

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96118086

※申請日期：96年05月18日

※IPC分類：

C07D 309/12 (2006.01)

C07D 405/10 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) C-苯基糖醇化合物

(英) C-phenyl glycitol compound

一、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 大正製藥股份有限公司

(英) TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中) 1. 上原明

(英) 1. UEHARA, AKIRA

地址：(中) 日本國東京都豐島區高田三丁目二四番一號

(英) 24-1, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 170-8633 Japan

國籍：(中英) 日本 JAPAN

三、發明人：(共 7 人)

1. 姓名：(中) 柿沼浩行

(英) KAKINUMA, HIROYUKI

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

2. 姓名：(中) 大井隆宏

(英) OI, TAKAHIRO

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

3. 姓名：(中) 橋本優子

(英) HASHIMOTO, YUKO

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

4. 姓名：(中) 小橋陽平

(英) KOBASHI, YOHEI

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

5. 姓名：(中) 高橋仁美
(英) TAKAHASHI, HITOMI
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN

6. 姓名：(中) 天田英明
(英) AMADA, HIDEAKI
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN

7. 姓名：(中) 岩田由紀
(英) IWATA, YUKI
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2006/05/19 ; 2006-139891 有主張優先權
2. 日本 ; 2006/07/21 ; 2006-200033 有主張優先權

(英) JAPAN

5. 姓名：(中) 高橋仁美
(英) TAKAHASHI, HITOMI
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN

6. 姓名：(中) 天田英明
(英) AMADA, HIDEAKI
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN

7. 姓名：(中) 岩田由紀
(英) IWATA, YUKI
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2006/05/19 ; 2006-139891 有主張優先權
2. 日本 ; 2006/07/21 ; 2006-200033 有主張優先權

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於對於鈉依賴性葡萄糖共轉運劑 1 (SGLT1) 及鈉依賴性葡萄糖共轉運劑 2 (SGLT2) 具有抑制活性之 C-苯基糖醇。

【先前技術】

當一個人患有糖尿病時，空腹血糖值呈現 126 mg/dL 或更高。空腹血糖值落在正常範圍內，但是飯後血糖值高至 140 至 200 mg/dL 之人係被診斷為葡萄糖耐受不良（下文稱為“IGT”）。已認為藉由延遲從 IGT 而開始之糖尿病可降低心血管失調症之風險，且對此已得到數個支持性之研究結果。例如，1997 年在中國進行之 Da Qing IGT 及糖尿病研究已報導藉由飲食及運動可使得 IGT 發展成型 II 糖尿病受到顯著地抑制（見 Pan XR 等人，Diabetes Care, 第 20 冊，第 534 頁，1997）。藥劑為有效的情形中，係當投服 α -葡萄糖苷酶抑制劑、acarbose（其抑制寡糖之水解以延遲葡萄糖在小腸之吸收）時，從 IGT 至型 II 糖尿病之發展係受抑制，並進而使得高血壓之開始受到顯著地抑制。此係載於文獻（J.- L. Chiasson 等人，Lancet, 第 359 冊，第 2072 頁，2002）。

從上文知在抑制糖尿病之開始上，藉由飲食治療、運動治療及藥物治療以控制 IGT 係重要的。

然而，當一個人患有糖尿病時，在所有時間下控制血

糖值係重要的。糖尿病基本上係以飲食治療法及運動治療法加以治療，然而，當由這些治療無法得到足夠效果，則必須使用藥物。

鈉依賴性葡萄糖共轉運劑 1 (SGLT1) 係高頻率地表現於哺乳動物之小腸上皮上。已知 SGLT1 係依賴鈉而作用且參與在小腸上葡萄糖或半乳糖之活性輸送。所以，若可抑制飲食中之葡萄糖，則可避免或治療 IGT。根據此觀點，已記載吡啶衍生物係可抑制 SGLT1 之活性 (見 International Publication WO 2002/098893, 2004/014932, 2004/018491, 2004/019958, 2005/121161 及 2004/050122)。

再者，鈉依賴性葡萄糖共轉運劑 2 (SGLT2) 係高頻率地表現於腎臟。葡萄糖一旦經由腎小球過濾，會經由 SGLT2 而被再吸收 (見 E. M. Wright, Am. J. Physiol. Renal. Physiol., 第 280 冊, 第 F10 頁, 2001)。當 SGLT2 抑制劑投服至糖尿病之鼠，會促進葡萄糖排泄至尿液，並促進低血糖作用。從此，SGLT2-專一性抑制劑被認為作為糖尿病治療劑之標的分子 (見 G. Toggenburger 等人, Biochem. Biophys. Acta., 第 688 冊, 第 557 頁, 1982)。在這些情況下，已進行關於 SGLT2 抑制劑之研究，且提供各種類型 O-芳基糖苷衍生物 (見 EP 專利申請案公開號 0850948A1 及 W02001/068660)。

所以，如果可同時抑制 SGLT1 及 SGLT2 活性，則可提供用於糖尿病之新穎類型之治療劑，其不僅具有歸之於

SGLT1 抑制作用之高飯後葡萄糖值抑制作用，亦具有歸之於 SGLT2 抑制作用之進行性低血糖作用。

迄今，已報導對於 SGLT2 具有選擇性抑制活性之 C-苯基糖苷衍生物（見 WO 2001/027128）；然而，仍未報導可強烈抑制 SGLT1 及 SGLT2 二者之 C-苯基糖苷衍生物。

【發明內容】

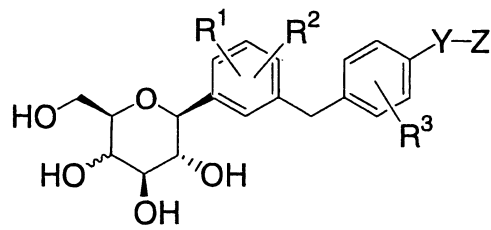
本發明之一目的在於提供 C-苯基糖醇化合物，其預期為治療糖尿病之新穎藥劑，可抑制 SGLT1 及 SGLT2 二者之活性，不僅具有抑制消化道吸收葡萄糖之作用，亦具有促進葡萄糖排泄至尿液之作用。

本發明人進行廣泛研究以解決上述目的。所以，本發明人發現到 C-苯基糖醇化合物（其藉由將特定側鏈加至配糖基之末端而形成）具有對於 SGLT1 及 SGLT2 活性之優異抑制作用。根據此發現而完成本發明。

