

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97112029

※申請日期：97.4.2

※IPC 分類：~~C07C, C07D~~; A61K^{31/35} (2006.01)

~~A61K~~^{31/70} (2006.01)
~~A61D~~^{309/10} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

苄基糖苷衍生物及其使用方法

BENZYLIC GLYCOSIDE DERIVATIVES AND METHODS OF USE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商泰瑞克公司
THERACOS, INC.

代表人：(中文/英文)

愛德華 P 亞曼涂
AMENTO, EDWARD P.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州森尼維爾市單爾雷街550號
550 DEL REY AVE., SUNNYVALE, CA 94085-3528, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 14 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 陳淵偉
CHEN, YUANWEI
2. 馮焱
FENG, YAN
3. 許百華
XU, BAIHUA
4. 呂彬華
LV, BINHUA
5. 布萊恩 席德
SEED, BRIAN
6. 麥可 J 海德
HADD, MICHAEL J.
7. 程華威
CHENG, HUAWEI
8. 澤林 昇
SHENG, ZELIN
9. 胥敏
XU, MIN
10. 王聰娜
WANG, CONGNA
11. 杜計燕
DU, JIYAN
12. 張麗麗
ZHANG, LILI
13. 徐鵠
XU, GE
14. 吳岳林
WU, YUELIN

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 中華人民共和國 P.R.C.
3. 中華人民共和國 P.R.C.
4. 中華人民共和國 P.R.C.
5. 美國 U.S.A.
6. 美國 U.S.A.
7. 中華人民共和國 P.R.C.
8. 美國 U.S.A.
9. 中華人民共和國 P.R.C.
10. 中華人民共和國 P.R.C.
11. 中華人民共和國 P.R.C.
12. 中華人民共和國 P.R.C.
13. 中華人民共和國 P.R.C.
14. 中華人民共和國 P.R.C.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2007年04月02日；60/909,672

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明提供一種對鈉依賴性葡萄糖協同轉運體 SGLT 具有抑制效應之化合物。本發明亦提供醫藥組合物，製備該等化合物、合成中間物之方法及獨立地或與其他治療劑組合使用該等化合物來治療受 SGLT 抑制影響之疾病及病狀之方法。

六、英文發明摘要：

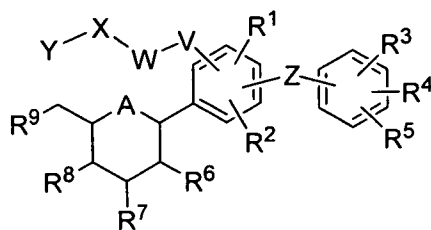
Provided are compounds having an inhibitory effect on sodium-dependent glucose cotransporter SGLT. The invention also provides pharmaceutical compositions, methods of preparing the compounds, synthetic intermediates, and methods of using the compounds, independently or in combination with other therapeutic agents, for treating diseases and conditions which are affected by SGLT inhibition.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (1) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

九、發明說明：

本申請案主張揭示內容以引用的方式併入本文中之2007年4月2日申請之美國臨時申請案第60/909,672號之權益。

【先前技術】

根據世界衛生組織(World Health Organization)，世界上約有1億5千萬人患有糖尿病。兩種主要形式之糖尿病為胰腺無法產生胰島素之1型糖尿病，及身體無法對所產生之胰島素正確反應(胰島素抗性)之2型糖尿病。佔所有糖尿病病例約90%之2型糖尿病目前最常見。在兩種類型之糖尿病中，缺少胰島素作用或缺少對胰島素的正確反應導致血清葡萄糖含量升高(高血糖症)。與糖尿病相關之嚴重併發症包括視網膜病變(導致視覺受損或失明)、心血管疾病、腎炎、神經病、潰瘍及糖尿病性足病。

目前患有1型糖尿病之個體需要胰島素治療。儘管在許多情況下，2型糖尿病可以飲食及運動來控制，但亦經常需要藥物介入。除約三分之一患有2型糖尿病之患者需要之胰島素以外，目前抗糖尿病療法包括雙胍(其減少肝臟中之葡萄糖產生且增加對胰島素之敏感性)、磺醯脲及美格替耐(meglitinide)(其刺激胰島素產生)、 α -葡糖苷酶抑制劑(其延緩澱粉吸收及葡萄糖產生)及噻唑烷二酮(其增加胰島素敏感性)。此等藥物通常組合使用，且即便如此亦可能不提供充分血糖控制或可產生不合乎需要的副作用。該等副作用包括乳酸中毒(雙胍)、低血糖症(磺醯脲)及水腫及體重增加(噻唑烷二酮)。因此，高度需要提供改良之血糖控制且無此

等不利作用之新抗糖尿病劑。

在糖尿病及相關病症中一個有前景的治療介入標靶為腎臟之葡萄糖轉運系統。細胞葡萄糖轉運係藉由促進型("被動")葡萄糖轉運體(GLUT)或鈉依賴性("主動")葡萄糖協同轉運體(SGLT)來進行。SGLT1主要在小腸刷狀緣中發現，而SGLT2位於腎近曲小管中且據報導負責腎臟之大多數葡萄糖吸收。最近研究表明，對腎臟SGLT之抑制可為藉由增加尿中排泄之葡萄糖量來治療高血糖症之適用方法(Arakawa K等人，Br J Pharmacol 132:578-86, 2001；Oku A等人，Diabetes 48:1794-1800, 1999)。此治療方法之可能性進一步由在家族性腎性糖尿(一種以在存在正常血清葡萄糖含量且不存在一般腎功能不良或其他疾病情況下尿葡萄糖排泄為特徵之明顯良性症候群)之情況下存在SGLT2基因之突變的最近發現結果所支持(Santer R等人，J Am Soc Nephrol 14:2873-82, 2003)。因此，抑制SGLT(尤其SGLT2)之化合物為用作抗糖尿病藥物之有前景的候選物。適用於抑制SGLT之先前所述之化合物包括C-糖苷衍生物(諸如描述於US 6414126、US 6936590、US 20050209166、US 20050233988、WO 2005085237、US 7094763、US 20060122126及WO 2006108842中者)、O-糖苷衍生物(諸如描述於US 6683056、US 20050187168、US 20060166899、US 20060234954及US 20060247179中者)、環己烷衍生物(諸如描述於WO 2006011469中者)及硫代葡萄糖哌喃糖苷衍生物(諸如描述於US 20050209309及WO 2006073197中者)。

【發明內容】

本發明提供對鈉依賴性葡萄糖協同轉運體 SGLT 具有抑制效應之化合物。本發明亦提供醫藥組合物，製備該等化合物、合成中間物之方法及獨立地或與其他治療劑組合使用該等化合物來治療受 SGLT 抑制影響之疾病及病狀之方法。

【實施方式】

定義

如本文中所使用之術語"鹵基"意謂選自氟、氯、溴及碘之單價鹵素基團或鹵原子。較佳鹵基為氟、氯及溴。

如本文中所使用之術語"合適取代基"意謂化學上及醫藥學上可接受之基團，亦即不顯著干擾本發明化合物製備或使本發明化合物無效之部分。該等合適取代基通常可由熟習此項技術者所選擇。合適取代基可選自由下列各基團組成之群：鹵基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆鹵烷氧基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈環烯基、(C₃-C₈環烷基)C₁-C₆烷基、(C₃-C₈環烷基)C₂-C₆烯基、(C₃-C₈環烷基)C₁-C₆烷氧基、C₃-C₇雜環烷基、(C₃-C₇雜環烷基)C₁-C₆烷基、(C₃-C₇雜環烷基)C₂-C₆烯基、(C₃-C₇雜環烷基)C₁-C₆烷氧基、羥基、羧基、側氧基、硫基、C₁-C₆烷基硫基、芳基、雜芳基、芳氧基、雜芳氧基、芳烷基、雜芳烷基、芳烷氧基、雜芳烷氧基、硝基、氰基、胺基、C₁-C₆烷基胺基、二-(C₁-C₆烷基)胺基、胺甲醯基、(C₁-C₆烷基)羰基、(C₁-C₆烷氧基)羰基、(C₁-C₆烷基)胺基羰基、二(C₁-C₆烷基)胺基羰

基、芳基羰基、芳氧基羰基、(C₁-C₆烷基)磺醯基及芳基磺醯基。以上所列出作為合適取代基之基團係如下文所定義，但合適取代基可不視情況經進一步取代。

除非另有所述，否則如本文中所使用之單獨或組合之術語"烷基"係指具有指定數目之碳原子之單價飽和脂族烴基。基團可為直鏈或支鏈，且視情況經一至三個如上所定義之合適取代基取代(若指定)。烷基之說明性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、異丙基、異丁基、異戊基、戊基、第二丁基、第三丁基、第三戊基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十二烷基、正十四烷基、正十六烷基、正十八烷基、正二十烷基及其類似基團。較佳烷基包括甲基、乙基、正丙基及異丙基。較佳之可選合適取代基包括鹵基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基及胺基。

除非另有所述，否則如本文中所使用之單獨或組合之術語"烯基"係指具有指定數目之碳原子及至少一個碳-碳雙鍵之單價脂族烴基。基團可為直鏈或支鏈，呈E或Z形式且視情況經一至三個如上所定義之合適取代基取代(若指定)。烯基之說明性實例包括(但不限於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、1,3-戊二烯基、2,4-戊二烯基、1,3-丁二烯基及其類似基團。較佳烯基包括乙烯基、1-丙烯基及2-丙烯基。較佳之可選合適取代基包括鹵基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基及胺基。

除非另有所述，否則如本文中所使用之單獨或組合之術語"炔基"係指具有指定數目之碳原子及至少一個碳-碳三鍵之單價脂族烴基。基團可為直鏈或支鏈，且視情況經一至三個如上所定義之合適取代基取代(若指定)。炔基之說明性實例包括(但不限於)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-戊炔基、3-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基及其類似基團。較佳炔基包括乙炔基、1-丙炔基及2-丙炔基。較佳之可選合適取代基包括鹵基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基及胺基。

除非另有所述，否則如本文中所使用之單獨或組合之術語"環烷基"係指具有三個或三個以上形成碳環之碳且視情況經一至三個如上所定義之合適取代基取代(若指定)之單價脂環飽和烴基。環烷基之說明性實例包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基及其類似基團。較佳之可選合適取代基包括鹵基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基及胺基。

除非另有所述，否則如本文中所使用之單獨或組合之術語"環烯基"係指具有三個或三個以上形成碳環之碳且具有至少一個碳-碳雙鍵且視情況經一至三個如上所定義之合適取代基取代(若指定)之單價脂環烴基。環烯基之說明性實例包括(但不限於)環戊烯基、環己烯基及其類似基團。較佳之可選合適取代基包括鹵基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基及胺基。

除非另有所述，否則如本文中所使用之術語"伸烷基"、

"伸烯基"、"伸炔基"、"伸環烷基"及"伸環烯基"係指藉由分別自烷基、烯基、炔基、環烷基或環烯基(該等術語係如上所定義)移除氫原子所形成之二價烴基。

除非另有所述，否則如本文中所使用之單獨或組合之術語"芳基"係指具有六至十個形成碳環之碳原子且視情況經一至三個如上所定義之合適取代基取代(若指定)之單價芳族烴基。芳基之說明性實例包括(但不限於)苯基、萘基、四氫萘基、二氫茚基及其類似基團。較佳芳基為苯基及萘基，其視情況經選自鹵基、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1 - C_3 烷氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基之相同或不同合適取代基單取代或二取代。

除非另有所述，否則如本文中所使用之單獨或組合之術語"雜環烷基"係指如上所定義之環烷基，其中環中之一或多個碳經選自N、S及O之雜原子置換。雜環烷基之說明性實例包括(但不限於)吡咯啉基、四氫呋喃基、哌嗪基、四氫哌喃基及其類似基團。

除非另有所述，否則如本文中所使用之單獨或組合之術語"雜芳基"係指具有形成五至十員單環或稠合雙環之二至九個碳及一至四個選自N、S及O之雜原子，且視情況經一至三個如上所定義之合適取代基取代(若指定)之單價芳族雜環基。雜芳基之說明性實例包括(但不限於)吡啶基、噻吩基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹啶基、喹唑啉基、苯并三嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、異苯并呋喃基、異吲哚基、

吲嗪基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、
 咪唑并吡啶基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、
 吲哚基、異噻唑基、吡唑基、吲唑基、咪唑基、三唑基、
 四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯
 基、噻唑基、呋喃基、噻吩基及其類似基團。五或六員單
 環雜芳環包括：吡啶基、噻嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪
 基、異噻唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑
 基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、
 呋喃基、噻吩基及其類似基團。具有一至四個雜原子之八
 至十員雙環雜芳環包括：喹啉基、異喹啉基、喹諾啉基、
 喹唑啉基、苯并三嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并
 三唑基、苯并異噁唑基、異苯并呋喃基、異吲哚基、吲嗪
 基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑
 并吡啶基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚
 基、吲唑基及其類似基團。較佳可選合適取代基包括一或
 二個選自鹵基、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、二氟甲基、
 三氟甲基、 C_1 - C_3 烷氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基之相同
 或不同取代基。

除非另有所述，否則如本文中所使用之單獨或組合之術
 語"烷氧基"係指烷基-O-形式之脂族基團，其中烷基係如上
 所定義。烷氧基之說明性實例包括(但不限於)甲氧基、乙氧
 基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、
 戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、第三戊氧基、己氧基、異
 己氧基、庚氧基、辛氧基及其類似基團。較佳烷氧基包括

甲氧基及乙氧基。

除非另有所述，否則如本文中所使用之術語"鹵烷基"係指經一或多個鹵素取代之如上所述之烷基。鹵烷基之說明性實例包括(但不限於)氯甲基、二氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氯乙基及其類似基團。

除非另有所述，否則如本文中所使用之術語"鹵烷氧基"係指經一或多個鹵素取代之如上所述之烷氧基。鹵烷氧基之說明性實例包括(但不限於)三氟甲氧基、二氟甲氧基及其類似基團。

除非另有所述，否則如本文中所使用之術語"胺甲醯基"係指 $-C(O)NH(R)$ 形式之單價基團，其中R為氫、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_6 環烷基或芳基(該等術語係如上所定義)。

除非另有所述，否則如本文中所使用之單獨或組合之術語"二(C_1-C_3 烷基)胺基"及"二(C_1-C_6 烷基)胺基"係指經兩個分別獨立地選自 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_6 烷基之基團取代之胺基。

如本文中所使用之術語"治療"係指延緩該術語所應用之疾病或病狀或該疾病或病狀之一或多種症狀之發作，延遲或逆轉該術語所應用之疾病或病狀或該疾病或病狀之一或多種症狀之進程，或緩解或預防該術語所應用之疾病或病狀或該疾病或病狀之一或多種症狀。

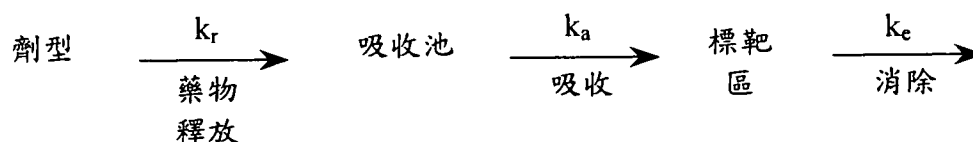
如本文中所使用之術語"投藥"意謂向受檢者經口投藥、以栓劑形式投藥、局部接觸、靜脈內、腹膜內、肌肉內、病灶內、鼻內或皮下投藥或植入緩釋裝置，例如微滲透泵。藉由任何途徑進行投藥，包括非經腸或經黏膜(例如經口、

經鼻、經陰道、經直腸或經皮)。非經腸投藥包括(例如)靜脈內、肌肉內、小動脈內、皮內、皮下、腹膜內、心室內及顱內。其他傳遞模式包括(但不限於)使用脂質體調配物、靜脈內輸液、經皮貼片及其類似模式。

如本文中所使用之術語"前藥"係指投藥後經由一些化學或生理過程活體內釋放生物活性化合物之前驅化合物(例如前藥達到生理pH值或經由酶作用轉化為生物活性化合物)。前藥自身可缺少或具有所需生物活性。

如本文中所使用之術語"化合物"係指藉由任何方式產生之分子,該等方式包括(但不限於)活體外合成或就地或活體內產生。

術語"控釋"、"持續釋放"、"延長釋放"及"定時釋放"意欲可互換地指藥物釋放並非即刻的任何含藥物調配物,亦即,藉由"控釋"調配物,經口投藥不使藥物即刻釋放至吸收池中。該術語可與*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第21版, Gennaro編, Lippencott Williams & Wilkins (2003)中所定義之"非即刻釋放"互換地使用。如其中所論述之即刻及非即刻釋放可參考以下等式在動力學上定義:



"吸收池"表示在特定吸收部位所投與藥物之溶液,且 k_r 、 k_a 及 k_e 分別為(1)自調配物釋放藥物,(2)吸收,及(3)消除之

一級速率常數。對於即刻釋放劑型而言，藥物釋放之速率常數 k_r 遠大於吸收速率常數 k_a 。對於控釋調配物而言，恰恰相反，亦即 $k_r \ll k_a$ ，使得藥物自劑型釋放之速率為藥物傳遞至標靶區中之速率限制步驟。

術語"持續釋放"及"延長釋放"係以其習知意義使用來指提供在延長之時段內(例如12小時或更長)逐漸釋放藥物，且較佳地(儘管不一定)在延長之時段內產生大體上恆定之藥物血液含量的藥物調配物。

本文中所使用之術語"延緩釋放"係指完整穿過胃且溶解於小腸中之醫藥製劑。

總則

本發明提供對鈉依賴性葡萄糖協同轉運體SGLT(較佳SGLT2)具有抑制效應之化合物。一些本發明化合物亦對鈉依賴性葡萄糖協同轉運體SGLT1具有抑制作用。由於其抑制SGLT之能力，故本發明化合物適用於治療及/或預防受抑制SGLT活性(尤其SGLT2活性)影響之任何及所有病狀及疾病。因此，本發明化合物適用於預防或治療包括(但不限於)以下疾病之疾病或病狀，尤其代謝病症：1型及2型糖尿病、高血糖症、糖尿病併發症(諸如視網膜病、腎病[例如進行性腎病]、神經病、潰瘍、微血管病及大血管病及糖尿病性足病)、胰島素抗性、代謝症候群(症候群X)、高胰島素血症、高血壓、高尿酸血症、肥胖症、水腫、血脂異常、慢性心力衰竭、動脈粥樣硬化及相關疾病。

本發明亦提供本發明化合物之醫藥學上可接受之鹽及前

藥。

本發明另外提供於醫藥學上可接受之載劑中包含有效量之本發明化合物或化合物之混合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥的醫藥組合物。

本發明進一步提供用於製備本發明化合物之合成中間物及方法。

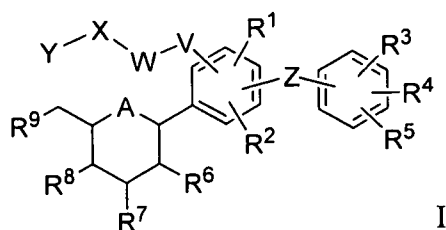
本發明亦提供獨立地或與其他治療劑組合使用本發明化合物來治療可受SGLT抑制影響之疾病或病狀之方法。

本發明亦提供使用本發明化合物來製備用於治療可受SGLT抑制影響之疾病及病狀之藥物的方法。

詳細實施例

化合物及製備方法

在一態樣中，本發明提供式I化合物：



其中

A表示氧；硫；SO；SO₂；視情況經一至兩個獨立地選自鹵基、羥基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基及C₃-C₆環烷氧基之取代基取代之亞甲基；視情況經一至兩個獨立地選自鹵基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基及C₃-C₆環烷氧基之取代基取代之C₃-C₅ 1,1-伸環烷基；或NR^a；

V表示氧；硫；SO；SO₂或單鍵；

W表示 C_1 - C_6 伸烷基、 C_2 - C_6 伸烯基、 C_2 - C_6 伸炔基、 C_3 - C_{10} 伸環烷基或 C_5 - C_{10} 伸環烯基；

其中伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸環烷基及伸環烯基視情況可經部分或完全氟化且可經選自氯、羥基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烷氧基、 C_5 - C_{10} 環烯基或 C_5 - C_{10} 環烯氧基之相同或不同取代基單取代或二取代，且

在伸環烷基及伸環烯基中，一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經O、S、CO、SO、SO₂或NR^b置換，且一或兩個次甲基視情況經N置換；

X表示氧；硫；SO；或SO₂；

Y表示 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_5 - C_{10} 環烯基、(C_5 - C_{10} 環烯基) C_1 - C_3 烷基、(C_3 - C_{10} 環烷基) C_2 - C_4 烯基、 C_3 - C_6 亞環烷基甲基、(C_5 - C_{10} 環烯基) C_2 - C_4 烯基、(C_1 - C_4 烷氧基) C_1 - C_3 烷基、(C_2 - C_4 烯氧基) C_1 - C_3 烷基、(C_3 - C_{10} 環烷氧基) C_1 - C_3 烷基、(C_5 - C_{10} 環烯氧基) C_1 - C_3 烷基、(C_1 - C_4 烷基氨基) C_1 - C_3 烷基、二(C_1 - C_3 烷基氨基) C_1 - C_3 烷基、(C_1 - C_6 烷基)羰基(C_1 - C_3)烷基、(C_2 - C_6 烯基)羰基(C_1 - C_3)烷基、(C_2 - C_6 炔基)羰基(C_1 - C_3)烷基、(芳基羰基) C_1 - C_3 烷基、(雜芳基羰基) C_1 - C_3 烷基、(C_1 - C_6 烷基磺醯基) C_1 - C_3 烷基、(C_2 - C_6 烯基磺醯基) C_1 - C_3 烷基、(C_2 - C_6 炔基磺醯基) C_1 - C_3 烷基、(芳基磺醯基) C_1 - C_3 烷基、(雜芳基磺醯基) C_1 - C_3 烷基、(C_1 - C_6 烷基)氨基羰基(C_1 - C_3)烷基、(C_2 - C_6 烯基)氨基羰基(C_1 - C_3)烷基、(C_2 - C_6 炔基)氨基

羰基(C₁-C₃)烷基、(芳基胺基羰基)C₁-C₃烷基、(雜芳基胺基羰基)C₁-C₃烷基、(C₁-C₆烷基)羰基、(C₂-C₆烯基)羰基、(C₂-C₆炔基)羰基、芳基羰基或雜芳基羰基；

其中烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基基團或部分視情況可經部分或完全氟化且可經選自氯、羥基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₃-C₆環烷基、C₃-C₆環烷氧基、C₅-C₁₀環烯基、C₅-C₁₀環烯氧基及NR^bR^c之相同或不同取代基單取代或二取代；且

在環烷基及環烯基基團或部分中，一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經O、S、CO、SO、SO₂或NR^b置換，且一或兩個次甲基視情況經N置換，其中該視情況進行置換所形成之雜環不為雜芳基，且

其中當V表示氧、硫或單鍵且W表示C₁-C₆伸烷基、C₂-C₆伸烯基或C₂-C₆伸炔基時，則Y不為C₁-C₆烷基；

或X表示NR^a且Y表示C₁-C₆烷基磺醯基、C₂-C₆烯基磺醯基、C₂-C₆炔基磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、C₁-C₆烷基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、(C₁-C₆烷基)羰基、(C₂-C₆烯基)羰基、(C₂-C₆炔基)羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、(C₁-C₆烷基)胺基羰基、(C₂-C₆烯基)胺基羰基、(C₂-C₆炔基)胺基羰基、芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、(C₁-C₆烷基磺醯基)C₁-C₃烷基、(C₂-C₆烯基磺醯基)C₁-C₃烷基、(C₂-C₆炔基磺醯基)C₁-C₃烷基、(芳基磺醯基)C₁-C₃烷基、(雜芳基磺醯基)C₁-C₃烷基、(C₁-C₆烷基亞磺醯基)C₁-C₃烷基、(芳基亞磺醯基)C₁-C₃烷基、(雜芳基亞磺醯基)C₁-C₃

烷基、(C₁-C₆烷基)胺基羰基(C₁-C₃)烷基、(C₂-C₆烯基)胺基羰基(C₁-C₃)烷基、(C₂-C₆炔基)胺基羰基(C₁-C₃)烷基、(芳基胺基羰基)C₁-C₃烷基或(雜芳基胺基羰基)C₁-C₃烷基；

其中烷基、烯基及炔基部分可經部分或完全氟化，且

當R^a表示H或(C₁-C₄烷基)羰基時，則Y不為(C₁-C₆烷基)羰基或芳基羰基；

Z表示氧；硫；SO；SO₂；1,1-伸環丙基；羰基；或視情況經一至兩個獨立地選自鹵基、羥基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基及C₃-C₆環烷氧基之取代基取代之亞甲基；

R¹表示氫、鹵基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀環烷基、(C₃-C₁₀)環烷基-(C₁-C₃)烷基、(C₂-C₄烯基)C₁-C₃烷氧基、(C₂-C₄炔基)C₁-C₃烷氧基、(C₃-C₁₀環烷基)C₂-C₄烯基、C₃-C₆亞環烷基甲基、(C₃-C₁₀環烷氧基)C₁-C₃烷基、C₅-C₁₀環烯基、(C₅-C₁₀)環烯基-(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₄烷氧基)C₁-C₃烷基、(C₁-C₄烷基胺基)C₁-C₃烷基、二(C₁-C₃烷基胺基)C₁-C₃烷基、芳基、雜芳基、(C₁-C₄烷基)羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、羥基羰基、胺基羰基、(C₁-C₄烷基)胺基羰基、二(C₁-C₃烷基)胺基羰基、吡咯啉-1-基羰基、哌啶-1-基羰基、嗎啉-4-基羰基、哌嗪-1-基羰基、4-(C₁-C₄烷基)哌嗪-1-基羰基、(C₁-C₄烷氧基)羰基、胺基、C₁-C₄烷基胺基、二(C₁-C₃烷基)胺基、吡咯啉-1-基、哌啶-1-基、嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、4-(C₁-C₄烷基)哌嗪-1-基、(C₁-C₄烷基)羰基胺基、芳基羰基胺基、C₁-C₄烷基磺醯基胺基、芳基磺

醯基胺基、雜芳基羰基胺基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{10} 環烷氧基、 C_5 - C_7 環烯氧基、芳氧基、雜芳氧基、(芳基) C_1 - C_3 烷氧基、(雜芳基) C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基硫基、 C_1 - C_4 烷基亞磺基、 C_1 - C_4 烷基磺基、 C_3 - C_{10} 環烷基硫基、 C_3 - C_{10} 環烷基亞磺基、 C_3 - C_{10} 環烷基磺基、 C_5 - C_{10} 環烯基硫基、 C_5 - C_{10} 環烯基亞磺基、 C_5 - C_{10} 環烯基磺基、芳基硫基、芳基亞磺基、芳基磺基、羥基、氰基或硝基；

其中烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基基團或部分視情況可經部分或完全氟化且可經選自氯、羥基、 C_1 - C_3 烷氧基及 C_1 - C_3 烷基之相同或不同取代基單取代或二取代；且

在環烷基及環烯基基團或部分中，一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經O、S、CO、SO或SO₂置換，且

在N雜環烷基基團或部分中，亞甲基視情況可經CO或SO₂置換；

R^2 表示氫、鹵基、羥基、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_5 - C_{10} 環烯基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_3 - C_{10} 環烷氧基、氰基或硝基，其中烷基及環烷基基團或部分視情況可經氟單取代或多取代，或

在 R^1 及 R^2 與苯環之兩個相鄰C原子結合之情況下， R^1 及 R^2 可接合在一起以使得 R^1 及 R^2 一起形成 C_3 - C_5 伸烷基、 C_3 - C_5 伸烯基或伸丁二烯基橋，其可經部分或完全氟化且可經選自氯、羥基、 C_1 - C_3 烷氧基及 C_1 - C_3 烷基之相同或不同取代基單取代或二取代，且其中一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經O、S、CO、SO、SO₂或NR^b置換，且其中一或兩個次

甲基視情況可經N置換；

R^3 表示氫、鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 (C_3-C_{10}) 環烷基- (C_1-C_3) 烷基、 C_5 - C_{10} 環烯基、 (C_5-C_{10}) 環烯基- (C_1-C_3) 烷基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基) C_1 - C_3 烷基、 $(C_3-C_{10}$ 環烷氧基) C_1 - C_3 烷基、 $(C_1-C_4$ 烷基胺基) C_1 - C_3 烷基、二 $(C_1-C_3$ 烷基胺基) C_1 - C_3 烷基、 $(C_3-C_{10}$ 環烷基) C_2 - C_4 烯基、 C_3 - C_6 亞環烷基甲基、芳基、雜芳基、 $(C_1-C_4$ 烷基)羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、胺基羰基、 $(C_1-C_4$ 烷基)胺基羰基、二 $(C_1-C_3$ 烷基)胺基羰基、吡咯啉-1-基羰基、哌啉-1-基羰基、嗎啉-4-基羰基、哌嗪-1-基羰基、4- $(C_1-C_4$ 烷基)哌嗪-1-基羰基、羥基羰基、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)羰基、 C_1 - C_4 烷基胺基、二 $(C_1-C_3$ 烷基)胺基、吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、4- $(C_1-C_4$ 烷基)哌嗪-1-基、 $(C_1-C_4$ 烷基)羰基胺基、芳基羰基胺基、雜芳基-羰基胺基、 C_1 - C_4 烷基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{10} 環烷氧基、 C_5 - C_7 環烯氧基、芳氧基、雜芳氧基、 $(C_2-C_4$ 烯基) C_1 - C_3 烷氧基、 $(C_2-C_4$ 炔基) C_1 - C_3 烷氧基、(芳基) C_1 - C_3 烷氧基、(雜芳基) C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基硫基、 C_1 - C_4 烷基亞磺醯基、 C_1 - C_4 烷基磺醯基、 C_3 - C_{10} 環烷基硫基、 C_3 - C_{10} 環烷基亞磺醯基、 C_3 - C_{10} 環烷基磺醯基、 C_5 - C_{10} 環烯基硫基、 C_5 - C_{10} 環烯基亞磺醯基、 C_5 - C_{10} 環烯基磺醯基、芳基硫基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、胺基、羥基、氰基或硝基，

其中烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基基團或部分視情況可經部分或完全氟化且經選自氯、羥基、 C_1 - C_3 烷氧基

及 C_1 - C_3 烷基之相同或不同取代基單取代或二取代；且

在環烷基及環烯基基團或部分中，一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經 O、S、CO、SO 或 SO_2 置換，且

在 N-雜環烷基或部分中，亞甲基視情況可經 CO 或 SO_2 置換；

R^4 獨立地表示氫、鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_1 - C_3 烷氧基或 C_3 - C_{10} 環烷氧基，其中烷基及環烷基基團或部分視情況可經氟單取代或多取代，或

若 R^3 及 R^4 與苯環之兩個相鄰 C 原子結合，則 R^3 及 R^4 視情況可接合在一起以使得 R^3 及 R^4 一起形成 C_3 - C_5 伸烷基、 C_3 - C_5 伸烯基或伸丁二烯基橋，其可經部分或完全氟化且經選自氟、羥基、 C_1 - C_3 烷氧基及 C_1 - C_3 烷基之相同或不同取代基單取代或二取代且其中一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經 O、S、CO、SO、 SO_2 或 NR^b 置換，且其中一或兩個次甲基可經 N 置換；

R^5 獨立表示氫、鹵基、氰基、硝基、羥基、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基或 C_1 - C_3 烷氧基，其中烷基或環烷基基團或部分視情況可經氟單取代或多取代；且

R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 各自獨立地表示羥基、(C_1 - C_{18} 烷基)羰氧基、(C_1 - C_{18} 烷基)氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳基-(C_1 - C_3 烷基)羰氧基、(C_3 - C_{10} 環烷基)羰氧基、氫、鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、(C_3 - C_{10})環烷基-(C_1 - C_3)烷基、(C_5 - C_7)環烯基-(C_1 - C_3)烷基、芳基-(C_1 - C_3)烷基、雜芳基-(C_1 - C_3)烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯氧基、 C_2 - C_6 炔氧基、

C₃-C₇環烷氧基、C₅-C₇環烯氧基、芳氧基、雜芳氧基、(C₃-C₇)環烷基-(C₁-C₃)烷氧基、(C₅-C₇)環烯基-(C₁-C₃)烷氧基、芳基-(C₁-C₃)烷氧基、雜芳基-(C₁-C₃)烷氧基、胺基羰基、羥基羰基、(C₁-C₄烷基)胺基羰基、二(C₁-C₃烷基)胺基羰基、(C₁-C₄烷氧基)羰基、胺基羰基-(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₄烷基)胺基羰基-(C₁-C₃)烷基、二(C₁-C₃烷基)胺基羰基-(C₁-C₃)烷基、羥基羰基-(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₄烷氧基)羰基-(C₁-C₃)烷基、(C₃-C₇)環烷氧基-(C₁-C₃)烷基、(C₅-C₇)環烯氧基-(C₁-C₃)烷基、芳氧基-(C₁-C₃)烷基、雜芳氧基-(C₁-C₃)烷基、C₁-C₄烷基磺醯氧基、芳基磺醯氧基、芳基-(C₁-C₃)烷基-磺醯氧基、三甲基矽烷氧基、第三丁基二甲基矽烷氧基或氧基；

其中烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基基團或部分視情況可經部分或完全氟化且可經選自氯、羥基、C₁-C₃烷氧基及C₁-C₃烷基之相同或不同取代基單取代或二取代；且

在環烷基及環烯基基團或部分中，一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經NR^b、O、S、CO、SO或SO₂置換；

R^a獨立地表示H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基或(C₁-C₄烷基)羰基，其中烷基及環烷基基團或部分視情況可經部分或完全氟化；

