙酯(3×150 mL)萃取水層。合併有機層且經硫酸鈉乾燥，濃縮得到(3R,4R,5S,6R)-2-[4-溴-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-呷喃-3,4,5-三醇(28.4 g)。粗產物未經純化即用於下一反應中。

實例 58： 乙酸 [(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-溴-3-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基甲基)苯基]四氫呷喃-2-基]甲酯

步驟V： 在室溫下向(3R,4R,5S,6R)-2-[4-溴-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-呷喃-3,4,5-三醇(28.4 g, 60.81 mmol)於二氯甲烷(300 mL)中之攪拌溶液中添加吡啶(40 mL, 486.5 mmol)、乙酸酐(50 mL, 486.5 mmol)及DMAP(740 mg, 6.08 mmol)。攪拌2小時後，在減壓下蒸發揮發物。將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯(500 mL)中且相繼以1N HCl(200 mL×2)及鹽水(200 mL)洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥且濃縮。在65℃下將所得粗化合物溶解於乙醇(320 mL)中且在攪拌下使其冷卻至室溫。過濾所形成之淡黃色固體且相繼以冷乙醇(150 mL)及己烷(200 mL)洗滌，得到乙酸(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-溴-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-四氫-呷喃-2-基甲酯粉末(22.5 g, 純度98%)。

實例 59-60：



實例 59： 乙酸 (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-環丙基-3-

(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-2-基甲酯

步驟I：向乙酸(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-溴-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-2-基甲酯(10.0 g, 15.74 mmol)於甲苯(100 mL)中之攪拌溶液中添加三環己基膦(1.76 g, 6.29 mmol)、磷酸三鉀(13.3 g, 62.9 mmol)於水(15 mL)中之溶液及環丙基酮酸(4.06 g, 47.2 mmol)。將反應混合物脫氣45分鐘，隨後添加乙酸鈣(II)(529 mg, 2.3 mmol)。在90℃下攪拌反應混合物隔夜，隨後冷卻至室溫且經由矽藻土過濾，且以乙酸乙酯(200 mL)洗滌矽藻土。分離濾液之有機層且相繼以水(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥且濃縮得到粗產物，藉由管柱層析進一步純化粗產物得到乙酸(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-環丙基-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-2-基甲酯(7.25 g, 純度98%)，且利用無水乙醇對其進行再結晶得到白色固體(5.25 g, 純度>99%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.57-0.62 (m, 2H), 0.84-0.86 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.99-4.10 (ABq, $J=15.6$ Hz, 2H), 4.14 (dd, $J=12.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.26 (d, $J=12.4$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 4.33 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.14 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.22 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 5.30 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.57-6.59 (m, 2H), 6.76 (dd, $J=7.2$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=8.0$ Hz, 1.6 Hz, 1H)。

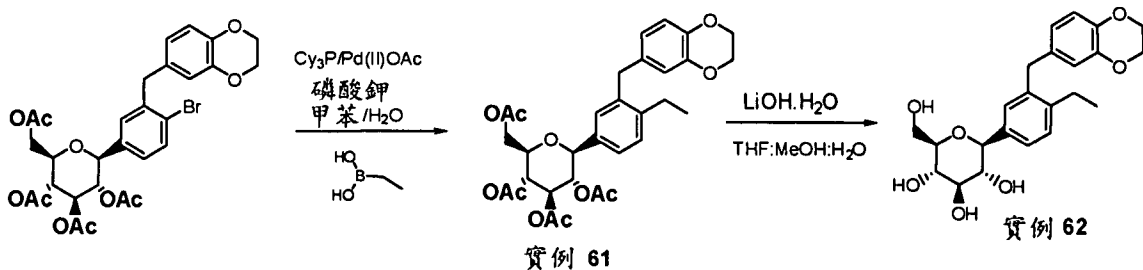
MS (ES) m/z 597.3 ($M+1$)。

實例 60：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

步驟II：向乙酸(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-環丙基-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-四氫-呷喃-2-基甲酯(10.5 g, 17.61 mmol)於甲醇:THF:水3:2:1(120 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(813 mg, 19.37 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，在減壓下蒸發揮發物。將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯(150 mL)中且以鹽水(75 mL)、含有10 mL 5% KHSO₄水溶液之鹽水(75 mL)洗滌且再次以鹽水(20 mL)洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-呷喃-3,4,5-三醇(7.25 g)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.53-0.56 (m, 2H), 0.81-0.86 (m, 2H), 1.80-1.82 (m, 1H), 3.34-3.45 (m, 4H), 3.67 (dd, J=12.0, 5.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.99-4.09 (m, 3H), 4.17 (s, 4H), 6.58-6.62 (m, 2H), 6.68 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H)。
MS (ES) *m/z* 446.2 (M+18)。

實例61-62：



實例61：乙酸(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-四氫-呷喃-2-基甲酯

步驟I：向乙酸(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[4-溴-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-四氫-呷喃-2-基甲酯(10.0 g, 15.74 mmol)於甲苯(200 mL)中之攪拌溶液中添加三環己基磷(1.76 g, 6.29 mmol)、磷酸三鉀(13.3 g, 62.9 mmol)於水(15 mL)中之溶液

及乙基酮酸(3.4 g, 47.2 mmol)。將反應混合物脫氣45分鐘，隨後添加乙酸鈣(II)(529 mg, 2.3 mmol)。在回流隔夜後，將反應混合物冷卻至室溫，且添加水。所得混合物以乙酸乙酯(2×200 mL)萃取，以水及鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由管柱層析純化，得到乙酸(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-四氫-吡喃-2-基甲酯(5.4 g)。

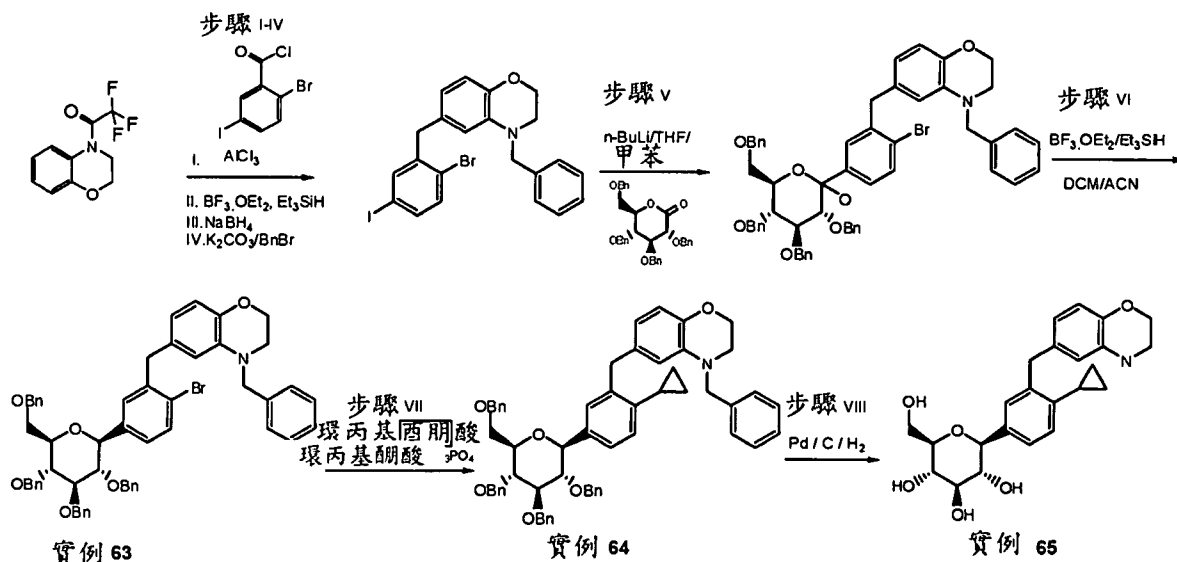
實例 62： (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇

步驟II： 向乙酸(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-三乙醯氧基-6-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-四氫-吡喃-2-基甲酯(9.3 g, 15.9 mmol)於甲醇:THF:水3:2:1(170 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(764 mg, 19.1 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，在減壓下蒸發揮發物。將所得殘餘物溶解於乙酸乙酯(150 mL)中且以鹽水(75 mL)、含有5 mL 5% KHSO₄水溶液之鹽水(75 mL)洗滌且再次以鹽水(20 mL)洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇(6.5 g)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.07 (t, J=7.6 Hz, 3H), 2.57 (q, J=7.6 Hz, 2H), 3.34-3.50 (m, 4H), 3.68 (dd, J=12.0, 5.6 Hz, 1H), 3.85-3.91 (m, 3H), 4.08 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 4H), 6.53-6.58 (m, 2H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15-7.25 (m, 3H)。

MS (ES) *m/z* 434.2 (M+18)。

實例 63-65：



步驟I. 在0℃下向1-(2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基)-2,2,2-三氟-乙酮(9.2 g, 39.77 mmol)於二氯甲烷(70 mL)中之攪拌溶液中添加含5-碘-2-溴苯甲醯氯(13.7 g, 39.77 mmol)之二氯甲烷(30 mL), 接著添加AlCl₃(13.3 g, 99.41 mmol)。3小時後, 使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。藉由傾倒於碎冰上淬滅反應且以二氯甲烷(100×2 mL)萃取所得混合物。合併有機層且以碳酸氫鈉水溶液(20 mL)及水(20 mL)洗滌, 隨後濃縮得到6-(2-溴-5-碘-苯甲醯基)-4-(2,2,2-三氟-乙醯基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(16.1 g)。

MS (ES) m/z : 539.7 [M(⁷⁹Br) + 1], 541.7 [M(⁸¹Br) + 1]

步驟II. 在-10℃下向6-(2-溴-5-碘-苯甲醯基)-4-(2,2,2-三氟-乙醯基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(16.0 g, 29.252 mmol)於1,2-二氯乙烷/MeCN(1:2混合物, 60 mL)中之攪拌溶液中同時添加三乙基矽烷(9.9 mL, 62.43 mmol)及三氟化硼合二乙醚錯合物(4.9 mL, 38.51 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後, 在50℃下加熱反應3小時。藉由添加碳酸氫鈉水溶液(50 mL)淬滅反應。在減壓下蒸發揮發物, 且以乙酸乙酯(2×100 mL)萃取所得殘餘物。合併有機層且以水及鹽水洗滌, 隨後經硫酸鈉乾燥且濃縮得到殘餘物, 藉由矽膠管柱層析純化殘餘物得到1-[6-(2-溴-5-碘-苄基)-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基]-2,2,2-三氟-乙酮

(12.1 g)。

MS (ES) m/z 544.7 (M+18)

步驟III. 向1-[6-(2-溴-5-碘-苄基)-2,3-二氫-苯并[1,4]噁嗪-4-基]-2,2,2-三氟-乙酮(12.0 g, 22.81 mmol)於甲醇(100 mL)及THF(20 mL)中之攪拌溶液中逐份添加硼氫化鈉(1.73 g, 45.62 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物1小時。藉由添加1N HCl淬滅過量硼氫化鈉。蒸發甲醇且將殘餘物分配於二氯甲烷與水之間。以水及鹽水洗滌有機層，隨後濃縮得到粗產物，藉由矽膠管柱層析純化粗產物，得到6-(2-溴-5-碘-苄基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(9.45 g)。

MS (ES) m/z : 429.8 [$M(^{79}\text{Br}) + 1$], 431.8 [$M(^{81}\text{Br}) + 1$]

步驟IV. 向6-(2-溴-5-碘-苄基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(9.4 g, 21.86 mmol)於DMF(50 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(6.04 g, 43.71 mmol)、苄基溴(3.2 mL, 26.23 mmol)且將混合物加熱至50°C隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，藉由添加水(100 mL)淬滅，隨後以乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合併有機層，隨後以水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮得到殘餘物，藉由矽膠管柱層析純化殘餘物得到4-苄基-6-(2-溴-5-碘-苄基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(10.5 g)。

MS (ES) m/z : 519.8 [$M(^{79}\text{Br}) + 1$], 521.8 [$M(^{81}\text{Br}) + 1$]

步驟V. 在-78°C下向4-苄基-6-(2-溴-5-碘-苄基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(2.0 g, 3.85 mmol)於THF(20 mL)中之攪拌溶液中添加正丁基鋰(2.4 mL, 3.85 mmol)且攪拌混合物1小時。將其在-78°C下轉移至2,3,4,6-肆-O-(苄基)-D-葡萄糖哌喃糖(2.07 g, 3.85 mmol)於THF(18 mL)中之溶液中。攪拌1小時後，以氯化銨飽和溶液(20 mL)淬滅反應，且以乙酸乙酯(2×20 mL)萃取所得混合物，以水及鹽水洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到(3R,4S,5R,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-溴-苄基]-3,4,5-參-苄

