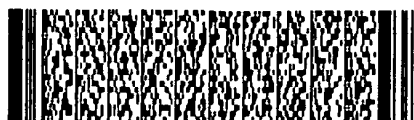


申請日期：	案號：
類別：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人	姓 名 (中文)	5. 伊佐治正幸
	姓 名 (英文)	5.
	國 籍	5. 日本
	住、居所	5. 日本國長野縣塩尻市広丘郷原1763-189
三、 申請人	姓 名 (名稱) (中文)	
	姓 名 (名稱) (英文)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人 姓 名 (中文)	
	代表人 姓 名 (英文)	



本案已向

國(地區)申請專利

日本 JP

申請日期

2001/05/30

案號

2001-163382

主張優先權

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明 (1)

【技術領域】

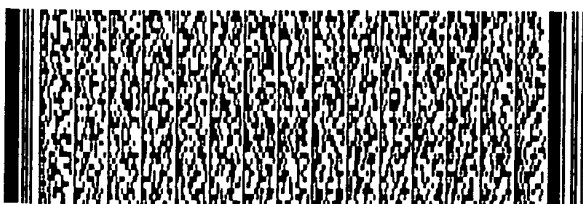
本發明與有用於當做醫藥品之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其藥理學容許之鹽或其前驅藥，含該衍生物或其藥理學容許之鹽或其前驅藥之醫藥組成物，及其醫藥用途及其製造中間體有關。

【習知技術】

糖尿病為以飲食生活之變化或運動不足為背景之生活習慣病之一種。因此對糖尿病患者實施飲食療法或運動療法，但如無法充分控制或繼續實施(飲食療法或運動療法)時則併用藥物療法。

近年來由於糖尿病患者數之急劇增加而有各種藥劑被開發為糖尿病治療藥，如為改善飯後高血糖而使用能夠延遲小腸消化、吸收糖質之 α -葡萄糖苷酶抑制藥。但因 α -葡萄糖苷酶抑制藥不作用於因攝取單糖葡萄糖引起之血糖上升(日本營養・食糧學會誌、45卷、27頁(1992年))，同時伴隨最近飲食中糖質構成之變化，期望開發表現更廣泛糖質吸收抑制作用之藥劑。

另一方面，已知負責吸收糖質之小腸存在著SGLT1(鈉依賴性葡萄糖輸送載體1)。又根據報告SGLT1有先天性異常，其功能不全之患者，其葡萄糖與乳糖之吸收不良(日本臨床附錄 領域別症候群19、555～556頁；最新醫學、51卷、84～90頁(1996年)；日本臨床、55卷、8號、249～257頁(1997年))，並已確認SGLT1與葡萄糖及乳糖之吸收有關(腎與透析 臨時增刊號、232～237頁(1998年))；



五、發明說明 (2)

Nature、350 號、354～456 頁(1991 年))。

再者，於糖尿病患者通常其糖質之消化、吸收亢進，例如於OLETF 大鼠或以鏈脲黴素誘發糖尿病性症狀之韋斯達(Wistar) 品系大白鼠，確認SGLT1 之mRNA 及蛋白質增加，葡萄糖等之吸收亢進(Diabetologia、41 卷、1459～1466 頁(1998 年)；Biochemical Society Transactions、25 卷、479S 頁(1997 年))。

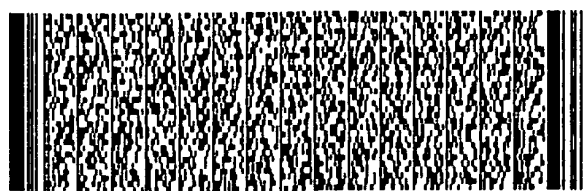
因此如抑制人SGLT1 則可抑制小腸吸收葡萄糖等糖質進而抑制血糖值之上升，尤其根據上述之作用機制延遲糖質之吸收應有用於改正飯後之高血糖。又於糖尿病患者糖質之吸收亢進，小腸增加SGLT1 亦可能為其原因，故糖尿病之預防治療極需早日研發具有強力抑制人SGLT1 活性作用之藥劑。

【發明提示】

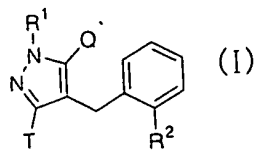
本發明者等為發現具抑制人SGLT1 活性作用之化合物而專心研究結果，獲知以下述一般式(I) 代表之某種吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物，可如下述於小腸表現抑制SGLT1 活性，發揮優異之血糖值上升抑制作用乃完成本發明。

本發明提供能表現抑制SGLT1 活性，於小腸抑制葡萄糖等糖質之吸收，以表現優異之血糖值上升抑制作用之新穎化合物。

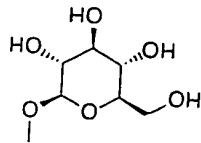
亦即本發明與以下列一般式(I) 代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其藥理學容許之鹽或其前驅藥有關，



五、發明說明 (3)

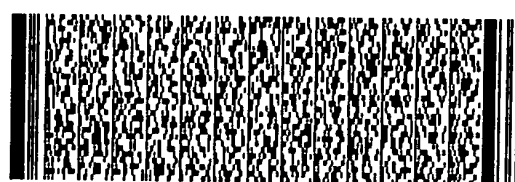
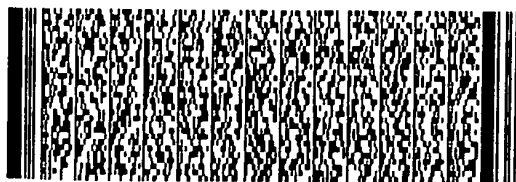


[式中 R^1 為氫原子或羥(C_{2-6} 烷基)基， Q 及 T 之一方為以下列一般式代表之基，另一方則為 C_{1-6} 烷基、鹵代(C_{1-6} 烷基)、 C_{1-6} 烷氧(C_{1-6} 烷基)基、或 C_{3-7} 環烷基，



R^2 為鹵素原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、鹵代(C_{1-6} 烷基)基、鹵代(C_{1-6} 烷氧基)基、 C_{1-6} 烷氧(C_{1-6} 烷氧基)基、 C_{3-7} 環烷(C_{2-6} 烷氧基)基、以一般式 $-A-R^3$ (式中 A 為單鍵、氧原子、伸甲基、伸乙基、 $-OCH_2-$ 或 $-CH_2O-$ ， R^3 為 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 雜環烷基、可具有 1~3 個由鹵素原子、羥基、胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 鏈烯氧基、鹵代(C_{1-6} 烷基)基、羥(C_{1-6} 烷基)基、羧基、 C_{2-7} 烷氧羰基、氰基、硝基等中選取同種或不同種取代基之芳基、可具有由鹵素原子及 C_{1-6} 烷基選取取代基之噻唑基、或可具有由鹵素原子及 C_{1-6} 烷基選取取代基之吡啶基)代表之基]。

本發明與含有上述以一般式(I)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其藥理學容許之鹽或其前驅藥為有效成分之醫藥組成物，人SGLT1活性抑制劑，及因高血糖症狀所引起疾病之預防及治療劑有關。

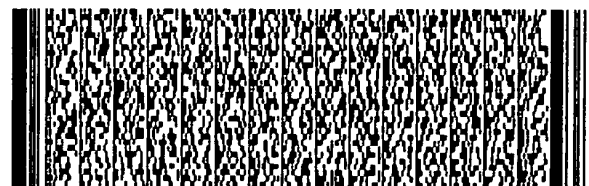
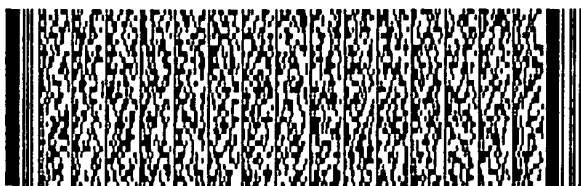


五、發明說明 (4)

本發明與投予有效量之上述一般式(I)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其藥理學容許之鹽或其前驅藥所組成之因高血糖症狀所引起疾病之預防及治療方法有關。

本發明與為製造因高血糖症狀所引起疾病之預防及治療用醫藥組成物而使用上述一般式(I)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其藥理學容許之鹽或其前驅藥有關。

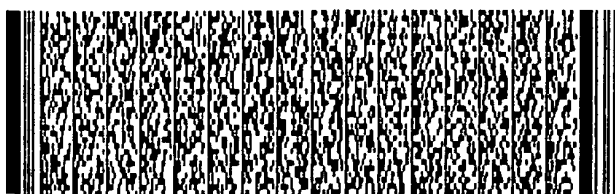
本發明與(A)上述一般式(I)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其藥理學容許之鹽或其前驅藥，及(B)由胰島素敏感性增強藥、吸收糖抑制藥、縮二脲藥、胰島素分泌促進藥、SGLT2活性抑制藥、胰島素或胰島素類似物、胰高血糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激藥、三肽分解酶II抑制藥、二肽分解酶IV抑制藥、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制藥、糖原磷酸酶抑制藥、葡糖-6-磷酸脂酶抑制藥、果糖二磷酸酶抑制藥、丙酮酸脫氫酶抑制藥、肝糖新生抑制藥、D-手肌醇(chiroinositol)、糖原合成酵素激酶-3抑制藥、胰高血糖素樣胜肽-1、血糖素樣胜肽-1類似物、血糖素樣胜肽-1激動(興奮)劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素激動劑、醛糖還原酶抑制藥、終端聚糖(advanced glycation)抑制藥、蛋白質激酶C抑制藥、 γ -氨基丁酸受體拮抗劑、鈉途徑拮抗劑、轉錄因子NF- κ B抑制藥、脂質過氧化酶抑制藥、N-乙酰化- α -連結酸性二肽分解酶抑制藥、胰島素樣生長因子-I、血小板來源生長因子、血小板來源生長因子類似物、上皮增殖因子、神經生長因子、肉毒鹼衍生物、尿(嘧啶核)苷、5-羥基-1-甲基



五、發明說明 (5)

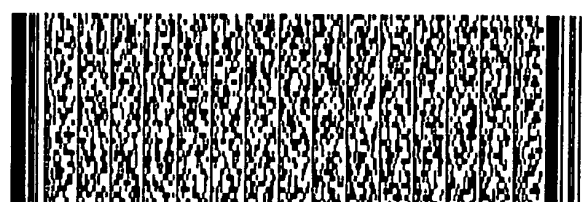
乙內醯脲、EGB-761、bimoclomol、sulodexide、Y-128、羥甲基戊二醯輔酶A還原酶抑制藥、fibrate類化合物、 β_3 -腎上腺素受體激動劑、乙醯輔酶A：膽固醇乙醯基轉移酶抑制藥、丙丁酚、甲狀腺受體激動劑、膽固醇吸收抑制藥、脂酶抑制藥、微粒體三酸甘油脂轉化蛋白質抑制藥、脂加氧酶抑制藥、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制藥、角鯊烯合成酶抑制藥、低比重脂蛋白受體增強藥、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附藥、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制藥、膽固醇酯轉移蛋白抑制藥、食慾抑制藥、血管緊張素轉換酶抑制藥、中性肽鏈內切酶抑制藥、血管緊張素II受體拮抗劑、內皮素(endothelin)轉換酶抑制藥、內皮素受體激動劑、利尿藥、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓藥、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓藥、 α_2 -腎上腺素受體激動劑、抗血小板藥、尿酸生成抑制藥、尿酸排泄促進藥、及尿酸性化藥等組成群中至少選取1種藥劑組合形成之醫藥有關。

本發明與投予有效量之(A)上述一般式(I)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其藥理學容許之鹽或其前驅藥，及(B)由胰島素敏感性增強藥、吸收糖抑制藥、縮二脲藥、胰島素分泌促進藥、SGLT2活性抑制藥、胰島素或胰島素類似物、胰高血糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激藥、三肽分解酶II抑制藥、二肽分解酶IV抑制藥、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制藥、糖原磷酸化酶抑制藥、葡糖-6-磷酸脂酶抑制藥、果糖二磷酸酶抑制藥、丙酮酸脫氫酶抑制藥、肝糖新生抑制藥、D-手肌醇、糖原合成酵素激酶-3



五、發明說明 (6)

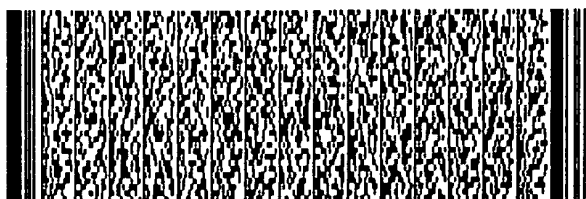
抑制藥、胰高血糖素樣胜肽-1、血糖素樣胜肽-1類似物、血糖素樣胜肽-1激動(興奮)劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素激動劑、醛糖還原酶抑制藥、終端聚糖抑制藥、蛋白質激酶C抑制藥、 γ -氨基丁酸受體拮抗劑、鈉途徑拮抗劑、轉錄因子NF- κ B抑制藥、脂質過氧化酶抑制藥、N-乙酰化- α -連結酸性二肽分解酶抑制藥、胰島素樣生長因子-I、血小板來源生長因子、血小板來源生長因子類似物、上皮增殖因子、神經生長因子、肉毒鹼衍生物、尿(嘧啶核)苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、bimoclomol、sulodexide、Y-128、羥甲基戊二醯輔酶A還原酶抑制藥、fibrate類化合物、 β_3 -腎上腺素受體激動劑、乙醯輔酶A：膽固醇乙醯基轉移酶抑制藥、丙丁酚(probucol)、甲狀腺受體激動劑、膽固醇吸收抑制藥、脂酶抑制藥、微粒體三酸甘油脂轉化蛋白質抑制藥、脂加氧酶抑制藥、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制藥、角鯊烯合成酶抑制藥、低比重脂蛋白受體增強藥、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附藥、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制藥、膽固醇酯轉移蛋白抑制藥、食慾抑制藥、血管緊張素轉換酶抑制藥、中性肽鏈內切酶抑制藥、血管緊張素II受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制藥、內皮素受體激動劑、利尿藥、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓藥、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓藥、 α_2 -腎上腺素受體激動劑、抗血小板藥、尿酸生成抑制藥、尿酸排泄促進藥、及尿鹼性化藥等組成群中至少選取1種藥劑組合所組成之因高血糖症狀所引起疾病之預防及治療方



五、發明說明 (7)

法有關。

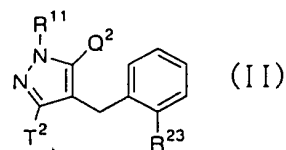
本發明與為製造因高血糖症狀所引起疾病之預防及治療用醫藥組成物而使用(A)上述一般式(I)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其藥理學容許之鹽或其前驅藥，及(B)由胰島素敏感性增強藥、吸收糖抑制藥、縮二脲藥、胰島素分泌促進藥、SGLT2活性抑制藥、胰島素或胰島素類似物、胰高血糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激藥、三肽分解酶II抑制藥、二肽分解酶IV抑制藥、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制藥、糖原磷酸酶抑制藥、葡糖-6-磷酸脂酶抑制藥、果糖二磷酸酶抑制藥、丙酮酸脫氫酶抑制藥、肝糖新生抑制藥、D-手肌醇、糖原合成酵素激酶-3抑制藥、胰高血糖素樣胜肽-1、血糖素樣胜肽-1類似物、血糖素樣胜肽-1激動(興奮)劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素激動劑、醛糖還原酶抑制藥、終端聚糖抑制藥、蛋白質激酶C抑制藥、 γ -胺基丁酸受體拮抗劑、鈉途徑拮抗劑、轉錄因子NF- κ B抑制藥、脂質過氧化酶抑制藥、N-乙醯化- α -連結酸性二肽分解酶抑制藥、胰島素樣生長因子-I、血小板來源生長因子、血小板來源生長因子類似物、上皮增殖因子、神經生長因子、肉毒鹼衍生物、尿(嘧啶核)苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、bimoclomol、sulodexide、Y-128、羥甲基戊二醯輔酶A還原酶抑制藥、fibrate類化合物、 β_3 -腎上腺素受體激動劑、乙醯輔酶A：膽固醇乙醯基轉移酶抑制藥、丙丁酚、甲狀腺受體激動劑、膽固醇吸收抑制藥、脂酶抑制藥、微粒體三酸甘油



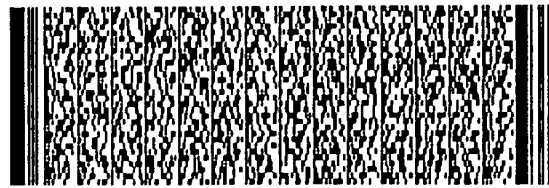
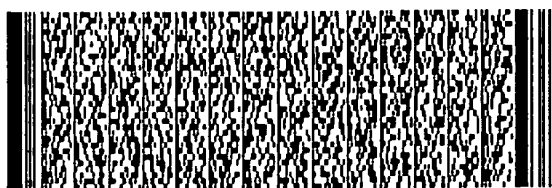
五、發明說明 (8)

脂轉化蛋白質抑制藥、脂加氧酶抑制藥、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制藥、角鯊烯合成酶抑制藥、低比重脂蛋白受體增強藥、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附藥、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制藥、膽固醇酯轉移蛋白抑制藥、食慾抑制藥、血管緊張素轉換酶抑制藥、中性肽鏈內切酶抑制藥、血管緊張素II受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制藥、內皮素受體激動劑、利尿藥、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓藥、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓藥、 α_2 -腎上腺素受體激動劑、抗血小板藥、尿酸生成抑制藥、尿酸排泄促進藥、及尿酸性化藥等組成群中至少選取1種藥劑有關。

再者，本發明為有關於以下列一般式(II)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物及其鹽：

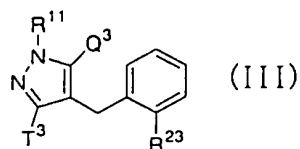


[式中 R^{11} 為氫原子或可具有保護基之羥(C_{2-6} 烷基)基， Q^2 及 T^2 之一方為2, 3, 4, 6-四-O-乙醯- β -D-吡喃葡萄糖氧基，另一方則為 C_{1-6} 烷基、鹵代(C_{1-6} 烷基)基、 C_{1-6} 烷氧(C_{1-6} 烷基)基、或 C_{3-7} 環烷基， R^{23} 為鹵素原子、可具有保護基之羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、鹵代(C_{1-6} 烷基)基、鹵代(C_{1-6} 烷氧基)基、 C_{1-6} 烷氧(C_{1-6} 烷氧基)基、 C_{3-7} 環烷(C_{2-6} 烷氧基)基、以一般式-A- R^{32} (式中A為單鍵、氧原



五、發明說明 (9)

子、伸甲基、伸乙基、 $-OCH_2-$ 或 $-CH_2O-$ ， R^{32} 為 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 雜環烷基、可具有 1~3 個由鹵素原子、可具有保護基之羥基、可具有保護基之胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 鏈烯氧基、鹵代(C_{1-6} 烷基)基、可具有保護基之羥(C_{1-6} 烷基)基、可具有保護基之羧基、 C_{2-7} 烷氧羰基、氰基、硝基等中選取同種或不同種取代基之芳基、可具有由鹵素原子及 C_{1-6} 烷基選取取代基之噻唑基、或可具有由鹵素原子及 C_{1-6} 烷基選取取代基之吡啶基)代表之基]；及以下列一般式(III)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物及其鹽：



[式 中 R^{11} 為氫原子或可具有保護基之羥(C_{2-6} 烷基)基， Q^3 及 T^3 之一方為羥基，另一方則為 C_{1-6} 烷基、鹵代(C_{1-6} 烷基)基、 C_{1-6} 烷氧(C_{1-6} 烷基)基、或 C_{3-7} 環烷基， R^{23} 為鹵素原子、可具有保護基之羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、鹵代(C_{1-6} 烷基)基、鹵代(C_{1-6} 烷氧基)基、 C_{1-6} 烷氧(C_{1-6} 烷氧基)基、 C_{3-7} 環烷(C_{2-6} 烷氧基)基、以一般式 $-A-$

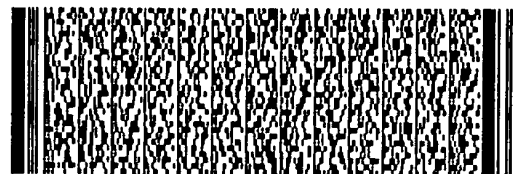
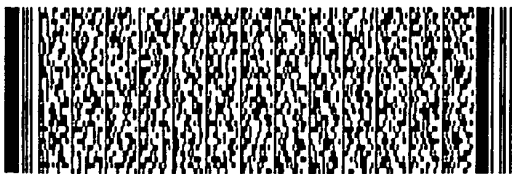
R^{32} (式 中 A 為單鍵、氧原子、伸甲基、伸乙基、 $-OCH_2-$ 或 $-CH_2O-$ ， R^{32} 為 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 雜環烷基、可具有 1~3 個由鹵素原子、可具有保護基之羥基、可具有保護基之胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 鏈烯氧基、鹵代(C_{1-6} 烷基)基、



五、發明說明 (10)

可具有保護基之羥(C_{1-6} 烷基)基、可具有保護基之羧基、 C_{2-7} 烷氧羰基、氰基或硝基等中選取同種或不同種取代基之芳基、可具有由鹵素原子及 C_{1-6} 烷基選取取代基之噻唑基、或可具有由鹵素原子及 C_{1-6} 烷基選取取代基之吡啶基)代表之基]。

