



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I631963 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：101100085

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 02 日

(51)Int. Cl. : A61K9/14 (2006.01)

A61K9/20 (2006.01)

A61K31/7034 (2006.01)

C07H7/04 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

A61P9/12 (2006.01)

(30)優先權：2011/01/05 美國

61/430,027

(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：陳金玲 CHEN, JINLING (US)；尼亞姆維亞納塞爾 N NYAMWEYA, NASSER N. (KE)；翁肯尼斯 K H ONG, KENNETH K. H. (CA)

(74)代理人：蔡坤財；李世章

(56)參考文獻：

TW 201130486A

US 2005/287207A1

US 2010/016422A1

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：11 共 92 頁

(54)名稱

包含鈉－葡萄糖共同輸送體 1 與 2 之抑制劑的組合物與應用方法

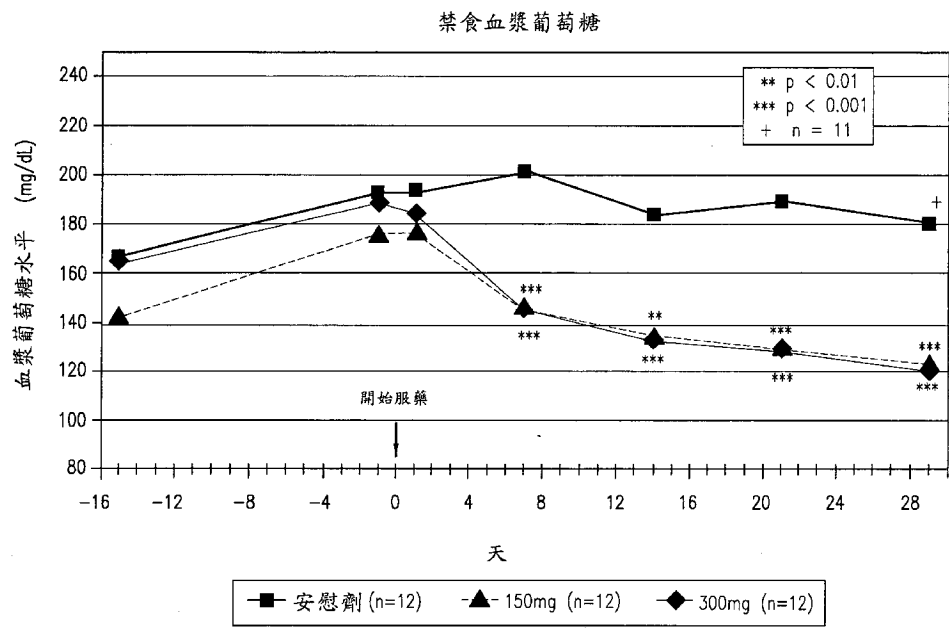
COMPOSITIONS COMPRISING AND METHODS OF USING INHIBITORS OF SODIUM-GLUCOSE
COTRANSPORTERS 1 AND 2

(57)摘要

本發明揭示有用於改善患者(特別係那些罹患第二型糖尿病之患者)之心血管及/或代謝健康的藥學劑型以及該等藥學劑型的製造方法。

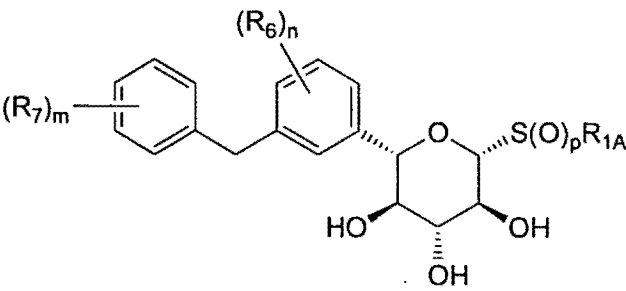
Pharmaceutical dosage forms useful for improving the cardiovascular and/or metabolic health of patients, particularly those suffering from type 2 diabetes, are disclosed, as well as methods of their manufacture.

指定代表圖：



第1圖

特徵化學式：



六、發明說明：

本申請案主張 2011 年 1 月 5 日申請的美國臨時專利申請案第 61/430,027 號的優先權，將美國臨時專利申請案的全文以引用之方式併入本文。

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於改善患者(特別係那些罹患第二型糖尿病之患者)之心血管及/或代謝健康的方法以及其中所用之化合物與藥學組合物。

【先前技術】

第二型糖尿病(T2DM)係特徵在於血清葡萄糖升高的病症。一種降低罹患該疾病之患者中血清葡萄糖的方式為藉由抑制腎臟中的葡萄糖再吸收。由於葡萄糖以約 8 克/小時的速率過濾通過絲球體並在近端小管透過鈉-葡萄糖共同輸送體(SGLTs)幾近完全再吸收，因此腎臟在葡萄糖的整體控制中扮演重要角色。Komoroski, B.等人 Clin Pharmacol Ther. 85(5):513-9 (2009)。鈉-葡萄糖共同輸送體 2 (SGLT2)係 14 個穿膜區域 SGLT 中之一者，並負責再吸收腎絲球處過濾的大部分葡萄糖。因此，抑制 SGLT2 為治療 T2DM 之合理方式(同上文之文獻)。

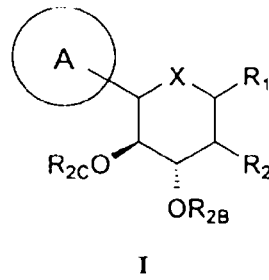
已經報導有多種 SGLT2 抑制劑。例如，參閱美國專利第 6,414,126 號、第 6,555,519 號與第 7,393,836 號。在該等 SGLT2 抑制劑中，已經發現達格列淨(dapagliflozin)

施加至 T2DM 患者的結果大有可為。明確地說，14 天研究中，相對於安慰劑，隨機接受化合物之患者呈現降低的禁食血漿水平與改善的葡萄糖耐受性。Komoroski, 513 頁。12 周研究中，相對於安慰劑，隨機接受化合物之患者呈現血紅素 A1c 的改善、一定程度的體重減輕與心臟收縮血壓的某些改善。List, J.F. 等人 Diabetes Care. 32(4):650-7 (2009)。

針對發現與開發 SGLT2 之抑制劑的大部分藥學努力「著重於設計選擇性地針對 SGLT2 共同輸送體之抑制劑」。Washburn, W.N. Expert Opin. Ther. Patents 19(11):1485,1499, 1486 (2009)。這明顯係基於(至少部分)發現雖然缺少功能性 SGLT2 基因的人群似乎能過正常生活(除了呈現高尿液葡萄糖分泌以外)，但帶有 SGLT1 基因突變的人群承受著葡萄糖-半乳糖不良吸收(同上文之文獻)。不像 SGLT2(專門表現於人類腎臟)，SGLT1 亦表現於小腸與心臟(同上文之文獻)。

【發明內容】

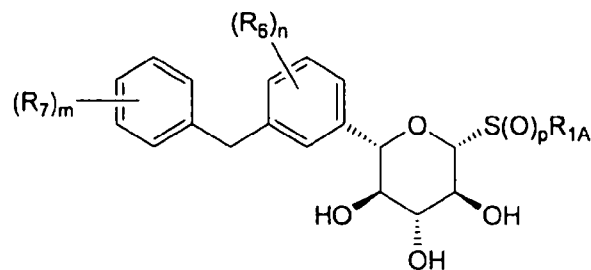
本發明係部分關於改善患者心血管及/或代謝健康之方法，該方法包括對需要之患者施加安全且有效量的鈉-葡萄糖共同輸送體 1 與 2 之雙重抑制劑(「雙重 SGLT1/2 抑制劑」)，該雙重抑制劑亦具有式 I：



之結構或其藥學可接受鹽類，式 I 之不同取代基界定於本文中。在特定實施例中，患者同時服用另一治療劑，諸如抗糖尿病劑、抗高血糖劑、降血脂/降低脂質劑、抗肥胖劑、抗高血壓劑或食慾抑制劑。

在本發明一實施例中，施藥造成患者血漿葡萄糖的降低。一實施例中，施藥造成患者口服葡萄糖耐受性的改善。一實施例中，施藥降低患者飯後血漿葡萄糖水平。一實施例中，施藥降低患者血漿果糖胺水平。一實施例中，施藥降低患者 HbA_{1c} 水平。一實施例中，施藥降低患者血壓(諸如，心臟收縮血壓與心臟舒張血壓)。一實施例中，施藥降低患者三酸甘油脂水平。

本發明特定實施例中，雙重 SGLT1/2 抑制劑係式：



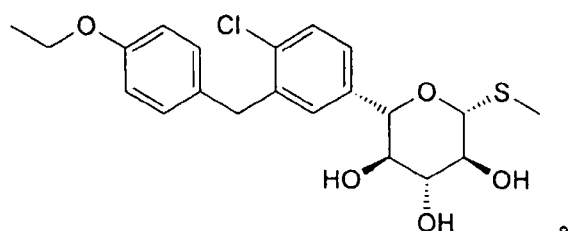
之化合物或該化合物之藥學可接受鹽類，其中：各個 R_{1A} 獨立地為氫、烷基、芳基或雜環；各個 R₆ 獨立地為

氫、羥基、胺基、烷基、芳基、氰基、鹵素、雜烷基、
 雜環、硝基、 $C\equiv CR_{6A}$ 、 OR_{6A} 、 SR_{6A} 、 SOR_{6A} 、 SO_2R_{6A} 、
 $C(O)R_{6A}$ 、 CO_2R_{6A} 、 CO_2H 、 $CON(R_{6A})(R_{6A})$ 、 $CONH(R_{6A})$ 、
 $CONH_2$ 、 $NHC(O)R_{6A}$ 或 $NHSO_2R_{6A}$ ；各個 R_{6A} 獨立地為烷
 基、芳基或雜環；各個 R_7 獨立地為氫、羥基、胺基、烷
 基、芳基、氰基、鹵素、雜烷基、雜環、硝基、 $C\equiv CR_{7A}$ 、
 OR_{7A} 、 SR_{7A} 、 SOR_{7A} 、 SO_2R_{7A} 、 $C(O)R_{7A}$ 、 CO_2R_{7A} 、 CO_2H 、
 $CCN(R_{7A})(R_{7A})$ 、 $CONH(R_{7A})$ 、 $CONH_2$ 、 $NHC(O)R_{7A}$ 或
 $NHSO_2R_{7A}$ ；各個 R_{7A} 獨立地為烷基、芳基或雜環； m 為
 1-4； n 為 1-3；而 p 為 0-2；其中各個烷基、芳基、雜烷
 基或雜環視情況由烷氧基、胺基、氰基、鹵基(halo)、羥
 基或硝基中之一或多者所取代。

特定實施例中，安全且有效量為 300 mg/天或更少(諸
 如，250、200、150、100 或 50 mg/天或更少)。特定患
 者患有糖尿病或糖尿病前期。

【實施方式】

本發明係部分基於隨機雙盲安慰劑對照之第 2a 階段臨床試驗發現，其中將 150 毫克/天與 300 毫克/天劑量的本發明化合物以液體口服施加於患有第二型糖尿病之患者。化合物為 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苄基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇，該化合物之結構為：



本發明係進一步基於隨機雙盲安慰劑對照之第 1 階段臨床試驗發現，第 1 階段臨床試驗比較了化合物的液體與固體劑型。

定義

除非特別指明，否則當「約」一詞與數值結合使用時意指應將該數值視為包括與取得或導出該數值相關之誤差(例如，標準誤(standard error))。

除非特別指明，否則「烯基(alkenyl)」一詞意指具有 2 至 20 個(例如，2 至 10 個或 2 至 6 個)碳原子及至少一個碳-碳雙鍵的直鏈、支鏈及/或環狀碳氫化合物。代表性之烯基基團包括乙烯基、烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁烯基(isobutylenyl)、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、1-己

烯基、2-己烯基、3-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、1-辛烯基、2-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、2-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、2-癸烯基及3-癸烯基。

除非特別指明，否則「烷氧基(alkoxy)」一詞意指-O-烷基。烷氧基的實例包括(但不限於)-OCH₃、-OCH₂CH₃、-O(CH₂)₂CH₃、-O(CH₂)₃CH₃、-O(CH₂)₄CH₃及-O(CH₂)₅CH₃。

除非特別指明，否則「烷基(alkyl)」一詞意指具有1至20個(例如，1至10個或1至4個)碳原子的直鏈、支鏈及/或環狀(「環烷基(cycloalkyl)」)碳氫化合物。具有1至4個碳原子之烷基基團稱為「低級烷基(lower alkyl)」。烷基基團的實例包括(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、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基及十二烷基。環烷基基團可為單環或多環，實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及金剛烷基(adamantyl)。烷基基團的其他實例具有線性、分支及/或環狀的部分(例如，1-乙基-4-甲基-環己基)。「烷基」一詞包括飽和碳氫化合物以及烯基與炔基基團。

除非特別指明，否則「烷芳基」或「烷基-芳基」一詞意指烷基基團連結至芳基基團。

除非特別指明，否則「烷基雜芳基」或「烷基-雜芳基」

一詞意指烷基基團連結至雜芳基基團。

除非特別指明，否則「烷基雜環」或「烷基-雜環」一詞意指烷基基團連結至雜環基團。

除非特別指明，否則「炔基(alkynyl)」一詞意指具有 2 至 20 個(例如，2 至 20 個或 2 至 6 個)碳原子及至少一個碳-碳三鍵的直鏈、支鏈及/或環狀碳氫化合物。代表性之炔基基團包含乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、5-己炔基、1-庚炔基、2-庚炔基、6-庚炔基、1-辛炔基、2-辛炔基、7-辛炔基、1-壬炔基、2-壬炔基、8-壬炔基、1-癸炔基、2-癸炔基及 9-癸炔基。

除非特別指明，否則「芳基(aryl)」一詞意指由碳原子及氫原子所組成之芳香環或芳香環系統或部分芳香環系統。一個芳基基團可包含數個連結或並合(fused)在一起的環。芳基基團之實例包含蒽基(anthracenyl)、萸基(azulenyl)、聯苯(biphenyl)、芴基(fluorenyl)、二氫茛基(indan)、茛基(indenyl)、萘基(naphthyl)、菲基(phenanthrenyl)、苯基(phenyl)、1,2,3,4-四氫-萘(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene)及甲苯基(tolyl)。

除非另有明示，否則「芳烷基」或「芳基-烷基」一詞意指芳基基團連結至烷基基團。

除非另有明示，否則「雙重 SGLT1/2 抑制劑」一詞係指 SGLT1 IC₅₀ 與 SGLT2 IC₅₀ 之比例小於約 75、50 或 25 的化合物。

除非另有明示，否則「鹵素(halogen)」及「鹵基(halo)」二詞涵括氟、氯、溴及碘。

除非另有明示，否則「雜烷基(heteroalkyl)」一詞係指烷基基團(諸如，直鏈、支鏈或環狀)，其中至少有一個碳原子已被雜原子(例如，N、O或S)所取代。

除非另有明示，否則「雜芳基(heteroaryl)」一詞意指芳基基團，其中至少有一個碳原子已被雜原子(例如，N、O或S)所取代。實例包含(但不限於)吡啶基(acridinyl)、苯並咪唑基(benzimidazolyl)、苯並呋喃基(benzofuranyl)、苯並異噻唑基(benzoisothiazolyl)、苯並異口噁唑基(benzoisoxazolyl)、苯並喹啉基(benzoquinazolinyl)、苯並噻唑基(benzothiazolyl)、苯並口噁唑基(benzoxazolyl)、呋喃基(furyl)、咪唑基(imidazolyl)、吲哚基(indolyl)、異噻唑基(isothiazolyl)、異口噁唑基(isoxazolyl)、口噁二唑基(oxadiazolyl)、口噁唑基(oxazolyl)、酞口井基(phthalazinyl)、吡口井基(pyrazinyl)、吡唑基(pyrazolyl)、嗒口井基(pyridazinyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基(pyrimidinyl)、呱嗪基(pyrimidyl)、吡咯基(pyrrolyl)、喹啉基(quinazolinyl)、喹啉基(quinolinyl)、四唑基(tetrazolyl)、噻唑基(thiazolyl)及三嗪基(triazinyl)。

除非另有明示，否則「雜芳基烷基(heteroarylalkyl)」或「雜芳基-烷基(heteroaryl-alkyl)」一詞意指雜芳基基團連結至烷基基團。

除非另有明示，否則「雜環(heterocycle)」一詞係指由碳與氫與至少一雜原子(例如，N、O或S)所構成之芳香族、部分芳香族或非芳香族的單環或多環或環系統。一個雜環可包含數個(即，2個或多個)並合或連結在一起的環。雜環類包含雜芳類。實例包含(但不限於)苯並[1,3]間二口喹唑基(benzo[1,3]dioxolyl)、2,3-二氫-苯並[1,4]二口喹英基(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl)、口辛啉基(cinnolinyl)、呋喃基(furanyl)、脲乙醯基(hydantoinyl)、口末啉基(morpholinyl)、氧雜環丁基(oxetanyl)、環氧乙基(oxiranyl)、哌口井基(piperazinyl)、哌啶基(piperidinyl)、吡咯烷酮基(pyrrolidinonyl)、吡咯啉基(pyrrolidinyl)、四氫呋喃基(tetrahydrofuranyl)、四氫吡喃基(tetrahydropyranyl)、四氫吡啶基(tetrahydropyridinyl)、四氫嘧啶基(tetrahydropyrimidinyl)、四氫噻吩基(tetrahydrothiophenyl)、四氫噻吡喃基(tetrahydrothiopyranyl)及戊內醯胺基(valerolactamyl)。

除非另有明示，否則「雜環烷基(heterocyclealkyl)」或「雜環-烷基(heterocycle-alkyl)」一詞係指雜環基團連結至烷基基團。

除非另有明示，否則「雜環烷基(heterocycloalkyl)」一詞係指非芳香族雜環。

除非另有明示，否則「雜環烷基烷基(heterocycloalkylalkyl)」或「雜環烷基-烷基」一詞係指雜環烷基基團連結至烷基基團。

除非另有明示，否則「管理(「manage」、「managing」及「management」)」一詞包含預防患者(已經罹患疾病或病症)某特定疾病或病症的復發，及/或延長罹患該疾病或病症之患者保持緩解(remission)的時間。該詞包括調節該疾病或病症的閾值(threshold)、發展及/或持續時間，或改變患者對於該疾病或病症的反應方式。

除非另有明示，否則「藥學上可接受之鹽類」一詞係指自藥學上可接受之無毒性酸類或鹼類(包含無機酸及無機鹼以及有機酸及有機鹼)所製備之鹽類。適當的藥學上可接受之鹼加成鹽類(base addition salt)包括(但不限於)：由鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉及鋅所形成的金屬鹽類(metallic salt)，或由離胺酸(lysine)、N,N'-二苄基乙二胺(N,N'-dibenzylethylenediamine)、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼(choline)、二乙醇胺(di乙醇胺)、乙二胺(ethylenediamine)、葡胺(meglumine)(N-葡甲胺)及普魯卡因(procaine)所形成的有機鹽類(organic salt)。適當的無毒性酸類包括(但不限於)：諸如乙酸(acetic acid)、藻酸(alginic acid)、鄰氨基苯甲酸(anthranilic acid)、苯磺酸(benzenesulfonic acid)、苯甲酸(benzoic acid)、樟腦磺酸(camphorsulfonic acid)、檸檬酸(citric acid)、乙烯基磺酸(ethenesulfonic acid)、蟻酸(formic acid)、反-丁烯二酸(fumaric acid)、呋喃甲酸(furoic acid)、半乳糖醛酸(galacturonic acid)、葡萄糖酸(gluconic acid)、葡萄糖醛酸(glucuronic acid)、麩胺酸(glutamic

acid)、乙醇酸(glycolic acid)、氫溴酸(hydrobromic acid)、鹽酸(hydrochloric acid)、羥基乙磺酸(isethionic acid)、乳酸(lactic acid)、順-丁烯二酸(maleic acid)、蘋果酸(malic acid)、苯乙醇酸(mandelic acid)、甲基磺酸(methanesulfonic acid)、黏液酸(mucic acid)、硝酸(nitric acid)、雙羥萆酸(pamoic acid)、泛酸(pantothenic acid)、苯乙酸(phenylacetic acid)、磷酸(phosphoric acid)、丙酸(propionic acid)、柳酸(salicylic acid)、硬脂酸(stearic acid)、琥珀酸(succinic acid)、磺胺酸(sulfanilic acid)、硫酸(sulfuric acid)、酒石酸(tartaric acid)及對甲苯磺酸(p-toluenesulfonic acid)等無機酸與有機酸。特定的無毒性酸包括鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸及甲基磺酸。因此，特定的鹽類包括鹽酸鹽(hydrochloride salt)及甲磺酸鹽(mesylate salt)。其他則為此技術已知之鹽類，參照例如 *Remington's 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)。