氧基-6-苄氧基甲基-四氫-哌喃-2-醇(1.62 g)。

MS (ES) m/z : 931.9 [$M(^{79}\text{Br}) + 1$], 934.0 [$M(^{81}\text{Br}) + 1$]

實例 63 : 4-苄基-6-[2-溴-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參-苄氧基-6-苄氧基甲基-四氫-哌喃-2-基)-苄基]-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪

步驟 VI. 在 -30°C 下向(3R,4S,5R,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-溴-苄基]-3,4,5-參-苄氧基-6-苄氧基甲基-四氫-哌喃-2-醇(1.60 g, 1.72 mmol)於乙腈-二氯甲烷混合物(3:1混合物, 7 mL)中之攪拌溶液中添加三乙基矽烷(0.82 mL, 5.15 mmol), 接著添加三氟化硼合二乙醚錯合物(0.42 mL, 3.43 mmol)。在 0°C 下攪拌2小時後, 以碳酸氫鈉水溶液(4 mL)淬滅反應。在減壓下蒸發揮發物, 且以二氯甲烷(2×20 mL)萃取所得混合物。合併有機層且以鹽水(3 mL)洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 隨後濃縮得到殘餘物, 藉由管柱層析純化殘餘物得到4-苄基-6-[2-溴-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參-苄氧基-6-苄氧基甲基-四氫-哌喃-2-基)-苄基]-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(1.10 g)。

MS (ES) m/z : 917.1 [$M(^{79}\text{Br}) + 1$], 919.1 [$M(^{81}\text{Br}) + 1$]

實例 64 : 4-苄基-6-[2-環丙基-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參-苄氧基-6-苄氧基甲基-四氫-哌喃-2-基)-苄基]-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪

步驟 VII. 向4-苄基-6-[2-溴-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參-苄氧基-6-苄氧基甲基-四氫-哌喃-2-基)-苄基]-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(0.35 g, 0.38 mmol)於甲苯:水(10:1混合物, 10 mL)中之攪拌溶液中添加環丙基酮酸(49.2 mg, 0.5731 mmol)、三環己基膦(26.7 mg, 0.0955 mmol)及磷酸鉀(0.28 g, 1.34 mmol)。將反應混合物脫氣45分鐘, 隨後添加乙酸鈣(II)(8.5 mg, 0.03821 mmol)。在 100°C 下加熱隔夜後, 將反應混合物冷卻至室溫且添加水(20 mL)。以乙酸乙酯(2×25 mL)萃取所得混合物, 以水及鹽水洗滌, 隨後經硫酸鈉乾燥, 濃縮且藉由管

柱層析純化，得到4-苄基-6-[2-環丙基-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參-苄氧基-6-苄氧基甲基-四氫-哌喃-2-基)-苄基]-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(317 mg)。該產物未經表徵即用於下一步驟。

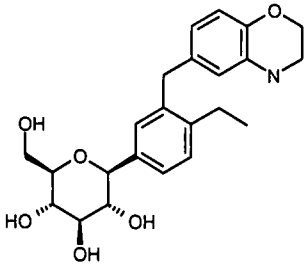
實例65：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基-3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苄基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

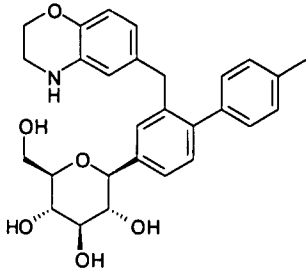
步驟VIII. 向4-苄基-6-[2-環丙基-5-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-參-苄氧基-6-苄氧基甲基-四氫-哌喃-2-基)-苄基]-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(0.42 g，0.4783 mmol)於THF(4.7 mL)中之攪拌溶液中添加10%鈹/木炭(80 mg)、0.1 mL濃HCl，接著添加甲醇(4.7 mL)且在氬氣氛圍下攪拌混合物18小時。經由矽藻土床過濾反應混合物，以甲醇洗滌且濃縮。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物，得到(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基-3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苄基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇(34 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.53-0.57 (m, 2H), 0.82-0.86 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 1H), 3.27 (t, J=11.0 Hz, 2H), 3.43-3.47 (m, 3H), 3.68 (dd, J=12.0 Hz, 5.6 Hz, 1H), 3.86 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.99 (Abq, J=15.6 Hz, 2H), 4.08 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.13 (t, J=11.0 Hz, 2H), 6.39-6.41 (m, 2H), 6.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H)。

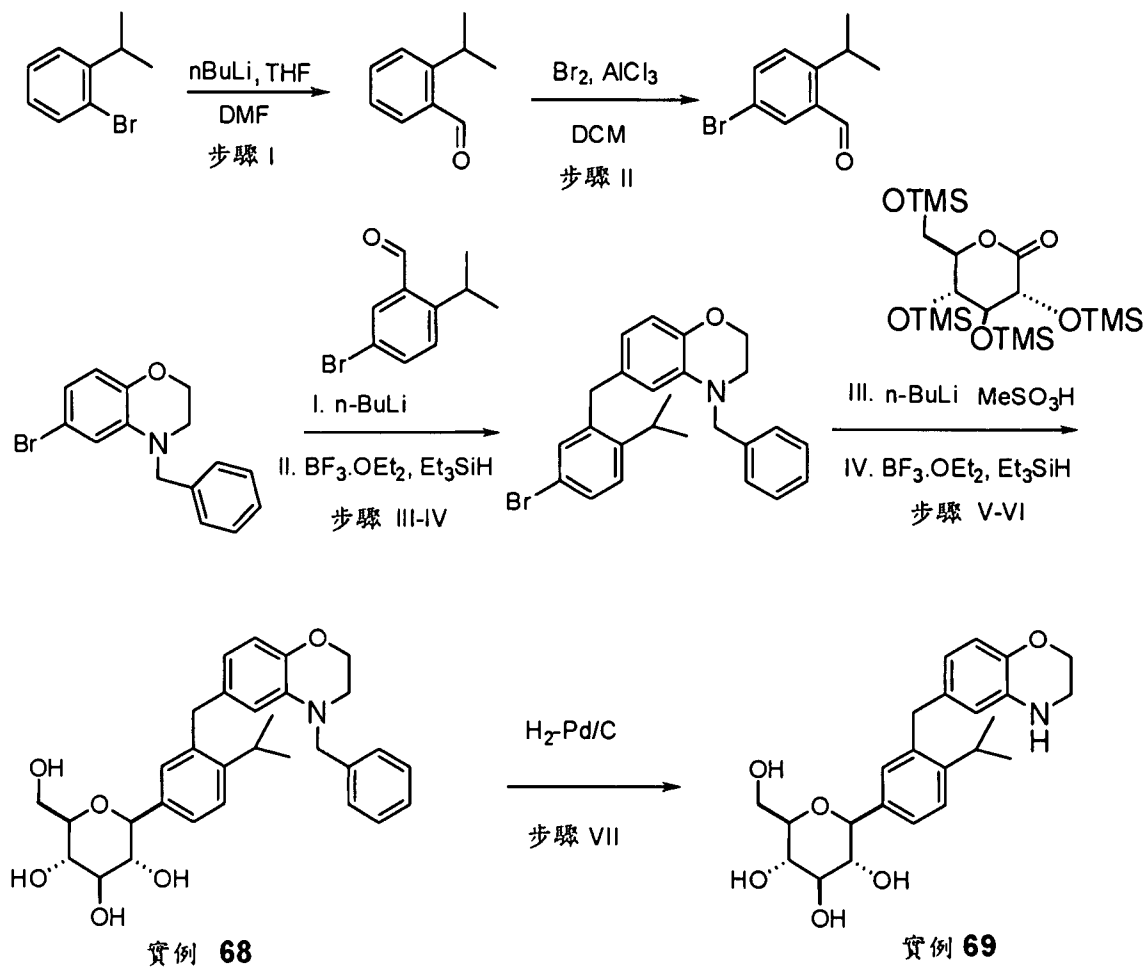
MS (ES) m/z 428.1 (M+1)。

藉由使用實例63-65所述之程序製備以下實例。

實例編號	結構/IUPAC名稱	光譜資料
66		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.07 (t, J=7.6 Hz, 3H), 2.58 (q, J=7.6 Hz, 2H), 3.26-3.48 (m, 6H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.80-3.89 (m, 3H), 4.07 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.13

	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇	(t, J=4.4 Hz, 2H), 6.34-6.37 (m, 2H), 6.54 (dd, J=7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H) MS (ES) m/z 416.4 (M+1)。
67	 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[2-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4'-甲基-聯苯-4-基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 2.36 (s, 3H), 3.26 (t, J=4.4 Hz, 2H), 3.37-3.45 (m, 5H), 3.65-3.80 (m, 3H), 3.88 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.12 (t, J=4.4 Hz, 2H), 6.18 (dd, J=8.1 Hz, 1.7 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J=7.8 Hz, 3H), 7.28-7.32 (m, 2H)。 MS (ES) m/z 4478.2 (M+1)。

實例 68-69：



步驟I：在 -78°C 下向 2-溴異丙基苯 (2.0 g, 10.0 mmol) 於無水 THF (20 mL) 中之溶液中添加 nBuLi (1.6 M, 於己烷中) (6.9 mL, 11.05 mmol) 且在相同溫度下攪拌混合物 1 小時。添加 DMF (0.9 g, 12.0 mmol) 且在 -78°C 下攪拌混合物半小時，隨後在 0°C 下攪拌 15 分鐘。以氯化銨飽和水溶液 (10 mL) 稀釋反應混合物且以 EtOAc (3×30 mL) 萃取。合併有機層且以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮得到 2-異丙基苯甲醛 (1.4 g)。

步驟II：在 0°C 下將 2-異丙基苯甲醛 (1.5 g, 10.13 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液添加至 AlCl_3 (2.6 g, 20.26 mmol) 於 DCM (10 mL) 中之溶液中，接著添加 Br_2 之稀溶液 (0.67 mL, 13.1 mmol, 於 20 mL DCM 中) 至反應混合物中。在 0°C 下攪拌溶液 6 小時，隨後在室溫下攪拌隔夜。使用碳酸氫鈉飽和水溶液對反應混合物進行鹼化且以 DCM (30×2 mL) 萃取。合併有機層且藉由蒸發溶劑獲得粗產物。藉由管柱層析使用含 1% EtOAc 之己烷純化粗產物，得到 5-溴-2-異丙基苯甲醛 (800 mg)。

步驟III：在 -78°C 下向 4-苄基-6-溴-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪 (1.5 g, 4.93 mmol) 於 THF (20 mL) 中之溶液中添加 1.6 M 正丁基鋰於己烷中之溶液 (3.0 mL, 74.93 mmol)。攪拌反應 30 分鐘，隨後在 -78°C 下轉移至 5-溴-2-異丙基苯甲醛 (1.12 g, 4.93 mmol) 於 THF (15 mL) 中之攪拌溶液中。攪拌 30 分鐘後，藉由添加氯化銨飽和水溶液淬滅反應。以乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取所得混合物，且以水 (25 mL) 及鹽水 (25 mL) 洗滌合併之有機層，隨後經硫酸鈉乾燥，濃縮且使用中性氧化鋁管柱層析進行純化，得到 (4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-(5-溴-2-異丙基-苯基)-甲醇 (1.3 g)。

步驟IV：向 (4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基)-(5-溴-2-異丙基-苯基)-甲醇 (1.3 g, 2.87 mmol) 於二氯甲烷 (25 mL) 中之冰冷溶液

中添加 Et_3SiH (4.8 mL, 5.70 mmol), 接著添加 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.74 mL, 5.7 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜, 隨後藉由添加 NaHCO_3 水溶液淬滅。以乙酸乙酯(3×30 mL)萃取反應混合物, 且以鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層且經硫酸鈉乾燥。藉由矽膠管柱層析純化在蒸發溶劑後獲得的粗產物, 得到4-苄基-6-(5-溴-2-異丙基-苄基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(1.0 g)。