於本發明， C_{1-6} 烷基為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、己基等碳原子數1~6之直鏈或支鏈烷基。羥(C_{1-6} 烷基)基為被羥基取代之上述 C_{1-6} 烷基。 C_{2-6} 烷基為乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、己基等碳原子數2~6之直鏈或支鏈烷基，羥(C_{2-6} 烷基)基為2-羥乙基、3-羥丙基等被羥基取代之上述 C_{2-6} 烷基。 C_{1-6} 烷氧基為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、第三戊氧基、己氧基等碳原子數1~6之直鏈或支鏈烷氧基。 C_{1-6} 烷氧(C_{1-6} 烷基)基為被上述 C_{1-6} 烷氧基取代之上述 C_{1-6} 烷基。 C_{1-6} 烷氧(C_{1-6} 烷氧基)基為甲氧甲氧基等被上述 C_{1-6} 烷氧基取代之上述 C_{1-6} 烷氧基。 C_{2-6} 鏈烯氧基為烯丙氧基等具有不飽和鍵之上述 C_{1-6} 烷氧基(甲氧基除外)。 C_{1-6} 烷基硫基為甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、異丁硫基、第二丁硫基、第三丁硫基、戊硫基、異戊硫基、新戊硫基、第三戊硫基、己硫基等碳原子數1~6之直鏈或支鏈烷基硫基。 C_{3-7} 環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己



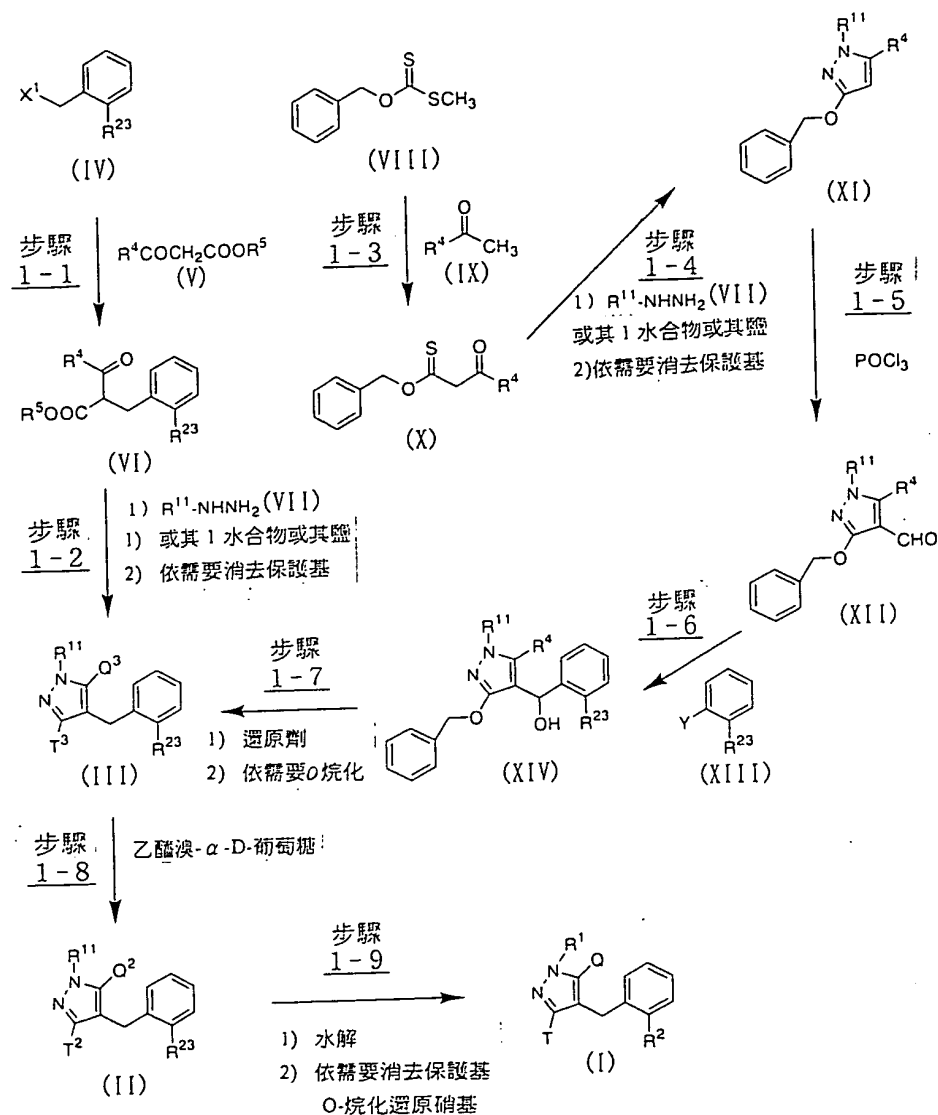
五、發明說明 (11)

基、環庚基等3~7員環之環烷基。 C_{3-7} 環烷(C_{2-6} 烷氧基)基為被上述 C_{3-7} 環烷基取代之上述 C_{1-6} 烷氧基(甲氧基除外)。 C_{3-7} 雜環烷基為4-四氫化吡喃基等在環中具有1~3個由氧原子、硫原子、及氮原子等選取同種或不同種雜原子之上述 C_{3-7} 環烷基。鹵素原子為氟原子、氯原子、溴原子、及碘原子。鹵代(C_{1-6} 烷基)基為三氟甲基、五氟乙基等被1~5個同種或不同種之上述鹵素原子取代之上述 C_{1-6} 烷基。鹵代(C_{1-6} 烷氧基)基為被1~5個同種或不同種之上述鹵素原子取代之上述 C_{1-6} 烷氧基。 C_{2-7} 烷氧羰基為甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、異丙氧羰基、丁氧羰基、異丁氧羰基、第二丁氧羰基、第三丁氧羰基、戊氧羰基、異戊氧羰基、新戊氧羰基、第三戊氧羰基、己氧羰基等碳原子數2~7之直鏈或支鏈之烷氧羰基。芳基為苯基、萘基等1~3環性芳香族烯烴基。羥基保護基為苄基、甲氧甲基、乙醯基、第三丁二甲基甲矽烷基、烯丙基等一般使用於有機合成反應之羥基保護基。胺基保護基為苄氧羰基、第三丁氧羰基、苄基、三氟乙醯基等一般使用於有機合成反應之胺基保護基。羧基保護基為苄基、第三丁二甲基甲矽烷基、烯丙基等一般使用於有機合成反應之羧基保護基。

本發明之以上述一般式(I)代表之化合物可如以下述方法製造。



五、發明說明 (12)



(式中 X^1 為鹵素原子、甲磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等消去取代基， Y 為 $MgBr$ 、 $MgCl$ 、 MgI 、或鋰原子， R^4 為 C_{1-6} 烷基、鹵代(C_{1-6} 烷基)基、 C_{1-6} 烷氧(C_{1-6} 烷基)基、或 C_{3-7} 環烷基， R^5 為 C_{1-6} 烷基， R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{23} 、 Q 、 Q^2 、 Q^3 、 T 、 T^2 及



五、發明說明 (13)

T³ 同如前述定義)

步驟1-1

在惰性溶劑中，氫化鈉、第三丁醇鉀等鹼類存在下縮合上述以一般式(IV)代表之苯化合物與上述以一般式(V)代表之丙酮酸酯(keto-acetic acid ester)，可製成上述以一般式(VI)代表之化合物。使用溶劑如1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、或其混合溶劑等。反應溫度一般為室溫～迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為1小時～1日。

步驟1-2

在惰性溶劑中縮合上述以一般式(VI)代表之化合物與上述以一般式(VII)代表之胼化合物或其1水合物或其鹽，並依需要以常法導入保護基於其羥基，可製成上述以一般式(III)代表之苄基吡啶衍生物。使用於縮合反應之惰性溶劑如甲苯、四氫呋喃、氯仿、甲醇、乙醇、或其混合溶劑等，鹼類如三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、甲醇鈉、乙醇鈉等。反應溫度一般為室溫～迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為1小時～1日。又所得以上述一般式(III)代表之苄基吡啶衍生物可依常法適當轉換為其鹽後使用於其次之步驟。

步驟1-3

在惰性溶劑中，胺基化鈉等鹼類存在下縮合上述以一般式(VIII)代表之二硫代碳酸酯(dithiocarbonic acid ester)化合物與上述以一般式(IX)代表之酮化合物，可製



五、發明說明 (14)

成上述以一般式(X)代表之化合物。使用於反應之惰性溶劑如甲苯等。反應溫度一般為 -20°C ～室溫，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為30分鐘～1日。

步驟1-4

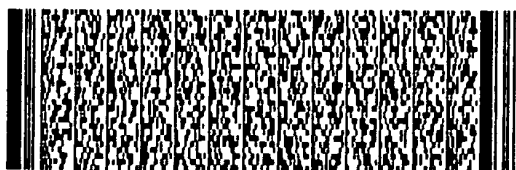
在惰性溶劑中，三乙胺、二異丙基乙胺等鹼類存在下縮合上述以一般式(X)代表之化合物與上述以一般式(VII)代表之肼化合物或其1水合物或其鹽後，依需要以常法導入保護基於其羥基，可製成上述以一般式(XI)代表之苯氧基吡唑衍生物。使用於縮合反應之惰性溶劑如乙腈等。反應溫度一般為 0°C ～迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為1小時～1日。

步驟1-5

在惰性溶劑中，使用氯氧化磷及N,N-二甲基甲醯胺將上述以一般式(XI)代表之化合物進行Vilsmeier反應，製成上述以一般式(XII)代表之吡唑醛化合物。使用於反應之溶劑如N,N-二甲基甲醯胺等。反應溫度一般為 0°C ～迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為30分鐘～1日。

步驟1-6

在惰性溶劑中縮合上述以一般式(XII)代表之化合物與上述以一般式(XIII)代表之格利雅試劑或鋰試劑，可製成上述以一般式(XIV)代表之化合物。使用於反應之惰性溶劑如四氫呋喃、二乙醚、或其混合溶劑等。反應溫度一般



五、發明說明 (15)

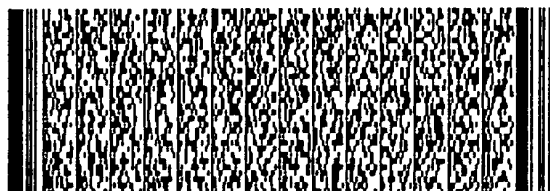
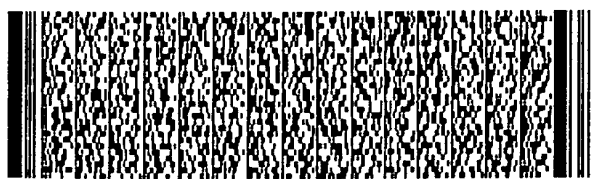
為 -78°C ~ 室溫，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為30分鐘~1日。

步驟1-7

在惰性溶劑中，鹽酸等酸存在或不存在下，使用鈀碳粉等鈀類催化劑，將上述以一般式(XIV)代表之化合物催化還原，可製成本發明之上述以一般式(III)代表之苯基吡唑衍生物；如上述以一般式(XIV)代表之化合物具有硫原子時，則依需要再於三氟醋酸及二甲硫醚(dimethyl sulfide)之水溶液中通常以 0°C ~ 迴流溫度酸處理30分鐘~1日，即可製成本發明之上述以一般式(III)代表之苯基吡唑衍生物。使用於催化還原之溶劑如甲醇、乙醇、四氫呋喃、醋酸乙酯、醋酸、異丙醇、或其混合溶劑等。反應溫度一般為室溫~迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但一般為30分鐘~1日。如因上述催化還原而 R^{23} 轉換為羥基時，則與下述步驟4相同方法導入脫離之取代基。又所得上述以一般式(III)代表之苯基吡唑衍生物可依常法適當轉換為其鹽後使用於其次之步驟。

步驟1-8

(1) 於上述以一般式(III)代表之苯基吡唑衍生物，其 Q^3 或 T^3 之任一方為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧(C_{1-6} 烷基)基、或 C_{2-7} 環烷基時，在惰性溶劑中，碳酸銀、氫化鈉等鹼類存在下，使用乙醯溴- α -D-葡萄糖將相當於上述以一般式(III)代表之苯基吡唑衍生物糖苷化，製成相當於本發明之上述以一



五、發明說明 (16)

般式(II)代表之化合物。使用於反應之惰性溶劑如四氫呋喃、二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺、或其混合溶劑等。反應溫度一般為室溫～迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但一般為1小時～1日。

(2) 於上述以一般式(III)代表之苯基吡唑衍生物，其Q³或T³之任一方為鹵代(C₁₋₆)烷基時，在惰性溶劑中，碳酸鉀等鹼類存在下，使用乙醯溴- α -D-葡萄糖將相當於上述以一般式(III)代表之苯基吡唑衍生物糖苷化，製成相當於本發明之上述以一般式(II)代表之化合物。使用於反應之惰性溶劑如四氫呋喃、乙腈、或其混合溶劑等。反應溫度一般為室溫～迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但一般為1小時～1日。

(3) 於上述以一般式(III)代表之苯基吡唑衍生物，其Q³或T³之任一方為C₂₋₆烷基、C₁₋₆烷氧(C₁₋₆烷基)基、或C₂₋₇環烷基時，在含水惰性溶劑中，氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀等鹼類及苄基三(正丁基)氯化銨、苄基三(正丁基)溴化銨、四(正丁基)硫酸氫銨等相間移動催化劑存在下，使用乙醯溴- α -D-葡萄糖將上述以一般式(III)代表之苯基吡唑衍生物糖苷化，製成相當於本發明之上述以一般式(II)代表之化合物。使用於反應之惰性溶劑如氯化甲烷、甲苯、三氯甲基苯、或其混合溶劑等。反應溫度一般為0℃～迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為30分鐘～1日。

又所得上述以一般式(II)代表之糖苷化苯基吡唑衍生物



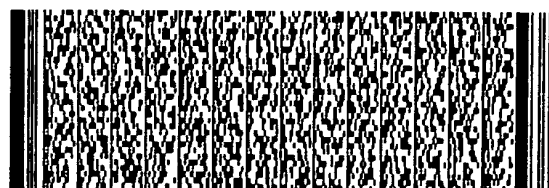
五、發明說明 (17)

可依常法適當轉換為其鹽後使用於其次之步驟。

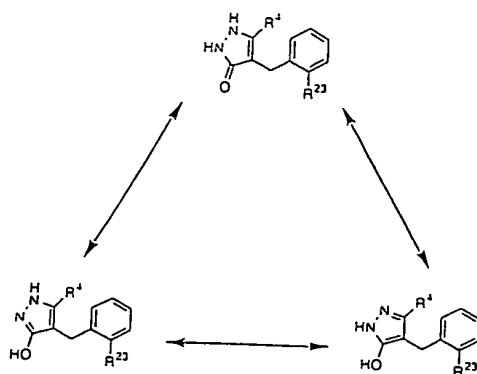
步驟1-9

上述以一般式(II)代表之化合物經加鹼水解後，依需要進行消去保護基、O-烷基化、或硝基還原，即可製成本發明之上述以一般式(I)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物。使用於水解反應之溶劑如甲醇、乙醇、四氫呋喃、水、或其混合溶劑等，鹼類如氫氧化鈉、甲醇鈉、乙醇鈉等。反應溫度一般為0℃～迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為30分鐘～1日。如上述水解後，R²³具有保護基之化合物可依常法適當處理以消去保護基。又因步驟1-7之催化還原反應而R²³轉換為羥基時，則與下述步驟4相同方法導入脫離之取代基。再者R²具有硝基之上述以一般式(I)代表之化合物，於上述反應完成後依常法，另外在醋酸乙酯等惰性溶劑中使用氧化鉑等白金類催化劑於室溫～迴流溫度催化還原30分鐘～1日，即可轉換成具有胺基之相當化合物。

又當做起始原料之本發明之上述以一般式(III)代表之化合物中R¹¹為氫原子之化合物存在如下示之3種互變異構體，因反應條件不同而改變狀態，但本發明之上述以一般式(III)代表之化合物包含下示任何狀態之化合物。

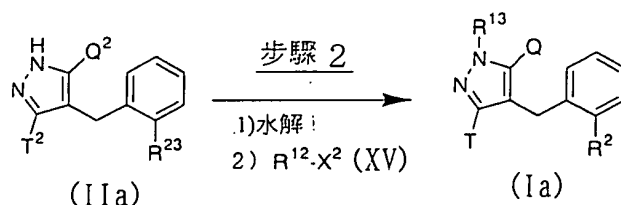


五、發明說明 (18)



(式中 R^4 及 R^{23} 如同前述定義)

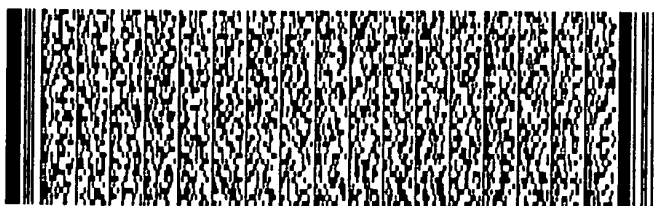
本發明之上述以一般式(I)代表之化合物中 R^1 為羥(C_{2-6} 烷基)基之化合物亦可如依下示方法製造。



(式中 X^2 為鹵素原子、甲磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等消去取代基， R^{12} 為可具有保護基之羥(C_{2-6} 烷基)基， R^{13} 為羥(C_{2-6} 烷基)基， R^2 、 R^{23} 、 Q 、 Q^2 、 T 及 T^2 同如前述定義)

步驟2

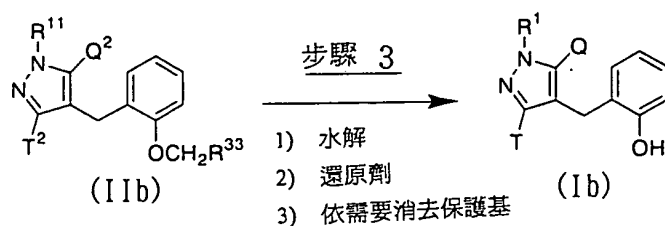
上述以一般式(IIa)代表之化合物以與上述步驟1-9相同方法水解後，使用上述以一般式(XV)代表之烷化劑，在惰性溶劑中、碳酸鉀、碳酸鈉等鹼類存在下、及依需要催化劑量碘化鈉存在下N-烷化，並如為具保護基之化合物時則依需要以常法適當處理消去保護基，即製成本發明之上述以一般式(Ia)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物。使用於N-烷化反應之惰性溶劑如乙腈、乙醇、1,2-二甲氧基乙



五、發明說明 (19)

烷、四氫呋喃、N, N-二甲基甲醯胺、二甲亞砜、或其混合溶劑等。反應溫度一般為室溫～迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為10分鐘～1日。

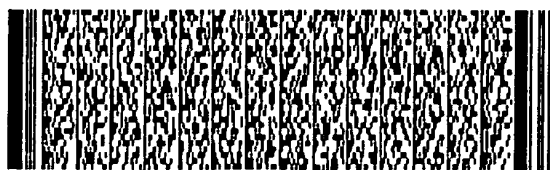
本發明之上述以一般式(I)代表之化合物中 R^2 為羥基之化合物亦可如依下示方法製造。



(式中 R^{33} 之取代基為鹵素原子、可具有保護基之羥基、可具有保護基之胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 鏈烯氧基、鹵代(C_{1-6} 烷基)基、可具有保護基之羥(C_{1-6} 烷基)基、可具有保護基之羧基、 C_{2-7} 烷氧羰基、可具有由氰基及硝基等中選取1～3個取代基之芳基， R^1 、 R^{11} 、Q及T如同前述定義)

步驟3

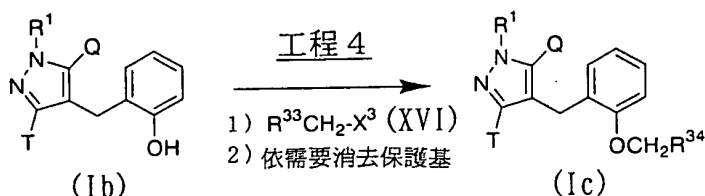
上述以一般式(IIb)代表之化合物以與上述步驟1-9相同方法水解後，在惰性溶劑中，使用鈀碳粉等鈀類催化劑進行催化還原，並依需要以常法適當處理消去保護基，製成本發明之上述以一般式(Ib)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物。使用於催化還原反應之溶劑如甲醇、乙醇、四氫呋



五、發明說明 (20)

喃、醋酸乙酯、醋酸、異丙醇、或其混合溶劑等。反應溫度一般為室溫～迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但一般為10分鐘～1日。

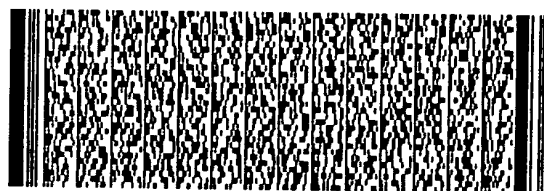
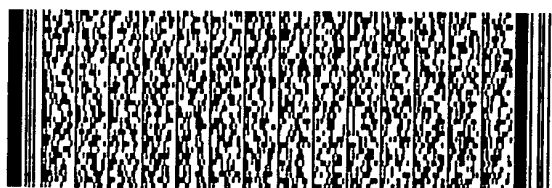
本發明之上述以一般式(I)代表之化合物中 R^2 為以一般式 $-OCH_2R^{34}-$ 或以一般式 $-OR^{34}-$ 代表之基之化合物(式中 R^{34} 之取代基為鹵素原子、羥基、胺基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 鏈烯氧基、鹵代(C_{1-6} 烷基)基、羥(C_{1-6} 烷基)基、羧基、 C_{2-7} 烷氧羰基、可具有由氟基及硝基等中選取1～3個取代基之芳基)亦可如依下示方法製造。



