

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：96/4/1737

※ 申請日期：96.11.5

※IPC 分類：(

A61K^{31/4004} (2006.01)

A61K^{31/277} (2006.01)

C07H^{7/04} (2006.01)

A61P^{9/12} (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

經葡萄糖哌喃基取代之苄基苯甲腈衍生物、含此化合物之藥物、其用途及其製造方法

GLUCOPYRANOSYL-SUBSTITUTED BENZYL-BENZONITRILE
DERIVATIVES, MEDICAMENTS CONTAINING SUCH COMPOUNDS,
THEIR USE AND PROCESS FOR THEIR MANUFACTURE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

2. 麥可 康特

KOMPTER, MICHAEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街173號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 法蘭克 欣梅爾斯巴齊
HIMMELSBACH, FRANK
2. 瑪夏斯 艾克哈德特
ECKHARDT, MATTHIAS
3. 彼德 艾柯爾曼
EICKELMANN, PETER
4. 理奧 湯瑪斯
THOMAS, LEO

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY
4. 德國 GERMANY

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. 歐洲專利機構；2006年11月06日；06123515.6

2. 歐洲專利機構；2007年02月21日；07102828.6

3. 歐洲專利機構；2007年06月06日；07109727.3

☐ 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】

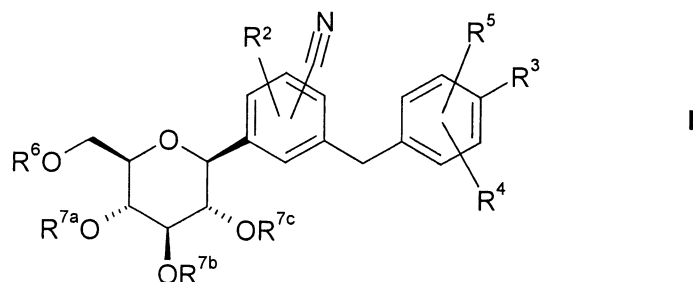
☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於通式I之經葡萄糖哌喃基取代之苄基苯甲腈衍生物：



其中基團 R^2 至 R^6 及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 係如下文所定義，其包括其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽。本發明進一步係關於含有本發明之式I化合物之醫藥組合物以及本發明化合物用於製備用以治療代謝病症之醫藥組合物的用途。另外，本發明係關於用於製備本發明之醫藥組合物以及化合物之方法。

【先前技術】

在文獻中，提出將對鈉依賴性葡萄糖共轉運體 SGLT2 具有抑制作用的化合物用於治療疾病，尤其糖尿病。

經葡萄糖哌喃基氧基及葡萄糖哌喃基取代之芳族基團及其製備及其作為 SGLT2 抑制劑之可能活性自以下公開之國際申請案中已知：WO 98/31697、WO 01/27128、WO 02/083066、WO 03/099836、WO 2004/063209、WO 2004/080990、WO 2004/013118、WO 2004/052902、WO 2004/052903、WO 2005/092877、WO 06/010557、WO 06/018150、WO 06/037537、WO 06/089872、WO

2006/064033、WO 2007/093610及美國申請案US 2003/0114390。

【發明內容】

本發明之目標

本發明之目標為發現新穎的經哌喃糖基取代之苯甲腈衍生物，尤其為對於鈉依賴性葡萄糖共轉運體SGLT(尤其SGLT2)具有活性之彼等衍生物。本發明之另一目標為發現在活體外及/或活體內對鈉依賴性葡萄糖共轉運體SGLT2具有良好至極為良好之抑制作用及/或良好至極為良好之藥理學及/或藥物動力學及/或物理化學特性的經哌喃糖基取代之苯衍生物。

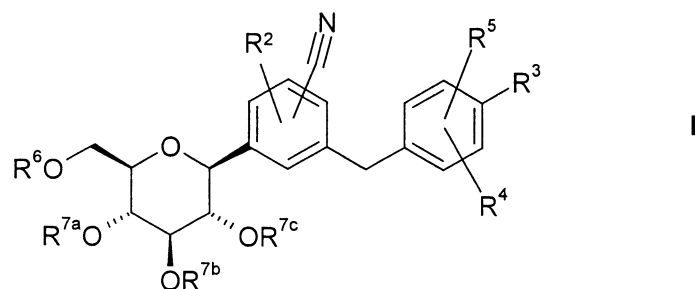
本發明之另一目標為提供新穎醫藥組合物，其適於預防及/或治療代謝病症，尤其糖尿病。

本發明亦著手提供用於製備本發明之化合物之方法。

對於熟練技術者而言，本發明之其他目標將因上述及下述論述變得顯而易見。

本發明之目的

在第一態樣中，本發明係關於通式I之經葡萄糖哌喃基取代之苄基苯甲腈衍生物：



其中：

R^2 表示氟、氯、溴、碘、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷基氧基、 C_{5-7} 環烯基氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、胺基、硝基或氰基，

同時以上提及之烷基-、烯基-、炔基-、環烷基-及環烯基-殘基可經氟單或多取代及/或經相同或不同取代基 L^2 單或雙取代，且

同時在以上提及之 C_{5-6} 環烷基及 C_{5-6} 環烯基環中，1個或2個亞甲基可彼此獨立地經O、S、CO、SO或 SO_2 置換，且

R^3 表示氫、氟、氯、溴、碘、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{5-7} 環烯基、 C_{5-7} 環烯基- C_{1-3} 烷基、芳基、雜芳基、 C_{1-4} 烷基羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、胺基羰基、 C_{1-4} 烷基胺基羰基、二(C_{1-3} 烷基)胺基羰基、吡咯啉-1-基羰基、哌啉-1-基羰基、嗎啉-4-基羰基、哌嗪-1-基羰基、4-(C_{1-4} 烷基)哌嗪-1-基羰基、羥基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷基胺基、二(C_{1-3} 烷基)胺基、吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、4-(C_{1-4} 烷基)哌嗪-1-基、 C_{1-4} 烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、雜芳基羰基胺基、 C_{1-4} 烷基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷基氧基、 C_{5-7} 環烯基氧基、芳基

氧基、雜芳基氧基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基亞磺基、C₁₋₄烷基磺基、C₃₋₇環烷基硫基、C₃₋₇環烷基亞磺基、C₃₋₇環烷基磺基、C₅₋₇環烯基硫基、C₅₋₇環烯基亞磺基、C₅₋₇環烯基磺基、芳基硫基、芳基亞磺基、芳基磺基、雜芳基硫基、雜芳基亞磺基、雜芳基磺基、胺基、羥基、氰基及硝基，

同時以上提及之烷基-、烯基-、炔基-、環烷基-及環烯基-殘基可經氟單或多取代及/或經相同或不同取代基L2單或雙取代，且

同時在以上提及之C₅₋₆環烷基及C₅₋₆環烯基環中，1個或2個亞甲基可彼此獨立地經O、S、CO、SO或SO₂置換，且

同時在以上提及之N-雜環烷基環中，1個亞甲基可經CO或SO₂置換，且

R⁴、R⁵ 彼此獨立地表示氫、氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基，或經1至3個氟原子取代之甲基或甲氧基，

L1 彼此獨立地選自氟、氯、溴、碘、羥基、氰基、C₁₋₃烷基、二氟甲基、三氟甲基、C₁₋₃烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基、C₁₋₃烷基-胺基及二(C₁₋₃烷基)-胺基；且

L2 彼此獨立地選自氟、氯、羥基、羥基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲氧基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、

氟基、羥基羰基、(C₁₋₄烷基)氧基羰基、胺基羰基、C₁₋₄烷基、三氟甲基、胺基、C₁₋₄烷基-羰基胺基、C₁₋₃烷基-胺基及二(C₁₋₃烷基)-胺基；且

R⁶、R^{7a}、

R^{7b}、R^{7c}彼此獨立地具有選自氫、(C₁₋₁₈烷基)羰基、(C₁₋₁₈烷基)氧基羰基、芳基羰基及芳基-(C₁₋₃烷基)-羰基之含義，同時芳基可經相同或不同基團L1彼此獨立地單或雙取代；

同時以上基團之定義中提及之芳基係意謂可如定義取代之苯基或萘基；且

同時，除非另外說明，否則以上提及之烷基可為直鏈或支鏈烷基，

其互變異構體、立體異構體、其混合物及其鹽。

本發明之通式I化合物及其生理學上可接受之鹽具有重要藥理學特性，尤其為對鈉依賴性葡萄糖共轉運體SGLT(尤其SGLT2)之抑制作用。此外本發明之化合物可對鈉依賴性葡萄糖共轉運體SGLT1具有抑制作用。與對SGLT1之可能的抑制作用相比，本發明化合物較佳選擇性地抑制SGLT2。

本發明亦係關於本發明化合物與無機酸或有機酸之生理學上可接受之鹽。

本發明亦係關於醫藥組合物，其含有至少一種本發明之化合物或本發明之生理學上可接受之鹽，視情況以及一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

本發明亦係關於至少一種本發明之化合物或其生理學上可接受之鹽中之一者的用途，其係用於製備適於治療或預防可受抑制鈉依賴性葡萄糖共轉運體SGLT(尤其SGLT2)影響之疾病或病狀之醫藥組合物。

本發明亦係關於至少一種本發明之化合物或其生理學上可接受之鹽中之一者的用途，其係用於製備適於治療代謝病症之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明係關於至少一種本發明之化合物或其生理學上可接受之鹽中之一者的用途，其係用於製備用以預防胰腺 β -細胞退化及/或用於改良及/或恢復胰腺 β -細胞功能性之醫藥組合物。

在另一態樣中，本發明係關於至少一種本發明之化合物或其生理學上可接受之鹽中之一者的用途，其係用於製備用以預防、減緩、延遲或治療有此需要之患者中由肝臟脂肪異常積聚引起之疾病或病狀的醫藥組合物。

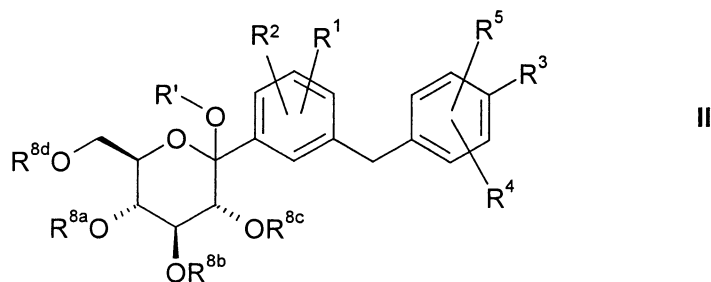
本發明亦係關於至少一種本發明之化合物或其生理學上可接受之鹽中之一者的用途，其係用於製備用於抑制鈉依賴性葡萄糖共轉運體SGLT(尤其SGLT2)之醫藥組合物。

本發明進一步係關於製備本發明之醫藥組合物之方法，其特徵在於將本發明之化合物或其生理學上可接受之鹽中之一者由非化學方法併入一或多種惰性載劑及/或稀釋劑中。

本發明亦係關於製備本發明之通式I化合物之方法，其特徵在於：

a) 為製備上文及下文中所定義之通式I化合物，

使通式II化合物：



其中：

R^1 表示氰基、氯或溴；

R' 表示H、 C_{1-4} 烷基、(C_{1-18} 烷基)羰基、(C_{1-18} 烷基)氧基羰基、芳基羰基及芳基-(C_{1-3} 烷基)-羰基，其中烷基或芳基可經鹵素單或多取代；

R^{8a} 、 R^{8b} 、

R^{8c} 、 R^{8d} 彼此獨立地具有上文及下文關於基團 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 所給出含義中之一者，或表示苄基或烯丙基或 $R^aR^bR^cSi$ 基團或縮酮或縮醛基團，尤其表示亞烷基或芳基亞烷基縮酮或縮醛基團，同時在各情況下兩個相鄰基團 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 可形成環狀矽烷基縮酮、縮酮或縮醛基團或1,2-二(C_{1-3} 烷氧基)-1,2-二(C_{1-3} 烷基)-伸乙基橋，同時以上提及之伸乙基橋與呋喃糖環之兩個氧原子及兩個相關碳原子一起形成經取代之二噁烷環，尤其為2,3-二甲基-2,3-二(C_{1-3} 烷氧基)-1,4-二噁烷環，且同時烷基、芳基及/或苄基可經鹵素或 C_{1-3} 烷氧基

單或多取代，且同時苄基亦可經二(C₁₋₃烷基)胺基取代；且

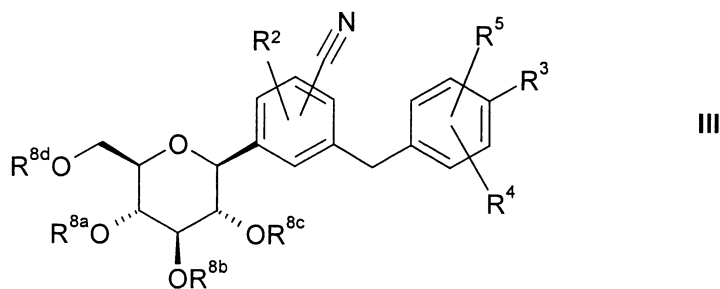
R^a、R^b、R^c 彼此獨立地表示 C₁₋₄烷基、芳基或芳基-C₁₋₃烷基，其中芳基或烷基可經鹵素單或多取代；

同時以上基團之定義中提及之芳基係意謂苯基或萘基，較佳為苯基；

且其中基團 R²至 R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}係如上文及下文中所定義；

在路易斯酸(Lewis acid)或布忍斯特酸(Brønsted acid)存在下與還原劑反應，同時所存在之任何保護基同時或相繼裂解；若在式II化合物中 R¹表示 Cl或 Br，則在隨後之轉化中，使 R¹之個別鹵素原子經氰基置換；或

b)為製備 R⁶、R^{7a}、R^{7b}及 R^{7c}表示氫之通式I化合物，將通式III化合物水解：



其中 R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}及 R²至 R⁵係如上文及下文所定義，但基團 R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}中之至少一者不表示氫，且

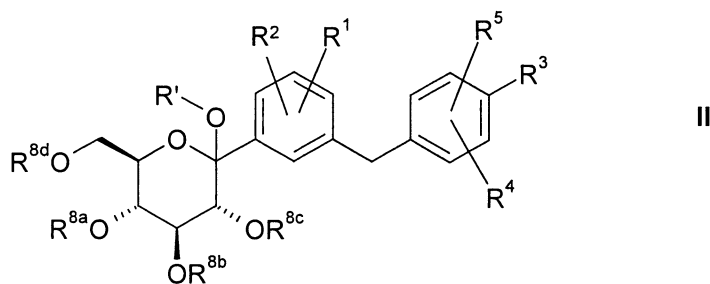
若需要，則由醯化作用將因此獲得之 R⁶表示氫原子之通式I化合物轉化為相應通式I之醯基化合物，及/或

若必要，則使上述反應中所用之任何保護基裂解及/或

若需要，則將因此獲得之通式I化合物解析為其立體異構體及/或

若需要，則將因此獲得之通式I化合物轉化為其鹽，尤其為醫藥用途轉化為其生理學上可接受之鹽。

本發明進一步係關於製備通式II化合物之方法：



其中：

R^1 表示氰基、氯或溴；

R' 表示H、 C_{1-4} 烷基、(C_{1-18} 烷基)羰基、(C_{1-18} 烷基)氧基羰基、芳基羰基及芳基-(C_{1-3} 烷基)-羰基，其中烷基或芳基可經鹵素單或多取代；

R^{8a} 、 R^{8b} 、

R^{8c} 、 R^{8d} 彼此獨立地具有關於基團 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 所給出含義中一者，或表示苄基或烯丙基或 $R^a R^b R^c Si$ 基團或縮酮或縮醛基團，同時在各情況下兩個相鄰基團 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 可形成環狀矽烷基縮酮、縮酮或縮醛基團或可與哌喃糖環之兩個氧原子形成經取代之2,3-氧基二噁烷環，尤其為2,3-二甲基-2,3-二(C_{1-3} 烷氧基)-1,4-二噁烷環，且同時烷基、芳基及/或苄基可經鹵素或 C_{1-3} 烷氧基單或多取代，且同時

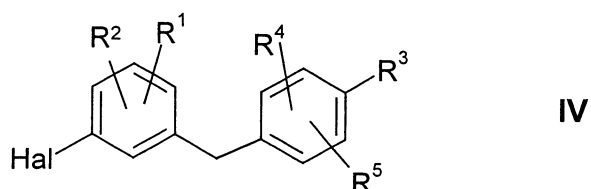
苄基亦可經二(C₁₋₃烷基)胺基取代；且

R^a、R^b、R^c 彼此獨立地表示 C₁₋₄烷基、芳基或芳基-C₁₋₃烷基，同時烷基或芳基可經鹵素單或多取代；

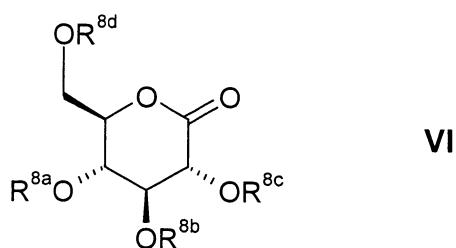
同時以上基團之定義中提及之芳基係意謂苯基或萘基，較佳為苯基；

且 R²至 R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}係如上文及下文所定義，

其中將可藉由鹵素-金屬交換或在通式IV之鹵素-苄基苯化合物之碳-鹵鍵中插入金屬而獲得且視情況隨後進行金屬交換的有機金屬化合物(V)：



其中 Hal表示 Cl、Br及 I 且 R¹表示 CN、Cl或 Br，且 R²至 R⁵係如上文及下文所定義，添加至通式VI之葡糖酸內酯中：



其中 R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}係如上文及下文所定義，
且

隨後在酸(諸如甲烷磺酸、硫酸、鹽酸、乙酸或氯化銨)存在下，使所得加合物與水或醇 R'-OH(同時 R'表示視情況經取代之 C₁₋₄烷基)反應，且視情況使在與水(其中 R'表示

H)之反應中所獲得之產物在隨後之反應中在酸存在下以醇轉化以產生烷氧基衍生物，或以醯化劑(諸如相應酸氯化物或酸酐)轉化為式II之產物，其中R'表示(C₁₋₁₈烷基)羰基、(C₁₋₁₈烷基)氧基羰基、芳基羰基或芳基-(C₁₋₃烷基)-羰基，其可如所指定經取代。

所列出之中間產物，尤其為彼等式IV、式II及式III之化合物，亦為本發明之標的。

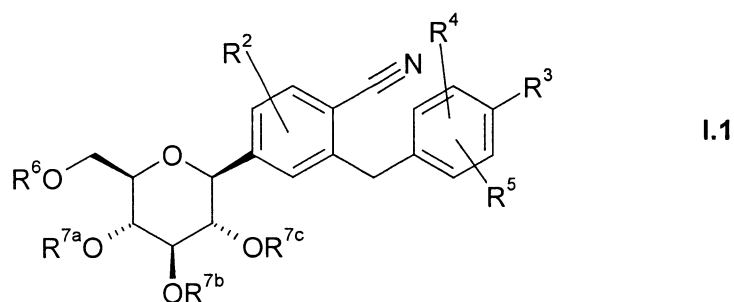
【實施方式】

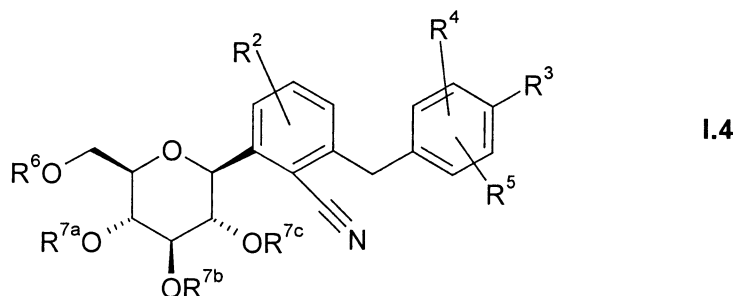
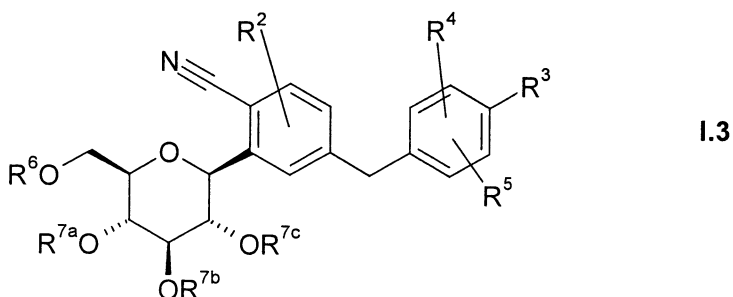
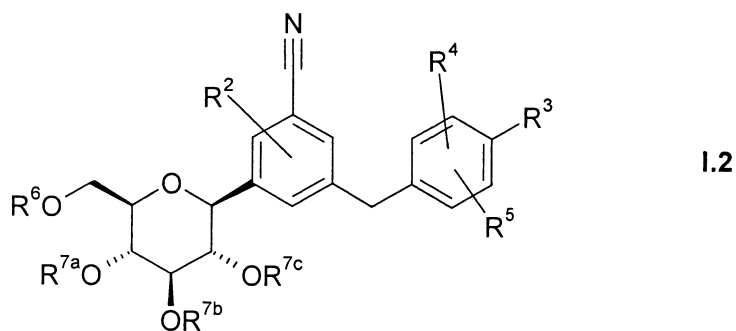
除非另外說明，否則基團、殘基及取代基，尤其R²至R⁵、L1、L2、R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}，係如上文及下文所定義。

若殘基、取代基或基團在化合物中出現數次，例如L1及L2，則其可能具有相同或不同之含義。

本發明化合物之個別基團及取代基之一些較佳含義將在下文給出。

本發明之較佳化合物可由式I.1至I.4描述：





尤其較佳為如式I.1中所示於與苺基相鄰且與葡萄糖部分相對之中心芳族基上具有氰基之化合物。

基團 R^2 較佳表示氟、氯、溴、羥基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基氧基或 C_{1-3} 烷基硫基，同時在 C_{5-6} 環烷基環中，亞甲基可經O置換，且其中任何烷基或環烷基環可經單或多氟化及/或經相同或不同之取代基L2單或雙取代。

R^2 之尤其較佳含義為氟、溴、甲基、乙基、氰基、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、環丙基、環丁基、環戊基、環丙基氧基、環丁基氧基、環戊基氧基、四氫呋喃-3-基氧基、四氫吡喃基氧基、甲基硫基、乙基硫基；尤其為

甲基、乙基、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、環丙基、環丁基氧基、((3S)-四氫呋喃-3-基)氧基、((3R)-四氫呋喃-3-基)氧基、甲基硫基及氰基。 R^2 最佳表示甲基、羥基或甲氧基。

基團 R^3 之較佳含義為氯、溴、碘、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、羥基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{3-7} 環烷基氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{3-7} 環烷基硫基，同時在 C_{5-6} 環烷基環中，亞甲基可經O置換，且其中任何烷基或環烷基環可經單或多氟化及/或經相同或不同之取代基L2單或雙取代。