步驟V: 在 -78°C 下向4-苄基-6-(5-溴-2-異丙基-苄基)-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪(1.0 g, 2.29 mmol)於THF-甲苯(15 mL之1:2混合物)中之攪拌溶液中添加 $n\text{-BuLi}$ 於己烷中之1.6 M溶液(1.40 mL, 1.40 mmol)。攪拌反應混合物30分鐘, 隨後在 -78°C 下轉移至2,3,4,6-肆-O-(三甲基矽烷基)-D-葡萄糖哌喃糖(1.0 g, 2.29 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液中。攪拌40分鐘後, 添加0.6 N甲烷磺酸之甲醇溶液(10 mL)且在室溫下攪拌反應20小時, 隨後藉由添加 NaHCO_3 飽和水溶液(10 mL)進行淬滅。以乙酸乙酯(3×20 mL)萃取所得混合物, 且合併有機層且經硫酸鈉乾燥, 且濃縮得到殘餘物, 藉由矽膠管柱層析純化殘餘物得到(3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-異丙基-苄基]-6-羥基甲基-2-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇(600 mg)。

實例68: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-異丙基-苄基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

步驟VI: 在 -20°C 下向(3R,4S,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-異丙基-苄基]-6-羥基甲基-2-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇(600 mg, 1.09 mmol)於乙腈-二氯乙烷混合物(1:1混合物, 10 mL)中之攪拌溶液中添加三乙基矽烷(0.7 mL, 4.4 mmol)及三氟化硼合二乙醚錯合物(0.27 mL, 2.18 mmol)。在 0°C 下攪拌4小時後, 以 NaHCO_3 飽和水溶液(8 mL)淬滅反應。在減壓下蒸發揮發物; 以乙酸乙酯(3×20 mL)萃取所得混合物。合併有機層且以鹽水(5 mL)

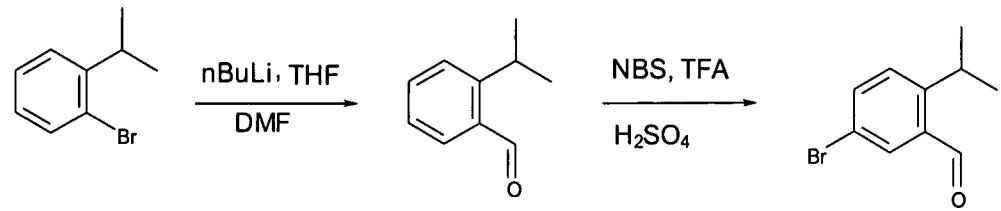
洗滌，經硫酸鈉乾燥，濃縮得到殘餘物，藉由管柱層析純化殘餘物得到(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-異丙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇(520 mg)。

實例69：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-異丙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇

步驟VII：向(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(4-苄基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-異丙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇(520 mg，1.0 mmol)於甲醇(5 mL)中之溶液中添加10%鈰/木炭(150 mg)、0.05 mL濃HCl且在氫氣球壓力下攪拌混合物18小時。經由矽藻土床過濾反應混合物，且以甲醇洗滌矽藻土。濃縮所得濾液得到殘餘物，藉由製備型HPLC純化殘餘物得到(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-異丙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇(70 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.06 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 3.10-3.180 (m, 1H), 3.26-3.30 (m, 2H), 3.34-3.48 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 1H), 3.83-3.89 (m, 3H), 4.07 (d, J=9.20 Hz, 1H), 4.11-4.13 (m, 2H), 6.32 (dd, J=2.4 Hz, J=8.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H)。MS (ES) m/z 430.3 (M+1)。

實例70-71：

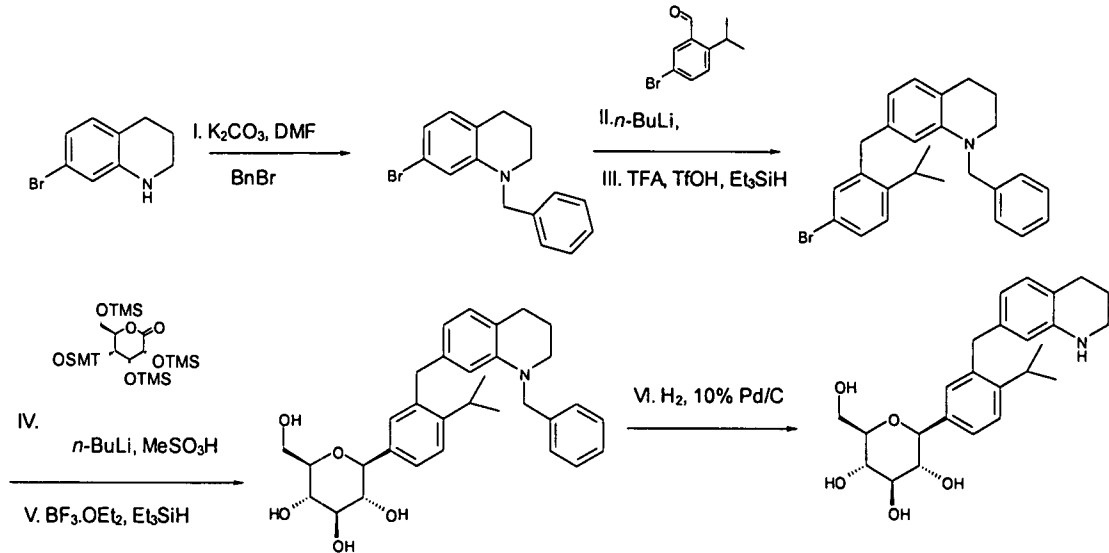


步驟I：在-78℃下向2-溴異丙基苯(2.0 g，10.0 mmol)於無水THF(20 mL)中之溶液中添加nBuLi(1.6 M，於己烷中)(6.9 mL，11.05 mmol)且在相同溫度下攪拌混合物1小時。添加DMF(0.9 g，12.0

mmol)且在-78℃下再攪拌混合物半小時，隨後在0℃下攪拌15分鐘。以氯化銨飽和水溶液(10 mL)稀釋反應混合物且以乙酸乙酯(3×30 mL)萃取。以鹽水洗滌合併之有機層且經硫酸鈉乾燥。蒸發溶劑得到2-異丙基苯甲醛(1.4 g)。

步驟II：在室溫下向三氟乙酸(50 mL)及2-異丙基苯甲醛(2.0 g，13.5 mmol)之溶液中添加濃硫酸(98%)(10 mL)，接著逐份添加N-溴丁二醯胺(NBS，3.6 g，20.2 mmol)。2小時後，將混合物傾入冰水中且以二氯甲烷(3×30 mL)萃取。合併有機層且以碳酸氫鈉飽和水溶液中中和，以鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由管柱層析純化所得殘餘物，得到5-溴-2-異丙基苯甲醛(1.80 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (d, J=6.8 Hz, 6H), 3.84-3.91 (m, 1H), 7.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=2.0, J=8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J=2.0 Hz, 1H), 10.3 (s, 1H)。



步驟I：向7-溴-1,2,3,4-四氫喹啉(7.0 g，33.0 mmol)於DMF(50 mL)中之攪拌溶液中添加碳酸鉀(13.6 g，99.0 mmol)及苄基溴(4.33 mL，36.3 mmol)，且將混合物加熱至60℃維持12小時，隨後冷卻至室溫且藉由添加冰冷水(150 mL)淬滅反應。以乙酸乙酯(3×50 mL)萃取所得混合物，且合併有機層且以水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，隨後

經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化得到1-苄基-7-溴-1,2,3,4-四氫-喹啉(7.1 g)。

步驟II：在-78℃下向1-苄基-7-溴-1,2,3,4-四氫-喹啉(2.50 g, 8.27 mmol)於THF(20 mL)中之溶液中添加1.6 M正丁基鋰之己烷溶液(5.14 mL, 8.27 mmol)。攪拌混合物45分鐘，隨後在-78℃下轉移至5-溴-2-異丙基苯甲醛(1.87 g, 8.27 mmol)於THF(15 mL)中之攪拌溶液中。攪拌30分鐘後，藉由添加氯化銨飽和水溶液淬滅反應，且以乙酸乙酯(3×30 mL)萃取所得混合物。合併有機層且以水(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，隨後經硫酸鈉乾燥，濃縮且使用中性氧化鋁管柱層析純化，得到(1-苄基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-(5-溴-2-異丙基-苯基)-甲醇(2.64 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.85 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.78 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.92-2.99 (m, 1H), 3.40 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 5.85 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.47 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.14-7.34 (m, 7H), 7.62 (d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

MS (ES) m/z 452 ($M+2$)。

步驟III：在室溫下向(1-苄基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基)-(5-溴-2-異丙基-苯基)-甲醇(2.61 g, 5.79 mmol)於TFA(7.0 mL)中之溶液中添加 Et_3SiH (4.63 mL, 28.95 mmol)，接著添加三氟甲磺酸(1.0 mL, 11.5 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。將反應蒸發至乾燥且藉由添加 NaHCO_3 飽和水溶液(15 mL)中和。以二氯甲烷(3×30 mL)萃取所得混合物。藉由使用中性氧化鋁管柱層析純化在蒸發溶劑後獲得的粗產物，得到1-苄基-7-(5-溴-2-異丙基-苄基)-1,2,3,4-四氫-喹啉(1.80 g)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.05 (d, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.96-2.02

(m, 2H), 2.76 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.98-3.04 (m, 1H), 3.35 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.27 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.14-7.29 (m, 7H)。

MS (ES) m/z 436 ($M+2$)。

步驟IV：在 -78°C 下向1-苄基-7-(5-溴-2-異丙基-苄基)-1,2,3,4-四氫-喹啉(1.50 g, 3.45 mmol)於THF-甲苯1:2(15 mL)中之攪拌溶液中添加 $n\text{-BuLi}$ 於己烷中之1.6 M溶液(2.16 mL, 3.45 mmol)。攪拌反應混合物45分鐘，且隨後在 -78°C 下轉移至2,3,4,6-肆-O-(三甲基矽烷基)-D-葡萄糖哌喃糖(1.60 g, 3.45 mmol)於甲苯(10 mL)中之攪拌溶液中。攪拌45分鐘後，添加0.6 N甲烷磺酸之甲醇溶液(15 mL)且在室溫下攪拌混合物20小時。藉由添加 NaHCO_3 飽和水溶液(10 mL)淬滅反應且以乙酸乙酯(3×20 mL)萃取所得混合物。合併有機層且經硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠管柱層析純化得到(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(1-苄基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-4-異丙基-苯基]-6-羥基甲基-2-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇(1.27 g)。

實例70：(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(1-苄基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-4-異丙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

步驟V：在室溫下向(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[3-(1-苄基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-4-異丙基-苯基]-6-羥基甲基-2-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇(1.20 g, 2.19 mmol)於乙腈-二氯乙烷1:1(20 mL)中之攪拌溶液中添加三乙基矽烷(1.39 mL, 8.76 mmol)，隨後將反應混合物冷卻至 -50 至 -60°C 且逐滴添加三氟化硼合二乙醚錯合物(0.55 mL, 4.38 mmol)，且在相同溫度下攪拌反應混合物，且在低於 -30°C 下攪拌2小時且在 -20°C 下攪拌1小時，且隨後在低於 0°C 下攪拌1小時。以 NaHCO_3 飽和水溶液(20 mL)淬滅反應。在減壓下蒸發揮發物，且以乙酸乙酯(3×20 mL)萃取所得混合物。合併有機層且以鹽水(5 mL)洗

滌，經硫酸鈉乾燥，且濃縮得到 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(1-苄基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-4-異丙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇(1.0 g)。粗產物未經純化即用於下一步驟中。

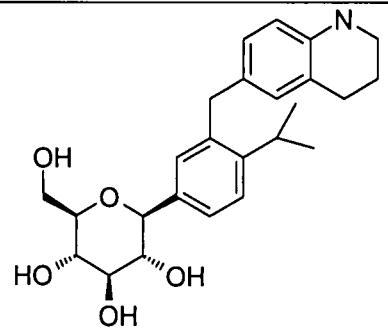
實例 71：(2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-異丙基-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

步驟-VI：向 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(1-苄基-1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-4-異丙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇(1.0 g，1.0 mmol)於甲醇(20 mL)中之溶液中添加10%無水鈹/木炭(200 mg)及濃 HCl(0.2 mL)，且在氫氣球壓力下攪拌混合物18小時。經由矽藻土床以甲醇洗滌對反應混合物進行過濾且濃縮濾液。藉由製備型HPLC純化所得殘餘物，得到 (2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-異丙基-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-3,4,5-三醇(320 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.07 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.84-1.88 (m, 2H), 2.67 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J=5.6 Hz, 3H), 3.37-3.46 (m, 5H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.83-3.88 (m, 2H), 4.08 (d, J=9.2 HZ, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.32 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J=7.60 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H)。