除非另有明示，否則「預防(「prevent」、「preventing」及「prevention」)」此詞意指發生於患者開始罹患特定疾病或病症之前的行動，該行動可抑制或減少該疾病或病症的嚴重度。換言之，該詞包括預防法(prophylaxis)。

除非另有明示，否則化合物之「預防有效劑量(prophylactically effective amount)」係足以預防疾病或

症狀(或是與該疾病或症狀相關之一或多種症狀)或預防疾病或症狀復發之劑量。化合物的「預防有效劑量」為治療藥劑的劑量，該治療藥劑可單獨或搭配其他藥劑在該疾病的預防中提供預防疾病的好處。「預防有效劑量」一詞可以包括可改善整體預防法或提高另一預防藥劑之預防功效的劑量。

除非另有明示，否則「SGLT1 IC₅₀」一詞係下文實施例中描述之試管內(*in vitro*)人類 SGLT1 抑制試驗所確定之化合物的 IC₅₀。

除非另有明示，否則「SGLT2 IC₅₀」一詞係下文實施例中描述之試管內人類 SGLT2 抑制試驗所確定之化合物的 IC₅₀。

除非另有明示，否則當詞「經取代(substituted)」用於描述化學結構或基團時意指該結構或基團之衍生物，其中該結構或基團之一或多個氫原子經原子、化學基團或官能基(functional group)取代，該化學基團或官能基諸如(但不限於)：醇類、醛類、烷氧基、鏈烷氧基(alkanoyloxy)、烷氧基羰基(alkoxycarbonyl)、烯基、烷基(諸如，甲基、乙基、丙基、第三-丁基)、炔基、烷羰氧基(alkylcarbonyloxy)(-OC(O)烷基)、醯胺(-C(O)NH-烷基-或-烷基 NHC(O)烷基)、脞基(-C(NH)NH-烷基或-C(NR)NH₂)、胺類(一級、二級及三級，諸如烷胺基(alkylamino)、芳胺基(arylamino)、芳基烷胺基(arylalkylamino))、芳醯基(aroyl)、芳基、芳氧基、偶氮、

胺甲醯基(carbamoyl)(-NHC(O)O-烷基-或-OC(O)NH-烷基)、
 胺基甲醯基(carbamyl)(例如, CONH₂、CONH-烷基、
 CONH-芳基及 CONH-芳烷基)、羰基、羧基、羧酸、羧酸
 酐、氯化羧酸、氰基、酯類、環氧化物、醚類(例如, 甲
 氧基、乙氧基)、胍基(guanidino)、鹵基(halo)、鹵烷基(例
 如, -CCl₃、-CF₃、-C(CF₃)₃)、雜烷基、半縮醛(hemiacetal)、
 亞胺(一級及二級)、異氰酸鹽、異硫氰酸鹽、酮類、亞
 硝酸鹽、硝基、氧(即, 提供側氧基)、磷酸二酯
 (phosphodiester)、硫化物、磺醯胺基(sulfonamido)(例
 如, SO₂NH₂)、磺類(sulfone)、磺醯基(sulfonyl)(包含烷
 磺醯基、芳磺醯基及芳烷基磺醯基)、亞磺(sulfoxide)、
 硫醇基(thiol)(例如, 硫氫基(sulfhydryl)、硫醚(thioether))
 及尿素(urea)(-NHCONH-烷基-)。特定實施例中, 詞「經
 取代」意指該結構或基團之衍生物, 其中該結構或基團
 之一或多個氫原子經如下者取代: 醇類、烷氧基、烷基(諸
 如, 甲基、乙基、丙基、第三-丁基)、醯胺(-C(O)NH-烷
 基-或-烷基 NHC(O)烷基)、脒基(-C(NH)NH-烷基或
 -C(NR)NH₂)、胺類(一級、二級及三級, 諸如烷基胺基、芳
 胺基、芳烷基胺基)、芳基、胺甲醯基-NHC(O)O-烷基-
 或-OC(O)NH-烷基)、胺基甲醯基(例如, CONH₂、CONH-
 烷基、CONH-芳基及 CONH-芳烷基)、鹵基、鹵烷基(諸
 如, -CCl₃、-CF₃、-C(CF₃)₃)、雜烷基、亞胺(一級及二級)、
 異氰酸鹽、異硫氰酸鹽、硫醇基(例如, 硫氫基、硫醚)
 及尿素(-NHCONH-烷基-)。

除非另有明示，否則化合物之「治療有效劑量 (therapeutically effective amount)」係足以在疾病或症狀的治療或管理中提供治療好處的劑量，或是足以延緩或使一或多個與該疾病或病症相關之症狀減至最輕的劑量。化合物的「治療有效劑量」意指治療藥劑的劑量，該治療藥劑可單獨或搭配其他治療在該疾病或症狀之治療或管理上提供治療好處。詞「治療有效劑量」包括可改善整體治療、減少或避免疾病或症狀的徵候或起因或是提高另一治療藥劑之治療功效的劑量。

除非另有明示，否則「治療(「treat」、「treating」及「treatment」)」此詞涵蓋在患者正罹患特定疾病或病症時所採取的行動，該行動減輕該疾病或病症的嚴重度，或是阻滯或減緩該疾病或病症之進展。

除非另有明示，否則「包含」一詞和「包含，但不限於」具有相同之意義。同樣地，「諸如」一詞和「諸如，但不限於」具有相同的意義。

除非另有明示，否則一連串名詞前方的一或多個形容詞被視為應用於該些名詞中的每一者。例如「視情況經取代之烷基、芳基或雜芳基」此片語和「視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基」具有相同之意義。

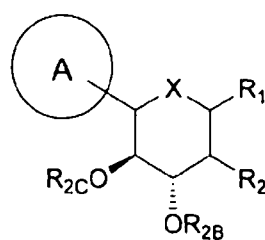
應注意，形成較大型化合物的部分之化學基團，在文中可使用當該基團以一單獨分子存在時一般所賦予之名稱或是一般賦予其基團之名稱來描述。例如當用於描述

連接在其他化學基團的基團時，「吡啶」及「吡啶基」被賦予了相同的意義。因此，「XOH，其中 X 為吡啶基」及「XOH，其中 X 為吡啶」這兩個片語被賦予了相同之意義，且包含化合物吡啶-2-醇、吡啶-3-醇及吡啶-4-醇。

亦應注意，若一結構或一結構之一部分的立體化學並未以例如粗線或虛線標示，則該結構或該結構的該部分應被視為包含其所有立體異構物。再者，圖式中所示之具有未滿足原子價(unsatisfied valence)的任何原子係假定連接足夠的氫原子以滿足原子價。此外，若原子價容許，則以一實線平行於一虛線所示之化學鍵包含單鍵及雙(例如芳香族)鍵。

化合物

本發明係部分關於包括雙重 SGLT1/2 抑制劑之組合物與應用雙重 SGLT1/2 抑制劑以及該等抑制劑之藥學上可接受鹽類之方法，雙重 SGLT1/2 抑制劑亦具有下式：

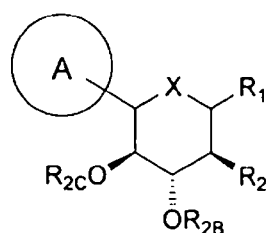


I

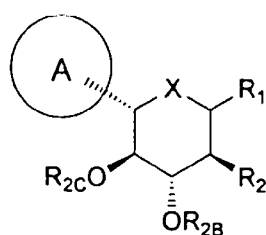
其中：A 係視情況經取代之芳基、環烷基或雜環；X 係 O、S 或 NR₃；當 X 係 O 時，R₁ 係 OR_{1A}、SR_{1A}、SOR_{1A}、SO₂R_{1A} 或 N(R_{1A})₂；當 X 係 S 時，R₁ 係氫、OR_{1A}、SR_{1A}、

SOR_{1A} 或 SO_2R_{1A} ；當 X 係 NR_3 時， R_1 係 OR_{1A} 、 SR_{1A} 、 SOR_{1A} 、 SO_2R_{1A} 或 R_{1A} ；各個 R_{1A} 獨立地為氫或視情況經取代之烷基、芳基或雜環； R_2 係氯或 OR_{2A} ； R_{2A} 、 R_{2B} 與 R_{2C} 中之每一者獨立地為氫、視情況經取代之烷基、 $\text{C}(\text{O})$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})$ 芳基或芳基； R_3 係氫、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_{3A}$ 、 CO_2R_{3A} 、 $\text{CON}(\text{R}_{3B})_2$ 、或視情況經取代之烷基、芳基或雜環；各個 R_{3A} 獨立地為視情況經取代之烷基或芳基；而各個 R_{3B} 獨立地為氫或視情況經取代之烷基或芳基。可利用技術中習知方法製備此等化合物。例如，參閱美國專利申請公開案第 20080113922 號與第 20080221164 號。

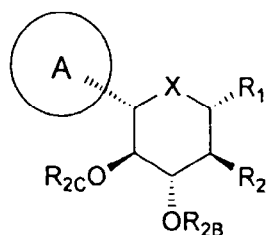
特定化合物的式為：



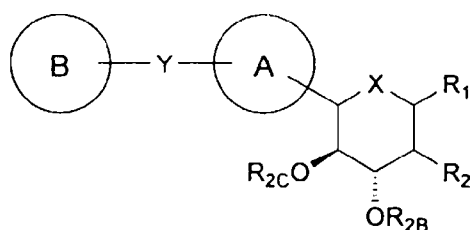
某些化合物的式為：



某些化合物的式為：



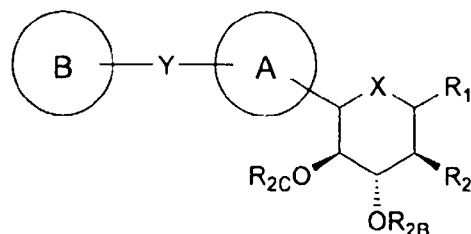
本發明一實施例包括式：



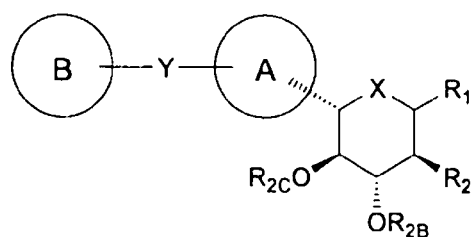
之化合物與該等化合物之藥學上可接受鹽類，其中：A 係視情況經取代之芳基、環烷基或雜環；B 係視情況經取代之芳基、環烷基或雜環；X 係 O、S 或 NR₃；Y 係 O、S、SO、SO₂、NR₄、(C(R₅)₂)_p、(C(R₅)₂)_q-C(O)-(C(R₅)₂)_q、(C(R₅)₂)_q-C(O)O-(C(R₅)₂)_q、(C(R₅)₂)_q-OC(O)-(C(R₅)₂)_q、(C(R₅)₂)_q-C(O)NR₄-(C(R₅)₂)_q、(C(R₅)₂)_q-NR₄C(O)-(C(R₅)₂)_q 或 (C(R₅)₂)_q-NR₄C(O)NR₄-(C(R₅)₂)_q；當 X 係 O 時，R₁ 係 OR_{1A}、SR_{1A}、SOR_{1A}、SO₂R_{1A} 或 N(R_{1A})₂；當 X 係 S 時，R₁ 係 氫、OR_{1A}、SR_{1A}、SOR_{1A} 或 SO₂R_{1A}；當 X 係 NR₃ 時，R₁ 係 OR_{1A}、SR_{1A}、SOR_{1A}、SO₂R_{1A} 或 R_{1A}；各個 R_{1A} 獨立地為 氫或視情況經取代之烷基、芳基或雜環；R₂ 係 氫或 OR_{2A}；R_{2A}、R_{2B} 與 R_{2C} 中之每一者獨立地為 氫、視情況經取代之烷基、C(O)烷基、C(O)芳基或芳基；R₃ 係 氫、C(O)R_{3A}、CO₂R_{3A}、CON(R_{3B})₂ 或視情況經取代之烷基、芳基或雜環；各個 R_{3A} 獨立地為視情況經取代之烷基或芳基；各個 R_{3B} 獨立地為 氫或視情況經取代之烷基或芳基；各個 R₄ 獨立地為 氫或視情況經取代之烷基；各個 R₅ 獨立地為 氫、羥基、鹵素、胺基、氰基、OR_{5A}、SR_{5A}

或視情況經取代之烷基；各個 R_{5A} 獨立地為視情況經取代之烷基； p 係 0-3；而各個 q 獨立地為 0-2。

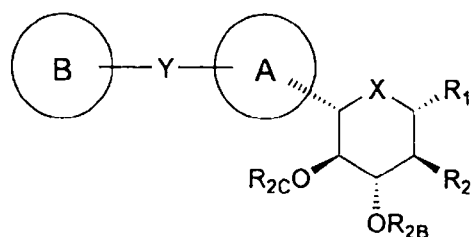
特定化合物的式為：



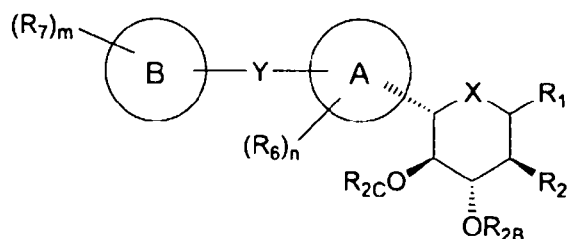
某些化合物的式為：



某些化合物的式為：



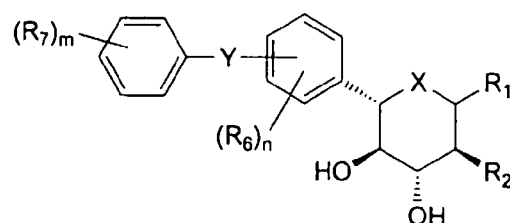
某些化合物的式為：



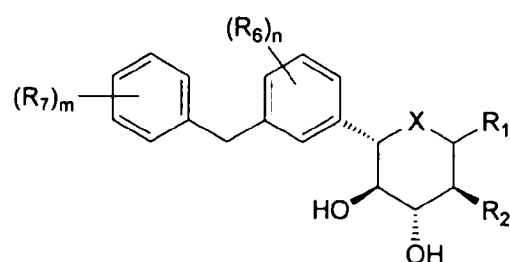
其中：各個 R_6 獨立地為氫、羥基、鹵素、胺基、氰基、硝基、 $C\equiv CR_{6A}$ 、 OR_{6A} 、 SR_{6A} 、 SOR_{6A} 、 SO_2R_{6A} 、 $C(O)R_{6A}$ 、 CO_2R_{6A} 、 CO_2H 、 $CON(R_{6A})(R_{6A})$ 、 $CONH(R_{6A})$ 、 $CONH_2$ 、 $NHC(O)R_{6A}$ 、 $NHSO_2R_{6A}$ 或視情況經取代之烷基、芳基或

雜環；各個 R_{6A} 獨立地為視情況經取代之烷基、芳基或雜環；各個 R_7 獨立地為氫、羥基、鹵素、胺基、氰基、硝基、 $C\equiv CR_{7A}$ 、 OR_{7A} 、 SR_{7A} 、 SOR_{7A} 、 SO_2R_{7A} 、 $C(O)R_{7A}$ 、 CO_2R_{7A} 、 CO_2H 、 $CON(R_{7A})(R_{7A})$ 、 $CONH(R_{7A})$ 、 $CONH_2$ 、 $NHC(O)R_{7A}$ 、 $NHSO_2R_{7A}$ 或視情況經取代之烷基、芳基或雜環；各個 R_{7A} 獨立地為視情況經取代之烷基、芳基或雜環； m 係 1-3；而 n 係 1-3。

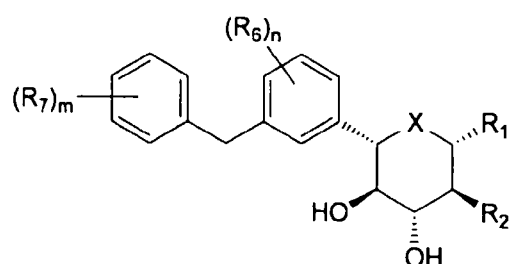
某些化合物的式為：



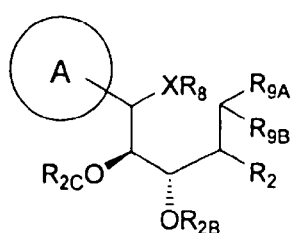
某些化合物的式為：



某些化合物的式為：



本發明一實施例包括式：



II

之化合物與該等化合物之藥學上可接受鹽類，其中：A 係視情況經取代之芳基、環烷基或雜環；X 係 O 或 NR_3 ； R_2 係氫或 OR_{2A} ； R_{2A} 、 R_{2B} 與 R_{2C} 中之每一者獨立地為氫、視情況經取代之烷基、 $\text{C}(\text{O})$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})$ 芳基或芳基； R_3 係氫或視情況經取代之烷基、芳基或雜環； R_8 係氫或 $\text{C}(\text{O})\text{R}_{8A}$ ； R_{8A} 係氫或視情況經取代之烷基、烷氧基或芳基； R_{9A} 與 R_{9B} 各個獨立地為 OR_{9C} 或 SR_{9C} 或者一起提供 O、S 或 NR_{9C} ；而各個 R_{9C} 獨立地為視情況經取代之烷基、芳基或雜環。

關於本文揭示之可應用的不同式，本發明之特定化合物使得 A 係視情況經取代之 6 員芳基或雜環。其他的化合物中，A 係視情況經取代之 5 員雜環。某些化合物中，A 係視情況經取代之併合雙環雜環。

某些化合物中，B 係視情況經取代之 6 員芳基或雜環。其他的化合物中，B 係視情況經取代之 5 員雜環。其他的化合物中，B 係視情況經取代之併合雙環雜環。

某些化合物中，X 係 O。其他的化合物中，X 係 S。其他的化合物中，X 係 NR_3 。

某些化合物中，Y 係 $(\text{C}(\text{R}_4)_2)_p$ ，且例如，p 係 1。某些化合物中，Y 係 $(\text{C}(\text{R}_5)_2)_q - \text{C}(\text{O}) - (\text{C}(\text{R}_5)_2)_q$ ，且例如，各個 q 獨立地為 0 或 1。

某些化合物中， R_1 係 OR_{1A} 。其他的化合物中， R_1 係 SR_{1A} 。其他的化合物中， R_1 係 SOR_{1A} 。其他的化合物中，

R_1 係 SO_2R_{1A} 。其他的化合物中， R_1 係 $N(R_{1A})_2$ 。其他的化合物中， R_1 係 氫。其他的化合物中， R_1 係 R_{1A} 。

某些化合物中， R_{1A} 係 氫。其他的化合物中， R_{1A} 係視情況經取代之烷基(例如，視情況經取代之低級烷基)。

某些化合物中， R_2 係 氟。其他的化合物中， R_2 係 OR_{2A} 。

某些化合物中， R_{2A} 係 氫。

某些化合物中， R_{2B} 係 氫。

某些化合物中， R_{2C} 係 氫。

某些化合物中， R_3 係 氫。其他的化合物中， R_3 係視情況經取代之低級烷基(例如，視情況經取代之甲基)。

某些化合物中， R_4 係 氫或視情況經取代之低級烷基。

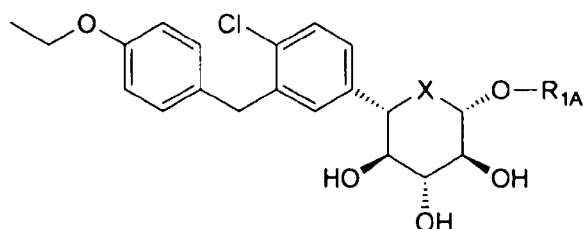
某些化合物中，各個 R_5 係 氫或視情況經取代之低級烷基(諸如，甲基、乙基、 CF_3)。