R^b獨立地表示H、C₁-C₄烷基或(C₁-C₄烷基)羰基，其中烷基基團或部分視情況可經部分或完全氟化；

R^c獨立地表示H、C₁-C₄烷基、C₃-C₆環烷基、CHR^dR^e、SO₂R^d、C(O)OR^d或C(O)NR^dR^e，其中烷基及環烷基視情況可經部分或完全氟化；且

R^d 及 R^e 各自獨立地表示H或 C_1-C_6 烷基，其中烷基視情況可經部分或完全氟化。

除非另有說明，否則以上及下文中所使用的苯基上之取代基之鍵經展示終止於苯環中心附近之型式表示此取代基可與具有氫原子之苯基之任何空位結合。

本發明包括呈混雜物或純或大體上純形式之式I化合物之所有互變異構體及立體異構體。本發明化合物可在碳原子處具有不對稱中心，且因此式I化合物可以非對映異構或對映異構形式或其混合物存在。所有構形異構體(例如順式及反式異構體)及所有光學異構體(例如對映異構體及非對映異構體)、該等異構體之外消旋、非對映異構及其他混合物以及溶劑合物、水合物、同形體、多晶型物及互變異構體在本發明之範疇內。可使用非對映異構體、對映異構體或外消旋混合物作為起始物質來製備本發明化合物。此外，非對映異構體及對映異構體產物可藉由層析、分步結晶或熟習此項技術者已知之其他方法來分離。

本發明亦提供式I化合物之前藥。本發明化合物之前藥包括(但不限於)羧酸酯、碳酸酯、半酯、磷酯、硝基酯、硫酸酯、亞砷、醯胺、胺基甲酸酯、偶氮化合物、磷醯胺、糖苷、醚、縮醛及縮酮。前藥酯及碳酸酯可(例如)藉由使用熟習此項技術者已知之方法使式I化合物之一或多個羥基與經烷基、烷氧基或芳基取代之醯化試劑反應以產生甲酸酯、乙酸酯、苯甲酸酯、特戊酸酯及其類似物而形成。本發明化合物之前藥酯之說明性實例包括(但不限於)具有

羧基部分之式I化合物，其中游離氫經下列各基團置換：

C₁-C₄烷基、C₁-C₇烷酯氧基甲基、1-((C₁-C₅)烷酯氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₅)烷酯氧基)-乙基、C₁-C₅烷氧基羧氧基甲基、1-((C₁-C₅)烷氧基羧氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₅)烷氧基羧氧基)乙基、N-((C₁-C₅)烷氧基羧基)胺基甲基、1-(N-((C₁-C₅)烷氧基羧基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸內酯基、 γ -丁內酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷基胺基(C₂-C₃)烷基(例如 β -二甲胺基乙基)、胺甲酯基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基胺甲酯基-(C₁-C₂)烷基及哌啶基-、吡咯啶基-或嗎啉基(C₂-C₃)烷基。寡肽修飾及可生物降解之聚合物衍生物(如例如 Int. J. Pharm. 115, 61-67, 1995中所述)在本發明之範疇內。選擇及製備合適前藥之方法係提供於(例如)以下文獻中：T. Higuchi及V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," 第14卷，ACS Symposium Series, 1975；H. Bundgaard, "Design of Prodrugs," Elsevier, 1985；及"Bioreversible Carriers in Drug Design," Edward Roche編，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987。

本發明亦提供式I化合物之醫藥學上可接受之鹽及其前藥。可用作製備本發明鹼性化合物之醫藥學上可接受之酸加成鹽的試劑為形成無毒酸加成鹽之彼等試劑，該無毒酸加成鹽亦即含有醫藥學上可接受之陰離子之鹽(諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酸式

檸檬酸鹽、酒石酸鹽、酒石酸氫鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、糖酸鹽、苯甲酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(1,1'-亞甲基-雙-2-羥基-3-萘甲酸鹽))。可用作製備本發明酸性化合物之醫藥學上可接受之鹼鹽的試劑之鹼為彼等與該等化合物形成無毒鹼鹽之鹼，包括(但不限於)衍生自藥理學上可接受之陽離子者，諸如鹼金屬陽離子(例如鉀、鋰及鈉)及鹼土金屬陽離子(例如鈣及鎂)、銨或水溶性胺加成鹽(諸如N-甲基葡萄糖胺(葡甲胺))及低碳烷醇銨及其他醫藥學上可接受之有機胺之鹼鹽(例如甲胺、乙胺、丙胺、二甲胺、三乙醇胺、二乙胺、第三丁胺、第三辛胺、三甲胺、三乙胺、乙二胺、羥基乙胺、嗎啉、哌嗪、脫氫松香胺、離胺酸及胍)。

本發明亦包括經同位素標記之式I化合物，其中一或多個原子經一或多個具有特定原子質量或質量數之原子置換。可併入本發明化合物中之同位素之實例包括(但不限於)氫、碳、氮、氧、氟、硫及氯之同位素(諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 及 ^{36}Cl)。經同位素標記之式I化合物及其前藥以及經同位素標記之式I化合物之醫藥學上可接受之鹽及其前藥在本發明之範疇內。經同位素標記之本發明化合物適用於化合物及其前藥及代謝物之組織分布檢定，用於該等檢定之較佳同位素包括 ^3H 及 ^{14}C 。此外，在某些情形下，以較重同位素(諸如氘(^2H))取代可提供增加之代謝穩定性，此提供諸如活體內半衰期增加或劑量要

求降低之治療優勢。經同位素標記之本發明化合物及其前藥一般可根據本文中所述之方法，藉由以經同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

在較佳實施例中，A表示氧或硫。在尤其較佳實施例中，A表示氧。

在較佳實施例中，V表示氧、硫或單鍵。在尤其較佳實施例中，V表示氧或單鍵。

在某些較佳實施例中，W表示C₁-C₆伸烷基或C₃-C₁₀伸環烷基；

其中伸烷基及伸環烷基可經部分或完全氟化且可經選自氯、羥基、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基之相同或不同取代基單取代或二取代；且

在伸環烷基中，一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經O、S、CO、SO、SO₂或NR^b置換；

在尤其較佳實施例中，W表示C₁-C₆伸烷基。

在某些較佳實施例中，X表示氧或硫。

在某些較佳實施例中，Y表示C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀環烷基、C₅-C₁₀環烯基、(C₁-C₄烷氧基)C₁-C₃烷基、(C₂-C₄烯氧基)C₁-C₃烷基或(C₃-C₁₀環烷氧基)C₁-C₃烷基；

其中烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基基團或部分視情況可經部分或完全氟化且可經選自氯、羥基、C₁-C₃烷基及C₁-C₃烷氧基之相同或不同取代基單取代或二取代；且

在環烷基及環烯基基團或部分中，一或兩個亞甲基視情

況彼此獨立地經O、S、CO、SO、SO₂或NR^b置換；且一或兩個次甲基視情況經N置換，其中該視情況進行置換所形成之雜環不為雜芳基；

在較佳實施例中，Z表示視情況經一至兩個獨立地選自鹵基、羥基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基及C₃-C₆環烷氧基之取代基取代之氧、硫或亞甲基。在尤其較佳實施例中，Z表示亞甲基。

在某些較佳實施例中，R¹表示氫、鹵基、C₁-C₆烷基、C₃-C₁₀環烷基、(C₃-C₁₀環烷基)C₁-C₃烷基、(C₃-C₁₀環烷氧基)C₁-C₃烷基、(C₁-C₄烷氧基)C₁-C₃烷基、(C₁-C₄烷基胺基)C₁-C₃烷基、二(C₁-C₃烷基胺基)C₁-C₃烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₁₀環烷氧基、羥基、氰基或硝基，其中烷基及環烷基基團或部分可經部分或完全氟化。在尤其較佳實施例中，R¹表示氫、鹵基或C₁-C₆烷基。

在某些較佳實施例中，R²表示氫、羥基、鹵基、C₁-C₄烷基或C₁-C₄烷氧基。在尤其較佳實施例中，R²表示氫或鹵基。

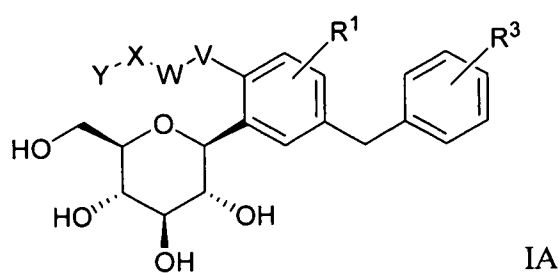
在較佳實施例中，R³表示氫、鹵基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀環烷基、(C₃-C₁₀環烷基)C₁-C₃烷基、(C₃-C₁₀環烷氧基)C₁-C₃烷基、(C₁-C₄烷氧基)C₁-C₃烷基、(C₁-C₄烷基胺基)C₁-C₃烷基、二(C₁-C₃烷基胺基)C₁-C₃烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₁₀環烷氧基、羥基、氰基或硝基，其中烷基及環烷基基團或部分視情況可經部分或完全氟化，且在環烷基中，一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經O、S、CO、SO或SO₂置換。在尤其較佳實施例中，R³表示

氫、鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基或 C_3 - C_{10} 環烷氧基，其中烷基及環烷基基團或部分視情況可經部分或完全氟化，且在環烷基中，亞甲基視情況經O、S、CO、SO或 SO_2 置換。

在較佳實施例中， R^4 及 R^5 獨立地表示氫、鹵基、羥基、氰基、硝基、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基或 C_1 - C_3 烷氧基。在尤其較佳實施例中， R^4 及 R^5 獨立地表示氫、羥基或鹵基。

在較佳實施例中， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 各自獨立地表示羥基、鹵基、(C_1 - C_6 烷基)羰氧基、(C_1 - C_6 烷基)氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳基-(C_1 - C_3 烷基)羰氧基、(C_3 - C_{10} 環烷基)羰氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、(C_3 - C_7)環烷氧基、芳氧基或(C_3 - C_7)環烷基-(C_1 - C_3)烷氧基，其中烷基及環烷基基團或部分可經部分或完全氟化。在尤其較佳實施例中， R^6 、 R^7 、 R^8 及 R^9 各自表示羥基。

如上所述，其他較佳實施例以式IA表示：



其中V表示氧或單鍵；

W表示 C_1 - C_6 伸烷基；

X表示氧或硫；

Y表示 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 羥烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_5 - C_{10} 環烯基、(C_1 - C_4 烷氧基) C_1 - C_3 烷

基、(C₂-C₄烯氧基)C₁-C₃烷基或(C₃-C₁₀環烷氧基)C₁-C₃烷基；

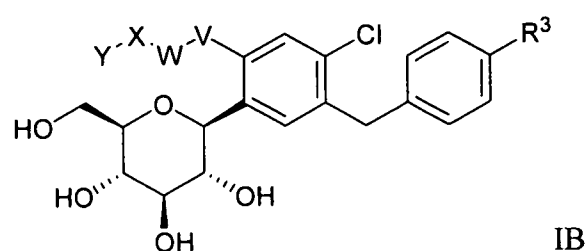
其中烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基基團或部分視情況可經部分或完全氟化，且可經選自氯、羥基、C₁-C₃烷基及C₁-C₃烷氧基之相同或不同取代基單取代或二取代，且

在環烷基及環烯基基團或部分中，一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經O、S、CO、SO、SO₂或NR^b置換，且一或兩個次甲基視情況經N置換，其中該視情況進行置換所形成之雜環不為雜芳基，

R¹表示氫、鹵基、C₁-C₆烷基或C₃-C₁₀環烷基，且

R³表示氫、鹵基、羥基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀環烷基或C₃-C₁₀環烷氧基，其中烷基及環烷基基團或部分視情況可經部分或完全氟化，且在環烷基中，亞甲基視情況經O、S、CO、SO或SO₂置換。

如上所述，其他尤其較佳實施例以式IB表示：



其中V表示氧或單鍵；

W表示C₁-C₆伸烷基；

X表示氧或硫；

Y表示C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀環烷基、(C₁-C₄烷氧基)C₁-C₃烷基、(C₂-C₄烯氧基)C₁-C₃烷基或(C₃-C₁₀環烷氧基)C₁-C₃烷基；

其中烷基、烯基、炔基及環烷基基團或部分視情況可經部分或完全氟化，且可經選自氯、羥基、 C_1-C_3 烷基及 C_1-C_3 烷氧基之相同或不同取代基單取代或二取代，且

在環烷基或部分中，一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經O、S、CO或 NR^b 置換；

R^3 表示乙基、乙烯基、乙炔基或乙氧基。

在另一態樣中，本發明包括式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽、前藥及/或經同位素標記之化合物，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基及雜芳基基團或部分視情況經一至三個如上所定義之合適取代基取代。

在其他態樣中，本發明提供適用於製備以下中間物以及式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽及前藥之中間物及方法。

該等方法係概述於以下描述於流程I-VIII(圖1-8)中之通用製備方法中，其中更詳細之特定實例係提供於以下描述工作實例之實驗部分中。藉由根據以上所論述之通用製備方法，或採用變化形式或替代方法，本發明化合物可易於藉由使用熟習此項技術者已知之化學反應及程序來製備。除非另有說明，否則表示如下所述之通用方法中之基團的變數(例如R基團)具有如上文所定義之含義。

熟習此項技術者將認識到具有各所述官能基之本發明化合物一般係使用以下所列之通用方法之略微變化形式製備。在各方法範疇內，使用適合於反應條件之官能基。必要時以經保護形式提供可干擾某些反應之官能基，且在適

當階段藉由熟習此項技術者熟知之方法完成該等保護基之移除。

在某些情況下，本發明化合物可由其他本發明化合物藉由所存在官能基之加工、轉化、交換及其類似作用來製備。該加工包括(但不限於)水解、還原、氧化、烷基化、鹽化、酯化、鹽胺化及脫水。在一些情況下該等轉化可需要藉由揭示於T. W. Greene及P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York, (1999)中且以引用的方式併入本文中之方法使用保護基。該等方法在合成所需化合物後起始或在另一種情況下以對熟習此項技術者顯而易見之合成途徑起始。

在另一態樣中，本發明提供適用於根據下述通用製備方法及熟習此項技術者已知之其他方法製備式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽及前藥之合成中間物。

當在整個揭示案中使用以下縮寫及簡稱時，其具有以下含義：18-冠-6，1,4,7,10,13,16-六氧雜環十八烷；ADDP，1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶；9-BBN，9-硼雙環[3,3,1]壬烷； $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ，三氟化硼乙醚合物； BU_3P ，三正丁基磷； $n\text{-BuLi}$ ，正丁基鋰； $t\text{-BuLi}$ ，第三丁基鋰； $t\text{-BuOK}$ ，第三丁氧基鋰；calc，計算值； CD_3OD ，甲醇- d_4 ； CDCl_3 ，氯仿- d ； CH_2Cl_2 ，二氯甲烷； CH_3CN ，乙腈； $(\text{COCl})_2$ ，乙二醯二氯；conc.，經濃縮； CrO_3 ，三氧化鉻；DAST，(二乙胺基)三氟化硫；DMAP，4-二甲胺基吡啶；DMF， N,N -二甲基甲醯胺；DMSO，二甲亞砜；Et，乙基； Et_3N ，三乙胺； EtOAc ，乙

酸乙酯；EtOH，乙醇；h，小時；H₂，氫氣；HCl，鹽酸；¹H-NMR，質子核磁共振；HPLC，高效液相層析；H₂SO₄，硫酸；HWE，Horner-Wadsworth-Emmons；K₂CrO₄，鉻酸鉀；KMnO₄，過錳酸鉀；KOH，氫氧化鉀；LC-MS，液相層析質譜；LDA，二異丙基醯胺鋰；Me，甲基；MeOH，甲醇；MeSO₃H，甲磺酸；min，分鐘；ESI，使用電噴霧電離之質譜；NaH，氫化鈉；NaHCO₃，碳酸氫鈉；NaOH，氫氧化鈉；Na₂SO₄，硫酸鈉；NBS，N-溴代丁二醯亞胺；NH₃，氨；NIS，N-碘代丁二醯亞胺；PCC，氯鉻酸吡啶；Pd/C，碳上鈀；PDC，重鉻酸吡啶；PE，石油醚；R_f，滯留係數；satd，飽和；SOCl₂，亞硫醯氯；TBAI，碘化四丁銨；TFA，三氟乙酸；THF，四氫呋喃；TLC，薄層層析；TMS-Cl，三甲基矽烷基氯(三甲基氯矽烷)。

流程I之通用合成方法

本發明之式16化合物可便利地根據流程I(圖1)所示之反應順序來製備。

如流程I所示，將內消旋胺基苯甲酸1以NBS或NIS或其他試劑鹵化以提供中間物2，接著使用標準酯化程序(諸如與H₂SO₄/MeOH或SOCl₂/MeOH一起回流)將中間物2轉化為對應酯3。使用桑德邁爾反應(Sandmeyer reaction)條件，將酯3轉化為化合物4。以CrO₃、K₂CrO₄或KMnO₄氧化酯4產生苯甲酸5。以醯化試劑(諸如(COCl)₂或SOCl₂)處理後，在路易斯酸(Lewis acid)(諸如FeCl₃或AlCl₃)存在下，使酸5與經取代之芳族環6反應得到二苯基酮7。將化合物7上之酮以還原

劑(諸如 Et_3SiH)還原，以酸(諸如 TFA 或 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$)催化得到酯 8。進一步還原酯 8 提供醇 9。接著將游離醇 9 以烷基矽烷基或醚保護且以活化試劑(諸如 $n\text{-BuLi}$ 或 $t\text{-BuOK}$)處理，隨後與經保護內酯 11 縮合得到加合物 12，將加合物 12 在諸如 TFA、 MeSO_3H 或 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 之酸存在下以烷基矽烷或其他原劑還原。使所得中間物 13 去保護得到苄基醇 14。使苄基醇 14 烷基化及使所得產物 15 去保護得到本發明之式 16 化合物。

在流程 I 中且在以下其他流程中，符號 P 及 P^1 表示保護基(通常為形成酯或形成醚之基團及其類似基團)。此外，在流程 I 中及以下其他流程中之最後步驟展示去保護步驟。此步驟可應用於存在於分子中之官能基(例如 R^1 、 R^2 、 R^3 及其類似基團中)上之任何保護基。

流程 II 之通用合成方法

本發明之式 19 化合物可便利地根據流程 II 所展示之反應順序製備(圖 2)。

將苄基醇 9 以諸如烯丙基溴或乙炔甲基溴之試劑烷基化以形成中間物 17，將中間物 17 在以活化試劑(諸如 $n\text{-BuLi}$ 或 $t\text{-BuOK}$)處理後與酮 11 縮合。接著在酸(諸如 TFA、 MeSO_3H 或 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$)存在下以烷基矽烷或其他還原劑還原所得加合物 18 以產生本發明之式 19 化合物。

流程 III 之通用合成方法

如流程 III(圖 3)所示，本發明之式 27 化合物亦可使用替代途徑製備。

使用 PCC、戴斯-馬丁試劑(Dess-Martin reagent)或斯文反應(Swern reaction)使苺基醇 9 氧化為對應醛 20。在 Wittig 或 HWE 反應條件下烯化後，使醛 20 轉化為對應苯乙烯 21，在以活化試劑(諸如 *n*-BuLi 或 *t*-BuOK)處理後使其與酮 11 反應得到加合物 22。將化合物 22 在酸(諸如 TFA、MeSO₃H 或 BF₃·Et₂O)存在下以烷基矽烷或其他還原劑還原以形成中間物 23。接著使苯乙烯 23 藉由二羥基化，隨後以 NaIO₄ 氧化或以臭氧解處理轉化為對應醛 24。以 NaBH₄ 或其他還原劑還原醛 24 得到苺基醇 25，將苺基醇 25 以諸如烯丙基溴或乙炔基甲基溴之試劑烷基化以形成中間物 26。中間物 26 之去保護及衍生作用產生本發明之式 27 化合物。

流程 IV 之通用合成方法

如流程 IV(圖 4)所示，本發明之式 30 化合物亦可藉由以下反應順序製備。

藉由還原胺基化使醛 24 轉化為對應胺基衍生物 28。中間物 28 之烷基化或醯化產生化合物 29，使化合物 29 去保護以形成本發明之式 30 化合物。

流程 V 之通用合成方法

如流程 V(圖 5)所示，本發明之式 34 化合物可根據所概述之反應順序合成。

藉由在 Grubb 氏催化劑存在下使用 Brown 氏硼羥化法或閉環複分解(RCM)，隨後進行氫化使烯烴 21 轉化為對應醇 31。將醇 31 烷基化或醯化以產生中間物 32，將其以 *n*-BuLi 或 *t*-BuOK 脫溴且與酮 11 縮合。在酸(諸如 TFA、MeSO₃H 或

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$)存在下，使加合物33以烷基矽烷或其他還原劑脫水以形成本發明之式34化合物。

流程VI之通用合成方法

如流程VI(圖6)所示，本發明之式43化合物可使用替代合成途徑合成。

將內消旋胺基苯甲酸35以NBS或NIS或其他試劑鹵化以提供中間物36。使用桑德邁爾反應，使化合物36之胺基轉化為鹵素以形成中間物37，將中間物37以醯化試劑(諸如 $(\text{COCl})_2$ 或 SOCl_2)處理，隨後在路易斯酸(諸如 FeCl_3 或 AlCl_3)存在下與經取代之芳環6反應得到酮39。或者，酮39亦經由桑德邁爾反應由中間物38起始獲得，中間物38係藉由以醯化試劑處理胺基苯甲酸36，隨後縮合所得苯甲醯氯與經取代之芳環6而合成。接著使酮39與親核試劑(諸如醇或 CuCN)反應得到中間物40，在Bronst酸或路易斯酸(諸如TFA、 MeSO_3H 或 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$)存在下將中間物40以烷基矽烷還原。使所得中間物41以 $n\text{-BuLi}$ 或 $t\text{-BuOK}$ 脫溴且使產物與酮11就地縮合得到加合物42。在酸(諸如TFA、 MeSO_3H 或 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$)存在下，以烷基矽烷或其他還原劑使化合物42脫羥基形成本發明之式43化合物。

流程VII之通用合成方法

如流程VII(圖7)所示，本發明之式54化合物可使用所概述之反應順序合成。

將經取代之苯甲酸45以醯化試劑(諸如 $(\text{COCl})_2$ 或 SOCl_2)處理，隨後在路易斯酸(諸如 FeCl_3 或 AlCl_3)存在下與經保護

苯酚環 **44** 反應得到酮 **46**，將酮 **46** 在路易斯酸 (諸如 TFA、 MeSO_3H 或 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) 催化下以烷基矽烷或其他還原劑還原。接著以 NBS、NIS 或其他試劑鹵化所得二苯基甲烷 **47** 以提供中間物 **50**。使化合物 **50** 去保護及使所得苯酚 **51** 烷基化產生中間物 **52**，接著將中間物 **52** 以活化試劑 (諸如 $n\text{-BuLi}$ 或 $t\text{-BuOK}$) 處理，隨後與經保護內酯 **11** 縮合得到加合物 **53**。在諸如 TFA、 MeSO_3H 或 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 之酸存在下以烷基矽烷或其他還原劑使中間物 **53** 脫羥基，且移除保護基形成本發明之式 **54** 化合物。藉由在諸如 TFA、 MeSO_3H 或 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 之酸存在下，以烷基矽烷還原，亦可自酮 **49** 起始合成中間物 **50**，酮 **49** 為經保護苯酚 **48** 與經取代之苯甲酸 **45** 在諸如 FeCl_3 或 AlCl_3 之路易斯酸催化下經由傅列德爾-克拉夫茨反應 (Friedel-Crafts reaction) 之縮合產物。中間物 **48** 及 **49** 皆可使用諸如 NBS 或 NIS 之鹵化試劑分別由化合物 **44** 及 **46** 起始製備。

流程 VIII 之通用合成方法

如流程 VIII (圖 8) 所示，本發明之式 **61** 化合物可使用所概述之反應順序合成。

將醛 **20** 以有機金屬試劑 (諸如 MeMgI) 處理以產生苺基醇 **55**，使用斯文反應或戴斯-馬丁反應程序將苺基醇 **55** 氧化為對應酮 **56**。接著使酮 **56** 轉化為其烯醇鹽 **57**。中間物 **57** 上烯烴之丙烷化或環加成產生三環化合物 **58**。移除中間物 **58** 之醇上之保護基且使所得游離醇烷基化得到中間物 **59**。以諸如 $n\text{-BuLi}$ 或 $t\text{-BuOK}$ 之活化試劑處理鹵苯基化合物 **59**，隨後

與經保護內酯 11 縮合得到加合物 60。在諸如 TFA、MeSO₃H 或 BF₃·Et₂O 之酸存在下以烷基矽烷或其他還原劑使化合物 53 脫羰基產生本發明之式 61 化合物。

醫藥組合物及使用方法

本發明進一步提供於醫藥學上可接受之載劑中包含有效量之式 I 化合物或化合物之混合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥的醫藥組合物。

可將本發明化合物併入多種調配物中以供治療性投藥。更特定言之，可將本發明化合物藉由用適當醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑調配而一起或單獨調配為醫藥組合物，且可調配為固體、半固體、液體或氣體形式之製劑，諸如錠劑、膠囊、丸劑、散劑、顆粒、糖衣藥丸、凝膠、漿料、軟膏、溶液、栓劑、注射液、吸入劑及氣霧劑。因此，投與本發明化合物可以各種方式達成，包括經口、經頰、非經腸、靜脈內、皮內(例如皮下、肌肉內)、經皮投藥等。此外，化合物可以局部而非全身方式投與，例如以儲槽或持續釋放型調配物投與。

用於本發明之合適調配物見於以引用的方式併入本文中之 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第 21 版，Gennaro 編，Lippencott Williams & Wilkins (2003) 中。可以熟習此項技術者已知之方式，亦即藉助於習知混合、溶解、造粒、糖衣藥丸製造、水磨、乳化、囊封、截留或凍乾法來製造本文中所述之醫藥組合物。以下方法及賦形劑僅為例示性的且決不具有限制性。

在一較佳實施例中，製備本發明化合物以於持續釋放、控釋、延長釋放、定時釋放或延緩釋放調配物中，例如於含有治療劑之固體疏水性聚合物之半透基質中傳遞。已確立各種類型之持續釋放物質且為熟習此項技術者所熟知。目前延長釋放調配物包括薄膜衣錠劑、多微粒或丸粒系統、使用親水性或親脂性材料之基質技術及具有成孔賦形劑之蠟基錠劑(參見例如Huang等人*Drug Dev. Ind. Pharm.* 29:79 (2003)；Pearnchob等人*Drug Dev. Ind. Pharm.* 29:925 (2003)；Maggi等人*Eur. J. Pharm. Biopharm.* 55:99 (2003)；Khanvilkar等人，*Drug Dev. Ind. Pharm.* 228:601 (2002)；及Schmidt等人，*Int. J. Pharm.* 216:9 (2001))。持續釋放傳遞系統可視其設計而定在數小時或數天之時程中(例如4、6、8、10、12、16、20、24小時或更久)釋放化合物。通常可使用天然產生或合成聚合物(例如聚合之乙烯吡咯啉酮，諸如聚乙烯吡咯啉酮(PVP)；羧基乙烯基親水聚合物；疏水性及/或親水性水凝膠，諸如甲基纖維素、乙基纖維素、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素；及羧聚亞甲基)來製備持續釋放調配物。

亦可使用諸如礦物之天然成份，包括二氧化鈦、二氧化矽、氧化鋅及黏土來製備持續或延長釋放調配物(參見以引用的方式併入本文中之美國專利6,638,521)。可用於傳遞本發明化合物之例示性延長釋放調配物包括彼等描述於各自以引用的方式併入本文中之美國專利第6,635,680號、第6,624,200號、第6,613,361號、第6,613,358號、第6,596,308

號、第 6,589,563 號、第 6,562,375 號、第 6,548,084 號、第 6,541,020 號、第 6,537,579 號、第 6,528,080 號及第 6,524,621 號中之調配物。尤其關注之控釋調配物包括彼等描述於各自以引用的方式併入本文中之美國專利第 6,607,751 號、第 6,599,529 號、第 6,569,463 號、第 6,565,883 號、第 6,482,440 號、第 6,403,597 號、第 6,319,919 號、第 6,150,354 號、第 6,080,736 號、第 5,672,356 號、第 5,472,704 號、第 5,445,829 號、第 5,312,817 號及第 5,296,483 號之調配物。熟習此項技術者將易於辨識其他適用持續釋放調配物。

對於經口投藥而言，可易於藉由與此項技術中熟知之醫藥學上可接受之載劑組合來調配本發明化合物。該等載劑使得能夠將化合物調配為錠劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、乳液、親脂性及親水性懸浮液、液體、凝膠、糖漿、漿料、懸浮液及其類似物以供待治療患者經口攝取。可藉由將化合物與固體賦形劑混合，視情況研磨所得混合物，且在添加合適助劑(若需要)後加工顆粒混合物以獲得錠劑或糖衣藥丸核心來獲得供經口使用之醫藥製劑。合適賦形劑(尤其)為填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，例如玉米澱粉、小麥澱粉、稻米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃芪膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙炔吡咯啉酮(PVP)。若需要，可添加崩解劑，諸如交聯聚乙炔吡咯啉酮、瓊脂或褐藻酸或其鹽(諸如褐藻酸鈉)。

可經口使用之醫藥製劑包括由明膠製成之配合插入膠

囊，以及由明膠及諸如甘油或山梨糖醇之增塑劑製成之軟密封膠囊。配合插入膠囊可含有與填充劑(諸如乳糖)、黏合劑(諸如澱粉)及/或潤滑劑(諸如滑石或硬脂酸鎂)及(視情況)穩定劑混雜之活性成份。在軟膠囊中，可將活性化合物溶解或懸浮於諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇之合適液體中。此外，可添加穩定劑。用於經口投藥之所有調配物應為適於該投藥之劑量。

糖衣藥丸核心具備合適包衣。為此目的，可使用濃糖溶液，其可視情況含有阿拉伯膠、滑石、聚乙烯吡咯酮、聚丙烯酸凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及合適有機溶劑或溶劑混合物。可將染料或顏料添加至錠劑或糖衣藥丸包衣中以便識別或表徵不同活性化合物劑量組合。

化合物可經調配以供藉由注射(例如藉由快速注射或連續輸液)來非經腸投藥。對注射而言，可將化合物藉由將其溶解、懸浮或乳化於水性溶劑或非水性溶劑中而調配為製劑，該等溶劑諸如植物油或其他類似油、合成脂肪酸甘油酯、高碳脂肪酸或丙二醇之酯；且若需要具有習知添加劑，諸如增溶劑、等滲劑、懸浮劑、乳化劑、穩定劑及防腐劑。較佳地，可將本發明化合物調配於水溶液，較佳於生理上相容之緩衝液(諸如亨克氏溶液(Hanks's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理食鹽水緩衝液)中。用於注射之調配物可以於添加有防腐劑之(例如)安瓿或多劑量容器中之單位劑型提供。組合物可呈諸如於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液之形式且可含有諸如懸浮劑、穩定

劑及/或分散劑之調配劑。

用於非經腸投藥之醫藥調配物包括呈水溶性形式之活性化合物之水溶液。此外，視情況可將活性化合物之懸浮液製備為油性注射懸浮液。合適親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油，諸如芝麻油；或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或甘油三酯；或脂質體。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液黏度之物質，諸如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或葡聚糖。視情況，懸浮液亦可含有合適穩定劑或增加化合物溶解度以允許製備高濃度溶液之藥劑。或者，活性成份可呈粉末形式以供在使用之前用合適媒劑(例如無菌無熱原質水)復水。

亦可藉由經黏膜或經皮構件來進行全身性投藥。對於經黏膜或經皮投藥而言，在調配物中使用適合於待滲透之障壁的滲透劑。對於局部投藥而言，可將藥劑調配為軟膏、乳膏、油膏、粉末及凝膠。在一實施例中，經皮傳遞劑可為DMSO。經皮傳遞系統可包括(例如)貼片。對於經黏膜投藥而言，在調配物中使用適合於待滲透之障壁的滲透劑。該等滲透劑一般於此項技術中已知。本發明可使用之例示性經皮傳遞調配物包括彼等描述於各自以引用的方式併入本文中之美國專利第6,589,549號、第6,544,548號、第6,517,864號、第6,512,010號、第6,465,006號、第6,379,696號、第6,312,717號及第6,310,177號中之調配物。

對於經頰投藥而言，組合物可呈以習知方式調配之錠劑或含片的形式。

除先前所述之調配物以外，亦可將本發明化合物調配為

儲槽式製劑。該等長效調配物可藉由植入(例如皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射投與。因此(例如)可使用合適之聚合或疏水性材料(例如如呈可接受之油狀物形式之乳液)或離子交換樹脂來調配化合物或調配為微溶性衍生物(例如微溶性鹽)。

醫藥組合物亦可包含合適固體或凝膠相載劑或賦形劑。該等載劑或賦形劑之實例包括(但不限於)碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖、澱粉、纖維素衍生物、明膠及諸如聚乙二醇之聚合物。

適用於本發明之醫藥組合物包括含有治療有效量之活性成份之組合物。本發明亦涵蓋包含式I化合物混雜有效量之其他治療劑作為組合搭配物之醫藥組合物，該等其他治療劑尤其為彼等用於治療可受SGLT抑制影響之疾病及病狀之治療劑，諸如抗糖尿病劑、降脂/調脂劑、用於治療糖尿病併發症之藥劑、抗肥胖症劑、抗高血壓劑、抗高尿酸血症劑及用於治療慢性心力衰竭、動脈粥樣硬化或相關病症之藥劑。化合物及/或組合搭配物之有效量當然將視所治療之受檢者、病痛之嚴重程度及投藥方式而定。有效量之確定尤其鑒於本文中所提供之詳細揭示內容，完全在熟習此項技術者之能力範圍內。一般而言，化合物之有效量係藉由首先投與低劑量或少量，且接著逐漸增加所投與之劑量直至在所治療受檢者體內觀測到所需治療效應而僅有最小或無毒性副作用來確定。可用於確定本發明投藥之適當劑量及給藥時程之適用方法描述於(例如)皆以引用的方式併