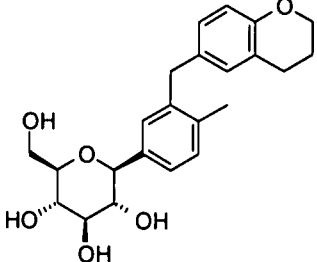
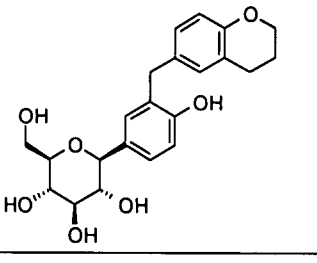
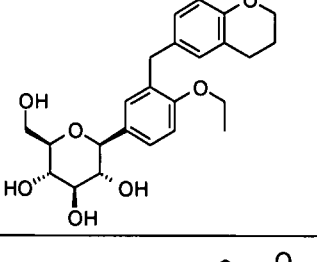
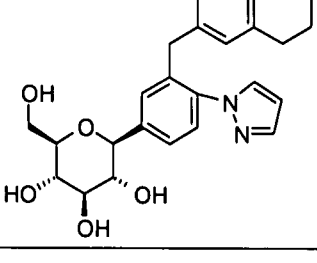
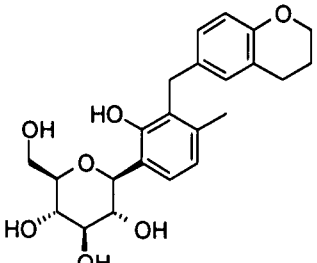
MS (ES) m/z 428.1 (M+1)。

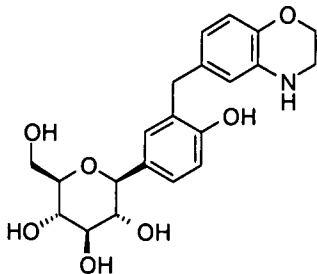
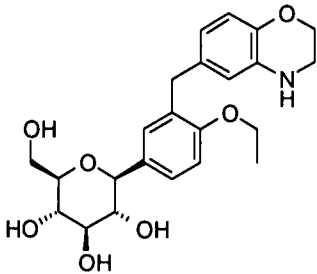
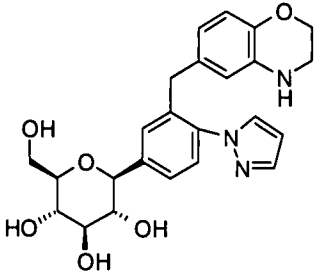
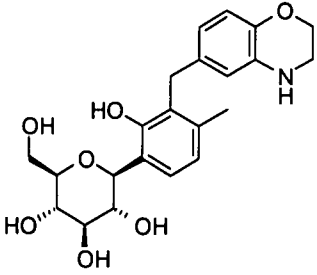
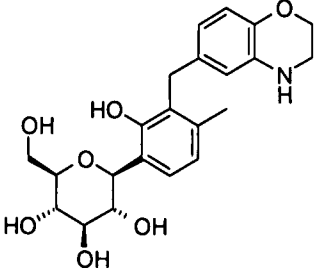
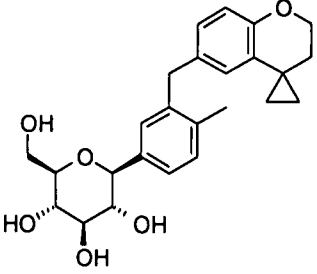
藉由使用實例70-71所述之程序製備以下實例。

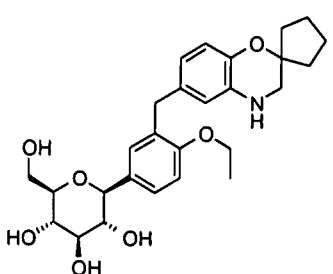
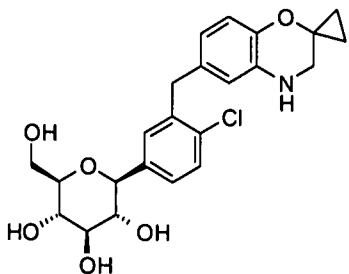
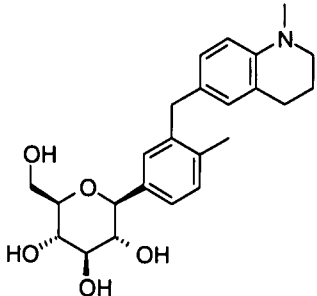
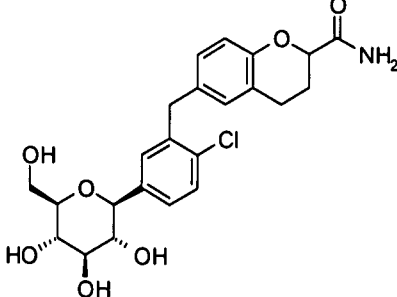
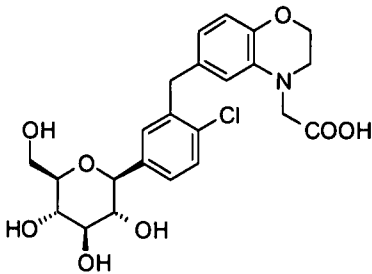
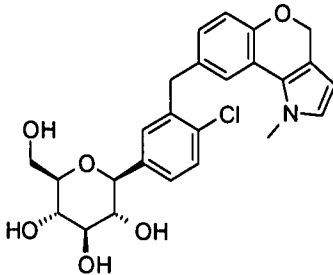
實例編號	結構/IUPAC名稱	光譜資料
72	 (2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 1.06 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.82-1.88 (m, 2H), 2.65 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.16 (t, J=10.20 Hz, 2H), 3.38-3.46 (m, 4H), 3.66 (dd, J=4.4 Hz, J=12.0 Hz, 1H), 3.84-3.88 (m, 3H), 4.08 (d, J=9.2 HZ, 1H), 6.43 (d, J=8.0

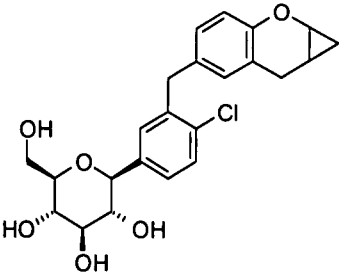
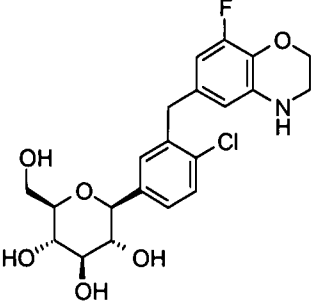
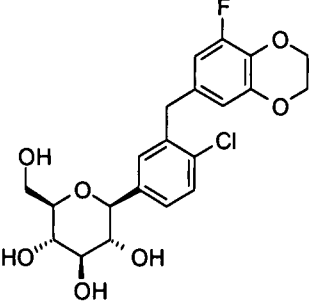
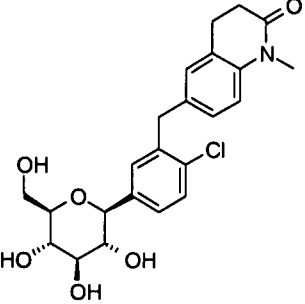
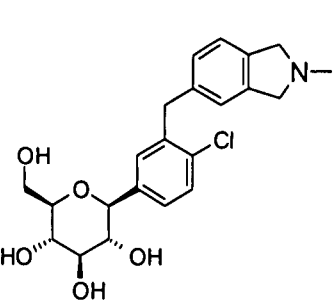
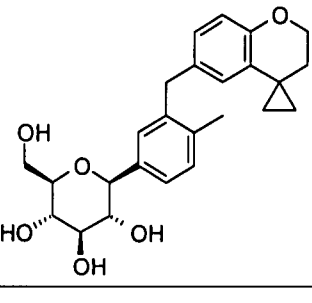
	異丙基-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-6-基 甲基)-苯基]-四氫-哌喃-3,4,5-三醇	Hz, 1H), 6.63-6.70 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H)。 MS (ES) m/z 428.1 (M+1)。
--	--	---

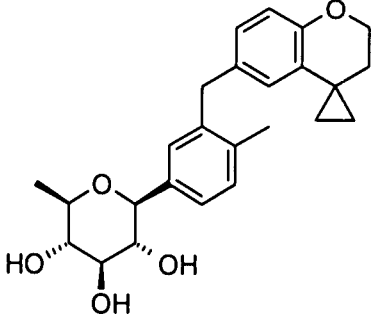
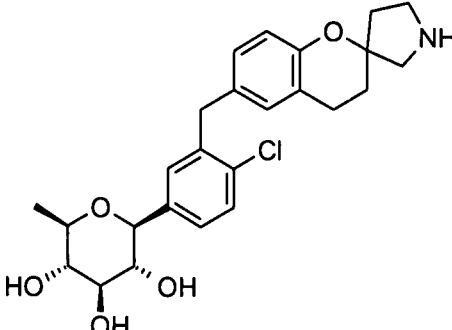
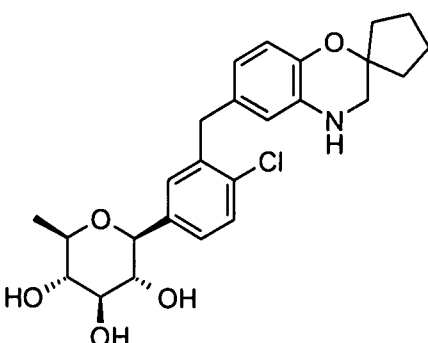
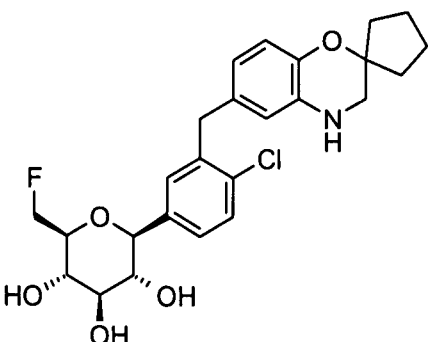
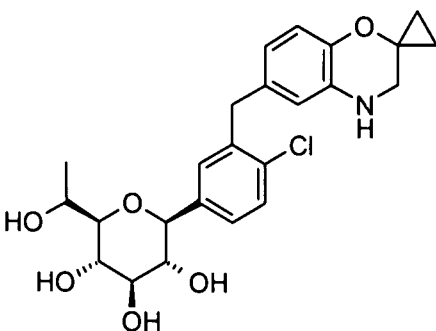
以下實例清單(但不限於此等實例)亦可根據上文所述之一般合成
程序來合成：

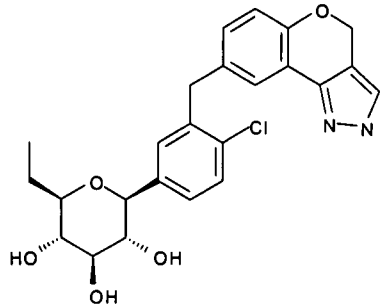
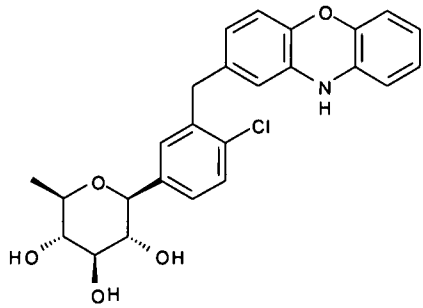
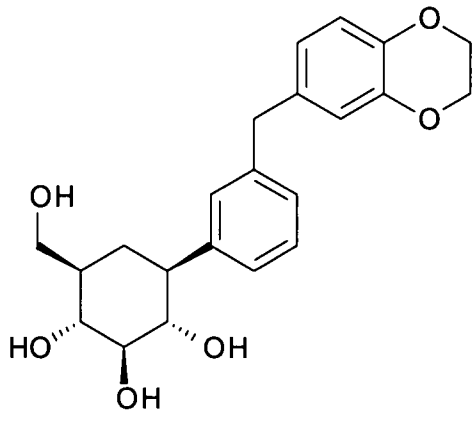
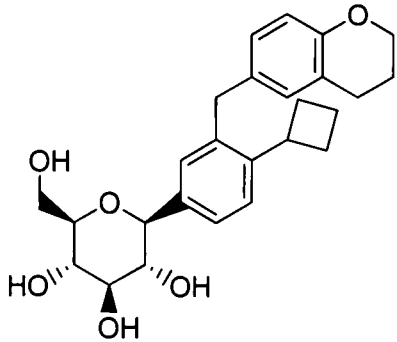
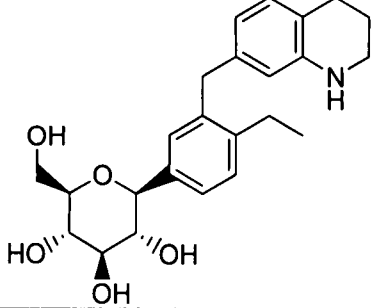
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-吡喃-6-基甲基-4-甲 基-苯基)-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-吡喃-6-基甲基-4-羥 基-苯基)-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-吡喃-6-基甲基-4-乙 氧基-苯基)-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5- 三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-吡喃-6-基甲基-4-吡 唑-1-基-苯基)-6-羥基甲基-四氫-哌喃-3,4,5- 三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-吡喃-6-基甲基-2-羥 基-4-甲基-苯基)-6-羥基甲基-四氫-哌喃- 3,4,5-三醇