(式中 X^3 為鹵素原子、甲磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等消去取代基， R^1 、 R^{33} 、 R^{34} 、 Q 及 T 如同前述定義)

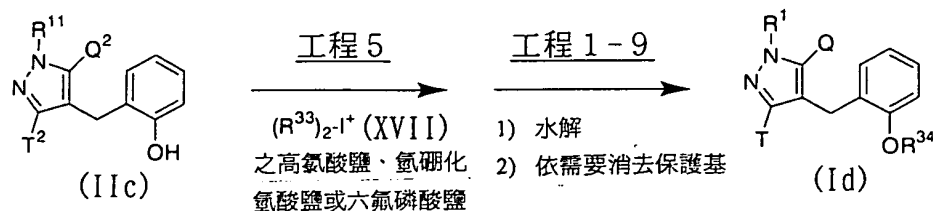
步驟4

上述以一般式(Ib)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物，使用上述以一般式(XVI)代表之烷化劑，在惰性溶劑中、碳酸銨、碳酸鉀、氫氧化鈉、二異丙基乙胺等鹼類存在下0-烷化，並如為具保護基之化合物時則依需要以常法適當處理消去保護基，即製成本發明之上述以一般式(Ic)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物。使用於0-烷化反應之惰性溶劑如乙腈、乙醇、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃、 N,N -



五、發明說明 (21)

二甲基甲醯胺、丙酮、或其混合溶劑等。反應溫度一般為 0°C ~ 迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為1小時~1日。

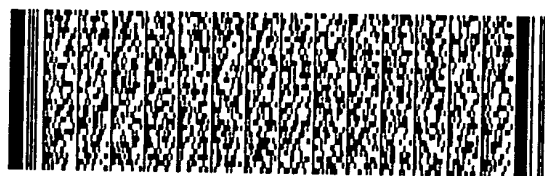


(式中 R^1 、 R^{11} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 Q 、 Q^2 、 T 及 T^2 如同前述定義)

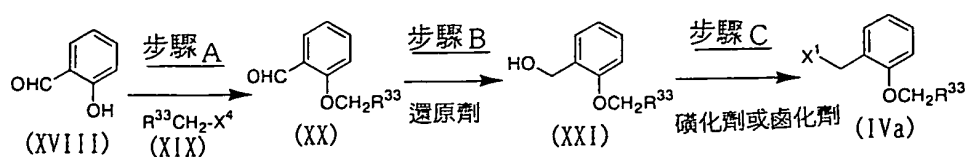
步驟5

在惰性溶劑中、銅與三乙胺等鹼類存在下，將上述以一般式(Iic)代表之糖苷化苄基吡唑衍生物與上述以一般式(XVII)代表之化合物之高氯酸鹽、硼氟化氫酸鹽、或六氟磷酸鹽進行縮合後，以與上述步驟1-9相同方法處理，可製成本發明之上述以一般式(Id)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物。使用於縮合反應之溶劑如氯化甲烷。反應溫度一般為 0°C ~ 室溫，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為1小時~1日。

於上述製造方法使用為起始物質之上述以一般式(IV)代表之化合物可依文獻記述方法或依據其方法為準之方法等製造。例如取代基 R^{23} 為以一般式 $-\text{OCH}_2\text{R}^{33}$ (式中之 R^{33} 如同前述定義) 代表之基之化合物，可如依下示方法製造。



五、發明說明 (22)



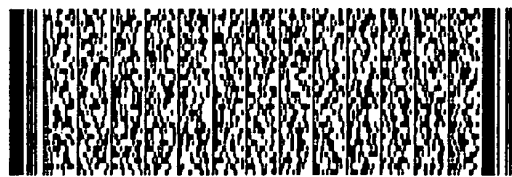
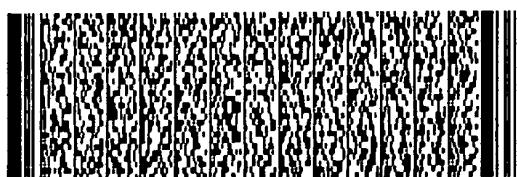
(式中 X^4 為鹵素原子、甲磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基等消去取代基， R^{33} 及 X^1 如同前述定義)

步驟A

在惰性溶劑中、碳酸鉀、碳酸鈉等鹼類存在下0-烷化上述以一般式(XVIII)代表之水楊醛與上述以一般式(XIX)代表之苄基化合物，可製成上述以一般式(XX)代表之化合物。使用於反應之惰性溶劑如乙腈、乙醇、甲醇、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、或其混合溶劑等。反應溫度一般為 0°C ～迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為1小時～1日。

步驟B

在各種溶劑中，使用硼氫化鈉、氫化鋁鋰等還原劑還原上述以一般式(XX)代表之化合物，可製成上述以一般式(XXI)代表之苄醇化合物。使用於反應之溶劑，如使用硼氫化鈉為還原劑時可舉例如甲醇、乙醇等正質子性溶劑、或其與四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷之混合溶劑等，如使用氫化鋁鋰為還原劑時可舉例如四氫呋喃、二乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、或其混合溶劑等。反應溫度一般為 0°C ～迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為1小時～1日。



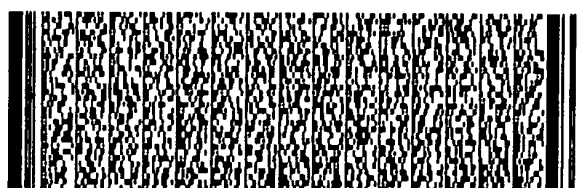
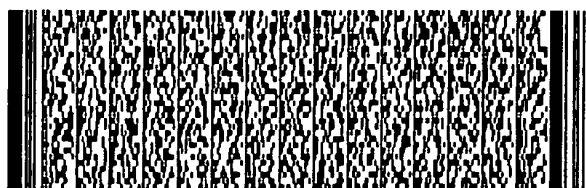
五、發明說明 (23)

步驟C

將上述以一般式(XXI)代表之化合物：(1)在惰性溶劑中，三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶等鹼類存在下，使用甲磺醯氯或對甲苯磺醯氯使其磺醯化；或(2)在惰性溶劑中或無溶劑存在下，使用三苯基磷與四氯化碳或四溴化碳使其鹵化，即製成上述以一般式(IVa)代表之苄基化合物。使用於磺醯化之溶劑，如乙腈、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、氯化甲烷、或其混合溶劑等。反應溫度一般為0℃～迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但通常為15分鐘～12小時。使用於鹵化之溶劑，如氯化甲烷、氯仿、或其混合溶劑等。反應溫度一般為室溫～迴流溫度，反應時間因使用原料、溶劑、反應溫度等而異，但一般為30分鐘～1日。

於上述製造方法製得之本發明之上述以一般式(I)代表之化合物，可使用習用分離方法如分級再結晶法、層析法等純化精製法，溶劑提取法、固相提取法等分離純化精製方法。

本發明之上述以一般式(I)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物依常法可成為其藥理學容許之鹽。此種鹽可舉例如與鹽酸、溴化氫酸、碘化氫酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸之酸加成鹽，甲酸、醋酸、甲磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、丙酸、檸檬酸、琥珀酸、酒石酸、反丁烯二酸、丁酸、草酸、丙二酸、順丁烯二酸、乳酸、蘋果酸、碳酸、麩胺酸、天門冬胺酸等有機酸之酸加成鹽，鈉鹽、鉀鹽等



五、發明說明 (24)

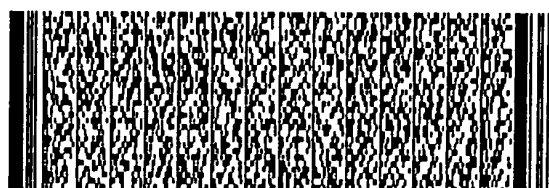
無機鹼之鹽，精胺酸、離胺酸等有機鹼之加成鹽。

又本發明之上述以一般式(I)代表之化合物包含有水或乙醇等醫藥品容許之溶劑之溶劑合物。

本發明之上述以一般式(I)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其前驅藥中具有不飽和鍵之化合物有2種幾何異構體存在，於本發明可使用順式(Z)化合物或反式(E)化合物之任一種化合物。

本發明之上述以一般式(I)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其前驅藥中，除吡喃葡萄糖氧基部分外具有不對稱碳原子之化合物有R構型化合物與S構型化合物之2種旋光異構體存在，於本發明可使用任一旋光異構體或此等旋光異構體之混合物。

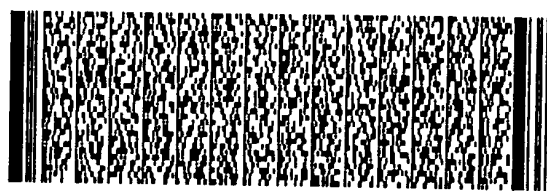
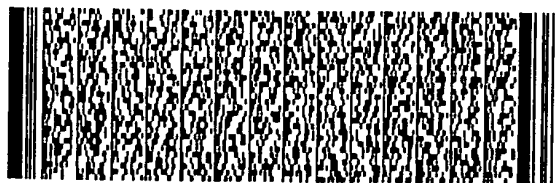
本發明之上述以一般式(I)代表之化合物之前驅藥可使用相當之鹵化物等前驅藥化試劑，依常法在上述以一般式(I)代表之化合物之中之由羥基(吡喃葡萄糖部分之羥基、及有時是存在於 R^1 或 R^2 之羥基)、環狀亞胺基(R^1 為氮原子時)、及胺基(R^3 為胺基取代芳基時)等中選取1個以上任意之基上，適當導入構成前驅藥之基後，依需要以適當常法分離精製。使用於羥基、環狀亞胺基、及胺基上之構成前驅藥之基，可舉例如 C_{2-7} 酯基、 C_{1-6} 烷氧(C_{2-7} 酯)基、 C_{2-7} 烷氧羰(C_{2-7} 酯)基、 C_{2-7} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧(C_{2-7} 烷氧羰)基、(C_{2-7} 酯氧)甲基、1-(C_{2-7} 酯氧)乙基、(C_{2-7} 烷氧羰)氧甲基、1-[(C_{2-7} 烷氧羰)氧]乙基、(C_{3-7} 環烷)氧羰氧甲基、1-[(C_{3-7} 環烷)氧羰氧]乙基等。 C_{2-7} 酯基為乙酯基、丙酯基、丁酯



五、發明說明 (25)

基、異丁醯基、戊醯基、第三戊醯基、己醯基等碳原子數 2~7 之直鏈或支鏈醯基。 C_{1-6} 烷氧(C_{2-7} 醯)基為被上述 C_{1-6} 烷氧基取代之上述 C_{2-7} 醯基， C_{2-7} 烷氧羰(C_{2-7} 醯)基為被上述 C_{2-7} 烷氧羰基取代之上述 C_{2-7} 醯基， C_{1-6} 烷氧(C_{2-7} 烷氧羰)基為被上述 C_{1-6} 烷氧基取代之上述 C_{2-7} 烷氧羰基，(C_{2-7} 醯氧)甲基為被上述 C_{2-7} 醯基 O-取代之羥甲基，1-(C_{2-7} 醯氧)乙基為被上述 C_{2-7} 醯基 O-取代之 1-羥乙基，(C_{2-7} 烷氧羰)氧甲基為被上述 C_{2-7} 烷氧羰基 O-取代之羥甲基，1-[(C_{2-7} 烷氧羰)氧]乙基為被上述 C_{2-7} 烷氧羰基 O-取代之 1-羥乙基。又(C_{3-7} 環烷)氧羰基為具有上述 C_{3-7} 環烷基之環狀烷氧羰基，(C_{3-7} 環烷)氧羰氧甲基為被上述 (C_{3-7} 環烷)氧羰基 O-取代之羥甲基，1-[(C_{3-7} 環烷)氧羰氧]乙基為被上述 (C_{3-7} 環烷)氧羰基 O-取代之 1-羥乙基。

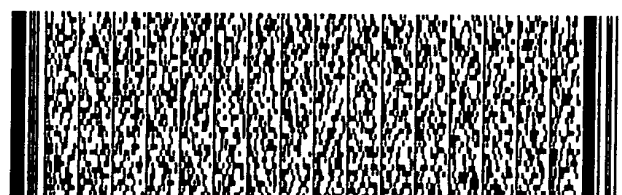
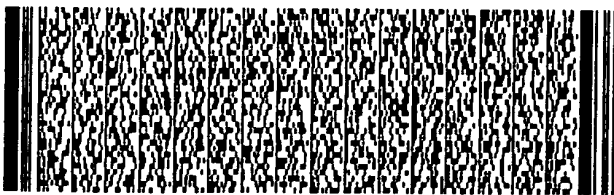
本發明之上述以一般式(I)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物在下述抑制人 SGLT1 活性作用確認試驗中表現強力之抑制人 SGLT1 活性作用，並在使用大白家鼠之抑制血糖值上升作用確認試驗中發揮優異之抑制血糖值上升作用。因此，本發明之上述以一般式(I)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物在小腸表現優異之抑制人 SGLT1 活性作用並能顯著抑制血糖值之上升。是故本發明之上述以一般式(I)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物及其前驅藥當做與小腸 SGLT1 活性相關之如糖尿病、糖尿病性併發症(如視網膜症、神經障礙、腎症、潰瘍、大血管症)、肥胖症、高胰島素血症、糖代謝異常、高脂血症、高膽固醇血症、高三



五、發明說明 (26)

酸甘油酯血症、脂肪代謝異常、動脈粥樣化性動脈硬化症、高血壓、瘀血性心力衰竭、浮腫、高尿酸血症、痛風等因高血糖症所引起疾病之預防或治療藥時極為有用。

又本發明之化合物可適當組合SGLT1活性抑制劑以外之至少1種藥劑而使用。可與本發明之化合物組合使用之藥劑，如胰島素敏感性增強藥、吸收糖抑制藥、縮二胍藥、胰島素分泌促進藥、SGLT2活性抑制藥、胰島素或胰島素類似物、胰高血糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激藥、三肽分解酶II抑制藥、二肽分解酶IV抑制藥、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制藥、糖原磷酸酶抑制藥、葡糖-6-磷酸脂酶抑制藥、果糖二磷酸酶抑制藥、丙酮酸脫氫酶抑制藥、肝糖新生抑制藥、D-手肌醇、糖原合成酵素激酶-3抑制藥、胰高血糖素樣胜肽-1、血糖素樣胜肽-1類似物、血糖素樣胜肽-1激動(興奮)劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素激動劑、醛糖還原酶抑制藥、終端聚糖抑制藥、蛋白質激酶C抑制藥、 γ -胺基丁酸受體拮抗劑、鈉途徑拮抗劑、轉錄因子NF- κ B抑制藥、脂質過氧化酶抑制藥、N-乙酰化- α -連結酸性二肽分解酶抑制藥、胰島素樣生長因子-I、血小板來源生長因子(PDGF)、血小板來源生長因子(PDGF)類似物(如PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮增殖因子(EGF)、神經生長因子、肉毒鹼衍生物、尿(嘧啶核)苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、bimoclomol、sulodexide、Y-128、羥甲基戊二醯輔酶A還原酶抑制藥、fibrate類化合物、 β_3 -腎上腺素受體激動



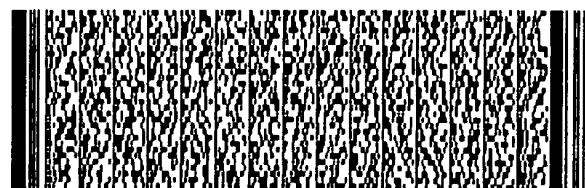
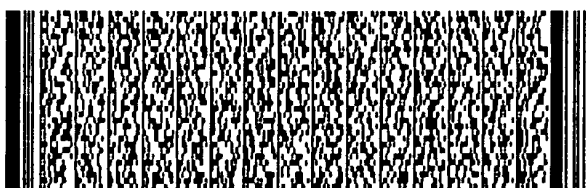
五、發明說明 (27)

劑、乙醯輔酶A：膽固醇乙醯基轉移酶抑制藥、丙丁酚、甲狀腺受體激動劑、膽固醇吸收抑制藥、脂酶抑制藥、微粒體三酸甘油脂轉化蛋白質抑制藥、脂加氧酶抑制藥、肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制藥、角鯊烯合成酶抑制藥、低比重脂蛋白受體增強藥、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附藥、鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制藥、膽固醇酯轉移蛋白抑制藥、食慾抑制藥、血管緊張素轉換酶抑制藥、中性肽鏈內切酶抑制藥、血管緊張素II受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制藥、內皮素受體激動劑、利尿藥、鈣離子拮抗劑、血管擴張性降血壓藥、交感神經阻斷劑、中樞性降血壓藥、 α_2 -腎上腺素受體激動劑、抗血小板藥、尿酸生成抑制藥、尿酸排泄促進藥、及尿酸性化藥等。

本發明之化合物與1種或以上之上述藥劑組合使用時，本發明包括當做同一製劑同時投藥、當做各別製劑由相同或不同投藥途徑同時投藥、及當做各別製劑由相同或不同投藥途徑間隔投藥等投藥形式，而本發明之化合物與上述藥劑組合而成之醫藥亦包括如上述當做同一製劑之投藥形式及當做組合各別製劑之投藥形式。

本發明之化合物與1種或以上之上述藥劑適當組合使用而獲得對上述疾病之預防或治療上有相加效果以上之有利效果。又與單獨使用時比較，可減少其使用量，並可避免或減輕SGLT1活性抑制劑以外併用藥劑之副作用。

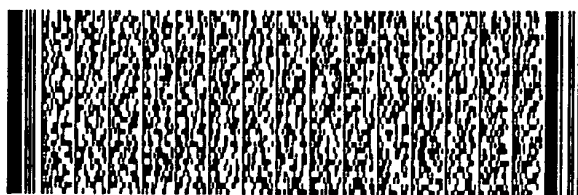
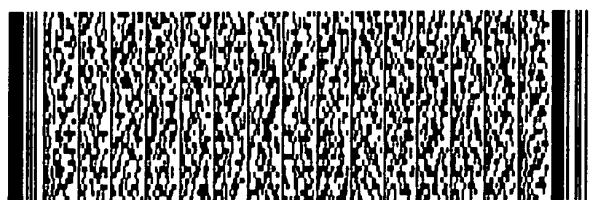
以下例示組合使用藥劑之具體化合物及適合處理之疾病，但本發明之內容並不限定於此等，而具體化合物包括



五、發明說明 (28)

其遊離體或別的藥理學容許之鹽。

胰島素敏感性增強藥可舉例如triglitazone、pyoglitazone HCl、lociglitazone maleate、gluglitazone Na、GI-262570、isaglitazone、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、siglitazone、englitazone Na、NIP-221等過氧化酶體增殖藥活化受體 γ 激動劑，GW-9578、BM-170744等過氧化酶體增殖藥活化受體 α 激動劑，GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等過氧化酶體增殖藥活化受體 α/γ 激動劑，ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、bexarotene等維生素A酸(retinoid)X受體激動劑，及reglixane、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等其他胰島素敏感性增強藥。胰島素敏感性增強藥特別有利於治療糖尿病、糖尿病性併發症、肥胖症、高胰島素血症、糖代謝異常、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝異常、動脈粥樣化性動脈硬化症等，同時由於在末梢(神經)改善胰島素刺激傳達機制異常，而促進血液中葡萄糖攝取組織以降低血糖值，故對糖尿病、高胰島素血症、糖代謝異常之治療更好。

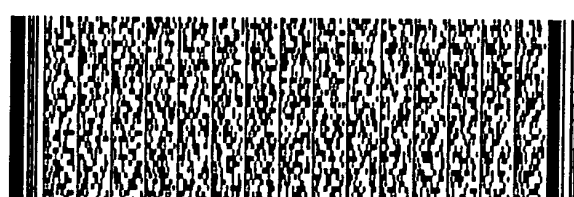
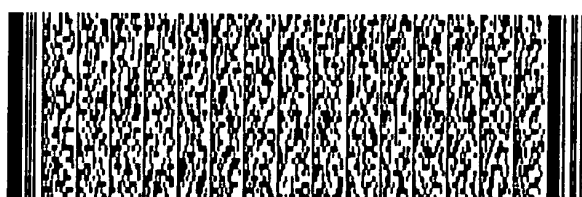


五、發明說明 (29)

糖吸收抑制劑可舉例如抑葡糖苷酶(acarbose)、voglibose、miglitol、CKD-711、emiglitate、MDL-25,637、camiglibose、MDL-73,945等 α -葡糖苷酶抑制藥，AZM-127等 α -澱粉酶抑制藥等。糖吸收抑制劑特別有利於治療糖尿病、糖尿病性併發症、肥胖症、高胰島素血症、糖代謝異常，同時由於抑制食物中所含碳水化合物在消化器官中進行酵素消化，而抑制或延緩體內吸收葡萄糖，故對糖尿病、糖代謝異常之治療更好。

縮二胍藥可舉例如苯乙雙胍(phenformin)、buformin HCl(鹽酸福明)、methoformin HCl(鹽酸甲福明)等。縮二胍藥特別有利於治療糖尿病、糖尿病性併發症、高胰島素血症、糖代謝異常，同時由於以在肝臟抑制糖之新生、在組織促進嫌氣性解糖作用、及在末梢(神經)改善胰島素抗性改善作用等而降低血糖值，故對糖尿病、高胰島素血症、糖代謝異常之治療更好。

胰島素分泌促進藥可舉例如甲苯磺丁脲(tolbutamide)、氯磺丙脲(chloropropamide)、甲磺氮草脲(tolazamide)、醋磺環己脲(acetohexamide)、glycuro-pyramide、格列本脲乙磺己脲(glibenclamide)、甲磺咯脲(gliclazide)、1-丁基-3-間胺鹽尿素(1-butyl-3-metanilylurea)、carbutamide、甲磺冰脲(glibornuride)、吡磺環己脲(glipzide)、環甲苯脲(gliquidone)、glisoxapide、glybuthiazol、glybuzole、glyheximide、glimidine Na、



