

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※

※ 申請案號：9714859

※ 申請日期：97.12.11

※IPC 分類

|      |       |         |
|------|-------|---------|
| C07H | 7/04. | 2006.01 |
| A61K | 31/70 | 2006.01 |
| A61P | 3/10. | 2006.01 |
| A61P | 3/04. | 2006.01 |
| A61P | 9/12. | 2006.01 |
| A61P | 9/10. | 2006.01 |
| A61P | 9/04. | 2006.01 |

## 一、發明名稱：(中文/英文)

苄基苯基環己烷衍生物及使用方法

BENZYLPHENYL CYCLOHEXANE DERIVATIVES AND METHODS  
OF USE

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商泰瑞克公司

THERACOS, INC.

代表人：(中文/英文)

愛德華 P 亞曼涂

AMENTO, EDWARD P.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國加州森尼維爾市單爾雷街550號

550 DEL REY AVE., SUNNYVALE, CA 94085-3528, U. S. A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

### 三、發明人：(共 11 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 陳淵偉  
CHEN, YUANWEI
2. 彭坤  
PENG, KUN
3. 張麗麗  
ZHANG, LILI
4. 呂彬華  
LV, BINHUA
5. 許百華  
XU, BAIHUA
6. 董佳家  
DONG, JIAJIA
7. 杜計燕  
DU, JIYAN
8. 馮焱  
FENG, YAN
9. 徐鵠  
XU, GE
10. 文森庫瑪 拉賈本  
RAJAPPAN, VASANTHAKUMAR
11. 布萊恩 席德  
SEED, BRIAN

國 籍：(中文/英文)

- |            |        |
|------------|--------|
| 1. 美國      | U.S.A. |
| 2. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 3. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 4. 中華人民共和國 | P.R.C. |
| 5. 中華人民共和國 | P.R.C. |

6. 中華人民共和國 P.R.C.
7. 中華人民共和國 P.R.C.
8. 中華人民共和國 P.R.C.
9. 中華人民共和國 P.R.C.
10. 印度 INDIA
11. 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；2007年12月13日；61/013,517

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 五、中文發明摘要：

本發明提供對鈉依賴性葡萄糖共轉運體 SGLT 具有抑制作用之化合物。本發明亦提供醫藥組合物，製備該等化合物之方法，合成中間物，及使用該等化合物獨立地或與其他治療劑組合用於治療受 SGLT 抑制影響之疾病及病狀的方法。

## 六、英文發明摘要：

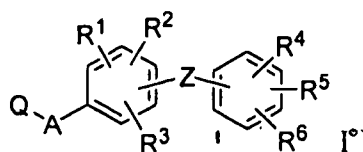
Provided are compounds having an inhibitory effect on sodium-dependent glucose cotransporter SGLT. The invention also provides pharmaceutical compositions, methods of preparing the compounds, synthetic intermediates, and methods of using the compounds, independently or in combination with other therapeutic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

**七、指定代表圖：**

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

**八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：**

## 九、發明說明：

本申請案主張2007年12月13日申請之美國臨時申請案第61/013,517號之權益，該案之揭示內容係以引用的方式併入本文中。

[關於在聯邦資助之研究及開發下所進行之發明之權利的聲明]

不適用

### 【先前技術】

根據世界衛生組織(World Health Organization)報導，全世界有約1.5億人患有糖尿病(diabetes mellitus)。糖尿病之兩種主要形式為1型糖尿病(其中胰腺不能產生胰島素)及2型糖尿病(其中身體不能對所產生之胰島素適當地反應(抗胰島素症))。2型糖尿病目前最為常見，其占有所有糖尿病病例之約90%。在兩種類型之糖尿病中，胰島素作用或對胰島素之適當反應之缺乏導致血糖含量增加(高血糖症)。與糖尿病相關之嚴重併發症包括視網膜病(導致視覺受損或失明)、心血管疾病、腎病、神經病、潰瘍及糖尿病足病。

患有1型糖尿病之個體目前需要胰島素療法。雖然在許多情況下，2型糖尿病可利用膳食及運動控制，但通常亦需要藥物干預。除約三分之一患有2型糖尿病之患者需要之胰島素之外，目前之抗糖尿病療法包括雙胍類(biguanide)(其減少肝臟中之葡萄糖產生且提高對胰島素之敏感性)、磺醯基脲類及美格列奈類(meglitinide)(其刺激胰

島素產生)、 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制劑(其減緩澱粉吸收及葡萄糖產生)及噻唑啉二酮類(其提高胰島素敏感性)。該等藥品通常組合使用，且即使如此亦無法提供充分血糖控制或可能產生不當副作用。該等副作用包括乳酸性酸中毒(雙胍類)、低血糖(磺醯基脲類)以及水腫及體重增加(噻唑啉二酮類)。因此，非常需要提供改良之血糖控制且無該等副作用之新穎抗糖尿病藥。

針對糖尿病及相關病症之治療性干預之一種有前景的標靶為腎臟之葡萄糖轉運系統。細胞葡萄糖轉運係藉由易化("被動")葡萄糖轉運體(GLUT)或鈉依賴性("主動")葡萄糖共轉運體(SGLT)進行。SGLT1主要見於腸刷狀緣，而SGLT2位於腎近端小管中，且據報導其負責大多數由腎臟達成之葡萄糖再吸收。新近研究表明抑制腎SGLT可為藉由提高尿中所排泄之葡萄糖之量治療高血糖症的有用方法(Arakawa K等人，Br J Pharmacol 132:578-86, 2001；Oku A等人，Diabetes 48:1794-1800, 1999)。以下新近發現進一步支持該治療方法之可能性：在家族性腎性糖尿之情況下存在SGLT2基因之突變，該家族性腎性糖尿為一種表面上良性症候群，其由在存在正常血清葡萄糖含量的情況下尿葡萄糖排泄及不存在常見腎功能障礙或其他疾病表徵(Santer R等人，J Am Soc Nephrol 14:2873-82, 2003)。因此，抑制SGLT、尤其SGLT2之化合物為適用作抗糖尿病藥之有前景之候選者。前述適用於抑制SGLT之化合物包括環己烷衍生物(諸如WO2006011469中所述之彼等環己烷



衍生物)、C-醣苷衍生物(諸如US6414126、US20040138439、US20050209166、US20050233988、WO2005085237、US7094763、US20060009400、US20060019948、US20060035841、US20060122126及WO2006108842中所述之彼等C-醣苷衍生物)、O-醣苷衍生物(諸如US6683056、US20050187168、US20060166899、US20060234954、US20060247179及US20070185197中所述之彼等O-醣苷衍生物)、螺縮酮-醣苷衍生物(描述於WO2006080421中)及硫代葡萄糖哌喃糖苷衍生物(諸如US20050209309及WO2006073197中所述之彼等硫代葡萄糖哌喃糖苷衍生物)。

### 【發明內容】

本發明提供對鈉依賴性葡萄糖共轉運體SGLT具有抑制作用之化合物。本發明亦提供醫藥組合物；製備該等化合物、合成中間物之方法，及使用獨立地或與其他治療劑組合之該等化合物治療受SGLT抑制影響之疾病及病狀的方法。

### 【實施方式】

#### 定義

如本文中所使用之術語"鹵基"意謂選自氟基、氯基、溴基及碘基之單價鹵素基團或原子。較佳鹵基為氟基、氯基及溴基。

如本文中所使用之術語"合適取代基"意謂化學及醫藥學上可接受之基團，亦即不顯著干擾本發明之化合物之製備

或不會使本發明之化合物之功效無效的部分。該等合適取代基可由熟習此項技術者常規地選擇。合適取代基可選自由以下基團組成之群：鹵基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 鹵烷氧基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_8$ 環烯基、 $(C_3$ - $C_8$ 環烷基) $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $(C_3$ - $C_8$ 環烷基) $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $(C_3$ - $C_8$ 環烷基) $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_7$ 雜環烷基、 $(C_3$ - $C_7$ 雜環烷基) $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $(C_3$ - $C_7$ 雜環烷基) $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $(C_3$ - $C_7$ 雜環烷基) $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、羥基、羧基、側氧基、硫基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基硫基、芳基、雜芳基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳烷基、雜芳烷基、芳烷氧基、雜芳烷氧基、硝基、氰基、胺基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基胺基、二- $(C_1$ - $C_6$ 烷基)胺基、胺甲鹽基、 $(C_1$ - $C_6$ 烷基)羰基、 $(C_1$ - $C_6$ 烷氧基)羰基、 $(C_1$ - $C_6$ 烷基)胺基羰基、二- $(C_1$ - $C_6$ 烷基)胺基羰基、芳基羰基、芳基氧基羰基、 $(C_1$ - $C_6$ 烷基)磺鹽基及芳基磺鹽基。以上所列之作為合適取代基之基團如下文所定義，其中例外為合適取代基可能視情況不經進一步取代。

除非另有所述，否則如本文中所使用之單獨或組合形式之術語"烷基"係指具有指定數目之碳原子的單價飽和脂族烴基。該基團可為直鏈或支鏈，且若指定，則視情況經一至三個如上所定義之合適取代基取代。烷基之說明性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、異丙基、異丁基、異戊基、戊基、第二丁基、第三丁基、第三戊基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十二烷基、正十四烷基、正十六烷基、正十八烷基、正

二十烷基及其類似基團。較佳烷基包括甲基、乙基、正丙基及異丙基。較佳視情況選用之合適取代基包括鹵基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基及胺基。

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

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

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

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

除非另有所述，否則如本文中所使用之術語"伸烷基"、"伸烯基"、"伸環烷基"及"伸環烯基"分別指藉由自烷基、烯基、環烷基或環烯基(該等術語如上文所定義)移除一個氫原子形成之二價烴基。

如本文中所使用之術語"(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>伸環烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基)"係指藉由將C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>伸環烷基與C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>伸烷基(該等術語如上文所定義)鍵結所形成之二價烴基。

除非另有所述，否則如本文中所使用之單獨或組合形式之術語"芳基"係指具有六至十個形成碳環之碳原子且若指

定則視情況經一至三個如上所定義之合適取代基取代的單價芳族烴基。芳基之說明性實例包括(但不限於)苯基、萘基、四氫萘基、二氫茚基及其類似基團。較佳芳基為視情況經選自以下基團之相同或不同之合適取代基單取代或二取代的苯基及萘基：鹵基、氰基、 $C_1-C_3$ 烷基、 $C_3-C_6$ 環烷基、二氟甲基、三氟甲基、 $C_1-C_3$ 烷氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基。

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

除非另有所述，否則如本文中所使用之單獨或組合形式之術語"雜芳基"係指具有形成五至十員單環或稠合雙環之二至九個碳及一至四個選自N、S及O之雜原子且若指定則視情況經一至三個如上所定義之合適取代基取代的單價芳族雜環基。雜芳基之說明性實例包括(但不限於)吡啶基、噻吩基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹諾啉基、喹唑啉基、苯并三嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、異苯并呋喃基、異吲哚基、吲哚基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、異噻唑基、吡唑基、吲唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、

吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基及其類似基團。五或六員單環雜芳基環包括：吡啶基、噻嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、異噻唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基及其類似基團。具有一至四個雜原子之八至十員雙環雜芳基環包括：喹啉基、異喹啉基、喹諾啉基、喹唑啉基、苯并三嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、異苯并呋喃基、異吲哚基、吲哚基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吲唑基及其類似基團。較佳視情況選用之合適取代包括一或兩個選自以下基團之相同或不同取代基：鹵基、氰基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 環烷基、二氟甲基、三氟甲基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基。

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

除非另有所述，否則如本文中所使用之術語"鹵烷基"係指經一或多個鹵素取代之上述烷基。鹵烷基之說明性實例包括(但不限於)氟甲基、二氟甲基、氯甲基、二氯甲基、

三氟甲基、2,2,2-三氟乙基及其類似基團。

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

除非另有所述，否則如本文中所使用之術語"芳烷基"係指經上述芳基取代之上述具有一至六個碳之烷基。

除非另有所述，否則如本文中所使用之術語"雜芳烷基"係指經上述雜芳基取代之上述具有一至六個碳之烷基。

除非另有所述，否則如本文中所使用之術語"芳烷氧基"係指經上述芳基取代之上述具有一至六個碳之烷氧基。

除非另有所述，否則如本文中所使用之術語"雜芳烷氧基"係指經上述雜芳基取代之上述具有一至六個碳之烷氧基。

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

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

如本文中所使用之術語"治療"係指延緩該術語所適用之疾病或病狀或者該疾病或病狀之一或多種症狀之發作、延

遲或逆轉該術語所適用之疾病或病狀或者該疾病或病狀之一或多種症狀之進展，或減輕或預防該術語所適用之疾病或病狀或者該疾病或病狀之一或多種症狀。

如本文中所使用之術語"投藥"意謂對個體經口投藥、以栓劑形式投藥、局部接觸、經靜脈內、腹膜內、肌肉內、病灶內、鼻內或皮下投藥，或植入緩釋裝置，例如微量滲透泵。投藥係藉由包括非經腸及經黏膜之任何途徑(例如經口、經鼻、經陰道、經直腸或經皮)達成。非經腸投藥包括(例如)經靜脈內、肌肉內、小動脈內、皮內、皮下、腹膜內、心室內及顱內投藥。其他傳遞方式包括(但不限於)使用脂質調配物、靜脈內輸注、經皮貼片及其類似方式。

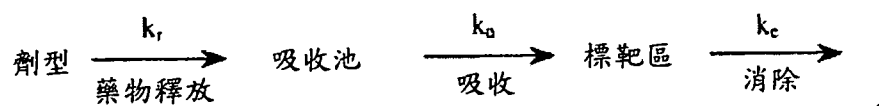
如本文中所使用之術語"前藥"係指投藥之後在活體內經由一些化學或生理過程釋放生物活性化合物之前驅體化合物(例如，前藥在達到生理學pH值之後或經由酶作用轉化為生物活性化合物)。前藥本身可缺乏或具有所需生物活性。

如本文中所使用之術語"化合物"係指藉由任何方法產生之分子，該等方法包括(但不限於)活體外合成或者原位或活體內產生。

術語"控制釋放"、"持續釋放"、"延長釋放"及"定時釋放"預期可互換地指任何含藥物調配物，其中藥物之釋放並非快速的，亦即，對於"控制釋放"調配物而言，經口投藥並不使藥物快速釋放至吸收池(absorption pool)中。該等術語



可與如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版, Gennaro 編, Lippencott Williams & Wilkins (2003) 中所定義之 "非快速釋放 (nonimmediate release)" 互換使用。如該文獻中所討論, 快速及非快速釋放可參考以下方程式以動力學方式定義:



"吸收池" 表示投與特定吸收位點之藥物之溶液, 且  $k_r$ 、 $k_a$  及  $k_e$  分別為 (1) 自調配物釋放藥物、(2) 吸收及 (3) 消除之一級速率常數。對於快速釋放劑型而言, 藥物釋放之速率常數  $k_r$  大大超過吸收速率常數  $k_a$ 。對於控制釋放調配物而言, 實際情況相反, 亦即  $k_r \ll k_a$ , 以致劑型中藥物之釋放速率為將藥物傳遞至標靶區之限速步驟。

術語 "持續釋放" 及 "延長釋放" 係以其習知意義使用以指使藥物經延長之時段 (例如 12 小時或 12 小時以上) 逐漸釋放且較佳 (但非必需) 在延長之時段內產生大體上恆定之藥物血液含量的藥物調配物。

如本文中所使用之術語 "延緩釋放" 係指完整地通過胃且溶解於小腸中之醫藥製劑。

### 總則

本發明提供對鈉依賴性葡萄糖共轉運體 SGLT、較佳 SGLT2 具有抑制作用之化合物。本發明之一些化合物亦對鈉依賴性葡萄糖共轉運體 SGLT1 具有抑制作用。由於本發

明之化合物具有抑制SGLT之能力，故其適於治療及/或預防受抑制SGLT活性、尤其SGLT2活性影響之任何及所有病狀及疾病。因此，本發明之化合物適於預防及治療疾病及病狀，尤其代謝障礙，包括(但不限於)1型及2型糖尿病、高血糖症、糖尿病併發症(諸如視網膜病、腎病[例如進行性腎病]、神經病、潰瘍、微血管病變及大血管病變以及糖尿病足病)、抗胰島素症、代謝症候群(X症候群)、高胰島素血症、高血壓、高尿酸血症、肥胖症、水腫、血脂異常、慢性心臟衰竭、動脈粥樣硬化及相關疾病。

本發明亦提供本發明之化合物的醫藥學上可接受之鹽及前藥。

本發明另外提供醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑中的有效量之本發明之化合物或本發明之化合物之混合物，或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

本發明另外提供合成中間物及用於製備本發明之化合物的方法。

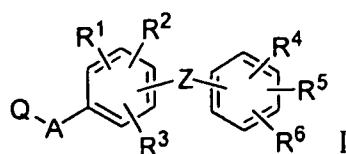
本發明亦提供使用獨立地或與其他治療劑組合之本發明之化合物治療可受SGLT抑制影響之疾病及病狀的方法。

本發明亦提供使用本發明之化合物製備供治療可受SGLT抑制影響之疾病及病狀之藥劑的方法。

## 詳細實施例

### 化合物及製備方法

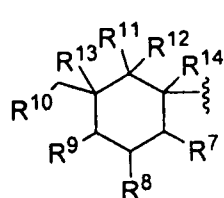
在一態樣中，本發明提供式I化合物：



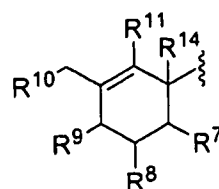
其中

A表示氧；NH；亞甲基；或一單鍵；

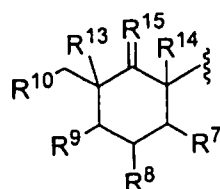
Q係選自下式Q<sup>1</sup>至Q<sup>4</sup>中之一者；



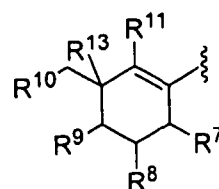
Q<sup>1</sup>



Q<sup>2</sup>



Q<sup>3</sup>



Q<sup>4</sup>

其中波形線表示與分子剩餘部分之連接點；

Z表示氧；硫；SO；SO<sub>2</sub>；1,1-伸環丙基；羰基；或亞甲基，其視情況經一至兩個獨立地選自以下基團之取代基取代：鹵基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基及C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基氧基；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>各自獨立地表示氫、鹵基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>環烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基氧基、氰基、胺基或硝基，其中烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基基團或部分可視情況經部分或完全氟化且可經選自以下基團之相同或

不同取代基單取代或二取代：氯、羥基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基及 $C_1$ - $C_3$ 烷基，且在環烷基及環烯基基團或部分中，一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經以下基團置換： $NR^a$ 、O、S、CO、SO或 $SO_2$ ，且一或兩個次甲基可視情況經N置換，或

在 $R^1$ 及 $R^2$ 結合至苯環之兩個鄰近C原子的情況下， $R^1$ 與 $R^2$ 可接合在一起以致 $R^1$ 與 $R^2$ 一起形成可經部分或完全氟化且可經選自以下基團之相同或不同取代基單取代或二取代之 $C_3$ - $C_5$ 伸烷基、 $C_3$ - $C_5$ 伸烯基或伸丁二烯基橋：氯、羥基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基及 $C_1$ - $C_3$ 烷基，且其中一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經以下基團置換：O、S、CO、SO、 $SO_2$ 或 $NR^a$ ，且其中一或兩個次甲基可視情況經N置換；

$R^4$ 獨立地表示氫、鹵基、氰基、硝基、胺基、羥基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基、 $C_5$ - $C_{10}$ 環烯基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基氧基、( $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基) $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基、 $C_5$ - $C_7$ 環烯基氧基、芳基、雜芳基、芳基氧基、雜芳基氧基、( $C_2$ - $C_4$ 烯基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、( $C_2$ - $C_4$ 炔基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、(芳基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、(雜芳基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、( $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、( $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、( $C_5$ - $C_{10}$ 環烯基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、( $C_5$ - $C_{10}$ 環烯基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、( $C_1$ - $C_4$ 烷基氧基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、( $C_3$ - $C_7$ 環烷基氧基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、( $C_3$ - $C_7$ 環烷基氧基) $C_2$ - $C_4$ 烯基、( $C_3$ - $C_7$ 環烷基氧基) $C_2$ - $C_4$ 炔基、( $C_3$ - $C_7$ 環烷基氧基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、( $C_1$ - $C_4$ 烷基胺基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、二-( $C_1$ - $C_3$ 烷基胺基) $C_1$ - $C_3$ 烷

基、三-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)矽烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、三-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)矽烷基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、三-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)矽烷基-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、三-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)矽烷基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基)C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烯基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>烯基氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>炔基氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>環烯基)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>烯基氧基、(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>環烯基)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>炔基氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>亞環烷基甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、胺基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)胺基羰基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基)胺基羰基、羥基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基氧基)羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基胺基、二-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基)胺基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)羰基胺基、芳基羰基胺基、雜芳基羰基胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基亞磺醯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺醯基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基硫基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基亞磺醯基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基磺醯基、C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>環烯基硫基、C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>環烯基亞磺醯基、C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>環烯基磺醯基、芳基硫基、芳基亞磺醯基或芳基磺醯基，其中烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基基團或部分可視情況經部分或完全氟化且可經選自以下基團之相同或不同取代基單取代或二取代：氯、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基及C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基，且在環烷基及環烯基基團或部分中一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經以下基團置換：NR<sup>a</sup>、O、S、CO、SO或SO<sub>2</sub>，且一或兩個次甲基可視情況經N置換；

R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>各自獨立地表示氫、鹵基、氰基、硝基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基氧基或C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基氧基，其中烷基、烯基、炔基、

環烷基及環烯基基團或部分可視情況經部分或完全氟化且可經選自以下基團之相同或不同取代基單取代或二取代：氯、羥基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基及 $C_1$ - $C_3$ 烷基，且在環烷基及環烯基基團或部分中，一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經以下基團置換： $NR^a$ 、O、S、CO、SO或 $SO_2$ ，且一或兩個次甲基可視情況經N置換，或

若 $R^5$ 及 $R^6$ 結合至苯環之兩個鄰近C原子，則 $R^5$ 與 $R^6$ 可視情況接合在一起以致 $R^5$ 與 $R^6$ 一起形成可經部分或完全氟化且可經選自以下基團之相同或不同取代基單取代或二取代之 $C_3$ - $C_5$ 伸烷基、 $C_3$ - $C_5$ 伸烯基或伸丁二烯基橋：氯、羥基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基及 $C_1$ - $C_3$ 烷基，且其中一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經以下基團置換：O、S、CO、SO、 $SO_2$ 或 $NR^a$ ，且其中一或兩個次甲基可視情況經N置換；

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及 $R^{10}$ 各自獨立地表示羥基、( $C_1$ - $C_{18}$ 烷基)羰基氧基、( $C_1$ - $C_{18}$ 烷基)氧基羰基氧基、芳基羰基氧基、芳基-( $C_1$ - $C_3$ 烷基)羰基氧基、( $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基)羰基氧基、氫、鹵基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、( $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、( $C_5$ - $C_7$ 環烯基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、(芳基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、(雜芳基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基氧基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基氧基、 $C_3$ - $C_7$ 環烷基氧基、 $C_5$ - $C_7$ 環烯基氧基、芳基氧基、雜芳基氧基、( $C_3$ - $C_7$ 環烷基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、( $C_5$ - $C_7$ 環烯基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、(芳基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、(雜芳基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、胺基羰基、羥基羰基、( $C_1$ - $C_4$ 烷基)胺基羰基、二-( $C_1$ - $C_3$ 烷基)胺基羰基、( $C_1$ - $C_4$ 烷基)氧

基)羰基、(胺基羰基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、( $C_1$ - $C_4$ 烷基)胺基羰基-  
 ( $C_1$ - $C_3$ )烷基、二-( $C_1$ - $C_3$ 烷基)胺基羰基- $(C_1$ - $C_3$ )烷基、(羥  
 基羰基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、( $C_1$ - $C_4$ 烷基氧基)羰基- $(C_1$ - $C_3$ )烷基、  
 ( $C_3$ - $C_7$ 環烷基氧基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、( $C_5$ - $C_7$ 環烯基氧基) $C_1$ - $C_3$ 烷  
 基、(芳基氧基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、(雜芳基氧基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$   
 烷基磺醯基氧基、芳基磺醯基氧基、(芳基) $C_1$ - $C_3$ 烷基磺醯  
 基氧基、三甲基矽烷基氧基、第三丁基二甲基矽烷基氧基  
 或氧基；其中烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基基團或  
 部分可視情況經部分或完全氟化且可經選自以下基團之相  
 同或不同取代基單取代或二取代：氯、羥基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧  
 基及 $C_1$ - $C_3$ 烷基，且在環烷基及環烯基基團或部分中，一  
 或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經以下基團置換： $NR^a$ 、  
 O、S、CO、SO或 $SO_2$ ；

且視情況， $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 可與其各自所連接之碳原子組合以  
 形成視情況經部分或完全氟化且可經選自以下基團之相同  
 或不同取代基單取代或二取代之五至七員稠合環烷烴或環  
 烯烴環：氯、羥基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基及 $C_1$ - $C_3$ 烷基，且其中在  
 環烷基環及環烯基環中，一或兩個亞甲基視情況彼此獨立  
 地經以下基團置換： $NR^a$ 、O、S、CO、SO或 $SO_2$ ；

$R^{11}$ 及 $R^{12}$ 各自獨立地表示氫、羥基、鹵基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、  
 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基、  
 $C_2$ - $C_6$ 烯基氧基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基氧基或 $C_3$ - $C_6$ 環烷基氧基，其中  
 烷基、烯基、炔基及環烷基基團或部分可視情況經部分或  
 完全氟化，或