基團 R^3 之更佳含義為氯、溴、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、二氟甲基、三氟甲基、2-羥基-乙基、羥基甲基、3-羥基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙-1-基、3-羥基-3-甲基-丁-1-基、1-羥基-1-甲基-乙基、2-甲氧基-乙基、2-乙氧基-乙基、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己基氧基、(S)-四氫呋喃-3-基氧基、(R)-四氫呋喃-3-基氧基、四氫呋喃-4-基氧基、甲基硫基及乙基硫基。

R^3 甚至更佳表示甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、甲基硫基或乙基硫基，尤其為乙基或環丙基。

基團 R^4 之較佳含義為氫及氟，尤其為氫。

基團 R^5 之較佳含義為氫及氟，尤其為氫。

基團L1之較佳含義彼此獨立地選自氟、氯、溴、氰基、

羥基、 C_{1-3} 烷基、二氟甲基、三氟甲基、 C_{1-3} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基及二(C_{1-3} 烷基)-胺基。

基團L1之甚至更佳含義選自氟、氯、羥基、三氟甲基、乙基、甲氧基、乙氧基及二甲基胺基，尤其為甲基、乙基、甲氧基、乙氧基及二甲基胺基。

基團L2之較佳含義彼此獨立地選自氟、羥基、羥基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基-羰基胺基、羥基羰基及 C_{1-4} 烷氧基羰基。

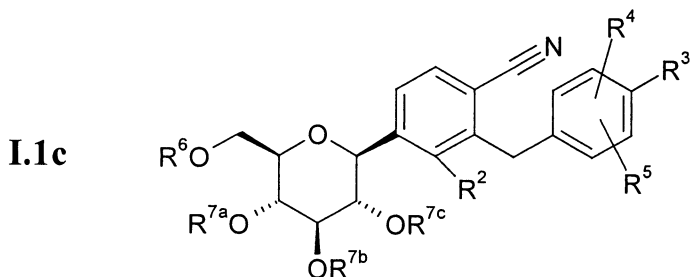
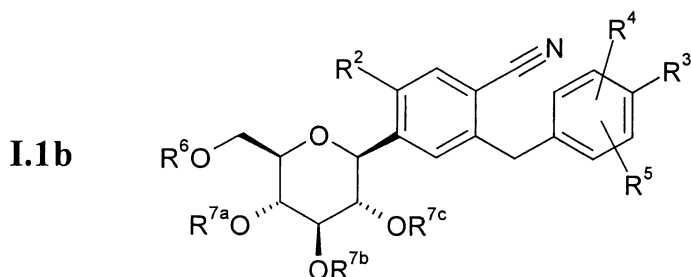
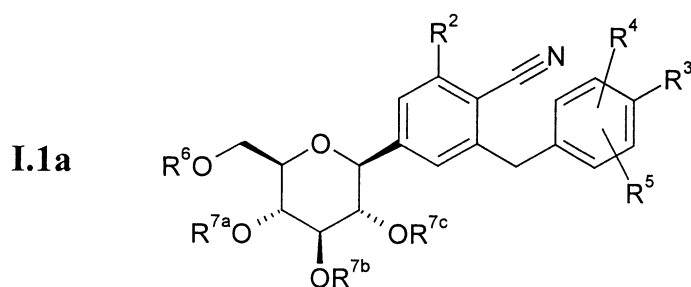
基團L2之甚至更佳含義選自氟、羥基、羥基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、羥基羰基及 C_{1-4} 烷氧基羰基；尤其為羥基、羥基甲基、甲氧基甲基、甲氧基、甲基、羥基羰基、甲氧基羰基及乙氧基羰基。

根據本發明基團 R^6 較佳表示氫、(C_{1-8} 烷基)氧基羰基、 C_{1-8} 烷基羰基或苯甲醯基，尤其為氫或(C_{1-6} 烷基)氧基羰基或 C_{1-6} 烷基羰基，尤其較佳為氫、甲基羰基、甲氧基羰基或乙氧基羰基，尤其最佳為氫。

取代基 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 較佳彼此獨立地表示氫、(C_{1-8} 烷基)氧基羰基、(C_{1-18} 烷基)羰基或苯甲醯基，尤其為氫、(C_{1-6} 烷基)氧基羰基或(C_{1-8} 烷基)羰基，尤其較佳為氫、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲基羰基或乙基羰基。 R^{7a} 、 R^{7b} 及 R^{7c} 尤其最佳表示氫。

根據本發明 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 及 R^{7c} 具有不為氫之含義(例如 C_{1-8} 烷基羰基)之式I化合物較佳適合作為合成 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 及 R^{7c} 表示氫之式I化合物之中間產物。

尤其較佳之通式I化合物係選自式I.1a至I.1c，尤其選自I.1a及I.1b：



同時基團 R^2 至 R^6 及 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 具有先前給出之含義中之一者，尤其具有所給出指定為較佳之含義中之一者；且尤其：

R^2 表示氟、氯、溴、氰基、 C_{1-4} 烷基、羥基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基氧基或 C_{1-3} 烷基硫基，同時在 C_{5-6} 環烷基環中，亞甲基可經 O 置換，且其中任何烷基或環烷基環可經單或多氟化及/或經相同或不同之取代基 L2 單或雙取代； R^2 甚至更佳表示氯、溴、甲基、乙基、氰基、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧

基、環丙基、環丁基、環戊基、環丙基氧基、環丁基氧基、環戊基氧基、四氫呋喃-3-基氧基、四氫吡喃基氧基、甲基硫基、乙基硫基； R^2 最佳表示甲基、乙基、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、環丙基或環丁基氧基；且

R^3

表示氯、溴、碘、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、羥基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{3-7} 環烷基氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{3-7} 環烷基硫基，同時在 C_{5-6} 環烷基環中，亞甲基可經O置換，且其中任何烷基或環烷基環可經單或多氟化及/或經相同或不同之取代基L2單或雙取代； R^3 甚至更佳表示氯、溴、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、二氟甲基、三氟甲基、2-羥基-乙基、羥基甲基、3-羥基-丙基、2-羥基-2-甲基-丙-1-基、3-羥基-3-甲基-丁-1-基、1-羥基-1-甲基-乙基、2-甲氧基-乙基、2-乙氧基-乙基、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己基氧基、(S)-四氫呋喃-3-基氧基、(R)-四氫呋喃-3-基氧基、四氫吡喃-4-基氧基、甲基硫基及乙基硫基； R^3 最佳表示甲基、乙基、正丙基、異丙基、環丙基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、甲基硫基或乙基硫基；且

- R^4 表示氫或氟，尤其表示氫；且
- R^5 表示氫或氟，尤其表示氫；且
- L^2 彼此獨立地選自氟、羥基、羥基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基-羰基胺基、羥基羰基及 C_{1-4} 烷基氧基羰基；尤其表示羥基、羥基甲基、甲氧基甲基、甲氧基、甲基、羥基羰基、甲氧基羰基及乙氧基羰基；且
- R^6 表示氫、(C_{1-6} 烷基)氧基羰基、(C_{1-6} 烷基)羰基或苯甲醯基，尤其表示氫、甲基羰基、甲氧基羰基或乙氧基羰基，尤其最佳表示氫；且
- R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 彼此獨立地表示氫、(C_{1-6} 烷基)氧基羰基、(C_{1-8} 烷基)羰基或苯甲醯基，尤其表示氫、甲氧基羰基、乙氧基羰基、甲基羰基或乙基羰基，尤其較佳表示氫；

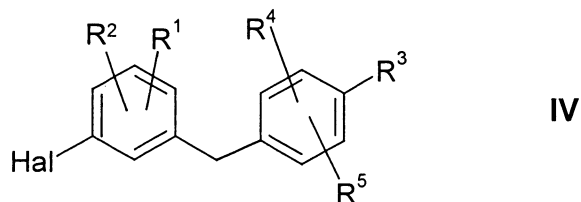
包括其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽。

根據本發明之另一變化形式，較佳為在隨後之實驗部分中指定之通式I化合物及其衍生物，其中根據本發明 R^6 具有不為氫之含義，尤其其中 R^6 表示乙醯基、乙氧基羰基或甲氧基羰基，包括其互變異構體、立體異構體及其混合物。

在根據本發明之方法中，基團 R^2 至 R^5 較佳具有上文指定較佳之含義。此外 R' 較佳表示H、 C_{1-3} 烷基或苄基，尤其表示H、乙基或甲基。基團 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 及 R^{8d} 彼此獨立地較

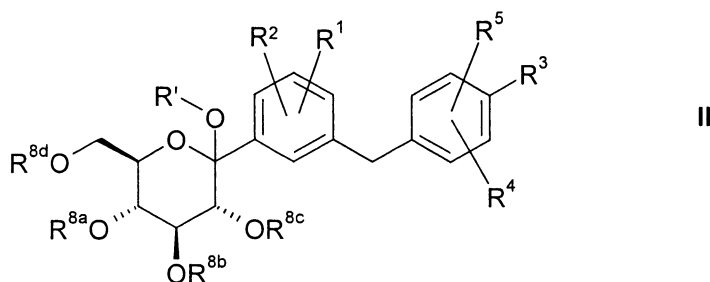
佳表示H、C₁₋₄烷基羰基或苄基，尤其表示H、甲基羰基、乙基羰基或苄基。

本發明亦係關於通式IV化合物：



其中Hal表示氯、溴或碘，R¹表示氰基、氯或溴，尤其表示氰基，且基團R²至R⁵係如上文所定義，其在合成本發明之化合物中作為中間產物或起始物質。基團R²至R⁵尤其較佳具有隨式I.1a給出之含義。

本發明亦係關於通式II化合物：



其中R'、R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}及R¹至R⁵係如上文及下文所定義；尤其其中R'表示H、C₁₋₃烷基或苄基，尤其表示H、乙基或甲基；R¹表示氰基、氯或溴，尤其表示氰基或溴；且基團R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}及R^{8d}彼此獨立地表示H、C₁₋₄烷基羰基、烯丙基或苄基，尤其表示H、甲基羰基、乙基羰基或苄基，且基團R²至R⁵係如上文所定義。該等化合物可在合成本發明之化合物中用作中間產物或起始物質。基團R²至R⁵尤其較佳具有隨式I.1a至I.1c給出之含義。

現將更密切地定義上文及下文中用以描述本發明化合物之一些術語。

術語鹵素表示選自由F、Cl、Br及I組成之群的原子。

術語 C_{1-n} 烷基，其中n可具有2至18之值，表示具有1至n個C原子之飽和支鏈或非支鏈烴基。該等基團之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、正己基、異己基等。

術語 C_{2-n} 炔基，其中n具有3至6之值，表示具有2至n個C原子及 $C\equiv C$ 參鍵之支鏈或非支鏈烴基。該等基團之實例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基等。除非另外說明，否則炔基係在位置1處經由C原子與分子之其餘部分連接。因此諸如1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基等之術語相當於術語1-丙炔-1-基、2-丙炔-1-基、1-丁炔-1-基等。此亦類似地應用於 C_{2-n} 烯基。

術語 C_{1-n} 烷氧基表示 C_{1-n} 烷基-O基團，其中 C_{1-n} 烷基係如上文所定義。該等基團之實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、第三戊氧基、正己氧基、異己氧基等。

術語 C_{1-n} 烷基羰基表示 C_{1-n} 烷基-C(=O)基團，其中 C_{1-n} 烷基係如上文所定義。該等基團之實例包括甲基羰基、乙基

羰基、正丙基羰基、異丙基羰基、正丁基羰基、異丁基羰基、第二丁基羰基、第三丁基羰基、正戊基羰基、異戊基羰基、新戊基羰基、第三戊基羰基、正己基羰基、異己基羰基等。

術語 C_{3-n} 環烷基表示具有3至n個C原子之飽和單、二、三或螺碳環基。該等基團之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、十氫萘基、雙環[3.2.1]辛基、螺[4.5]癸基、降呼基(norpinyl)、降苈基、降萸基、金剛烷基等。術語 C_{3-n} 環烷基較佳表示飽和單環基。

術語 C_{5-n} 環烯基表示如上文所定義且另外具有至少一個不飽和C=C雙鍵之 C_{5-n} 環烷基。

術語 C_{3-n} 環烷基羰基表示 C_{3-n} 環烷基-C(=O)基團，其中 C_{3-n} 環烷基係如上文所定義。

術語三(C_{1-4} 烷基)矽烷基包含具有相同或兩個或三個不同烷基之矽烷基。

術語二(C_{1-3} 烷基)胺基包含具有相同或兩個不同 C_{1-3} 烷基之胺基。

術語芳基較佳表示萘基或苯基，更佳表示苯基。

術語雜芳基表示具有1至4個相同或不同之選自包含N、O及S之群的雜原子之5或6員單環狀芳環。雜芳基較佳表示吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基或四唑基，或

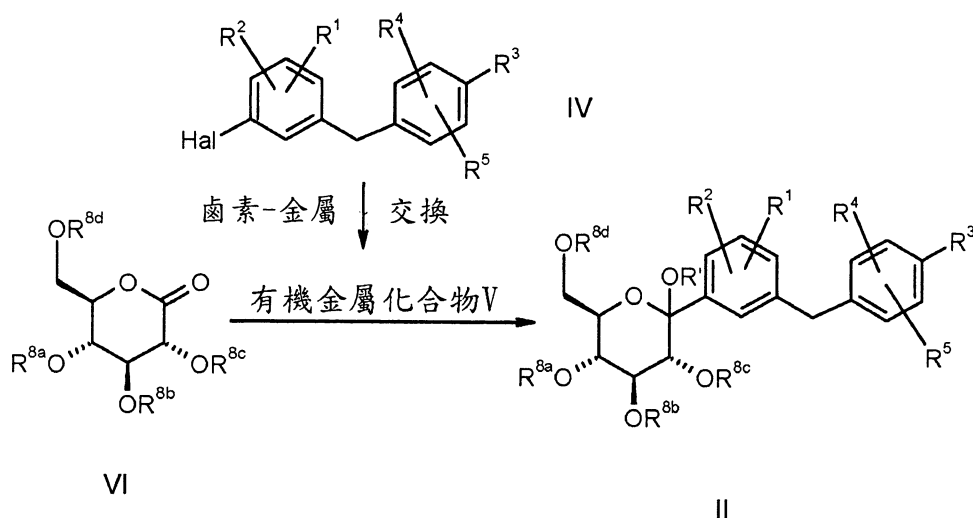
在各情況下1個或2個次甲基經氮原子置換之吡咯基、呋喃基、噻吩基或吡啶基。

除非另外說明，否則上文及下文所用其中環基(例如苯環)之取代基之鍵指向環基之中心的結構式中之命名法表示該取代基可結合至該環基中具有H原子之任何自由位置。

本發明之化合物可使用大體上已知之合成方法獲得。化合物較佳由以下根據本發明於下文中更詳細描述之方法獲得。

本發明之式II之葡萄糖衍生物可藉由添加呈有機金屬化合物形式之所要苺基苯化合物自D-葡糖酸內酯或其衍生物合成(流程1)。

流程1：使金屬有機化合物添加至葡糖酸內酯中



根據流程1之反應較佳自經鹵化之通式IV之苺基苯化合物起始進行，其中Hal表示氯、溴或碘。流程1中之R¹表示氰基或可隨後轉化為氰基之基團，諸如氯、溴、羧基、羧酸酯、羧醯胺或其衍生物、硼或矽烷基、經保護或經遮蔽之醛官能基(諸如縮醛或噻唑)或經保護或經遮蔽之胺基官能基(諸如硝基)。苺基苯(V)之格林納試劑(Grignard

reagent)或鋰試劑可自相應氯化、溴化或碘化之苄基苯IV經由所謂鹵素-金屬交換反應或藉由將金屬插入至碳-鹵鍵中製備。用以合成相應鋰化合物V之鹵素-金屬交換可用有機鋰化合物(諸如正、第二或第三丁基鋰)進行。類似鎂化合物亦可在無或有加成鹽(諸如可加速金屬化過程之氯化鋰)存在下以合適格林納試劑(諸如溴化或氯化異丙基鎂或第二丁基鎂, 或二異丙基鎂或二第二丁基鎂)藉由鹵素-金屬交換產生; 特定金屬交換有機鎂化合物亦可自合適前驅物當場產生(參見例如 *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396-3399 及 *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 165-169 及其中引用之參考文獻)。另外, 同樣可使用由將(例如)氯化或溴化丁基鎂或氯化或溴化異丙基鎂與丁基鋰組合產生之有機鎂化合物之酸根型複合物(參見例如 *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2594-2596 及 *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4841-4844 及其中引用之參考文獻)。鹵素-金屬交換反應較佳在40°C與-100°C之間, 尤其較佳在10°C與-80°C之間, 在惰性溶劑或其混合物(諸如乙醚、二噁烷、四氫呋喃、甲苯、己烷、二甲亞碲、二氯甲烷或其混合物)中進行。因此獲得之鎂或鋰衍生物可視情況與金屬鹽(諸如三氯化銻、氯化鋅或溴化鋅、氯化銻或溴化銻)進行金屬交換以形成適於添加之替代有機金屬化合物(V)。或者, 有機金屬化合物V亦可藉由將金屬插入鹵芳族化合物IV之碳-鹵鍵中製備。對於該轉化而言, 鋰或鎂為合適元素金屬。可在-80至100°C, 較佳-70至40°C範圍內之溫度下在諸如乙醚、二噁烷、四氫呋喃、甲

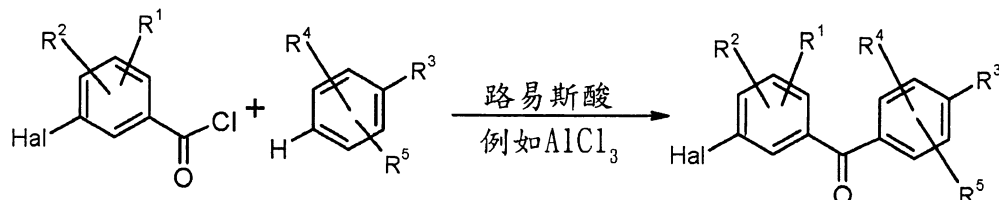
苯、己烷、二甲亞碲及其混合物之溶劑中實現該插入。在無自發反應發生之情況下，先前活化金屬可為必要的，諸如用1,2-二溴乙烷、碘、三甲基矽烷基氯、乙酸、鹽酸及/或超聲波加以處理。較佳在40°C與-100°C之間，尤其較佳在0至-80°C的溫度下，在惰性溶劑或其混合物中，進行將金屬有機化合物V添加至葡糖酸內酯或其衍生物(VI)中以獲得式II化合物。所有上述反應儘管在諸如氬及氮之惰性氣氛下執行較佳，但均可在空氣中進行。金屬化作用及/或偶合反應亦可在能夠達到高交換率之微型反應器及/或微型混合器中進行；例如類似於描述於WO 2004/076470中之方法。用於將經金屬化之苯基V添加至經適當保護之葡糖酸內酯VI中之合適溶劑為(例如)乙醚、二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二氯甲烷、己烷、四氫呋喃、二噁烷、N-甲基吡咯啉酮及其混合物。可在無任何其他佐劑存在下或在緩慢反應偶合搭配物之情況下，在諸如BF₃·OEt₂或Me₃SiCl之促進劑存在下進行該加成反應(參見M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1994)。流程1中之取代基R⁸之較佳定義為苄基、經取代之苄基、烯丙基、三烷基矽烷基，尤其較佳為三甲基矽烷基、三異丙基矽烷基、烯丙基、4-甲氧基苄基及苄基。若兩個相鄰取代基R⁸連接於一起，則該等兩個取代基較佳為亞苄基縮醛、4-甲氧基亞苄基縮醛、異丙基縮酮之一部分或與經由丁烷之2及3位置與呋喃糖之相鄰氧原子連接之2,3-二甲氧

基-丁烯組成二噁烷。基團R'較佳表示氫、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基羰基或C₁₋₄烷基氧基羰基，尤其較佳表示氫、甲基或乙基。在將有機金屬化合物V或其衍生物添加至葡糖酸內酯VI中後引入基團R'。若R'等於氫或C₁₋₄烷基，則在諸如乙酸、甲烷磺酸、甲苯磺酸、硫酸、三氟乙酸或鹽酸之酸存在下用諸如甲醇或乙醇之醇或水處理反應溶液。製備氫化合物II後藉由使該化合物與醇在酸性條件下反應亦可連接R'。在安置R'期間，保護基R⁸若在所使用之反應條件下不穩定則可裂解，產生相應質子化化合物，亦即R⁸等於H之化合物II。

可使用有機化學之標準轉化或至少由有機合成專題文獻(尤其參見J. March, *Advanced Organic Reactions, Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第4版, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1992及其中之參考文獻)已知之方法進行式IV之鹵芳族化合物之合成。更特定言之，使用過渡金屬及有機金屬化合物以合成芳族化合物已在不同專論中詳述(參見例如L. Brandsma, S.F. Vasilevsky, H.D. Verkruijsse, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg, 1998; M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1994; P.J. Stang, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 1997及其中引用之參考

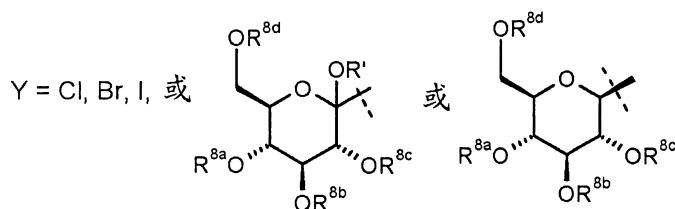
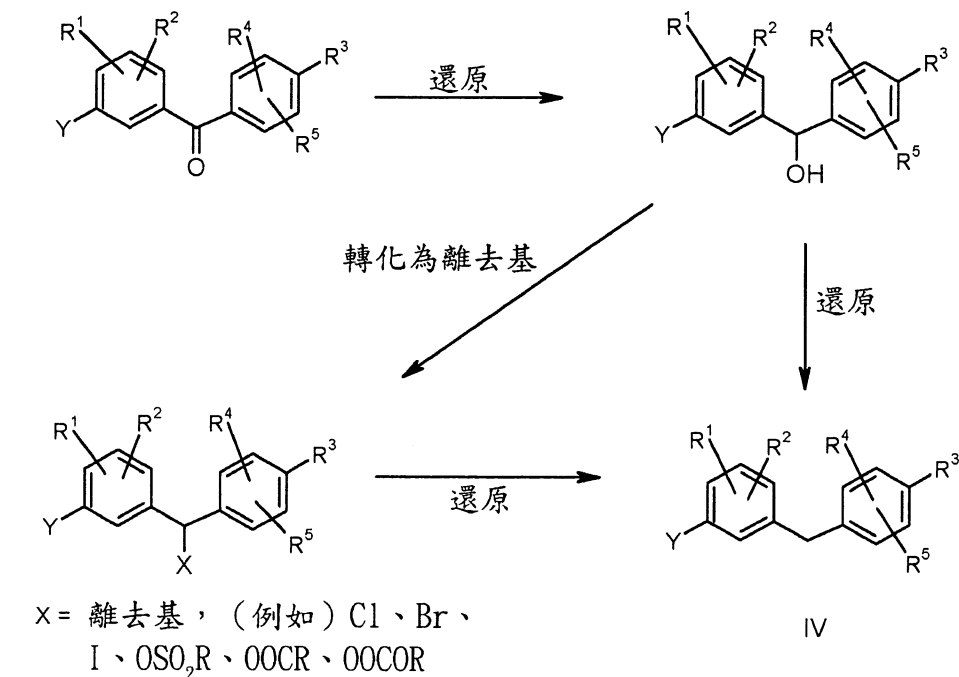
文獻)。在下文中所描述之合成策略以實例方式提供此之說明。另外，亦可使用相同合成方法使糖苷配基部分與已存在之呷喃糖部分組合。