五、發明說明 (30)

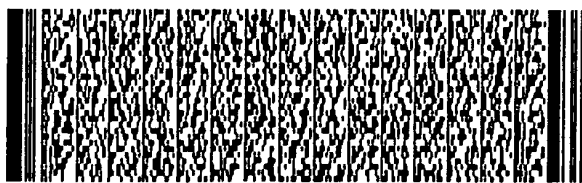
glypinamide、phenbutamide、甲磺環己脲 (tolcyclamide)、glimepiride、nateglinide、mitiglinide Ca-hydrate、repaglinide 等。胰島素分泌促進藥特別有利於治療糖尿病、糖尿病性併發症、糖代謝異常，同時由於作用於胰臟 β 細胞以增加胰島素分泌而降低血糖值，故對糖尿病、糖代謝異常之治療更好。

SGLT2 活性抑制劑可舉例如 T-1095、及日本公開專利公報第平 10-237089 號、日本公開專利公報第 2001-288178 號、專利公報 W001/16147、專利公報 W001/27128、專利公報 W001/68660、專利公報 W001/74834、專利公報 W001/74835、專利公報 W002/28872 等記載之化合物。

SGLT2 活性抑制劑特別適合於糖尿病、糖尿病性併發症、肥胖症、高胰島素血症、及糖代謝異常等之治療，同時由於抑制腎臟泌尿小管再吸收葡萄糖而減低血糖值，故對糖尿病、肥胖症、高胰島素血症、及糖代謝異常之治療更好。

胰島素或胰島素類似物可舉例如人胰島素、人胰島素類似物、動物來源胰島素、人或動物來源胰島素類似物等。胰島素製劑特別有利於治療糖尿病、糖尿病性併發症、糖代謝異常，同時對糖尿病、糖代謝異常之治療更好。

胰高血糖素受體拮抗劑如 BAY-27-9955、NNC-92-1687、胰島素受體激酶刺激藥如 TER-17411、L-783281、KRX-613，三肽基肽酶 II 抑制藥如 UCL-1397，二肽基肽酶 IV 抑制藥如 NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98，蛋白質酪



五、發明說明 (31)

胺酸磷酸酶1B抑制藥如PTP-112、OC-86839、PNU-177496，糖原磷酸酶抑制藥如NN-4201、CP-368296，果糖二磷酸酶抑制藥如R-132917，丙酮酸脫氫酶抑制藥如AZD-7545，肝糖新生抑制藥如FR-225659，胰高血糖素樣胜肽-1類似物如exendin-4、CJC-1131，血糖素樣胜肽-1激動(興奮)劑如AZM-134、LY-315902，香樹素、香樹素類似物、及香樹素激動劑如pramlintide acetate。以上各藥劑及葡糖-6-磷酸脂酶抑制藥、D-手肌醇、糖原合成酵素激酶-3抑制藥、胰高血糖素樣胜肽-1等特別有利於治療糖尿病、糖尿病性併發症、高胰島素血症、糖代謝異常，同時對糖尿病、糖代謝異常之治療更好。

醛糖還原酶抑制藥可舉例如ascobyl gamolenate、tolrestat、依帕司他(epalrestat)、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、fidarestat、sorvinyl、ponalrestat、risarestat、zenarestat、minalrestat、methosorvinyl、AL-1567、imirestat、M-16209、TAT、AD-5467、zopolrestat、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、lindolrestat等。醛糖還原酶抑制藥由於抑制醛糖還原酶使在糖尿病性併發症組織發生持續性高血糖狀態聚醇代謝途徑亢進而蓄積之過剩細胞內山梨糖醇濃度降低，故特別有利於糖尿病性併發症之治療。

終端聚糖(advanced glycation)抑制藥如維生素B₆胺(pyridoxamine)、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、



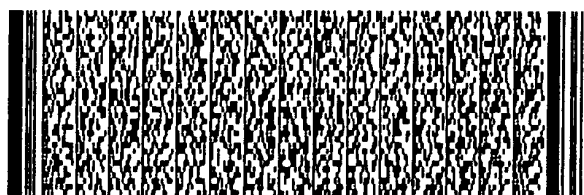
五、發明說明 (32)

pimagedine HCl 等。終端聚糖抑制藥由於抑制在糖尿病狀態因持續性高血糖狀態亢進之終端聚糖物生成而減輕細胞損傷，故特別有利於糖尿病性併發症之治療。

蛋白質激酶C抑制藥如LY-333531、midostaurin等。蛋白質激酶C抑制藥由於抑制在糖尿病狀態因持續性高血糖狀態亢進之蛋白質激酶C活性，故特別有利於糖尿病性併發症之治療。

γ -胺基丁酸受體拮抗劑如topiramate，鈉途徑拮抗劑如鹽酸美西律(mexiletine HCl)、oxcarbazepine等，轉錄因子NF- κ B抑制藥如dexlipotam，脂質過氧化酶抑制藥如tirilazad mesylate、N-乙醯化- α -連結酸性二肽酶抑制藥如GPI-5693，肉毒鹼衍生物如肉毒鹼、levacecarmine HCl、氯化左旋肉毒鹼(levocarnitine chloride)、左旋肉毒鹼(levocarnitine)、ST-261等。以上各藥劑及胰島素樣生長因子-I、血小板來源生長因子、血小板來源生長因子類似物、上皮增殖因子、神經生長因子、尿(嘧啶核)苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、bimoclomol、sulodexide、Y-128等特別有利於糖尿病性併發症之治療。

羥甲基戊二醯輔酶A還原酶抑制藥可舉例如vastatin Na、pravastatin Na、洛伐他丁(lovastatin)、新伐他丁(simvastatin)、fluvastatin Na、atorvastatin Ca-trihydrate、SC-4533355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、



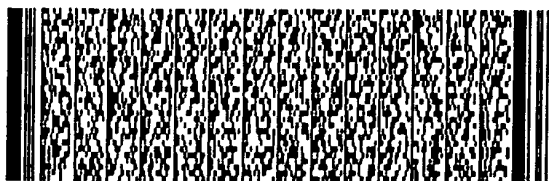
五、發明說明 (33)

BAY-x-2678、BAY-10-2987、pitavastatin Ca、rosuvastatin Ca、colestolone、dalvastatin、acitamate、mevastatin、crilvastatin、BMS-180431、BMV-21950、glenvastatin、carvastatin、BMV-22089、bervastatin等。羥甲基戊二醯輔酶A還原酶抑制藥特別有利於治療高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝異常、動脈粥樣化性動脈硬化症，並由於抑制羥甲基戊二醯輔酶A還原酶使血中膽固醇降低，故更適合高脂血症、高膽固醇血症、動脈粥樣化性動脈硬化症之治療。

fibrate類化合物可舉例如bezafibrate、beclobrate、binifibrate、環丙貝特(ciprofibrate)、clinofibrate、clofibrate、clofibrate Al、clofibric acid、etofibrate、fenofibrate、gemfibrozil、nicofibrate、pirifibrate、ronifibrate、simfibrate、茶貝特(theofibrate)、AHL-157等。

fibrate類化合物特別有利於治療高胰島素血症、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝異常、動脈粥樣化性動脈硬化症，並由於在肝臟活化脂蛋白脂酶及促進脂肪酸氧化以降低血中三酸甘油酯，故更適合高脂血症、高三酸甘油酯血症、動脈粥樣化性動脈硬化症之治療。

β_3 -腎上腺素受體激動劑可舉例如BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-

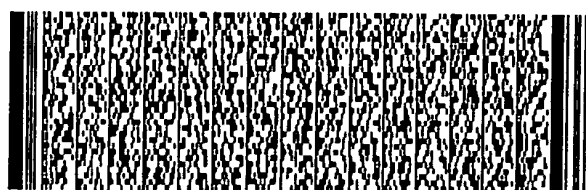


五、發明說明 (34)

37344、CP-331679、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等。 β_3 -腎上腺
素受體激動劑特別有利於治療肥胖症、高胰島素血症、高
脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝異
常，並由於刺激脂肪 β_3 -腎上腺素受體促進脂肪酸氧化以
消耗熱能，故更適合肥胖症、高胰島素血症之治療。

乙醯輔酶A：膽固醇乙醯基轉移酶抑制藥可舉例如
NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-73482、
U-76807、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-28654、YIC-
C8-434、avasimibe、CI-976、RP-64477、F-1394、
eldasimibe、CS-505、CL-283546、YM-17E、lecimibe、
447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、
eflucimibe等。乙醯輔酶A：膽固醇乙醯基轉移酶抑制藥
特別有利於治療高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯
血症、脂肪代謝異常，並由於抑制乙醯輔酶A：膽固醇乙
醯基轉移酶以降低血中膽固醇，故更適合高脂血症、高膽
固醇血症之治療。

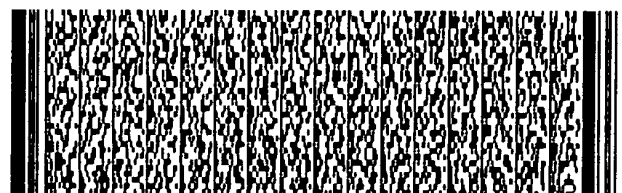
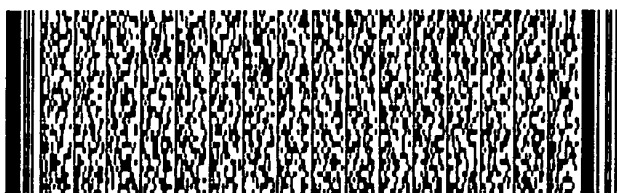
甲狀腺受體激動劑如碘甲腺胺酸鈉(liothyronine
Na)、左旋甲狀腺素鈉(levothyroxine Na)、KB-2611，膽



五、發明說明 (35)

固醇吸收抑制藥如ezetimibe、SCH-48461，脂酶抑制藥如oristat、ATL-962、AZM-131、RED-103004，肉鹼棕櫚醯基轉移酶抑制藥如etomoxir，角鯊烯合成酶抑制藥如SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856等，菸鹼酸衍生物如菸鹼酸、菸鹼胺、菸酸環己醇酯、菸酸戊四醇酯、氧甲吡嗪(acipimox)、硝菸酯(nicorandil)等，膽汁酸吸附藥如膽苯烯胺(cholestyramine)、cholestyrane、colesevelam HCl、GT-102-279等，鈉共軛膽汁酸轉移因子抑制藥如264W94、S-8921、SD-5613，膽固醇酯轉移蛋白抑制藥如PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等。以上各藥劑及丙丁酚、微粒體三酸甘油酯轉化蛋白質抑制藥、脂加氧酶抑制藥、低比重脂蛋白受體增強藥等特別有利於治療高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝異常。

食慾抑制藥可舉例如一元胺再吸收抑制藥、血清素再吸收抑制藥、釋放血清素刺激藥、血清素激動劑(尤其5HT_{2C}-激動劑)、去甲腎上腺素再吸收抑制藥、釋放去甲腎上腺素刺激藥、 α_1 -腎上腺素受體激動劑、 β_2 -腎上腺素受體激動劑、多巴胺激動劑、木麻酚酸受體激動劑、 γ -胺基丁酸受體激動劑、H₃-組胺受體激動劑、L-組胺酸、萊普亭(leptine)、萊普亭類似物、萊普亭受體激動劑、黑皮質素受體激動劑(尤其MC3-R激動劑、MC4-R激動劑)、 α -黑素細胞刺激荷爾蒙、古柯鹼及安非他命調節轉錄物、桃



五、發明說明 (36)

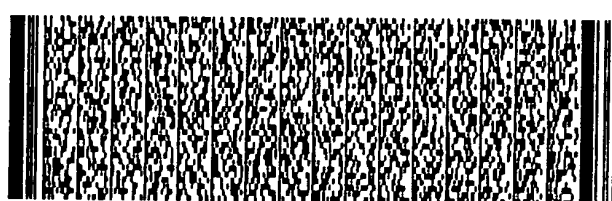
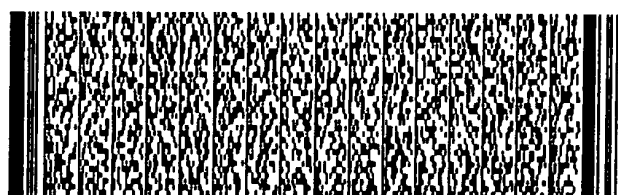
花心木蛋白質、腸抑制素激動劑、降血鈣素、降血鈣素基因相關胜肽、蠶素、縮膽囊素激動劑(尤其CCK-A激動劑)、促腎上腺皮質激素釋放荷爾蒙、促腎上腺皮質激素釋放荷爾蒙類似物、尿皮質素、生長激素抑制素、生長激素抑制素類似物、生長激素抑制素受體激動劑、腦下垂體腺苷酸環化酶活化胜肽、腦來源神經生長因子、睫狀神經營養因子(ciliary neurotrophic factor)、促甲狀腺激素釋放荷爾蒙、神經降壓肽、sauvagine、神經肽Y拮抗劑、opioid peptide拮抗劑、咖啡鹼拮抗劑、黑素濃縮荷爾蒙受體激動劑、agouti相關蛋白質抑制劑、木蝴蝶苷受體拮抗劑等。具體而言，一元胺再吸收抑制藥如mazindol、血清素再吸收抑制藥如鹽酸右芬氟拉明(dexfenfluramine HCl)、芬氟拉明/氟苯丙胺(fenfluramine)、sibutramine HCl、馬來酸氟戊肟胺/氟甲沙明(flvoxamine maleate)、sertraline HCl等，血清素激動劑如inotriptan、(+)-norfenfluramine(諾氟拉明)，去甲腎上腺素再吸收抑制藥如bupropione、GW-320659，釋放下甲腎上腺素刺激藥如rolipram、YM-992， β_2 -腎上腺素受體激動劑如安非他命(苯導丙胺)、右旋安非他命、苯丁胺、苄甲苯丙胺、偏安非他命、苯甲二嗎啉、苯甲嗎啉、安非潑拉酮(diethylpropion)、苯基丙醇胺、clobenzorex，多巴胺激動劑如ER-230、doprexin、甲磺酸溴隱亭(bromocriptine mesylate)，木麻酚酸受體激動劑如rimonabant， γ -胺基丁酸受體激動劑如topiramate， H_3 -



五、發明說明 (37)

組胺受體激動劑如GT-2394，萊普亭、萊普亭類似物、萊普亭受體激動劑如LY-355101，縮膽囊素激動劑(尤其CCK-A激動劑)如SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378，神經肽Y拮抗劑如SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等。食慾抑制藥特別有利於治療糖尿病、糖尿病性併發症、肥胖症、糖代謝異常、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝異常、動脈粥樣化性動脈硬化症、高血壓、瘀血性心力衰竭、浮腫、高尿酸血症、痛風等，並由於在中樞食慾調節系中促進或抑制腦一元胺及生理活性胜肽之作用以抑制食慾、減少熱能之攝取，故更適合肥胖症之治療。

血管緊張素轉換酶抑制藥可舉例如甲巯丙脯酸/卡托普利(captopril)、恩納普利(enalapril maleate)、alacepril、delapril HCl、雷米普利(ramipril)、賴諾普利(lisinopril)、imidapril HCl、洛丁新片(lotensin=benazepril HCl)、seronapril 1水合物、cilazapril、fosinopril Na、perindopril erbumine、calcium moveltipril、kinapril HCl、spirapril HCl、temocapril HCl、trandolapril、calcium zofenopril、moexipril HCl、rentiapril等。血管緊張素轉換酶抑制藥特別有利於治療糖尿病性併發症、高血壓。



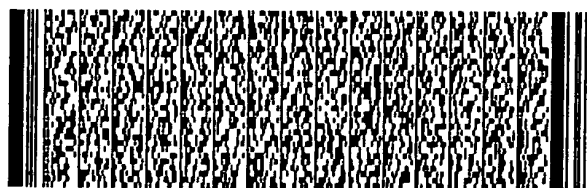
五、發明說明 (38)

中性肽鏈內切酶抑制藥如omapatrilat、MDL-100240、fasidotril、sapatrilat、GW-660511X、mixanpril、SA-7060、E-4030、SLV-306、ecadotril等。中性肽鏈內切酶抑制藥特別有利於治療糖尿病性併發症、高血壓。

血管緊張素II受體拮抗劑如candesartan cilexetil、candesartan cilexetil/hydrochlorothiazide、losarten K、eprosartan mestlate、valsarten、telmisartan、irbesarten、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、olmesartan、tasosartan、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等。血管緊張素II受體拮抗劑特別有利於治療糖尿病性併發症、高血壓。

內皮素轉換酶抑制藥如CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等，內皮素受體拮抗劑如L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、sitaxsentan、BMS-193884、darusentan、TBC-3711、bosentan、tezosentan Na、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、enlasentan、BMS-207940等。此等藥劑有利於治療糖尿病性併發症、高血壓，並特別適合於高血壓之治療。

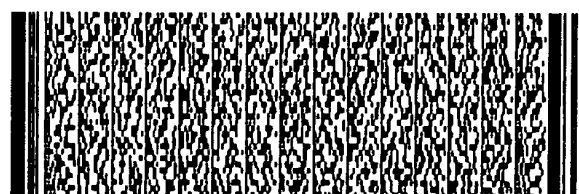
利尿藥可舉例如氯噻酮(chlorthalidone)、metolazone、環戊氯噻嗪(cyclopenthiazide)、三氯甲哌噻嗪(trichlor-methazide)、氫氯噻嗪



五、發明說明 (39)

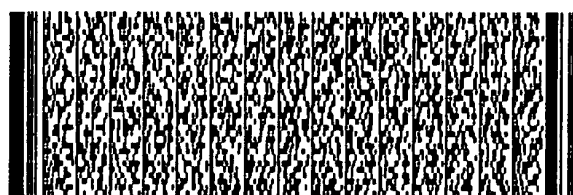
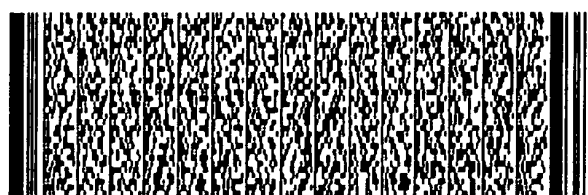
(hydrochlorthiazide)、氫氟噻嗪(hydrofluthiazide)、benzylhydrochlorthiazide、penflutizide、甲氯噻嗪(methychlothiazide)、吲達胺(indapamide)、麴帕胺(tripamide)、mecluside、阿佐噻米(azosemide)、ethacrynic acid、torasemide、吡咯他尼(piretanide)、呋噻米(furosemide)、丁尿胺(bumetanide)、meticrane、potassium canrenoate、螺內酯(spiroinolactone)、氯苯蝶啶(triamterene)、胺苯鹼、cicletanine HCl、LLU- α 、PNU-80873A、異山梨酯(isosorbide)、D-甘露醇、D-山梨糖醇、果糖、甘油、乙醯唑胺(acetazolamide)、metazolamide、FR-179544、OPC-31260、lixivaptan、conivaptan HCl等。利尿藥有利於治療糖尿病性併發症、高血壓、瘀血性心力衰竭、浮腫等，並由於增加排尿量以降低血壓、改善浮腫，故特別適合於高血壓、瘀血性心力衰竭、浮腫之治療。

鈣離子拮抗劑可舉例如aranidipine、efonidipine HCl、尼卡地平/鹽酸硝苯苳胺(nicardipine HCl)、barnidipine HCl、benidipine HCl、manidipine HCl、cilnidipine、尼索地平/硝苯異丙啉(nisoldipine)、尼群地平/硝苯乙吡啉(nitrendipine)、nifedipine、nilvadipine、費樂地平/二氯苯吡啉(felodipine)、amlodipine besilate、pranidipine、lercanidipine HCl、依拉地平(isradipine)、ergodipine、azelnidipine、樂息平(lacidipine)、vatanidipine



五、發明說明 (40)

HCl、lemildipine、鹽酸地爾硫卓(diltiazem HCl)、clentiazem maleate、鹽酸維拉帕米(verapamil HCl)、S-verapamil、fasudil HCl、鹽酸苳丙洛(bepriidil HCl)、鹽酸甲氧帕米(gallopamil HCl)等。血管擴張性降血壓藥如吲達胺(indapamide)、todrarazine HCl、鹽酸海卓拉肼/鹽酸肼苳噻嗪(hydralazine HCl)、cadralazine、布酞嗪/己脞酞嗪(budralazine)等。交感神經阻斷劑如amosuralol HCl、鹽酸特拉唑嗪/鹽酸四喃唑嗪(terazosin HCl)、鹽酸布那唑嗪(bunazosin HCl)、鹽酸布拉唑嗪/鹽酸哌唑嗪(prazosin HCl)、甲磺酸多沙唑嗪(doxazosin mesylate)、普萘洛爾/萘氧丙醇胺(propranolol HCl)、atenolol、酒石酸美多普洛/甲氧乙心安(metoprolol tartrate)、carvedilol、niprotilol、鹽酸塞利路爾(celiprolol HCl)、nebivolol、betaxolol HCl、pindolol、鹽酸特他洛爾(tertatolol HCl)、貝凡洛爾(bevantolol)、馬來酸噻嗎洛爾(timolol maleate)、carteolol HCl、富馬酸比索洛爾(bisoprolol hemifumarate)、丙二酸波吡洛爾(bopindolol malonate)、硫酸噴布洛爾/硫酸戊丁心安(penbutolol sulfate)、鹽酸醋丁洛爾(acebutolol HCl)、tilisolol HCl、納多洛爾/萘多醇(nadolol)、烏拉地爾(urapidil)、吲哚拉明(indoramin)等。中樞性降血壓藥如利血平(reserpine)。 α_2 -腎上腺素受體激動劑如colnidine HCl、甲基苳丙胺酸/甲基多巴



