

發明專利說明書

200524951

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：93122875

※申請日期：93.1.17
93.7.30※IPC 分類：C07H17/02
A61K31/7052
A61P3/10**一、發明名稱：**(中文/英文)

經取代之苯並咪唑-、苯並三唑-、及苯並咪唑酮-O-葡萄糖苷

SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLE-, BENZTRIAZOLE-, AND
BENZIMIDAZOLONE-O-GLUCOSIDES**二、申請人：**(共2人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 比商健生藥品公司

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

2. 田邊製藥股份有限公司

TANABE SEIYAKU CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

1. 寇菲立/CORTE, FILIP DE

2. 葉山夏樹/HAYAMA, NATSUKI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 比利時國 B-2340 比爾斯市賓河街 30 號

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

2. 日本國大阪市淀川區三町加島 16-89

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

國籍：(中文/英文)

1. 比利時/Belgium

2. 日本/Japan

三、發明人：(共1人)

姓名：(中文/英文)

厄穆德/URBANSKI, MAUD

國 籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國 US;西元 2003 年 8 月 1 日;60/491,523
2. 美國 US;西元 2003 年 8 月 1 日;60/491,534
3. 美國 US;西元 2003 年 11 月 12 日;60/519,209
4. 美國 US;西元 2004 年 6 月 15 日;60/579,792

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

國 籍：(中文/英文)

美國/U.S.A.

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國 US;西元 2003 年 8 月 1 日;60/491,523
2. 美國 US;西元 2003 年 8 月 1 日;60/491,534
3. 美國 US;西元 2003 年 11 月 12 日;60/519,209
4. 美國 US;西元 2004 年 6 月 15 日;60/579,792

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於經取代之苯並咪唑-O-葡萄糖苷、苯並三唑-O-葡萄糖苷、及苯並咪唑酮-O-葡萄糖苷，含彼之組成物，及彼之使用方法，例如用於治療或預防糖尿病及 X 症候群。

【先前技術】

糖尿病在動物中是一種影響碳水化合物、脂肪及蛋白質代謝之慢性障礙。

第 I 型糖尿病，其構成約 10% 之總糖尿病情形，先前稱為胰島素依賴性糖尿病 (“IDDM”) 或幼年開始的糖尿病，此種糖尿病之特徵是持續性損失胰臟 β 細胞之胰島素分泌功能，源自胰臟病之非特發性或 “繼發性” 糖尿病也有此特徵，第 I 型糖尿病伴隨著下列臨床現象或症狀：持續性增高血漿葡萄糖濃度或高血糖症；多尿症；劇渴及/或攝食過度；慢性微血管併發症例如視網膜病變、腎病變及神經病變；及大血管併發症例如高脂血症及高血壓其渴導致瞎眼、末期腎病、肢體截除及心肌梗塞。

第 II 型糖尿病 (非胰島素依賴性糖尿病或 NIDDM) 是牽涉葡萄糖代謝失調及受損的胰島素敏性之代謝疾病，第 II 型糖尿病通常發生在成人且與身體無法利用或製造足夠的胰島素相關，除了在標的器官觀察到的胰島素抵抗以外，罹患第 II 型糖尿病的病人有相對的胰島素缺乏---也就是說對於給定的血漿葡萄糖濃度，病人的有較低於預期之胰島素量，第 II 型糖尿病之特徵是下列臨床現象或症狀：持續性增高血漿葡萄糖濃度或高血糖症；多尿症；劇渴及/或攝食過度；慢性微血管併發症例如視網膜病變、腎病變及神經病變；及大血管併發症例如高脂血症及高血壓其渴導致瞎眼、末期腎病、肢體截除及心肌梗塞。

X 症候群，也稱為胰島素抵抗症候群 (IRS)、代謝症候群或 X

代謝症候群，在部份 2%之診斷性冠狀動脈導管插入中發現，經常失能，其呈現發展第 II 型糖尿病及心血管疾病之症候群或風險因子，包括受損的葡萄糖耐受(IGT)、受損的禁食性葡萄糖(IFG)、胰島素過高症、胰島素抵抗、脂質代謝障礙症(例如高甘油三酯、低 HDL)高血壓及肥胖症。

IDDM 病人之醫療持續專注在用藥外源性胰島素，其係衍生自多種來源(例如人、牛、豬胰島素)，使用異種物質增加形成抗胰島素抗體，其具有抑制活性效應且導致持續性要求更大的劑量以便達到所需要的降低血糖效應。

第 II 型糖尿病之典型治療是專注在關於飲食及運動之生活方式改良使血糖值儘可能維持接近正常，且當需要時，用抗糖尿病藥劑、胰島素或其組合治療，無法經由飲食管理控制的 NIDDM 是用口服抗糖尿病藥劑治療。

雖然不是在所有的 X 症候群病人中治療胰島素抵抗性，顯現糖尿病前狀態(例如 IGT、IFG)者，其禁食葡萄糖值可能高於正常但不是在糖尿病診斷標準內，在部份國家(例如德國)是用二甲雙胍治療以預防糖尿病，抗糖尿病藥劑可以結合用於治療伴隨發生的病態之藥劑(例如用於高血壓的抗高血壓劑、用於脂血症的降脂血劑)。

第一線治療通常包括二甲雙胍及磺醯脲以及噻唑啉二酮類，二甲雙胍單一治療是第一線的選擇，特別是用於治療同時也是肥胖及/或脂血障礙之第 II 型糖尿病病人，對二甲雙胍缺乏適當回應時，經常用二甲雙胍與磺醯脲、噻唑啉二酮類或胰島素之組合治療，磺醯脲單一治療(包括藥劑之全部產生源)也是常見的第一線治療選擇，另一種第一線治療選擇是噻唑啉二酮類， α -葡糖苷酶抑制劑也作為第一及第二線治療使用，對口服抗糖尿病單一治療沒有適當回應之病人，是給予上述藥劑之組合，當血糖控制無法單獨用口服抗糖尿病劑維持時，胰島素治療是作為單一治療或結合口服抗糖尿

病劑使用。

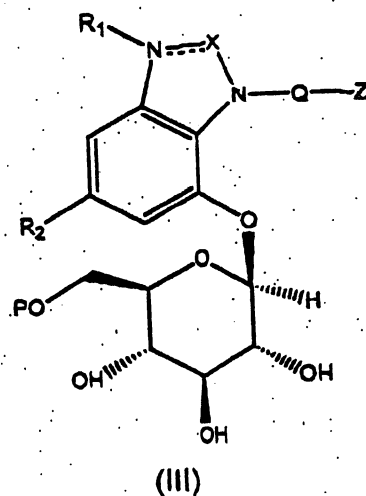
治療高血糖的最近一種發展是專注在排泄過多的葡萄糖直接進入尿液，SGLTs 之專一性抑制劑在 IDDM 及 NIDDM 之老鼠模式中，經證明可增加葡萄糖排泄至尿液且降低血中葡萄糖值。

【發明內容】

發明概述

本發明的一個方面是針對用於治療或預防糖尿病、X 症候群或相關症狀或併發症之方法及組成物，更確定地說，本發明是針對在患有糖尿病或 X 症候群或其相關的症狀或併發症的病人中治療此情形之新穎方法，該方法包括用藥一或多種葡萄糖再吸收抑制劑及用藥一或多種抗糖尿病劑用於治療糖尿病或 X 症候群或其相關的症狀或併發症。

本發明之另一個方面是式(III)化合物：



其中：

X 是 CH、N 或 C=O；

R₁ 是 H 或不存在；

R₂ 是 H、F、Cl、OCH₃、OCH₂CH₃、C₁₋₄ 烷基、CF₃、SCH₃、經取代或未經取代之苯基及 NR₃R₄；

R₃ 及 R₄ 是 H、C₁₋₆ 烷基、或與和其連接之氮原子一起形成視需要含 1-2 個獨立選自 O、S 及 N 的其他雜原子之 5-6 員雜環；

Q 是 $-(CH_2)_n$ - 其中 n 是 1 或 2;

P 是 H、 C_{2-7} 鹼基、或 $(C_{1-6}$ 烷氧基)羰基; 且

Z 是經取代或未經取代且選自 C_{3-7} 環烷基、苯基、含 1 或 2 個獨立選自 O、S 及 N 的雜原子之 5-或 6-員雜芳基、聯芳基及 9-或 10-員稠合的二環或稠合的雜二環基, 其中該稠合的雜二環基含 1 至 4 個獨立選自 O、S 及 N 的雜原子; 或其藥學上可接受的鹽。

本發明之一個方面是含葡萄糖再吸收抑制劑、至少一種其他抗糖尿病劑及藥學上可接受的載劑之醫藥組成物, 本發明也提供用於調製醫藥組成物之方法, 包括將葡萄糖再吸收抑制劑、一或多種抗糖尿病劑及藥學上可接受的載劑一起調製。

本發明之一個具體實施例是一種在病人中用於治療糖尿病、X 症候群或其相關的症狀或併發症之方法, 該方法包括將結合有效量之葡萄糖再吸收抑制劑用藥至該病人並將結合有效量之至少一種抗糖尿病劑用藥至該病人, 該結合用藥提供所要的醫療效應。

本發明之另一個具體實施例是一種在病人中用於抑制發生糖尿病、X 症候群或其相關的症狀或併發症之方法, 該方法包括將結合有效量之葡萄糖再吸收抑制劑用藥至該病人並將結合有效量之至少一種抗糖尿病劑用藥至該病人, 該結合用藥提供所要的預防效應。

在揭示之方法中, 糖尿病或 X 症候群或其相關的症狀或併發症是選自 IDDM、NIDDM、IGT、IFG、肥胖症、視網膜病變、神經病變、腎病變、動脈粥樣硬化症、多囊性卵巢症候群、高血壓、缺血、中風、心臟病、應激性腸疾、發炎及白內障。

也包括在本發明的是一或多種葡萄糖再吸收抑制劑結合一或多種抗糖尿病劑用於製備藥劑供治療選自 IDDM、NIDDM、IGT、IFG、肥胖症、視網膜病變、神經病變、腎病變、動脈粥樣硬化症、多囊性卵巢症候群、高血壓、缺血、中風、心臟病、應激性腸疾、

發炎及白內障的情形之用途。

發明之詳細說明

全部的糖尿病，不管其起源及環境背景，共同點是明顯缺少胰島素或不當的胰島素功能，因為葡萄糖從血液轉移至肌肉及脂肪組織是與胰島素相關，糖尿病者缺少適當利用葡萄糖之能力，其導致在血液中不必要地累積葡萄糖(高脂血症)，慢性高脂血症導致降低胰島素分泌且增加胰島素抵抗，結果是血中葡萄糖濃度增加使得糖尿病自身惡化(Diabetologia, 1985, "Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired isle cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes", Vol. 28, p. 119); Diabetes Care, 1990, Vol. 13, No. 6, "Glucose Toxicity", pp. 610-630)，因此，經由治療高脂血症，上述自身惡化循環被破壞而使得可以預防或治療糖尿病。

給 R. Rieveley 之美國專利 6,153,632 號揭示用於治療糖尿病(第 I 型、受損的葡萄糖耐受["IGT"]及第 II 型)之方法及組成物，其混合有效醫療量之一或多種胰島素敏化劑及一或多種口服食入的胰島素、注射的胰島素、磺醯脲、雙胍或 α -葡糖苷酶抑制劑用於治療糖尿病。

根據一個方面，本發明提供 PPAR 調節劑較宜是 PPAR δ 刺激劑、及 SGLT 抑制劑較宜是 SGLT 2 抑制劑或選擇性 SGLT 2 抑制劑之組合。

A. 名詞

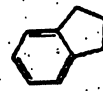
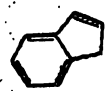
部份名詞定義於下且用在本說明書。

除非另外說明，"烷基"及"烷氧基"在本文使用時，不論是單獨或作為取代基之一部份使用，包括含 1 至 8 個或此範圍內任何數量的碳原子之直鏈、環狀及支鏈烷基，例如烷基包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、2-丁烯基、

2-丁炔基、正戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊烯基、2-甲基丁基、新戊基、正己基、2-己基及 2-甲基戊基，烷氧基是從上述直鏈或支鏈烷基形成的氧醚，烷基及烷氧基可以獨立地經一至五個，較宜是一至三個選自鹵基(F、Cl、Br、I)、酮基、OH、胺基、羧基及烷氧基之基取代，烷基及烷氧基也可以獨立地連接至一或多個 PEG 基(聚乙二醇)。

名詞“醯基”在本文中使用时，不論是單獨或作為取代基之一部份使用，係指含羰基連接至經由去除羧基從有機酸衍生的含 1 至 7 個碳原子的烴基(支鏈或直鏈或環狀)之有機基，例如 C₄ 醯基包括 (CO)CH₂CH₂CH₂CH₃ 及 (CO)CH₂(CH)(CH₃)₂；同樣地，C₆ 醯基包括 (CO)(C₆H₁₃)及 (CO)(C₆H₅)；名詞“Ac”在本文中使用时，不論是單獨或作為取代基之一部份使用，係指乙醯基。

“芳基”是碳環芳族基，包括但不限於苯基、1-或 2-萘基等，碳環芳族基可經鹵基、OH、CN、巰基、硝基、胺基、氰基、視需要經取代之 C₁₋₈ 烷基、視需要經取代之烷氧基、烷硫基、烷基亞硫醯基、烷基磺醯基、烷基胺基、二(C₁₋₈ 烷基)胺基、甲醯基、羧基、烷酯基、烷酯氧基、烷醯基氧基、苯基、胺基甲醯基、醯胺基、二-低碳烷基胺基甲醯基氧基、苯酯基氧基、低碳亞烷二氧基、苯甲醯基氧基、烷基-CO-O-、烷基-O-CO-、-CONH₂、烷基-O-CO-O-或烷基-CO-NH-獨立地取代 1 至 3 個氫原子，代表性的芳基包括例如



苯基、萘基、聯苯基、茚基(), 氫茚基(), 氟苯基、二氟苯基、苄基、苯甲醯基氧基苯基、乙酯基苯基、乙醯基苯基、乙氧基苯基、本氧基苯基、羥基苯基、羧基苯基、三氟甲基苯基、甲氧基乙基苯基、乙醯胺基苯基、甲苯基、二甲苯基、二甲基胺基甲醯基苯基等，“Ph”或“PH”係指苯基。

名詞“雜芳基”在本文使用是代表安定的五或六-員單環或二環

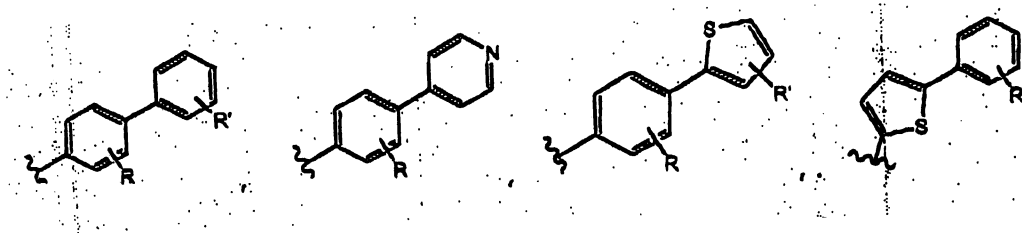
芳族環系統，其含碳原子及從一至三個選自 N、O 及 S 的雜原子，雜芳基可以連接在任何雜原子或碳原子，其導致產生安定的結構。雜芳基的實例包括但不限於苯並呋喃基、苯並噻吩基、吡啶基、吡嗪基、噻吩基、咪唑基、異噻唑基、噻唑基、吡唑基、吡唑咯、噻唑基、噻二唑基、三唑基、苯並咪唑基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、苯並異噻唑基、苯並噻唑基、苯並吡唑基、吡啶基、苯並噻唑基、苯並噻二唑基、苯並三唑基或喹啉基，較佳的雜芳基包括吡啶基、噻吩基、呋喃基及喹啉基，當雜芳基經取代時，雜芳基可有一至三個取代基，其係獨立地選自鹵基、OH、CN、巰基、硝基、胺基、氰基、視需要經取代之 C₁₋₈ 烷基、視需要經取代之烷氧基、烷硫基、烷基亞硫鹽基、烷基磺鹽基、烷基胺基、二(C₁₋₈ 烷基)胺基、甲鹽基、羧基、烷酯基、烷酯氧基、烷鹽基氧基、苯基、胺基甲鹽基、鹽胺基、二-低碳烷基胺基甲鹽基氧基、苯酯基氧基、低碳亞烷二氧基、苯甲鹽基氧基、烷基-CO-O-、烷基-O-CO-、-CONH₂、烷基-O-CO-O-或烷基-CO-NH-。