流程2：二芳基酮片段之合成



流程2展示可用於自苯甲醯氯及第二芳基起始應用弗瑞德-克來福特醯化(Friedel-Crafts acylation)條件或其變化形式合成式IV之鹵芳族化合物之前驅物化合物的製備。流程2中之 R^1 表示氰基或可隨後轉化為氰基之基團，諸如氯、溴、羧基、羧酸酯、羧醯胺或其衍生物、經保護或經遮蔽之醛官能基(諸如硫縮醛或噻唑)或經保護或經遮蔽之胺基官能基(諸如硝基)。該典型反應具有寬基質範疇且通常在以催化量或化學計量之量使用的催化劑(諸如 AlCl_3 、 FeCl_3 、碘、鐵、 ZnCl_2 、硫酸或三氟甲烷磺酸)存在下進行。亦可使用相應羧酸、酐、酯或苯甲腈替代苯甲醯氯。反應較佳在 -30 至 120°C ，較佳 30 至 100°C 之溫度下在諸如二氯甲烷及1,2-二氯乙烷之氯化烴中進行。然而，無溶劑反應或在微波爐中之反應亦為可能的。

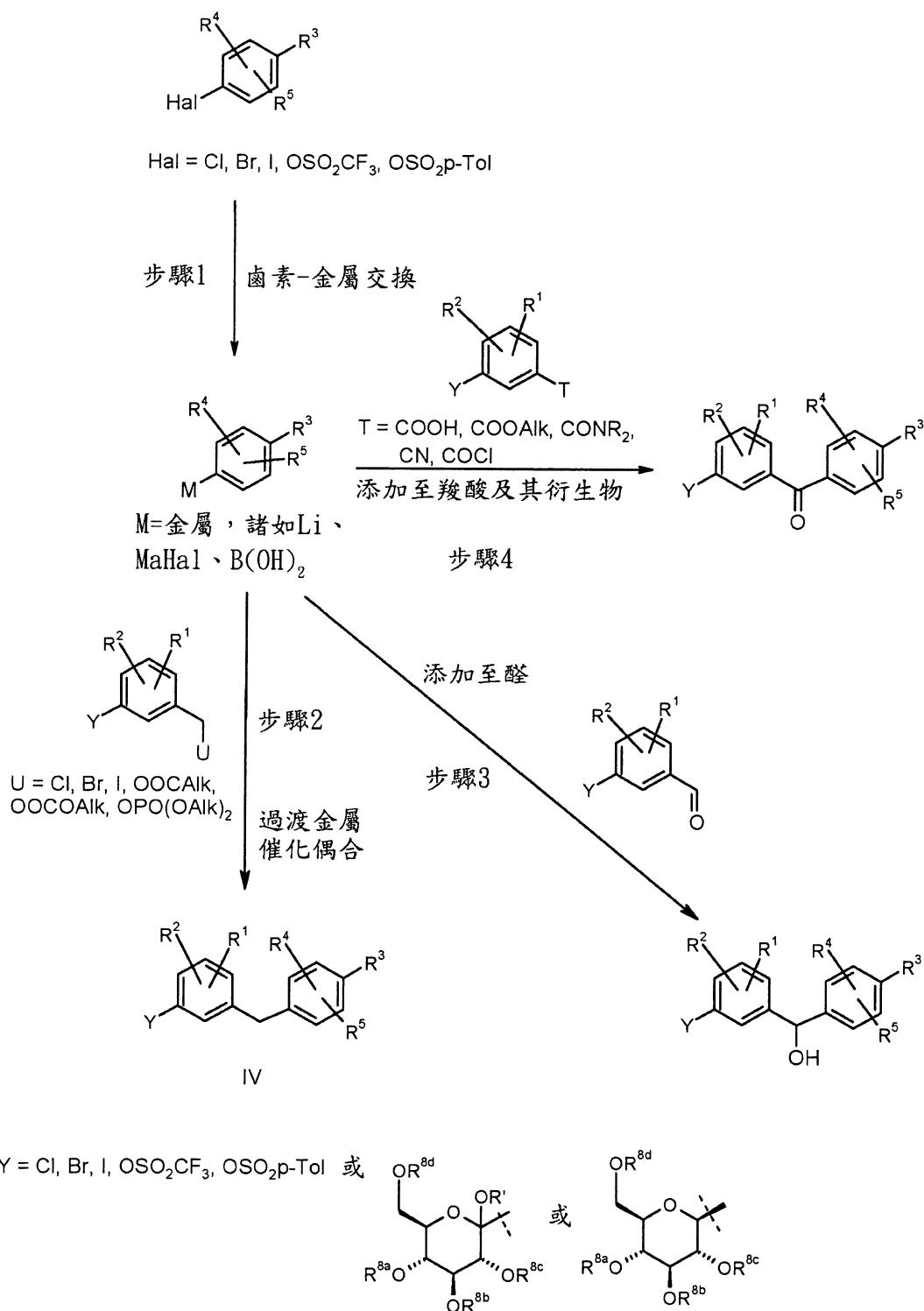
流程3：使二芳基酮及二芳基甲醇還原為二芳基甲烷



在流程3中，取代基R表示C₁₋₃烷基或芳基且R¹表示氰基或可隨後轉化為氰基之基團，諸如氯、溴、羧基、羧酸酯、羧醯胺或其衍生物、硼或矽烷基、經保護或經遮蔽之醛官能基(諸如縮醛或噻唑)或經保護或經遮蔽之胺基官能基(諸如硝基)。可以一個或兩個反應步驟自二芳基酮或二芳基甲醇起始得到二芳基甲烷。可以兩個步驟經由相應二苯基甲醇或以一個步驟將二芳基酮還原為二芳基甲烷。在兩步變化形式中，用諸如金屬氫化物之還原劑將酮還原以形成醇，該金屬氫化物諸如NaBH₄、LiAlH₄或iBu₂AlH。在路易斯酸(諸如BF₃·OEt₂、InCl₃或AlCl₃)或布忍斯特酸(諸如鹽酸、硫酸、三氟乙酸或乙酸)存在下可用諸如Et₃SiH、NaBH₄或Ph₂SiClH之還原劑將所得醇轉化為所要二苯基甲

烷。例如可在路易斯酸或布忍斯特酸(諸如 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、參(五氟苯基)硼烷、三氟乙酸、鹽酸、氯化鋁或 InCl_3)存在下用矽烷(諸如 Et_3SiH)、硼氫化物(諸如 NaBH_4)或鋁氫化物(諸如 LiAlH_4)進行自酮起始獲得二苯基甲烷之一步過程。較佳在 -30 至 150°C ，較佳 20 至 100°C 之溫度下，在諸如鹵代烴(諸如二氯甲烷、甲苯、乙腈或其混合物)之溶劑中進行該等反應。另一可能合成方法為在諸如 Pd /木炭之過渡金屬催化劑存在下用氫還原。亦可能為根據沃夫-奇希諾(Wolff-Kishner)或其變化形式之還原。首先用肼或其衍生物(諸如 1,2-雙(第三丁基二甲基矽烷基)肼)將酮轉化為腙，其在強鹼性反應條件下裂解且加熱以形成二苯基甲烷及氮。可以一個反應步驟或在分離腙或其衍生物之後以兩個單獨反應步驟進行該反應。合適鹼包括(例如)於諸如乙二醇、甲苯、DMSO、2-(2-丁氧基乙氧基)乙醇或第三丁醇之溶劑中之 KOH 、 NaOH 或 KOtBu ；亦可能為無溶劑反應。可在 20 至 250°C 之間，較佳為 80 至 200°C 之間的溫度下進行該等反應。對於沃夫-奇希諾還原之鹼性條件之替代為此處亦可使用之發生在酸性條件下之克萊門森還原(Clemmensen reduction)。二芳基甲醇中之醇官能基亦可首先轉化為較佳離去基，諸如氯基、溴基、碘基、乙酸酯基、碳酸酯基、磷酸酯基或硫酸酯基；隨後之形成二芳基甲烷之還原步驟在有機化學文獻中廣泛描述。

流程 4：二芳基甲烷單元及其可能之前驅物化合物之合成

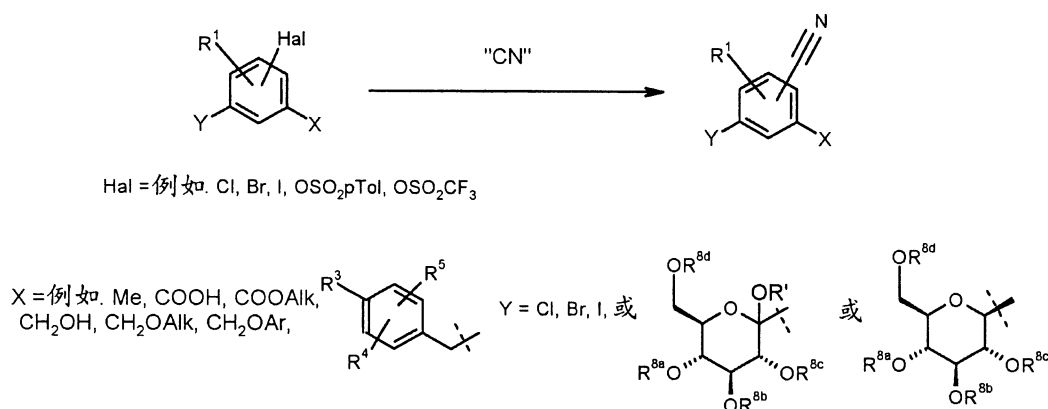


在流程4中， R^1 表示氰基或可隨後轉化為氰基之基團，諸如氯、溴、羧基、羧酸酯、羧醯胺或其衍生物、硼或矽烷基、經保護或經遮蔽之醛官能基(諸如縮醛或噻唑)或經保護或經遮蔽之胺基官能基(諸如硝基)。術語"Alk"表示 C_{1-3} 烷基且各取代基R彼此獨立地選自由H、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3}

烷氧基組成之群。流程4描述自金屬化苯基起始合成二芳基甲烷及其可能之前驅物化合物。可藉由與(例如)丁基鋰、鹵化異丙基鎂或二異丙基鎂之鹵素-金屬交換反應或藉由將元素金屬插入至鹵-碳鍵中而自氯化、溴化或碘化之芳族化合物來合成經鋰或鎂取代之芳族化合物。可藉由與硼親電子劑(諸如硼酸酯或其衍生物)反應而自該等金屬化苯基得到相應經硼取代之化合物(諸如硼酸、硼酸酯或二烷基芳基硼烷)。另外，亦可經由過渡金屬(例如鈀)催化之反應而自相應鹵化或假鹵化前驅物及二硼或硼烷化合物製備硼基化芳族化合物(參見例如 *Tetrahedron Lett.* **2003**，第4895-4898頁及其中引用之參考文獻)。經鋰或鎂取代之苯基化合物添加至苯甲醛(步驟3)及苯甲酸或其衍生物(諸如苯甲酸酯、苯甲醯胺(諸如 Weinreb 型)、苯甲腈或苯甲醯氯)(步驟4)中。該等反應可大體上在無其他過渡金屬催化劑或金屬交換為另一金屬(諸如鈾、錒或鋅)之情況下進行；有時使用該等後述者替代者中之一者係有利的。可將芳基硼酸藉助於銨催化劑而添加至苯甲醛中以提供個別二芳基甲醇(參見例如 *Adv. Synth. Catal.* **2001**，第343-350頁及其中引用之參考文獻)。此外，可使芳基硼酸、其酯、二烷基芳基硼烷或芳基三氟硼酸酯與由過渡金屬(諸如鈀)、其錯合物或鹽介導之苯甲醯氯偶合以產生二芳基酮。可使金屬化苯基與芳基親電子試劑(諸如芳基氯、芳基溴或芳基碘)反應以提供二芳基甲烷。鋰或鎂衍生化苯基化合物有利地但並不總是必要地在過渡金屬(諸如銅、

鐵或鈮)存在下反應(參見例如 *Org. Lett.* **2001**, 3, 2871-2874 及其中引用之參考文獻)。由鋰或鎂經金屬交換為(例如)硼、錫、矽或鋅分別提供(例如)相應芳族硼酸、錫烷、矽烷或鋅化合物，其可經歷與苄基親電子試劑(例如苄基鹵化物、碳酸酯、磷酸酯、磺酸酯或羧酸酯)之偶合。該反應係在過渡金屬(例如鈮、鎳、銻、銅或鐵)存在下進行(參見例如 *Tetrahedron Lett.* **2004**，第8225-8228頁及 *Org. Lett.* **2005**，第4875-4878頁及其中引用之參考文獻)。

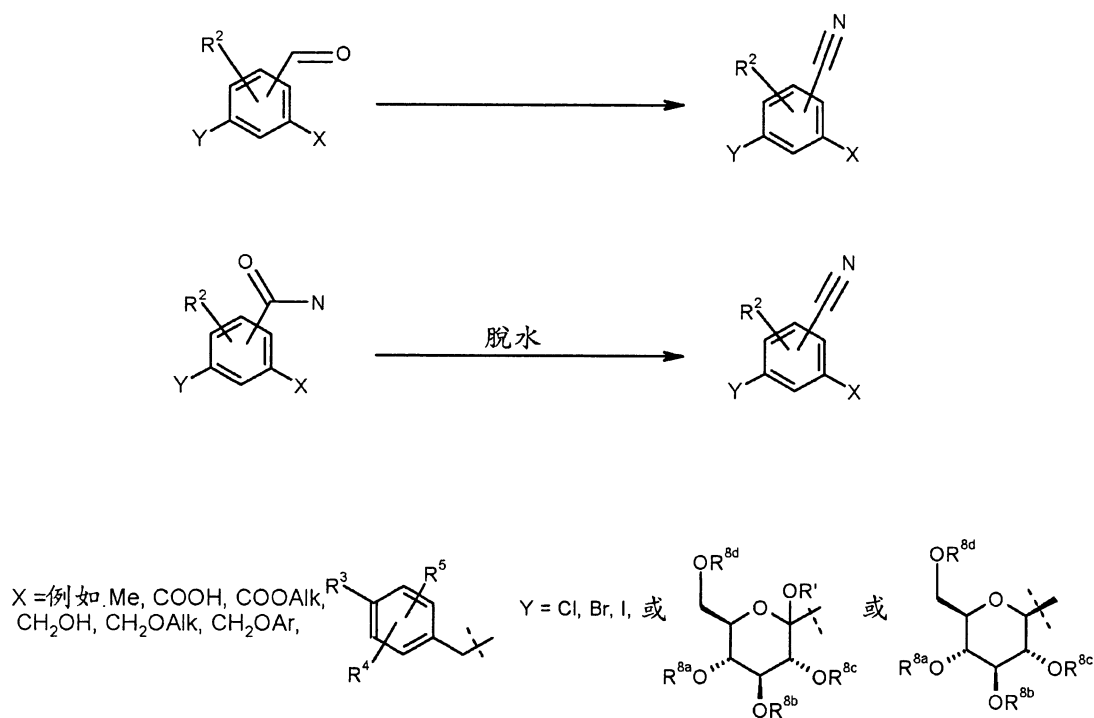
流程5：氰基部分之引入



流程5顯示在合成目標分子之各階段將氰基殘基連接至中心苯基之可能途徑。可經由適當氰基源(諸如氰化鈉、氰化鉀、氰化鋅或氰化銅)與鹵化或假鹵化苯基之過渡金屬介導之偶合反應來引入氰基。合適催化劑可衍生自過渡金屬(諸如鈮、銻、鎳、鐵或銅)，其可以元素形式(諸如鈮/木炭)使用，以鹽(諸如氯化鈮、溴化鈮或乙酸鈮)或與(例如)膦(諸如三苯基膦、三第三丁基膦或 dppf)或烯烴(諸如二亞苄基丙酮)之錯合物形式使用。活性催化劑可當場或在添加至反應混合物之前產生。呈元素或鹽形式之添加劑

(諸如鋅)可為有利的(參見 *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1849-1853及 *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1815-1818及其中引用之參考文獻)。可經由鹵素金屬交換反應或藉由將個別金屬插入至鹵鍵中自氯化、溴化或碘化化合物得到之相應鋅、鎂或鋰化合物與氰基親電子試劑(諸如對甲苯磺醯基氰化物、溴化氰或2-吡啶基氰酸酯)之反應為安置氰基官能基之另一可行方法(參見例如 *Synth. Commun.* **1996**, 3709-3714及其中引用之參考文獻)。

流程6：自醛或羧酸衍生物引入氰基殘基

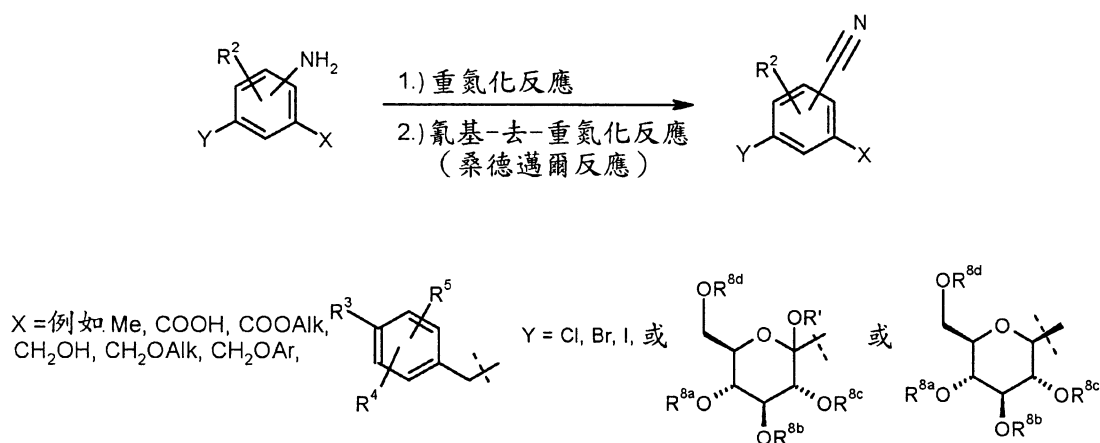


氰基之替代性引入為自醛或羧醯胺起始之合成(流程6)。可將醛式官能基自身以原樣、經保護或經遮蔽形式引入。醛官能基之常用保護基為縮醛，但亦可使用其他保護基(參見 T. W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York,

1999)。醛官能基之合適遮蔽為(例如)烯烴及噻唑。可使用與(例如)甲酸、濃鹽酸、多磷酸或吡啶-甲苯組合之(例如)胍將醛轉化為氰基官能基。可分離在該等反應條件下形成之中間物胍，隨後脫水以傳遞最終產物。亦可使用替代性胍試劑(諸如雙三氟乙醯基胍及 NH_2OSO_3)且可在無其他試劑之情況下提供脛。其他適用試劑為(例如)於乙酸中之 $\text{NH}_4\text{PO}_4\text{H}_2$ 及硝基丙烷、三甲基矽烷基疊氮化物或 S,S -二甲基硫化二醯亞胺。

羧醯胺亦可為合適脛前驅物。可用脫水劑進行轉化，該等脫水劑諸如三氟乙酸酐、五氧化二磷、 POCl_3 、 CCl_4 -膦組合、 Cl_3COCl -胺組合、柏傑士試劑(Burgess reagent)、維爾斯邁爾試劑(Vilsmeier reagent)、 SOCl_2 或三聚氯化氰。自相應單烷基化羧醯胺、羧酸、酯或羧酸氯化物起始，亦可以一鍋式反應形成脛而無需分離任何中間物。

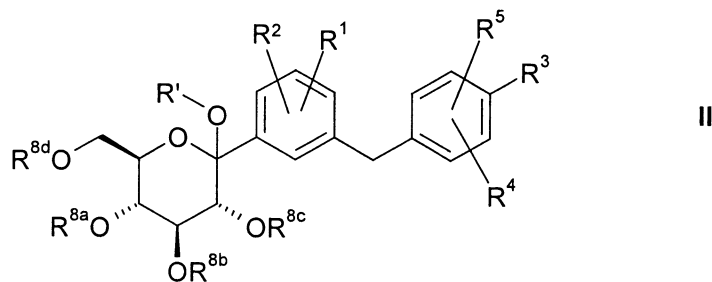
流程7：自苯胺前驅物引入氰基殘基



已充分確立之引入脛官能基之方法為利用氰化銅及可經由個別苯胺衍生物之重氮化反應得到之相應重氮化合物之所謂桑德邁爾反應(Sandmeyer reaction)。重氮化合物之合

成及其隨後之氰基-去-重氮化反應已廣泛記錄於有機化學文獻中。

為製備通式I化合物，在本發明之方法a)中，使通式II之化合物：



其中 R' 、 R^1 至 R^5 係如上文所定義且

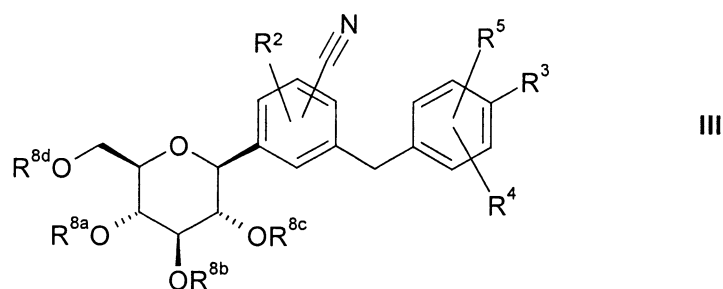
R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 係如上文所定義且彼此獨立地表示 (例如) 乙醯基、特戊醯基、苯甲醯基、第三丁氧基羰基、苄基氧基羰基、三烷基矽烷基、烯丙基、苄基或經取代之苄基或在各情況下兩個相鄰基團 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 係與亞苄基縮醛、二異丙基次矽烷基縮酮或亞異丙基縮酮或經由丁烯基團之2位及3位連接至呋喃糖環之氧原子且與其形成經取代之二噁烷之2,3-二甲氧基-丁烯基團組合，

其可如上所述獲得，在路易斯酸或布忍斯特酸存在下與還原劑反應。

反應之合適還原劑包括 (例如) 矽烷 (諸如三乙基矽烷、三丙基矽烷、三異丙基矽烷或二苯基矽烷)、硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、硼氫化鋅、硼烷、氫化鋁鋰、氫化二異丁基鋁或碘化鈔。在無或有合適布忍斯特酸 (諸如鹽酸、甲苯磺酸、三氟乙酸或乙酸) 或路易斯酸 (諸如醚合三氟化硼、三氟甲磺酸三甲基矽烷酯、四氯化鈦、四氯化錫、三氟甲