某些化合物中， R_6 係 氫、羥基、鹵素、 OR_{6A} 或視情況經取代之低級烷基(例如，視情況鹵素化之甲基、乙基或異丙基)。某些化合物中， R_6 係 氫。某些化合物中， R_6 係 鹵素(例如，氯)。某些化合物中， R_6 係 羥基。某些化合物中， R_6 係 OR_{6A} (例如，甲氧基、乙氧基)。某些化合物中， R_6 係視情況經取代之甲基(例如， CF_3)。

某些化合物中， R_7 係 氫、 $C\equiv CR_{7A}$ 、 OR_{7A} 或視情況經取代之低級烷基(例如，視情況鹵素化之甲基、乙基或異丙基)。某些化合物中， R_7 係 氫。某些化合物中， R_7 係 $C\equiv CR_{7A}$ 而 R_{7A} 係例如視情況經取代(例如，以低級烷基或鹵素)之單環芳基或雜環。某些化合物中， R_7 係 OR_{7A} 。

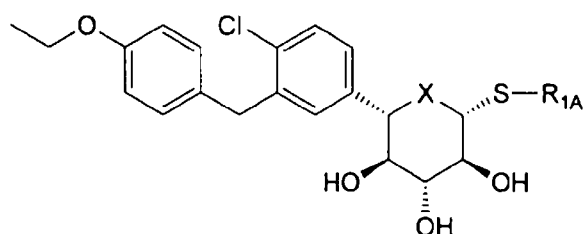
(例如，甲氧基、乙氧基)。某些化合物中， R_7 係乙炔基或視情況經取代之甲基或乙基。

本發明之特定化合物的式為：



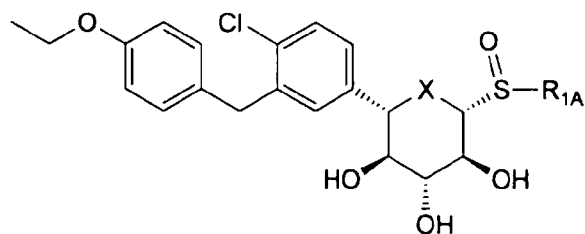
I(a)

其他化合物的式為：



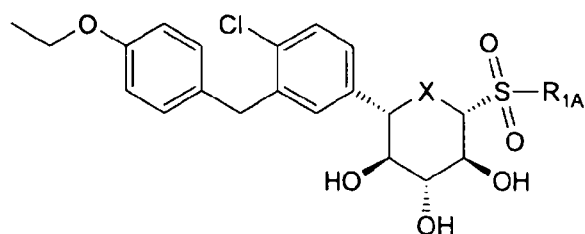
I(b)

其他化合物的式為：



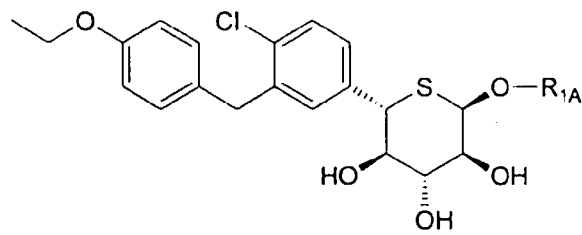
I(c)

其他化合物的式為：



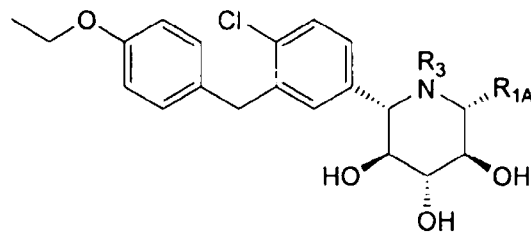
I(d)

其他化合物的式為：



I(e)

其他化合物的式為：



I(f)

式 I(a)-(d)之特定化合物中，X 係 O。其他的化合物中，X 係 S。其他的化合物中，X 係 NR₃，而 R₃ 係例如氫。
式 I(a)-(f)之特定化合物中，R_{1A} 係氫。其他的化合物中，R_{1A} 係視情況經取代之甲基或乙基。

本發明之特定化合物包括：

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲磺醯基)-四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-四氫-哌喃-2,3,4,5-四醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-乙氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-異丙氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-異丙氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

N-[(2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羥-四氫-哌喃-2-基]-N-丙基-乙醯胺；

(2R,3S,4S,5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-2,3,4,5-四羥-戊醛肟；

(3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羥-四氫-哌喃-2-酮肟；

(2S,3R,4R,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-5-氯-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4-二醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-羥-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-羥-苄基)-苯基]-哌啶-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-乙磺醯基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇
 ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-ethoxy-benzyl)-phenyl]-6-ethanesulfinyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-乙磺醯基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇 ;

(2R,3S,4R,5S,6S)-4,5-二乙醯氧-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-2-甲硫基-四氫-吡喃-3-基乙酸酯 (Acetic acid(2R,3S,4R,5S,6S)-4,5-diacetoxy-6-[4-chloro-3-(4-ethoxy-benzyl)-phenyl]-2-methylsulfanyl-tetrahydro-pyran-3-yl ester) ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲磺醯基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇 ;

1-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羥-吡啶-1-基)-乙酮
 (1-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-Chloro-3-(4-ethoxy-benzyl)-phenyl]-3,4,5-trihydroxy-piperidine-1-yl)-ethanon) ;

(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羥-吡啶-1-甲酸甲基酯 ;

(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羥-吡啶-1-甲酸烯丙基醯胺 ;

(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-1-甲基-吡啶-3,4,5-三醇 ;

(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-羥甲基-1-甲基-哌啶-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基)-6-甲氧基四氫-2H-硫哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-羥甲基-哌啶-3,4,5-三醇；

(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-羥甲基-1-甲基-哌啶-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2-羥-乙氧基)-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(3S,4R,5R,6S)-2-苄氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-(4'-乙氧基-聯苯-3-基)-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2-甲氧基-乙氧基)-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2-二甲胺基-乙氧基)-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-丙硫基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇

((2S,3R,4R,5S)-2-[4-Chloro-3-(4-ethoxy-benzyl)-phenyl]-6-propylsulfanyl-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol) ;

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-咪唑-1-基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇 ;

{(3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羥-四氫-哌喃-2-基 oxy}-乙酸甲基酯 ;

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(4-甲基-哌啶-1-基)-四氫-哌喃-3,4,5-三醇 ;

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(5-甲基-噻唑-2-基胺基)-四氫-哌喃-3,4,5-三醇 ;

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-苯氧-四氫-哌喃-3,4,5-三醇 ;

N-{(2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羥-四氫-哌喃-2-基}-N-甲基-乙醯胺 ;

(2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-二乙醯氧-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-2-甲氧基-四氫-哌喃-3-基乙酸酯 ;

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苯氧)-苯基]-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇 ;

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-甲氧基-苯硫基)-苯基]-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇
((2S,3R,4R,5S)-2-[4-Chloro-3-(4-methoxy-phenylsulfany
l)-phenyl]-6-methoxy-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol) ;

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-甲氧基-苯亞磺醯)-苯基]-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇 ;

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(3-羥-丙氧)-四氫-吡喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2-羥-乙硫基)-四氫-吡喃-3,4,5-三醇
 ((2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-Chloro-3-(4-ethoxy-benzyl)-phenyl]-6-(2-羥-ethylsulfanyl)-tetrahydro-pyran-3,4,5-triol)；

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2-氫硫-乙氧基)-四氫-吡喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2,3-二羥-丙氧)-四氫-吡喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-{4-氯-3-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苄基]-苯基}-6-甲氧基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-乙硫基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲硫基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇；

[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三羥-6-甲氧基-四氫-吡喃-2-基)-苯基]-(4-乙氧基-苯基)-甲酮；

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{4-氯-3-[(4-乙氧基-苯基)-羥-甲基]-苯基}-6-甲氧基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-乙氧基-苄基)-4-甲基-苯基]-6-甲氧基-四氫-吡喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-{4-氯-3-[4-(2-甲硫基-乙氧基)-苄基]-
苯基}-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-{4-氯-3-[4-(吡啶-4-氧基)-苄基]-苯
基}-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-氯-3-{(4-乙氧基-苯基)-[(Z)-丙
亞胺]-甲基}-苯基)-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-{4-氯-3-[4-(噻唑-2-氧基)-苄基]-苯
基}-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-{4-氯-3-[4-(嘧啶-5-氧基)-苄基]-苯
基}-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-{4-氯-3-[4-(2,6-二甲氧基-嘧啶-4-氧
基)-苄基]-苯基}-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

2-{(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯
基]-3,4,5-三羥-四氫-哌喃-2-基硫烴基}-乙醯胺
(2-{(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-Chloro-3-(4-ethoxy-benzyl)-p
henyl]-3,4,5-trihydroxy-tetrahydro-pyran-2-ylsulfanyl}-a
cetamide)；

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯
基]-6-(呋喃-2-基甲硫基)-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{4-氯-3-[(4-乙氧基-苯基)-亞胺-
甲基]-苯基}-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{3-[(4-乙氧基-苯基)-羥-甲基]-苯
基}-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羥-哌啶-1-甲酸苄基酯；

(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羥-哌啶-1-甲酸烯丙基醯胺；

N-(2-((2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羥-四氫-哌喃-2-基硫烴基)-乙基)-乙醯胺；

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2,2,2-三氯-乙硫基)-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{4-氯-3-[1-(4-乙氧基-苯基)-1-羥-乙基]-苯基}-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

O-{4-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-三羥-6-甲氧基-四氫-哌喃-2-基)-苄基]-苯基}二甲基-硫胺甲酸酯；

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{3-[1-(4-乙氧基-苯基)-乙基]-苯基}-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羥-四氫-哌喃-2-基二乙基-二硫胺甲酸酯；

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-氯-3-{4-[(R)-(四氫-呋喃-3-基)氧]-苄基}-苯基)-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-乙亞磺醯基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-{4-氯-3-[4-((S)-1-甲基-吡咯啶-3-氧基)-苄基]-苯基}-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-{4-氯-3-[4-(四氫-哌喃-4-氧基)-苄基]-苯基}-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-(4-氯-3-{4-羥-3-[1-(2-甲胺基-乙基)-烯丙基]-苄基}-苯基)-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-{4-氯-3-[4-(1-甲基-哌啶-4-氧基)-苄基]-苯基}-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲亞磺酰基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3S,4S,5R)-1-苄基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-哌啶-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-{3-[4-(2-苄氧基-乙氧基)-苄基]-4-氯-苯基}-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-{3-[4-(2-羥-乙氧基)-苄基]-苯基}-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-{4-氯-3-[4-(2-羥-乙氧基)-苄基]-苯基}-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

2-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羥-哌啶-1-基)-乙酰胺；

(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-1-異丁基-哌啶-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2-甲基-四氫-呋喃-3-基硫烴基)-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(R)-2-胺基-3-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羥-四氫-哌喃-2-基硫烴基]-丙酸；

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-環戊硫基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-環己硫基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(3-甲基-丁硫基)-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氫-哌喃-3,4,5-三醇；

1-[(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羥-哌啶-1-基]-乙酮；

(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羥-哌啶-1-甲酸苄基酯；

(2S,3S,4S,5R)-1-苄基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-哌啶-3,4,5-三醇；

2-[(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羥-哌啶-1-基]-乙醯胺；

(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-1-異丁基-哌啶-3,4,5-三醇；

(3S,4R,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-羥甲基-哌啶-3,4,5-三醇；

與該等化合物之藥學上可接受鹽類。

特定的雙重 SGLT1/2 抑制劑係(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三醇與該三醇之藥學上可接受鹽類。申請人已經發現此化合物的 SGLT1 IC₅₀: SGLT2 IC₅₀ 的比例約 20。此化合物的結晶固體形式描述於國際專利申請公開案第 WO 2010/009197 號中，且包括無水形式 1 與 2。

結晶無水(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三醇形式 1 具有在約 124°C 下吸熱的示差掃描熱量分析(DSC)。在此情況下，「約」一詞意指± 5.0°C。一實施例中，該形式提供之 X 光粉末繞射(XRPD)形態包括在約 4.0、8.1、9.8、14.0 及/或 19.3 度(2θ)中之一或多者處的峰值。在此情況下，「約」一詞意指± 0.3 度。

結晶無水形式 2 具有在約 134°C 下吸熱的 DSC。在此情況下，「約」一詞意指± 5.0°C。一實施例中，該形式提供之 XRPD 形態包括在約 4.4、4.8、14.5、14.7、15.5、21.2、22.1 及/或 23.8 度(2θ)中之一或多者處的峰值。在此情況下，「約」一詞意指± 0.3 度。

使用方法

本發明包括改善患者之心血管及/或代謝健康之方法，包括對需要之患者施加安全且有效量的本發明雙重 SGLT1/2 抑制劑。

需要上述改善之患者包括罹患疾病或病症的患者，疾

病或病症諸如動脈硬化、心血管疾病、糖尿病(第一型與第二型)、血液濃縮相關之病症(例如,血色病(hemochromatosis)、真性多血症(polycythemia vera))、血糖過高症、高血壓、低鎂血症(hypomagnesemia)、低血鈉症(hyponatremia)、脂質病症、肥胖、腎衰竭(例如,第一階段、第二階段或第三階段腎衰竭)與X症候群。特定患者罹患或者有機會罹患第二型糖尿病。

本發明一實施例中,施藥造成患者血漿葡萄糖的減少。一實施例中,施藥造成患者口服葡萄糖耐受性的改善。實施例中,施藥降低患者飯後血漿葡萄糖水平。一實施例中,施藥降低患者血漿果糖胺水平。一實施例中,施藥降低患者HbA1c水平。一實施例中,施藥降低患者血壓(諸如,心臟收縮血壓與心臟舒張血壓)。一實施例中,施藥降低患者三酸甘油脂水平。

特定實施例中,患者同時服用另一治療劑。其他治療劑包括習知用來治療上述病症之治療劑,包括:抗糖尿病劑;抗高血糖劑;降血脂/降低脂質劑;抗肥胖劑;抗高血壓劑與食慾抑制劑。

適當的抗糖尿病劑實例包括雙胍類(例如,甲福明(metformin)、苯乙福明(phenformin))、糖苷酶抑制劑(例如,阿卡波斯(acarbose)、米格列醇(miglitol))、胰島素(包括胰島素分泌劑與胰島素增感劑)、美格替耐類(meglitinides)(例如,雷帕格奈德(repaglinide))、磺醯尿素類(例如,格列美脲(glimepiride)、格列苯脲

(glyburide)、格列齊特(gliclazide)、氯普魯爬麥(chlorpropamide)與格列甲嗪(glipizide))、雙胍類/格列苯脲組合物(例如,庫魯泛斯(Glucovance))、噻唑烷二酮(thiazolidinediones)(例如,曲格列酮(troglitazone)、羅格列酮(rosiglitazone)與皮利酮(pioglitazone))、PPAR- α 致效劑、PPAR- γ 致效劑、PPAR α/γ 雙重致效劑、肝糖磷解酶抑制劑、脂肪酸結合蛋白(aP2)、第一型類升糖素胜肽(GLP-1)或 GLP-1 受體之其他致效劑的抑制劑與第四型雙胜肽蛋白水解酶(DPP4)抑制劑。

美格替耐類之實例包括那格列奈(nateglinide)(諾華(Novartis))與 KAD1229 (PF/Kissei)。

噻唑烷二酮之實例包括 Mitsubishi 之 MCC-555(美國專利第 5,594,016 號中揭示)、Glaxo-Wellcome 之 GL-262570、英格列酮(englitazone) (CP-68722, 輝瑞(Pfizer))、達格列酮(darglitazone) (CP-86325, 輝瑞)、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)。

PPAR- α 致效劑、PPAR- γ 致效劑與 PPAR α/γ 雙重致效劑之實例包括莫格他唑(muraglitazar)、派格他唑(pelaglitazar)、AR-HO39242 (Astra/Zeneca)、GW-409544 (Glaxo-Wellcome)、GW-501516 (Glaxo-Wellcome)、KRP297 (Kyorin Merck) 以及

Murakami 等人 Diabetes 47、1841-1847 (1998)、WO 01/21602 與美國專利第 6,653,314 號中所揭示之藥物。

aP2 抑制劑之實例包括揭示於 1999 年 9 月日申請之美國專利申請案第 09/391,053 號與 2000 年 3 月 6 日申請之美國專利申請案第 09/519,079 號中之 aP2 抑制劑，應用本文所揭示之劑量。

DPP4 抑制劑之實例包括西他列汀 (Janiuvia®，Merck)、維格列汀 (Galvus®，Novartis)、沙格列汀 (Onglyza®，BMS-477118)、林納列汀 (linagliptin)(BI-1356)、度格列汀 (dutogliptin)(PHX1149T)、傑米列汀 (gemigliptin)(LG Life Sciences)、耶歐列汀 (alogliptin)(SYR-322，Takeda)、揭示於 WO99/38501、WO99/46272、WO99/67279 (PROBIODRUG)、WO99/67278 (PROBIODRUG) 與 WO99/61431 (PROBIODRUG) 中的藥物、Hughes 等人 Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999 揭示之 NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-氟基吡啶-2-基)胺基]乙基]胺基]乙基]-2-氟基-(S)-吡咯啉)(Novartis)、Yamada 等人 Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540 揭示之 TSL-225(色胺醯基-1,2,3,4-四氫異喹啉-3-甲酸)、Ashworth 等人 Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 與 2745-2748 (1996) 揭示之 2-氟基吡咯啉(2-cyanopyrrolidides) 與 4-氟基吡咯啉、美國專利申請案第 10/899,641 號、WO 01/868603 與美國專

利第 6,395,767 號中揭示之化合物，應用上述參考文獻揭示之劑量。

抗高血糖劑之實例包括第一型類升糖素胜肽 (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 (exenatide) (Amylin/Lilly)、LY-315902 (Lilly)、利拉魯肽 (liraglutide) (NovoNordisk)、ZP-10 (Zealand Pharmaceuticals A/S)、CJC-1131 (Conjuchem Inc)與 WO 03/033671 中揭示之化合物。

降血脂/降低脂質劑之實例包括 MTP 抑制劑、HMG CoA 還原酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、纖維酸衍生物、ACAT 抑制劑、脂氧化酶抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、 Na^+ /膽酸共同輸送體抑制劑、LDL 受體活性之向上調節劑、膽酸隔離劑、膽固醇酯傳送蛋白(例如，CETP 抑制劑，諸如 CP-529414(輝瑞)與 JTT-705 (Akros Pharma))與菸鹼酸與上述物質之衍生物。

MTP 抑制劑之實例包括揭示於美國專利第 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 號與美國專利第 5,962,440 號中之藥物。

HMG CoA 還原酶抑制劑之實例包括美伐他汀 (mevastatin)與相關之化合物(如美國專利第 3,983,140 號中所揭示)、洛伐他汀 (lovastatin)(美芬諾林 (mevinolin))