$R^{11}$ 與 $R^{12}$ 可視情況接合在一起以致 $R^{11}$ 及 $R^{12}$ 與其所連接之碳原子一起形成可視情況經部分或完全氟化且可經選自以下基團之相同或不同取代基單取代或二取代之 $C_3$ - $C_7$ 螺環烷烴環：氟、羥基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基及 $C_1$ - $C_3$ 烷基；

其中當 $Q$ 為 $Q^1$ 且 $R^{11}$ 與 $R^{12}$ 均為氫時，則 $R^{10}$ 或 $R^{14}$ 中之至少一者為鹵基，或 $R^{13}$ 不為氫，或 $R^4$ 為 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基氧基、 $C_5$ - $C_7$ 環烯基氧基、 $(C_3$ - $C_{10}$ 環烷基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、 $(C_3$ - $C_7$ 環烷基) $C_3$ - $C_5$ 烯基氧基、 $(C_3$ - $C_7$ 環烷基) $C_3$ - $C_5$ 炔基氧基、 $(C_5$ - $C_{10}$ 環烯基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、 $(C_5$ - $C_8$ 環烯基) $C_3$ - $C_5$ 烯基氧基或 $(C_5$ - $C_8$ 環烯基) $C_3$ - $C_5$ 炔基氧基，或

當 $Q$ 為 $Q^2$ 且 $R^{11}$ 為氫時，則至少 $R^{10}$ 為鹵基，或 $R^4$ 為 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基氧基、 $C_5$ - $C_7$ 環烯基氧基、 $(C_3$ - $C_{10}$ 環烷基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、 $(C_3$ - $C_7$ 環烷基) $C_3$ - $C_5$ 烯基氧基、 $(C_3$ - $C_7$ 環烷基) $C_3$ - $C_5$ 炔基氧基、 $(C_5$ - $C_{10}$ 環烯基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、 $(C_5$ - $C_8$ 環烯基) $C_3$ - $C_5$ 烯基氧基或 $(C_5$ - $C_8$ 環烯基) $C_3$ - $C_5$ 炔基氧基，或

當 $Q$ 為 $Q^4$ 且 $R^{11}$ 為氫時，則至少 $R^{10}$ 為鹵基，或 $R^{13}$ 不為氫，或 $R^4$ 為 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基氧基、 $C_5$ - $C_7$ 環烯基氧基、 $(C_3$ - $C_{10}$ 環烷基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、 $(C_3$ - $C_7$ 環烷基) $C_3$ - $C_5$ 烯基氧基、 $(C_3$ - $C_7$ 環烷基) $C_3$ - $C_5$ 炔基氧基、 $(C_5$ - $C_{10}$ 環烯基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、 $(C_5$ - $C_8$ 環烯基) $C_3$ - $C_5$ 烯基氧基或 $(C_5$ - $C_8$ 環烯基) $C_3$ - $C_5$ 炔基氧基；

$R^{13}$ 及 $R^{14}$ 各自獨立地表示氫、羥基、鹵基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基、



C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基氧基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基氧基，其中烷基、烯基、炔基及環烷基基團或部分可視情況經部分或完全氟化；

R<sup>15</sup>獨立地表示氧或CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>；

R<sup>a</sup>獨立地表示氫、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)羰基，其中烷基基團或部分可視情況經部分或完全氟化；且

R<sup>b</sup>及R<sup>c</sup>各自獨立地表示氫、鹵基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，其中烷基可視情況經部分或完全氟化。

除非另有說明，否則上文及下文所用之型式(其中展示苯基上取代基之鍵在苯環中心附近封端)表示該取代基可與攜帶氫原子之苯基之任何空位結合。

本發明包括混合物或者純或大體上純形式之式I化合物之所有互變異構物及立體異構物。本發明之化合物可在碳原子處具有不對稱中心，且因此該等式I化合物可以非對映異構或對映異構形式或其混合物形式存在。所有構形異構物(例如順式及反式異構物)及所有光學異構物(例如對映異構物及非對映異構物)、該等異構物之外消旋物、非對映異構物及其他混合物，以及溶劑合物、水合物、同晶型物、多晶型物及互變異構物均在本發明之範疇內。可使用非對映異構物、對映異構物或外消旋混合物作為原料製備本發明之化合物。此外，可藉由層析法、分步結晶法或熟習此項技術者已知之其他方法分離非對映異構產物及對映異構產物。

本發明亦提供式I化合物之前藥。本發明之化合物之前

藥包括(但不限於)羧酸酯、碳酸酯、半酯、磷酸酯、硝酸酯、硫酸酯、亞碲、鹽胺、胺基甲酸酯、偶氮化合物、磷鹽胺、糖苷、醚、縮醛及縮酮。可(例如)藉由使用熟習此項技術者已知之方法使式I化合物之一或多個羥基與經烷基、烷氧基或芳基取代之鹽化劑反應以產生碳酸甲酯、乙酸甲酯、苯甲酸甲酯、特戊酸甲酯及其類似物來形成前藥酯及碳酸酯。本發明化合物之前藥酯之說明性實例包括(但不限於)具有羧基部分之式I化合物，其中游離氫經以下基團置換： $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_7$ 烷鹽基氧基甲基、1-(( $C_1-C_5$ )烷鹽基氧基)乙基、1-甲基-1-(( $C_1-C_5$ )烷鹽基氧基)-乙基、 $C_1-C_5$ 烷氧基羰基氧基甲基、1-(( $C_1-C_5$ )烷氧基羰基氧基)乙基、1-甲基-1-(( $C_1-C_5$ )烷氧基羰基氧基)乙基、N-(( $C_1-C_5$ )烷氧基羰基)胺基甲基、1-(N-(( $C_1-C_5$ )烷氧基羰基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸內酯基、 $\gamma$ -丁內酯-4-基、二-N,N-( $C_1-C_2$ )烷基胺基( $C_2-C_3$ )烷基(例如 $\beta$ -二甲基胺基乙基)、胺甲鹽基-( $C_1-C_2$ )烷基、N,N-二( $C_1-C_2$ )烷基胺甲鹽基-( $C_1-C_2$ )烷基及N-哌啶基-、N-吡咯啶基-或N-嗎啉基( $C_2-C_3$ )烷基。寡肽修飾及可生物降解聚合物衍生物(如(例如)Int. J. Pharm. 115, 61-67, 1995中所述)係在本發明之範疇內。選擇及製備合適前藥之方法例如提供於以下文獻中：T. Higuchi 及 V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems"，第14卷，ACS Symposium Series, 1975；H. Bundgaard, "Design of Prodrugs," Elsevier, 1985；及 "Bioreversible Carriers in Drug Design," Edward Roche

編，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987。

本發明亦提供式I化合物之醫藥學上可接受之鹽及其前藥。可用作製備本發明之鹼性化合物之醫藥學上可接受的酸加成鹽之試劑的酸為彼等形成無毒酸加成鹽之酸，亦即，該等無毒酸加成鹽為含有藥理學上可接受之陰離子的鹽(諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、酒石酸氫鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、反丁烯二酸酯、葡糖酸鹽、己糖二酸鹽、苯甲酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(1,1'-亞甲基-雙-2-羥基-3-萘甲酸鹽))。可用作製備本發明之酸性化合物之醫藥學上可接受的鹼式鹽之試劑的鹼為彼等與該等化合物形成無毒鹼式鹽之鹼，該等無毒鹼式鹽包括(但不限於)彼等衍生自藥理學上可接受之陽離子(諸如鹼金屬陽離子(例如鉀、鋰及鈉)及鹼土金屬陽離子(例如鈣及鎂))之鹽、銨或水溶性胺加成鹽(諸如N-甲基葡糖胺(葡甲胺(meglumine)))以及低碳烷醇銨及醫藥學上可接受之有機胺(例如甲基胺、乙基胺、丙基胺、二甲基胺、三乙醇胺、二乙基胺、第三丁基胺、第三辛基胺、三甲基胺、三乙基胺、乙二胺、羥基乙基胺、嗎啉、哌嗪、脫氫松香胺、離胺酸及胍)的其他鹼式鹽。

本發明亦包括同位素標記之式I化合物，其中一或多個原子經一或多個具有特定原子質量或質量數之原子置換。

可併入本發明之化合物中之同位素的實例包括(但不限於)氫、碳、氮、氧、氟、硫及氯之同位素(諸如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{35}\text{S}$ 及 $^{36}\text{Cl}$ )。同位素標記之式I化合物及其前藥以及同位素標記之式I化合物之醫藥學上可接受之鹽及其前藥均在本發明之範疇內。同位素標記之本發明之化合物適用於該等化合物以及其前藥及代謝物之組織分布之檢定中；用於該等檢定之較佳同位素包括 $^3\text{H}$ 及 $^{14}\text{C}$ 。此外，在某些情況下，以較重同位素(諸如氘( $^2\text{H}$ ))取代可提供增加之代謝穩定性，此提供治療優勢，諸如延長活體內半衰期或降低劑量需求。同位素標記之本發明之化合物及其前藥通常可根據本文所述之方法藉由以同位素標記之試劑取代未經同位素標記之試劑來製備。

在較佳實施例中，A表示氧或一單鍵。在尤佳實施例中，A表示一單鍵。

在較佳實施例中，Z表示氧、硫，或視情況經一至兩個獨立地選自以下基團之取代基取代之亞甲基：鹵基、羥基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基及 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基氧基。在尤佳實施例中，Z表示亞甲基。

在較佳實施例中， $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及 $\text{R}^3$ 各自獨立地表示氫、鹵基、羥基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基氧基或氟基。在尤佳實施例中， $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 及 $\text{R}^3$ 各自獨立地表示氫、鹵基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在更尤佳實施例中， $\text{R}^1$ 表示氫、鹵基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，且 $\text{R}^2$ 及 $\text{R}^3$ 均表示氫。

在較佳實施例中， $R^4$ 表示 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基氧基、 $(C_3$ - $C_{10}$ 環烷基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、 $(C_3$ - $C_7$ 環烷基) $C_3$ - $C_5$ 烯基氧基或 $(C_3$ - $C_7$ 環烷基) $C_3$ - $C_5$ 炔基氧基。

在較佳實施例中， $R^5$ 及 $R^6$ 各自獨立地表示氫、鹵基、羥基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基或氰基。在尤佳實施例中， $R^5$ 及 $R^6$ 各自獨立地表示氫、鹵基或 $C_1$ - $C_6$ 烷基。在更尤佳實施例中， $R^5$ 及 $R^6$ 均表示氫。

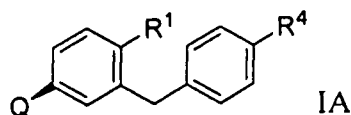
在較佳實施例中， $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及 $R^{10}$ 各自獨立地表示羥基、鹵基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基、 $(C_3$ - $C_7)$ 環烷基氧基、芳基氧基或 $(C_3$ - $C_7)$ 環烷基- $(C_1$ - $C_3)$ 烷基氧基，其中烷基及環烷基基團或部分可經部分或完全氟化。在尤佳實施例中， $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及 $R^{10}$ 各自表示羥基。

在較佳實施例中， $R^{11}$ 表示氫或羥基。

在較佳實施例中， $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 及 $R^{14}$ 表示氫。

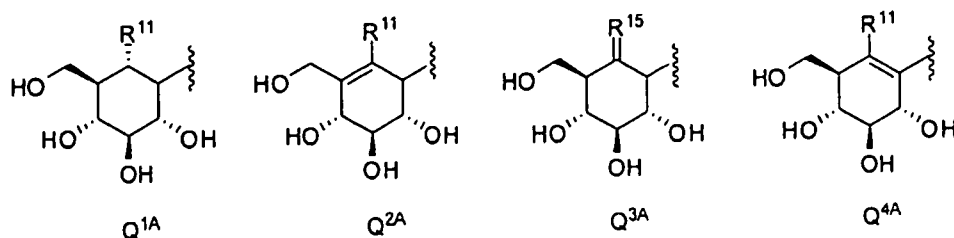
在較佳實施例中， $R^{15}$ 表示氧或 $CR^bR^c$ ，其中 $R^b$ 及 $R^c$ 各自獨立地表示氫或鹵基。

如上所述，式IA表示其他較佳實施例：



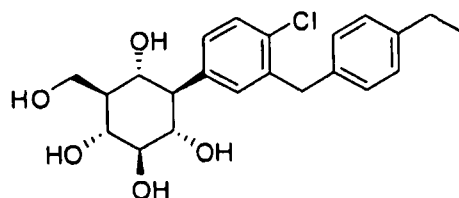
其中 $R^1$ 表示氫、鹵基或 $C_1$ - $C_6$ 烷基； $R^4$ 表示 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基、

C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>烯基氧基或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>炔基氧基；且Q係選自下式Q<sup>1A</sup>至Q<sup>4A</sup>：

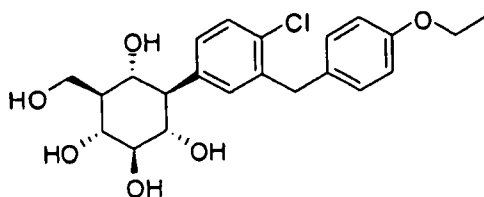


其中R<sup>11</sup>表示氫或羥基，且R<sup>15</sup>表示氧或CR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>，其中R<sup>b</sup>及R<sup>c</sup>各自獨立地表示氫或鹵基；其中當R<sup>11</sup>為氫時，則R<sup>4</sup>為C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>烯基氧基或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>環烷基)C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>炔基氧基。

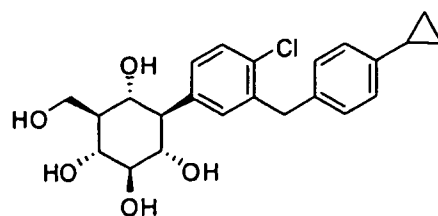
在尤佳實施例中，本發明之化合物係選自：



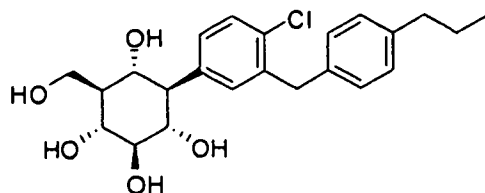
(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇



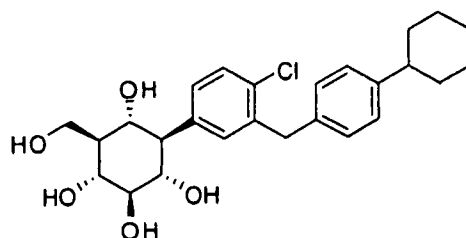
(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇



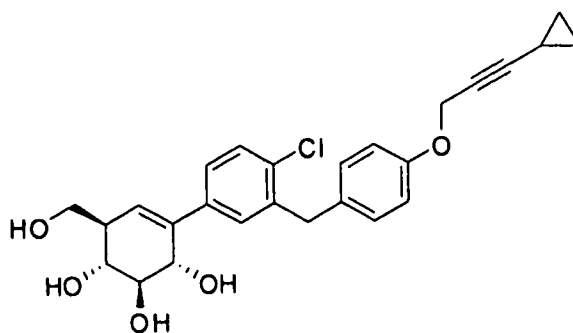
(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-4-(4-氯-3-(4-環丙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇



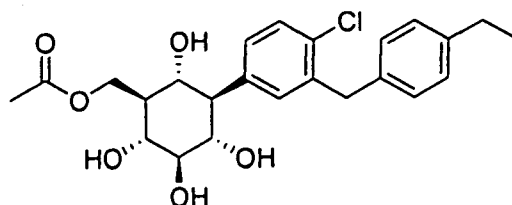
(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-4-(4-氯-3-(4-丙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇



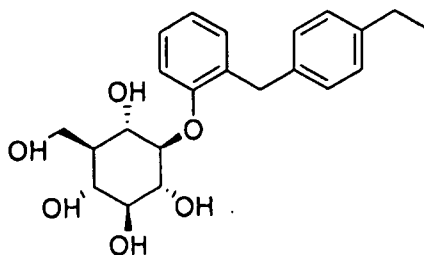
(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-4-(4-氯-3-(4-環己基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇



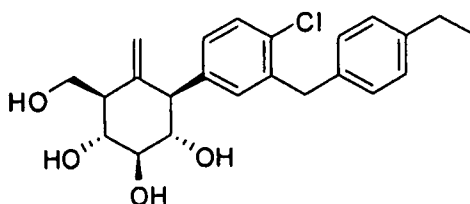
(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*)-4-(4-氯-3-(4-(3-環丙基丙-2-炔基氧基)苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己-4-烯-1,2,3-三醇



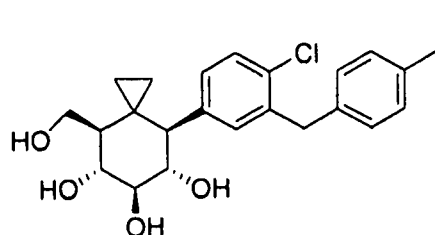
乙酸((1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-2,4,5,6-四羟基环己基)甲酯



(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-4-(2-(4-乙基苄基)苯氧基)-6-(羟基甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇

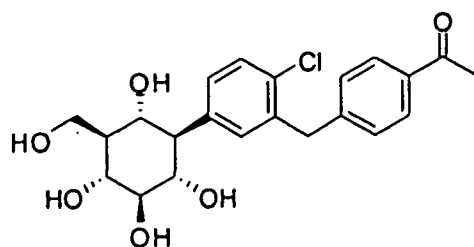


(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,6*R*)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟基甲基)-5-亚甲基环己烷-1,2,3-三醇



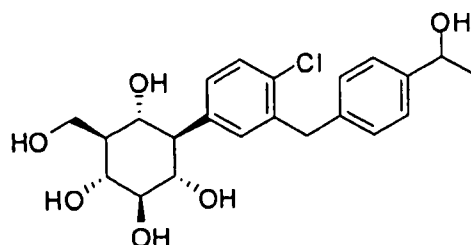
(4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-8-(羟基甲基)螺[2.5]辛烷-5,6,7-三醇





1-(4-(2-氯-5-((1R,2S,3R,4R,5S,6R)-2,3,4,6-四羥基-5-(羥基甲基)環己基)苄基)苄基)乙酮

及



(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-(1-羥基乙基)苄基)苄基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇。

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

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

該等方法概述於以下圖1及圖2之流程中所述之通用製備方法中，且更詳述之特定實例呈現於下文描述操作實例之實驗部分中(圖3-8)。按照下文所論述之通用製備方法或使用變化或替代方法，可易於藉由使用熟習此項技術者已知之化學反應及程序來製備本發明之化合物。除非另外規

定，否則在下述通用方法中表示基團之變數(例如R基團)具有上文所定義之含義。

熟習此項技術者應認知，通常使用下文所列通用方法之略微變化可製備具有所述各官能基之本發明化合物。在各方法之範疇內，使用適於反應條件之官能基。若需要，可能干擾特定反應之官能基以經保護形式存在，且在適當階段藉由熟習此項技術者所熟知之方法完成該等保護基之移除。

在某些情況下，可自本發明之其他化合物藉由存在之官能基之加工、轉化、交換等製備本發明之化合物。該加工包括(但不限於)水解、還原、氧化、烷基化、醃化、酯化、醃胺化及脫水。在一些情況下，該等轉化可能需要使用保護基藉由 T. W. Greene 及 P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版; Wiley:New York, (2007)及 P.J. Kocienski, *Protecting Groups*, 第3版; Georg Thieme Verlag:Stuttgart, (2005)(兩者均以引用的方式併入本文中)中所揭示之方法。該等方法可在合成所需化合物之後或在合成途徑中之另一處起始，輕易為熟習此項技術者顯而易見。

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

當使用以下縮寫及簡稱於本揭示中時，其具有以下含義：Ac<sub>2</sub>O：乙酸酐；AcOEt：乙酸乙酯；AcOH：乙酸；

$\text{AlBr}_3$  : 溴化鋁 ;  $\text{AlCl}_3$  : 氯化鋁 ;  $\text{BBr}_3$  : 三溴化硼 ;  
 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  : 醚合三氟化硼 ;  $n\text{-BuLi}$  : 正丁基鋰 ;  $s\text{-BuLi}$  :  
 第二丁基鋰 ;  $t\text{-BuLi}$  : 第三丁基鋰 ;  $t\text{-BuOK}$  : 第三丁氧基  
 鉀 ;  $\text{CaCl}_2$  : 氯化鈣 ; calc : 計算 ;  $\text{CD}_3\text{OD}$  : 甲醇- $d_4$  ;  
 $\text{CDCl}_3$  : 氯仿- $d$  ;  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  : 三氟甲烷磺酸 ;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : 二  
 氯甲烷 ;  $\text{CH}_2\text{I}_2$  : 二碘甲烷 ;  $\text{CH}_3\text{CN}$  : 乙腈 ;  $(\text{COCl})_2$  : 乙  
 二醯氯 ; DAST : 三氟化(二乙基胺基)硫 ; DCM : 二氯甲  
 烷 ; DIAD : 偶氮二甲酸二異丙酯 ; DMAP : 4-二甲基胺基  
 吡啶 ; DMEM : 杜爾貝科氏改良之伊格爾培養基  
 (Dulbecco's Modified Eagle Medium) ; DMF :  $N,N$ -二甲基  
 甲醯胺 ; DMP : 戴斯-馬丁高碘烷 (Dess-Martin  
 periodinane) ; DMSO : 二甲亞砜 ; EA : 乙酸乙酯 ; eq : 當  
 量 ; ESI : 電噴霧電離 ; Et : 乙基 ;  $\text{Et}_3\text{SiH}$  : 三乙基矽烷 ;  
 $\text{EtOAc}$  : 乙酸乙酯 ;  $\text{EtOH}$  : 乙醇 ; FBS : 胎牛血清 ; h : 小  
 時 ;  $\text{H}_2$  : 氫氣 ;  $\text{H}_2\text{SO}_4$  : 硫酸 ; Hepes : 4-(2-羥基乙基)-1-  
 哌嗪乙烷磺酸 ;  $^1\text{H}$  NMR : 質子核磁共振 ; HPLC : 高效液  
 相層析法 ;  $\text{K}_2\text{CO}_3$  : 碳酸鉀 ;  $\text{K}_2\text{CrO}_7$  : 重鉻酸鉀 ; KOH :  
 氫氧化鉀 ; LC-ESI-MS : 液相層析電噴霧電離質譜 ; LC-  
 MS : 液相層析-質譜 ; Me : 甲基 ; MeOH : 甲醇 ;  
 $\text{MeSO}_3\text{H}$  : 甲烷磺酸 ; Mg : 鎂 ;  $\text{MgCl}_2$  : 氯化鎂 ; min : 分  
 鐘 ; MS : 質譜 ; MsOH : 甲烷磺酸 ; NaH : 氫化鈉 ;  
 $\text{NaHCO}_3$  : 碳酸氫鈉 ; NaOAc : 乙酸鈉 ; NaOH : 氫氧化  
 鈉 ;  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  : 硫酸鈉 ;  $\text{NH}_4\text{Cl}$  : 氯化銨 ; Pd/C : 碳載鈀 ;  
 PE : 石油醚 ; Ph : 苯基 ;  $\text{POCl}_3$  : 氧氯化磷 ;  $\text{PPh}_3$  : 三苯

基磷； $R_f$ ：滯留因子；rt：室溫； $\text{SOCl}_2$ ：亞硫酰氯；TBAI：四丁基碘化銨；TFA：三氟乙酸；THF：四氫呋喃；TLC：薄層層析法；TMS：三甲基矽烷基；Tris：三羥基甲基胺基甲烷(或2-胺基-2-(羥基甲基)丙烷-1,3-二醇)。

### 流程I之通用合成方法

本發明之式I化合物可便利地根據如流程I(圖1)所示之反應順序製備。

如流程I所示，藉由醯化劑(諸如乙二醯氯、 $\text{SOCl}_2$ 或 $\text{POCl}_3$ 等)將市售或根據標準文獻方法製備之酸A1轉化為酸氯化物A2。使酸氯化物A2與經取代之苯A3在路易斯酸(Lewis acid)(諸如 $\text{AlCl}_3$ 或 $\text{AlBr}_3$ )存在下反應以提供酮A4。在路易斯酸(諸如 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 或TFA)存在下，利用還原劑(諸如 $\text{Et}_3\text{SiH}$ )將中間物A4之酮基選擇性還原為亞甲基。在適當溫度下，於諸如THF之溶劑中利用活化劑(諸如 $n\text{-BuLi}$ 、 $s\text{-BuLi}$ 或 $t\text{-BuLi}$ ，或Mg)處理A5，繼而與中間物A6加成提供中間物A7。藉由在路易斯酸(諸如 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 或TFA)存在下利用諸如 $\text{Et}_3\text{SiH}$ 之還原劑處理A7獲得中間物A8。隨後使A8氧化以形成中間物A9，將A9去保護以提供本發明之化合物A10。另外，亦可藉由氧化中間物A9來製備A11。

### 流程II之通用合成方法

本發明之式I化合物亦可便利地根據如流程II(圖2)所示之反應順序製備。

如流程II所示，藉由醯化劑(諸如乙二醯氯、 $\text{SOCl}_2$ 或

POCl<sub>3</sub>等)將市售或根據標準文獻方法製備之酸A12轉化為酸氯化物A13。使酸氯化物A13與經取代之苯A3在路易斯酸(諸如AlCl<sub>3</sub>或AlBr<sub>3</sub>)存在下反應以提供酮A14。在路易斯酸(諸如BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O或TFA)存在下，利用諸如Et<sub>3</sub>SiH之還原劑將中間物A14之酮基選擇性還原為亞甲基，且隨後去保護產生中間物A15。使A15與A16偶合提供中間物A17。氧化A17產生中間物A18，隨後將A18去保護以提供本發明之化合物A19。

#### 醫藥組合物及使用方法

本發明另外提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑中的有效量之式I化合物或式I化合物之混合物，或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。