名詞”雜環基(heterocycle)”、”雜環基(heterocyclic)”及”雜環基(heterocyclyl)”係指視需要經取代、完全或部份飽和、芳族或非芳族之環狀基，其是例如 4-至 7-員單環、7-至 11-員(或 9-至 10-員)二環(或雜二環)、或 10-至 15-員三環的環系統，其在至少一個含碳原子的環中含至少一個雜原子，含雜原子之雜環基之各環可有 1、2 或 3 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子，其中氮及硫雜原子也可視需要經氧化，氮原子可視需要四級化，雜環基可以連接在任何雜原子或碳原子。

單環雜環基的實例包括吡咯啉基、噁坦基(oxetanyl)、吡唑啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、噁唑啉基、噁唑啉基、異噁唑啉基、噻唑啉基、異噻唑啉基、四氫呋喃基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、2-酮基六氫吡嗪基、2-酮基六氫吡啶基、2-酮基吡咯啉基、4-哌啶酮基、四氫

吡喃基、四氫噻吡喃基、四氫噻吡喃基砜、嗎福啉基、硫嗎福啉基、硫嗎福啉基亞砜、硫嗎福啉基砜、1,3-二氧戊環基、二噁烷基、噻坦基(thietanyl)、噻喃基(thiiranyl)等，二環雜環基(或雜二環基)的實例包括奎寧環基、四氫異喹啉基、二氫異吲哚基、二氫喹啉基(例如 3,4-二氫-4-酮基-喹啉基)、二氫苯並呋喃基、二氫苯並噻吩基、二氫苯並噻吡喃基、二氫苯並噻吡喃基砜、二氫苯並吡喃基、吲哚基、異色滿基、異吲哚基、苯並咪唑基、苯並噻唑基、胡椒基、四氫喹啉基等，當雜環基經取代時，雜環基可獨立地經一至五個，較宜是一至三個選自鹵基、OH、CN、巰基、硝基、胺基、氰基、視需要經取代之 C_{1-8} 烷基、視需要經取代之烷氧基、烷硫基、烷基亞硫醯基、烷基磺醯基、烷基胺基、二(C_{1-8} 烷基)胺基、甲醯基、羧基、烷酯基、烷酯氧基、烷醯基氧基、苯基、胺基甲醯基、醯胺基、二-低碳烷基胺基甲醯基氧基、苯酯基氧基、低碳亞烷二氧基、苯甲醯基氧基、烷基-CO-O-、烷基-O-CO-、-CONH₂、烷基-O-CO-O-或烷基-CO-NH-之取代基取代。

名詞“聯芳基”包括連接至苯基之雜芳基，連接至雜芳基(例如噻吩基、吡啶基及吡唑基)之苯基、及連接至苯基之苯基，苯基-苯基、雜芳基-苯基、雜芳基-苯基及苯基-雜芳基之實例分別包括：



名詞“組成物”係指含特定量的特定成份之產品，以及從含特定量的特定成份之組成物直接或間接得到的任何產品。

名詞“結合用藥”包括共同用藥其中：1)二或多種藥劑是在實質上類似的時間用藥至病人；及 2)二或多種藥劑是在不同的時間、在有或無重疊或同時之獨立間隔用藥至病人。

名詞”病人”在本文中使用时，係指動物，較宜是哺乳動物，最宜是人類，其是治療、觀察或實驗之接受者。

名詞”RXR 調節劑”在本文中使用时，係指視黃醛衍生物-X 受體刺激劑、部份刺激劑或拮抗劑，較宜該調節劑可增加胰島素敏性，根據一個方面，該調節劑是 RXR 刺激劑。

糖尿病、X 症候群及相關的症狀或併發症是包括例如 IDDM、NIDDM、IGT、IFG、肥胖症、視網膜病變、神經病變、腎病變、動脈粥樣硬化症、多囊性卵巢症候群、高血壓、缺血、中風、心臟病、應激性腸疾、發炎及白內障的情形，糖尿病前狀態之實例是包括 IGT 及 IFG。

對於揭示的醫藥組成物或揭示的藥劑組，不論是否調製成相同的組合物，決定合用於治療及預防目的之有效劑量的方法已知於此項技藝，對於治療目的，名詞”結合的有效量”在本文中使用时，係指研究者、獸醫、醫生或其他臨床者對於單獨或組合的各活性化化合物或醫療劑在組織系統、動物或人類中要求顯現生物或醫學回應的量，其包括減輕被治療的疾病或障礙之症狀，對於預防目的(也就是抑制障礙之發生或發展)，名詞”結合的有效量”在本文中使用时，係指研究者、獸醫、醫生或其他臨床者對於單獨或組合的各活性化化合物或醫療劑在接受治療者中抑制障礙發生或發展的量，該障礙之延遲是經由調節葡萄糖再吸收活性或其他抗糖尿病藥劑活性或兩者居間影響，據此，本發明提供二或多種藥劑之組成物，其中例如 (a)各藥劑是在獨立的有效治療或預防量用藥；(b)組成物中的至少一種藥劑如果是單獨用藥時，是在次治療或次預防的量下用藥，但是當根據本發明與第二或其他藥劑組合用藥時是治療或預防性；或(c)兩種藥劑如果單獨用藥時是在次治療或次預防的量下用藥，但是當一起用藥時，是治療或預防性。

名詞”保護基”係指此項技藝中已知用於遮蔽官能基之基，保護

基可在後續合成轉化或在活體用藥情形中經由代謝或其他方法去除，在製備根據本發明化合物之任何方法中，可能需要及/或要求保護在任何相關分子上的敏性或反應性基，此可經由傳統的保護基達成，例如揭示在 *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 及 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, third Edition, John Wiley & Sons, 1999，在方便的後續步驟中可以使用此項技藝中已知的方法將保護基去除，下文提供羥基及二醇保護基之實例。

用於羥基之保護包括甲基醚類、經取代之甲基醚類、經取代之乙基醚類、經取代之苄基醚類及矽烷基醚類。

經取代之甲基醚類

經取代之甲基醚類實例包括甲氧基甲基、甲硫基甲基、第三丁硫基甲基、(苯基二甲基矽烷基)甲氧基甲基、苄氧基甲基、對-甲氧基苄氧基甲基、(4-甲氧基本氧基)甲基、第三丁氧基甲基、4-戊烯氧基甲基、矽烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、雙(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲矽烷基)乙氧基甲基、四氫吡喃基、3-溴四氫吡喃基、四氫噻吡喃基、1-甲氧基環己基、4-甲氧基四氫吡喃基、4-甲氧基四氫噻吡喃基、4-甲氧基四氫噻吡喃基 S,S-二氧基、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基六氫吡啶-4-基、1,4-二噁烷-2-基、四氫呋喃基、四氫噻呋喃基及 2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氫-7,8,8-三甲基-4,7-甲撐苯並呋喃-2-基。

經取代之乙基醚類

經取代之乙基醚類實例包括 1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氯乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲矽烷基乙基、2-(苯基氧矽基)乙基、第三丁基、烯丙基、對-氯苯基、對-甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基、及聚乙二醇醚類。

經取代之苄基醚類

經取代之苄基醚類實例包括對-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、鄰-硝基苄基、對-硝基苄基、對-鹵基苄基、2,6-二氯苄基、對-氯基苄基、對-苯基苄基、2-及 4-皮考基、3-甲基-2-皮考基 N-氧化基、二苯基甲基、對,對'-二硝基二苯甲基、5-二苯並環庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、對-甲氧基苯基二苯基甲基、二(對-甲氧基苯基)苯基甲基、三(對-甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲醚甲氧基)苯基二苯基甲基、4,4',4''-參(4,5-二氯酞醯亞胺基苯基)甲基、4,4',4''-參(乙醯丙醛酯基苯基)甲基、4,4',4''-參(苄酯基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基甲基)雙(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-雙(4-甲氧基苯基)-1'-萘基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)咕嚕基、9-(9-苯基-10-酮基)蒽基、1,3-苯並二噻茂-2-基及苯並異噻唑基 S,S-二氧化物基。

矽烷基醚類

矽烷基醚類之實例包括三甲矽烷基、三乙矽烷基、三異丙矽烷基、二甲基異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、二甲基乙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、三苄矽烷基、三對二甲苯基矽烷基、三苯矽烷基、二苯基甲基矽烷基、及第三丁基甲氧基苯基矽烷基。

酯類

除了醚類以外，羥基可以保護成酯，酯類之實例包括甲酸酯、苯甲醯基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氯乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、對-氯苯氧基乙酸酯、對-P-苯基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-酮基戊酸酯(乙醛丙酸酯)、4,4-(乙二硫基)戊酸酯、特戊酸酯、金剛烷酸酯、肉豆蔻酸酯、4-甲氧基肉豆蔻酸酯、苯甲酸酯、對-苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(5-甲基鄰苯二甲酸酯)及聚乙二醇酯類。

碳酸酯

碳酸酯之實例包括甲基、9-芴基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲矽烷基)乙基、2-(苯基磺醯基)乙基、2-(三苯膦基)乙基、異丁基、乙烯基、烯丙基、對-硝基苯基、苄基、對-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、鄰-硝基苄基、對-硝基苄基、硫碳酸 S-苄酯、4-乙氧基-1-萘基、二硫碳酸甲酯、及碳酸聚乙二醇酯。

輔助解離劑

輔助解離劑之實例包括 2-碘基苯甲酸酯、4-疊氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、鄰-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲醯基苯磺酸酯、碳酸 2-(甲硫基甲氧基)乙酯、4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯、及 2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯。

各種酯類

各種酯類之實例包括 2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-雙(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、異丁酸酯、單琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯(惕各酸酯)、鄰-(甲酯基)苯甲酸酯、對-P-苯甲酸酯、 α -萘酸酯、硝酸酯、N,N,N',N'-四甲基偶磷基二脒酸烷酯、N-苯基胺基甲酸酯、硼酸酯、二甲基膦基硫醯基、及 2,4-二硝基苯基次磺酸酯。

磺酸酯類

磺酸酯類之實例包括磺酸酯、甲基磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯及甲苯基磺酸酯。

保護 1,2-及 1,3-二醇類

環狀縮醛及縮酮類

環狀縮醛及縮酮類之實例包括亞甲基、亞乙基、1-第三丁基亞乙基、1-苯基亞乙基、(4-甲氧基苯基)亞乙基、2,2,2-三氯亞乙基、亞異丙基、亞環戊基、亞環己基、亞環庚基、亞苄基、對-甲氧基亞苄基、2,4-二甲氧基亞苄基、3,4-二甲氧基亞苄基、及 2-硝基亞

苄基。

環狀鄰酯類

環狀鄰酯類之實例包括甲氧基亞甲基、乙氧基亞甲基、二甲氧基亞甲基、1-甲氧基亞乙基、1-乙氧基亞乙基、1,2-二甲氧基亞乙基、 α -甲氧基亞苄基、1-(N,N-二甲胺基)亞乙基衍生物、 α -(N,N-二甲胺基)亞苄基衍生物、及 2-氧雜亞環戊基。

矽烷基衍生物

矽烷基衍生物之實例包括二-第三丁基亞矽烷基、及 1,3-(1,1,3,3-四異丙基二亞矽烷氧基)衍生物。

葡萄糖再吸收抑制劑

治療高血糖症之一種方法是將過量的葡萄糖直接排泄至尿內使血糖濃度正常化，例如鈉-葡萄糖協同運轉劑(SGLTs)，主要發現在小腸及腎臟之絨毛膜，是活性參與葡萄糖吸收的正常歷程之蛋白質成員，其中，SGLT1 是存在於小腸及腎上皮細胞(Lee et al., 1994)，而 SGLT2 是在腎之上皮發現(You et al., 1995, MacKenzie et al., 1994)，在小腸之葡萄糖吸收主要是經由 SGLT1 仲介，其係一種高親和力低容量運載體其 Na^+ :葡萄糖運載比例是 2:1，SGLT2 也稱為 SAAT1，運載 Na^+ 及葡萄糖之比例是 1:1 且功能是作為低親和力高容量運載體，這些 SGLTs 之特徵是列在表 1。

表 1

異構物形式	組織	化學計 算法	較佳作用物	K_m^* 試管內	T_mG^{**} 試管內	K_m^* 活體內
SGLT1	Sm, 小腸	2; 1	D-葡萄糖 D-半乳糖	0.1	nd	Nd
	腎(S1, S3)	2; 1	D-葡萄糖 D-半乳糖	0.39	7.9	0.3

SGLT2 (SAAT1)	腎(S3)	1; 1	D-葡萄糖	1.64	83	6
------------------	-------	------	-------	------	----	---

*(毫莫耳濃度)對於 D-葡萄糖

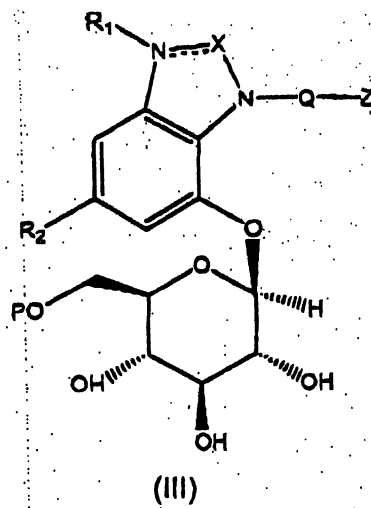
**最大運載率十兆分之一莫耳/分鐘/毫米

葡萄糖之腎再吸收是經由 SGLT1 及 SGLT2 居間影響 (Silverman et al., 1992; Deetjen et al., 1995), 血漿葡萄糖在腎小球過濾且穿過上皮於近端小管再吸收, SGLT1 及 SGLT2 是位在上皮之尖端血漿膜內且從位在底外側膜之 Na^+/K^+ ATP 酶泵產生的內部鈉梯度得到能量, 當再吸收後, 增加的細胞溶質葡萄糖隨後經由促進葡萄糖載運體(SGLT1 及 SGLT2)而輸送至間質空間, 因此, 抑制 SGLTs 可經由抑制腎之葡萄糖再吸收而降低血漿葡萄糖, SGLT 抑制劑之有效治療或預防量, 例如每天在接受者中經由所需要的量足以增加尿液葡萄糖排泄, 或降低血漿葡萄糖, 可以使用揭示在此項技藝中的方法輕易地決定。最近, 發現根皮苷, 一種存在於 Rosaceae (例如蘋果、梨等)樹皮及莖的天然苷, 可以抑制位於小腸及腎的絨毛膜內之 Na^+ -葡萄糖共同運載體, 經由抑制 Na^+ -葡萄糖共同運載體活性, 根皮苷抑制腎小管葡萄糖再吸收並促進排泄葡萄糖, 所以血漿中的葡萄糖量經由皮下每日用藥在控制在正常值(Journal of Clinical Investigation, 1987, Vol. 79, p. 1510)。

其他 SGLT 抑制劑包括烷基-及苯基-葡糖苷、1-5-異喹啉磺醯基)-2-甲基六氫吡咻-HCl (間接經由蛋白質激酶 C)、對-氯汞苯甲酸酯(PCMB)、N,N'-二環己基碳化二亞胺(DCCD)、銅及鎘離子、及三價鋁化合物。