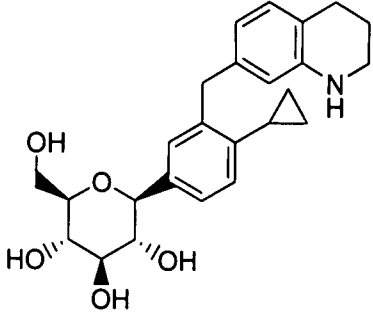
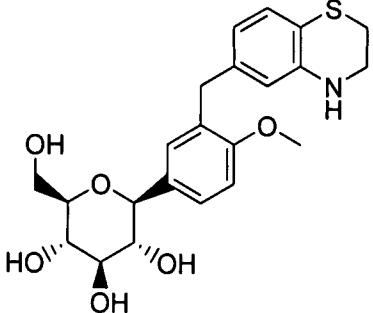
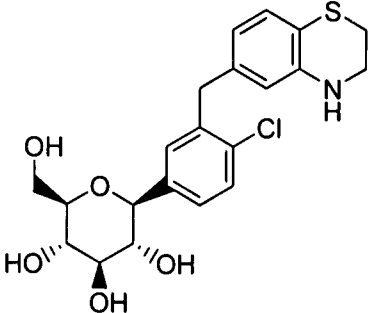
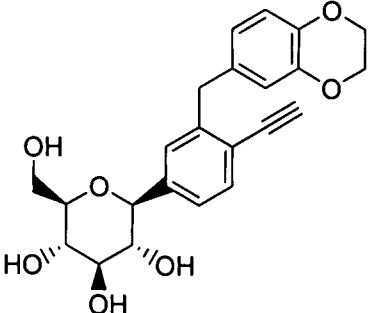
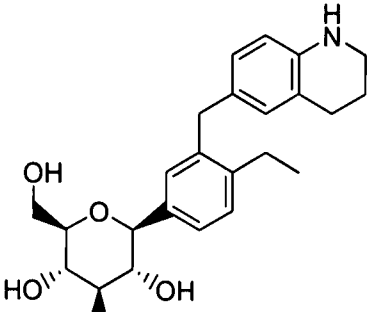
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4- 二氫 -2H- 苯并 [1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-羟基-苯基]-6-羟基 甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4- 二氫 -2H- 苯并 [1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-乙氧基-苯基]-6-羟基 甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4- 二氫 -2H- 苯并 [1,4]噁嗪-6-基甲基)-4-吡唑-1-基-苯基]-6-羟基 甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4- 二氫 -2H- 苯并 [1,4]噁嗪-6-基甲基)-2-羟基-4-甲基-苯基]-6-羟基 甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4- 二氫 -2H- 苯并 [1,4]噁嗪-6-基甲基)-2-羟基-4-甲基-苯基]-6-羟基 甲基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇
	(2R,3S,4R,5R,6S)-2-(羟基甲基)-6-[4-甲基-3-(螺[吡烷-4,1'-环丙烷]-6-基甲基)苯基]四 氫哌喃-3,4,5-三醇

	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-乙氧基-3-(螺[3,4-二氢-1,4-苯并噁唞-2,1'-环戊烷]-6-基甲基)苯基]-6-(羟基甲基)四氢吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(螺[3,4-二氢-1,4-苯并噁唞-2,1'-环丙烷]-6-基甲基)苯基]-6-(羟基甲基)四氢吡喃-3,4,5-三醇
	(2R,3S,4R,5R,6S)-2-羟基甲基-6-[4-甲基-3-(1-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉-6-基甲基)-苯基]-四氢-吡喃-3,4,5-三醇
	6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-四氢-吡喃-2-基)-苄基]-吡啶-2-甲酸酰胺
	{6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-四氢-吡喃-2-基)-苄基]-2,3-二氢-苯并[1,4]噁唞-4-基}-乙酸
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(1-甲基-1,4-二氢-吡烯并[4,3-b]吡咯-8-基甲基)-苯基]-6-羟基甲基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇

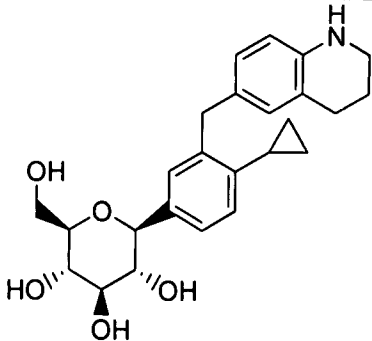
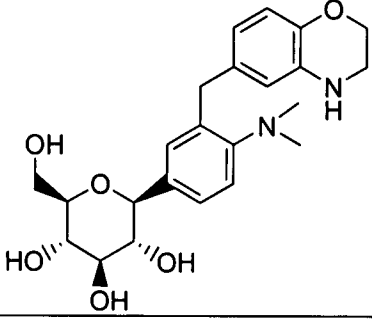
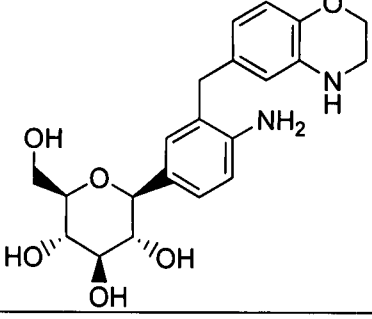
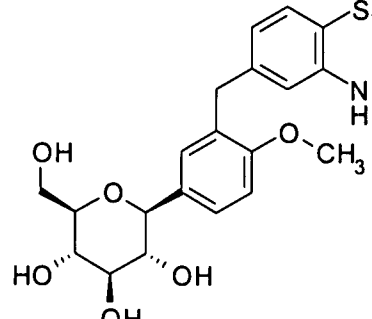
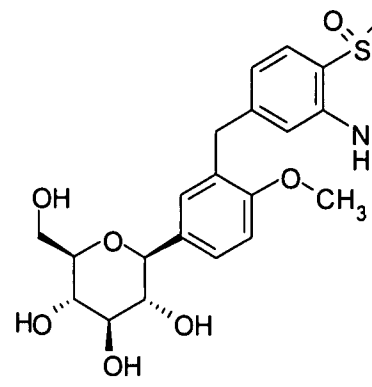
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(1,1a,2,7a-四氢-7-氧-環丙并[b]萘-4-基甲基)-苯基]-6-羟基甲基-四氢-哌喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(8-氟-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羟基甲基-四氢-哌喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(8-氟-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-6-羟基甲基-四氢-哌喃-3,4,5-三醇
	6-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-四氢-哌喃-2-基)-苄基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(2-甲基-2,3-二氢-1H-異吲哚-5-基甲基)-苯基]-6-羟基甲基-四氢-哌喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(螺[環丙烷-1,1'-異吲哚]-7'-基甲基)苯基]-6-(羟基甲基)四氢哌喃-3,4,5-三醇

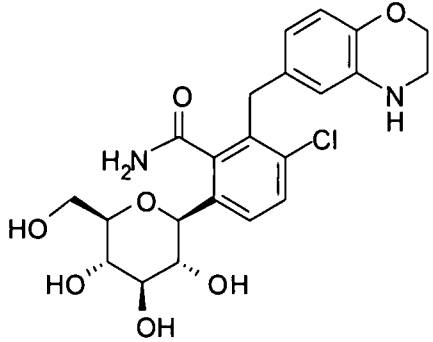
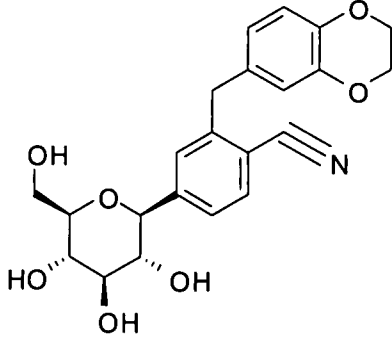
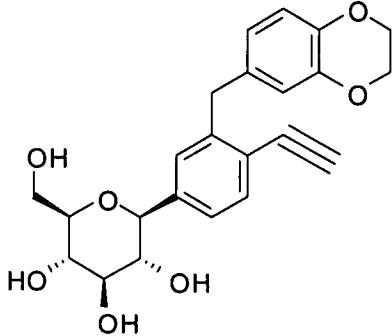
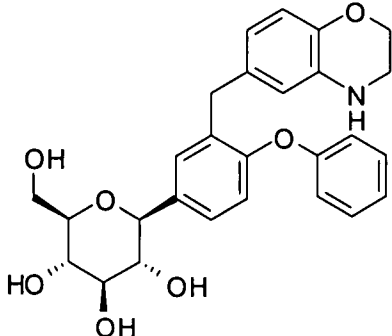
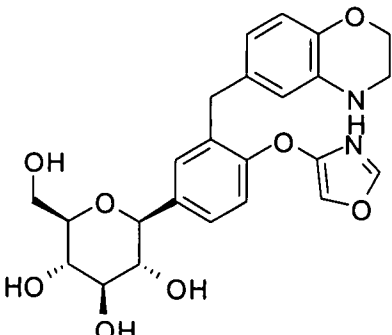
	(2R,3S,4S,5R,6S)-2- 甲基 -6-[4- 甲基 -3-(螺 [吡喃-4,1'-环丙烷]-6-基甲基)苯基]四氢吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4- 氯 -3-(螺 [吡喃-2,3'-吡咯啉]-6-基甲基)苯基]-6-甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4- 氯 -3-(螺 [3,4- 二氢 -1,4-苯并噁唞-2,1'-环戊烷]-6-基甲基)苯基]-6-甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4- 氯 -3-(螺 [3,4- 二氢 -1,4-苯并噁唞-2,1'-环戊烷]-6-基甲基)苯基]-6-(氟甲基)四氢吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4- 氯 -3-(螺 [3,4- 二氢 -1,4-苯并噁唞-2,1'-环丙烷]-6-基甲基)苯基]-6-(1-羟基乙基)四氢吡喃-3,4,5-三醇

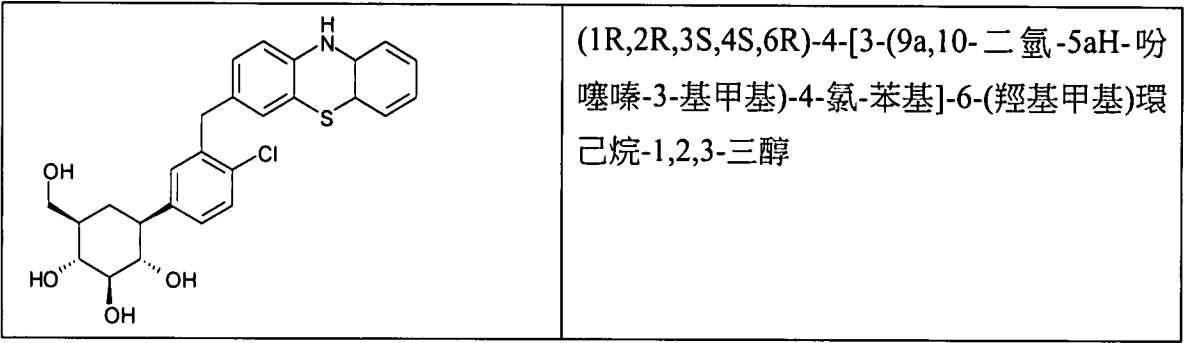
	(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-氯-3-(2,4-二氢吡啶并[4,3-c]吡唑-8-基甲基)苯基]-6-乙基-四氢吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-氯-3-(10H-啡噁嗪-2-基甲基)苯基]-6-甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基甲基)-4-异丙基-苯基]-6-(羟基甲基)四氢吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(吡烷-6-基甲基)-4-环丁基-苯基]-6-(羟基甲基)四氢吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-乙基-3-(1,2,3,4-四氢喹啉-7-基甲基)苯基]-6-(羟基甲基)四氢吡喃-3,4,5-三醇