入本文中之 *Goodman及Gilman之The Pharmacological Basis of Therapeutics*，第11版，Brunton, Lazo及Parker編，McGraw-Hill (2006)及 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第21版，Gennaro編，Lippencott Williams & Wilkins (2003)中。

本發明進一步提供使用式I化合物來預防或治療疾病之方法。在一實施例中，本發明提供治療1型及2型糖尿病、高血糖症、糖尿病併發症(諸如視網膜病、腎病、神經病、潰瘍、微血管病變及大血管病變、痛風及糖尿病性足病)、胰島素抗性、代謝症候群(症候群X)、高胰島素血症、高血壓、高尿酸血症、肥胖症、水腫、血脂異常、慢性心力衰竭、動脈粥樣硬化及相關疾病之方法，其包含向有需要之受檢者投與有效量之式I化合物或式I化合物之混合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。在另一實施例中，本發明提供使用式I化合物或式I化合物之混合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥來製備用於治療1型及2型糖尿病、高血糖症、糖尿病併發症、胰島素抗性、代謝症候群、高胰島素血症、高血壓、高尿酸血症、肥胖症、水腫、血脂異常、慢性心力衰竭、動脈粥樣硬化及相關疾病之藥物之方法。

本發明亦涵蓋式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥與其他治療劑組合之用途，該等其他治療劑尤其為彼等用於治療上述疾病及病狀之治療劑，諸如抗糖尿病劑、降脂/調脂劑、用於治療糖尿病併發症之藥劑、抗肥胖症劑、抗高血壓劑、抗高尿酸血症劑及用於治療慢性心力衰竭、

動脈粥樣硬化或相關病症之藥劑。熟習此項技術者應瞭解以下所論述之其他治療劑可具有多種治療用途且不應將以一特定種類列出之藥劑理解為以任何方式限制其於與本發明化合物之組合療法中之適用性。

適用於與本發明化合物組合使用之抗糖尿病劑之實例包括胰島素及胰島素模擬物、磺醯脲(諸如醋酸己脲(acetohexamide)、胺磺丁脲(carbutamide)、氯磺丙脲(chlopropamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列波脲(glibornuride)、格列齊特(gliclazide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列喹酮(gliquidone)、格列帕特(glisoxepide)、格列本脲(glyburide)、格列吡脲(glyclopamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、甲磺環己脲(tolcyclamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)及其類似物)、胰島素分泌增強劑(諸如JTT-608、格列丁唑(glybuzole)及其類似物)、雙胍(諸如二甲雙胍(metformin)、丁福明(buformin)、苯乙雙胍(phenformin)及其類似物)、磺醯脲/雙胍組合(諸如格列本脲(glyburide)/二甲雙胍及其類似物)、美格替耐(meglitinide)(諸如瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、米格列奈(mitiglinide)及其類似物)、噻唑烷二酮(諸如羅格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、伊沙列酮(isaglitazone)、萘格列酮(netoglitazone)、利格列酮(rivoglitazone)、巴格列酮(balaglitazone)、達格列酮(darglitazone)、CLX-0921及其類似物)、噻唑烷二酮/雙胍組合(諸如吡格列酮/二甲雙胍及其

類似物)、氧二唑啉二酮(諸如YM440及其類似物)、過氧化體增殖劑活化受體(PPAR)- γ 促效劑(諸如法格列酮(farglitazar)、美格列達森(metaglidasen)、MBX-2044、GI 262570、GW1929、GW7845及其類似物)、PPAR α/γ 雙重促效劑(諸如莫格列他(muraglitazar)、奈維格列他(naveglitazar)、替賽格列他(tesaglitazar)、哌利格列他(peliglitazar)、JTT-501、GW-409544、GW-501516及其類似物)、PPAR- $\alpha/\gamma/\delta$ 全能促效劑(諸如PLX204、GlaxoSmithKline 625019、GlaxoSmithKline 677954及其類似物)、類視色素X受體促效劑(諸如ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、貝瑟羅汀(bexarotene)及其類似物)、 α -葡糖苷酶抑制劑(諸如阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)及其類似物)、胰島素受體酪胺酸激酶刺激物(諸如TER-17411、L-783281、KRX-613及其類似物)、三肽基肽酶II抑制劑(諸如UCL-1397及其類似物)、二肽基肽酶IV抑制劑(諸如斯他裏普汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、塞沙列汀(saxagliptin)、NVP-DPP728、P93/01、P32/98、FE 99901、TS-021、TSL-225、GRC8200、描述於美國專利第6,869,947號、第6,727,261號、第6,710,040號、第6,432,969號、第6,172,081號、第6,011,155號中之化合物及其類似物)、蛋白質酪胺酸磷酸酯酶-1B抑制劑(諸如KR61639、IDD-3、PTP-3848、PTP-112、OC-86839、PNU-177496、描述於Vats, R.K.等人, *Current Science*, 第88卷, 第2號, 2005年1月25日, 第241-249頁中

之化合物)、肝糖磷酸化酶抑制劑(諸如 NN-4201、CP-368296 及其類似物)、葡萄糖-6-磷酸酯酶抑制劑、果糖 1,6-二磷酸酶抑制劑(諸如 CS-917、MB05032 及其類似物)、丙酮酸脫氫酶抑制劑(諸如 AZD-7545 及其類似物)、咪唑啉衍生物(諸如 BL11282 及其類似物)、肝葡萄糖生成作用抑制劑(諸如 FR-225659 及其類似物)、D-對掌性肌醇、肝糖合成酶激酶-3 抑制劑(諸如描述於 Vats, R.K. 等人, *Current Science*, 第 88 卷, 第 2 號, 2005 年 1 月 25 日, 第 241-249 頁中之化合物及其類似物)、腸降血糖素(incrutin)模擬物(諸如艾塞那肽(exenatide)及其類似物)、升糖素受體拮抗劑(諸如 BAY-27-9955、NN-2501、NNC-92-1687 及其類似物)、升糖素樣肽-1(GLP-1)、GLP-1 類似物(諸如利戈魯泰(liraglutide)、CJC-1131、AVE-0100 及其類似物)、GLP-1 受體促效劑(諸如 AZM-134、LY-315902、GlaxoSmithKline 716155 及其類似物)、胰澱素(amylin)、胰澱素類似物及促效劑(諸如普蘭林肽(pramlintide)及其類似物)、脂肪酸結合蛋白(aP2)抑制劑(諸如描述於美國專利第 6,984,645 號、第 6,919,323 號、第 6,670,380 號、第 6,649,622 號、第 6,548,529 號中之化合物及其類似物)、 β -3 腎上腺素激導性受體促效劑(諸如索納百根(solabegron)、CL-316243、L-771047、FR-149175 及其類似物)及其他胰島素敏感性增強劑(諸如雷利仙(reglixane)、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、

S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516及其類似物)。

適用於與本發明化合物組合使用之治療糖尿病併發症之藥劑之實例包括醛糖還原酶抑制劑(諸如依帕司他(epalrestat)、咪瑞司他(imirestat)、托瑞司他(tolrestat)、米那司他(minalrestat)、泊那司他(ponalrestat)、唑泊司他(zopolrestat)、法地司他(fidarestat)、抗壞血酸基格莫奈特(ascorbyl gamolenate)、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、利沙司他(risarestat)、折那司他(zenarestat)、美索少尼(methosorbinil)、AL-1567、M-16209、TAT、AD-5467、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、利朵斯他(lindolrestat)、索比尼爾(sorbinil)及其類似物)、高級糖化最終產物(AGE)形成抑制劑(諸如吡哆胺(pyridoxamine)、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、匹馬吉定(pimagedine)及其類似物)、AGE阻斷劑(諸如ALT-711及其類似物)、舒洛地特(sulodexide)、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、胰島素樣生長因子-I、血小板衍生生長因子、血小板衍生生長因子類似物、上皮生長因子、神經生長因子、尿嘧啶核苷、蛋白質激酶C抑制劑(諸如魯伯斯塔(ruboxistaurin)、米哌妥林(midostaurin)及其類似物)、鈉通道拮抗劑(諸如美西律(mexiletine)、奧卡西平(oxcarbazepine)及其類似物)、核因子- κ B(NF- κ B)抑制劑(諸如德利波坦(dexlipotam)及其類似物)、脂質過氧化物酶抑制劑(諸如甲磺酸替拉紫特(tirilazad mesylate)及其類似物)、N-乙醯化- α -鏈聯-酸-二肽酶抑制劑

(諸如 GPI-5232、GPI-5693 及其類似物)及肉鹼衍生物(諸如肉鹼、左旋卡尼胺(levacecamine)、左旋卡尼汀(levocarnitine)、ST-261 及其類似物)。

適用於與本發明化合物組合使用之抗高尿酸血症劑之實例包括尿酸合成抑制劑(諸如別嘌呤醇(allopurinol)、奧昔嘌醇(oxypurinol)及其類似物)、促尿酸排泄劑(諸如丙磺舒(probenecid)、苯磺唑酮(sulfinpyrazone)、苯溴馬隆(benzbromarone)及其類似物)及尿酸化劑(諸如碳酸氫鈉、檸檬酸鉀、檸檬酸鈉及其類似物)。

適用於與本發明化合物組合使用之降脂/調脂劑之實例包括羥甲基戊二醯基輔酶A還原酶抑制劑(諸如阿昔替酯(acitemate)、阿托伐他汀(atorvastatin)、柏伐他汀(bervastatin)、卡伐他汀(carvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、考來酮(colestolone)、克伐他汀(crilvastatin)、達伐他汀(dalvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、格倫伐地汀(glenvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、尼伐他汀(nisvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、利托那韋(ritonavir)、羅素他汀(rosuvastatin)、沙奎那韋(saquinavir)、辛伐他汀(simvastatin)、維沙他汀(visastatin)、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BMS-180431、BMY-21950、描述於美國專利第5,753,675號、第5,691,322號、第5,506,219號、第4,686,237號、第

4,647,576號、第4,613,610號、第4,499,289號中之化合物及其類似物)、纖維酸衍生物(諸如吉非貝齊(gemfibrozil)、非諾貝特(fenofibrate)、苯紮貝特(bezafibrate)、苜氯貝特(beclobrate)、比尼貝特(binifibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、克利貝特(clinofibrate)、氯貝丁酯(clofibrate)、依託貝特(etofibrate)、尼可貝特(nicofibrate)、吡貝特(pirifibrate)、氯煙貝特(ronifibrate)、雙貝特(simfibrate)、益多脂(theofibrate)、AHL-157及其類似物)、PPAR- α 促效劑(諸如 GlaxoSmithKline 590735 及其類似物)、PPAR- δ 促效劑(諸如 GlaxoSmithKline 501516 及其類似物)、醯基-輔酶A：膽固醇醯基轉移酶抑制劑(諸如阿伐麥布(avasimibe)、依魯麥布(eflucimibe)、依達麥布(eldacimibe)、來西貝特(lecimibide)、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、CI-1011、DUP-129、U-73482、U-76807、TS-962、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-27677、FCE-28654、YIC-C8-434、CI-976、RP-64477、F-1394、CS-505、CL-283546、YM-17E、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004及其類似物)、普羅布可(probucol)、甲狀腺激素受體促效劑(諸如碘塞羅寧(liothyronine)、左甲狀腺素(levothyroxine)、KB-2611、GC-1及其類似物)、膽固醇吸收抑制劑(諸如依澤替米貝(ezetimibe)、SCH48461及其類似物)、脂蛋白相關磷脂酶A2抑制劑(諸如利拉達地

(rilapladib)、達拉達地(darapladib)及其類似物)、微粒體甘油三酯轉移蛋白抑制劑(諸如 CP-346086、BMS-201038、描述於美國專利第 5,595,872 號、第 5,739,135 號、第 5,712,279 號、第 5,760,246 號、第 5,827,875 號、第 5,885,983 號、第 5,962,440 號、第 6,197,798 號、第 6,617,325 號、第 6,821,967 號、第 6,878,707 號中之化合物及其類似物)、低密度脂蛋白受體活化劑(諸如 LY295427、MD-700 及其類似物)、脂氧合酶抑制劑(諸如描述於 WO 97/12615、WO 97/12613、WO 96/38144 中之化合物及其類似物)、肉鹼棕櫚醯轉移酶抑制劑(諸如乙莫克舍(etomoxir)及其類似物)、鯊烯合成酶抑制劑(諸如 YM-53601、TAK-475、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856、描述於美國專利第 5,712,396 號、第 4,924,024 號、第 4,871,721 號中之化合物及其類似物)、菸鹼酸衍生物(諸如阿昔莫司(acipimox)、菸鹼酸、菸鹼醯胺、尼可莫耳(nicomol)、戊四煙酯(niceritrol)、尼可地爾(nicorandil)及其類似物)、膽汁酸螯合劑(諸如考來替泊(colestipol)、消膽胺(cholestyramine)、考來替蘭(colestilan)、考來維侖(colesevelam)、GT-102-279 及其類似物)、鈉/膽汁酸協同轉運體抑制劑(諸如 264W94、S-8921、SD-5613 及其類似物)及膽固醇酯轉移蛋白抑制劑(諸如托徹普(torcetrapib)、JTT-705、PNU-107368E、SC-795、CP-529414 及其類似物)。

適用於與本發明化合物組合使用之抗肥胖症劑之實例包括血清素-去甲腎上腺素再吸收抑制劑(諸如曲美

(sibutramine)、米那普侖(milnacipran)、米氮平(mirtazapine)、文拉法辛(venlafaxine)、度洛西汀(duloxetine)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)及其類似物)、去甲腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑(諸如雷達法辛(radafaxine)、安非他酮(bupropion)、安咪奈丁(amineptine)及其類似物)、選擇性血清素再吸收抑制劑(諸如西酞普蘭(citalopram)、依地普蘭(escitalopram)、氟西汀(floxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、帕羅西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)及其類似物)、選擇性去甲腎上腺素再吸收抑制劑(諸如瑞波西汀(reboxetine)、阿托西汀(atomoxetine)及其類似物)、去甲腎上腺素釋放刺激物(諸如咯利普蘭(rolipram)、YM-992及其類似物)、減食慾藥(諸如苯丙胺(amphetamine)、脫氧麻黃鹼(methamphetamine)、右旋苯丙胺(dextroamphetamine)、芬特明(phentermine)、苳非他明(benzphetamine)、苯甲曲秦(phendimetrazine)、芬美曲秦(phenmetrazine)、安非拉酮(diethylpropion)、馬引啉(mazindol)、氟苯丙胺(fenfluramine)、右芬氟拉明(dexfenfluramine)、苯丙醇胺及其類似物)、多巴胺促效劑(諸如 ER-230、多普辛(doprexin)、甲磺酸溴麥角環肽(bromocriptine mesylate)及其類似物)、H₃-組織胺拮抗劑(諸如印哌胺(impentamine)、硫哌醯胺(thioperamide)、西普替凡(ciproxifan)、環苯普匹(clobenpropit)、GT-2331、GT-2394、A-331440及其類似物)、5-HT_{2c}受體促效劑(諸如 1-(間-氯苯基)哌嗪(m-CPP)、米氮平(mirtazapine)、

APD-356(羅卡塞林(lorcaserin))、SCA-136(瓦比卡塞林(vabicaserin))、ORG-12962、ORG-37684、ORG-36262、ORG-8484、Ro-60-175、Ro-60-0332、VER-3323、VER-5593、VER-5384、VER-8775、LY-448100、WAY-161503、WAY-470、WAY-163909、BVT.933、YM-348、IL-639、IK-264、ATH-88651、ATHX-105及其類似物(參見例如 Nilsson BM, J. Med. Chem. 2006, 49:4023-4034))、 β -3腎上腺素激導性受體促效劑(諸如 L-796568、CGP 12177、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-331648、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696及其類似物)、膽囊收縮素促效劑(諸如 SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378及其類似物)、抗抑鬱劑/乙醯膽鹼酯酶抑制劑組合(諸如文拉法辛/雷斯替明(rivastigmine)、舍曲林/加蘭他敏(gaianthamine)及其類似物)、脂肪酶抑制劑(諸如羅氏鮮(orlistat)、ATL-962及其類似物)、抗癲癇劑(諸如托吡酯(topiramate)、唑尼沙胺(zonisamide)及其類似物)、瘦素、瘦素類似物及瘦素受體促效劑(諸如 LY-355101及其類似物)、神經肽 Y(NPY)受體拮抗劑及調節劑(諸如 SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、

1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814及其類似物)、睫狀神經營養因子(諸如阿索開(Axokine)及其類似物)、甲狀腺激素受體- β 促效劑(諸如KB-141、GC-1、GC-24、GB98/284425及其類似物)、大麻鹼CB1受體拮抗劑(諸如利莫納班(rimonabant)、SR147778、SLV 319及其類似物(參見例如 Antel J等人, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4008-4016))、黑色素濃縮激素受體拮抗劑(包括 GlaxoSmithKline 803430X、GlaxoSmithKline 856464、SNAP-7941、T-226296及其類似物(參見例如 Handlon AL及 Zhou H, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4017-4022))、黑皮素-4受體促效劑(包括 PT-15、Ro27-3225、THIQ、NBI 55886、NBI 56297、NBI 56453、NBI 58702、NBI 58704、MB243及其類似物(參見例如 Nargund RP等人, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4035-4043))、選擇性萆毒鹼受體M₁拮抗劑(諸如替侖西平(telenzepine)、哌侖西平(pirenzepine)及其類似物)及其組合。

適用於與本發明化合物組合使用之抗高血壓劑及治療慢性心力衰竭、動脈粥樣硬化或相關疾病之藥劑之實例包括氣吡哌醇(bimoclomol)、血管緊張素轉化酶抑制劑(諸如卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、賴諾普利(lisinopril)、培哌普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)及其類似物)、中性內肽酶抑制劑(諸如硫吡安(thiorphan)、奧帕曲拉(omapatrilat)、MDL-100240、法西多曲(fasidotril)、山帕曲

拉 (sapatrilat)、GW-660511、咪仙吡爾 (mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、依卡曲爾 (ecadotril) 及其類似物)、血管緊張素II受體拮抗劑(諸如坎地沙坦酯 (candesartan cilexetil)、依普羅沙坦 (eprosartan)、厄貝沙坦 (irbesartan)、洛沙坦 (losartan)、奧美沙坦酯 (olmesartan medoxomil)、替米沙坦 (telmisartan)、鰵沙坦 (valsartan)、他索沙坦 (tasosartan)、伊諾它索沙坦 (enoltasosartan) 及其類似物)、內皮肽轉化酶抑制劑(諸如 CGS 35066、CGS 26303、CGS-31447、SM-19712 及其類似物)、內皮肽受體拮抗劑(諸如泰塞樂 (tracleer)、西塔生坦 (sitaxsentan)、安倍生坦 (ambrisentan)、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、BMS-193884、達盧生坦 (darusentan)、TBC-3711、波生坦 (bosentan)、替唑生坦 (tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、伊拉森坦 (enlasentan)、BMS-207940 及其類似物)、利尿劑(諸如二氫氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)、苧氟噻嗪 (bendroflumethiazide)、三氯甲噻嗪 (trichlormethiazide)、吲達帕胺 (indapamide)、美托拉宗 (metolazone)、呋喃苯胺酸 (furosemide)、布美他尼 (bumetanide)、托西邁 (torsemide)、氯噻酮 (chlorthalidone)、美托拉宗 (metolazone)、環戊噻嗪 (cyclopenthiazide)、氫氟噻嗪 (hydroflumethiazide)、曲帕胺 (tripamide)、美夫西特 (mefruside)、苧基氫氯噻嗪 (benzylhydrochlorothiazide)、戊

氟噻嗪(penflutizide)、甲氯噻嗪(methyclothiazide)、阿佐塞米(azosemide)、依他尼酸(etacrynic acid)、托拉塞米(torasemide)、吡咯他尼(piretanide)、美替克侖(meticrane)、坎利酸鉀(potassium canrenoate)、螺內酯(spironolactone)、胺苯喋啶(triamterene)、胺茶鹼(aminophylline)、西氯他寧(cicletanine)、LLU -α、PNU 80873A、異山梨醇、D-甘露醇、D-山梨糖醇、果糖、甘油、乙醯唑胺(acetazolamide)、醋甲唑胺(methazolamide)、FR-179544、OPC-31260、利伐普坦(lixivaptan)、考尼伐坦(conivaptan)及其類似物)、鈣通道拮抗劑(諸如胺氯地平(amlodipine)、苳普地爾(bepridil)、硫氮酮(diltiazem)、非洛地平(felodipine)、伊拉地平(isradipine)、尼卡地平(nicardipen)、尼莫地平(nimodipine)、異搏定(verapamil)、S-異搏定、阿雷地平(aranidipine)、依福地平(efonidipine)、巴尼地平(barnidipine)、貝尼地平(benidipine)、馬尼地平(manidipine)、西尼地平(cilnidipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)、硝苯吡啶(nifedipine)、尼伐地平(nilvadipine)、非洛地平(felodipine)、普拉地平(pranidipine)、樂卡地平(lercanidipine)、伊拉地平(isradipine)、依高地平(elgodipine)、阿折地平(azelnidipine)、拉西地平(lacidipine)、伐尼地平(vatanidipine)、來米地平(lemildipine)、硫氮酮(diltiazem)、克侖硫卓(clentiazem)、法舒地爾(fasudil)、苳普地爾(bepridil)、加洛帕米

(gallopamil)及其類似物)、血管擴張抗高血壓劑(諸如吲達帕胺(indapamide)、托屈嗪(todralazine)、肼屈嗪(hydralazine)、卡屈嗪(cadralazine)、布屈嗪(budralazine)及其類似物)、 β 阻斷劑(諸如醋丁洛爾(acebutolol)、比索洛爾(bisoprolol)、艾司洛爾(esmolol)、普萘洛爾(propanolol)、阿替洛爾(atenolol)、拉貝洛爾(labetalol)、卡維地洛(carvedilol)、美托洛爾(metoprolol)及其類似物)、交感神經阻斷劑(諸如胺磺洛爾(amosulalol)、特拉唑嗪(terazosin)、布那唑嗪(bunazosin)、哌唑嗪(prazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)、普萘洛爾(propranolol)、阿替洛爾(atenolol)、美托洛爾(metoprolol)、卡維地洛(carvedilol)、尼普地洛(nipradilol)、塞利洛爾(celiprolol)、奈必洛爾(nebivolol)、倍他洛爾(betaxolol)、品多洛爾(pindolol)、特他洛爾(tertatolol)、貝凡洛爾(bevantolol)、噻嗎洛爾(timolol)、卡替洛爾(carteolol)、比索洛爾(bisoprolol)、波吲洛爾(bopindolol)、尼普地洛(nipradilol)、噴布洛爾(penbutolol)、醋丁洛爾(acebutolol)、替利洛爾(tilisolol)、納多洛爾(nadolol)、烏拉地爾(urapidil)、吲哚哌胺(indoramin)及其類似物)、 α -2-腎上腺素能受體促效劑(諸如可樂定(clonidine)、甲基多巴(methyldopa)、CHF-1035、乙酸胍那苳(guanabenz acetate)、胍法辛(guanfacine)、莫索尼定(moxonidine)、洛非西定(lofexidine)、他利克索(talipexole)及其類似物)、中樞作用抗高血壓劑(諸如利血平(reserpine)及其類似物)、血小板凝集抑制劑(諸如華法林(warfarin)、

雙香豆素(dicumarol)、苯丙香豆素(phenprocoumon)、醋硝香豆素(acenocoumarol)、茴茛二酮(anisindione)、苯茛二酮(phenindione)、希美加群(ximelagatran)及其類似物)及抗血小板劑(諸如阿司匹林(aspirin)、克羅匹多(clopidogrel)、噻氯匹定(ticlopidine)、雙嘧達莫(dipyridamole)、西洛他唑(cilostazol)、廿六烷五烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、沙格雷酯(sarpogrelate)、地拉齊普(dilazep)、曲匹地爾(trapidil)、貝前列素(beraprost)及其類似物)。

此外，在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其係於醫藥學上可接受之載劑中包含有效量之式I化合物或式I化合物之混合物，或其醫藥學上可接受之鹽或前藥及作為組合搭配物之至少一種選自以上所列治療劑群之成員。

本發明處理法可進行預防性投藥，來預防或延緩疾病或病狀(諸如高血糖症)之發作或進程，或治療性投藥，以便在持續時段達成所需效應(諸如所需血清葡萄糖含量)。

可將本發明化合物獨立地或與組合搭配物一起，以其醫藥學上可接受之鹽或前藥之形式，或以將治療有效量之化合物及/或組合搭配物與合適載劑或賦形劑混合之醫藥組合物形式投與受檢者，例如人類患者、家畜，諸如貓或犬。因此，式I化合物或式I化合物之混合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥及待與其組合之其他活性劑可存在於單一調配物(例如膠囊或錠劑)或兩種獨立調配物(其可相同或不同)(例如以包含所選數量之各藥劑劑量之套組的形式)中。

化合物之適當劑量將視所選投藥途徑及組合物調配物而

變化，尤其為諸如患者反應之因素。根據個別患者所需要，劑量可隨時間增減。最初可向患者提供低劑量，接著使劑量增至患者可耐受之有效劑量。通常，藉由經口途徑投與時，成人之適用劑量可為1至2000 mg，較佳1至200 mg，且在藉由靜脈內途徑投與時為0.1至100 mg，較佳1至30 mg，在各情況下每天投與1至4次。當與另一治療劑組合投與本發明化合物時，組合搭配物之適用劑量可為通常推薦劑量之20%至100%。

可個別調節劑量及時間間隔以提供足以維持治療效應之活性化合物之血漿含量。較佳地，藉由投與單一每日劑量達成治療有效血清含量，但有效多次每日劑量時程亦包括於本發明中。在局部投藥或選擇性吸收之情況下，有效藥物局部濃度可不與血漿濃度相關。熟習此項技術者將能夠在無過度實驗之情況下調整到最適當之治療上有效之局部劑量。

本說明書中所引用之所有公開案及專利申請案係以引用的方式併入本文中，程度仿佛每一個別公開案或專利申請案係經特別及單獨指示以引用的方式併入本文中一般。儘管為達成清楚瞭解之目的已以說明及實例之方式相當詳細地描述以上本發明，但對一般技術者顯而易見，鑒於本發明之教示，可在不悖離隨附申請專利範圍之精神或範疇之情況下對其進行某些變化及修改。將以特定實例之方式更詳細地描述本發明。

實例

以下實例係為說明目的提供，且不欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將易於辨識可經改變或修正以產生基本上相同結果之多種非臨界參數。

以下實例中所展示之化合物名稱係衍生自使用以 ChemDraw Ultra 10.0 版本實施之 CambridgeSoft Struct=Name 演算法展示之結構。除非另有說明，否則以下實例中所合成之化合物之結構係使用以下程序證實：

(1) 使用電噴霧電離之氣相層析質譜 (MS ESI) 係使用裝備有具有 HP-5 MS 管柱 (0.25 μ m 塗層；30 m $\times$ 0.25 mm) 之 Agilent 6890 氣相色譜儀之 Agilent 5973N 質譜儀獲得。將離子源維持在 230 $^{\circ}$ C 下且以每次掃描 3.09 秒自 25-500 amu 掃描頻譜。

(2) 高壓液相層析質譜 (LC-MS) 係使用裝備有四級泵、設定於 254 nm 之可變波長偵測器、XB-C18 管柱 (4.6 $\times$ 50 mm, 5 μ m) 及具有電噴霧電離之 Finnigan LCQ 離子阱質譜儀之 Finnigan Surveyor HPLC 獲得。根據來源中之離子數，使用可變離子時間自 80-2000 amu 掃描頻譜。溶離劑為 B: 乙腈及 D: 水。使用流動速率為 1.0 mL/min 在 8 分鐘內 10% B 至 90% 之梯度溶離，最終保持在 90% B 歷時 7 分鐘。總操作時間為 15 分鐘。

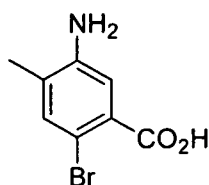
(3) 常規一維 NMR 質譜分析係在 400 MHz 或 300 MHz Varian Mercury-Plus 頻譜儀上進行。將樣本溶解於獲自 Qingdao Tenglong Weibo Technology Co., Ltd. 之氘化溶劑中且轉移至 5 mm ID NMR 管中。獲取 293 K 下之頻譜。以 ppm

規格記錄化學位移且參考適當溶劑信號，諸如對於 ^1H 頻譜而言，DMSO- d_6 為 2.49 ppm、 CD_3CN 為 1.93 ppm、 CD_3OD 為 3.30 ppm、 CD_2Cl_2 為 5.32 ppm及 CDCl_3 為 7.26 ppm。

實例 1

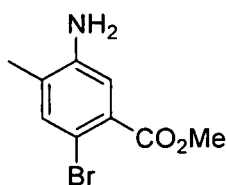
此實例說明根據圖 9 中所提供之方法製備化合物 I。通用方法適用於本發明之其他化合物。

製備 5-胺基-2-溴-4-甲基苯甲酸(中間物 A)



以使反應混合物溫度保持在 15°C 以下之速率，向 3-胺基-4-甲基苯甲酸(412.2 g, 2.72 莫耳)於 DMF(2.2 L)中之冷卻溶液(5°C)中以小份添加 N-溴代丁二醯亞胺(495.1 g, 2.78 莫耳)。攪拌一小時後，在攪拌下將反應混合物傾至冰水(1.2 L)上。將所形成之固體過濾且將濾餅以冰水(3×2 L)洗滌且接著在 60°C 下乾燥得到粉紅色固體。產量：546 g(87%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 7.20 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 2.05 (s, 3H)。

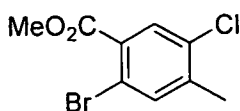
製備 5-胺基-2-溴-4-甲基苯甲酸甲酯(中間物 B)



向 5-胺基-2-溴-4-甲基苯甲酸(100.0 g, 0.434 mmol)於無水甲醇(1.6 L)中之冷卻溶液(5°C)中逐滴添加亞硫醯氯

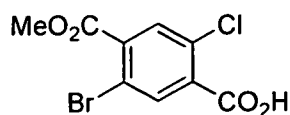
(112.4 g)。將反應混合物回流且以TLC監控。回流6 h後，反應完成。將反應溶液在減壓下濃縮。將殘餘物以冰水(1.2 L)稀釋且以5% NaHCO₃中和至pH值為7.5。將含水層以EtOAc(3×600 mL)萃取，且將經合併有機層以鹽水(2×500 mL)洗滌且經無水Na₂SO₄乾燥。減壓下濃縮提供呈淺色固體狀之標題化合物。產率：99%。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 7.25 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); MS ESI (m/z) 244[M+1]⁺, calc. 243。

製備 2-溴-5-氯-4-甲基苯甲酸甲酯(中間物 C)



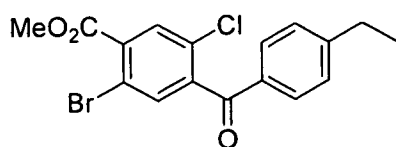
將5-胺基-2-溴-4-甲基苯甲酸甲酯(122 g, 0.5 mol)於1,4-二噁烷(633 mL)中之冷卻溶液(15°C)中添加濃鹽酸(550 mL)。將混合物冷卻至5°C後，以使反應溫度保持在0°C以下之速率逐滴添加亞硝酸鈉(35.53 g, 0.515 mol)於83 mL H₂O中之溶液。在0°C下攪拌2 h後，將反應混合物緩慢添加至含有氯化銅(I)(59.4 g, 0.6 mol)及濃鹽酸(275 mL)之燒瓶中。將其攪拌40 min，此時TLC表明反應完成。將反應混合物傾至冰水(2 L)上且接著過濾。將濾餅溶解於EtOAc(1.5 L)中。將有機層以鹽水(3×500 mL)洗滌且接著經無水Na₂SO₄乾燥。在減壓下濃縮提供呈淡黃色晶體狀之標題化合物。產量：120 g(92.6%)。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.82 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS ESI (m/z) 262 (M)⁺, calc. 262。

製備 5-溴-2-氯-4-(甲氧基羰基)苯甲酸(中間物 D)



將 2-溴-5-氯-4-甲基苯甲酸甲酯 (39.53 g, 0.15 mol)、18-冠-6 (3.95 g)、第三丁醇 (350 mL) 及水 (750 mL) 之混合物在機械攪拌下組合在一起。將反應混合物加熱至回流且以 TLC 監控。回流隔夜後，使反應物冷卻至 55°C 且過濾。將濾餅以熱水 (2×100 mL, 50°C) 洗滌。將濾液以 18% 鹽酸中和至 pH 值為 1 且儲存在冰箱 (0~5°C) 中歷時 3 h。將其過濾且接著以冰水 (2×50 mL) 及石油醚 (2×50 mL) 洗滌。將濾餅在真空下乾燥得到呈白色結晶固體狀之標題化合物。產量：32.1 g (73%)。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8.10 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 3.86 (s, 3H)。

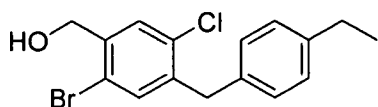
製備 2-溴-5-氯-4-(4-乙基苯甲醯基)苯甲酸甲酯(中間物 E)