B.化合物

本發明係關於式(III)化合物：



其中：

X 是 CH、N 或 C=O；

R₁ 是 H 或不存在；

R₂ 是 H、F、Cl、OCH₃、OCH₂CH₃、C₁₋₄ 烷基、CF₃、SCH₃、經取代或未經取代之苯基及 NR₃R₄；

R₃ 及 R₄ 是 H、C₁₋₆ 烷基、或與和其連接之氮原子一起形成視需要含 1-2 個獨立選自 O、S 及 N 的其他雜原子之 5-6 員雜環；

Q 是 -(CH₂)_n- 其中 n 是 1 或 2；

P 是 H、C₂₋₇ 醯基、或 (C₁₋₆ 烷氧基) 羰基；且

Z 是經取代或未經取代且選自 C₃₋₇ 環烷基、苯基、含 1 或 2 個獨立選自 O、S 及 N 的雜原子之 5-或 6-員雜芳基、聯芳基及 9-或 10-員稠合的二環或稠合的雜二環基，其中該稠合的雜二環基含 1 至 4 個獨立選自 O、S 及 N 的雜原子；或其藥學上可接受的鹽。

式(III)化合物之實例包括彼等其中：(a) R₁ 是 H 或不存在；(b) R₂ 是 H、甲基或乙基；(c) Q 是 -(CH₂)_n- 且 n 是 1；(d) Z 是獨立地經 1 至 3 個獨立地選自 C₁₋₄ 烷氧基、苯氧基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、鹵基、羥基、氰基、胺基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷基磺醯基、C₁₋₄ 烷基亞磺醯基、C₁₋₄ 胺基烷基、單-及二(C₁₋₄ 烷基)胺基、苯基、C₁₋₄ 烷基胺基磺醯基(SO₂NHR)、胺基-(烷基磺醯基)(-NH-SO₂R-)、C₁₋₄ 二烷基胺基亞磺醯基(SONHRR)、C₁₋₄ 烷基醯胺基(NHCOR)、C₁₋₄ 烷基脲基(CONHR)、含 1 至 3 個獨立選自 N、S 及 O 的雜原子之 5-6 員雜環之取代基取代，且其中在 Z 上的取代基可再獨立地經 1

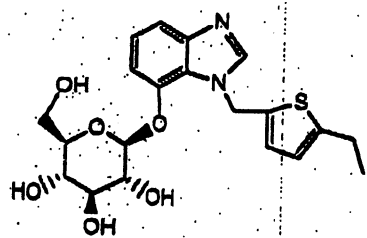
至 3 個獨立地選自 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、鹵基、羥基、氰基、胺基、單或二 C_{1-4} 烷基胺基及 C_{1-4} 烷硫基之取代基取代；(e) Z 是 4-經取代之苯基、3,4-二經取代之苯基、二苯甲基、經取代或未經取代之噻吩基、聯芳基、苯並呋喃基、二氫苯並呋喃基、4-經取代之吡啶基、苯並[b]噻嗪基、色滿基、苯並噻吩基、茛基、氫茛基、萘基或 2,3-二氫苯並[1,4]二噁烷基；(f) Z 是未經取代或經 1 至 2 個獨立地選自甲氧基、乙氧基、氟、氯、甲基、乙基、丙基、丁基及異丙基之取代基取代；(g) Z 是聯苯基、4-(3-吡啶基)苯基、4-(2-噻嗪基)苯基、4-(1H-咪唑-1-基)苯基、4-(1H-吡唑-1-基)苯基、(4-丙基)苯基、(4-乙基)苯基、(4-甲氧基苯基)、二氫苯並呋喃-5-基或二氫苯並呋喃-6-基；(h) R_1 是不存在，X 是 CH 且 R_2 是 H、甲基、乙基或甲氧基；(i) Q 是 $-(CH_2)_n-$ ；n 是 1 或 2；且 R_2 是 H、甲基或乙基；(j) (i)之限制且 R_1 是不存在；(k) R_1 是不存在；Q 是 $-(CH_2)_n-$ ；n 是 1 或 2 且 R_2 是 H、甲基或乙基；且 Z 是 4-經取代之苯基、3,4-二經取代之苯基、二苯甲基、經取代或未經取代之噻吩基、聯芳基、苯並呋喃基、二氫苯並呋喃基、4-經取代之吡啶基、苯並[b]噻嗪基、色滿基、苯並噻吩基、茛基、氫茛基、萘基或 2,3-二氫苯並[1,4]二噁烷基；(l) Z 是聯苯基、4-(3-吡啶基)苯基、4-(2-噻嗪基)苯基、4-(1H-咪唑-1-基)苯基、4-(1H-吡唑-1-基)苯基、(4-丙基)苯基、(4-乙基)苯基、(4-甲氧基苯基)、二氫苯並呋喃-5-基或二氫苯並呋喃-6-基；且 Z 是未經取代或經 1 至 2 個獨立地選自甲氧基、乙氧基、氟、氯、甲基、乙基、丙基、丁基及異丙基之取代基取代；(m)及上述之組合。

最佳化合物之實例包括彼等選自 2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-3H-苯並咪唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-乙基-苄基)-3H-苯並三唑-4-基氧基]- α -D-吡喃葡萄糖苷及 2-[3-(4-乙基-苄基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- α -D-吡喃葡萄糖苷。

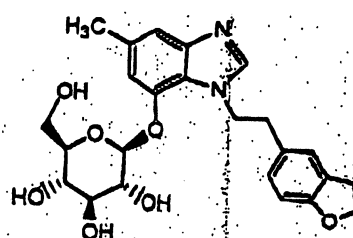
較佳化合物之其他實例包括彼等選自 2-[3-(4-乙基-苄基)-6-甲基-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-{3-[2-(4-甲氧基苯基)-乙基]-3H-苯並咪唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-{3-[2-(4-甲氧基苯基)-乙基]-3H-苯並三唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(2-萘-2-基-乙基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷及 2-[3-(4-乙基-苄基)-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷。

本發明化合物之其他實例包括彼等選自 2-[3-(2-萘-2-基-乙基)-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷及 2-[3-(2-(4-甲氧基苯基)-乙基)-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷。

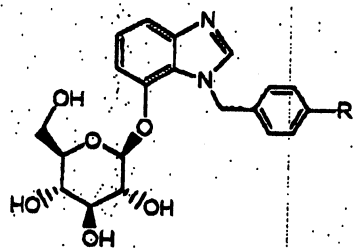
其他較佳化合物包括彼等選自 2-[3-(5-乙基-噻吩-2-基甲基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-6-甲基-3H-苯並咪唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-噻吩-3-基-苄基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-吡唑-1-基-苄基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-吡啶-3-基-苄基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-吡咯-1-基-苄基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-咪唑-1-基-苄基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-(3-聯苯-4-基甲基-3H-苯並咪唑-4-基氧基)- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-乙基-苄基)-6-甲氧基-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-乙基-苄基)-6-三氟甲基-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-6-甲基-3H-苯並三唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-3H-苯並三唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡萄糖苷及 2-[3-(4-乙基-苄基)-6-甲基-3H-苯並三唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷。



#A#



#B#



R=噻吩-3-基 #C#

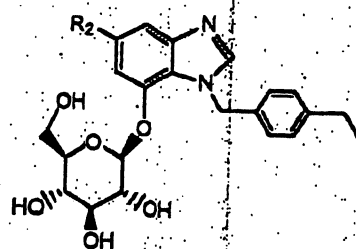
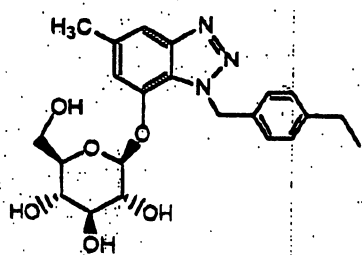
R=吡唑-1-基 #D#

R=吡啶-3-基 #E#

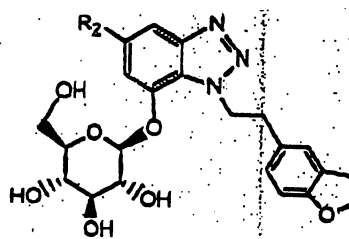
R=吡咯-1-基 #F#

R=咪唑-1-基 #G#

R=苯基 #H#

R₂ = OCH₃ #I#R₂ = CF₃ #J#

#K#

R₂ = CH₃ #L#R₂ = H #M#

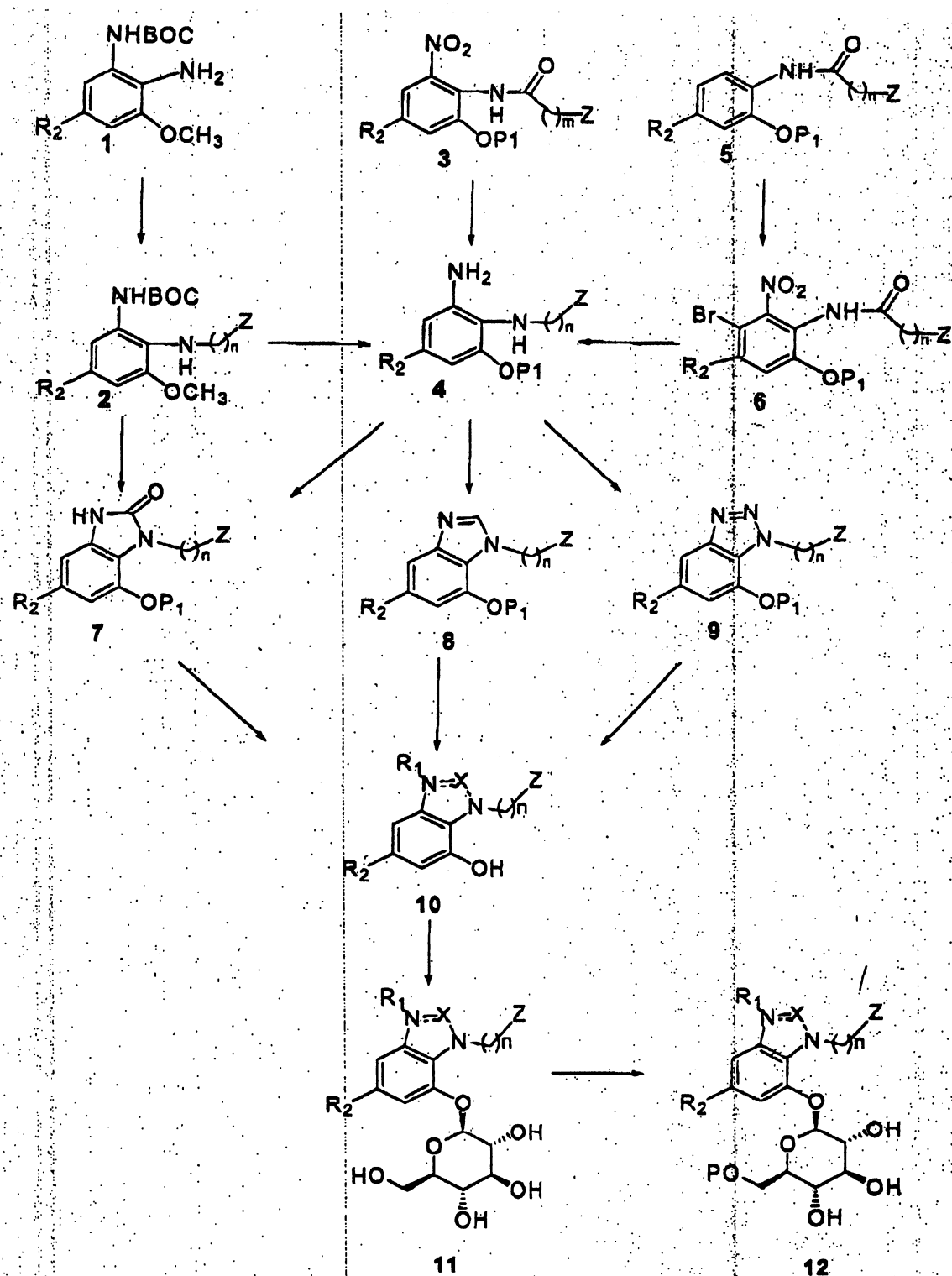
本發明更佳化合物包括彼等選自 2-[3-(4-乙基-苄基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]-β-D-吡喃葡萄糖苷、2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-3H-苯並咪唑-4-基氧基}-β-D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-乙基-苄基)-3H-苯並三唑-4-基氧基]-β-D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-乙基-苄基)-6-甲基-3H-苯並咪唑-4-基氧基]-β-D-吡喃葡萄糖苷、2-{3-[2-(4-甲氧基-苄基)-乙基]-3H-苯並三唑-4-基氧基}-β-D-吡喃葡萄糖苷、

2-[3-(5-乙基-噻吩-2-基甲基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡糖苷、2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-6-甲基-3H-苯並咪唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡糖苷、2-[3-(4-噻吩-3-基-苄基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡糖苷、2-[3-(4-吡咯-1-基-苄基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡糖苷、2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-6-甲基-3H-苯並咪唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡糖苷、2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-6-甲基-3H-苯並三唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡糖苷、2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-3H-苯並三唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡糖苷及 2-[3-(4-乙基-苄基)-6-甲基-3H-苯並三唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡糖苷。

C. 合成方法

本發明之一個方面是式(III)化合物，這些化合物可根據傳統合成有機方法或組合或基本合成方法製造，下列圖示及化學實例 1-10 提供一般性指引。

圖示 1



本發明化合物其中 n 是 1 或 2 且 R_1 、 R_2 、 X 及 Z 是根據式(III)之定義，可以根據圖示 1 之說明製備，製備式 I 化合物其中 R_2 是 H

可以經由商業化供應的 3-甲氧基-2-硝基苯甲酸之 Curtius 重組且隨後經由 Orjales et al. [J. Med. Chem. 1997, 40, 586] 之揭示在迴流溫度用第三丁醇處理並用鈀催化之氫化作用將硝基還原，隨後在鹼例如三乙胺存在及在氯化溶劑中用經取代之醯基氯或在合適的溶劑例如 DMF 中用經取代之羧酸、EDCI 及 HOBt 處理將所得的二胺中間物醯基化，隨後用硼烷四氫呋喃複合物或氫化鋁鋰在溶劑例如四氫呋喃(THF)中在從 20°C 至迴流之溫度下還原所得的醯胺，得到式 2 化合物其中 n 是 1 或 2，式 2 化合物可在醋酸及氰基硼氫化鈉存在下用經取代之苯甲醛處理二胺中間物而直接形成，在酸例如氫氯酸或三氟醋酸存在下，去除第三丁酯基(BOC)保護基，得到式 4 化合物其中 R_2 是 H 且 P_1 是甲基。

或者是，商業化供應的 2-胺基-3-硝基酚可根據上述用經取代之醯基氯或羧酸醯基化，然後用 TBDMSCl 或 MOMBr 處理而得到式 3 化合物其中 m 是 0 或 1，隨後使用鈀催化的氫化情形將硝基還原，隨後經由硼烷還原醯胺而得到式 4 化合物其中 R_2 是 H 且 P_1 是 TBDMS 或 MOM。

製備式 4 化合物其中 R_2 是上述定義除了 H 之基，可根據上述用經取代之醯基氯或羧酸將商業化供應的 5-經取代之 2-胺基酚醯基化，隨後使用此項技藝中已知的方法用甲基或特戊醯基保護酚系羥基，製備不是容易從商業化供應獲得的起始經取代之酚，可從適當經取代之酚開始，保護羥基，然後施行此項技藝中已知的標準技術(Ogawa, M. et al. EP 579204; Widdowson, et al. US 5780483)將在 R_2 位置之官能基內部改變或擴大而得到式 5 化合物其中 R_2 是根據式(III)之定義。

在溶劑例如四氯化碳或氯仿中，經由直接硝基化或使用溴或 N-溴代琥珀醯亞胺(NBS)經由最初的溴化步驟且隨後硝基化，可將式 5 化合物轉化成式 6 化合物，硝基化之合適試劑包括四氟硼酸硝