磺酸銦或碘化鋅)存在下進行還原。視使用之還原劑及酸而定，反應可在 -60°C 與 120°C 之間的溫度下在諸如二氯甲烷、氯仿、乙腈、甲苯、己烷、乙醚、四氫呋喃、二噁烷、乙醇、水或其混合物之溶劑中進行。一種尤其合適之試劑組合由(例如)三乙基矽烷及醚合三氟化硼組成，其係在 -60°C 及 60°C 之溫度下便利地於乙腈或二氯甲烷中使用。此外，氫可在過渡金屬催化劑(諸如鈀/木炭或阮尼鎳(Raney nickel))存在下在諸如四氫呋喃、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、水或乙酸之溶劑中用於所述轉化。

或者，為根據本發明之方法b)製備通式I化合物，在通式III化合物中：



其中 R^2 至 R^5 係如上文所定義且

R^{8a} 至 R^{8d} 表示上文所定義之保護基(諸如醯基、烯丙基、芳基甲基、縮醛、縮酮或矽烷基)中之一者，且其可自如上文所述之式II化合物藉由(例如)還原獲得，使保護基裂解。

例如，在 0 與 120°C 之間的溫度下，較佳在 10 與 100°C 之間的溫度下，在諸如三氟乙酸、鹽酸或硫酸之酸存在下或在諸如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀之鹼金屬鹼存在下在例如水、異丙醇/水、乙酸/水、四氫呋喃/水或二噁烷/

水之水性溶劑中以水解方式裂解，或(例如)在碘三甲基矽烷存在下以質子惰性方式裂解所用之任何醯基保護基。較佳地，在50與120°C之間的溫度下視情況在諸如乙酸之溶劑存在下藉由用諸如鹽酸之酸處理，或在0與50°C之間的溫度下視情況在諸如四氫呋喃或甲醇之溶劑存在下藉由用氫氧化鈉溶液處理來裂解三氟乙醯基。

例如，在0與120°C之間的溫度下，較佳在10與100°C之間的溫度下，在諸如三氟乙酸、鹽酸或硫酸之酸存在下在例如水、異丙醇/水、乙酸/水、四氫呋喃/水或二噁烷/水之水性溶劑中以水解方式裂解，或(例如)在碘三甲基矽烷存在下以質子惰性方式裂解所用之任何縮醛或縮酮保護基。

例如在諸如氫氧化鋰、氫氧化鈉、碳酸鉀或甲氧化鈉之鹼存在下，在水、水性溶劑混合物或諸如甲醇或乙醇之低級醇中裂解三甲基矽烷基。

在水性溶劑或醇性溶劑中，諸如鹽酸、三氟乙酸或乙酸之酸亦為適合的。對於在有機溶劑(諸如乙醚、四氫呋喃或二氯甲烷)中裂解而言，使用氟化物試劑(諸如氟化四丁銨)亦適合。

有利地，在0與100°C之間的溫度下，但較佳在20與60°C之間的周圍溫度下且在1至7巴，但較佳3至5巴之氫壓力下，在催化劑(諸如鈀/木炭)存在下，在合適溶劑(諸如甲醇、乙醇、乙酸乙酯或冰乙酸)中，視情況經添加酸(諸如鹽酸)，用(例如)氫以氫解方式裂解苄基、甲氧基苄基或苄

基氧基羰基。然而，較佳在苯甲醚存在下在三氟乙酸中裂解2,4-二甲氧基苄基。亦可在苯甲醚或五甲基苯存在下由三氯化硼或三氯化鋁裂解苄基。

較佳地視情況使用諸如二氯甲烷、二噁烷、甲醇或乙醚之溶劑，藉由用諸如三氟乙酸或鹽酸之酸處理或藉由用碘三甲基矽烷處理來裂解第三丁基或第三丁氧基羰基。

在上文所述之反應中，在反應期間可由在反應之後再次裂解之習知保護基保護所存在之任何反應性基團(諸如乙炔基、羥基、胺基、烷基胺基或亞胺基)。

舉例而言，乙炔基之保護基可為三烷基矽烷基(諸如三甲基矽烷基及三異丙基矽烷基)或二烷基-羥基甲基(諸如2-羥基異丙-2-基)。

舉例而言，羥基之保護基可為甲基、甲氧基甲基、三甲基矽烷基、乙醯基、三苯甲基、苄基或四氫吡喃基。

胺基、烷基胺基或亞胺基之保護基可為(例如)甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、苄基氧基羰基、苄基、甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基。

此外，可將所獲得之通式I化合物解析為如上文所提及之其對映異構體及/或非對映異構體。因此，例如，可將順式/反式混合物解析為其順式及反式異構體，且可將具有至少1個光學活性碳原子之化合物分離為其對映異構體。

因此，例如，可藉由層析法將順式/反式混合物解析為其順式及反式異構體，可將以外消旋物形式存在之所獲得

之通式I化合物由本身已知之方法(參看 Allinger N. L.及 Eliel E. L.於 "Topics in Stereochemistry", 第6卷, Wiley Interscience, 1971中)分離為其光學對映體且可基於通式I化合物非對映異構體之物理-化學差異使用本身已知之方法(例如)藉由層析法及/或分步結晶將具有至少2個不對稱碳原子之通式I化合物解析為其非對映異構體, 且若該等化合物以外消旋形式獲得, 則隨後可將其解析為如上所提及之對映異構體。

較佳地藉由於對掌性相上之管柱分離或藉由自光學活性溶劑中再結晶或藉由與可與外消旋化合物(尤其酸及其活化衍生物或醇)形成鹽或衍生物(諸如酯或鹽胺)之光學活性物質反應且(例如)基於其可溶性差異分離因此獲得之鹽或衍生物之非對映異構混合物來分離對映異構體, 同時可在合適試劑作用下自純非對映異構體鹽或衍生物釋放游離對映體。常用之光學活性酸為(例如)D-及L-型之酒石酸或二苯甲鹽基酒石酸、二鄰甲苯基酒石酸、蘋果酸、扁桃酸、樟腦磺酸、麩胺酸、天冬胺酸或奎尼酸。光學活性醇可為(例如)(+)或(-)-薄荷腦且鹽胺中之光學活性鹽基(例如)可為(+)-或(-)-蓋基氧基羰基。

此外, 可將式I化合物轉化為其鹽, 尤其為醫藥用途而轉化為與無機酸或有機酸之生理學上可接受之鹽。用於此目的之酸包括(例如)鹽酸、氫溴酸、硫酸、甲烷磺酸、磷酸、反丁烯二酸、丁二酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸或順丁烯二酸。

此外，可將所獲得之化合物轉化為混合物，(例如)與胺基酸，尤其與 α -胺基酸(諸如脯胺酸或苯丙胺酸)之1:1或1:2混合物，其可具有尤其有利之特性，諸如高結晶度。

有利地亦可使用隨後之實例中所述之方法獲得本發明之化合物，為此目的其亦可與來自文獻之為熟練技術者所已知之方法組合，例如以下文獻中所述之方法：WO 98/31697、WO 01/27128、WO 02/083066、WO 03/099836、WO 2004/063209、WO 2004/080990、WO 2004/013118、WO 2004/052902、WO 2004/052903、WO 2005/092877、WO 06/010557、WO 06/018150、WO 06/037537、WO 06/089872、WO 2006/064033、WO 2007/093610及美國申請案US 2003/0114390。

如已提及，本發明之通式I化合物及其生理學上可接受之鹽具有重要藥理學特性，尤其為對鈉依賴性葡萄糖共轉運體SGLT(較佳地SGLT2)之抑制作用。

可如下研究新穎化合物之生物學特性：

可在測試裝置中證明物質抑制SGLT-2活性之能力，其中用含有人類鈉葡萄糖共轉運體2(Genbank寄存編號NM_003041)之編碼序列之cDNA的表現載體pZeoSV(Invitrogen, EMBL寄存編號L36849)穩定轉染CHO-K1細胞株(ATCC No. CCL 61)或其他HEK293細胞株(ATCC No. CRL-1573)(CHO-hSGLT2或HEK-hSGLT2)。該等細胞株以鈉依賴性方式將經 ^{14}C 標記之 α -甲基-葡萄糖呷喃糖苷(^{14}C -AMG, Amersham)轉運至細胞內部。

如下進行 SGLT-2 檢定：

在 Ham's F12 培養基 (BioWhittaker) 中用 10% 胎牛血清及 250 $\mu\text{g/ml}$ 腐草黴素 (zeocin) (Invitrogen) 培養 CHO-hSGLT2 細胞，且在 DMEM 培養基中用 10% 胎牛血清及 250 $\mu\text{g/ml}$ 腐草黴素 (Invitrogen) 培養 HEK293-hSGLT2 細胞。藉由用 PBS 洗滌兩次且隨後用胰蛋白酶/EDTA 處理使細胞自培養燒瓶剝離。在添加細胞培養基後，將細胞離心，再懸浮於培養基中且於 Casy 細胞計數器中計數。隨後將每孔 40,000 個細胞接種至經聚-D-離胺酸塗佈之白色 96 孔板上且在 37°C、5% CO_2 下培育隔夜。將細胞用 250 μl 檢定緩衝液 (Hanks 平衡鹽溶液，137 mM NaCl，5.4 mM KCl，2.8 mM CaCl_2 ，1.2 mM MgSO_4 及 10 mM HEPES (pH 7.4)，50 $\mu\text{g/ml}$ 僅大黴素 (gentamycin)) 洗滌兩次。隨後將 250 μl 檢定緩衝液及 5 μl 測試化合物添加至各孔中且將板在恆溫箱中再培育 15 分鐘。將 5 μl 10% DMSO 用作陰性對照。藉由添加 5 μl ^{14}C -AMG (0.05 μCi) 至各孔中起始反應。在 37°C、5% CO_2 下培育 2 小時後，將細胞再用 250 μl PBS (20°C) 洗滌且隨後藉由添加 25 μl 0.1 N NaOH 溶解 (在 37°C 下 5 min)。將 200 μl MicroScint20 (Packard) 添加至各孔中且在 37°C 下再繼續培育 20 min。在此培育後，在 Topcount (Packard) 中使用 ^{14}C 閃爍程式量測所吸收之 ^{14}C -AMG 之放射性。

為測定對於人類 SGLT1 之選擇性，開展類似測試，其中在 CHO-K1 或 HEK293 細胞中表現 hSGLT1 之 cDNA (Genbank 寄存編號 NM000343) 而非 hSGLT2 cDNA。

本發明之通式I化合物可(例如)具有低於1000 nM，尤其低於200 nM，最佳低於50 nM之EC₅₀值。

鑒於其抑制SGLT活性之能力，故本發明之化合物及其相應醫藥學上可接受之鹽適於治療及/或預防性治療所有可受抑制SGLT活性(尤其SGLT-2活性)影響之彼等病狀或疾病。因此，本發明之化合物尤其適於預防或治療疾病(尤其為代謝病症)或病狀，諸如1型及2型糖尿病、糖尿病併發症(諸如視網膜病、腎病或神經病、糖尿病足、潰瘍、大血管病變)、代謝性酸中毒或酮病、反應性低血糖、高胰島素血症、葡萄糖代謝障礙、抗胰島素症、代謝症候群、不同起因之血脂異常、動脈粥樣硬化及相關疾病、肥胖、高血壓、慢性心臟衰竭、水腫及高尿酸血症。該等物質亦適於預防 β -細胞退化，諸如胰腺 β -細胞之細胞凋亡或壞死。該等物質亦適於改善或恢復胰腺細胞之功能性，且亦增加胰腺 β -細胞之數量及大小。本發明之化合物亦可用作利尿劑或抗高血壓劑，且適於預防及治療急性腎衰竭。

藉由投與本發明之化合物，可降低或抑制肝臟中脂肪之異常積聚。因此根據本發明之另一態樣，提供預防、減緩、延遲或治療由此需要之患者中歸因於肝臟脂肪異常積聚之疾病或病狀之方法，其特徵在於投與本發明之化合物或醫藥組合物。歸因於肝臟脂肪異常積聚之疾病或病狀尤其係選自由一般脂肪肝、非酒精性脂肪肝(NAFL)、非酒精性脂肪變性肝炎(NASH)、營養過度誘發之脂肪肝、糖尿病性脂肪肝、酒精誘發之脂肪肝或毒性脂肪肝組成之群。

詳言之，本發明之化合物(包括其生理學上可接受之鹽)適於預防或治療糖尿病，尤其1型及2型糖尿病，及/或糖尿病併發症。

另外本發明之化合物尤其適於預防或治療超重、肥胖(包括I類、II類及/或III類肥胖)、內臟型肥胖及/或腹型肥胖。

對於治療或預防而言實現相應活性所需之劑量通常視待投與之化合物、患者、疾病或病狀之性質及嚴重性及投藥之方法及頻率而定且由患者之醫生決定。適宜地，對靜脈內途徑而言劑量可為1至100 mg，較佳1至30 mg，且對經口途徑而言劑量可為1至1000 mg，較佳1至100 mg，在各情況下均為一天投與1至4次。為實現此目的，本發明之化合物可視情況連同其他活性物質，連同一或多種惰性習知載劑及/或稀釋劑一起調配，(例如)與玉米澱粉、乳糖、葡萄糖、微晶纖維素、硬脂酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、檸檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/甘油、水/山梨糖醇、水/聚乙二醇、丙二醇、十六醇十八醇、羧甲基纖維素或脂肪物質(諸如硬脂或其合適混合物)一起調配，以產生習知蓋倫製劑(galenic preparation)，諸如普通錠劑或包衣錠劑、膠囊劑、散劑、懸浮液或栓劑。

本發明之化合物亦可結合其他活性物質一起使用，尤其用於治療及/或預防以上提及之疾病及病狀。適於該等組合之其他活性物質包括(例如)加強本發明之SGLT拮抗劑對於所提及之適應症中之一者的治療效應及/或可使得本發

明之SGLT拮抗劑之劑量減少之彼等物質。適於該組合之治療劑包括(例如)抗糖尿病劑(諸如二甲雙胍(metformin))、磺醯基脲(例如格列本脲(glibenclamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)、格列美脲(glimepiride))、那格列奈(nateglinide)、諾和隆(repaglinide)、噻唑啉二酮(例如梵帝雅(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone))、PPAR- γ -促效劑(例如GI 262570)及拮抗劑、PPAR- γ/α 調節劑(例如KRP297)、 α -葡糖苷酶抑制劑(例如糖祿(acarbose)、伏格列波糖(voglibose))、DPPIV抑制劑(例如LAF237、MK-431)、 α 2-拮抗劑、胰島素及胰島素類似物、GLP-1及GLP-1類似物(例如exendin-4)或支鏈澱粉。該列表亦包括蛋白質酪胺酸磷酸酶1之抑制劑，其為影響肝臟中去調節之葡萄糖產生之物質，諸如葡萄糖-6-磷酸酶或果糖-1,6-雙磷酸酶、糖原磷酸化酶之抑制劑、胰高血糖素受體拮抗劑及磷烯醇丙酮酸羧化激酶、肝糖合成酶激酶或丙酮酸脫氫激酶之抑制劑；降脂劑，諸如HMG-CoA-還原酶抑制劑(例如斯伐他汀(simvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin))、纖維酸酯(例如苯紫貝特(bezafibrate)、非諾貝特(fenofibrate))、菸鹼酸及其衍生物、PPAR- α 促效劑、PPAR- δ 促效劑、ACAT抑制劑(例如阿伐麥布(avasimibe))或膽固醇吸收抑制劑(諸如依折麥布(ezetimibe))；膽汁酸結合物質，諸如消膽胺(cholestyramine)，回腸膽汁酸轉運抑制劑，升HDL化合物，諸如CETP抑制劑或ABC1調節劑；或用於治療肥胖之活性物質，諸如諾美婷

(sibutramine)或四氫利帕他汀(tetrahydrolipostatin)、右芬氟拉明(dexfenfluramine)、阿索開(axokine)、大麻素1受體之拮抗劑、MCH-1受體拮抗劑、MC4受體促效劑、NPY5或NPY2拮抗劑或 β 3-促效劑(諸如SB-418790或AD-9677)及5HT2c受體之促效劑。

此外，與用於影響高血壓、慢性心臟衰竭或動脈粥樣硬化之藥物(諸如A-II拮抗劑或ACE抑制劑、ECE抑制劑、利尿劑、 β -阻斷劑、Ca-拮抗劑、中心作用抗高血壓劑、 α -2-腎上腺素受體之拮抗劑、中性肽鏈內切酶之抑制劑、血小板聚集抑制劑及其他或其組合)的組合係合適的。血管收縮素II受體拮抗劑之實例為坎地沙坦西來替昔酯(candesartan cilexetil)、洛沙坦鉀(potassium losartan)、甲磺酸依普羅沙坦(eprosartan mesylate)、巹沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、他索沙坦(tasosartan)、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等。血管收縮素II受體拮抗劑較佳用於治療或預防高血壓及糖尿病併發症，通常與利尿劑(諸如氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide))組合。

與尿酸合成抑制劑或排尿酸藥之組合適於治療或預防痛風。

與GABA-受體拮抗劑、Na-通道阻斷劑、妥泰(topiramate)、蛋白質-激酶C抑制劑、晚期糖基化終點產物

抑制劑或醛糖還原酶抑制劑之組合可用於治療或預防糖尿病併發症。

以上提及之組合搭配物之劑量有效地為最小劑量之1/5，其通常推薦為正常推薦劑量之至多1/1。

因此，在另一態樣中，本發明係關於與上述作為組合搭配物之活性物質中之至少一者組合的本發明化合物或該化合物之生理學上可接受之鹽的用途，其係用於製備適於治療或預防可藉由抑制鈉依賴性葡萄糖共轉運體SGLT影響之疾病或病狀之醫藥組合物。該等疾病或病狀較佳為代謝疾病，尤其為上文所列出之疾病或病狀中之一者，最尤其為糖尿病或糖尿病併發症。

本發明化合物或其生理學上可接受之鹽與另一活性物質組合使用可同時或以交錯時間(但尤其在短時間間隔內)發生。若將其同時投與，則將兩種活性物質一起給予患者；而若將其以交錯時間使用，則將兩種活性物質在小於或等於12小時，但尤其小於或等於6小時之時段內給予患者。

因此，在另一態樣中，本發明係關於醫藥組合物，其包含本發明之化合物或該化合物之生理學上可接受之鹽及上述作為組合搭配物之活性物質中之至少一者，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

因此，舉例而言，本發明之醫藥組合物包含本發明之式I化合物或該化合物之生理學上可接受之鹽及至少一種血管收縮素II受體拮抗劑，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑之組合。

本發明之化合物或其生理學上可接受之鹽，及與其組合之其他活性物質均可存在於一種調配物中，例如錠劑或膠囊，或單獨存在於兩種相同或不同調配物中，例如作為所謂之組份套組。

在上文及下文中，在每種情況下在結構式中不明確展示羥基之H原子。以下實例意欲說明本發明而非限制本發明。術語"室溫"及"周圍溫度"可互換使用且表示約20℃之溫度。使用以下縮寫：

*t*Bu 第三丁基

dba 二亞苄基丙酮

DMF 二甲基甲醯胺

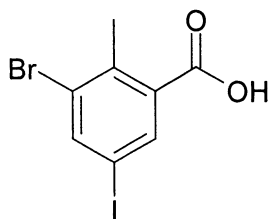
DMSO 二甲亞砜

NMP *N*-甲基-2-吡咯啉酮

THF 四氫呋喃

起始化合物之製備：

實例 I



3-溴-5-碘-2-甲基-苯甲酸

將N-碘丁二醯亞胺(5.8 g)逐份添加至硫酸之冰冷溶液中(20 mL)。將所得混合物攪拌40 min，隨後以使溶液溫度維持在5℃以下之速率添加溶解於硫酸(20 mL)中之2-溴-3-甲

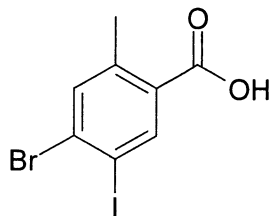
基-苯甲酸(5.0 g)。在5-10℃下將混合物再攪拌3 h，隨後溫至室溫隔夜。隨後，將混合物傾倒於碎冰(300 g)上且用乙酸乙酯萃取所得溶液。用10% Na₂S₂O₃水溶液(2次)、水(3次)及鹽水(1次)連續洗滌合併之萃取物。乾燥(MgSO₄)有機層之後，在減壓下將溶劑蒸發以得到固體。將該固體用70℃溫水濕磨，藉由過濾與水分離且乾燥。在將該固體用少量乙醚濕磨之後，過濾且乾燥，獲得呈白色固體狀之產物。

產量：4.9 g(理論值之62%)

質譜(ESI⁻)：m/z=339/341 (Br) [M-H]⁻

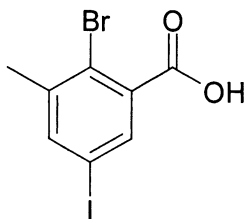
可類似於實例I獲得以下化合物：

(1) 4-溴-5-碘-2-甲基-苯甲酸



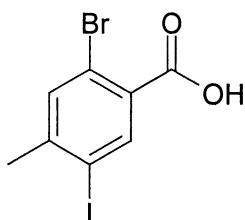
質譜(ESI⁻)：m/z=339/341 (Br) [M-H]⁻

(2) 2-溴-5-碘-3-甲基-苯甲酸



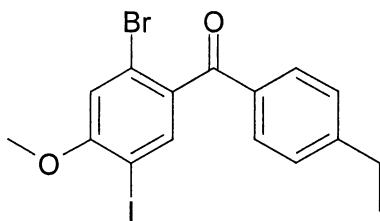
質譜(ESI⁻)：m/z=339/341 (Br) [M-H]⁻

(3) 2-溴-5-碘-4-甲基-苯甲酸



質譜 (ESI⁻) : $m/z=339/341$ (Br) $[M-H]^-$

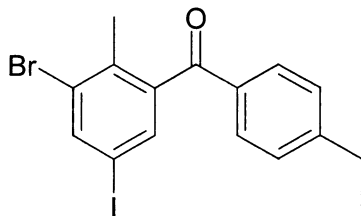
(4) (2-溴-5-碘-4-甲氧基-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮



質譜 (ESI⁺) : $m/z=445/447$ (Br) $[M+H]^+$

如以下實例 II 及 III 所述製備起始物質 (2-溴-4-甲氧基-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮。

實例 II



(3-溴-5-碘-2-甲基-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮

將 3-溴-5-碘-2-甲基-苯甲酸 (7.3 g) 及 SOCl_2 (70 mL) 於與回流冷凝器連接之燒瓶中組合。添加幾滴 DMF 且將混合物在回流下加熱 1 h。隨後，在減壓下濃縮反應溶液且將殘餘物溶解於二氯甲烷 (80 mL) 及乙基苯 (15 mL) 中。在冰浴中將所得溶液冷卻且逐份添加三氯化鋁 (7.2 g)。隨後，移除冷卻浴槽且在室溫下將反應混合物攪拌 2 h。將反應混合物傾倒於碎冰上且分離出有機相。用二氯甲烷萃取水相