向 5-溴-2-氯-4-(甲氧基羰基)苯甲酸 (1.21 g, 4.15 mmol) 於無水二氯甲烷 (22.5 mL) 中之溶液中逐滴添加乙二醯氯 (0.43 mL, 4.96 mmol)，隨後添加 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL)。在室溫下攪拌 2 h 後，蒸發反應混合物且在室溫下在氫下將殘餘物溶解於無水二氯甲烷 (20 mL) 中。冷卻至 -5°C 後，添加乙基苯 (0.46 g, 4.35 mmol)。接著逐份添加 AlCl₃ (1.72 g,

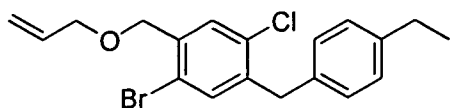
12.8 mmol)且將反應溫度保持在 -5°C 與 0°C 之間。在相同溫度下攪拌兩小時後，將反應混合物傾至冰水上且以二氯甲烷(100 mL)萃取。將經合併有機層以1 M HCl(60 mL)、水(30 mL)及鹽水(60 mL)洗滌，且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下濃縮提供呈黃色固體狀之標題化合物。產量：1.37 g(87%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.89 (s, 1H), 7.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.70 (q, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J=7.8$ Hz, 3H)。

製備(2-溴-5-氯-4-(4-乙基苄基)苯基)甲醇(中間物F)



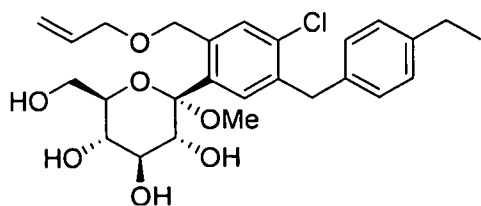
在氫下向2-溴-5-氯-4-(4-乙基苄基)苯甲酸甲酯(7.64 g, 20 mmol)於2,2,2-三氟乙酸(38 mL)中之溶液中添加三乙基矽烷(5.88 mL, 40 mmol)。將其在室溫下攪拌10 min後，添加三氟甲烷磺酸(0.1 mL)。使反應溫度自 26°C 升至回流溫度。攪拌2 h後，TLC(PE:EtOAc=6:1, $R_f=0.7$)展示反應完成。蒸發反應混合物且將殘餘物溶解於EtOAc(150 mL)中。將有機層以 H_2O 洗滌2次，以 NaHCO_3 洗滌2次，且以鹽水洗滌2次，且接著經無水 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下濃縮提供呈白色固體狀之標題化合物。產量：7.2 g(100%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.85 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.63 (q, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J=7.8$ Hz, 3H)。

製備 1-(烯丙氧基甲基)-2-溴-5-氯-4-(4-乙基苄基)苯(中間物 G)



在 -5°C 下，向 (2-溴-5-氯-4-(4-乙基苄基)苯基) 甲醇 (3.4 g, 10 mmol) 於 DMF (50 mL) 中之溶液中以數份添加 NaH (0.8 g, 20 mmol, 礦物油中 60%)。在相同溫度下攪拌 1 h 後，將反應混合物冷卻至 -10°C ，添加 TBAI (0.37 g, 1 mmol) 及烯丙基溴 (1.45 g, 12 mmol) 於 DMF (10 mL) 中之溶液。將反應混合物再攪拌 1 h，隨後以冰水中止且以 EtOAc 萃取 3 次。將經合併有機層以鹽水洗滌且接著經 Na_2SO_4 乾燥。濃縮得到粗產物，將其藉由二氧化矽管柱層析 (以 PE:EtOAc=10:1 分離) 純化以提供標題化合物 (3.22 g, 產率 84.8%)。

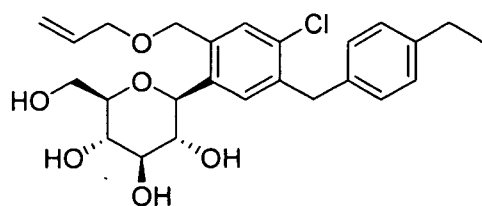
製備 (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(烯丙氧基甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)-2-甲氧基四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(中間物 H)



在氬下向 1-(烯丙氧基甲基)-2-溴-5-氯-4-(4-乙基苄基)苯於無水 THF: 甲苯 (1:2, 2.4 mL) 中之溶液中逐滴添加 $n\text{-BuLi}$ (0.3 mL, 己烷中 2.5 M)。將其攪拌 1 h 後，向反應混合物中逐滴添加 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基矽烷氧基)-6-((三甲基矽烷氧基)甲基)-四氫嘓喃-2-酮於無水甲苯

(1.8 mL)中之冷卻溶液(-70°C)。攪拌3 h後，將反應藉由添加冰水中止且以EtOAc萃取。將經合併有機層以水洗滌2次，以鹽水洗滌2次且接著經Na₂SO₄乾燥。濃縮得到黃色油狀物，將其溶解於20 mL甲醇中，且添加於5 mL甲醇中之甲烷磺酸。將反應混合物在氫下攪拌50 h，隨後藉由添加飽和NaHCO₃至pH值為7.5中止反應。濃縮得到殘餘物，將殘餘物藉由製備型TLC純化以產生14 mg呈白色固體狀之標題化合物。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.03 (s, 4H), 5.93-5.87 (m, 1H), 5.24 (dd, J=17.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, J=1.6 Hz, 10.4 Hz, 1H), 4.70 (m, 3H), 4.06-3.89 (m, 4H), 3.82 (dd, J=2.4 Hz, 12.4 Hz, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.78-2.74 (m, 1H), 1.12 (d, J=7.2 Hz, 6H); LC-MS (m/z) 493 [(M+1)⁺]。

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(烯丙氧基甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三醇(化合物 I)

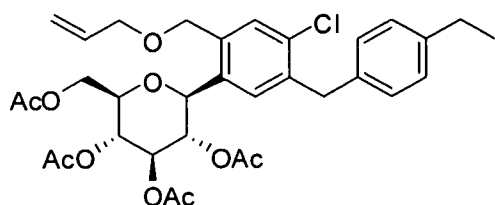


在氫下，以使溫度維持在-15°C與-10°C之間之速率，向(3R,4S,5S,6R)-2-(2-(烯丙氧基甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)-2-甲氧基四氫-2H-呋喃-3,4,5-三醇於1:1 CF₂Cl₂:CH₃CN中之冷卻溶液中添加三乙基矽烷，隨後添加

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 。將反應混合物攪拌 4 h，隨後以飽和 NaHCO_3 中止。將其蒸發且將殘餘物於 EtOAc 與水之間分溶。將有機層分離，以鹽水洗滌 2 次且經 Na_2SO_4 乾燥。濃縮得到殘餘物，將殘餘物以製備型 TLC ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}=20:1$, $R_f=0.6$) 純化以產生 58 mg 呈白色固體狀之標題化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.04 (s, 4H), 5.92-5.86 (m, 1H), 5.25 (dd, $J=17.2$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.09 (dd, $J=10.4$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.68 (m, 3H), 4.48 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.05-3.86 (m, 4H), 3.83 (dd, $J=12.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.71-3.62 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 1H), 1.13 (d, $J=7.2$ Hz, 6H); **LC-MS** (m/z) 463 $[(M+1)^+]$ 。

藉由以下步驟再純化化合物 I。

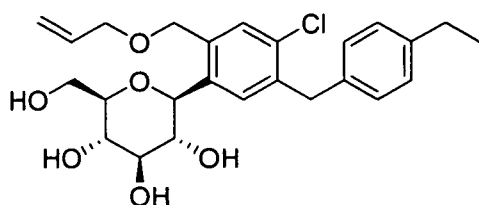
製備三乙酸 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(2-(烯丙氧基甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三基酯(中間物 J)



向 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(烯丙氧基甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇 (1.2 g, 2.6 mmol) 於無水二氯甲烷 (18 mL) 中之溶液中添加吡啶 (2.1 mL, 26 mmol)，隨後添加乙酸酐 (2.7 mL, 28.6 mmol)。將其攪拌 20 min 後，添加 DMAP (31.7 mg) 且在氬下攪拌反應混

合物隔夜。將反應藉由添加 10 mL 水中止且以 CH_2Cl_2 萃取兩次。將經合併有機層以 1 M HCl 洗滌 2 次，以鹽水洗滌 2 次且接著經 Na_2SO_4 乾燥。濃縮得到殘餘物，將殘餘物以製備型 TLC ($\text{PE}:\text{EtOAc}=3:1$, $R_f=0.6$) 純化以產生 1.1 g 呈白色固體狀之標題化合物。LC-MS (m/z) 631 $[(M+1)^+]$, 675 $[(M+45)^-]$ 。

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(烯丙氧基甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三醇(化合物 I)

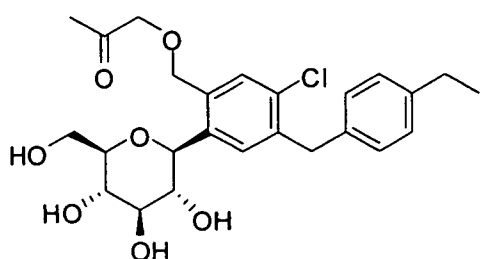


向於 $\text{THF}:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}(2:3:1$, 6 mL) 中之三乙酸 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(2-(烯丙氧基甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯 (246 mg , 0.39 mmol) 中添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (16.4 mg, 0.47 mmol)。在室溫下攪拌 12 h 後，濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於 20 mL EtOAc 中。將有機層以鹽水洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。濃縮得到殘餘物，將殘餘物以製備型 TLC ($\text{PE}:\text{EtOAc}:\text{MeOH}=8:80:1$, $R_f=0.6$) 純化以產生 132 mg 呈白色固體狀之標題化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 5.93-5.87 (m, 1H), 5.24 (dd, $J=17.2$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=1.6$ Hz, 10.4 Hz, 1H), 4.85 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 4.05

(d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.60 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); LC-MS (m/z) 463 $[(M+1)^+]$, 507 $[(M+45)^-]$ 。

實例2

製備 1-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥甲基)四氫-2H-呋喃-2-基)苄氧基)丙-2-酮(化合物 K)

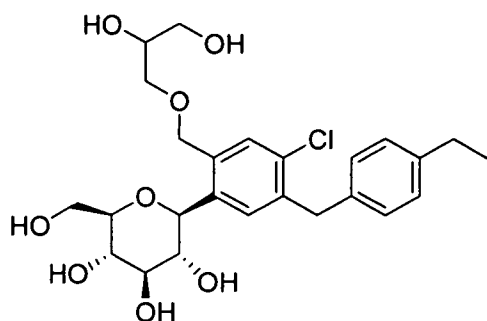


向三乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-側氧基丙氧基)甲基)苄基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯(36.8 g, 0.057 mmol)(如以下製備中間物 T-1所述使用 Wacker 氧化由中間物 J 製備)於 THF:MeOH:H₂O (2:3:1, 1.2 mL)中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰(3.71 mg)。將反應物在 20°C 下攪拌隔夜。移除揮發物且將殘餘物溶解於 EtOAc(20 mL)中，以鹽水洗滌 1 次，以含有 2 mL 5% KHSO₄ 水溶液之鹽水洗滌 1 次，且經 Na₂SO₄ 乾燥。濃縮提供 16 mg 呈白色固體狀之純產物。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.47 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.80 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.10 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J=11.7$ Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.50-3.36 (m,

4H), 2.58 (q, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.19 (t, $J=7.8$ Hz, 3H); LC-MS (m/z) 479 $[(M+1)^+]$, 523 $[(M+45)^-]$ 。

實例3

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-2-((2,3-二羥基丙氧基)甲基)-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三醇(化合物L)

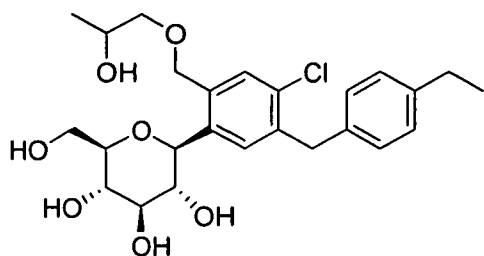


向三乙酸 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(4-氯-2-((2,3-二羥基丙氧基)甲基)-5-(4-乙基苄基)苯基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯 (36.8 g, 0.076 mmol) (使用 Sharpless 二羥基化作用由中間物J製備) 於 THF:MeOH:H₂O (2:3:1, 1.2 mL) 中之攪拌溶液中添加氫氧化鋰 (3.71 mg)。將反應在 20℃ 下攪拌隔夜。移除揮發物且將殘餘物溶解於 EtOAc (20 mL) 中，以鹽水洗滌 1 次，以含有 2 mL 5% KHSO₄ 水溶液之鹽水洗滌 1 次，且經 Na₂SO₄ 乾燥。濃縮提供 3.5 mg 呈白色固體狀之純產物。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.45 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.75-4.70 (m, 2H), 4.60-4.45 (m, 2H), 4.10 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 3.66-3.36 (m, 7H), 2.60 (q, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J=7.8$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J=7.8$ Hz,

3H); LC-MS (m/z) 497 $[(M+1)^+]$, 541 $[(M+45)^-]$ 。

實例4

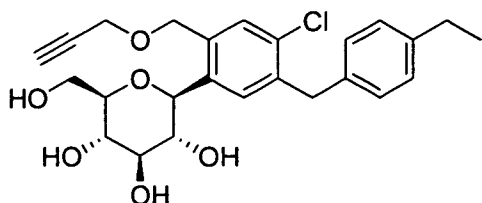
製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-羥基丙氧基)甲基)苄基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇 (化合物 M)



在氫下在室溫中，在攪拌下向 1-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-2-基)苄氧基)丙-2-酮(化合物 K)(3.7 mg, 0.0077 mmol) 於無水 THF(0.5 mL)中之溶液中添加 NaBH_4 (1.76 mg, 0.0045 mmol)。將混合物攪拌 20 min 後，逐滴添加無水甲醇，且將所得混合物在 20°C 下攪拌 2 h，接著藉由添加飽和 NH_4Cl 中止。將混合物以 EtOAc 萃取且將經合併有機層以水、鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以提供粗產物，將粗產物藉由製備型 TLC 純化以產生 2.5 mg 產物。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.45 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.75-4.56 (m, 1H), 4.47 (dd, $J=9.3$ Hz, 3.3 Hz, 1H), 4.10 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 2H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 6H), 2.60 (q, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J=7.8$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J=7.8$ Hz, 3H); LC-MS (m/z) 481 $[(M+1)^+]$, 525 $[(M+45)^-]$ 。

實例5

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((丙-2-炔氧基)甲基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘧喃-3,4,5-三醇(化合物 N)

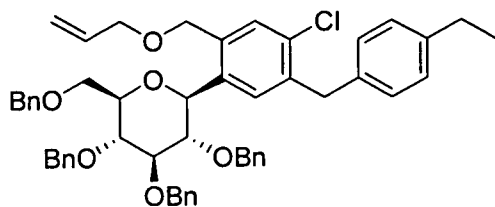


向 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-2-((2,3-二溴丙氧基)甲基)-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘧喃-3,4,5-三醇 (53.3 mg, 0.086 mmol) (藉由使化合物 I 溴化製備) 於無水乙醇 (1.0 mL) 中之溶液中添加氫氧化鉀 (10.6 mg)。使反應混合物回流且以 LC-MS 監控。6 h 後，LC-MS 展示反應完成。將反應混合物濃縮且將殘餘物於 EtOAc 與水之間分溶，將有機層分離，以 1 N HCl 洗滌 2 次，以鹽水洗滌 3 次且經 Na₂SO₄ 乾燥。濃縮提供粗產物，將粗產物藉由製備型 HPLC 純化以產生 21 mg 呈白色固體狀之標題化合物。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 4.85 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.94 (s, 1H), 2.60 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.6 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 461 [(M+1)⁺], 515 [(M+45)⁻]。

實例6

此實例說明根據圖 10 中所提供之方法製備化合物 O。通用方法適用於本發明之其他化合物。

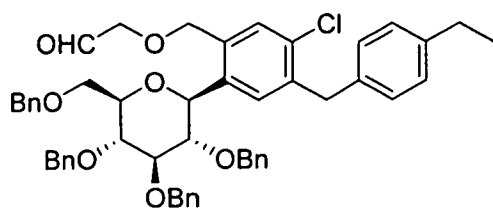
製備 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(烯丙氧基甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-吡喃(中間物 O-1)



在 -78°C 下，在氬下將 $n\text{-BuLi}$ (3.7 mL, 9.4 mmol, 己烷中 2.5 M) 添加至 1-(烯丙氧基甲基)-2-溴-5-氯-4-(4-乙基苄基)苯(中間物 G) (3.22 g, 8.5 mmol) 於無水 THF (30 mL) 中之溶液中，且在相同溫度下攪拌 2 h。在 -78°C 下，在氬下將 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-吡喃-2-酮 (6.87 g, 2.8 mmol) 於無水 THF (20 mL) 中之溶液緩慢逐滴添加至反應混合物中且再持續攪拌 2 h。將反應混合物藉由添加飽和 NH_4Cl (10 mL) 中止，以乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 3) 萃取，且接著將經合併萃取物經 Na_2SO_4 乾燥。將經乾燥萃取物過濾且蒸發至乾燥。在 -40°C 下，在未進一步純化下，將 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (18.1 g, 12.8 mmol) 及 Et_3SiH (1.48 g, 12.8 mmol) 添加至殘餘物於 CH_3CN (30 mL) 中之溶液中，且攪拌混合物 2 h。將反應混合物蒸發至乾燥。將水傾入殘餘物中且將含水混合物以乙酸乙酯萃取 (100 mL $\times$ 3)，經 Na_2SO_4 乾燥且蒸發至乾燥。以二氧化矽管柱層析 (溶離 $\text{PE}:\text{EtOAc}=40:1$) 純化殘餘物，且提供 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-

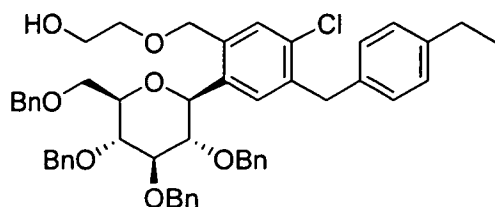
(2-(烯丙氧基甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呷喃(中間物 O-1)(1.96 g, 2.4 mmol, 產率 28.2%)。

製備 2-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呷喃-2-基)苄氧基)乙醛(中間物 O-2)



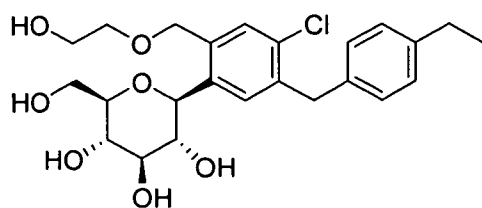
在 -78°C 下將 O_3 鼓泡至 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(烯丙氧基甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呷喃(中間物 O-1)(200 mg, 0.24 mmol)於無水 CH_2Cl_2 中之溶液中歷時 5 min, 且接著將氬鼓泡至反應溶液中再歷時 30 min, 添加 PPh_3 (191 mg, 0.72 mmol)於 CH_2Cl_2 中之溶液, 且使混合物溫至室溫, 再攪拌 30 min 且蒸發至乾燥。藉由製備型 TLC 純化殘餘物, 其提供 2-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呷喃-2-基)苄氧基)乙醛(中間物 O-2)(152 mg, 0.18 mmol, 產率 75%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300Hz) δ 1.759 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.561 (dd, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.709 (m, 2H), 3.774 (m, 5H), 3.955 (m, 5H), 4.046 (dd, $J=18, 15$ Hz, 2H), 4.433 (m, 5H), 4.518 (m, 1H), 4.873 (m, 4H), 6.841 (m, 2H), 7.044 (m, 4H), 7.215 (m, 6H), 7.287 (m, 13H), 9.568 (s, 1H)。

製備 2-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呋喃-2-基)苄氧基)乙醇(中間物 O-3)



將 NaBH_4 (13 mg, 0.34 mmol) 添加至 2-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呋喃-2-基)苄氧基)乙醛(中間物 O-2) (140 mg, 0.17 mmol) 於 THF (10 mL) 中之溶液中，且攪拌 1.5 h。將反應混合物以 MeOH (2 mL) 中止，接著蒸發至乾燥。藉由製備型 TLC 純化殘餘物，其提供 2-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呋喃-2-基)苄氧基)乙醇(中間物 O-3) (135 mg, 0.169 mmol, 產率 96.2%)。

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-羥基乙氧基)甲基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三醇(化合物 O)

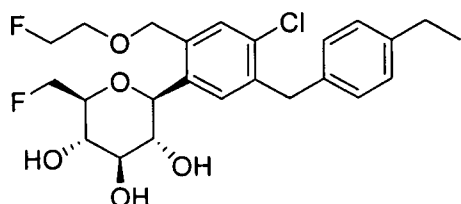


向 2-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呋喃-2-基)苄氧基)乙醇

(中間物 **O-3**)(50 mg, 0.06 mmol)於 THF:CH₃OH=2:1(3 mL)中之溶液中添加 1,2-二氯苯(17.4 mg, 0.12 mmol)及 Pd/C(50 mg, 10% Pd/C), 且在室溫(約 25°C)下將混合物在 H₂ 氣氛下攪拌 3 h。藉由 LC-MS 監控反應以證實完成, 將混合物過濾, 且將濾液蒸發至乾燥。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物得到化合物 **O**(20 mg, 0.043 mmol, 產率 71.5%)。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1.180 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.572 (dd, J=7.5 Hz, 2H), 3.419 (m, 4H), 3.631 (m, 5H), 3.853 (d, J=11.4 Hz, 1H), 4.046 (dd, J=18, 15 Hz, 2H), 4.469 (d, J=9 Hz, 1H), 4.597 (d, J=12.3 Hz, 1H), 4.737 (d, J=12 Hz, 1H), 7.074 (s, 4H), 7.447 (s, 1H), 7.458 (s, 1H)。MS ESI m/z (%) 467 (M+H)⁺, 933 (2M+H)⁺, 511 (M+HCOOH-H)⁻, 977 (2M+HCOOH-H)⁻。

實例 7

製備 (2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-氟乙氧基)甲基)苯基)-6-(氟甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(化合物 **P**)

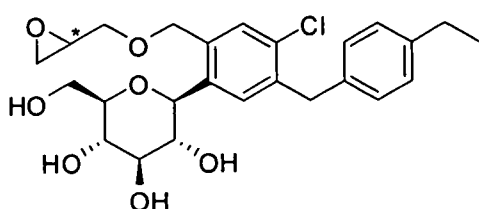


如對熟習此項技術者顯而易見, 使用類似於上述彼等方法之方法製備化合物 **P**。MS ESI m/z (%) 471 (M+H)⁺, 488 (M+NH₄)⁺, 515 (M+HCOOH-H)⁻, 940 (2M-H)⁻, 987 (2M+HCOOH-H)⁻。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1.188 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.595 (dd, J=7.5 Hz, 2H), 3.451 (m, 3H),

3.609 (m, 1H), 3.691 (m, 1H), 3.790 (m, 1H), 4.053 (dd, $J=18, 15$ Hz, 2H), 4.479 (m, 3H), 4.613 (m, 3H), 4.805 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 7.084 (s, 4H), 7.382 (s, 1H), 7.429 (s, 1H)。

實例 8

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((氧呋-2-基甲氧基)甲基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-呔喃-3,4,5-三醇(化合物 O-1及 O-2)



在 0°C 下向 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(烯丙氧基甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-呔喃-3,4,5-三醇 (463 mg, 1 mmol) 於 CH₂Cl₂ (2 mL) 中之溶液中添加 *m*CPBA (350 mg, 2 mmol)。將混合物加熱至 40°C，且維持在彼溫度下隔夜。冷卻至室溫後，添加 10 mL CH₂Cl₂ 以稀釋溶液。接著將溶液以 NaHCO₃ 水溶液及鹽水洗滌，隨後經 Na₂SO₄ 乾燥。在減壓下移除溶劑，且以製備型 TLC 純化所得混合物得到兩種具有未確定絕對構形之異構體。

異構體 Q-1: ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 1.185 (3H, t, $J=1.5$ Hz), 2.577 (2H, dd, $J=7.5$ Hz), 3.418 (4H, m), 3.619 (4H, m), 3.854 (2H, m), 4.053 (2H, dd, $J=18, 15$ Hz), 4.596 (4H, m), 7.081 (4H, m), 7.419 (1H, s), 7.458 (1H, s)。

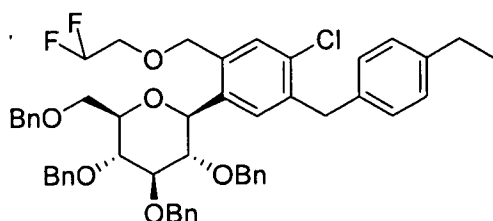
異構體 Q-2: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.18 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.8$ Hz) 2.62-2.64 (1H, m), 2.78

(1H, t, $J=6.6$ Hz), 3.16-3.21 (1H, m), 3.33-3.43 (1H, m), 3.57-3.68 (1H, m), 3.60 (2H, dd, $J=6.3$ Hz), 3.76-3.86 (2H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.00 (1H, s), 4.04 (2H, d, $J=3.9$ Hz), 4.12 (1H, dd, $J=3.3$ Hz), 4.27 (1H, dd, $J=3$ Hz), 4.49-4.63 (2H, m), 7.06-7.07 (4H, m), 7.35 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.46 (1H, s)。

實例 9

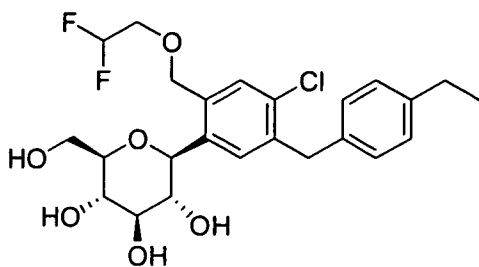
此實例說明根據圖 11 中所提供之方法製備化合物 R。

製備 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-2-((2,2-二氟乙氧基)甲基)-5-(4-乙基苄基)苯基)四氫-2H-呔喃(中間物 R-1)



在 -78°C 下，在氬下將 DAST (29 mg, 18 mmol) 逐滴添加至 2-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呔喃-2-基)苄氧基)乙醛(中間物 O-2) (50 mg, 0.06 mmol) 於無水 CH_2Cl_2 (5 mL) 中之溶液中，且攪拌混合物隔夜，同時使溫度溫至室溫。將反應混合物以 MeOH (1 mL) 中止且蒸發至乾燥。將殘餘物藉由製備型 TLC 純化，其提供 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-2-((2,2-二氟乙氧基)甲基)-5-(4-乙基苄基)苯基)四氫-2H-呔喃(中間物 R-1) (51 mg, 0.06 mmol, 產率 100%)。

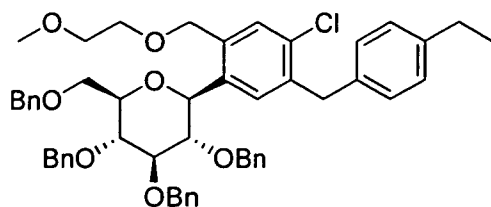
製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-2-((2,2-二氟乙氧基)甲基)-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-呔喃-3,4,5-三醇(化合物 R)



使用類似於彼等描述於以上實例6中之方法之脫苄基方法，由 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-2-((2,2-二氟乙氧基)甲基)-5-(4-乙基苄基)苯基)四氫-2H-呔喃(中間物 R-1)製備化合物 R。MS ESI m/z (%) 504 ($M+NH_4$)⁺, 973 ($2M+H$)⁺, 531 ($M+HCOOH-H$)⁻, 971 ($2M-H$)⁻。 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1.186 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.580 (dd, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.415 (m, 4H), 3.694 (m, 3H), 3.855 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.056 (dd, $J=18, 15$ Hz, 2H), 4.438 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.649 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.864 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.787 (tt, $J=55.2, 3.9$ Hz, 1H), 7.068 (s, 4H), 7.416 (s, 1H), 7.460 (s, 1H)。

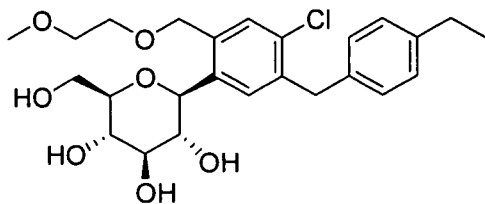
實例10

製備 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)四氫-2H-呔喃(中間物 S-1)



在 0°C 下將 NaH(2 mg, 0.087 mmol)添加至 2-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呋喃-2-基)苄氧基)乙醇(中間物 O-3)(60 mg, 0.073 mmol)於無水 THF(10 mL)中之溶液中, 且攪拌 1 h, 接著在相同溫度下將 TBAI(2.6 mg, 0.007 mmol)及 CH₃I(1.5 mg, 0.11 mmol)添加至反應混合物中且攪拌隔夜。接著將混合物相繼以水(10 mL×3)及鹽水洗滌且將有機層經 Na₂SO₄乾燥, 過濾且蒸發至乾燥。在未進一步純化下將殘餘物(中間物 S-1)用於下一步驟。

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苄基)-6-(羥甲基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三醇(化合物 S)



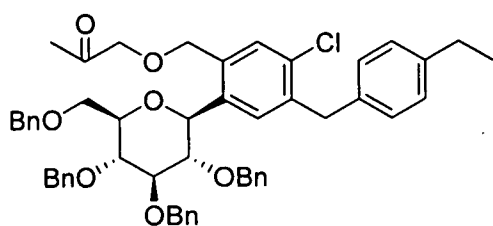
化合物 S 係使用類似於彼等描述於以上實例 6 中之方法之脫苄基方法由中間物 S-1 製備。MS ESI m/z (%) 481 (M+H)⁺, 498 (M+NH₄)⁺, 961 (2M+1)⁺, 525 (M+HCOOH-H)⁻。 ¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1.186 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.577 (dd, J=7.5 Hz, 2H), 3.404 (m, 7H), 3.601 (m, 5H), 3.844 (d, J=11.1 Hz, 1H), 4.049 (dd, J=18, 15 Hz, 2H), 4.459 (d, J=9.3 Hz,

1H), 4.537 (d, $J=12$ Hz, 1H), 4.743 (d, $J=12$ Hz, 1H), 7.073 (s, 4H), 7.415 (s, 1H), 7.459 (s, 1H)。

實例 11

此實例說明根據圖 12 中所提供之方法製備化合物 T。

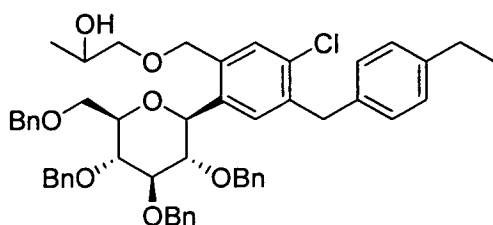
製備 1-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呋喃-1-基)苄氧基)丙-2-酮(中間物 T-1)



在室溫下攪拌氯化鈮(159 mg, 0.053 mmol)及氯化銅(267 mg, 0.27 mmol)於DMF(3 mL)中之混合物歷時2.5 h。將(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(烯丙氧基甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苄基)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呋喃(中間物 O-1)(300 mg, 0.36 mmol)添加至混合物中且在氧下攪拌隔夜。將反應混合物過濾，將濾液傾入水中且以乙酸乙酯(20 mL×3)萃取。將經合併萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且蒸發至乾燥。藉由製備型TLC純化殘餘物，此提供1-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呋喃-2-基)苄氧基)丙-2-酮(中間物 T-1)(178 mg, 0.33 mmol, 產率 58.2%)。 ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.062 (t, $J= 8.1$ Hz, 3H), 1.988 (s, 3H), 2.452 (dd, $J= 8.1$ Hz, 2H), 3.603 (m, 6H), 3.793 (m, 2H), 3.997 (s, 2H), 4.125 (s, 2H), 4.491 (m, 7H), 4.744 (m,

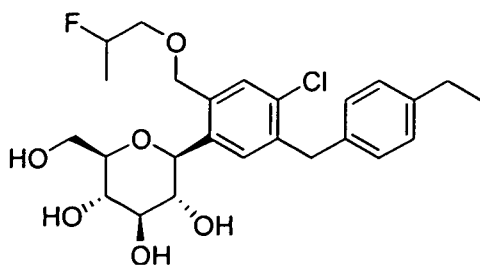
4H), 6.789 (m, 2H), 7.015 (m, 4H), 7.169 (m, 5H), 7.288 (m, 13H), 7.457 (s, 2H)。

製備 1-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呋喃-2-基)苄氧基)丙-2-醇(中間物 T-2)



將 NaBH₄(4.5 mg, 0.12 mmol)添加至 1-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呋喃-2-基)苄氧基)丙-2-酮(中間物 T-1)(50 mg, 0.06 mmol)於 THF(5 mL)中之溶液中，且在室溫下攪拌 1 h。藉由添加飽和 NH₄Cl(2 mL)中止反應，且接著以乙酸乙酯(10 mL×3)萃取混合物。將經合併萃取物經 Na₂SO₄乾燥，過濾且蒸發至乾燥。藉由製備型 TLC 純化殘餘物，此提供 1-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呋喃-2-基)苄氧基)丙-2-醇(中間物 T-2)(49 mg, 0.058 mmol, 產率 97.8%)。

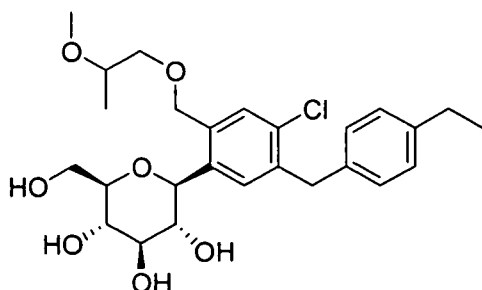
製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-氯丙氧基)甲基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三醇(化合物 T)