鎘其可添加至中間物在溶劑例如乙腈中在溫度是 0°C 至 20°C 的溶液或在氯化溶劑中在三氟醋酸酐存在的亞硝酸銨，鈀-催化的氫化在極性溶劑例如甲醇、乙醇或 2-丙醇中，可以同時還原硝基並去除式 6 化合物之溴，根據上述使用硼烷四氫呋喃複合物之鹽胺還原，可以提供式 4 之二胺化合物其中 R_2 包括在式(III)定義之基。

式 2 化合物可以溶解在 DMF 並在鹼例如碳酸鉀存在下在 130°C 油浴中加熱 1 至 2 小時而直接得到式 7 化合物其中 P_1 是甲基。或者是，使用已知方法用三光氣、脲或羰基二咪唑處理，可將式 4 化合物轉化成式 7 化合物其中 P_1 是 TBDMS、MOM 或特戊鹽基。

而且式 4 化合物可在催化量之對甲苯磺酸存在下，在 120°C 與原甲酸三乙酯一起加熱 3 至 4 小時而得到式 8 化合物或在酸性情形及 0°C 下用亞硝酸鈉處理而得到式 9 化合物。

去除保護基 P_1 而得到式 10 化合物可經由使用 Greene 與 Wuts 揭示的已知方法(Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed.; Wiley Interscience)達成。

式 11 化合物可得自式 10 化合物經由在適當的溶劑例如丙酮、乙腈或 DMF 中，在鹼性情形例如碳酸鉀、碳酸鋰或氫氧化鋰下，用 2,3,4,6-四-O-乙鹽基- α -D-糖基吡喃鹽溴將酚基苷化，隨後在室溫下使用溫和鹼性情形例如碳酸鉀或甲醇鈉在醇系溶劑例如甲醇中將乙鹽基去除保護。

製備式 12 化合物可經由添加混合的咪唑基碳酸酯類至式 11 化合物與鹼例如 NaH 之混合物，製備混合的咪唑基可經由使等莫耳量之醇與羰基二咪唑在 0°C 反應且較宜經由非位阻需求的試劑例如氯甲酸烷酯而立體選擇性鹽基化葡萄糖之 6-OH 基(Bertolini, et al., JOC 1998, 63, 6031)。

D. 其他抗糖尿病藥劑

根據本發明在組成物、調製物、或治療之組合方法(給藥攝生

法)中可以作為第二、第三或後續抗糖尿病藥劑之抗糖尿病藥劑，包括但不限於表 2 舉例之種類及化合物。

表 2

SGLT 抑制劑之組合醫療

機制或種類	藥劑/化合物
雙胍(種類)	二甲雙胍
	Fortamet (二甲雙胍 XT)
	二甲雙胍 GR
	二甲雙胍 XL
	NN-414
	降脂酚醯/二甲雙胍組合
胰島素促分泌劑(機制), 磺醯脲(種類)	glimeparide
	優降糖(glyburide)/優降糖(glibenclamide)組合
	優降糖(glyburide)/二甲雙胍組合
	吡磺環己脲
	吡磺環己脲/二甲雙胍組合
	吡磺環己脲
	氯丙醯胺(chlorpropamide)
	甲苯磺丁脲
	甲磺吡啶脲
胰島素促分泌劑(機制), 美格利丁尼(meglitinides)(種類)	瑞巴格尼(repaglinide)
	涅格利尼(nateglinide)
	米地格利尼(mitiglinide)

α -葡糖苷酶抑制劑(機制)	阿卡波(acarbose)
	米格利多(miglitol)
	佛格利波(voglibose)
胰島素及胰島素同系物(種類)	胰島素 lispro
	胰島素 glargine
	胰島素 detemir
	胰島素 glulisine
	胰島素 aspart
	人類胰島素(Humulin R)
	人類胰島素(Novolin R)
	人類胰島素(Novolin BR)
	胰島素，鋅懸浮液(Humulin L)
	胰島素 NHP (Humulin N)
	胰島素，鋅懸浮液(Novolin L)
	胰島素 NHP (Novolin N)
	胰島素，鋅懸浮液(Humulin U)
	人類胰島素，正常及 NHP 混合物 (Humulin 50/50)
	人類胰島素，正常及 NHP 混合物 (Humulin 70/30)
	人類胰島素，正常及 NHP 混合物 (Novolin 70/30)
吸入的胰島素(種類)	Exubera
	AERx 胰島素糖尿病管理系統
	空氣吸入的胰島素

口服的胰島素(種類)	Oralin
PPAR γ (機制)	羅西格利特宗(rosiglitazone)
	羅西格利特宗/二甲雙胍組合
	比格利特宗(pioglitazone)
	愛薩格利特宗(isaglitazone)(尼特格利特宗(netoglitazone), MCC-555)
	羅西格利特宗/磺醯脲
	瑞家格利特(ragaglitazar)
	巴拉格利特宗 (balaglitazone)(NN-2344)
	R-483
	瑞佛格利特宗(rivoglitazone)(CS-011)
	FK-614
	SCD-DKY
	地薩格利特(tesaglitazar)
	T131
	CLX0921
	LY-293111 (VML-295)
	MBX 102
	AA10090
	CDDO (TP-155C)
	DRF-2189
	PHT-46
	發格利特(farglitazar)
	GW-7845
	L-764406

	NC-2100
	PN 2022 (PN 2034)
PPAR α/γ 雙重刺激劑(機制)	MK767/MK0767 (KRP 297)
	目瑞格利特 (muraglitazar)(BMS-298585)
	地薩格利特
	LY-818
	歐士格利特(oxeglitazar)(EML-4156)
	LY-929
	BVT-142
	DRF-2655
	DRF-4832
	DRF-4158
	LY-465608
	KT6-207
	LSN-862
PPAR α 刺激劑(機制)	降脂酚醯
	Gemfibrozil
	安妥明
	Ciprofibrate
	Benzafibrate
	K-111
	LYS18674 (LY674)
	KRP-101
	NS-220

	GW-9578
	GW-7647
	GW-9820
	LF-200337
	ST-1929
	Wy-14643
PPAR δ 刺激劑(機制)	GW501516
	GW-1514
	L-165041
	GW 8547
PPAR α / δ 雙重刺激劑(機制)	GW-2433
PPAR γ / δ 雙重刺激劑(機制)	無最後的 PPAR CEA
PPAR $\alpha / \gamma / \delta$ 調節劑(機制)	CLX-0940
RXR 刺激劑(機制)	
胰島素促分泌劑(機制), GLP-1 同系物(種類)	Exanatide 注射
	Exanatide LAR 注射
	Exanatide 口服
	Liraglutide
GLP-1 刺激劑(機制)	Exenatide (AC2993)
	Liraglutide (NN2211)
	LY-307161
	CJC-113

	ZP10
	GLP-1
	BIM-51077
DPPIV 抑制劑(機制)	LAF-237
	P32/98
	P93/01
	NVP-728
脂酶抑制劑(機制)	Orlistat
	ATL962
	Ro 28-1675
	Ro 27-4375
	LY-337604
	L-796568
	CP-331684
	CP-331679
	CP-114271
	Rafabegron (TAK-677)
	YM-178
	N5984
	GW427353
IBAT 抑制劑(機制)	AZD-7806
	SC-990
	SC-017
	GW-264
HM74a/HM74 刺激劑(機制)	Acipimox

	A348441
	A362947
	CP394531
	CP409069
	CP472555
糖原磷酸酶 a 抑制劑(機制)	NN4201
	Ingliforib (CP368296)
FXR 拮抗劑(機制)	GW-4064
LXR 刺激劑(機制)	GW-3965
	T-0901317
	T-0314407
FXR 拮抗劑(機制)	
GLP-1 同系物(種類)	Albugon
GSK-3 β 抑制劑(機制)	
PTP-1b 抑制劑(機制)	ISIS-113715
	KP102
澱粉不溶素受體刺激劑	Pramlintide (symlin/澱粉不溶素)
NO 清除劑(機制)	NOX-700
11 β -羥基類固醇去氫酶抑制劑	BVT-3498
肽 YY 激素	AC162325
高血糖素拮抗劑(機制)	NN-2501
PEPCK 抑制劑(機制)	R1438
生長激素釋放抑制因子(機制)	SOM230
CPT-1 抑制劑(機制)	ST1326

羧基肽酶抑制劑(機制)	MLN-4760
勒帕茄鹼同系物(種類)	Metrileptin

E.組合

本發明提供一種醫療組合，其包括用藥一種葡萄糖再吸收抑制劑例如 SGLT 抑制劑，及一或多種抗糖尿病藥劑，用於治療糖尿病或 X 症候群或其相關的病症或併發症，SGLT 抑制劑在 NIDDM 之許多模式中顯現的效應證實此藥劑在人類中單獨用於治療 NIDDM 之用途，因為葡萄糖再吸收抑制劑具有不同於其他抗糖尿病藥劑例如 RXR 調節劑之作用機制，揭示之組合具有相對於單獨使用藥劑，減少達到組合的醫療或藥劑效應所需的藥劑量之優點，因而減少一或多種副作用，其通常包括體重增加、水腫、心臟肥大、肝臟肥大、低血糖症或毒肝性或其任何組合。

本發明提供一種在接受者中用於治療糖尿病或 X 症候群或其併發症之方法，該方法包括將結合有效量之葡萄糖再吸收抑制劑與結合有效量之抗糖尿病藥劑例如 RXR 調節劑結合用藥至該接受者，在本發明之一個方面，抗糖尿病藥劑是在接受者中增加胰島素敏感性之 RXR 刺激劑或 RXR 拮抗劑，例如，胰島素敏化劑可以在口服葡萄糖耐受測試中增加接受者之葡萄糖耐受度。

X 症候群或其相關的病症或併發症較宜選自 IDDM、NIDDM、IGT 及 IFG。

本發明也提供一種醫藥組成物，其含一或多種葡萄糖再吸收抑制劑(單獨或結合一或多種其他抗糖尿病藥劑)及藥學上可接受的載劑，在本發明之一個方面，抗糖尿病藥劑是在接受者中增加胰島素敏感性之 RXR 刺激劑或 RXR 拮抗劑。

具體地說，該葡萄糖再吸收抑制劑是 SGLT1 及/或 SGLT2 抑制劑。

在醫學上使用時，式(V)化合物之鹽或鹽類係指無毒的”藥學上

可接受的鹽或鹽類”，但是其他鹽類可用於製備根據本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽類，代表性的有機或無機酸包括但不限於氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、過氯酸、硫酸、硝酸、磷酸、醋酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、羥基乙磺酸、苯磺酸、草酸、巴莫酸、2-萘磺酸、對-甲苯磺酸、環己胺基磺酸、水楊酸、糖酸或三氟醋酸，代表性的鹼性/陽離子性鹽類包括但不限於乙二胺、氯普魯卡因、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、普魯卡因、鋁、鈣、鋰、鎂、鉀、鈉或鋅，式(V)化合物或其藥學上可接受的鹽類，可包括其分子內鹽或其溶劑化物或水合物。

F. 用藥、調製及劑量

揭示的化合物、組成物及組合在葡萄糖及脂質代謝中治療疾病之利用，可以根據熟知於此項技藝之方法(見下列參考文獻)，以及美國專利編號 5424406、5731292、5767094、5830873、6048842、WO01/16122 及 WO01/16123 揭示之全部方法決定，其併於本文供參考，本化合物可經由任何傳統的用藥途徑用藥至病人，包括但不限於靜脈內、口服、皮下、肌肉內、皮內及不經腸道用藥，調製物較宜供口服用藥。

本發明也提供含一或多種葡萄糖再吸收抑制劑及一或多種 RXR 調節劑以及藥學上可接受的載劑之醫藥組成物。

本產品之每日給藥量可在每個成年人每天從 1 至 1000 毫克之大範圍內變化，對於口服用藥，組成物較宜以含 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250 或 500 毫克活性成份之片劑形式提供，根據症狀調整提供給被治療的病人之給藥量，本化合物可以在每天 1 至 2 次之攝生法用藥，但是給藥量可以根據病人的需求、被治療情形之嚴重度及使用的化合物而變化，可以使用每日用藥或定期過後給藥，較宜這些組成物是

在單元給藥形式，例如片劑、丸劑、膠囊劑、粉劑、粒劑、無菌不經腸道溶液或懸浮液、計量的氣溶膠或液體噴霧劑、滴劑、甌劑、自動注射裝置或栓劑，供口服、不經腸道、鼻內、舌下或直腸用藥，或經由吸入或吹入用藥。或者是，本化合物可以存在為合適供每週一次或每月一次用藥之形式，例如活性化合物之不溶性鹽，例如癸酸鹽，可以調適而提供用於肌肉內注射之儲積製劑，對於製備固體組成物例如片劑，將主要的活性成份或成份群與醫藥載劑例如傳統的片劑製造成份例如玉米澱粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、磷酸二鈣或膠質，及其他醫藥稀釋劑例如水混合，形成含一或多種葡萄糖再吸收抑制劑及一或多種抗糖尿病藥劑或其藥學上可接受的鹽的均勻混合物之固體預調製組成物，當提到這些預調製組成物是均勻時，係指活性成份或成份群是均勻分散在組成物使得組成物可以容易地再分成同等有效給藥形式例如片劑、丸劑及膠囊劑，然後將此預調製組成物再分成含從 0.1 至約 500 毫克本發明活性成份或成份群之上述形式單元給藥形式，本新穎組成物之片劑或丸劑可以包衣或混合而提供具有延長作用的優點之給藥形式，例如片劑或丸劑可以含內部給藥及外部給藥成份，後者之形式是前者之包封，兩種成份可經由食用層分隔其係作為阻止在胃中消化且使內層完整通過進入十二指腸或延遲釋放，多種物質可作為此食用層或塗膜使用，此物質包括多種多元酸及蟲膠、鯨蠟醇及乙酸纖維素。

其中本發明新穎組成物可以摻混供口服或經由注射用藥之液體形式包括用食用油類例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油以及酏劑及類似的醫藥媒劑之水溶液、合適的調味漿劑、水性或油性懸浮液、及調味乳液，用於水性懸浮液之合適分散或懸浮劑包括合成及天然膠質例如西黃蓍膠、阿拉伯膠、藻酸酯、葡聚糖、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、聚乙炔基-吡咯酮或明膠，液體形式之適當

調味的懸浮或分散劑也包括合成及天然膠質例如西黃蓍膠、阿拉伯膠、甲基纖維素等，對於不經腸道用藥，適宜是無菌的懸浮液及溶液，當需要靜脈內用藥時，是使用通常含合適的防腐劑之等滲性製劑。

本發明之一或多種葡萄糖再吸收抑制劑本身或結合一或多種其他抗糖尿病藥劑之組成物，適宜在單一每日劑量用藥，或將總每日給藥量分成每日二、三或四次劑量用藥，而且，根據本發明之一或多種葡萄糖再吸收抑制劑及/或一或多種其他抗糖尿病藥劑可以在鼻內形式經由局部使用合適的鼻內媒劑或經由從事此藝者熟知的透皮貼布用藥，在透皮輸送系統之形式用藥時，整個給藥攝生法之給藥當然是連續而不是間斷。

例如在片劑或膠囊劑用於口服用藥時，活性藥劑成份可以與口服、無毒的藥學上可接受之惰性載劑例如乙醇、甘油、水等混合，而且，當想要或需要時，混合物中也可摻混合適的黏著劑、潤滑劑、分解劑及染劑，合適的黏著劑包括但不限於澱粉、明膠、天然糖類例如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜化劑、天然及合成的膠質例如阿拉伯膠、西黃蓍膠或油酸鈉、硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、醋酸鈉、氯化鈉等，分解劑包括但不限於、甲基纖維素、瓊脂、膨潤土、黃原膠等。