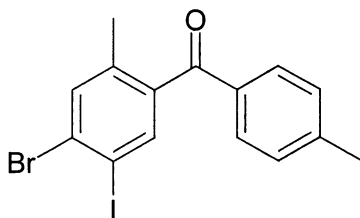
且相繼用 1 M 鹽酸、 NaHCO_3 水溶液及鹽水洗滌合併之有機相。乾燥(硫酸鈉)有機相，移除溶劑且將殘餘物經矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯 20:1- $\rightarrow$ 9:1)。將純化產物自二丙基醚中再結晶。

產量：2.6 g(理論值之 28%)

質譜(ESI^+)： $m/z=429/431$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$

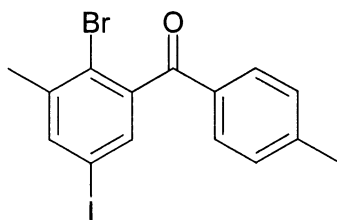
可類似於實例 II 獲得以下化合物：

(1) (4-溴-5-碘-2-甲基-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮



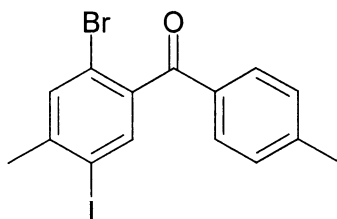
質譜(ESI^+)： $m/z=429/431$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$

(2) (2-溴-5-碘-3-甲基-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮



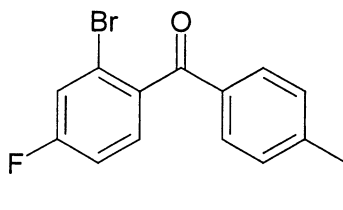
質譜(ESI^+)： $m/z=429/431$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$

(3) (2-溴-5-碘-4-甲基-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮



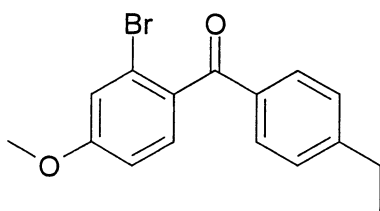
質譜(ESI^+)： $m/z=429/431$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$

(4) (2-溴-4-氟-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮



質譜 (ESI⁺) : $m/z=307/309$ (Br) [M+H]⁺

實例 III



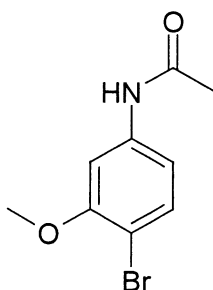
(2-溴-4-甲氧基-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮

將甲氧化鈉 (10.5 g) 逐份添加至溶解於 DMF (200 mL) 中之 (2-溴-4-氟-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮 (43.0 g) 中。將溶液攪拌隔夜，隨後添加另一份甲氧化鈉 (5.5 g)。再攪拌 3 h 後，添加水且將所得混合物用乙酸乙酯萃取。乾燥 (硫酸鈉) 有機相，移除溶劑且將殘餘物經矽膠層析 (環己烷/乙酸乙酯 20:1 → 9:1)。

產量 : 33.7 g (理論值之 75%)

質譜 (ESI⁺) : $m/z=319/321$ (Br) [M+H]⁺

實例 IV

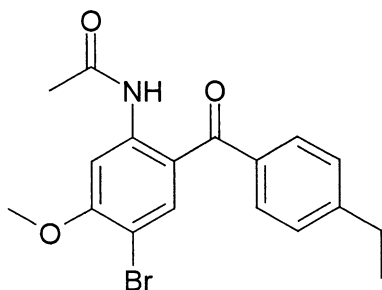


N-(4-溴-3-甲氧基-苯基)-乙醯胺

將乙酸酐(13 mL)添加至4-溴-3-甲氧基-苯基胺(25.0 g)於乙酸(100 mL)中之冰冷溶液中。將混合物攪拌1 h且隨後用冰冷水(500 mL)稀釋。將沈澱藉由過濾分離，用水洗滌且在60°C下乾燥以得到產物。

產量：30.0 g(理論值之99%)

質譜(ESI⁺)：m/z=244/246 (Br) [M+H]⁺

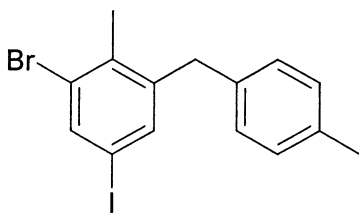
實例 V**N-[4-溴-2-(4-乙基-苯甲醯基)-5-甲氧基-苯基]-乙醯胺**

將氧氯化磷(17 mL)及氯化錫(IV)(5 mL)以使溫度維持於35°C以下之速率連續添加至N-(4-溴-3-甲氧基-苯基)-乙醯胺(5.0 g)及4-乙基苯甲酸(4.4 g)於1,2-二氯乙烷中之懸浮液中。將所得混合物在回流溫度下加熱隔夜。隨後，將混合物用二氯甲烷稀釋且傾倒於碎冰上。將水性混合物攪拌30 min後，將有機相分離且用於水中之10% NaOH及水洗滌。乾燥(硫酸鈉)有機相，移除溶劑且將殘餘物用甲醇濕磨以得到產物。

產量：5.8 g(理論值之75%)

質譜(ESI⁻)：m/z=374/376 (Br) [M-H]⁻

實例 VI



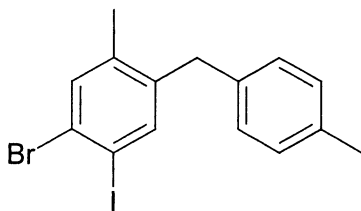
3-溴-5-(4-乙基-苄基)-1-碘-4-甲基-苯

將(3-溴-5-碘-2-甲基-苯基)-(4-乙基-苯基)-甲酮(4.2 g)及三乙基矽烷(4.7 mL)於二氯甲烷(10 mL)及乙腈(28 mL)中之溶液以冰浴冷卻。隨後，經3 min逐滴添加三氟化硼乙醚錯合物(1.4 mL)。在周圍溫度下將溶液攪拌14 h，隨後添加25% KOH水溶液及二異丙基醚。分離有機相且將水相用二異丙基醚萃取三次。將合併之有機相用2 M氫氧化鉀溶液及鹽水洗滌且隨後乾燥(硫酸鈉)。蒸發溶劑後，將殘餘物經矽膠層析(環己烷/乙酸乙酯1:0->1:1)。

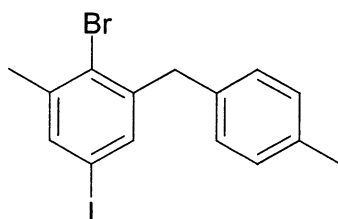
產量：3.5 g(理論值之86%)

可類似於實例VI獲得以下化合物：

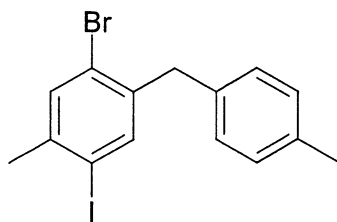
(1) 2-溴-5-(4-乙基-苄基)-1-碘-4-甲基-苯



(2) 4-溴-3-(4-乙基-苄基)-1-碘-5-甲基-苯

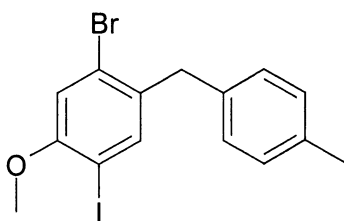


(3) 4-溴-5-(4-乙基-苄基)-1-碘-2-甲基-苯



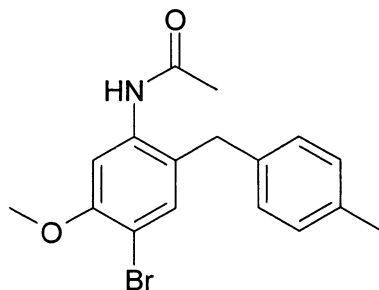
質譜 (ESI⁺) : $m/z=432/434$ (Br) $[M+NH_4]^+$

(4) 4-溴-5-(4-乙基-苄基)-1-碘-2-甲氧基-苯



質譜 (ESI⁺) : $m/z=448/450$ (Br) $[M+NH_4]^+$

實例 VII



N-[4-溴-2-(4-乙基-苄基)-5-甲氧基-苯基]-乙醯胺

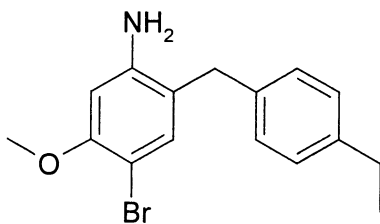
將硼氫化鈉 (0.17 g) 逐份添加至 N-[4-溴-2-(4-乙基-苄基)-5-甲氧基-苯基]-乙醯胺 (3.25 g) 於乙醇 (50 mL) 中之冰冷懸浮液中。移除冷卻浴槽且在周圍溫度下將溶液攪拌 2 h。隨後，添加 1 M NaOH 水溶液 (8.5 mL) 且將所得溶液在減壓下濃縮。將水添加至殘餘物中且將所得混合物用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥

(Na_2SO_4)且濃縮。將殘餘物溶解於三氟乙酸(20 mL)中且添加三乙基矽烷(4.3 mL)。在周圍溫度下將溶液攪拌隔夜且隨後傾倒於碎冰上。將所得混合物用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之萃取物用鹽水洗滌，乾燥(硫酸鈉)且在減壓下濃縮。用甲醇處理殘餘物且分離所形成之沈澱。隨後將沈澱用二異丙基醚洗滌且乾燥以得到所要產物。

產量：2.8 g(理論值之89%)

質譜(ESI^+)： $m/z=362/364$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 VIII



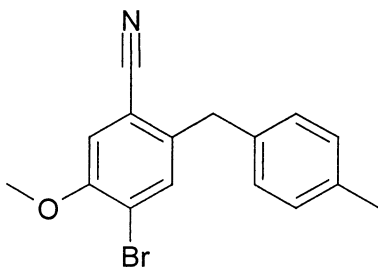
4-溴-2-(4-乙基-苄基)-5-甲氧基-苯基胺

將半濃鹽酸(5 mL)添加至N-[4-溴-2-(4-乙基-苄基)-5-甲氧基-苯基]-乙醯胺(2.8 g)於異丙醇(20 mL)中之溶液中。在回流溫度下將溶液加熱8 h且隨後在減壓下濃縮以移除大部分醇。將 NaHCO_3 水溶液添加至殘餘物中且將所得混合物用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且濃縮以得到標題化合物。

產量：2.5 g(定量)

質譜(ESI^+)： $m/z=320/322$ (Br) $[\text{M}+\text{H}]^+$

實例 IX



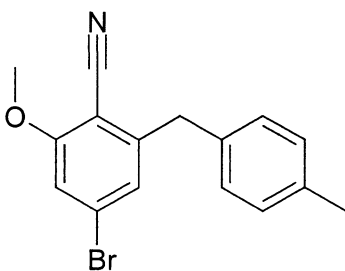
4-溴-2-(4-乙基-苄基)-5-甲氧基-苯甲腈

將亞硝酸第三丁酯(1.1 mL)添加至CuCN(0.36 g)於DMSO (3 mL)中之60°C之溫熱溶液中。隨後，逐滴添加4-溴-2-(4-乙基-苄基)-5-甲氧基-苯基胺(1.0 g)於DMSO中之溶液且在60°C下將所得溶液攪拌1 h。冷卻至室溫後，藉由添加5 N鹽酸水溶液酸化該溶液。用乙酸乙酯萃取所得混合物且將合併之萃取物乾燥(Na₂SO₄)。移除溶劑後，藉由矽膠層析法(環己烷/二氯甲烷 3:1→1:3)純化殘餘物以得到標題化合物。

產量：0.3 g(理論值之29%)

質譜(ESI⁺)：m/z=347/349 (Br) [M+NH₄]⁺

實例 X



1-溴-4-氟基-3-甲氧基-5-(4-乙基-苄基)-苯

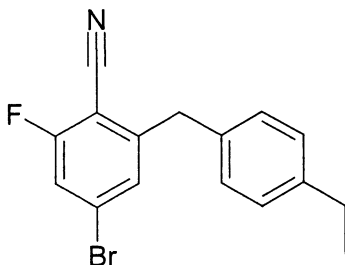
將KOtBu(11.8 g)添加至裝有攪拌棒及無水NMP(40 mL)之燒瓶中且在氬氣氛下冷卻至-10°C。以使反應溫度維持於10°C以下之速率添加(4-乙基-苄基)-乙酸乙酯(10.1 g)及

1-溴-4-氟基-3,5-二氟-苯(11.5 g)於NMP(40 mL)中之溶液。在室溫下攪拌1小時後，添加甲醇(50 mL)及1 M氫氧化鈉水溶液(39 mL)且在100℃下將所得混合物攪拌隔夜。隨後，添加4 M鹽酸水溶液(100 mL)且在100℃下將混合物再攪拌h。蒸發甲醇部分，將水(200 mL)添加至殘餘物中且將所得混合物用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物用水洗滌兩次，用鹽水洗滌兩次且乾燥(MgSO₄)。蒸發溶劑且將殘餘物用甲醇洗滌。將不可溶殘餘物藉由過濾分離且乾燥以得到白色產物。

產量：10.0 g(理論值之58%)

質譜(ESI⁺)：m/z=330/332 (Br) [M+H]⁺

實例 XI



1-溴-4-氟基-3-氟-5-(4-乙基-苄基)-苯

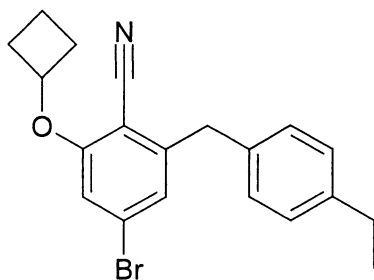
將KOtBu(6.7 g)添加至裝有攪拌棒及無水NMP(30 mL)之燒瓶中且在氬氣氛下冷卻至-10℃。以使溶液溫度維持於10℃以下之速率添加(4-乙基-苄基)-乙酸乙酯(5.6 g)及1-溴-4-氟基-3,5-二氟-苯(6.4 g)於NMP(20 mL)中之溶液。在10℃下攪拌1小時後，將該溶液用1 M鹽酸水溶液中中和且用乙酸乙酯萃取。乾燥(Na₂SO₄)合併之萃取物且蒸發溶劑。將殘餘物溶解於THF(20 mL)中且用1 M NaOH水溶液(80

mL)處理。在室溫下攪拌隔夜後，將該溶液用4 M HCl溶液酸化且用乙酸乙酯萃取。將有機萃取物合併且乾燥(Na_2SO_4)並蒸發溶劑。將殘餘物溶解於DMF(25 mL)中且添加 K_2CO_3 (5.5 g)。在 100°C 下將所得混合物攪拌1 h。冷卻至室溫後，將混合物用1 M鹽酸水溶液中中和且將所得混合物用乙酸乙酯萃取。乾燥(MgSO_4)合併之有機萃取物且蒸發溶劑。藉由矽膠層析法(環己烷/乙酸乙酯1:0→1:1)純化殘餘物。

產量：4.8 g(理論值之51%)

質譜(ESI^+)： $m/z=317/319$ (Br) $[\text{M}]^+$

實例 XII



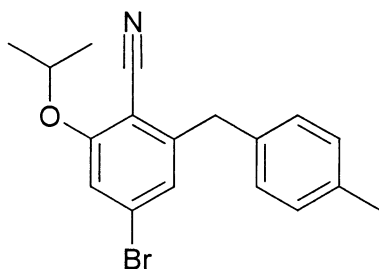
1-溴-4-氰基-3-環丁氧基-5-(4-乙基-苯基)-苯

將1-溴-4-氰基-3-環丁氧基-5-(4-乙基-苯基)-苯(1.2 g)添加至裝有攪拌棒、 $\text{KO}t\text{Bu}$ (0.5 g)及環丁醇(3.0 g)之燒瓶中。在室溫下將該溶液攪拌隔夜，隨後添加另一份 $\text{KO}t\text{Bu}$ (0.2 g)。將該溶液再攪拌5 h且隨後用1 M HCl水溶液中中和。將所得混合物用乙酸乙酯萃取，將合併之有機相乾燥(硫酸鈉)且移除溶劑以得到標題化合物。

產量：1.28 g(理論值之92%)

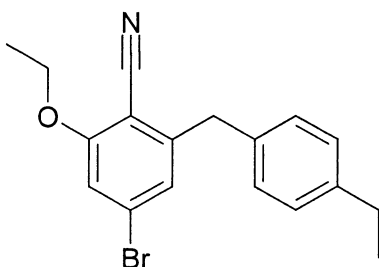
可類似於實例XII獲得以下化合物：

(1) 1-溴-4-氰基-5-(4-乙基-苄基)-3-異丙氧基-苯



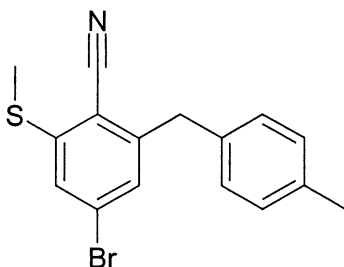
根據上述程序使用異丙醇替代環丁醇來製備該化合物。

(2) 1-溴-4-氰基-3-乙氧基-5-(4-乙基-苄基)-苯



根據上述程序使用乙醇替代環丁醇來製備該化合物。

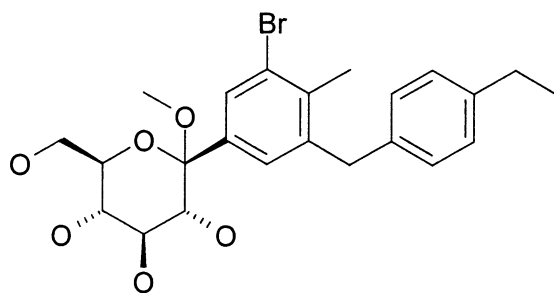
(3) 1-溴-4-氰基-5-(4-乙基-苄基)-3-甲基硫基-苯



在 100°C 下使用於二甲基甲醯胺中之甲硫化鈉製備該化合物。

質譜 (ESI⁺) : m/z=346/348 (Br) [M+H]⁺

實例 XIII



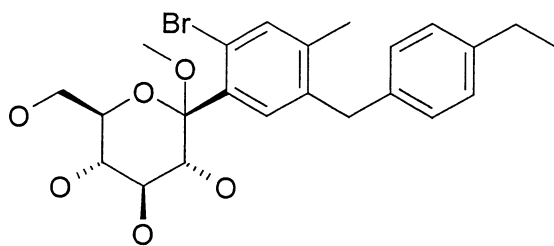
1-溴-3-(4-乙基苄基)-5-(1-甲氧基-D-葡萄糖呋喃-1-基)-2-甲基-苯

將 $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ 於 THF (1 mol/L, 10 mL) 中之溶液逐滴添加至 3-溴-5-(4-乙基-苄基)-1-碘-4-甲基-苯 (3.5 g) 於 THF (20 mL) 中之 -60°C 之冷溶液中。經 1 h 之時間將溶液溫至 -20°C 且隨後將 2,3,4,6-肆-O-(三甲基矽烷基)-D-葡萄糖呋喃酮 (4.8 g) 於四氫呋喃 (3 mL) 中之溶液添加至該溶液中。將所得溶液緩慢溫至 -5°C 且攪拌 6 h。用 NH_4Cl 水溶液中止該反應且將所得混合物用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌且乾燥 (硫酸鈉)。移除溶劑後，將殘餘物溶解於甲醇 (30 mL) 中且用甲烷磺酸 (0.3 mL) 處理。在 40°C 下將溶液攪拌 6 h 且隨後藉由添加固體 NaHCO_3 來中和。在減壓下移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。將有機溶液用水及鹽水洗滌且乾燥 (硫酸鈉)。移除溶劑後，使粗產物在無進一步純化之情況下接受還原。

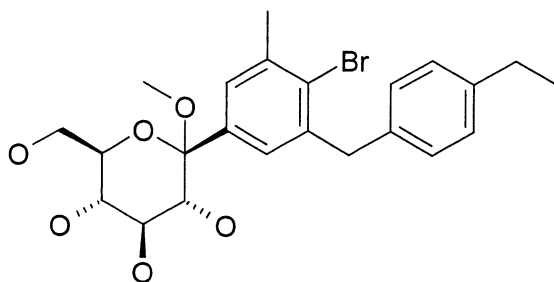
產量：4.2 g (粗產物)

可類似於實例 XIII 獲得以下化合物：

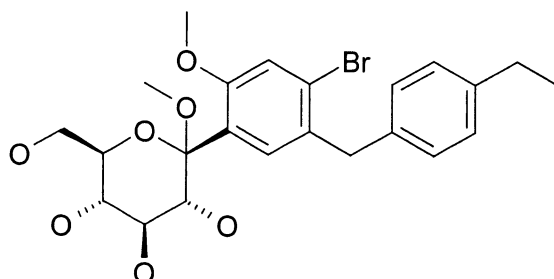
(1) 1-溴-4-(4-乙基苄基)-2-(1-甲氧基-D-葡萄糖呋喃-1-基)-5-甲基-苯



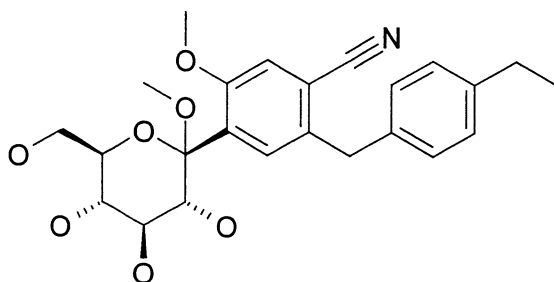
(2) 1-溴-2-(4-乙基苄基)-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖呋喃-1-基)-6-甲基-苯



(3) 1-溴-2-(4-乙基苄基)-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖呋喃-1-基)-5-甲氧基-苯



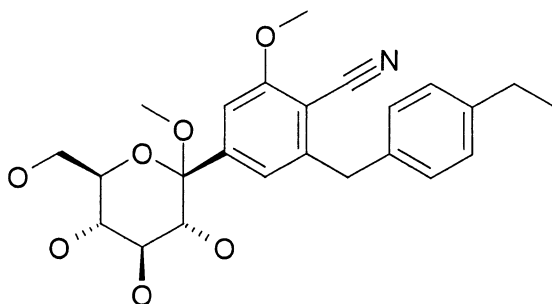
(4) 2-(4-乙基苄基)-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖呋喃-1-基)-5-甲氧基-苯甲腈



使用 4-溴-2-(4-乙基-苄基)-5-甲氧基-苯甲腈作為起始物質。亦可使用 2-(4-乙基-苄基)-4-碘-5-甲氧基-苯甲腈作為

起始物質。

實例 XIV



6-(4-乙基苄基)-2-甲氧基-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖吡喃-1-基)-苯甲腈

