



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201420595 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：102142085

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 19 日

(51)Int. Cl. : C07H7/04 (2006.01)

A61K31/7034(2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/11/20 美國

61/728,373

(71)申請人：雷西肯製藥股份有限公司 (美國) LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：卡爾森肯尼士高登 CARSON, KENNETH GORDON (US)；古溫妮可凱薩琳
GOODWIN, NICOLE CATHLEEN (US)；哈里森布萊斯艾登 HARRISON, BRYCE
ALDEN (US)；羅林斯大衛布蘭特 RAWLINS, DAVID BRENT (US)；史卓伯艾瑞
克 STROBEL, ERIC (US)；薩伯衛克斯布萊恩 ZAMBROWICZ, BRIAN (US)

(74)代理人：蔡坤財；李世章

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：6 共 147 頁

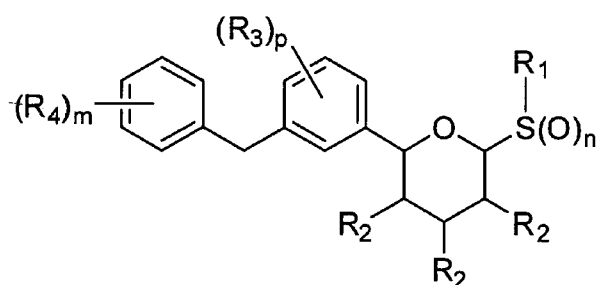
(54)名稱

鈉及葡萄糖共同轉運蛋白 1 之抑制劑

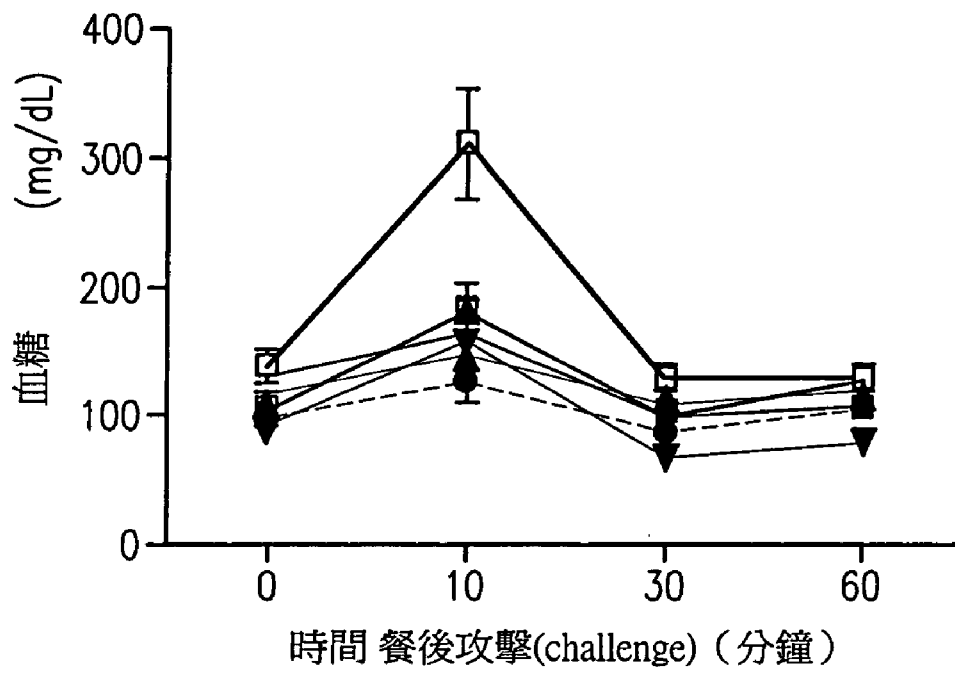
INHIBITORS OF SODIUM GLUCOSE COTRANSPORTER 1

(57)摘要

本文揭示鈉及葡萄糖共同轉運蛋白 1(SGLT1)之抑制劑、包含該等抑制劑之組合物及使用該等抑制劑治療諸如糖尿病之疾病及失調症之方法。特定化合物具有以下化學式：



其中各種取代基在本文中界定。



第1A圖



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201420595 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：102142085

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 11 月 19 日

(51)Int. Cl. : C07H7/04 (2006.01)

A61K31/7034 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/11/20 美國

61/728,373

(71)申請人：雷西肯製藥股份有限公司 (美國) LEXICON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國

(72)發明人：卡爾森肯尼士高登 CARSON, KENNETH GORDON (US)；古溫妮可凱薩琳
GOODWIN, NICOLE CATHLEEN (US)；哈里森布萊斯艾登 HARRISON, BRYCE
ALDEN (US)；羅林斯大衛布蘭特 RAWLINS, DAVID BRENT (US)；史卓伯艾瑞
克 STROBEL, ERIC (US)；薩伯衛克斯布萊恩 ZAMBROWICZ, BRIAN (US)

(74)代理人：蔡坤財；李世章

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：6 共 147 頁

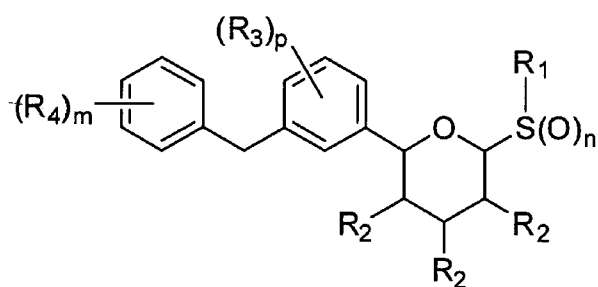
(54)名稱

鈉及葡萄糖共同轉運蛋白 1 之抑制劑

INHIBITORS OF SODIUM GLUCOSE COTRANSPORTER 1

(57)摘要

本文揭示鈉及葡萄糖共同轉運蛋白 1(SGLT1)之抑制劑、包含該等抑制劑之組合物及使用該等抑制劑治療諸如糖尿病之疾病及失調症之方法。特定化合物具有以下化學式：



其中各種取代基在本文中界定。

發明摘要

※ 申請案號：102142085

C07H 7/04 (2006.01)

※ 申請日：2013 年 11 月 19 日

※IPC 分類：A61K 31/7034 (2006.01)

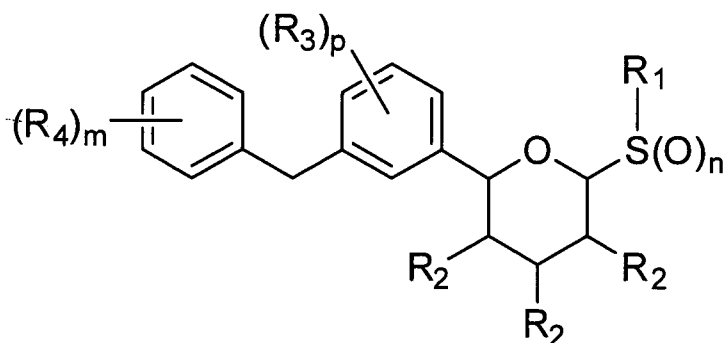
A61P 3/10 (2006.01)

【發明名稱】（中文/英文）

鈉及葡萄糖共同轉運蛋白 1 之抑制劑 /INHIBITORS OF
SODIUM GLUCOSE COTRANSPORTER 1

【中文】

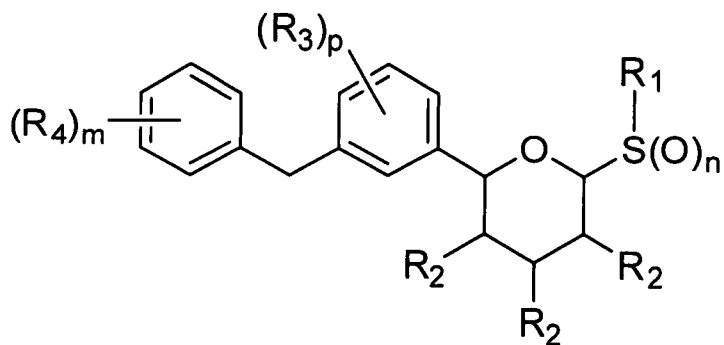
本文揭示鈉及葡萄糖共同轉運蛋白 1(SGLT1)之抑制劑、包含該等抑制劑之組合物及使用該等抑制劑治療諸如糖尿病之疾病及失調症之方法。特定化合物具有以下化學式：



其中各種取代基在本文中界定。

【英文】

Inhibitors of sodium glucose cotransporter 1 (SGLT1), compositions comprising them, and methods of their use to treat diseases and disorders such as diabetes are disclosed. Particular compounds are of the formula:



the various substituents of which are defined herein.

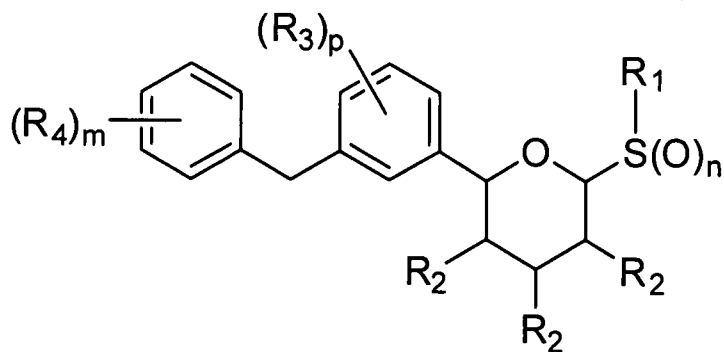
【代表圖】

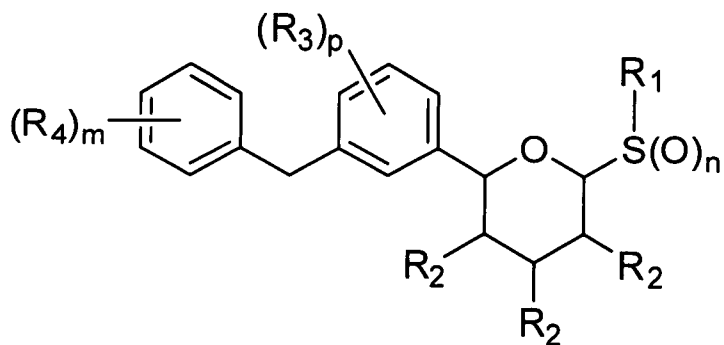
【本案指定代表圖】：第（ 1A ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：





the various substituents of which are defined herein.

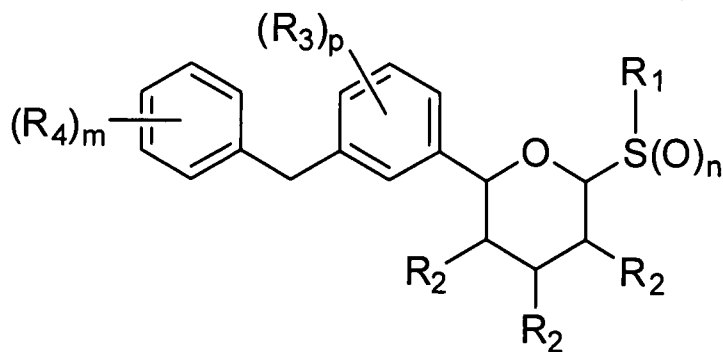
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1A ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

鈉及葡萄糖共同轉運蛋白 1 之抑制劑/INHIBITORS OF
SODIUM GLUCOSE COTRANSPORTER 1

【技術領域】

【0001】 本發明係關於可用於抑制鈉及葡萄糖共同轉運蛋白 1(sodium glucose cotransporter 1; SGLT1)之化合物、包含該等化合物之組合物及使用該等化合物及組合物之方法。

【先前技術】

【0002】 第 2 型糖尿病係以由肝臟葡萄糖產生、胰島素分泌缺乏及/或週邊胰島素抗性所引起的高血糖為特徵的慢性疾病。近年來，對於發現治療該疾病的方法已作出相當大的努力。一種相對較新的方法為抑制鈉及葡萄糖共同轉運蛋白 (SGLT)，此方法藉由從血液中移除葡萄糖來降低血糖水平。

【0003】 在正常情況下，血漿葡萄糖在腎小球中經過濾且在健康個體中幾乎被完全再吸收。Obermeier, M.等人，**Drug Metabolism Disposition** 38(3):405-414, 406(2010)。再吸收由兩個鈉依賴型葡萄糖共同轉運蛋白：SGLT1 與 SGLT2 調節。SGLT1 在腸道、心臟及腎臟中表現，而 SGLT2 主要在腎元之近端小管中表現。儘管已描述抑制兩種轉運蛋白之化合物，但是研究已大部分聚焦於發現選擇性 SGLT2 抑制劑方面。此部分歸因於發現腸道內的缺陷 SGLT1 轉運蛋白是一些葡萄糖

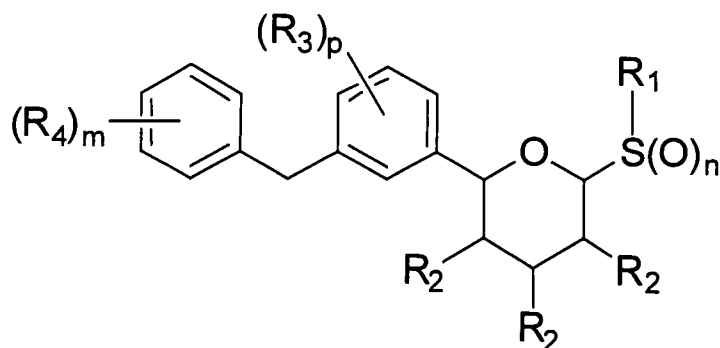
及半乳糖吸收障礙失調症的原因，及歸因於認為抑制 SGLT1 將因此伴有不可接受的副作用。因此，當前臨床試驗中的大多數 SGLT 抑制劑（包括 dapagliflozin、canagliflozin 及 empagliflozin）係選擇性 SGLT2 抑制劑。

【0004】 儘管如此，近期臨床試驗結果顯示，SGLT1 之抑制可提供之益處遠遠超過僅藉由抑制葡萄糖再吸收來提供的彼等益處。請參看例如，美國專利申請公開案第 US-2011-0218159 號。詳言之，咸信抑制 SGLT1 可增加類胰高血糖素肽-1(glucagon-like peptide-1; GLP1)水平。請參看例如，Moriya, R.等人，**Am J Physiol Endocrinol Metab** 297: E1358–E1365 (2009)。眾多熟知的糖尿病藥物（包括 sitagliptin、vildagliptin 及 saxagliptin）藉由抑制二肽基肽酶 IV(dipeptidyl peptidase IV; DPP-4)而起作用，而二肽基肽酶 IV 係導致 GLP-1 降解的酶。

【發明內容】

【0005】 本發明係基於對鈉及葡萄糖共同轉運蛋白 1(SGLT1)之新穎且有效的抑制劑之發現。特定抑制劑為 SGLT1 之選擇性抑制劑。特定抑制劑具有低全身性暴露量(systemic exposure)。

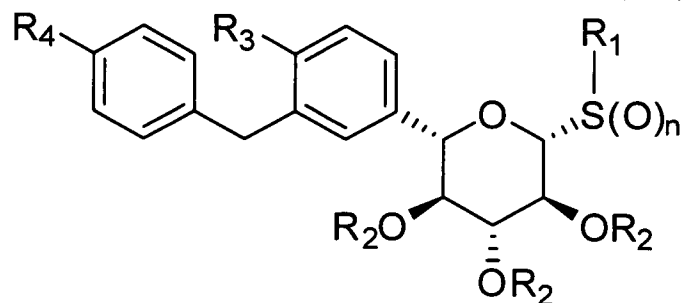
【0006】 本發明係部分關於包含具有以下化學式之化合物的組合物及使用該化合物之方法：



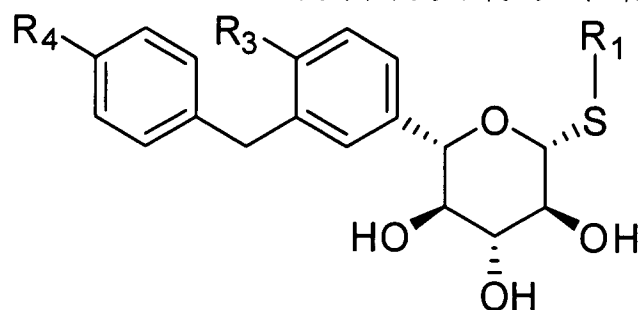
及關於上述化合物中之藥學上可接受之鹽、二聚體或三聚體，其中： R_1 為氫或可選取代(optionally substituted) C_{1-10} -烷基、 C_{1-5} -環烷基或 5 員雜環，且可選取代係用一或更多個 R_{1A} 取代；每個 R_{1A} 獨立為胺基、酯、醯胺、硫醇、羧酸、氰基、鹵基、羥基或可選取代 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-5} -環烷基或 5 員雜環，且可選取代係用一或更多個 R_{1B} 取代；每個 R_{1B} 獨立為 C_{1-4} -烷基、鹵基或羥基； n 為 0、1 或 2；每個 R_2 獨立為 F 或 OR_{2A} ，其中每個 R_{2A} 獨立為氫、 C_{1-4} -烷基或醯基；每個 R_3 獨立為鹵基、羥基或可選取代 C_{1-10} -烷基或 C_{1-10} -烷氧基，且可選取代係用一或更多個 R_{3A} 取代；每個 R_{3A} 獨立為胺基、酯、醯胺、硫醇、羧酸、氰基、鹵基、羥基或可選取代 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-5} -環烷基或 5 員雜環，且可選取代係用一或更多個 R_{3B} 取代；每個 R_{3B} 獨立為 C_{1-4} -烷基、胺基、氰基、鹵基或羥基； p 為 0、1 或 2；每個 R_4 獨立為 R_{4A} 、 $-N(R_{4A})(R_{4B})$ 、 $-OR_{4A}$ 、 $-SR_{4A}$ 、 $-S(O)R_{4A}$ 或 $-S(O)_2R_{4A}$ ； R_{4A} 為可選取代 C_{4-20} -烷基或 4-20 員雜烷基，且可選取代係用一或更多個 R_{4C} 取代，及該可選取代 C_{4-20} -烷基或 4-20 員雜烷基可選地附接於另一 R_{4A} 部分以提供二聚體或三聚體； R_{4B} 為氫或 R_{4A} ；每個 R_{4C} 獨立為胺基、醯胺基、偶氮基、羰基、羧基、氰基、甲醯基、胍基、鹵基、

羥基、亞胺鹽基、亞胺基、異硫氰酸酯、腈、硝基、亞硝基、硝鹽基、氧基、硫基、亞磺鹽基、磺鹽基、硫醛、硫氰酸、硫酮、硫脲、尿素或 X_1 、 $X_1-L_1-X_2$ 或 $X_1-L_1-X_2-L_2-X_3$ ，其中 X_1 、 X_2 及 X_3 之各者獨立為可選取代芳基、 C_{1-6} -環烷基或 5 員或 6 員雜環，且可選取代係用一或更多個 R_{4D} 取代，及 L_1 及 L_2 之各者獨立為可選取代 C_{1-6} -烷基或 1-10 員雜烷基，且可選取代係用一或更多個 R_{4E} 取代；每個 R_{4D} 獨立為 R_{4E} 或 C_{1-6} -烷基，用一或更多個 R_{4E} 可選取代；每個 R_{4E} 獨立為胺基、鹽胺基、偶氮基、羰基、羧基、氰基、甲鹽基、胍基、鹵基、羥基、亞胺鹽基、亞胺基、異硫氰酸酯、腈、硝基、亞硝基、硝鹽基、氧基、硫基、亞磺鹽基、磺鹽基、硫醛、硫氰酸、硫酮或尿素；且 m 為 1、2 或 3。

【0007】 特定化合物具有以下化學式：



【0008】 一些化合物具有以下化學式：



【0009】 本發明係進一步關於包含本文所揭示之化合物的藥學組合物，及使用該等化合物及組合物治療及/或處理心血管

疾病及失調症、代謝疾病及失調症、腸道疾病及失調症以及某些類型癌症之方法。

【圖式簡單說明】

【0010】 可參看圖式理解本發明之某些態樣。

【0011】 第 1A 圖圖示本發明之五種化合物對血糖水平之效果，對 18 週的雄性 C57/Blk6 小鼠每次投予 1.0 mg/kg (「mpk」) 之劑量，每日一次，連續四天，在投予最後劑量六小時後餵食含有葡萄糖的食物，然後量測該等小鼠之血糖水平。在第 1B 圖中圖示實驗中每只動物的曲線下面積。

【0012】 第 2 圖圖示與載體相比化合物對每只小鼠血漿 tGLP-1 的效果。

【0013】 第 3 圖圖示化合物對小鼠盲腸葡萄糖的效果。

【0014】 第 4 圖圖示在投予本發明之化合物 15 小時後接受投予的葡萄糖攻擊(challenge)後葡萄糖擺幅中的依賴劑量之減少。已連續 22 天向保持 45%高脂飲食的 12 週的雄性 KK^{ay} 小鼠每天投予該化合物。

【0015】 第 5A 圖圖示在投藥 26 天后化合物對小鼠 HbA1c 水平的效果。

【0016】 第 5B 圖圖示在第 0 天與第 27 天之間小鼠 HbA1c 水平的變化。

【0017】 第 6 圖圖示在投藥 29 天后化合物對小鼠餐後 tGLP-1 的效果。

【實施方式】

【0018】 本發明係基於對鈉及葡萄糖共同轉運蛋白 1(SGLT1)

之新穎且有效的抑制劑之發現。

【0019】 5.1. 定義

【0020】 除非另有指示，否則術語「烷基」意謂具有 1 至 20（例如，1 至 10 或 1 至 4）個碳原子之直鏈或支鏈烴。具有 1 至 4 個碳之烷基部分稱為「低碳數烷基」。烷基之實例包括（但不限於）甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、戊基、己基、異己基、庚基、4,4-二甲基戊基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一基及十二基。環烷基部分可為單環或多環，且實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及金剛烷基。烷基部分之額外實例具有直鏈、支鏈及/或環部分（例如，1-乙基-4-甲基-環己基）。術語「烷基」包括飽和烴以及烯基及炔基部分。

【0021】 除非另有指示，否則術語「芳基」意謂芳香環或由碳及氫原子組成的環系。芳基部分可包含鍵合或稠合在一起的多個環。特定芳基部分在環內包含六至十二個碳原子，且稱為「C₆₋₁₂-芳基」。芳基部分之實例包括蔥基、萸基、聯苯基、萆基、茛滿、茛基、蔡基、菲基、苯基、1,2,3,4-四氫-蔡及甲苯基。

【0022】 除非另有指示，否則術語「鹵素」及「鹵基」含有氟、氯、溴及碘。

【0023】 除非另有指示，否則術語「雜烷基」表示烷基部分，其中烷基之碳原子中的至少一者已置換為雜原子（例如，N、O 或 S）。特定雜烷基部分係 1-4 員、1-10 員及 4-20 員，其中「員」之數目係組成該鏈之碳或雜原子之數目（在此情況

中，分別為 1-4、1-10 或 4-20）。實例包含乙酸鹽、胺、醯胺及酮部分。

【0024】 除非另有指示，否則術語「雜芳基」意謂芳基部分，其中芳基之碳原子中的至少一者已置換為雜原子（例如，N、O 或 S）。實例包括吡啶基、苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並異噻唑基、苯並異噁唑基、苯並噻唑啉基、苯並噻唑基、苯並噁唑基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、異噻唑基、異噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡嗪基、吡唑基、噻嗪基、吡啶基、嘧啶基(pyrimidinyl)、間二氮苯基(pyrimidyl)、吡咯基、噻唑啉基、噻啉基、四唑基、噻唑基及三嗪基。

【0025】 除非另有指示，否則術語「雜環」表示芳族或非芳族單環或多環或由碳、氫及至少一個雜原子（例如，N、O 或 S）組成的環系。雜環可包含稠合或鍵合在一起之多個（亦即，兩個或兩個以上）環。雜環包括雜芳基。實例包括苯並[1,3]間二氧雜戊烯基、2,3-二氫-苯並[1,4]二氧嗪基、口辛啉基、咪唑基、呋喃基、乙內醯脲基、嗎啉基、氧環丁烷基、環氧乙基、六氫吡嗪基、六氫吡啶基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫吡啶基、四氫嘧啶基、四氫噻吩基、四氫噻喃基、四唑基及戊丙醯胺基。

【0026】 除非另有指示，否則術語「局部作用」表示化合物具有弱全身性暴露量。當將 10 mg/kg 之劑量口服投予小鼠、大鼠或人類時，特定局部作用化合物具有小於 250、100、50 或 10 nM 之最大血漿濃度(C_{max})。可藉由技術中熟知的方法量測全身暴露量（例如， C_{max} ），該等方法包括液相層析質譜分

析法。

【0027】 除非另有指示，否則術語「manage（處理）」、「managing（處理）」及「management（處理）」含有防止特定疾病或失調症在已罹患該疾病或失調症之患者身上復發及/或加長已罹患該疾病或失調症之患者的病癥緩解時間之意。該等術語含有調節疾病或失調症之閾值、發展及/或持續時間，或改變患者對疾病或失調症的反應方式之意。

【0028】 除非另有指示，否則術語「藥學上可接受之鹽」表示從藥學上可接受之無毒的酸或鹼中製備的鹽，該等酸或鹼包括無機酸及鹼以及有機酸及鹼。適宜的藥學上可接受之鹼添加鹽包括（但不限於）由鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅製取之金屬鹽或由離胺酸、N,N'-二苳基乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)及普魯卡因製取之有機鹽。適宜的無毒酸包括（但不限於）無機酸及有機酸，諸如醋酸、褐藻酸、鄰胺基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烯基磺酸、甲酸、反丁烯二酸、呋喃甲酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡糖醛酸、麩胺酸、乙醇酸、溴氫酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、順丁烯二酸、蘋果酸、扁桃酸、甲磺酸、黏液酸、硝酸、雙羥酸、泛酸、苯基乙酸、磷酸、丙酸、水楊酸、硬脂酸、丁二酸、對胺基苯磺酸、硫酸、酒石酸及對-甲苯磺酸。特定無毒酸包括鹽酸、溴氫酸、磷酸、硫酸及甲磺酸。特定鹽之實例因此包括氫氯酸鹽及甲磺酸鹽。在技術中熟知其他鹽類。請參看例如，Remington之Pharmaceutical Sciences，第18版(Mack Publishing, Easton PA:

1990)及 Remington: The Science and Practice of Pharmacy，第 19 版(Mack Publishing, Easton PA: 1995)。

【0029】 除非另有指示，否則術語「防止(prevent)」、「防止(preventing)」及「防止(prevention)」涵蓋患者開始罹患特定疾病或失調症前發生之動作，該動作將抑制或減輕該疾病或失調症之嚴重程度。換言之，該等術語含有預防之意。

【0030】 除非另有指示，否則化合物之「預防有效劑量」係指足以防止疾病或病症之劑量或者防止與該疾病或病症相關的一或更多個症狀之劑量，或防止該疾病或病症復發之劑量。化合物之「預防有效劑量」意謂在單獨使用或配合其他藥劑使用的情況下之治療劑之劑量，該劑量可在疾病預防中提供預防益處。術語「預防有效劑量」可含有改進整體預防或增強另一預防藥劑之預防功效之劑量之意。

【0031】 除非另有指示，否則術語「SGLT1 IC₅₀」係指使用下文實例中所描述之活體外人類 SGLT1 抑制檢定決定的化合物之 IC₅₀。

【0032】 除非另有指示，否則術語「SGLT1 抑制劑」表示具有小於 100 nM 之 SGLT1 IC₅₀ 的化合物。特定 SGLT1 抑制劑具有小於 50、25 或 10 nM 之 SGLT1 IC₅₀。

【0033】 除非另有指示，否則術語「SGLT2 IC₅₀」係指使用下文實例中所描述之活體外人類 SGLT2 抑制檢定決定的化合物之 IC₅₀。

【0034】 除非另有指示，否則術語「取代」在用於描述化學結構或部分時表示彼結構或部分之衍生物，其中該結構或部

分之一或更多個氫原子係用原子、化學部分或官能基取代，諸如（但不限於）醇、醛、烷氧基、烷醯基氧基、烷氧羰基、烯基、烷基（例如，甲基、乙基、丙基、第三丁基）、炔基、烷基羰氧基（ $-\text{OC}(\text{O})\text{烷基}$ ）、醯胺（ $-\text{C}(\text{O})\text{NH-烷基-}$ 或 $-\text{烷基 NHC}(\text{O})\text{烷基}$ ）、脒基（ $-\text{C}(\text{NH})\text{NH-烷基}$ 或 $-\text{C}(\text{NR})\text{NH}_2$ ）、胺（一級、二級和三級，諸如烷基胺基、芳基胺基、芳基烷基胺基）、芳醯基、芳基、芳氧基、偶氮基、胺甲醯基（ $-\text{NHC}(\text{O})\text{O-烷基}$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH-烷基}$ ）、胺甲醯基（例如， CONH_2 以及 CONH-烷基 、 CONH-芳基 及 CONH-芳基烷基 ）、羰基、羧基、羧酸、羧酸酐、羧酸氯、氰基、酯、環氧化物、醚（例如，甲氧基、乙氧基）、胍基、鹵基、鹵基烷基（例如， $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ）、雜烷基、半縮醛基、亞胺（一級和二級）、異氰酸酯、異硫氰酸酯、酮、腈、硝基、氧（亦即，以提供氧基）、磷酸二酯、硫、磺醯胺基（例如， SO_2NH_2 ）、碲、磺醯基（包括烷基磺醯基、芳基磺醯基及芳基烷基磺醯基）、亞碲、硫醇（例如，氫硫基、硫醚）及尿素（ $-\text{NHCONH-烷基-}$ ）。在特定實施例中，術語取代表示彼結構或部分之衍生物，其中該結構或部分之一或更多個氫原子係用以下物質取代：醇、烷氧基、烷基（例如，甲基、乙基、丙基、第三丁基）、醯胺（ $-\text{C}(\text{O})\text{NH-烷基-}$ 或 $-\text{烷基 NHC}(\text{O})\text{烷基}$ ）、脒基（ $-\text{C}(\text{NH})\text{NH-烷基}$ 或 $-\text{C}(\text{NR})\text{NH}_2$ ）、胺（一級、二級和三級，諸如烷基胺基、芳基胺基、芳基烷基胺基）、芳基、胺甲醯基（ $-\text{NHC}(\text{O})\text{O-烷基}$ 或 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH-烷基}$ ）、胺甲醯基（例如， CONH_2 以及 CONH-烷基 、 CONH-芳基 及 CONH-芳基烷基 ）、鹵基、鹵基烷基（例

如， $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CF}_3)_3$ ）、雜烷基、亞胺（一級和二級）、異氰酸酯、異硫氰酸酯、硫醇（例如，氫硫基、硫醚）或尿素（ $-\text{NHCONH-}$ 烷基-）。

【0035】 除非另有指示，否則化合物之「治療上有效量」係指在疾病或病症之治療或處理中足以提供治療效果之劑量或足以延遲或最小化與該疾病或病症相關的一或更多個症狀之劑量。化合物之「治療上有效量」意謂在單獨使用或配合其他治療使用的情況下之治療劑之劑量，該劑量可在疾病或病症之治療或處理中產生治療益處。術語「治療上有效量」可含有改進整體治療、減輕或避免疾病或病症之症狀或病因或者增強另一治療劑之治療功效之劑量之意。

【0036】 除非另有指示，否則術語「治療(treat)」、「治療(treating)」及「治療(treatment)」涵蓋患者正罹患特定疾病或失調症時發生之動作，該動作將減輕該疾病或失調症之嚴重程度或者阻礙或減緩疾病或失調症之進展。

【0037】 除非另有指示，否則術語「包括(include)」與「包括但不限於」同義，且術語「包括(includes)」與「包括但不限定於」同義。類似地，術語「諸如」與術語「諸如但不限於」同義。

【0038】 除非另有指示，否則一系列名詞前的一或更多個形容詞解釋為用於每個名詞。舉例而言，用語「可選取代烷基、芳基或雜芳基」與「可選取代烷基、可選取代芳基或可選取代雜芳基」同義。