與相關之化合物(如美國專利第 4,231,938 號中所揭示)、普伐他汀(pravastatin)與相關之化合物(如美國專利第 4,346,227 號中所揭示)、辛伐他汀(simvastatin)與相關之化合物(如美國專利第 4,448,784 號與第 4,450,171 號中所揭示)。本文可用之其他 HMG CoA 還原酶抑制劑包括(但不限於)美國專利第 5,354,772 號所揭示之氟伐他汀(fluvastatin)、美國專利第 5,006,530 號與第 5,177,080 號所揭示之西立伐他汀(cerivastatin)、美國專利第 4,681,893 號、第 5,273,995 號、第 5,385,929 號與第 5,686,104 號所揭示之阿伐他汀(atorvastatin)、美國專利第 5,011,930 號所揭示之阿塔他汀(atavastatin)(Nissan/Sankyo 之 尼伐他汀(nisvastatin)(NK-104))、美國專利第 5,260,440 號所揭示之彌撒他汀(visastatin)(Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522))與美國專利第 5,753,675 號揭示之相關他汀(statin)化合物、美國專利第 4,613,610 號揭示之甲瓦龍酸內酯(mevalonolactone)衍生物的吡唑類似物、PCT 申請案 WO 86/03488 揭示之甲瓦龍酸內酯衍生物的茛類似物、美國專利第 4,647,576 號揭示之 6-[2-(取代基-吡咯-1-基)-烷基)哌喃-2-酮與其衍生物、Searle 之 SC-45355 (3-取代之戊二酸衍生物)二氯乙酸酯、PCT 申請案 WO 86/07054 揭示之甲瓦龍酸內酯的咪唑類似物、法國專利第 2,596,393 號揭示之 3-羧-2-羥-丙烷-膦酸衍生物、歐洲專利申請案第 0221025 號揭示之 2,3-雙取代之吡咯、

呋喃與噻吩衍生物、美國專利第 4,686,237 號揭示之甲瓦龍酸內酯的萘類似物、美國專利第 4,499,289 號揭示之八氫萘類、歐洲專利申請案第 0142146 A2 號揭示之美芬諾林(洛伐他汀)的酮類類似物，及美國專利第 5,506,219 號與第 5,691,322 號揭示之喹啉與吡啶衍生物。

降血脂劑之實例包括普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、阿伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、阿塔他汀與 ZD-4522。

有用於抑制 HMG CoA 還原酶之膦酸化合物之實例包括揭示於 GB 2205837 中之化合物。

鯊烯合成酶抑制劑之實例包括美國專利第 5,712,396 號揭示之 α -膦醯基-磺酸(α -phosphono-sulfonates)、Biller 等人 J. Med. Chem. 1988, Vol. 31, No. 10, pp 1869-1871 揭示之化合物(包括異戊二烯(亞膦醯-甲基)磷酸(isoprenoid(phosphinyl-methyl)phosphonates)及其他習知鯊烯合成酶抑制劑，諸如美國專利第 4,871,721 號與第 4,924,024 號及 Biller, S. A.等人 Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996)所揭示。

適合用於本文之額外鯊烯合成酶抑制劑之實例包括 P. Ortiz de Montellano 等人 J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249 揭示之萘焦磷酸、Corey 與 Volante J. Am. Chem. Soc. 1976, 98, 1291-1293 揭示之法呢基二磷酸(farnesyl diphosphate)類似物 A 與前鯊烯焦磷酸(PSQ-PP)類似物、McClard, R. W.等人 J.A.C.S., 1987, 109, 5544 報導之亞膦醯磷酸與 Capson, T. L., PhD 論文 1987 年六月，

Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summary 報導之環丙烷類。

可搭配本發明之化合物應用之纖維酸衍生物之實例包括非諾貝特(fenofibrate)、吉非貝齊(gemfibrozil)、氯發來特(clofibrate)、苯扎貝特(bezafibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、克利貝特(clinofibrate)等、美國專利第 3,674,836 號揭示之普羅布考(probucol)與相關化合物(普羅布考與吉非貝齊係較佳的)、膽酸隔離劑，諸如可林斯提拉明酯(cholestyramine)、庫列狄(colestipol)與 DEAE-Sephadex (Secholex, Policexide)，以及利補思皮(lipostabil) (Rhone-Poulenc)、Eisai E-5050 (N-取代之乙醇胺衍生物)、伊馬昔爾(imanixil) (HOE-402)、四氫制胰脂菌素(tetrahydrolipstatin, THL)、異碼史丹磷醯膽鹼(istigmastanylphosphorylcholine) (SPC、Roche)、胺基環糊精(aminocyclodextrin) (Tanabe Seiyoku)、Ajinomoto AJ-814 (甘菊藍(azulene)衍生物)、美林醯胺(melinamide) (Sumitomo)、Sandoz 58-035、American Cyanamid CL-277,082 與 CL-283,546 (雙取代之尿素衍生物)、菸鹼酸、阿西莫司(acipimox)、阿昔喃(acifran)、新黴素(neomycin)、p-胺基水楊酸、阿斯匹靈、聚(二烯丙甲胺)衍生物(例如揭示於美國專利第 4,759,923 號)、四級胺聚(氯化二烯丙二甲基銨)與陽離子聚合體(ionenes)(例如揭示於第 4,027,009 號)，及其他習知降血清膽固醇試劑。

可搭配本發明之化合物應用之 ACAT 抑制劑之實例包括揭示於如下文獻中之 ACAT 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 Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.；Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: 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)。

降血脂試劑之實例包括 LD2 受體活性的向上調節劑，諸如 MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) 與 LY295427 (Eli Lilly)。

膽固醇吸收抑制劑之實例包括 SCH48461 (Schering-Plough)以及揭示於 Atherosclerosis 115, 45-63 (1995)與 J. Med. Chem. 41, 973 (1998)中之膽固醇吸收抑制劑。

迴腸 Na^+ /膽酸共同輸送體抑制劑之實例包括揭示於 Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999)中之化合物。

脂氧化酶抑制劑之實例包括 15 脂氧化酶(15-LO)抑制劑，諸如 WO 97/12615 中揭示之苯并咪唑衍生物、WO 97/12613 中揭示之 15-LO 抑制劑、WO 96/38144 中揭示

之異噻唑酮，及 Sendobry 等人 Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206 與 Cornicelli 等人 Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20 中揭示之 15-LO 抑制劑。

可搭配本發明之化合物應用之適當抗高血壓劑之實例包括 β 腎上腺素阻斷劑、鈣通道阻斷劑(L-型與 T-型；例如，迪太贊(diltiazem)、維拉帕米(verapamil)、硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)與米貝拉地爾(mybefradil))、利尿劑(例如，氯噻嗪(chlorothiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氯甲噻嗪(flumethiazide)、氫氯甲噻嗪(hydroflumethiazide)、苄氯甲噻嗪(bendroflumethiazide)、甲基氯噻嗪(methylchlorothiazide)、三氯甲噻嗪(trichloromethiazide)、多噻嗪(polythiazide)、苄噻嗪(benzthiazide)、依他尼酸吹離納芬(ethacrynic acid tricycnafen)、氯噻酮(chlorthalidone)、服樂泄麥(furosemide)、莫唑胺(musolimine)、布美噠胺(bumetamide)、氯苯碟啶(triamtrenene)、阿米洛利(amiloride)、螺內酯(spironolactone))、腎激素抑制劑、ACE 抑制劑(例如，卡托普利(captopril)、佐芬普利(zofenopril)、福辛普利(fosinopril)、依那普利(enalapril)、賽那普利(ceranopril)、西拉普利(cilazopril)、地拉普利(delapril)、噴妥普利(pentopril)、喹拉普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、賴諾普利

(lisinopril))、AT-1 受體拮抗劑(例如，氯沙坦(losartan)、伊貝沙坦(irbesartan)、巹沙坦(valsartan))、ET 受體拮抗劑(例如，西他生坦(sitaxsentan)、阿曲生坦(atrsentan)與美國專利 5,612,359 號與 6,043,265 號揭示之化合物)、雙重 ET/AII 拮抗劑(例如，WO 00/01389 揭示之化合物)、中性內胜肽酶(NEP)抑制劑、血管胜肽酶(vasopepsidase)抑制劑(雙重 NEP-ACE 抑制劑)(例如，奧馬曲拉(omapatrilat)與吉默曲拉(gemopatrilat))與硝酸鹽。

抗肥胖劑之實例包括 $\beta 3$ 腎上腺素致效劑、脂酶抑制劑、血清素(與多巴胺)再回收抑制劑、甲狀腺受體 β 藥、5HT_{2C} 致效劑(例如，Arena APD-356)；MCHR1 拮抗劑，諸如 Synaptic SNAP-7941 與 Takeda T-226926、黑素皮質素(melanocortin)受體(MC4R)致效劑、黑色素-濃縮荷爾蒙受體(MCHR)拮抗劑(諸如，Synaptic SNAP-7941 與 Takeda T-226926)、加拉寧(galanin)受體調節劑、食欲激素(orexin)拮抗劑、CCK 致效劑、NPY1 或 NPY5 拮抗劑、NPY2 與 NPY4 調節劑、促皮質素釋放因子致效劑、組織胺受體 3 (H3)調節劑、11- β -HSD-1 抑制劑、adinopectin 受體調節劑、單胺再回收抑制劑或釋放劑、睫狀神經營養因子(CNTF，例如 Regeneron 之阿索開)、BDNF(腦衍生神經營養因子)、瘦體素(leptin)與瘦體素受體調節劑、大麻素-1 受體拮抗劑(諸如 SR-141716 (Sanofi)或 SLV-319 (Solvay))，及/或降食慾劑。

$\beta 3$ 腎上腺素致效劑之實例包括 AJ9677 (Takeda/Dainippon)、L750355 (Merck) 或 CP331648 (輝瑞) 或美國專利第 5,541,204 號、第 5,770,615 號、第 5,491,134 號、第 5,776,983 號與第 5,488,064 號中揭示之其他習知 $\beta 3$ 致效劑。

脂酶抑制劑之實例包括奧利司他(orlistat)與 ATL-962 (Alizyme)。

血清素(與多巴胺)再回收抑制劑(或血清素受體致效劑)之實例包括 BVT-933 (Biovitrum)、西布曲明(sibutramine)、托吡酯(topiramate) (Johnson & Johnson) 與阿索開(axokine) (Regeneron)。

甲狀腺受體 β 化合物之實例包括甲狀腺受體配體，諸如揭示於 WO97/21993 (U. Cal SF)、WO99/00353 (KaroBio)與 GB98/284425 (KaroBio)中之甲狀腺受體配體。

單胺再回收抑制劑之實例包括芬氟拉明(fenfluramine)、右芬氟拉明(dexfenfluramine)、氟伏沙明(flvoxamine)、氟西汀(flvoxetine)、帕羅西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)、對氯苯丁胺(chlor 芬他命)、氯福雷司(cloforex)、氯特胺(clortermine)、匹西雷司(picilorex)、西布曲明、右旋安非他明(dexamphetamine)、芬他命(phentermine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)與馬咧啉(mazindol)。

降食慾劑之實例包括右旋安非他明、芬他命、苯丙醇

胺與馬咧噪。

藥學製劑

本發明包含藥學組合物，該等藥學組合物包含本發明之一或更多雙重 SGLT1/2 抑制劑，視情況搭配一或更多第二活性試劑，諸如描述於上節之試劑。

特定的雙重 SGLT1/2 抑制劑係(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三醇。較佳地，利用本文所述之結晶固體形式(諸如，結晶無水形式 1 或 2)來製造包括該化合物之劑型。

某些藥學組合物係適合口服用於患者的單一單位(single unit)劑型。適合口服施用之不同劑型包括錠劑(例如，可咀嚼的錠劑)、糖衣錠、膠囊及液體(例如，調味糖漿)。上述劑型含有預定劑量的活性成分，並且可以利用熟悉技術人士習知的藥學方法來製備。可以參照例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版(Mack Publishing, Easton PA: 1990)。

典型口服劑型的製備，依照習知的藥物化合技術，係於適當的混合物中以至少一賦形劑(excipient)組合活性成分。因為施用的便利性，錠劑及膠囊為最有效的口服劑型。若有需要，錠劑可以利用標準水溶液或非水溶液技術進行外部塗佈。此等劑型可以利用習知的配藥學方法來製備。一般來說，藥學組合物及劑型的製備，係將活性成分與藥學上可接受的賦形劑及/或稀釋劑進行均質且充分的混合，然後形塑所得產物成為需要的形狀(若

必要的話)。固體劑型必須添加崩解劑(disintegrant)以幫助快速的溶解。亦可添加潤滑劑(lubricant)以助於劑型(例如，錠劑)的製造。

實施例

試管內人類 SGLT2 抑制試驗

將人類第二型鈉/葡萄糖共同輸送體(SGLT2; 存取編號 P31639; GI:400337)選殖入 pIRESpuro2 載體以獲得哺乳類表現(構築體: HA-SGLT2-pIRESpuro2)。

以人類 HA-SGLT2-pIRESpuro2 載體轉染 HEK293 細胞，並在 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 嘌呤黴素(puromycin)的存在下來篩選主要穩定細胞株。將人類 HA-SGLT2 細胞維持於含有 10% FBS、1% GPS 與 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 嘌呤黴素之 DMEM 培養基中。

將表現人類 HA-SGLT2 之 HEK293 細胞植入 384 孔盤 (30,000 細胞/孔)中含有 10% FBS、1% GPS 與 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 嘌呤黴素之 DMEM 培養基中，接著在 37 C、5% CO_2 下培養整夜。接著以攝入緩衝液(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)清洗細胞。將 20 微升具有或不具有試驗化合物之攝入緩衝液添加至細胞。接著，將 20 微升含有 ^{14}C -AMG (100 nCi)之攝入緩衝液添加至細胞。將細胞盤在 37°C、5% CO_2 下培養 1

至 2 小時。以攝入緩衝液清洗細胞後，添加閃爍溶液(40 微升/孔)，並藉由閃爍計數器(TopCoulter NXT; Packard Instruments)來計算放射線而測量攝入之 ^{14}C -AMG。

試管內人類 SGLT1 抑制試驗

將人類第一型鈉/葡萄糖共同輸送體(SGLT1; 存取編號 NP_000334; GI: 4507031)選殖入 pIRESpuro2 載體以獲得哺乳類表現(構築體: HA-SGLT1-pIRESpuro2)。

以人類 HA-SGLT1-pIRESpuro2 載體轉染 HEK293 細胞，並在 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 嘌呤黴素的存在下來篩選主要穩定細胞株。將人類 HA-SGLT1 細胞維持於含有 10% FBS、1% GPS 與 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 嘌呤黴素之 DMEM 培養基中。

將表現人類 HA-SGLT1 之 HEK293 細胞植入 384 孔盤 (30,000 細胞/孔)中含有 10% FBS、1% GPS 與 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 嘌呤黴素之 DMEM 培養基中，接著在 37 C、5% CO_2 下培養整夜。接著以攝入緩衝液(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)清洗細胞。將 20 微升具有或不具有試驗化合物之攝入緩衝液添加至細胞。接著，將 20 微升含有 ^{14}C -AMG (100 nCi)之攝入緩衝液添加至細胞。將細胞盤在 37°C、5% CO_2 下培養 1 至 2 小時。以攝入緩衝液清洗細胞後，添加閃爍溶液(40 微升/孔)，並藉由閃爍計數器(TopCoulter NXT; Packard

Instruments)來計算放射線而測量攝入之 ^{14}C -AMG。

((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥-2,2-二甲基四氫呋喃并
[2,3-d][1,3]二口罈唑-5-基)(口末啉)甲酮的合成

向設有機械攪拌器、具有溫度探針的橡膠隔片與氣體起泡機的 12 公升三頸圓底燒瓶填充 L-(-)-木糖(504.40 克, 3.360 莫耳)、丙酮(5 公升, 試劑級)與 MgSO_4 無水粉末(811.23 克, 6.740 莫耳/2.0 當量)。設定在周圍環境下攪拌懸浮液, 並接著添加濃 H_2SO_4 (50 毫升, 0.938 莫耳/0.28 當量)。注意到緩慢溫和的放熱(溫度在約 1 小時內提高至 24°C), 並在周圍環境下攪拌反應整夜。在 16.25 小時後, TLC 暗示著已經消耗所有的 L 木糖, 而主要產物為雙丙酮化合物(bis-acetonide), 伴隨著少量 (3aS,5S,6R,6aS)-5-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃并 [2,3-d][1,3]二口罈唑-6-醇。過濾反應混合物, 並用丙酮清洗收集之固體兩次(每次清洗 500 毫升)。以濃 NH_4OH 溶液(39 毫升)將攪拌的黃色濾液中和至 pH 值 = 8.7。在攪拌 10 分鐘後, 藉由過濾移除懸浮的固體。濃縮濾液以提供黃色油狀物的粗製雙丙酮化合物中間產物(725.23 克)。將黃色油狀物懸浮於 2.5 公升的水中, 並在設有機械攪拌器、具有溫度探針的橡膠隔片與氣體起泡機的 5 公升三頸圓底燒瓶中攪拌。用 1N 的 HCl 水溶液(142 毫

升)將 pH 值自 9 調整至 2，並在室溫下攪拌 6 小時直到 GC 顯示足夠的雙丙酮化合物中間產物轉化成 (3aS,5S,6R,6aS)-5-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃并 [2,3-d][1,3]二口罈唑-6-醇為止。藉由添加 50% w/w 的 K_2HPO_4 水溶液中和反應直到 pH 值 = 7。接著蒸發溶劑並添加乙酸乙酯 (1.25 公升)以得到白色懸浮液並過濾。在真空中濃縮濾液以提供橘色油狀物，將橘色油狀物溶解於 1 公升的甲基第三丁基醚中。此溶液具有 KF 0.23 wt% 的水並經濃縮以提供橘色油狀物的 (3aS,5S,6R,6aS)-5-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃并 [2,3-d][1,3]二口罈唑-6-醇 (551.23 克，86%產率，GC 純淨的 96.7 面積%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (s, 3 H) 1.37 (s, 3 H) 3.51 (dd, $J=11.12, 5.81$ Hz, 1 H) 3.61 (dd, $J=11.12, 5.05$ Hz, 1 H) 3.93 - 4.00 (m, 1 H) 3.96 (s, 1 H) 4.36 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 4.86 (br. s., 2 H) 5.79 (d, $J=3.54$ Hz, 1 H)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 26.48、27.02、59.30、73.88、81.71、85.48、104.69、110.73。

在 20°C 下，向 (3aS,5S,6R,6aS)-5-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃并 [2,3-d][1,3]二口罈唑-6-醇 (25.0 克，131 毫莫耳)於丙酮 (375 毫升，15X)與 H_2O (125 毫升，5X)中之溶液添加 $NaHCO_3$ (33.0 克，3.0 當量)、 $NaBr$ (2.8 克，20 毫耳%)與 TEMPO (0.40 克，2 毫耳%)。將混合物冷卻至

0-5°C，隨後分成數個部分添加固體三氯異氰酸(TCCA，30.5 克，1.0 當量)。在 20°C 下攪拌懸浮液達 24 小時。添加甲醇(20 mL)，並在 20°C 下攪拌混合物 1 小時。在此時形成白色懸浮液。過濾混合物並以丙酮清洗(50 毫升，2X)。在真空下移除有機溶劑，並用 EtOAc (300 毫升，12X x3)萃取水層，濃縮合併之有機層以提供具有少許固體殘餘物的油膩混合物。添加丙酮(125 毫升，5X)並過濾混合物。接著濃縮丙酮溶液以提供黃色固體的所欲酸((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥-2,2-二甲基四氫呋喃并[2,3-d][1,3]二口喹唑-5-羧酸)(21.0 克，79%)。 ¹H NMR (甲醇-d₄)，δ 6.00 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H)、4.72 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H)、4.53 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H)、4.38 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H)、1.44 (s, 3H)、1.32 (s, 3H)。

向 (3aS,5R,6S,6aS)-6-羥-2,2-二甲基四氫呋喃并[2,3-d][1,3]二口喹唑-5-羧酸(5.0 克，24.5 毫莫耳)於 THF (100 毫升，20X)中之溶液添加 TBTU (11.8 克，1.5 當量)、*N*-甲基吡啶(NMM，4.1 毫升，1.5 當量)，並在 20°C 下攪拌混合物 30 分鐘。接著添加吡啶(3.2 毫升，1.5 當量)，並在 20°C 下額外攪拌反應混合物 6 小時。藉由過濾濾除固體，並用 THF (10 毫升，2X，兩次)清洗濾餅(cake)。在真空下濃縮有機溶液並藉由矽膠管柱層析(己烷：EtOAc，由 1：4 至 4：1)純化殘餘物以提供 4.3 克白

色固體的所欲口末啉醯胺(64%)。 ^1H NMR (CDCl_3), δ 6.02 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H)、5.11 (br s, 1H)、4.62 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H)、4.58 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H)、3.9-3.5 (m, 8H)、1.51 (s, 3H)、1.35 (s, 3H)。