本發明之 C-苯基糖醇化合物（下文稱為“本發明化合物”）解釋於下文。

本發明提供可抑制 SGLT1 及 SGLT2 二者之活性的新穎 C-苯基糖醇化合物。

本發明之第一具體例（1 具體例）係關於下式之 C-苯基糖醇化合物或其藥學上可接受鹽或其水合物：



(I)

其中

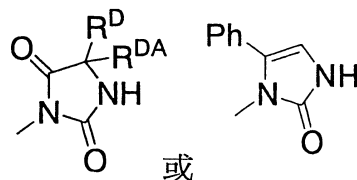
R^1 及 R^2 係相同或不同，且示氫原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或鹵素原子，

R^3 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或鹵素原子，

Y 為 C_{1-6} 伸烷基、 $-O-(CH_2)_n-$ (n 為 1 至 4 之整數) 或 C_{2-6} 伸烯基，惟當 Z 為 $-NHC(=NH)NH_2$ 或

$-NHCON(R^B)R^C$ 時， n 不為 1，

Z 為 $-CONHR^A$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 或 $-NHCON(R^B)R^C$ ，



其中

R^A 為經選自羥基、胺基及胺甲醯基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基，

R^B 為

(1) 氫原子，

(2) 為可經選自族 A 之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基

(3) 為可經選自羥基及 C_{1-6} 羥烷基之 1 至 3 個取代基取

代之 C_{3-12} 環烷基，

(4) 3 至 12-員雜環烷基或可部份飽和之 5 至 13-員雜芳基，各包含選自 O、N、S、 SO_2 、CO 及 NR^{10} (R^{10} 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、或 C_{2-6} 烷氧基羰基) 之 1 至 3 個環組成原子，且可經選自羥基及 C_{1-6} 羥烷基之 1 至 3 個取代基取代，或

(5) C_{6-13} 芳基，其可部份飽和且可經選自羥基、 C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷基磺醯基之 1 或 2 個取代基取代，各取代基可經羥基取代，

其中

族 A 由如下組成：

鹵素原子、羥基、可經羥基取代之 C_{1-6} 烷氧基、羰基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、胺甲醯基、胺基、 C_{1-6} 烷胺基、二- C_{1-6} 烷胺基、 C_{2-6} 醯胺基、可經羥基取代之 C_{1-6} 烷硫基、苯氧基、

可經選自族 B 之 1 至 3 個取代基取代之苯基 (族 B 由如下組成：羥基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷氧基、可經羥基取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、噻吩基、可經羥基或 C_{1-6} 羥烷基取代之苯硫基、及可經羥基或 C_{1-6} 羥烷基取代之 N-哌啶基)、

可經選自羥基及 C_{1-6} 羥烷基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-12} 環烷基、

3 至 12-員雜環烷基或可部份飽和之 5 至 13-員雜芳基，各包含選自 O、N、S、 SO_2 、CO 及 NR^{10} (R^{10} 為氫原子、

C₁₋₆ 烷基、苯基 -C₁₋₆ 烷基、或 C₂₋₆ 烷氧基羰基) 之 1 至 3 個環組成原子，且可經選自羥基及 C₁₋₆ 羥烷基之 1 至 3 個取代基取代，及

-CONR^{B1}R^{B2}，其中 R^{B1} 及 R^{B2} 一起與所連接之氮原子形成 5 至 6 員雜環烷基，其可包含氧原子、氮原子或硫原子為另一環組成原子，且可經選自如下之 1 或 2 個取代基取代：可經羥基取代之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烷氧基羰基及苯基 -C₁₋₆ 烷基，

R^C 為

氫原子、C₁₋₆ 烷基（其可經選自羥基、二 -C₁₋₆ 烷胺基、C₂₋₆ 烷氧基羰基及 C₁₋₆ 烷氧基之 1 或 2 個取代基取代）、或可經羥基取代之 C₃₋₁₂ 環烷基，及

R^B 及 R^C 一起與所連接之氮原子形成 3 至 12 員雜環烷基或可部份飽和之 5 至 13 員雜芳基，各可包含選自 O、N、NR¹¹、S、SO₂ 及 CO 之的 1 或 2 個環組成原子，且可經選自如下之 1 或 2 個取代基取代：羥基、C₂₋₆ 烷氧基羰基、胺甲醯基、C₂₋₆ 醯基（C₁₋₆ 烷基）胺基、二 -C₁₋₆ 烷胺基羰基、吡咯烷基、N-嗎啉基、吡咯烷 -1-基 -羰基、C₁₋₆ 烷基（可經選自羥基、吡咯烷 -1-基、苯基及 C₂₋₆ 烷氧基羰基之 1 至 3 個取代基取代）、及苯基（可經選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基及鹵素原子之 1 至 3 個取代基取代），

其中 R¹¹ 為氫原子、C₂₋₆ 醯基、可經羥基取代之苯基、吡啶基、呋喃基羰基、氧雜環戊烷基羰基、C₂₋₆ 烷氧基羰基、或可經選自如下之 1 或 2 個取代基取代之 C₁₋₆ 烷基：羥

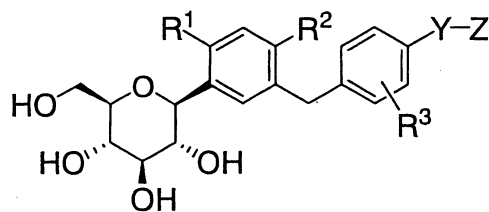
基、苯基、二-C₁₋₆ 烷基、N-嗎啉基及吡咯烷-1-基-羰基，以及

R^D 為氫原子或可經選自如下之 1 或 2 個取代基取代之 C₁₋₆ 烷基：羥基、C₃₋₁₂ 環烷基、可經羥基取代之苯基、吡啶基、C₂₋₆ 烷氧基羰基、咪唑基及 1-苄基咪唑基，及 R^{DA} 為氫原子或 C₁₋₆ 烷基。

進行本發明之最佳模式

本發明提供下列其他具體例 2 至 19：

2. C-苯基糖醇化合物，其為下式 (II) 所示之 C-苯基糖醇化合物或其藥學上可接受鹽或其水合物，



(II)

其中 R¹、R²、R³、Y 及 Z 係與式 (I) 所定義的相同。

3. 式 (II) 之 C-苯基糖醇化合物或其藥學上可接受鹽或其水合物，其中 R¹ 為氫原子、羥基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基，及 R² 為 C₁₋₄ 烷基或鹵素原子。
4. 根據具體例 2 或 3 之 C-苯基糖醇化合物或其藥學上可接受鹽或其水合物，其中 R³ 為氫原子。