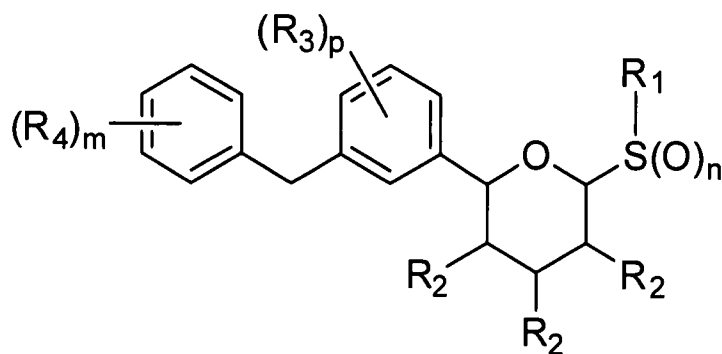
【0039】 應注意，本文可使用作為單個分子存在時符合的常

用名或符合本質的常用名來描述形成較大化合物的一部分之化學部分。舉例而言，當用於描述附接於其他化學部分之部分時，術語「吡啶」與「吡啶基」同義。因此，兩個用語「XOH，其中 X 為吡啶基」與「XOH，其中 X 為吡啶」同義，且含有化合物吡啶-2-醇、吡啶-3-醇及吡啶-4-醇。

【0040】 亦應注意，若未用（例如）粗體或虛線指示結構或結構的一部分之立體化學，則該結構或該結構的一部分將被解讀為含有所有立體異構體。此外，圖式中所圖示的具有不滿足原子價的任何原子假定為附接於足夠的氫原子以滿足原子價。另外，若原子價容許，用平行於一虛線的一實線描繪之化學鍵含有單鍵及雙鍵（例如，芳族）兩者。

【0041】 5.2. 化合物

【0042】 本發明係部分關於包含具有以下化學式之化合物的組合物及使用該化合物之方法：

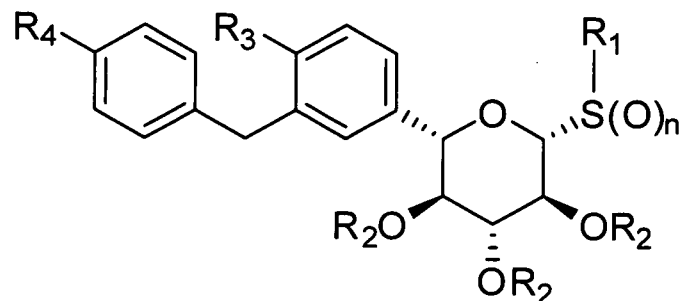


及關於上述化合物中之藥學上可接受之鹽、二聚體或三聚體，其中： R_1 為氫或可選取代 C_{1-10} -烷基、 C_{1-5} -環烷基或 5 員雜環，且可選取代係用一或更多個 R_{1A} 取代；每個 R_{1A} 獨立為胺基、酯、醯胺、硫醇、羧酸、氰基、鹵基、羥基或可選取代 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-5} -環烷基或 5 員雜環，且可選取代係用一

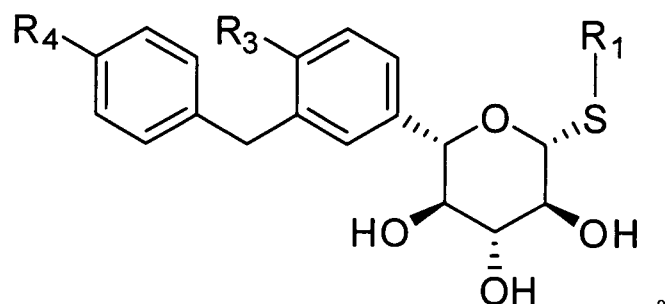
或更多個 R_{1B} 取代；每個 R_{1B} 獨立為 C_{1-4} -烷基、鹵基或羥基； n 為 0、1 或 2；每個 R_2 獨立為 F 或 OR_{2A} ，其中每個 R_{2A} 獨立為氫、 C_{1-4} -烷基或醯基；每個 R_3 獨立為鹵基、羥基或可選取代 C_{1-10} -烷基或 C_{1-10} -烷氧基，且可選取代係用一或更多個 R_{3A} 取代；每個 R_{3A} 獨立為胺基、酯、醯胺、硫醇、羧酸、氰基、鹵基、羥基或可選取代 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-5} -環烷基或 5 員雜環，且可選取代係用一或更多個 R_{3B} 取代；每個 R_{3B} 獨立為 C_{1-4} -烷基、胺基、氰基、鹵基或羥基； p 為 0、1 或 2；每個 R_4 獨立為 R_{4A} 、 $-N(R_{4A})(R_{4B})$ 、 $-OR_{4A}$ 、 $-SR_{4A}$ 、 $-S(O)R_{4A}$ 或 $-S(O)_2R_{4A}$ ； R_{4A} 為可選取代 C_{4-20} -烷基或 4-20 員雜烷基，且可選取代係用一或更多個 R_{4C} 取代，及該可選取代 C_{4-20} -烷基或 4-20 員雜烷基可選地附接於另一 R_{4A} 部分以提供二聚體或三聚體； R_{4B} 為氫或 R_{4A} ；每個 R_{4C} 獨立為胺基、醯胺基、偶氮基、羰基、羧基、氰基、甲醯基、胍基、鹵基、羥基、亞胺醯基、亞胺基、異硫氰酸酯、腈、硝基、亞硝基、硝醯基、氧基、硫基、亞磺醯基、磺醯基、硫醛、硫氰酸、硫酮、硫脲、尿素或 X_1 、 $X_1-L_1-X_2$ 或 $X_1-L_1-X_2-L_2-X_3$ ，其中 X_1 、 X_2 及 X_3 之各者獨立為可選取代芳基、 C_{1-6} -環烷基或 5 員或 6 員雜環，且可選取代係用一或更多個 R_{4D} 取代，及 L_1 及 L_2 之各者獨立為可選取代 C_{1-6} -烷基或 1-10 員雜烷基，且可選取代係用一或更多個 R_{4E} 取代；每個 R_{4D} 獨立為 R_{4E} 或 C_{1-6} -烷基，用一或更多個 R_{4E} 可選取代；每個 R_{4E} 獨立為胺基、醯胺基、偶氮基、羰基、羧基、氰基、甲醯基、胍基、鹵基、羥基、亞胺醯基、亞胺基、異硫氰酸酯、腈、硝基、亞硝基、硝醯基、

氧基、硫基、亞磺醯基、磺醯基、硫醛、硫氰酸、硫酮或尿素；且 m 為 1、2 或 3。

【0043】 本發明之一個實施例含有具有以下化學式之化合物：



及上述化合物之藥學上可接受之鹽。特定化合物具有以下化學式：



【0044】 參看本文所示之化學式，本發明之特定化合物係單體。

【0045】 參看本文所示之化學式，在本發明之特定化合物中， R_1 為可選取代 C_{1-4} -烷基（例如，甲基、乙基、丙基）。

【0046】 參看本文所示之化學式，在本發明之特定化合物中， n 為 0。在其他化合物中， n 為 1。在其他化合物中， n 為 2。

【0047】 參看本文所示之化學式，在本發明之特定化合物中， R_2 為 OR_{2A} 。在一個實施例中，至少一個 R_{2A} 為氫。在一個實施例中，至少一個 R_{2A} 為醯基。

【0048】 參看本文所示之化學式，在本發明之特定化合物中， R_3 為可選取代 C_{1-4} -烷基（例如，甲基、乙基、丙基）。在其他化合物中， R_3 為鹵基（例如，氯基）。在其他化合物中， R_3 為可選取代 C_{1-4} -烷氧基。

【0049】 參看本文所示之化學式，在本發明之特定化合物中， p 為 1。

【0050】 參看本文所示之化學式，在本發明之特定化合物中， R_4 為 R_{4A} 。在其他化合物中， R_4 為 $-OR_{4A}$ 。在一個實施例中， R_{4A} 為可選取代 C_{4-10} -烷基。在另一實施例中， R_{4A} 為可選取代 4-10 員雜烷基。在本發明之特定實施例中， R_{4A} 為：
 $-C_{1-10}$ -烷基- $N(R_{4C})_2$ ； $-C_{1-10}$ -烷基- $N(R_{4C})C(O)R_{4C}$ ； $-C_{1-10}$ -烷基- $C(O)N(R_{4C})_2$ ； $-C_{1-10}$ -烷基- $C(O)N(R_{4C})-C_{0-6}$ -烷基- $C(O)R_{4C}$ ； $-C_{1-10}$ -烷基- $C(O)N(R_{4C})-C_{0-6}$ -烷基- $C(O)N(R_{4C})_2$ ； $-C_{1-10}$ -烷基- $N(R_{4C})C(O)-C_{0-6}$ -烷基- $N(R_{4C})_2$ ；或 $-C_{1-10}$ -烷基- $N(R_{4C})C(O)-C_{0-6}$ -烷基- $N(R_{4C})C(O)R_{4C}$ 。

【0051】 參看本文所示之化學式，在本發明之特定化合物中，至少一個 R_{4C} 為 X_1 、 $X_1-L_1-X_2$ 或 $X_1-L_1-X_2-L_2-X_3$ 。在一個實施例中， X_1 、 X_2 及/或 X_3 為可選取代芳基。在另一實施例中， X_1 、 X_2 及/或 X_3 為可選取代 C_{1-6} -環烷基。可選取代 C_{1-6} -環烷基之實例為環戊烷甲醯胺基。在另一實施例中， X_1 、 X_2 及/或 X_3 為可選取代 5 員或 6 員雜環。可選取代 5 員或 6 員雜環之實例包括 1H-咪唑基-5(4H)-酮、1-(2-(二甲胺基)乙基)-4,4-二甲基-1H-咪唑基-5(4H)-酮、四唑、哌嗪(piperazine)及 1-甲基哌嗪。

【0052】 本發明之特定化合物為 SGLT1 抑制劑，且具有小於 50、25 或 10 nM 之 SGLT1 IC_{50} 。

【0053】 本發明之特定化合物在消化道內局部作用，且具有低全身性暴露量。低全身性暴露量可提供多種益處，包括減少與治療目標無關的副作用及減小的 SGLT2 之抑制效果。

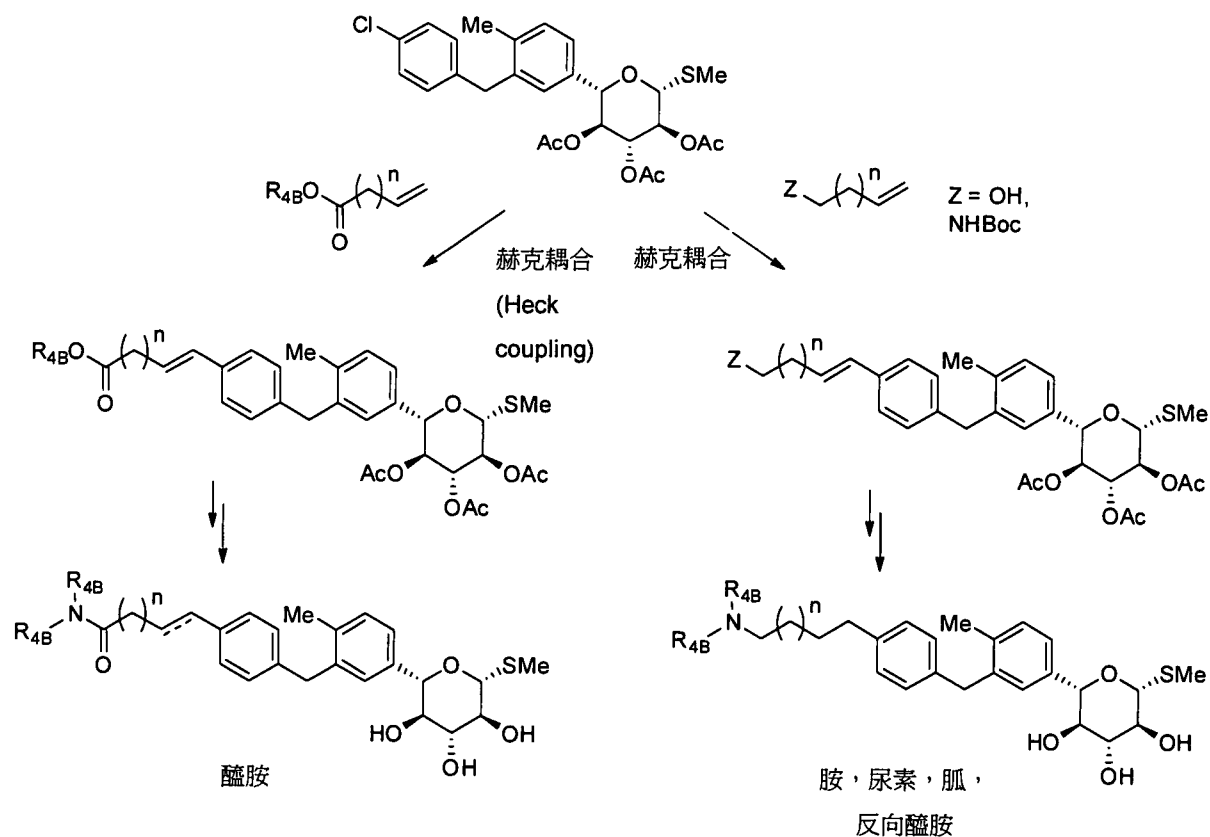
【0054】 低全身性暴露量之實例包括：當將 150 mg/kg 之劑量口服投予小鼠時小於 3000 nM 之最大濃度(C_{max})；當將 50 mg/kg 之劑量口服投予小鼠時小於 500 nM 之 C_{max} ；或當將 15 mg/kg 之劑量口服投予小鼠時小於 100 nM 之 C_{max} 。在本發明之特定實施例中，當將 10 mg/kg 之劑量口服投予小鼠、大鼠或人類時，本發明之化合物具有小於 250、100、50 或 10 nM 之血漿 C_{max} 。藉由使用液相層析質譜分析法（此項技術中熟知之技術）量測血漿藥物含量來決定暴露量。

【0055】 5.3. 合成

【0056】 可藉由此項技術中已知之方法、藉由本文所描述之大體及特定方法及藉由該等方法之改進或修改製備本發明之化合物，可由彼等熟習此項技術者輕易完成該等方法。

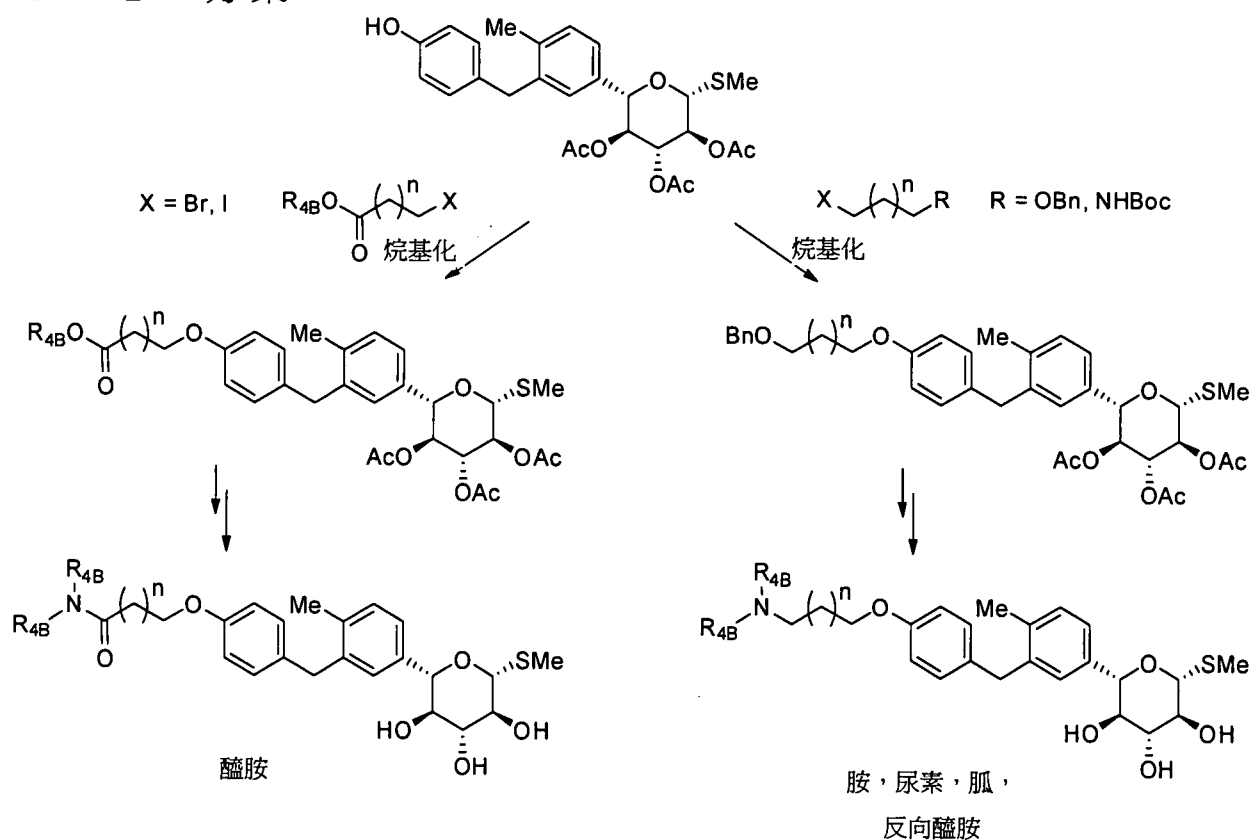
【0057】 方案 1 表示應用於本發明之化合物之特定支組之一種一般途徑。

【0058】 方案 1

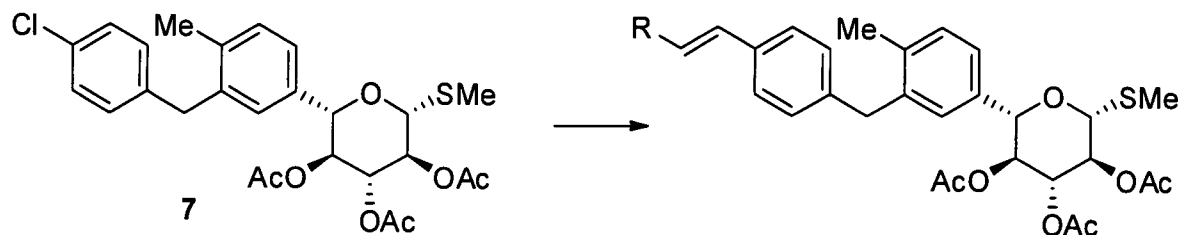


【0059】 另一種一般途徑由方案 2 表示：

【0060】 方案 2

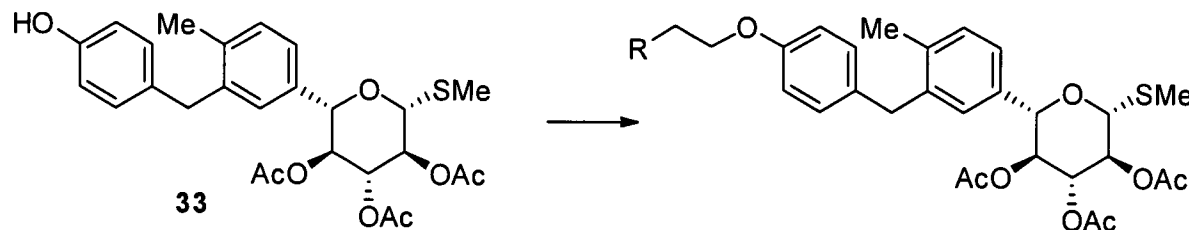


【0061】 參看方案 1 及方案 2，參考實例中所揭示之特定化合物，芳基氯之赫克(Heck)反應的一般過程如下所示：



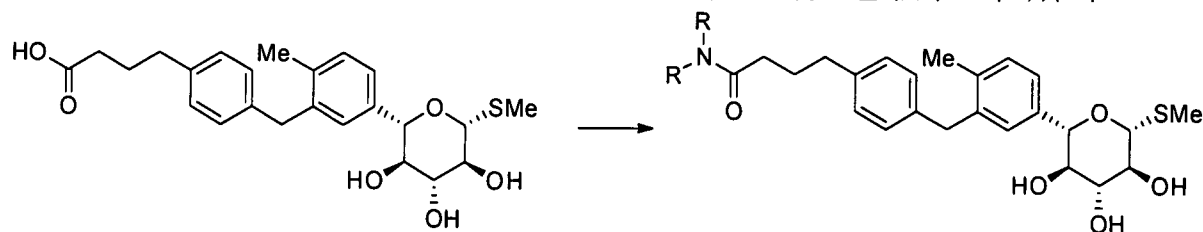
【0062】 此處，微波瓶充有(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-氯苯基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(7, 1.0 當量)、赫克烯烴基質(3.0 當量)、 Pd_2dba_3 (0.2 當量)、三(第三丁基)磷四氟硼酸酯(0.8 當量)、二環己基甲胺(3.0 當量)及 N-甲基吡咯啉酮(0.1 M)。將該反應在 160°C 微波中加熱 20 分鐘。用矽藻土過濾掉該反應中過量的 EtOAc 。用 H_2O 、 NaHSO_4 飽和水溶液及鹽水洗滌有機層。用 MgSO_4 乾燥該有機層，並在真空中濃縮。急驟層析法產生赫克加合物。

【0063】 參考實例中所揭示之特定化合物，苯酚烷化的一般過程如下所示：



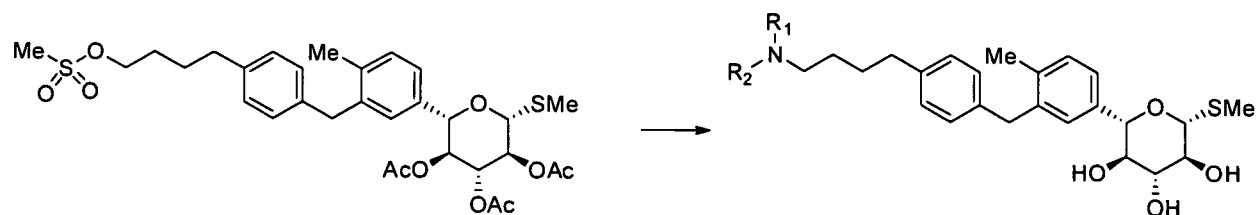
【0064】 此處，在氮氣下將烷基鹵(1.5 當量)添加到 DMF 中的(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-羥苄基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(33, 1 當量)及 K_2CO_3 (5 當量)之混合物中。將該反應在室溫下攪拌隔夜，然後用 Et_2O 稀釋。有機層經 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水(利用反萃取)洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾及在真空下濃縮。藉由矽膠急驟層析法純化殘餘物。

【0065】 HATU 醯胺耦合的一般過程一般過程如下所示：



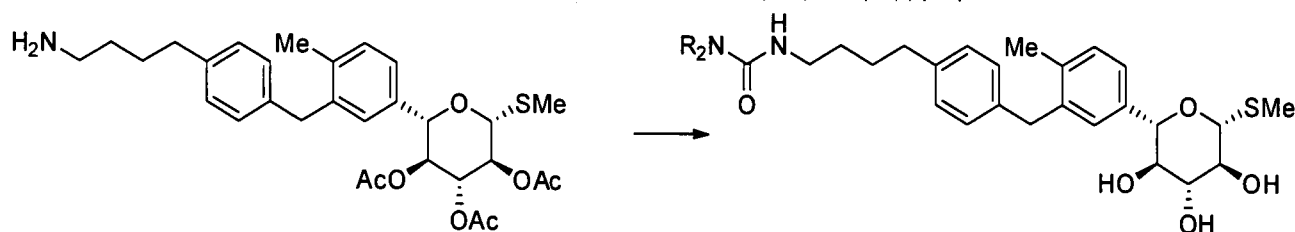
【0066】 此處，將羧酸基質（1 當量）、胺（1.5 當量）、HATU（1.2 當量）及 DIPEA（3 當量）在 CH_3CN (0.2 M) 中組合及在室溫下攪拌 1-16 小時。用 NaHCO_3 飽和水溶液中止該反應，並用 EtOAc 萃取兩次。組合的有機層經鹽水洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾及在真空下濃縮。藉由預備 HPLC 純化殘餘物以在凍乾後提供所欲化合物。

【0067】 烷基甲磺酸鹽之胺親核性取代的一般過程如下所示：



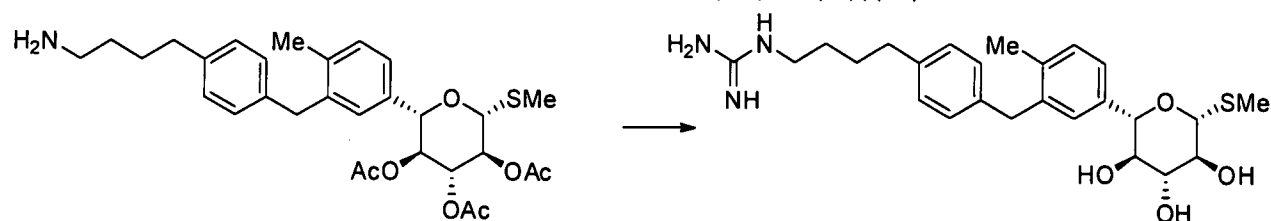
【0068】 此處，在異丙醇/ CH_3CN (1:1 v:v) 中將胺（2.5 當量）、催化性碘化鈉及烷基甲磺酸鹽（1.0 當量）加熱至 80°C 。在完成轉換後，將該反應冷卻至室溫，用 MeOH 稀釋，及添加甲氧化鈉。乙酸鹽脫保護通常在 30 分鐘內完成。在真空中移除揮發物且藉由預備 HPLC 純化粗殘餘物以在凍乾後提供所欲化合物。

【0069】 自一級胺形成尿素的一般過程如下所示：



【0070】 此處，將三乙胺（1.4 當量）添加到 CH_2Cl_2 中的烷基胺（1 當量）及 4-硝基苯基氯甲酸酯（1.2 當量）之溶液中。將該反應攪拌 4 小時，然後添加胺（ R_2NH ，1.4 當量）及 DIPEA（1.5 當量）。將該反應攪拌 90 分鐘，然後用 EtOAc 稀釋，用 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水（利用反萃取）洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾及在真空下濃縮。用 MeOH 稀釋粗殘餘物及添加甲氧化鈉。乙酸鹽脫保護通常在 30 分鐘內完成。在真空中移除揮發物且藉由預備 HPLC 純化粗殘餘物以在凍乾後提供所欲化合物。

【0071】 自一級胺形成胍的一般過程如下所示：



【0072】 此處，將 DIPEA（4 當量）添加到 CH_3CN 中的烷基胺（1 當量，0.090 mmol）及 3,5-二甲基-1H-吡唑-1-羰醯亞胺醯胺硝酸鹽（3.6 當量）之溶液中。將該反應在 70°C 加熱 2 小時，然後冷卻至室溫及在真空下濃縮。在 MeOH 中溶解殘餘物及用甲氧化鈉處理該殘餘物 1 小時。在真空下濃縮該反應且藉由預備 HPLC 純化粗殘餘物以在凍乾後提供所欲化合物。

【0073】 5.4. 使用方法

【0074】 本發明含有治療或處理心血管疾病及失調症、代謝疾病及失調症、腸道疾病及失調症以及某些類型癌症之方法。

【0075】 本發明之一個實施例含有治療心血管或代謝疾病或

失調症之方法，該等方法包含將安全且有效劑量之本發明之 SGLT1 抑制劑（亦即，本文所揭示之化合物）給藥至需要該抑制劑的患者。特定心血管疾病及失調症疾病包括動脈粥樣硬化、心血管疾病、充血性心臟衰竭、糖尿病（第 1 型與第 2 型）、與血濃縮相關的失調症（例如，血色沉著症、真性紅細胞增多症）、高血糖、高血壓、低血鎂症、低鈉血症、脂質失調症、肥胖症、腎衰竭（例如，第 1 階段、第 2 階段或第 3 階段腎衰竭）及綜合症 X。特定患者已罹患第 2 型糖尿病或處於罹患第 2 型糖尿病的風險中。

【0076】 本發明之另一實施例含有治療或處理患者便秘型大腸急躁症(constipation-predominant irritable bowel syndrome; IBS-C)或慢性便秘之方法，該等方法包含將安全且有效劑量之本發明之 SGLT1 抑制劑給藥至需要該抑制劑的患者。

【0077】 本發明之另一實施例含有治療或處理患者癌症之方法，該等方法包含將安全且有效劑量之本發明之 SGLT1 抑制劑給藥至需要該抑制劑的患者。特定類型癌症係癌細胞顯示增強 SGLT 基因表現之彼等癌症。請參看例如，Calvo, M.B. 等人，Int. J. Endocrinology，第 2010 卷，論文 ID 205357。實例包括胰腺癌及肺癌。

【0078】 在本發明之某些實施例中，本發明之化合物與另一藥物或藥理學活性成份（「治療劑」）配合給藥。在心血管或代謝疾病或失調症之治療中，第二治療劑之實例包括對治療有用的彼等已知治療劑，諸如抗糖尿病藥劑；抗高血糖藥劑；降血脂/脂質藥劑；抗肥胖藥劑；抗高血壓藥劑及食欲抑

制劑。

【0079】 抗糖尿病藥劑之實例包括雙胍類（例如，二甲雙胍、苯乙雙胍）、葡萄糖苷酶抑制劑（例如，阿卡波糖（acarbose）、米格列醇）、胰島素類（包括胰島素分泌促進劑及胰島素增敏劑）、美格替耐（例如，諾和隆）、磺醯脲類（例如，格列美脲、格列本脲、格列齊特、氯磺丙脲及格列吡嗪）、雙胍/格列本脲組合（例如，庫魯泛斯(Glucovance)）、噻唑烷二酮類（例如，曲格列酮、羅格列酮及吡格列酮）、PPAR- α 促效劑、PPAR- γ 促效劑、PPAR α/γ 雙重促效劑、糖原磷酸化酶抑制劑、脂肪酸結合蛋白抑制劑(aP2)、類胰高血糖素肽-1(glucagon-like peptide-1; GLP-1)或 GLP-1 受體之其他促效劑及二肽基肽酶 IV(dipeptidyl peptidase IV; DPP-4)抑制劑。

【0080】 美格替耐之實例包括那格列奈(Novartis)及 KAD1229(PF/Kissei)。

【0081】 噻唑烷二酮類之實例包括 Mitsubishi 的 MCC-555（在美國專利第 5,594,016 號中揭示）、Glaxo-Wellcome 的 GL-262570、恩格列酮(CP-68722, Pfizer)、達格列酮(CP-86325, Pfizer)、伊沙列酮(isaglitazone)(MIT/J&J)、JTT-501(JPNT/P&U)、L-895645(Merck)、R-119702(Sankyo/WL)、NN-2344(Dr. Reddy/NN) 或 YM-440(Yamanouchi)。

【0082】 PPAR- α 促效劑之實例、PPAR- γ 促效劑及 PPAR α/γ 雙重促效劑包括莫格他唑、peliglitazar、AR-HO39242(Astra/Zeneca)、GW-409544(Glaxo-Wellcome)、

GW-501516(Glaxo-Wellcome)、KRP297(Kyorin Merck)以及由 Murakami 等人於 **Diabetes** 47, 1841-1847(1998), WO 01/21602 中及在美國專利第 6,653,314 號中所揭示的彼等促效劑。

【0083】 aP2 抑制劑之實例包括在 1999 年 9 月 7 日提交申請之美國申請案第 09/391,053 號及在 2000 年 3 月 6 日提交申請之美國申請案第 09/519,079 號中所揭示之彼等抑制劑，使用劑量如本文所述。