((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥-2,2-二甲基四氫呋喃并[2,3-d][1,3]二口呔唑-5-基)(口末啉)甲酮的替代合成

將二醇(3aS,5S,6R,6aS)-5-(羥甲基)-2,2-二甲基四氫呋喃并[2,3-d][1,3]二口呔唑-6-醇於乙腈(5.38 公斤, 65% w/w, 3.50 公斤活性, 18.40 莫耳)、乙腈(10.5 公升)與 TEMPO (28.4 克, 1 莫耳%)中之溶液添加至 K_2HPO_4 (0.32 公斤, 1.84 莫耳)與 KH_2PO_4 (1.25 公斤, 9.20 莫耳)於水(10.5 公升)中的溶液中。以冷卻來製備 NaClO_2 (3.12 公斤, 80% w/w, 27.6 莫耳, 1.50 當量)於水(7.0 公升)中之溶液及 K_2HPO_4 (2.89 公斤, 0.90 當量)於水(3.0 公升)中之溶液。將漂白劑(3.0 公升, 約 6%家用級)與 K_2HPO_4 溶液混合。添加約 20%的 NaClO_2 溶液(1.6 公升)與漂白劑/ K_2HPO_4 溶液(400 毫升, ~1 莫耳%)。同時添加兩溶液的其餘部分。反應混合物轉變成暗紅棕色, 併發現緩慢的放熱。在維持批量在 15-25°C 下時, NaClO_2 溶液的添加速率約 40 毫升/分(3-4 小時的添加)而漂白劑/ K_2HPO_4 溶液的添加速率約 10-12 毫升/分(10 小時的添加)。每隔

5-6 小時執行 TEMPO (14.3 克, 0.5 莫耳%) 的額外充填直到反應完成 (通常兩次充填便足夠)。執行頂部的氮掃除至具有水的洗滌器以避免綠黃色氣體累積於容器中。將反應混合物冷卻至 $< 10^{\circ}\text{C}$, 並在 1 小時中用 Na_2SO_3 (1.4 公斤, 0.6 當量) 分三部分淬滅。接著在 $5-15^{\circ}\text{C}$ 下用 H_3PO_4 (2.5-2.7 公升) 酸化反應混合物直到 pH 值達到 2.0-2.1。分隔層, 並用乙腈萃取水層 (10.5 公升, 3 次)。在 $< 35^{\circ}\text{C}$ 下 ($28-32^{\circ}\text{C}$ 蒸氣, $45-50^{\circ}\text{C}$ 浴) 的真空下 ($\sim 100-120$ 托) 濃縮合併的有機層至低體積 ($\sim 6-7$ 公升), 並接著用乙腈 (40 公升) 沖洗直到當用乙腈稀釋至約 12-15 公升時溶液的 KF 達到 $< 1\%$ 為止。在 4-6 小時內添加口末啉 (1.61 公升, 18.4 莫耳, 1.0 當量), 並在氮氣下熟成漿狀物整夜。將混和物冷卻至 $0-5^{\circ}\text{C}$, 並熟成 3 小時接著過濾。用乙腈 (10 公升) 清洗濾餅。在流動氮氣下乾燥, 得到 4.13 公斤白色固體 ((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥-2,2-二甲基四氫呋喃并 [2,3-d][1,3]二口呋唑-5-羧酸的口末啉鹽 (92-94% 純, 基於用 1,4-二甲氧基苯作為內標準的 ^1H NMR), 針對純度修正的 72-75% 產率。 ^1H NMR (D_2O) δ 5.96 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H)、4.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H)、4.53 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H)、4.30 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H)、3.84 (m, 2H)、3.18 (m, 2H)、1.40 (s, 1H)、1.25 (s, 1H)。 ^{13}H NMR (D_2O) δ 174.5、112.5、104.6、84.2、81.7、75.0、63.6、43.1、25.6、25.1。

將 ((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥-2,2-二甲基四氫呋喃并[2,3-d][1,3]二口喏唑-5-羧酸的口末啉鹽(7.85 公斤, 26.9 莫耳)、口末啉(2.40 公升, 27.5 莫耳)與硼酸(340 克, 5.49 莫耳, 0.2 當量)添加至甲苯(31 公升)。將得到的漿狀物除氣, 並在氮氣下用 Dean-Stark 分離器回流, 加熱 12 小時且接著冷卻至室溫。過濾混合物以移除不溶物, 並用甲苯(5 公升)清洗濾餅。將濾液濃縮至約 14 公升, 並用甲苯(~80 公升)沖洗以移除過量的口末啉。當最終體積達到~12 公升, 在 60-70°C 下緩慢地添加庚烷(14 公升)。將得到的漿狀物逐漸地冷卻至室溫並熟成 3 小時。接著將其過濾並用庚烷(12 公升)清洗, 並在氮氣下乾燥以得到淡粉紅色固體(6.26 公斤, 97%純, 98%產率)。m.p.: 136°C (DSC)。¹H NMR (CDCl₃), δ 6.02 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H)、5.11 (br s, 1H)、4.62 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H)、4.58 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H)、3.9-3.5 (m, 8H)、1.51 (s, 3H)、1.35 (s, 3H)。¹³C NMR (甲醇-d₄) δ 26.84、27.61、44.24、47.45、68.16、77.14、81.14、86.80、106.87、113.68、169.05。

1-氯-2-(4-乙氧苄基)-4-碘苯的合成

向設有機械攪拌器、具有溫度探針的橡膠隔片與具有氣體起泡機的等壓添加漏斗的 2 公升三頸圓底燒瓶填充 2-氯-5-碘苯甲酸(199.41 克, 0.706 莫耳)、二氯甲烷(1.2

公升， $KF = 0.003 \text{ wt\%水}$)，並在周圍環境溫度下攪拌懸浮液。接著在 11 分鐘內添加 N,N -二甲基甲醯胺(0.6 毫升，1.1 莫耳%)並隨後添加草醯氯(63 毫升，0.722 莫耳，1.02 當量)。令反應在周圍環境下攪拌整夜並變成溶液。在 18.75 小時後，添加額外的草醯氯(6 毫升，0.069 莫耳，0.10 當量)以消耗為反應的起始材料。在 2 小時後，在真空中濃縮反應混合物以提供淡黃色泡沫的粗製 2-氯-5-碘苯甲醯氯，其將用於下一步驟。

向設有機械攪拌器、具有溫度探針的橡膠隔片與具有氣體起泡機的等壓添加漏斗的 2 公升護套式三頸圓底燒瓶填充氯化鋁(97.68 克，0.733 莫耳，1.04 當量)、二氯甲烷(0.65 公升， $KF = 0.003 \text{ wt\%水}$)，並在氮氣下攪拌懸浮液並冷卻至約 6°C 。接著在七分鐘內添加乙氧苯(90 毫升，0.712 莫耳，1.01 當量)以保持內部溫度低於 9°C 。用二氯甲烷(75 毫升)稀釋得到之橘色溶液並冷卻至 -7°C 。接著在 13 分鐘內添加 2-氯-5-碘苯甲醯氯(≤ 0.706 莫耳)於 350 毫升二氯甲烷中的溶液以保持內部溫度低於 $+3^{\circ}\text{C}$ 。緩慢地溫暖反應混合物並保持在 $+5^{\circ}\text{C}$ 下 2 小時。HPLC 分析暗示著反應完成，並將反應於護套式圓底燒瓶中於攪拌的 450 毫升預冷($\sim 5^{\circ}\text{C}$) 2N HCl 水溶液中淬滅。在 10 分鐘內分數個部分完成此淬滅，且內部溫度維持在低於 28°C 。在 20°C 下攪拌淬滅雙相混合物 45 分鐘，並

用 1N 的 HCl 水溶液(200 毫升)、兩次的碳酸氫鈉飽和水溶液(每次清洗 200 毫升)及氯化鈉飽和水溶液(200 毫升)清洗下方有機相。在旋轉的蒸發器上濃縮清洗過的萃取物以提供米白色固體的粗製(2-氯-5-碘苯基)(4-乙氧苯基)甲酮(268.93 克, HPLC 的 99.0 面積%在 220 nm, 1.0 面積%位置異構物在 200nm, 98.5 %「原樣(as-is)」產率)。

向設有機械攪拌器、具有溫度探針的橡膠隔片與氣體起泡機之護套式 1 公升三頸圓底燒瓶填充粗製(2-氯-5-碘苯基)(4-乙氧苯基)甲酮(30.13 克, 77.93 毫莫耳)、乙腈(300 毫升, KF = 0.004 wt%水), 並在氮氣下攪拌懸浮液並冷卻至約 5°C。接著在約 30 秒內, 添加三乙基矽烷(28 毫升, 175.30 毫莫耳, 2.25 當量)隨後添加三氟化硼合二乙基乙醚(trifluoride-triethyletherate)(24 毫升, 194.46 毫莫耳, 2.50 當量)。在 30 分鐘內將反應溫暖至周圍環境並攪拌 17 小時。用甲基第三丁基醚(150 毫升)稀釋反應隨後並在約 1 分鐘內添加碳酸氫鈉飽和水溶液(150 毫升)。注意到輕微的氣體揮發並在 w 周圍環境下攪拌雙相溶液 45 分鐘。用碳酸氫鈉飽和水溶液(100 毫升)與氯化鈉飽和水溶液(50 毫升)清洗上方有機相。在旋轉的蒸發器上濃縮清洗過的萃取物至其原始體積的一半, 並用水(70 毫升)稀釋。在 45°C 下的真空中進行進一步濃縮, 直到白色粒狀物形成為止, 可讓粒狀物在攪拌時冷

卻至周圍環境。在周圍環境下約 30 分鐘後，藉由過濾分離懸浮的固體，用水(30 毫升)清洗，並在 45°C 下的真空中乾燥。在約 2.5 小時後，此提供輕微蠟狀白色粒狀粉末的 1-氯-2-(4-乙氧苄基)-4-碘苯(28.28 克，HPLC 的 98.2 面積%在 220nm，97.4 %「原樣」產率)。

(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)((3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-6-羥-2,2-二甲基四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]二口罈唑-5-基)甲酮的合成

在 0-5°C 下向 1-氯-2-(4-乙氧苄基)-4-碘苯(500 毫克，1.34 毫莫耳)於 THF (5.0 毫升)中的溶液添加 *i*-PrMgCl (THF 中 2.0M，1.0 毫升，2.00 毫莫耳)，並在 0-5°C 下攪拌混合物 1.5 小時。在 0-5 °C 下逐滴添加 (3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-6-羥-2,2-二甲基四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]二口罈唑-5-基)(口末啉)甲酮(146.5 毫克，0.536 毫莫耳)於 THF (1.0 毫升)中的溶液，並攪拌混合物 1 小時，溫暖至 20°C，並在 20°C 下攪拌 2 小時。用 NH₄Cl 飽和水溶液淬滅反應，用 MTBE 萃取，並用鹵水清洗。濃縮有機層，並藉由矽膠管柱層析純化殘餘物以提供白色固體的所欲酮類(178 毫克，76%)。 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.88 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H)、7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H)、7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)、7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H)、6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H)、

6.07 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H)、5.21 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H)、4.58 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H)、4.56 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H)、4.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H)、4.03 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H)、1.54 (s, 3H)、1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)、1.37 (s, 3H)。

(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)((3a*S*,5*R*,6*S*,6a*S*)-6-羥-2,2-二甲基四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]二口呋啞-5-基)甲酮的替代合成

在室溫下，向設有機械攪拌器、溫度控制器與氮氣入口的 20 公升反應器填充碘(3.00 公斤，8.05 莫耳)與 THF (8 公升，4 倍於口末啞胺)，並冷卻至 -5°C 。在 -5°C 下，在 3 小時內向上述溶液逐滴添加 THF 中之 *i*-PrMgCl (Aldrich 2 M，4.39 公升，8.82 莫耳)溶液。此格里納(Grignard)溶液用於下文的酮類形成。

在室溫下，向設有機械攪拌器、溫度控制器與氮氣入口的 50 公升反應器填充口末啞胺(HPLC 純度 = 97 wt%，2.01 公斤，7.34 莫耳)與 THF (11 公升，5.5X)，並在室溫下攪拌 45 分鐘且在 30°C 下攪拌 15 分鐘。接著將同質溶液冷卻至 -25°C 。在 -25°C 下，在 3 小時內向此溶液添加 *t*-BuMgCl (Aldrich 1 M，7.32 公升，7.91 莫耳)於 THF 中之溶液。接著在 -20°C 下，在 41 分鐘內將上述格里納溶液添加至此溶液。在淬滅之前，在 -20°C 下進一

步攪拌得到的溶液。在 0°C 下以劇烈攪拌方式將反應混合物添加至 10 wt% 的 NH_4Cl (10 公升, 5X) 水溶液, 並在 0°C 下攪拌 30 分鐘。在 0°C 下, 向此混合物緩慢地添加 6 N HCl (4 公升, 2X) 以得到清澈溶液, 並在 10°C 下攪拌 30 分鐘。在相分離後, 用 25 wt% 的 NaCl (5 公升, 2.5X) 水溶液清洗有機層。接著在此條件下 (200 毫巴, 浴溫 50°C) 將有機層濃縮成 3X 溶液。添加 EtOAc (24 公升, 12X), 並在此條件下 (150 毫巴, 浴溫 50°C) 蒸發成 3X 溶液。再藉由拋光過濾移除固體後, 添加 EtOAc (4 公升, 2X) 並濃縮至乾燥 (150 毫巴, 浴溫 50°C)。接著將濕餅傳送至設有機械攪拌器、溫度控制器與氮氣入口的 50 公升反應器。在添加 EtOAc 後, 在 70°C 下加熱懸浮液以得到 2.5X 的同質溶液。在相同溫度下, 向得到的同質溶液緩慢地添加庚烷 (5 公升, 2.5X)。種下同質溶液, 並在 70°C 下將庚烷 (15 公升, 7.5X) 緩慢地添加至輕微混濁溶液。在 70°C 下攪拌 0.5 小時後, 將懸浮液緩慢地冷卻至 60°C, 並在 60°C 下攪拌 1 小時。接著將懸浮液緩慢地冷卻至室溫並在相同溫度下攪拌 14 小時。收集晶體並用庚烷 (8 公升, 4X) 清洗, 在 45°C 下的真空下乾燥, 以得到蓬鬆固體的所欲酮類 (2.57 公斤, HPLC 的 100 wt%, 純度調整後產率: 81%)。

三乙酸 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苄基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三基酯的合成

向酮類 (4-氯-3-(4-乙氧苄基)苄基)-((3aS,5R,6S,6aS)-6-羥-2,2-二甲基四氫呋喃并[2,3-d][1,3]二口喹啉-5-基)甲酮 (114.7 克, 0.265 莫耳) 於 MeOH (2 公升, 17X) 中的溶液添加 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (118.5 克, 1.2 當量), 並在 20°C 下攪拌混合物直到所有固體溶解為止。接著將混合物冷卻至 -78°C , 並將 NaBH_4 (12.03 克, 1.2 當量) 分成數個部分添加, 以致反應溫度不會超過 -70°C 。在 -78°C 下攪拌混合物 1 小時, 緩慢地溫暖至 0°C , 並用 NH_4Cl 飽和水溶液 (550 毫升, 5X) 淬滅。在真空下濃縮混合物以移除 MeOH, 接著用 EtOAc (1.1 公升, 10X, 兩次) 萃取並用鹵水 (550 毫升, 5X) 清洗。在真空下濃縮合併的有機物以提供無色油狀物的所欲醇類 (粗製, 115 克)。向此無色油狀物添加 AcOH (650 毫升) 與 H_2O (450 毫升), 並將混合物加熱至 100°C 且攪拌 15 小時。接著將混合物冷卻至室溫 (20°C), 並在真空下濃縮以得到黃色油狀物 (粗製, ~118 克)。向此粗製油狀物添加吡啶 (500 毫升), 並將混合物冷卻至 0°C 。接著添加 Ac_2O (195 毫升, ~8.0 當量), 並將混合物溫暖至 20°C 並在 20°C 下攪拌 2 小時。用 H_2O (500 毫升) 淬滅反應, 並

用 EtOAc (1000 毫升)稀釋。分離有機層，並在真空下濃縮以移除 EtOAc 與吡啶。用 EtOAc (1000 毫升)稀釋殘餘物，並用 NaHSO_4 水溶液 (1N, 500 毫升，兩次)與鹵水 (300 毫升)清洗。濃縮有機層以提供黃色泡沫的所欲四乙酸酯中間產物 (~133 克)。

向四乙酸酯 (133 克，0.237 莫耳，假設純)於二噁烷 (dioxane) (530 毫升，4X)及硫脲 (36.1，2.0 當量)中的溶液添加三氟甲磺酸三甲基矽酯 (TMSOTf) (64.5 毫升，1.5 當量)，並將反應混合物加熱至 80°C 達 3.5 小時。將混合物冷卻至 20°C 並添加 MeI (37 毫升，2.5 當量)與 N,N-二異丙基乙胺 (DiPEA) (207 毫升，5.0 當量)，並在 20°C 下攪拌混合物 3 小時。接著用甲基第三丁基醚 (MTBE) (1.3 公升，10X)稀釋混合物並用 H_2O (650 毫升，5X，兩次)清洗。分離有機層並在真空下濃縮以得到黃色固體。向此黃色固體添加 MeOH (650 毫升，5X)，並在 60°C 下重新漿化混合物達 2 小時，並冷卻至 0°C ，並在 0°C 下攪拌 1 小時。過濾混合物並用 MeOH (0°C ，70 毫升，3 次)清洗餅。將餅在 45°C 下的真空中乾燥整夜以提供淡黃色固體的所欲三乙酸酯，三乙酸 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧喃-3,4,5-三基酯 (88 克，4 步驟下 60%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.20 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H)、7.07 (m, 2H)、

6.85 (m, 2H)、5.32 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H)、5.20 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H)、5.05 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H)、4.51 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H)、4.38 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H)、4.04 (m, 2H)、2.17 (s, 3H)、2.11 (s, 3H)、2.02 (s, 3H)、1.73 (s, 3H)、1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

三乙酸 (2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-哌喃-3,4,5-三基酯的替代合成

向在氮氣氛圍下的 50 公升反應器填充 40 公升的 MeOH，接著為酮類 (2.50 公斤，5.78 莫耳) 與 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2.16 公斤，1.0 當量)。添加甲醇 (7.5 L) 作為沖洗 (共 47.5 公升，19X)。在 15-25°C 下緩慢地 (35 分鐘) 添加 1 N NaOH (250 毫升) 水溶液中之 NaBH_4 (87.5 克，0.4 當量) 的新鮮配置溶液。接著攪拌混合物 15 分鐘。反應混合物的 HPLC 分析顯示約 90:10 的非鏡像異構物比 (diastereomeric ratio)。用 10 wt% 的 NH_4Cl (2.5 公升，1X) 水溶液淬滅反應，並在真空下濃縮混合物至 5X，用水 (10 公升，4X) 與 MTBE (12.5 公升，5X) 稀釋之。將混合物冷卻至 10°C 並添加 6 N 的 HCl 水溶液直到混合物的 pH 達到 2.0。持續攪拌 10 分鐘，並分離層。用 H_2O (5 公升，2X) 清洗有機層。用 MTBE (12.5 公升，5X) 萃取合併的水層。用鹵水 (2.5 公升，1X) 清洗合併的有機層並在真空下濃縮至

3X。添加 MeCN (15 公升, 6X)。再度濃縮混合物至 10 公升(4X)並藉由拋光過濾移除任何固體殘餘物。用最小量的 MeCN 清洗餅。

將有機濾液傳送至 50 生的反應器, 並添加預先配置的 20 莫耳% H_2SO_4 水溶液(61.8 毫升的 98%濃縮 H_2SO_4 與 5 公升的 H_2O)。將混合物加熱至 80°C 達 2 小時, 並接著冷卻至 20°C 。用 K_2CO_3 (5 公升, 2X)飽和水溶液淬滅反應, 並用稀釋 MTBE (15 公升, 6X)。分離有機層, 用鹵水(5 公升, 2X)清洗並在真空下濃縮至 5 公升(2X)。添加 MeCN (12.5 公升, 5X)併漿混合物濃縮至 7.5 公升(3X)。