使用 DAST 試劑由中間物 T2 製備中間物 T3，且使用類似於彼等描述於實例 9 中之方法之方法藉由脫苄基作用由中間物 T3 製備化合物 T。MS ESI m/z (%) 482 ($M+H$)⁺, 500 ($M+NH_4$)⁺, 527 ($M+HCOOH-H$)⁻。¹H-NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 1.186 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.306 (ddd, $J=23.4, 6.5, 0.6$ Hz, 3H), 2.578 (dd, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.409 (m, 4H), 3.553 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.646 (m, 2H), 3.850 (d, $J=12$ Hz, 1H), 1H, 4.050 (dd, $J=18, 15$ Hz, 2H), 4.462 (dd, $J=9.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.595 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.799 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 7.076 (s, 4H), 7.411 (s, 1H), 7.457 (s, 1H)。

實例 12

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-甲氧基丙氧基)甲基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-嘧喃-3,4,5-三醇(化合物 U)

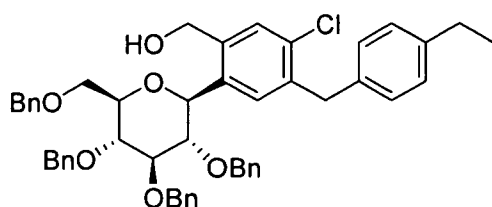


使用類似於彼等描述於以上實例 10 中之方法之方法而由中間物 T-2 製備化合物 U。MS ESI m/z (%) 495 ($M+H$)⁺, 512

$(M+NH_4)^+$, 989 $(2M+H)^+$, 539 $(M+HCOOH-H)^-$ 。 1H -NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 1.145 (dd, $J=6.3, 1.2$ Hz, 3H), 1.185 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 2.578 (dd, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.440 (m, 11H), 3.856 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.049 (dd, $J=18, 15$ Hz, 2H), 4.462 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.561 (dd, $J=12.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.748 (dd, $J=12.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.075 (s, 4H), 7.049 (s, 1H), 7.456 (s, 1H)。

實例 13

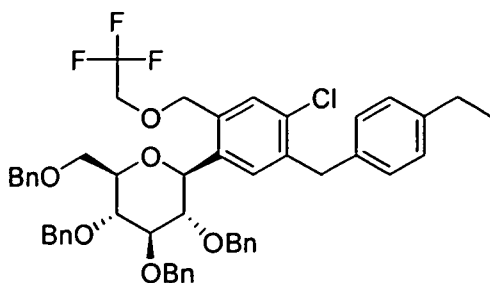
製備 (5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呋喃-2-基)苄基)甲醇(中間物 V-1)



將 PdCl₂ (23.7 mg, 0.133 mmol, 2.2 當量) 及 NaOAc (76 mg, 0.285 mmol, 4 當量) 添加至 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(2-(烯丙氧基甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苄基)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呋喃(中間物 O-1) (50 mg, 0.061 mmol) 於 HOAc:H₂O (9:1) (1 mL) 中之溶液中且將混合物在 70°C 下攪拌 1 h。接著將混合物冷卻至室溫，以乙酸乙酯萃取，且將經合併有機層以水洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮且藉由製備型 TLC 純化以獲得 30 mg 中間物 V-1。

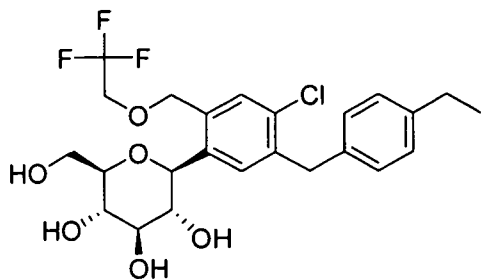
製備 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)苄基)

基)四氫-2H-哌喃(中間物 V-2)



在室溫下向(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-哌喃-2-基)苯基)甲醇(0.783 g, 1 mmol)(V-1)於甲苯(2 mL)中之溶液中添加ADDP(2 mmol)。將混合物攪拌10 min且接著添加 BU_3P (2 mmol)。攪拌1 h後，添加 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (1.0 g, 10 mmol)。將混合物攪拌隔夜。在減壓下移除揮發物後，將殘餘物藉由製備型LC-MS純化以獲得(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)苯基)四氫-2H-哌喃(中間物 V-2)。

製備(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇(化合物 V)

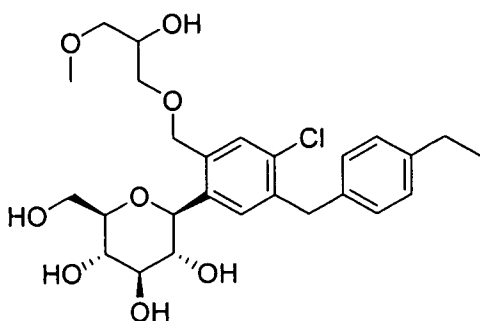


使用類似於彼等描述於以上實例6中之方法之脫苄基方法由中間物 V-2 製備化合物 V。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD): δ 1.18 (3H, t, $J=7.8$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 3.36-3.46

(4H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 3.85 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 3.98 (2H, t, $J=8.7$ Hz), 4.064 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 4.42 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 4.71 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 4.94, (1H, d, $J=12.0$ Hz), 7.084 (4H, s), 7.47 (1H, s), 7.41 (1H, s)。

實例 14

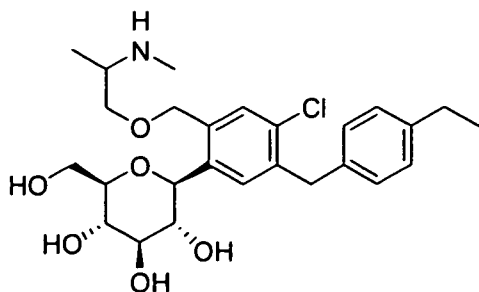
製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-羥基-3-甲氧基丙氧基)甲基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(化合物 W)



使用對熟習此項技術者顯而易見之方法，由化合物 Q-1 與 Q-2 之混合物製備化合物 W。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.57 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.25-3.91 (11H, m), 4.02 (2H, s), 3.40-3.57 (3H, m), 7.60 (4H, m), 7.27 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J=4.2$ Hz)。

實例 15

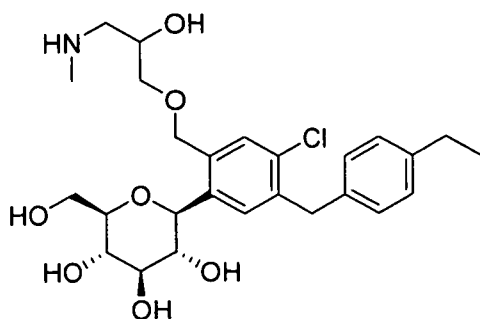
製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-(甲胺基)丙氧基)甲基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(化合物 X)



在 0°C 下，向 1-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-2-基)苄氧基)丙-2-酮(化合物 K)(0.478 g, 1 mmol)於乙醇(5 mL)中之溶液中添加 CH₃NH₂/乙醇(10 mmol)。添加 AcOH(催化)，且將混合物在 0°C 下攪拌 1 h。添加 NaBH₃CN(3 mmol)且藉由 LC-MS 監控反應。反應完成後，添加乙酸乙酯及水。將有機層分離且經無水 NaSO₄ 乾燥，以鹽水洗滌且濃縮。藉由製備型 LC-MS 純化殘餘物以獲得化合物 X。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.16 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.27 (3H, d, J=6.9 Hz), 2.52-2.63 (6H, m) 3.33-3.71 (9H, m), 3.86 (1H, d, J=11.7 Hz), 4.04 (2H, s), 4.46 (1H, d, J=8.7 Hz), 4.58 (1H, dd, J=5.7 Hz), 7.03-7.09 (4H, m), 7.41 (1H, s), 7.45 (1H, s)。

實例 16

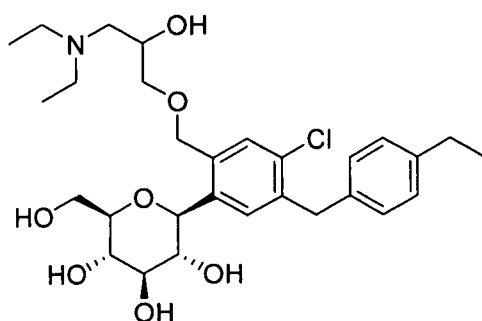
製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-羥基-3-(甲胺基)丙氧基)甲基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇(化合物 Y)



使用對熟習此項技術者顯而易見之方法，由化合物 Q-1 與 Q-2 之混合物製備化合物 Y。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.18 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.58 (2H, q, J=7.2 Hz), 2.67 (3H, s), 2.96-3.15 (2H, m), 3.35-3.66 (6H, m), 3.88 (1H, d, J=12 Hz), 3.96-4.01 (1H, m), 4.05 (2H, s), 4.48 (1H, d, J=9 Hz), 4.57 (1H, dd, J=7.2 Hz), 4.77 (2H, t, J=12.3 Hz), 7.05-7.11 (4H, m), 7.41 (1H, s), 7.47 (1H, s)。

實例 17

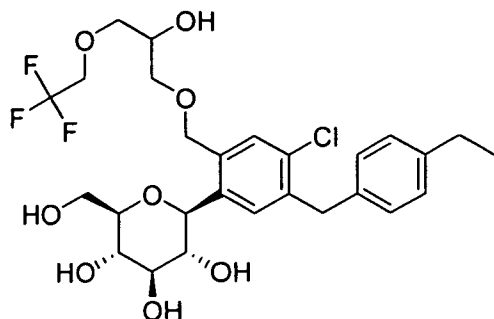
製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-2-((3-(二乙胺基)-2-羥基丙氧基)甲基)-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(化合物 Z)



使用對熟習此項技術者顯而易見之方法，由化合物 Q-1 與 Q-2 之混合物製備化合物 Z。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.19 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.28 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.58 (2H, q, J=7.2 Hz), 3.12-3.25 (6H, m), 3.53-3.66 (5H, m), 4.02 (2H, m), 4.09-4.17 (1H, m), 4.26 (1H, dd, J=3 Hz), 2.45-2.65 (2H, m), 4.8 (1H, t, J=12.3 Hz), 7.05-7.12 (4H, m), 7.41 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=2.4 Hz)。

實例 18

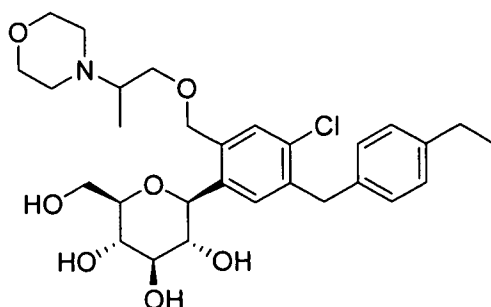
製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-羥基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)丙氧基)甲基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(化合物 AA)



使用對熟習此項技術者顯而易見之方法，由化合物 Q-1 與 Q-2 之混合物製備化合物 AA。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.190 (3H, m, 7.5 Hz), 2.58 (2H, q, J=7.8 Hz), 3.37-4.13 (14H, m), 4.27 (1H, d, J=3 Hz), 4.49 (1H, dd, J=8.4 Hz), 4.58 (1H, dd, J=4.8 Hz), 4.75 (1H, dd, J=6.9 Hz), 7.08-7.11 (4H, m), 7.42 (1H, s), 7.46 (1H, s)。

實例 19

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-嗎啉基丙氧基)甲基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(化合物 AB)

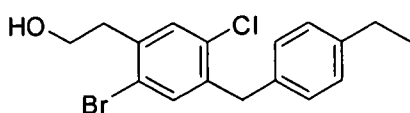


使用類似於彼等描述於以上實例 15 中之方法之方法(使用嗎啉替代甲胺)製備化合物 AB。¹H-NMR (300 MHz,

CD₃OD): δ 1.18 (3H, t, $J=7.8$ Hz), 1.32 (3H, dd, $J=3.6$ Hz), 2.58 (2H, q, $J=7.8$ Hz), 3.03-3.11 (4H, m), 3.34-3.39 (2H, m), 3.43-3.45 (2H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 3.72-3.89 (6H, m), 4.06 (2H, s), 4.46-4.50 (1H, m), 4.56 (1H, dd, $J=3.9$ Hz), 4.81 (2H, dd, $J=6.3$ Hz), 7.05-7.12 (4H, m), 7.43 (1H, s), 7.49 (1H, s)。

實例 20

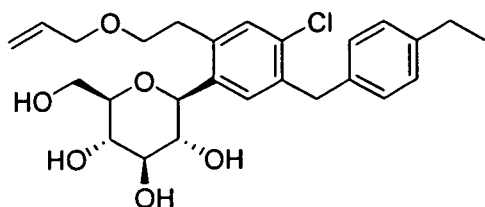
製備 2-(2-溴-5-氯-4-(4-乙基苄基)苯基)乙醇(中間物 AC)



經 30 min 向 烯烴 (453 mg, 1.35 mmol) 於 THF (5 mL) 中之冷卻 (0°C) 溶液中逐滴添加 9-BBN (3.24 mL, 1.62 mmol, THF 中 0.5 M)。添加完成後，移除冰浴且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物再冷卻至 0°C 且藉由逐滴添加 MeOH (2.2 mL) 中止。將 NaOH 水溶液 (2 M, 5.6 mL) 及 30% H₂O₂ (1.2 mL) 添加至攪拌混合物中。攪拌 3 h 後，將混合物以 EtOAc 萃取 3 次。將經合併有機萃取物以鹽水洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。濃縮提供粗產物，將粗產物藉由急驟層析純化 (使用 100% 石油醚至 5:1 PE:EtOAc 作為溶離劑) 以產生 336 mg 標題化合物。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.34 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (q, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.87 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.96 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.63 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(烯丙氧基)乙基)-4-氯

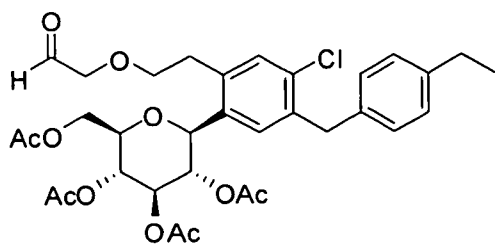
-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-呔喃-3,4,5-三醇
(化合物 AD)



使用中間物 AC 及類似於以上實例 1 中所述之彼等方法之方法製備化合物 AD。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.39 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 5.97-5.84 (m, 1H), 5.29-5.12 (m, 2H), 4.44 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.03-3.97 (m, 4H), 3.85 (d, J=11.1 Hz, 1H), 3.70-3.62 (m, 3H), 3.48-3.37 (m, 4H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.58 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.19 (t, J=7.6 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 477 (M+1)⁺, calc. 476。

實例 21

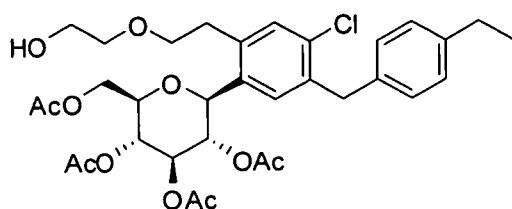
製備三乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2-側氧基乙氧基)乙基)苯基)四氫-2H-呔喃-3,4,5-三基酯(中間物 AE)



使 O₃ 鼓泡穿過三乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(2-(2-(2-(烯丙氧基)乙基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)四氫-2H-呔喃-3,4,5-三基酯(104 mg, 0.16 mmol)於 CH₂Cl₂(8

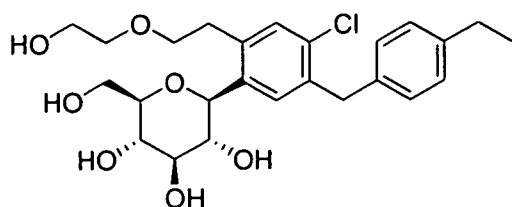
mL)中之冷卻(-78℃)溶液直至顏色變藍。接著使氫鼓泡穿過反應溶液直至溶液變為無色。將Me₂S(0.12 mL, 1.6 mmol)添加至反應溶液中,使其溫至室溫且攪拌30 min。將溶液濃縮且將殘餘物藉由製備型TLC純化以產生63 mg標題化合物。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 9.69 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.13-7.06 (m, 4H), 5.36-5.12 (m, 3H), 4.72 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.26-4.07 (m, 4H), 4.01 (s, 2H), 3.88-3.64 (m, 3H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.60 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.04 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.20 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

製備三乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)苄基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三基酯(中間物AF)



向三乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2-側氧基乙氧基)乙基)苄基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三基酯(25 mg, 0.039 mmol)及NaBH₄(5.5 mg, 0.145 mmol)於THF(0.8 mL)中之冷卻(0℃)溶液中逐滴添加MeOH(0.03 mL)。在相同溫度下攪拌1 h後,藉由添加飽和NH₄Cl中止反應。將混合物以EtOAc萃取三次。將經合併有機層以鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。濃縮以定量產率提供純產物。MS ESI (m/z) 649 (M+1)⁺, calc. 648。

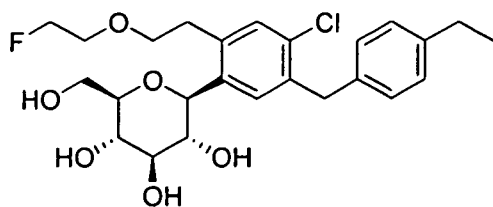
製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-呔喃-3,4,5-三醇(化合物 AG)



向三乙酸 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)苯基)四氫-2H-呔喃-3,4,5-三基酯 (31 mg, 0.048 mmol) 於 THF:MeOH:H₂O(2:3:1, 0.6 mL)中之溶液中添加 LiOH·H₂O (2.8 mg, 0.067 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於 EtOAc 中，以鹽水洗滌 1 次，以含有 1% NaHSO₄ 之鹽水洗滌 1 次且以鹽水洗滌 1 次，隨後經 Na₂SO₄ 乾燥。濃縮提供 22 mg 標題化合物。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.38 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.07 (s, 4H), 4.47 (dd, J=9.6, 3.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.85 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.71-3.62 (m, 5H), 3.53-3.46 (m, 4H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.58 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.19 (t, J=7.5 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 481 (M+1)⁺, calc. 480。

實例 22

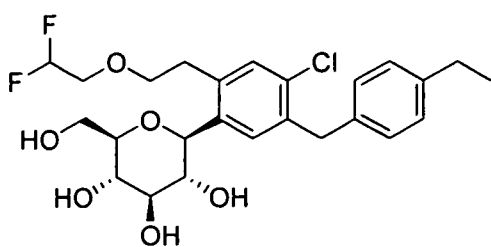
製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-呔喃-3,4,5-三醇(化合物 AH)



向三乙酸 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)苄基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三基酯 (28.7 mg, 0.044 mmol) 於 CH_2Cl_2 (1 mL) 中之冷卻 (-78°C) 溶液中逐滴添加 DAST (0.04 mL, 0.3 mmol)。在相同溫度下攪拌 2.5 h 後，藉由添加飽和 Na_2CO_3 中止反應。將混合物以 CH_2Cl_2 萃取 3 次，且將經合併有機層以鹽水洗滌 1 次且經 Na_2SO_4 乾燥。濃縮得到粗產物，將其在未進一步純化下用於下一步驟。向粗產物於 $\text{THF}:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (2:3:1, 0.8 mL) 中之溶液中添加 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.7 mg, 0.088 mmol)。在室溫下攪拌隔夜後，濃縮反應混合物。將殘餘物溶解於 EtOAc 中，以鹽水洗滌 1 次，以含有 1% NaHSO_4 之鹽水洗滌 1 次且以鹽水洗滌 1 次，隨後經 Na_2SO_4 乾燥。濃縮提供粗產物，將粗產物藉由製備型 HPLC 純化以產生 5.7 mg 標題化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.59-4.56 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.05 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.75-3.61 (m, 5H), 3.48-3.36 (m, 4H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.57 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); MS ESI (m/z) 483 ($\text{M}+1$) $^+$, calc. 482。

實例 23

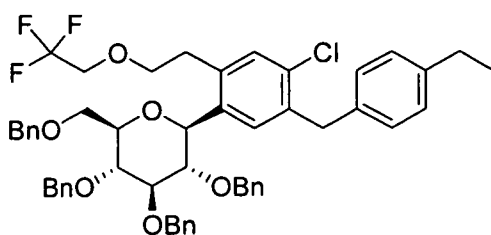
製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-2-(2-(2,2-二氟乙氧基)乙基)-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(化合物 AI)



使用類似於彼等描述於以上實例 22 中之方法之方法由中間物 AE 製備化合物 AI。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 6.10-5.70 (m, 1H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.05 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J=15.1$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.80-3.59 (m, 5H), 3.48-3.36 (m, 4H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.58 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); MS ESI (m/z) 501 ($M+1$) $^+$, calc. 500。

實例 24

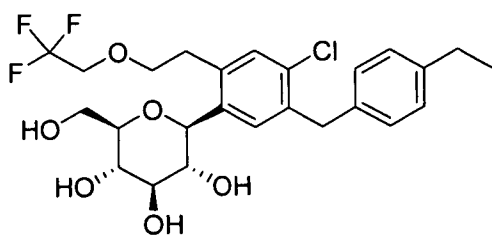
製備 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)苯基)四氫-2H-嘓喃(中間物 AJ)



在 60°C 下，在氫下攪拌甲烷磺酸 5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)

四氫-2H-哌喃-2-基)苯乙基酯 (58 mg, 0.066 mmol) 於 0.8 mL 1.5 M 於 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 中之 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{ONa}$ 中之溶液。將其攪拌約 9 h 後，再添加 0.6 mL 1.5 M 於 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 中之 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{ONa}$ 且在 60°C 下再攪拌混合物 15 h。以旋轉蒸發器在真空下移除揮發物後，將殘餘物於水與 EtOAc 之間分溶。將有機層分離，以鹽水洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。濃縮提供粗產物，將粗產物藉由製備型 TLC 純化以產生 30 mg 標題化合物。MS ESI (m/z) 896 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, calc. 878。

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)苄基)-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇(化合物 AK)

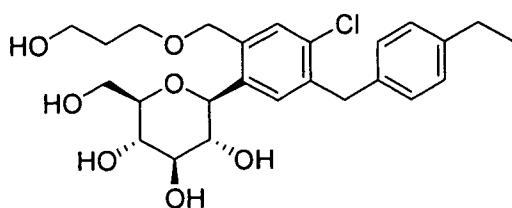


在 H_2 (1 atm) 氣氛下攪拌 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)苄基)四氫-2H-哌喃 (30 mg, 0.034 mmol) 與 10% Pd/C (30 mg) 於 6 mL MeOH:THF (1:1) 中之混合物 2 h。將混合物過濾，且將濾液濃縮以提供粗產物，藉由 HPLC 純化粗產物以產生 9 mg 標題化合物。¹H-NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.40 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.10 (s, 4H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.06 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 3.95-3.79 (m, 5H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.48-3.46 (m, 2H),

3.39-3.36 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.58 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); MS ESI (m/z) 519 ($M+1$)⁺, calc. 518.

實例 25

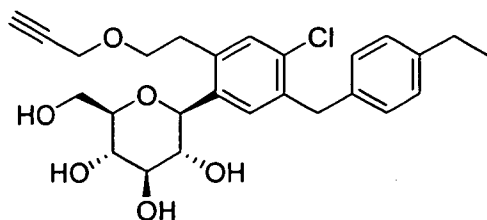
製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((3-羥基丙氧基)甲基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇 (化合物 AL)



如對熟習此項技術者顯而易見，使用類似於上述彼等方法之方法由化合物 I 製備化合物 AL。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.46 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.73 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.68-3.60 (m, 4H), 3.44-3.29 (m, 5H), 2.58 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.19 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); MS ESI (m/z) 481 ($M+1$)⁺, calc. 480.

實例 26

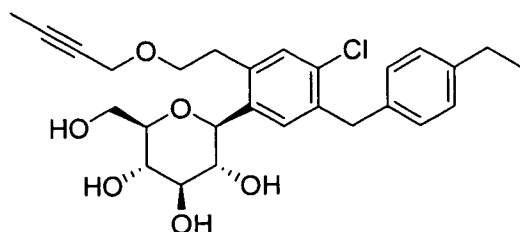
製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(丙-2-炔氧基)乙基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇 (化合物 AM)



使用類似於彼等描述於以上實例5中之方法之方法由化合物AD製備化合物AM。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (s, 4H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.15 (d, J=2.4 Hz, 2H), 4.05 (d, J=15.6 Hz, 1H), 3.99 (d, J=15.6 Hz, 1H), 3.85 (dd, J=12.3, 1.5 Hz, 1H), 3.74 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.96-2.89 (m, 1H), 2.83 (t, J=2.4 Hz, 1H), 2.57 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.18 (t, J=7.6 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 475 (M+1)⁺, calc. 474。

實例27

製備(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(丁-2-炔基氧基)乙基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(化合物AN)

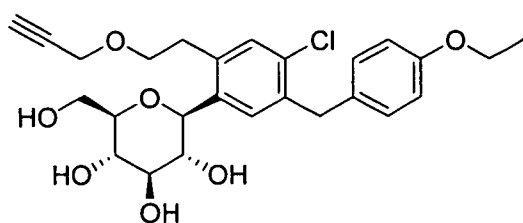


使用類似於彼等描述於以上實例20中之方法之方法製備化合物AN。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.39 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.10 (q, J=2.4 Hz, 2H), 4.06 (d, J=15.6 Hz, 1H), 4.00 (d, J=15.6 Hz, 1H), 3.86 (d, J=11.1 Hz, 1H), 3.74-3.62 (m, 3H), 3.49-3.47 (m, 2H),

3.40-3.38 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.58 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.82 (t, J=2.4 Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.5 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 489 (M+1)⁺, calc. 488。

實例28

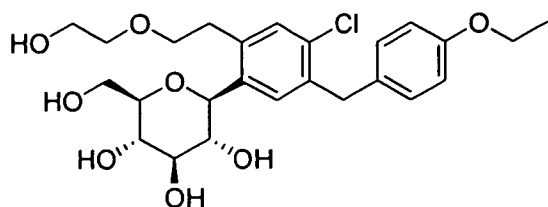
製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙氧基苄基)-2-(2-(丙-2-炔氧基)乙基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(化合物AO)



使用類似於彼等描述於以上實例5中之方法之方法製備化合物AO。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.37 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.15 (d, J=2.1 Hz, 2H), 4.01-3.94 (m, 4H), 3.85 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.74 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.48-3.45 (m, 2H), 3.40-3.38 (m, 2H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.83 (t, J=2.1 Hz, 1H), 1.35 (t, J=7.1 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 491 (M+1)⁺, calc. 490。

實例29

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙氧基苄基)-2-(2-(2-羥基乙氧基)乙基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(化合物AP)

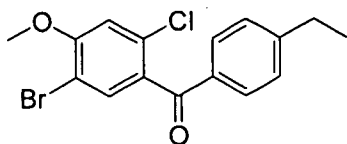


使用類似於彼等描述於以上實例20及21中之方法之方法製備化合物AP。¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.37 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.49-4.46 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 4H), 3.85 (dd, J=12.3, 1.5 Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 5H), 3.54-3.46 (m, 4H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 1.35 (t, J=7.1 Hz, 3H); MS ESI (m/z) 497 (M+1)⁺, calc. 496。

實例30

此實例說明根據圖13中所提供之方法製備化合物AW。通用方法適用於本發明之其他化合物。

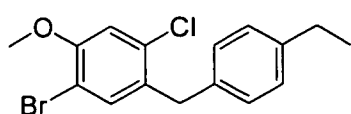
製備(5-溴-2-氯-4-甲氧基苯基)(4-乙基苯基)甲酮(中間物AR)



向4-乙基苯甲酸(AQ)(0.50 g, 3.33 mmol)於無水二氯甲烷(20 mL)中之溶液中逐滴添加乙二醯氯(0.32 mL, 3.68 mmol), 隨後添加N,N-二甲基甲醯胺(0.1 mL)。在室溫下攪拌2 h後, 蒸發反應混合物且在室溫下在氫下將殘餘物溶解於無水二氯甲烷(20 mL)中。冷卻至-5°C後, 添加1-溴-4-氯-2-甲氧基苯(0.6 g, 2.78 mmol)。接著逐份添加AlCl₃(0.43 g, 3.33 mmol)且將反應溫度保持在-5°C與0°C之間。在室溫

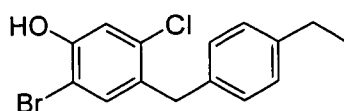
下攪拌四小時後，將反應混合物傾至冰水上且以二氯甲烷 (80 mL) 萃取。將經合併有機層以 1 M HCl (10 mL)、水 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌，且接著經無水 Na_2SO_4 乾燥。產量：0.5 g (52.3%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.76 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

製備 1-溴-4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-甲氧基苯(中間物 AS)



在氫下向 (5-溴-2-氯-4-甲氧基苯基)(4-乙基苯基)甲酮 (AR) (7.08 g, 20 mmol) 於 2,2,2-三氟乙酸 (50 mL) 中之溶液中添加三乙基矽烷 (4.65 g, 40 mmol)。在室溫下攪拌 10 min 後，添加三氟甲烷-磺酸 (0.1 mL)。使反應溫度升至回流。攪拌 2 h 後，TLC 展示反應完成。將反應混合物蒸發且將殘餘物溶解於 EtOAc (150 mL) 中。將有機層以 H_2O 、 NaHCO_3 及鹽水洗滌。經無水 Na_2SO_4 乾燥後，將其過濾且濃縮得到呈黃色油狀之 AS (6.18 g, 產率 91%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.33 (s, 1H), 7.13 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.52 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

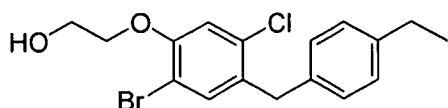
製備 2-溴-5-氯-4-(4-乙基苄基)苯酚(中間物 AT)



在 -5°C 下，向 1-溴-4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-甲氧基苯 (AS) (5.1 g, 15 mmol) 於無水 CH_2Cl_2 (15 mL) 中之溶液中逐滴添加

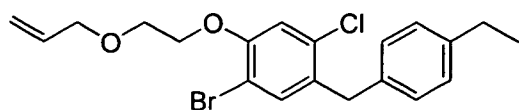
BBr₃於CH₂Cl₂(1 M, 20 mL)中之溶液。添加BBr₃後，使反應混合物溫至室溫且攪拌2 h，其後TLC展示反應完成。以飽和NaHCO₃中止反應。將有機相分離且以水及鹽水洗滌。以無水Na₂SO₄乾燥後，將有機部分過濾且濃縮得到呈油狀之AT(4.49 g, 產率92%)。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.22 (s, 1H), 7.13 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.54 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.23 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

製備 2-(2-溴-5-氯-4-(4-乙基苄基)苯氧基)乙醇(中間物 AU)



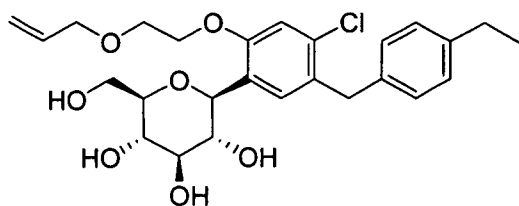
向2-溴-5-氯-4-(4-乙基苄基)苯酚(AT)(3.26 g, 10 mmol)於無水DMF(15 mL)中之溶液中以數份添加NaH(0.72 g, 30 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2 h，且接著逐滴添加2-溴乙醇(3.75 g, 30 mmol)且將反應混合物加熱至45°C隔夜。TLC展示反應完成。將反應以飽和NH₄Cl中止，將混合物以EtOAc萃取且接著以水及鹽水洗滌。以無水Na₂SO₄乾燥後，將有機部分過濾且濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物得到呈油狀之AU(3.00 g, 產率81%)。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.32 (s, 1H), 7.13 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.57-3.99 (m, 4H), 2.64 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.22 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

製備 1-(2-(烯丙氧基)乙氧基)-2-溴-5-氯-4-(4-乙基苄基)苯(中間物 AV)



向 2-(2-溴-5-氯-4-(4-乙基苄基)苯氧基)乙醇(AU)(1.85 g, 5 mmol)於無水 DMF(10 mL)中之溶液中以數份添加 NaH(0.36 g, 15 mmol)且將混合物在室溫下攪拌2小時。接著逐滴添加烯丙基溴(1.82 g, 15 mmol)且將混合物加熱至 45°C 隔夜。將反應以飽和 NH₄Cl 中止，且將混合物以 EtOAc 萃取且接著以水及鹽水洗滌。以無水 Na₂SO₄ 乾燥後，將有機部分過濾且濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物得到呈油狀之 AV(1.74 g, 產率 85%)。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.31 (s, 1H), 7.13 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 5.94 (m, 1 H), 5.26 (m, 2H), 4.14 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 2.64 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.22(t, J=7.5 Hz, 3H)。

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(烯丙氧基)乙氧基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇 (化合物 AW)

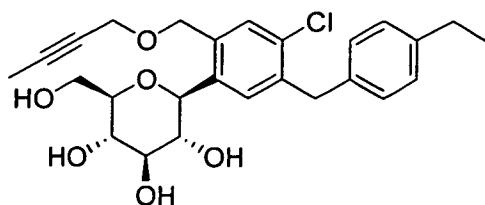


在 -78°C 下，向 1-(2-(2-(烯丙氧基)乙氧基)-2-溴-5-氯-4-(4-乙基苄基)苯(AV)(1.74 g, 4.25 mmol)於無水 THF(10 mL)中之溶液中逐滴添加 n-BuLi(2.9 M, 1.76 mL)且在 -78°C 下持續攪拌1小時。在 -78°C 下將混合物轉移至 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基矽烷氧基)-6-((三甲基矽烷氧基)甲基)-四氫嘓喃