【0084】 DPP-4 抑制劑之實例包括西他列汀 (Janiuvia[®], Merck)、維格列汀 (vildagliptin)(Galvus[®], Novartis)、沙格列汀 (Onglyza[®], BMS-477118)、利拉利汀 (BI-1356)、dutogliptin(PHX1149T)、gemigliptin(LG Life Sciences)、阿格列汀(SYR-322, Takeda)、在 WO99/38501、WO99/46272、WO99/67279(PROBIODRUG)、WO99/67278(PROBIODRUG)及 WO99/61431(PROBIODRUG)中所揭示的彼等抑制劑、由 Hughes 等人於 *Biochemistry*, 38(36), 11597-11603, 1999 中所揭示之 NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-氰基吡啶-2-基)胺基]乙基]胺基]乙醯基]-2-氰基-(S)-吡咯-啶)(Novartis)、TSL-225 (色胺醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-羧酸 (由 Yamada 等人於 **Bioorg. & Med. Chem. Lett.** 8 (1998) 1537-1540 中所揭示)、由 Ashworth 等人於 **Bioorg. & Med. Chem. Lett.**, 第 6 卷, 第 22 號, 第 1163-1166 頁及第 2745-2748 頁(1996)所揭示之 2-氰基吡咯啶及 4-氰基吡咯啶、在美國申請案第 10/899,641 號、WO 01/868603 及美國專利第 6,395,767 號中所揭示之化合物，使用劑量如上文參考所述。

【0085】 抗高血糖藥劑之實例包括類胰高血糖素肽-1(GLP-1)、GLP-1(1-36)醯胺、GLP-1(7-36)醯胺、GLP-1(7-37) (如美國專利第 5,614,492 號所揭示)、艾塞那肽(Amylin/Lilly)、LY-315902(Lilly)、利拉魯肽(NovoNordisk)、ZP-10(Zealand Pharmaceuticals A/S)、CJC-1131(Conjuchem Inc) 及 WO 03/033671 中所揭示之化合物。

【0086】 降血脂/脂質降低藥劑之實例包括 MTP 抑制劑、HMG CoA 還原酶抑制劑、角鯊烯合成酶抑制劑、纖維酸衍生物、ACAT 抑制劑、脂肪氧合酶抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、Na⁺/膽汁酸共同轉運蛋白抑制劑、LDL 受體活動之向上調節劑、膽汁酸錯隔劑、膽固醇酯轉移蛋白質 (例如, 諸如 CP-529414(Pfizer)及 JTT-705(Akros Pharma)之 CETP 抑制劑) 以及菸鹼酸及菸鹼酸衍生物。

【0087】 MTP 抑制劑之實例包括在美國專利第 5,595,872 號、美國專利第 5,739,135 號、美國專利第 5,712,279 號、美國專利第 5,760,246 號、美國專利第 5,827,875 號、美國專利第 5,885,983 號及美國專利第 5,962,440 號中所揭示的彼等抑制劑。

【0088】 HMG CoA 還原酶抑制劑之實例包括美國專利第 3,983,140 號中所揭示之美伐他汀及相關化合物、美國專利第 4,231,938 號中所揭示之洛伐他汀(美維諾林))及相關化合物、美國專利第 4,346,227 號中所揭示之普伐他汀及相關化合物、美國專利第 4,448,784 號及第 4,450,171 號中所揭示之斯伐他汀及相關化合物。本文可使用之其他 HMG CoA 還原酶抑制劑

包括（但不限於）：美國專利第 5,354,772 號中所揭示之氟伐他汀；美國專利第 5,006,530 號及第 5,177,080 號中所揭示之西立伐他汀；美國專利第 4,681,893 號、第 5,273,995 號、第 5,385,929 號及第 5,686,104 號中所揭示之阿托伐他汀；美國專利第 5,011,930 號中所揭示之阿托伐他汀（Nissan/Sankyo 的尼伐他汀(NK-104)）；美國專利第 5,260,440 號中所揭示之 visastatin（Shionogi-Astra/Zeneca(ZD-4522)）；及美國專利第 5,753,675 號中所揭示之相關他汀化合物；美國專利第 4,613,610 號中所揭示之甲羥戊酸內酯衍生物之吡唑類似物；PCT 申請案第 WO 86/03488 號中所揭示之甲羥戊酸內酯衍生物之茛類似物；美國專利第 4,647,576 號中所揭示之 6-[2-(取代的 -吡咯 -1-基)-烷基)吡喃 -2-酮及其衍生物；Searle 的 SC-45355(3-取代戊二酸衍生物)二氯乙酸鹽；PCT 申請案第 WO 86/07054 號中所揭示之甲羥戊酸內酯之咪唑類似物；法國專利第 2,596,393 號中所揭示之 3-羧基-2-羥基-丙烷-膦酸衍生物；歐洲專利申請案第 0221025 號中所揭示之 2,3-雙取代吡咯、呋喃及噻吩衍生物；美國專利第 4,686,237 號中所揭示之甲羥戊酸內酯之萘基類似物；諸如美國專利第 4,499,289 號中所揭示之八氫萘；歐洲專利申請案第 0142146 A2 號中所揭示之美維諾林（洛伐他汀）之酮類似物；以及美國專利第 5,506,219 號及第 5,691,322 號中所揭示之喹啉及吡啶衍生物。

【0089】 降血脂藥劑之實例包括普伐他汀、洛伐他汀、斯伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、阿托伐他汀及 ZD-4522。

【0090】 對抑制 HMG CoA 還原酶有用的次磷酸化合物之實例包括 GB 2205837 中所揭示之彼等化合物。

【0091】 角鯊烯合成酶抑制劑之實例包括美國專利第 5,712,396 號中所揭示之 α -膦醯基-磺酸鹽；由 Biller 等人在 **J. Med. Chem.** 1988，第 31 卷，第 10 號，第 1869-1871 頁中所揭示之彼等抑制劑，包括類異戊二烯(氧膦基-甲基)膦酸酯；以及其他已知角鯊烯合成酶抑制劑，例如在美國專利第 4,871,721 號與美國專利第 4,924,024 號中及在 Biller, S. A. 等人的 **Current Pharmaceutical Design**，2，1-40(1996)中所揭示之角鯊烯合成酶抑制劑。

【0092】 適合於本文使用的額外角鯊烯合成酶抑制劑之實例包括：由 P. Ortiz de Montellano 等人在 **J. Med. Chem.**，1977，20，243-249 中所揭示之萜類焦磷酸鹽；由 Corey 及 Volante 在 **J. Am. Chem. Soc.** 1976，98，1291-1293 中所揭示之法呢基二磷酸類似物 A 及原角鯊烯焦磷酸鹽(PSQ-PP)類似物；由 McClard, R. W. 等人在 **J.A.C.S.**，1987，109，5544 中所報告之氧膦基膦酸酯；及由 Capson, T. L. 在猶他大學藥物化學系 1987 年 6 月博士論文之摘要、目錄、第 16 頁、第 17 頁、第 40-43 頁、第 48-51 頁、小結中所報告之環丙烷。

【0093】 可與本發明之化合物組合使用的纖維酸衍生物之實例包括：美國專利第 3,674,836 號中所揭示之非諾貝特、吉非羅齊、安妥明、苯紮貝特、環丙貝特、克利貝特及類似者、普羅布可及相關化合物，普羅布可與吉非羅齊較佳；膽汁酸錯隔劑，諸如消膽胺、考來替潑及 DEAE-Sephadex(Secholex，

Policexide); 以及 lipostabil(Rhone-Poulenc)、Eisai E-5050(N-取代乙醇胺衍生物)、伊馬昔爾(HOE-402)、四氫利普司他汀(tetrahydrolipstatin; THL)、istigmastanylphos-phorylcholine(SPC, Roche)、胺基環糊精(Tanabe Seiyoku)、Ajinomoto AJ-814(甘菊環衍生物)、亞油甲氨(Sumitomo)、Sandoz 58-035、American Cyanamid CL-277,082 與 CL-283,546(雙取代尿素衍生物)、菸鹼酸、阿西莫司、阿昔呋喃、新黴素、對-胺基柳酸、阿司匹靈、聚(二烯丙基甲基胺)衍生物, 諸如美國專利第 4,759,923 號中所揭示; 季胺聚(二烯丙基二甲基氯化銨)及紫羅烯, 諸如美國專利第 4,027,009 號中所揭示; 以及其他已知降血清膽固醇藥劑。

【0094】 可與本發明之化合物組合使用的 ACAT 抑制劑之實例包括在以下文獻中所揭示之彼等抑制劑: **Drugs of the Future** 24, 9-15(1999), (Avasimibe); Nicolosi 等人, **Atherosclerosis**(Shannon, Irel).(1998), 137(1), 77-85; Ghiselli, Giancarlo, **Cardiovasc. Drug Rev.** (1998), 16(1), 16-30; Smith, C.等人, **Bioorg. Med. Chem. Lett.** (1996), 6(1), 47-50; Krause 等人, 編輯: Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., **Inflammation: Mediators Pathways** (1995), 173-98, 發行者: CRC, Boca Raton, Fla.; Sliskovic 等人, **Curr. Med. Chem.** (1994), 1(3), 204-25; Stout 等人, **Chemtracts: Org. Chem.** (1995), 8(6), 359-62 或 TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)。

【0095】 降血脂藥劑之實例包括 LD2 受體活動之向上調節

劑，諸如 MD-700(Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) 及 LY295427(Eli Lilly)。

【0096】膽固醇吸收抑制劑之實例包括 SCH48461 (Schering-Plough)以及 **Atherosclerosis** 115, 45-63 (1995)及 **J. Med. Chem.** 41, 973 (1998)中所揭示之彼等抑制劑。

【0097】回腸 Na^+ /膽汁酸共同轉運蛋白抑制劑之實例包括 **Drugs of the Future**, 24, 425-430 (1999)中所揭示之化合物。

【0098】脂肪氧合酶抑制劑之實例包括 15-脂肪氧合酶 (15-LO)抑制劑，諸如 WO 97/12615 中所揭示之苯並咪唑衍生物，WO 97/12613 中所揭示之 15-LO 抑制劑，WO 96/38144 中所揭示之異噻唑酮，及由 Sendobry 等人在 **Brit. J. Pharmacology** (1997) 120, 1199-1206 與 Cornicelli 等人在 **Current Pharmaceutical Design**, 1999, 5, 11-20 中所揭示之 15-LO 抑制劑。

【0099】適宜與本發明之化合物組合使用的抗高血壓藥劑之實例包括 β 腎上腺素阻斷劑、鈣離子通道阻斷劑 (L 型及 T 型；例如，地爾硫卓、維拉帕米、硝苯地平、胺氯地平及 mybefradil)、利尿劑 (例如，氯噻嗪、氫氯噻嗪、氟甲噻嗪、氫氟噻嗪、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯噻嗪、多噻嗪、苄噻嗪、依他尼酸替尼酸(ethacrynic acid tricrynafen)、氯噻酮、呋喃苯胺酸、姆索明(musolimine)、布美他尼、三安其尼(triamtrenene)、胺氯吡脒、螺內酯)、前腎素抑制劑、ACE 抑制劑 (例如，卡托普利、佐芬普利、福辛普利、依那普利、西羅那普(ceranopril)、西拉柔普(cilazopril)、地拉普利、噴托

普利、奎那普利、雷米普利、賴諾普利)、AT-1 受體拮抗劑(例如, 氯沙坦、厄貝沙坦、縴沙坦)、ET 受體拮抗劑(例如, 西他生坦、阿曲生坦(atrsentan)及美國專利第 5,612,359 號與第 6,043,265 號中所揭示之化合物)、雙重 ET/AII 拮抗劑(例如, WO 00/01389 中所揭示之化合物)、中性肽鏈內切酶(neutral endopeptidase; NEP)抑制劑、血管肽酶抑制劑(雙重 NEP-ACE 抑制劑)(例如, 奧帕曲拉(omapatrilat)及格莫曲拉(gemopatrilat))及硝酸鹽。

【0100】 抗肥胖藥劑之實例包括 β 3 腎上腺素促效劑、脂肪酶抑制劑、血清素(及多巴胺)再攝取抑制劑、甲狀腺受體 β 藥物、5HT_{2C} 促效劑(諸如 Arena APD-356)、MCHR1 拮抗劑(諸如 Synaptic SNAP-7941 及 Takeda T-226926)、黑皮質素受體(MC4R)促效劑、黑色素聚集激素受體(MCHR)拮抗劑(諸如 Synaptic SNAP-7941 及 Takeda T-226926)、甘丙肽受體調節劑、食欲肽拮抗劑、CCK 促效劑、NPY1 或 NPY5 拮抗劑、NPY2 與 NPY4 調節劑、促皮質素釋放因子促效劑、組織胺受體-3(H3)調節劑、11- β -HSD-1 抑制劑、脂連蛋白(adipopectin)受體調節劑、單胺再攝取抑制劑或釋放劑、睫狀神經營養因子(CNTF, 諸如由 Regeneron 生產的 AXOKINE)、BDNF(腦源性神經營養因子)、瘦素(leptin)及瘦素受體調節劑、大麻鹼-1 受體拮抗劑(諸如 SR-141716 (Sanofi)或 SLV-319 (Solvay))及/或減食欲藥劑。

【0101】 β 3 腎上腺素促效劑之實例包括

AJ9677(Takeda/Dainippon) 、 L750355(Merck) 或 CP331648(Pfizer)或其他已知 β 3 促效劑，如美國專利第 5,541,204 號、第 5,770,615 號、第 5,491,134 號、第 5,776,983 號及第 5,488,064 號中所揭示。

【0102】 脂肪酶抑制劑之實例包括羅氏鮮及 ATL-962(Alizyme)。

【0103】 血清素（及多巴胺）再攝取抑制劑（或血清素受體促效劑）之實例包括 BVT-933(Biovitrum)、諾美婷、托吡酯 (Johnson & Johnson)及 axokine(Regeneron)。

【0104】 甲狀腺受體 β 化合物之實例包括甲狀腺受體配位體，諸如在 WO97/21993(U. Cal SF)、WO99/00353(KaroBio)及 GB98/284425(KaroBio)中所揭示之彼等配位體。

【0105】 單胺再攝取抑制劑之實例包括氟苯丙胺、右旋氟苯丙胺、氟伏沙明、氟西汀、帕羅西汀、舍曲林、氯苯丁胺、氯苯丁胺酯、鄰氯苯丁胺、匹西雷司、諾美婷、右旋安非他明、苯丁胺、苯丙醇胺及氯苯咪叻啉。

【0106】 減食欲藥劑之實例包括右旋安非他明、苯丁胺、苯丙醇胺及氯苯咪叻啉。

【0107】 5.5. 藥學調配物

【0108】 本發明含有藥學組合物，該等藥學組合物包含本發明之化合物與一或更多種第二活性成份（諸如在上文第 5.4 節中所描述之彼等活性成份）可選組合。

【0109】 某些藥學組合物係單一劑型，適合於患者口服給藥。適合於口服給藥的分立劑型包括錠劑（例如，咀嚼型錠

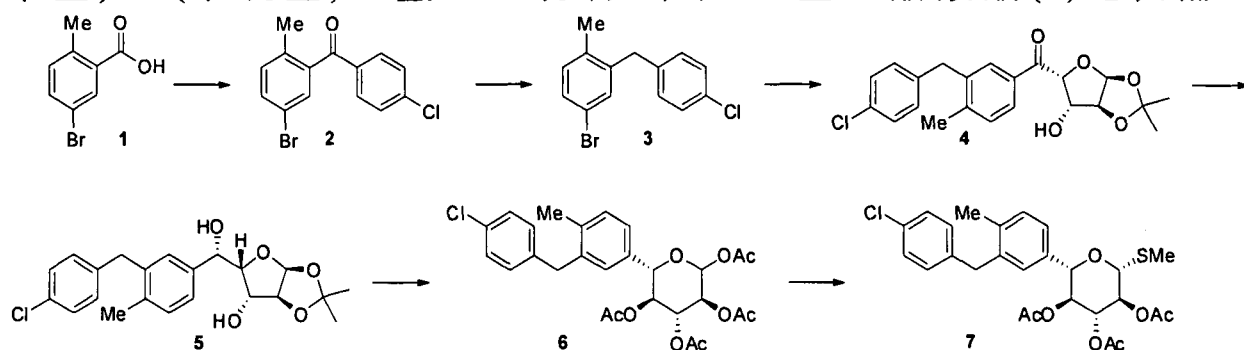
劑)、膠囊片、膠囊及液體(例如,調味糖漿)。此類劑型含有預定劑量之活性成份且可藉由熟習此項技術者所熟知的藥學方法製備。請參看例如, Remington 之 Pharmaceutical Sciences, 第 18 版(Mack Publishing, Easton PA: 1990)。

【0110】 藉由將緊密摻合物中的一或更多種活性成份與至少一種賦形劑根據習知藥學混配技術組合來製備典型口服劑型。由於便於給藥,錠劑及膠囊代表了最具優勢的口服單位劑型。若需要,可藉由標準水溶液或非水溶液技術塗覆錠劑。此類劑型可藉由習知藥學方法製備。大體而言,藉由將活性成份與液體媒劑、磨碎的固體媒劑或上述兩種媒劑均勻且緊密地摻合,然後視需要將產物製成所欲形狀來製備藥學組合物及劑型。可在固體劑型中併入崩解劑以促進快速溶解。亦可併入潤滑劑以促進劑型(例如,錠劑)之製造。

【0111】 本發明之特定化合物可結合為聚合體及/或珠粒,該等聚合體及/或珠粒可用於校準本發明之特定化合物之輸送、代謝及/或活動。舉例而言,某些化合物可經由 R_{4A} 結合為珠粒,用於腸道輸送給患者。

【0112】 6. 實例

【0113】 6.1. (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-氯苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(7)之製備



【0114】 (5-溴-2-甲基苯基)(4-氯苯基)甲酮(2)之製備。2-甲基-4-溴苯甲酸(1, 26.0 g, 121 mmol)及乙二醯氯(13.2 mL, 152 mmol)懸浮在 520 mL 之 CH_2Cl_2 中。逐滴添加催化劑量之 DMAP(0.5 mL), 並在室溫下攪拌該反應直至該反應變得均勻。在真空中移除揮發物。在 200 mL 之 CH_2Cl_2 中溶解粗料, 並添加 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(23.6 g, 242 mmol)。將該反應冷卻至 0°C 且緩慢添加三乙胺(55 mL, 399 mmol)。在完成三乙胺添加後, 將該反應加溫至室溫及隔夜攪拌。用 50% 的 NaHSO_4 飽和水溶液中止該反應。用 CH_2Cl_2 萃取水溶液層兩次。組合的有機層經鹽水洗滌, 用 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 並在真空中移除溶劑。使用所得 Weinreb 醯胺 (31.3g, 99%產出率) 而無需在下步驟中進一步提純。

【0115】 Weinreb 醯胺(31.3g, 121 mmol)在 250 mL 之乾 THF 中被溶解。在室溫下添加 4-氯基鎂溴化物 (Et_2O 中 1M, 182 mL, 182 mmol), 並將該反應攪拌 2 小時。若反應未完成, 添加額外的格林納試劑直至 LCMS 指示反應完成。用 NH_4Cl 飽和水溶液/鹽水(1:1 v:v)之溶液中止該反應及用 EtOAc 萃取兩次。組合的有機層經鹽水洗滌, 用 MgSO_4 乾燥, 過濾, 並在真空中移除溶劑。使用(5-溴-2-甲基苯基)(4-氯苯基)甲酮 (2, 37.0 g, 99%產出率) 而無需在下步驟中進一步提純。

【0116】 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.74 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.53 (dd, $J=8.1, 2.0$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.42 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H). GCMS ($\text{CH}_4\text{-CI}$) $[\text{M}+\text{H}]^+=309$.

【0117】 4-溴-2-(4-氯苯甲基)-1-甲苯(3)之製備。在 300 mL 之 CH_3CN 中溶解(5-溴-2-甲基苯基)(4-氯苯基)甲酮(2, 37.0 g, 121 mmol)及三乙基矽烷(77.3 mL, 484 mmol), 並將溶液冷卻至 0°C 。添加 BF_3OEt_2 (91 mL, 726 mmol), 並將該反應加熱至 60°C 保持 2 小時。使用 GCMS 監測該反應。在反應完成後, 將該反應冷卻至 0°C 且用 500 mL 的 NaHCO_3 飽和水溶液中止反應。用 EtOAc 萃取水相兩次。組合的有機層經 H_2O 及鹽水洗滌, 用 Na_2SO_4 乾燥, 過濾, 並在真空中移除溶劑。在 20% 的 EtOAc /己烷中將粗固體研磨成漿, 並通過矽石插塞以移除殘餘鹽類。濾液濃縮提供標題化合物為白色固體(22.0 g, 62%產出率)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.22 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.21-7.31 (m, 3 H), 7.04 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.04 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 2.17 (s, 3 H). GCMS ($\text{CH}_4\text{-Cl}$) $[\text{M}+\text{H}]^+=295$.

【0118】 (3-(4-氯苯甲基)-4-甲基苯基)((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃[2,3- d][1,3]二氧雜戊烯-5-基)甲酮(4)之製備。在 0°C 氮氣下將第三丁基鎂氯化物(在 THF 中 1 M, 100 mL, 100 mmol)添加至 THF(200 mL)中的((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃[2,3- d][1,3]二氧雜戊烯-5-基)(嗎啉基)甲酮(25.3 g, 92.6 mmol)之溶液中。在 0°C 攪拌此溶液 30 分鐘。同時, 在氮氣下將 THF(300 mL)中的 4-溴-2-(4-氯苯甲基)-1-甲苯(3, 32.9 g, 111.1 mmol)之溶液冷卻至 -78°C 。經由注射器逐滴添加正-丁基鋰(在己烷中 2.5 M, 48 mL, 120 mmol), 並攪拌 10 分鐘。在 -78°C 經由插管

將烷氧化鎂溶液轉移至芳基鋰溶液中。將該反應在 -78°C 攪拌 30 分鐘，允許加溫至室溫及攪拌 60 分鐘，用 500 mL 之 NH_4Cl 飽和水溶液/鹽水之 1:1 (v:v) 溶液中止。用 300 mL 之 EtOAc 萃取水溶液層兩次。組合的有機層經鹽水洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾及在真空下濃縮。在 100 mL 之 EtOAc 中溶解粗殘餘物及加熱直至大部分固體溶解。添加 250 mL 之己烷且在冰浴中冷卻燒瓶兩小時。過濾出白色沉澱物，並用 20% 的 EtOAc /己烷洗滌，從而提供標題化合物為白色固體 (26.09 g, 70% 產出率)。 ^1H NMR (400 MHz, 氘仿-d) δ ppm 7.88 (dd, $J=7.8$, 1.8 Hz, 1 H), 7.76 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.05 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 6.08 (d, $J=3.8$ Hz, 1 H), 5.28 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 4.59 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 4.57 (t, $J=3.2$ Hz, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 3.06 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H). MS (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+=403$.

【0119】 (3aS,5S,6R,6aS)-5-((S)-(3-(4-氯苯基)-4-甲基苯基)(羥基)-甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃[2,3-d][1,3]二氧雜戊烯-6-醇 (5) 之製備。 (3-(4-氯苯基)-4-甲基苯基)((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃[2,3-d][1,3]二氧雜戊烯-5-基)甲酮 (4, 26.1 g, 64.9 mmol) 及 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (29.0 g, 77.9 mmol) 懸浮在 520 mL 之 MeOH 中。添加氫硼化鈉 (982 mg, 26.0 mmol, 溶解於 10 mL 之 1N NaOH 水溶液中) 且該等反應物在約 5 分鐘內緩慢溶解。添加另一 100 mg (2.6 mmol) 之氫硼化鈉以推進反應完成。將該反應攪拌 10 分鐘，並用 500 mL 之 NH_4Cl 飽和水溶液中止。在真空

中移除大部分 MeOH 且用 NH₄Cl 飽和水溶液:鹽水之 1:1 (v:v) 溶液稀釋剩餘溶劑。用 500 mL 之 EtOAc 萃取水溶液層三次。組合的有機層經鹽水洗滌，用 MgSO₄ 乾燥，過濾及在真空下濃縮。使用粗產物而無需在下步驟中進一步提純 (26.2 g, 99% 產出率, >10:1 d.r)。¹H NMR (400 MHz, 氫仿-d) δ ppm 7.14-7.31 (m, 5 H), 7.04 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 6.04 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 5.24 (t, J=3.4 Hz, 1 H), 4.51 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 4.14-4.21 (m, 2 H), 4.04 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 3.97 (s, 2 H), 2.77 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 2.20-2.27 (m, 3 H), 1.46 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H). MS (ES+) [M+NH₄]⁺=422.

【0120】 (3S,4R,5S,6S)-6-(3-(4-氯苯甲基)-4-甲基苯基)四氫-2H-吡喃-2,3,4,5-四基四乙酸酯 (6) 之製備。
(3aS,5S,6R,6aS)-5-((S)-(3-(4-氯苯甲基)-4-甲基苯基)(羥基)-甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃[2,3-d][1,3]二氧雜戊烯-6-醇 (5, 26.2 g, 64.8 mmol) 懸浮在 150 mL 的 H₂O 及 150 mL 的冰醋酸中。將該反應加熱至 100°C 保持 7 小時。在真空中移除溶劑且粗殘餘物自甲苯共沸三次。粗料在高真空中隔夜放置且在下一步驟中使用而無需進一步提純。

【0121】 在 350 mL 之 CH₃CN 中溶解粗料。添加三乙胺 (57.5 mL, 414 mmol) 及乙酸酐 (46.0 mL, 414 mmol)，再添加催化劑量之 DMAP (100 mg)。在室溫下攪拌該反應 1 小時。在真空中移除約 200 mL 之 CH₃CN 且用 600 mL 之 EtOAc 稀釋剩餘物。用 50% 的 NaHSO₄ 飽和水溶液洗滌有機層兩次。用 300 mL 之 EtOAc 反萃取酸性水溶液層。組合的有機層經鹽水洗滌，

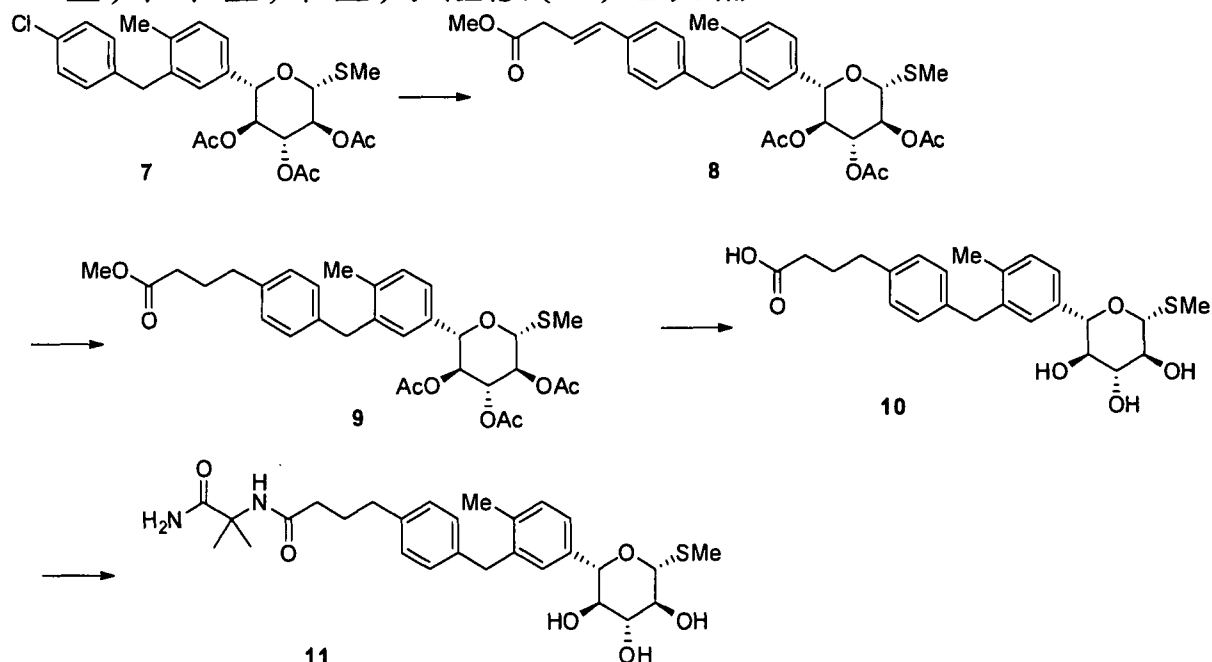
用 MgSO_4 乾燥，過濾及在真空下濃縮。粗殘餘物自甲苯共沸兩次且自己烷共沸一次，以提供標題化合物為易於轉移的米色固體（34.0 g，92%產出率， α 及 β 異構體之混合物）。

【0122】 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.24 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.09 (s, 1 H), 7.01 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 6.47 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H_α), 5.89 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H_β), 5.59 (t, $J=9.8$ Hz, 1 H_α), 5.37 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H_β), 5.23-5.31 (m, 1 H_α +1 H_β), 5.19 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H_β), 5.14 (t, $J=9.7$ Hz, 1 H_α), 4.82 (d, $J=10.1$ Hz, 1 H_α), 4.51 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H_β), 3.94 (s, 2 H), 2.21 (s, 3 H_α), 2.20 (s, 3 H_α), 2.19 (s, 3 H_β), 2.11 (s, 3 H_β), 2.07 (s, 3 H_β), 2.06 (s, 3 H_α), 2.04 (s, 3 H_α), 2.03 (s, 3 H_β), 1.79 (s, 3 H_α), 1.77 (s, 3 H_β). MS (ES+) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+=550$.

【0123】 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-氯苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(7)之製備。將三甲基矽烷基三氟甲磺酸鹽(19.7 mL, 108.5 mmol)添加至 340 mL 之二噁烷中的(3S,4R,5S,6S)-6-(3-(4-氯苯甲基)-4-甲基苯基)四氫-2H-吡喃-2,3,4,5-四基四乙酸酯(6, 33.9 g, 63.8 mmol)及硫脲(9.71 g, 128 mmol)之溶液中。將該反應加熱至 80°C 保持兩小時，在此點處 LCMS 分析顯示反應處於停頓狀態。添加額外 TMSOTf(2 mL, 10.8 mmol)且在 80°C 將該反應攪拌 1 小時。將該反應冷卻至室溫。執行甲基碘(11.9 mL, 191 mmol)及 DIPEA(55.6 mL, 319 mmol)之相繼添加，允許該反應攪拌 18 小時。緩慢添加 500 mL 之 H_2O 以中止該反應。用 300 mL 之 EtOAc 萃取水溶液層兩次。組合的有機層經 NaHSO_4

飽和水溶液及鹽水洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾及在真空下濃縮。在 300 mL 之 MeOH 中將粗固體研磨成漿。超聲波處理產生淡米色沉澱物之沉澱，用冷 MeOH 過濾及洗滌該沉澱物。濃縮濾液且再重複一次研磨成漿的過程以提供及與第一批組合。隔離作為純 β 異構體的產物為淡米色固體 (20.4 g, 60% 產出率)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.24 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.10-7.18 (m, 2 H), 7.05 (s, 1 H), 7.00 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 5.34 (dd, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.21 (dd, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.12 (dd, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.53 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 4.39 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 3.86-4.00 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H). MS (ES+) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+=538$.

【0124】 6.2. N-(1-胺基-2-甲基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺(11)之製備



【0125】 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-((E)-4-甲氧基-4-氧丁-1-烯-1-基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-

三基三醋酸酯(8)之製備。微波瓶充有(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-氯苯基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(7, 1.04 g, 2.0 mmol)、甲基丁基-5-烯酯(600 mg, 6.0 mmol)、Pd₂dba₃(183 mg, 0.20 mmol)、三(第三丁基)磷四氟硼酸鹽(235 mg, 0.80 mmol)、二環己基甲胺(1.27 mL, 6.0 mmol)及 N-甲基吡咯啉酮(10 mL)。將該反應在 160°C 微波中加熱 20 分鐘。用矽藻土過濾掉該反應中過量的 EtOAc。用 H₂O、NaHSO₄ 飽和水溶液及鹽水洗滌有機層。用 MgSO₄ 乾燥該有機層，並在真空中濃縮。矽膠急驟層析法(梯度 10-50% EtOAc/己烷)提供赫克加合物 8 為淡黃固體(700 mg, 60%產出率)。在 ¹H NMR 中觀察到異構化烯烴之微小劑量。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.28-7.31 (m, 2 H), 6.97-7.19 (m, 5 H), 6.46 (d, J=15.9 Hz, 1 H), 6.25 (dt, J=15.9, 7.1 Hz, 1 H), 5.33 (dd, J=9.6 Hz, 1 H), 5.21 (dd, J=9.6 Hz, 1 H), 5.12 (dd, J=9.6 Hz, 1 H), 4.52 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 4.39 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 3.87-4.01 (m, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 3.24 (dd, J=7.1, 1.3 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H). MS (ES⁺) [M+NH₄]⁺=602.