將上述 (3S,4R,5R,6S)-6-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)四氫-2H-嘧啶-2,3,4,5-四醇的 MeCN 溶液冷卻至 10°C , 添加二甲胺基吡啶(17.53 克, 2.5 莫耳%), 隨後緩慢地添加醋酸酐(3.23 公升, 6.0 當量)與三乙胺(5 公升, 2X, 6.0 當量), 以致維持混合物溫度低於 20°C 。接著將反應溫暖至 20°C 並攪拌 1 小時, 並用 MTBE (15 公升, 6X)稀釋之。用水(7.5 公升, 3X)緩慢地淬滅混合物。分離有機層並依序用 KHCO_3 (5 公升, 2X)飽和水溶液、1 N NaHSO_4 (5 公升, 2X)與鹵水(5 公升, 2X)清洗之。

接著在真空下濃縮有機層至 5 公升(2X)。添加 MeCN (12.5 公升, 5X)並濃縮溶液至 7.5 公升(3X) (KF = 0.08%)。添加二噁烷(12.5 公升, 5X)並濃縮溶液至 7.50

公升(3X) (KF = 0.02%)。藉由拋光過濾移除任何殘餘固體，並用最小量的二噁烷(500 毫升)清洗餅。

向上述濾液添加硫脲(880 克，2.0 當量)與 TMSOTf (1.57 公升，1.5 當量)。將反應混合物加熱至 80°C 達 3 小時(>97%轉化)。將混合物冷卻至 20°C，並添加甲基碘(541 毫升，1.5 當量)與二乙基異丙胺(3.02 公升，3.0 當量)，並在 20°C 下攪拌混合物 18 小時。添加額外的甲基碘填充(90 毫升，0.25 當量)並在 20°C 下攪拌混合物 1 小時。接著用 MTBE (25 公升，10X)稀釋混合物並用水(12.5 公升，5X，兩次)清洗之。分離有機層並在真空下濃縮至 ~5 公升(2X)。添加 MeOH (12.5 公升，5X)並將混合物濃縮至 5X 以提供漿狀物。接著在 60°C 下加熱混合物 1 小時並冷卻至 0°C，且在 0°C 下攪拌 1 小時。過濾混合物，並用 MeOH (0°C，2.5 公升，1X，兩次；1.0 公升，0.4X)清洗餅。在 45°C 下的真空下乾燥餅整夜以提供淡黃色/米白色固體的所欲三乙酸酯(1.49 公斤，4 步驟下的 47%)。

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧喃-3,4,5-三醇的合成

在 20°C 下向三乙酸(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧喃-3,4,5-三基酯(90.0 克，0.164 莫耳)于 MeOH (900 毫升，10X)中的漿狀物

添加於 MeOH (25 wt%, 18 毫升, 0.2X) 中的 NaOMe, 並在 20°C 下攪拌混合物 2 小時直到所有固體消失為止。接著將混合物濃縮至 300 毫升, 添加至 H₂O (1 公升) 並攪拌 1 小時。過濾固體並用 H₂O (100 毫升, 三次) 清洗之, 並在 45°C 下的真空下乾燥餅整夜以提供所欲的甲基硫醇 (methyl thiolate) (67.0 克, 95%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.22 (m, 2H)、7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、4.35 (d, J = 9.6 Hz, 1H)、4.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H)、4.10-3.95 (m, 3H)、3.64 (t, J = 8.8 Hz, 1H)、3.50 (m, 2H)、3.42 (br s, 1H)、2.95 (br s, 1H)、2.57 (br s, 1H)、2.17 (s, 3H)、1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

結晶無水 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三醇形式 1 的製備

在輕微正壓氮氣下, 向 50 公升的反應器填充 MeOH (12 公升) 與三乙酸酯 (1.70 公斤, 3.09 莫耳)。添加甲醇 (5 公升) 作為沖洗。接著在 20°C 下 15 分鐘內向漿狀物添加於 MeOH (25 wt%, 340 毫升, 0.2X) 中的 NaOMe, 並在 20°C 下攪拌混合物 2 小時直到所有固體消失為止。向混合物在 45 分鐘內緩慢地添加水 (25.5 公升, 15X) 與 5 克的種劑 (seeding) (DSC 123°C)。固體忽然出現並在 20°C 下攪

拌混合物 1 小時，冷卻至 0°C 並攪拌 30 分鐘。過濾固體並用水(1.7 公升，1X，兩次)清洗之，並在 45°C 下的真空下乾燥餅整夜以提供標題化合物(DSC 峰值的 m.p. $\approx$ 123 °C；1.28 公斤，97.7%產率)。

結晶無水(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苄基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇形式 2 的製備

在輕微正壓氮氣下，向 50 公升的反應器填充 MEK (2-丁酮，4 公升)與(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苄基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇形式 1 (1.49 公斤)。添加 MEK (3.45 公升)作為沖洗。將混合物加熱至 80°C，並在 1.5 小時內緩慢地添加庚烷(14.9 公升，10X)。固體開始忽然出現並在 6 小時內向混合物填充庚烷(14.9 公升，10X)。在 80°C 下攪拌混合物 15 小時。在 3 小時內將混合物冷卻至 20°C，並在 20°C 下攪拌 1 小時。過濾固體並用 MEK/庚烷(2.5：7.5，v/v，1.49 公升，1X，兩次)清洗餅，在氮氣下乾燥 12 小時，並在 50°C 下的真空下乾燥 24 小時，以提供白色固體的標題化合物(DSC 峰值的 m.p. $\approx$ 134 °C；1.48 公斤，98%回收)。

結晶無水(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苄基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘓喃-3,4,5-三醇形式 2 的替代製備

向 250 公升的反應器填充三乙酸酯(10 公斤)與甲醇(75 公斤)。以 5 公斤的甲醇沖洗添加甲醇鈉(1.6 公斤, 30% 溶液)。在室溫下攪拌混合物至少 2 小時, 或者攪拌混合物直到反應完成為止。以 5 公斤的甲醇沖洗添加木炭(Darco G-60, 1 公斤)。在 40°C 下加熱此混合物 1 小時, 冷卻至室溫, 並透過矽藻土過濾。用甲醇(10 公斤)清洗餅。添加水(100 公斤)並在真空下濃縮混合物。添加 MTBE(200 公斤)與水(50 公斤), 並讓相分離。用水(100 公斤)清洗有機層並在真空下濃縮。添加 MEK(100 公斤)並在真空下蒸餾相同的溶劑。重複此 MEK 添加與蒸餾以乾燥溶液。添加足夠的 MEK 以產生 50 公升的 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇於 MEK 中的溶液。拋光過濾此溶液並在約 80°C 下添加庚烷(100 公升)。添加形式 2 種劑(0.1 公斤), 隨後在 80°C 下緩慢地添加庚烷(100 公升)。在 80°C 下持續加熱超過 8 小時, 超過至少 3 小時冷卻至 20°C, 維持在此溫度下至少 2 小時, 過濾, 並用 MEK/庚烷清洗。在 50°C 下的真空下乾燥餅以提供白色固體的標題化合物(6.6 公斤, 86%產率)。

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧喃-3,4,5-三醇的固體口服劑型

自描述於下表 1 的普通混合來製備包括活性藥學成分 (API) 的 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧喃-3,4,5-三醇的錠劑，在製造的第一階段中將其混合並碾壓。

表 1 – 普通混合

材料	百分比	公斤
活性成分 (API)	70.107	3.856*
交聯羧甲基纖維素鈉，NF	2.944	0.147
膠態二氧化矽，NF	0.916	0.046
微晶纖維素，NF (Avicel PH 102)	25.379	1.269
硬脂酸鎂，NF	0.654	0.033
總計	100.00	5.00

* 包括 10% 的剩餘，以考量起始研磨期間的處理損失

利用設有 032R 篩的錐形磨機讓 API (結晶無水 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧喃-3,4,5-三醇形式 2) 去除凝聚。利用 V-混合機將去除凝聚的藥物物質與顆粒內賦形劑交聯羧甲基纖維素鈉、膠態二氧化矽與微晶纖維素 (Avicel PH 102) 混

合在一起 10 分鐘。接著將硬脂酸鎂的顆粒內部分添加至材料並再額外混合 2 分鐘。接著顆粒內混合通過輥壓機以進行造粒作用。利用設有 79G 篩的錐形磨機研磨輥壓過的帶狀物。接著讓磨過的顆粒第二次通過錐形磨機(利用更細的 55R 篩)以達成所欲的顆粒尺寸。

接著將部分的微晶纖維素(Avicel PH 200)通過 20 網孔篩並填充進入 V-混合機。將大致量的所得普通顆粒內混合通過 20 網孔篩並填充進入 V-混合機。將必要量的顆粒外賦形劑交聯羧甲基纖維素鈉、膠態二氧化矽、滑石與剩餘的微晶纖維素(Avicel PH 200)通過 20 網孔篩並填充進入相同的 V-混合機並混合 10 分鐘。接著將硬脂酸鎂的顆粒外部分添加至 V-混合機並額外再混合兩分鐘。將最終混合壓成 50 毫克與 150 毫克的錠劑。隨後以 Opadry II Clear 水相懸浮液塗覆錠劑核心而增加約 3% 的重量。表 2 與表 3 獨立地提供 50 毫克與 150 毫克錠劑的批次製劑。

表 2 -50 毫克錠劑的批次製劑

材料	百分比	毫克 / 公斤 錠劑	公斤
普通混合	28.528	71.320*	1.141
交聯羧甲基纖維素鈉，NF	3.660	9.151	0.146
膠態二氧化矽，NF	1.000	2.500	0.030

微晶纖維素，NF (Avicel PH 200)	65.260	163.150	2.610
滑石，USP	0.738	1.846	0.040
硬脂酸鎂，NF	0.814	2.034	0.033
總計(核心錠劑)	100.00	250.00	4.00
Opadry II Clear 85F19250	3.00	7.500	0.120
總計(塗覆錠劑)	--	257.50	4.12

* 71.320 毫克的普通混合造成最終產物中的 50 毫克 API。

表 3 -150 毫克錠劑的批次製劑

材料	百分比	毫克 / 錠劑	公斤
普通混合	76.414	213.960*	3.057
交聯羧甲基纖維素鈉，NF	2.250	6.300	0.090
膠態二氧化矽，NF	1.000	2.800	0.012
微晶纖維素，NF (Avicel PH 200)	19.536	54.700	0.781
滑石，USP	0.300	0.840	0.040
硬脂酸鎂，NF	0.500	1.400	0.020
總計(核心錠劑)	100.00	280.00	4.00
Opadry II Clear 85F19250	3.00	8.400	0.120

總計(塗覆錠劑)	--	288.40	4.12
----------	----	--------	------

* 213.960 毫克的普通混合造成最終產物中的 150 毫克 API。

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三醇之液體口服劑型的藥理學

患有第二型糖尿病之患者(n = 36)接受兩種口服劑量之一(已知為每天一次 150 mg 或 300 mg，或相稱的安慰劑)的 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三醇溶液達 28 天。初步資料顯示兩者劑量水平與安慰劑相比，經歷 28-天服藥週期之明顯與持續的糖尿。副作用通常為輕微的且均勻地散佈在所有劑量組(包括安慰劑)中，且並無發現劑量限制毒性的證據。

此研究中，服用甲福明之患者在第 0 天(開始服藥那天)前 16 天停止服用甲福明。如第 1 圖所示，安慰劑組與 150 毫克/天與 300 毫克/天治療組中患者之血漿葡萄糖水平在該階段增加。一旦治療後，兩個治療組中之患者在血漿葡萄糖水平上顯示出快速且統計上顯著的減少。

在研究過程中，以傳統方式試驗患者的葡萄糖耐受性。如第 2 圖所示，兩個治療組中之患者顯示出比安慰劑組之患者高的葡萄糖耐受性。

第 3 圖顯示患者之平均葡萄糖血漿水平曲線下面積(AUC)。僅僅一天治療，150 毫克/天與 300 毫克/天治療

組兩者顯示其之平均血漿葡萄糖 AUC 中的統計上顯著減少。

如第 4 圖所示，患者隨機接受 150 毫克/天與 300 毫克/天治療組(相較於安慰劑)顯示改善的胰島素敏感性。此圖提供各組體內平衡模型評估(HOMA)值之概要。

如第 5 圖所示，兩個治療組中之患者顯示飯後葡萄糖水平中快速且統計上顯著的降低(相對於安慰劑)。

通常測量果糖胺(醣化白蛋白)以評估血糖的短期控制。第 6 圖顯示化合物在患者平均血漿果糖胺水平上的作用。

第 7 圖顯示患者醣化血紅素(血紅素 A1c; HbA1c)水平之改變的平均百分比。HbA1c 係一種形式的血紅素，主要用來在長期時間周期中辨別平均血漿葡萄糖濃度。雖然此研究的持續時間僅四周，患者隨機接受 150 毫克/天與 300 毫克/天治療組顯示其平均 HbA1c 水平中的顯著降低。

令人訝異的是，在 28 天服藥後，150 毫克/天與 300 毫克/天治療組中患者亦顯示降低的平均心臟舒張與心臟收縮血壓(相較於安慰劑)。參見第 8 圖與第 9 圖。並如同第 10 圖所示般，兩者治療組中患者之平均動脈血壓亦降低。

如下表 4 中所示，發現施加化合物亦降低患者血清三酸甘油脂水平並造成體重損失：

表 4

自基線的變化	150 mg (n = 12)	300 mg (n = 12)	安慰劑 (n = 12)
就座心臟收 縮 BP (mmHg)	-10.3	-13.1	-4.3
就座心臟舒 張 BP (mmHg)	-5.8	-5.3	-2.9
血清三酸甘 油脂 (mg/dL)	-66.6	-62.8	-20.2
體重變化 (%)	-3.4	-3.7	-2.2

此等結果顯示四周治療周期中，接受化合物之患者顯示改善的血壓控制、體重減少、與升糖指數改善相關之三酸甘油脂水平。

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三醇之固體口服劑型的藥理學

患有第二型糖尿病之患者 (n = 12) 在早餐前接受 300 毫克的 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三醇的三種口服製劑之

一：執行拉丁方(Latin Square)交叉設計的隨機順序中的兩個 150 毫克錠劑、六個 50 毫克錠劑或 30 毫升的 10 毫克/毫升溶液，每個劑量之間有 5 天的排除期。

比較三個製劑的藥物動力學，而相逆的事件是罕見的。在第 -1、1、6 與 11 天測量尿葡萄糖排泄、禁食血漿葡萄糖(FPG)、胰島素、餐後葡萄糖(PPG)、胜肽 YY (PYY) 與第 1 型類昇糖素胜肽(GLP-1)中的變化。由下表 5 中提供的結果所證實，單劑量的化合物顯著地改善患者的 FPG 與 PPG 水平，此等效果與提高的 GLP-1 與 PYY 水平相關。

表 5

	第-1 天	2 × 150 毫克		6 × 50 毫克		300 毫克液體	
		給藥天	與第-1 天間的變化	給藥天	與第-1 天間的變化	給藥天	與第-1 天間的變化
24 小時尿葡萄糖(克)，平均	17.3	73.1	55.8 ^a	77.5	60.3 ^a	84.8	67.5 ^a
FPG (毫克/分升)，平均	183.0	166.0	-17.0 ^b	167.17	-15.8 ^b	165.0	-18.0 ^b
胰島素 (μIU●小時/毫升)，平均 AUC*	324.9	275.5	-49.4 ^a	306.9	-18.0	279.9	-45.0
總 PYY (pmol●小時/公升)，平均 AUC*	104.3	174.72	70.4 ^b	181.9	77.59	179.3	75.0 ^b
PPG (毫克●小時/分升)，平均 AUC*	227.7	54.0	-173.8 ^a	28.4	-199.4 ^c	44.83	-182.9 ^b
總 GLP-1 (pmol●小時/公升)，平均 AUC*	28.9	53.6	24.7 ^a	56.3	27.4 ^a	47.3	18.4 ^a
活性 GLP-1 (pmol●小時/公升)，平均 AUC*	28.3	39.5	11.2 ^c	33.9	5.5	27.1	-1.2

^a P<0.001
^b P<0.05
^c P<0.01
* AUC 0-13 小時淨增量(線性梯形法)

第 11 圖進一步描述 2 × 150 毫克錠劑、6 × 50 毫克錠劑與液體劑型對患者的總 GLP-1 水平的影響，其中星號表示曲線下面積與基線 p 差異的數值小於 0.05。咸信所有三個形式造成的水平提高係因為 SGLT1 抑制。

上列之所有公開案(例如，專利與專利申請案)之全文以參考資料併入本文中。

【圖式簡單說明】

可藉由參照圖式了解本發明之某些態樣。第 1 至 10 圖顯示自隨機雙盲安慰劑對照之第 2a 期臨床試驗取得之結果，其中對患有第二型糖尿病之患者每天口服溶液施用一次 150 mg 與 300 mg 劑量的(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘔喃-3,4,5-三醇。第 11 圖提供自第 1 期臨床試驗取得之結果，其中對患有第二型糖尿病之患者施用化合物的固體與液體口服劑型兩者。

第 1 圖顯示安慰劑組與 150 毫克/天與 300 毫克/天治療組中的患者在第 2a 期研究過程中的血漿葡萄糖水平。

第 2 圖顯示在研究過程中執行葡萄糖耐受性試驗之各個組之平均結果。

第 3 圖顯示在研究過程中各個組之平均葡萄糖血漿水平曲線下面積(AUC)。

第 4 圖顯示各個組之平均體內平衡模型評估(HOMA)值之結果。在研究開始前且再度於第 27 天取得測量值。

第 5 圖提供在研究過程中各個組之平均飯後葡萄糖水平之測量值。

第 6 圖提供在研究過程中各個組之平均血漿果糖胺水平之測量值。

第 7 圖提供在研究過程中各個組之血紅素 A1c 水平變化的平均百分比。

第 8 圖顯示在研究第 28 天測量的相較於基線的各個組之平均心臟舒張血壓變化。

第 9 圖顯示在研究第 28 天測量的相較於基線的各個組之平均心臟收縮血壓變化。

第 10 圖顯示在研究第 28 天測量的相較於基線的各個組之平均動脈血壓變化。

第 11 圖顯示第 1 期研究中所測定之 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘧啶-3,4,5-三醇的兩個固體製劑(6×50 毫克錠劑或 2×150 毫克錠劑)與液體製劑中之一者的單一劑量對患有第二型糖尿病之患者的總 GLP-1 水平的影響。

【主要元件符號說明】

(無)

I631963

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫；惟已有申請案號者請填寫)

※ 申請案號：101100085

※ 申請日期：2012 年 1 月 2 日

※IPC 分類：
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01)
C07H 7/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