5. 根據具體例 3 或 4 之 C-苯基糖醇化合物或其藥學上可接受鹽或其水合物，其中 Y 為 C₁₋₆ 伸烷基或 -O-(CH₂)_n- (n 為 2 至 4 之整數)，Z 為 -NHCON(R^B)R^C，其中 R^B 及 R^C 係如式 (I) 所定義。

6. 根據具體例 3 或 4 之 C-苯基糖醇化合物或其藥學上可接受鹽或其水合物，其中

Y 為 C₁₋₆ 伸烷基或 -O-(CH₂)_n- (n 為 2 至 4 之整數)，Z 為 -NHCON(R^B)R^C，其中 R^B 為

(1) 可經選自族 A 之 1 至 3 個取代基取代之 C₁₋₆ 烷基，

(2) 可經選自羥基及 C₁₋₆ 羥烷基之 1 至 3 個取代基取代之 C₃₋₁₂ 環烷基，

(3) 3 至 12-員雜環烷基或可部份飽和之 5 至 13-員雜芳基，各包含選自 O、N、S 及 NR¹⁰ (R¹⁰ 為氫原子、C₁₋₆ 烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基、或 C₂₋₆ 烷氧基羰基) 之 1 至 3 個環組成原子，且可經選自羥基及 C₁₋₆ 羥烷基之 1 至 3 個取代基取代，或

(4) 6 至 13 員芳基，其可部份飽和且可經選自羥基、C₁₋₆ 烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷基磺醯基之 1 或 2 個取代基取代，各取代基可經羥基取代，

其中，

族 A 由如下組成：

鹵素原子、羥基、可經羥基取代之 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烷氧

基羰基、胺甲醯基、二-C₁₋₆ 烷基胺基、可經羥基取代之 C₁₋₆ 烷硫基、苯氧基、噻吩基、苯並噻吩基、呋喃基、

可經選自如下之 1 至 3 個取代基取代之苯基：羥基、鹵素原子、C₁₋₆ 烷氧基、可經羥基取代之 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷硫基、可經羥基或 C₁₋₆ 羥烷基取代之苯硫基、及可經羥基或 C₁₋₆ 羥烷基取代之 N-哌啶基，

可經選自羥基及 C₁₋₆ 羥烷基之 1 至 3 個取代基取代之 C₃₋₁₂ 環烷基，

3 至 12-員雜環烷基，其包含選自 O、N、S 及 NR¹⁰ (R¹⁰ 為氫原子、C₁₋₆ 烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基、或 C₂₋₆ 烷氧基羰基) 之 1 至 3 個環組成原子，且可經選自羥基及 C₁₋₆ 羥烷基之 1 至 3 個取代基取代，及

4-C₁₋₆ 烷基哌啶-1-基羰基，

R^C 為氫原子，及

R^B 及 R^C 一起與所連接之氮原子形成可經吡咯烷基取代之哌啶基、或經二-C₁₋₆ 烷基胺基或吡咯烷-1-基取代之 C₁₋₆ 烷基、或硫嗎啶基或十氫異喹啶基。

7. 根據具體例 2 至 4 之 C-苯基糖醇化合物或其藥學上可接受鹽或其水合物，

其中

Y 為 C₁₋₆ 伸烷基，

Z 為 -CONHR^A，

其中

R^A 為經選自羥基及胺甲醯基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基。

8. 根據具體例 2 至 4 之 C-苯基糖醇化合物或其藥學上可接受鹽或其水合物，

其中

Y 為 C_{1-6} 伸烷基，及

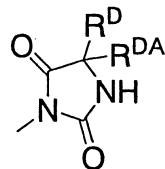
Z 為 $-NHC(=NH)NH_2$ 。

9. 根據具體例 2 至 4 之 C-苯基糖醇化合物或其藥學上可接受鹽或其水合物，

其中

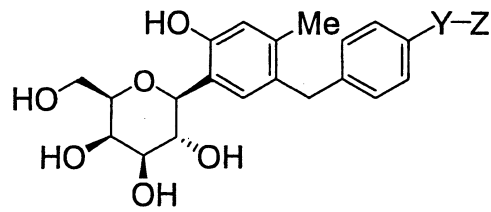
Y 為 C_{1-6} 伸烷基，及

Z 為



R^D 為經 C_{3-12} 環烷基或苯基取代之 C_{1-6} 烷基， R^{DA} 為氫原子或 C_{1-6} 烷基。

10. 根據具體例 1 之 C-苯基糖醇化合物，其為下式 (III) 所示 C-苯基糖醇化合物或其藥學上可接受鹽或其水合物，



(III)

其中

Y 為 C₁₋₆ 伸烷基，及

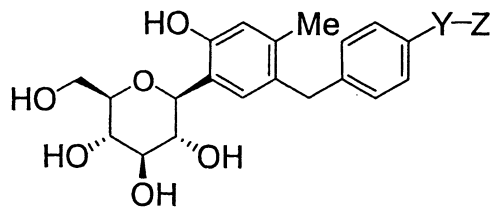
Z 為

-CONHR^A，

其中

R^A 為經選自羥基及胺甲醯基之 1 至 3 個取代基取代之 C₁₋₆ 烷基。

11. 根據具體例 1 之 C-苯基糖醇化合物，其為下式 (IV) 所示 C-苯基糖醇化合物或其藥學上可接受鹽或其水合物，



(IV)

其中

Y 為 C₁₋₆ 伸烷基，及

Z 為 -CONHR^{A1}、-NHC(=NH)NH₂ 或 -NHCOR^{B1}，

其中

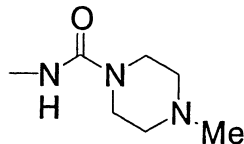
R^{A1} 為經選自羥基、胺基及胺甲醯基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基，及

R^{B1} 為經 1 至 3 個羥基取代之 C_{1-6} 烷胺基、或 4- C_{1-6} 烷基哌嗪-1-基-羰基、或 4- C_{1-6} 烷基哌嗪-1-基。

12. 根據具體例 11 之 C-苯基糖醇化合物，或其藥學上可接受鹽或其水合物，其中，

Y 為 C_{1-6} 伸烷基，及

Z 為 $-\text{CONHR}^{A1}$ 或 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ，或