【0126】 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-甲氧基-4-氧丁基)苯基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(9)之製備。在 1:1(v:v)THF/MeOH 溶液中溶解(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-((E)-4-甲氧基-4-氧丁-1-烯-1-基)苯基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(8, 1.74 g, 3.0 mmol)。添加 Pd/C (10%濕基(wet), 174

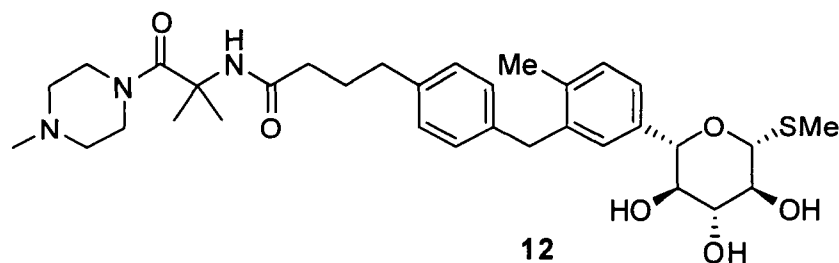
mg) 且在 40 psi 下氫化該反應 3 小時。藉由 ^1H NMR 監測該反應。在反應完成後，用矽藻土過濾掉該反應中過量的 MeOH。在真空中移除溶劑以提供產物為淡黃固體 (1.65 g, 94% 產出率)。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.11-7.20 (m, 2 H), 7.07 (t, $J=7.8$ Hz, 3 H), 6.99 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 5.33 (dd, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.21 (dd, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.12 (dd, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.52 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 4.39 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 3.85-4.00 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 2.61 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 2.33 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.93 (quin, $J=7.6$ Hz, 2 H), 1.75 (s, 3 H). MS (ES+) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+=604$.

【0127】 4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁酸(10)之製備。在 MeOH/THF/ H_2O 溶液 (25 mL, 2:1:2 體積比率) 中溶解 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-甲氧基-4-氧丁基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(9, 1.65 g, 2.81 mmol)。添加氫氧化鋰(674 mg, 28.1 mmol)且在室溫下攪拌該反應 1 小時。用 NaHSO_4 飽和水溶液將該反應酸化至 $\text{pH}=1-2$ 。用 EtOAc 萃取酸性水溶液層三次。組合的有機層經鹽水洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾及在真空中濃縮。將粗產物自己烷向下旋轉蒸發(rotovapped)一次以提供產物為白色可轉移固體 (1.27 g, 99% 產出率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.99 (s, 1 H), 6.96-7.16 (m, 7 H), 5.16 (d, $J=5.8$ Hz, 1 H), 5.06 (d, $J=4.3$ Hz, 1 H), 4.82 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H),

4.32 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.04 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 3.90 (s, 2 H), 2.53 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 2.19 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 1.76 (quin, $J=7.6$ Hz, 2 H). MS (ES+) $[M+NH_4]^+=464$.

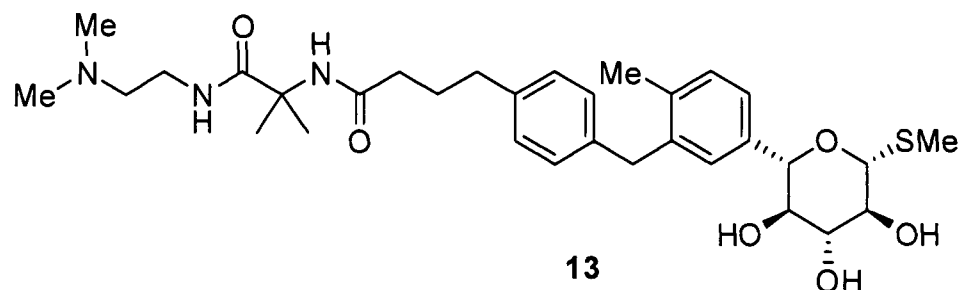
【0128】 N-(1-胺基-2-甲基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺(11)之製備。在 DMF(2 mL)中組合 4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁酸(10, 157 mg, 0.35 mmol)、2-胺基-2-甲基丙醯胺鹽酸鹽(73 mg, 0.53 mmol)、HATU(161 mg, 0.42 mmol)及 DIPEA(0.15 mL, 1.06 mmol)，並在室溫下攪拌 2 小時。用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液中止該反應，並用 EtOAc 萃取兩次。組合的有機層經鹽水洗滌，用 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及在真空下濃縮。藉由預備(preparative)HPLC (C18 30x100 mm 柱體，5-100% CH_3CN /10 mM 甲酸銨水溶液，45 mL/分鐘)純化殘餘物以在凍乾後提供標題化合物 11 (75 mg, 40%產出率)。 ^1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 6.96-7.23 (m, 7 H), 4.39 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.12 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.33-3.51 (m, 3 H), 2.59 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 2.20 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.87 (quin, $J=7.6$ Hz, 2 H), 1.45 (s, 6 H). MS (ES+) $[M+H]^+=531$.

【0129】 6.3. N-(2-甲基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺(12)之製備



【0130】 使用與製備醯胺 **11** 相同的過程，使用 2-胺基-2-甲基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-酮鹽酸鹽，以提供產物 **12** 為雙甲酸鹽。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.40 (s, 2 H), 7.11-7.21 (m, 3 H), 7.02-7.11 (m, 4 H), 4.39 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.74 (br. s., 4 H), 3.34-3.52 (m, 3 H), 2.67 (t, J=4.6 Hz, 4 H), 2.60 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.19 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.88 (quin, J=7.5 Hz, 2 H), 1.44 (s, 6 H). MS (ES+) [M+H]⁺=614.

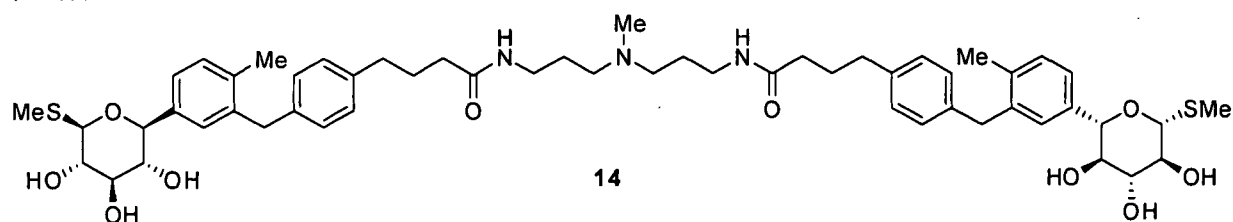
【0131】 6.4. N-(1-((2-(二甲胺基)乙基)胺基)-2-甲基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺(**13**)之製備



【0132】 使用與製備醯胺 **11** 相同的過程，使用 2-胺基-2-甲基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-酮鹽酸鹽，以提供產物 **13** 為甲酸鹽。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.52 (s, 1 H), 7.12-7.21 (m, 3 H), 7.03-7.12 (m, 4 H), 4.39 (d, J=9.6 Hz, 1 H),

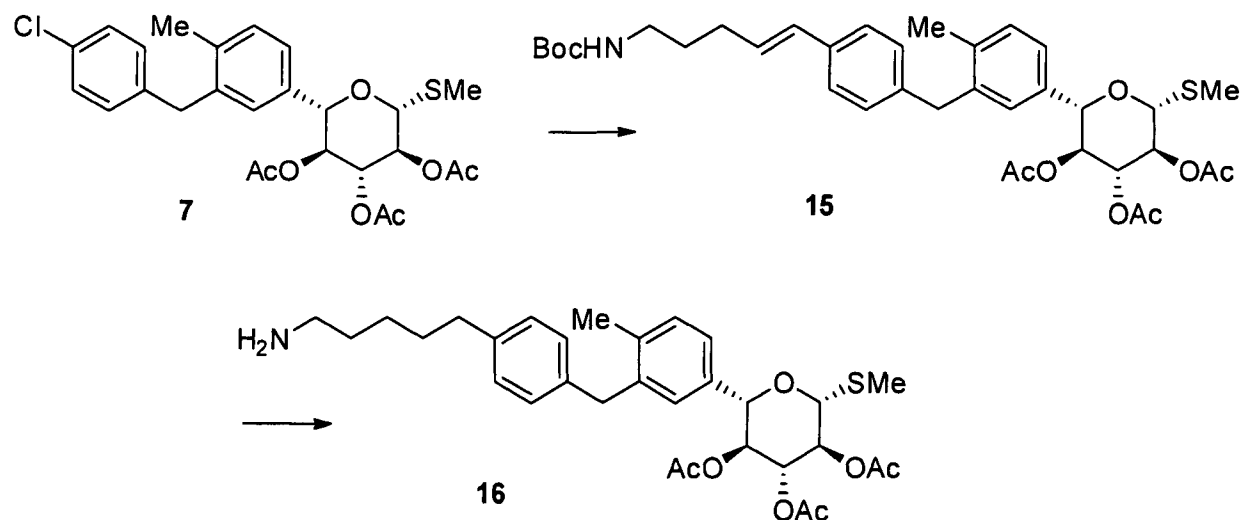
4.13 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.51 (t, $J=5.6$ Hz, 2 H), 3.33-3.47 (m, 3 H), 3.07 (t, $J=4.8$ Hz, 2 H), 2.79 (s, 6 H), 2.60 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.22 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.88 (quin, $J=7.5$ Hz, 2 H), 1.41 (s, 6 H). MS (ES+) $[M+H]^+=602$.

【0133】 6.5. (S,R,R,S,R)-N,N'-((甲基氮烷二基)雙(丙烷-3,1-二基))雙(4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺)(14)之製備



【0134】 使用與製備醯胺 11 相同的過程，使用 N1-(3-胺基丙基)-N1-甲基丙烷-1,3-二胺（0.5 當量）提供產物 14 作為甲酸鹽。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.50 (s, 1 H), 7.15 (q, $J=7.8$ Hz, 6 H), 7.02-7.09 (m, 8 H), 4.38 (d, $J=9.6$ Hz, 2 H), 4.12 (d, $J=9.1$ Hz, 2 H), 3.94 (s, 4 H), 3.34-3.51 (m, 6 H), 3.21 (t, $J=6.6$ Hz, 4 H), 2.86 (t, $J=7.3$ Hz, 4 H), 2.63 (s, 3 H), 2.57 (t, $J=7.6$ Hz, 4 H), 2.18 (t, $J=7.6$ Hz, 4 H), 2.20 (s, 6 H), 2.14 (s, 6 H), 1.88 (quin, $J=7.6$ Hz, 4 H), 1.82 (quin, $J=7.3$ Hz, 4 H). MS (ES+) $[M+H]^+=1002$.

【0135】 6.6. (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(5-胺基戊基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(16)之製備

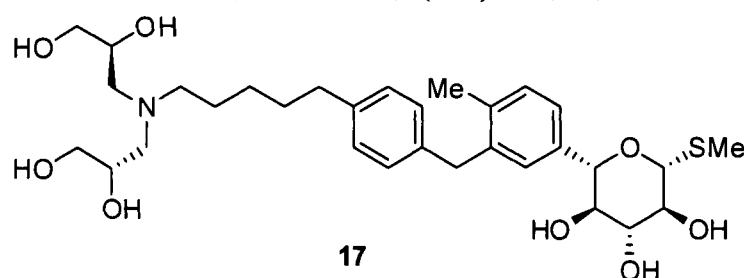


【0136】 微波瓶充有 (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-氯苯基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯 (7, 520 mg, 1.0 mmol)、第三丁基戊-4-烯-1-基胺基甲酸酯 (555 mg, 3.0 mmol)、Pd₂dba₃ (183 mg, 0.20 mmol)、三(第三丁基)磷四氟硼酸 (232 mg, 0.80 mmol)、二環己基甲胺 (0.64 mL, 3.0 mmol) 及 *N*-甲基吡咯啉酮 (15 mL)。將該反應在 160°C 微波中加熱 20 分鐘。用矽藻土過濾掉該反應中過量的 EtOAc。用 H₂O、NaHSO₄ 飽和水溶液及鹽水洗滌有機層。用 MgSO₄ 乾燥該有機層，並在真空中濃縮。矽膠急驟層析法（梯度 10-50% EtOAc/己烷）提供赫克加合物 15 為淡黃固體（360 mg, 54% 產出率）。

【0137】 在 10 mL 之 MeOH 中溶解赫克產物 (15, 360 mg, 0.63 mmol)。添加 Pd/C (10% 濕基, 100 mg) 且在 50 psi 下氫化該反應 4 小時。在完成轉化後，用矽藻土過濾該反應以移除催化劑，並在真空中移除溶劑。在 4 mL 之 CH₂Cl₂ 中溶解粗殘餘物且添加 2 mL 之 TFA。在室溫下攪拌 3 小時後，用 NaHCO₃ 飽和水溶液中止該反應，並用 EtOAc 萃取三次。組合的有機

萃取物經鹽水洗滌， MgSO_4 乾燥，過濾及在真空下濃縮以提供標題化合物 **16** (260 mg, 85% 產出率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49 (br. s., 1 H), 6.94-7.22 (m, 2 H), 5.37 (t, $J=9.6$ Hz, 2 H), 5.12 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.07 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.90 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.66 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.81-3.99 (m, 2 H), 2.62-2.80 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.05 (s, 3 H), 1.95 (s, 3 H), 1.71 (s, 3 H), 1.48-1.61 (m, 4 H), 1.28-1.34 (m, 2 H). MS (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+=572$.

【0138】 6.7. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(5-(雙((S)-2,3-二羥基丙基)胺基)戊基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇(**17**)-之製備



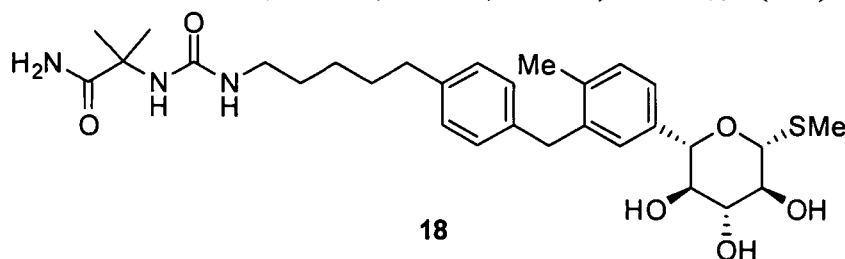
【0139】 在 1 mL 之二氯乙烷中溶解 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(5-胺基戊基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(**16**, 75 mg, 0.13 mmol)及(R)-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲醛(26 mg, 0.20 mmol)。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(55 mg, 0.26 mmol)，並在室溫下隔夜攪拌該反應。用 NaHCO_3 飽和水溶液中止該反應，並用 EtOAc 萃取水相三次。組合的有機層經鹽水洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾，並在真空中移除溶劑。

【0140】 在 1 mL 的 H_2O 及 1 mL 的 MeOH 中溶解粗殘餘物。

添加氫氧化鋰(26 mg, 1.1 mmol)。添加 1 mL 之 THF 以幫助起始材料溶解。在 16 小時後，用 H₂O 稀釋該反應及用 EtOAc 萃取三次。組合的有機層經鹽水洗滌，用 MgSO₄ 乾燥，過濾，並在真空中移除溶劑。

【0141】 在 1 mL 之 MeOH 中溶解粗產物。添加 TFA(1 mL) 且將該反應攪拌 2 小時，可忽略在此時之後發生的反應。添加 H₂O(0.5 mL) 且在室溫下隔夜攪拌該反應。在真空中移除溶劑。藉由預備 HPLC (C18 30x100 mm 柱體，5-100% CH₃CN/10 mM 甲酸銨水溶液，45 mL/分鐘) 純化殘餘物以在凍乾後提供標題化合物 17 作為雙甲酸鹽。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.50 (s, 2 H), 6.98-7.21 (m, 7 H), 4.39 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 4.12 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 3.87-4.01 (m, 2 H), 3.95 (s, 2 H), 3.47-3.62 (m, 4 H), 3.36-3.47 (m, 3 H), 3.02-3.25 (m, 4 H), 3.20 (td, J=13.6, 3.0 Hz, 2 H), 2.60 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.59-1.79 (m, 2 H), 1.67 (quin, J=7.6 Hz, 2 H), 1.39 (sxt, J=7.1 Hz, 2 H). MS (ES+) [M+H]⁺=594.

【0142】 6.8. 2- 甲 基 -2-(3-(5-(4-(2- 甲 基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)戊基)脲基)丙醯胺(18)之製備

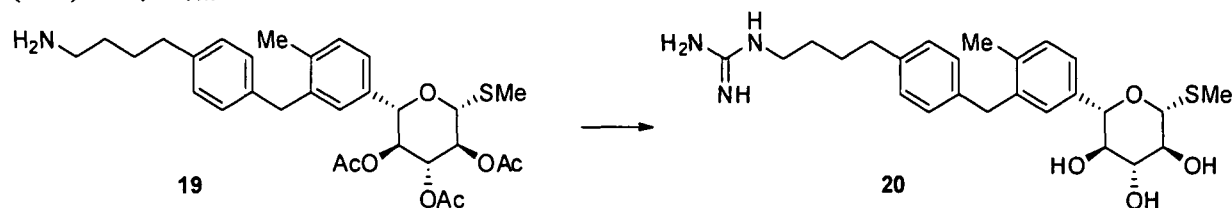


【0143】 將三乙胺(35 μL, 0.25 mmol)添加至 CH₂Cl₂(4 mL) 中的(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(5-胺基戊基)苯甲基)-4-甲基苯

基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯 (**16**, 100 mg, 0.18 mmol) 及 4-硝基苯基氯甲酸酯 (43 mg, 0.22 mmol) 之溶液中。將該反應攪拌 4 小時，然後添加 2-胺基-2-甲基丙醯胺鹽酸鹽 (17 mg, 0.25 mmol) 及 DIPEA (23 μ L, 0.27 mmol)。將該反應攪拌 90 分鐘，然後用 EtOAc 稀釋，用 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水（利用反萃取）洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾及在真空下濃縮。

【0144】 用 MeOH (2 mL) 中的 NaOMe (50 μ L, MeOH 中 25 重量%，0.22 mmol) 將此材料處理 2 小時。在真空下濃縮該反應，並藉由預備 HPLC (C18 30x100 mm 柱體，5-70% CH_3CN /10 mM 甲酸銨水溶液，45 mL/分鐘) 純化殘餘物以在凍乾後提供 10 mg 之標題化合物 **18** 為白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 7.00-7.20 (m, 7 H), 4.39 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.12 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 3.34-3.50 (m, 3 H), 3.06 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H), 2.57 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.53-1.67 (m, 2 H), 1.48 (quin, $J=7.3$ Hz, 2 H), 1.43 (s, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.34 (spt, $J=7.3$ Hz, 1 H). MS (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+=574$.

【0145】 6.9. 1-(4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁基)胍 (**20**) 之製備

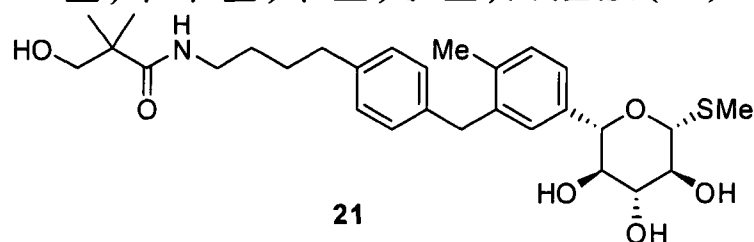


【0146】 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-胺基丁基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(19)之製備。使用與(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(5-胺基戊基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(16)之合成相同的過程，使用第三丁基丁-3-烯-1-基胺基甲酸酯作為赫克反應之試劑。

【0147】 1-(4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁基)胍(20)之製備。將 DIPEA(62 μ L, 0.35 mmol)添加至 CH_3CN 中的(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-胺基丁基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(19, 50 mg, 0.090 mmol)及 3,5-二甲基-1H-吡唑-1-羰醯亞胺醯胺硝酸鹽(66 mg, 0.33 mmol)之溶液中。在 70°C 加熱該反應 2 小時，然後冷卻至室溫及在真空下濃縮。在 MeOH 中溶解殘餘物且用數滴 NaOMe(MeOH 中 25 重量%)將該殘餘物處理 1 小時。在真空下濃縮該反應，並藉由預備 HPLC (C18 30x100 mm 柱體, 5-40% CH_3CN /10 mM 甲酸銨水溶液, 45 mL/分鐘)純化殘餘物以提供標題化合物 20 作為甲酸鹽 (22 mg, 43%產出率)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 8.55 (s, 1 H), 7.00-7.24 (m, 7 H), 4.39 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.12 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 3.92-4.02 (m, 2 H), 3.34-3.51 (m, 3 H), 3.17 (t, $J=6.8$ Hz, 2 H), 2.62 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.63-1.73 (m, 2 H), 1.59 (s, 2 H). MS (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+=474$.

【0148】 6.10. 3-羥基-2,2-二甲基-N-(4-(4-(2-甲基

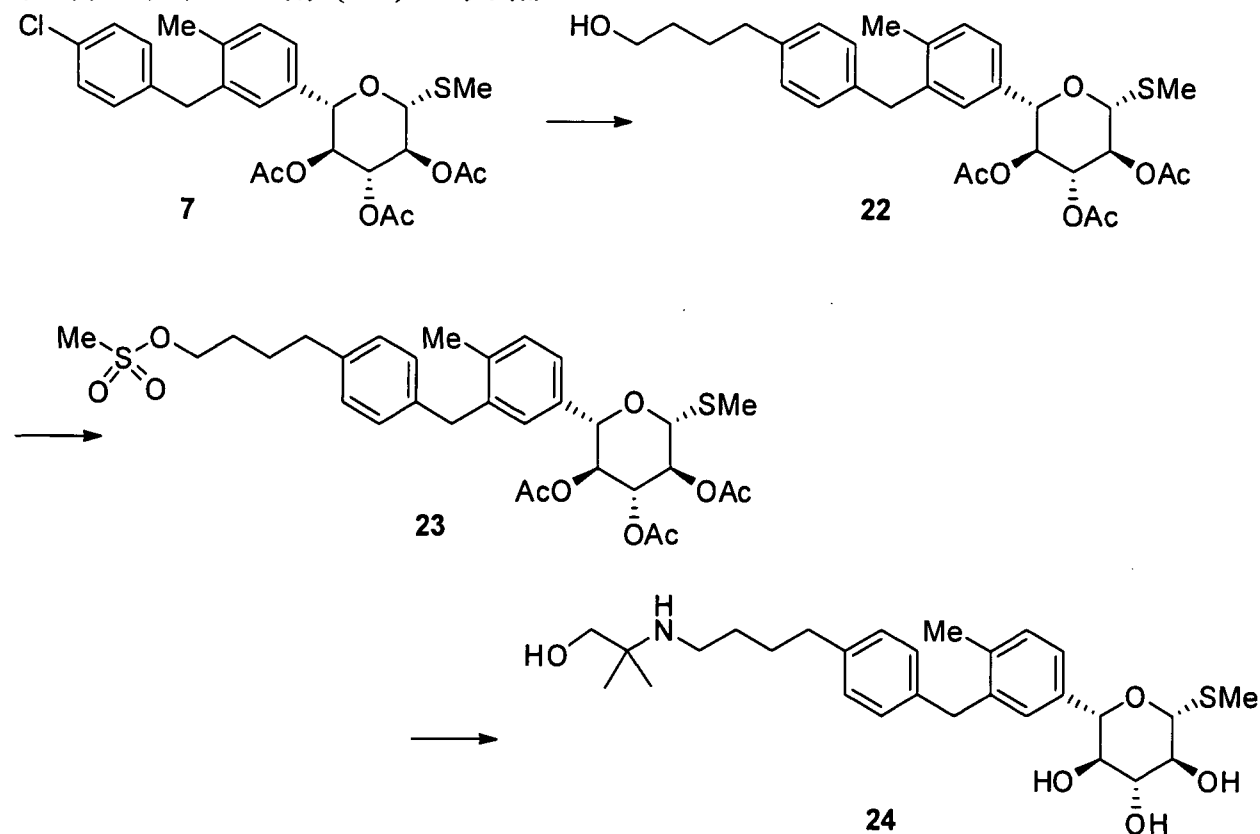
-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁基)丙醯胺(21)之製備



【0149】 在 DMF(1 mL)中組合 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-氨基丁基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(19, 55 mg, 0.10 mmol)、3-羥基-2,2-二甲基丙酸(18 mg, 0.15 mmol)、HATU(57 mg, 0.15 mmol)及 DIPEA(52 μ L, 0.30 mmol)之溶液，並在室溫下攪拌 4 小時。用 NaHCO_3 飽和水溶液中止該反應，並用 EtOAc 萃取兩次。組合的有機層經鹽水洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾及在真空下濃縮。在 MeOH 中溶解殘餘物且用數滴 NaOMe (MeOH 中 25 重量%) 將該殘餘物處理 1 小時。在真空下濃縮該反應，並藉由預備 HPLC (C18 30x100 mm 柱體, 5-40% $\text{CH}_3\text{CN}/10$ mM 甲酸銨水溶液, 45 mL/分鐘) 純化殘餘物以提供標題化合物 **21** 為白色固體 (22 mg, 41% 產出率)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 6.98-7.22 (m, 7 H), 4.39 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.13 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 3.90-3.99 (m, 2 H), 3.49 (s, 2 H), 3.35-3.46 (m, 3 H), 3.19 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H), 2.58 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.18-2.23 (m, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.60 (s, 2 H), 1.46-1.57 (m, 2 H), 1.11 (s, 6 H). MS (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+=532$.

【0150】 6.11. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基)丁基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-

吡喃-3,4,5-三醇(24)之製備



【0151】 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-羥基丁基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(22)之製備。20 mL 微波瓶充有(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-氯苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(7, 520 mg, 1.0 mmol)、3-丁烯醇(0.26 mL, 3.0 mmol)、 Pd_2dba_3 (183 mg, 0.20 mmol)、三(第三丁基)磷四氟硼酸鹽(232 mg, 0.80 mmol)、二環己基甲胺(0.64 mL, 3.0 mmol)及 10 mL 之 N-甲基吡咯啉酮。將該反應在 160°C 微波中加熱 20 分鐘。用矽藻土過濾掉該反應中過量的 EtOAc。用 H_2O 、 NaHSO_4 飽和水溶液及鹽水洗滌有機層。用 MgSO_4 乾燥該有機層，並在真空中濃縮。急驟層析法(梯度 10-80% EtOAc/己烷)提供赫克加合物(257 mg)。在 5 mL 之 1:1(v:v)MeOH/THF 混合物中

溶解此純化產物。添加 Pd/C (10%濕基, 26 mg) 及經歷 40 psi 氬壓 5 小時。用矽藻土過濾掉該反應中過量 MeOH 及在真空中濃縮以提供標題化合物 **22** (247 mg, 44%產出率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.11-7.18 (m, 2 H), 7.09 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 6.95-7.06 (m, 3 H), 5.33 (dd, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.20 (dd, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.10 (dd, $J=9.7$ Hz, 1 H), 4.52 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 4.38 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 3.93 (d, $J=4.5$ Hz, 2 H), 3.66 (t, $J=5.9$ Hz, 2 H), 2.61 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.64-1.73 (m, 2 H), 1.56-1.64 (m, 2 H). MS (ES+) $[M+NH_4]^+=576$.

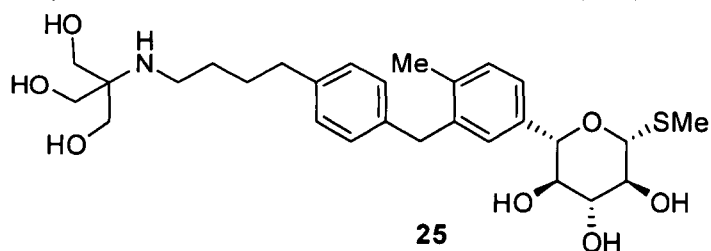
【0152】 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-甲基-3-(4-(4-((甲基磺醯基)氧基)丁基)-苯甲基)苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(23)之製備。將甲磺醯基氯化物(41 μ L, 0.53 mmol)及三乙胺(80 μ L, 0.58 mmol)添加至 5 mL CH₂Cl₂ 中的 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-羥基丁基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(**22**, 247 mg, 0.44 mmol)之溶液中,並在室溫下攪拌 2 小時。用 1N HCl 水溶液中止該反應。用 EtOAc 萃取水溶液層兩次。組合的有機層經 H₂O 及鹽水洗滌,用 MgSO₄ 乾燥,過濾及在真空中濃縮以提供產物 **23** (279 mg, 99%產出率),該產物將在下一步驟中使用而無需進一步提純。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.14 (s, 2 H), 7.02-7.11 (m, 3 H), 7.00 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 5.33 (dd, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.21 (dd, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.12 (dd, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.48-4.56 (m, 1 H), 4.39 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H),

4.24 (t, $J=6.1$ Hz, 1 H), 3.93 (d, $J=3.8$ Hz, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.62 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.15-2.20 (m, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.70-1.81 (m, 4 H). MS (ES+) $[M+NH_4]^+=654$.

【0153】 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基)丁基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇(24)之製備。在 0.5 mL 之異丙醇/ CH_3CN (1:1 v:v) 中將 2-胺基-2-甲基丙-1-醇(23 mg, 0.25 mmol)、催化碘化鈉及(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-甲基-3-(4-(4-((甲基磺醯基)氧基)丁基)-苯甲基)苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(65 mg, 0.10 mmol)加熱至 $80^\circ C$ 保持 64 小時。將該反應冷卻至室溫，用 2 mL 之 MeOH 稀釋，並添加 NaOMe (MeOH 中的 25 重量%，0.5 mL)。在 30 分鐘內完成乙酸酯脫保護。在真空中移除揮發物，並藉由預備 HPLC (C18 30x100 mm 柱體，5-100% CH_3CN /10 mM 甲酸銨水溶液，45 mL/分鐘) 純化粗殘餘物以在凍乾後提供產物為雙甲酸鹽 (17 mg, 34% 產出率)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.53 (s, 2 H), 7.01-7.25 (m, 7 H), 4.39 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.13 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 3.90-4.02 (m, 2 H), 3.50 (s, 2 H), 3.35-3.48 (m, 3 H), 2.87-2.97 (m, 2 H), 2.65 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.59-1.78 (m, 4 H), 1.27 (s, 6 H). MS (ES+) $[M+H]^+=504$.

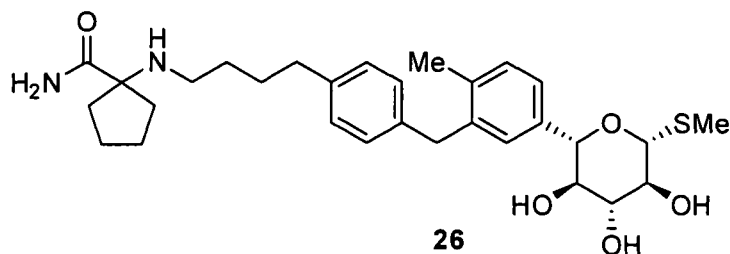
【0154】 6.12. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-((1,3-二羥基-2-(羥甲基)丙-2-基)胺基)丁基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫

基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇(25)之製備



【0155】 使用與製備胺 **24** 相同的過程，使用 2-氨基-2-(羥基-甲基)丙烷-1,3-二醇，以提供產物 **25** 為雙甲酸鹽。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.53 (s, 2 H), 6.98-7.23 (m, 7 H), 4.39 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 3.94-4.03 (m, 2 H), 3.69 (s, 6 H), 3.34-3.50 (m, 3 H), 3.03-3.13 (m, 2 H), 2.58-2.69 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.12-2.18 (m, 3 H), 1.70 (m, 4 H). [M+H]⁺=537.