-2-酮(2.18 g, 4.68 mmol)於無水THF(10 mL)中之溶液中且在 -78°C 下持續攪拌2小時直至起始物質耗盡。以甲烷磺酸(10 mL MeOH中1 g)中止後，使混合物溫至室溫且攪拌隔夜。添加 H_2O (20 mL)且分離有機相。以EtOAc萃取含水相。將經合併有機相以飽和 NaHCO_3 、水及鹽水洗滌，且接著以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。以急驟層析純化殘餘物以提供粗產物(0.8 g, $R_f=0.1-0.2$, EtOAc:PE=2:1)。將粗產物溶解於無水 CH_3CN (10 mL)中，添加 Et_3SiH (1 mL)，將混合物冷卻至 -5°C ，且逐滴添加 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.6 mL)。使反應溫至 20°C 且攪拌隔夜。反應完成後，以飽和 NaHCO_3 水溶液中止反應。在真空下移除溶劑且將殘餘物以EtOAc萃取且以水及鹽水洗滌。接著將殘餘物以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮得到固體，將固體以製備型HPLC純化且冷凍乾燥得到呈白色粉末狀之最終產物AW。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.34 (s, 1H), 7.07 (s, 4H), 7.04 (s, 1H), 5.96 (m, 1H), 5.28-5.35 (m, 1H), 5.17-5.22 (m, 1H), 4.54 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.03-4.15 (m, 4H), 3.97 (d, $J=2.1$ Hz, 2H), 3.79-3.87 (m, 2H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.45-3.51 (m, 2H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.29-3.31 (m, 4H), 2.56 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

實例31

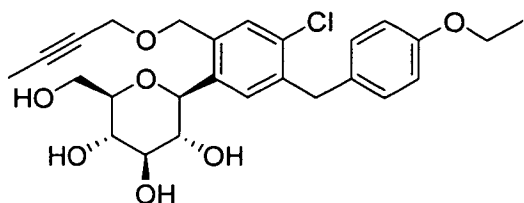
製備(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((丁-2-炔氧基)甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(化合物AX)



使用類似於彼等描述於以上實例1中之方法之方法製備化合物AX。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.47 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 4.84 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.18 (d, J=2.4 Hz, 2H), 4.10 (d, J=15.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J=15.2 Hz, 1H), 3.88 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.61 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.90 (t, J=2.4 Hz, 3H), 1.21 (t, J=7.6 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 475 [(M+1)⁺], 492 [(M+18)⁺], 519 [(M+45)⁺]。

實例32

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((丁-2-炔氧基)甲基)-4-氯-5-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(化合物AY)

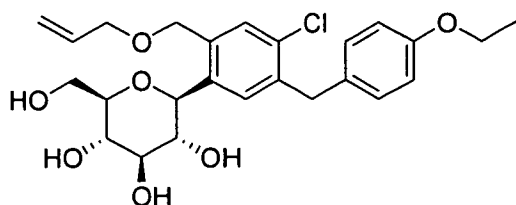


使用類似於彼等描述於以上實例1中之方法之方法製備化合物AY。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.45 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.80 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.15-4.16 (m, 2H), 4.00 (dd, J=14.8 Hz, 20.8 Hz,

2H), 3.96 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.64-4.69 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 4H), 1.87 (t, $J=2.0$ Hz, 3H), 1.34 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); LC-MS (m/z) 491 $[(M+1)^+]$, 535 $[(M+45)^-]$ 。

實例33

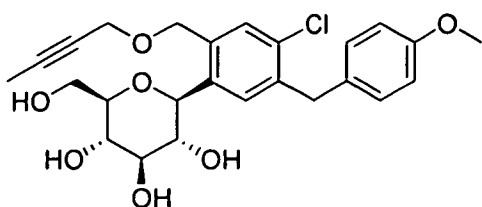
製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(烯丙氧基甲基)-4-氯-5-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(化合物AZ)



使用類似於彼等描述於以上實例1中之方法之方法製備化合物AZ。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 5.93-5.87 (m, 1H), 5.24 (dd, $J=17.2$, 1.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=1.6$, 10.4 Hz, 1H), 4.85 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.96 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 1.34 (t, $J=6.8$ Hz, 3H); LC-MS (m/z) 479 $[(M+1)^+]$, 523 $[(M+45)^-]$ 。

實例34

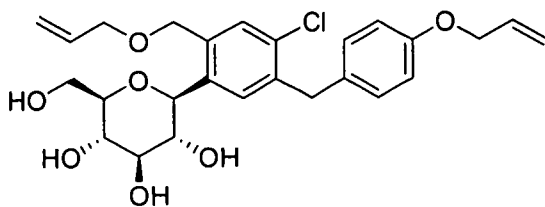
製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((丁-2-炔氧基)甲基)-4-氯-5-(4-甲氧基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(化合物BA)



使用類似於彼等描述於以上實例1中之方法之方法製備化合物BA。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.45 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.80 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.15-4.16 (m, 2H), 4.00 (dd, J=14.8, 20.8 Hz, 2H), 3.86 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64-4.69 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 4H), 1.87 (t, J=2.0 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 477 [(M+1)⁺], 521 [(M+45)⁻]。

實例35

製備(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(5-(4-(烯丙氧基)苄基)-2-(烯丙氧基甲基)-4-氯苄基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物BB)

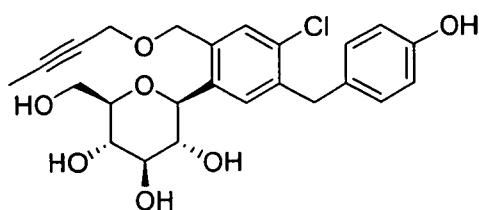


使用類似於彼等描述於以上實例1中之方法之方法製備化合物BB。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 5.93-5.87 (m, 2H), 5.24 (m, 4H), 4.85 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.8 Hz,

1H), 3.88 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H); LC-MS (m/z) 491 $[(M+1)^+]$, 535 $[(M+45)^-]$ 。

實例36

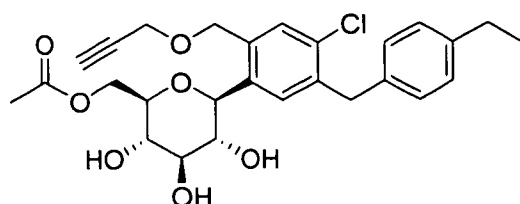
製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((丁-2-炔氧基)甲基)-4-氯-5-(4-羥基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇 (化合物BC)



使用類似於彼等描述於以上實例1中之方法之方法製備化合物BC。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.45 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.80 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.15-4.16 (m, 2H), 4.00 (dd, $J=14.8$ Hz, 20.8 Hz, 2H), 3.86 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 3.64-4.69 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 4H), 1.87 (t, $J=2.0$ Hz, 3H); LC-MS (m/z) 463 $[(M+1)^+]$, 507 $[(M+45)^-]$ 。

實例37

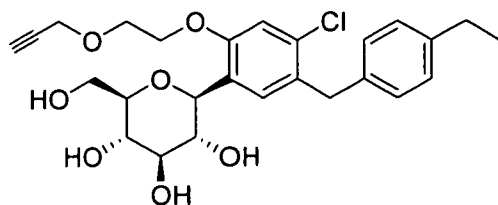
製備乙酸((2R,3S,4R,5R,6S)-6-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((丙-2-炔氧基)甲基)苯基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-嘓喃-2-基)甲酯(化合物BD)



如對熟習此項技術者顯而易見，使用類似於上述彼等方法之方法製備化合物BD。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 4.85 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.88 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.94 (s, 1H), 2.60 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.6 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 503 [(M+1)⁺], 547 [(M+45)⁻]。

實例38

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(丙-2-炔氧基)乙氧基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(化合物BE)

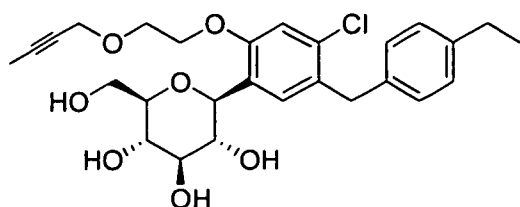


使用類似於彼等描述於以上實例30中之方法之方法製備化合物BE。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.36 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 4H), 7.05 (d, J=6.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.84-3.96 (m, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.39-3.54 (m, 4H), 3.33 (m, 3H), 2.61 (dd, J=7.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J=7.6 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 491 [(M+1)⁺], 535 [(M+45)⁻]。

實例39

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(丁-2-炔氧基)乙氧基)-4-

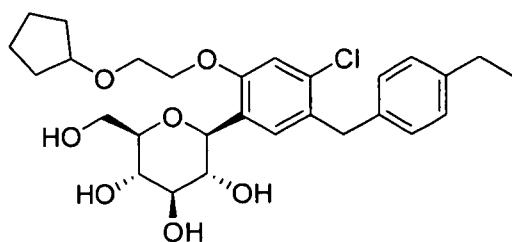
氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-呔喃-3,4,5-三醇(化合物BF)



使用類似於彼等描述於以上實例30中之方法之方法製備化合物BF。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.35 (s, 1H), 7.10 (s, 4H), 7.04 (s, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.48-3.50 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.59 (dd, J=7.6 Hz, 2H), 1.85 (t, J=2.4 Hz, 3H), 1.20 (t, J=7.6 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 505 [(M+1)⁺], 522 [(M+18)⁺], 549 [(M+45)⁺]。

實例40

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-2-(2-(環戊氧基)乙氧基)-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-呔喃-3,4,5-三醇(化合物BG)

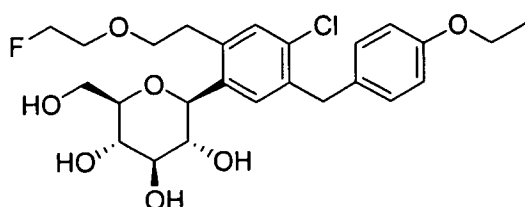


使用類似於彼等描述於以上實例30中之方法之方法製備化合物BG。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.35 (s, 1H), 7.09 (s, 4H), 7.06 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.01 (d, J=3.2 Hz, 2H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.78 (m,

2H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.60 (dd, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.72-1.81 (m, 6H), 1.57-1.59 (m, 2H), 1.20 (t, $J=7.6$ Hz, 3H); **LC-MS** (m/z) 521 $[(M+1)^+]$, 565 $[(M+45)^-]$ 。

實例41

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙氧基苄基)-2-(2-(2-氟乙氧基)乙基)苄基)-6-(羥甲基)四氫-2H-呋喃-3,4,5-三醇(化合物BH)

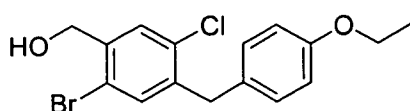


使用類似於彼等描述於以上實例9及20中之方法之方法製備化合物BH。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.08 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.98 (m, 4H), 3.85 (m, 1H), 3.68 (m, 5H), 3.47 (m, 4H), 3.07 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 1.35 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); **MS ESI⁺** (m/z) 499 $(M+1)^+$, 516 $(M+18)^+$; **ESI⁻** (m/z) 543 $(M+45)^-$ 。

實例42

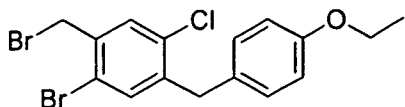
此實例說明根據圖14中所提供之方法製備化合物BO。通用方法適用於本發明之其他化合物。

製備(2-溴-5-氯-4-(4-乙氧基苄基)苯基)甲醇(中間物BI)



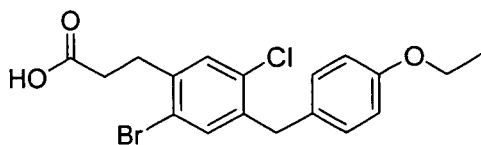
使用類似於彼等描述於以上實例1中之方法之方法，藉由以乙氧基苯替代製備中間物F中之乙基苯來製備中間物BI。

製備 1-溴-2-(溴甲基)-4-氯-5-(4-乙氧基苄基)苯(中間物BJ)



向中間物BI(3.12 g, 8.776 mmol)於甲苯(20 mL)中之經攪拌0°C溶液中添加PBr₃(0.91 mL, 9.654 mmol)。添加後，將混合物加熱至100°C且攪拌4.5 h。再添加0.2 mL PBr₃且在100°C下持續攪拌溶液4 h。將混合物冷卻至室溫且藉由添加20 mL水中止。以乙酸乙酯(30 mL×3)萃取所得溶液，且將經合併有機層以水及鹽水洗滌，且接著經Na₂SO₄乾燥。移除揮發物後，藉由管柱層析(以EtOAc:PE=1:30溶離)純化殘餘物以獲得2.8 g中間物BJ。

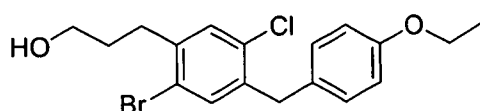
製備 3-(2-溴-5-氯-4-(4-乙氧基苄基)苯基)丙酸(中間物BK)



將NaOEt溶液(由0.84 g Na及10 mL乙醇新製)添加至於10 mL乙醇中之丙二酸二乙酯(5.53 mL, 0.036 mol)中。在室溫下攪拌1 h後，將所得溶液添加至1-溴-2-(溴甲基)-4-氯-5-(4-乙氧基苄基)苯(BJ)(2.8 g, 0.0067 mol)於10 mL乙醇中之懸浮液中，且加熱至80°C隔夜。藉由蒸餾移除乙醇。將剩餘溶液冷卻至0°C，以水稀釋，且以濃HCl酸化至pH值

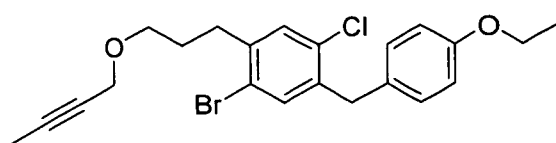
為2。將水溶液以乙酸乙酯萃取，且將有機層以水及鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，濃縮且將殘餘物溶解於40 mL乙醇及50 mL NaOH 水溶液中。將混合物加熱至回流歷時4 h，且接著藉由蒸餾移除乙醇。將溶液冷卻至 0°C ，以50 mL濃 HCl 酸化且接著加熱至回流隔夜。將溶液鹼化至pH值為12且以乙酸乙酯萃取。將水溶液酸化至pH值為2且收集沈澱。將濾餅以水洗滌且在真空下乾燥以獲得1.07 g中間物BK。

製備3-(2-溴-5-氯-4-(4-乙氧基苄基)苯基)丙-1-醇(中間物BL)



向3-(2-溴-5-氯-4-(4-乙氧基苄基)苯基)丙酸(BK)(0.5 g, 1.26 mmol)於8 mL THF中之經攪拌 0°C 溶液中添加於 Me_2S (2 M, 3.15 mL, 6.29 mmol)中之 BH_3 。在 0°C 下攪拌30 min後，使混合物溫至室溫且攪拌隔夜。藉由逐滴添加水直至不再釋出氣體來緩慢中止反應溶液。將反應混合物溶解於20 mL乙酸乙酯中，以飽和 Na_2CO_3 、水及鹽水洗滌且接著經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮以獲得0.268 g粗中間物BL，該粗中間物BL在未進一步純化下用於下一步驟。

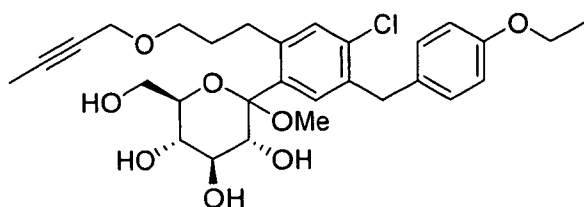
製備1-溴-2-(3-(丁-2-炔氧基)丙基)-4-氯-5-(4-乙氧基苄基)苯(中間物BM)



向3-(2-溴-5-氯-4-(4-乙氧基苄基)苯基)丙-1-醇(BL)

(0.268 g, 0.70 mmol)於 5 mL THF 中之攪拌溶液中添加 NaH(0.034 g, 0.84 mmol, 60%)且攪拌 40 min。添加 1-溴-2-丁炔(0.094 mL, 1.05 mmol)且在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應以水中止且以乙酸乙酯萃取。將經合併有機層以水及鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥，濃縮且以製備型 TLC(以 EtOAc:PE=1:10 溶離)純化以獲得 0.2 g 中間物 **BM**。

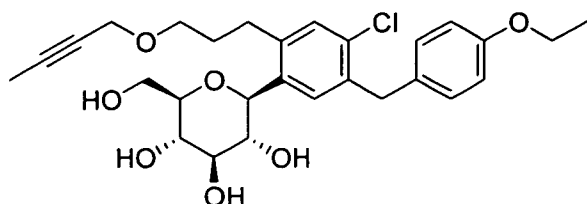
製備 (3R,4S,5S,6R)-2-(2-(3-(丁-2-炔氧基)丙基)-4-氯-5-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羥甲基)-2-甲氧基四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(中間物 **BN**)



在 Ar 下向 1-溴-2-(3-(丁-2-炔氧基)丙基)-4-氯-5-(4-乙氧基苄基)苯(**BM**)(0.2 g, 0.459 mmol)於 3 mL 1:2 無水 THF: 甲苯中之經攪拌 -78°C 溶液中逐滴添加 0.22 mL 2.5 M 於己烷中之 n-BuLi(預冷卻至 -78°C)以確保溫度保持在 -70°C 以下。攪拌 40 min 後，以將反應維持在低於 -70°C 之速率藉由套管將溶液轉移至 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基矽烷基氧基)-6-((三甲基矽烷基氧基)甲基)-四氫嘓喃-2-酮(0.279 g, 0.597 mmol)於 2.5 mL 甲苯中之經攪拌 -78°C 溶液中。完成添加後，使反應溶液逐漸溫至室溫且攪拌隔夜。以飽和 NaHCO₃ 水溶液中止後，以 EtOAc 萃取含水層兩次。將經合併有機部分以鹽水洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。濃縮後，藉由製備型 TLC(以 EtOAc:PE=1:5 溶離)純化殘餘物以獲得 0.11 g 中

間物 BN。

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(3-(丁-2-炔氧基)丙基)-4-氯-5-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(化合物 BO)



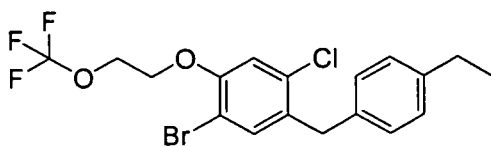
向中間物 BN(0.11 g)於 3 mL 1:1 無水 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 之 -20°C 溶液中添加 Et_3SiH (0.13 mL, 0.802 mmol)。接著逐滴添加 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.076 mL, 0.601 mmol)。添加後，將混合物在 -15°C 下攪拌 3.5 h，且接著以飽和 NaHCO_3 水溶液中止反應。在減壓下移除揮發物，且以 EtOAc 萃取殘餘物。將經合併有機部分以水及鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，濃縮且以製備型 LC-MS 純化以獲得化合物 BO(0.045 g)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7.38 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.11-7.08 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 6.81-6.78 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 4.10 (q, $J=4.8$, 2 Hz, 2H), 4.01-3.96 (m, 4H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 4H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.89-2.84 (dt, 1H), 2.74-2.69 (dt, 1H), 1.90-1.82 (m, 5H), 1.37-1.34 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); MS ESI (m/z): 519 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

實例 43

在實例 43 及 44 中，使用以下程序確認所合成化合物之結構：在 300 MHz 下於 Varian Mercury 300 質譜儀上獲取

^1H -NMR資料，其中化學位移參考內部TMS。在由Shimadzu LC-10AD vp系列HPLC泵及雙重波長UV偵測器、Gilson 215自動取樣器、Sedex 75c蒸發光散射(ELS)偵測器及PE/Sciex API 150EX質譜儀組成之儀器上進行液相層析電噴霧電離質譜(LC-ESI-MS)分析。設定ELS偵測器之溫度為 40°C ，增益值為7且 N_2 壓力為3.3 atm。於API 150上採用Turbo IonSpray源，其中離子噴霧電壓為5 kV，溫度為 300°C ，且孔及環電壓分別為5 V及175 V。於Q1中自160至650 m/Z掃描陽離子。於Phenomenex Gemini $5\ \mu\text{m}$ C18管柱上對各樣本進行 $5.0\ \mu\text{L}$ 注射。移動相係由於HPLC級水(A)及HPLC級乙腈(B)中之0.05%甲酸組成，在 $2\ \text{mL}/\text{min}$ 之流率下使用以下梯度： $0.00\ \text{min}$ ，95% A，5% B； $4.00\ \text{min}$ ，0% A，100% B； $5.80\ \text{min}$ ，0% A，100% B； $6.00\ \text{min}$ ，95% A，5% B； $7.00\ \text{min}$ ，95% A，5% B。

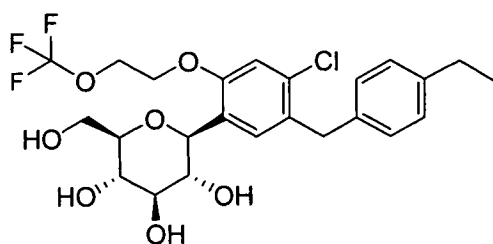
製備 1-溴-4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(三氟甲氧基)-乙氧基)苯(中間物BP)



向2-溴-5-氯-4-(4-乙基苄基)苯酚(AT)(0.12 g, 0.38 mmol)於無水 CH_3CN (4 mL)中之溶液中添加第三丁氧化鉀[第三丁醇中1.0 M溶液](380 μL , 0.38 mmol)，隨後添加三氟甲磺酸2-(三氟甲氧基)乙酯(0.10 g, 0.38 mmol)[如*Journal of Organic Chemistry*, 2001, 66, 1061-1063所述製備]。將反應混合物在室溫下攪拌15 h，其後添加飽和 NH_4Cl 且將混合物

在 EtOAc 與鹽水之間分溶。將有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由製備型 TLC 純化殘餘物得到中間物 **BP** (0.06 g, 36%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.31 (s, 1H), 7.10 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.61 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇(化合物 **BQ**)

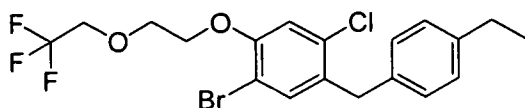


在 -78°C 下，經 15 min 向 1-溴-4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(三氟甲氧基)-乙氧基)苯 (**BP**) (60 mg, 0.14 mmol) 及 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基矽烷氧基)-6-((三甲基矽烷氧基)甲基)-四氫吡喃-2-酮 (0.19 g, 0.41 mmol) 於無水 THF (2 mL) 中之溶液中以逐滴方式添加 $n\text{-BuLi}$ (2.5 M, 0.11 mL)。在 -78°C 下攪拌所得溶液 1 h。添加甲烷磺酸 (0.5 mL MeOH 中 20 μL) 且使混合物溫至室溫且攪拌隔夜。使反應混合物於 EtOAc 與飽和 NaHCO_3 之間分溶。將有機層以無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由以於 CH_2Cl_2 中之 5% MeOH 溶離之製備型 TLC 純化殘餘物來收集粗產物。在 0°C 下，向粗產物 (10 mg, 0.018 mmol) 於無水 CH_2Cl_2 (2 mL) 中之溶液中添加 Et_3SiH (6.3 mg, 0.05 mmol) 及 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3.7 mg, 0.05

mmol)。在 0℃ 下攪拌所得混合物 1 h 後，將其於水與 EtOAc 之間分溶。將有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且在真空下蒸發。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物得到化合物 **BQ**。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.21 (s, 1H), 7.07 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 4.29 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.74-3.49 (m, 6H), 2.61 (m, 3H), 1.20 (m, 3H)。

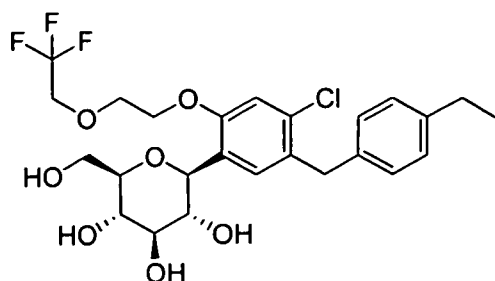
實例 44

製備 1-溴-4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基)苯(中間物 **BR**)



向 2-(2-溴-5-氯-4-(4-乙基苄基)苯氧基)乙醇(**AU**)(0.53 g, 1.4 mmol)於無水 CH₂Cl₂(4 mL)中之溶液中添加 2,2,2-三氟乙醇(0.43 g, 4.3 mmol)及三苯基膦聚苯乙烯樹脂(0.57 g, 2.2 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌隔夜，其後將其在 45℃ 下加熱 2 h。將混合物吸附至矽藻土上且使用以於己烷中之 EtOAc 梯度溶離之矽膠管柱層析法純化得到中間物 **BR**。¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.36 (s, 1H), 7.14 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 4.17-4.01 (m, 8H), 2.67 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇(化合物 **BS**)

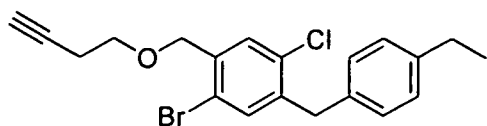


在 -78°C 下，經 15 分鐘向 1-溴-4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基)苯(BR)(96 mg, 0.21 mmol)及 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基矽烷基氧基)-6-((三甲基矽烷基氧基)甲基)-四氫呋喃-2-酮(0.20 g, 0.43 mmol)於無水 THF(3 mL)中之溶液中以逐滴方式添加 *n*-BuLi(1.6 M, 0.40 mL)。將所得溶液在 -78°C 下攪拌 30 min。以甲烷磺酸(1.0 mL MeOH 中 61 μL)中止後，使混合物溫至室溫且攪拌隔夜。將反應混合物經由二氧化矽過濾且藉由以於 CH_2Cl_2 中之 7% MeOH 溶離之製備型 TLC 純化以收集粗產物。向粗產物於 1:1 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4 mL)混合物中之溶液中添加 Et_3SiH (200 μL)，隨後冷卻至 -40°C 。向冷卻之混合物中添加 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (40 μL)且使其溫至 0°C 經 2 h。接著添加三乙胺(100 μL)，蒸發混合物且藉由製備型 HPLC 純化殘餘物得到化合物 BS。¹H-NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.32 (s, 1H), 7.04 (m, 5H), 4.59 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.16-3.96 (m, 8 H), 3.66-3.30 (m, 7 H), 2.57 (q, $J=7.5$, 2H), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); MS ESI m/z 532.8 (M-1)。

實例 45

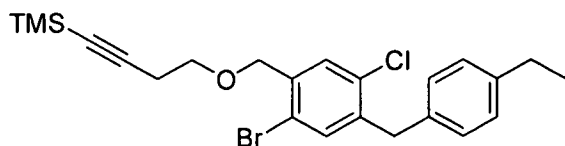
此實例說明根據圖 15 所提供之方法來製備化合物 BX。通用方法適用於本發明之其他化合物。

製備 1-溴-2-((丁-3-炔氧基)甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯
(中間物 BT)



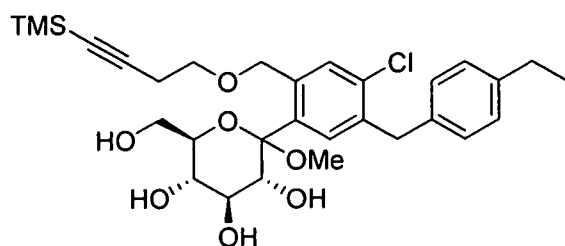
向 1-溴-2-((溴甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯 (200 mg, 0.497 mmol) 於甲苯 (2 mL) 中之溶液中相繼添加 NaOH (60 mg, 1.5 mmol)、丁-3-炔-1-醇 (53 mg, 1.17 mmol) 及 TBAI (8.5 mg, 0.023 mmol)。在 70°C 下攪拌隔夜後，以水稀釋溶液。將溶液以乙酸乙酯萃取，且將萃取物以飽和 NH₄Cl 溶液洗滌，隨後經 Na₂SO₄ 乾燥。濃縮溶液且以製備型 TLC 純化所得殘餘物以提供 96 mg 標題產物。

製備 (4-(2-溴-5-氯-4-(4-乙基苄基)苄氧基)丁-1-炔基)三
甲基矽烷 (中間物 BU)



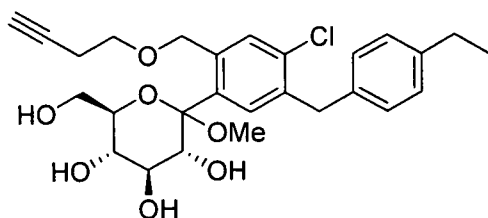
向 1-溴-2-((丁-3-炔氧基)甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯 (BT) (96 mg, 0.245 mmol) 之冷卻溶液 (-78°C) 中添加 LDA (THF 中 2 M, 0.18 mL, 0.36 mmol)。攪拌 20 min 後，添加 TMS-Cl (50 µL, 0.393 mmol)。再攪拌 2.5 h 後，再添加 TMS-Cl (30 µL, 0.236 mmol)。將反應溶液在 -78°C 下攪拌 70 min 且接著在攪拌下溫至室溫歷時 1.5 h。添加水且以乙酸乙酯萃取混合物且將萃取物以鹽水洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。將溶液濃縮且以製備型 TLC 純化所得殘餘物以提供 72 mg 標題化合物。

製備 (3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((4-(三甲基矽烷基)丁-3-炔氧基)甲基)苯基)-6-(羥基甲基)-2-甲氧基四氫-2H-呔喃-3,4,5-三醇(中間物 BV)



使用類似於彼等用於製備以上實例1中所述之中間物H之方法的方法使(4-(2-溴-5-氯-4-(4-乙基苄基)苄基氧基)丁-1-炔基)三甲基矽烷(BU)(72 mg)與(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基矽烷基氧基)-6-((三甲基矽烷基氧基)甲基)-四氫呔喃-2-酮縮合。由此程序，獲得94 mg粗標題產物。LC-MS (m/z): 621 [M+HCO₂]⁻。

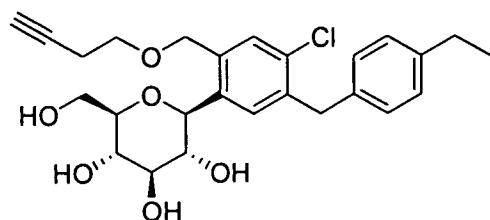
製備 (3R,4S,5S,6R)-2-(2-((丁-3-炔氧基)甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)-2-甲氧基四氫-2H-呔喃-3,4,5-三醇(中間物 BW)



向來自先前步驟(BV)之粗產物於MeOH(1 mL)中之溶液中添加K₂CO₃(33 mg, 0.239 mmol)。將混合物攪拌隔夜且接著移除揮發物。以水溶解所得殘餘物，將溶液以乙酸乙酯萃取且將萃取物以鹽水洗滌，隨後經Na₂SO₄乾燥。濃縮溶液且以製備型HPLC純化所得殘餘物以提供12 mg標題產

物。LC-MS (m/z): 549 [M+HCO₂]⁻。

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((丁-3-炔氧基)甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-呔喃-3,4,5-三醇 (化合物 BX)

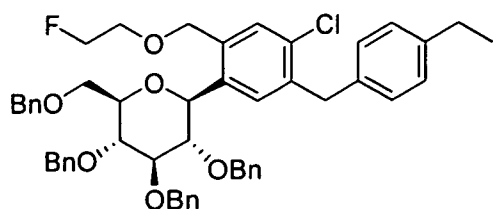


向 (3R,4S,5S,6R)-2-(2-((丁-3-炔氧基)甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)-2-甲氧基四氫-2H-呔喃-3,4,5-三醇 (BW) (12 mg, 0.0238 mmol) 於 0.5 mL 1:1 CH₂Cl₂:CH₃CN 中之冷卻溶液 (-30°C) 中添加 Et₃SiH (16 μL, 0.1 mmol)，隨後添加 BF₃·OEt₂ (10 μL, 0.0789 mmol)。攪拌約 4 h 後，以飽和 NaHCO₃ 溶液中止反應。將溶液以乙酸乙酯萃取且將萃取物以鹽水洗滌，隨後經 Na₂SO₄ 乾燥。濃縮溶液且藉由製備型 HPLC 純化所得殘餘物以提供 3.5 mg 標題產物。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.47 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.10 (s, 4H), 4.80 (d, J=12.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J= 12.4 Hz, 1H), 4.49 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 4.10 (d, J= 15.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J= 15.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, J= 12.0, 2.0 Hz, 1H), 3.70-3.64 (m, 3H), 3.50 (t, J= 8.4 Hz, 1H), 3.46-3.40 (m, 3H), 2.60 (q, J= 7.4 Hz, 2H), 2.53-2.49 (m, 2H), 2.30 (t, J= 2.6 Hz, 1H), 1.21 (t, J=7.4 Hz, 3H); LC-MS (m/z): 475 [M+H]⁺, 519[M+HCO₂]⁻。

實例 46

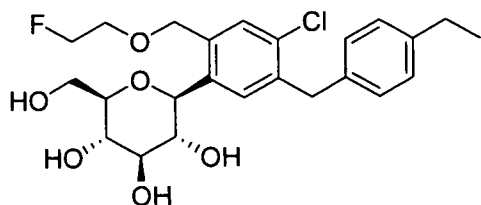
製備 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲

基)-6-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-氟乙氧基)甲基)苯基)四氫-2H-呔喃(中間物BY)



在 -78°C 下，向 2-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呔喃-2-基)苄氧基)乙醇(中間物O-3)(60 mg, 0.07 mmol)於 5 mL CH_2Cl_2 中之溶液中逐滴添加 DAST(17 mg, 0.011 mmol)。使所得溶液緩慢溫至室溫且攪拌 3 h。藉由添加 MeOH(2 mL)中止反應，使溶液蒸發至乾燥且藉由製備型 TLC 純化殘餘物以獲得 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-氟乙氧基)甲基)苯基)四氫-2H-呔喃(中間物BY)(30 mg, 0.07 mmol, 產率 49.9%)。

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-氟乙氧基)甲基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-呔喃-3,4,5-三醇(化合物BZ)