本發明之化合物可併入多種調配物中以供治療性投藥。更具體言之，本發明之化合物可藉由與適當之醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑一起或單獨地調配而調配成醫藥組合物，且可調配成固體、半固體、液體或氣體形式之製劑，諸如錠劑、膠囊、丸劑、散劑、顆粒劑、糖衣藥丸、凝膠劑、漿液、軟膏劑、溶液、栓劑、注射劑、吸入劑及噴霧劑。因此，投與本發明之化合物可以多種方式達成，包括經口、頰內(buccal)、非經腸、靜脈內、皮內(例如皮下、肌肉內)、經皮投與等。此外，化合物可以局部而非全身方式例如以儲槽式或持續釋放調配物投與。

用於本發明之適當調配物可見於*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第21版，Gennaro編，

Lippencott Williams & Wilkins (2003)，該文獻係以引用的方式併入本文中。本文所述之醫藥組合物可以熟習此項技術者已知之方式，亦即藉助於習知混合、溶解、造粒、糖衣藥丸製備、粉碎、乳化、封入膠囊、覆埋或凍乾製程來製造。以下方法及賦形劑僅為例示性的且並非限制。

在一較佳實施例中，將本發明之化合物製備為於例如含有治療劑之固體疏水性聚合物之半透性基質中之持續釋放、控制釋放、延長釋放、定時釋放或延緩釋放調配物形式以供傳遞。已確定各種類型之持續釋放材料且其為熟習此項技術者熟知。當前延長釋放調配物包括薄膜塗佈錠劑、多粒子或顆粒系統、使用親水性或親脂性材料之基質技術及具有成孔賦形劑之基於蠟之錠劑(參見(例如)Huang等人，*Drug Dev. Ind. Pharm.* 29:79 (2003)；Pearnchob等人，*Drug Dev. Ind. Pharm.* 29:925 (2003)；Maggi等人，*Eur. J. Pharm. Biopharm.* 55:99 (2003)；Khanvilkar等人，*Drug Dev. Ind. Pharm.* 228:601 (2002)；及Schmidt等人，*Int. J. Pharm.* 216:9 (2001))。持續釋放傳遞系統可視其設計而經數小時或數日(例如經4、6、8、10、12、16、20、24小時或24小時以上)之時間釋放化合物。一般而言，可使用天然存在或合成之聚合物製備持續釋放調配物，該等聚合物例如聚合乙烯基吡咯啉酮，諸如聚乙烯基吡咯啉酮(PVP)；羧基乙烯基親水性聚合物；疏水性及/或親水性水膠體，諸如甲基纖維素、乙基纖維素、羥基丙基纖維素及羥基丙基甲基纖維素；及羧基聚亞甲基。

持續或延長釋放調配物亦可使用天然成份(諸如礦物質，包括二氧化鈦、二氧化矽、氧化鋅及黏土)來製備(參見美國專利 6,638,521，該案係以引用的方式併入本文中)。可用於傳遞本發明之化合物的例示性延長釋放調配物包括美國專利第 6,635,680 號；第 6,624,200 號；第 6,613,361 號；第 6,613,358 號；第 6,596,308 號；第 6,589,563 號；第 6,562,375 號；第 6,548,084 號；第 6,541,020 號；第 6,537,579 號；第 6,528,080 號及第 6,524,621 號中所述之彼等調配物，該等專利中之每一者均係以引用的方式併入本文中。備受關注之控制釋放調配物包括彼等美國專利第 6,607,751 號；第 6,599,529 號；第 6,569,463 號；第 6,565,883 號；第 6,482,440 號；第 6,403,597 號；第 6,319,919 號；第 6,150,354 號；第 6,080,736 號；第 5,672,356 號；第 5,472,704 號；第 5,445,829 號；第 5,312,817 號及第 5,296,483 號中所述之調配物，該等專利中之每一者均係以引用的方式併入本文中。熟習此項技術者應易於瞭解其他適用之持續釋放調配物。

對於經口投藥而言，本發明之化合物可易於藉由與此項技術中所熟知之醫藥學上可接受之載劑組合來調配。該等載劑使得能將化合物調配為錠劑、丸劑、糖衣藥丸、膠囊、乳液、親脂性及親水性懸浮液、液體、凝膠劑、糖漿、漿液、懸浮液及其類似物以供待治療患者經口攝取。可藉由將化合物與固體賦形劑混合，視情況研磨所得混合

物，且(若需要)在添加合適助劑之後加工顆粒之混合物以獲得錠劑或糖衣藥丸核心來獲得經口使用之醫藥製劑。特定言之，合適賦形劑為填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯基吡咯啉酮(PVP)。若需要，可添加崩解劑，諸如交聯聚乙烯基吡咯啉酮、瓊脂或者海藻酸或其鹽(諸如海藻酸鈉)。

可經口使用之醫藥製劑包括由明膠製成之推入配合膠囊(push-fit capsule)，以及由明膠及諸如甘油或山梨糖醇之增塑劑製成之軟密封膠囊。推入配合膠囊可含有活性成份與填充劑(諸如乳糖)、黏合劑(諸如澱粉)及/或潤滑劑(諸如滑石粉或硬脂酸鎂)及視情況之穩定劑之混合物。在軟膠囊中，活性化合物可溶解或懸浮於合適之液體(諸如脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇)中。此外，可添加穩定劑。所有經口投與之調配物應為適於該投藥之劑量。

糖衣藥丸核心具有合適包衣。出於該目的，可使用濃糖液，其可視情況含有阿拉伯膠、滑石粉、聚乙烯基吡咯啉酮、卡波姆凝膠(carbopol gel)、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆液及適當有機溶劑或溶劑混合物。可將染料或顏料添加至錠劑或糖衣藥丸包衣上以便鑑別或表徵活性化合物劑量之不同組合。

化合物可經調配以藉由注射(例如藉由推注或連續輸注)



非經腸投藥。對於注射而言，可藉由將化合物(若需要)與習知添加劑(諸如增溶劑、等張劑、懸浮劑、乳化劑、穩定劑及防腐劑)在水性或非水性溶劑(諸如植物油或其他類似油、合成脂族酸甘油酯、高級脂族酸或丙二醇之酯)中溶解、懸浮或乳化來將該等化合物調配成製劑。較佳地可於水溶液中、較佳於生理學相容之緩衝液(諸如亨克氏溶液(Hanks's solution)、林葛爾氏溶液(Ringer's solution)或生理鹽水緩衝液)中調配本發明之化合物。用於注射之調配物可以單位劑型提供於(例如)添加有防腐劑之安瓿或多劑量容器中。組合物可採用諸如油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液的形式且可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。

用於非經腸投與之醫藥調配物包括呈水溶性形式之該等活性化合物之水溶液。另外，該等活性化合物之懸浮液可製備為適當油性注射懸浮液。合適之親脂性溶劑或媒劑包括脂肪油，諸如芝麻油；或合成脂肪酸酯，諸如油酸乙酯或甘油三酯；或脂質體。水性注射懸浮液可含有增加懸浮液黏度之物質，諸如羧基甲基纖維素鈉、山梨糖醇或葡聚糖。視情況，該懸浮液亦可含有合適穩定劑或增加該等化合物之溶解性以使得可製備高濃度溶液之試劑。或者，活性成份可為粉末形式以在使用之前與合適媒劑(例如無菌無熱原質水)組合。

亦可藉由經黏膜或經皮方式來全身投藥。對於經黏膜或經皮投藥而言，在調配物中使用適於滲透障壁的浸透劑。

對於局部投藥而言，將藥劑調配成軟膏劑、乳膏劑、油膏、散劑及凝膠劑。在一實施例中，經皮傳遞劑可為DMSO。經皮傳遞系統可包括(例如)貼片。對於經黏膜投藥而言，在調配物中使用適於滲透障壁的浸透劑。該等浸透劑通常為此項技術中已知。可用於本發明中之例示性經皮傳遞調配物包括美國專利第6,589,549號；第6,544,548號；第6,517,864號；第6,512,010號；第6,465,006號；第6,379,696號；第6,312,717號及第6,310,177號中所述之彼等調配物，該等專利中之每一者均係以引用的方式併入本文中。

對於頰內投藥而言，組合物可採用以習知方式調配之錠劑或口含劑之形式。

除前述之調配物外，本發明之化合物亦可調配為儲槽式製劑。該等長效調配物可藉由植入(例如經皮下或肌肉內)或藉由肌肉內注射投與。因此，舉例來說，該等化合物可利用合適聚合或疏水性材料(例如調配為可接受之油中之乳液)或離子交換樹脂調配，或調配為微溶性衍生物(例如微溶性鹽)。

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

適用於本發明中之醫藥組合物包括含有治療有效量之活性成份的組合物。本發明亦涵蓋醫藥組合物，其包含式I

化合物與有效量之作為組合搭配物之其他治療劑、尤其彼等用於治療可受SGLT抑制影響之疾病及病狀之治療劑的混合物，該等治療劑諸如抗糖尿病藥、降脂劑/脂質調節劑、治療糖尿病併發症之藥劑、減肥藥、抗高血壓藥、抗高尿酸血症藥及治療慢性心臟衰竭、動脈粥樣硬化或相關病症之藥劑。當然，化合物及/或組合搭配物之有效量應視所治療之個體、病痛之嚴重程度及投藥方式而定。有效量之確定完全在熟習此項技術者能力範疇內，尤其根據本文所提供之詳細揭示內容而定。一般而言，化合物之有效量係藉由以下方法確定：首先投與低劑量或較少量，且隨後遞增地增加所投與之劑量直至在所治療個體中觀察到所需治療作用而具有最小或無毒副作用。確定本發明投藥之適當劑量及給藥方案之可用方法(例如)描述於Goodman及Gilman之*The Pharmacological Basis of Therapeutics*，第11版，Brunton, Lazo及Parker編，McGraw-Hill (2006)及*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第21版，Gennaro編，Lippencott Williams及Wilkins (2003)中，兩者均以引用的方式併入本文中。

本發明另外提供使用式I化合物預防及治療疾病之方法。在一實施例中，本發明提供治療1型糖尿病及2型糖尿病、高血糖症、糖尿病併發症(諸如視網膜病、腎病、神經病、潰瘍、微血管病變及大血管病變、痛風及糖尿病足病)、抗胰島素症、代謝症候群(X症候群)、高胰島素血症、高血壓、高尿酸血症、肥胖症、水腫、血脂異常、慢

性心臟衰竭、動脈粥樣硬化及相關疾病之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之式I化合物或式I化合物之混合物，或其醫藥學上可接受之鹽或前藥。在另一實施例中，本發明提供使用式I化合物或式I化合物之混合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥製備用於治療1型及2型糖尿病、高血糖症、糖尿病併發症、抗胰島素症、代謝症候群、高胰島素血症、高血壓、高尿酸血症、肥胖症、水腫、血脂異常、慢性心臟衰竭、動脈粥樣硬化及相關疾病之藥劑的方法。

本發明亦涵蓋式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥與其他治療劑、尤其彼等用於治療上述疾病及病狀之治療劑(諸如抗糖尿病藥、降脂劑/脂質調節劑、治療糖尿病併發症之藥劑、減肥藥、抗高血壓藥、抗高尿酸血症藥及治療慢性心臟衰竭、動脈粥樣硬化或相關病症之藥劑)組合之使用。熟習此項技術者應理解下文所論述之其他治療劑可具有多種治療用途，且一個特定類別中藥劑之列表不應視為以任何方式限制其在與本發明之化合物的組合療法中之有效性。

適於與本發明之化合物組合使用之抗糖尿病藥的實例包括胰島素及擬胰島素；磺醯基脲類(諸如乙醯苯磺醯環己脲(acetohexamide)、胺磺丁脲(carbutamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列波脲(glibornuride)、格列齊特(gliclazide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列喹酮

(gliquidone)、格列帕特(glisoxepide)、格列本脲(glyburide)、格列吡脲(glyclopyramide)、妥拉磺脲(tolazamide)、甲磺環己脲(tolcyclamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)及其類似物); 胰島素分泌增強劑(諸如JTT-608、格列丁唑(glybuzole)及其類似物); 雙胍(諸如二甲雙胍、丁福明(buformin)、苯乙雙胍及其類似物); 磺醯基脲/雙胍組合(諸如格列本脲/二甲雙胍及其類似物); 美格列奈類(meglitinide)(諸如瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、米格列奈(mitiglinide)及其類似物); 噻唑啉二酮類(諸如羅格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、伊格列酮(isaglitazone)、萘格列酮(netoglitazone)、利格列酮(rivoglitazone)、巴格列酮(balaglitazone)、達格列酮(darglitazone)、CLX-0921及其類似物); 噻唑啉二酮/雙胍組合(諸如吡格列酮/二甲雙胍及其類似物); 噁二唑啉二酮類(諸如YM440及其類似物); 過氧化體增殖物活化受體(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)- $\gamma$  促效劑(諸如法格列酮(farglitazar)、美格列森(metaglidasen)、MBX-2044、GI 262570、GW1929、GW7845及其類似物); PPAR- $\alpha/\gamma$  雙重促效劑(諸如莫格列紫(muraglitazar)、那格列紫(naveglitazar)、替格列紫(tesaglitazar)、佩格列紫(peliglitazar)、JTT-501、GW-409544、GW-501516及其類似物); PPAR- $\alpha/\gamma/\delta$  全促效劑(諸如PLX204、GlaxoSmithKline 625019、GlaxoSmithKline 677954及其類

似物)；類視色素X受體促效劑(諸如 ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、貝瑟羅汀(bexarotene)及其類似物)； $\alpha$ -葡糖苷酶抑制劑(諸如阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)及其類似物)；胰島素受體酪胺酸激酶刺激劑(諸如 TER-17411、L-783281、KRX-613及其類似物)；三肽基肽酶II抑制劑(諸如 UCL-1397及其類似物)；二肽基肽酶IV抑制劑(諸如西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、德格列汀(denagliptin)、薩格列汀(saxagliptin)、NVP-DPP728、P93/01、P32/98、FE 99901、TS-021、TSL-225、GRC8200，美國專利第6,869,947號、第6,727,261號、第6,710,040號、第6,432,969號、第6,172,081號、第6,011,155號中所述之化合物，及其類似物)；蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B抑制劑(諸如 KR61639、IDD-3、PTP-3848、PTP-112、OC-86839、PNU-177496，Vats, R.K. 等人，Current Science，第88卷，第2期，2005年1月25日，第241-249頁中所述之化合物，及其類似物)；肝糖磷酸化酶抑制劑(諸如 NN-4201、CP-368296及其類似物)；葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑；果糖1,6-二磷酸酶抑制劑(諸如 CS-917、MB05032及其類似物)；丙酮酸脫氫酶抑制劑(諸如 AZD-7545及其類似物)；咪唑啉衍生物(諸如 BL11282及其類似物)；肝臟葡糖新生抑制劑(諸如 FR-225659及其類似物)；D-對掌性肌醇(D-chiroinositol)；肝糖合成酶激酶-3抑制劑(諸如 Vats, R.K. 等人，Current Science，第88卷，第2期，

2005年1月25日，第241-249頁中所述之化合物及其類似物)；腸促胰液素模擬劑(諸如艾塞那肽(exenatide)及其類似物)；升糖素受體拮抗劑(諸如BAY-27-9955、NN-2501、NNC-92-1687及其類似物)；類升糖素肽-1(GLP-1)、GLP-1類似物(諸如利戈魯泰(liraglutide)、CJC-1131、AVE-0100及其類似物)；GLP-1受體促效劑(諸如AZM-134、LY-315902、GlaxoSmithKline 716155及其類似物)；胰澱素(amylin)、胰澱素類似物及促效劑(諸如普蘭林肽(pramlintide)及其類似物)；脂肪酸結合蛋白(aP2)抑制劑(諸如美國專利第6,984,645號；第6,919,323號；第6,670,380號；第6,649,622號；第6,548,529號中所述之化合物及其類似物)； $\beta$ -3腎上腺素受體促效劑(諸如索拉格隆(solabegron)、CL-316243、L-771047、FR-149175及其類似物)；及其他胰島素敏感性增強劑(諸如瑞格列烷(reglinoxane)、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516及其類似物)。

適合於與本發明之化合物組合使用的治療糖尿病併發症之藥劑之實例包括醛糖還原酶抑制劑(諸如依帕司他(epalrestat)、咪瑞司他(imirestat)、托瑞司他(tolrestat)、米那司他(minalrestat)、泊那司他(ponalrestat)、唑泊司他(zopolrestat)、非達司他(fidarestat)、加莫利酸抗壞血基酯

(ascorbyl gamolenate)、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、瑞薩司他(risarestat)、折那司他(zenarestat)、甲索比尼爾(methosorbinil)、AL-1567、M-16209、TAT、AD-5467、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、林多司他(lindolrestat)、索比尼爾(sorbinil)及其類似物); 晚期糖基化終末產物(AGE)形成抑制劑(諸如吡哆胺(pyridoxamine)、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、匹馬吉定(pimagedine)及其類似物); AGE裂解劑(諸如ALT-711及其類似物); 舒洛地特(sulodexide); 5-羥基-1-甲基乙內醯; 類胰島素生長因子-I; 血小板源性生長因子; 血小板源性生長因子類似物; 表皮生長因子; 神經生長因子; 尿苷; 蛋白激酶C抑制劑(諸如魯伯斯塔(ruboxistaurin)、米哌妥林(midostaurin)及其類似物); 鈉通道拮抗劑(諸如美西律(mexiletine)、奧卡西平(oxcarbazepine)及其類似物); 核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)抑制劑(諸如德力波坦(dexlipotam)及其類似物); 脂質過氧化酶抑制劑(諸如甲磺酸替拉紫特(tirilazad mesylate)及其類似物); N-乙醯化- $\alpha$ -鍵聯酸性二肽酶抑制劑(諸如GPI-5232、GPI-5693及其類似物)及肉鹼(carnitine)衍生物(諸如肉鹼、左卡胺(levacecamine)、左卡尼汀(levocarnitine)、ST-261及其類似物)。

適合於與本發明之化合物組合使用的抗高尿酸血症藥之實例包括尿酸合成抑制劑(諸如別嘌呤醇(allopurinol)、奧昔嘌醇(oxypurinol)及其類似物); 排尿酸藥(諸如丙磺舒



(probenecid)、磺吡酮(sulfinpyrazone)、苯溴馬隆(benzbromarone)及其類似物)及尿鹼化劑(urinary alkalinizer)(諸如碳酸氫鈉、檸檬酸鉀、檸檬酸鈉及其類似物)。

適合於與本發明之化合物組合使用之降脂劑/脂質調節劑的實例包括羥基甲基戊二醯基輔酶A還原酶抑制劑(諸如阿昔替酯(acitemate)、阿托伐他汀(atorvastatin)、柏伐他汀(bervastatin)卡伐他汀(carvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、考來酮(colestolone)、克伐他汀(crivastatin)、達伐他汀(dalvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、格倫伐地汀(glenvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、尼伐他汀(nisvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、利托那韋(ritonavir)、羅素伐他汀(rosuvastatin)、沙奎那韋(saquinavir)、辛伐他汀(simvastatin)、維薩他汀(visastatin)、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BMS-180431、BMV-21950，美國專利第5,753,675號；第5,691,322號；第5,506,219號；第4,686,237號；第4,647,576號；第4,613,610號；第4,499,289號中所述之化合物，及其類似物)；纖維酸衍生物(諸如吉非羅齊(gemfibrozil)、非諾貝特(fenofibrate)、苯紮貝特(bezafibrate)、苜氯貝特(beclobrate)、比尼貝特(binifibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、克利貝特

(clinfibrate)、氯貝特(clofibrate)、依託貝特(etofibrate)、尼可貝特(nicofibrate)、吡貝特(pirifibrate)、氯煙貝特(ronifibrate)、雙貝特(simfibrate)、羥乙茶鹼安妥明(theofibrate)、AHL-157及其類似物)；PPAR- $\alpha$ 促效劑(諸如 GlaxoSmithKline 590735及其類似物)；PPAR- $\delta$ 促效劑(諸如 GlaxoSmithKline 501516及其類似物)；醯基輔酶A：膽固醇醯基轉移酶抑制劑(諸如阿伐麥布(avasimibe)、依魯麥布(eflucimibe)、依達麥布(eldacimibe)、來西貝特(lecimibide)、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、C1-1011、DUP-129、U-73482、U-76807、TS-962、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-27677、FCE-28654、YIC-C8-434、CI-976、RP-64477、F-1394、CS-505、CL-283546、YM-17E、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004及其類似物)；普羅布可(probucol)；甲狀腺激素受體促效劑(諸如碘塞羅寧(liothyronine)、左甲狀腺素(levothyroxine)、KB-2611、GC-1及其類似物)；膽固醇吸收抑制劑(諸如依澤替米貝(ezetimibe)、SCH48461及其類似物)；脂蛋白相關磷脂酶A2抑制劑(諸如瑞拉帕地(rilapladib)、達拉帕地(darapladib)及其類似物)；微粒體甘油三酯轉移蛋白抑制劑(諸如 CP-346086、BMS-201038，美國專利第 5,595,872 號；第 5,739,135 號；第 5,712,279 號；第 5,760,246 號；第 5,827,875 號；第

5,885,983 號 ; 第 5,962,440 號 ; 第 6,197,798 號 ; 第 6,617,325 號 ; 第 6,821,967 號 ; 第 6,878,707 號中所述之化合物 , 及其類似物 ) ; 低密度脂蛋白受體活化劑 ( 諸如 LY295427 、 MD-700 及其類似物 ) ; 脂肪加氧酶抑制劑 ( 諸如 WO 97/12615 、 WO 97/12613 、 WO 96/38144 中所述之化合物及其類似物 ) ; 肉鹼軟脂醯基轉移酶抑制劑 ( 諸如乙莫克舍 (etomoxir) 及其類似物 ) ; 鯊烯合成酶抑制劑 ( 諸如 YM-53601 、 TAK-475 、 SDZ-268-198 、 BMS-188494 、 A-87049 、 RPR-101821 、 ZD-9720 、 RPR-107393 、 ER-27856 , 美國專利第 5,712,396 號 ; 第 4,924,024 號 ; 第 4,871,721 號中所述之化合物 , 及其類似物 ) ; 菸鹼酸衍生物 ( 諸如阿昔莫司 (acipimox) 、 菸鹼酸 、 菸鹼醯胺 、 尼可莫耳 (nicomol) 、 戊四煙酯 (niceritrol) 、 尼可地爾 (nicorandil) 及其類似物 ) ; 膽汁酸錯隔劑 ( 諸如考來替潑 (colestipol) 、 消膽胺 (cholestyramine) 、 考來替蘭 (colestilan) 、 考來維侖 (colesevelam) 、 GT-102-279 及其類似物 ) ; 鈉 / 膽汁酸共轉運體抑制劑 ( 諸如 264W94 、 S-8921 、 SD-5613 及其類似物 ) ; 及膽固醇酯轉移蛋白抑制劑 ( 諸如托徹普 (torcetrapib) 、 JTT-705 、 PNU-107368E 、 SC-795 、 CP-529414 及其類似物 ) 。

適合於與本發明之化合物組合使用之減肥藥的實例包括血清素 - 正腎上腺素再吸收抑制劑 ( 諸如西布曲明 (sibutramine) 、 米那普侖 (milnacipran) 、 米氮平 (mirtazapine) 、 文拉法辛 (venlafaxine) 、 度洛西汀

(duloxetine)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)及其類似物)；正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑(諸如瑞達法辛(radafaxine)、布普品(bupropion)、安咪奈丁(amineptine)及其類似物)；血清素-正腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑(諸如泰索酚辛(tesofensine)及其類似物)；選擇性血清素再吸收抑制劑(諸如西酞普蘭(citalopram)、依地普蘭(escitalopram)、氟西汀(floxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、帕羅西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)及其類似物)；選擇性正腎上腺素再吸收抑制劑(諸如瑞波西汀(reboxetine)、托莫西汀(atomoxetine)及其類似物)；正腎上腺素釋放刺激劑(諸如咯利普蘭(rolipram)、YM-992及其類似物)；減食慾藥(諸如安非他命(amphetamine)、甲基安非他命(methamphetamine)、右旋安非他命(dextroamphetamine)、芬特明(phentermine)、苺非他明(benzphetamine)、苯甲曲秦(phendimetrazine)、芬美曲秦(phenmetrazine)、安非拉酮(diethylpropion)、馬咧啉(mazindol)、芬氟拉明(fenfluramine)、右芬氟拉明(dexfenfluramine)、苯基丙醇胺及其類似物)；多巴胺促效劑(諸如ER-230、多普瑞辛(doprexin)、甲磺酸溴隱亭(bromocriptine mesylate)及其類似物)；H<sub>3</sub>-組織胺拮抗劑(諸如咪戊胺(impentamine)、硫丙咪胺(thioperamide)、西若昔凡(ciproxifan)、環苯普匹(clobenpropit)、GT-2331、GT-2394、A-331440及其類似物)；5-HT<sub>2c</sub>受體促效劑(諸如1-(間氯苯基)哌嗪(m-CPP)、米氮平(mirtazapine)、APD-