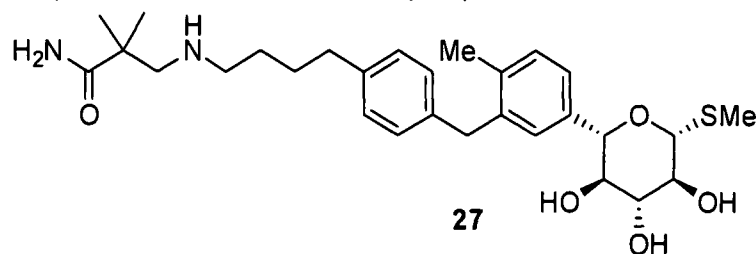
【0156】 6.13. 1-((4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁基)胺基)環戊烷甲醯胺基(26)之製備



【0157】 使用與製備胺 **24** 相同的過程，使用 1-胺基環戊烷甲醯胺，以提供產物 **26** 與 0.5 當量之甲酸。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.52 (s, 0.5 H, 甲酸鹽), 6.98-7.22 (m, 7 H), 4.39 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 3.91-4.01 (m, 2 H), 3.34-3.51 (m, 3 H), 2.50-2.68 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.10 (d, J=7.3 Hz, 2 H), 1.73-1.87 (m, 6 H), 1.63-1.72

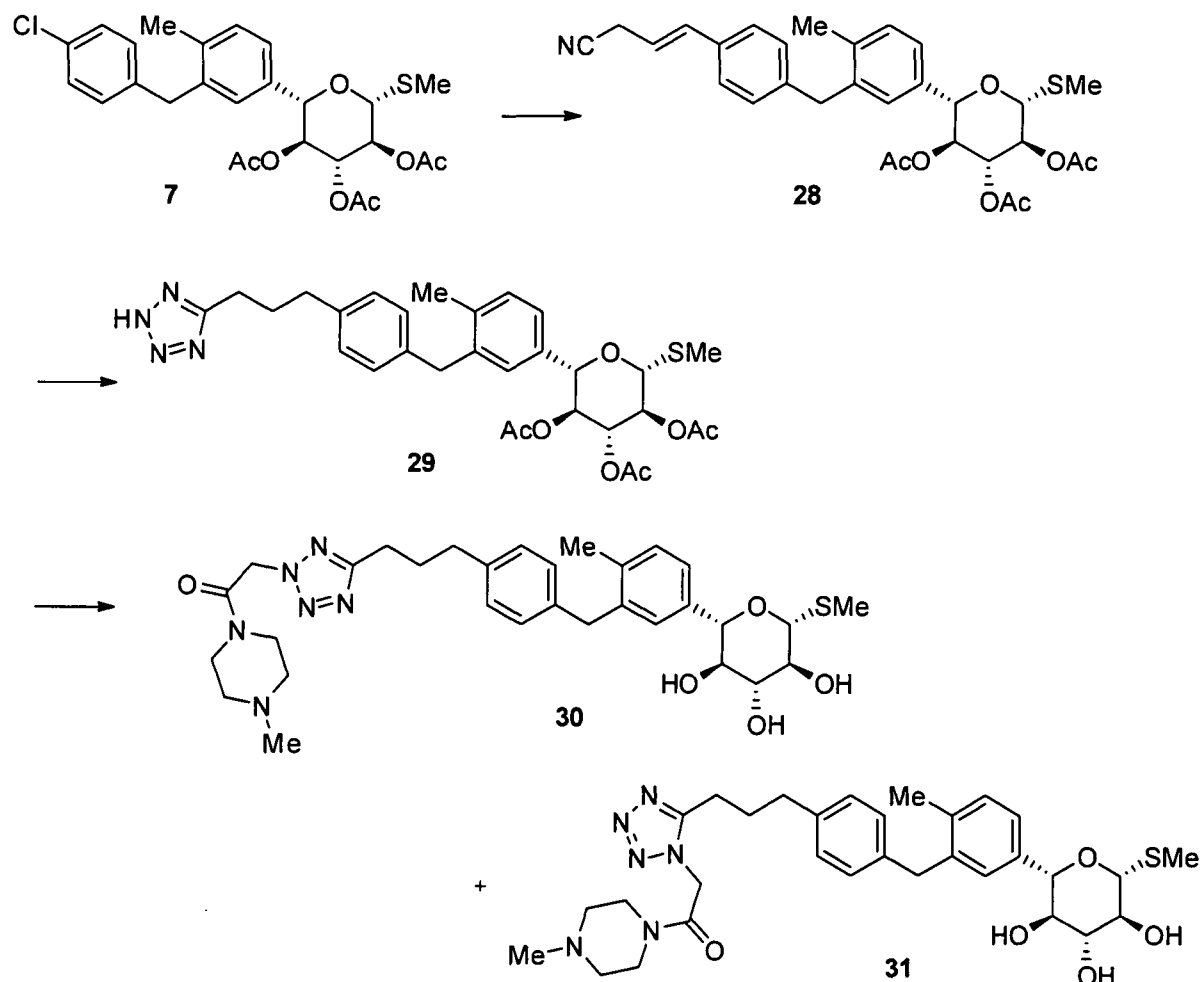
(m, 2 H), 1.58 (d, $J=7.1$ Hz, 2 H). MS (ES+) $[M+H]^+=543$.

【0158】 6.14. 1-((4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁基)胺基)環戊烷甲醯胺基(27)之製備



【0159】 使用與製備胺 24 相同的過程，使用 3-胺基-2,2-二甲基丙醯胺，以提供產物 27 與 1.5 當量之甲酸。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.52 (s, 1.5 H, 甲酸鹽), 7.00-7.22 (m, 7 H), 4.39 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 4.13 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.35-3.52 (m, 3 H), 2.95-3.06 (m, 4 H), 2.65 (t, $J=6.4$ Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.64-1.78 (m, 4 H), 1.30 (s, 6 H). MS (ES+) $[M+H]^+=531$.

【0160】 6.15. 四唑衍生物(30 及 31)之製備



【0161】 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-((E)-3-氰基丙-1-烯-1-基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯 (28) 之製備。5 mL 微波瓶充有 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-氯苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯 (7, 208 mg, 0.40 mmol)、丁-3-烯腈 (0.10 mL, 1.2 mmol)、Pd₂dba₃ (37 mg, 0.040 mmol)、三(第三丁基)磷四氟硼酸酯 (46 mg, 0.16 mmol)、二環己基甲胺 (0.25 mL, 1.2 mmol) 及 2 mL 之 N-甲基吡咯啉酮。將該反應在 160°C 微波中加熱 20 分鐘。用矽藻土過濾掉該反應中過量的 EtOAc。用 H₂O、NaHSO₄ 飽和水溶液及鹽水洗滌有機層。用 MgSO₄ 乾燥該有機層，並在真空中濃縮。急驟層析法（梯度 10-80% EtOAc/己烷）提供赫克加合物 28 (140 mg, 64% 產

出率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.24-7.31 (m, 2 H), 7.11-7.20 (m, 2 H), 7.02-7.09 (m, 3 H), 6.70 (dt, $J=15.9, 1.6$ Hz, 1 H), 6.01 (dt, $J=15.8, 5.7$ Hz, 1 H), 5.33 (t, $J=9.3$ Hz, 1 H), 5.21 (t, $J=9.7$ Hz, 1 H), 5.12 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.52 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 4.39 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 3.95 (d, $J=3.5$ Hz, 2 H), 3.28 (dd, $J=5.8, 1.8$ Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H). MS (ES+) $[M+NH_4]^+=567$.

【0162】 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-(2H-四唑-5-基)丙基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯 (29) 之製備。在 6 mL 的 MeOH 中溶解 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-((E)-3-氰基丙-1-烯-1-基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯 (28, 140 mg, 0.25 mmol)。添加 Pd/C (10%濕基, 14 mg) 及經歷 40 psi 氫壓 5 小時。用矽藻土過濾掉該反應中過量的 MeOH, 並在真空中濃縮。使用粗產物而無需進一步提純 (120 mg, 87%產出率)。MS (ES+) $[M+NH_4]^+=569$.

【0163】 在甲苯 (1.1 mL, 0.1 M) 中溶解 60 mg 之此氫化產物 (0.108 mmol)。添加三甲基矽烷基疊氮化物 (43 μ L, 0.324 mmol) 及二丁基錫氧化物 (8 mg, 0.0324 mmol)。將該反應加熱至 90°C 保持 18 小時。將該反應冷卻至室溫及用 H₂O 中止。用 EtOAc 萃取水溶液層兩次。組合的有機層經鹽水洗滌, 用 Na₂SO₄ 乾燥及在真空中濃縮。矽膠急驟層析法 (梯度 5-80% EtOAc/己烷, 然後 10% MeOH/CH₂Cl₂) 提供四唑 29 (32 mg, 50%產出率)。MS (ES+) $[M+NH_4]^+=597$.

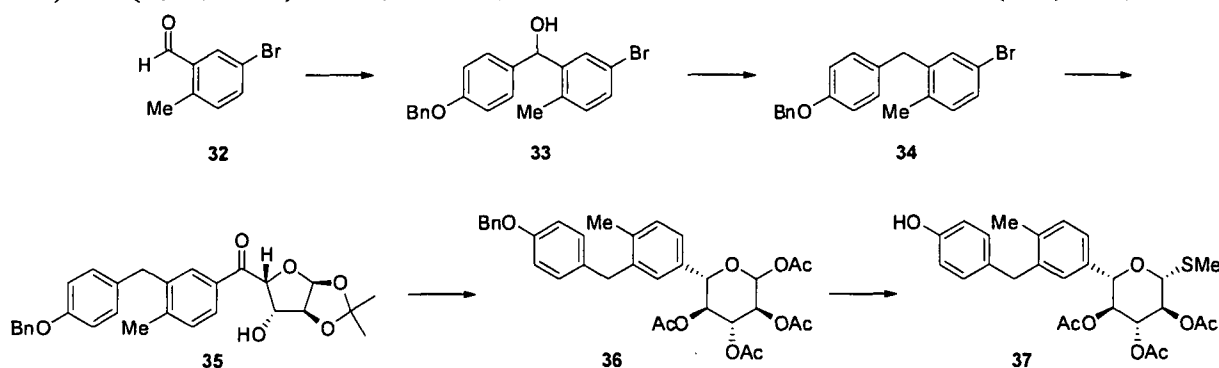
【0164】 2-(5-(3-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丙基)-2H-四唑-2-基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酮(30)及 2-(5-(3-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丙基)-1H-四唑-1-基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酮(31)之製備。將(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-(2H-四唑-5-基)丙基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(29, 32 mg, 0.0537 mmol)與 0.5 mL 之 CH₃CN 中的 2-氯基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酮(14 mg, 0.0644 mmol)及三乙胺(22 μL, 0.161 mmol)組合。將該反應在 60°C 攪拌 18 小時，提供兩個幾何異構物之混合物。該反應經 H₂O 稀釋，過濾及藉由預備 HPLC (C18 30x100 mm 柱體, 5-100% CH₃CN/10 mM 甲酸銨水溶液, 45 mL/分鐘) 純化。明顯分離該等幾何異構物。在氮氣下用 MeOH(2 mL)中的甲氧化鈉(0.10 mL, MeOH 中的 25 重量%) 將各別產物殘餘物處理 30 分鐘。在真空下濃縮該反應，並藉由預備 HPLC (C18 30x100 mm 柱體, 5-100% CH₃CN/10 mM 甲酸銨水溶液, 45 mL/分鐘) 純化反應及凍乾以提供烷基化四唑幾何異構物 30 及 31(分別提供 4.3 mg 及 3.1 mg 作為雙甲酸鹽)。藉由 NOESY 相互關係證實幾何異構化學成分。

【0165】 1,2-雙取代四唑 30: ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8.39 (s, 2 H, 甲酸鹽), 7.01-7.21 (m, 8 H), 5.45 (s, 2 H), 4.39 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 3.97 (s, 2 H), 3.60 (q, J=4.8 Hz, 4 H), 3.33-3.50 (m, 3 H), 2.79 (t, J=7.5

Hz, 2 H), 2.68 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.62 (t, $J=5.1$ Hz, 2 H), 2.53 (t, $J=5.1$ Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.09 (quin, $J=7.6$ Hz, 2 H). MS (ES+) $[M+H]^+=611$.

【0166】 1,3-雙取代四唑 **31**: ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.38 (s, 2 H), 6.99-7.20 (m, 7 H), 5.74 (s, 2 H), 4.38 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 4.12 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.65 (t, $J=5.3$ Hz, 4 H), 3.33-3.49 (m, 3 H), 2.88 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.60-2.69 (m, 4 H), 2.57 (t, $J=5.1$ Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 2.10-2.14 (m, 3 H), 2.07 (quin, $J=7.3$ Hz, 2 H). MS (ES+) $[M+H]^+=611$.

【0167】 6.16. (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-羥苄基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(**37**)之製備



【0168】 (4-(苄氧基)苯基)(5-溴-2-甲基苯基)甲醇(**33**)之製備。在 -78°C 氮氣下將正丁基鋰 (己烷中 2.5 M, 4.4 mL, 11 mmol) 緩慢添加至 THF(50 mL)中的 4-苄氧基溴苯(2.63 g, 10 mmol)之溶液中。將該反應攪拌 30 分鐘。緩慢添加 THF(4 mL 加上 1 mL 沖洗)中的 5-溴-2-甲基苯甲醛(**32**, 1.99 g, 10 mmol)。允許用 2 小時將該反應緩慢加溫至約 0°C , 然後用 NH_4Cl 飽和水溶液中止該反應, 用醚稀釋, 用 H_2O 及鹽水洗

滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾及在真空下濃縮。藉由矽膠急驟層析法(梯度 0-25% EtOAc /己烷)純化殘餘物以提供 3.12 g(82% 產出率)之標題化合物 **33** 為清油。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.80 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.36-7.47 (m, 4 H), 7.29-7.36 (m, 2 H), 7.18-7.24 (m, 2 H), 6.99 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 6.88-6.97 (m, 2 H), 5.89 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H), 5.06 (s, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 2.06 (d, $J=3.5$ Hz, 1 H); MS (ES+) $[\text{M}-\text{OH}]^+=365, 367$.

【0169】 (4-(苄氧基)苯基)(5-溴-2-甲基苯基)甲醇(**34**)之製備。在 0°C 氮氣下將 BF_3OEt_2 (1.4 mL, 11.4 mmol) 緩慢添加至 CH_2Cl_2 (40 mL) 中的 (4-(苄氧基)苯基)(5-溴-2-甲基苯基)甲醇 (**33**, 3.12 g, 8.2 mmol) 及三乙基矽烷 (1.6 mL, 9.8 mmol) 之溶液中。在室溫下隔夜攪拌該反應，此後用 NaHCO_3 飽和水溶液中止反應及攪拌 30 分鐘。該反應經醚稀釋，用額外 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水(利用反萃取)洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾及在真空下濃縮。藉由矽膠急驟層析法(梯度 0-10% EtOAc : 己烷)純化殘餘物以提供 2.71 g (91% 產出率) 之產物 **34** 為白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.30-7.49 (m, 5 H), 7.27 (dd, $J=8.0, 2.1$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 6.98-7.09 (m, 3 H), 6.86-6.97 (m, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 2.19 (s, 3 H); MS (ES+) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+=384, 386$.

【0170】 (3-(4-(苄氧基)苯甲基)-4-甲基苯基)((3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃[2,3- d][1,3]二氧雜戊烯-5-基)甲酮(**35**)之製備。在 -78°C 氮氣下將正丁基鋰(己烷中 3.3 mL 之 2.5 M 溶液, 8.1 mmol) 緩慢添加至 THF (37

mL)中的 2-(4-(苄氧基)苯甲基)-4-溴-1-甲苯(**34**, 2.71 g, 7.4 mmol)之溶液中, 並將該反應攪拌 30 分鐘。同時, 在 0°C 氮氣下將第三丁基鎂氯化物 (THF 中 8.1 mL 之 1 M 溶液, 8.1 mmol) 添加至 THF(37 mL)中的 ((3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃[2,3-*d*][1,3]二氧雜戊烯-5-基)(嗎啉基)甲酮 (2.02 g, 7.4 mmol)之溶液中。將該反應攪拌 20 分鐘, 然後在 -78°C 藉由插管緩慢添加至芳基鋰溶液中。允許用 3 小時將該反應逐漸加溫至室溫, 然後用 NH₄Cl 飽和水溶液中止, 用 EtOAc 稀釋, 用 H₂O 及鹽水 (利用反萃取) 洗滌, 用 MgSO₄ 乾燥, 過濾及在真空下濃縮。藉由矽膠急驟層析法 (梯度 0-50% EtOAc/己烷) 純化殘餘物以提供 2.44 g (70%產出率) 之產物 **35** 為白色泡沫。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ ppm 7.86 (dd, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.75-7.80 (m, 1 H), 7.27-7.49 (m, 6 H), 7.04 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 6.86-6.96 (m, 2 H), 6.09 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 5.32 (d, *J*=2.8 Hz, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 4.60 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 4.53-4.58 (m, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 3.03 (d, *J*=4.3 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 1.56 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H); MS (ES+) [M+H]⁺=475.

【0171】 (3*S*,4*R*,5*S*,6*S*)-6-(3-(4-(苄氧基)苯甲基)-4-甲基苯基)四氫-2*H*-吡喃-2,3,4,5-四基四乙酸酯(**36**)之製備。在 0°C 將氫硼化鈉 (78 mg, 在 1 mL 1 M NaOH 水溶液中 2.1 mmol) 緩慢添加至 MeOH 中的 (3-(4-(苄氧基)苯甲基)-4-甲基苯基)((3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-6-羥基-2,2-二甲基四氫呋喃[2,3-*d*][1,3]二氧雜戊烯-5-基)甲酮(**35**, 2.44 g, 5.1 mmol)及 CeCl₃ ·

7H₂O(2.30 g, 6.2 mmol)之溶液中。將該反應在 0°C 攪拌 15 分鐘及在室溫下攪拌 15 分鐘，然後用 NH₄Cl 飽和水溶液中止。在真空下部分地濃縮該反應，用 EtOAc 稀釋，用 H₂O 洗滌及用鹽水洗滌兩次（利用反萃取），用 Na₂SO₄ 乾燥及在真空下濃縮，以提供 2.4 g 之二醇為白色固體。

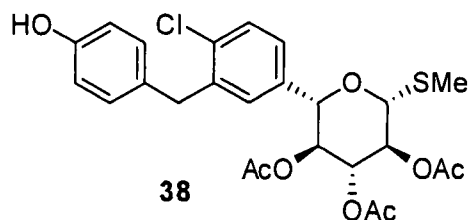
【0172】 在 100°C 氮氣下用 1:1 AcOH/H₂O(20 mL)將此材料處理 22 小時。將該反應冷卻至室溫，在真空下濃縮，用甲苯共沸兩次，並放置於高真空中。在 0°C 氮氣下，在 CH₂Cl₂(25 mL)中溶解殘餘物及 DMAP(61 mg, 0.5 mmol)，並添加三乙胺(6.2 mL, 45 mmol)，接著添加乙酸酐(3.8 mL, 40 mmol)。將該反應在室溫下攪拌 18 小時，然後用 NaHCO₃ 飽和水溶液(60 mL)中止，攪拌 50 分鐘，並用 EtOAc 萃取兩次。組合的有機萃取物經鹽水洗滌，用 MgSO₄ 乾燥，過濾及在真空下濃縮。藉由矽膠急驟層析法（梯度 0-50% EtOAc/己烷）純化殘餘物以提供 2.80 g（90%產出率）之產物 **36** 之 $\alpha:\beta$ 異構體之 1:1 混合物，為白色泡沫。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.29-7.47 (m, 5 H), 7.10-7.18 (m, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 6.98 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 6.83-6.94 (m, 2 H), 6.46 (d, J=3.5 Hz, 0.5 H), 5.87 (d, J=8.3 Hz, 0.5 H), 5.57 (t, J=10.1 Hz, 0.5 H), 5.35 (t, J=9.6 Hz, 0.5 H), 5.21-5.30 (m, 1 H), 5.18 (t, J=9.6 Hz, 0.5 H), 5.12 (t, J=9.9 Hz, 0.5 H), 4.80 (d, J=10.1 Hz, 0.5 H), 4.48 (d, J=9.9 Hz, 0.5 H), 3.83-3.97 (m, 2 H), 2.21 (s, 1.5 H), 2.20 (s, 3 H), 2.10 (s, 1.5 H), 2.07 (s, 1.5 H), 2.05 (s, 1.5 H), 2.03 (s, 1.5 H), 2.02 (s, 1.5 H), 1.76 (s, 1.5 H), 1.74 (s, 1.5 H); MS (ES+)

$[M+NH_4]^+=622$.

【0173】 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4- 羥 苺 基)-4- 甲 基 苯 基)-6-(甲 硫 基)四 氫 -2H-吡 喃 -3,4,5-三 基 三 醋 酸 酯 (37)之 製 備。在 大 氣 壓 力 下 的 氫 氣 中 用 THF(44 mL)中 的 10% Pd/C(50% 濕 基) (0.93 g, 0.44 mmol)氫 化 (3S,4R,5S,6S)-6-(3-(4-(苺 氧 基) 苯 甲 基)-4- 甲 基 苯 基)四 氫 -2H-吡 喃 -2,3,4,5-四 基 四 乙 酸 酯 (36, 5.29 g, 8.8 mmol)1 小 時。該 反 應 經 矽 藻 土 過 濾，在 真 空 下 濃 縮，用 甲 苯 共 沸 兩 次 及 放 置 於 高 真 空 中 以 徹 底 乾 燥。將 所 得 苯 酚 送 至 下 一 步 驟 而 無 需 進 一 步 提 純。苯 酚 與 硫 脲 (2.01 g, 26 mmol)組 合 及 在 二 噁 烷 (44 mL)中 溶 解。添 加 TMSOTf(4.8 mL, 26 mmol)。將 該 反 應 在 80°C 加 熱 3 小 時，然 後 冷 卻 至 室 溫。添 加 甲 基 碘 (2.2 mL, 35 mmol)，接 著 添 加 DIPEA(12 mL, 70 mmol)。隔 夜 攪 拌 該 反 應，然 後 用 NaHSO₄ 飽 和 水 溶 液 (150 mL)中 止，用 力 攪 拌 2 小 時，用 EtOAc 稀 釋，用 H₂O 及 鹽 水 (利 用 反 萃 取)洗 滌，用 MgSO₄ 乾 燥，過 濾 及 在 真 空 下 濃 縮。藉 由 矽 膠 層 析 法 (梯 度 0-50% EtOAc/己 烷) 純 化 殘 餘 物 以 提 供 3.88 g (88%產 出 率)之 產 物 37 為 白 色 泡 沫。¹H NMR (400 MHz, 氘 仿 -d) δ ppm 7.10-7.19 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 6.94 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 6.68-6.77 (m, 2 H), 5.33 (t, J=9.3 Hz, 1 H), 5.21 (t, J=9.6 Hz, 1 H), 5.12 (t, J=9.6 Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 4.52 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 4.38 (d, J=9.9 Hz, 1 H), 3.82-3.96 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H); MS (ES+) $[M+NH_4]^+=520$.

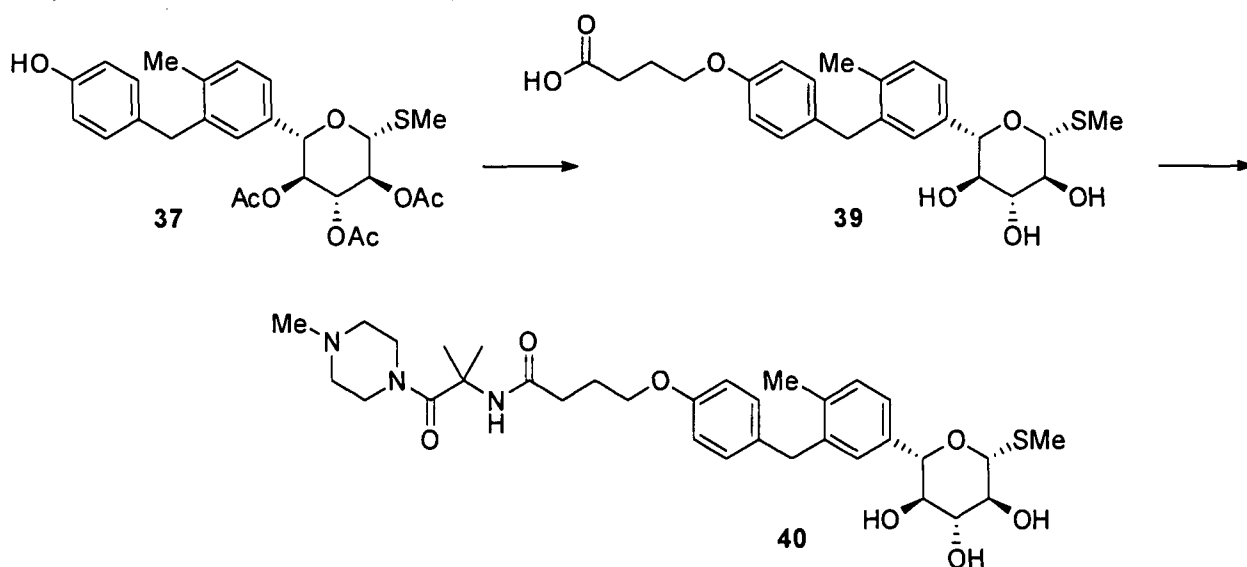
【0174】 6.17. (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4- 氯 基 -3-(4- 羥 苺 基)苯

基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(38)之製備



【0175】 用與製備(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-羥苄基)-4-甲基苄基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(37)相似的方式製備苯酚 38。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1 H), 7.07 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.03 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.73-6.78 (m, 2 H), 5.32 (t, $J=9.3$ Hz, 1 H), 5.19 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.04 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 4.51 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 4.37 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 3.95-4.07 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.73 (s, 3 H); MS (ES⁺) $[M+NH_4]^+=540$.

【0176】 6.18. N-(2-甲基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁醯胺(40)之製備



【0177】 4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基

-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁酸(39)之製備。在氮氣下將甲基 4-碘基丁酸脂(0.81 mL, 6.0 mmol)添加至 DMF(8 mL)中的(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-羥苄基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(37, 2.01 g, 4.0 mmol)及 K_2CO_3 (2.76 g, 20 mmol)之混合物中。將該反應在室溫下攪拌隔夜, 然後用 Et_2O 稀釋。有機層經 $NaHCO_3$ 飽和水溶液及鹽水(利用反萃取)洗滌, 用 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾及在真空中濃縮。藉由矽膠急驟層析法(梯度 0-50% $EtOAc$ /己烷)純化殘餘物以提供 2.18 g (90%產出率)之酯為白色泡沫。

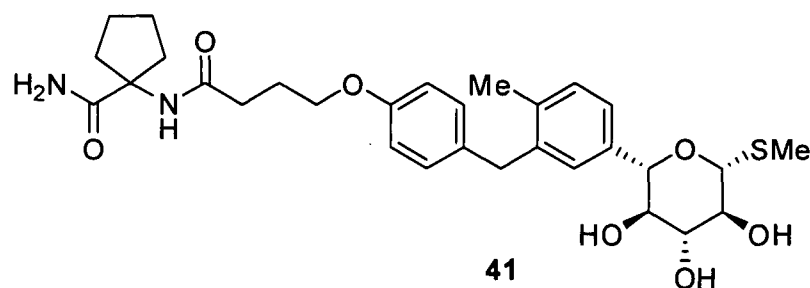
【0178】 在 60°C 氮氣下用 $MeOH$ (14 mL)及 THF (29 mL)中的 $LiOH$ (29 mL, 1 M 水溶液, 29 mmol)將此材料處理 1 小時。將該反應冷卻至室溫, 注入 1 M $NaHSO_4$ 水溶液中, 並用 $EtOAc$ 萃取。有機萃取物經 H_2O 及鹽水(利用反萃取)洗滌, 用 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾及在真空中濃縮以提供 1.71 g (100%產出率)之酸 39。 ^1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 7.10-7.21 (m, 3 H), 7.04 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.76-6.85 (m, 2 H), 4.38 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 4.12 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 3.97 (t, $J=6.2$ Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 3.34-3.50 (m, 3 H), 2.47 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.98-2.08 (m, 2 H); MS (ES-) $[M-H]^- = 461$.

【0179】 N-(2-甲基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁醯胺(40)之製備。在 CH_3CN (32 mL) 中組合 4-(4-(2-甲基

-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁酸(**39**, 1.47 g, 3.2 mmol)、2-胺基-2-甲基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-酮(1.07 g, 2 HCl 鹽, 4.1 mmol)、HATU(1.45 g, 3.8 mmol)及 DIPEA(2.2 mL, 13 mmol), 並在室溫下攪拌隔夜。將 DMAP(39 mg, 0.32 mmol)、DIPEA(3.3 mL, 19 mmol)及乙酸酐(1.5 mL, 16 mmol)添加至該反應。將該反應攪拌 1 小時, 然後用 NaHCO₃ 飽和水溶液中止, 攪拌 1 小時及用 EtOAc 萃取兩次。組合的有機相經鹽水洗滌, 用 MgSO₄ 乾燥, 過濾及在真空下濃縮。藉由矽膠層析法(梯度 2-10% MeOH/CH₂Cl₂)純化殘餘物以產出 2.27 g (94%產出率)之三醋酸酯為黃色泡沫。

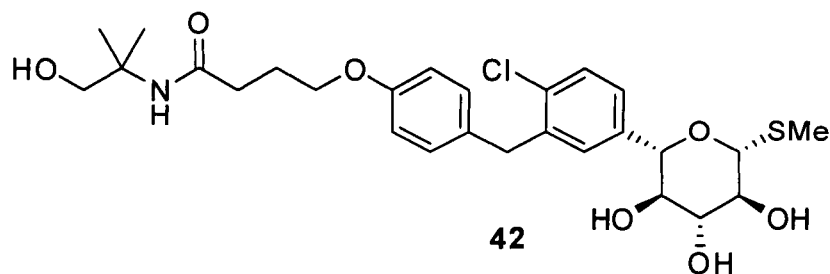
【0180】 在氮氣下用 MeOH(30 mL)中的甲氧化鈉(0.55 mL, MeOH 中 25 重量%, 2.4 mmol)將此材料處理 18 小時。在真空下濃縮該反應, 藉由 C18 插塞(0-25-75% MeOH/H₂O)純化殘餘物及凍乾, 以提供 1.40 g (74%產出率)之標題化合物 **40** 為白色固體。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 7.09-7.21 (m, 3 H), 7.04 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 6.77-6.84 (m, 2 H), 4.39 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 4.12 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 3.96 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 3.65 (br. s., 4 H), 3.34-3.50 (m, 3 H), 2.39 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 2.34 (br. s., 4 H), 2.203 (s, 3 H), 2.198 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.97-2.07 (m, 2 H), 1.42 (s, 6 H); MS (ES+) [M+H]⁺=630.

【0181】 6.19. 1-(4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁醯胺基)環戊烷甲醯胺基(**41**)之製備



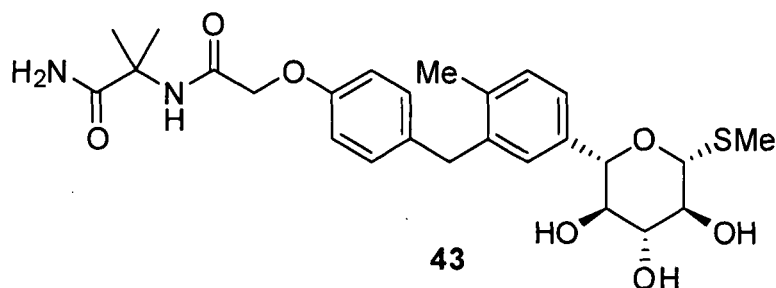
【0182】 在 DMF(0.5 mL) 中組合 4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁酸(39, 46 mg, 0.10 mmol)、1-胺基環戊烷羧醯胺(26 mg, 0.20 mmol)、HATU(57 mg, 0.15 mmol)及 DIPEA(52 μ L, 0.30 mmol), 並在室溫下攪拌隔夜。該反應經 EtOAc 稀釋, 用 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水(利用反萃取)洗滌, 用 MgSO_4 乾燥, 過濾及在真空下濃縮。藉由預備 HPLC (C18 30x100 mm 柱體, 20-60% CH_3CN /10 mM 甲酸銨水溶液, 45 mL/分鐘) 純化材料及凍乾以提供 35 mg (61% 產出率) 之醯胺 41 為白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7.10-7.19 (m, 3 H), 7.04 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.81 (m, $J=8.6$ Hz, 2 H), 4.39 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 4.12 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 3.96 (t, $J=6.2$ Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 3.34-3.50 (m, 3 H), 2.41 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.12-2.22 (m, 8 H), 2.04 (quin, $J=6.9$ Hz, 2 H), 1.93 (dt, $J=12.8, 5.1$ Hz, 2 H), 1.64-1.75 (m, 4 H); MS (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+=573$.