其中

R^{A1} 為經選自羥基、胺基及胺甲醯基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基。

13. 根據具體例 11 之 C-苯基糖醇化合物，或其藥學上可接受鹽或其水合物，其中

Y 為 C_{1-6} 伸烷基，及

Z 為 $-\text{CONHR}^{A1}$ ，

其中 R^{A1} 為經選自羥基、胺基及胺甲醯基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基。

14. 根據具體例 11 之 C-苯基糖醇化合物，或其藥學上可

接受鹽或其水合物，其中

Y 為 C₁₋₆ 伸烷基，及

Z 為 -NHC(=NH)NH₂。

15. 根據具體例 11 之 C-苯基糖醇化合物，或其藥學上可

接受鹽或其水合物，其中

Y 為 C₁₋₆ 伸烷基，及

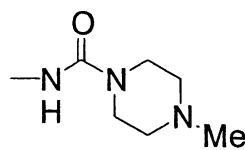
Z 為 -CONHR^{B1} (其中 R^{B1} 為經 1 至 3 個羥基取代之 C₁₋₆ 烷氨基、或 4-C₁₋₆ 烷基哌嗪-1-基-羰基、或 4-C₁₋₆ 烷基哌嗪-1-基)。

16. 根據具體例 11 之 C-苯基糖醇化合物，或其藥學上可

接受鹽或其水合物，其中

Y 為 C₁₋₆ 伸烷基，及

Z 為



17. 一種藥學製劑，其包括作為活性成分之根據具體例 1 至 16 中任一者之 C-苯基糖醇化合物或其藥學上可接受鹽或其水合物。

18. 根據具體例 17 之藥學製劑，其為鈉依賴性葡萄糖共轉運劑 1 (SGLT1) 活性及鈉依賴性葡萄糖共轉運劑 2 (SGLT2) 活性之抑制劑。

19. 根據具體例 17 之藥學製劑，其為糖尿病之預防或治

療藥劑。

【實施方式】

較佳具體例之詳細說明

用於本發明之名稱定義於下文。

名稱“C₁₋₆ 烷基”係指具有 1 至 6 碳原子之直鏈或支鏈烷基。其實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、第三戊基、正己基及異己基。

名稱“C₁₋₆ 烷氧基”係指具有 1 至 6 碳原子之直鏈或支鏈烷氧基。其中，C₁₋₄ 烷氧基係較佳的。C₁₋₄ 烷氧基之實例可包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、及第三丁氧基。

名稱“鹵素原子”係指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

名稱“C₁₋₆ 伸烷基”係指自 C₁₋₆ 烷基之一碳原子移除一氫原子而形成之二價基。直鏈伸烷基之實例可包括伸甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、及伸己基。

名稱“C₂₋₆ 伸烯基”係指自 C₂₋₆ 烯基之一碳原子移除一氫原子而形成之二價基。直鏈伸烯基之實例可包括伸乙烯基、伸丙烯基、伸丁烯基、伸戊烯基、及伸己烯基。

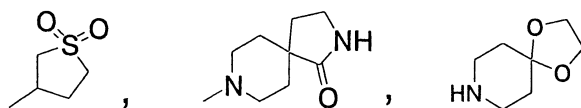
名稱“經選自羥基、胺基及胺甲醯基之 1 至 3 個取代基取代之 C₁₋₆ 烷基”係指其中 C₁₋₆ 烷基之 1 至 3 個氫原子被選自羥基、胺基及胺甲醯基之至少一者取代之直鏈或支

鏈 C₁₋₆ 烷基。其實例可包括羥甲基、羥乙基、2-羥基-1,1-二甲基乙基、1,3-二羥基-2-甲基丙-2-基、1,3-二羥基-2-羥甲基丙-2-基、胺甲醯基甲基、及 2-胺甲醯基乙基。

名稱“C₃₋₁₂ 環烷基”係指具有 3 至 12 碳原子之環狀烷基，且包括單環、二環及螺環-烴。單環烴之實例可包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。二環烴之實例可包括金剛烷基、雙環〔2.2.1〕庚基及雙環〔2.2.2〕庚基。

螺環-烴之實例可包括螺〔3.4〕辛基及螺〔4.5〕癸基。

名稱“3 至 12-員雜環烷基，其包含選自 O、N、NR¹⁰、S、SO₂ 及 CO 之 1 至 3 個環組成原子”係指上述所定義之 C₃₋₁₂ 環烷基，其中 1 至 3 個伸甲基或次甲基被選自 O、N、NR¹⁰、S、SO₂ 及 CO 所替代。其實例可包括氧雜環己烷基（oxanyl group）、2-酮基氧雜環己烷基、1,3-二噁烷基、吡咯烷基、哌啶基、2-哌啶基、4-哌啶基、哌嗪基、N-嗎啉基、N-硫嗎啉基、昆啶基、十氫異喹啉基、十氫喹啉基、十氫異喹啉基、



名稱“可部份飽和之 5 至 13-員雜芳基，其包含選自 O、N、NR¹⁰、S、SO₂ 及 CO 之 1 至 3 個環組成原子”係 5 至 13-員未飽和單環、二環或三環雜環基，且可包括呋喃基、咪唑基、噻吩基、吡啶基、苯並噻吩基、2,3-二氫-苯並

呋喃基、2,3-二氫-1H-苯並〔de〕異喹啉基、2,3-二氫-1H-吡啶基、2,3-二氫-1H-異吡啶基、及2,3,4,9-四氫-1H-b-羰基。

名稱“可部份飽和之C₆₋₁₃芳基”係指具有6至13碳原子之未飽和單環、二環或三環烴。其實例可包括苯基、萘基、蒽基、1,2,3,4-四氫萘基、茛滿基。

名稱“R^{B1}及R^{B2}一起與所連接之氮原子形成之5至6員雜環烷基，其可包含氧原子、氮原子或硫原子為另一環組成原子”可包括N-哌啶基、N-哌嗪基、N-嗎啉基、N-硫嗎啉基。

名稱“苯基C₁₋₆烷基”係指經苯基取代之直鏈或支鏈C₁₋₆烷基。其實例可包括苄基及苯乙基。

名稱“C₂₋₆烷氧基羰基”具有由直鏈或支鏈C₁₋₅烷氧基及羰基所組成之結構，且較佳為C₂₋₅烷氧基羰基。其實例可包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、異丙氧基羰基、正丁氧基羰基、及第三丁氧基羰基。