356( 羅 卡 色 林 (lorcaserin)) 、 SCA-136( 戊 卡 色 林 (vabicaserin)) 、 ORG-12962 、 ORG-37684 、 ORG-36262 、 ORG-8484 、 Ro-60-175 、 Ro-60-0332 、 VER-3323 、 VER-5593 、 VER-5384 、 VER-8775 、 LY-448100 、 WAY-161503 、 WAY-470 、 WAY-163909 、 MK-212 、 BVT.933 、 YM-348 、 IL-639 、 IK-264 、 ATH-88651 、 ATHX-105 及其類似物 ( 參 見 ( 例 如 ) Nilsson BM, J. Med. Chem. 2006, 49:4023-4034)) ;  $\beta$ -3 腎 上 腺 素 受 體 促 效 劑 ( 諸 如 L-796568 、 CGP 12177 、 BRL-28410 、 SR-58611A 、 ICI-198157 、 ZD-2079 、 BMS-194449 、 BRL-37344 、 CP-331679 、 CP-331648 、 CP-114271 、 L-750355 、 BMS-187413 、 SR-59062A 、 BMS-210285 、 LY-377604 、 SWR-0342SA 、 AZ-40140 、 SB-226552 、 D-7114 、 BRL-35135 、 FR-149175 、 BRL-26830A 、 CL-316243 、 AJ-9677 、 GW-427353 、 N-5984 、 GW-2696 及其類似物 ) ; 縮 膽 激 肽 促 效 劑 ( 諸 如 SR-146131 、 SSR-125180 、 BP-3.200 、 A-71623 、 A-71378 、 FPL-15849 、 GI-248573 、 GW-7178 、 GI-181771 、 GW-7854 、 GW-5823 及其類似物 ) ; 抗 抑 鬱 劑 / 乙 醯 膽 鹼 酯 酶 抑 制 劑 組 合 ( 諸 如 文 拉 法 辛 / 雷 斯 替 明 (rivastigmine) 、 舍 曲 林 / 加 蘭 他 敏 (galanthamine) 及其類似物 ) ; 脂 肪 酶 抑 制 劑 ( 諸 如 奧 利 司 他 (orlistat) 、 ATL-962 及其類似物 ) ; 抗 癲 癇 藥 ( 諸 如 托 吡 酯 (topiramate) 、 唑 尼 沙 胺 (zonisamide) 及其類似物 ) ; 瘦 素 (leptin) 、 瘦 素 類 似 物 及 瘦 素 受 體 促 效 劑 ( 諸 如 LY-355101 及其類似物 ) ; 神 經 肽 Y (NPY) 受 體 拮 抗 劑 及 調 節 劑

( 諸 如 SR-120819-A 、 PD-160170 、 NGD-95-1 、 BIBP-3226 、 1229-U-91 、 CGP-71683 、 BIBO-3304 、 CP-671906-01 、 J-115814 及其類似物 ) ； 睫狀神經營養因子 ( 諸如阿索開 (Axokine) 及其類似物 ) 、 甲狀腺激素受體- $\beta$  促效劑 ( 諸如 KB-141 、 GC-1 、 GC-24 、 GB98/284425 及其類似物 ) ； 大麻鹼 CB1 受體拮抗劑 ( 諸如利莫納班 (rimonabant) 、 SR147778 、 SLV 319 及其類似物 ( 參見 ( 例如 ) Antel J 等人 , *J. Med. Chem.* 2006, 49:4008-4016 ) ) ； 黑色素濃集激素受體拮抗劑 ( 諸如 GlaxoSmithKline 803430X 、 GlaxoSmithKline 856464 、 SNAP-7941 、 T-226296 及其類似物 ( 參見 ( 例如 ) Handlon AL 及 Zhou H, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4017-4022 ) ) ； 黑素皮質素-4 受體促效劑 ( 包括 PT-15 、 Ro27-3225 、 THIQ 、 NBI 55886 、 NBI 56297 、 NBI 56453 、 NBI 58702 、 NBI 58704 、 MB243 及其類似物 ( 參見 ( 例如 ) Nargund RP 等人 , *J. Med. Chem.* 2006, 49:4035-4043 ) ) ； 選擇性蕁毒鹼受體 M<sub>1</sub> 拮抗劑 ( 諸如替侖西平 (telenzepine) 、 哌侖西平 (pirenzepine) 及其類似物 ) ； 類鴉片受體拮抗劑 ( 諸如納曲酮 (naltrexone) 、 甲基納曲酮 (methylnaltrexone) 、 納美芬 (nalmefene) 、 納洛酮 (naloxone) 、 愛維莫潘 (alvimopan) 、 諾賓妥芬 (norbinaltorphimine) 、 烯丙嗎啡 (nalorphine) 及其類似物 ) ； 及其組合。

適合於與本發明之化合物組合使用之抗高血壓藥及治療慢性心臟衰竭、動脈粥樣硬化或相關疾病之藥劑的實例包

括氯吡哌醇(bimoclomol)；血管緊縮素轉化酶抑制劑(諸如卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、賴諾普利(lisinopril)、培哌普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)及其類似物)；中性內肽酶抑制劑(諸如塞奧芬(thiorphan)、奧帕曲拉(omapatrilat)、MDL-100240、法西多曲(fasidotril)、山帕曲拉(sampatrilat)、GW-660511、密仙皮瑞(mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、依卡多曲(ecadotril)及其類似物)；血管收縮素II受體拮抗劑(諸如坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)、依普羅沙坦(eprosartan)、伊貝沙坦(irbesartan)、洛沙坦(losartan)、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、替米沙坦(telmisartan)、鰵沙坦(valsartan)、他索沙坦(tasosartan)、伊諾沙坦(enoltasosartan)及其類似物)；內皮素轉化酶抑制劑(諸如CGS 35066、CGS 26303、CGS-31447、SM-19712及其類似物)；內皮素受體拮抗劑(諸如全可利(tracleer)、塞塔生坦(sitaxsentan)、安貝生坦(ambrisentan)、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、BMS-193884、達盧生坦(darusentan)、TBC-3711、波生坦(bosentan)、替唑生坦(tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、恩拉生坦(enlasentan)、BMS-207940及其類似物)；利尿劑(諸如氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、苄氟噻嗪

(bendroflumethiazide)、三氯甲噻嗪(trichlormethiazide)、  
 吲達帕胺(indapamide)、美托拉宗(metolazone)、呋塞米  
 (furosemide)、布美他尼(bumetanide)、托西邁  
 (torsemide)、氯噻酮(chlorthalidone)、美托拉宗  
 (metolazone)、環戊噻嗪(cyclopenthiazide)、氫氯噻嗪  
 (hydroflumethiazide)、曲帕胺(tripamide)、美夫西特  
 (mefruside)、苄基氫氯噻嗪、戊氟噻嗪(penflutizide)、甲  
 氯噻嗪(methyclothiazide)、阿佐塞米(azosemide)、依他尼  
 酸(etacrynic acid)、托拉塞米(torasemide)、吡咯他尼  
 (piretanide)、美替克侖(meticrane)、坎利酸鉀(potassium  
 canrenoate)、螺內酯、胺苯喋啶(triamterene)、胺茶鹼  
 (aminophylline)、西氯他寧(cicletanine)、LLU-α、PNU-  
 80873A、異山梨醇(isosorbide)、D-甘露糖醇、D-山梨糖  
 醇、果糖、丙三醇、乙醯唑胺(acetazolamide)、醋甲唑胺  
 (methazolamide)、FR-179544、OPC-31260、利昔瓦坦  
 (lixivaptan)、克尼瓦坦(conivaptan)及其類似物)；鈣通道  
 拮抗劑(諸如胺氯地平(amlodipine)、苄普地爾(bepridil)、  
 地爾硫卓(diltiazem)、非洛地平(felodipine)、伊拉地平  
 (isradipine)、尼卡地平(nicardipen)、尼莫地平  
 (nimodipine)、維拉帕米(verapamil)、S-維拉帕米、阿雷地  
 平(aranidipine)、依福地平(efonidipine)、巴尼地平  
 (barnidipine)、貝尼地平(benidipine)、馬尼地平  
 (manidipine)、西尼地平(cilnidipine)、尼索地平  
 (nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)、硝苯地平



(nifedipine)、尼伐地平(nilvadipine)、非洛地平(felodipine)、普拉地平(pranidipine)、樂卡地平(lercanidipine)、伊拉地平(isradipine)、依高地平(elgodipine)、阿折地平(azelnidipine)、拉西地平(lacidipine)、伐尼地平(vatanidipine)、來米地平(lemildipine)、地爾硫卓(diltiazem)、克倫硫卓(clentiazem)、法舒地爾(fasudil)、苜普地爾(bepridil)、戈洛帕米(gallopamil)及其類似物)；血管舒張抗高血壓藥(諸如吲達帕胺(indapamide)、托屈嗪(todralazine)、肼屈嗪(hydralazine)、卡屈嗪(cadralazine)、布屈嗪(budralazine)及其類似物)； $\beta$ 阻斷劑(諸如醋丁洛爾(acebutolol)、比索洛爾(bisoprolol)、艾司洛爾(esmolol)、普萘洛爾(propanolol)、阿替洛爾(atenolol)、拉貝洛爾(labetalol)、卡維地洛(carvedilol)、美托洛爾(metoprolol)及其類似物)；交感神經阻斷劑(諸如胺磺洛爾(amosulalol)、特拉唑嗪(terazosin)、布那唑嗪(bunazosin)、哌唑嗪(prazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)、普萘洛爾(propranolol)、阿替洛爾(atenolol)、美托洛爾(metoprolol)、卡維地洛(carvedilol)、尼普地洛(nipradilol)、塞利洛爾(celiprolol)、奈必洛爾(nebivolol)、倍他洛爾(betaxolol)、品多洛爾(pindolol)、特他洛爾(tertatolol)、貝凡洛爾(bevantolol)、噻嗎洛爾(timolol)、卡替洛爾(carteolol)、比索洛爾(bisoprolol)、波吲洛爾(bopindolol)、尼普地洛(nipradilol)、噴布洛爾(penbutolol)、醋丁洛爾

(acebutolol)、替利洛爾(tilisolol)、納多洛爾(nadolol)、烏拉地爾(urapidil)、吲哚哌胺(indoramin)及其類似物);  $\alpha$ -2-腎上腺素受體促效劑(諸如可樂定(clonidine)、甲基多巴(methyldopa)、CHF-1035、乙酸胍那苳(guanabenz acetate)、胍法辛(guanfacine)、莫索尼定(moxonidine)、洛非西定(lofexidine)、他利克索(talipexole)及其類似物); 中樞作用抗高血壓藥(諸如利血平(reserpine)及其類似物); 血小板凝集抑制劑(諸如華法林(warfarin)、雙香豆素(dicumarol)、苯丙香豆素(phenprocoumon)、醋硝香豆素(acenocoumarol)、茴茛二酮(anisindione)、苯茛二酮(phenindione)、希美加群(ximelagatran)及其類似物); 及抗血小板劑(諸如阿司匹林(aspirin)、克羅匹多(clopidogrel)、噻氯匹定(ticlopidine)、雙嘧達莫(dipyridamole)、西洛他唑(cilostazol)、廿六烷五烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、沙格雷酯(sarpogrelate)、地拉齊普(dilazep)、曲匹地爾(trapidil)、貝前列素(beraprost)及其類似物)。

此外，在另一態樣中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑中的有效量之式I化合物或式I化合物之混合物或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，及至少一種選自上文所列之作為組合搭配物之治療劑之群的成員。

本發明之治療可預防性投與以預防或延緩疾病或病狀(諸如高血糖症)之發作或進展，或治療性投與以達成所需

作用(諸如所需之血糖含量)歷時持續之時段。

本發明之化合物可以其醫藥學上可接受之鹽或前藥之形式或以醫藥組合物(其中化合物及/或組合搭配物與合適載劑或賦形劑以治療有效量混合)之形式獨立地或與組合搭配物一起向個體(例如人類患者、諸如貓或犬之家畜)投與。因此，式I化合物或式I化合物之混合物，或其醫藥學上可接受之鹽或前藥，及欲與其組合之另一活性劑可以單一調配物形式(例如膠囊或錠劑)或以兩個單獨調配物形式(其可相同或不同，例如以包含所選各藥劑劑量數量之套組之形式)存在。

化合物之適當劑量將根據所選投藥途徑及組合物之配方以及其他因素(諸如患者反應)而變化。劑量可視個別患者之需要隨時間增加或減少。最初可給予患者低劑量，隨後將該劑量增加至患者可耐受之有效劑量。一般而言，成人之有效劑量當藉由經口途徑投與時可為1至2000 mg，較佳為1至200 mg，且當藉由靜脈內途徑投與時可為0.1至100 mg，較佳為1至30 mg，在各種情況下均每日投與1至4次。當將本發明之化合物與另一治療劑組合投與時，組合搭配物之有用劑量可為通常推薦劑量之20%至100%。

可個別地調節劑量及時間間隔以提供足以維持治療作用之活性化合物之血漿含量。較佳地，治療有效血清含量可藉由投與單次日劑量達成，但有效多次日劑量方案亦包括在本發明中。在局部投藥或選擇吸收之情況下，藥物之有效局部濃度可能與血漿濃度無關。熟習此項技術者應能

夠不經過度實驗而優化治療有效之局部劑量。

本說明書中所引用之所有公開案及專利申請案均係以引用的方式併入本文中，如同特定且個別地表示各個別公開案或專利申請案係以引用的方式併入。本文中所引用之任何參考文獻與本說明書中之教示之間的任何矛盾將以支持後者的方式解決。類似地，詞語或短語之技術認可之定義與本說明書中所提供之詞語或短語之定義之間的任何矛盾將以支持後者的方式解決。儘管為清晰理解，已經由說明及實例略為詳細地描述前述發明，但一般熟習此項技術者易於根據本發明之教示顯而易見，在不背離隨附申請專利範圍之精神或範疇之情況下可進行某些變化及修改。本發明將經由特定實例更為詳細地進行描述。

### 實例

以下實例係出於說明之目的提供，且並不意欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將易於識別各種可經改變或修改以產生基本上相同之結果之非關鍵性參數。

以下實例中所示之化合物之名稱係來源於使用 CambridgeSoft Struct=Name 算法以 ChemDraw Ultra 10.0 版執行所展示之結構。除非另有所述，否則使用以下程序確定以下實例中所合成化合物之結構：

(1) 利用配備有具有 HP-5 MS 管柱 (0.25  $\mu\text{m}$  塗層；30 m $\times$ 0.25 mm) 之 Agilent 6890 氣相層析儀的 Agilent 5973N 質譜儀獲得氣相層析-電噴霧電離質譜 (MS ESI)。將離子源保持在 230 $^{\circ}\text{C}$  下，且以每次掃描 3.09 sec 自 25-500 amu 掃描

光譜。

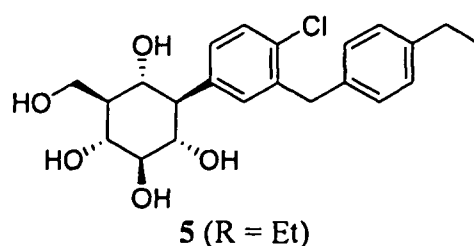
(2)使用配備有四元泵、設定為254 nm之可變波長偵測器、XB-C18管柱(4.6×50 mm, 5 μm)的Finnigan Surveyor HPLC及利用電噴霧電離之Finnigan LCQ離子阱質譜儀獲得高壓液相層析質譜(LC-MS)。根據離子源之離子數使用可變離子時間自80-2000 amu掃描光譜。溶離劑為B：乙腈及D：水。使用在1.0 mL/min之流速下達8 min之10%至90% B之梯度溶離，其中最終在90% B下保持7 min。總運行時間為15 min。

(3)在400 MHz或300 MHz Varian Mercury-Plus光譜儀上執行常規一維NMR光譜。將樣品溶解於由Qingdao Tenglong Weibo Technology Co., Ltd.獲得之氘化溶劑中，且將其轉移至5 mm ID NMR管中。在293 K下獲取光譜。化學位移係以ppm標度記錄，且參考適當溶劑信號，諸如對於<sup>1</sup>H光譜而言，對於DMSO-d<sub>6</sub>為2.49 ppm，對於CD<sub>3</sub>CN為1.93 ppm，對於CD<sub>3</sub>OD為3.30 ppm，對於CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>為5.32 ppm且對於CDCl<sub>3</sub>為7.26 ppm。

### 實例1

本實例說明根據圖3中所提供之方法製備化合物5(R=Et)。化合物編號對應於圖中所提供之彼等編號。該通用方法適用於本發明之其他化合物。

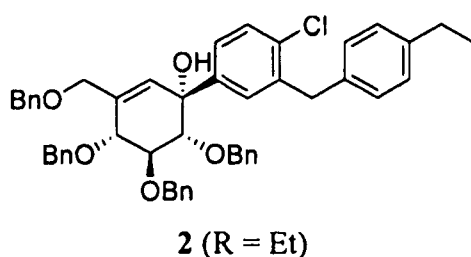
**(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇之製備**



### (1) 格林納試劑(*Grignard reagent*)之製備

在氬氣下，將Mg粉(0.216 g，8.98 mmol，1.2 eq)裝入三頸燒瓶中，繼而添加一部分4-溴-1-氯-2-(4-乙基苄基)苯**8**(0.769 g，2.49 mmol)於無水THF(6 mL)及1,2-二溴乙烷(10莫耳%)中之溶液。將混合物加熱至回流。起始反應(放熱且消耗Mg)之後，逐滴添加剩餘2-(4-乙基苄基)-4-溴-1-氯苯**8**(1.539 g，4.99 mmol)於無水THF(14 mL)中之溶液。隨後使混合物在溫和回流下再反應一小時直至大部分Mg已消耗。

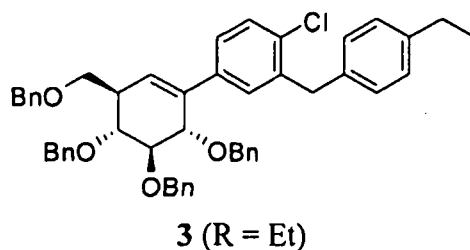
### (2) **2**之製備



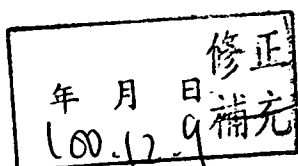
在氬氣下，在室溫(約25℃)下將上述格林納試劑逐滴添加至(4R,5S,6R)-4,5,6-參(苄基氧基)-3-(苄基氧基甲基)環己-2-烯酮**1**(2 g，3.74 mmol，1 eq)於無水THF(20 mL)中之溶液中，隨後使其反應超過3小時。將NH<sub>4</sub>Cl(飽和水溶液)添加至混合物中以使反應中止。將混合物以乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，將有機層以鹽水洗滌，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過

濾，將濾液蒸發至乾。將殘餘物以矽膠層析法(溶離劑：石油醚：乙酸乙酯=20:1)純化以產生呈黃色油狀物之目標化合物 2 (2.428 g, 3.17 mmol, 84.8%之產率)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42 (1H, s), 7.28-7.41 (17H, m), 7.04-7.254 (8H, m), 5.83 (1H, s), 4.74 (1H, d, *J*=11.2 Hz), 4.39-4.64 (7H, m), 4.33 (1H, d, *J*=12.4 Hz), 4.23 (1H, s), 4.08 (2H, s), 4.03 (1H, d, *J*=12.8 Hz), 3.70-3.73 (2H, m), 2.93 (1H, s), 2.58 (2H, q, *J*=7.6 Hz), 1.19 (3H, t, *J*=7.6 Hz); MS (ESI<sup>+</sup>): 765 [M+H]<sup>+</sup>, 782 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 787 [M+Na]<sup>+</sup>。

### (3) 3(R=Et)之製備

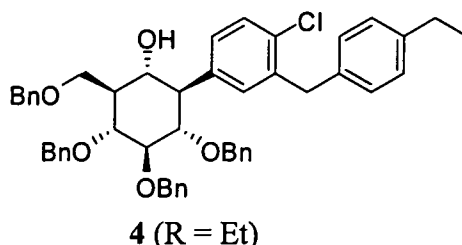


在氫氣下，在-20℃下將三乙基矽烷(1 mL, 7.44 mmol, 3 eq)及醚合三氟化硼(0.44 mL, 4.96 mmol, 2 eq)以該次序添加至 2 (1.9 g, 2.48 mmol, 1 eq)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中之溶液中，隨後在維持-20℃之溫度的情況下，使其反應超過4小時。添加NaCl(飽和水溶液)以中止反應。將混合物以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL×3)萃取，且將有機層以鹽水洗滌，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，過濾，將濾液蒸發至乾。將殘餘物以矽膠層析法(溶離劑：石油醚：乙酸乙酯=20:1)純化以產生呈黃色油狀物之目標化合物 (1.67 g, 2.23 mmol, 89.9%)。<sup>1</sup>H-



**NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.26-7.40 (16H, m), 7.15-7.25 (7H, m), 7.04-7.06 (4H, m), 6.85-6.87 (2H, m), 5.89 (1H, s), 4.85-4.98 (3H, m), 4.75-4.77 (1H, m), 4.45-4.56 (4H, m), 4.32 (1H, d,  $J=10.8$  Hz), 3.97-4.09 (4H, m), 3.74 (1H, t,  $J=10.4$  Hz), 3.62-3.65 (1H, m), 3.54-3.57 (1H, m), 2.63-2.71 (1H, m), 2.59 (2H, q,  $J=7.6$  Hz), 1.21 (3H, t,  $J=7.6$  Hz);  
**MS** ( $\text{ESI}^+$ ) 749  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 766  $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ .

#### (4) 4(R=Et)之製備

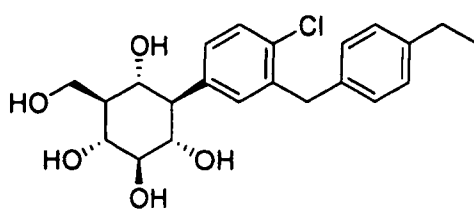


在氫氣下，在  $0^\circ\text{C}$  下將硼烷-二甲基硫錯合物 (2 M 於 THF 中) (1.678 mL, 3.34 mmol, 10 eq) 添加至 3 (250 mg, 0.334 mmol, 1 eq) 於無水 THF (10 mL) 中之溶液中，隨後加溫至回流歷時 1 h。在  $0^\circ\text{C}$  下將混合物以 NaOH (3 M 於  $\text{H}_2\text{O}$  中, 1 mL, 3.34 mmol, 10 eq) 處理，隨後在室溫 ( $30^\circ\text{C}$  以上) 下以 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0.11 mL, 3.34 mmol, 10 eq) 處理，且使其在室溫 (約  $25^\circ\text{C}$ ) 下反應隔夜。將  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (飽和水溶液) 添加至混合物中以使反應中止。將混合物以乙酸乙酯 (10 mL  $\times$  3) 萃取，將有機層以鹽水洗滌，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥，過濾，且將濾液蒸發至乾。將殘餘物藉由製備型 TLC 純化以產生白色固體狀之目標化合物 4 (108.8 mg, 0.142 mmol, 42.5%)。  $^1\text{H}$ -**NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-7.40 (15H, m), 7.12-7.24



(7H, m), 7.03-7.07 (4H, m), 6.74 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 4.94 (1H, d,  $J=10.8$  Hz), 4.91 (2H, s), 4.46-4.58 (4H, m), 4.01-4.13 (2H, m), 3.83-3.93 (3H, m), 3.68-3.73 (2H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 2.74 (1H, t,  $J=10.8$  Hz), 2.59 (2H, q,  $J=7.6$  Hz), 1.89-1.96 (1H, m), 1.19 (3H, t,  $J=7.6$  Hz); **MS** (**ESI**<sup>+</sup>) 767 [M+H]<sup>+</sup>, 784 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 789 [M+Na]<sup>+</sup>。

(5) **5**(R=Et)之製備

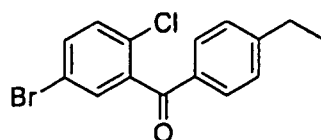


**5** (R = Et)

將 **4** (12 mg,  $1.57 \times 10^{-2}$  mmol, 1 eq) 於 THF:CH<sub>3</sub>OH=2:1 (9 mL) 中之溶液以 1,2-二氯苯 (1 莫耳 %) 及 Pd/C (含 10% 質量, 12 mg, 100% 質量比率) 處理, 且在 H<sub>2</sub> 氣氛下在室溫 (超過 30°C) 下攪拌 2 h。藉由 LC-MS 監測反應以確定反應完成。將混合物過濾, 且將濾液蒸發至乾。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化以產生白色固體狀之目標化合物 **5** (2.82 mg,  $0.69 \times 10^{-2}$  mmol, 43.9% 之產率)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.33 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.07-7.17 (6H, m), 4.05 (2H, s), 3.91 (2H, d,  $J=3.2$  Hz), 3.65 (1H, t,  $J=10.4$  Hz), 3.39-3.49 (2H, m), 3.31 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 2.51-2.62 (3H, m), 2.53 (1H, m), 1.19 (3H, t,  $J=8.0$  Hz); **MS** (**ESI**<sup>+</sup>): 407 [M+H]<sup>+</sup>, 424 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 448 [M+H+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>, 813 [2M+H]<sup>+</sup>, (**ESI**<sup>-</sup>): 405 [M-H]<sup>-</sup>, 451 [M+HCOO]<sup>-</sup>。

以下製程係自 US 2006/0063722 A1 中所揭示之程序修改得到。

(6)(5-溴-2-氯苯基)(4-乙基苯基)甲酮7之製備

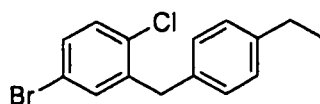


7 (R = Et)

向含有市售 5-溴-2-氯苯甲酸 (410 g, 1.74 mol) 於 700 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中之電磁攪拌懸浮液的 2 L 圓底燒瓶中添加乙二醯氯 (235 g, 1.85 mol)，繼而添加 1.5 mL DMF。為收集所得 HCl，將燒瓶裝備導管以使氣體在經攪拌 KOH 水溶液表面上排出。當兩小時之後氣體劇烈釋放停止時，將均相反應物攪拌隔夜，隨後使用旋轉蒸發器在真空下移除揮發物。使所得油狀物在隨後之抽空期間凝固。在將粗 5-溴-2-氯苯醯基氯溶解於 530 mL 乙基苯中之後，將黃色溶液冷卻至  $-3^\circ\text{C}$ ，隨後經 60 min 以約 30 g 逐份添加  $\text{AlCl}_3$  (257 g, 1.93 mol) 以確保溫度不超過  $10^\circ\text{C}$ 。藉由使在添加 60%  $\text{AlCl}_3$  之後開始排放之大量 HCl 氣體通過經攪拌之濃 NaOH 溶液來收集該氣體。若反應液較濃，則電磁攪拌在完成  $\text{AlCl}_3$  添加後無法保持攪拌。攪拌 1 h 之後，當浴槽加溫至約  $15^\circ\text{C}$  時，將該浴槽移除。在  $20^\circ\text{C}$  下 4 h 之後，將濃糖漿傾於冰 (1.5 kg) 上。隨後，在攪拌懸浮液冷卻之後添加  $\text{H}_2\text{O}$  (1 L)，之後以 1N HCl 萃取四次，以 1 M KOH 萃取三次，且以鹽水萃取兩次，隨後用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。首先使用旋轉蒸發器且隨後藉由