【0183】 6.20. 4-(4-(2-氨基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-丁醯胺(42)之製備



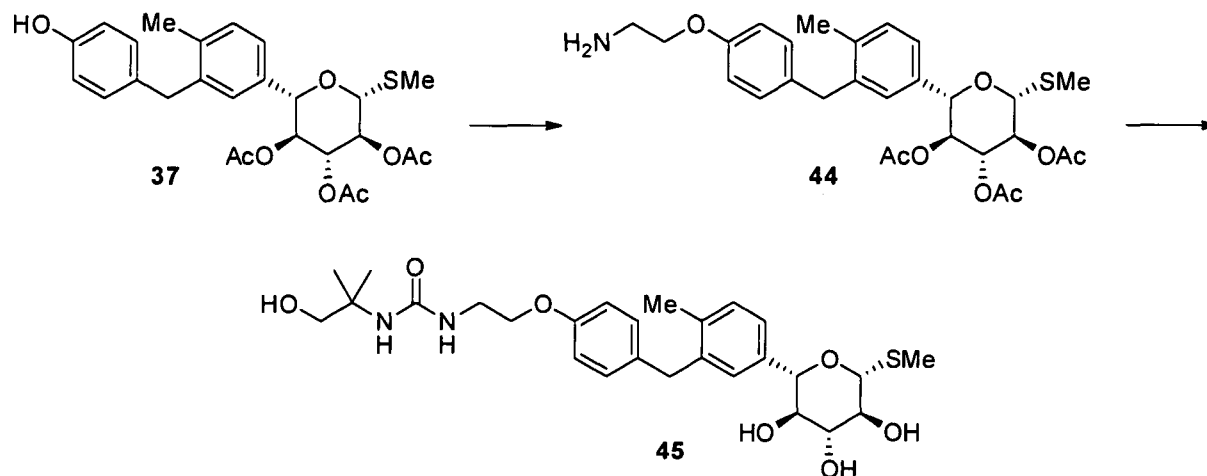
【0184】 使用與製備醯胺 **41** 相同的過程，使用 2-胺基-2-甲基丙-1-醇，以提供產物 **42**。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 7.36 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.20-7.29 (m, 2 H), 7.10 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 6.79-6.86 (m, 2 H), 4.38 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 3.98-4.09 (m, 2 H), 3.96 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 3.44 (t, J=8.6 Hz, 1 H), 3.33-3.39 (m, 2 H), 2.35 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.96-2.08 (m, 2 H), 1.25 (s, 6 H); MS (ES+) [M+H]⁺=554.

【0185】 6.21. 2- 甲 基 -2-(2-(4-(2- 甲 基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)乙醯胺基)丙醯胺(**43**)之製備



【0186】 使用與製備醯胺 **41** 相同的過程，使用 2-胺基-2-甲基丙醯胺，以提供產物 **43**。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 7.12-7.21 (m, 3 H), 7.09 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 6.86-6.94 (m, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.39 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 3.95 (s, 2 H), 3.35-3.50 (m, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.55 (s, 6 H); MS (ES+) [M+H]⁺=519.

【0187】 6.22. 1-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-(2-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)乙基)尿素(45)之製備



【0188】 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-氨基乙氧基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(44)之製備。在氮氣下的 DMF(2 mL)中組合(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-羥苄基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(37, 0.50 g, 1.0 mmol)、第三丁基(2-溴乙基)氨基甲酸酯(0.62 g, 3.0 mmol)及 K_2CO_3 (0.64 g, 5.0 mmol), 並在室溫下攪拌隔夜。添加額外的第三丁基(2-溴乙基)氨基甲酸酯(0.62 g, 3.0 mmol)且將該反應額外攪拌 3 天。該反應經 Et_2O 稀釋, 用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液及鹽水(利用反萃取)洗滌, 用 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾及在真空下濃縮。藉由矽膠層析法(梯度 0-50% $EtOAc$ /己烷)純化殘餘物以提供 0.37 g (58%產出率)之烷基化產物為白色泡沫。

【0189】 在 CH_2Cl_2 (4.5 mL)中用 TFA(0.5 mL)將此材料的一部分(0.34 g, 0.53 mmol)處理 2 小時。在真空下濃縮該反應。粗殘餘物經 $EtOAc$ 稀釋, 用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液及鹽水(利

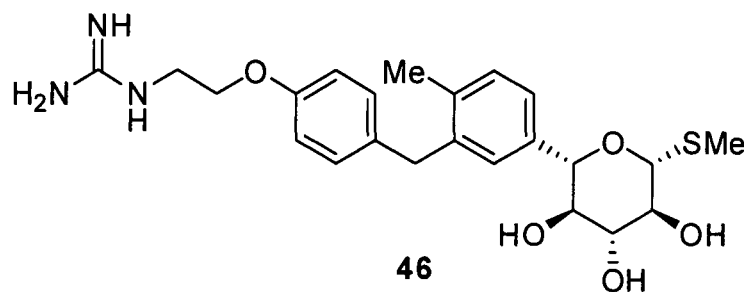
用反萃取)洗滌,用 MgSO_4 乾燥及在真空下濃縮,以提供 0.30 g (100%產出率)之胺 **44** 為棕褐色泡沫。 ^1H NMR (400 MHz, 氫仿- d) δ ppm 7.10-7.17 (m, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 6.79-6.84 (m, 2 H), 5.33 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.21 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.11 (t, $J=9.7$ Hz, 1 H), 4.52 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 4.38 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 4.03 (t, $J=5.2$ Hz, 2 H), 3.84-3.95 (m, 2 H), 3.16 (t, $J=5.2$ Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H); MS (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+=546$.

● **【0190】** 1-(1- 羥基 -2- 甲基 丙 -2- 基)-3-(2-(4-(2- 甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基 -6-(甲硫基)四氫 -2H-吡喃 -2-基)苯 甲基)苯 氧基)乙基)尿素(**45**)之製備。將三乙胺(19 μL , 0.14 mmol)添加至 CH_2Cl_2 (1 mL) 中的 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-胺基乙氧基)苯 甲基)-4-甲基 苯基)-6-(甲硫基)四氫 -2H-吡喃 -3,4,5-三基三醋酸酯(**44** , 55 mg , 0.10 mmol)及 4-硝基 苯基 羧甲酯(24 mg , 0.12 mmol)之溶液中。將該反應攪拌 4 小時,然後添加 2-胺基-2-甲基 丙 -1-醇(19 μL , 0.20 mmol)。將該反應攪拌 90 分鐘,然後用 EtOAc 稀釋,用 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水(利用反萃取)洗滌,用 MgSO_4 乾燥,過濾及在真空中濃縮。

● **【0191】** 用 MeOH(1 mL)中的甲氧化鈉(23 μL , MeOH 中 25 重量%, 0.10 mmol)將此材料處理 2 小時。在真空下濃縮該反應,並藉由預備 HPLC (C18 30x100 mm 柱體, 10-70% CH_3CN /10 mM 甲酸銨水溶液, 45 mL/分鐘)純化殘餘物以提供 21 mg (40%產出率)之尿素 **45** 為白色固體。 ^1H NMR (400

MHz, MeOH- d_4) δ ppm 7.10-7.19 (m, 3 H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 6.79-6.86 (m, 2 H), 4.38 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.12 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 3.95 (t, $J=5.3$ Hz, 2 H), 3.93 (s, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 3.33-3.49 (m, 5 H), 2.20 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.24 (s, 6 H); MS (ES+) $[M+H]^+=535$.

【0192】 6.23. 1-(2-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)乙基)胍(46)之製備

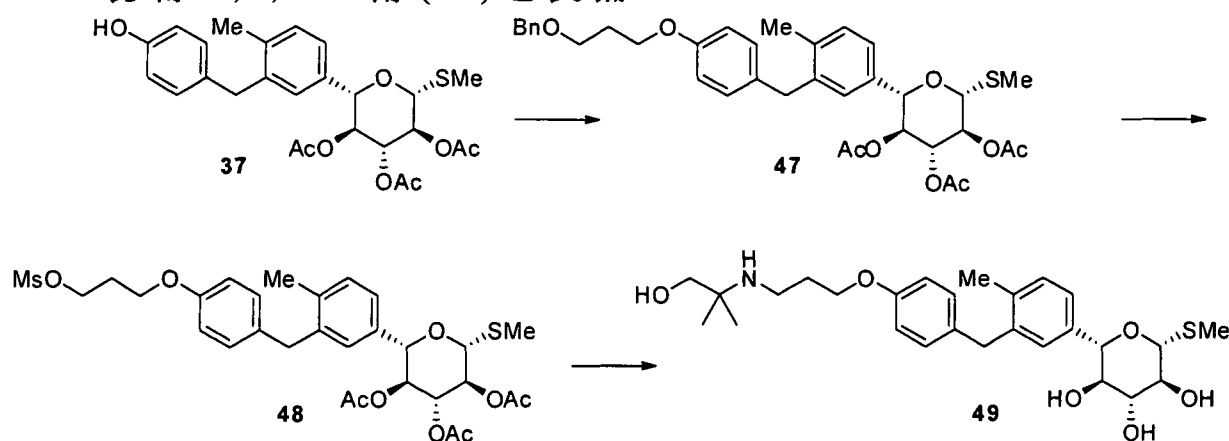


【0193】 將 DIPEA(30 μ L, 0.17 mmol)添加至 CH_3CN 中的 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-氨基乙氧基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(44, 31 mg, 0.057 mmol)及 3,5-二甲基-1H-吡唑-1-羰醯亞胺醯胺硝酸鹽(23 mg, 0.11 mmol)之溶液中。將該反應在 $60^\circ C$ 加熱 4 小時，然後冷卻至室溫及在真空下濃縮。在 MeOH 中溶解殘餘物且用數滴 NaOMe (MeOH 中 25 重量%) 將該殘餘物處理 1 小時。在真空下濃縮該反應，並藉由預備 HPLC (C18 30x100 mm 柱體, 5-40% CH_3CN /10 mM 甲酸銨水溶液, 45 mL/分鐘) 純化殘餘物以提供尿素 46 (9 mg, 34%產出率)，為甲酸鹽。

^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 7.11-7.20 (m, 3 H), 7.07 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.81-6.89 (m, 2 H), 4.39 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H),

4.12 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 4.08 (t, $J=4.9$ Hz, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 3.58 (t, $J=5.1$ Hz, 2 H), 3.34-3.48 (m, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H); MS (ES⁺) $[M+H]^+=462$.

【0194】 6.24. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基)丙氧基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇(49)之製備



【0195】 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-(苄氧基)丙氧基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(47)之製備。在氮氣下的 DMF(8 mL) 中組合 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-羥苄基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(37, 2.01 g, 4.0 mmol)、((3-溴基丙氧基)甲基)苯(1.41 mL, 8.0 mmol)、Bu₄NI(148 mg, 0.40 mmol)及 K₂CO₃(2.76 g, 20 mmol), 並在室溫下攪拌隔夜。該反應經 Et₂O 稀釋, 用 NaHCO₃ 飽和水溶液及鹽水(利用反萃取)洗滌, 用 MgSO₄ 乾燥, 過濾及在真空下濃縮。藉由矽膠層析法(梯度 0-50% EtOAc/己烷)純化殘餘物以提供烷基化產物 47 為玻璃狀固體(2.36 g, 91%產出率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.28-7.36 (m, 5 H), 7.10-7.18 (m, 2 H),

7.03 (s, 1 H), 6.97 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.77-6.84 (m, 2 H), 5.33 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.21 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.12 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.48-4.54 (m, 3 H), 4.38 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 4.06 (t, $J=6.3$ Hz, 2 H), 3.83-3.96 (m, 2 H), 3.66 (t, $J=6.2$ Hz, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.04-2.12 (m, 2 H), 2.01 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H); MS (ES+) $[M+NH_4]^+=668$.

【0196】 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-甲基-3-(4-(3-((甲磺醯基)氧基)丙氧基)苯甲基)苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(48)之製備。在大氣壓力下的氫氣中用 THF(36 mL) 中的 10% Pd/C (50% 濕基, 0.38 g, 0.18 mmol) 氫化 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-(苄氧基)丙氧基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(47, 2.36 g, 3.6 mmol) 18 小時。該反應經矽藻土過濾及在真空下濃縮。藉由矽膠層析法 (梯度 0-70% EtOAc/己烷) 純化殘餘物以提供對應醇為白色固體 (1.90 g, 93% 產出率)。

【0197】 在氮氣下的 CH_2Cl_2 (34 mL) 中溶解此材料。添加三乙胺(0.61 mL, 4.4 mmol), 然後添加甲磺醯基氯化物(0.32 mL, 4.1 mmol)。將該反應攪拌 2 小時。該反應經 EtOAc 稀釋, 用 1 M 的 HCl 水溶液、 H_2O 及鹽水 (利用反萃取) 洗滌, 用 $MgSO_4$ 乾燥, 過濾及在真空下濃縮, 以提供甲磺酸鹽 48 為白色泡沫 (2.20 g, 100% 產出率)。 ^1H NMR (400 MHz, 氫仿-d) δ ppm 7.10-7.18 (m, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 6.99 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.75-6.85 (m, 2 H), 5.33 (t, $J=9.3$ Hz, 1 H), 5.21 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H), 5.12 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.52 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 4.45 (t,

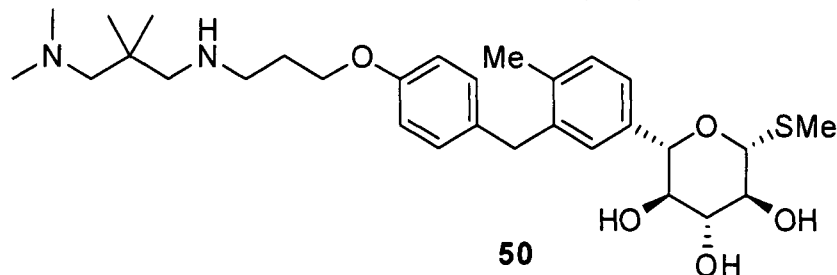
$J=6.1$ Hz, 2 H), 4.39 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H), 4.06 (t, $J=5.9$ Hz, 2 H), 3.83-3.96 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.18-2.28 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H); MS (ES+) $[M+NH_4]^+=656$.

【0198】 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基)丙氧基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇(49)之製備。在氮氣下的異丙醇(3.9 mL)及 CH_3CN (3.9 mL) 中溶解 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-甲基-3-(4-(3-((甲基磺醯基)氧基)丙氧基)苯甲基)苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(48, 1.23 g, 1.9 mmol)及 2-胺基-2-甲基丙-1-醇(0.52 g, 5.8 mmol)。將該反應在 $90^\circ C$ 加熱隔夜，然後冷卻至室溫。該反應經 EtOAc 稀釋，用 $NaHCO_3$ 飽和水溶液及鹽水（利用反萃取）洗滌，用 $MgSO_4$ 乾燥，過濾及在真空下濃縮。藉由矽膠層析法（梯度 0-10% [10% $NH_4OH/MeOH$] CH_2Cl_2 ）純化殘餘物以提供 1.04 g 之受保護糖為白色固體。

【0199】 在氮氣下的 $MeOH$ (16 mL)中溶解此材料且用 $NaOMe$ (0.19 mL, $MeOH$ 中 25 重量%，0.8 mmol) 處理 2 小時。在真空下濃縮該反應，並藉由 C18 插塞(plug) (0-25-80% $MeOH/H_2O$)純化殘餘物。藉由預備 HPLC (C18 30x250 mm 柱體，5-80% $CH_3CN/10$ mM 甲酸銨水溶液，45 mL/分鐘) 再次純化材料，在 H_2O 中溶解及凍乾，以提供胺基醇之甲酸鹽 49 為白色固體 (710 mg, 68%產出率)。 ^1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ ppm 7.11-7.21 (m, 3 H), 7.07 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H),

6.86 (m, $J=8.6$ Hz, 2 H), 4.39 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 4.06-4.15 (m, 3 H), 3.88-3.98 (m, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 3.34-3.50 (m, 3 H), 3.18 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.08-2.18 (m, 2 H), 1.32 (s, 6 H); MS (ES+) $[M+H]^+=506$.

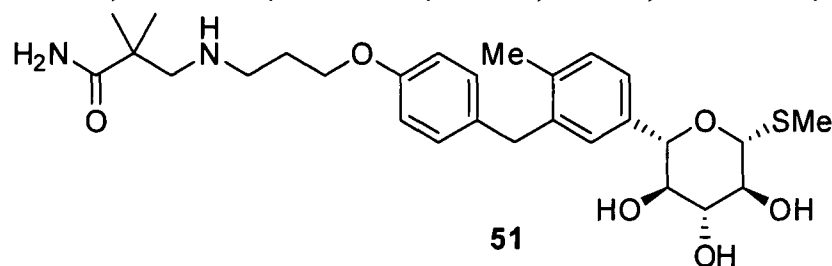
【0200】 6.25. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((3-(二甲基)-2,2-二甲丙基)胺基)丙氧基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇(50)之製備



【0201】 在氮氣下的異丙醇(4 mL)及 CH_3CN (4 mL)中溶解 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-甲基-3-(4-(3-((甲基磺醯基)氧基)丙氧基)苯甲基)苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(48, 1.28 g, 2.0 mmol)及 $\text{N}^1, \text{N}^1, 2, 2$ -四甲基丙烷-1,3-二胺(0.64 mL, 4.0 mmol)。將該反應在 90°C 加熱隔夜，然後冷卻至室溫。添加 MeOH(8 mL)及甲氧化鈉(0.69 mL, MeOH 中 25 重量%，3.0 mmol)，且將該反應攪拌 2 小時，然後用乙酸中和，並在真空下濃縮。藉由預備 HPLC (C18 30x250 mm 柱體，5-60% CH_3CN /10 mM 甲酸銨水溶液，45 mL/分鐘與 C18 30x100 mm 柱體，5-92% MeOH/ H_2O (與 0.1%甲酸一起)，45 mL/分鐘)純化殘餘物兩次及凍乾，以提供甲酸鹽產物 50 為白色固體(0.52 g, 44%產出率)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 7.11-7.20 (m, 3 H), 7.08 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H),

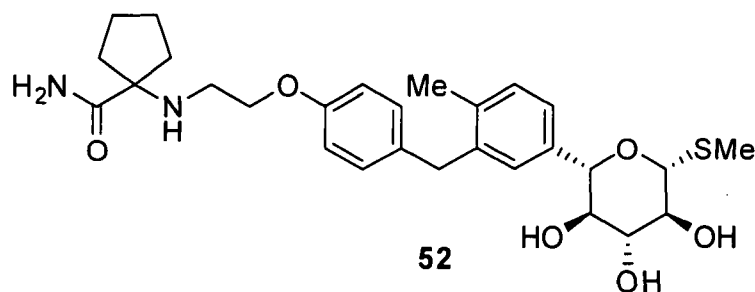
6.86 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 4.39 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.08-4.15 (m, 3 H), 3.94 (s, 2 H), 3.34-3.49 (m, 3 H), 3.20 (t, $J=6.8$ Hz, 2 H), 3.04 (s, 2 H), 2.62 (s, 2 H), 2.32 (s, 6 H), 2.19 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H) 2.10-2.18 (m, 2 H), 1.05 (s, 6 H); MS (ES+) $[M+H]^+=547$.

【0202】 6.26. 2,2- 二 甲 基 -3-((3-(4-(2- 甲 基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三 羥 基 -6-(甲 硫 基)四 氫 -2H-吡 喃 -2-基)苯 甲 基)苯 氧 基)丙 基)胺 基)丙 醯 胺(51)之 製 備



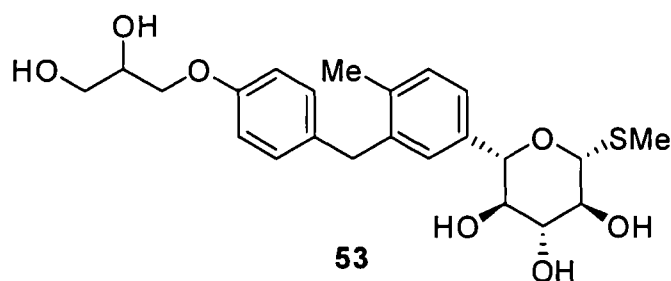
【0203】 使用與製備胺 50 相同的過程，使用 3-胺基-2,2-二甲基丙醯胺，以提供產物 51。藉由預備 HPLC (C18 30x100 mm 柱體，5-60% CH₃CN/10 mM 甲酸銨水溶液，45 mL/分鐘) 純化材料及凍乾以提供甲酸鹽產物為白色固體。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 7.11-7.21 (m, 3 H), 7.06 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 6.88 (m, $J=8.3$ Hz, 2 H), 4.39 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 4.05-4.16 (m, 3 H), 3.94 (s, 2 H), 3.35-3.53 (m, 3 H), 3.23 (t, $J=6.9$ Hz, 2 H), 3.07 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.16-2.24 (m, 2 H), 2.14 (s, 3 H), 1.33 (s, 6 H); MS (ES+) $[M+H]^+=533$.

【0204】 6.27. 1-((2-(4-(2- 甲 基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三 羥 基 -6-(甲 硫 基)四 氫 -2H-吡 喃 -2-基)苯 甲 基)苯 氧 基)乙 基)胺 基)環 戊 烷 甲 醯 胺 基(52)之 製 備



【0205】 使用與製備胺 **50** 相同的過程，使用 1-胺基環戊烷甲醯胺，以提供產物 **52**。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7.11-7.21 (m, 3 H), 7.06 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 6.85 (m, $J=8.6$ Hz, 2 H), 4.39 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.12 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 4.06 (t, $J=4.9$ Hz, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 3.34-3.54 (m, 3 H), 2.92 (t, $J=4.8$ Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 2.06-2.13 (m, 2 H), 1.75-1.83 (m, 6 H); MS (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+=531$.

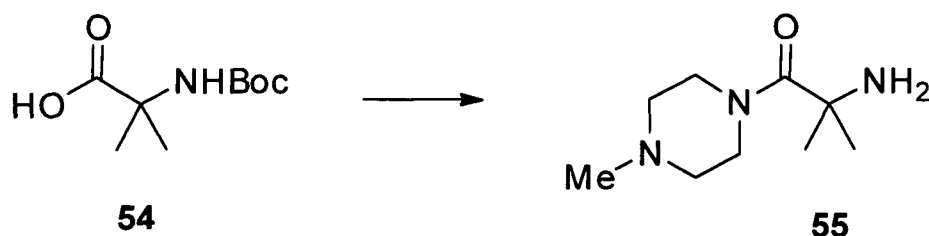
【0206】 6.28. (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2,3-二羥基丙氧基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇(**53**)之製備



【0207】 在氮氣下將三乙胺(1.4 μL ，0.010 mmol)及縮水甘油(10 μL ，0.15 mmol)添加至 EtOH(1 mL) 中的 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-羥苄基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(**37**，50 mg，0.10 mmol)之溶液中。將該反應在 80°C 加熱隔夜，然後再次充有三乙胺及縮水甘油，並在 90°C 加熱 5 小時。將該反應冷卻至室溫，用 EtOAc 稀釋，用 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水（利用反萃取）

洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾及在真空中濃縮。藉由預備 HPLC (C18 30x100 mm 柱體，20-60% CH_3CN /10 mM 甲酸銨水溶液，45 mL/分鐘) 純化材料兩次及凍乾以提供二醇 **53** 為白色固體 (12 mg, 27% 產出率)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm 7.10-7.19 (m, 3 H), 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 6.81-6.88 (m, 2 H), 4.39 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H), 4.12 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 3.89-4.05 (m, 5 H), 3.59-3.71 (m, 2 H), 3.35-3.49 (m, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H); MS (ES+) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+=468$.

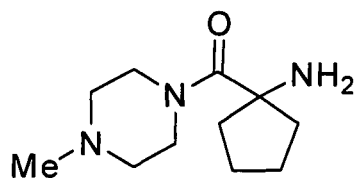
【0208】 6.29. 2-胺基-2-甲基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-酮 (**55**)之合成



【0209】 在 250 mL 之 THF 中攪拌 2-((第三丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸 (Boc-Aib-OH, **54**, 10.0 g, 49.2 mmol)、EDC·HCl (11.3 g, 59.0 mmol)、HOBt (9.97 g, 73.8 mmol) 及 DIPEA (25.6 mL, 148 mmol) 直至所有固體溶解。添加 N-甲基-哌嗪 (10.9 mL, 98.4 mmol) 且將該反應在室溫下攪拌 18 小時。用 300 mL 之 EtOAc 稀釋混合物及用 NaHCO_3 飽和水溶液洗滌兩次。然後有機層經鹽水洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾，並在真空中移除溶劑。在 300 mL 之 CH_3CN 中溶解此粗料。用 10 分鐘添加 HCl (二噁烷中 4N, 49 mL, 196 mmol)。將該反應攪拌 8 小時，在此期間該產物形成白色沉澱物。該產物經過過濾，用 CH_2Cl_2 洗滌，並在高真空乾燥隔夜，以提供產物 **55**

爲雙鹽酸鹽 (10.4 g , 82% 產出率) 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.30 (br. s., 3 H), 4.35 (d, $J=13.6$ Hz, 2 H), 3.52 (br. s., 2 H), 3.41 (d, $J=11.1$ Hz, 2 H), 3.01 (q, $J=11.1$ Hz, 2 H), 2.77 (d, $J=3.5$ Hz, 3 H), 1.56 (s, 6 H). MS (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+=186$.

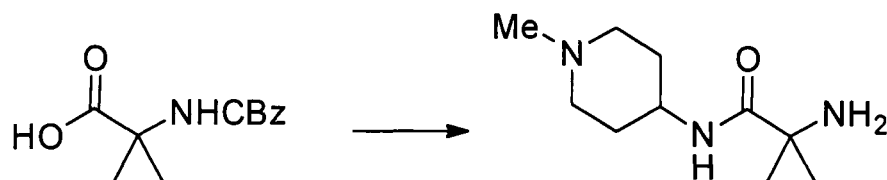
【0210】 6.30. (1-胺基環戊基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(56)之製備



56

【0211】 使用與製備醯胺 55 相同的過程，從 1-((第三丁氧基羰基)胺基)環戊烷羧酸開始，以提供產物 56。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.56 (br. s., 1 H), 8.32 (br. s., 3 H), 3.41 (d, $J=11.6$ Hz, 4 H), 3.05 (q, $J=10.6$ Hz, 2 H), 2.76 (d, $J=4.3$ Hz, 3 H), 2.10-2.22 (m, 2 H), 1.81-2.02 (m, 8 H). MS (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+=212$.

【0212】 6.31. 2-胺基-2-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)丙醯胺(58)之製備



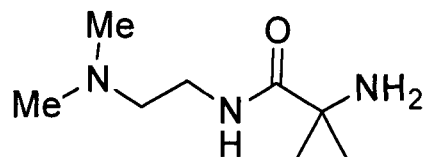
57

58

【0213】 在 500 mL 之 THF 中攪拌 2-(((苄氧基)羰基)胺基)-2-甲基丙酸(Z-Aib-OH, 57, 25.0 g, 105 mol)、EDC·HCl(24.2 g,

126 mmol)、HOBt(21.2 g, 157 mmol)及 DIPEA(54.9 mL, 315 mmol)直至所有固體溶解。添加 N-甲基吡啶-4-胺(15.9 mL, 126 mmol)且將該反應在室溫下攪拌 18 小時。用 600 mL 之 EtOAc 稀釋混合物及用 NaHCO₃ 飽和水溶液洗滌兩次。然後有機層經鹽水洗滌, 用 MgSO₄ 乾燥, 過濾, 並在真空中移除溶劑。在 150 mL 之 THF 及 150 mL 之 MeOH 中溶解此粗料。添加 Pd/C (10%濕基, 2.92 g)並在大氣氫壓下將該反應攪拌 8 小時。用矽藻土過濾掉該反應中過量 MeOH, 在真空中移除溶劑, 且在高真空下將所得淡黃固體乾燥隔夜, 以提供產物 **57** 為游離鹼 (17.4 g, 85%產出率)。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.54 (br. s., 1 H), 3.62-3.77 (m, 1 H), 2.75 (d, J=11.6 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.11 (t, J=10.9 Hz, 2 H), 1.89 (dq, J=12.6, 3.8 Hz, 2 H), 1.48 (qd, J=11.5, 3.5 Hz, 2 H), 1.30-1.39 (m, 6 H). [M+H]⁺=200.

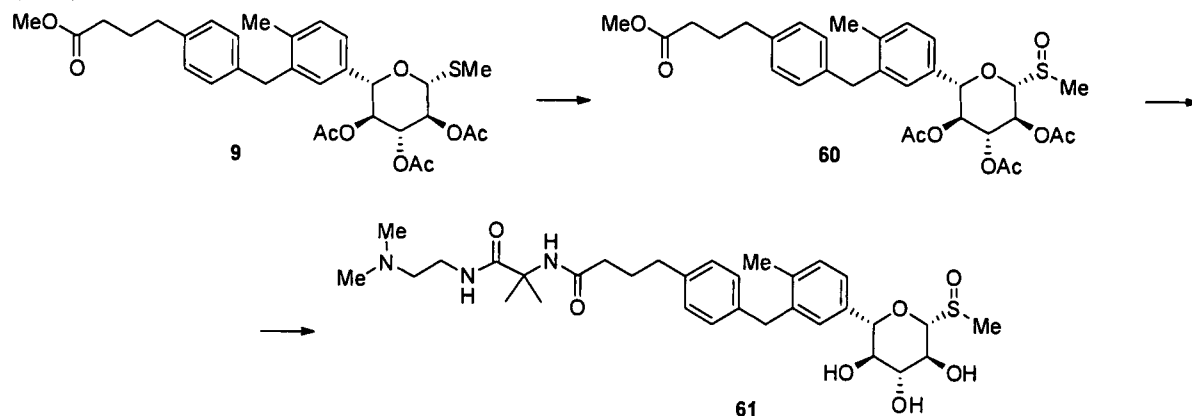
【0214】 6.32. 2-胺基-N-(2-(二甲胺基)乙基)-2-甲基丙醯胺 (**59**)之製備



59

【0215】 使用與製備醯胺 **57** 相同的過程, 使用 N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺, 以提供產物 **59**。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.78 (br. s., 1 H), 3.31 (q, J=6.1 Hz, 2 H), 2.42 (t, J=6.2 Hz, 2 H), 2.25 (s, 6 H), 1.68 (br. s., 2 H), 1.36 (s, 6 H). [M+H]⁺=174.