	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基-3-(1,2,3,4-四氫喹啉-7-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻嗪-6-基甲基)-4-甲氧基-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噻嗪-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙炔基-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-乙基-3-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-乙基-3-(1,2,3,4-四氢喹啉-6-基甲基)苯基]-6-(羟基甲基)四氢吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-6-基甲基)-4-甲氧基-苯基]-6-(羟基甲基)四氢吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪-6-基甲基)苯基]-6-(羟基甲基)四氢吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(噻烷-6-基甲基)-4-甲基磺基-苯基]-6-(羟基甲基)四氢吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(噻烷-6-基甲基)-4-甲磺基-苯基]-6-(羟基甲基)四氢吡喃-3,4,5-三醇

	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基-3-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基甲基)-4-二甲基胺基-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-胺基-3-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基甲基)苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基甲基)-4-甲氧基-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-[(1,1-二側氧基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)甲基]-4-甲氧基-苯基]-6-(羥基甲基)四氫吡喃-3,4,5-三醇

	3-氯-2-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁唞-6-基甲基)-6-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢吡喃-2-基]苯甲酰胺
	2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-7-基甲基)-4-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢吡喃-2-基]苯甲腈
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-7-基甲基)-4-乙炔基-苯基]-6-(羟基甲基)四氢吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁唞-6-基甲基)-4-苯氧基-苯基]-6-(羟基甲基)四氢吡喃-3,4,5-三醇
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁唞-6-基甲基)-4-噁唑-4-基氧基-苯基]-6-(羟基甲基)四氢吡喃-3,4,5-三醇



可使用下列測試程序證明式I化合物對鈉依賴性葡萄糖共轉運體 SGLT、SGLT1及SGLT2之抑制作用。

物質抑制SGLT-2活性之能力可依如下測試法來證明：其中以含有人類鈉葡萄糖共轉運體2之編碼序列之cDNA (Genbank寄存編號 NM_003041)(CHO-hSGLT2 或 HEK-hSGLT2) 的表現載體 pZeoSV(Invitrogen，EMBL寄存編號L36849)穩定轉染CHO-K1細胞株(ATCC第CCL 6 1號)或者HEK293細胞株(ATCC第CRL-1573號)。此等細胞株以鈉依賴性方式將經14 C-標記之 α -甲基-葡萄糖哌喃糖苷(14 C-AMG，Amersham)轉運至細胞內部。

如下進行SGLT-2檢測：在含有10%胎牛血清及250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 勻黴素(zeocin)(Invitrogen)之漢姆氏F12培養基(Ham's F12 Medium)(BioWhittaker)中培養CHO-hSGLT2細胞，且在含有10%胎牛血清及250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 勻黴素(Invitrogen)之DMEM培養基中培養HEK293-hSGLT2細胞。藉由以PBS洗滌兩次且隨後以胰蛋白酶/EDTA處理，使細胞自培養燒瓶剝離。在添加細胞培養基後，將細胞離心，再懸浮於培養基中，且在Casy細胞計數器中計數。隨後以每孔40,000個細胞塗鋪於以聚-D-離胺酸塗佈之白色96孔培養盤中，且在37°C及5% CO_2 下培育隔夜。以250 μl 檢測緩衝液(亨氏平衡鹽溶液(Hanks Balanced Salt Solution)，137 mM NaCl、5.4 mM KCl、2.8 mM CaCl_2 、1.2 mM MgSO_4 及10 mM HEPES(pH 7.4)、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 健他黴素(gentamycin))洗滌細胞兩次。隨後將250 μl 檢測緩衝液及5 μl 測試化合物添加至各孔

中，且在培育箱中再培育培養盤15分鐘。使用5 µl 10% DMSO作為陰性對照。藉由將5 µl 14 C-AMG(0.05 µCi)添加至各孔中開始反應。在37℃及5% CO₂下培育2小時後，以250 µl PBS(200C)再次洗滌細胞且隨後藉由添加25 µl 0.1 N NaOH進行溶解(37℃下5分鐘)。將200 µl MicroScint20(Packard)添加至各孔中且在37℃下再繼續培育20分鐘。在此培育後，使用14 C閃爍程式，在Topcount(Packard)中量測所吸收14 C-AMG之放射性。

為了測定相對於人類SGLT1之選擇性，建立類似測試法，在該測試法中，改用在 CHO-K1 或 HEK293 細胞中表現 hSGLTI 之 cDNA(Genbank寄存編號NM000343)替代hSGLT2 cDNA。

本發明化合物可例如具有1000 nM以下，尤其100 nM以下，最佳10 nM以下之EC50值。在上述檢測中評估以上實例之標題化合物且其結果整理於表1中。

表1

實例編號	SGLT2 IC ₅₀ nM(n=1-4)	SGLT1 IC ₅₀ nM(n=1-4)
1	2.7	655
2	11.1	2500
3	16	-
4	65	-
8	0.25	725
9	7.2	-
10	18	-
11	1.4	-
14	5.5	800
15	0.2	650
16	0.15	750
17	0.8	480
20	0.55	>3700
21	0.2	1100

22	0.4	-
24	1.3	31000
25	1.5	40
28	0.33	1000
29	84.5	7000
31	1.2	404
33	11	157
35	9.5	1100
36	28	-
38	14.4	-
41	16.2	1620
42	0.35	105
43	3.9	59
46	14	>3900
47	16.5	>3200
60	2.2	9
62	0.5	22
65	2.7	170
66	0.9	100
69	1.2	37
71	1.5	19

可見本發明化合物適用作SGLT之抑制劑，且因此適用於治療由SGLT介導之疾病及病狀，諸如本文中揭示之代謝障礙。

本發明化合物之共晶體

方法1：本發明化合物與L-脯胺酸之1:1共晶體

藉由以下方法，自實例8、60、62及71製備脯胺酸共晶體。下文給出之程序係關於製備約543 mg實例73-76之共晶體。

將實例8、60、62或71(約4.28 mg)及L-脯胺酸(1.15 g)以1:1之莫耳比溶於25 ml圓底燒瓶中之10 ml乙醇中且在90℃下回流1小時。隨後在真空下(使用旋轉真空蒸發器)移除乙醇得到膠黏性糊狀物。將此膠黏性糊狀物在室溫下在20 ml己烷中攪拌5小時(對於實例60及62)，攪

拌隔夜(對於實例8)及攪拌2天(對於實例71)。隨後傾析己烷得到自由流動之固體。藉由此方法製備之共晶體之表徵資料展示於實例73-76中。

使用下列條件量測實例73-76之粉末X射線繞射圖：

掃描軸：Gonio

起始位置($2\theta^\circ$)：2.5167

結束位置($2\theta^\circ$)：49.9707

步長($2\theta^\circ$)：0.0330

掃描間隔時間(秒)：10.1600

掃描類型：連續

PSD模式：掃描

PSD長度($2\theta^\circ$)：2.12

差量($2\theta^\circ$)：0.0000

發散狹縫類型：自動

照射長度(mm)：10.00

試樣長度(mm)：10.00

量測溫度($^\circ\text{C}$)：25.00

陰極材料：Cu

K- α_1 ($\text{\AA}$)：1.54060

K- α_2 ($\text{\AA}$)：1.54443

K- β ($\text{\AA}$)：1.39225

K-A2/K-A1比率：0.50000

產生器設定：40 mA，45 kV

測角計半徑(mm)：240.00

距離聚焦-發散狹縫(mm)：100.00

入射光單色器：無

旋轉：有

實例73：脯胺酸與(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之1:1共晶體

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噁嗪-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇(實例8)最初為完全非晶形，但與脯胺酸形成結晶錯合物。藉由粉末X射線繞射(PXRD)分析來確認此錯合物。藉由NMR光譜法及HPLC發現在藉由上述方法製備之共晶體中實例8與L-脯胺酸之化學計量為1:1。藉由方法1製備之實例8與脯胺酸之共晶體的表徵資料展示於表1中。實例8與脯胺酸之共晶體的最突出粉末X射線繞射峰之相對強度展示於表1A中。

表1

	實例8	脯胺酸	實例8與脯胺酸之1:1共晶體
IR(cm-1)	3337, 2875, 1613, 1594, 1513, 1478, 1352, 1315, 1289, 1211, 1083, 1039, 886, 819	3053, 2983, 2777, 2369, 1617, 1560, 1449, 1405, 1377, 1294, 1256, 1169, 1085, 1035, 983, 849	3585, 3208, 2914, 1622, 1591, 1513, 1480, 1457, 1406, 1369, 1317, 1291, 1214, 1127, 1075, 1034, 959, 922, 883, 836, 793
MP(°C)	74-126	205分解	85-87
PXRD(2θ)	非晶形	15.14, 18.04, 19.57, 24.80, 30.57, 32.16, 39.79, 36.56, 37.65, 37.65	5.7, 12.9, 16.6, 17.0, 19.3, 20.6, 22.3, 23.2, 25.2, 25.7, 26.5, 27.6
DSC(°C)	由74-126觀察到寬峰	在205下觀察到銳峰	在63.78、104.34及155.53下觀察到三個峰

表 1A

角(2-θ)	相對強度(%)	角(2-θ)	相對強度(%)
5.7	28.37	22.3	13.34
12.9	12.28	23.2	55.29
16.6	16.69	25.2	25.48
17.0	33.15	25.7	12.95
19.3	100.00	26.5	20.58
20.6	13.03	27.6	16.72

實例 74：脯胺酸與(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之1:1共晶體

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-環丙基-3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇(實例60)最初為完全非晶形，但與脯胺酸形成結晶錯合物。藉由粉末X射線繞射(PXRD)分析來確認此錯合物。藉由NMR光譜法及HPLC發現在藉由方法1製備之共晶體中實例60與L-脯胺酸之化學計量為1:1。藉由上述方法製備之實例60與脯胺酸之共晶體的表徵資料展示於表2中。實例60與脯胺酸之共晶體的最突出粉末X射線繞射峰之相對強度展示於表2A中。

表 2

	實例60	脯胺酸	實例60與脯胺酸之1:1共晶體
IR (cm-1)	3349, 2930, 2875, 1589, 1506, 1458, 1429, 1360, 1284, 1258, 1203, 1124, 1086, 1068, 1020, 917, 886	3053, 2983, 2777, 2369, 1617, 1560, 1449, 1405, 1377, 1294, 1256, 1169, 1085, 1035, 983, 849	3334, 2918, 2880, 1613, 1589, 1505, 1455, 1427, 1402, 1374, 1310, 1279, 1262, 1199, 1165, 1124, 1083, 1068, 1041, 1019, 954

MP(°C)	75-118	205分解	148-158
PXRD (2θ)	非晶形	15.14, 18.04, 19.57, 24.80, 30.57, 32.16, 39.79, 36.56, 37.65, 37.65	4.07, 15.41, 15.80, 16.16, 16.68, 17.04, 17.59, 18.16, 18.67, 19.53, 19.91, 20.36, 21.47, 21.88, 22.23, 23.84, 26.98, 32.32
DSC(°C)	由75-118觀察到寬峰	在205下觀察到銳峰	在150.58下觀察到銳峰

表 2A

角(2-θ)	相對強度(%)	角(2-θ)	相對強度(%)
4.07	25.22	19.53	32.80
15.41	19.85	19.91	76.22
15.80	44.90	20.36	52.35
16.16	87.61	21.47	34.08
16.68	100.00	21.88	48.13
17.04	36.50	22.23	27.34
17.59	81.41	23.84	25.74
18.16	51.31	26.98	19.61
18.67	36.27	32.32	15.11

實例 75：脯胺酸與 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之 1:1 共晶體

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇(實例 62)最初為完全非晶形，但與脯胺酸形成結晶錯合物。藉由粉末 X 射線繞射(PXRD)分析來確認此錯合物。藉由 NMR 光譜法及 HPLC 發現在藉由方法 1 製備之共晶體中實例 62 與 L-脯胺酸之化學計量為 1:1。藉由方法 1 製備之實例 62 與脯胺酸之共晶體的表徵資料展示於表 3 中。實例 62 與脯胺酸之共晶體的最突出粉末 X 射線繞射峰之相對強度展示於表 3A 中。