當本發明是針對組合用藥時，化合物可以同時、依序或在單一醫藥組成物下一起用藥，當化合物是分別用藥時，各化合物每天之給藥次數，可以不需要相同，例如當一種化合物有較大的活性持續性時，其用藥頻率將因此較低。

從事此藝者可以很容易地決定最適化的用藥劑量，且將根據使用的特定化合物、製劑之強度、用藥模式、及疾病情形之進展而變化，此外，與被治療的特定病人相關之因子，包括病人年齡、體重、飲食及用藥時間，將導致需要調整劑量。

本發明之新穎化合物也可在脂質體輸送系統之形式用藥，例如小單室泡囊、大單室泡囊及多室泡囊，脂質體可以從多種脂質形成，包括但不限於兩性脂質例如磷脂醯膽鹼、神經鞘髓磷脂、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯膽鹼、牛心脂素、磷脂醯絲胺酸、磷脂醯甘油、磷脂酸、磷脂醯肌醇、二醯基三甲胺丙烷、二醯基二甲胺丙烷及硬脂胺，天然脂質例如甘油三酯及其組合，其可含膽固醇或不含膽固醇。

從式(III)及其他揭示之化學式，很明顯地部份在本發明組成物中的化合物在其結構中可有一或多個不對稱碳原子，，本發明在其範圍內包括化合物之立體化學純異構物形式以及其外消旋物，立體化學純異構物形式可以得自施行此項技藝中已知的原理，非對掌異構物可經由物理分離方法分離，例如逐步結晶法及層析技術，且對掌異構物可經由選擇性結晶光學活性酸或鹼之非對掌異構性鹽類或經由對掌性層析法將其彼此分離，純的立體異構物也可從適當的立體化學純起始物質或經由使用立體專一性反應合成。

在本發明組成物中的部份化合物可有不同的個別異構物，例如反式及順式，及不同的 α 及 β 連結(在畫面之上方或下方)，此外，當製備根據本發明化合物之方法得到立體異構物之混合物時，這些異構物可經由傳統技術例如製備性層析法分離，化合物可以製備成單一立體異構物或部份可能的立體異構物混合物之外消旋形式，非-外消旋形式可以得自合成或解離，化合物可以例如經由標準技術解離成其成份對掌異構物，例如經由鹽形成而形成非對掌異構性對，化合物也可以經由共價連結至對掌性輔劑，隨後經由層析分離及/或結晶分離並去除對掌性輔劑而解離，或者是，可以使用對掌性層析法將化合物解離。除非另外說明，本發明之範圍包括全部這些異構物或立體異構物本身，以及順及反異構物之混合物、非對掌異構物之混合物及對掌異構物(光學異構物)之外消旋性混合物。

組合用藥葡萄糖再吸收抑制劑及一或多種抗糖尿病藥劑用於

治療糖尿病、C 症候群或其相關的病症或併發症之醫療效應，可經由此項技藝中已知的方法證明，用 SGLT 抑制劑及其他抗糖尿病藥劑例如 RXR 調節劑組合治療之下列實例是用於說明而不是限制本發明。

【實施方式】

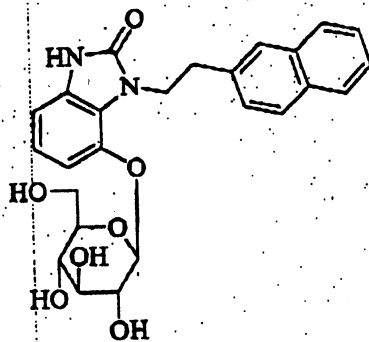
G. 合成化學實例

本發明之一個方面是提供上述在概要部份、說明及附錄之申請專利範圍中揭示之式(III)化合物，這些揭示的化合物可根據傳統的合成有機化學方法或根據矩陣或組合化學方法製造，下列圖示及實例 1-9 提供如何製造揭示的化合物之一般性指引及詳細實例。

^1H NMR 光譜是在 Brucker AC-300 (300 MHz)光譜儀上使用四甲基矽烷(TMS)作為內標測量。

實例 1

2-[3-(2-萘-2-基-乙基)-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷



A. (2-胺基-3-甲氧基-苯基)-胺基甲酸第三丁酯 **1a**：將亞硫醯氯(2.3 毫升，32 毫莫耳)添加至商業化供應的 3-甲氧基-2-硝基苯甲酸(4.2 克，21.3 毫莫耳)在甲苯(20 毫升)之懸浮液，將混合物在迴流攪拌 30 分鐘，冷卻至室溫(RT)並濃縮至乾，將醯基氯溶解在丙酮(HPLC 級，20 毫升)並經由添加漏斗逐滴添加至疊氮化鈉(2.2 克，33.8 毫莫耳)在水(30 毫升)之冷卻(0°C)攪拌溶液，將所得的懸浮液在 0°C 攪拌 10 分鐘後在 RT 攪拌 50 分鐘，加入水(150

毫升)並經由過濾收集白色固體產物，將固體產物用第三丁醇(25 毫升)稀釋並在油浴中加熱至迴流，在迴流下蒸 20 分鐘後，在減壓下將過剩的第三丁醇去除並將殘留物經由層析法在矽膠上純化(EtOAc:己烷; 5:100)，得到黃色固體之所要產物(4.59 克，80%)，然後將此產物(2.48 克，9.2 毫莫耳)溶解在乙醇(40 毫升)並在 40 psi 之 H_2 經由 10% Pd/C (250 毫克)氫化 3 小時，經由過濾將觸媒去除並在真空將過濾液濃縮，得到固體之標題化合物(2.2 克，100%)。

B. [3-甲氧基-2-(2-萘-2-基-乙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯

1b: 將 A 部份製備之 **1a** (0.413 克, 1.74 毫莫耳)、2-萘基醋酸(0.32 克, 1.74 毫莫耳)、1-羥基苯並三唑水合物(0.53 克, 3.5 毫莫耳)及 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(0.83 克, 4.3 毫莫耳)在無水 DMF (4 毫升)之混合物在 RT 攪拌過夜，倒入 H_2O (40 毫升)並用 EtOAc (2x60 毫升)萃取，將合併的 EtOAc 萃取液用鹽水清洗，經由 $MgSO_4$ 乾燥，過濾並濃縮後得到粗油，管柱層析法後得到白色固體之標題化合物(0.5 克，70%)。

C. [3-甲氧基-2-(2-萘-2-基-乙基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯 **1c** 及 3-甲氧基-(2-萘-2-基-乙基)-苯-1,2-二胺 **1d**: 在 B 部份製備之 **1b** (0.423 克, 1.04 毫莫耳)於無水四氫呋喃(30 毫升)之冷卻($0^\circ C$)溶液中緩慢加入硼烷四氫呋喃複合物(1M 溶液, 2 毫升)，將反應混合物在迴流攪拌 2 小時，冷卻至 $0^\circ C$ 並緩慢加入 1N NaOH 溶液(3 毫升)，加入水(5 毫升)並將混合物在 RT 攪拌過夜，將混合物用水(50 毫升)稀釋並將水性混合物用醋酸乙酯(2x60 毫升)萃取，將合併的有機萃取液用鹽水清洗，經由 $MgSO_4$ 乾燥，濃縮並層析(矽膠，EtOAc/己烷; 1:4 比例)而得到無色油之標題化合物[3-甲氧基-2-(2-萘-2-基-乙基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯 **1c** (0.26 克，64%)，及白色固體之 3-甲氧基-(2-萘-2-基-乙基)-苯

-1,2-二胺 1d (80 毫克, 20%)。

D. 7-甲氧基-1-(2-萘-2-基-乙基)-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮 1e: 將在 C 部份製備之 1c (0.48 克, 1.2 毫莫耳)及 K_2CO_3 (0.24 克, 1.5 毫莫耳)於 DMF (10 毫升)之混合物在 $150^\circ C$ 之油浴中加熱 1.5 小時, 冷卻至 RT, 倒入 H_2O (30 毫升), 在 RT 攪拌 20 分鐘並過濾後得到粗固體產物, 將固體用 Et_2O 清洗並乾燥後得到灰色固體之標題化合物 (0.28 克, 72%)。

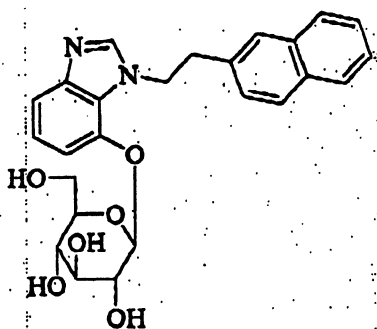
E. 7-羥基-1-(2-萘-2-基-乙基)-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮 1f: 將在 D 部份製備之 1e (0.28 克, 0.88 毫莫耳)於二氯甲烷 (50 毫升)之混合物冷卻至 $-78^\circ C$ 並緩慢加入三溴化硼 (在 CH_2Cl_2 之 1M 溶液, 4.4 毫升), 將反應混合物在 $-78^\circ C$ 攪拌 30 分鐘後緩慢溫熱至 RT 並在 RT 攪拌 24 小時, 逐滴加入 1M HCl 溶液 (5 毫升)及冰 H_2O (50 毫升), 在減壓下將二氯甲烷去除並將水性混合物用 EtOAc (2x60 毫升)萃取, 將合併的 EtOAc 萃取液用鹽水清洗, 經由 $MgSO_4$ 乾燥並濃縮後得到黃色固體之標題化合物 (0.267 克, 100%)。

F. 2-[3-(2-萘-2-基-乙基)-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷 1: 在 E 部份製備之 1f (0.26 克, 0.87 毫莫耳)於 DMF (5 毫升)之溶液中加入碳酸鉀 (0.30 克, 2.2 毫莫耳), 隨後加入 2,3,4,6-四-O-乙醯基- α -D-吡喃葡萄糖溴 (0.54 克, 1.3 毫莫耳), 將反應混合物在室溫攪拌 24 小時, 然後將固體過濾並用醋酸乙酯清洗, 將醋酸乙酯溶液用水及鹽水清洗, 經由 $MgSO_4$ 乾燥並在真空濃縮, 將殘留物層析 (矽膠, EtOAc/己烷; 3:2)而得到固體之純產物 (24%-以回收的起始物質為基準), 將固體用甲醇 (3 毫升)稀釋並加入甲醇鈉 (在 MeOH 之 1M 溶液, 0.2 毫升), 將所得的溶液在 RT 攪拌 1 小時, 用水 (20 毫升)稀釋並蒸發將 MeOH 去除, 將水性混合物用 EtOAc (2x30 毫升)萃取, 將合併的 EtOAc 萃取液用鹽水清洗, 經由 $MgSO_4$ 乾燥並在真空濃縮, 將殘留物經由

層析法在矽膠上純化，用在氯仿中的 5% 甲醇流洗，得到白色固體之標題化合物 (0.023 克，57%)， ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.82-7.78 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 6.82-6.79 (dd, $J=6.25$ Hz, $J=2.31$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J=7.73$ Hz, 1H), 4.47-4.41 (m, 2H), 3.92 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.74-3.63 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 3H), 3.28-3.23 (m, 2H), MS: m/z (MH^+) 467。

實例 2

2-[3-(2-萘-2-基-乙基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷



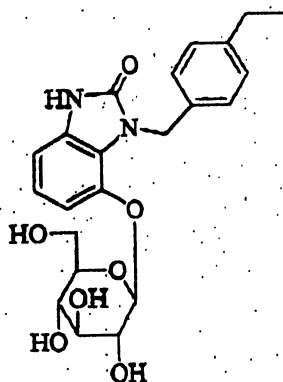
A. 7-甲氧基-1-(2-萘-2-基-乙基)-1H-苯並咪唑 **2a**：在實例 1 之 C 部份製備之 **1d** (0.66 克，2.26 毫莫耳) 及原甲酸三乙酯 (0.45 毫升，2.71 毫莫耳) 中加入催化量之對-甲苯磺酸，將混合物在 120°C 之油浴中加熱 5 小時後冷卻至 RT，將殘留物經由層析法純化 (矽膠，在己烷中的 10% EtOAc)，得到標題化合物 (0.513 克，75%)。

B. 2-[3-(2-萘-2-基-乙基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷 **2**：將先前步驟製備之化合物 **2a** 根據 E 至 F 部份揭示之相同方法去甲基化後葡基化，得到標題化合物， ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.79-7.68 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.13-7.15 (m, 4H), 5.24 (d, $J=7.91$ Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.96-3.92 (dd, $J=11.9$ Hz, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.77-3.65 (m, 2H), 3.57-3.33 (m, 5H), MS: m/z (MH^+) 451。

實例 3

2-[3-(4-乙基-苄基)-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮-4-基氧基]- β -D-吡喃

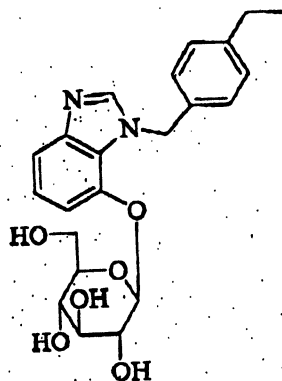
葡糖苷



A. [2-(4-乙基-苯甲醯基胺基)-3-甲氧基-苯基]-胺基甲酸第三丁酯

3a：苄基三乙胺(1.3 毫升， 9.45 毫莫耳)於二氯甲烷(40 毫升)之溶液中逐滴加入 4-乙基苯甲醯氯(1.06 毫升， 6.3 毫莫耳)，將所得的混合物在 RT 攪拌 6.25 小時，倒入水(50 毫收)並將液層分離，將有機層經由 MgSO_4 乾燥，過濾並濃縮後在定量下得到標題化合物之粗混合物。

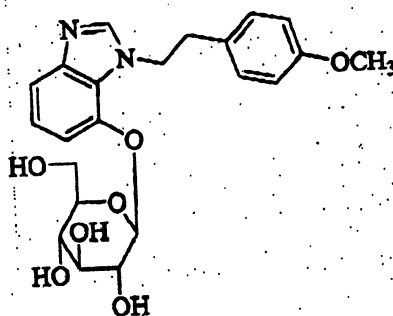
B. [2-(4-乙基-苄基胺基)-3-甲氧基-苯基]-胺基甲酸第三丁酯(**3b**)及 N2-(4-乙基-苄基)-3-甲氧基-苯-1,2-二胺 **3c**：將先前步驟製備之化合物 **3a** 使用實例 1 之 C 部份揭示之相同方法用硼烷四氫呋喃複合物處理，在定量下得到標題化合物。C. 2-[3-(4-乙基-苄基)-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮-4-基氧基]- β -D-吡喃葡糖苷(**3**)：相同於實例 1 之 D-E 部份揭示之方法，用先前步驟製備之 **3b** 取代 **1c**，製備標題化合物， ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.24 (d, $J=7.90$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.14$ Hz, 2H), 7.02-6.93 (m, 2H), 6.80 (d, $J=7.69$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J=15.51$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J=15.61$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J=7.33$ Hz, 1H), 3.90-3.86 (dd, $J=1.93$ Hz, $J=12.05$ Hz, 1H), 3.69-3.66 (dd, $J=5.53$ Hz, $J=12.00$ Hz, 1H), 3.51-3.36 (m, 4H), 2.59 (q, 2H), 1.19 (t, 3H), MS: m/z (MH^+) 431。實例 42-[3-(4-乙基-苄基)-3H-苯並咪唑-2-酮-4-基氧基]- β -D-吡喃葡糖苷



2-[3-(4-乙基-苄基)-3H-苯並咪唑-2-基氧基]-β-D-吡喃葡萄糖苷 4：在實例 3 之 B 部份製備之化合物 3c 根據實例 2 之揭示用 3c 取代 1d 處理，得到標題化合物，¹HNMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.00 Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 5H), 7.09 (d, J=7.95 Hz, 1H), 5.86 (d, J=15.29 Hz, 1H), 5.61 (d, J=15.27 Hz, 1H), 5.09 (d, J=7.28 Hz, 1H), 3.89 (d, J=11.91 Hz, 1H), 3.71-3.67 (dd, J=5.48 Hz, J=11.86 Hz, 1H), 3.55-3.36 (m, 4H), 2.59 (q, J=7.7 Hz, 2H), 1.18 (t, J=7.4 Hz, 3H), MS: m/z (MH⁺) 415。