【0216】 6.33. N-(1-((2-(二甲胺基)乙基)胺基)-2-甲基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-((S)-甲亞磺基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺 (61)之製備



【0217】 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-甲氧基-4-氧丁基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-((S)-甲亞磺基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(60)之製備。將過乙酸（在稀釋 HOAc 中 32%，0.12 mL，0.512 mmol）在 0°C 添加至 1 mL 之 HOAc 及 2 mL 之 CH₃CN 中的(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-甲氧基-4-氧丁基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(9，100 mg，0.170 mmol)之溶液中。將該反應在 0°C 攪拌 20 分鐘。用 1N 的 NaOH 水溶液中止該反應，然後用 EtOAc 萃取兩次。組合的有機層經鹽水洗滌，用 MgSO₄ 乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，以提供亞磺 60（60 mg，58%產出率）之 2:1 非對映體混合物，該混合物被送至下一步驟而無需進一步提純。¹H NMR (400 MHz, 氫仿-d, 在 S 處的非對映體之 2:1 混合物，指定為主要 H_a 及微量 H_b) δ ppm 7.11-7.17 (m, 2 H), 7.05 – 7.09 (m, 2 H), 6.97-7.02 (m, 3 H), 5.59 (t, J=9.3 Hz, 1 H_b), 5.46 (t, J=9.3 Hz, 1 H_b), 5.41 (t, J=9.6 Hz, 1 H_a), 5.21 (t,

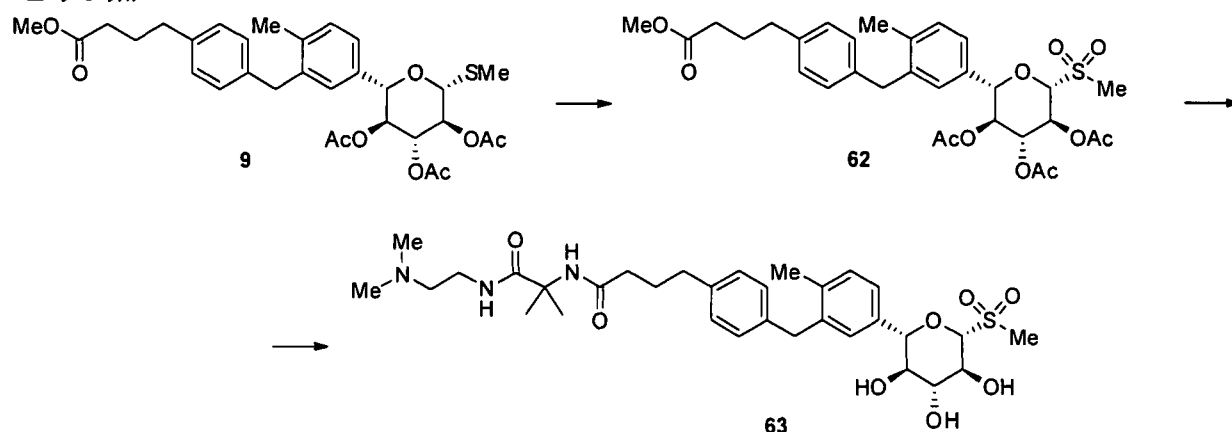
$J=9.9$ Hz, 1 H_a), 5.17 (t, $J=9.3$ Hz, 1 H_b), 5.13 (t, $J=9.9$ Hz, 1 H_a), 4.50 (t, $J=10.4$ Hz, 1 H_a), 4.48 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H_a), 4.46 (d, $J=10.1$ Hz, 1 H_b), 4.31 (d, $J=10.1$ Hz, 1 H_b), 3.93 (m, 2 H_b), 3.92 (m, 2 H_a), 3.66 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H_a), 2.64 (s, 3 H_b), 2.61 (t, $J=7.8$ Hz, 2 H), 2.33 (t, $J=7.3$ Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H_a), 2.08 (s, 3 H_b), 2.02 (s, 3 H_b), 2.01 (s, 3 H_a), 1.93 (quin, $J=7.3$ Hz, 2 H), 1.75 (s, 3 H_a), 1.74 (s, 3 H_b). MS (ES+) $[M+H]^+=603$.

【0218】 N-(1-((2-(二甲胺基)乙基)胺基)-2-甲基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-((S)-甲亞磺醯基)-四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺(61)之製備。亞磺 60(60 mg, 0.10 mmol)懸浮在 2.5 mL 之 MeOH/H₂O/THF 之 2:2:1 混合物中。添加 LiOH(24 mg, 1.0 mmol)。將該反應在室溫下攪拌 4 小時，在此時間之後起始材料變為溶液。用 NaHSO₄ 飽和水溶液中止該反應。用 EtOAc 萃取此酸性層三次。組合的有機層經鹽水洗滌，用 MgSO₄ 乾燥，過濾，並在真空中移除溶劑。在 1 mL 之 CH₃CN 中溶解此粗殘餘物。添加 EDC·HCl(31 mg, 0.16 mmol)、HOBT(31 mg, 0.16 mmol)及 DIPEA(50 μ L, 0.30 mmol)，並攪拌 10 分鐘。添加 0.5 mL 之 CH₃CN 中的 2-胺基-N-(2-(二甲胺基)乙基)-2-甲基-丙醯胺(30 mg, 0.17 mmol)。將該反應在室溫下攪拌隔夜。在反應完成後，在真空中移除溶劑。藉由預備 HPLC (C18 30x100 mm 柱體，5-95% MeOH/10 mM 甲酸水溶液，45 mL/分鐘)純化殘餘物以提供亞磺 61 為甲酸鹽(23 mg, 35%產出

率) 作為亞礬之 2:1 非對映體混合物。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4 , 在 S 處的非對映體之 2:1 混合物, 指定為主要 H_a 及微量 H_b) δ ppm 8.54 (br. s, 1 H, 甲酸鹽), 7.14 – 7.19 (m, 3 H), 7.04 – 7.10 (m, 4 H), 4.47 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H_a), 4.28 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H_b), 4.26 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H_a), 4.12 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H_b), 3.97 (s, 3 H_b), 3.96 (s, 3 H_a), 3.82 (t, $J=9.6$ Hz, 1 H_b), 3.68 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H_a), 3.60 (t, $J=9.0$ Hz, 1 H_b), 3.58 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H_a), 3.45 (t, $J=5.6$ Hz, 2 H), 3.39 – 3.47 (m, 1 H_a +1 H_b), 2.91 (t, $J=5.1$ Hz, 2 H), 2.73 (s, 3 H_a), 2.64 (s, 6 H), 2.61 (s, 3 H_b), 2.60 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H_a), 2.21 (s, 3 H_b), 2.21 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 1.87 (quin, $J=7.3$ Hz, 2 H), 1.41 (s, 6 H). MS (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+=618$.

【0219】 6.34. N-(1-((2-(二甲胺基)乙基)胺基)-2-甲基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(甲基磺醯基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺(63)

之製備



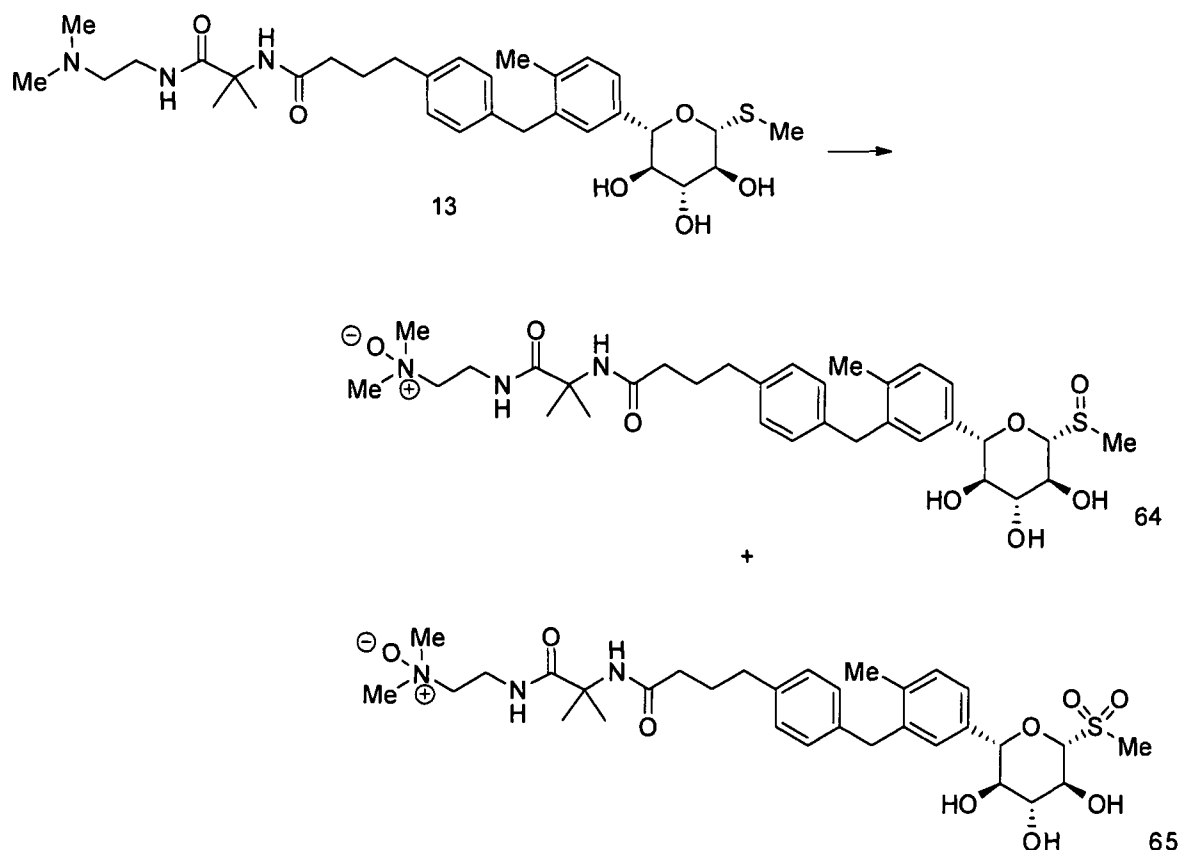
【0220】 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-甲氧基-4-氧丁基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲基磺醯基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三

醋酸酯(**62**)之製備。在 1.5 mL 之 CH_3CN 及 0.3 mL 之 MeOH 中溶解尿素過氧化氫(Urea hydrogen peroxide; UHP, 48 mg, 0.512 mmol)及鄰苯二甲酸酐(151 mg, 1.02 mmol)。添加在 2 mL 之 CH_3CN 中溶解的(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-甲氧基-4-氧丁基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三基三醋酸酯(**9**, 100 mg, 0.170 mmol)。將該反應在室溫下攪拌 16 小時。將該反應添充額外的 UHP(12 mg, 0.128 mmol)及鄰苯二甲酸酐(38 mg, 0.255 mmol)，並攪拌 1 小時。在完全轉化至磺後，用 NaHCO_3 飽和水溶液中止反應。用 EtOAc 萃取此水溶液層三次。組合的有機層經鹽水洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾且在真空中移除溶劑，以提供磺 **62** (95 mg, 92% 產出率)，磺 **62** 被送至下一步驟而無需進一步提純。 ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ ppm 7.11-7.20 (m, 2 H), 7.08 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 6.93-7.04 (m, 3 H), 5.57 (t, $J=9.7$ Hz, 1 H), 5.41 (t, $J=9.3$ Hz, 1 H), 5.17 (t, $J=9.7$ Hz, 1 H), 4.49 (d, $J=9.7$ Hz, 1 H), 4.52 (d, $J=9.7$ Hz, 1 H), 3.93 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 2.92 (s, 3 H), 2.62 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.33 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 2.02 (s, 3 H), 1.94 (quin, $J=7.5$ Hz, 2 H), 1.75 (s, 3 H). MS (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+=619$.

【0221】 N-(1-((2-(二甲胺基)乙基)胺基)-2-甲基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲基磺基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁基胺(**63**)之製備。磺 **62**(95 mg, 0.15 mmol)懸浮在 5 mL 之 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ 之 2:2:1 混合物中。添加 LiOH (37 mg, 1.53 mmol)。將該反應

在室溫下攪拌 4 小時，在此時間之後起始材料變為溶液。用 NaHSO_4 飽和水溶液中止該反應。用 EtOAc 萃取此酸性層三次。組合的有機層經鹽水洗滌，用 MgSO_4 乾燥，過濾，並在真空中移除溶劑。在 1.5 mL 之 CH_3CN 中溶解此粗殘餘物。添加 $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ (43 mg, 0.22 mmol)、 HOBt (43 mg, 0.22 mmol) 及 DIPEA (75 μL , 0.30 mmol)，並攪拌 10 分鐘。添加 0.5 mL 之 CH_3CN 中的 2-胺基-N-(2-(二甲胺基)乙基)-2-甲基丙醯胺 (30 mg, 0.45 mmol)。將該反應在室溫下攪拌隔夜。在反應完成後，在真空中移除溶劑。藉由預備 HPLC (C18 30x100 mm 柱體, 5-95% $\text{MeOH}/10\text{ mM}$ 甲酸水溶液, 45 mL/分鐘) 純化殘餘物以提供標題化合物 **63** 為甲酸鹽 (30 mg, 30% 產出率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ ppm 8.54 (br. s, 1 H, 甲酸鹽), 7.12-7.22 (m, 3 H), 7.10 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2 H), 7.06 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2 H), 4.52 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1 H), 4.28 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.88 (t, $J=9.2\text{ Hz}$, 1 H), 3.56 (t, $J=8.9\text{ Hz}$, 1 H), 3.45 (t, $J=5.3\text{ Hz}$, 2 H), 3.41 (t, $J=9.3\text{ Hz}$, 1 H), 2.93 (s, 3 H), 2.89 (t, $J=5.3\text{ Hz}$, 2 H), 2.64 (s, 6 H), 2.61 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 2 H), 2.21 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 5 H), 2.14-2.29 (m, 3 H), 1.88 (quin, $J=7.5\text{ Hz}$, 2 H), 1.41 (s, 6 H). MS (ES^+) $[\text{M}+\text{H}]^+=634$.

【0222】 6.35. 亞砷/N-氧化物(64)與砷/N-氧化物(65)之製備



【0223】 將間氯過苯甲酸(22 mg, 0.125 mmol)添加至 0.5 mL 之 CH_2Cl_2 中的 N-(1-((2-(二甲胺基)乙基)胺基)-2-甲基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺(**13**, 30 mg, 0.050 mmol)之溶液中。將該反應攪拌 5 分鐘並在真空中移除溶劑。藉由預備 HPLC (C18 30x100 mm 柱體, 5-100% $\text{CH}_3\text{CN}/10 \text{ mM}$ 甲酸銨水溶液, 45 mL/分鐘)純化殘餘物以提供氧化產物 **64** (16 mg, 50%產出率)及產物 **65** (3 mg, 9%產出率)。

【0224】 N,N-二甲基-2-(2-甲基-2-(4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-((S)-甲亞磺醯基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺基)丙醯胺基)乙胺氧化物 (**64**, 在 S 處的非對映體之 2:1 混合物, 指定為主要 H_a 及微

量 H_b) : ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.46 (s, 2 H, 甲酸鹽), 7.14 – 7.26 (m, 3 H), 7.04 – 7.10 (m, 4 H), 4.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H_a), 4.27 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H_b), 4.26 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H_a), 4.12 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H_b), 3.97 (s, 3 H_b), 3.96 (s, 3 H_a), 3.82 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H_b), 3.68 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H_a), 3.59 (t, $J=8.9$ Hz, 1 H_b), 3.58 (t, $J=8.9$ Hz, 1 H_a), 3.43 (t, $J=6.1$ Hz, 2 H), 3.41 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H_a +1 H_b 重疊), 3.20 (s, 6 H), 2.72 (s, 3 H_a), 2.62 (s, 3 H_b), 2.60 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H_a), 2.22 (s, 3 H_b), 2.20 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 1.86 (quin, $J=7.6$ Hz, 2 H), 1.41 (s, 6 H). MS (ES+) $[M+H]^+=634$.

【0225】 N,N- 二 甲 基 -2-(2- 甲 基 -2-(4-(4-(2- 甲 基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R) -3,4,5-三羥基-6-(甲基磺醯基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺基)丙醯胺基)乙胺氧化物 (65) : ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ ppm 8.41 (s, 1 H, 甲酸鹽), 7.12-7.23 (m, 3 H), 7.09 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 7.05 (d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 4.52 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 4.28 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.96 (s, 2 H), 3.88 (t, $J=9.2$ Hz, 1 H), 3.64 (t, $J=5.7$ Hz, 2 H), 3.56 (t, $J=9.0$ Hz, 1 H), 3.45 (t, $J=5.7$ Hz, 2 H), 3.41 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H), 3.23 (s, 6 H), 2.93 (s, 3 H), 2.60 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.20 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 1.87 (quin, $J=7.6$ Hz, 2 H), 1.41 (s, 6 H). MS (ES+) $[M+H]^+=650$.

【0226】 6.36. 額外化合物

【0227】 使用類似於上文所述之彼等過程的過程製備本發明之眾多額外化合物。彼等化合物包括在表 1 中。標題為

「SLGT1」與「SGLT2」兩列提供如下文所述獲得之人類 SGLT1 IC₅₀ 與 SGLT1 IC₅₀ 量測，其中：「***」表示小於 0.01 μM 之值；「**」表示小於 0.1 μM 之值；「*」表示小於 1 μM 之值；及「--」表示未量測或超過 μM 之值。

表 1

化學名稱	SGL T1	SGL T2	LCMS [M+H]
(E)-3-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)-1-(4-甲基哌嗪-1- 基)丙-2-烯-1-酮	**	***	513
1-(2-(二甲胺基)乙基)-4,4-二甲基 -2-(3-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丙基)-1H-咪唑基 -5(4H)-酮	***	***	584
4-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丁酸	*	***	500 [M+NH ₄]

4-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)-N-(1-羥基-2-甲 基丙-2-基)丁醯胺	***	***	554
4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁酸	**	***	464 [M+NH ₄]
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氨基 -3-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧 基)苯甲基)苯基)-6-(甲硫基)四氫 -2H-吡喃-3,4,5-三醇	**	***	516 [M+NH ₄]
N-(1-羥基-2-甲基丙-2- 基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁醯胺	***	***	518

(S,E)-2-胺基-5-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)戊-4-烯酸	**	***	474
N-(1,3-二羥基-2-(羥甲基)丙-2- 基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁醯胺	***	***	550
N-(1-胺基-2-甲基-1-氧丙-2- 基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁醯胺	***	***	531
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-乙氧苄 基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫 -2H-吡喃-3,4,5-三醇	**	***	422 [M+NH ₄]
2-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)乙酸	*	**	472 [M+NH ₄]

2-(2-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)乙醯胺基)-2-甲基 丙醯胺	**	***	539
N-(2-甲基-1-(4-甲基哌嗪-1- 基)-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁醯胺	***	***	614
2-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)-N-(1,3-二羟基 -2-(羟甲基)丙-2-基)乙醯胺	**	***	558
2-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)-N-(2-甲基-1-(4- 甲基哌嗪-1-基)-1-氧丙-2-基)乙醯 胺	**	***	622

(S)-2-胺基-6-(4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁醯胺基)己酸	***	***	575
(S)-2-胺基-6-(2-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)乙醯胺基)己酸	**	***	583
(S)-2-胺基-6-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)己酸	**	***	526
(E)-N-(1,3-二羥基-2-(羥甲基)丙 -2-基)-5-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)戊-4-烯醯胺	***	***	562

(E)-N-(1-胺基-2-甲基-1-氧丙-2-基)-5-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)戊-4-烯醯胺	***	***	543
(E)-N-(2-甲基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧丙-2-基)-5-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)戊-4-烯醯胺	***	***	626
N1,N3-雙(1-胺基-2-甲基-1-氧丙-2-基)-2-((E)-3-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)烯丙基)丙二醯胺	**	***	671
N-(1,3-二羥基-2-(羥甲基)丙-2-基)-5-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)戊醯胺	***	***	564

N-(1-胺基-2-甲基-1-氧丙-2-基)-5-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)戊醯胺	***	***	545
5-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)戊-1-酮	**	***	543
N-(2-甲基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧丙-2-基)-5-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)戊醯胺	***	***	628
N-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-5-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)戊醯胺	***	***	532

(S)-2-胺基-4-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丁酸	--	**	498
(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-氯苯甲 基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫 -2H-吡喃-3,4,5-三醇	**	***	412 [M+NH ₄]
4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)-1-(4-甲基哌嗪-1- 基)丁-1-酮	**	***	529
(S)-2-胺基-6-(5-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)戊醯胺基)己酸	**	***	589
4-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)-N-(1,3-二羥基 -2-(羥甲基)丙-2-基)丁醯胺	**	***	586

N-(1-胺基-2-甲基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-氨基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁醯胺	***	***	567
2-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)乙酸	--	**	452 [M+NH ₄]
4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁酸	--	**	480 [M+NH ₄]
(S,R,S,R,R)-N,N'-((甲基氮烷二基)雙(丙烷-3,1-二基))雙(4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺)	***	***	1002

2-甲基-2-(2-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)乙酰胺基)丙酰胺	**	***	519
2,2-二甲基-3-(2-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)乙酰胺基)丙酰胺	**	***	533
N-(1-胺基-2-甲基-1-氧丙-2- 基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丁酰胺	***	***	547
N-(1-羧基-2-甲基丙-2- 基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丁酰胺	***	***	534

2-(4-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丁醯胺基)-2-甲基 丙酸	--	**	568
N-(1,3-二羧基-2-(羧甲基)丙-2- 基)-2-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)乙醯胺	**	***	538
N-(1,3-二羧基-2-(羧甲基)丙-2- 基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丁醯胺	***	***	566
4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)-1-(4-甲基哌嗪-1- 基)丁-1-酮	**	***	545

N-(2-甲基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁酰胺	***	***	630
2-甲基-2-(5-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)戊酰胺基)丙酸	--	**	546
(S)-2-氨基-5-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)戊酸	--	**	476
N-((S)-1-氨基-3-羟基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁酰胺	**	***	549

甲基 4-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丁酸酯	--	--	514 [M+NH ₄]
N-(1,3-二羥基-2-(羥甲基)丙-2- 基)-6-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)己醯胺	**	***	578
N-(1-胺基-2-甲基-1-氧丙-2- 基)-6-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)己醯胺	**	***	559
N-(3-胺基-2,2-二甲基-3-氧丙 基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丁醯胺	**	***	561

N-((S)-1-胺基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁醯胺	**	***	533
1-(4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁醯胺基)環戊烷甲醯胺基	***	***	573
N-(1,3-二羥丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁醯胺	***	***	536
N-((R)-1-胺基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁醯胺	***	***	533

(S)-2-(4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丁醯胺基)琥珀醯 胺	**	***	576
2-甲基-2-(3-(5-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)戊基)脲基)丙醯胺	**	***	574
1-(1-羥基-2-甲基丙-2- 基)-3-(5-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)戊基)尿素	**	***	561
N-(1-羥基-2-甲基丙-2- 基)-7-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)庚醯胺	**	***	560

N-(1,3-二羥基-2-(羥甲基)丙-2-基)-7-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)庚醯胺	**	***	592
4-(4-(2-氨基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)-N,N-雙(2-羥乙基)丁醯胺	**	***	570
N-(1-胺基-2-甲基-1-氧丙-2-基)-7-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)庚醯胺	**	***	573
N-((S)-1-胺基-3-羥基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-氨基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁醯胺	**	***	569

N-(3-胺基-2,2-二甲基-3-氧丙基)-4-(4-(2-氨基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁醯胺	**	***	581
第三丁基(2-(4-(2-氨基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)乙基)胺基甲酸酯	**	***	540
4-(4-(2-氨基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)-N-乙基丁醯胺	**	***	510
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇	***	***	496 [M+NH ₄]
2-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)乙醯胺	**	***	434

4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丁醯胺	**	***	462
4-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)-N,N-二乙基丁醯 胺	**	***	538
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-胺基 乙氧基)苯甲基)-4-氨基苯基)-6-(甲 硫基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇	**	***	440
(S,R,S,R,R,S,R,S,R,R)-N,N',N''-氮 基三(乙烷-2,1-二基))三(4-(4-(2- 甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5- 三羟基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃 -2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺)	**	***	1432
(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-甲氧苯 甲基)-4-(三氟甲氧基)苯基)-6-(甲 硫基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇	--	--	478 [M+NH ₄]

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2,3-二 羥基丙氧基)苯甲基)-4-甲基苯 基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃 -3,4,5-三醇	**	**	468 [M+NH ₄]
N-(2-胺基-2-氧乙基)-4-(4-(2-甲 基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三 羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2- 基)苯甲基)苯氧基)丁醯胺	**	***	519
N-(2-羥乙基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丁醯胺	**	***	506
4-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)-N-(1-羥基-2-甲 基丙-2-基)-N-甲基丁醯胺	**	***	568

4-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)-N-(2-嗎啉基環己 基)丁醯胺	**	***	649
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(5-(苄 胺基)戊基)苯甲基)-4-甲基苯 基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃 -3,4,5-三醇	**	***	536
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(5-胺基 戊基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲 硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇	**	***	446
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(5-(((S) -2,3-二羥基丙基)(2,3-二羥基丙 基)胺基)戊基)苯甲基)-4-甲基苯 基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃 -3,4,5-三醇	**	***	594

1-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁基)尿素	**	***	547
N-(1-胺基-2-甲基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-氯基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)-N-甲基丁醯胺	***	***	625 [M-H+甲 酸鹽]
N-(2-(4-(2-氯基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)乙基)-3-羥基-2,2-二甲基丙醯胺	***	***	540
N-乙基-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁醯胺	***	***	490

N-(2-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)乙基)丙醯胺	***	***	496
N-(2-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)乙基)-4-甲基哌嗪 -1-羧醯胺	***	***	566
4-甲基-N-(4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁基)哌嗪-1-羧醯胺	**	***	558
1-(1,3-二羧基-2-(羧甲基)丙-2- 基)-3-(4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁基)尿素	***	***	579

2-甲基-2-(3-(4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁基)脲基)丙醯胺	***	***	560
(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-胺基 丁基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲 硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇	***	***	432
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-(雙 (2,3-二羥基丙基)胺基)丁基)苯甲 基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫 -2H-吡喃-3,4,5-三醇	***	***	597 [M+NH ₄]
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-((2,3 -二羥基丙基)胺基)丁基)苯甲 基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫 -2H-吡喃-3,4,5-三醇	**	***	506
1-(2-(4-(2-氯基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)乙基)-3-(1-羥基 -2-甲基丙-2-基)尿素	***	***	555

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氨基 -3-(4-(2-(二乙胺基)乙氧基)苯甲 基)苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡 喃-3,4,5-三醇	***	***	496
N-(1,3-二羥基-2-甲基丙-2- 基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丁醯胺	**	**	550
1-(4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁基)胍	***	***	474
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-(二 乙胺基)丁基)苯甲基)-4-甲基苯 基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃 -3,4,5-三醇	***	***	488
(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-((1-羥 基-2-甲基丙-2-基)胺基)丁基)苯 甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四 氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇	**	***	504

(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-((1,3-二 羥基-2-(羥甲基)丙-2-基)胺基)丁 基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫 基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇	***	***	536
(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(4-氯丁基) 苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基) 四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇	***	***	468 [M+NH ₄]
1-((4-(4-(2-甲基 -5-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基 -6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯 甲基)苯基)丁基)胺基)環戊烷甲醯 胺基	**	***	543
2,2-二甲基-3-((4-(4-(2-甲基 -5-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基 -6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯 甲基)苯基)丁基)胺基)丙醯胺	***	***	531
3-羥基-2,2-二甲基-N-(4-(4-(2-甲 基-5-(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁基)丙醯胺	***	***	532

N-(4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁基)丙酰胺	***	***	488
2-(3-(3-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丙基)脲基)-2-甲 基丙酰胺	***	***	582
N-(3-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丙基)-3-羟基-2,2- 二甲基丙胺	**	***	554
1-(3-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丙基)胍	***	***	496

1-(2-(4-(2-氨基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)乙基)胍	***	***	482
2-甲基-2-(4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁醯胺基)丙酸	**	***	532
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氨基 -3-(4-(2-(呱啶-4-基胺基)乙氧基) 苯甲基)苯基)-6-(甲硫基)四氢 -2H-吡喃-3,4,5-三醇	**	***	523
N-(2-甲基-1-(4-甲基哌嗪-1- 基)-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟 基-6-(甲亞磺醯基)四氢-2H-吡喃 -2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺	**	***	647 [M+NH ₄]

4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)-N-(1-(4-甲基哌嗪 -1-羰基)環戊基)丁醯胺	***	***	640
4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪 -1-羰基)四氫-2H-吡喃-4-基)丁醯 胺	***	***	656
4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)-N-(1-(4-甲基哌嗪 -1-羰基)環丙基)丁醯胺	***	***	612
N-(2-甲基-1-嗎啉基-1-氧丙-2- 基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁醯胺	***	***	601

第三丁基 4-(2-甲基-2-(4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺基)丙醯基)哌嗪-1-羧酸鹽	***	***	700
N-(1-(4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺	***	***	644
N-(2-甲基-1-(4-甲基呱啶-1-基)-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺	***	***	613
第三丁基(1-(2-甲基-2-(4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺基)丙醯基)呱啶-4-基)胺基甲酸酯	***	***	714

第三丁基 4-(2-甲基-2-(4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺基)丙醯胺基)呋啶-1-羧酸鹽	***	***	714
N-(2-甲基-1-氧基-1-(呋啶-4-基胺基)丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺	***	***	614
4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧乙基)丁醯胺	***	***	586
2,2-二甲基-3-((2-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)乙基)胺基)丙醯胺	***	***	519

(S,R,S,R,R)- 1,1'-(4,4'-(丙烷-1,3-二基))雙(哌嗪-4,1-二基))雙(4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁-1-酮)	***	***	1069
N-(2,2-二甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氧丙基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺	***	***	628
2,2-二甲基-3-((4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁基)胺基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-酮	***	***	614
2-甲基-2-((4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁基)胺基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-酮	***	***	600

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(2-((1- 羥基-2-甲基丙-2-基)胺基)乙氧 基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫 基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇	***	***	492
1-((2-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)乙基)胺基)環戊烷 甲醯胺基	**	***	531
N-(1-((2-(二甲胺基)乙基)(甲基) 胺基)-2-甲基-1-氧丙-2- 基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁醯胺	***	***	616
N-(2-甲基-1-(甲胺基)-1-氧丙-2- 基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁醯胺	***	***	545

2,2-二甲基-3-((3-(4-(2-甲基 -5-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基 -6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯 甲基)苯氧基)丙基)胺基)丙酯胺	***	***	533
(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((1-羟 基-2-甲基丙-2-基)胺基)丙氧基) 苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇	***	***	506
N-(1-((2-(二甲胺基)乙基)胺 基)-2-甲基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2- 甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5- 三羟基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃 -2-基)苯甲基)苯基)丁酯胺	***	***	602
N-(2-甲基-1-氧基-1-(哌嗪-1-基) 丙-2-基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁酯胺	***	***	600

4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)-N-(1-(4-甲基哌 嗪-1-羰基)環戊烷)丁醯胺	***	***	656
N-(2-甲基-1-嗎啉基-1-氧丙-2- 基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丁醯胺	***	***	617
N-(2-甲基-1-(4-甲基呱啶-1- 基)-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丁醯胺	***	***	629
N-(2,2-二甲基-3-(4-甲基哌嗪-1- 基)-3-氧丙基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丁醯胺	***	***	661 [M+NH ₄]

N-(1-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁醯胺	**	***	632
1-(2-(4-(2-甲基-5-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)乙基)胍	***	***	462
1-((3-(4-(2-甲基-5-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丙基)胺基)環戊烷甲醯胺基	***	***	545
(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((3-羟基-2,2-二甲丙基)胺基)丙氧基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇	***	***	520

(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((3-(二甲氨基)-2,2-二甲丙基)胺基)丙氧基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇	***	***	547
N-(2-甲基-1-((1-甲基呱啶-4-基)胺基)-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺	***	***	628
4-甲基-N-(2-(4-(2-甲基-5-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-羧醯胺	***	***	546
1-(1-羥基-2-甲基丙-2-基)-3-(2-(4-(2-甲基-5-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)乙基)尿素	**	***	535

2,2-二甲基-3-(3-(2-(4-(2-甲基 -5-((3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基 -6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯 甲基)苯氧基)乙基)脲基)丙酰胺	***	***	562
2,2-二甲基-3-(4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁酰胺基)丙酸	**	***	546
N-(3-((2-(二甲胺基)乙基)(甲基) 胺基)-2,2-二甲基-3-氧丙 基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁酰胺	--	**	630
N-(2,2-二甲基-3-氧基-3-(吡啶-4- 基胺基)丙基)-4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基 基-6-(甲硫基)四氢-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁酰胺	**	***	628

N-(2-胺基-2-甲基丙基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺	***	***	517
N-(1-((2-(二甲胺基)乙基)胺基)-2-甲基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁醯胺	***	***	618
N-(2-甲基-1-氧基-1-(呋啖-4-基胺基)丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁醯胺	***	***	630
N-(2-甲基-1-((1-甲基呋啖-4-基)胺基)-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁醯胺	***	***	644