在1托下於60℃下加熱來移除揮發物。所得深色油狀物之<sup>1</sup>H-NMR分析揭示該殘餘物為1:14之鄰位/對位異構物之混合物。將其溶解於己烷中且繼而經由矽膠墊過濾移除大部分有色物質。濃縮溶離劑產生560 g(99% 14:1之(5-溴-2-氯苯基)(4-乙基苯基)甲酮/(5-溴-2-氯苯基)(2-乙基苯基)甲酮)之混合物)。

(7)4-溴-1-氯-2-(4-乙基苯基)苯8之製備



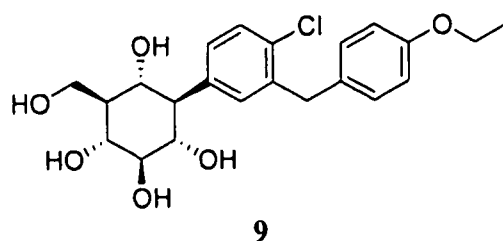
8 (R = Et)

在30℃下，向Et<sub>3</sub>SiH(400 g, 3.45 mol)及含有約7%異構酮之(5-溴-2-氯苯基)(4-乙基苯基)甲酮(534 g, 1.65 mol)於300 mL TFA中之攪拌溶液中添加CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H(1.5 g, 0.01 mol)。使溫度在數分鐘內增加以使溶液劇烈回流。注意：該適度放熱需要用外部冰浴冷卻。1 hr之後，HPLC揭示反應完成90%。再添加Et<sub>3</sub>SiH(20 g)且在70℃下加熱隔夜之後，藉由HPLC分析發現反應完成>95%。冷卻之後，在減壓下藉由減壓蒸餾裝置(bulb to bulb distillation)移除揮發物。將所得約1 L之淺灰色油狀物傾入1 L H<sub>2</sub>O中。將混合物以己烷萃取三次，將經組合之有機層以H<sub>2</sub>O洗滌三次，以Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液洗滌兩次，且以鹽水洗滌兩次，隨後用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥。使用旋轉蒸發器濃縮之後，剩餘約1 L澄清淺琥珀色油狀物。將該物質進一步濃縮，藉由蒸餾移除(Et<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>O(450 mL)直至蒸餾頭溫度達至75℃為止，且將殘

餘物冷卻。殘餘物之  $^1\text{H}$ NMR 分析揭示其含有約 8:1 之二芳基甲烷與  $(\text{Et}_3\text{Si})_2\text{O}$  之混合物。藉由將產物傾入用力攪拌之 85%  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$  之冷 ( $10^\circ\text{C}$ ) 混合物 (1.2 L) 中來達成該混合物之結晶。攪拌數小時之後，將晶體藉由過濾收集，以冷 1:1  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  洗滌且在真空下乾燥。獲得含有約 1%  $(\text{Et}_3\text{Si})_2\text{O}$  之呈低熔點固體之 4-溴-1-氯-2-(4-乙基苄基)苯 (500 g)，且其不經進一步純化即加以使用。

### 實例 2

本實例說明 (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇 (9) 之製備。

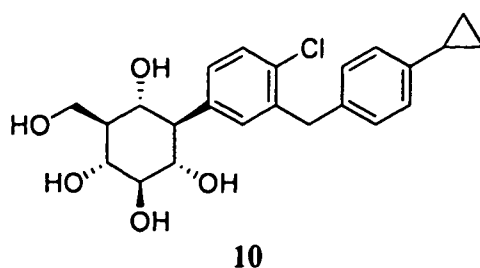


藉由與實例 1 中所述類似之方法製備化合物 9： $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.32 (1H, d,  $J=8.0$ ), 7.11-7.16 (4H, m), 6.79 (2H, d,  $J=6.8$  Hz), 3.96-4.02 (4H, m), 3.91 (1H, d,  $J=3.2$  Hz), 3.63 (1H, t,  $J=10.4$  Hz), 3.39-3.47 (2H, m), 3.32 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 2.54 (1H, t,  $J=10.4$  Hz), 1.53 (1H, tt,  $J=3.2, 10.4$  Hz), 1.36 (3H, t,  $J=12$  Hz); MS ( $\text{ESI}^+$ ): 423  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 440  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 845  $[2\text{M}+\text{H}]^+$ , 862  $[2\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , ( $\text{ESI}^-$ ): 467  $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ 。

### 實例 3

本實例說明 (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-環丙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇 (9) 之製備。

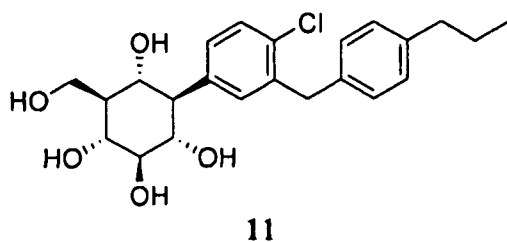
基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇(10)之製備。



藉由與實例1中所述類似之方法製備化合物10：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 7.16-7.12 (2H, m), 7.09 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 6.96 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 4.04 (2H, s), 3.91 (2H, d, *J*=3.2 Hz), 3.65 (1H, t, *J*=10.6 Hz), 3.48 (1H, t, *J*=10.0 Hz), 3.42 (1H, t, *J*=10.0 Hz), 3.32 (1H, t, *J*=9.0 Hz), 2.54 (1H, t, *J*=10.8 Hz), 1.87-1.82 (1H, m), 1.57-1.51 (1H, m), 0.94-0.89 (2H, m), 0.64-0.60 (2H, m); MS (ESI<sup>+</sup>): 419 [M+H]<sup>+</sup>, 436 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

#### 實例 4

本實例說明(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-丙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇(11)之製備。

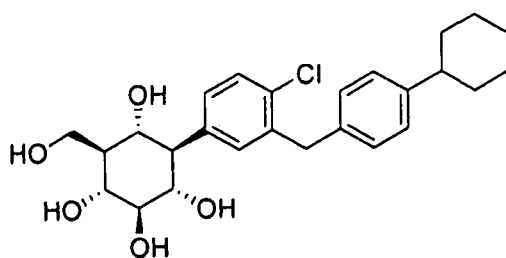


藉由與實例1中所述類似之方法製備化合物11：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.20 (1H, d, *J*=1.6 Hz), 7.16-7.13 (3H, m), 7.08 (2H, d, *J*=8.0 Hz), 4.07

(2H, s), 3.93 (2H, d,  $J=3.2$  Hz), 3.67 (1H, t,  $J=10.4$  Hz), 3.49 (1H, t,  $J=10.4$  Hz), 3.43 (1H, t,  $J=10.4$  Hz), 3.33 (1H, t,  $J=9.0$  Hz), 2.58-2.53 (3H, m), 1.67-1.58 (2H, m), 1.58-1.52 (1H, m), 0.94 (3H, t,  $J=7.2$  Hz); MS (ESI<sup>+</sup>): 438 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

### 實例 5

本實例說明 (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-環己基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇(12)之製備。



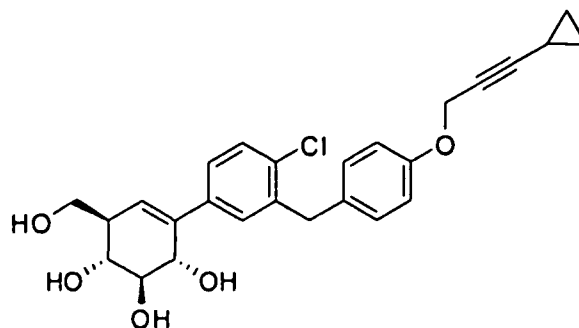
12

藉由與實例 1 中所述類似之方法製備化合物 12: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.15-7.12 (3H, m), 7.09 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 4.05 (2H, s), 3.92 (2H, d,  $J=3.2$  Hz), 3.66 (1H, t,  $J=10.6$  Hz), 3.48 (1H, t,  $J=10.0$  Hz), 3.43 (1H, t,  $J=10.2$  Hz), 3.32 (1H, t,  $J=9.0$  Hz), 2.55 (1H, t,  $J=10.6$  Hz), 2.48-2.42 (1H, m), 1.84-1.81 (4H, m), 1.76-1.73 (1H, m), 1.57-1.50 (1H, m), 1.47-1.36 (4H, m), 1.34-1.22 (1H, m); MS (ESI<sup>+</sup>): 478 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

### 實例 6

本實例說明 (1R,2S,3S,6R)-4-(4-氯-3-(4-(3-環丙基丙-2-

炔基氧基)苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己-4-烯-1,2,3-三醇  
(13)之製備。

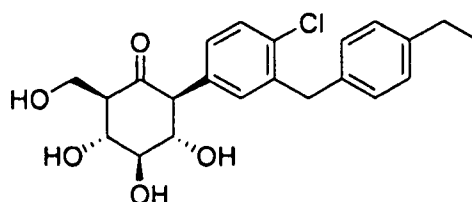


13

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.27-7.31 (2H, m), 7.20-7.23 (1H, m), 7.09 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.82-6.84 (2H, m), 5.83-5.84 (1H, m), 4.02 (2H, dd,  $J=14.8$  Hz), 3.83-3.86 (1H, m), 3.48-3.65 (3H, m), 2.36 (1H, b), 0.72-0.77 (2H, m), 0.57-0.60 (2H, m);  $\text{MS}$  ( $\text{ESI}^+$ ): 472  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ , 479  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ( $\text{ESI}^-$ ): 499  $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ 。

### 實例 7

本實例說明使用圖4中所概述之合成方法製備  
(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-3,4,5-三羥基-6-(羥基甲基)環己酮(15)。



在  $0^\circ\text{C}$  下，將戴斯-馬丁試劑 (MW 424.5，白色粉末，1.5

eq)添加至(1R,2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-參(苄基氧基)-2-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)環己醇(4, R=Et)(1.0 g, 1.3 mmol)於無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL)中之溶液中,隨後將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物以1N NaOH中止反應,分離,且將水層以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。將有機層組合,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥,且過濾。將濾液蒸發至乾,且將殘餘物藉由製備型TLC純化以產生化合物**14**(0.92 g, 白色固體,純度為95%,產率為92.3%)。 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ 7.29-7.37 (14H, m), 7.13-7.23 (5H, m), 7.03-7.08 (4H, dd, *J*=8.4 Hz), 6.97-6.99 (2H, m), 6.76 (2H, d, *J*=7.6 Hz), 4.91-4.95 (3H, m), 4.64 (1H, d, *J*=10.8 Hz), 4.50-4.57 (3H, m), 3.91-4.14 (6H, m), 3.74-3.76 (3H, m), 2.80 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 2.58 (2H, dd, *J*=7.6 Hz), 1.20 (3H, t, *J*=7.6); MS (ESI<sup>+</sup>):765 [M+H]<sup>+</sup>, 782 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 787 [M+Na]<sup>+</sup>。

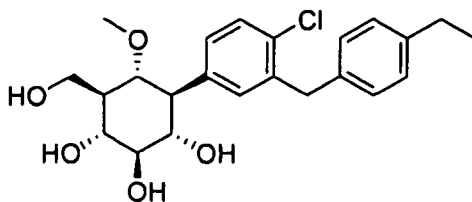
將**14**(0.92 g, 純度為95%, 1.20 mmol, 1 eq)於THF:CH<sub>3</sub>OH(2:1)(12 mL)中之溶液以1,2-二氯苯(0.354 g, 0.3 mL, 2.41 mmol, 2 eq)及Pd/C(10%, 74 mg, 8重量%)處理,且在室溫(約25℃)下在H<sub>2</sub>氣氛下攪拌4 h。藉由LC-MS監測反應直至反應完成。將混合物過濾,且將濾液蒸發至乾。將殘餘物(黃色油狀物)藉由製備型HPLC純化以獲得化合物**15**(450 mg, 白色固體,純度為98%,產率為92.6%)。 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):δ 7.34 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 6.99-7.12 (6H, m), 4.05 (2H, s), 3.98 (1H, dd, *J*=2.8, 10.8 Hz), 3.88 (1H, dd, *J*=5.6, 11 Hz), 3.77-3.81 (2H, m),



3.57-3.67 (2H, m), 2.65-2.79 (1H, m), 2.59 (2H, d,  $J=7.6$ , 15.2 Hz), 1.20 (3H, t,  $J=7.6$  Hz); MS (ESI<sup>+</sup>): 405 [M+H]<sup>+</sup>, 422 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, (ESI<sup>-</sup>): 403 [M-H]<sup>-</sup>, 449 [M+HCOO]<sup>-</sup>。

### 實例 8

(1R,2R,3S,4S,5R,6R)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)-5-甲氧基環己烷-1,2,3-三醇(16)之製備



16

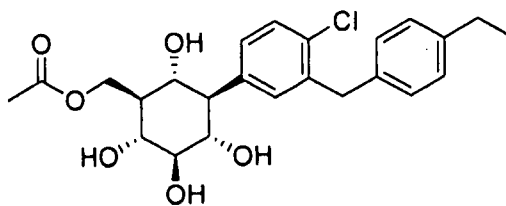
(1)4-((1R,2S,3R,4R,5S,6R)-2,3,4-參(苄基氧基)-5-(苄基氧基甲基)-6-甲氧基環己基)-2-(4-乙基苄基)-1-氯苯之製備：

在 0℃ 下，將 NaH(157 g, 1.5 eq, 含於油中之 60%)添加至 (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-參(苄基氧基)-2-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)環己醇(4, R=Et, 2 g, 2.61 mmol)於無水 THF(10 mL)中之溶液中。在相同溫度下攪拌 1 h 之後，將 TBAI(0.1 eq)及 CH<sub>3</sub>I(760 mg, 2 eq)添加至反應混合物中，且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液以中止反應且將所得混合物以 EtOAc 萃取。將經組合之有機層用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥，過濾，且將濾液蒸發至乾。將殘餘物(黃色油狀物, 2.05 g)溶解於 THF:CH<sub>3</sub>OH=2:1 中，以 1,2-二氯苯(1% 莫耳比率)及 Pd/C(10%, 1/1 重量比率)處理，且在室溫下在 H<sub>2</sub> 氣氛下攪拌 2

h。藉由 LC-MS 監測反應直至反應完成。將混合物過濾，且將濾液蒸發至乾且藉由製備型 HPLC 純化以產生目標化合物 **16** (987 mg，白色固體，產率為 90.0%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 7.32-7.34 (2H, m), 7.22 (1H, dd, *J*=2.4, 8.0 Hz), 7.12 (4H, dd, *J*=8.4 Hz), 4.15 (2H, s), 3.93-3.98 (1H, m), 3.70-3.75 (1H, m), 3.65-3.67 (1H, m), 3.54-3.60 (2H, m), 3.37 (1H, t, *J*=10.4 Hz), 3.30 (1H, t, *J*=8.8 Hz), 2.84 (3H, s), 2.52-2.65 (3H, m), 1.51-1.58 (1H, m), 1.17 (3H, t, *J*=7.2 Hz); MS (ESI<sup>+</sup>): 421 [M+H]<sup>+</sup>, 438 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 841 [2M+H]<sup>+</sup>, 858 [2M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, (ESI<sup>-</sup>): 465 [M+HCOO]<sup>-</sup>。

### 實例 9

乙酸 ((1S,2R,3R,4S,5R,6R)-3-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-2,4,5,6-四羥基環己基)甲基酯 (**17**) 之製備



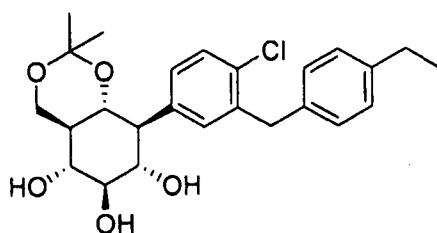
**17**

在 0°C 下，將 Ac<sub>2</sub>O (377 mg，1.5 eq) 逐滴添加至 (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇 (**5**, R=Et, 1 g, 2.46 mmol) 及 DMAP (催化劑) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中之溶液中，繼而添加吡啶 (292 mg, 1.5 eq)，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物以 3N HCl 洗滌，且將有機層組合，用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾

燥，過濾，且將濾液蒸發至乾。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化以產生目標化合物 (566 mg，白色固體，產率為 50.4%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.32 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.06-7.14 (6H, m), 4.37 (2H, ddd, *J*=2.0, 10.8, 16.8 Hz), 4.04 (2H, s), 3.57 (1H, t, *J*=10.8 Hz), 3.40-3.47 (1H, m), 2.49-2.60 (3H, m), 2.04 (3H, s), 1.60-1.66 (1H, m), 1.18 (3H, t, *J*=8.0 Hz); MS (ESI<sup>+</sup>): 449 [M+H]<sup>+</sup>, 466 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 897 [2M+H]<sup>+</sup>, (ESI<sup>-</sup>): 492 [M+HCOO]<sup>-</sup>, 941 [2M+HCOO]<sup>-</sup>。

### 實例 10

(4aR,5R,6R,7S,8S,8aR)-8-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-2,2-二甲基六氫-4H-苯并[d][1,3]二氧雜環己烯-5,6,7-三醇 (18) 之製備。



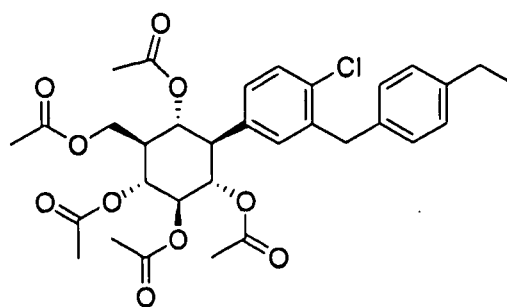
18

將 1N HCl (5 mL) 逐滴添加至 (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇 (5, R=Et, 1 g, 2.46 mmol) 於 MeOH (80 mL) 及 丙酮 (20 mL) 中之溶液中，且攪拌隔夜，隨後將該混合物蒸發至乾。將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化以產生目標化合物 (864 mg, 白色固體，產率為 75.3%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,

CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): $\delta$  7.26-7.29 (2H, m), 7.10-7.16 (5H, m), 3.74-4.21 (6H, m), 3.46-3.51 (1H, m), 3.35-3.37 (1H, m), 2.56-2.66 (3H, m), 1.72-1.75 (1H, m), 1.28 (3H, s), 1.18 (3H, t,  $J=7.6$  Hz), 1.13 (3H, s); MS (ESI<sup>+</sup>): 447 [M+H]<sup>+</sup>, 488 [M+H+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>, 910 [2M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, 491 [M+HCOO]<sup>-</sup>, 937 [2M+HCOO]<sup>-</sup>。

### 實例 11

四乙酸(1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(乙醯氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)環己烷-1,2,3,5-四酯(19)之製備。

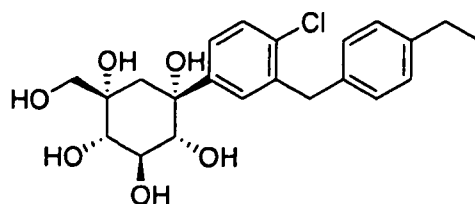


19

如實例 20 中所述自化合物 5(R=Et)製備化合物 19。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  7.29 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.30-7.12 (6H, m), 5.27-5.38 (3H, m), 5.20 (1H, t,  $J=9.6$  Hz), 4.03-4.06 (3H, m), 3.93-3.96 (1H, m), 2.98 (1H, t,  $J=11.6$ ), 2.61 (2H, q,  $J=7.6$  Hz), 2.14-2.20 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.66 (6H, s), 1.21 (3H, t,  $J=7.6$  Hz); MS (ESI<sup>+</sup>): 617 (M+H)<sup>+</sup>, 934 [M-NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, (ESI<sup>-</sup>): 661 [M+HCOO]<sup>-</sup>。

## 實例 12

本實例提供使用圖 5 中所概述之合成方法製備 (1R,2R,3R,4S,5S)-1-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-5-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,4,5-五醇 (22, R=Et)。

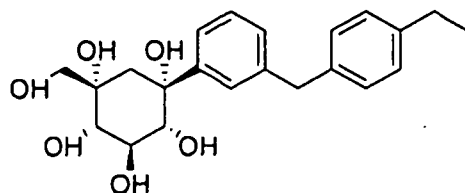


22 (R = Et)

藉由與實例 1 中所述類似之方法製備化合物 22。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.45 (1H, s), 7.32-7.33 (2H, m), 7.05-7.10 (4H, m), 4.05 (2H, s), 3.86 (1H, t, *J*=9.6 Hz), 3.67 (1H, d, *J*=9.2 Hz), 3.54-3.57 (2H, m), 3.31-3.35 (2H, m), 2.57 (2H, q, *J*=8.0 Hz), 2.00 (1H, d, *J*=15.2 Hz), 1.81 (1H, d, *J*=15.2 Hz), 1.18 (3H, t, *J*=8.0 Hz)。

## 實例 13

(1R,2R,3R,4S,5S)-1-(3-(4-乙基苄基)苯基)-5-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,4,5-五醇 (23) 之製備。



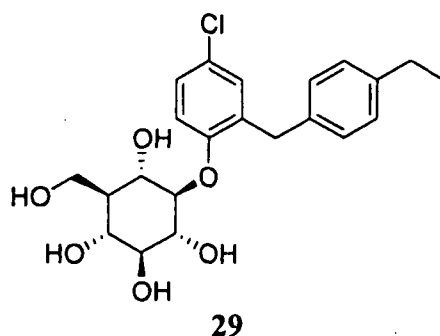
23

藉由與實例 12 中所述類似之方法製備化合物 23。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.39 (1H, s), 7.29-7.31 (1H, m),

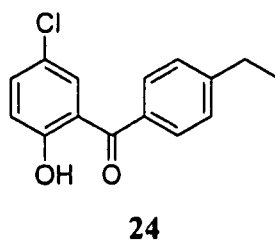
7.21-7.25 (1H, m), 7.03-7.11 (5H, m), 3.92 (2H, s), 3.88 (1H, t,  $J=9.2$  Hz), 3.72 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 3.56 (1H, d,  $J=10.4$  Hz), 3.32-3.35 (1H, m), 2.58 (2H, q,  $J=7.6$  Hz), 2.02 (1H, d,  $J=15.2$  Hz), 1.82 (1H, d,  $J=15.2$  Hz), 1.18 (3H, t,  $J=7.6$  Hz)。

#### 實例 14

本實例說明如圖 6 中所概述製備 (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-4-(4-氯-2-(4-乙基苄基)苯氧基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇 (29)。



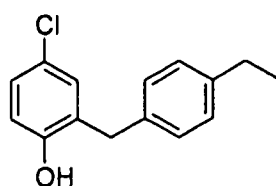
(5-氯-2-羥基苯基)(4-乙基苯基)甲酮



在室溫下，在氫氣下攪拌 2-甲氧基-5-氯苯甲酸 (2.0 g, 10.5 mmol) 於無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 中之溶液。將乙二醯氯 (2.0 g, 15.8 mmol) 逐滴添加至反應混合物中，繼而添加 DMF (0.04 mL)。攪拌隔夜之後，使用旋轉蒸發器將揮發物

蒸發，且在室溫下，在氫氣下將殘餘物溶解於無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 中。冷卻至  $-5^\circ\text{C}$  之後，添加乙基苯 (2.57 mL, 21 mmol)，繼而逐份添加  $\text{AlCl}_3$  (2.80 g, 21 mmol)，同時將反應溫度維持在  $-5^\circ\text{C}$  與  $0^\circ\text{C}$  之間。在室溫下將反應混合物攪拌 4 h，且隨後傾入冰水中且以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL $\times$ 2) 萃取。隨後將有機層以 1N  $\text{HCl}$  (50 mL)、1N  $\text{NaOH}$  (50 mL)、水 (50 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌，且用無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。將濾液濃縮且將粗產物藉由管柱層析法 (PE:EA=10:1) 純化以產生目標化合物 (1.944 g)。

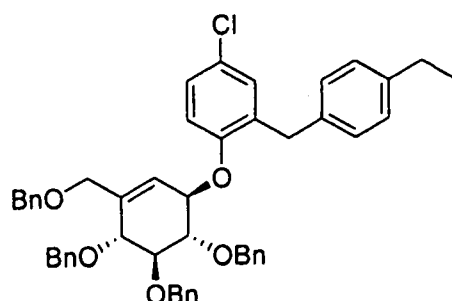
#### 4-氯-2-(4-乙基苄基)苯酚



25

以使溫度保持在約  $0^\circ\text{C}$  之速度向  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (2.26 mL, 14.2 mmol) 及 (5-氯-2-羥基苯基)(4-乙基苯基)甲酮 (1.944 g, 7.08 mmol) 於 10 mL TFA 中之  $0^\circ\text{C}$  經攪拌溶液中添加  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  (30  $\mu\text{L}$ )。完成添加之後，將混合物加溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜。在減壓下蒸發揮發物之後，使殘餘物在乙酸乙酯及水中分溶。將有機層分離且以水、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液、鹽水洗滌，隨後用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥且濃縮。將粗產物藉由管柱層析法 (PE:EA=10:1) 純化以產生目標化合物 (1.659 g)。

((1S,2S,3R,6R)-4-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-2-(4-乙基苄基)苯氧基)環己-4-烯-1,2,3-三基)參(氧基)參(亞甲基)三苯  
(27)