表 3

	實例62	脯胺酸	實例62與脯胺酸之1:1共晶體
IR (cm-1)	3340, 2966, 2931, 2874, 1589, 1506, 1456, 1429, 1358, 1285, 1258, 1202, 1124, 1085, 1068, 955, 917, 885, 833	3053, 2983, 2777, 2369, 1617, 1560, 1449, 1405, 1377, 1294, 1256, 1169, 1085, 1035, 983, 849	3316, 3198, 2965, 2913, 2873, 2679, 1605, 1505, 1455, 1427, 1409, 1358, 1311, 1286, 1257, 1201, 1127, 1085, 1069, 1018, 1004, 918, 884
MP(°C)	76-123	205分解	146-151
PXRD (2θ)	非晶形	15.14, 18.04, 19.57, 24.80, 30.57, 32.16, 39.79, 36.56, 37.65, 37.65	3.70, 9.68, 11.07, 14.26, 14.80, 15.40, 16.12, 16.59, 17.31, 17.98, 18.36, 18.88, 20.42, 21.18, 22.50, 23.78, 24.56, 25.79, 27.46, 31.97, 32.46
DSC(°C)	由75-118觀察到寬峰	在205下觀察到銳峰	在152.15及163.81下觀察到 兩個峰

表 3A

角(2-θ)	相對強度(%)	角(2-θ)	相對強度(%)
3.70	15.78	18.36	25.18
9.68	10.68	18.88	36.33
11.07	21.21	20.42	69.29
14.26	14.81	21.18	27.94
14.80	22.97	22.50	12.25
15.40	4.98	23.78	33.08
16.12	8.45	24.56	6.92
16.59	18.78	25.79	21.69
17.31	100.0	27.46	8.90
17.60	20.35	31.97	7.65
17.98	47.20	32.46	5.98

實例 76：脯胺酸與 (2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-異丙基-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-7-基甲基)-苯基]-四氫-哌喃-3,4,5-三醇之1:1共晶體
(2R,3S,4R,5R,6S)-2-羥基甲基-6-[4-異丙基-3-(1,2,3,4-四氫-喹啉-

7-基甲基)-苯基]-四氫-吡喃-3,4,5-三醇(實例71)最初為完全非晶形，但與脯胺酸形成結晶錯合物。藉由粉末X射線繞射(PXRD)分析來確認此錯合物。藉由NMR光譜法及HPLC發現在藉由方法1製備之共晶體中實例71與L-脯胺酸之化學計量為1:1。藉由方法1製備之實例71與脯胺酸之共晶體的表徵資料展示於表4中。

表4

	實例71	脯胺酸	實例71與脯胺酸之1:1共晶體
IR (cm-1)	3318, 2959, 2928, 1659, 1614, 1578, 1498, 1464, 1446, 1361, 1313, 1180, 1084, 1010, 886, 832, 786	3053, 2983, 2777, 2369, 1617, 1560, 1449, 1405, 1377, 1294, 1256, 1169, 1085, 1035, 983, 849	3311, 2959, 2926, 1613, 1579, 1499, 1406, 1361, 1314, 1170, 1084, 1045, 1010, 833, 785
PXRD (2θ)	非晶形	15.14, 18.04, 19.57, 24.80, 30.57, 32.16, 39.79, 36.56 37.65, 37.65	5.7, 8.8, 16.4, 19.1, 2.3, 23.6, 24.5
MP(°C)	76-120	205分解	145-148
DSC(°C)	在76-120下觀察到寬峰	在205下觀察到銳峰	在156.29及158.38下觀察到兩個峰

實例77：脯胺酸與(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之1:1共晶體

方法2：實例62與L-脯胺酸之1:1共晶體

將(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇(實例62，1500 mg，3.6 mmol)、L-脯胺酸(415 mg，3.6 mmol)及乙醇(23 mL)添加至裝備有氮氣淨化、磁力攪拌棒、溫度計套及氯化鈣防護管之50 mL 3頸圓底燒瓶中且在25-30℃下攪拌混合物30分鐘，隨後加熱至回流。

觀察到澄清溶液，將其回流30分鐘，隨後緩慢冷卻至25-30℃，產生沈澱物。添加二異丙醚(DIPE, 23 mL)，同時將混合物維持在25-30℃下，且在相同溫度下再連續攪拌1至2小時。使用真空(氮氣氛圍)，藉由過濾收集沈澱物，且相繼以乙醇-DIPE混合物(1:1 v/v, 10 ml)及DIPE(23 mL)洗滌濾餅。在65-70℃下真空乾燥產物5-6小時。藉由差示掃描熱量測定(DSC)觀察到熔點為136℃ (ΔH 53 J/g)且展示於圖1中。粉末X射線繞射(PXRD)譜展示於圖2中。

實例 78：脯胺酸與 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇之2:1共晶體

方法3：實例62與L-脯胺酸之1:2共晶體

在攪拌下將(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[3-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-6-基甲基)-4-乙基-苯基]-6-羥基甲基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇(實例62, 1 kg)添加至15 L乙醇中，同時將混合物維持在20-25℃下。在20-25℃下攪拌混合物10分鐘，隨後添加L-脯胺酸(537 gm)，同時將混合物維持在20-25℃下。在此溫度下攪拌混合物30分鐘，隨後加熱至回流且回流30分鐘。將混合物緩慢冷卻至25-30℃，隨後攪拌1小時。添加DIPE(15 L)，同時將溫度維持在25-30℃下，且在此溫度下攪拌混合物1小時。藉由過濾收集沈澱產物且以DIPE(5 L)洗滌產物。在65-70℃下風乾產物得到1.22 kg(79%)實例62與L-脯胺酸之1:2共晶體。藉由差示掃描熱量測定(DSC)觀察到熔點為176℃ (ΔH 85 J/g)且展示於圖3中。粉末X射線繞射(PXRD)譜展示於圖4中。實例62與脯胺酸之1:2共晶體之最突出粉末X射線繞射峰的相對強度展示於表5中。

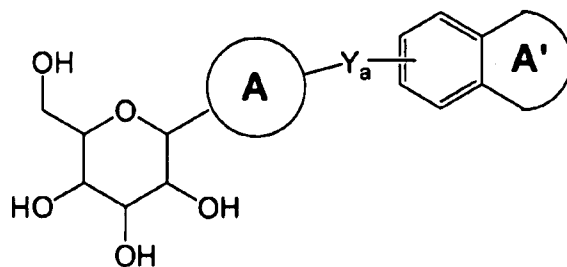
表 5

角(2- θ)	相對強度(%)	角(2- θ)	相對強度(%)
6.1	28.1	17.8	100.0
9.1	53.9	18.9	39.0
12.8	22.7	20.9	39.5
15.2	34.4	28.4	20.4
16.5	28.3	-	-

應理解僅以實例描述本發明且可在本發明之範疇及精神內作出修改。

申請專利範圍

1. 一種式(V-i)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製造藥物之用途，該藥物係用以治療糖尿病，

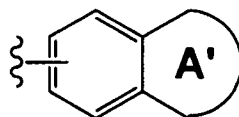


(V-i)

其中：

環A為經一個選自C₁₋₄烷基及C₃₋₇環烷基之取代基取代的苯基；
其中Y_a位於四氫呋喃環之間位且該一個取代基位於四氫呋喃環之對位；

該下式之部分

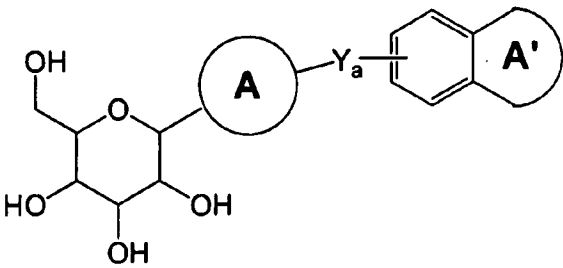


係選自由下列所組成之結構：



及，Y_a係CH₂。

2. 一種式(V-i)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製造藥物之用途，該藥物係用以治療哺乳動物之由鈉D-葡萄糖共轉運體介導之疾病或病狀，其中該疾病或病狀係選自由下列所組成之群：糖尿病、X症候群、胰島素抗性、葡萄糖耐受性降低、血脂異常、肥胖症、高血壓、微白蛋白血症及因高血糖症引起之複雜症狀，



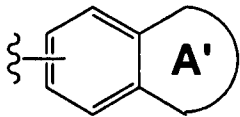
(V-i)