名稱“C₁₋₆烷硫基”具有由直鏈或支鏈C₁₋₆烷基及單一硫基（-S-）所組成之結構，且較佳為C₁₋₄烷硫基。C₁₋₆烷硫基之實例包括甲硫基、乙硫基、及丙硫基。

名稱“C₁₋₆烷胺基”具有由直鏈或支鏈C₁₋₆烷基及胺基所組成之結構。其實例可包括甲胺基及乙胺基。

名稱“二-C₁₋₆烷胺基”具有由兩個直鏈或支鏈C₁₋₆烷基及一個胺基所組成之結構。其實例可包括二甲胺基及二乙胺基。

名稱“C₂₋₆ 醯基”係指包含 2 至 6 碳原子之直鏈或支鏈脂族醯基。實例包括乙醯基、丙醯基、三甲基乙醯基、丁醯基、異丁醯基、及戊醯基。

名稱“C₂₋₆ 醯胺基”具有由 C₂₋₆ 醯基及胺基所組成之結構，較佳為乙醯胺基。

名稱“C₂₋₆ 醯基 (C₁₋₆ 烷基) 胺基”具有由 C₂₋₆ 醯基、C₁₋₆ 烷基及胺基所組成之結構。

名稱“二-C₁₋₆ 烷胺基羰基”具有由二-C₁₋₆ 烷胺基及羰基組成之結構。

名稱“C₁₋₆ 羥烷基”係指經至少一個羥基取代之 C₁₋₆ 烷基。實例包括羥甲基、1-羥乙基、2-羥乙基、3-羥戊基、及 2-羥基-2-甲基丁基。

名稱“R^B 及 R^C 一起與所連接之氮原子形成之 3 至 12 員雜環烷基或 5 至 13 員雜芳基，且各可包含選自 O、N、NR¹¹、S、SO₂ 及 CO 之的 1 或 2 個環組成原子”係指如上所定義之 3 至 12 員雜環烷基或 5 至 13 員雜芳基。

名稱“藥學上可接受鹽”係指鹼金屬、鹼土金屬、銨、烷基銨之鹽或者無機酸或有機酸之鹽。其實例可包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、銨鹽、鋁鹽、三乙基銨鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、丁酸鹽、甲酸鹽、三氟乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、硬脂酸鹽、琥珀酸鹽、乙基琥珀酸鹽、乳糖醛酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡庚酸鹽、苯甲酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、天冬胺酸鹽、麩胺酸鹽、

己二酸鹽、與半胱胺酸之鹽、與 N-乙醯基半胱胺酸之鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、氫碘酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、苦味酸鹽、硫氰酸鹽、十一烷酸鹽、與丙烯酸聚合物之鹽、及與羧基乙烯基聚合物之鹽。

名稱“水合物”係指本發明化合物或其鹽之藥學上可接受水合物。本發明化合物或其鹽當暴露於空氣或再結晶時吸收水汽，結果為其選擇性具有吸濕之水分或變成水合物。本發明之水合物可包含此水合物。

具有對掌中心之本發明一些化合物及其中間物可存在為非鏡像異構物或鏡像異構物之形式。再者，本發明一些化合物及其中間物可為酮-烯醇互變異構物。再者，本發明一些化合物及其中間物可為幾何異構物（E、Z 形式）。所以，如上所述異構物及其混合物係全部涵蓋於本發明化合物及其中間物。

特別地，在式（I）化合物中，葡萄糖部分之 4-位置上之羥基（其以虛線表示）的立體構型可為 R-型或 S-型。

本發明化合物之較佳化合物述於下。

式（I）中， R^1 及 R^2 之較佳取代位置如式（II）所示。

R^1 較佳為氫原子、羥基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基，更佳為羥基及 C_{1-4} 烷氧基，進一步更佳為羥基及甲氧基。

R^2 較佳為羥基、 C_{1-6} 烷基及鹵素原子，更佳為 C_{1-4} 烷基及鹵素原子，進一步更佳為甲基及氯原子。

在式 (I) 或 (II) 中， R^3 較佳為氫原子、 C_{1-4} 烷基及鹵素原子，更佳為氫原子、甲基及氟原子，及最佳為氫原子。當 R^3 不為氫原子時，較佳取代位置為在式 (I) 或 (II) 中相對於苄基部分之鄰位。

在式 (I) 或 (II) 中， Y 較佳為 C_{1-4} 伸烷基、 $-O-(CH_2)_2-$ 或 C_{2-4} 伸烯基，更佳為 C_{1-3} 伸烷基或 $-O-(CH_2)_2-$ ，進一步更佳為 C_{1-3} 伸烷基。當 Z 為 $-NHCON(R^B)R^C$ 時， Y 最佳為 $-(CH_2)_2-$ 。

在式 (I) 或 (II)，其中 Z 為 $-NHCON(R^B)R^C$ ， R^B 及 R^C 較佳為如下之 (i) 至 (v) 之具體例。

(i) R^C 為氫原子， R^B 為可經選自族 A 之 1、2 或 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基。

此處族 A 為鹵素原子、羥基、可經羥基取代之 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、胺甲醯基、二- C_{1-6} 烷胺基、 C_{2-6} 醯胺基、可經羥基取代之 C_{1-6} 烷硫基、苯氧基、呋喃基、噻吩基、苯並噻吩基、2,3-二氫-苯並呋喃基、可經選自族 B 之 1 至 3 個取代基取代之苯基 (族 B 由如下組成：羥基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷氧基、可經羥基取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、可經羥基或 C_{1-6} 羥烷基取代之苯硫基)、可經選自羥基及 C_{1-6} 羥烷基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-12} 環烷基、

3 至 12-員雜環烷基，其包含選自 O、N、S 及 NR^{10} (R^{10} 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、或 C_{2-6} 烷氧基羰基) 之 1 至 3 個環組成原子，且可經選自羥基及 C_{1-6} 羥烷

基之 1 至 3 個取代基取代，及
4- C_{1-6} 烷基哌啶-1-基羰基。

族 A 之更佳實例包括羥基、甲氧基、乙氧基、可經選自羥基及 C_{1-6} 羥烷基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-6} 環烷基（環丙基、環丁基、環戊基、環己基）、甲氧基羰基、胺甲醯基、二甲胺基、乙醯胺基、甲硫基、苯基、4-羥基苯基、4-甲硫基苯基、3-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、苯氧基、2-（羥甲基苯硫基）苯基、噻吩基、呋喃基、苯並噻吩基、2,3-二氫-苯並呋喃基、4-甲基哌嗪-1-基羰基、1-吡咯烷基、1,3-二噁烷-2-基、2-oxyanyl group 及 N-哌啶基。