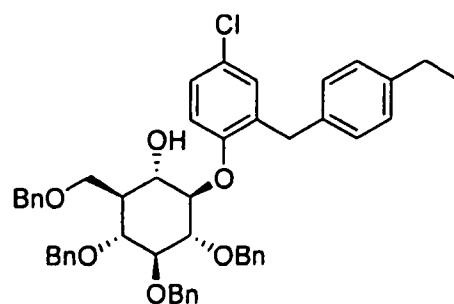


27

在室溫下，在氫氣流中將(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-參(苄基氧基)-3-(苄基氧基甲基)環己-2-烯醇(0.5 g, 0.933 mmol)及三苯基磷(367 mg, 1.400 mmol)添加至4-氯-2-(4-乙基苄基)苯酚(345 mg, 1.400 mmol)之THF(6 mL)溶液中。在相同溫度下向其中添加DIAD(0.276 mL, 1.400 mmol)。將反應混合物攪拌48 h。將反應混合物在減壓下濃縮，且將所得殘餘物藉由製備型LC-MS純化以獲得157 mg((1S,2S,3R,6R)-4-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-2-(4-乙基苄基)苯氧基)環己-4-烯-1,2,3-三基)參(氧基)參(亞甲基)三苯(27)。

(1S,2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苄基氧基)-2-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-2-(4-乙基苄基)苯氧基)環己醇(28)

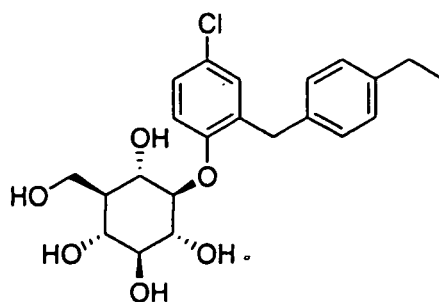




28

向 ((1S,2S,3R,6R)-4-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-2-(4-乙基苄基)苯氧基)環己-4-烯-1,2,3-三基)參(氧基)參(亞甲基)三苯(27, 150 mg, 0.196 mmol)之 0°C 攪拌 THF 溶液中逐滴添加  $\text{BH}_3\text{OEt}_2$  (2 M, 0.98 mL, 1.962 mmol)。在 0°C 下攪拌 2 h 之後，將混合物加溫至 25°C 且攪拌隔夜。在 0°C 下向反應混合物中添加  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30%, 4.2 mL)，繼而添加 NaOH 水溶液 (1 M, 3.93 mL, 3.93 mmol)。完成添加之後，將反應混合物加溫至 25°C 且攪拌 3 h。藉由添加稀 HCl (1N, 10 mL) 中止反應且以乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取。將有機層以水及鹽水洗滌，隨後用無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥。將殘餘物藉由製備型 TLC (EA:PE=1:8 v/v) 純化以獲得 59 mg (1S,2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苄基氧基)-2-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-2-(4-乙基苄基)苯氧基)環己醇(28)。

(1R,2S,3R,4R,5S,6R)-4-(4-氯-2-(4-乙基苄基)苯氧基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇(29)

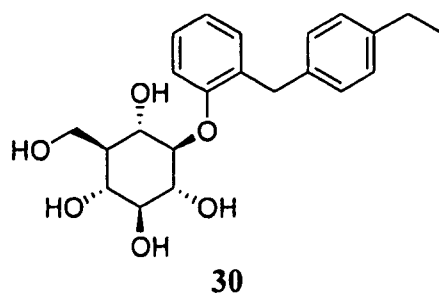


29

將 14 mL THF 及 甲醇 (1:1) 添加至含有 (1S,2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-參(苄基氧基)-2-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-2-(4-乙基苄基)苯氧基)環己醇(28, 55 mg, 0.070 mmol)之燒瓶中。將 55 mg Pd/C(10%) 一次性添加至反應混合物中。將混合物以 H<sub>2</sub> 脫氣五次，且在環境溫度下，在 H<sub>2</sub> 氣氛下將所得懸浮液攪拌 3 h。將反應混合物過濾且濃縮，且將殘餘物藉由製備型 LC-MS 純化以獲得 25 mg (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-4-(4-氯-2-(4-乙基苄基)苯氧基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇(29)。<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ 7.22-7.2 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.17-7.11 (4H, q), 7.08-7.06 (1H, dd), 6.92-6.91 (1H, d, J=3.2 Hz), 4.11-4.08 (1H, t J=9.2 Hz), 4.01 (2H, s), 3.92-3.91 (2H, m), 3.69-3.665 (1H, dd, J=10.8, 8.8 Hz), 3.46-3.39 (2H, m), 3.35-3.30 (1H, m), 2.66-2.58 (2H, q), 1.52-1.46 (1H, tt), 1.24-1.19 (3H, t)。

### 實例 15

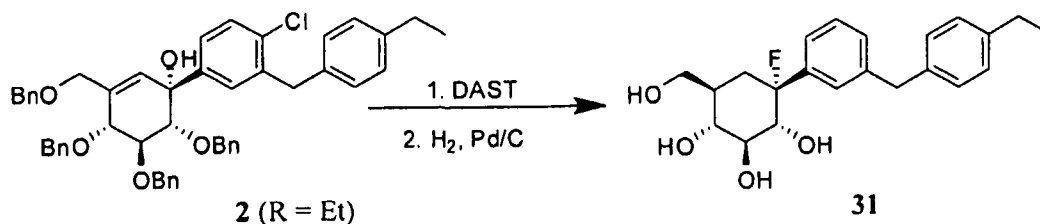
(1R,2S,3R,4R,5S,6R)-4-(2-(4-乙基苄基)苯氧基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇(30)之製備



藉由與實例 14 中所述類似之方法製備化合物 **30**。<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ 7.24-7.22 (1H, d, *J*=8 Hz), 7.17-7.08 (5H, m), 7.02-6.99 (1H, d, *J*=7.2 Hz), 6.83-6.79 (1H, t, *J*=7.2 Hz), 4.14-4.09 (1H, t, *J*=9.2 Hz), 4.03 (2H, s), 3.94-3.87 (2H, m), 3.68-3.63 (1H, dd, *J*=10.8, 9.2 Hz), 3.46-3.38 (2H, m), 3.34-3.30 (1H, m), 2.62-2.56 (2H, q), 1.53-1.46 (1H, tt), 1.22-1.18 (3H, t)。

### 實例 16

(1R,2S,3R,4R,6R)-4-(3-(4-乙基苄基)苯基)-4-氟-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3-三醇(**31**)之製備

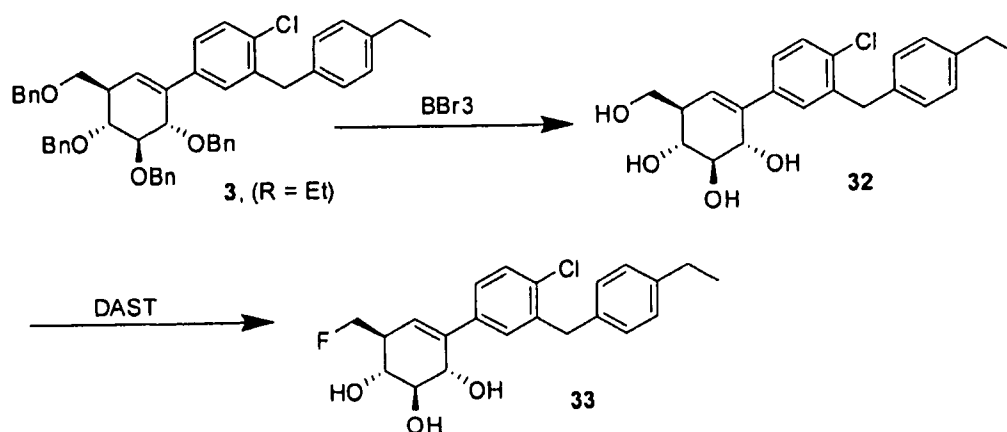


在 -78°C 下，在氫氣氣氛下將 DAST (7 μL) 添加至 **2** (30 mg) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 中之溶液中。2 h 之後，將 MeOH (0.5 mL) 添加至混合物中，隨後將其加溫至室溫。將飽和 NaCl 水溶液 (5 mL) 添加至殘餘物中，且將混合物以乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。蒸發經組合之有機萃取物，且將殘餘物溶解於 MeOH/THF (1:1, 5 mL) 中，隨後在 H<sub>2</sub> 氣氛下以 Pd/C

10%(10 mg)處理。4 h之後，將化合物 **31**(1.4 mg)藉由製備型 HPLC 分離。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz): $\delta$  7.18-7.01 (8H, m), 3.90-3.86 (3H, m), 3.77-3.72 (1H, m), 3.61-3.31(3H, m), 2.62-2.54 (2H, q,  $J=7.5$  Hz), 2.45-2.60 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.20-1.17 (3H, t,  $J=7.6$  Hz); MS (ESI<sup>+</sup>): 375 [M+H]<sup>+</sup>, 392 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 416 [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>。

### 實例 17

(1R,2S,3S,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(氟甲基)環己-4-烯-1,2,3-三醇(**33**)之製備



在 -78℃ 下，在氬氣下，將 BBr<sub>3</sub>(0.33 mL)逐滴添加至 **3**(R=Et)(122 mg)於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL)中之溶液中。攪拌 2 h 之後，將飽和 NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1 mL)添加至混合物中，隨後將其加溫至室溫且以乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。將經組合之有機萃取物用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>乾燥，濃縮且藉由製備型 HPLC 純化以提供 18 mg 化合物 **32**。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz): $\delta$  7.33-7.30 (2H, m), 7.25-7.23 (1H, m), 7.10 (4H, s), 5.85 (1H, d), 4.58 (2H, s), 4.51-4.49 (1H, m), 4.12-4.01 (2H, q,  $J=15.2$  Hz),

3.89-3.85 (1H, dd,  $J=4, 10.4$  Hz), 3.68-3.53 (3H, m), 2.63-2.57 (2H, q,  $J=7.6$  Hz), 1.23-1.19 (3H, t,  $J=7.6$  Hz); MS (ESI<sup>+</sup>): 406 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>。

在 -78°C 下，在氫氣下將 32 (11 mg) 於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 中之溶液以 DAST (3 eq, 0.02 mL) 處理。2 h 之後，將 MeOH (0.5 mL) 添加至混合物中，隨後將其加溫至室溫。將飽和 NaCl 溶液 (5 mL) 添加至殘餘物中，且將水性部分以乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。蒸發經組合之有機萃取物且將殘餘物藉由製備型 HPLC 純化以提供 1.8 mg 化合物 33。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) δ 7.30-7.08 (7H, m), 5.85 (1H, m), 4.59-4.57 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.13-4.03 (2H, q,  $J=15.2$  Hz), 3.90-3.86 (1H, dd,  $J=4, 10.4$  Hz), 3.70-3.58 (3H, m), 2.60-2.55 (2H, q,  $J=7.6$  Hz), 1.22-1.18 (3H, t,  $J=7.6$  Hz); MS (ESI<sup>+</sup>): 391 [M+H]<sup>+</sup>; 408 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>。

### 實例 18

本實例說明如圖 7 所概述製備 (1R,2R,3S,4S,6R)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)-5-亞甲基環己烷-1,2,3-三醇 (35)。

在實例 18 及 19 中，使用以下程序確定所合成之化合物之結構：在 Varian Mercury 300 光譜儀上在 300 MHz 下獲取 <sup>1</sup>H NMR 資料，其中化學位移參考內部 TMS。在由 Shimadzu LC-10AD vp 系列 HPLC 泵及雙波長 UV 偵測器、Gilson 215 自動進樣器、Sedex 75c 蒸發光散射 (ELS) 偵測器及 PE/Sciex API 150EX 質譜儀組成之儀器上執行液相層析電

噴霧電離質譜(LC-ESI-MS)分析。將ELS偵測器設定為溫度為40℃，增益設定值為7，且N<sub>2</sub>壓力為3.3 atm。在API 150上採用Turbo IonSpray源，其中離子噴霧電壓為5 kV，溫度為300℃，且孔口及環電壓分別為5 V及175 V。在Q1中自160至650 m/z掃描正離子。在Phenomenex Gemini 5 μm C18管柱上執行各樣品之5.0 μL注射。移動相係由使用以下梯度及2 mL/min流速的於HPLC級水(A)及HPLC級乙腈(B)中之0.05%甲酸組成：0.00 min，95% A，5% B；4.00 min，0% A，100% B；5.80 min，0% A，100% B；6.00 min，95% A，5% B；7.00 min，95% A，5% B。

(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-參(苄基氧基)-2-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)環己酮(14)之製備：

向第三丁醇(28.2 μL，296 μMol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液中添加戴斯馬丁高碘烷[1,1,1-參(乙醯基氧基)-1,1,2-氯-1,2-苯并碘氧雜環戊-3-(1H)-酮](116 mg，274 μMol)，且將所得混合物在室溫下在氬氣下攪拌10分鐘。將醇4(R=Et，異構物之混合物)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液添加至混合物中且在室溫下攪拌3小時。將混合物以4 mL乙酸乙酯稀釋且與1.5:1:1之飽和亞硫酸鈉:飽和碳酸氫鈉:鹽水水溶液(3.5 mL)一起用力攪拌1小時。將各相分離且將水相以乙酸乙酯(3 mL)再萃取。將經組合之有機相以鹽水(2 mL)洗滌，乾燥(無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾且蒸發。使用二氯甲烷作為展開溶劑之製備型TLC提供91 mg(52%)白色固體狀之化合物14。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-6.90 (m,

25H), 6.80 (m, 2H), 4.96 (m, 3H), 4.55 (m, 4H), 4.11 (m, 3H), 3.94 (m, 2H), 3.79 (m, 3H), 3.47 (s, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.62 (q,  $J=7.8$  Hz, 2H), 1.16 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H)。LC-ESI-MS  $m/z$  766 (M+H), 788 (M+Na)。

((1S,2R,3R,4R,6S)-4-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-5-亞甲基環己烷-1,2,3-三基)參(氧基)參(亞甲基)三苯(34)：

在氮氣層下向小瓶中之0.5 ml無水THF中添加環-二溴二- $\mu$ -亞甲基 [ $\mu$ -(四氫呋喃)]三鋅[尼斯特德試劑(Nysted reagent)](179 mg, 151  $\mu$ L, 78  $\mu$ mol, 20重量%於THF中之懸浮液)，且將所得混合物冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。向該混合物中以逐滴方式添加於0.5 mL無水THF中之(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-參(苄基氧基)-2-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)環己酮(14, 40 mg, 52  $\mu$ mol)，繼而添加 $\text{TiCl}_4$ (78  $\mu$ L, 78  $\mu$ mol, 1 M於DCM中)。將混合物在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下攪拌20分鐘，且隨後移除冷卻浴且將混合物在室溫下攪拌3 h。添加飽和碳酸氫鈉水溶液(2 mL)且將所得混合物攪拌30 min。將混合物萃取至乙酸乙酯(2 $\times$ 4 mL)中，且將有機層以鹽水(2 mL)洗滌，用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 乾燥，過濾且蒸發。製備型TLC(8:1 H/EtOAc)提供25 mg(63%)化合物34。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-6.99 (m, 25H), 6.63 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.53 (m, 5H), 4.2(m, 3H), 3.78 (m, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.56 (q,  $J=7.8$  Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.16 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H)。LC-

ESI-MS  $m/z$  764 (M+H), 786 (M+Na)。

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)-5-亞甲基環己烷-1,2,3-三醇(35)：

在  $-78^{\circ}\text{C}$  下，在氮氣層下經 15 分鐘向小瓶中之((1S,2R,3R,4R,6S)-4-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-5-亞甲基環己烷-1,2,3-三基)參(氧基)參(亞甲基)三苯(34, 24 mg, 31.4 mmol)於無水 DCM(0.8 mL)中之溶液中逐滴添加  $\text{BCl}_3$ (1 M 於 DCM 中, 0.25 mL)。將所得混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下攪拌 30 分鐘且逐漸加溫至  $-20^{\circ}\text{C}$ 。將所得混合物在  $-20^{\circ}\text{C}$  下再攪拌 30 分鐘。此時，LC-MS 表明反應完成。將溶液冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$  且緩慢添加甲醇(1 mL)。將所得溶液加溫至室溫且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於 0.5 mL 之 1:1 DCM:MeOH 中且將其裝載於製備型 TLC 板上，將其在 15:1(DCM:MeOH)中展開以獲得 9 mg(71%)白色固體狀之化合物 35。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29-6.89 (m, 7H), 4.80 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.51(m, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.58 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.18 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H)。LC-ESI-MS  $m/z$  425 (M+Na)。

### 實例 19

本實例說明如圖 8 所概述製備(4S,5S,6R,7R,8R)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-8-(羥基甲基)螺[2.5]辛烷-5,6,7-三醇(37)。

(4R,5R,6R,7S,8S)-5,6,7-參(苄基氧基)-4-(苄基氧基甲



基)-8-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)螺[2.5]辛烷(36)：

在氮氣下，在 $-10^{\circ}\text{C}$ 下向((1S,2R,3R,4R,6S)-4-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-5-亞甲基環己烷-1,2,3-三基)參(氧基)參(亞甲基)-三苯(34, 25 mg,  $32.7\text{ }\mu\text{mol}$ )於無水甲苯(2 mL)中之用力攪拌之溶液中逐滴添加2 M二甲基鋅(146  $\mu\text{L}$ , 291  $\mu\text{mol}$ )之溶液且攪拌15分鐘。逐滴添加二碘甲烷(47  $\mu\text{L}$ , 583  $\mu\text{mol}$ )，且將所得混合物攪拌隔夜。觀察到40%產物形成。再添加二甲基鋅(再分兩批經48小時添加18當量)及二碘甲烷(分兩批經48小時添加35當量)，且該反應在反應96小時之後完成80%。添加 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (1 mL)之飽和溶液且將該混合物攪拌30分鐘。將混合物以水(1 mL)稀釋且將其萃取至乙酸乙酯( $3\times 1\text{ mL}$ )中。將經組合之有機萃取物以10%硫酸(1.5 mL)、飽和 $\text{NaHCO}_3$ (1.5 mL)及鹽水(1.5 mL)洗滌，乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾且蒸發。製備型TLC(9:1之己烷:乙酸乙酯)提供85%化合物36，將其直接用於下一反應中。

(4S,5S,6R,7R,8R)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-8-(羥基甲基)螺[2.5]辛烷-5,6,7-三醇(37)

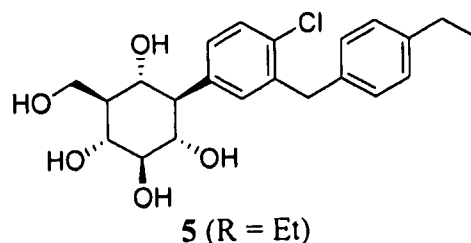
向(4R,5R,6R,7S,8S)-5,6,7-參(苄基氧基)-4-(苄基氧基甲基)-8-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)螺[2.5]辛烷(36, 20 mg,  $25.7\text{ }\mu\text{mol}$ )於THF(0.2 mL)與甲醇(0.8 mL)之混合物中之溶液中添加1,2-二氯苯(58  $\mu\text{L}$ , 515  $\mu\text{mol}$ )，繼而添加14 mg炭載鈀(10%)。將混合物在1個大氣壓之氮氣下攪拌40分鐘。將混合物經由6 mL注射器中之小矽藻土墊過濾且將矽藻土

墊以甲醇(1 mL)洗滌。將溶劑在減壓下蒸發且將殘餘物在製備型TCL板(8:1之DCM:EtOH)上純化以獲得4 mg(37%)白色固體狀之化合物37。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.27-6.85 (m, 7H), 4.01 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.63 (m, H), 3.35 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 3.02 (d, *J*=11.1 Hz, 1H), 2.62 (q, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.21 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 0.40 (m, 1H), 0.29 (m, 1H), 0.076 (m, 1H), -0.326 (m, 1H)。LC-ESI-MS *m/z* 418 (M+H), 440 (M+Na)。

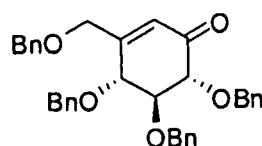
### 實例20

本實例說明化合物5(R=Et)之大規模製備。

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇之製備



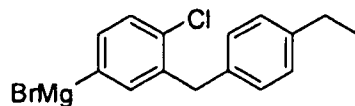
(1)(4R,5S,6R)-4,5,6-參(苄基氧基)-3-(苄基氧基甲基)環己-2-烯酮之製備



在室溫下，在氬氣下向(3S,4S,5S,2R)-5-羥基-5-[(苄基甲氧基)甲基]-2,3,4-參(苄基甲氧基)環己-1-酮(580.0 g，

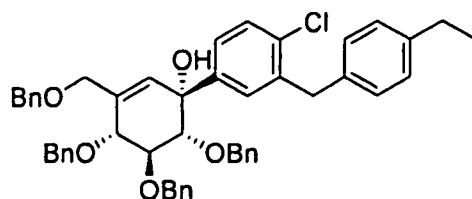
1.051 mol)於無水二氯甲烷(3.6 L)中之溶液中添加三氟乙酸酐(331.1 g, 222 mL, 1.577 mol), 繼而添加吡啶(149.7 g, 153 mL, 1.892 mol)。將混合物在室溫下攪拌24 h且藉由添加冰水(1.0 L)中止反應。將有機層分離且將水層以二氯甲烷(3×2 L)萃取。將經組合之有機層以碳酸氫鈉(飽和水溶液, 3×0.5 L)、鹽水(飽和水溶液, 3×1.0 L)洗滌, 用硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮以產生黃色油狀物(476.7 g, 純度為90%, 產率為85%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.26-7.48 (m, 20H), 6.26 (s, 1H), 5.15 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 5.05 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.95 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.77-4.81 (m, 2H), 4.72 (d, *J*=11.2 Hz), 4.55 (s, 2H), 4.40-4.42 (m, 1H), 4.31 (d, *J*=16 Hz, 1H), 4.03-4.13 (m, 3H)。

(2)(4-氯-3-(4-乙基苄基)苄基)溴化鎂之製備



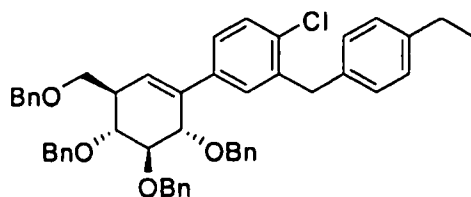
在氫氣下將鎂粉(34.7 g, 1.446 mol)裝入三頸燒瓶中, 繼而添加一部分2-(4-乙基苄基)-4-溴-1-氯苯(122.5 g, 0.398 mol)於無水四氫呋喃(0.4 L)中之溶液及1,2-二溴乙烷(2.89 g, 1.34 mL, 0.015 mol)。將混合物加熱至回流且在反應起始(放熱且消耗鎂)之後, 逐滴添加剩餘2-(4-乙基苄基)-4-溴-1-氯苯(245.0 g, 0.796 mol)於無水四氫呋喃(0.81 L)中之溶液。隨後使混合物在溫和回流下再反應1 h直至大部分鎂已消耗。

(3)(1R,4R,5S,6R)-4,5,6-參(苄基氧基)-3-(苄基氧基甲基)-1-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)環己-2-烯醇之製備

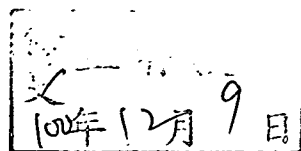


在室溫(約 25℃)下，在氫氣下將前一步驟之格林納試劑逐滴添加至(4R,5S,6R)-4,5,6-參(苄基氧基)-3-(苄基氧基甲基)環己-2-烯酮(476.7 g，90%純度，0.893 mol)於無水四氫呋喃(1.0 L)中之溶液中，且將混合物攪拌 3 h。添加氯化銨(飽和水溶液，100 mL)且將混合物以乙酸乙酯(3×1 L)萃取。將有機層以鹽水(3×0.5 L)洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以產生黃色油狀物(614 g，產率為 90%)。將(1R,4R,5S,6R)-4,5,6-參(苄基氧基)-3-(苄基氧基甲基)-1-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)環己-2-烯醇粗品直接用於下一步驟中。MS (ESI<sup>+</sup>) (m/z): 782 (M+18)<sup>+</sup>, 787 (M+23)<sup>+</sup>。

(4)((1R,2S,3S,6R)-6-苄基氧基甲基)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)環己-4-烯-1,2,3-三基)參(氧基)參(亞甲基)三苯之製備

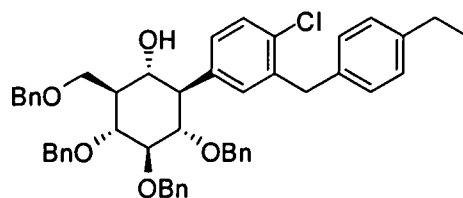


在 -20℃ 下，在氫氣下將三乙基矽烷(167.9 g，229.7



mL, 1.446 mol, 2 eq)及醚合三氯化硼(205.2 g, 204.1 mL, 1.446 mol, 2 eq)依次添加至(1R,4R,5S,6R)-4,5,6-參(苄基氧基)-3-(苄基氧基甲基)-1-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)環己-2-烯醇(614.0 g, 粗品, 約0.723 mol, 1 eq)於二氯甲烷(2.6 L)中之溶液中, 且在 $-20^{\circ}\text{C}$ 下攪拌混合物達1 h。添加氯化銨(飽和水溶液, 100 mL)且將混合物以二氯甲烷( $3\times 1$  L)萃取, 將有機層以鹽水( $3\times 0.5$  L)洗滌, 用硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。將殘餘物藉由於回流無水乙醇/異丙醚中再結晶純化以產生白色固體(513 g, 純度為95%, 產率為95%)。

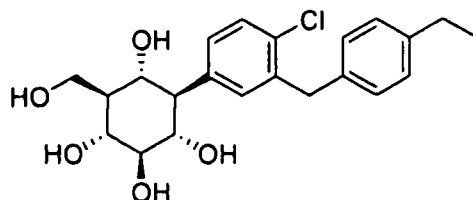
(5)(1R,2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-參(苄基氧基)-2-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)環己醇之製備