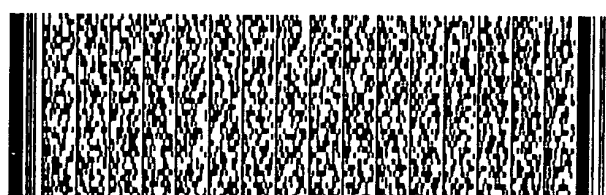
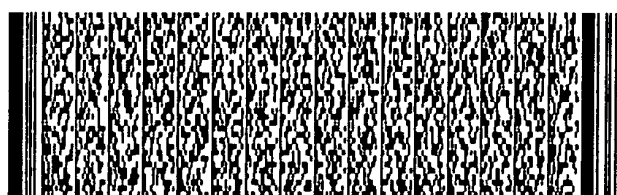
五、發明說明 (41)

(methyldopa)、CHF-1035、胍那苳/氯苯胺胍(guanabenz acetate)、鹽酸胍法新/鹽酸氯苯乙胍(guafacine HCl)、moxonidine、洛非西定(lofexidine)、talipexole HCl等。以上各藥劑特別適合治療高血壓。

抗血小板藥如鹽酸噻氯匹定(ticlopidine HCl)、雙嘧達莫/二吡待摩(dipyridamole)、cilostazol、二十五酸乙酯(ethyl icosapentate)、sarpogretate HCl、二鹽酸地拉齊普/二鹽酸雙酯嗪(dilazep 2HCl)、唑嘧胺(trapidil/trapymin)、beraprost Na、阿士比林等。抗血小板藥特別有用於治療動脈粥樣化性動脈硬化症、瘀血性心力衰竭。

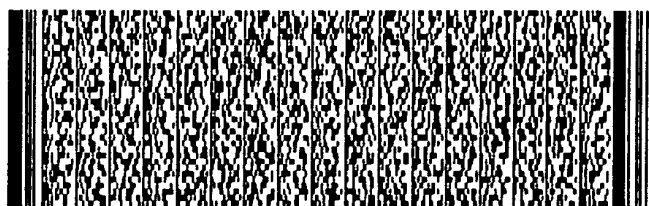
尿酸生成抑制劑如別嘌醇(allopurinol)、oxypurinol等，尿酸排泄促進藥如苯溴馬隆/苯溴香豆酮(benzbromarone)、丙磺舒/二丙苯磺胺(probenecid)等，尿酸鹼性化藥如碳酸氫鈉、檸檬酸鉀、檸檬酸鈉等。以上各藥劑特別適合治療高尿酸血症、痛風。

如與SGLT1活性抑制劑以外之藥劑組合使用時，於治療糖尿病最好由胰島素敏感性增強藥、吸收糖抑制藥、縮二胍藥、胰島素分泌促進藥、SGLT2活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、胰高血糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激藥、三肽基肽酶II抑制藥、二肽基肽酶IV抑制藥、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制藥、糖原磷酸酶抑制藥、葡萄糖-6-磷酸脂酶抑制藥、果糖二磷酸酶抑制藥、丙酮酸脫氫酶抑制藥、肝糖新生抑制藥、D-手肌醇、糖原合成酵素激



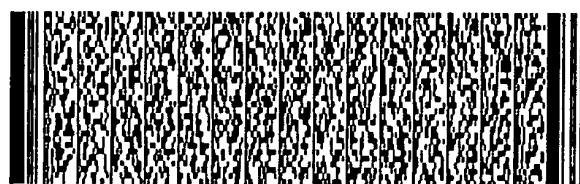
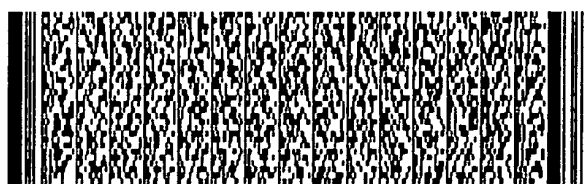
五、發明說明 (42)

酶-3 抑制藥、胰高血糖素樣胜肽-1、血糖素樣胜肽-1 類似物、血糖素樣胜肽-1 激動劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素激動劑、及食慾抑制藥等組成群中至少選取1種藥劑組合使用較好，而由胰島素敏感性增強藥、吸收糖抑制藥、縮二脲藥、胰島素分泌促進藥、SGLT2 活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、胰高血糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激藥、三肽基肽酶II 抑制藥、二肽基肽酶IV 抑制藥、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B 抑制藥、糖原磷酸酶抑制藥、葡糖-6-磷酸脂酶抑制藥、果糖二磷酸酶抑制藥、丙酮酸脫氫酶抑制藥、肝糖新生抑制藥、D-手肌醇、糖原合成酵素激酶-3 抑制藥、胰高血糖素樣胜肽-1、血糖素樣胜肽-1 類似物、血糖素樣胜肽-1 激動劑、香樹素、香樹素類似物、及香樹素激動劑等組成群中至少選取1種藥劑組合使用更好，並由胰島素敏感性增強藥、吸收糖抑制藥、縮二脲藥、胰島素分泌促進藥、SGLT2 活性抑制劑、及胰島素或胰島素類似物等組成群中至少選取1種藥劑組合使用最好。同樣於治療糖尿病性併發症由胰島素敏感性增強藥、吸收糖抑制藥、縮二脲藥、胰島素分泌促進藥、SGLT2 活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、胰高血糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激藥、三肽基肽酶II 抑制藥、二肽基肽酶IV 抑制藥、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B 抑制藥、糖原磷酸酶抑制藥、葡糖-6-磷酸脂酶抑制藥、果糖二磷酸酶抑制藥、丙酮酸脫氫酶抑制藥、肝糖新生抑制藥、D-手肌醇、糖原合成酵素激酶-3 抑制藥、胰高血糖素



五、發明說明 (43)

樣胜肽-1、血糖素樣胜肽-1類似物、血糖素樣胜肽-1激動劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素激動劑、醛糖還原酶抑制藥、終端聚糖抑制藥、蛋白質激酶C抑制藥、 γ -胺基丁酸受體拮抗劑、鈉途徑拮抗劑、轉錄因子NF- κ B抑制藥、脂質過氧化酶抑制藥、N-乙酰化- α -連結酸性二肽酶抑制藥、胰島素樣生長因子-I、血小板來源生長因子、血小板來源生長因子類似物、上皮增殖因子、神經生長因子、肉毒鹼衍生物、尿(嘧啶核)苷、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、EGB-761、bimoclomol、sulodexide、Y-128、血管緊張素轉換酶抑制藥、中性肽鏈內切酶抑制藥、血管緊張素II受體拮抗劑、內皮素轉換酶抑制藥、內皮素受體激動劑、及利尿藥等組成群中至少選取1種藥劑組合使用較好，而由醛糖還原酶抑制藥、血管緊張素轉換酶抑制藥、中性肽鏈內切酶抑制藥、及血管緊張素II受體拮抗劑等組成群中至少選取1種藥劑組合使用更好。又於治療肥胖症，由胰島素敏感性增強藥、吸收糖抑制藥、縮二脲藥、胰島素分泌促進藥、SGLT2活性抑制劑、胰島素或胰島素類似物、胰高血糖素受體拮抗劑、胰島素受體激酶刺激藥、三肽基肽酶II抑制藥、二肽基肽酶IV抑制藥、蛋白質酪胺酸磷酸酶1B抑制藥、糖原磷酸酶抑制藥、葡糖-6-磷酸脂酶抑制藥、果糖二磷酸酶抑制藥、丙酮酸脫氫酶抑制藥、肝糖新生抑制藥、D-手肌醇、糖原合成酵素激酶-3抑制藥、胰高血糖素樣胜肽-1、血糖素樣胜肽-1類似物、血糖素樣胜肽-1激動劑、香樹素、香樹素類似物、香樹素激



五、發明說明 (44)

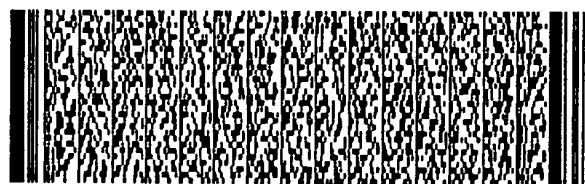
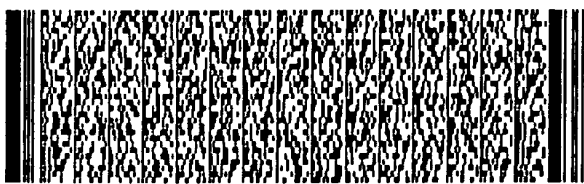
動劑、 β_3 -腎上腺素受體激動劑、及食慾抑制藥等組成群中至少選取1種藥劑組合使用較好，而由SGLT2活性抑制劑、 β_3 -腎上腺素受體激動劑、及食慾抑制藥等組成群中至少選取1種藥劑組合使用更好。

使用本發明之醫藥組成物於實際治療時，因應用法而使用各種劑型，如粉劑、顆粒劑、細粒劑、無水糖漿劑、片劑、膠囊劑、注射劑、液劑、軟膏劑、栓塞劑、貼付劑等，並以經口或非經口方式投藥。

此等醫藥組成物，因應其劑型，以調劑學上使用之方法與適當之賦形劑、分解劑、黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、緩衝劑、等滲透壓劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、穩定劑、助溶劑等醫藥品添加物適當混合或稀釋・溶解，依常法調劑製造之。又與SGLT1活性抑制劑以外之藥劑組合使用時，各活性成分可同時或各別以上述相同方法製劑化而製造。

使用本發明之醫藥組成物於實際治療時，其有效成分之上述一般式(I)代表之化合物或其藥理學容許之鹽或其前驅藥之投藥量，依患者之年齡、性別、體重、疾病及治療程度等而適宜決定，但經口投藥時成人每日約0.1～1000mg範圍，非經口投藥時則成人每日約0.01～300mg範圍，並以每日1次或分成數次適當投藥。又與SGLT1活性抑制劑以外之藥劑組合使用時，本發明之化合物之投藥量可因應SGLT1活性抑制劑以外之藥劑之投藥量而予以減量。

【實施例】



五、發明說明 (45)

以下以參考例、實施例及試驗例再詳細說明本發明之內容，但本發明不受該內容之限制。

參考例1

(2-苄氧基苯基) 甲醇

溶解2-羥基苯甲醛(19.3g)與苄基溴(25.9g)於N,N-二甲基甲醯胺(50mL)後，在0℃加碳酸鉀(59.0g)，室溫攪拌1夜。此反應混合物加水後用二乙醚提取(extract)。有機液相依序以1mol/L氫氧化鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗清，無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑得2-苄氧基苯甲醛。此2-苄氧基苯甲醛溶解於甲醇(100mL)，在0℃加硼氫化鈉(sodium borohydride)(5.73g)，室溫攪拌1夜。減壓濃縮此反應混合物後用二乙醚提取。有機液相依序以1mol/L氫氧化鈉水溶液、水、飽和食鹽水洗清，無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑得標題化合物(32.4g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

2.28 (1H, t, J=6.6Hz), 4.74 (2H, d, J=6.6Hz), 5.13 (2H, s), 6.93-7.00 (2H, m), 7.23-7.45 (7H, m)

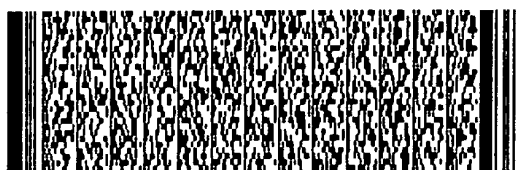
參考例2

[2-(2-甲苄氧基)苯基] 甲醇

用2-甲苄基溴取代苄基溴，以同參考例1之方法合成標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm:

2.24 (1H, t, J=6.6Hz), 2.38 (3H, s), 4.71 (2H, d, J=6.6Hz), 5.09 (2H, s), 6.94-7.02 (2H, m), 7.20-7.34 (5H, m), 7.37-7.42 (1H, m)



五、發明說明 (46)

參考例3

[2-(2,5-二甲苄氧基)苯基]甲醇

用甲磺酸2,5-二甲苄基酯取代苄基溴，以同參考例1之方法合成標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.26 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.33 (6H, s), 4.71 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 5.05 (2H, s),
6.94-7.20 (5H, m), 7.23-7.34 (2H, m)

參考例4

[2-(四氫吡喃-4-基氧基)苯基]甲醇

用甲磺酸4-四氫吡喃基酯取代苄基溴，以同參考例1之方法合成標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.78-1.86 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.27 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.58-3.65 (2H, m),
3.94-4.01 (2H, m), 4.55-4.63 (1H, m), 4.72 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 6.86-
6.97 (2H, m), 7.23-7.33 (2H, m)

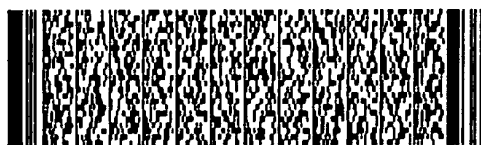
參考例5

[2-(3-甲氧苄氧基)苯基]甲醇

用甲磺酸3-甲氧苄基酯取代苄基溴，以同參考例1之方法合成標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.29 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 3.86 (3H, s), 4.75 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 5.10 (2H, s),
6.84-6.88 (1H, m), 6.92-7.02 (4H, m), 7.23-7.32 (3H, m)



五、發明說明 (47)

參考例6

[2-(3-甲苄氧基)苯基]甲醇

用甲磺酸3-甲苄基酯取代苄基溴，以同參考例1之方法合成標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.32 (1H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.38 (3H, s), 4.74 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 5.09 (2H, s),
6.93-6.99 (2H, m), 7.13-7.33 (6H, m)

參考例7

(2-苯氧苯基)甲醇

以少量分批加2-苯氧基苯甲酸(324mg)於氫化鋁鋰(172mg)之四氫呋喃(10mL)懸浮液中，室溫攪拌1夜。以少量分批加水(1mL)於此反應混合物中，攪拌30分鐘。反應混合物以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑得標題化合物(256mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.00 (1H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.75 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.85-6.89 (1H, m), 6.96-7.02 (2H, m), 7.07-7.16 (2H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.31-7.36 (2H, m),
7.44-7.47 (1H, m)

參考例8

(2-苯氧甲基苯)甲醇



五、發明說明 (48)

用2-苯氧甲基苯甲酸取代2-苯氧基苯甲酸，以同參考例7之方法合成標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.16 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.76 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 5.16 (2H, s), 6.97-7.03 (3H, m), 7.27-7.48 (6H, m)

參考例9

[2-(4-氯苄氧基)苯基]甲醇

用4-氯苄基溴取代苄基溴，以同參考例1之方法合成標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.17 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.74 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 5.09 (2H, s), 6.88-7.00 (2H, m), 7.23-7.38 (6H, m)

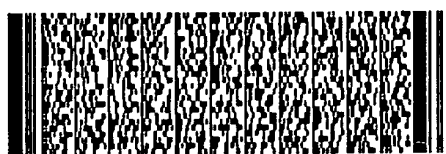
參考例10

[2-(3-氯苄氧基)苯基]甲醇

用3-氯苄基溴取代苄基溴，以同參考例1之方法合成標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.16 (1H, br-s), 4.76 (2H, br-s), 5.10 (2H, s), 6.88-6.93 (1H, m), 6.96-7.02 (1H, m), 7.23-7.37 (5H, m), 7.41-7.42 (1H, m)



五、發明說明 (49)

參考例11

[2-(2-氯苄氧基)苯基]甲醇

用2-氯苄基溴取代苄基溴，以同參考例1之方法合成標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.25 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.76 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.93-7.02 (2H, m), 7.26-7.35 (4H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.50-7.53 (1H, m)

參考例12

(2-甲氧甲氧基苯基)甲醇

用氯甲基甲基醚取代苄基溴，以同參考例1之方法合成標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.27 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.50 (3H, s), 4.71 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 5.24 (2H, s), 6.99-7.03 (1H, m), 7.08-7.12 (1H, m), 7.23-7.33 (2H, m)

參考例13

醋酸m-甲苯酯

加醋酸酐(519mg)與吡啶(439mg)於3-甲基苯酚(500mg)之氯化甲烷(10mL)溶液中，室溫攪拌12小時。反應混合物注入1mol/L鹽酸中後用二乙醚提取。有機液相依序以飽和碳酸氫鈉水溶液、水洗清，無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾



五、發明說明 (50)

除溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法精製(洗出溶劑：醋酸乙酯/己烷=1/8)，得標題化合物(583mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.29 (3H, s), 2.35 (3H, s), 6.85-6.95 (2H, m), 7.00-7.10 (1H, m), 7.20-7.30 (1H, m)

參考例14

醋酸3-溴甲苯酯

乙酸m-甲苯基酯(583mg)、N-溴琥珀酸亞胺(691mg)、及 α, α' -偶氮雙(異丁腈)(13mg)之四氯化碳(10mL)懸浮液加熱迴流1小時。反應混合物冷卻至室溫後濾除不溶物，濃縮濾液得標題化合物(893mg)。

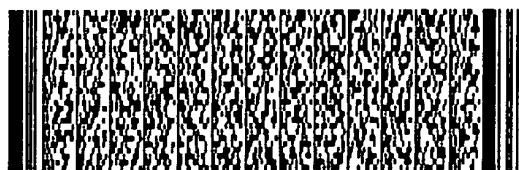
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.30 (3H, s), 4.47 (2H, s), 7.00-7.10 (1H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.20-7.40 (2H, m)

參考例15

4-甲基-3-氧代硫基戊酸O-苄基

於0℃，以5分鐘時間滴加二硫代碳酸=O-苄酯=S-甲酯(6.90g)及3-甲丁基-2-酮(3.00g)之甲苯(20mL)溶液於胺基鈉(2.71g)之甲苯(60mL)懸浮液中後，升溫至室溫攪拌2小時。反應混合物注入水中後用1mol/L鹽酸調整為酸性，以二乙醚提取。有機液相以水洗清，無水硫酸鎂乾燥，減



五、發明說明 (51)

壓餾除溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法(洗出溶劑：己烷/醋酸乙酯=10/1)精製，得標題化合物(5.90g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.17 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.45 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 5.45 (2H, s), 5.77 (1H, s), 7.30-7.45 (5H, m), 13.77 (1H, s)

參考例16

3-苄氧基-1-(2-羥乙基)-5-異丙基-1H-吡唑

加2-羥乙基肼(1.90g)於4-甲基-3-氧代硫基戊酸O-苄基(5.90g)及三乙胺(5.05g)之乙腈(60mL)溶液中，室溫攪拌3小時。反應混合物注入水中後用二乙醚提取。有機液相以飽和食鹽水洗清，無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法(洗出溶劑：己烷/醋酸乙酯=1/1)精製，得標題化合物(5.90g)。

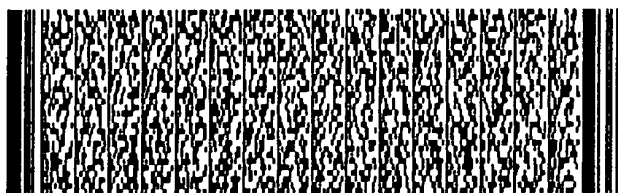
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.22 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.86 (1H, heptet, $J=6.8\text{Hz}$), 3.78 (1H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.90-4.05 (4H, m), 5.14 (2H, s), 5.50 (1H, s), 7.25-7.50 (5H, m)

參考例17

1-(2-苯甲醯氧基乙基)-3-苄氧基-5-異丙基-1H-吡唑

於0℃加三乙胺(1.40g)與氯苯(1.43g)於3-苄氧基-1-(2-羥乙基)-5-異丙基-1H-吡唑(2.41g)之氯化甲烷



五、發明說明 (52)

(45mL) 溶液中，攪拌30分鐘。反應混合物注入水中後用醋酸乙酯提取。有機液相以水洗清，無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法(洗出溶劑：醋酸乙酯/己烷=1/6~1/1)精製，得標題化合物(1.35g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.20 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.92 (1H, heptet, $J=6.8\text{Hz}$), 4.28 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$),
4.67 (2H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 5.15 (2H, s), 5.49 (1H, s), 7.20-7.60 (8H, m), 7.90-8.05 (2H, m)

參考例18

1-(2-苯甲醯氧基乙基)-3-苄氧基-4-甲醯-5-異丙基-1H-吡唑

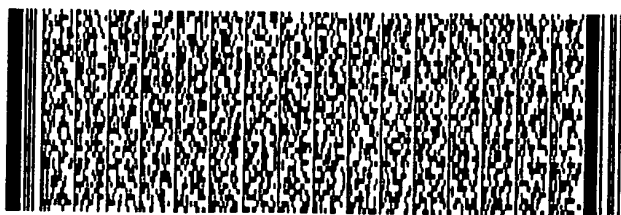
於80℃加磷醯氯(phosphorus oxychloride)(625g)於1-(2-苯甲醯氧基乙基)-3-苄氧基-5-異丙基-1H-吡唑(1.35g)之N,N-二甲基甲醯胺(10mL)溶液中，攪拌1小時。反應混合物冷卻至室溫後注入飽和碳酸氫鈉水溶液中，用二乙醚提取。有機液相依序以水洗清，無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法精製(洗出溶劑：醋酸乙酯/己烷=1/3)，得標題化合物(1.20g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.34 (6H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 3.28 (1H, heptet, $J=7.1\text{Hz}$), 4.38 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$),
4.70 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.26 (2H, s), 7.25-7.65 (8H, m), 7.95-8.05 (2H, m),
9.84 (1H, s)