(ii) R^C 為氫原子， R^B 為可經選自羥基及 C_{1-6} 羥烷基之 1、2 或 3 個取代基取代之 C_{3-12} 環烷基。

此處 C_{3-12} 環烷基較佳為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基、雙環〔2.2.1〕庚基、雙環〔2.2.2〕庚基，更佳為環戊基、環己基、雙環〔2.2.1〕庚基或金剛烷基。

(iii) R^C 為氫原子； R^B 為“3 至 12-員雜環烷基或可部份飽和之 5 至 13-員雜芳基，各包含選自 O、N、S 及 NR^{10} （ R^{10} 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、或 C_{2-6} 烷氧基羰基）之 1 至 3 個環組成原子”，較佳為吡咯烷基、哌啶基及昆啶基，更佳為吡咯烷基、4-哌啶基（其中氮原子經苯基- C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烷氧基羰基取代），進一步更佳為 3-（1-苄基）吡咯烷基、4-（1-苄基）哌啶基、4-

(1-乙氧基羰基) 哌啶基。

(iv) R^C 為氫原子； R^B 為 6 至 13 員芳基，其可經選自羥基、 C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷基磺醯基之 1 或 2 取代基取代，各取代基可經羥基取代；或 R^B 為部分飽和之 6 至 13 員芳基，其可經 1 或 2 羥基取代。此處“6 至 13 員芳基”包括苯基或萘基，”部分飽和之 6 至 13 員芳基”包括萘基、1,2,3,4-四氫-萘基或茚滿基。

其中，較佳 R^B 為經苯基- C_{1-6} 烷基取代之苯基、或萘基、1,2,3,4-四氫-萘基或茚滿基，各可經 1 或 2 羥基取代。

(v) 另一較佳實例為， R^B 及 R^C 一起與所連接之氮原子形成 3 至 12 員雜環烷基，其可包含選自 O、N、S 及 NR^{11} (R^{11} 為可經二- C_{1-6} 烷基取代之 C_{1-6} 烷基) 之 1 或 2 環組成原子，且其可經選自吡咯烷基及 C_{1-6} 烷基（其中 C_{1-6} 烷基可經選自羥基及吡咯烷-1-基之一取代基取代）之 1 或 2 取代基取代。

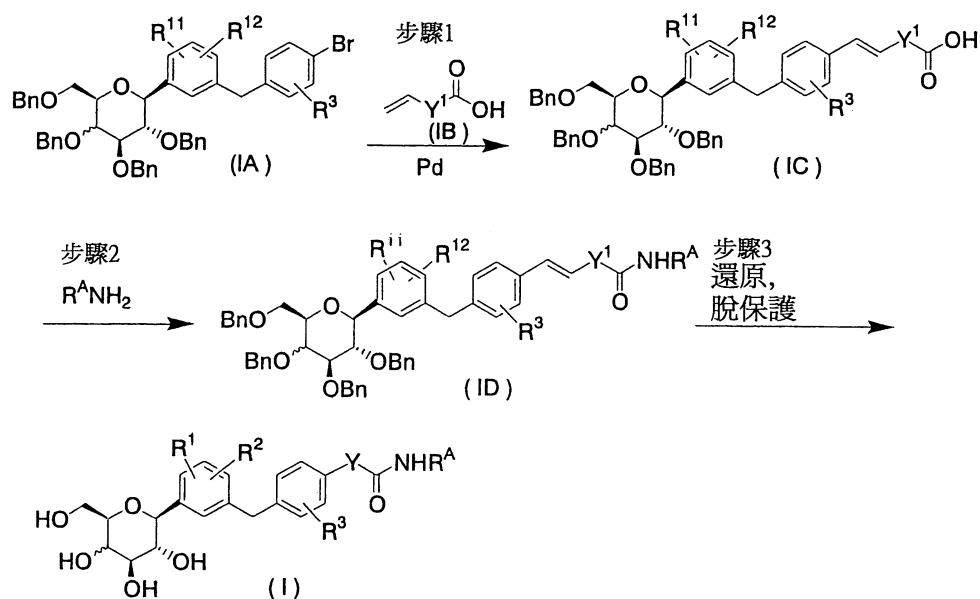
(v) 具體例之實例包括 N-哌啶基、4-甲基-N-哌啶基、2-十氫異喹啉基、N-硫嗎啉基、4-〔2-(吡咯烷-1-基) 乙基〕-N-哌啶基、4-(吡咯烷-1-基)-N-哌啶基、3-十氫喹啉基、4-〔2-(N,N-二甲胺基) 乙基〕哌嗪-1-基、及 3-羥甲基-N-哌啶基。

在式 (I) 或 (II)，其中 Z 為 $-CONHR^A$ ， R^A 較佳為經選自羥基及胺甲醯基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基。

製備本發明式 (I) 化合物述於下。

製備方法 1

本發明式 (I) 化合物，其中 Y 為 C₂₋₆ 伸烷基或 C₂₋₆ 伸烯基及 Z 為 -CONHR^A，可以如下方法合成。



注意在式中，R¹¹ 及 R¹² 可相同或不同，且示氫原子、苄氧基、甲氧基甲氧基、(C₁₋₆ 烷基)₃SiO-、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或鹵素原子，Y¹ 示單鍵或 C₁₋₄ 伸烷基，其他代表符號與如上所定義相同。

(1) 步驟 1 (Heck 反應)

根據 Heck 反應，使化合物 (IA) 及烯烴乙酸 (IB) 在鈀觸媒、膦配位子及適當鹼之存在下反應，合成化合物 (IC)。此處所用鈀觸媒之實例可包括乙酸鈀、四(三苯基膦)鈀、二亞苄基丙酮鈀、氯化雙(三苯基膦)鈀及鈀活化之碳。膦配位子之實例可包括三苯基膦及三(2-甲基

苯基) 膦。鹼之實例包括三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、碳酸鉀、碳酸鈣、碳酸銻、及第三丁氧化鉀。用於此反應之溶劑實例可包括乙腈、甲苯及四氫呋喃。反應溫度為 0 °C 至回流溫度；然而，可選擇性使用微波。