在 $0^{\circ}\text{C}$ 下, 在氫氣下將硼烷-四氫呋喃錯合物(1 M於四氫呋喃中)(1.31 L, 1.302 mol, 2 eq.)添加至高壓反應不鏽鋼容器中之((1R,2S,3S,6R)-6-苄基氧基甲基)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)環己-4-烯-1,2,3-三基)參(氧基)參(亞甲基)三苯(513 g, 純度為95%, 0.651 mol, 1 eq)及硼氫化鋰(7.1 g, 2 M於四氫呋喃中, 0.326 mol, 0.5 eq)於無水四氫呋喃(5 L)中之溶液中, 且將混合物加熱至約 $70-80^{\circ}\text{C}$ , 隨後反應器中之壓力達至約2-2.5 atm。將混合物在該溫度下攪拌

40 min。將反應容器冷卻至室溫且將內容物轉移至三頸燒瓶中且冷卻至 $-20^{\circ}\text{C}$ 。添加氫氧化鈉(78.1 g, 3 M於水中, 1.953 mol, 3 eq)之冷( $0^{\circ}\text{C}$ )溶液, 繼而添加30%過氧化氫(442.8 g, 438.4 mL, 1.953 mol, 20 eq), 且將混合物加溫至室溫隔夜。將反應混合物以1 N鹽酸酸化至pH 6且將溶劑在減壓下移除。將水(5 L)添加至殘餘物中且以乙酸乙酯( $3\times 2$  L)萃取。將有機層以鹽水( $3\times 1$  L)洗滌, 用硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮。將殘餘物藉由於乙醚/正己烷( $v/v=1:10$ , 10 mL/g(粗產物))中再結晶純化以產生白色固體(314.7 g, 純度為95%, 產率為60%)。

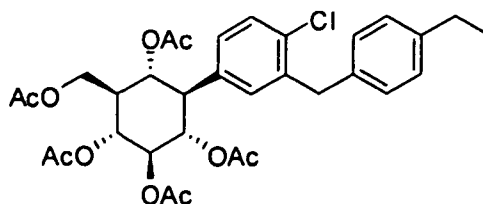
(6)(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇粗品之製備



向(1R,2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-參(苄基氧基)-2-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)環己醇(60 g, 純度為98%, 0.077 mol, 1 eq)於四氫呋喃:甲醇( $v/v=2:1$ )(600 mL)中之溶液中添加1,2-二氯苯(21.5 g, 16.54 mL, 0.82 mol, 2 eq)、碳載鈀(10%, 4.8 g), 且在室溫(約 $25^{\circ}\text{C}$ )下, 在大氣壓力之氫氣下將其攪拌4 h。將混合物過濾且將濾液蒸發至乾以產生黃色油狀物(80%純)。

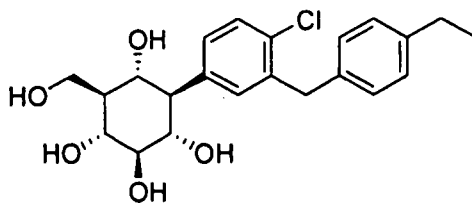
(7)四乙酸(1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(乙醯氧基甲基)-6-(4-

氯-3-(4-乙基苄基)苯基)環己烷-1,2,3,5-四酯(19)之製備



在 0°C 下將乙酸酐 (78.8 g, 72.9 mL, 0.77 mol, 10 eq)、N,N-二異丙基乙基胺 (99.5 g, 134.1 mL, 0.77 mol, 10 eq) 及 4-二甲基胺基吡啶 (DMAP, 0.47 g, 3.85 mmol, 0.05 eq) 緩慢添加至上述粗油狀物 (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(3-(4-乙基苄基)-4-氯苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇 (0.077 mol, 純度為 80%) 於二氯甲烷 (300 mL) 中之溶液中，且將混合物在室溫下攪拌隔夜。將混合物以 1N 鹽酸酸化至 pH 6 且將有機層以 1 N 鹽酸 (3×200 mL) 洗滌，用硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物於沸騰乙醇/乙酸乙酯 (v/v=3:1, 15 mL/g(粗產物)) 中再結晶。在約 58°C 下出現第一固體，且將混合物在 58°C 下攪拌 2 h。將混合物經 2 h 冷卻至室溫以產生白色固體 (42.2 g, 純度為 99.4%，兩個步驟之產率為 88.7%)。

(8)(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇之製備

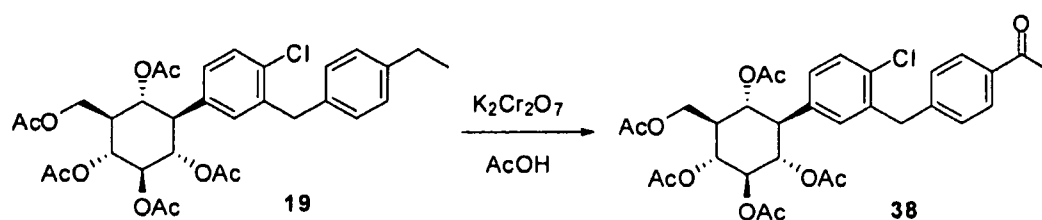


向四乙酸(1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(乙醯氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)環己烷-1,2,3,5-四酯(98 g, >99%, 0.158 mol, 1 eq)於甲醇(1 L)中之攪拌溶液中添加氫氧化鈉(粉末, 12.6 g, 0.315 mol, 2 eq)且使混合物回流隔夜。將反應混合物以1 N鹽酸酸化至pH 6且將揮發物在減壓下移除。將殘餘物溶解於乙酸乙酯(3 L)中, 以水(1 L)隨後以鹽水(1 L)洗滌, 用硫酸鈉乾燥, 過濾且濃縮以產生白色泡沫狀物。將該泡沫狀物於回流乙醇/水(v/v=1:3, 20 mL/g(粗產物))中再結晶兩次以產生白色固體(58 g, 純度為99.3%, 產率為90%)。

### 實例 21

本實例說明1-(4-(2-氯-5-((1R,2S,3R,4R,5S,6R)-2,3,4,6-四羥基-5-(羥基甲基)環己基)苄基)苯基)乙酮(39)之製備。

四乙酸(1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(乙醯氧基甲基)-6-(3-(4-乙醯基苄基)-4-氯苯基)環己烷-1,2,3,5-四酯(38)之製備

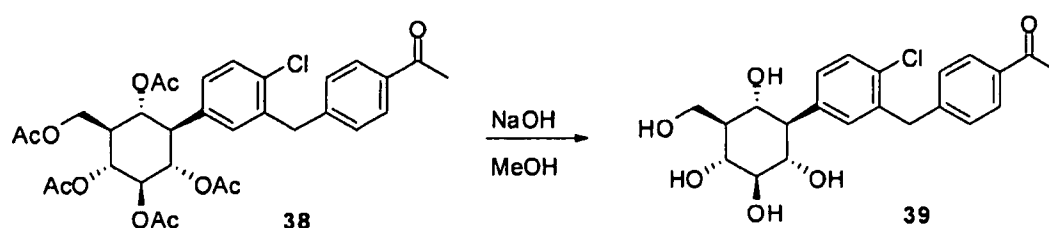


向四乙酸(1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(乙醯氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)環己烷-1,2,3,5-四酯(19)(300 mg, 48.7  $\mu$ mol)於乙酸(5mL)中之用力攪拌之溶液中添加 $K_2Cr_2O_7$ (172 mg, 0.58 mmol)且在125°C下將混合物攪拌22小時。將混合物冷卻至室溫, 以水(20 mL)稀釋且以乙酸



乙酯 (3×20 mL) 萃取。將經組合之有機萃取物以飽和  $\text{NaHCO}_3$  (3×10 mL) 洗滌且隨後以鹽水 (20 mL) 洗滌，乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )，過濾且濃縮。製備型 TLC (2:1 之己烷:乙酸乙酯) 提供 100 mg 所需化合物。MS ( $\text{ESI}^+$ ): 631  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 648  $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ 。

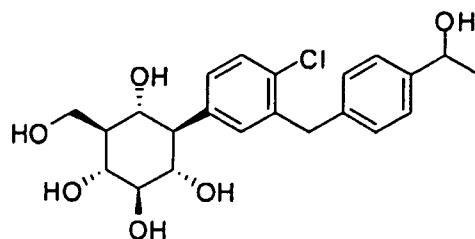
1-(4-(2-氯-5-((1R,2S,3R,4R,5S,6R)-2,3,4,6-四羥基-5-(羥基甲基)環己基)苄基)苯基)乙酮(39)之製備



向四乙酸 (1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(乙醯氧基甲基)-6-(3-(4-乙醯基苄基)-4-氯苯基)環己烷-1,2,3,5-四酯 (38) (300 mg, 47.6  $\mu\text{mol}$ ) 於 MeOH (5 mL) 中之溶液中添加氫氧化鈉 (29 mg, 72  $\mu\text{mol}$ ) 且在回流下攪拌 1.5 h。將混合物以 1 N 鹽酸酸化至 pH 6 且將溶劑在減壓下移除。將該殘餘物藉由製備型 HPLC 純化以提供 30 mg 所需化合物。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.90 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.35 (3H, m), 7.22 (H, d,  $J=1.6$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=8.4, 1.6$  Hz), 4.17 (2H, s), 3.91 (2H, d,  $J=3.2$  Hz), 3.66 (1H, t,  $J=10.4$  Hz), 3.49-3.40 (2H, m), 3.30 (1H, m), 2.57-2.52 (4H, m), 1.55-1.50 (1H, m); MS ( $\text{ESI}^+$ ): 421  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 443  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , ( $\text{ESI}^-$ ): 465  $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ 。

## 實例 22

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-(1-羥基乙基)苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇(40)之製備



藉由以過量氫硼化鈉還原四乙酸(1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(乙醯氧基甲基)-6-(3-(4-乙醯基苄基)-4-氯苄基)環己烷-1,2,3,5-四酯(38)且藉由製備型HPLC純化以產生0.6 mg透明薄膜來製備化合物40。MS (ESI<sup>+</sup>): 445 [M+Na]<sup>+</sup>, (ESI<sup>-</sup>): 467 [M+HCOO]<sup>-</sup>。

## 實例 23

藉由以下程序展示本發明之化合物的SGLT抑制作用。

## 人類SGLT2表現載體之製備

將表現人類SGLT2之全長cDNA純系(GenScript Corporation)次選殖至pEAK15表現載體之Hind III及Not I位點中。藉由限制性分析鑑別具有cDNA插入物之純系。

## 穩定表現人類SGLT2之細胞株的製備

將含有人類SGLT2之質體以Nsi I線性化且藉由瓊脂糖凝膠電泳純化。使用Lipofectamine 2000轉染劑(Invitrogen Corporation)，將DNA轉染至HEK293.ETN細胞中，且在37°C下在5% CO<sub>2</sub>下於含有10%胎牛血清(FBS)之杜爾貝科氏經改良伊格爾培養基(DMEM)中培養24 h。在補充有嘌

呤黴素(Invitrogen Corporation)之相同生長培養基中歷時兩週選擇轉染株。將嘌呤黴素抗性細胞回收且接種於新鮮96孔板(每孔單個細胞)上，且在嘌呤黴素存在下進行培養直至細胞長滿。在下述甲基- $\alpha$ -D-[U- $^{14}$ C]葡萄糖哌喃糖苷吸收檢定中評估嘌呤黴素抗性純系之SGLT2活性。將展現最高信號與背景比率之純系用於甲基- $\alpha$ -D-[U- $^{14}$ C]葡萄糖哌喃糖苷吸收檢定。

### 表現人類SGLT1之細胞之製備

自 GenScript Corporation 獲得 pDream2.1 表現載體上之全長人類 SGLT1 cDNA，且使用含有安比西林(ampicillin)之魯利亞-貝爾塔尼(Luria-Bertani, LB)培養基使其在大腸桿菌(*Escherichia coli*)菌株 DH5 $\alpha$  中增殖。使用 QIAGEN Plasmid Midi 套組(QIAGEN Inc.)分離質體DNA。根據製造商建議之方案，使用 Lipofectamine 2000 轉染劑將人類 SGLT1 表現質體DNA轉染至 COS-7 細胞(American Type Culture Collection)中。在-80℃下將經轉染細胞儲存於含有10%二甲亞砜(DMSO)之DMEM中。

### 甲基- $\alpha$ -D-[U- $^{14}$ C]葡萄糖哌喃糖苷吸收檢定

將表現 SGLT1 或 SGLT2 之細胞接種於96孔 ScintiPlate 閃爍板(PerkinElmer, Inc.)上含有10% FBS之DMEM中(每孔100  $\mu$ l 培養基中  $1 \times 10^5$  個細胞)，在檢定之前在37℃下於5% CO<sub>2</sub>下培育48 h。將細胞以150  $\mu$ l 鈉緩衝液(137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl<sub>2</sub>, 1.2 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM 參(羥基甲基)胺基甲烷 /N-2-羥基乙基哌嗪-N'-乙烷磺酸

[Tris/Hepes], pH 7.2)或無鈉緩衝液(137 mM N-甲基-葡糖胺、5.4 mM KCl、2.8 mM CaCl<sub>2</sub>、1.2 mM MgCl<sub>2</sub>、10 mM Tris/Hepes, pH 7.2)洗滌兩次。將50 µl含有40 µCi/ml甲基- $\alpha$ -D-[U-<sup>14</sup>C]葡萄糖哌喃糖苷(Amersham Biosciences/ GE Healthcare)及25%人類血清之鈉或無鈉緩衝液中之每一者中的測試化合物添加至96孔板之每一孔中，且在37°C下，在震盪下培育2 h(SGLT1檢定)或1.5 h(SGLT2檢定)。將細胞以150 µl洗滌緩衝液(137 mM N-甲基葡糖胺，10 mM Tris/Hepes, pH 7.2)洗滌兩次，且使用TopCount閃爍計數器(PerkinElmer, Inc.)測定甲基- $\alpha$ -D-[U-<sup>14</sup>C]葡萄糖哌喃糖苷吸收的量。藉由自使用鈉緩衝液獲得之值中減去由無鈉緩衝液獲得之值來量測鈉依賴性葡萄糖哌喃糖苷吸收(三次測定值之平均值)。

表 1

| 化合物      | IC <sub>50</sub> * |       |
|----------|--------------------|-------|
|          | SGLT2              | SGLT1 |
| 5 (R=Et) | +                  | +     |
| 9        | +                  | ++    |
| 10       | +                  | +     |
| 11       | +                  | ++    |
| 12       | +                  | +++   |
| 13       | +                  | +++   |
| 17       | +                  | ++    |
| 30       | +                  | +++   |
| 35       | +                  | ++    |
| 37       | +                  | ++    |
| 39       | +                  | ++    |
| 40       | +                  | ++    |

\*圖例：

+ <1 µM  
 ++ 1 µM至10 µM  
 +++ >10 µM

**【圖式簡單說明】**

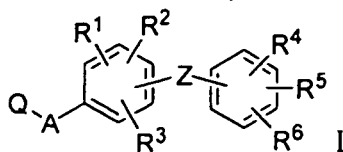
圖 1-2 提供本發明之化合物的通用合成流程。

圖 3-8 提供下文實例中之化合物的更具體之合成流程。

## 十、申請專利範圍：

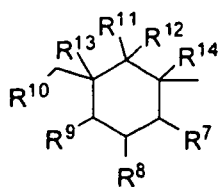
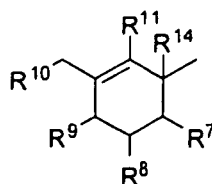
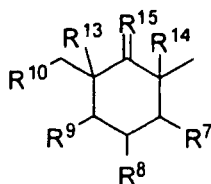
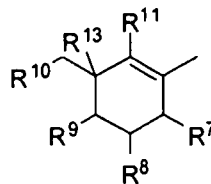
## 1. 一種式 I 化合物：

102 年 10 月 7 日  
修正本



其中

A係選自由以下組成之群：氧及一單鍵；

Q係選自由式 Q<sup>1</sup>至 Q<sup>4</sup>組成之群：Q<sup>1</sup>Q<sup>2</sup>Q<sup>3</sup>Q<sup>4</sup>

；

Z係視情況經一至兩個獨立地選自以下之取代基取代之

亞甲基：鹵基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基及C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>環烷基氧基；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及R<sup>3</sup>各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、羥基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基、C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>環烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>環烷基氧基、氰基、胺基及硝基，其中烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基等基團或部分視情況經部分或完

全氟化，及視情況經相同或不同之選自由以下組成之群之取代基單取代或二取代：氯、羥基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基及 $C_1$ - $C_3$ 烷基，在環烷基及環烯基基團或部分中，一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經以下置換： $NR^a$ 、O、S、CO、SO或 $SO_2$ ，一或兩個次甲基視情況經N置換； $R^4$ 為選自由以下組成之群之成員：氫、鹵基、氰基、硝基、胺基、羥基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基、 $C_5$ - $C_{10}$ 環烯基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基氧基、( $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基) $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基、 $C_5$ - $C_7$ 環烯基氧基、芳基、雜芳基、芳基氧基、雜芳基氧基、( $C_2$ - $C_4$ 烯基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、( $C_2$ - $C_4$ 炔基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、(芳基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、(雜芳基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、( $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、( $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、( $C_5$ - $C_{10}$ 環烯基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、( $C_5$ - $C_{10}$ 環烯基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、( $C_1$ - $C_4$ 烷基氧基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、( $C_3$ - $C_7$ 環烷基氧基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、( $C_3$ - $C_7$ 環烷基氧基) $C_2$ - $C_4$ 烯基、( $C_3$ - $C_7$ 環烷基氧基) $C_2$ - $C_4$ 炔基、( $C_3$ - $C_7$ 環烷基氧基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、( $C_1$ - $C_4$ 烷基胺基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、二-( $C_1$ - $C_3$ 烷基胺基) $C_1$ - $C_3$ 烷基、三-( $C_1$ - $C_4$ 烷基)矽烷基- $C_1$ - $C_6$ 烷基、三-( $C_1$ - $C_4$ 烷基)矽烷基- $C_2$ - $C_6$ 烯基、三-( $C_1$ - $C_4$ 烷基)矽烷基- $C_2$ - $C_6$ 炔基、三-( $C_1$ - $C_4$ 烷基)矽烷基- $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基、( $C_3$ - $C_7$ 環烷基) $C_2$ - $C_5$ 烯基、( $C_3$ - $C_7$ 環烷基) $C_3$ - $C_5$ 烯基氧基、( $C_3$ - $C_7$ 環烷基) $C_3$ - $C_5$ 炔基氧基、( $C_5$ - $C_8$ 環烯基) $C_3$ - $C_5$ 烯基氧基、( $C_5$ - $C_8$ 環烯基) $C_3$ -

$C_5$  炔基氧基、 $C_3$ - $C_6$  亞環烷基甲基、( $C_1$ - $C_4$  烷基)羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、胺基羰基、( $C_1$ - $C_4$  烷基)胺基羰基、二-( $C_1$ - $C_3$  烷基)胺基羰基、羥基羰基、( $C_1$ - $C_4$  烷基氧基)羰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基胺基、二-( $C_1$ - $C_3$  烷基)胺基、( $C_1$ - $C_4$  烷基)羰基胺基、芳基羰基胺基、雜芳基羰基胺基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、 $C_1$ - $C_4$  烷基硫基、 $C_1$ - $C_4$  烷基亞磺醯基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺醯基、 $C_3$ - $C_{10}$  環烷基硫基、 $C_3$ - $C_{10}$  環烷基亞磺醯基、 $C_3$ - $C_{10}$  環烷基磺醯基、 $C_5$ - $C_{10}$  環烯基硫基、 $C_5$ - $C_{10}$  環烯基亞磺醯基、 $C_5$ - $C_{10}$  環烯基磺醯基、芳基硫基、芳基亞磺醯基及芳基磺醯基，其中烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基基團或部分視情況經部分或完全氟化，及視情況經相同或不同之選自以下之取代基單取代或二取代：氯、羥基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基及  $C_1$ - $C_3$  烷基，在環烷基及環烯基基團或部分中，一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經以下置換： $NR^a$ 、O、S、CO、SO 或  $SO_2$ ，一或兩個次甲基視情況經 N 置換；

$R^5$  及  $R^6$  各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、氰基、硝基、羥基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_3$ - $C_{10}$  環烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷基氧基及  $C_3$ - $C_{10}$  環烷基氧基，其中烷基、烯基、炔基及環烷基或部分視情況經部分或完全氟化，及視情況經相同或不同之選自以下之取代基單取代或二取代：氯、羥基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基及  $C_1$ - $C_3$  烷基，在環烷基或部分中，一或兩個亞甲基視情



況彼此獨立地經以下置換： $\text{NR}^a$ 、 $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、 $\text{CO}$ 、 $\text{SO}$ 或  
 $\text{SO}_2$ ，一或兩個次甲基視情況經 $\text{N}$ 置換； $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 及  
 $\text{R}^{10}$ 各自獨立地選自由以下組成之群：羥基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{18}$   
 烷基)羰基氧基、 $(\text{C}_1\text{-C}_{18}$ 烷基)氧基羰基氧基、芳基羰  
 基氧基、芳基- $(\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基)羰基氧基、 $(\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基)  
 羰基氧基、氫、鹵基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$   
 炔基、 $(\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 環烷基) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $(\text{C}_5\text{-C}_7$ 環烯基) $\text{C}_1\text{-C}_3$   
 烷基、(芳基) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、(雜芳基) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$   
 烷基氧基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基氧基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基氧基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 環  
 烷基氧基、 $\text{C}_5\text{-C}_7$ 環烯基氧基、芳基氧基、雜芳基氧  
 基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基氧基、 $(\text{C}_5\text{-C}_7$ 環烯基) $\text{C}_1\text{-C}_3$   
 烷基氧基、(芳基) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基氧基、(雜芳基) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷  
 基氧基、胺基羰基、羥基羰基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)胺基羰  
 基、二- $(\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基)胺基羰基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基氧基)羰  
 基、(胺基羰基) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基)胺基羰基- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$   
 烷基、二- $(\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基)胺基羰基- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基、(羥  
 基羰基) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基氧基)羰基- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷  
 基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7$ 環烷基氧基) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $(\text{C}_5\text{-C}_7$ 環烯基氧  
 基) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、(芳基氧基) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、(雜芳基氧  
 基) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基磺醯基氧基、芳基磺醯基氧  
 基、(芳基) $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基磺醯基氧基、三甲基矽烷基氧  
 基、第三丁基二甲基矽烷基氧基及氰基；其中烷基、  
 烯基、炔基、環烷基及環烯基基團或部分視情況經部  
 分或完全氟化，及視情況經相同或不同之選自以下之

取代基單取代或二取代：氯、羥基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基及  $C_1$ - $C_3$ 烷基，在環烷基及環烯基基團或部分中，一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經以下置換： $NR^a$ 、O、S、CO、SO或 $SO_2$ ；

及視情況， $R^{10}$ 及 $R^{11}$ 可與各自所連接之碳原子組合形成五至七員稠合環烷烴或環烯烴環，其視情況經部分或完全氟化，及可經相同或不同之選自以下之取代基單取代或二取代：氯、羥基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基及  $C_1$ - $C_3$ 烷基，其中在該環烷基環及該環烯基環中，一或兩個亞甲基視情況彼此獨立地經以下置換： $NR^a$ 、O、S、CO、SO或 $SO_2$ ；

$R^{11}$ 係選自由以下組成之群：羥基、鹵基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基氧基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基氧基或 $C_3$ - $C_6$ 環烷基氧基，其中烷基、烯基、炔基及環烷基基團或部分視情況經部分或完全氟化，且

$R^{12}$ 為氫；或

$R^{11}$ 及 $R^{12}$ 視情況與其所連接之碳原子接合在一起形成 $C_3$ - $C_7$ 螺環烷烴環，其視情況經部分或完全氟化，及視情況經相同或不同之選自以下之取代基單取代或二取代：氯、羥基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基及  $C_1$ - $C_3$ 烷基；

$R^{13}$ 及 $R^{14}$ 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、羥基、鹵基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基氧基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基氧

基及  $C_3-C_6$  環烷基氧基，其中烷基、烯基、炔基及環烷基基團或部分視情況經部分或完全氟化；

$R^{15}$  係選自由氧及  $CR^bR^c$  組成之群；

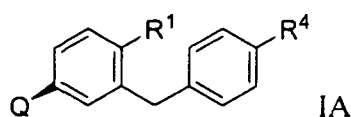
各  $R^a$  獨立地選自由以下組成之群：氫、 $C_1-C_4$  烷基及  $(C_1-C_4$  烷基)羰基，其中烷基基團或部分視情況經部分或完全氟化；及

$R^b$  及  $R^c$  各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基及  $C_1-C_4$  烷基，其中烷基視情況經部分或完全氟化；

及其醫藥學上可接受之鹽。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 A 為一單鍵。
3. 如請求項 1 之化合物，其中 Z 為  $CH_2$ 。
4. 如請求項 1 之化合物，其中  $R^1$ 、 $R^2$  及  $R^3$  各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、羥基、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_3-C_{10}$  環烷基、 $C_1-C_6$  烷基氧基及氟基。
5. 如請求項 4 之化合物，其中  $R^1$ 、 $R^2$  及  $R^3$  各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基及  $C_1-C_6$  烷基。
6. 如請求項 4 之化合物，其中  $R^1$  係選自由以下組成之群：氫、鹵基及  $C_1-C_6$  烷基， $R^2$  及  $R^3$  各自為氫。
7. 如請求項 1 之化合物，其中  $R^4$  係選自由以下組成之群： $C_1-C_6$  烷基、 $C_2-C_6$  烯基、 $C_2-C_6$  炔基、 $C_3-C_{10}$  環烷基、 $C_1-C_6$  烷基氧基、 $C_3-C_{10}$  環烷基氧基、 $(C_3-C_{10}$  環烷基) $C_1-C_3$  烷基氧基、 $(C_3-C_7$  環烷基) $C_3-C_5$  烯基氧基及  $(C_3-C_7$  環烷基) $C_3-C_5$  炔基氧基。