參考例19

4-(2-苄氧基苄基)-1-(2-苄氧基乙基)-3-(β -D-吡喃葡萄糖



五、發明說明 (53)

糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑

加(2-溴乙氧甲基)苯(379g)與碳酸鉍(957mg)於4-(2-苄氧基苄基)-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑(300mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3mL)溶液中, 80℃攪拌1.5小時。反應混合物注入水中後用醋酸乙酯提取。有機液相以水洗清, 無水硫酸鎂乾燥, 減壓餾除溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法(洗出溶劑: 氯化甲烷/ 甲醇=20/1~10/1)精製, 得標題化合物(154mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

3.25-3.40 (4H, m), 3.63 (1H, dd, $J=5.0, 12.0\text{Hz}$), 3.76 (1H, dd, $J=2.3, 12.0\text{Hz}$), 3.80-3.90 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.31 (2H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 4.48 (2H, s), 5.13 (2H, s), 5.28 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 6.70-6.80 (1H, m), 6.86 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.90-7.00 (1H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.20-7.45 (10H, m)

參考例20

(2-環己氧苯基) 甲醇

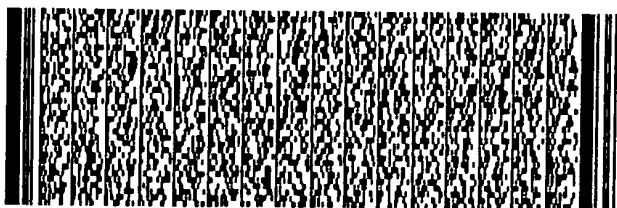
用甲磺酸環己基酯取代苄基溴, 以同參考例1之方法合成標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.35-1.90 (10H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.52 (1H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.45-4.55 (1H, m), 4.67 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 6.80-6.95 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m)

參考例21

4-(2-苄氧基苄基)-1-(2-苄氧基乙基)-5-乙基-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑



五、發明說明 (54)

用4-(2-苄氧基苄基)-5-乙基-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-取代4-(2-苄氧基苄基)-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑，以同參考例19之方法合成標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.86 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.47 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$), 3.20-3.45 (4H, m), 3.64 (1H, dd, $J=5.3, 12.0\text{Hz}$), 3.70-3.85 (5H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 4.35-4.45 (2H, m), 5.00-5.15 (3H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.96 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.05-7.50 (12H, m)

參考例22

(3-第三丁基二甲甲矽烷氧基甲基苄基)甲醇

在冰冷下加氫化鈉(60%、318mg)於1,3-苯二甲醇(1g)之四氫呋喃(10mL)溶液中，攪拌30分鐘。加第三丁基二甲矽烷基氯(1.09g)於此反應混合物，室溫攪拌4日。反應混合物加冰水後用二乙醚提取。提取物以水洗清，無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法(洗出溶劑：己烷/醋酸乙酯=5/1)精製，得標題化合物(528mg)。

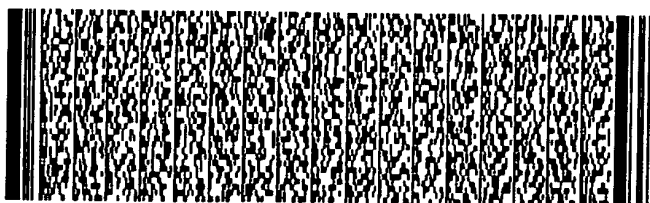
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.10 (6H, s), 0.95 (9H, s), 1.59 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.70 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.75 (2H, s), 7.20-7.40 (4H, m)

參考例23

3-第三丁基二甲甲矽烷氧基甲基苄基溴

在室溫加三苯基膦(549mg)於(3-第三丁基二甲甲矽烷氧基



五、發明說明 (55)

基 甲 苯 基) 甲 醇(528mg) 及 四 溴 化 碳(694mg) 之 氯 化 甲 烷 (10mL) 溶 液 中 , 攪 拌 2 小 時 。 反 應 混 合 物 以 矽 膠 管 柱 層 析 法 (洗 出 溶 劑 : 己 烷 / 醋 酸 乙 酯 = 5 / 1) 精 製 , 得 標 題 化 合 物 (660mg) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

0.10 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.50 (2H, s), 4.73 (2H, s), 7.20-7.40 (4H, m)

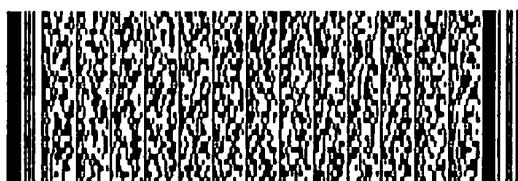
實 施 例 1

4-(2-苄氧基苄基)-5-第三丁基-1,2-二氫吡唑-3-酮

在 0°C 加 甲 磺 醯 氯 ($115\ \mu\text{L}$) 於 (2-苄氧基苄基) 甲 醇 (214mg) 及 三 乙 胺 ($140\ \mu\text{L}$) 之 四 氫 呋 喃 (1mL) 溶 液 中 , 室 溫 攪 拌 1 小 時 , 濾 除 不 溶 物 。 所 得 (2-苄氧基苄基) 甲 磺 酸 甲 酯 之 四 氫 呋 喃 溶 液 加 入 氫 化 鈉 (60%、40mg) 及 4,4-二 甲 基 -3-氧 代 戊 酸 甲 酯 之 1,2-二 甲 氧 基 乙 烷 (2mL) 懸 浮 液 中 , 80°C 攪 拌 1 夜 。 反 應 混 合 物 加 0.5mol/L 鹽 酸 後 用 二 乙 醚 提 取 。 有 機 液 相 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 , 減 壓 餾 除 溶 劑 。 加 胼 1 水 合 物 (0.146mL) 於 殘 渣 之 甲 苯 (2mL) 溶 液 , 110°C 攪 拌 1 夜 。 反 應 混 合 物 加 水 後 用 醋 酸 乙 酯 提 取 。 有 機 液 相 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 , 減 壓 餾 除 溶 劑 。 殘 渣 以 胺 丙 基 矽 膠 管 柱 層 析 法 (洗 出 溶 劑 : 己 烷 / 醋 酸 乙 酯 = 1 / 1 ~ 甲 醇) 精 製 , 得 標 題 化 合 物 (20mg) 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.24 (9H, s), 3.92 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.83-6.93 (2H, m), 6.99-7.03 (1H, m), 7.12-7.17 (1H, m), 7.32-7.35 (1H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.46-7.49 (2H, m)



五、發明說明 (56)

實施例2

4-(2-苄氧基苄基)-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑

加碳酸銀(127mg)於4-(2-苄氧基苄基)-5-異丙基-1,2-二氫吡唑-3-酮(114mg)及乙醯溴- α -D-葡萄糖(173mg)之乙腈(2mL)懸浮液中，將反應容器隔絕光線後室溫攪拌3日。反應混合物以胺丙基矽膠管柱層析法(洗出溶劑：醋酸乙酯/己烷=1/1)精製，得5-異丙基-4-(2-苄氧基苄基)-3-(2,3,4,6-四-O-乙醯- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。此5-異丙基-4-(2-苄氧基苄基)-3-(2,3,4,6-四-O-乙醯- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑之四氫呋喃(1mL)與甲醇(0.5mL)之混合溶液加甲醇鈉(28%甲醇溶液、50 μ L)後室溫攪拌1夜。減壓濃縮反應混合物，殘渣以矽膠管柱層析法(洗出溶劑：氯化甲烷/甲醇=10/1~5/1)精製，得標題化合物(22mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

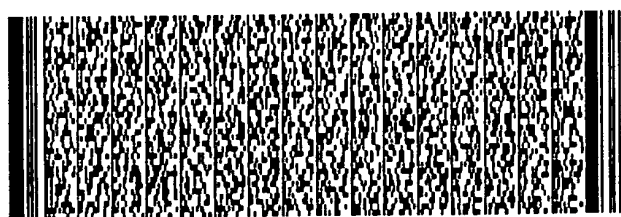
1.04-1.07 (6H, m), 2.81-2.90 (1H, m), 3.30-3.40 (4H, m), 3.62-3.67 (1H, m),

3.77-3.83 (3H, m), 5.04-5.08 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.77-6.84 (1H, m),

6.93-6.97 (1H, m), 7.03-7.13 (2H, m), 7.27-7.46 (5H, m)

實施例3

4-(2-苄氧基苄基)-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-五氟乙



五、發明說明 (57)

基-1H-吡唑

加碳酸鉀(23mg)於4-(2-苄氧基苄基)-5-五氟乙基-1,2-二氫吡唑-3-酮(55mg)及乙醯溴- α -D-葡萄糖(63mg)之乙腈(2mL)溶液中，室溫攪拌3日。反應混合物以胺丙基矽膠管柱層析法(洗出溶劑：醋酸乙酯/己烷=1/1~醋酸乙酯)精製，得4-(2-苄氧基苄基)-5-五氟乙基-3-(2,3,4,6-四-O-乙醯- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。此4-(2-苄氧基苄基)-5-五氟乙基-3-(2,3,4,6-四-O-乙醯- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑之四氫呋喃(1mL)與甲醇(0.5mL)之混合溶液加甲醇鈉(28%甲醇溶液、50 μ L)後室溫攪拌1夜。減壓濃縮反應混合物，殘渣以矽膠管柱層析法(洗出溶劑：氯化甲烷/甲醇=10/1~5/1)精製，得標題化合物(33mg)。

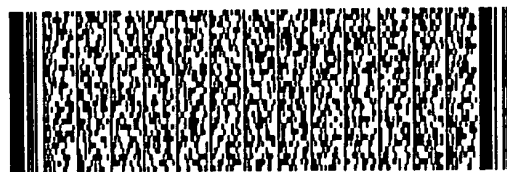
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

3.30-3.40 (4H, m), 3.64-3.68 (1H, m), 3.78-3.83 (1H, m), 3.87-3.97 (2H, m),
5.13 (2H, s), 5.18-5.32 (1H, m), 6.77-6.88 (2H, m), 6.93-6.96 (1H, m),
7.08-7.12 (1H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

實施例4

3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-4-[2-(2-甲苄氧基)苄基]-1H-吡唑

加碳酸鉀(140mg)之水(0.5mL)溶液於5-異丙基-4-[2-(2-甲苄氧基)苄基]-1,2-二氫吡唑-3-酮(68mg)、乙醯溴- α -D-葡萄糖(92mg)、及苄基三正丁基氯化胺(63mg)之氯



五、發明說明 (58)

化甲烷(2mL)溶液中，室溫攪拌1夜。反應混合物以氯化甲烷提取。有機液相以無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶劑，得含5-異丙基-4-[2-(2-甲苄氧基)苄基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙醯- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑之殘渣。加甲醇鈉(28%甲醇溶液、0.187mL)於該殘渣之四氫呋喃(1mL)與甲醇(0.5mL)之混合溶液，室溫攪拌1小時。反應混合物以2mol/L鹽酸中和後減壓濃縮，殘渣以矽膠管柱層析法(洗出溶劑：氯化甲烷/甲醇=10/1~5/1)精製，得標題化合物(51mg)。

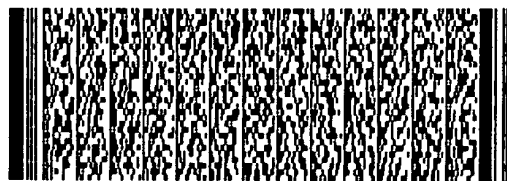
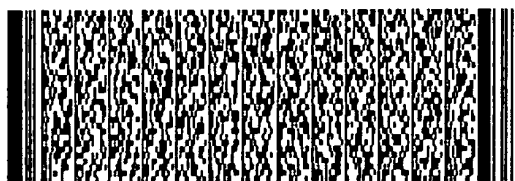
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.98-1.08 (6H, m), 2.38 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.48-3.42 (4H, m),
3.60-3.85 (4H, m), 5.03-5.08 (3H, m), 6.80-6.84 (1H, m), 6.96-7.24 (6H, m), 7.37-7.41 (1H, m)

實施例5

4-[2-(2,5-二甲苄氧基)苄基]-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑

加氫化鈉(60%、18mg)於4-[2-(2,5-二甲苄氧基)苄基]-5-異丙基-1,2-二氫吡唑-3-酮(152mg)之N,N-二甲基甲醯胺(1mL)溶液中，室溫攪拌15分鐘。此反應混合物加乙醯溴- α -D-葡萄糖(214mg)之N,N-二甲基甲醯胺(1mL)溶液，室溫攪拌1夜。反應混合物加水後以醋酸乙酯提取。有機液相以無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶劑。殘渣以胺丙基矽膠管柱層析法(洗出溶劑：醋酸乙酯/己烷=1/1~醋酸乙



五、發明說明 (59)

酯)精製,得4-[2-(2,5-二甲苄氧基)苄基]-5-異丙基-3-(2,3,4,6-四-O-乙醯-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。
 加甲醇鈉(28%甲醇溶液、0.400mL)於此4-[2-(2,5-二甲苄氧基)苄基]-5-異丙基-3-(2,3,4,6-四-O-乙醯-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑之四氫呋喃(1mL)與甲醇(0.5mL)之混合溶液,室溫攪拌1夜。反應混合物以2mol/L鹽酸中和後減壓濃縮,殘渣以矽膠管柱層析法(洗出溶劑:氯化甲烷/甲醇=10/1~5/1)精製,得標題化合物(33mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.97-1.08 (6H, m), 2.33 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.76-2.90 (1H, m), 3.25-3.43 (4H, m), 3.63-3.87 (4H, m), 5.00-5.10 (3H, m), 6.76-6.88 (1H, m), 6.95-7.23 (6H, m)

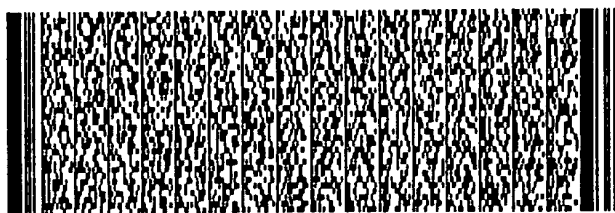
實施例6

3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-4-(2-羥苄基)-5-異丙基-1H-吡唑

加10%鈰碳粉(40mg)於4-(2-苄氧基苄基)-3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑(200mg)之甲醇(5mL)溶液中,在氫氣體環境下室溫攪拌3小時。濾除不溶物,減壓濃縮濾液,殘渣以矽膠管柱層析法(洗出溶劑:氯化甲烷/甲醇=6/1)精製,得標題化合物(146mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.09-1.22 (6H, m), 2.88-3.00 (1H, m), 3.29-3.45 (4H, m), 3.63-3.88 (4H, m), 5.05-5.12 (1H, m), 6.66-6.77 (2H, m), 6.90-6.98 (2H, m)



五、發明說明 (60)

實施例7

4-(2-羥苄基)-1-(2-羥乙基)-5-異丙基-1,2-二氫吡唑-3-酮

在-78℃、氬氣體環境下加正丁基鋰(1.6mol/L戊烷溶液、4.33mL)於2-苄氧基溴苯(1.66g)之四氫呋喃(50mL)溶液中，攪拌5分鐘。反應混合物加1-(2-苯甲醯氧基乙基)-3-苄氧基-4-甲醯-5-異丙基-1H-吡唑(620mg)之四氫呋喃(5mL)溶液後，升溫至0℃，攪拌30分鐘。反應混合物加飽和氯化銨水溶液後用醋酸乙酯提取。有機液相以無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法(洗出溶劑：醋酸乙酯/己烷=1/1~2/1)精製，得2-{3-苄氧基-4-[(苄氧基苄基)羥甲基]-5-異丙基吡唑-1-基}乙醇(448mg)。加10%鈰碳粉(448mg)於上得2-{3-苄氧基-4-[(苄氧基苄基)羥甲基]-5-異丙基吡唑-1-基}乙醇(448mg)之甲醇(5mL)溶液中，在氬氣體環境下室溫攪拌3小時。濾除不溶物，減壓餾除濾液中溶劑，得標題化合物(220mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

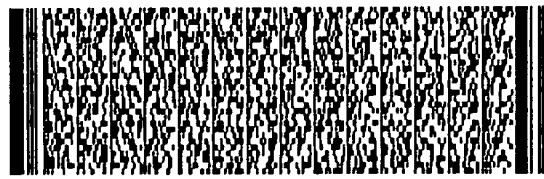
1.35 (6H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.10-3.25 (1H, m), 3.64 (2H, s), 3.85-4.05 (4H, m),

6.75-6.90 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

實施例8

4-(2-羥苄基)-1-(2-羥乙基)-5-異丙基-3-(2,3,4,6-四-O-乙醯- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑

加2mol/L氬氧化鈉水溶液(0.81mL)於4-(2-羥苄基)-1-



五、發明說明 (61)

(2-羥乙基)-5-異丙基-1,2-二氫吡唑-3-酮(90mg)、乙醯溴- α -D-葡萄糖(161mg)、及苄基三正丁基氯化胺(101mg)之氯化甲烷(5mL)溶液中，室溫攪拌3小時。反應混合物以胺丙基矽膠管柱層析法(洗出溶劑：醋酸乙酯/己烷=1/1~醋酸乙酯)精製，得標題化合物(35mg)。

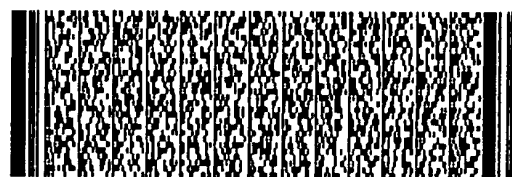
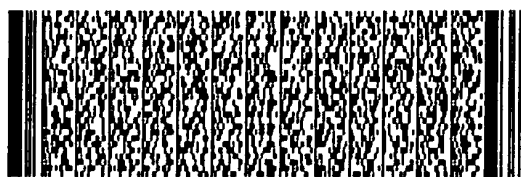
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.16 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.19 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s),
2.03 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.00-3.20 (1H, m), 3.60-3.75 (2H, m), 3.80-4.30
(7H, m), 5.10-5.30 (3H, m), 5.50 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 5.60-5.80 (1H, br-s),
6.70-6.85 (2H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.00-7.10 (1H, m)

實施例9

4-(2-苄氧基苄基)-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1-(2-羥乙基)-5-異丙基-1H-吡唑

加苄基溴(20mg)及碳酸鉀(18mg)於4-(2-羥苄基)-1-(2-羥乙基)-5-異丙基-3-(2,3,4,6-四-O-乙醯- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑(35mg)之N,N-二甲基甲醯胺(3mL)溶液中，室溫攪拌14小時。反應混合物注入水中後用醋酸乙酯提取。有機液相以水洗清，無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法(洗出溶劑：己烷/醋酸乙酯=1/3~醋酸乙酯)精製，得4-(2-苄氧基苄基)-1-(2-羥乙基)-5-異丙基-3-(2,3,4,6-四-O-乙醯- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑(33mg)。加甲醇鈉(28%甲醇溶液、9 μL)於此4-(2-苄氧基苄基)-1-(2-羥乙基)-5-異丙基-3-(2,3,4,



五、發明說明 (62)

6-四-O-乙醯- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑(33mg)之甲醇(3mL)溶液中，室溫攪拌1小時。減壓濃縮反應混合物，殘渣以ODS固相提取法(洗清溶劑：蒸餾水、洗出溶劑：甲醇)精製，得標題化合物(20mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.00-1.15 (6H, m), 3.00-3.20 (1H, m), 3.25-3.40 (4H, m), 3.65 (1H, dd, $J=5.1$, 12.0Hz), 3.75-3.90 (5H, m), 4.07 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 5.05-5.20 (3H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.90-7.05 (2H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.25-7.55 (5H, m)

實施例10

3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-(2-羥苄基)-1-(2-羥乙基)-5-三氟甲基-1H-吡唑

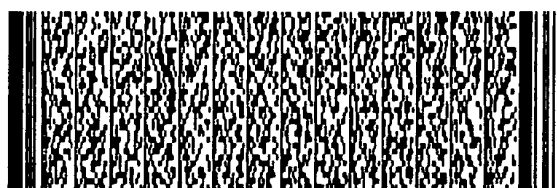
用4-(2-苄氧基苄基)-1-(2-苄氧基乙基)-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑取代4-(2-苄氧基苄基)-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑，以同實施例6之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

3.25-3.45 (4H, m), 3.65 (1H, dd, $J=5.0$, 12.1Hz), 3.75-3.95 (5H, m), 4.20 (2H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 5.29 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.60-6.85 (3H, m), 6.90-7.05 (1H, m)

實施例11

4-(2-苄氧基苄基)-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1-(2-羥乙基)-5-三氟甲基-1H-吡唑



五、發明說明 (63)

加苄基溴(49mg)及碳酸鉀(43mg)於3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-(2-羥苄基)-1-(2-羥乙基)-5-三氟甲基-1H-吡唑(111mg)之N,N-二甲基甲醯胺(0.5mL)溶液中，室溫攪拌15小時。反應混合物注入水中後用醋酸乙酯提取。有機液相以水洗清，無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法(洗出溶劑：氯化甲烷/甲醇=10/1~5/1)精製，得標題化合物(108mg)。

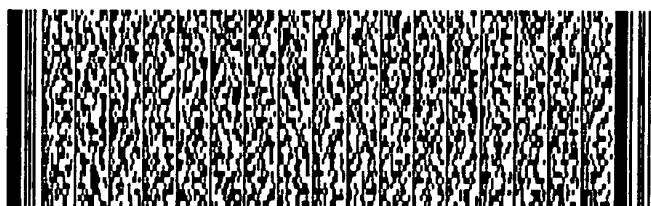
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