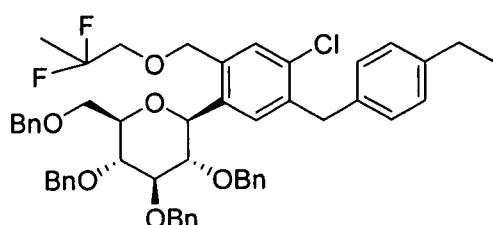


使用類似於彼等描述於以上實例6中之方法之方法藉由脫苄基作用由中間物BY製備化合物BZ。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 7.45 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.06 (s, 4H), 4.81 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 4.05 (m, 2H),

3.82 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.96 (m, 4H), 2.58 (dd, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H); MS (m/z) (ESI^+) 469 $[\text{M}+1]^+$, 486 $[\text{M}+18]^+$, (ESI^-) 513 $[\text{M}+45]^-$ 。

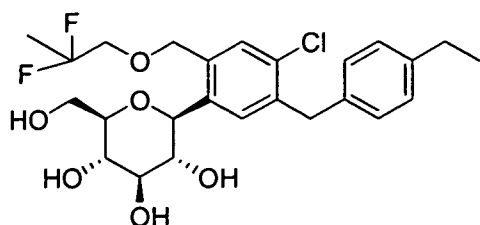
實例 47

製備 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-2-((2,2-二氟丙氧基)甲基)-5-(4-乙基苄基)苯基)四氫-2H-呔喃(中間物 CA)



在 -78°C 下，向 1-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氫-2H-呔喃-2-基)苄氧基)丙-2-酮(中間物 T-1)(60 mg, 0.07 mmol)於 6 mL CH_2Cl_2 中之溶液中逐滴添加 DAST(1.22 mL, 0.18 mmol)。使所得溶液緩慢溫至室溫且攪拌 3 h。藉由添加 MeOH(2 mL)中止反應，將溶液蒸發至乾燥且藉由製備型 TLC 純化殘餘物以獲得 (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-2-((2,2-二氟丙氧基)甲基)-5-(4-乙基苄基)苯基)四氫-2H-呔喃(中間物 CA)(42 mg, 0.048 mmol, 產率 68.1%)。

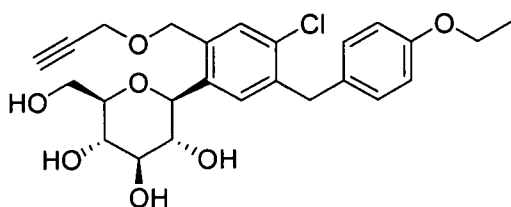
製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-2-((2,2-二氟丙氧基)甲基)-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-呔喃-3,4,5-三醇(化合物 CB)



使用類似於彼等描述於以上實例6中之方法之方法藉由脫苄基化作用由中間物CA製備化合物CB。¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.46 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.08 (s, 4H), 4.80 (s, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.67 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.40 (m, 4H), 2.58 (dd, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.64 (t, *J* = 18.4 Hz, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H); MS (*m/z*) (ESI)⁺ 518 [M+18]⁺, (ESI)⁻ 545 [M+45]⁻。

實例48

製備 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙氧基苄基)-2-((丙-2-炔氧基)甲基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物CC)

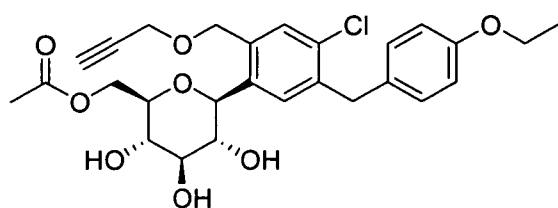


在 15°C 下向三乙酸 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(4-氯-5-(4-乙氧基苄基)-2-((丙-2-炔氧基)甲基)苯基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(使用類似於以上實例1及實例5中之彼等方法之方法製備, 251 mg, 0.39 mmol)於 THF:MeOH:H₂O(2:3:1, 6.0 mL)中之攪拌溶液中添加 LiOH·H₂O(19.7 mg, 0.47 mmol)。在室溫下攪拌 12 h 後, 如 HPLC 指示反應完成。將反應混合物濃縮且將殘餘物溶解於 20 mL

乙酸乙酯中。將有機層以鹽水(20 mL)，於鹽水(20 mL)中之5% KHSO₄洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，蒸發且藉由製備型TLC(PE:EtOAc:MeOH=8:80:1, R_f=0.45)純化殘餘物獲得156 mg呈白色固體狀之標題化合物(如HPLC所測定，產率84%；純度99.2%)。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 4H), 4.86 (d, J=12.4 Hz, 1H), 4.60 (d, J=12.4 Hz, 1H), 4.52 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.12 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.06 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.98 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.86 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.63 (s, 1H), 1.36 (t, J=6.8 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 477 [(M+1)⁺], 521 [(M+45)⁻]。

實例49

製備乙酸((2R,3S,4R,5R,6S)-6-(4-氯-5-(4-乙氧基苄基)-2-((丙-2-炔氧基)甲基)苯基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-嘧喃-2-基)甲酯(化合物CD)



在15°C下向三乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙醯氧基甲基)-6-(4-氯-5-(4-乙氧基苄基)-2-((丙-2-炔氧基)甲基)苯基)四氫-2H-嘧喃-3,4,5-三基酯(使用類似於以上實例1及實例5中之彼等方法之方法製備，251 mg，0.39 mmol)於THF:MeOH:H₂O(2:3:1，6.0 mL)中之攪拌溶液中添加LiOH·H₂O(16.4 mg，0.39 mmol)。在室溫下攪拌5 h後，如HPLC

所指示反應完成。將反應混合物濃縮且將殘餘物溶解於20 mL乙酸乙酯中。將有機層以鹽水(20 mL)、於鹽水(20 mL)中之5% KHSO₄洗滌，經無水硫酸鈉乾燥、蒸發且將殘餘物以製備型TLC(PE:EtOAc:MeOH=8:80:1, R_f=0.45)純化以提供160 mg呈白色固體狀之標題化合物(如HPLC所測定，產率79.2%；純度99.1%)。 ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.48 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.12 (s, 4H), 4.85 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (d, J=14.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.96 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.88 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 4H), 2.94 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.34 (t, J=6.8 Hz, 3H); LC-MS (m/z) 519 [(M+1)⁺], 563 [(M+45)⁺]。

實例50

本發明化合物之SGLT抑制效應由以下程序證明。

製備人類SGLT2表現載體

將表現人類SGLT2之全長cDNA純系(GenScript Corporation)次選殖至pEAK15表現載體之*Hind III*及*Not I*位點中。藉由限制酶分析鑑別含有cDNA嵌段之純系。

製備穩定表現人類SGLT2之細胞株

使含有人類SGLT2之質體以*Nsi I*線性化處理且藉由瓊脂糖凝膠電泳法純化。使用Lipofectamine 2000轉染試劑(Invitrogen Corporation)，將DNA轉染至HEK293.ETN細胞中且在37°C下，在5% CO₂下於含有10%胎牛血清(FBS)之杜貝科氏改良伊格培養基(Dulbecco's Modified Eagle

Medium ; DMEM) 中培養 24 小時。於補充有嘌呤黴素 (puromycin, Invitrogen Corporation) 之相同生長培養基中選擇轉染子歷時兩週。回收嘌呤黴素抗性細胞且接種於新鮮的 96 孔培養盤 (每孔單個細胞) 上且在嘌呤黴素存在下培養直至長滿細胞。在下述甲基- α -D-[U- 14 C] 葡萄糖哌喃糖苷吸收檢定中評估嘌呤黴素抗性純系之 SGLT2 活性。將展現最高信號背景比之純系用於甲基- α -D-[U- 14 C] 葡萄糖哌喃糖苷吸收檢定。

製備表現人類 SGLT1 之細胞

自 GenScript Corporation 獲得於 pDream2.1 表現載體上之全長人類 SGLT1 cDNA，且使用含有安比西林 (ampicillin) 之 Luria-Bertani (LB) 培養基，於大腸桿菌 (*Escherichia coli*) 菌株 DH5 α 中持續培養。使用 QIAGEN 質體少量製備套組 (QIAGEN Inc.) 分離質體 DNA。根據製造商建議之方案使用 Lipofectamine 2000 轉染試劑將人類 SGLT1 表現質體 DNA 轉染至 COS-7 細胞 (美國菌種培養物收集中心 (American Type Culture Collection)) 中。將經轉染之細胞於 -80°C 下儲存在含有 10% 二甲亞砜 (DMSO) 之 DMEM 中。

甲基- α -D-[U- 14 C] 葡萄糖哌喃糖苷吸收檢定

將表現 SGLT1 或 SGLT2 之細胞接種於 96 孔 ScintiPlate 閃爍盤 (PerkinElmer, Inc.) 上含有 10% FBS 之 DMEM 中 (100 微升培養基中每孔 1×10^5 個細胞)，在 37°C 下，在 5% CO $_2$ 下培育 48 小時，隨後檢定。將細胞以 150 微升鈉緩衝液 (137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl $_2$, 1.2 mM MgCl $_2$, 10 mM

參(羥甲基)胺基甲烷/N-2-羥乙基哌嗪-N'-乙烷磺酸，[Tris/Hepes]，pH 7.2)或無鈉緩衝液(137 mM N-甲基-葡萄糖胺，5.4 mM KCl，2.8 mM CaCl₂，1.2 mM MgCl₂，10 mM Tris/HEPES，pH 7.2)洗滌兩次。將於含有40 μCi/mL甲基-α-D-[U-¹⁴C]葡萄糖哌喃糖苷(Amersham Biosciences/GE Healthcare)，具有(以圓括號表示)或不具有(無圓括號表示)25%人類血清之50 μL各鈉緩衝液或無鈉緩衝液中之測試化合物添加至96孔培養盤之每孔中且在震盪下在37℃下培育2 h(SGLT1檢定)或1.5 h(SGLT2檢定)。將細胞以150 μL洗滌緩衝液(137 mM N-甲基葡萄糖胺，10 mM Tris/Hepes，pH 7.2)洗滌兩次且使用TopCount閃爍計數器(PerkinElmer, Inc.)量化甲基-α-D-[U-¹⁴C]葡萄糖哌喃糖苷吸收。藉由自使用鈉緩衝液獲得之彼等值中減去由無鈉緩衝液所獲得之值來量測鈉依賴性葡萄糖哌喃糖苷吸收(三重複測定之平均值)。

表 1

化合物	IC ₅₀ *	
	SGLT2	SGLT1
I	+	+++
K	+	+++
L	+	+++
M	+	+++
N	+	+++
O	+	++
R	+	+++
S	+	+++
T	+	++
W	+	+++
AD	+	+++
AG	+	++
AH	+	++
AI	+	+++
AK	+	+++

AL	+	+++
AM	+	+++
AN	+	++
AO	+	+++
AW	+	+++
AX	(+)	(+++)
AY	+	+++
AZ	+	+++
BA	(+)	(+++)
BB	(+)	(+++)
BC	(+)	(+++)
BD	+	+++
BF	(+)	(+++)
BG	(+)	(+++)
BH	(+)	(++)
BO	(+)	(+++)
BQ	(+)	(+++)
BS	(+)	(+++)
BZ	+	+++
CB	+	+++
CC	(+)	(+++)
CD	(+)	(+++)

*註釋：

+ < 1 μ M

++ 1 μ M至10 μ M

+++ > 10 μ M

()表明以25%人類血清培育

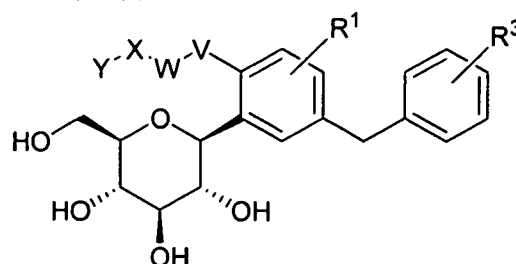
【圖式簡單說明】

圖 1-8 提供本發明化合物之通用合成流程。

圖 9-15 提供以下實例中化合物之更具體合成流程。

十、申請專利範圍：

1. 一種具有下式之化合物：



其中

V為氧或單鍵；W為C₁-C₆伸烷基；X為氧或硫；Y為選自由下列各基團組成之群之成員：C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀環烷基、(C₁-C₄烷氧基)C₁-C₃烷基、(C₂-C₄烯氧基)C₁-C₃烷基及(C₃-C₁₀環烷氧基)C₁-C₃烷基；其中Y之烷基、烯基、炔基及環烷基基團或部分視情況經部分或完全氟化，且視情況經選自氯、羥基、C₁-C₃烷基及C₁-C₃烷氧基之相同或不同取代基單取代或二取代，且在Y之環烷基基團或部分中，一或多個亞甲基視情況彼此獨立地經O、S、CO或NR^b置換；

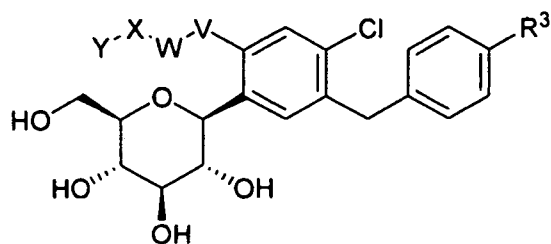
R¹係選自由氫、鹵基及C₁-C₆烷基組成之群；

R³係選自由氫、鹵基、羥基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基及C₂-C₆炔基組成之群；

各R^b為獨立地選自由H、C₁-C₄烷基及(C₁-C₄烷基)羰基組成之群之成員，其中R^b之烷基基團或部分視情況部分或完全氟化；或

其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其具有下式：



其中

V為氧或單鍵；W為C₁-C₆伸烷基；X為氧或硫；Y為選自由下列各基團組成之群之成員：C₁-C₆鹵烷基、C₁-C₆羥烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀環烷基、(C₁-C₄烷氧基)C₁-C₃烷基、(C₂-C₄烯氧基)C₁-C₃烷基及(C₃-C₁₀環烷氧基)C₁-C₃烷基；其中Y之烷基、烯基、炔基及環烷基基團或部分視情況經部分或完全氟化，且視情況經選自氯、羥基、C₁-C₃烷基及C₁-C₃烷氧基之相同或不同取代基單取代或二取代，且在Y之環烷基基團或部分中，一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經O、S、CO或NR^b置換；R³係選自由乙基、乙烯基、乙炔基及乙氧基組成之群；或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如請求項2之化合物，其係選自由下列組成之群：

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(烯丙氧基甲基))-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(烯丙氧基)乙基))-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2-氟乙氧基)乙基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(丙-2-炔氧基)乙基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(丁-2-炔氧基)乙基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙氧基苄基)-2-(2-(丙-2-炔氧基)乙基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(烯丙氧基)乙氧基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(丙-2-炔氧基)乙氧基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(3-(丁-2-炔氧基)丙基)-4-氯-5-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 及(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；或其醫藥學上可接受之鹽。

4. 一種化合物，其係選自由下列組成之群：

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(烯丙氧基甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 1-(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-2-基)苄氧基)丙-2-酮；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-2-((2,3-二羥基丙氧基)甲基)-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-羥基丙氧基)甲基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-

哌喃-3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((丙-2-炔基氧基)甲基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-哌喃-3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-羟基乙氧基)甲基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-哌喃-3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-2-((2,2-二氟乙氧基)甲基)-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-哌喃-3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-哌喃-3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-氟丙氧基)甲基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-哌喃-3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-羟基-3-甲氧基丙氧基)甲基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-哌喃-3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(烯丙氧基)乙基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-哌喃-3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-哌喃-3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2-氟乙氧基)乙基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-哌喃-3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-2-(2-(2,2-二氟乙氧基)乙基)-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-哌喃-3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-哌喃-3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-

乙基苄基)-2-((3-羟基丙氧基)甲基)苯基)-6-(羟基甲基)四
 氢-2H-哌喃-3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-
 乙基苄基)-2-(2-(丙-2-炔基氧基)乙基)苯基)-6-(羟基甲
 基)四氢-2H-哌喃-3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-
 2-(2-(2-(丁-2-炔基氧基)乙基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯
 基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙氧基苄基)-2-(2-(丙-2-
 炔基氧基)乙基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-哌喃-3,4,5-
 三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(烯丙氧基)乙氧基)-4-氯
 -5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-哌喃-3,4,5-
 三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((丁-2-炔基氧基)甲基)-4-
 氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-哌喃
 -3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((丁-2-炔基氧基)甲
 基)-4-氯-5-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-
 哌喃-3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(烯丙氧基甲
 基)-4-氯-5-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢-2H-
 哌喃-3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((丁-2-炔基氧
 基)甲基)-4-氯-5-(4-甲氧基苄基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢
 -2H-哌喃-3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(5-(4-(烯丙氧
 基)苄基)-2-(烯丙氧基甲基)-4-氯苯基)-6-(羟基甲基)四氢
 -2H-哌喃-3,4,5-三醇；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((丁-2-炔基
 氧基)甲基)-4-氯-5-(4-羟基苄基)苯基)-6-(羟基甲基)四氢
 -2H-哌喃-3,4,5-三醇；乙酸((2R,3S,4R,5R,6S)-6-(4-氯
 -5-(4-乙基苄基)-2-((丙-2-炔基氧基)甲基)苯基)-3,4,5-三

羥基四氫-2H-哌喃-2-基)甲酯；(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(丙-2-炔基氧基)乙氧基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(2-(丁-2-炔基氧基)乙氧基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-2-(2-(環戊氧基)乙氧基)-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙氧基苄基)-2-(2-(2-氟乙氧基)乙基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-(3-(丁-2-炔基氧基)丙基)-4-氯-5-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(三氟甲氧基)乙氧基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙氧基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-((丁-3-炔基氧基)甲基)-4-氯-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-((2-氟乙氧基)甲基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-2-((2,2-二氟丙氧基)甲基)-5-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；
 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙氧基苄基)-2-((丙-2-炔基氧基)甲基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫

-2H-哌喃-3,4,5-三醇；及乙酸((2R,3S,4R,5R,6S)-6-(4-氯-5-(4-乙氧基苄基)-2-((丙-2-炔基氧基)甲基)苯基)-3,4,5-三羥基四氫-2H-哌喃-2-基)甲酯；或其醫藥學上可接受之鹽。

5. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之賦形劑及如請求項1至4中任一項之化合物。
6. 一種如請求項1至4中任一項之化合物之用途，其係用於製備治療1型或2型糖尿病、高血糖症、糖尿病併發症、胰島素抗性、代謝症候群、高胰島素血症、高血壓、高尿酸血症、肥胖症、水腫、血脂異常、慢性心力衰竭或動脈粥樣硬化之醫藥品。
7. 如請求項6之用途，其中該醫藥品係用於治療1型或2型糖尿病。
8. 如請求項7之用途，其中該醫藥品係與至少一種選自由下列各物組成之群之其他治療劑同時或依次投藥：抗糖尿病劑、降脂/調脂劑、用於治療糖尿病併發症之藥劑、抗肥胖症劑、抗高血壓劑、抗高尿酸血症劑及用於治療慢性心力衰竭或動脈粥樣硬化之藥劑。

十一、圖式：

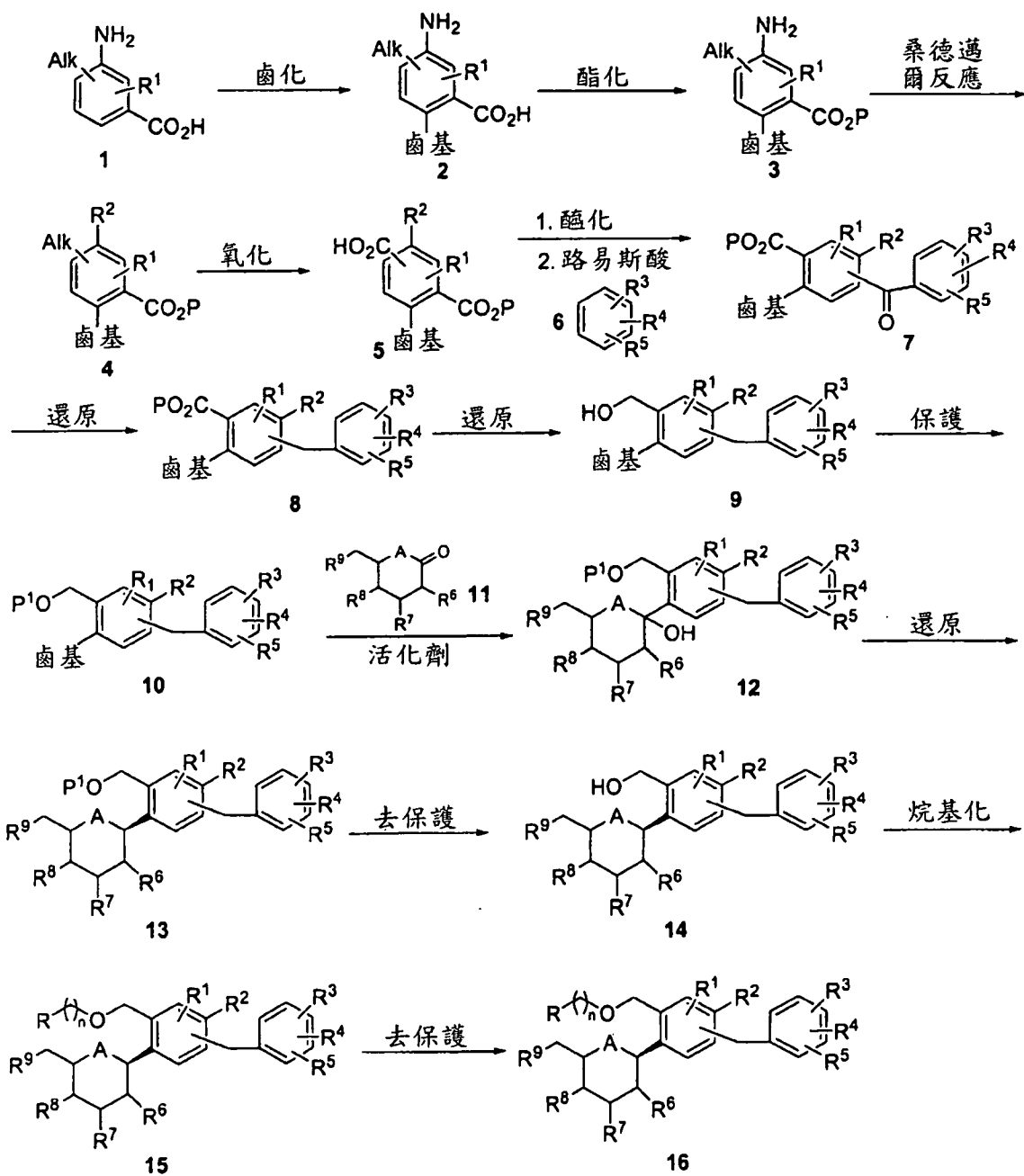
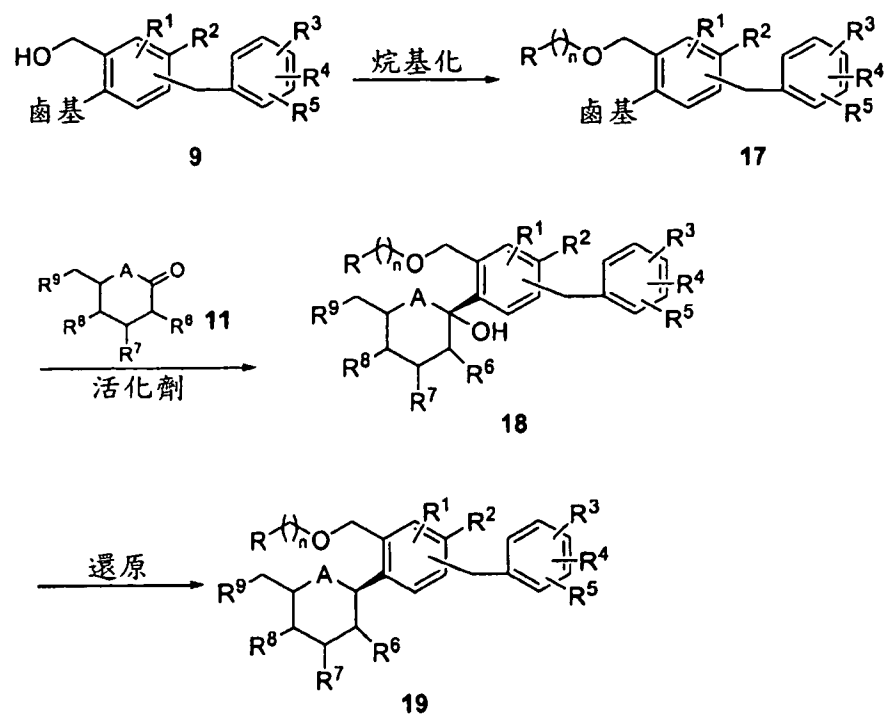
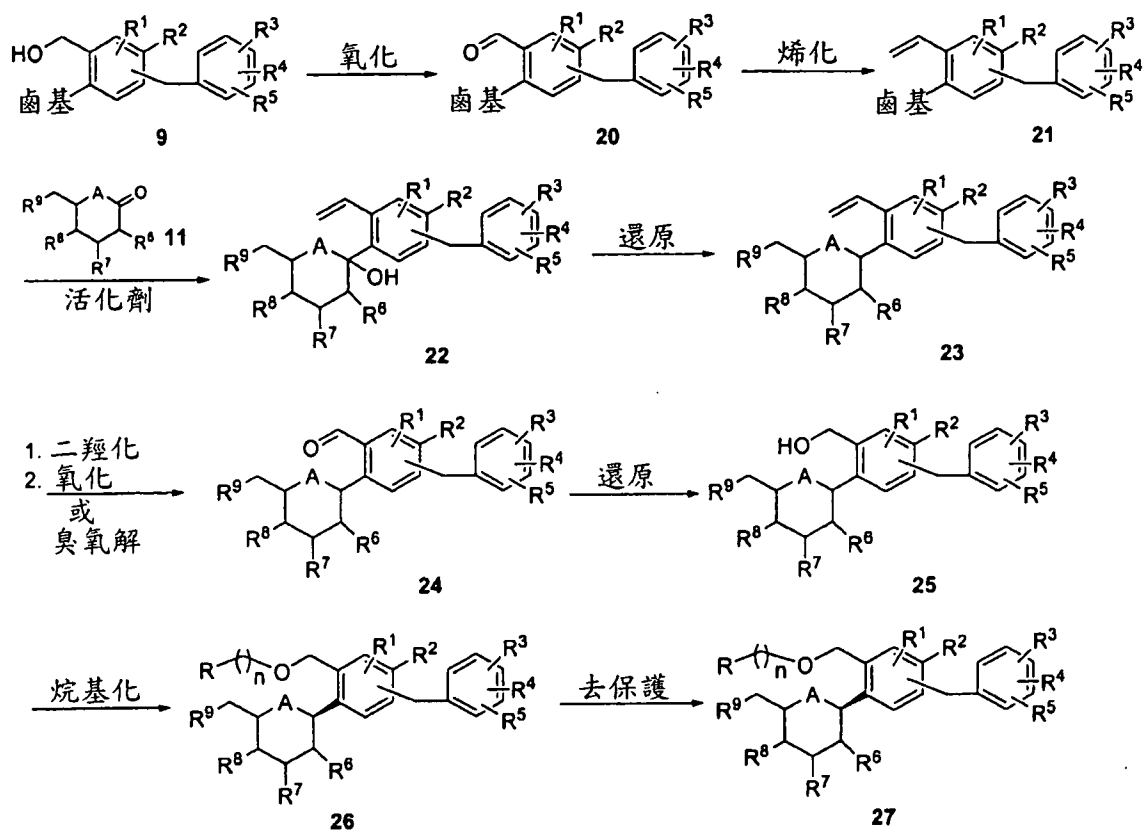


圖1



$R = F, Cl, Br, CF_3, CHF_2, \text{烯基}, \text{炔基}$
 $A = O, S, NH, SO, SO_2, \text{亚甲基}, \text{二氟亚甲基}$
 卤基 = Cl, Br, I
 $n = 1-6$

圖2



R = F, Cl, Br, CF₃, CHF₂, 烯基, 炔基
A = O, S, NH, SO, SO₂, 亞甲基, 二氟亞甲基
鹵基 = Cl, Br, I
n = 1-6

圖3

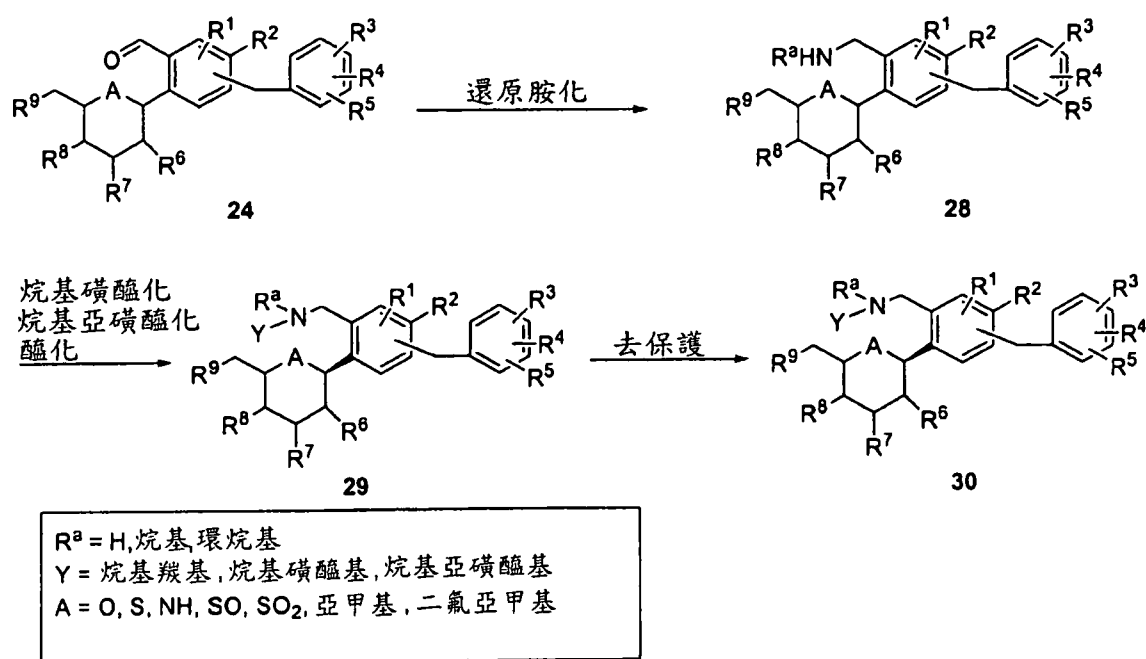
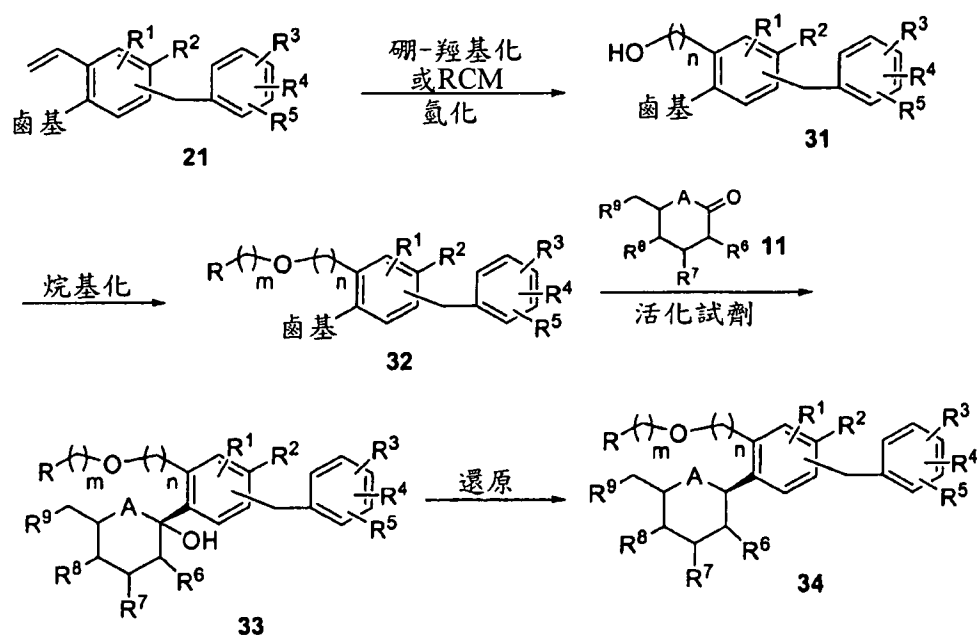
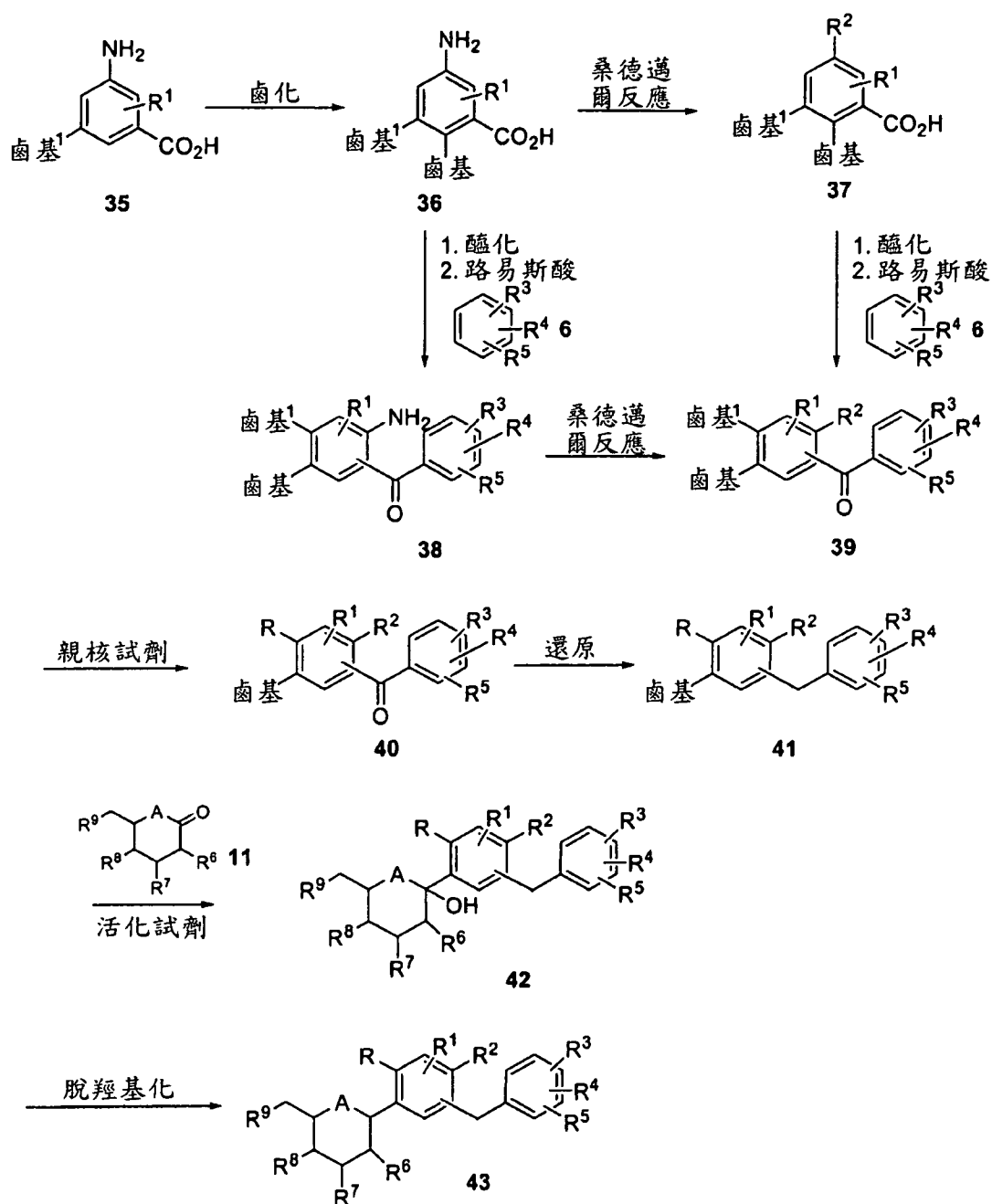