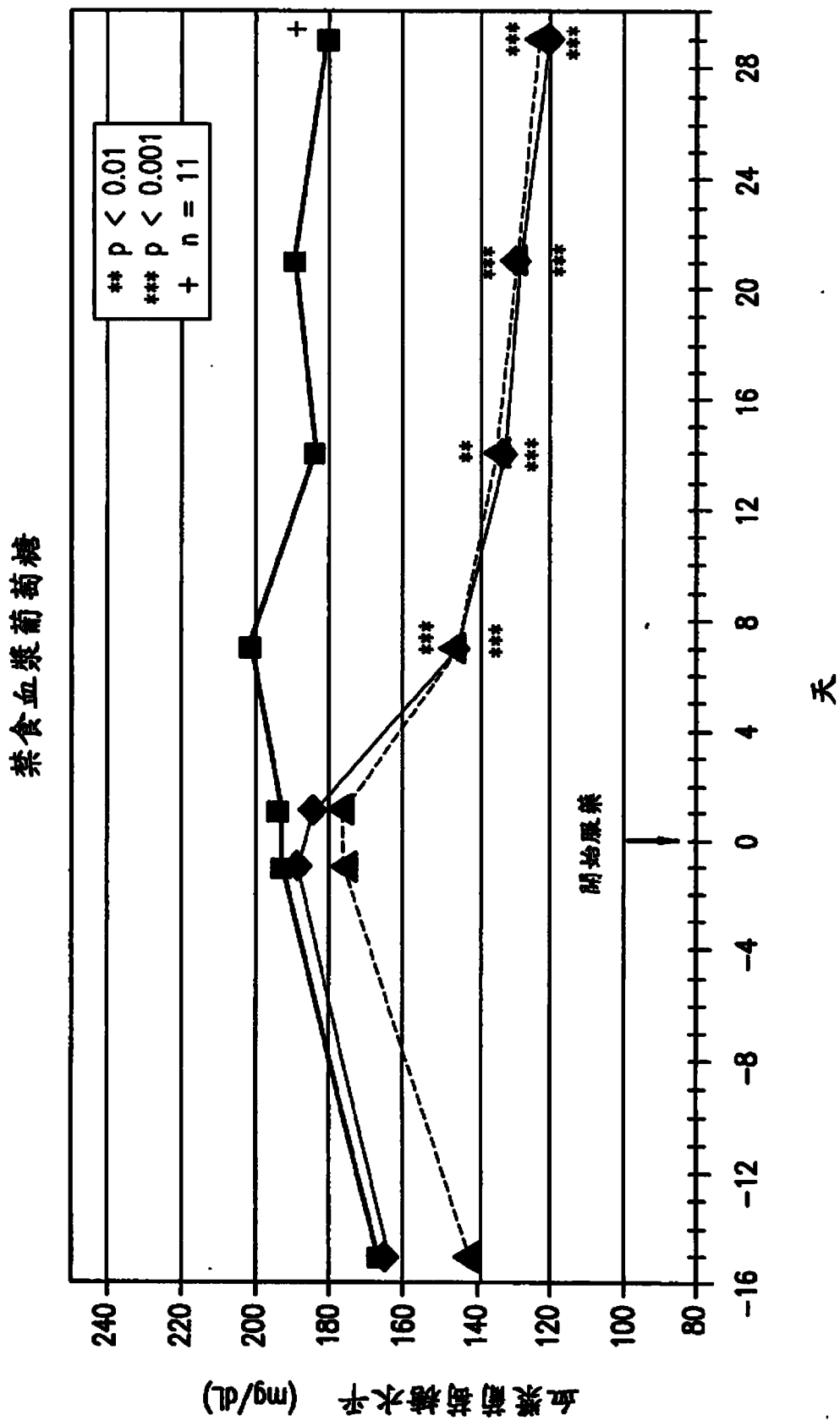
包含鈉-葡萄糖共同輸送體 1 與 2 之抑制劑的組合物與應用方法
COMPOSITIONS COMPRISING AND METHODS OF USING
INHIBITORS OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTERS 1 AND 2

二、中文發明摘要：

本發明揭示有用於改善患者(特別係那些罹患第二型糖尿病之患者)之心血管及/或代謝健康的藥學劑型以及該等藥學劑型的製造方法。

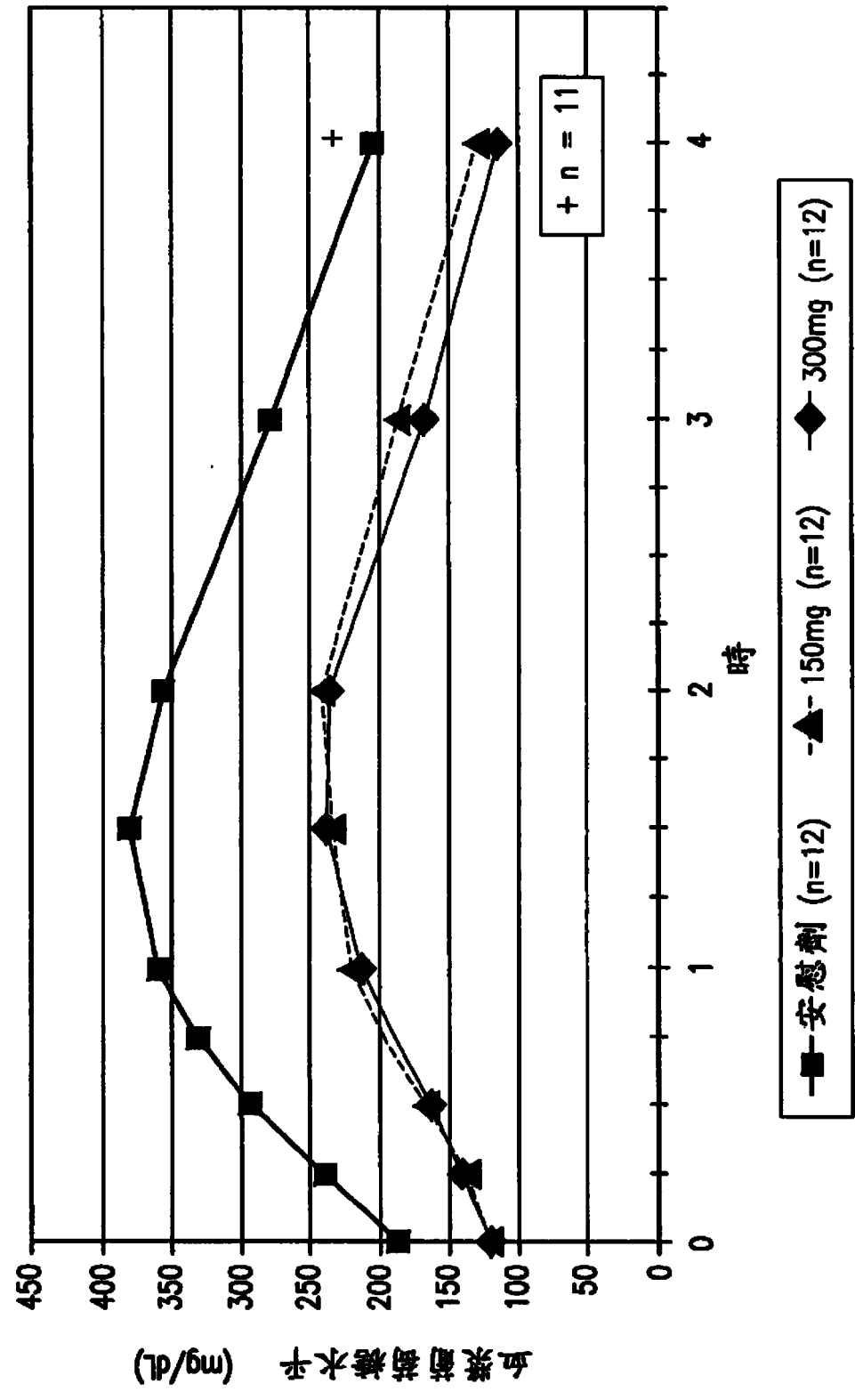
三、英文發明摘要：

Pharmaceutical dosage forms useful for improving the cardiovascular and/or metabolic health of patients, particularly those suffering from type 2 diabetes, are disclosed, as well as methods of their manufacture.

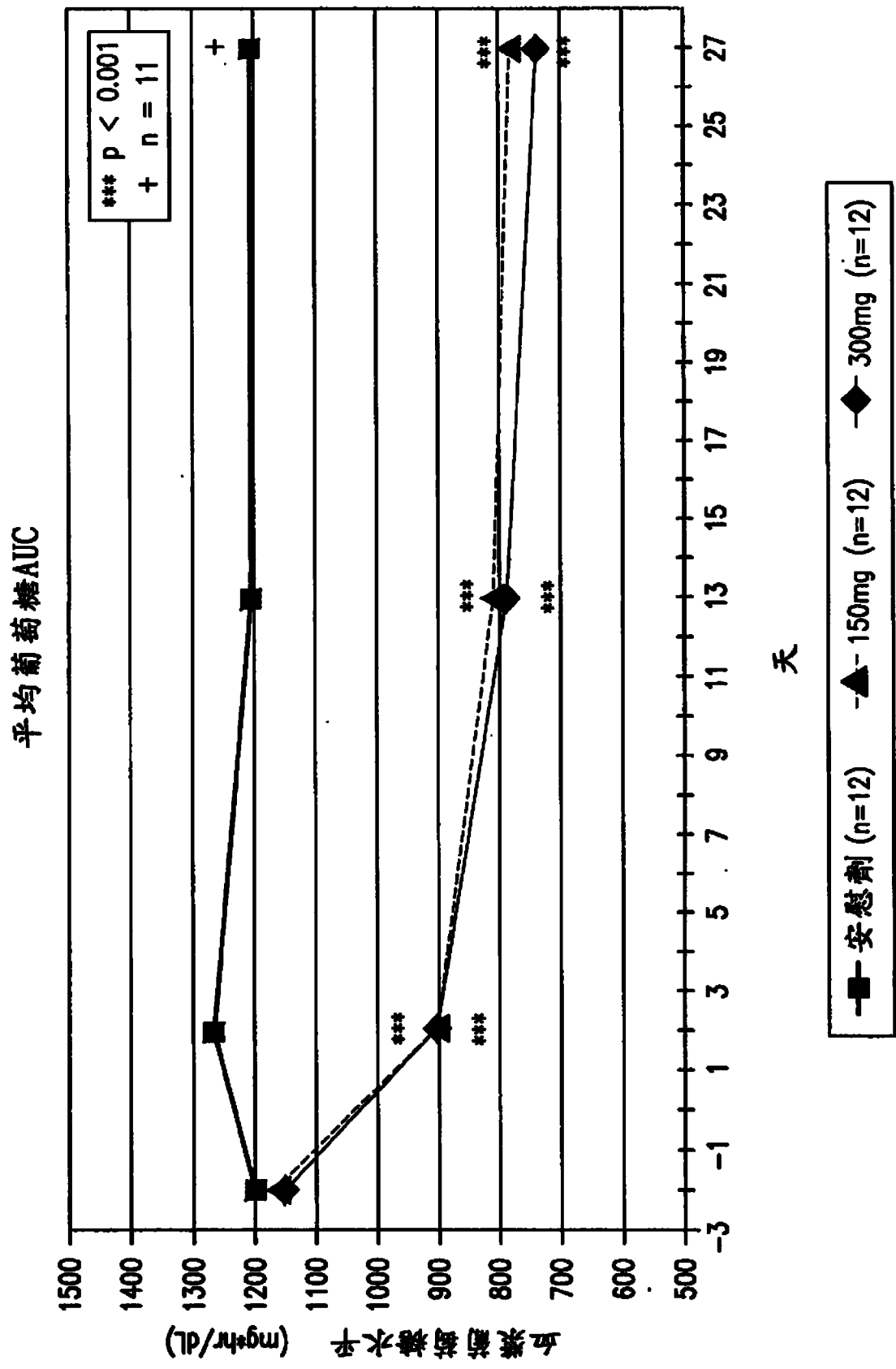


第1圖

口服葡萄糖耐受性試驗葡萄糖
(第28天)