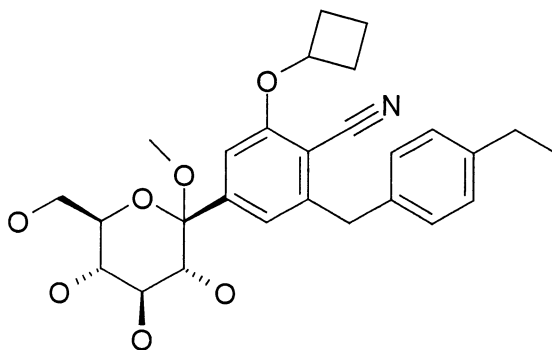
將冷卻至 -78°C 之 $t\text{BuLi}$ 於戊烷 (18.3 mL) 中之 1.7 M 溶液逐滴添加至冷卻至 -78°C 之 1-溴-4-氰基-5-(4-乙基-苄基)-3-甲氧基-苯 (5.0 g) 於己烷 (40 mL) 及 THF (20 mL) 中之溶液中。亦可使用 $n\text{BuLi}$ 或 $s\text{BuLi}$ 替代 $t\text{BuLi}$ 。添加完成且攪拌 15 min 後，經由轉移針添加冷卻至 -78°C 之 2,3,4,6-肆-O-(三甲基矽烷基)-D-葡萄糖吡喃酮 (90%，7.9 g) 於己烷 (30 mL) 中之溶液。在 -70°C 下將所得溶液攪拌 2 h 且隨後緩慢溫至 -5°C 。用於水 (100 mL) 中之 1% 乙酸中止該反應且將所得混合物用乙酸乙酯萃取。將合併之有機萃取物用鹽水洗滌且乾燥 (硫酸鈉)。移除溶劑後，將殘餘物溶解於甲醇 (50 mL) 中且用甲烷磺酸 (2.5 mL) 處理以產生所要之更穩定變旋異構鍵。將溶液在 50°C 下攪拌且隨後藉由添加固體 NaHCO_3 來中和。在減壓下移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。將有機溶液用水及鹽水洗滌且乾燥 (硫酸鈉)。移除溶劑後，藉由矽膠層析法 (二氯甲烷/甲醇 1:0 $\rightarrow$ 2:1) 純化粗產

物。

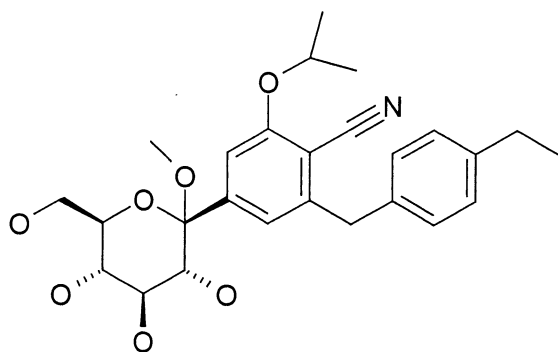
產量：0.5 g(理論值之7%)

可類似於實例XIV獲得以下化合物：

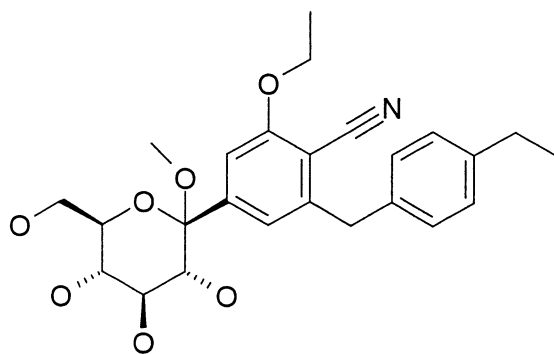
(1) 2-環丁氧基-6-(4-乙基苄基)-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯甲腈



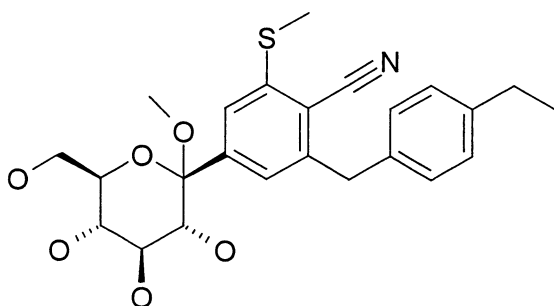
(2) 6-(4-乙基苄基)-2-異丙氧基-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯甲腈



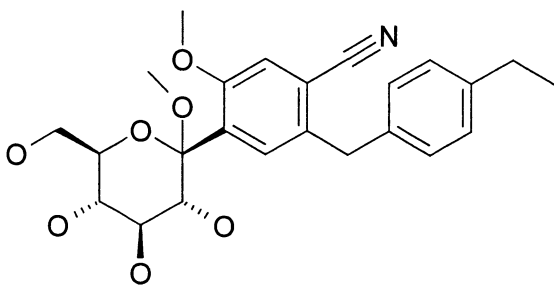
(3) 2-乙氧基-6-(4-乙基苄基)-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯甲腈



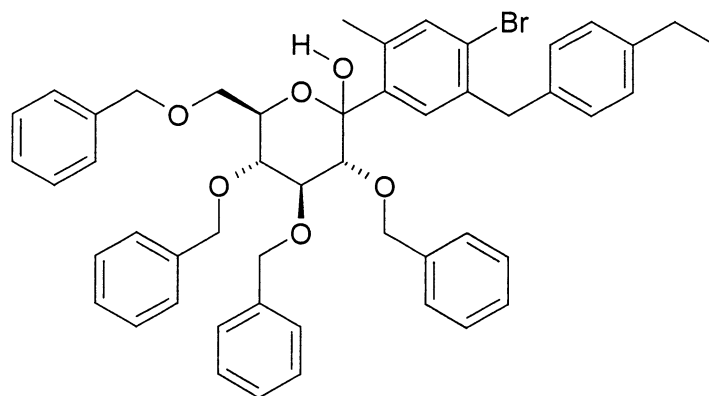
(4) 6-(4-乙基苄基)-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖吡喃-1-基)-6-甲基硫基-苯甲腈



(5) 2-(4-乙基苄基)-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖吡喃-1-基)-5-甲氧基-苯甲腈



實例 XV



1-溴-2-(4-乙基苄基)-4-(1-羥基-2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖呋喃-1-基)-5-甲基-苯

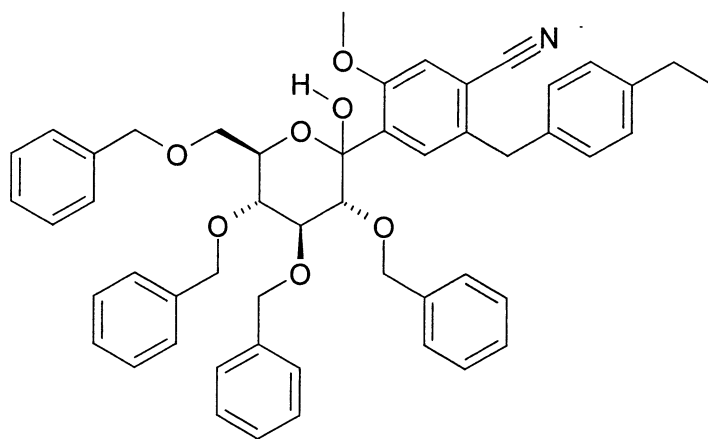
將nBuLi於己烷(10.5 mL)中之1.6 M溶液逐滴添加至冷卻至 -78°C 之4-溴-5-(4-乙基-苄基)-1-碘-2-甲基-苯(7.0 g)於THF(70 mL)中之溶液中。在 -78°C 下將所得溶液攪拌1 h後，經由轉移針添加預先冷卻至 -70°C 之2,3,4,6-肆-O-苄基-D-葡萄糖呋喃酮(9.1 g)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液。在 -75°C 下將所得溶液攪拌3 h後，隨後藉由添加 NH_4Cl 水溶液中止該反應。將所得混合物用乙酸乙酯萃取，將合併之萃取物用鹽水洗滌且乾燥(硫酸鎂)。移除溶劑後，藉由矽膠層析法(環己烷/乙酸乙酯4:1->1:1)純化殘餘物。

產量：7.5 g(理論值之54%)

質譜(ESI^+)： $m/z=844/846$ (Br) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

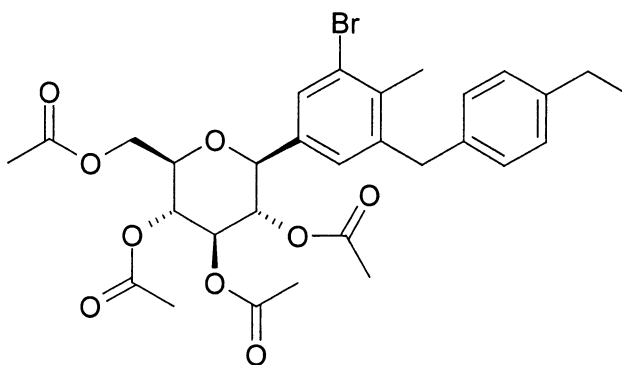
可類似於實例XV獲得以下化合物：

(1) 2-(4-乙基苄基)-4-(1-羥基-2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖呋喃-1-基)-5-甲氧基-苯甲腈



將 4-溴-2-(4-乙基-苄基)-5-甲氧基-苯甲腈用作起始物質。亦可使用第三丁基鋰替代 $n\text{BuLi}$ 以傳遞鋰化之糖苷配基或使用 $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ 、 $i\text{Pr}_2\text{Mg} \cdot \text{LiCl}$ 或 $n\text{Bu}_3\text{MgLi}$ 以得到鎂化之衍生物來進行有機金屬糖苷配基之產生；所有該等有機金屬物質均添加至葡糖酸內酯中以傳遞所要中間物。亦可使用 2-(4-乙基-苄基)-4-碘-5-甲氧基-苯甲腈作為起始物質。

實例 XVI



1-溴-3-(4-乙基苄基)-2-甲基-5-(2,3,4,6-四-O-乙醯基- β -D-葡萄糖呋喃-1-基)-苯

將 1-溴-3-(4-乙基苄基)-5-(1-甲氧基-D-葡萄糖呋喃-1-基)-2-甲基-苯 (4.2 g) 及三乙基矽烷 (3.5 mL) 於二氯甲烷 (30 mL) 及乙腈 (90 mL) 中之溶液冷卻至 -15°C 。隨後以使溶液

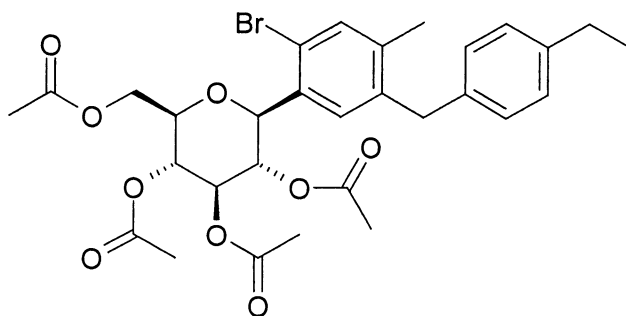
溫度維持於 -5°C 以下之速率逐滴添加三氟化硼乙醚錯合物(2.1 mL)。在冰浴中將所得溶液再攪拌0.5 h且隨後藉由添加碳酸氫鈉水溶液中止該反應。在室溫下將所得混合物攪拌0.5 h且隨後分離有機層且將水層用乙酸乙酯萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且乾燥(硫酸鈉)。移除溶劑且將殘餘物溶解於二氯甲烷(50 mL)中。在冰浴中將所得溶液冷卻且相繼添加吡啶(4.0 mL)、乙酸酐(4.3 mL)及4-二甲胺基吡啶(0.1 g)。在周圍溫度下將溶液攪拌1 h且隨後用二氯甲烷(100 mL)稀釋。將有機溶液用鹽酸(於水中1 mol/L)洗滌兩次且乾燥(硫酸鈉)。在減壓下蒸發溶劑後，將殘餘物自乙醇中再結晶。

產量：2.7 g(理論值之53%)

質譜(ESI^+)： $m/z=636/638$ (Br) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

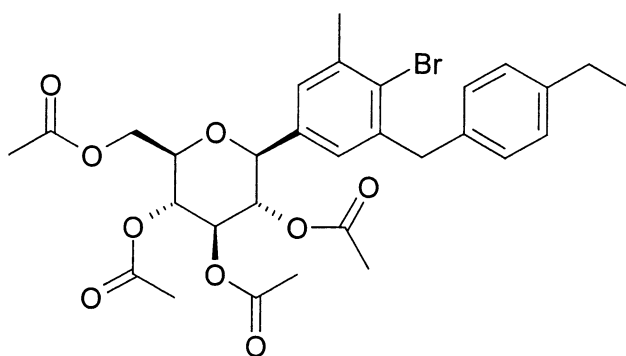
可類似於實例XVI獲得以下化合物：

(1) 1-溴-4-(4-乙基苄基)-2-(2,3,4,6-四-O-乙醯基- β -D-葡萄糖呋喃-1-基)-5-甲基-苯



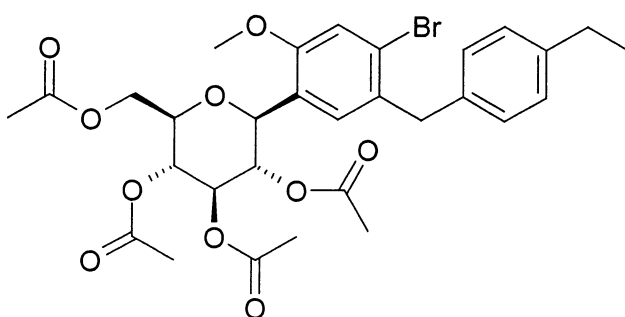
質譜(ESI^+)： $m/z=636/638$ (Br) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

(2) 1-溴-2-(4-乙基苄基)-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基- β -D-葡萄糖呋喃-1-基)-6-甲基-苯



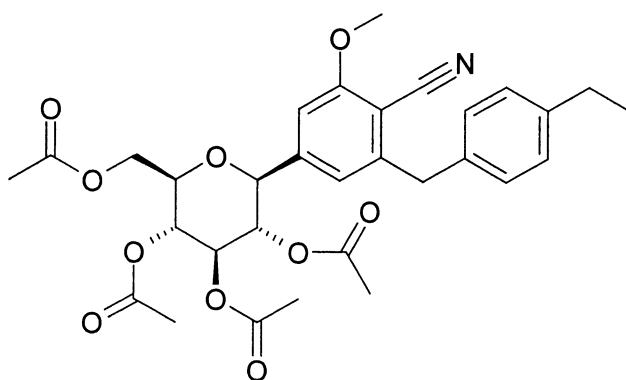
質譜 (ESI⁺) : $m/z=636/638$ (Br) $[M+NH_4]^+$

(3) 1-溴-2-(4-乙基苄基)-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖呔喃-1-基)-5-甲氧基-苯



質譜 (ESI⁺) : $m/z=652/654$ (Br) $[M+NH_4]^+$

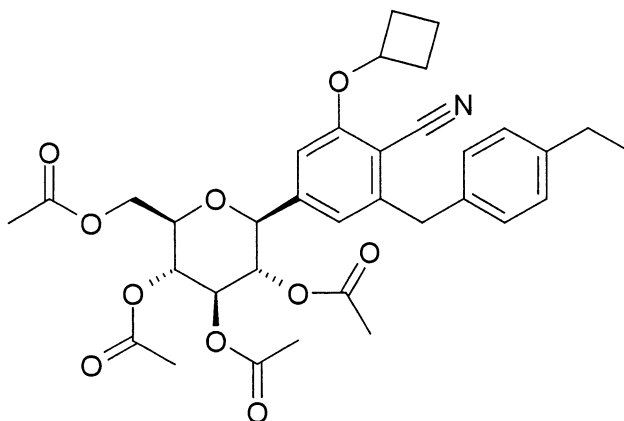
(4) 6-(4-乙基苄基)-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖呔喃-1-基)-2-甲氧基-苯甲腈



使用上述程序對6-(4-乙基苄基)-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖呔喃-1-基)-2-甲氧基-苯甲腈進行還原。

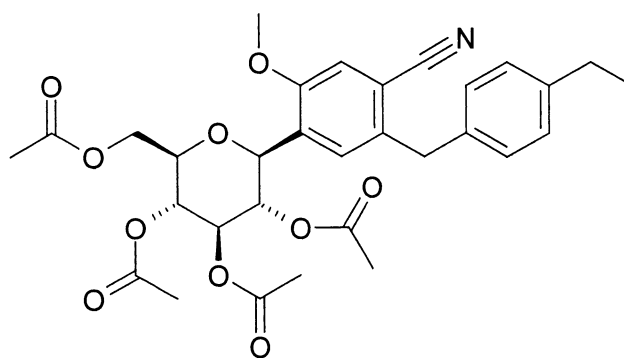
(5) 2-環丁氧基-6-(4-乙基苄基)-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-

β -D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯甲腈



使用上述程序對2-環丁氧基-6-(4-乙基苄基)-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖哌喃-1-基)-苯甲腈進行還原。

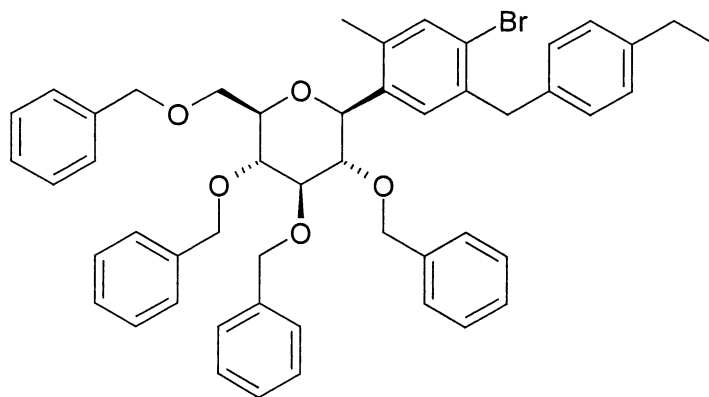
(6) 2-(4-乙基苄基)-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基- β -D-葡萄糖哌喃-1-基)-5-甲氧基-苯甲腈



使用上述程序對2-(4-乙基苄基)-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖哌喃-1-基)-5-甲氧基-苯甲腈進行還原。

質譜(ESI^+)： $m/z=599$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

實例 XVII



1-溴-2-(4-乙基苄基)-5-甲基-5-(2,3,4,6-四-O-苄基-β-D-葡萄糖呋喃-1-基)-苯

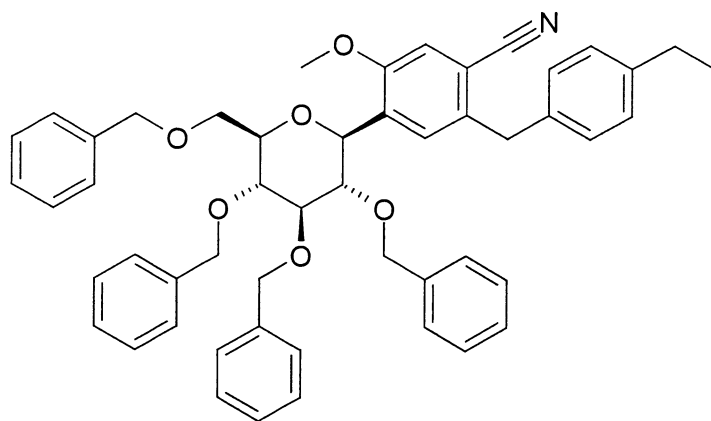
在氬氣氛下將1-溴-2-(4-乙基苄基)-4-(1-羥基-D-葡萄糖呋喃-1-基)-5-甲基-苯(7.5 g)及三乙基矽烷(7.3 mL)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液冷卻至-40℃。隨後，以使溶液溫度維持於-30℃以下之速率逐滴添加三氟化硼乙醚錯合物(3.4 mL)。在-20℃下將所得溶液再攪拌2 h且隨後藉由添加碳酸氫鈉水溶液中止反應。分離有機層且將水層用二氯甲烷萃取。將合併之有機層用鹽水洗滌且乾燥(硫酸鎂)。移除溶劑且將殘餘物用50℃溫熱之乙醇處理10 min。藉由過濾分離不可溶剩餘物且用乙醇洗滌兩次。乾燥後產生標題化合物。

產量：4.2 g(理論值之57%)

質譜(ESI⁺)：m/z=828/830 (Br) [M+NH₄]⁺

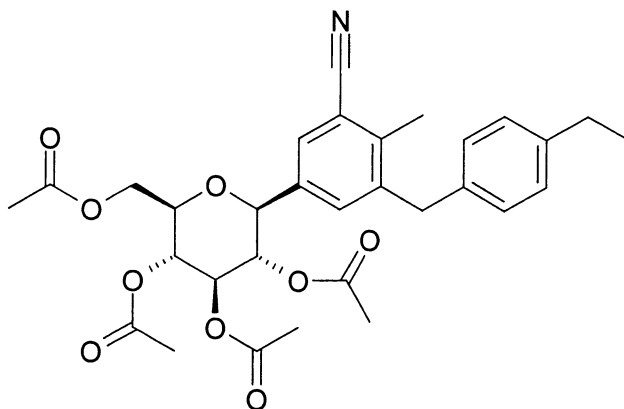
可類似於實例XVII獲得以下化合物：

(1) 2-(4-乙基苄基)-4-(2,3,4,6-四-O-苄基-β-D-葡萄糖呋喃-1-基)-5-甲氧基-苯甲腈



使用上述程序對2-(4-乙基苄基)-4-(1-羥基-2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖吡喃-1-基)-5-甲氧基-苯甲腈進行還原。

實例 XVIII



1-氯基-3-(4-乙基苄基)-2-甲基-5-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖吡喃-1-基)-苯

將燒瓶中裝入攪拌棒、1-溴-3-(4-乙基苄基)-2-甲基-5-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖吡喃-1-基)-苯(1.0 g)、鋅(5 mg)、氰化鋅(0.21 g)及四氟硼酸三第三丁基鎂(19 mg)且置放於氬氣氛下。添加脫氣NMP(2 mL)且在室溫下將混合物攪拌16 h(或者，添加溶解於NMP中之起始糖苷)。隨後，添加乙酸乙酯，過濾所得混合物且將濾液用NaHCO₃水溶液洗滌。乾燥(硫酸鈉)有機溶液後，在減壓下移除溶

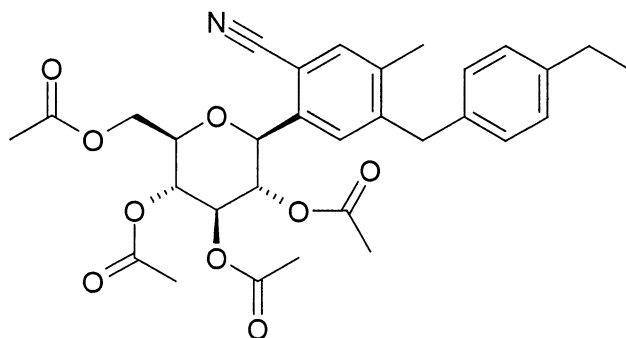
劑且將殘餘物自乙醇中再結晶以產生純化之產物。

產量：0.9 g(理論值之99%)

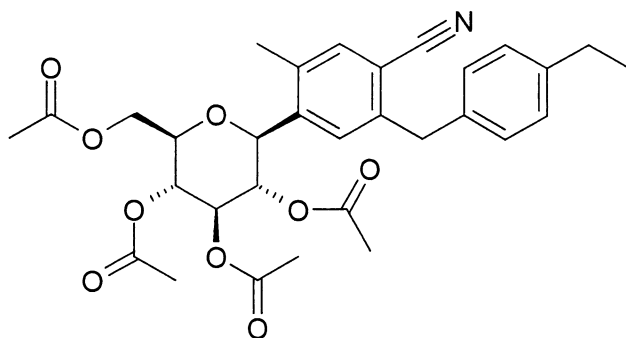
質譜(ESI^+)： $m/z=583$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