3.25-3.45 (4H, m), 3.64 (1H, dd, $J=4.5$, 12.1Hz), 3.80 (1H, dd, $J=1.7$, 12.1Hz), 3.85-4.00 (4H, m), 4.20 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.14 (2H, s), 5.31 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.75-7.00 (3H, m), 7.05-7.15 (1H, m), 7.25-7.50 (5H, m)

實施例12

3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[2-(3-羥苄氧基)苄基]-5-異丙基-1H-吡唑

加醋酸3-溴甲基苄基酯(131mg)及碳酸鉀(105mg)於3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-(2-羥苄基)-5-異丙基-1H-吡唑(150mg)之N,N-二甲基甲醯胺(1mL)溶液中，室溫攪拌13小時。反應混合物注入水中後用醋酸乙酯提取。有機液相以水洗清，無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法(洗出溶劑：氯化甲烷/甲醇=10/1~5/1)精製，得4-[2-(3-乙醯氧苄氧基)苄基]-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑。加甲醇鈉(28%甲醇溶液、5 μL)於此4-[2-(3-乙醯氧苄氧基)苄基]-3-(β -D-吡喃葡



五、發明說明 (64)

葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑(12mg)之甲醇(2mL)之溶液中，室溫攪拌1小時。減壓濃縮反應混合物，殘渣以ODS固相提取法(洗清溶劑：蒸餾水、洗出溶劑：甲醇)精製，得標題化合物(8mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.066 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.072 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.80-2.95 (1H, m),
3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.75-3.90 (3H, m), 5.00-5.15 (3H,
m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.75-7.00 (4H, m), 7.00-7.20 (3H, m)

實施例13

4-(2-苄氧基苄基)-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1-(3-羥丙基)-5-三氟甲基-1H-吡唑

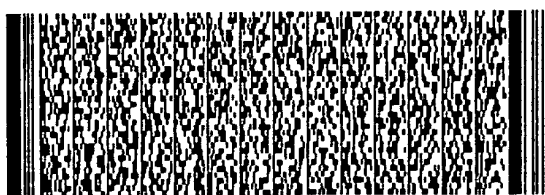
用3-溴丙-1-醇取代(2-溴乙氧甲基)苯，以同參考例19之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.95-2.10 (2H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.61 (2H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 3.65 (1H, dd,
 $J=4.8, 12.2\text{Hz}$), 3.80 (1H, dd, $J=2.0, 12.2\text{Hz}$), 3.90 (2H, s), 4.23 (2H, t,
 $J=7.1\text{Hz}$), 5.14 (2H, s), 5.29 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.75-6.90 (2H, m), 6.94 (1H,
d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.05-7.15 (1H, m), 7.25-7.45 (5H, m)

實施例14

4-[2-(3-溴苄氧基)苄基]-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑



五、發明說明 (65)

用 3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-(2-羥苄基)-5-異丙基-1H-吡唑取代 3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-(2-羥苄基)-1-(2-羥乙基)-5-三氟甲基-1H-吡唑，並用 3-溴苄基溴取代苄基溴，以同實施例 11 之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.00-1.15 (6H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 3.25-3.40 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m),
3.75-3.90 (3H, m), 5.05-5.10 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.80-6.90 (1H, m), 6.93
(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.35-7.50 (2H, m),
7.61 (1H, s)

實施例 15

4-[2-(3-氯苄氧基)苄基]-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑

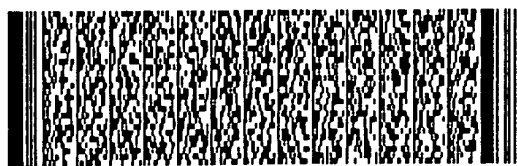
用 3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-(2-羥苄基)-5-異丙基-1H-吡唑取代 3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-(2-羥苄基)-1-(2-羥乙基)-5-三氟甲基-1H-吡唑，並用 3-氯苄基溴取代苄基溴，以同實施例 11 之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.00-1.15 (6H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 3.25-3.40 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m),
3.75-3.90 (3H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.75-6.90 (1H, m), 6.94
(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.00-7.15 (2H, m), 7.25-7.40 (3H, m), 7.45 (1H, s)

實施例 16

4-[2-(3-氯苄氧基)苄基]-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑



五、發明說明 (66)

用3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-(2-羥苄基)-5-異丙基-1H-吡唑取代3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-(2-羥苄基)-1-(2-羥乙基)-5-三氟甲基-1H-吡唑，並用3-氟苄基溴取代苄基溴，以同實施例11之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.00-1.10 (6H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 3.25-3.40 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m),
3.75-3.85 (3H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.80-6.90 (1H, m), 6.94
(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.00-7.20 (4H, m), 7.25 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 7.35-7.45 (1H,
m)

實施例17

3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[2-(3-羥甲基苄氧基)苄基]-5-異丙基-1H-吡唑

在室溫加3-第三丁基二甲甲矽氧甲基苄基溴(197mg)於3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-(2-羥苄基)-5-異丙基-1H-吡唑(164mg)及碳酸鉀(115mg)之N,N-二甲基甲醯胺(5mL)懸浮液中，攪拌20小時。反應混合物注入水中後用醋酸乙酯提取。提取物以水洗清，無水硫酸鎂乾燥，減壓餾除溶劑。殘渣以矽膠管柱層析法(洗出溶劑：氯化甲烷/甲醇=20/1~10/1~5/1)精製，得4-[2-(3-第三丁基二甲甲矽氧甲基苄氧基)苄基]-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑。在室溫加四正丁基氟化胺(1mol/L四氫呋喃溶液、0.065mL)於上得4-[2-(3-第三丁基二甲甲矽氧甲基苄氧基)苄基]-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑之四氫呋喃(2mL)溶液中，攪拌15小時。濃縮反應混



五、發明說明 (67)

合物，殘渣以ODS固相提取法(洗清溶劑：蒸餾水、洗出溶劑：甲醇)精製，得標題化合物(22mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.06 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.80-2.95 (1H, m), 3.25-3.40 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.75-3.85 (3H, m), 4.62 (2H, s), 5.00-5.10 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.75-6.85 (1H, m); 6.90-7.00 (1H, m), 7.00-7.15 (2H, m), 7.25-7.40 (3H, m), 7.44 (1H, s)

實施例18

5-乙基-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-(2-羥苄基)-1-(2-羥乙基)-1H-吡唑

用4-(2-苄氧基苄基)-1-(2-苄氧基乙基)-5-乙基-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑取代4-(2-苄氧基苄基)-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑，以同實施例6之方法合成得標題化合物。

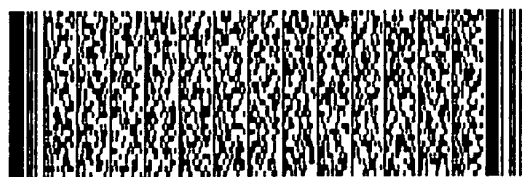
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.98 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.59 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.25-3.45 (4H, m), 3.66 (1H, dd, $J=5.1, 11.9\text{Hz}$), 3.69 (2H, s), 3.75-3.90 (3H, m), 4.01 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.05-5.15 (1H, m), 6.65-6.80 (2H, m), 6.90-7.05 (2H, m)

實施例19

4-(2-苄氧基苄基)-5-乙基-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1-(2-羥乙基)-1H-吡唑

用5-乙基-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-(2-羥苄基)-1



五、發明說明 (68)

-(2-羥乙基)-1H-吡唑取代3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-(2-羥苄基)-1-(2-羥乙基)-5-三氟甲基-1H-吡唑，以同實施例11之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.89 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.49 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.25-3.45 (4H, m), 3.65 (1H, dd, $J=5.4, 11.8\text{Hz}$), 3.70-3.90 (5H, m), 3.99 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 5.05-5.20 (3H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.25-7.50 (5H, m)

實施例20

4-[2-(2-氟苄氧基)苄基]-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑

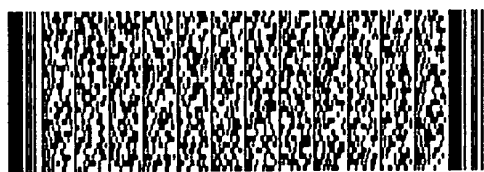
用3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-(2-羥苄基)-5-異丙基-1H-吡唑取代3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-(2-羥苄基)-1-(2-羥乙基)-5-三氟甲基-1H-吡唑，以同實施例11之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.00-1.10 (6H, m), 2.75-2.90 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.81 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 5.00-5.15 (1H, m), 5.19 (2H, s), 6.75-6.90 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.00-7.25 (4H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m)

實施例21

4-(2-苄氧基苄基)-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲



五、發明說明 (69)

基-1H-吡唑

用4-(2-苄氧基苄基)-5-三氟甲基-1,2-二氫吡唑-3-酮取代4-(2-苄氧基苄基)-5-五氟乙基-1,2-二氫吡唑-3-酮，以同實施例3之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

3.25-3.38 (4H, m), 3.62-3.68 (1H, m), 3.77-3.85 (1H, m), 3.88-3.96 (2H, m),
5.14 (2H, s), 5.16-5.22 (1H, m), 6.68-6.97 (3H, m), 7.10-7.15 (1H, m),
7.27-7.45 (5H, m)

實施例22

4-(2-苄氧基苄基)-5-乙基-1,2-二氫吡唑-3-酮

用3-氧代戊酸甲酯取代4,4-二甲基-3-氧代戊酸甲酯，以同實施例1之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.05 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.44 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.73 (2H, s), 5.11 (2H, s),
6.83-6.93 (2H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.28-7.48 (5H, m)

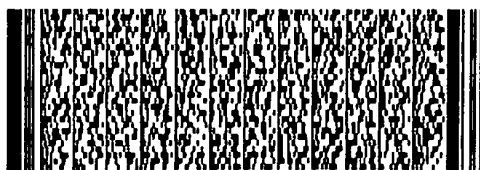
實施例23

4-(2-苄氧基苄基)-5-甲氧甲基-1,2-二氫吡唑-3-酮

用4-甲氧基-3-氧代丁酸甲酯取代4,4-二甲基-3-氧代戊酸甲酯，以同實施例1之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.19 (3H, s), 3.74 (2H, s), 4.23 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.86-6.93 (2H, m),
7.12-7.21 (2H, m), 7.28-7.47 (5H, m)



五、發明說明 (70)

實施例24

4-[2-(2-氯苄氧基)苄基]-5-三氟甲基-1,2-二氫吡唑-3-酮

用4,4,4-三氟基-3-氧代丁酸乙酯取代4,4-二甲基-3-氧代戊酸甲酯，並用[2-(2-氯苄氧基)苄基]甲醇取代(2-苄氧基苄基)甲醇，以同實施例1之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.73 (2H, br-s), 5.15 (2H, s), 6.85-7.55 (8H, m)

實施例25

4-[2-(3-氯苄氧基)苄基]-5-三氟甲基-1,2-二氫吡唑-3-酮

用4,4,4-三氟基-3-氧代丁酸乙酯取代4,4-二甲基-3-氧代戊酸甲酯，並用[2-(3-氯苄氧基)苄基]甲醇取代(2-苄氧基苄基)甲醇，以同實施例1之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.78 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.85-7.45 (8H, m)

實施例26

4-[2-(4-氯苄氧基)苄基]-5-三氟甲基-1,2-二氫吡唑-3-酮

用4,4,4-三氟基-3-氧代丁酸乙酯取代4,4-二甲基-3-氧



五、發明說明 (71)

代戊酸甲酯，並用[2-(4-氯苄氧基)苯基]甲醇取代(2-苄氧基苯基)甲醇，以同實施例1之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.77 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.98-7.03 (2H, m), 7.19-7.28 (2H, m), 7.37-7.44
(4H, m)

實施例27

4-(2-甲氧甲氧苄基)-5-三氟甲基-1,2-二氫吡唑-3-酮

用4,4,4-三氟基-3-氧代丁酸乙酯取代4,4-二甲基-3-氧代戊酸甲酯，並用(2-甲氧甲氧苄基)甲醇取代(2-苄氧基苄基)甲醇，以同實施例1之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.51 (3H, s), 3.82 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.90-6.96 (1H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.13-7.18 (1H, m)

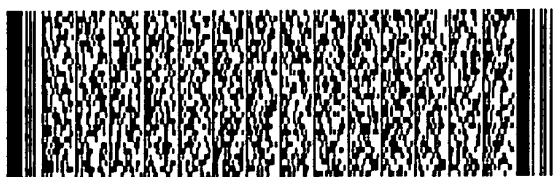
實施例28

4-(2-苄氧基苄基)-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-甲氧甲基-1H-吡唑

用4-(2-苄氧基苄基)-5-甲氧甲基-1,2-二氫吡唑-3-酮取代4-(2-苄氧基苄基)-5-異丙基-1,2-二氫吡唑-3-酮，以同實施例2之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

3.12 (3H, s), 3.28-3.40 (4H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.76-3.83 (3H, m),
4.05-4.13 (2H, m), 5.03-5.10 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.77-6.84 (1H, m),
6.93-6.98 (1H, m), 7.07-7.17 (2H, m), 7.27-7.43 (5H, m)



五、發明說明 (72)

實施例29

4-[2-(2-氯苄氧基)苄基]-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑

用4-[2-(2-氯苄氧基)苄基]-5-三氟甲基-1,2-二氫吡唑-3-酮取代4-(2-苄氧基苄基)-5-五氟乙基-1,2-二氫吡唑-3-酮，以同實施例3之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

3.24-3.42 (4H, m), 3.60-3.69 (1H, m), 3.75-3.83 (1H, m), 3.90-4.00 (2H, m),
5.15-5.30 (3H, m), 6.78-6.96 (3H, m), 7.08-7.16 (1H, m), 7.27-7.55 (4H, m)

實施例30

4-[2-(3-氯苄氧基)苄基]-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑

用4-[2-(3-氯苄氧基)苄基]-5-三氟甲基-1,2-二氫吡唑-3-酮取代4-(2-苄氧基苄基)-5-五氟乙基-1,2-二氫吡唑-3-酮，以同實施例3之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

3.23-3.38 (4H, m), 3.55-3.98 (4H, m), 5.04-5.30 (3H, m), 6.75-6.95 (3H, m),
7.03-7.14 (1H, m), 7.23-7.45 (4H, m)

實施例31

4-[2-(4-氯苄氧基)苄基]-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑

用4-[2-(4-氯苄氧基)苄基]-5-三氟甲基-1,2-二氫吡唑



五、發明說明 (73)

-3- 酮取代4-(2-苄氧基苄基)-5-五氟乙基-1,2-二氫吡唑-3-酮，以同實施例3之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

3.20-3.40 (4H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 3.88-3.96 (2H, m),
5.10 (2H, s), 5.10-5.30 (1H, m), 6.77-6.96 (3H, m), 7.07-7.13 (1H, m),
7.32-7.42 (4H, m)

實施例32

4-(2-苄氧基苄基)-5-乙基-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑

用4-(2-苄氧基苄基)-5-乙基-1,2-二氫吡唑-3-酮取代4-(2-苄氧基苄基)-5-異丙基-1,2-二氫吡唑-3-酮，以同實施例2之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.97 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.38 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.25-3.40 (4H, m), 3.61-
3.67 (1H, m), 3.75-3.87 (3H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.79-6.86
(1H, m), 6.93-7.00 (1H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.27-7.47 (5H, m).

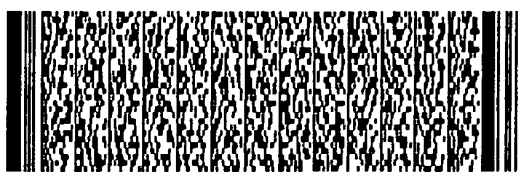
實施例33

4-(2-苄氧基苄基)-5-五氟乙基-1,2-二氫吡唑-3-酮

用4,4,5,5,5-五氟基-3-氧代丁酸乙酯取代4,4-二甲基-3-氧代戊酸甲酯，以同實施例1之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.78 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.14-7.21 (2H, m), 7.32-7.46
(5H, m)



五、發明說明 (74)

實施例34

4-(2-甲氧基甲氧苄基)-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑

用4-(2-甲氧基甲氧苄基)-5-三氟甲基-1,2-二氫吡唑-3-酮取代4-(2-苄氧基苄基)-5-五氟乙基-1,2-二氫吡唑-3-酮，以同實施例3之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

3.27-3.40 (4H, m), 3.42 (3H, s), 3.64-3.72 (1H, m), 3.80-3.93 (3H, m),
5.16-5.30 (3H, m), 6.83-7.14 (4H, m)

實施例35

4-(2-苄氧基苄基)-5-第三丁基-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑

用4-(2-苄氧基苄基)-5-第三丁基-1,2-二氫吡唑-3-酮取代4-(2-苄氧基苄基)-5-異丙基-1,2-二氫吡唑-3-酮，以同實施例2之方法合成得標題化合物。

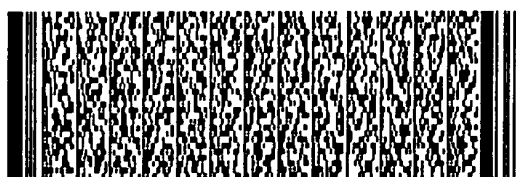
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.19 (9H, s), 3.27-3.35 (3H, m), 3.43-3.47 (1H, m), 3.62-3.67 (1H, m),
3.78-3.83 (1H, m), 3.93 (2H, s), 5.05-5.10 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.75-6.82
(1H, m), 6.84-6.87 (1H, m), 6.95-6.98 (1H, m), 7.06-7.12 (1H, m), 7.27-7.39
(3H, m), 7.43-7.49 (2H, m)

實施例36

5-異丙基-4-(2-苄氧基苄基)-1,2-二氫吡唑-3-酮

用4-甲基-3-氧代戊酸乙酯取代4,4-二甲基-3-氧代戊酸



五、發明說明 (75)

甲酯，並用(2-苯氧甲基苯基)甲醇取代(2-苄氧基苯基)甲醇，以同實施例1之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.12 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.99 (1H, heptet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.81 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.93-7.04 (3H, m), 7.15-7.30 (5H, m), 7.42-7.47 (1H, m)

實施例37

5-異丙基-4-(2-苯氧基苄基)-1,2-二氫吡啶-3-酮

用4-甲基-3-氧代戊酸乙酯取代4,4-二甲基-3-氧代戊酸甲酯，並用(2-苯氧基苯基)甲醇取代(2-苄氧基苯基)甲醇，以同實施例1之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.12 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.93 (1H, heptet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.72 (2H, s), 6.85-7.15 (6H, m), 7.24-7.33 (3H, m)

實施例38

5-異丙基-4-[2-(2-甲苄氧基)苄基]-1,2-二氫吡啶-3-酮

用4-甲基-3-氧代戊酸乙酯取代4,4-二甲基-3-氧代戊酸甲酯，並用[2-(2-甲苄氧基)苄基]甲醇取代(2-苄氧基苯基)甲醇，以同實施例1之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.09 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.40 (3H, s), 2.90 (1H, heptet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.72 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.85-6.96 (2H, m), 7.13-7.30 (5H, m), 7.42-7.45 (1H, m)

實施例39

五、發明說明 (76)

5-異丙基-4-[2-(3-甲氧基)苄基]-1,2-二氫吡啶-3-酮
 用4-甲基-3-氧代戊酸乙酯取代4,4-二甲基-3-氧代戊酸
 甲酯，並用[2-(3-甲氧基)苄基]甲醇取代(2-苄氧基苄
 基)甲醇，以同實施例1之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.10 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.38 (3H, s), 2.93 (1H, heptet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.75 (2H,
 s), 5.08 (2H, s), 6.85-6.93 (2H, m), 7.10-7.33 (6H, m)

實施例40

5-異丙基-4-[2-(3-甲氧基)苄基]-1,2-二氫吡啶-3-
 酮

用4-甲基-3-氧代戊酸乙酯取代4,4-二甲基-3-氧代戊酸
 甲酯，並用[2-(3-甲氧基)苄基]甲醇取代(2-苄氧基
 苄基)甲醇，以同實施例1之方法合成得標題化合物。

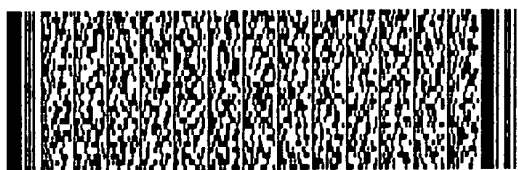
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.11 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.95 (1H, heptet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.76 (2H, s), 3.82 (3H,
 s), 5.10 (2H, s), 6.83-6.92 (3H, m), 7.02-7.04 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m),
 7.25-7.30 (1H, m)

實施例41

5-異丙基-4-[2-(四氫吡喃-4-氧基)苄基]-1,2-二氫吡啶
 -3-酮

用4-甲基-3-氧代戊酸乙酯取代4,4-二甲基-3-氧代戊酸
 甲酯，並用[2-(四氫吡喃-4-氧基)苄基]甲醇取代(2-苄氧
 基苄基)甲醇，以同實施例1之方法合成得標題化合物。



五、發明說明 (77)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.15 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.80-1.90 (2H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 2.93 (1H, heptet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.57-3.65 (2H, m), 3.69 (2H, s), 3.96-4.03 (2H, m), 4.53-4.60 (1H, m), 6.82-6.88 (2H, m), 7.03-7.14 (2H, m)