實例 5

2-{3-[2-(4-甲氧基苄基)-乙基]-3H-苯並咪唑-4-基氧基}-β-D-吡喃葡萄糖苷



A. N-(2-羥基-6-硝基-苯基)-2-(4-甲氧基-苄基)-乙醯胺 5a：在商業化供應的 2-氨基-3-硝基酚(5 克, 32.4 毫莫耳)及三乙胺(9 毫升, 64.9 毫莫耳)於二氯甲烷(20 毫升)之混合物中緩慢加入對-甲氧基苄基乙醯氯(5 毫升, 32.4 毫莫耳)，將所得的混合物在 RT 攪拌過夜，倒入冰水(30 毫升)並加入 0.5M HCl 溶液(20 毫升)，再度加入 30

毫升二氯甲烷並將液層分離，將二氯甲烷層用水、鹽水清洗並經由 MgSO_4 乾燥，將溶液過濾並在減壓下將溶劑去除後得到深色固體之標題化合物(9.45 克，96%)。

B. N-[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-6-硝基-苯基]-2-(4-甲氧基-苯基)-乙醯胺 **5b**：在 A 部份製備之 **5a** (3.1 克，10.3 毫莫耳)及第三丁基二甲基矽烷基氯(1.86 克，12.3 毫莫耳)於無水 DMF (10 毫升)之冷卻(0°C)溶液中緩慢加入咪唑(1.7 克，25.7 毫莫耳)，持續在 0°C 攪拌 30 分鐘後在 RT 攪拌 3 小時，將所得的混合物倒入冰水(80 毫升)並用 Et_2O (2x80 毫升)萃取，將合併的乙醚萃取液經由 MgSO_4 乾燥並濃縮後，在定量下得到油之標題化合物。

C. N-[2-胺基-6-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-苯基]-2-(4-甲氧基-苯基)-乙醯胺 **5c**：將 B 部份製備之 **5b** (1.4 克，3.36 毫莫耳)於乙醇之溶液在 40 psi 之氫氣壓下用 10% Pd/C 氫化 4 小時，將觸媒經由矽藻土過濾並將過濾液在真空濃縮，經由從 Et_2O 再結晶，分離灰色固體之標題化合物(0.693 克，53%)。

D. 3-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-N2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-苯-1,2-二胺 **5d** 及 3-胺基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基胺基]-酚 **5e**：在 C 部份製備之 **5c** (0.693 克，1.8 毫莫耳)於無水四氫呋喃(20 毫升)之冷卻(0°C)溶液中緩慢加入硼烷四氫呋喃複合物(1M 溶液，2.7 毫升)，將反應混合物在迴流下攪拌 2 小時，冷卻至 0°C 並緩慢加入 1N NaOH 溶液(1.5 毫升)，加入水(5 毫升)並將混合物在 RT 攪拌過夜，將混合物用水(25 毫升)稀釋並將水性混合物用醋酸乙酯(2x30 毫升)萃取，將合併的有機萃取液用鹽水清洗，經由 MgSO_4 乾燥，濃縮並層析(矽膠， EtOAc /己烷；1:4 比例)後得到白色固體之標題化合物 **5d** (0.47 克，60%)及標題化合物 **5e** (0.7 克，35%)。

E. 7-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-1H-

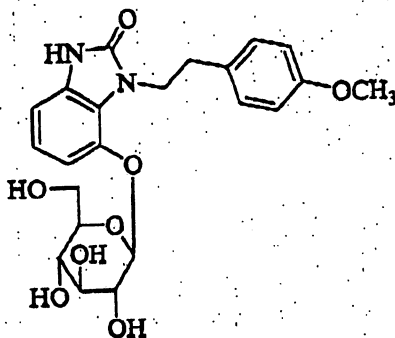
苯並咪唑 **5f**：在 D 部份製備之 **5d** (0.38 克，1.02 毫莫耳)及原甲酸三乙酯(0.23 毫升，1.23 毫莫耳)之混合物中加入催化量之對-甲苯磺酸，將混合物在 120℃ 之油浴中加熱 5 小時後冷卻至 RT，將殘留物經由層析法純化(矽膠, EtOAc/己烷； 1:4)後得到標題化合物(0.33 克，84%)。

F. 3-[4-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-3H-苯並咪唑-5-醇 **5g**：在 E 部份製備之 **5f** (0.30 克，0.78 毫莫耳)於無水四氫呋喃(10 毫升)之冷卻(0℃)溶液中加入四丁基氟化銨(2 毫升，1.96 毫莫耳)，將所得的混合物溫熱至 RT，攪拌 1.5 小時並加入水(15 毫升)，經由過濾收集固體沈澱物並在減壓下乾燥，得到褐色固體之標題化合物(0.206 克，99%)。

G. 2-{3-[2-(4-甲氧基苯基)-乙基]-3H-苯並咪唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡萄糖苷 **5**：根據實例 1 之 F 部份之揭示，經由用 2,3,4,6-四-O-乙醯基- α -D-吡喃葡萄糖溴處理 **5g** 而製備標題化合物， ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.59 (s, 1H), 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.21 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 3.65-3.45 (m, 5H), 3.27-3.12 (m, 2H), MS: m/z (MH^+) 431。

實例 6

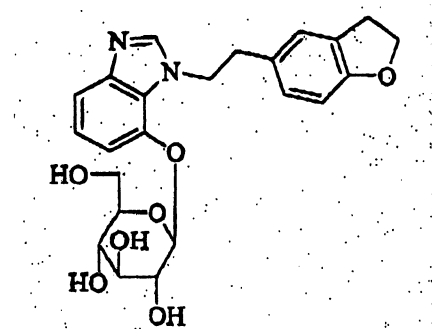
2-[3-(2-(4-甲氧基苯基)-乙基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷



- A. 7-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮 **6a**：將三光氣(0.40 克, 1.35 毫莫耳)添加至實例 5 之 D 部份製備之 **5d** (0.50 克, 1.35 毫莫耳)於無水 THF (20 毫升)之冷卻(0°C)溶液中，在 0°C 持續攪拌 30 分鐘後在 RT 攪拌 2 小時，緩慢加入飽和的 NaHCO₃ 溶液(60 毫升)並將混合物用 EtOAc (2x60 毫升)萃取，將合併的 EtOAc 萃取液用鹽水清洗並經由 MgSO₄ 乾燥，將混合物過濾並將過濾液在減壓下濃縮，得到固體之標題化合物(0.53 克, 98%)。
- B. 2-[3-(2-(4-甲氧基苯基)-乙基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]-β-D-吡喃葡萄糖苷 **6**：相同於實例 5 之 F 部份揭示之方法用 **6a** 取代 **5f** 且隨後根據實例 1 之 F 部份之揭示，經由用 2,3,4,6-四-O-乙醯基-α-D-吡喃葡萄糖溴處理而製備標題化合物，¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.17 (d, J=8.38 Hz, 2H), 7.03-6.98 (m, 2H), 6.84-6.78 (m, 3H), 5.14 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.37-4.26 (m, 2H), 3.90 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.62-3.43 (m, 4H), 3.14-2.96 (m, 2H), MS: m/z (MH⁺) 447。

實例 7

2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-3H-苯並咪唑-4-基氧基}-β-D-吡喃葡萄糖苷



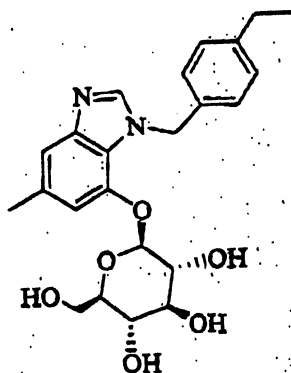
A. 2-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基胺基]-3-硝基酚 **7a**：將 2-胺

基-3-硝基酚(1.0 克, 6.6 毫莫耳)、(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-醋酸(1.07 克, 6.5 毫莫耳; Dunn, et al. J. Med. Chem. 1986, 29, 2326)、1-羥基苯並三唑水合物(3.0 克, 19.5 毫莫耳)及 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(3.73 克, 19.5 毫莫耳)於無水 DMF (10 毫升)之混合物在 RT 攪拌過夜, 倒入 H₂O (80 毫升)並用 EtOAc (2x80 毫升)萃取, 將合併的 EtOAc 萃取液用鹽水清洗, 經由 MgSO₄ 乾燥, 過濾並濃縮後得到粗油, 管柱層析法後得到白色固體之標題化合物(0.3 克, 15%)。

B. 2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-3H-苯並咪唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡糖苷 **7**: 相同於實例 5 之 F 至 G 部份揭示之方法, 用先前步驟製備之 **7a** 取代 **5a** 而製備標題化合物, ¹HNMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ 7.71 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 3H), 6.87 (d, J=7.98 Hz, 1H), 6.58 (d, J=8.14 Hz, 1H), 5.24 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.79-4.75 (m, 2H), 4.59-4.45 (m, 5H), 3.89 (d, J=11.95 Hz, 1H), 3.77-3.54 (m, 5H), 3.16-3.08 (m, 4H), MS: m/z (MH⁺) 443。

實例 8

2-[3-(4-乙基-苄基)-6-甲基-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡糖苷



A. 4-乙基-N-(2-羥基-4-甲基-苄基)-苄醯胺 **8a**: 在商業化供應的 2-氨基-5-甲基酚(6 克, 48.7 毫莫耳)及三乙胺(7 毫升, 97.4 毫莫耳)於二氯甲烷(80 毫升)之溶液中逐滴加入 4-乙基苄甲醯氯(7.2 毫

- 升, 48.7 毫莫耳), 將所得的混合物在 RT 攪拌 2 小時, 倒入水(100 毫升)並將液層分離, 將二氯甲烷層用稀釋的 HCl 溶液清洗後用 H₂O 清洗並經由 MgSO₄ 乾燥, 將混合物過濾並濃縮至乾後得到半固體, 從己烷再結晶後在定量下得到固體之標題化合物。
- B. 4-乙基-N-(2-甲氧基-4-甲基-苯基)-苄醯胺 **8b**: 將甲基碘(1.2 毫升, 19.2 毫莫耳)逐滴添加至在 A 部份製備之 **8a** (4.0 克, 15.7 毫莫耳)及碳酸鉀(5 克, 36.2 毫莫耳)於 DMF (20 毫升)之混合物, 將所得的混合物在 RT 攪拌 6 小時後加入水(60 毫升), 將水性混合物用 Et₂O (2x60 毫升)萃取, 將合併的 EtOAc 萃取液經由 MgSO₄ 乾燥, 在真空濃縮及層析(矽膠, 在己烷中的 3% EtOAc)後得到標題化合物(3.58 克, 85%)。
- C. N-(5-溴-2-甲氧基-4-甲基-苯基)-4-乙基-苄醯胺 **8c**: 在 B 部份製備之 **8b** (3.58 克, 13.3 毫莫耳)及碘(3 粒結晶)於四氯化碳(100 毫升)之溶液中緩慢加入溴(0.75 毫升, 14.6 毫莫耳), 再度加入 100 毫升四氯化碳並將所得的懸浮液在 RT 攪拌 6 小時, 將混合物倒入 10% 亞硫酸鈉溶液(400 毫升), 加入二氯甲烷(200 毫升)並將液層分離, 將有機層用飽和的 NaHCO₃ (1x)清洗, 經由 MgSO₄ 乾燥, 過濾並在真空濃縮, 用己烷沈澱並經由過濾分離, 得到白色固體產物之標題化合物(3.1 克, 67%)。
- D. N-(3-溴-6-甲氧基-4-甲基-2-硝基-苯基)-4-乙基-苄醯胺 **8d**: 將四氫硼酸硝鎘(0.434 克, 3.3 毫莫耳)一次整份添加至在 C 部份製備之 **8c** (1.13 克, 3.2 毫莫耳)於乙腈之冷卻(0°C)溶液, 將所得的混合物在 0°C 攪拌 11 分鐘後在 RT 攪拌 15 分鐘, 加入 H₂O (30 毫升), 經由過濾收集固體沈澱物並在減壓下乾燥, 得到灰色固體之標題化合物(0.93 克, 73%)。
- E. N-(2-胺基-6-甲氧基-4-甲基-苯基)-4-乙基-苄醯胺 **8e**: 將在 D 部份製備之 **8d** (1.2 克, 3.1 毫莫耳)及 K₂CO₃ (0.5 克, 3.6 毫莫耳)

於乙醇之溶液在 40 psi 之氫氣壓下用 10% Pd/C 氫化 6 小時，將觸媒經由矽藻土過濾並將過濾液在真空濃縮，將殘留物用 EtOAc (30 毫升)稀釋，用 H₂O (1x30 毫升)清洗並經由 MgSO₄ 乾燥，將混合物過濾並濃縮後得到固體之標題化合物(0.728 克，83%)。

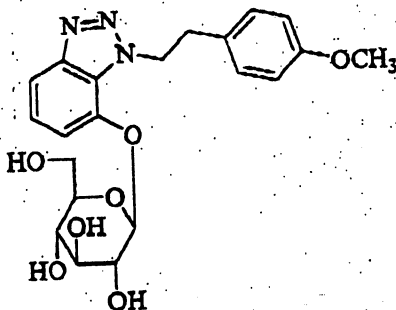
F. N2-(4-乙基-苄基)-3-甲氧基-5-甲基-苯-1,2-二胺 **8f**：在 E 部份製備之 **8e** (0.69 克，2.4 毫莫耳)於無水四氫呋喃(25 毫升)之冷卻(0 °C)溶液中緩慢加入硼烷四氫呋喃複合物(1M 溶液，4.8 毫升)，將反應混合物在 RT 攪拌 6 小時，冷卻至 0 °C 並緩慢加入 1N NaOH 溶液(1.5 毫升)，加入水(5 毫升)並將混合物在 RT 攪拌過夜，將混合物用水(25 毫升)稀釋並將水性混合物用醋酸乙酯(2x30 毫升)萃取，將合併的有機萃取液用鹽水清洗，經由 MgSO₄ 乾燥，濃縮及層析(矽膠，EtOAc/己烷；1:4 比例)後得到白色固體之標題化合物(0.31 克，46%)。

G. 1-(4-乙基-苄基)-7-甲氧基-5-甲基-1H-苯並咪唑 **8g**：在 F 部份製備之 **8f** (0.275 克，1.0 毫莫耳)及原甲酸三乙酯(0.20 毫升，1.2 毫莫耳)之混合物中加入催化量之對-甲苯磺酸，將混合物在 120 °C 之油浴中加熱 3 小時後冷卻至 RT，將殘留物經由層析法純化(矽膠，EtOAc/己烷；1:4)後得到標題化合物(0.253 克，88%)。

H. 2-[3-(4-乙基-苄基)-6-甲基-3H-苯並咪唑-4-基氧基]-β-D-吡喃葡萄糖苷 **8**：根據實例 1 之 E 至 F 部份之揭示，用 **8g** 取代 **1e** 而製備標題化合物，¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.21-7.14 (m, 5H), 6.95 (s, 1H), 5.81 (d, J=15.4 Hz, 1H), 5.58 (d, J=15.2 Hz, 1H), 5.07 (d, J=7.37 Hz, 1H), 3.88-3.92 (dd, J=12.1 Hz, J=2.2 Hz, 1H), 3.66-3.71 (dd, J=12.0 Hz, J=5.8 Hz, 1H), 3.52-3.37 (m, 4H), 2.63-2.58 (q, J=7.45 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.19 (t, J=7.62 Hz, 3H), MS: m/z (MH⁺) 429。

實例 9

2-{3-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-3H-苯並三唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡萄糖苷