其中：

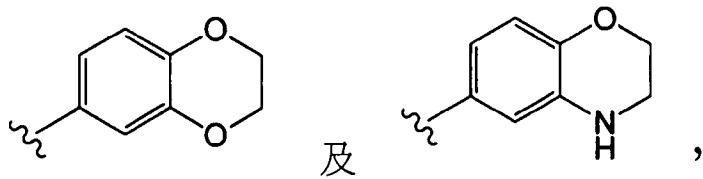
環A為經一個選自C₁₋₄烷基及C₃₋₇環烷基之取代基取代的苯基；

其中Y_a位於四氫呋喃環之間位且該一個取代基位於四氫呋喃環之對位；

該下式之部分

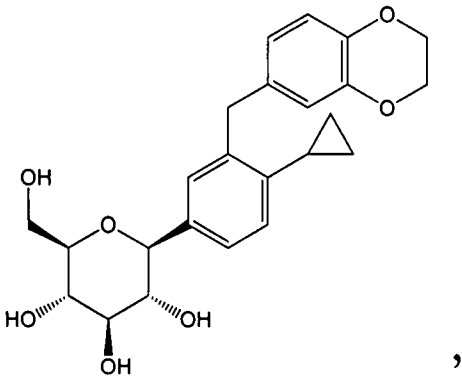


係選自由下列所組成之結構：



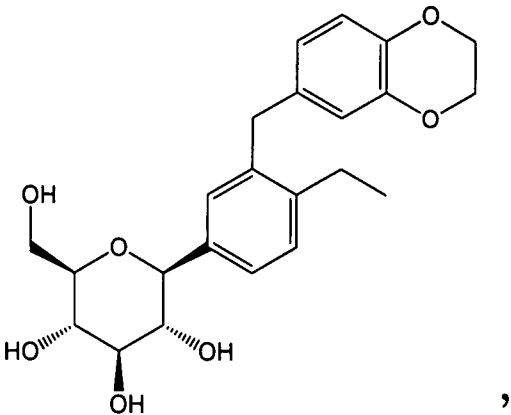
及，Y_a係CH₂。

3. 如請求項1或2之用途，其中該化合物係下式：



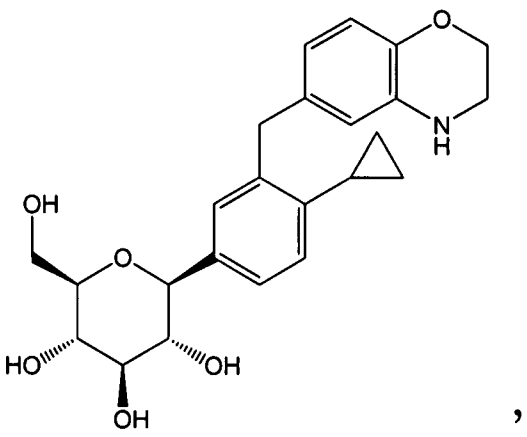
或其醫藥學上可接受之鹽。

4. 如請求項1或2之用途，其中該化合物係下式：



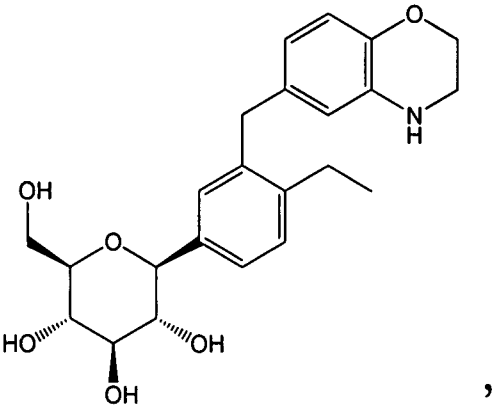
或其醫藥學上可接受之鹽。

5. 如請求項1或2之用途，其中該化合物係下式：



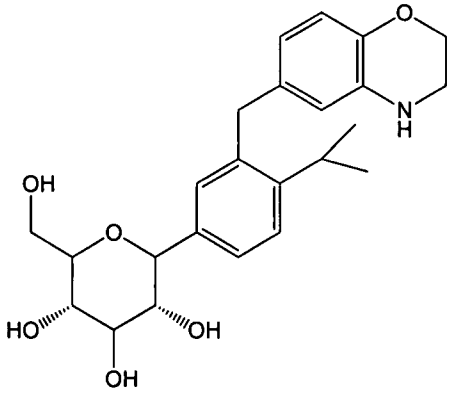
或其醫藥學上可接受之鹽。

6. 如請求項1或2之用途，其中該化合物係下式：



或其醫藥學上可接受之鹽。

7. 如請求項1或2之用途，其中該化合物係下式：



或其醫藥學上可接受之鹽。

圖式

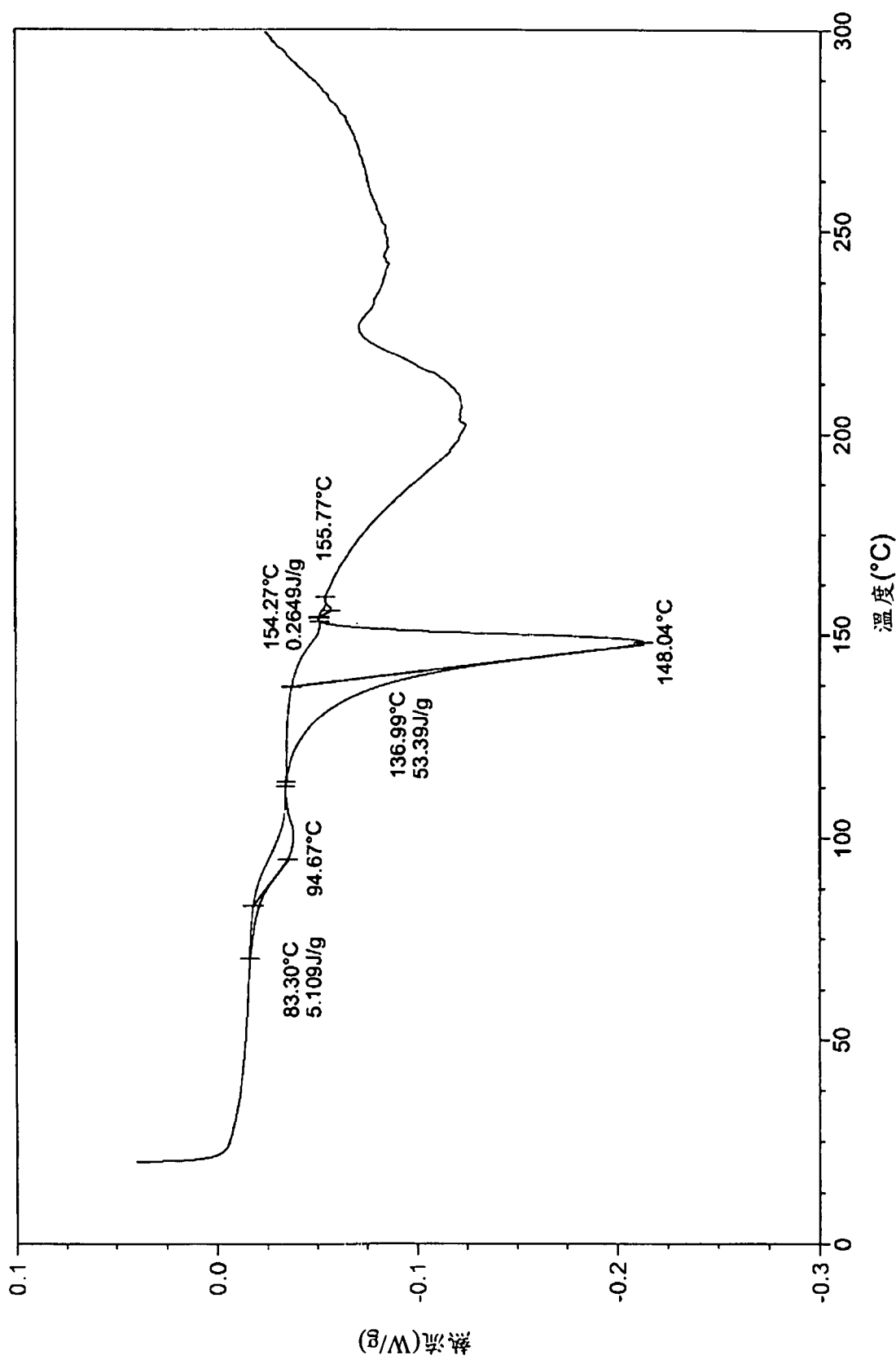
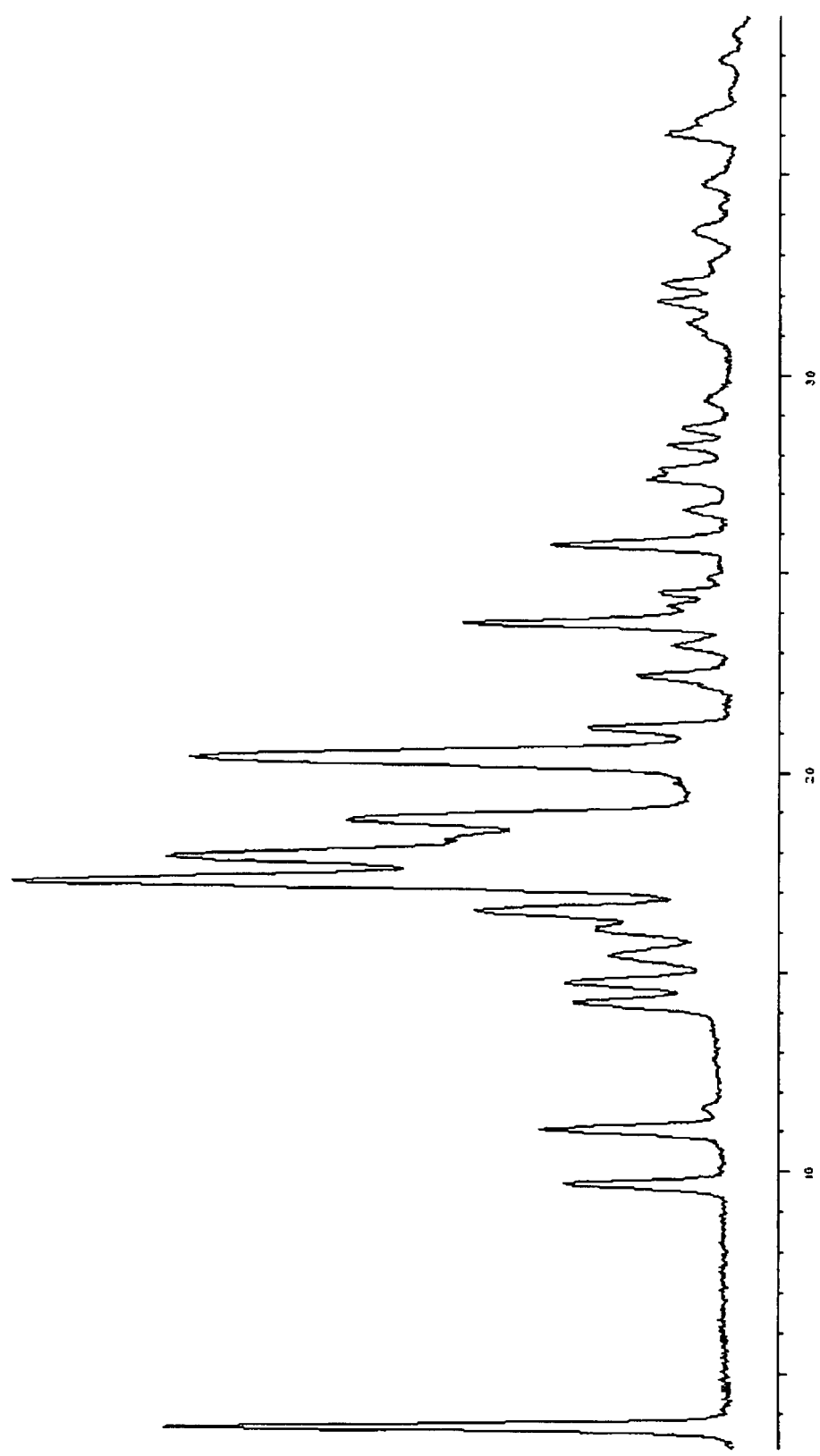


圖 1



2θ標度

圖 2

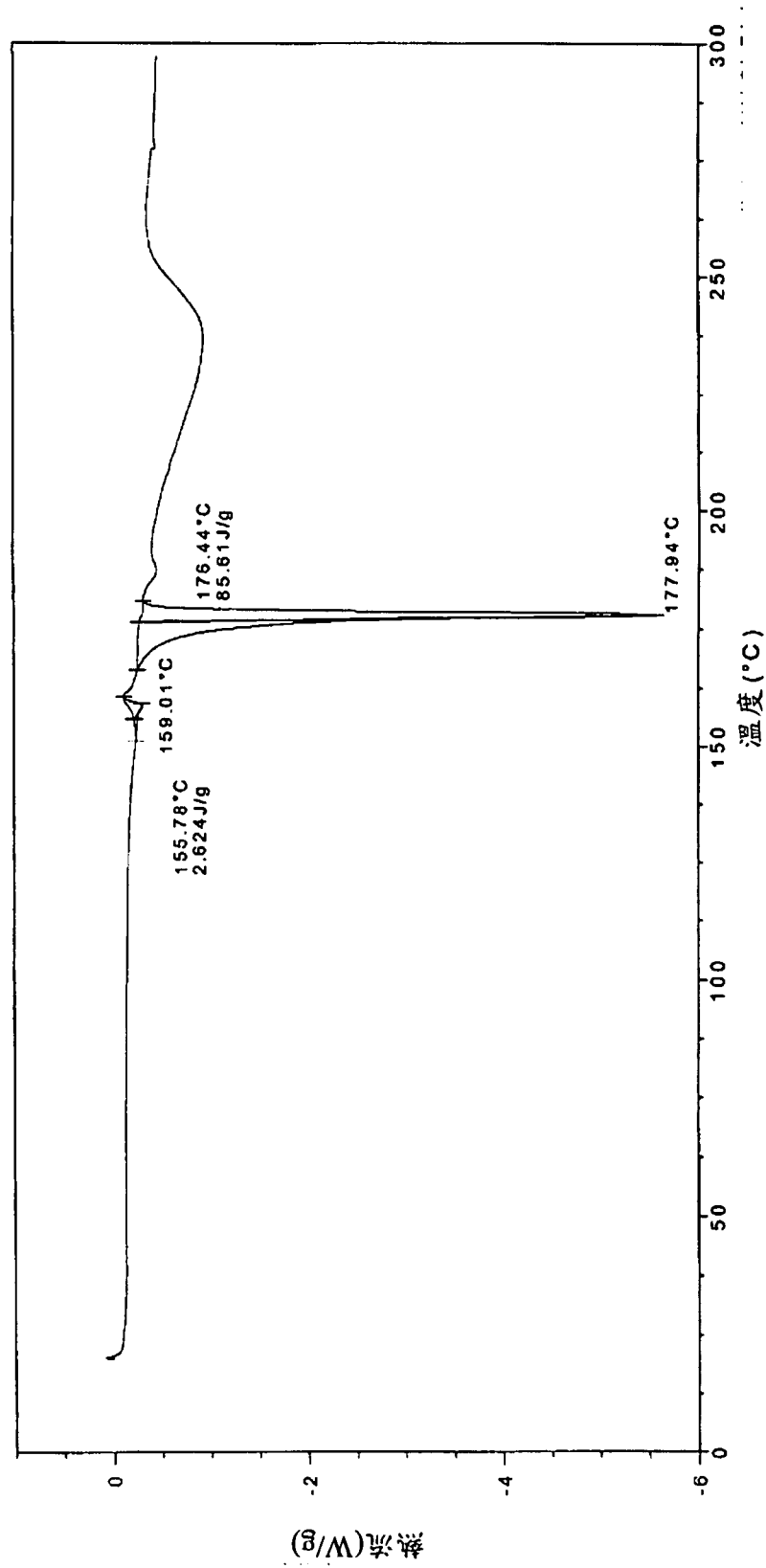


圖 3

圖 4