圖4



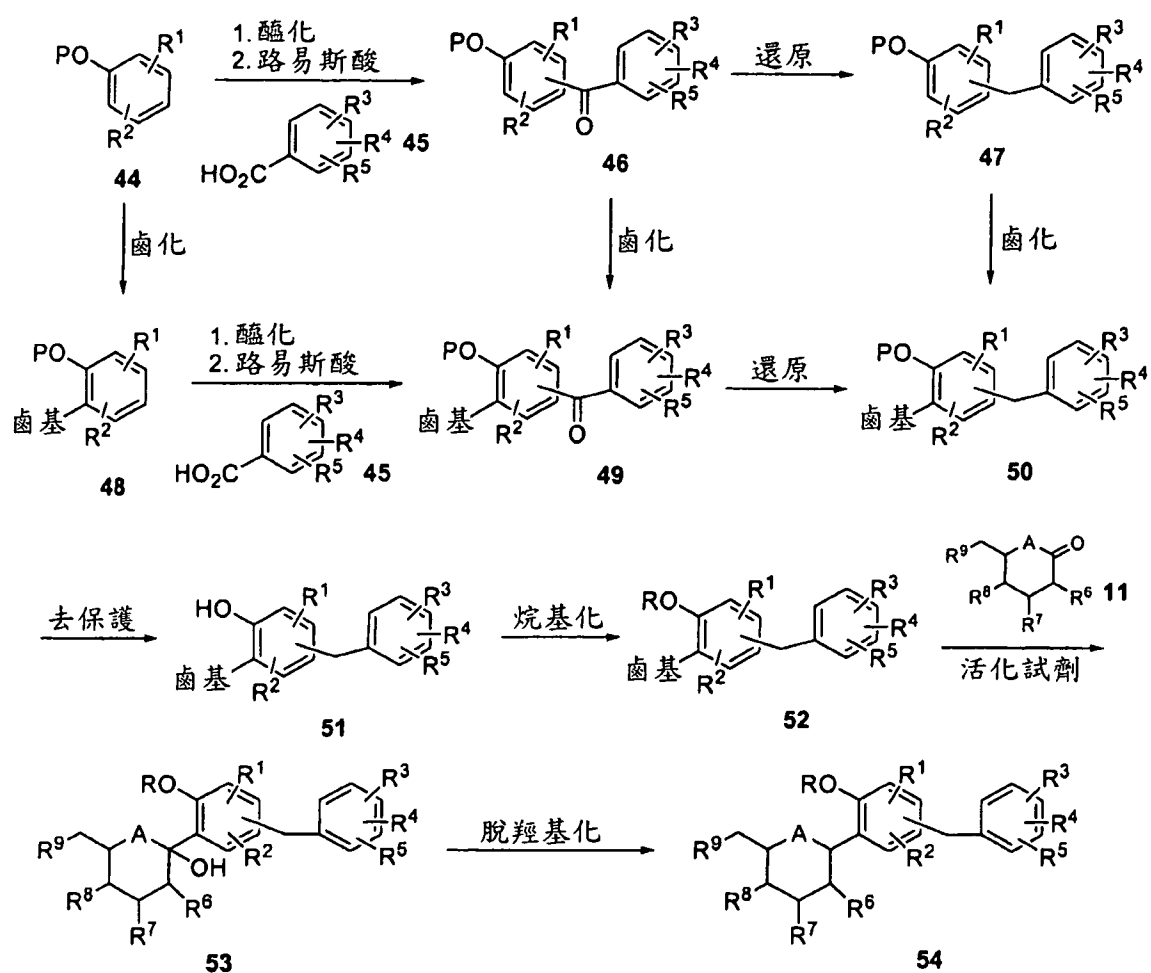
$R = F, Cl, Br, CF_3, CHF_2, \text{烯基}, \text{炔基}$
 $A = O, S, NH, SO, SO_2, \text{亚甲基}, \text{二氟亚甲基}$
 $\text{卤基} = Cl, Br, I$
 $m = 1-6, n = 2-6$

圖5



R = 烯氧基烷基, 炔氧基烷基, 烯氧基烷基, 炔氧基烷基
 A = O, S, NH, SO, SO₂, 亞甲基, 二氟亞甲基
 鹵基, 鹵基¹ = F, Cl, Br, I

圖6



R = 烯氧基烷基, 炔氧基烷基
A = O, S, NH, SO, SO₂, 亞甲基, 二氟亞甲基
鹵基 = F, Cl, Br, I

圖7

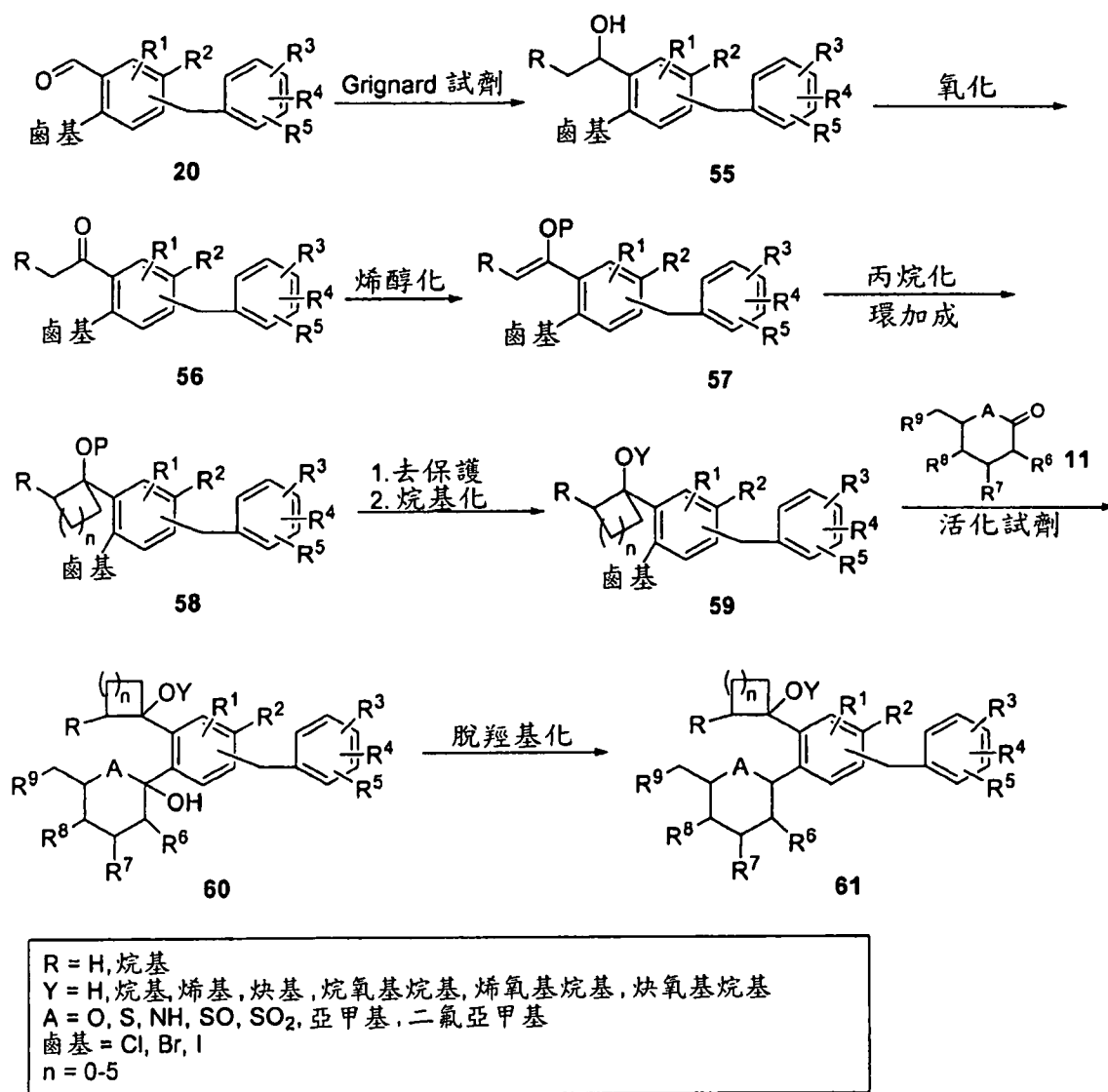


圖8

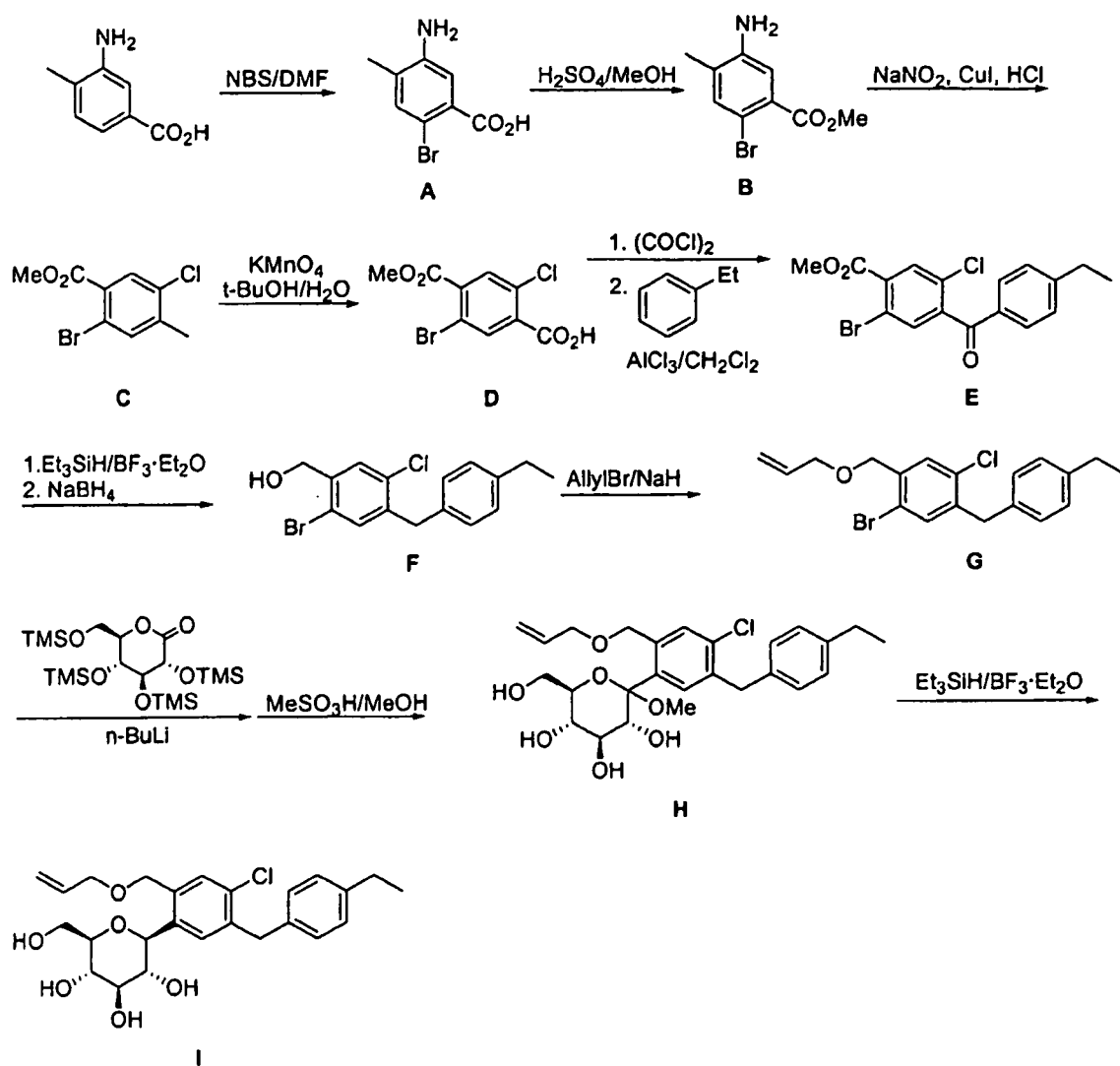


圖 9

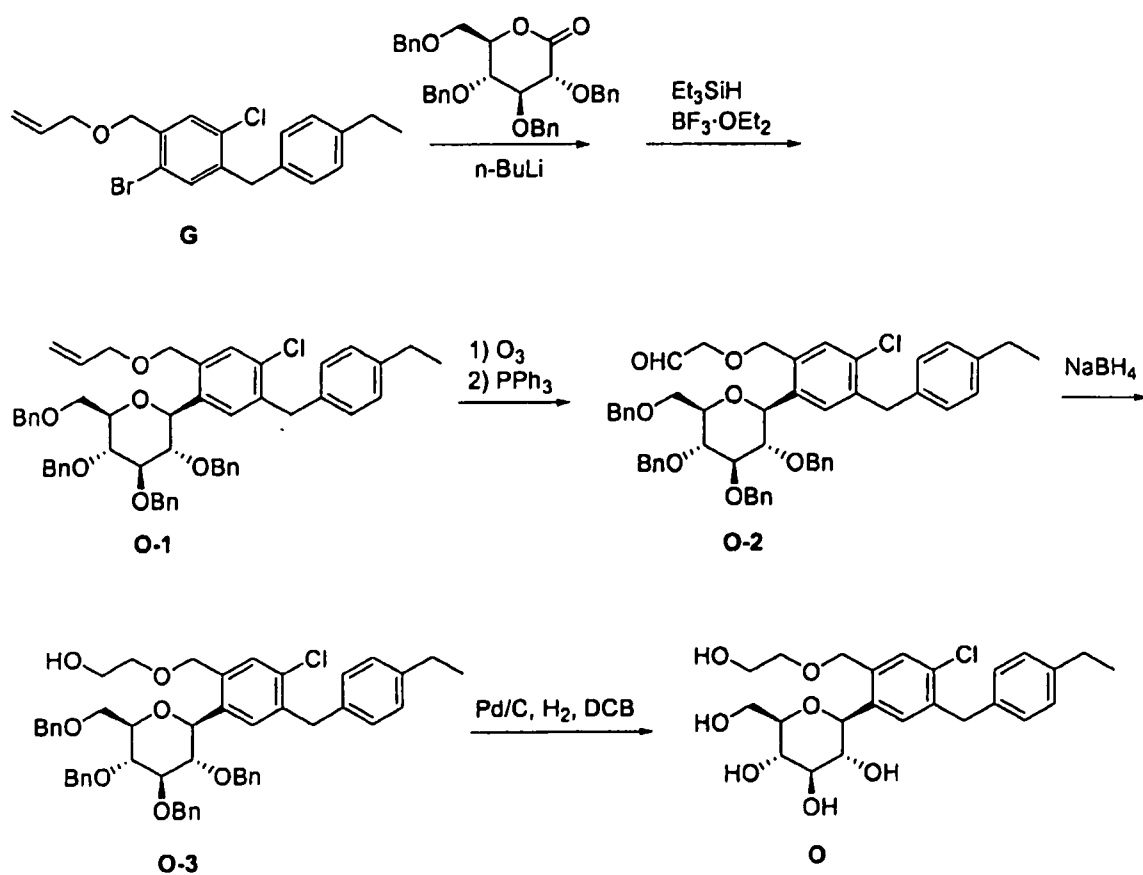


圖 10

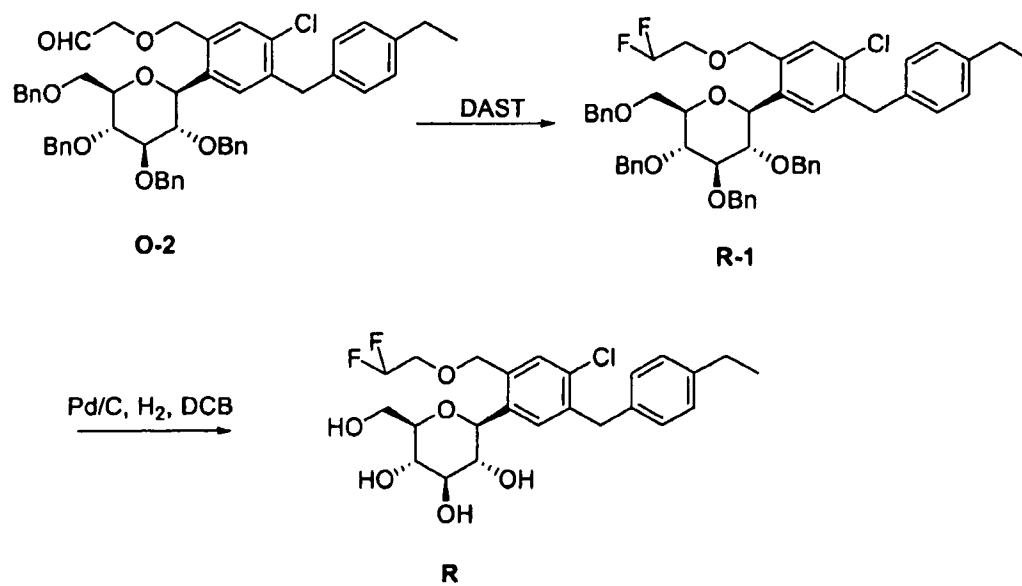


圖 11

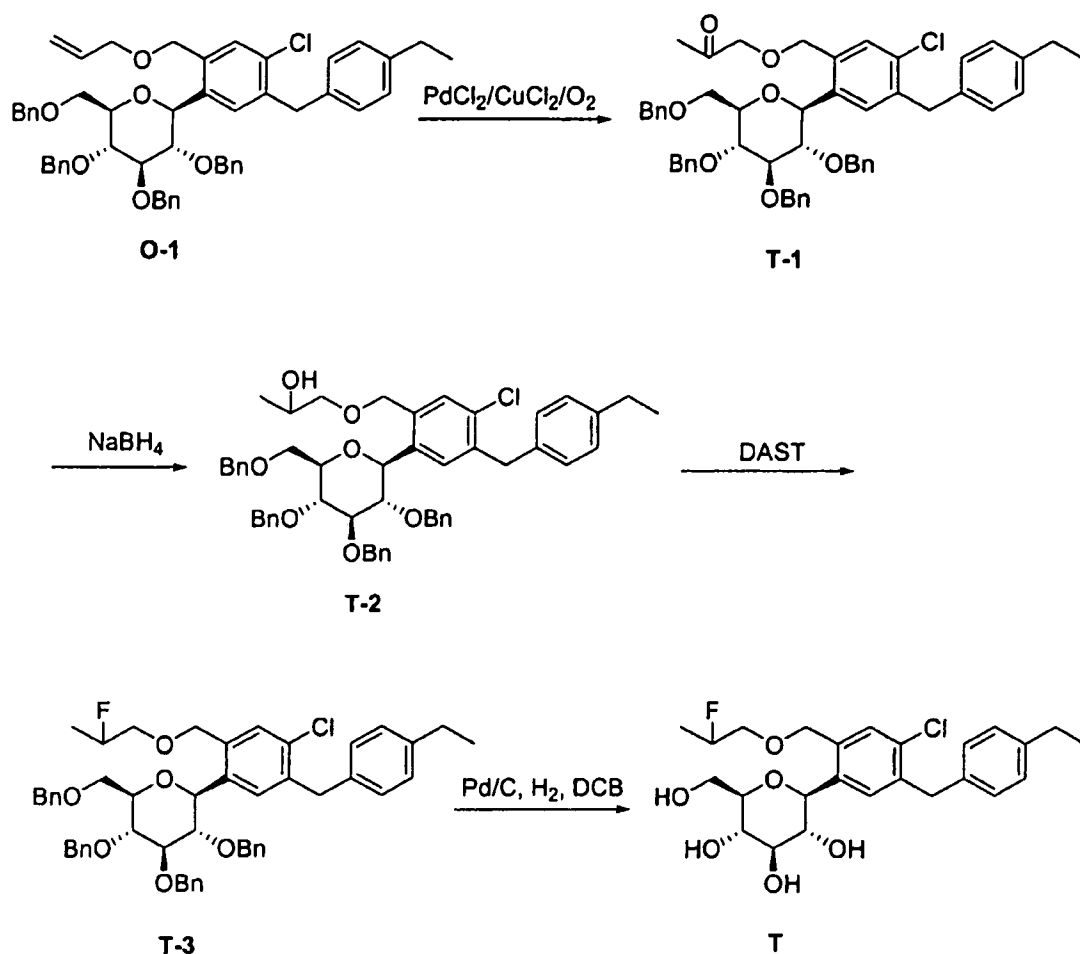


圖12

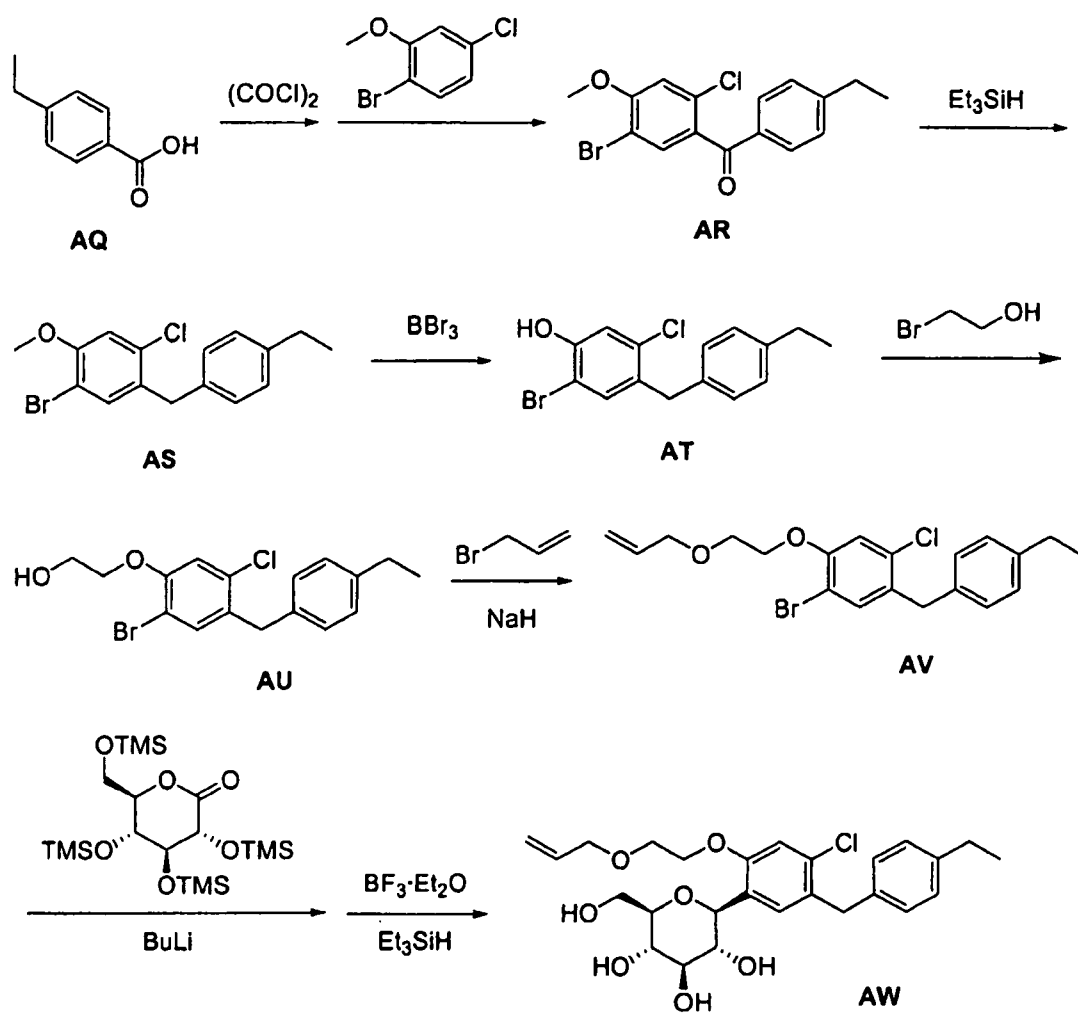


圖 13

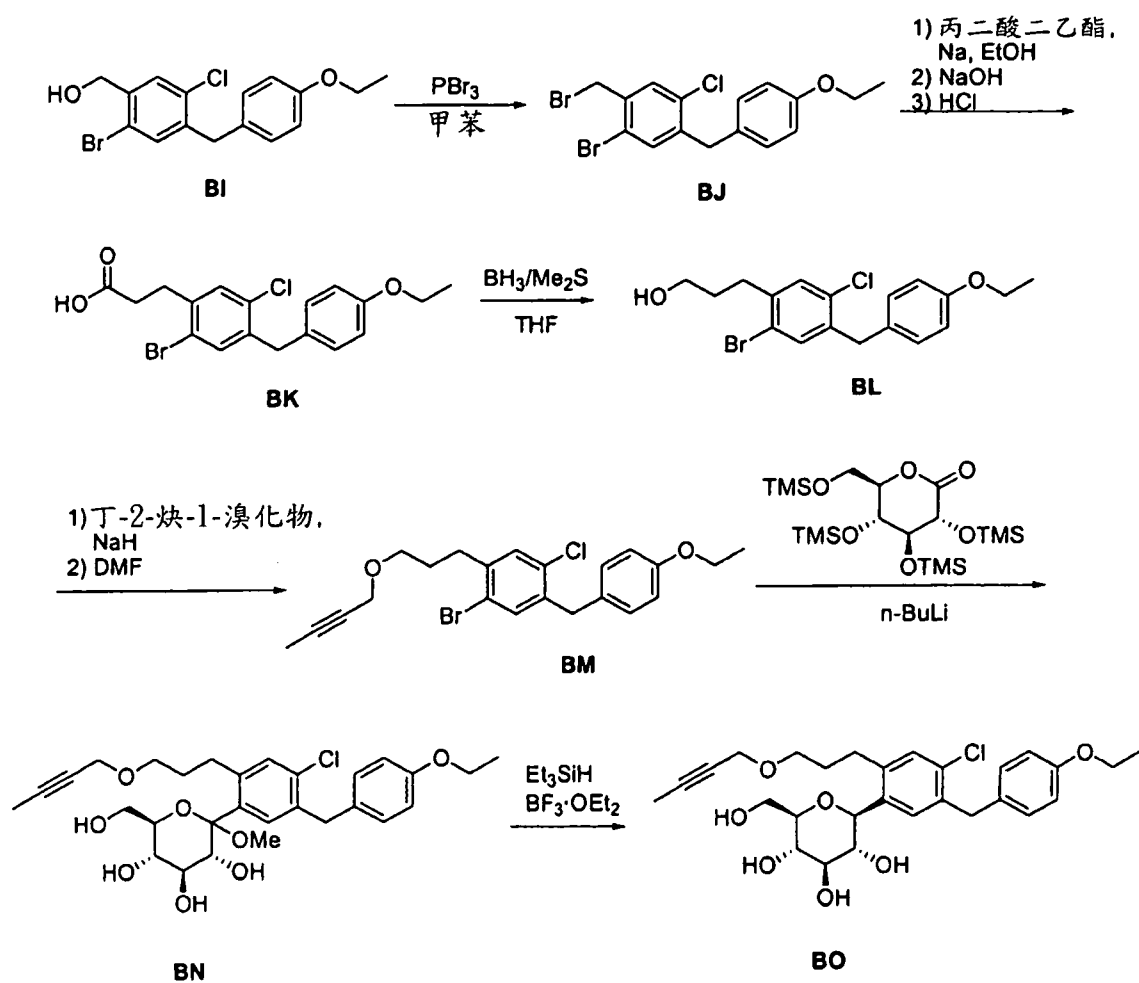


圖14

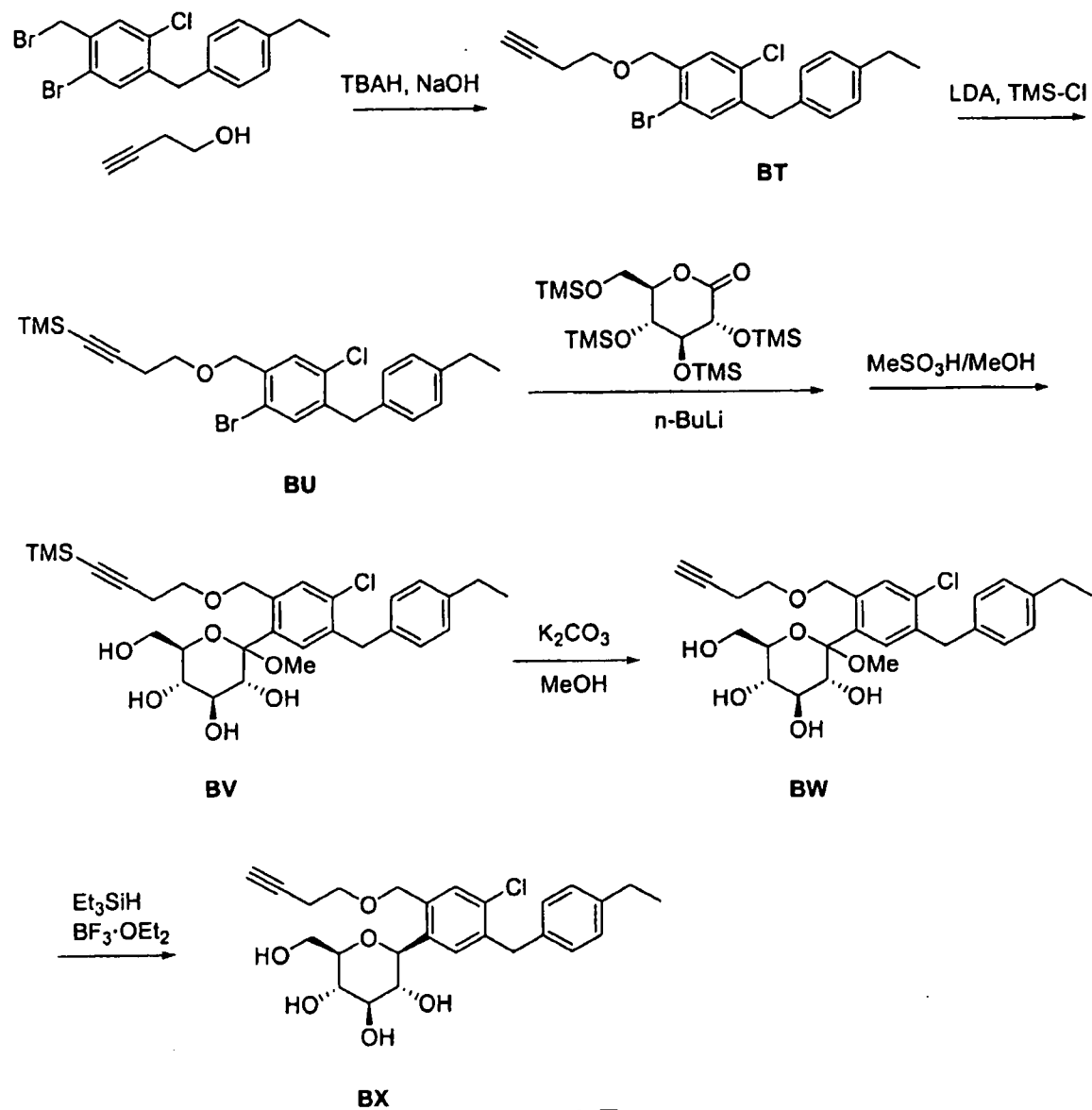


圖 15