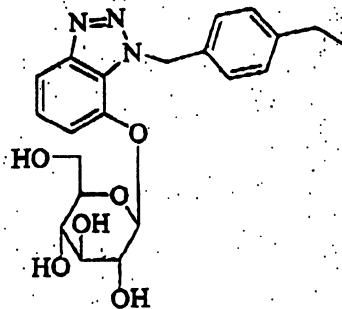


A. 3-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-3H-苯並三唑-4-醇(9a)：在實例 5 之 D 部份製備之 5e (0.49 克，1.9 毫莫耳)於 3N HCl 溶液(20 毫升)之冷卻(0°C)混合物中快速加入亞硝酸鈉(0.152 克，2.0 毫莫耳)，將所得的混合物在 0°C 攪拌 1.5 小時，用 3N NaOH 溶液中中和至 pH 6 並用 H₂O (40 毫升)稀釋，將水性混合物用 EtOAc (2x60 毫升)萃取，將合併的 EtOAc 萃取液經由 MgSO₄ 乾燥，過濾並在真空濃縮，將殘留物經由層析法純化(矽膠，10% EtOAc/己烷)後得到標題化合物(0.25 克，49%)。

B. 2-{3-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-3H-苯並三唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡萄糖苷(9)：相同於實例 1 之 F 部份之揭示，經由用 2,3,4,6-四-O-乙醯基- α -D-吡喃葡萄糖溴處理 9a 而製備標題化合物，¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.59 (d, J=8.12 Hz, 1H), 7.35 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.67 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.51 Hz, 2H), 6.79 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.24 (d, J=7.95 Hz, 1H), 5.17 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 3.93 (d, J=12.02 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 3H), 3.28-3.26 (m, 2H), MS: m/z (MH⁺) 432。

實例 10

2-[3-(4-乙基-苄基)-3H-苯並三唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷



- A. 1-(4-乙基-苄基)-7-甲氧基-1H-苯並三唑 **10a**: 在實例 3 之 B 部份製備之 **3c** (1.3 克, 5.1 毫莫耳) 於 3N HCl 溶液 (40 毫升) 之冷卻 (0 °C) 混合物中快速加入亞硝酸鈉 (0.39 克, 5.6 毫莫耳), 將所得的混合物在 0 °C 攪拌 2 小時, 用 3N NaOH 溶液中中和至 pH 6 並用 H₂O (100 毫升) 稀釋, 將水性混合物用 EtOAc (3x60 毫升) 萃取, 將合併的 EtOAc 萃取液經由 MgSO₄ 乾燥, 過濾並在真空濃縮, 將殘留物經由層析法純化 (矽膠, 10% EtOAc/己烷) 後得到標題化合物 (0.69 克, 51%)。
- B. 3-(4-乙基-苄基)-3H-苯並三唑-4 醇 **10b**: 將 A 部份製備 **10a** (0.69 克, 2.58 毫莫耳) 於二氯甲烷 (20 毫升) 之混合物冷卻至 -78 °C 並緩慢加入三溴化硼 (在 CH₂Cl₂ 之 1M 溶液; 10 毫升), 將反應混合物在 -78 °C 攪拌 30 分鐘後緩慢溫熱至 RT 並在 RT 攪拌 24 小時, 逐滴加入 1M HCl 溶液 (20 毫升) 及冰 H₂O (20 毫升), 在減壓下將二氯甲烷去除並將水性混合物用 EtOAc (3x30 毫升) 萃取, 將合併的 EtOAc 萃取液用鹽水清洗, 經由 MgSO₄ 乾燥並濃縮, 得到黃色固體之標題化合物 (0.5 克, 77%)。
- C. 2-[3-(4-乙基-苄基)-3H-苯並三唑-4-基氧基]-β-D-吡喃葡萄糖苷 **10c**: 在 B 部份製備之 **10b** (0.4 克, 1.58 毫莫耳) 於 MeOH (10 毫升) 之溶液中加入氫氧化鋰 (0.42 克, 1.74 毫莫耳) 並將溶液在 RT 攪拌, 經 5 分鐘後, 將溶液蒸發至乾, 將殘留物用 DMF (12 毫升) 稀釋後加入 2,3,4,6-四-O-乙醯基-α-D-吡喃葡萄糖溴 (3.25 克,

7.91 毫莫耳), 將反應混合物在 RT 攪拌過夜後, 加入碳酸鉀(2.2 克, 1.58 毫莫耳)及 MeOH (5 毫升)並在 RT 攪拌過夜, 將所得的溶液倒入水(50 毫升)並用 EtOAc (3x50 毫升)萃取產物, 加入乙醚並將有機萃取液用水(4x50 毫升)及鹽水清洗, 將合併的萃取液經由 MgSO_4 乾燥, 過濾並在真空濃縮, 將殘留物經由層析法純化(矽膠, 二氯甲烷: 甲醇, 97:3), 得到白色固體之標題化合物(0.1 克, 15%), ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.60 (d, $J=7.78$ Hz, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.14 (d, $J=8.09$ Hz, 2H), 6.17 (d, $J=15.04$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J=15.06$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J=7.70$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J=1.95$ Hz, $J=12.13$ Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.51 (m, 3H), 2.59 (q, $J=7.64$, $J=15.19$, 2H), 1.17 (t, $J=7.59$, 3H), MS: m/z (MH^+) 416。

H. 生物實例

實例 1

材料及方法

複製人類 SGLT1 及人類 SGLT2 cDNAs 並建立哺乳動物表現載體: 從人類小腸複製人類 SGLT1 cDNA (Genbank M24847), 從人腎臟複製人類 SGLT2 cDNA (Genbank M95594), 兩種全 cDNAs 再複製至 pcDNA 並接著查驗構造之完整性。

產生穩定表現人類 SGLT1 或人類 SGLT2 之 CHO-K1 細胞: CHO-K1 細胞之轉染是使用 DMRIE-C 試劑(Life Technologies, Gaithersburg, MD)進行, 然後在 400 微克/毫升之抗生素 G418 (Gibco-BRL, Grand Island, NY)存在下選擇轉染物, 使用下文說明之功能測試法鑑定個別的複製物。

用於鈉依賴性葡萄糖運載之細胞基準測試法: 穩定表現人類 SGLT1 或 SGLT2 之細胞系隨後用於 Na^+ -依賴性葡萄糖攝取之功能分析, 簡要地說, 在每槽 65,000 個細胞之密度下在 96-槽培養皿中放入細胞並使其生長 48 小時, 隨後將細胞用 Assay Buffer (50 毫莫

耳濃度 HEPES pH 7.4、20 毫莫耳濃度 Tris、5 毫莫耳濃度 KCl、1 毫莫耳濃度 $MgCl_2$ 、1 毫莫耳濃度 $CaCl_2$ 及 137 毫莫耳濃度 NaCl) 清洗一次並在有或無 NaCl 存在下用化合物處理 15 分鐘，然後根據先前敘述(Peng, H. and Lever J.E. Post-transcriptional regulation of Na⁺/glucose cotransporter (SGLT1) gene expression in LLC-PK1 cells. J Biol Chem 1995;270:20536-20542)，使用特定用於鈉依賴性葡萄糖運載體之非代謝性葡萄糖同系物之 ^{14}C - α -甲基吡喃葡糖苷 (AMG, Sigma, St. Louis, MO) 標示細胞，經 2 小時後，將標示後的細胞用冰冷的 PBS 清洗 3 次，抽吸後，使用 Microscint 20 (Packard, Meriden, CT) 溶解細胞並經由測量放射活性而定量鈉依賴性 ^{14}C -AMG 攝取，在 TopCount (Packard, Meriden, CT) 計數培養皿，結果表示為從代表性實驗之抑制%或 IC_{50} 值，功能測試法之變異性通常是在 20% 內。

實例 2

功效之活體內測試法

從 Charles River 得到雄性 Zucker Diabetic Fatty (ZDF) 大鼠(7-8 週)，在溫度控制的房間內將動物保持在 12-小時亮/暗週期，無限制供應動物食物(標準老鼠食物 Purina 5008)及水，開始實驗前將動物禁食 12 小時，進行實驗之早上，經由口服管飼法將動物用藥媒劑(0.5% 甲基纖維素)或化合物(1 毫升/公斤)，經 1 小時後，使動物接受口服葡萄糖刺激(4 毫升/公斤之 50% 溶液)並立即放入代謝籠內，無限制供應動物水並每 4 小時收集尿液，使用 Trinder Reagent (Sigma) 定量尿中葡萄糖。

實例 3

對血漿葡萄糖、血漿胰島素、血漿甘油三酯、血漿自由態脂肪酸、肝重量及體重之效應

為了檢視 SGLT 抑制劑結合 RXR 刺激劑之效應，將雌性 db/db

小鼠(6-7 週/Jackson Labs, ME)每天用媒劑(0.5%甲基纖維素)、RXR 刺激劑(0.1-10 mpk (毫克/公斤))、SGLT 抑制劑(100 mpk)或 RXR 刺激劑加上 SGLT 抑制劑處理經 11 天，在 10 毫升/公斤體重之體積下，經由口服管飼法使小鼠(n=8 隻動物/組)接受測試化合物或媒劑，在用藥前 1 天、第 4、8 及 11 天記錄體重，最後給藥經 18 小時後，將小鼠秤重並用 CO₂/O₂ (70:30)麻醉，然後經由後眼眶靜脈穿孔抽血至 2 毫升肝素化在冰上的聚丙烯試管，然後將血漿樣本測試葡萄糖、胰島素、甘油三酯、及自由態脂肪酸，將肝切片，秤重並冷凍。

SGLT 抑制劑及 RXR 刺激劑具有獨特的作用機制，根據測量的血漿葡萄糖、血漿胰島素、血漿自由態脂肪酸或血漿甘油三酯或其組合降低，當 RXR 刺激劑結合 SGLT 抑制劑使用時，可以在較低的濃度觀察到改進的血糖控制，因此，RXR 刺激劑對上述參數之效應在劑量-回應曲線左移變得很明顯，此外，當與 SGLT 抑制劑一起提供時，用 RXR 刺激劑處理後的體重增加較不明顯，因為 SGLT 抑制劑促進葡萄糖之尿液排泄且從身體失去熱量是經由體重降低或體重增加證明，而且，因為 SGLT 抑制劑促進溫和的利尿，用 RXR 刺激劑處理後經常觀察到的水腫(及水腫性體重增加)較不明顯或沒有，減少達到功效所需的 RXR 刺激劑之量導致改進副作用情形，減少的副作用可包括例如脂肪肝、肝重量增加、體重增加、心臟重量增加、水腫、心臟肥大、肝臟肥大、低血糖症或毒肝性或其任何組合。

實例 4

對血漿葡萄糖、HbA1c、血球比容、血漿胰島素、血漿甘油三酯、血漿自由態脂肪酸、總膽固醇、HDL、血漿藥劑量、肝重量、心臟重量、脂肪含量及體重之效應

為了檢視 SGLT 抑制劑結合 RXR 刺激劑之效應，將雄性 ZDF 大鼠(6 週/GMI)每天用媒劑(0.5%甲基纖維素)、RXR 刺激劑(0.1

mpk-10 mpk)、SGLT 抑制劑(3-100 mpk)或 RXR 刺激劑加上 SGLT 抑制劑處理經 28 天，在 2 毫升/公斤體重之體積下，經由口服管飼法使小鼠($n=8$ 隻動物/組)接受測試化合物或媒劑，在用藥前 1 天、及研究期間每週兩次記錄體重，最後給藥前一天，將動物禁食過夜，最後給藥經 1 小時後，將大鼠秤重並用 CO_2/O_2 (70:30)麻醉，然後經由後眼眶靜脈穿孔抽血至 2 毫升肝素化在冰上的聚丙烯試管，然後使大鼠接受葡萄糖刺激(口服 2 克/公斤)並放入代謝籠內用於尿液收集(4 小時)，然後將動物殺死並將附帶的脂肪墊、肝臟及心臟切片、秤重並冷凍用於組織學檢視，然後將血漿樣本測試葡萄糖、HbA1c、胰島素、血球比容、血漿藥劑量、總膽固醇、HDL、自由態脂肪酸及甘油三酯，測量尿液體積及尿中葡萄糖、蛋白質、體積滲莫耳濃度、電解質(Na、K、Cl)、BUN 及肌酸酐。

SGLT 抑制劑及 RXR 刺激劑具有獨特的作用機制，根據測量的血漿葡萄糖、HbA1c、血漿胰島素、或血漿甘油三酯或其組合降低，當 RXR 刺激劑結合 SGLT 抑制劑使用時，可以在較低的濃度觀察到改進的血糖控制，因此，RXR 刺激劑對上述參數之效應在劑量-回應曲線左移變得很明顯，此外，當與 SGLT 抑制劑一起提供時，用 RXR 刺激劑處理後的體重增加較不明顯，因為 SGLT 抑制劑促進葡萄糖之尿液排泄且從身體失去熱量是經由體重降低或體重增加證明，而且，因為 SGLT 抑制劑促進溫和的利尿，用 RXR 刺激劑處理後經常觀察到的水腫(及水腫性體重增加)較不明顯或沒有，此可經由減少 RXR 刺激劑誘發增加心臟重量而證明，減少達到功效所需的 RXR 刺激劑之量導致改進副作用情形，減少的副作用可包括例如脂肪肝、肝重量增加、體重增加、心臟重量增加、水腫、心臟肥大、肝臟肥大、低血糖症或毒肝性或其任何組合。

上述實例也可顯示口服用藥 SGLT 抑制劑結合抗糖尿病藥劑例如 RXR 調節劑，可以改進糖尿病之其他標記包括糖基化的血紅素

(Hgb A1C)量，具體地說，與單獨用藥一或多種 RXR 調節劑比較，口服用藥 SGLT 抑制劑結合一或多種 RXR 調節劑可以降低體重或體重增加以及肝臟重量或肝臟重量增加。

據此，對於治療糖尿病，特別是第 II 型糖尿病，或 X 症候群，可以使用式(III)化合物結合一或多種抗糖尿病藥劑例如增加胰島素敏感性之 RXR 調節劑，包括用藥範圍是每天一或兩次約 25 至 1000 毫克的重複口服劑量之式(III)化合物及在結合有效劑量的重複劑量之抗糖尿病藥劑，從事此藝者根據標準給藥指引，可以輕易地決定本文揭示的抗糖尿病藥劑之結合有效劑量，具體地說，此種組合用藥可以在受治療者中有效地達到降低體重、體重增加、肝臟重量或肝臟重量增加。

此外，一種包括(a)用藥至受治療者結合有效量之葡萄糖再吸收抑制劑，及(b)用藥至受治療者結合有效量之抗糖尿病藥劑例如 RXR 調節劑之方法，可以在對其有需要之受治療者中用於降低體重、體重增加或肝臟重量，其中組合用藥可以在任何順序進行且組合的結合有效量可提供所要的醫療效應。

而且，一種包括(a)用藥至受治療者結合有效量之葡萄糖再吸收抑制劑，及(b)用藥至受治療者結合有效量之抗糖尿病藥劑之方法，可用於控制患有糖尿病、X 症候群、或其相關的病症或併發症的受治療者之體重、體重增加、肝臟重量或肝臟重量增加，其中組合用藥可以在任何順序進行且組合的結合有效量可提供所要的醫療效應。

從事此藝者可以很容易地決定用藥之最適化劑量，且將根據使用的特定化合物、用藥模式、製劑之強度及疾病情形之進展而變化，此外，與被治療的特定病人相關之因子，包括病人性別、體重、飲食、用藥時間及同時存在的疾病，將導致需要調整給藥量。

雖然上述說明揭示本發明之原理，提供實例用於說明之目的，

當然實施本發明包括全部常見的改變、調整及/或修改，且包含在下列申請專利範圍或其同等物之範圍內。

表 3

實例編號	CHOK-SGLT1	CHOK-SGLT2
	IC ₅₀ (微莫耳濃度)	IC ₅₀ (微莫耳濃度)
7	0.70	0.038
4	1.12	0.016
8	1.12	0.061
5	61%抑制@10 微莫耳濃度	0.365
2	55%抑制@10 微莫耳濃度	0.334
9	40%抑制@10 微莫耳濃度	0.39
3	1%抑制@10 微莫耳濃度	1.02
1	0	31%抑制@10 微莫耳濃度
6	0	18%抑制@10 微莫耳濃度
10	0.59	0.008

五、中文發明摘要：

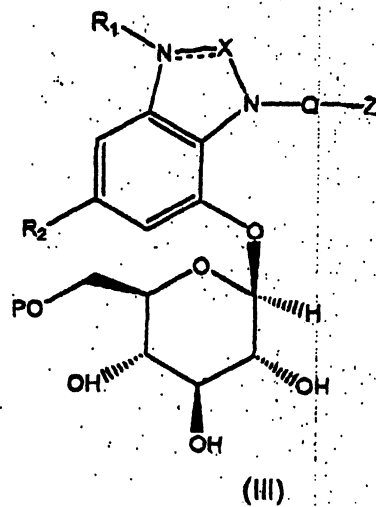
本發明係關於經取代之苯並咪唑-O-葡萄糖苷、苯並三唑-O-葡萄糖苷、及苯並咪唑酮-O-葡萄糖苷，含彼之組成物，及彼之使用方法，例如用於治療或預防糖尿病及 X 症候群。

六、英文發明摘要：

This invention relates to substituted benzimidazole-O-glucosides, benztriazole-O-glucosides, and benzimidazolone-O-glucosides, compositions containing them, and methods of using them, for example, for the treatment or prophylaxis of diabetes and Syndrome X.