實施例42

4-[2-(3-甲氧基)苄基]-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑

用5-異丙基-4-[2-(3-甲氧基)苄基]-1,2-二氫吡唑-3-酮取代4-(2-苄氧基苄基)-5-異丙基-1,2-二氫吡唑-3-酮，以同實施例2之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.01-1.10 (6H, m), 2.35 (3H, s), 2.81-2.92 (1H, m), 3.23-3.50 (4H, m), 3.60-3.85 (4H, m), 5.03-5.10 (3H, m), 6.77-6.84 (1H, m), 6.90-7.30 (7H, m)

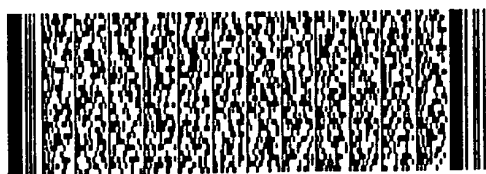
實施例43

3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-4-[2-(3-甲氧基)苄基]-1H-吡唑

用5-異丙基-4-[2-(3-甲氧基)苄基]-1,2-二氫吡唑-3-酮取代4-(2-苄氧基苄基)-5-異丙基-1,2-二氫吡唑-3-酮，以同實施例2之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.93-0.98 (6H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 3.20-3.30 (4H, m), 3.53-3.60 (2H, m), 3.65-3.73 (5H, m), 4.95-5.03 (3H, m), 6.67-7.01 (7H, m), 7.14-7.21 (1H, m)



五、發明說明 (78)

實施例44

3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-4-[2-(四氫吡喃-4-氧基)苄基]-1H-吡唑

用5-異丙基-4-[2-(四氫吡喃-4-氧基)苄基]-1,2-二氫吡唑-3-酮取代4-(2-苄氧基苄基)-5-異丙基-1,2-二氫吡唑-3-酮，以同實施例2之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.96-1.08 (6H, m), 1.63-1.75 (2H, m), 1.88-2.00 (2H, m), 2.72-2.83 (1H, m),
3.17-3.33 (4H, m), 3.43-3.92 (8H, m), 4.46-4.55 (1H, m), 4.92-5.01 (1H, m),
6.67-6.73 (1H, m), 6.82-7.03 (3H, m)

實施例45

3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-4-(2-苄氧甲苄基)-1H-吡唑

用5-異丙基-4-(2-苄氧甲苄基)-1,2-二氫吡唑-3-酮取代4-(2-苄氧基苄基)-5-異丙基-1,2-二氫吡唑-3-酮，以同實施例2之方法合成得標題化合物。

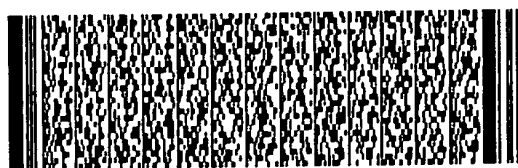
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 2.81-2.90 (1H, m), 3.27-3.40 (4H, m), 3.60-3.66 (1H, m),
3.75-3.93 (3H, m), 5.02-5.20 (3H, m), 6.90-7.04 (3H, m), 7.08-7.31 (5H, m),
7.38-7.43 (1H, m)

實施例46

3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-4-(2-苄氧苄基)-1H-吡唑

用5-異丙基-4-(2-苄氧苄基)-1,2-二氫吡唑-3-酮取代



五、發明說明 (79)

4-(2-苄氧基苄基)-5-異丙基-1,2-二氫吡唑-3-酮，以同實施例2之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

1.08-1.17 (6H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.27-3.45 (4H, m), 3.64-3.88 (4H, m),
5.07-5.13 (1H, m), 6.83-6.95 (3H, m), 7.03-7.38 (6H, m)

實施例47

4-[2-(2,5-二甲苄氧基)苄基]-5-異丙基-1,2-二氫吡唑-3-酮

用4-甲基-3-氧代戊酸乙酯取代4,4-二甲基-3-氧代戊酸甲酯，並用[2-(2,5-二甲苄氧基)苄基]甲醇取代(2-苄氧基苄基)甲醇，以同實施例1之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.07 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.33 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.88 (1H, heptet,
 $J=7.0\text{Hz}$), 3.72 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.85-6.96 (2H, m), 7.05-7.19 (5H,
m)

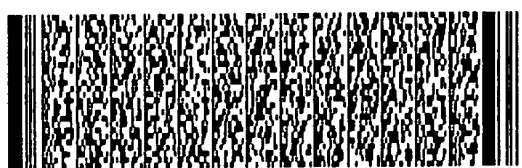
實施例48

4-(2-苄氧基苄基)-5-異丙基-1,2-二氫吡唑-3-酮

用4-甲基-3-氧代戊酸乙酯取代4,4-二甲基-3-氧代戊酸甲酯，以同實施例1之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.12 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.95 (1H, heptet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.75 (2H, s), 5.13 (2H,
s), 6.87-6.94 (2H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.30-7.47 (5H, m)

實施例49

五、發明說明 (80)

4-(2-苄氧基苄基)-5-三氟甲基-1,2-二氫吡唑-3-酮

用4,4,4-三氟基-3-氧代丁酸乙酯取代4,4-二甲基-3-氧代戊酸甲酯，以同實施例1之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.77 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.98-7.06 (2H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.39-7.48 (5H, m)

實施例50

4-(2-環己氧基苄基)-5-異丙基-1,2-二氫吡唑-3-酮

用4-甲基-3-氧代丁酸乙酯取代4,4-二甲基-3-氧代戊酸甲酯，並用(2-環庚氧基苄基)甲醇取代(2-苄氧基苄基)甲醇，以同實施例1之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

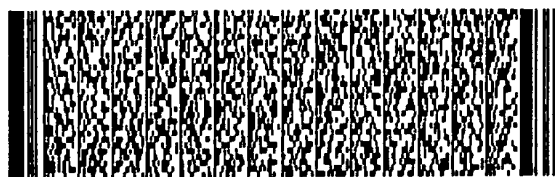
1.18 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.40-1.90 (10H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.01 (1H, heptet, $J=7.0\text{Hz}$), 3.68 (2H, s), 4.45-4.55 (1H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

實施例514-(2-環己氧基苄基)-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-異丙基-1H-吡唑

用4-(2-環庚氧基苄基)-5-異丙基-1H-吡唑取代4-[2-(2,5-二甲苄氧基)苄基]-5-異丙基-1,2-二氫吡唑-3-酮，以同實施例5之方法合成得標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm:

0.95-1.10 (6H, m), 1.30-1.80 (10H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.75-2.85 (1H, m), 3.15-3.35 (4H, m), 3.50-3.75 (4H, m), 4.35-4.45 (1H, m), 4.95-5.00 (1H, m), 6.60-6.80 (2H, m), 6.85-7.05 (2H, m)



五、發明說明 (81)

試驗例1

抑制人SGLT1活性作用確認試驗

(1) 選殖人SGLT1及重組表現載體

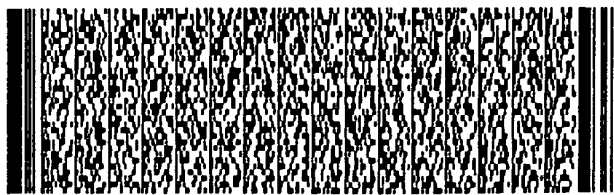
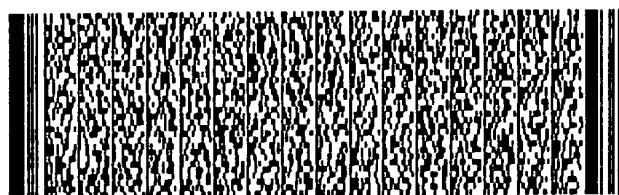
將人小腸來源之全RNA(total RNA)(Ori gene公司製品)以oligo dT(寡聚去氧胸苷)為引子(primer)反轉錄，製成PCR (Polymerase Chain Reaction、聚合酶鏈鎖反應)放大用cDNA基因庫。以此cDNA基因庫為模板(template)用PCR法放大Hediger等報告之人SGLT1(ACCESSION:M24847)第1至第2005鹼基序列(base sequence)，並插入pcDNA3.1(-)(Invitrogen公司製品)之多選殖部位。插入之DNA鹼基序列與已報告者完全相同。

(2) 確立人SGLT1安定表現株

人SGLT1表現載體以ScaI消化成直鏈狀DNA後以脂轉染法(lipo-fecton)(Effectene Transfection Reagent: QIAGEN)導入CHO-K1細胞中。以1mg/mL G418 (LIFE TECHNOLOGIES公司製品)獲得新黴素耐性細胞株，用後述方法測定甲基- α -D-葡萄糖吡喃苷之攝取(incorporation)活性。選取顯示最大攝取活性株定名為CS1-5-11D，隨後在200 μ g/mL G418存在下培養。

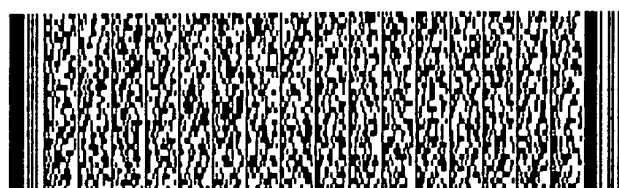
(3) 測定抑制甲基- α -D-葡萄糖吡喃苷(α -MG)之攝取活性

CS1-5-11D細胞株以每孔 3×10^4 個濃度接種於96孔微量培養板，經培養2日後供攝取試驗之用。攝取用緩衝液(含140mM氯化鈉、2mM氯化鉀、1mM氯化鈣、1mM氯化鎂、5mM



五、發明說明 (82)

三羥甲基胺基甲烷、10mM 2-[4-(2-羥乙基)-1-哌啶鹽]乙磺酸，pH7.4) 含有非放射性標識 α -MG(Sigma 公司製品) 與 C^{14} 標識 α -MG (Amersham Pharmacia Biotech 公司製品) 之混合物，其最終濃度調整為1mM。供試化合物溶解於二甲亞砜，用蒸餾水適當稀釋後添加於含1mM α -MG之攝取用緩衝液即成測定用緩衝液。對照組測定用緩衝液不含供試化合物，而基礎攝取測定用緩衝液則以140mM 氯化膽鹼取代氯化鈉。去除上述培養板各孔中之CS-1培養基，每孔加180 μ L 前處理用緩衝液(不含 α -MG之基礎攝取測定用緩衝液)，於37℃靜置10分鐘。此操作再重複1次後，去除前處理用緩衝液，每孔各加75 μ L 測定用緩衝液與基礎攝取用緩衝液，於37℃靜置。1小時後去除測定用緩衝液，每孔以180 μ L 清洗用緩衝液(含10mM 非放射性標識 α -MG之基礎攝入測定用緩衝液)洗清2次。其次每孔加75 μ L 0.2mol/L 氫氧化鈉以溶解細胞，移此細胞溶液於Pico-Plate (Packard 公司製品、微量培養板)。加150 μ L Microscint-40 (Packard 公司製品、樣品稀釋計數用溶液)後，以微量閃爍計數器TopCount (Microscintillation counter、Packard 公司製品)測定放射活性。對照組之攝取量減去基本攝取量之值為100%，計算供試化合物各濃度之甲基- α -D-葡萄糖吡喃苷攝取量。以羅傑氏標繪圖法(Roget's plot)計算供試化合物抑制攝取甲基- α -D-葡萄糖吡喃苷50%之濃度(IC₅₀值)。結果如下列表1所示。



五、發明說明 (83)

[表1]

供試化合物	IC ₅₀ 值(nM)
實施例 2	18
實施例 9	8
實施例 11	13
實施例 12	35
實施例 13	30
實施例 15	1
實施例 19	80
實施例 21	14
實施例 51	194

試驗例2

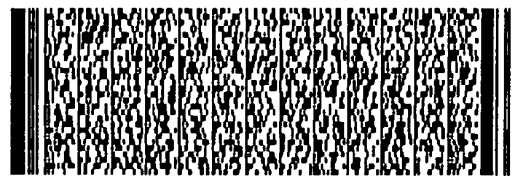
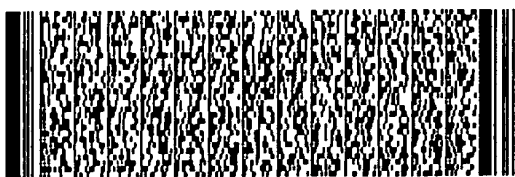
大白家鼠之抑制血糖值上升作用確認試驗

(1) 製作模擬糖尿病實驗大白家鼠

10週齡大白家鼠以腹腔內投與煙醯胺(230mg/kg)，經15分鐘後在乙醚麻醉下由尾靜脈注射鏈脲黴素(65mg/kg)。上述投藥2週後將大白家鼠絕食約5小時，進行葡萄糖負荷(2mg/kg)試驗。選取15分鐘後血漿中葡萄糖濃度表現250~450mg/dL之動物，供下述液體飼料負荷試驗。

(2) 液體飼料負荷試驗

模擬糖尿病實驗大白家鼠絕食約16小時後投藥，投藥組經口投與懸浮於0.5%羧甲基纖維素(CMC)之供試藥物(10mg/kg)，對照組則僅經口投與0.5%CMC。投藥直後再經口投與15kcal/kg液體飼料(東方Oriental酵母工業公司製



五、發明說明 (84)

品、No. 038、對照組含糊精・麥芽糖)。投藥直前及投藥後定時由尾動脈進行採血，並立即以肝素處理。血液經遠心分離後分取血漿，定量葡萄糖濃度。投藥直前(0小時)及投藥後0.5小時、1小時之血漿中葡萄糖濃度如表2所示。表中數據以平均值±標準誤差表示。

[表2]

供試化合物	血漿中葡萄糖濃度(mg/dL)		
	0 小時	0.5 小時	1 小時
對照組	132 ± 7	254 ± 16	291 ± 21
實施例 2	126 ± 7	194 ± 7	219 ± 16

試驗例3

急性毒性試驗

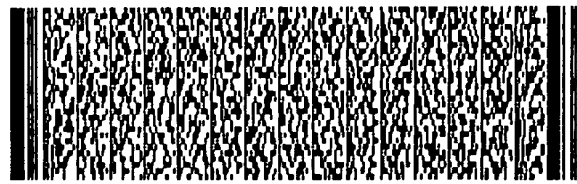
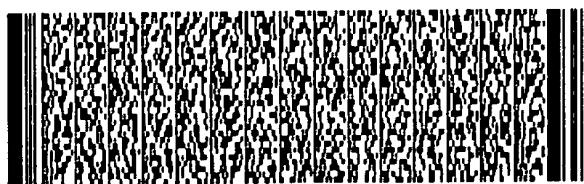
雌性17週齡C57BL/6J品種小家鼠(日本可麗亞製，體重20~23kg，1組5隻)經絕食4小時後，以1g/kg用量經口投與懸浮於0.5%羧甲基纖維素鈉之供試化合物，觀察48小時。其結果如表3所示。

[表3]

供試化合物	死亡例
實施例 2	0/5

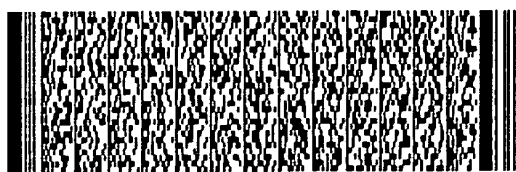
【產業上利用之可能性】

本發明之上述以一般式(I)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其藥理學容許之鹽或其前驅藥表現抑制人SGLT1活性作用，能夠抑制小腸吸收葡萄糖等糖質進而抑制血糖值之上升，尤其根據上述之作用機制延遲糖質之吸收應有



五、發明說明 (85)

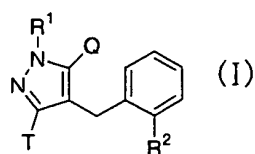
用於改正飯後之高血糖。因此，依據本發明，可提供優良之糖尿病、糖尿病性併發症、肥胖症等因高血糖症所引起疾病之預防或治療劑。又本發明之上述以一般式(II)及(III)代表之苜基吡唑衍生物及其鹽為製造上述以一般式(I)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物時之重要中間體，經該化合物即可容易製造本發明之上述以一般式(I)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物。



圖式簡單說明

四、中文發明摘要 (發明之名稱：吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物，含有其之醫藥組成物，其醫藥用途及其製造中間體)

本發明提供一種表現優異人SGLT1活性抑制作用，有用於當做糖尿病、糖尿病性併發症、肥胖症等高血糖症所引起疾病之預防或治療藥之以下列一般式(I)代表之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其藥理學容許之鹽或其前驅藥，含該衍生物、或其藥理學容許之鹽或其前驅藥之醫藥組成物，及其醫藥用途及其製造中間體。

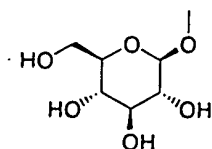


[式中R¹為氫原子或羥烷基，Q及T之一方為以下列一般式代表之基，另一方則為可取代之烷基或環烷基，

英文發明摘要 (發明之名稱：)



四、中文發明摘要 (發明之名稱：吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物，含有其之醫藥組成物，其醫藥用途及其製造中間體)



R^2 為鹵素原子、羥基、可取代之烷基、可取代之烷氧基、烷硫基、以一般式 $-A-R^3$ (A 為單鍵、氧原子、亞甲基、亞乙基、 $-OCH_2-$ 或 $-CH_2O-$ ， R^3 為環烷基、雜環烷基、可取代之芳基、可取代之噻唑基、或可取代之吡啶基等) 代表之基]。

英文發明摘要 (發明之名稱：)



年 月 日 修正

申請日期： 91-5-29

案號： 91111430

C07H 17/02

(2006.01)

A61K 31/7056

(2006.01)

類別：

A61P 3/04

(2006.01)

A61P 3/10

(2006.01)

A61P 43/00

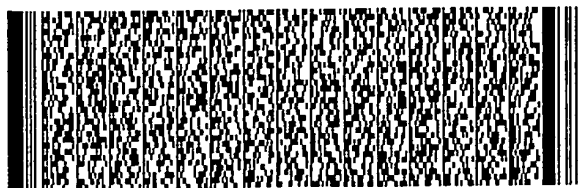
(2006.01)

99年9月2日修(更)正替換頁

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

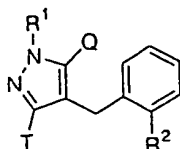
一、 發明名稱	中 文	吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物，含有其之醫藥組成物及其用途
	英 文	
二、 發明人	姓 名 (中文)	1. 鹽原寬明 2. 藤倉秀紀 3. 伏見信彥 4. 伊東史顯
	姓 名 (英文)	1. 塩原寛明 2. 3. 4. 伊東史顕
	國 籍	1. 日本 2. 日本 3. 日本 4. 日本
	住、居所	1. 日本國長野縣東筑摩郡山形村1267 2. 日本國長野縣松本市大字島内4152-1モダニティパレス望月101 3. 日本國長野縣松本市岡田下岡田89-6 4. 日本國長野縣松本市征矢野2-1-59サンガーデンエトワールA
三、 申請人	姓 名 (名稱) (中文)	1. 橘生藥品工業股份有限公司
	姓 名 (名稱) (英文)	1. キッセイ薬品工業株式会社
	國 籍	1. 日本
	住、居所 (事務所)	1. 日本國松本市芳野19番48號
	代表人 姓 名 (中文)	1. 神澤陸雄
	代表人 姓 名 (英文)	1.



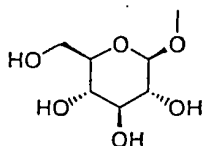
六、申請專利範圍

1. 一種吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其藥理學容許之鹽，其特徵為：

以下列一般式代表：

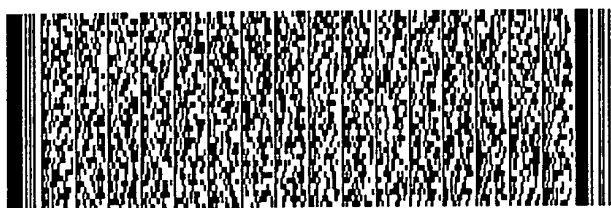


[式中之 R^1 為氫原子或羥(C_{2-6} 烷基)基， T 為以下列一般式代表之基，



Q 為 C_{1-6} 烷基、鹵代(C_{1-6} 烷基)基或 C_{1-6} 烷氧(C_{1-6} 烷基)基， R^2 為以一般式 $-A-R^3$ (式中 A 為 $-OCH_2-$ ， R^3 為 C_{3-7} 環烷基、 C_{3-7} 雜環烷基或可具有1~3個由鹵素原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基及羥(C_{1-6} 烷基)基中選取同種或不同種之基作為取代基之芳基)代表之基]。

2. 一種醫藥組成物，其特徵為：含有申請專利範圍第1項之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其藥理學容許之鹽為有效成分，係為用於飯後高血糖的改正或抑制血糖值上升之因高血糖症所引起疾病之預防或治療藥。



六、申請專利範圍

3. 如申請專利範圍第2項之醫藥組成物，其中因高血糖症所引起疾病為由糖尿病、糖尿病性併發症、肥胖症、高胰島素血症、糖代謝異常、高脂血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、脂肪代謝異常、動脈粥樣化性動脈硬化症、高血壓、瘀血性心力衰竭、浮腫、高尿酸血症、痛風所組成群中選取之疾病。

4. 如申請專利範圍第3項之醫藥組成物，其中因高血糖症引起之疾病為糖尿病。

5. 如申請專利範圍第3項之醫藥組成物，其中因高血糖症引起之疾病為糖尿病性併發症。

6. 如申請專利範圍第3項之醫藥組成物，其中因高血糖症引起之疾病為肥胖症。

7. 一種申請專利範圍第1項之吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其藥理學容許之鹽之用途，其係用於製造用於飯後高血糖之改正或抑制血糖值上升的因高血糖症所引起疾病之預防或治療用醫藥組成物。