可類似於實例 XVIII 獲得以下化合物：

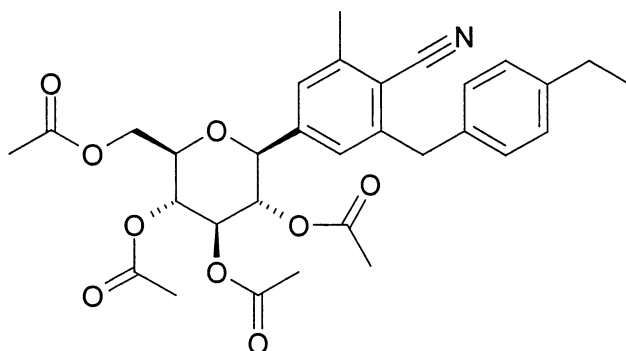
(1) 1-氰基-4-(4-乙基苄基)-2-(2,3,4,6-四-O-乙醯基- β -D-葡萄糖呋喃-1-基)-5-甲基-苯



(2) 1-氰基-2-(4-乙基苄基)-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基- β -D-葡萄糖呋喃-1-基)-5-甲基-苯



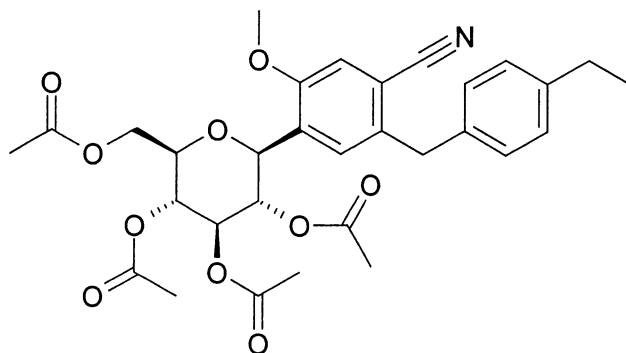
實例 XIX



1- 氰基 -2-(4- 乙基苄基)-4-(2,3,4,6- 四 -O- 乙 醯基 - β -D- 葡 萄 糖 呷 喃 -1-基)-6- 甲 基 - 苯

將適合微波爐之容器中裝入1-溴-2-(4-乙基苄基)-6-甲基-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基- β -D-葡萄糖呷喃-1-基)-苯(0.2 g)、四水合氰化鎳(II)(40 mg)及NMP(0.5 mL)。在200℃下於微波爐中伴以攪拌將此混合物加熱90 min。隨後，添加乙酸乙酯，過濾所得混合物且將濾液濃縮以得到粗產物，其在無需進一步純化之情況下經受全面去保護。

實例XX



2-(4- 乙基苄基)-5- 甲 氧 基 -4-(2,3,4,6- 四 -O- 乙 醯基 - β -D- 葡 萄 糖 呷 喃 -1-基)- 苯 甲 腈

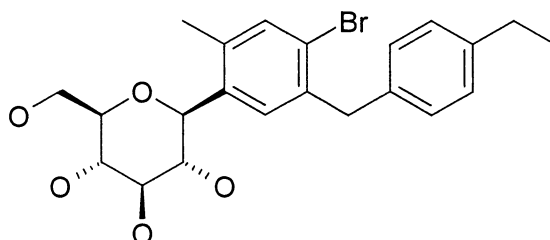
在215℃下將裝有攪拌棒、1-溴-2-(4-乙基苄基)-5-甲氧基-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基- β -D-葡萄糖呷喃-1-基)-苯(1.6 g)、氰化銅(I)(0.56 g)及NMP(10 mL)之燒瓶攪拌3 h。隨後，添加水且藉由過濾分離沈澱。將沈澱溶解於乙酸乙酯(50 mL)中且經矽藻土過濾。將濾液乾燥(Na_2SO_4)且濃縮。藉由矽膠層析法(環己烷/乙酸乙酯2:1- $\rightarrow$ 1:2)純化殘餘物。

產量：1.1 g(理論值之75%)

質譜(ESI^+)： $m/z=583$ [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$

亦可使用實例 XVI、XVIII 及 XIX 所述之程序製備該化合物。

實例 XXI



1-溴-2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖呋喃-1-基)-5-甲基-苯

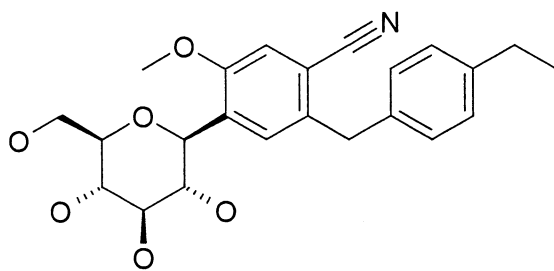
在周圍溫度下，將 BCl_3 於 CH_2Cl_2 (6.2 mL) 中之 1 M 溶液逐滴添加至 1-溴-2-(4-乙基苄基)-5-甲基-4-(2,3,4,6-四-O-苄基-β-D-葡萄糖呋喃-1-基)-苯 (1.0 g) 及五甲基苯 (2.4 g) 於 CH_2Cl_2 (25 mL) 中之溶液中。添加完成後，在室溫下將溶液攪拌 2 h。隨後，添加甲醇 (5 mL) 且將所得溶液再攪拌 10 min。在減壓下濃縮該溶液且藉由矽膠層析法 (二氯甲烷/甲醇 10:1-→3:1) 純化殘餘物。

產量：0.49 g (理論值之 88%)

質譜 (ESI^+)： $m/z = 468/470$ [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$

可類似於實例 XXI 獲得以下化合物：

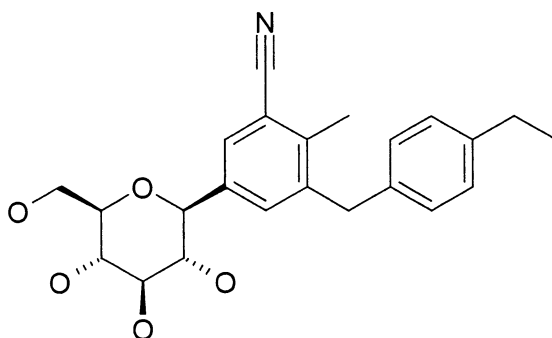
(1) 2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖呋喃-1-基)-5-甲氧基-苯甲腈



質譜 (ESI⁺) : $m/z=431$ [M+NH₄]⁺

目標化合物之製備：

實例 1



1-氰基-3-(4-乙基苄基)-5-(β-D-葡萄糖呋喃-1-基)-2-甲基-苯

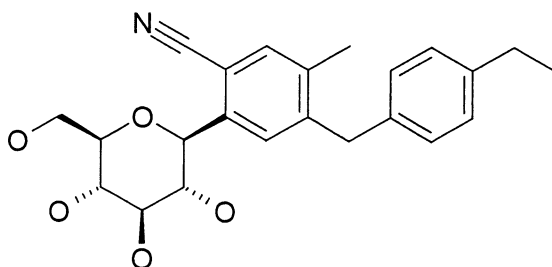
將氫氧化鈉水溶液(1.7 mL, 4 mol/L)添加至溶解於甲醇(6 mL)及 THF(3 mL)中之 1-氰基-3-(4-乙基苄基)-2-甲基-5-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡萄糖呋喃-1-基)-苯(0.85 g)中。在室溫下將該溶液攪拌 1 h 且隨後用鹽酸(1 mol/L)中和。移除有機溶劑後，將殘餘物用碳酸氫鈉水溶液稀釋且將所得混合物用乙酸乙酯萃取。乾燥(硫酸鈉)合併之有機萃取物且蒸發溶劑。藉由矽膠層析法(二氯甲烷/甲醇 1:0->8:1)純化剩餘物。

產量：0.45 g(理論值之 75%)

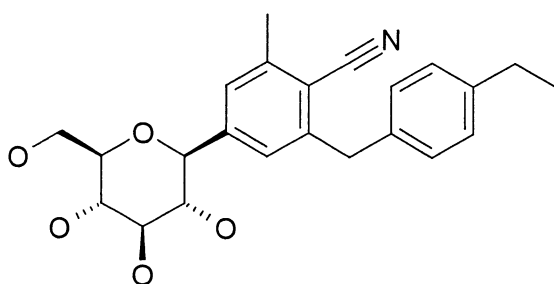
質譜 (ESI⁺) : $m/z=415$ [M+NH₄]⁺

可類似於實例1獲得以下化合物：

(2) 1-氰基-4-(4-乙基苄基)-2-(β-D-葡萄糖呋喃-1-基)-5-甲基-苯

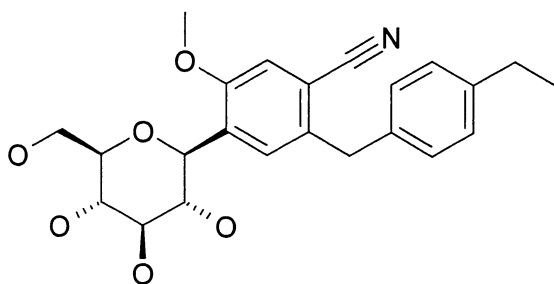


(3) 1-氰基-2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖呋喃-1-基)-6-甲基-苯



質譜 (ESI⁺) : m/z=415 [M+NH₄]⁺

(4) 2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖呋喃-1-基)-5-甲氧基-苯甲腈

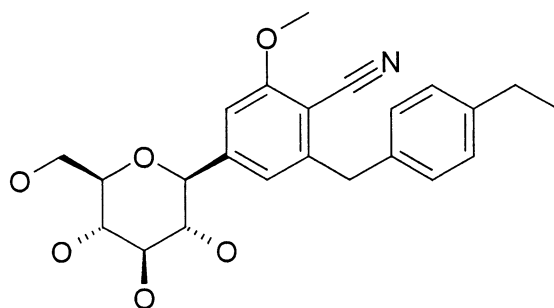


質譜 (ESI⁺) : m/z=431 [M+NH₄]⁺

亦可如實例XXI中所述獲得該化合物。

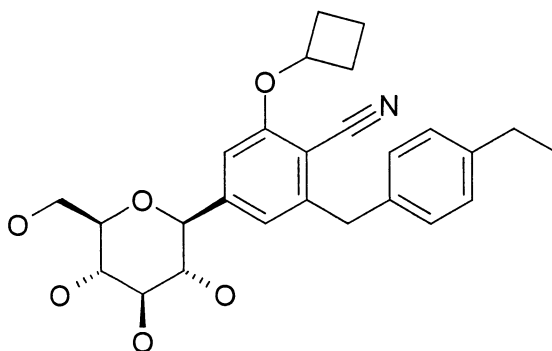
(5) 6-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖呋喃-1-基)-2-甲氧基-

苯甲腈



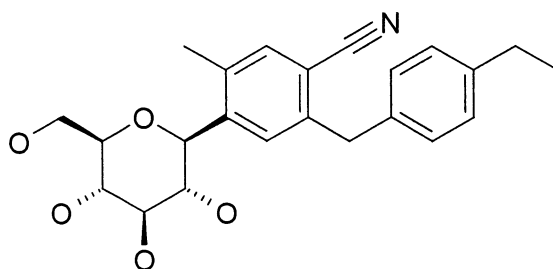
質譜 (ESI⁺) : $m/z=431$ $[M+NH_4]^+$

(6) 2-環丁氧基-6-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖呋喃-1-基)-苯甲腈



質譜 (ESI⁻) : $m/z=498$ $[M+HCOO]^-$

實例 7



1-氰基-2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖呋喃-1-基)-5-甲基-苯

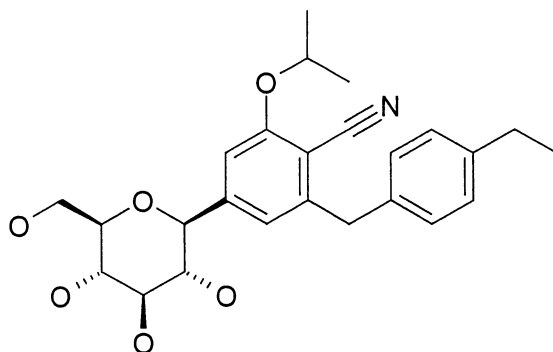
在 220℃ 下於微波爐中將裝有攪拌棒、1-溴-2-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖呋喃-1-基)-5-甲基-苯 (0.40 g)、 $Ni(CN)_2$

及NMP(4 mL)且用氫氣沖洗之適合微波爐之容器加熱1 h。隨後，添加水且將所得混合物用乙酸乙酯萃取。乾燥(硫酸鈉)合併之有機萃取物且蒸發溶劑。藉由矽膠層析法(二氯甲烷/甲醇1:0→8:1)純化剩餘物。

產量：0.30 g(理論值之85%)

質譜(ESI⁺)：m/z=415 [M+NH₄]⁺

實例8



6-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖吡喃-1-基)-2-異丙氧基-1-甲基-1H-苯并三嗪-3(1H)-酮

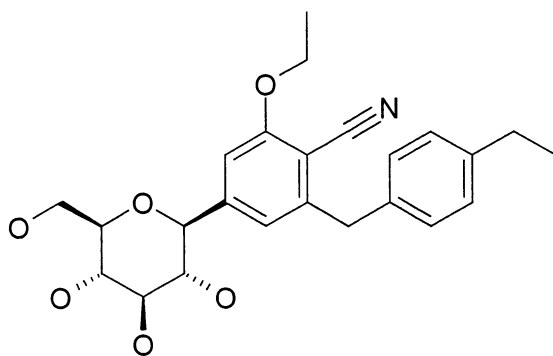
將1-氰基-6-(4-乙基苄基)-2-異丙氧基-4-(1-甲氧基-D-葡萄糖吡喃-1-基)-1-甲基-1H-苯并三嗪-3(1H)-酮(1.0 g)及三乙基矽烷(1.0 mL)於二氯甲烷(6 mL)及乙腈(8 mL)中之溶液冷卻至-20℃。隨後，以使溶液溫度維持於-10℃以下之速率逐滴添加三氟化硼乙醚錯合物(0.7 mL)。經2 h之時間將所得溶液溫至5℃且隨後藉由添加碳酸氫鈉水溶液中止該反應。在減壓下移除有機溶劑且將殘餘物用乙酸乙酯萃取。乾燥(硫酸鈉)合併之有機萃取物且移除溶劑。藉由逆相HPLC(YMC C18，乙腈/水)純化殘餘物以得到純產物。

產量：0.1 g(理論值之10%)

質譜 (ESI⁺) : $m/z=459$ [M+NH₄]⁺

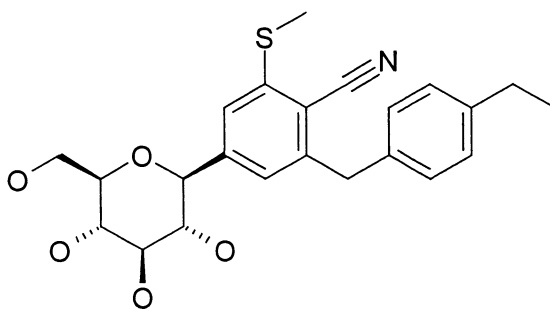
可類似於實例 8 獲得以下化合物：

(9) 2-乙氧基-6-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖呋喃-1-基)-
苯甲腈



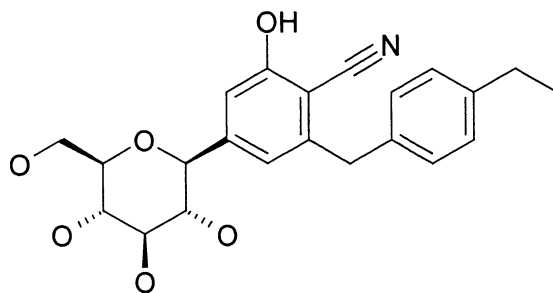
質譜 (ESI⁺) : $m/z=445$ [M+NH₄]⁺

(10) 6-(4-乙基苄基)-4-(β-D-葡萄糖呋喃-1-基)-2-甲基硫
基-苯甲腈



質譜 (ESI⁺) : $m/z=447$ [M+NH₄]⁺

實例 11



6-(4-乙基苄基)-4-(β -D-葡萄糖呋喃-1-基)-2-羥基-苯甲腈

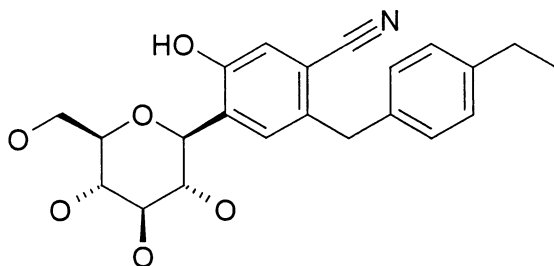
在 215°C 下將 6-(4-乙基苄基)-2-甲氧基-4-(2,3,4,6-四-O-乙醯基- β -D-葡萄糖呋喃-1-基)-苯甲腈 (0.36 g) 及鹽酸吡錠 (0.72 g) 之混合物加熱 1.5 h。冷卻至周圍溫度後，將混合物溶解於甲醇 (8 mL) 中且用 4 M NaOH 水溶液 (2.5 mL) 處理。在室溫下將該溶液攪拌 1 h 且隨後用鹽酸 (4 mol/L) 酸化。移除有機溶劑後，將殘餘物用乙酸乙酯萃取，乾燥 (硫酸鈉) 合併之有機萃取物且蒸發溶劑。藉由逆相 HPLC (YMC C18, 乙腈/水) 純化剩餘物。

產量：0.13 g (理論值之 50%)

質譜 (ESI⁺)：m/z=417 [M+NH₄]⁺

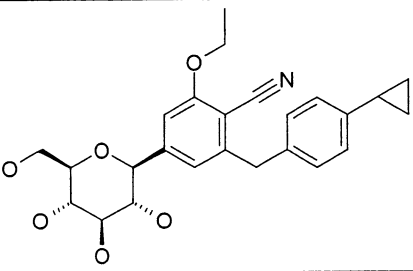
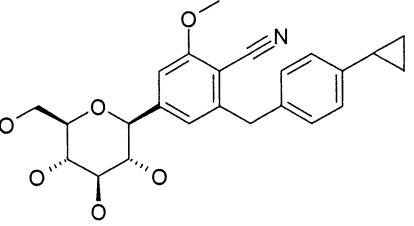
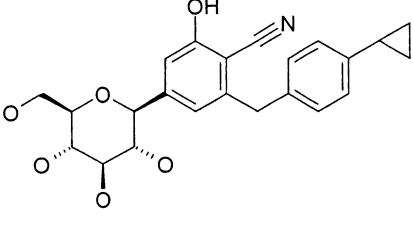
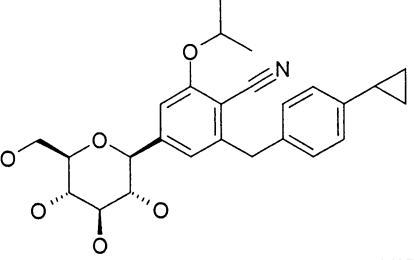
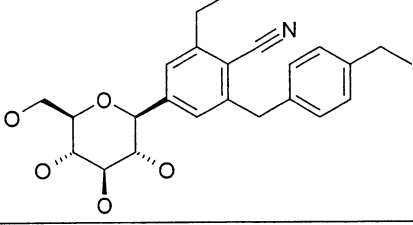
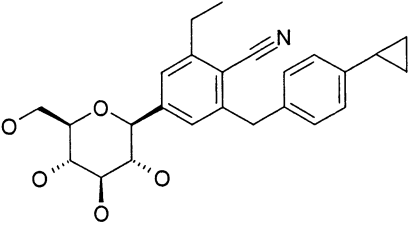
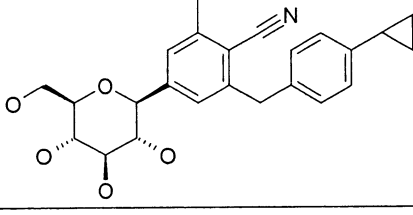
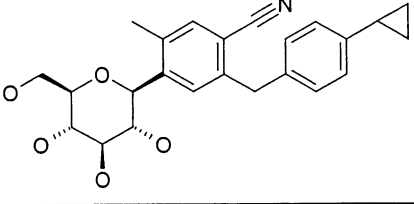
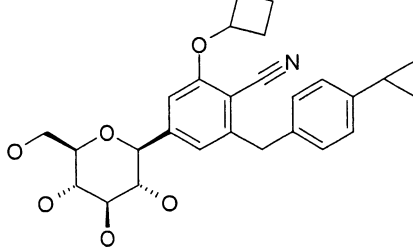
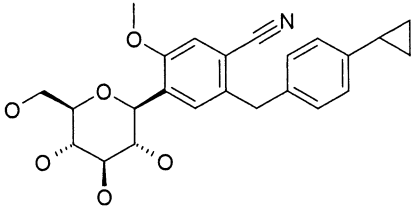
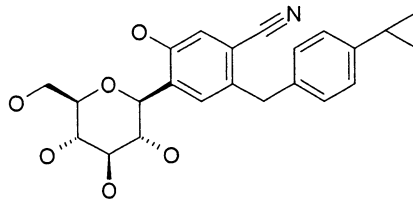
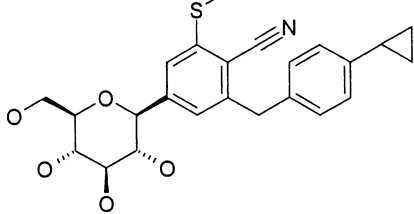
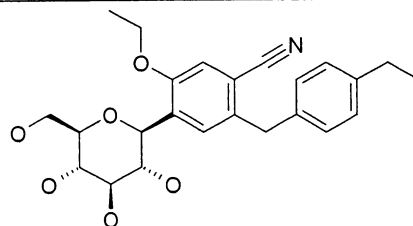
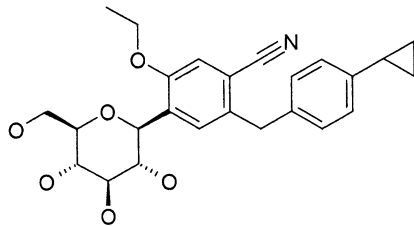
可類似於實例 11 獲得以下化合物：

(12) 2-(4-乙基苄基)-4-(β -D-葡萄糖呋喃-1-基)-5-羥基-苯甲腈



質譜 (ESI⁺)：m/z=417 [M+NH₄]⁺

亦類似於上述實例及自文獻中已知之其他方法製備以下化合物：

Ex.	結構	Ex.	結構
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	

27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

現將描述調配物之一些實例，其中術語"活性物質"表示一或多種本發明之化合物，包括其鹽。在與先前所述之一種或其他活性物質之組合中之一者的情況下，術語"活性物質"亦包括其他活性物質。