(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((1,3-二 羧丙-2-基)胺基)丙氧基)苯甲 基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫 -2H-吡喃-3,4,5-三醇	***	***	508
(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((1,3-二 羧基-2-甲基丙-2-基)胺基)丙氧 基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫 基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇	***	***	539 [M+NH ₄]
2-甲基-2-(4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)丁醯胺基)丙酸	***	***	548
4-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丁腈	--	**	445 [M+NH ₄]
2-(5-(3-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羧 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丙基)-1H-四唑-1- 基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酮	***	***	611

2-(5-(3-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯基)丙基)-2H-四唑-2- 基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酮	***	***	611
N,N-二甲基-2-(4-(2-甲基 -5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥 基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基) 苯甲基)苯氧基)乙醯胺	**	***	432

【0228】 6.37. 活體外人類 SGLT1 抑制檢定

【0229】 人類鈉/葡萄糖共同轉運蛋白類型 1 (SGLT1；存取登記號 NP_000334；GI: 4507031) 經複製至 pIRESpuro2 載體用於哺乳動物表現 (結構：HA-SGLT1-pIRESpuro2)。

【0230】 用人類 HA-SGLT1-pIRESpuro2 載體轉染 HEK293 細胞且在 0.5 μg/mL 之嘌呤黴素參與下選擇成塊(bulk)穩定的細胞株。人類 HA-SGLT1 細胞維持在含有 10% FBS、1% GPS 及 0.5 μg/mL 之嘌呤黴素的 DMEM 培養基中。

【0231】 在含有 10% FBS、1% GPS 及 0.5 μg/mL 之嘌呤黴素的 DMEM 培養基中的 384 處孔板 (30,000 個細胞/孔) 內接種表現人類 HA-SGLT1 之 HEK293 細胞，然後在 37°C 下 5%的 CO₂ 中培養隔夜。然後用攝取緩衝液 (140 mM NaCl、2 mM KCl、1 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、10 mM HEPES、5 mM Tris、

1 mg/mL 牛血清白蛋白(bovine serum albumin; BSA), pH 7.3) 洗滌細胞。在有測試化合物或沒有測試化合物的情況下將 20 微升之攝取緩衝液添加至細胞。然後, 亦將含有 ^{14}C -AMG (100 nCi) 的 20 微升之攝取緩衝液添加至細胞。將細胞板在 37°C 下 5% 的 CO_2 中培養 1-2 小時。在用攝取緩衝液洗滌細胞後, 添加閃爍流體 (40 微升/孔) 且藉由使用閃爍計數儀 (TopCoulter NXT; Packard Instruments) 計數放射性來量測 ^{14}C -AMG 攝取。

● **【0232】 6.38. 活體外人類 SGLT2 抑制檢定**

【0233】 人類鈉/葡萄糖共同轉運蛋白類型 2 (SGLT2; 存取登記號 P31639; GI:400337) 經複製至 pIRESpuro2 載體用於哺乳動物表現 (結構: HA-SGLT2-pIRESpuro2)。

【0234】 用人類 HA-SGLT2-pIRESpuro2 載體轉染 HEK293 細胞且在 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 之嘌呤黴素參與下選擇成塊穩定的細胞株。人類 HA-SGLT2 細胞維持在含有 10% FBS、1% GPS 及 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 之嘌呤黴素的 DMEM 培養基中。

● **【0235】** 在含有 10% FBS、1% GPS 及 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 之嘌呤黴素的 DMEM 培養基中的 384 處孔板 (30,000 個細胞/孔) 內接種表現人類 HA-SGLT2 之 HEK293 細胞, 然後在 37°C 下 5% 的 CO_2 中培養隔夜。然後用攝取緩衝液 (140 mM NaCl、2 mM KCl、1 mM CaCl_2 、1 mM MgCl_2 、10 mM HEPES、5 mM Tris、1 mg/mL 牛血清白蛋白(BSA), pH 7.3) 洗滌細胞。在有測試化合物或沒有測試化合物的情況下將 20 微升之攝取緩衝液添加至細胞。然後, 將含有 ^{14}C -AMG (100 nCi) 的 20 微升之攝

取緩衝液添加至細胞。將細胞板在 37°C 下 5% 的 CO₂ 中培養 1-2 小時。在用攝取緩衝液洗滌細胞後，添加閃爍流體（40 微升/孔）且藉由使用閃爍計數儀(TopCoulter NXT；Packard Instruments)計數放射性來量測 ¹⁴C-AMG 攝取。

【0236】 6.39. 可容許性(tolerability)及藥理學

【0237】 使用 18 週的雄性 C57/Blk6 小鼠決定本發明之化合物之活體內可容許性及藥理學。將小鼠由正常飲食轉為 10% 低脂飲食(LFD, D12450Bi)，並在研究前個別關養一週。然後根據體重將小鼠隨機分為以下群組：

化合物	化學名稱或組合物
A	N-(2-甲基-1-((1-甲基呱啶-4-基)胺基)-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺
B	N-(1-((2-(二甲胺基)乙基)胺基)-2-甲基-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺
C	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基)丙氧基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇

D	N-(2-甲基-1-((1-甲基吡啶-4-基)胺基)-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯氧基)丁醯胺
E	N-(2-甲基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧丙-2-基)-4-(4-(2-甲基-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羥基-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-2-基)苯甲基)苯基)丁醯胺
載體	水中 0.1% Tween 80

【0238】 小鼠接受口部胃管灌食 1 mg/kg 之載體或化合物，每日一次，量為 10 mL/kg，連續 4 天。每日監測體重、飼料消耗量及腹瀉情況。在最後劑量的 6 小時後，藉由睜後放血從小鼠身上採集血液用作基線葡萄糖。然後為小鼠提供含葡萄糖食物，藉由在 60 mL 水中懸浮 50 g 之低脂飲食(LFD)粉末（10%千卡作為脂肪；飼料 D12450B，Research Diets，New Brunswick，NJ）來製備。藉由口部胃管灌食使得有意識的小鼠接受 20 mL/kg 之此懸浮液及 5 mL/kg 之 50%右旋糖，使得該懸浮液具有 9.2 g/kg 葡萄糖、2.5 g/kg 蛋白質及 0.6 g/kg 脂肪。

【0239】 在進食 10 分鐘、30 分鐘及 60 分鐘後採集血液，以評估餐後葡萄糖偏移。使用根據由製造商推薦之協定之 Accu-Chek Aviva 血糖儀(Roche Diagnostics, Indianapolis, IN)

量測血糖。第 1A 圖圖示與載體相比在小鼠餐後受攻擊後隨時間函數變化的 1.0 mg/kg(「mpk」)之化合物 A-E 對小鼠之血糖水平的效果。在第 1B 圖中圖示實驗中每只動物的曲線下面積。

【0240】 在餐後攻擊 60 分鐘後，採集額外血液用於總類胰高血糖素肽-1(tGLP-1)分析。針對此量測，藉由以 1000 rpm 在 4°C 離心分離血樣 10 分鐘來製備血漿。藉由根據由 Millipore 推薦之協定之 ELISA (類胰高血糖素肽-1，Total ELISA Kit，目錄 #_EZGLP1T-36K，Millipore，St. Charles，MO) 來分析 tGPL-1。第 2 圖圖示與載體相比化合物對每只小鼠的血漿 tGLP-1 之效果。

【0241】 在採集最終血樣後立即採集盲腸內容物用於葡萄糖分析。藉由添加 5 mL 之冷 MilliQ 水至 1 公克之盲腸內容物中來執行此分析。然後使用 Mini Beadbeater (Biospec Products, Bartlesville, OK)將混合物均勻化 1 分鐘。以 3750 rpm 之速度在 4°C 離心分離均勻混合物 25 分鐘。採集上澄液。藉由 Cobas Integra 400 Autoanalyzer(Roche Diagnostics)分析盲腸葡萄糖。第 3 圖圖示對於每只小鼠的分析結果。

【0242】 6.40. 對 KK_{ay} 糖尿病性小鼠的效果

【0243】 十二週的雄性 KK_{ay} 小鼠購自 The Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME)。將該等小鼠轉為 45%高脂飲食 (HFD；飼料 D12451i，Research Diets)，並在研究前個別關養一週。然後根據 HbA1c 水平及體重將小鼠隨機分為以下群組：

化合物	劑量	小鼠數目 (N)
載體 (水中 0.1% Tween 80)	--	9
化合物 C	1.5 mg/kg	10
化合物 C	4.5 mg/kg	10

【0244】 其中化合物 C 為(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(3-((1-羥基-2-甲基丙-2-基)胺基)丙氧基)苯甲基)-4-甲基苯基)-6-(甲硫基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

【0245】 小鼠在每日下午 5:00 接受載體或化合物 C 一次，連續 36 天。每日監測體重及飼料消耗量。在第 22 天時，在受葡萄糖攻擊前採集血液用作基線葡萄糖。然後為小鼠提供單次劑量之葡萄糖(2 g/kg, 10 mL/kg)。在受葡萄糖攻擊 30 分鐘、60 分鐘及 120 分鐘後採集血液，以評估葡萄糖偏移。藉由 Cobas Integra 400 Autoanalyzer(Roche Diagnostics)分析血糖。第 4 圖圖示在投予化合物 C 15 小時後葡萄糖偏移中的劑量依賴減少，其中時間 t=0 為投予葡萄糖散體之時間。

【0246】 在投藥第 26 天后，採集血液用於 HbA1c。使用根據由 Bayer 推薦之協定之 Bayer 製造的測量計量測 HbA1c。如第 5A 圖所示，用化合物 C 治療的小鼠顯示出在 HbA1c 方面明顯的劑量依賴減小。第 5B 圖圖示在第 0 天與第 27 天之間小鼠 HbA1c 水平的變化。

【0247】 在第 29 天時，小鼠再次接受葡萄糖散體(2 g/kg, 10

mL/kg)。在受葡萄糖攻擊 60 分鐘後採集血液及用於 tGLP-1 分析。藉由以 1000 rpm 在 4°C 離心分離血樣 10 分鐘來製備血漿。藉由根據由 Millipore 推薦之協定之 ELISA（類胰高血糖素肽-1，Total ELISA Kit，目錄#_EZGLP1T-36K，Millipore，St. Charles，MO）來分析 tGPL-1。如第 6 圖所示，在 4.5 mpk 群組(p<0.5)中觀察到餐後 tGLP-1 明顯增加。

【0248】 上文所引用之全部專利公開案（例如，專利及專利申請案）以全文引用之方式併入本文。

● **【符號說明】**

【0249】 無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

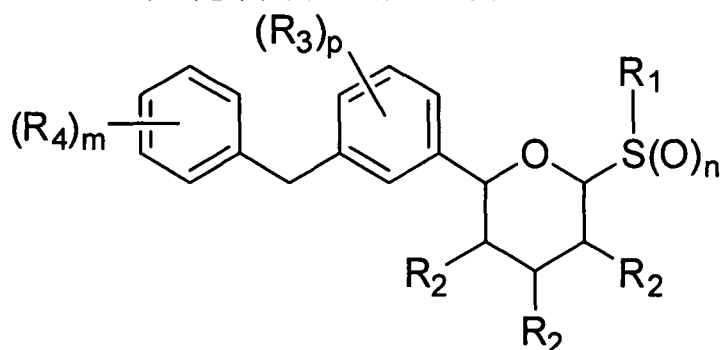
無

● **【序列表】** (請換頁單獨記載)

無

申請專利範圍

1. 一種化合物，該化合物具有以下化學式：



或上述化合物之藥學上可接受之鹽、二聚體或三聚體，
其中：

R_1 為氫或可選取代 (optionally substituted) C_{1-10} -烷基、 C_{1-5} -環烷基或 5 員雜環，且可選取代係用一或更多個 R_{1A} 取代；

每個 R_{1A} 獨立為胺基、酯、醯胺、硫醇、羧酸、氰基、鹵基、羥基或可選取代 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-5} -環烷基或 5 員雜環，且可選取代係用一或更多個 R_{1B} 取代；

每個 R_{1B} 獨立為 C_{1-4} -烷基、鹵基或羥基；

n 為 0、1 或 2；

每個 R_2 獨立為 F 或 OR_{2A} ，其中每個 R_{2A} 獨立為氫、 C_{1-4} -烷基或醯基；

每個 R_3 獨立為鹵基、羥基或可選取代 C_{1-10} -烷基或 C_{1-10} -烷氧基，且可選取代係用一或更多個 R_{3A} 取代；

每個 R_{3A} 獨立為胺基、酯、醯胺、硫醇、羧酸、氰基、鹵基、羥基或可選取代 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-5} -環烷基或 5 員雜環，且可選取代係用一或更多個 R_{3B} 取代；

每個 R_{3B} 獨立為 C_{1-4} -烷基、胺基、氰基、鹵基或羥基；

p 為 0、1 或 2；

每個 R_4 獨立為 R_{4A} 、 $-N(R_{4A})(R_{4B})$ 、 $-OR_{4A}$ 、 $-SR_{4A}$ 、 $-S(O)R_{4A}$ 或 $-S(O)_2R_{4A}$ ；

R_{4A} 為可選取代 C_{4-20} -烷基或 4-20 員雜烷基，且可選取代係用一或更多個 R_{4C} 取代，及該可選取代 C_{4-20} -烷基或 4-20 員雜烷基可選地附接於另一 R_{4A} 部分以提供二聚體或三聚體；

R_{4B} 為氫或 R_{4A} ；

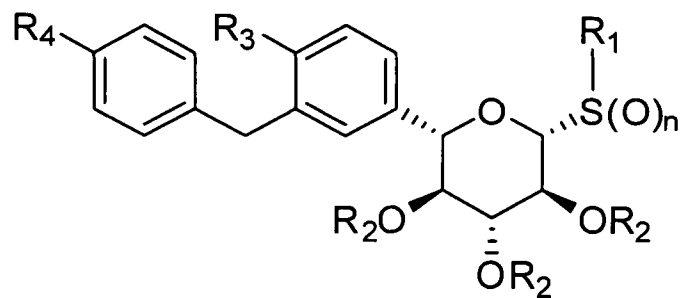
每個 R_{4C} 獨立為胺基、鹽胺基、偶氮基、羰基、羧基、氰基、甲鹽基、胍基、鹵基、羥基、亞胺鹽基、亞胺基、異硫氰酸酯、腈、硝基、亞硝基、硝鹽基、氧基、硫基、亞磺鹽基、磺鹽基、硫醛、硫氰酸、硫酮、硫脲、尿素或 X_1 、 $X_1-L_1-X_2$ 或 $X_1-L_1-X_2-L_2-X_3$ ，其中 X_1 、 X_2 及 X_3 之各者獨立為可選取代芳基、 C_{1-6} -環烷基或 5 員或 6 員雜環，且可選取代係用一或更多個 R_{4D} 取代，及 L_1 及 L_2 之各者獨立為可選取代 C_{1-6} -烷基或 1-10 員雜烷基，且可選取代係用一或更多個 R_{4E} 取代；

每個 R_{4D} 獨立為 R_{4E} 或 C_{1-6} -烷基，用一或更多個 R_{4E} 可選取代；

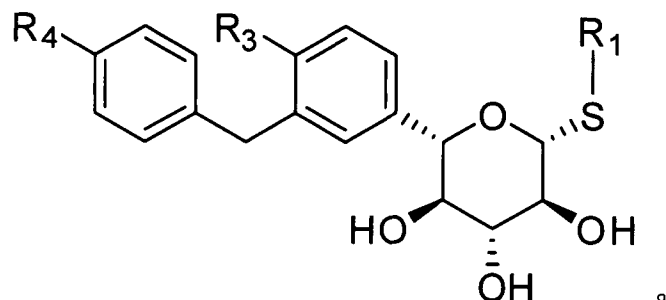
每個 R_{4E} 獨立為胺基、鹽胺基、偶氮基、羰基、羧基、氰基、甲鹽基、胍基、鹵基、羥基、亞胺鹽基、亞胺基、異硫氰酸酯、腈、硝基、亞硝基、硝鹽基、氧基、硫基、亞磺鹽基、磺鹽基、硫醛、硫氰酸、硫酮或尿素；以及

m 為 1、2 或 3。

2. 如請求項 1 所述之化合物，其中 R_1 為可選取代 C_{1-4} -烷基。
3. 如請求項 1 所述之化合物，其中 n 為 0。
4. 如請求項 1 所述之化合物，其中 R_2 為 OR_{2A} 。
5. 如請求項 4 所述之化合物，其中至少一個 R_{2A} 為氫。
6. 如請求項 1 所述之化合物，其中 R_3 為可選取代 C_{1-4} -烷基。
7. 如請求項 1 所述之化合物，其中 R_3 為鹵基。
8. 如請求項 1 所述之化合物，其中 R_3 為可選取代 C_{1-4} -烷氧基。
9. 如請求項 1 所述之化合物，其中 p 為 1。
10. 如請求項 1 所述之化合物，其中 R_4 為 R_{4A} 。
11. 如請求項 1 所述之化合物，其中 R_4 為 $-OR_{4A}$ 。
12. 如請求項 1 所述之化合物，該化合物具有以下化學式：



13. 如請求項 12 所述之化合物，該化合物具有以下化學式：



14. 如請求項 13 所述之化合物，其中 R_1 為 C_{1-4} -烷基。

15. 如請求項 13 所述之化合物，其中 R_3 為甲基。

16. 如請求項 13 所述之化合物，其中 R_4 為 R_{4A} 。

17. 如請求項 13 所述之化合物，其中 R_4 為 $-OR_{4A}$ 。

18. 如請求項 16 或 17 所述之化合物，其中 R_{4A} 為：

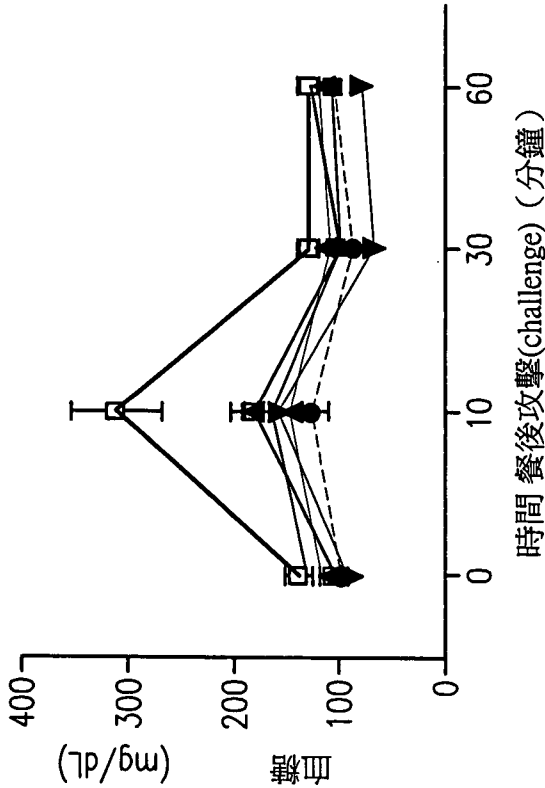
- C_{1-10} -烷基- $N(R_{4C})_2$ ；
- C_{1-10} -烷基- $N(R_{4C})C(O)R_{4C}$ ；
- C_{1-10} -烷基- $C(O)N(R_{4C})_2$ ；
- C_{1-10} -烷基- $C(O)N(R_{4C})-C_{0-6}$ -烷基- $C(O)R_{4C}$ ；

- C₁₋₁₀-烷基-C(O)N(R_{4c})-C₀₋₆-烷基-C(O)N(R_{4c})₂；
- C₁₋₁₀-烷基-N(R_{4c})C(O)-C₀₋₆-烷基-N(R_{4c})₂；或
- C₁₋₁₀-烷基-N(R_{4c})C(O)-C₀₋₆-烷基-N(R_{4c})C(O)R_{4c}。

19. 一種藥學組合物，該藥學組合物包含上述請求項中任一項之化合物及藥學上可接受之賦形劑或稀釋劑。

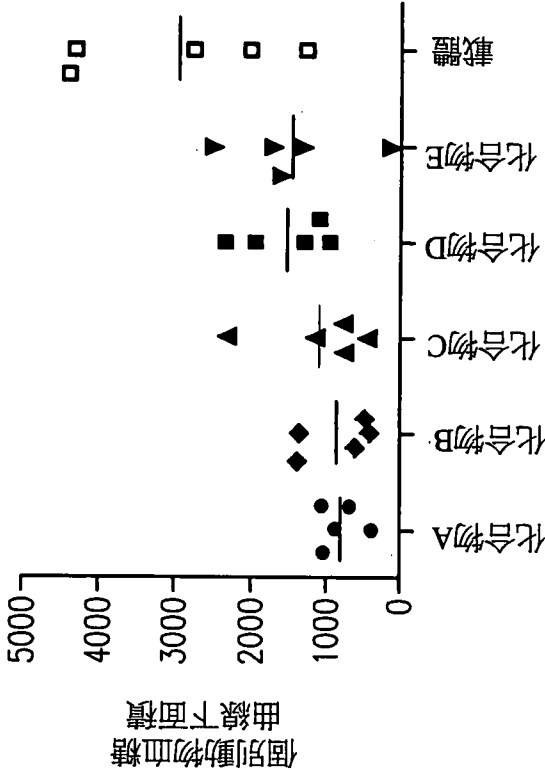
20. 一種如請求項 1 至 18 中任一項所述之化合物或請求項 19 所述之藥學組合物在製造用於治療或處理疾病或失調症的藥物中之用途，其中該疾病或失調症為心血管或代謝疾病或失調症。

圖式

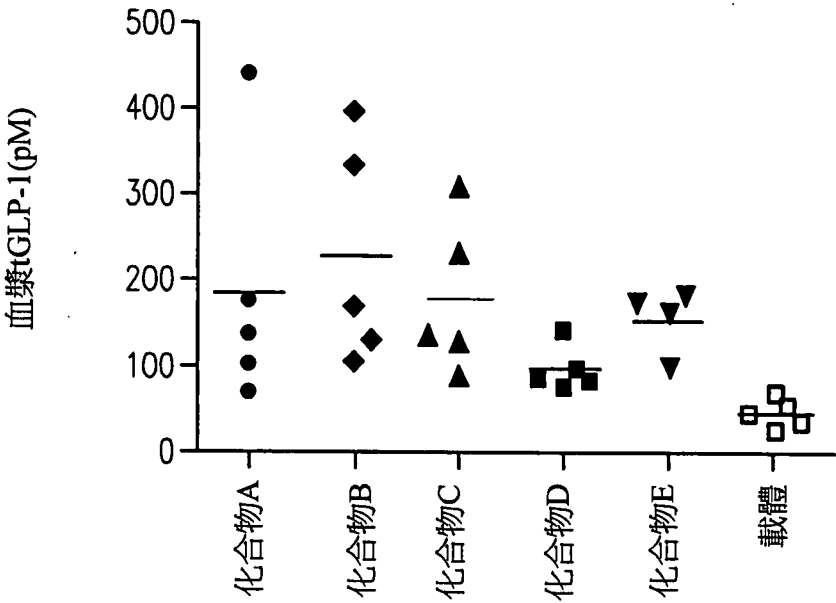


第1A圖

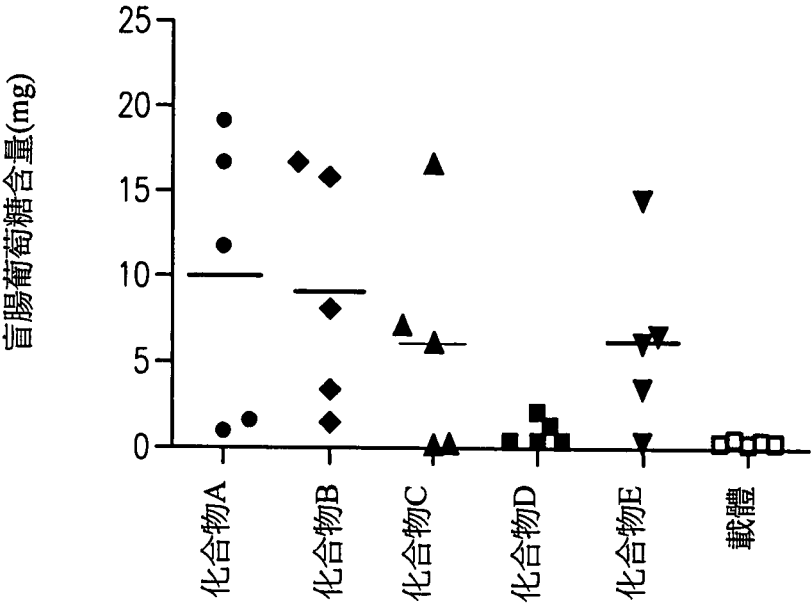
- 化合物A
- ◆ 化合物B
- ▲ 化合物C
- 化合物D
- ▼ 化合物E
- 載體



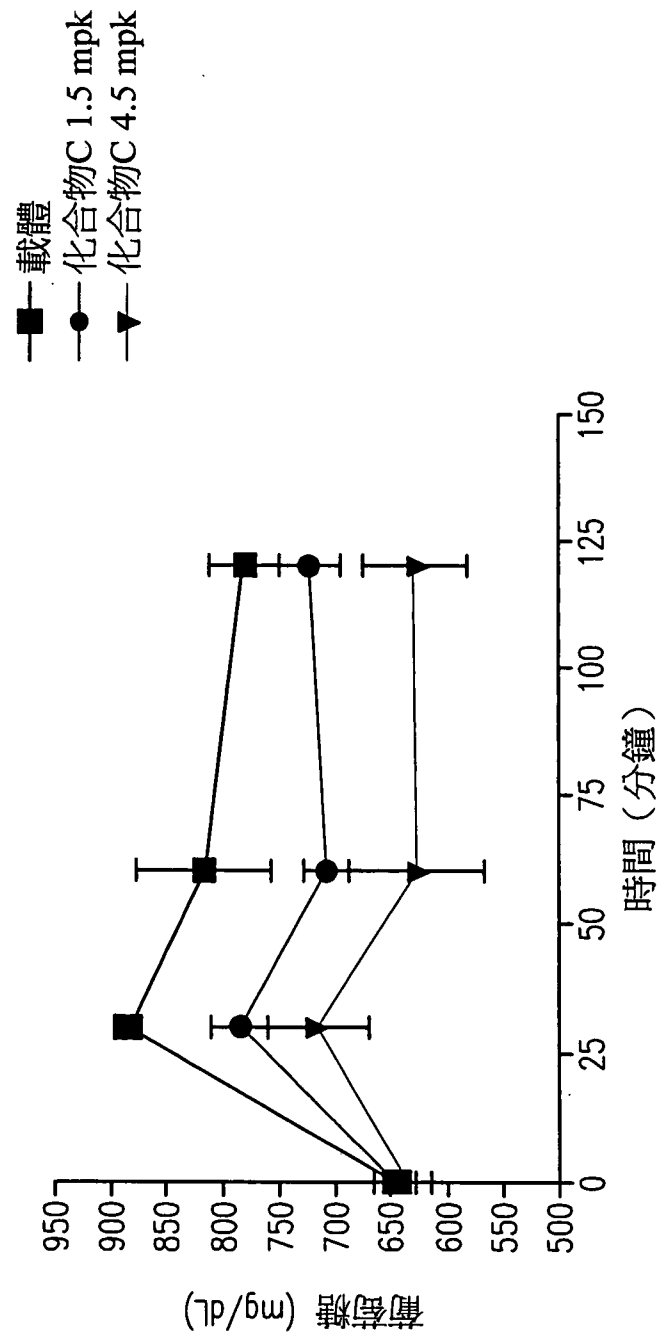
第1B圖



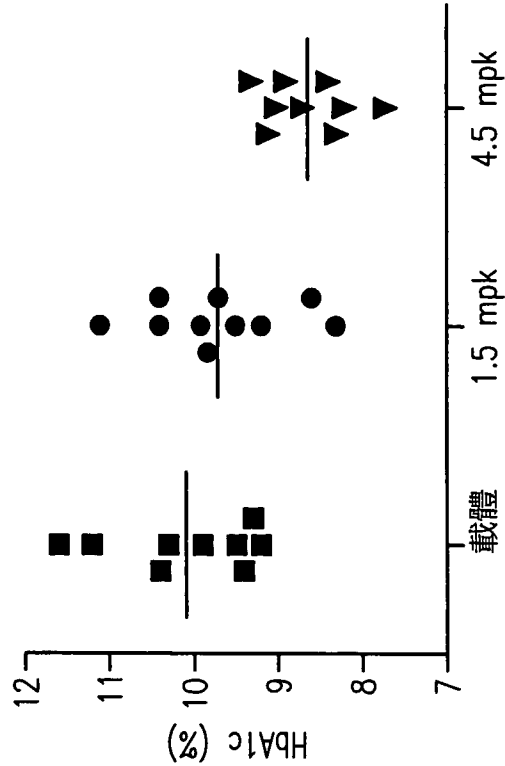
第2圖



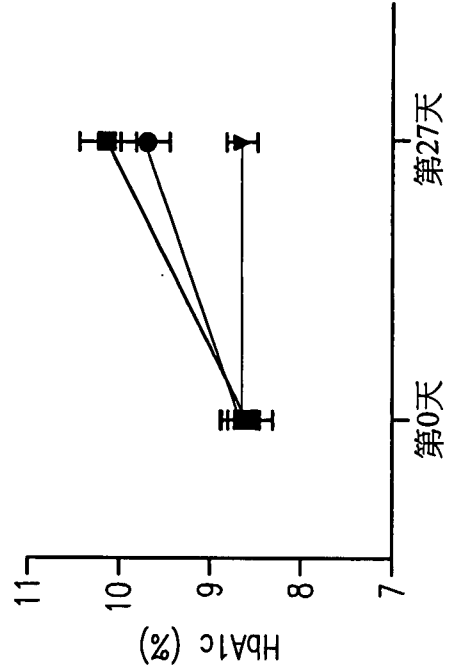
第3圖



第4圖

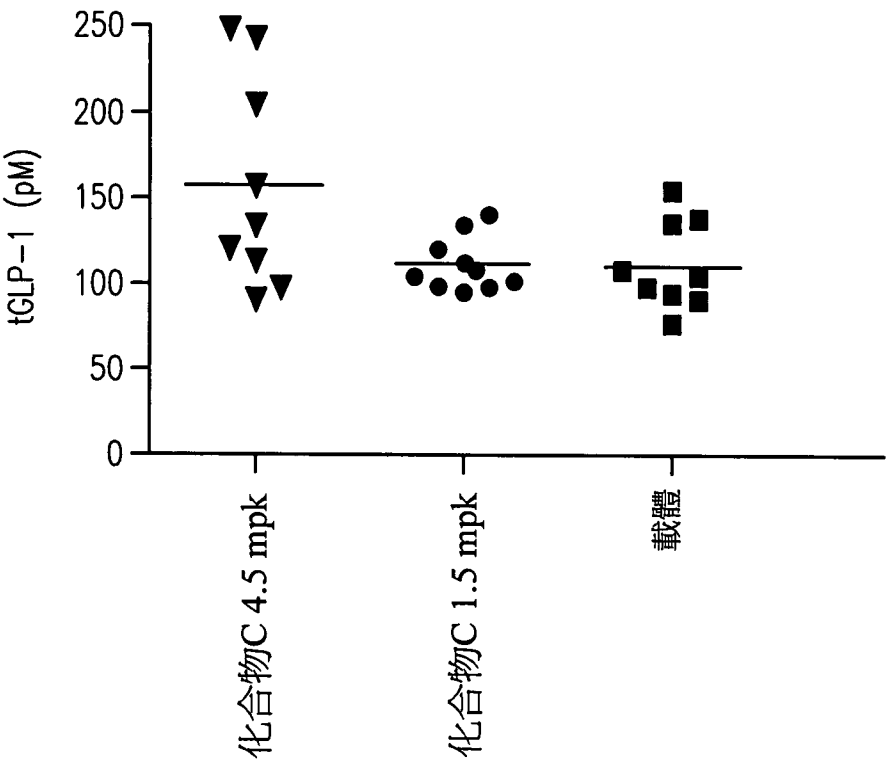


第5A圖



第5B圖

- 載體
- 化合物C 1.5 mpk
- ▼ 化合物C 4.5 mpk



第6圖