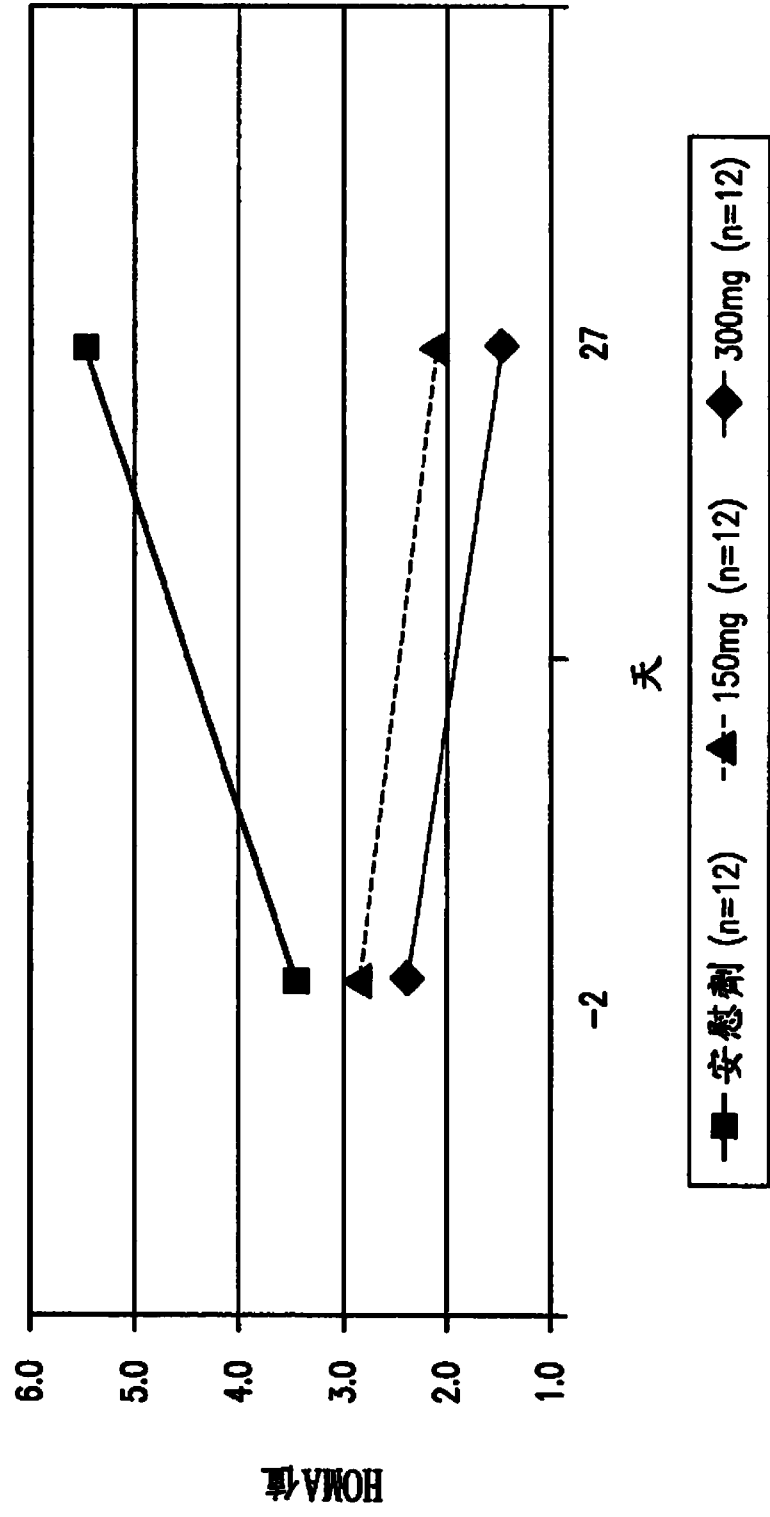


第2圖

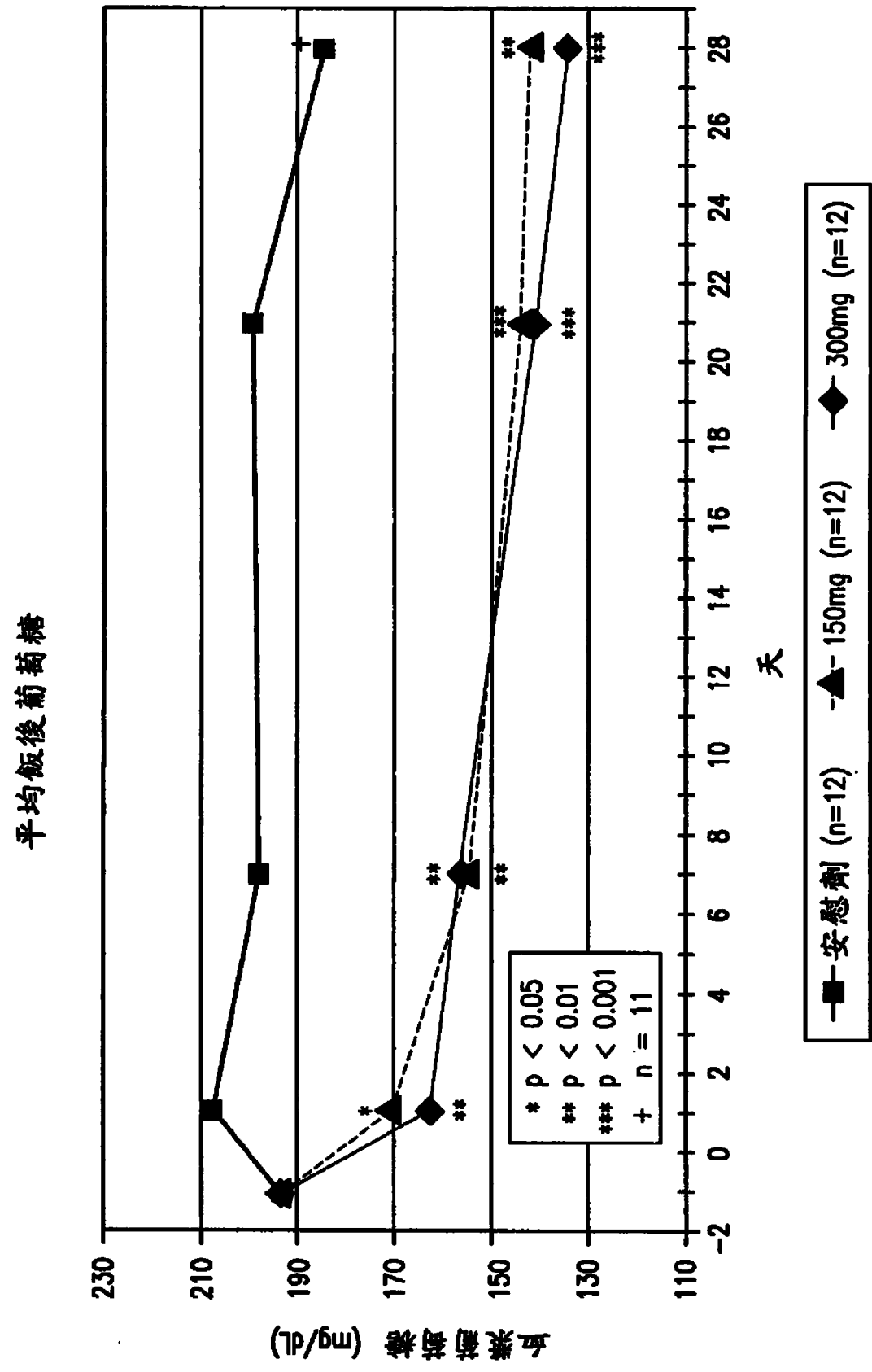


第3圖

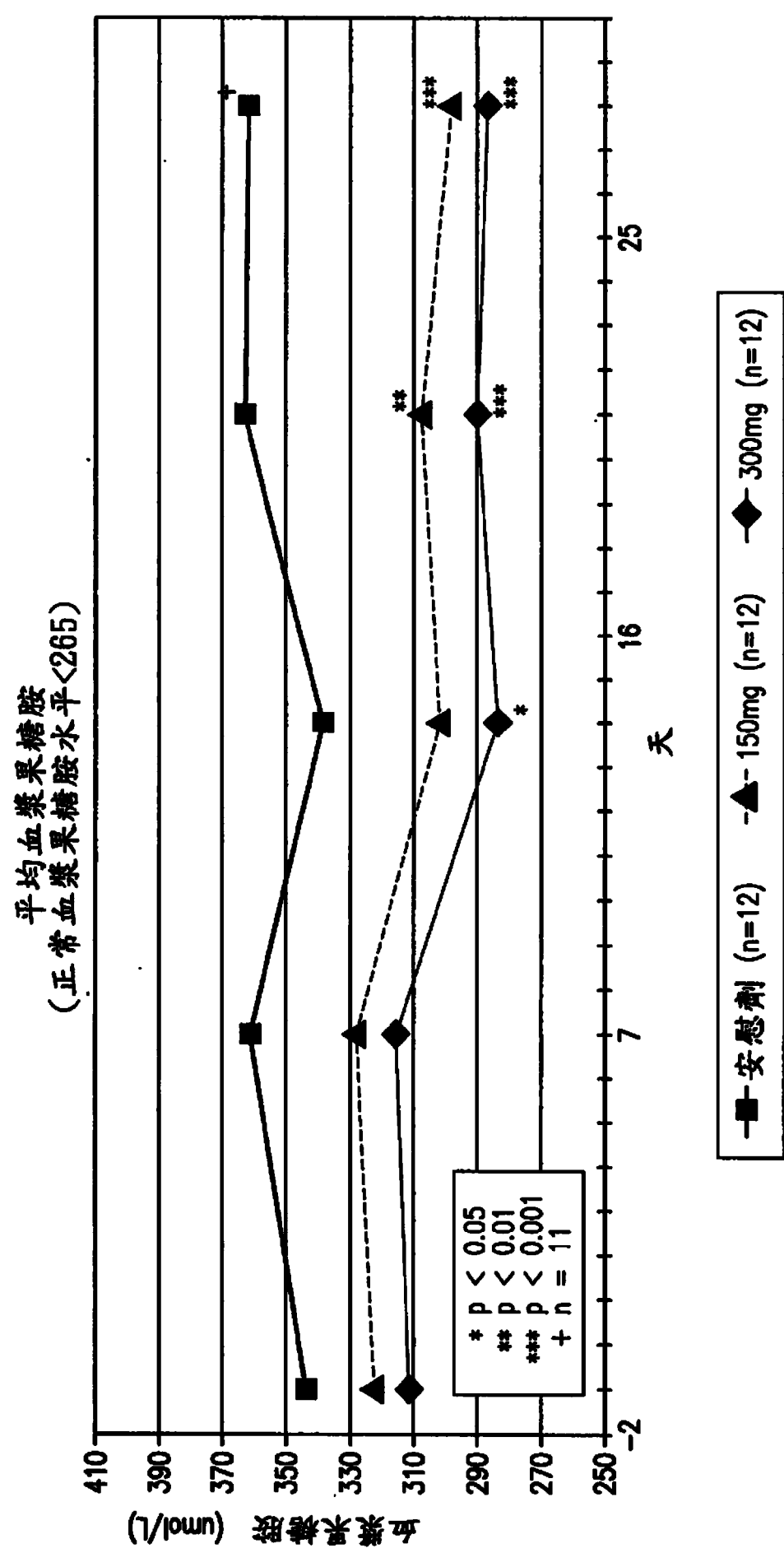
HOMA值之概述



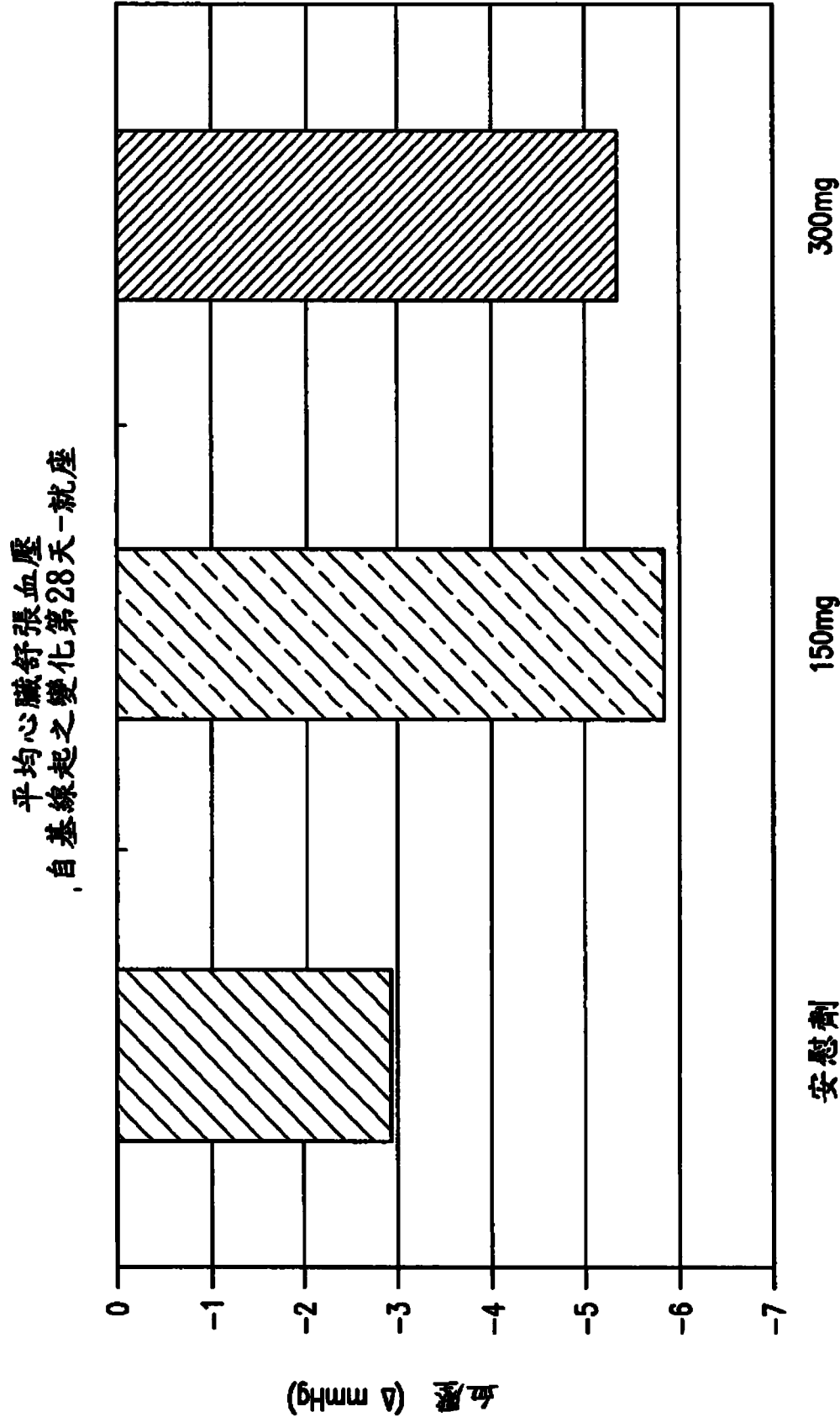
第4圖



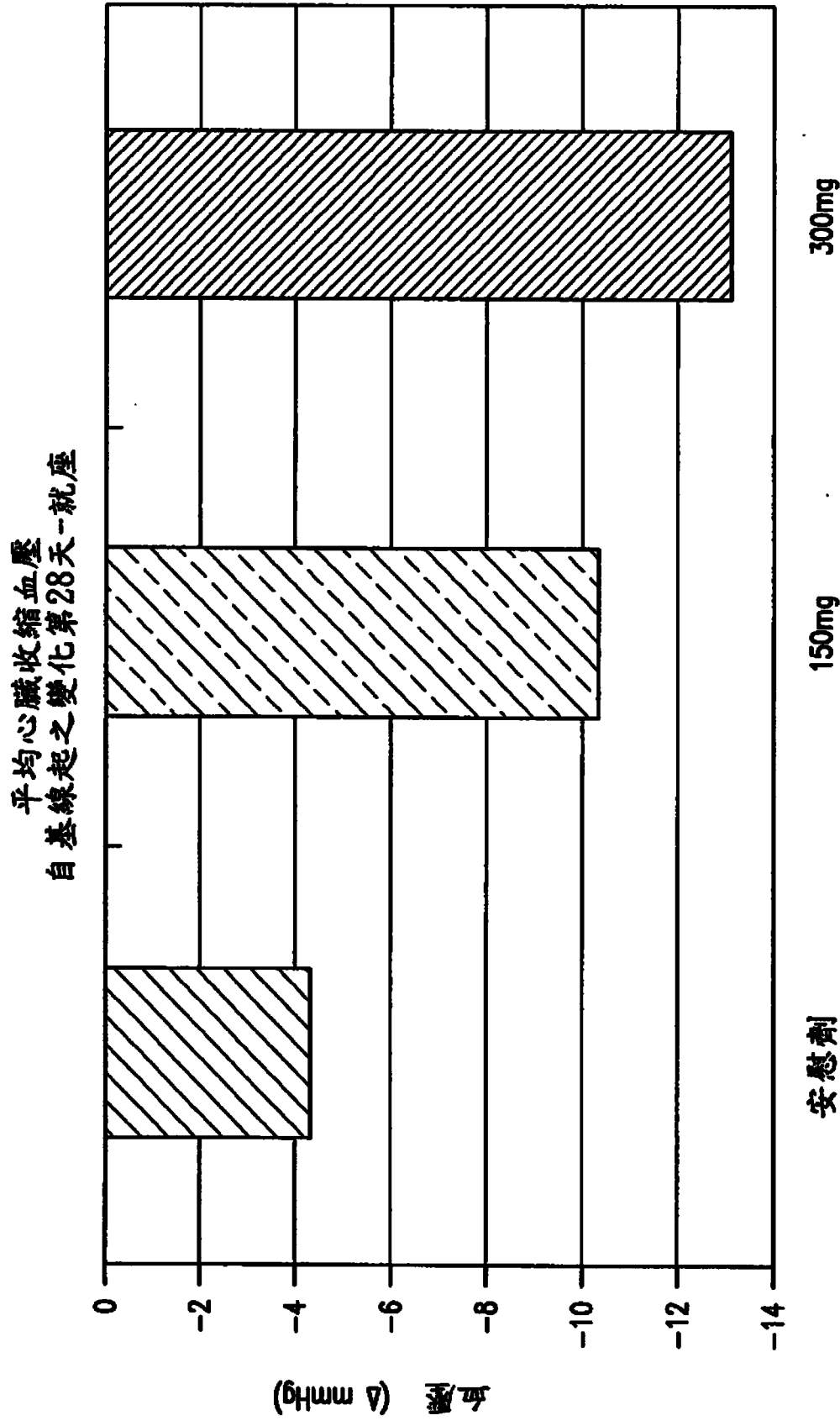
第5圖



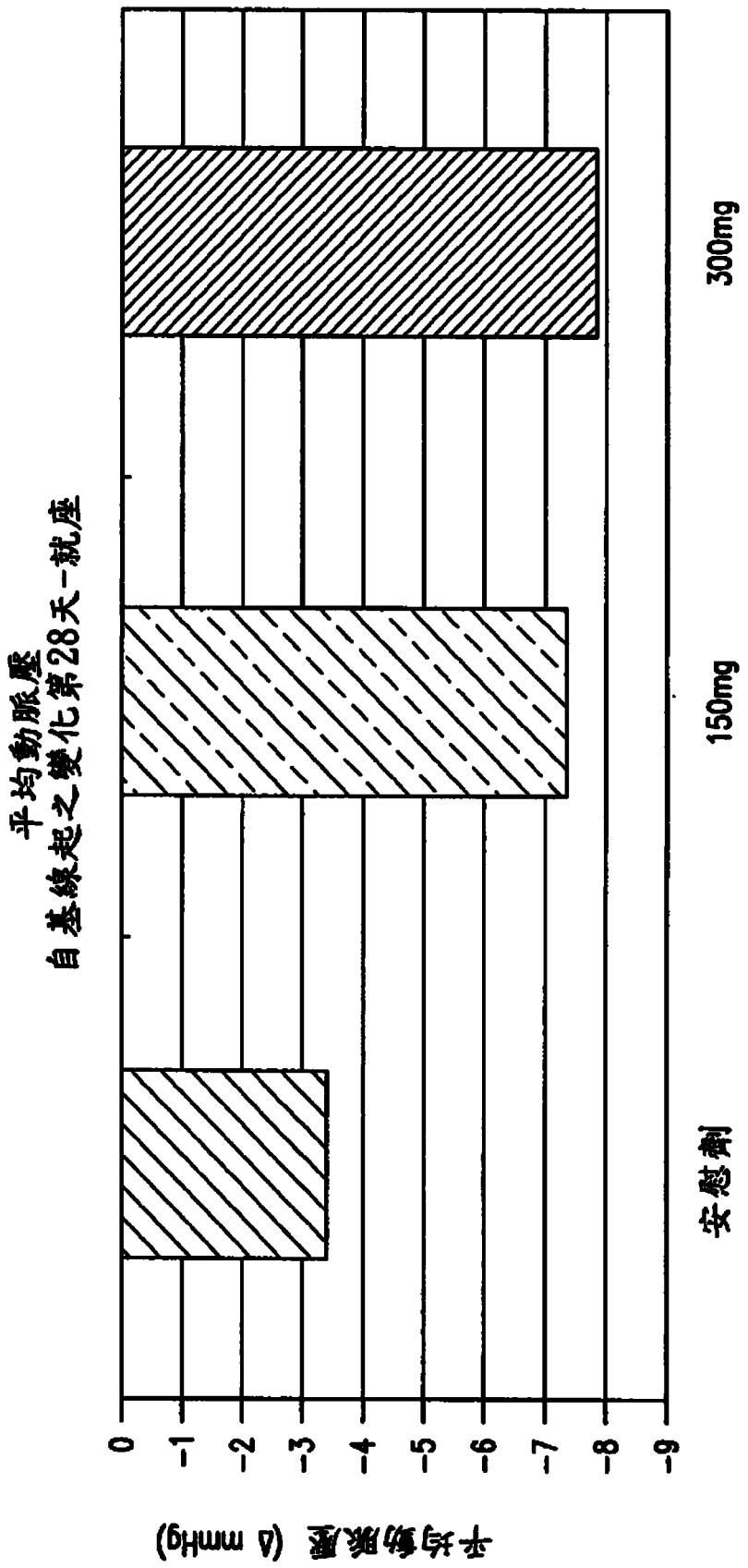
第6圖



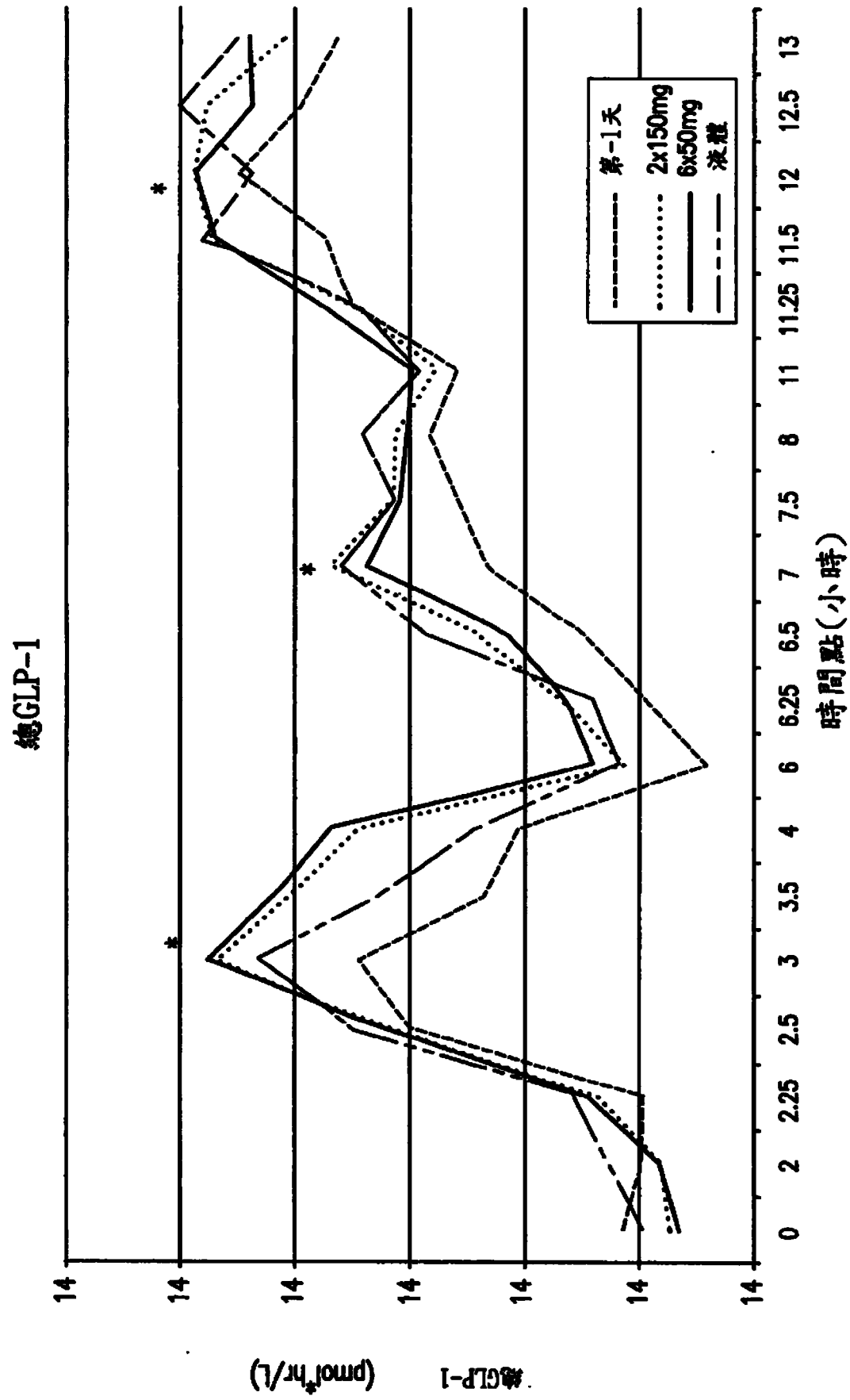
第8圖



第9圖



第10圖



第11圖

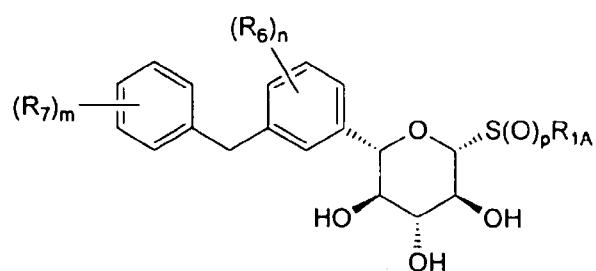
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



105年6月20日修正本

公告本

七、申請專利範圍：

1. 一種錠劑，該錠劑包括一 API(活性藥學成分)、交聯羧甲基纖維素鈉、二氧化矽、微晶纖維素與硬脂酸鎂，其中該 API 係具有 $124^{\circ}\text{C} \pm 5.0^{\circ}\text{C}$ 或 $134^{\circ}\text{C} \pm 5.0^{\circ}\text{C}$ 下吸熱的示差掃描熱量分析(DSC)的結晶無水(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(甲硫)四氫-2H-嘔喃-3,4,5-三醇。
2. 如請求項 1 之錠劑，其中該 API 具有 $124^{\circ}\text{C} \pm 5.0^{\circ}\text{C}$ 下吸熱的 DSC。
3. 如請求項 2 之錠劑，其中該 API 的一 X 光粉末繞射(XRPD)形態包括在 4.0 ± 0.3 、 8.1 ± 0.3 、 9.8 ± 0.3 、 14.0 ± 0.3 及/或 19.3 ± 0.3 度(2θ)中之一或多者處的峰值。
4. 如請求項 1 之錠劑，其中該 API 具有 $134^{\circ}\text{C} \pm 5.0^{\circ}\text{C}$ 下吸熱的 DSC。
5. 如請求項 4 之錠劑，其中該 API 的一 XRPD 形態包括在 4.4 ± 0.3 、 4.8 ± 0.3 、 14.5 ± 0.3 、 14.7 ± 0.3 、 15.5 ± 0.3 、 21.2 ± 0.3 、 22.1 ± 0.3 及/或 23.8 ± 0.3 度(2θ)中之一或多者處的峰值。

6. 如請求項 1 之錠劑，進一步包括滑石。
7. 如請求項 1 之錠劑，其經塗佈。
8. 如請求項 1 之錠劑，進一步包括一第二治療劑，該第二治療劑係抗糖尿病劑、抗高血糖劑、降血脂/降低脂質劑、抗肥胖劑、抗高血壓劑或食慾抑制劑。
9. 如請求項 8 之錠劑，其中該第二治療劑係第四型雙胜肽蛋白水解酶(DPP-4)抑制劑。
10. 如請求項 9 之錠劑，其中該 DPP-4 抑制劑係西他列汀(sitagliptin)或度格列汀(dutogliptin)。