十、申請專利範圍：

1.一種式(III)之化合物：



其中：

X 是 CH、N 或 C=O；

R₁ 是 H 或不存在；

R₂ 是 H、F、Cl、OCH₃、OCH₂CH₃、C₁₋₄ 烷基、CF₃、SCH₃、經取代或未經取代之苯基及 NR₃R₄；

R₃ 及 R₄ 是 H、C₁₋₆ 烷基、或與和其連接之氮原子一起形成視需要含 1-2 個獨立選自 O、S 及 N 的其他雜原子之 5-6 員雜環；

Q 是 -(CH₂)_n- 其中 n 是 1 或 2；

P 是 H、C₁₋₇ 鹼基、或 (C₁₋₆ 烷氧基) 羰基；且

Z 是經取代或未經取代且選自 C₃₋₇ 環烷基、苯基、含 1 或 2 個獨立選自 O、S 及 N 的雜原子之 5-或 6-員雜芳基、聯芳基及 9-或 10-員稠合的二環或稠合的雜二環基，其中該稠合的雜二環基含 1 至 4 個獨立選自 O、S 及 N 的雜原子；或其藥學上可接受的鹽。

2.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R¹ 是 H 或不存在。

3.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R² 是 H、甲基或乙基。

4.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Q 是 -(CH₂)_n- 且 n 是 1。

5.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 Z 是獨立地經 1 至 3 個獨立地選自 C₁₋₄ 烷氧基、苯氧基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、鹵基、

羥基、氟基、胺基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基磺醯基、 C_{1-4} 烷基亞磺醯基、 C_{1-4} 胺基烷基、單-及二(C_{1-4} 烷基)胺基、苯基、 C_{1-4} 烷基胺基磺醯基(SO_2NHR)、胺基-(烷基磺醯基)($-NH-SO_2R-$)、 C_{1-4} 二烷基胺基亞磺醯基($SONHRR$)、 C_{1-4} 烷基醯胺基($NHCOR$)、 C_{1-4} 烷基脲基($CONHR$)、含 1 至 3 個獨立選自 N、S 及 O 的雜原子之 5-6 員雜環之取代基取代, 且其中在 Z 上的取代基可再獨立地經 1 至 3 個獨立地選自 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、鹵基、羥基、氟基、胺基、單或二 C_{1-4} 烷基胺基及 C_{1-4} 烷基硫基之取代基取代。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中 Z 是 4-經取代之苯基、3,4-二經取代之苯基、二苯甲基、經取代或未經取代之噻吩基、聯芳基、苯並呋喃基、二氫苯並呋喃基、4-經取代之吡啶基、苯並[b]噻吩基、色滿基、苯並噻吩基、茚基、氫茚基、萘基或 2,3-二氫苯並[1,4]二噁烷基。

7. 根據申請專利範圍第 4 項之化合物, 其中 Z 是未經取代或經 1 至 2 個獨立地選自甲氧基、乙氧基、氟、氯、甲基、乙基、丙基、丁基及異丙基之取代基取代。

8. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中 Z 是聯苯基、4-(3-吡啶基)苯基、4-(2-噻吩基)苯基、4-(1H-咪唑-1-基)苯基、4-(1H-吡唑-1-基)苯基、(4-丙基)苯基、(4-乙基)苯基、(4-甲氧基苯基)、二氫苯並呋喃-5-基或二氫苯並呋喃-6-基。

9. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中 R_1 是不存在, X 是 CH 且 R_2 是 H、甲基、乙基或甲氧基。

10. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中 Q 是 $-(CH_2)_n-$, n 是 1 或 2; 且 R_2 是 H、甲基或乙基。

11. 根據申請專利範圍第 10 項之化合物, 其中 R_1 是不存在。

12. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中 R_1 是不存在; Q 是 $-(CH_2)_n-$; n 是 1 或 2 且 R_2 是 H、甲基或乙基; 且 Z 是 4-經取代之

苯基、3,4-二經取代之苯基、二苯甲基、經取代或未經取代之噻吩基、聯芳基、苯並呋喃基、二氫苯並呋喃基、4-經取代之吡啶基、苯並[b]噻吩基、色滿基、苯並噻吩基、茛基、氫茛基、萘基或2,3-二氫苯並[1,4]二噁烷基。

13.根據申請專利範圍第1項之化合物，其中Z是聯苯基、4-(3-吡啶基)苯基、4-(2-噻吩基)苯基、4-(1H-咪唑-1-基)苯基、4-(1H-吡唑-1-基)苯基、(4-丙基)苯基、(4-乙基)苯基、(4-甲氧基苯基)、二氫苯並呋喃-5-基或二氫苯並呋喃-6-基；且Z是未經取代或經1至2個獨立地選自甲氧基、乙氧基、氟、氯、甲基、乙基、丙基、丁基及異丙基之取代基取代。

14.根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-3H-苯並咪唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-乙基-苄基)-3H-苯並三唑-4-基氧基]- α -D-吡喃葡萄糖苷及2-[3-(4-乙基-苄基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- α -D-吡喃葡萄糖苷。

15.根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自2-[3-(4-乙基-苄基)-6-甲基-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-{3-[2-(4-甲氧基苯基)-乙基]-3H-苯並咪唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-{3-[2-(4-甲氧基苯基)-乙基]-3H-苯並三唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(2-萘-2-基-乙基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷及2-[3-(4-乙基-苄基)-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷。

16.根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自2-[3-(2-萘-2-基-乙基)-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷及2-[3-(2-(4-甲氧基苯基)-乙基)-1,3-二氫-苯並咪唑-2-酮-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷。

17.根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自2-[3-(5-乙基-噻吩-2-基甲基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、

2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-6-甲基-3H-苯並咪唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-噻吩-3-基-苄基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-吡唑-1-基-苄基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-吡啶-3-基-苄基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-吡咯-1-基-苄基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-咪唑-1-基-苄基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-(3-聯苯-4-基甲基-3H-苯並咪唑-4-基氧基)- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-乙基-苄基)-6-甲氧基-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-乙基-苄基)-6-三氟甲基-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-6-甲基-3H-苯並三唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-3H-苯並三唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡萄糖苷及 2-[3-(4-乙基-苄基)-6-甲基-3H-苯並三唑-4-基氧基]- β -D-吡喃葡萄糖苷。

18.根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自 2-[3-(4-乙基-苄基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- $\square$ -D-吡喃葡萄糖苷、2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-3H-苯並咪唑-4-基氧基}- β -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-乙基-苄基)-3H-苯並三唑-4-基氧基]- $\square$ -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-乙基-苄基)-6-甲基-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- $\square$ -D-吡喃葡萄糖苷、2-{3-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-3H-苯並三唑-4-基氧基}- $\square$ -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(5-乙基-噻吩-2-基甲基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- $\square$ -D-吡喃葡萄糖苷、2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-6-甲基-3H-苯並咪唑-4-基氧基}- $\square$ -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-噻吩-3-基-苄基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- $\square$ -D-吡喃葡萄糖苷、2-[3-(4-吡咯-1-基-苄基)-3H-苯並咪唑-4-基氧基]- $\square$ -D-吡喃葡萄糖苷、2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-6-甲基-3H-苯並咪唑-4-基氧基}- $\square$ -D-吡喃葡萄糖苷、2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-6-甲基-3H-苯並三唑-4-基氧基}- $\square$ -D-吡喃葡萄糖苷、2-{3-[2-(2,3-二氫-苯並呋喃-5-基)-乙基]-3H-苯並三唑-4-基氧基}- $\square$ -D-吡喃葡萄糖苷及 2-[3-(4-乙基-苄基)-6-甲基-3H-苯並三唑-4-基氧基]- $\square$ -D-吡喃葡萄糖苷。

- 19.一種醫藥組成物，其含根據申請專利範圍第 1、5、6、11、12、14、15、16、17 或 18 項之化合物及藥學上可接受之載劑。
- 20.根據申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物，其含根據申請專利範圍第 14 項之化合物及藥學上可接受之載劑。
- 21.一種在哺乳動物中治療糖尿病之方法，該方法包括將有效治療量根據申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物用藥至對此治療有需要之哺乳動物。
- 22.根據申請專利範圍第 21 項之方法，其中該糖尿病是第 II 型糖尿病。
- 23.一種在哺乳動物中用於降低血糖之方法，該方法包括將有效治療量根據申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物用藥至對此治療有需要之哺乳動物。
- 24.一種在哺乳動物中治療受損的葡萄糖耐受之方法，該方法包括將有效治療量根據申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物用藥至對此治療有需要之哺乳動物。
- 25.一種在哺乳動物中治療或抑制受損的葡萄糖耐受之方法，該方法包括將有效治療量根據申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物用藥至對此治療有需要之哺乳動物
- 26.一種在哺乳動物中用於降低體重指數、體重、或體脂肪百分比之方法，該方法包括將有效治療量根據申請專利範圍第 19 項之醫藥組成物用藥至對此治療有需要之哺乳動物。
- 27.根據申請專利範圍第 26 項之方法，其中該降低體重指數是一種用於治療肥胖或過重情形之方法。
- 28.一種在細胞中用於抑制鈉葡萄糖運載體之方法，其係經由將該細胞暴露至根據申請專利範圍第 1 項之化合物或其代謝物。
- 29.一種在受治療者中用於治療糖尿病或 X 症候群、或其相關的病症或併發症之方法，其包括
 - (a)將結合有效量的式(III)之葡萄糖再吸收抑制劑用藥至該受治療者；及
 - (b)將結合有效量的第二種抗糖尿病藥劑用藥至該受治療者，該共同用藥可在任何順序進行且組合的結合有效量可提供所

要的醫療效應。

30.根據申請專利範圍第 29 項之方法，其中第二種抗糖尿病藥劑是 RXR 刺激劑。

31.根據申請專利範圍第 29 項之方法，其中糖尿病或 X 症候群、或其相關的病症或併發症是選自 IDDM、NIDDM、IGT、IFG、肥胖症、視網膜病變、神經病變、腎病變、動脈粥樣硬化症、多囊性卵巢症候群、高血壓、缺血、中風、心臟病、應激性腸疾、發炎及白內障。

32.根據申請專利範圍第 29 項之方法，其中糖尿病或 X 症候群、或其相關的病症或併發症是 IDDM。

33.根據申請專利範圍第 29 項之方法，其中糖尿病或 X 症候群、或其相關的病症或併發症是 NIDDM。

34.根據申請專利範圍第 29 項之方法，其中糖尿病或 X 症候群、或其相關的病症或併發症是 IGT 或 IFG。

35.根據申請專利範圍第 29 項之方法，還包括將結合有效量的第三種抗糖尿病藥劑用藥至該受治療者。

36.根據申請專利範圍第 35 項之方法，其中第三種抗糖尿病藥劑是選自

(aa)胰島素，

(bb)胰島素類似物，

(cc)胰島素分泌調節劑，及

(dd)胰島素促分泌劑。

37.根據申請專利範圍第 29 項之方法，其中葡萄糖再吸收抑制劑是 SGLT 抑制劑。

38.根據申請專利範圍第 29 項之方法，其中葡萄糖再吸收抑制劑是 SGLT1 抑制劑。

39.根據申請專利範圍第 29 項之方法，其中葡萄糖再吸收抑制劑是

SGLT2 抑制劑。

40.根據申請專利範圍第 29 項之方法，其中葡萄糖再吸收抑制劑是式(III)之化合物或其光學異構物、對掌異構物、非對掌異構物、外消旋物或外消旋混合物、酯、前驅藥形式或其藥學上可接受的鹽。

41.根據申請專利範圍第 29 項之方法，其中 SGLT 抑制劑之結合有效量是從約 10 至 1000 毫克。

42.根據申請專利範圍第 29 項之方法，其中 SGLT 抑制劑之結合有效量是足以降低膳食後血糖移動之量。

43.一種在受治療者中用於抑制發生糖尿病或 X 症候群、或其相關的病症或併發症之方法，該方法包括

(a)將結合有效量的式(III)之葡萄糖再吸收抑制劑用藥至該受治療者；及

(b)將結合有效量的第二種抗糖尿病藥劑用藥至該受治療者，該共同用藥可在任何順序進行且組合的結合有效量可提供所要的醫療效應。

44.根據申請專利範圍第 43 項之方法，其中該發生是從糖尿病前狀態至 NIDDM。

45.一種醫藥組成物，其含式(III)之葡萄糖再吸收抑制劑、第二種抗糖尿病藥劑及藥學上可接受的載劑。

46.根據申請專利範圍第 43、44 或 45 項之醫藥組成物，其中葡萄糖再吸收抑制劑是 SGLT 抑制劑。

47.根據申請專利範圍第 43 項之醫藥組成物，其中葡萄糖再吸收抑制劑是 SGLT1 抑制劑。

48.根據申請專利範圍第 43 項之醫藥組成物，其中葡萄糖再吸收抑制劑是 SGLT2 抑制劑。

49.一種用於調製醫藥組成物之方法，其包括將葡萄糖再吸收抑制劑、第二種抗糖尿病藥劑及藥學上可接受的載劑調製在一起。

50.一種用於製造醫藥組成物之方法，其包括混合一或多種葡萄糖再吸收抑制劑結合第二種抗糖尿病藥劑用於製備藥劑供治療選自IDDM、NIDDM、IGT、IFG、肥胖症、視網膜病變、神經病變、腎病變、動脈粥樣硬化症、多囊性卵巢症候群、高血壓、缺血、中風、心臟病、應激性腸疾、發炎及白內障之情形。

51.一種在受治療者中用於抑制糖尿病前情形發展成糖尿病情形之方法，其包括

(a)將結合有效量的式(III)之葡萄糖再吸收抑制劑用藥至該受治療者；及

(b)將結合有效量的第二種抗糖尿病藥劑用藥至該受治療者，
該共同用藥可在任何順序進行且組合的結合有效量可提供所要的醫療效應。

52.根據申請專利範圍第51項之方法，其中該情形是IGT或IFG。

53.根據申請專利範圍第51項之方法，其中該抑制糖尿病前情形之發展是預防糖尿病前情形發展成糖尿病情形。

54.根據申請專利範圍第51項之方法，其中葡萄糖再吸收抑制劑是式(III)之化合物，視需要含一或多個羥基或二醇保護基，或其光學異構物、對掌異構物、非對掌異構物、外消旋物或外消旋混合物、酯、前驅藥形式或藥學上可接受的鹽。

(一)、本案指定代表圖爲：第_____圖 無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