(2) 步驟 2 (轉變成醯胺基)

化合物 (IC) 與胺 ($R^A NH_2$) 進行脫水縮合，製得化合物 (ID)。用於此反應之溶劑的較佳實例包括三氯甲烷、二氯甲烷及 N,N-二甲基甲醯胺。脫水縮合劑之較佳實例包括 N,N'-二環己基碳化二亞胺 (DCC)、N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基) 碳化二亞胺鹽酸鹽 (WSC)、1,1'-羰基二咪唑 (CDI) 及 WSC/1-羥基苯並三唑單水合物。此處反應溫度為 0 °C 至 60 °C。

(3) 步驟 3 (還原及脫保護)

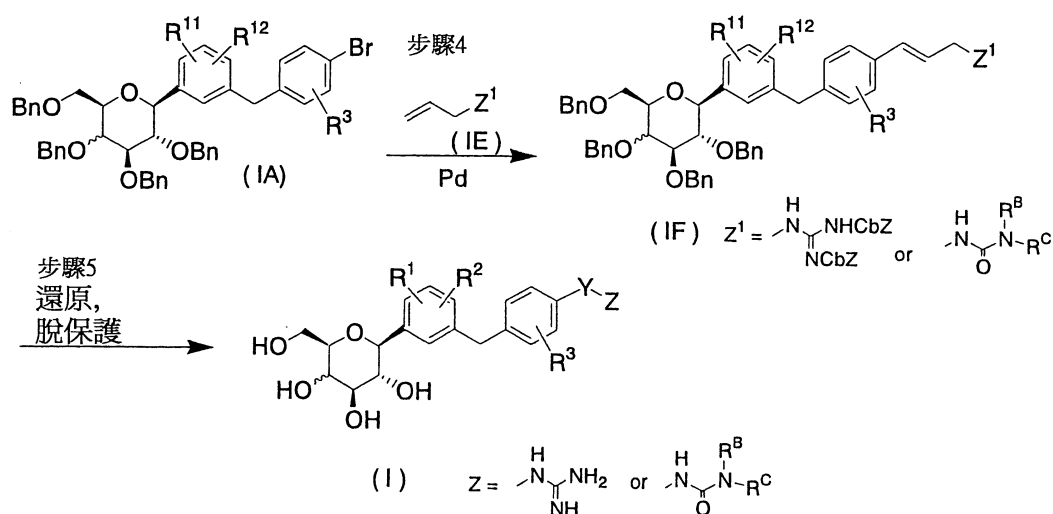
上面所製得之化合物 (ID) 之催化性氫化反應係藉由使用觸媒，如鈀活化之碳、氫氧化鈀或鉑-鈀活化之碳在氫氛圍中進行。在此方式，烯烴之還原及脫苄基化反應可同時進行，以製得本發明式 (I) 化合物。上述之催化劑中，鈀活化之碳或氫氧化鈀係較佳的。用於此反應之溶劑的實例可包括甲醇、乙醇、2-丙醇、乙酸乙酯、乙酸及其溶劑混合物。反應溫度為室溫至回流溫度，然而，室溫係較佳的。

或者，在脫苄基化中，可使用路易氏酸，如 $BF_3 \cdot Et_2O$

、 BCl_3 、 $\text{BCl}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 、 BBr_3 、 AlCl_3 、 CF_3COOH 或 TfOH 。
 用於此反應之溶劑的實例可包括三氯甲烷、二氯甲烷、乙腈、二乙醚、四氫呋喃、二甲基硫及苯甲醚。其中，較佳係使用 CF_3COOH 、 TfOH 或 乙二硫醇 / 二甲基硫。反應溫度較佳為 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 。

製備方法 2

本發明式 (I) 化合物，其中 Y 為 C_{2-6} 伸烷基或 C_{2-6} 伸烯基及 Z 為 $-\text{NH}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ，可以如下方法合成。注意在式中， Z^1 示經苄氧羰基保護之胍基或 $-\text{NHCON}(\text{R}^{\text{B}})\text{R}^{\text{C}}$ ，其他代表符號與如上所定義相同。



(4) 步驟 4 (Heck 反應)

化合物 (IA) 及烯丙胺 (IE) 可藉由述於步驟 1 之 Heck 反應轉變成化合物 (IF)。

(5) 步驟 5 (還原及脫保護)