8. 如請求項1之化合物，其中 $R^5$ 及 $R^6$ 係各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基、羥基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基及氰基。
9. 如請求項8之化合物，其中 $R^5$ 及 $R^6$ 各自獨立地選自由以下組成之群：氫、鹵基及 $C_1$ - $C_6$ 烷基。
10. 如請求項9之化合物，其中 $R^5$ 及 $R^6$ 各自為氫。
11. 如請求項1之化合物，其中 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及 $R^{10}$ 各自獨立地選自由以下組成之群：羥基、鹵基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基、 $(C_3-C_7)$ 環烷基氧基、芳基氧基及 $(C_3-C_7)$ 環烷基- $(C_1-C_3)$ 烷基氧基，其中烷基及環烷基基團或部分視情況經部分或完全氟化。
12. 如請求項11之化合物，其中 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 及 $R^{10}$ 各自為羥基。
13. 如請求項1之化合物，其中 $R^{11}$ 為羥基。
14. 如請求項1之化合物，其具有式IA：



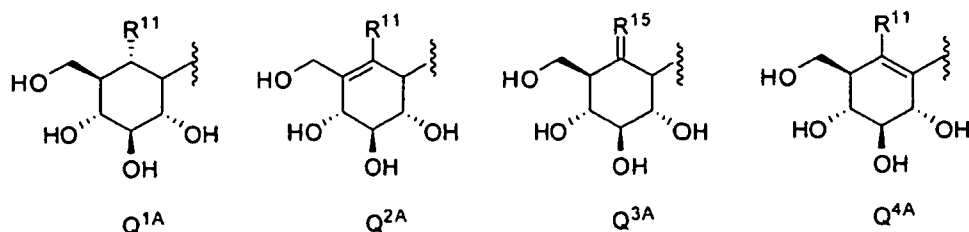
其中

$R^1$ 為選自由以下組成之群之成員：氫、鹵基及 $C_1$ - $C_6$ 烷基；

$R^4$ 為選自由以下組成之群之成員： $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基氧基、 $C_3$ - $C_{10}$ 環烷基氧基、 $(C_3-C_{10}$ 環烷基) $C_1$ - $C_3$ 烷基氧基、 $(C_3-C_7$

環烷基) $C_3$ - $C_5$ 烯基氧基及( $C_3$ - $C_7$ 環烷基) $C_3$ - $C_5$ 炔基氧基；及

Q為選自式 $Q^{1A}$ 至 $Q^{4A}$ 之成員：



其中

$R^{11}$ 為羥基；及

$R^{15}$ 為選自由以下組成之群之成員：氧及 $CR^bR^c$ ，其中 $R^b$ 及 $R^c$ 各自獨立地為選自由以下組成之群之成員：氫及鹵基。

15. 如請求項14之化合物，其中Q為選自由以下組成之群之成員： $Q^{1A}$ 及 $Q^{3A}$ 。

16. 如請求項1之化合物，其選自由以下組成之群：

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇；

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇；

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-環丙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇；

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-丙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇；

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-環己基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇；

乙酸((1S,2R,3R,4S,5R,6R)-3-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苄基)-2,4,5,6-四羥基環己基)甲酯；

(1R,2S,3R,4R,5S,6R)-4-(2-(4-乙基苄基)苄氧基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇；

(1R,2R,3S,4S,6R)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苄基)-6-(羥基甲基)-5-亞甲基環己烷-1,2,3-三醇；

(4S,5S,6R,7R,8R)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苄基)-8-(羥基甲基)螺[2.5]辛烷-5,6,7-三醇；

1-(4-(2-氯-5-((1R,2S,3R,4R,5S,6R)-2,3,4,6-四羥基-5-(羥基甲基)環己基)苄基)苄基)乙酮；及

(1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-(1-羥基乙基)苄基)苄基)-6-(羥基甲基)環己烷-1,2,3,5-四醇。

17. 如請求項1之化合物，其經同位素標記。

18. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及如請求項1之化合物。

19. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製備治療SGLT所介導之疾病或病狀之醫藥品。

20. 一種如請求項1之化合物之用途，其係用於製備治療糖尿病之醫藥品。

21. 如請求項20之用途，其中該糖尿病為1型糖尿病。

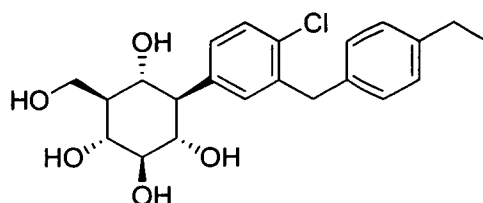
22. 如請求項20之用途，其中該糖尿病為2型糖尿病。

23. 如請求項20之用途，其中該化合物係與選自下列組成之群之治療劑組合投與：抗糖尿病藥、降脂劑/脂質調節劑、治療糖尿病併發症之藥劑、減肥藥、抗高血壓藥、

抗高尿酸血症藥，及治療慢性心臟衰竭、動脈粥樣硬化或相關病症之藥劑。

24. 如請求項 19 之用途，其中該疾病或病狀係選自下列組成之群：1 型糖尿病、2 型糖尿病、高血糖症、糖尿病併發症、抗胰島素症、代謝症候群、高胰島素血症、高血壓、高尿酸血症、肥胖症、水腫、血脂異常、慢性心臟衰竭及動脈粥樣硬化。

25. 一種下式化合物，



26. 一種如請求項 25 之化合物之用途，其係用於製備治療 SGLT 所介導之疾病或病狀之醫藥品，其中該疾病或病狀係選自下列組成之群：1 型糖尿病、2 型糖尿病、高血糖症、糖尿病併發症、抗胰島素症、代謝症候群、高胰島素血症、高血壓、高尿酸血症、肥胖症、水腫、血脂異常、慢性心臟衰竭及動脈粥樣硬化。

27. 一種如請求項 25 之化合物之用途，其係用於製備治療糖尿病之醫藥品。

28. 一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及如請求項 25 之化合物。

# 公告本

## 十一、圖式：

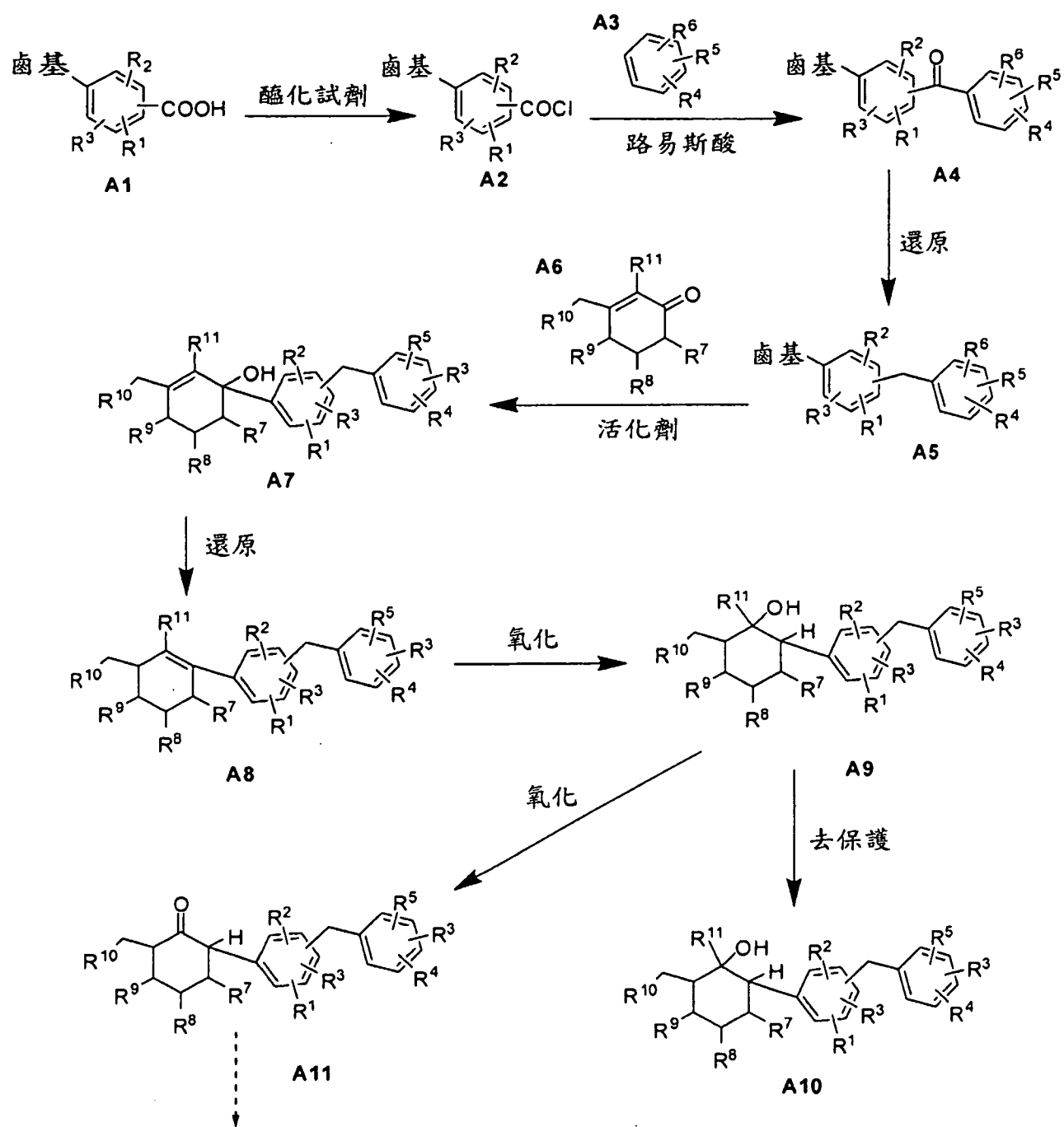


圖 1



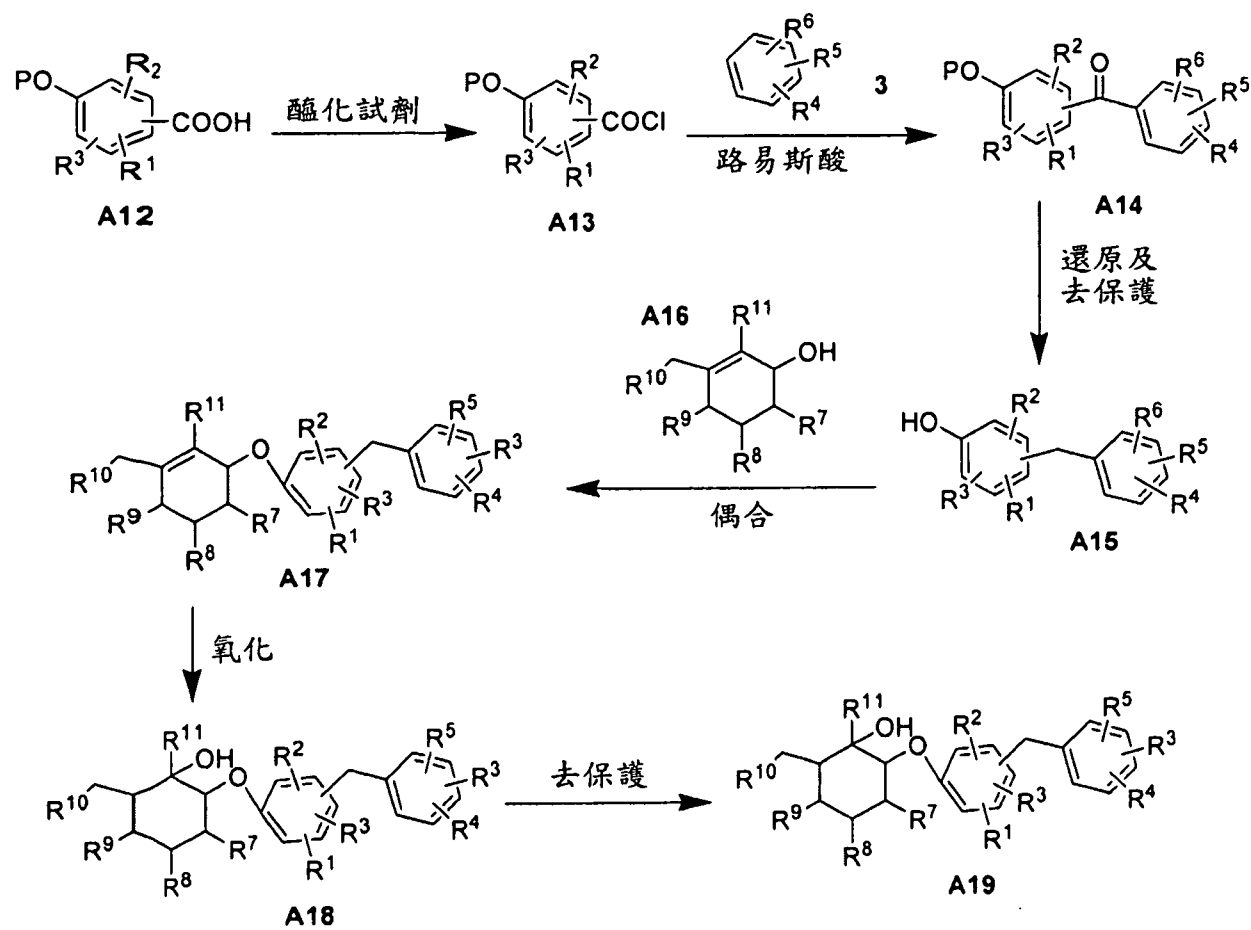
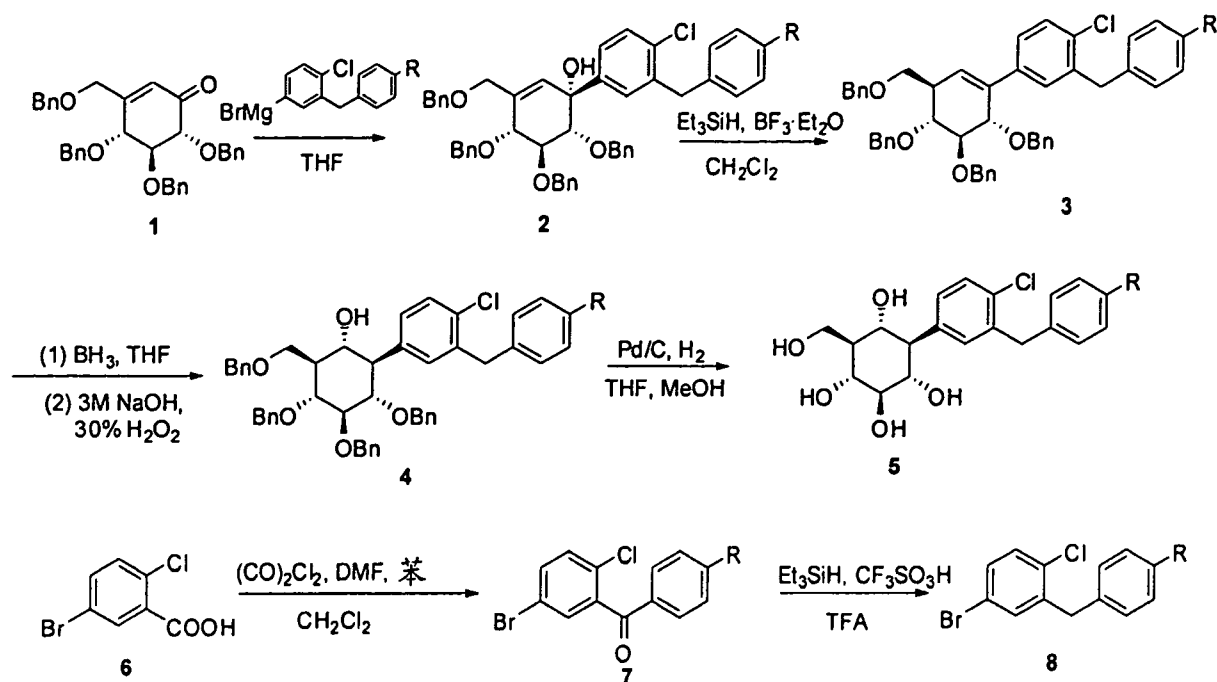


圖2

102年12月9日



格林納試劑之製備

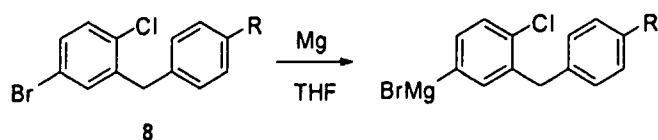


圖3

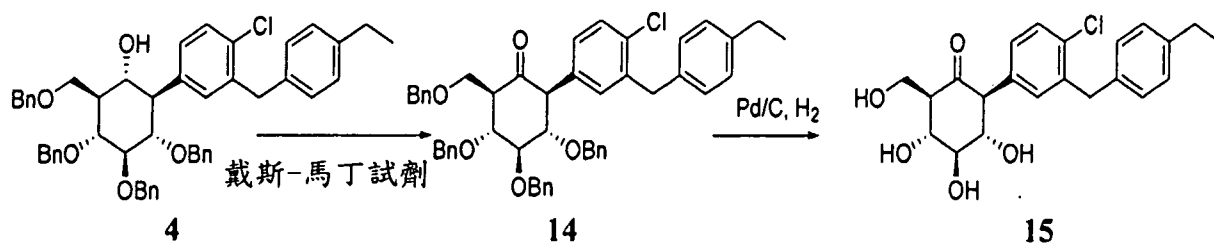


圖4

第 097148259 號專利申請案  
100 年 12 月 9 日

第 097148259 號專利申請案  
中文圖式替換頁(100 年 12 月)

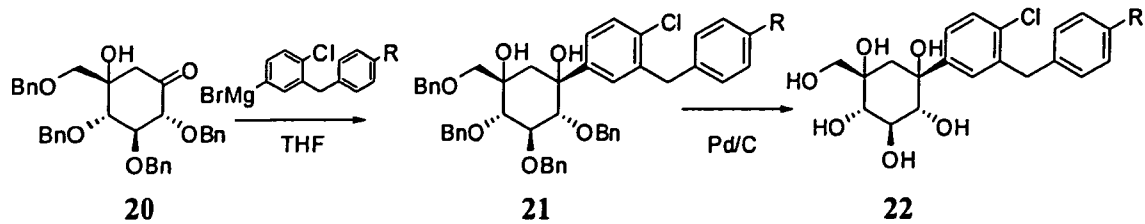


圖5

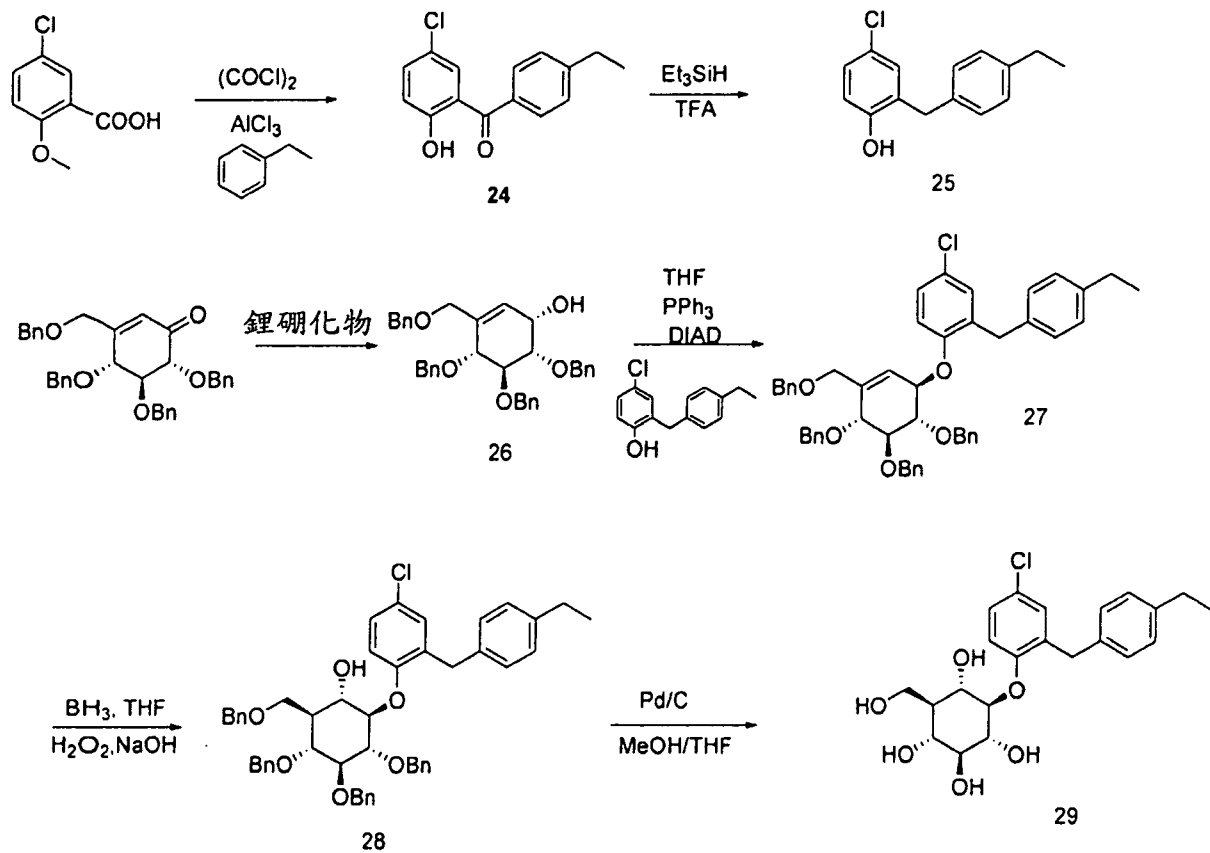


圖6

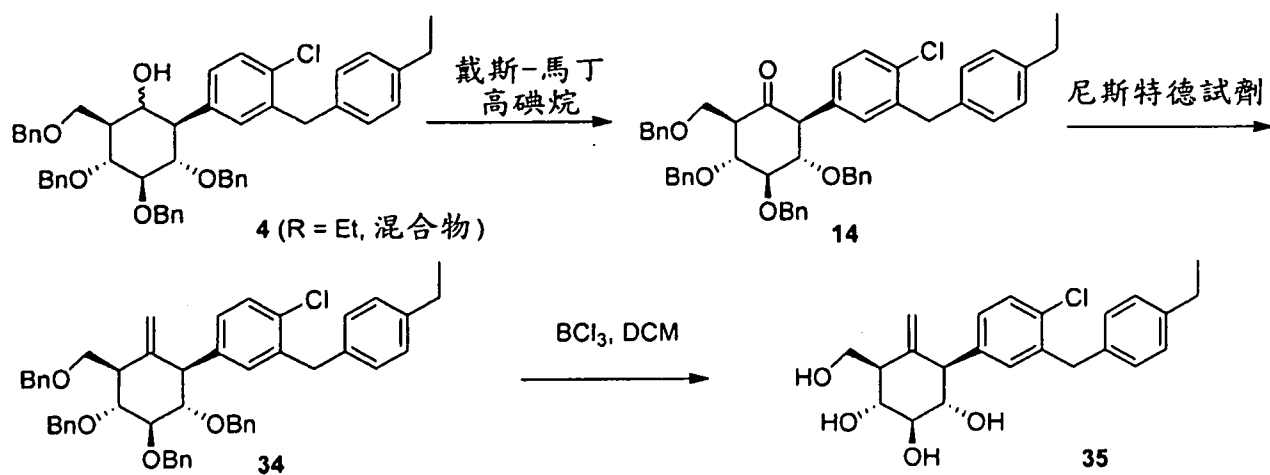


圖 7

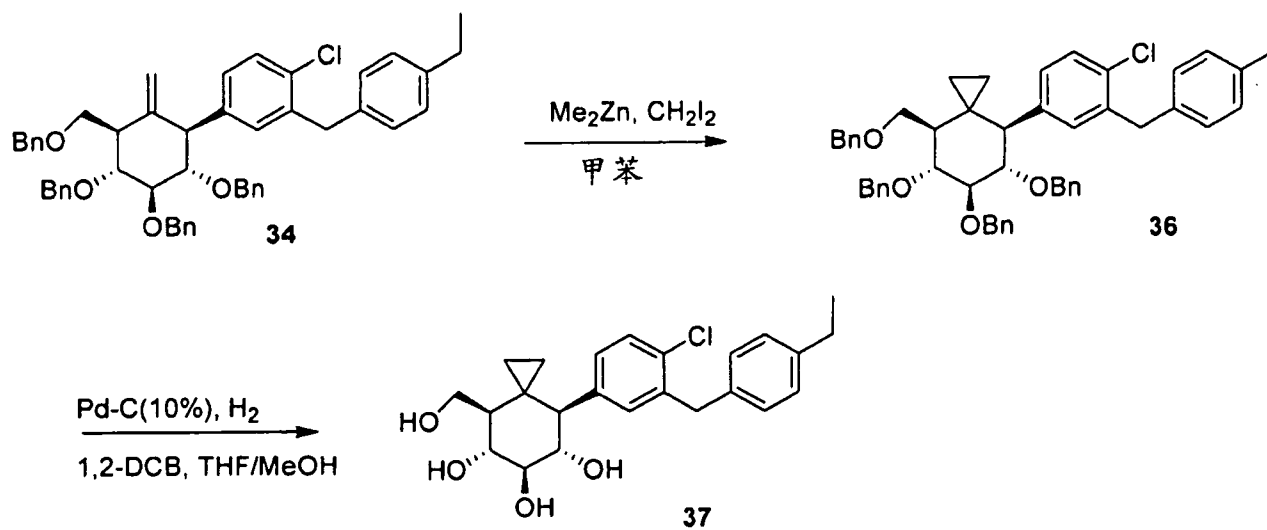


圖 8