實例 A

含有 100 mg 活性物質之錠劑

組成：

1個錠劑含有：

活性物質	100.0 mg
乳糖	80.0 mg
玉米澱粉	34.0 mg
聚乙烯吡咯啉酮	4.0 mg
硬脂酸鎂	2.0 mg
	220.0 mg

製備方法：

將活性物質、乳糖及澱粉一起混合且用聚乙烯吡咯啉酮水溶液均勻濕潤。篩檢潮濕組合物(2.0 mm之篩孔尺寸)且在50°C下於托架型乾燥器中乾燥後，將其再次篩檢(1.5 mm之篩孔尺寸)且添加潤滑劑。壓縮所完成之混合物以形成錠劑。

錠劑重量：220 mg

直徑：10 mm，雙平面，兩側均磨成面且一側刻槽。

實例 B

含有150 mg活性物質之錠劑

組成：

1個錠劑含有：

活性物質	150.0 mg
粉末狀乳糖	89.0 mg
玉米澱粉	40.0 mg
膠態二氧化矽	10.0 mg
聚乙烯吡咯啉酮	10.0 mg

硬脂酸鎂

1.0 mg

300.0 mg

製備：

將與乳糖、玉米澱粉及二氧化矽混合之活性物質用20%聚乙炔吡咯啉酮水溶液濕潤且穿過具有1.5 mm之篩孔尺寸之篩網。將顆粒在45°C下乾燥，再次穿過同一篩網且與指定量之硬脂酸鎂混合。自該混合物壓製錠劑。

錠劑重量：300 mg

模具：10 mm，平坦。

實例 C

含有150 mg活性物質之硬明膠膠囊

組成：

1個膠囊含有：

活性物質		150.0 mg
------	--	----------

玉米澱粉(經乾燥)	約	180.0 mg
-----------	---	----------

乳糖(粉末狀)	約	87.0 mg
---------	---	---------

硬脂酸鎂		3.0 mg
------	--	--------

	約	420.0 mg
--	---	----------

製備：

將活性物質與賦形劑混合，穿過具有0.75 mm之篩孔尺寸之篩網且使用合適裝置均勻混合。將完成之混合物裝入1號硬明膠膠囊。

膠囊填充：約320 mg

膠囊殼：1號硬明膠膠囊。

實例 D

含有 150 mg 活性物質之栓劑

組成：

1 個栓劑含有：

活性物質	150.0 mg
聚乙二醇 1500	550.0 mg
聚乙二醇 6000	460.0 mg
聚氧乙烯脫水山梨糖醇單硬脂酸酯	840.0 mg
	2,000.0 mg

製備：

將栓劑基質熔融後，使活性物質均勻分布於其中且將熔融物傾入冷模型中。

實例 E

含有 10 mg 活性物質之安瓿

組成：

活性物質	10.0 mg
0.01 N 鹽酸適量	
重蒸餾水	至 2.0 ml

製備：

將活性物質溶解於必要量之 0.01 N HCl 中，用食鹽使其等滲，無菌過濾且轉移至 2 ml 安瓿中。

實例 F

含有 50 mg 活性物質之安瓿

組成：

活性物質 50.0 mg

0.01 N鹽酸適量

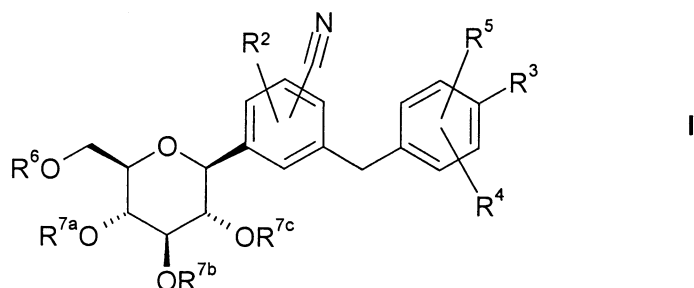
重蒸餾水 至 10.0 ml

製備：

將活性物質溶解於必要量之0.01 N HCl中，用食鹽使其等滲，無菌過濾且轉移至10 ml安瓿中。

五、中文發明摘要：

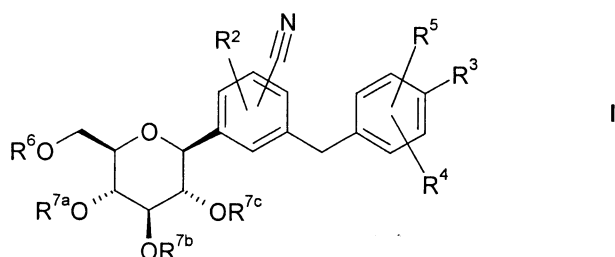
一種如請求項1所定義之通式I之經葡萄糖哌喃基取代之
苄基苯甲腈衍生物：



包括其互變異構體、立體異構體、其混合物及其鹽。本發明之化合物適於治療代謝病症。

六、英文發明摘要：

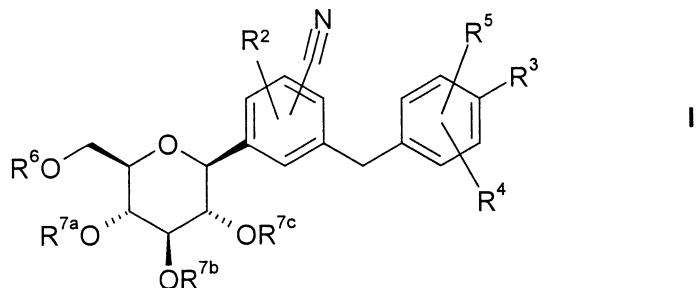
Glucopyranosyl-substituted benzyl-benzonitrile derivatives of general formula I



as defined according to claim 1, including the tautomers, the stereoisomers thereof, the mixtures thereof and the salts thereof. The compounds according to the invention are suitable for the treatment of metabolic disorders.

十、申請專利範圍：

1. 一種經葡萄糖哌喃基取代之苄基-苯甲腈衍生物，其具有通式 I：



其中：

R^2 表示氟、氯、溴、碘、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-7} 環烷基氧基、 C_{5-7} 環烯基氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、胺基、硝基或氰基，

同時以上提及之烷基-、烯基-、炔基-、環烷基-及環烯基-殘基可經氟單或多取代及/或經相同或不同取代基1或2單或雙取代，且

同時在以上提及之 C_{5-6} 環烷基及 C_{5-6} 環烯基環中，1或2個亞甲基可彼此獨立地經O、S、CO、SO或 SO_2 置換，且

R^3 表示氫、氟、氯、溴、碘、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基- C_{1-3} 烷基、 C_{5-7} 環烯基、 C_{5-7} 環烯基- C_{1-3} 烷基、芳基、雜芳基、 C_{1-4} 烷基羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、胺基羰基、 C_{1-4} 烷基胺基羰基、

二(C₁₋₃烷基)胺基羰基、吡咯啉-1-基羰基、
 哌啉-1-基羰基、嗎啉-4-基羰基、哌嗪-1-基
 羰基、4-(C₁₋₄烷基)哌嗪-1-基羰基、羥基羰
 基、C₁₋₄烷氧基羰基、C₁₋₄烷基胺基、二(C₁₋₃
 烷基)胺基、吡咯啉-1-基、哌啉-1-基、嗎啉-
 4-基、哌嗪-1-基、4-(C₁₋₄烷基)哌嗪-1-基、
 C₁₋₄烷基羰基胺基、芳基羰基胺基、雜芳基
 羰基胺基、C₁₋₄烷基磺醯基胺基、芳基磺醯
 基胺基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₇環烷基氧基、C₅₋₇
 環烯基氧基、芳基氧基、雜芳基氧基、C₁₋₄
 烷基硫基、C₁₋₄烷基亞磺醯基、C₁₋₄烷基磺醯
 基、C₃₋₇環烷基硫基、C₃₋₇環烷基亞磺醯基、
 C₃₋₇環烷基磺醯基、C₅₋₇環烯基硫基、C₅₋₇環
 烯基亞磺醯基、C₅₋₇環烯基磺醯基、芳基硫
 基、芳基亞磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基硫
 基、雜芳基亞磺醯基、雜芳基磺醯基、胺
 基、羥基、氰基及硝基，

同時以上提及之烷基-、烯基-、炔基-、環烷
 基-及環烯基-殘基可經氟單或多取代及/或經
 相同或不同取代基L2單或雙取代，且

同時在以上提及之C₅₋₆環烷基及C₅₋₆環烯基環
 中，1或2個亞甲基可彼此獨立地經O、S、
 CO、SO或SO₂置換，且

同時在以上提及之N-雜環烷基環中，1個亞甲

基可經CO或SO₂置換，且

R⁴、R⁵ 彼此獨立地表示氫、氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、或經1至3個氟原子取代之甲基或甲氧基，

L1 係彼此獨立地選自氟、氯、溴、碘、羥基、氰基、C₁₋₃烷基、二氟甲基、三氟甲基、C₁₋₃烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、胺基、C₁₋₃烷基-胺基及二(C₁₋₃烷基)-胺基；且

L2 係彼此獨立地選自氟、氯、羥基、羥基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、三氟甲氧基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、氰基、羥基羰基、(C₁₋₄烷基)氧基羰基、胺基羰基、C₁₋₄烷基、三氟甲基、胺基、C₁₋₄烷基-羰基胺基、C₁₋₃烷基-胺基及二(C₁₋₃烷基)-胺基；且

R⁶、R^{7a}、

R^{7b}、R^{7c} 彼此獨立地具有選自氫、(C₁₋₁₈烷基)羰基、(C₁₋₁₈烷基)氧基羰基、芳基羰基及芳基-(C₁₋₃烷基)-羰基之含義，同時芳基可經相同或不同基團L1彼此獨立地單或雙取代；

同時在以上基團之定義中提及之芳基係意謂可如定義取代之苯基或萘基；且

同時，除非另外說明，否則以上提及之烷基可為直鏈或支鏈，

包括其互變異構體、立體異構體或其混合物，及其生

理學上可接受之鹽。

2. 如請求項1之經葡萄糖哌喃基取代之苄基-苯甲腈衍生物，其特徵在於 R^2 表示氟、氯、溴、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 環烷基氧基或 C_{1-3} 烷基硫基，同時在 C_{5-6} 環烷基環中，亞甲基可經O置換，且其中任何烷基或環烷基環可經單或多氟化及/或經相同或不同之取代基L2單或雙取代，其中L2係如請求項1中所定義。
3. 如請求項1或2之經葡萄糖哌喃基取代之苄基-苯甲腈衍生物，其特徵在於 R^3 表示氯、溴、碘、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、羥基、 C_{1-4} 烷基氧基、 C_{3-7} 環烷基氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{3-7} 環烷基硫基，同時在 C_{5-6} 環烷基環中，亞甲基可經O置換，且其中任何烷基或環烷基環可經單或多氟化及/或經相同或不同之取代基L2單或雙取代，其中L2係如請求項1中所定義。
4. 如請求項1或2之經葡萄糖哌喃基取代之苄基-苯甲腈衍生物，其特徵在於 R^6 表示氫、(C_{1-8} 烷基)氧基羰基、 C_{1-8} 烷基羰基或苯甲醯基且 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 彼此獨立地表示氫、(C_{1-8} 烷基)氧基羰基、(C_{1-8} 烷基)羰基或苯甲醯基。
5. 如請求項4之經葡萄糖哌喃基取代之苄基-苯甲腈衍生物，其特徵在於 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 表示氫。
6. 一種如請求項1至5中任一項之化合物之生理學上可接受之鹽，其係與無機酸或有機酸形成之鹽。
7. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之化合

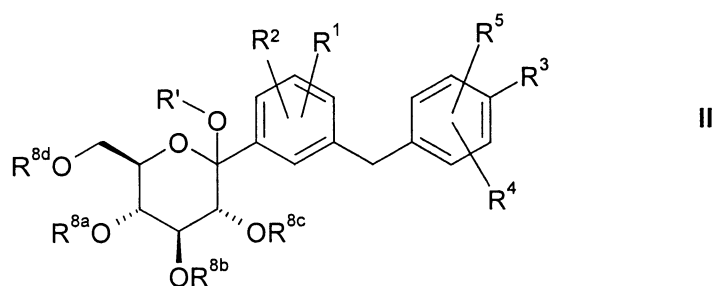
- 物或如請求項6之生理學上可接受之鹽，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。
8. 一種至少一種如請求項1至5中任一項之化合物或如請求項6之生理學上可接受之鹽的用途，其係用於製備適於治療或預防可受抑制鈉依賴性葡萄糖共轉運體SGLT影響之疾病或病狀之醫藥組合物。
 9. 一種至少一種如請求項1至5中任一項之化合物或如請求項6之生理學上可接受之鹽的用途，其係用於製備適於治療或預防一或多種代謝病症之醫藥組合物。
 10. 如請求項9之用途，其特徵在於該代謝病症係選自由以下各病症組成之群：1型及2型糖尿病、糖尿病併發症、代謝性酸中毒或酮病、反應性低血糖、高胰島素血症、葡萄糖代謝障礙、抗胰島素症、代謝症候群、不同起因之血脂異常、動脈粥樣硬化及相關疾病、肥胖、高血壓、慢性心臟衰竭、水腫及高尿酸血症。
 11. 一種至少一種如請求項1至5中任一項之化合物或如請求項6之生理學上可接受之鹽的用途，其係用於製備用以抑制鈉依賴性葡萄糖共轉運體SGLT2之醫藥組合物。
 12. 一種至少一種如請求項1至5中任一項之化合物或如請求項6之生理學上可接受之鹽的用途，其係用於製備用以預防胰腺 β -細胞退化及/或用於改善及/或恢復胰腺 β -細胞功能性之醫藥組合物。
 13. 一種至少一種如請求項1至5中任一項之化合物或如請求項6之生理學上可接受之鹽的用途，其係用於製備用以

預防、減緩、延遲或治療有此需要之患者中歸因於肝臟脂肪異常積聚之疾病或病狀之醫藥組合物。

14. 一種至少一種如請求項1至5中任一項之化合物或如請求項6之生理學上可接受之鹽的用途，其係用於製備利尿劑及/或抗高血壓劑。

15. 一種製備如請求項1至5中任一項之化合物之方法，其特徵在於：

a)使通式II化合物：



其中：

R^1 表示氰基、氯或溴；

R' 表示 H、 C_{1-4} 烷基、(C_{1-18} 烷基)羰基、(C_{1-18} 烷基)氧基羰基、芳基羰基及芳基-(C_{1-3} 烷基)-羰基，其中該等烷基或芳基可經鹵素單或多取代；

R^{8a} 、 R^{8b} 、

R^{8c} 、 R^{8d} 彼此獨立地具有上文及下文中關於基團 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 所給出含義中之一者，或表示苄基或烯丙基或 $R^a R^b R^c Si$ 基團或縮酮或縮醛基團，尤其表示亞烷基或芳基亞烷基縮酮或縮醛基團，同時在各情況下兩個相鄰基團

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 可形成環狀矽烷基縮酮、縮酮或縮醛基團或1,2-二(C_{1-3} 烷氧基)-1,2-二(C_{1-3} 烷基)-伸乙基橋，同時以上提及之伸乙基橋連同呋喃糖環之兩個氧原子及兩個相關碳原子一起形成經取代之二噁烷環，尤其為2,3-二甲基-2,3-二(C_{1-3} 烷氧基)-1,4-二噁烷環，且同時烷基、芳基及/或苄基可經鹵素或 C_{1-3} 烷氧基單或多取代，且同時苄基亦可經二(C_{1-3} 烷基)胺基取代；且

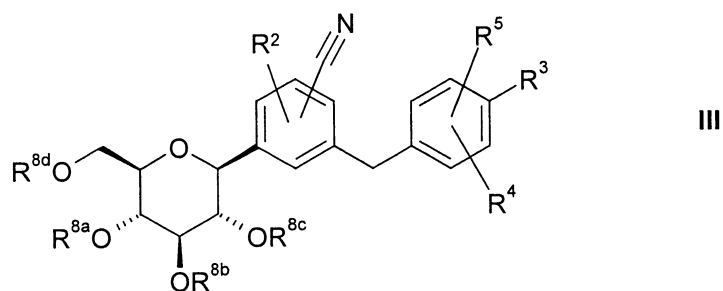
R^a 、 R^b 、 R^c 彼此獨立地表示 C_{1-4} 烷基、芳基或芳基- C_{1-3} 烷基，其中該等芳基或烷基可經鹵素單或多取代；

同時以上基團之定義中提及之芳基係意謂苯基或萘基，較佳為苯基；

且其中基團 R^2 至 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 係如請求項1中所定義；

在路易斯酸(Lewis acid)或布忍斯特酸(Brønsted acid)存在下與還原劑反應，同時使所存在之任何保護基同時或隨後裂解；若在式II化合物中 R^1 表示Cl或Br，則在隨後之轉化中，使 R^1 之個別鹵素原子經氰基置換；或

b)使通式III化合物水解：



其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 及 R^2 至 R^5 係如請求項 1 中所定義，但基團 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 中之至少一者不表示氫，以產生如請求項 1 之式 I 化合物，其中 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 及 R^{7c} 表示氫，且

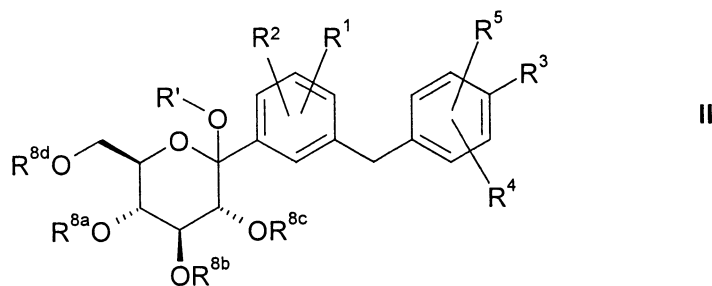
若需要，則藉由醯化作用使因此獲得之 R^6 表示氫原子之式 I 化合物轉化為相應通式 I 之醯基化合物，及/或

若必要，則使上述反應中所用之任何保護基裂解，及/或

若需要，則將因此獲得之式 I 化合物解析為其立體異構體，及/或

若需要，則將因此獲得之式 I 化合物轉化為其鹽。

16. 一種製備通式 II 化合物之方法：



其中：

R^1 表示氰基、氯或溴；

R' 表示 H、 C_{1-4} 烷基、(C_{1-18} 烷基)羰基、(C_{1-18} 烷基)氧基羰基、芳基羰基及芳基-(C_{1-3} 烷基)-羰基，其中該等烷基或芳基可經鹵素單

或多取代；

R^{8a} 、 R^{8b} 、

R^{8c} 、 R^{8d}

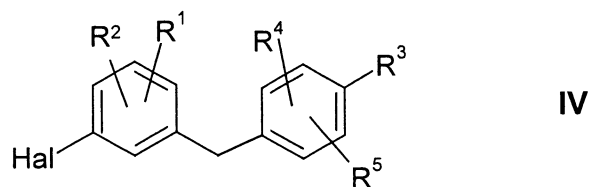
彼此獨立地具有關於基團 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 所給出含義中之一者，或表示苺基或烯丙基或 $R^aR^bR^cSi$ 基團或縮酮或縮醛基團，同時在各情況下兩個相鄰基團 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 可形成環狀矽烷基縮酮、縮酮或縮醛基團或可與呋喃糖環之兩個氧原子一起形成經取代之 2,3-氧基二噁烷環，尤其為 2,3-二甲基-2,3-二(C_{1-3} 烷氧基)-1,4-二噁烷環，且同時烷基、芳基及/或苺基可經鹵素或 C_{1-3} 烷氧基單或多取代，且同時苺基亦可經二(C_{1-3} 烷基)胺基取代；且

R^a 、 R^b 、 R^c 彼此獨立地表示 C_{1-4} 烷基、芳基或芳基- C_{1-3} 烷基，同時該等烷基或芳基可經鹵素單或多取代；

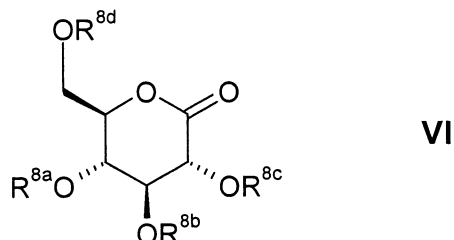
同時以上基團之定義中提及之芳基係意謂苯基或萘基，較佳為苯基；

且 R^2 至 R^6 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 係如請求項 1 中所定義，

其中將可藉由鹵素-金屬交換或藉由在通式 IV 之鹵素-苺基苯化合物之碳-鹵鍵中插入金屬而獲得且視情況經隨後之金屬交換之有機金屬化合物(V)：



其中 Hal 表示 Cl、Br 及 I 且 R^1 表示 CN、Cl 或 Br，且 R^2 至 R^5 係如請求項 1 中所定義，添加至通式 VI 之葡糖酸內酯：

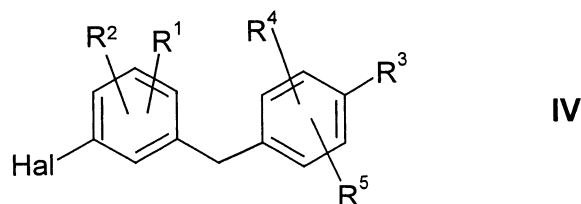


其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 係如請求項 1 中所定義，

且

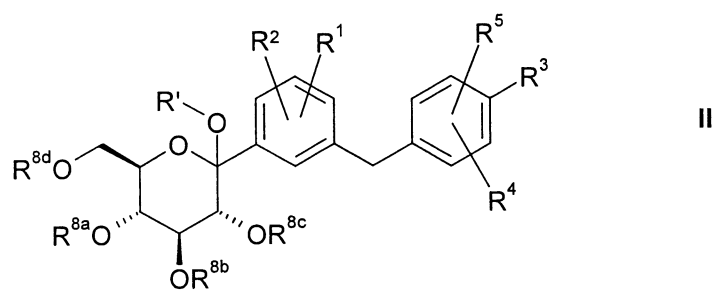
隨後在酸存在下，使所得加合物與水或醇 $R'-OH$ 反應，同時 R' 表示視情況經取代之 C_{1-4} 烷基，且視情況使在與 R' 表示 H 之水的反應中所獲得之產物在隨後之反應中以醯化劑轉化為式 II 之產物，其中 R' 表示 $(C_{1-18}$ 烷基)羧基、 $(C_{1-18}$ 烷基)氧基羧基、芳基羧基或芳基- $(C_{1-3}$ 烷基)-羧基，其可如所指定經取代。

17. 一種化合物，其具有通式 IV：



其中 Hal 表示氯、溴或碘， R^1 表示氰基、氯或溴且基團 R^2 及 R^5 係如請求項 1 中所定義。

18. 一種化合物，其具有通式 II：

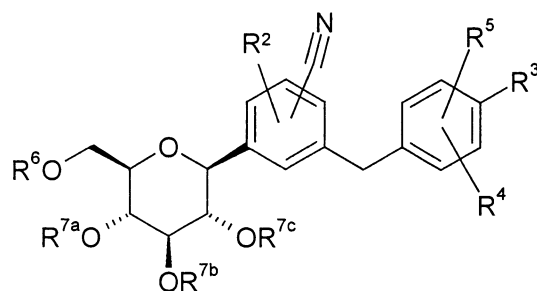


其中 R' 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8c} 、 R^{8d} 及 R^1 至 R^5 係如請求項 16 中所定義。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

I