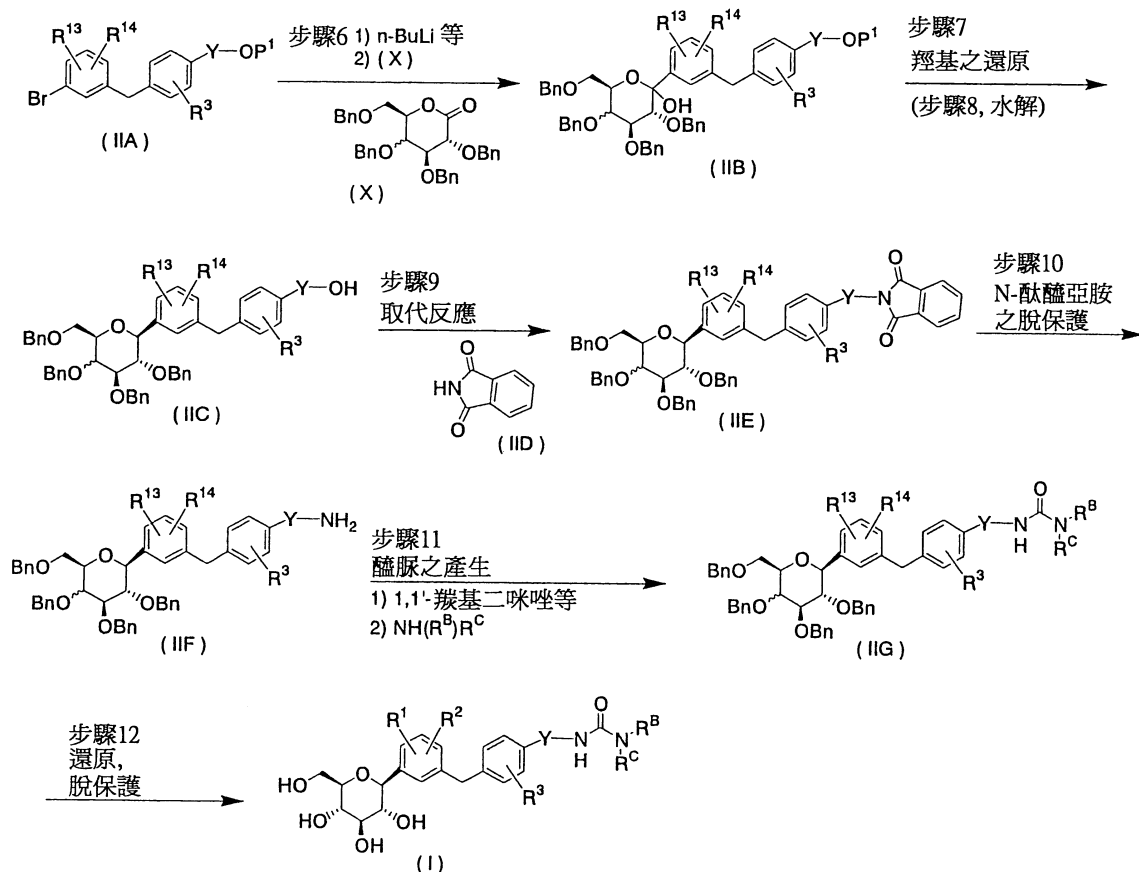
用述於步驟 3 之催化性氫化或路易氏酸使上面所製得

之化合物 (IF) 進行脫保護，以製得本發明式 (I) 化合物，其中 Z 為胍基或脲基。

製備方法 3

本發明式 (I) 化合物，其中 Y 為單鍵或 C₁₋₆ 伸烷基及 Z 為 -NHCON(R^B)R^C，可以如下方法合成。

注意在式中，R¹³ 及 R¹⁴ 可相同或不同，且示氫原子、苄氧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或鹵素原子，P¹ 示甲氧基甲基、四氫吡喃基或 (C₁₋₆ 烷基)₃Si-，其他代表符號與如上所定義相同。中間物 (IIB) 或中間物 (IIF)，其中 Y 為單鍵或 C₁₋₆ 伸烷基，亦可藉由如下步驟 34 至 36 之相同方式合成。



(6) 步驟 6

芳基鋰試劑可從中間物化合物 (IIA) (其係根據 WO 06/073197 之揭示所合成的) 藉由使用有機金屬試劑, 如正丁基鋰、第二丁基鋰或第三丁基鋰, 而加以製備的。此與 δ -內酯 (X) 縮合, 製得化合物 (IIB)。用於此反應之溶劑的實例可包括四氫呋喃、二乙醚及甲苯。反應溫度為 -80°C 至室溫, 較佳 -78°C 至 -25°C 。

(7) 步驟 7 (羥基之還原)

化合物 (IIB) 及 Et_3SiH 、 $i\text{-Pr}_3\text{SiH}$ 、 $t\text{-BuMe}_2\text{SiH}$ 或 Ph_2SiHCl 係在路易氏酸之存在下反應以還原羥基。用於此反應之路易氏酸之實例可包括 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 、 CF_3COOH 、 InCl_3 、 TiCl_4 、 TMSOTf 、對甲苯磺酸及甲磺酸。溶劑之實例包括三氯甲烷、二氯甲烷、甲苯、四氫呋喃、乙腈及其溶劑混合物, 較佳為包含乙腈之溶劑混合物, 如乙腈 / 三氯甲烷、乙腈 / 二氯甲烷、乙腈 / 四氫呋喃、及乙腈 / 四氫呋喃 / 甲苯。此處反應溫度為 -60°C 至 25°C , 較佳為 -30°C 至 25°C 。

在上述反應中, 保護基 P^1 係視反應溫度選擇性地移除。在此情況, 自化合物 (IIC) 移除 P^1 係選擇性地得到的。

(8) 步驟 8 (水解)

步驟 7 之後, 藉由使用鹽酸、硫酸、對甲苯磺酸單水

合物、對甲苯磺酸銨、氟化氫吡啶、 $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ 等，移除保護基 P^1 。用於此反應之溶劑的實例可包括甲醇、乙醇、2-丙醇、三氯甲烷、二氯甲烷、甲苯、四氫呋喃、乙腈、二異丙醚、水及其溶劑混合物。當 P^1 為甲氧基甲基時，較佳酸為鹽酸，較佳溶劑為甲醇、二異丙醚、甲苯或四氫呋喃，更佳為包含甲醇之溶劑混合物，如甲醇/甲苯、甲醇/二異丙醚或甲醇/甲苯/二異丙醚。反應溫度係視所用溶劑或酸而不同；然而，反應溫度之範圍為 0°C 至 100°C ，較佳為 0°C 至 80°C 。

(9) 步驟 9 (取代反應)

Y 為 C_{1-6} 伸烷基之化合物 (IIC) 與試劑 (IID) 在 Mitsunobu 反應 (Org. Reactions, Vol. 42, p. 335) 之條件下使用偶氮試劑及磷進行縮合，製得化合物 (IIE)。

可用於 Mitsunobu 反應之磷的實例可包括三苯基磷、三-正丁基磷、三-第三丁基磷、三甲苯基磷及二苯基-2-吡啶基磷。其中，三苯基磷及二苯基-2-吡啶基磷係較佳的，三苯基磷係更佳的。偶氮試劑之實例包括偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯、偶氮二羧酸二第三丁酯、1,1'-偶氮雙 (N,N-二甲基甲醯胺) 及 1,1'- (偶氮二羰基) 二哌啶。其中，偶氮二羧酸二乙酯及偶氮二羧酸二異丙酯係較佳的。溶劑之實例包括四氫呋喃、二噁烷、甲苯、二氯甲烷、三氯甲烷、乙腈、乙酸乙酯、二甲基亞砷及 N,N-二甲基甲醯胺，較佳為四氫呋喃及甲苯。反應溫度較佳 -

20°C 至室溫。

(10) 步驟 10 (移除酞醯亞胺)

化合物 (IIE) 及胼水合物或甲基胼於適當溶劑中反應，製得胺 (IIF)。此處所用溶劑之較佳實例包括甲醇、乙醇、四氫呋喃、水及其溶劑混合物。反應溫度為室溫至 100°C，較佳為室溫至 60°C。

所製得胺 (IIF) 可藉由與如上所述之無機酸或有機酸形成鹽而純化之。較佳用於純化之鹽的實例包括鹽酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、及對甲苯磺酸鹽，更佳為苯磺酸鹽。

(11) 步驟 11 (脲之形成)

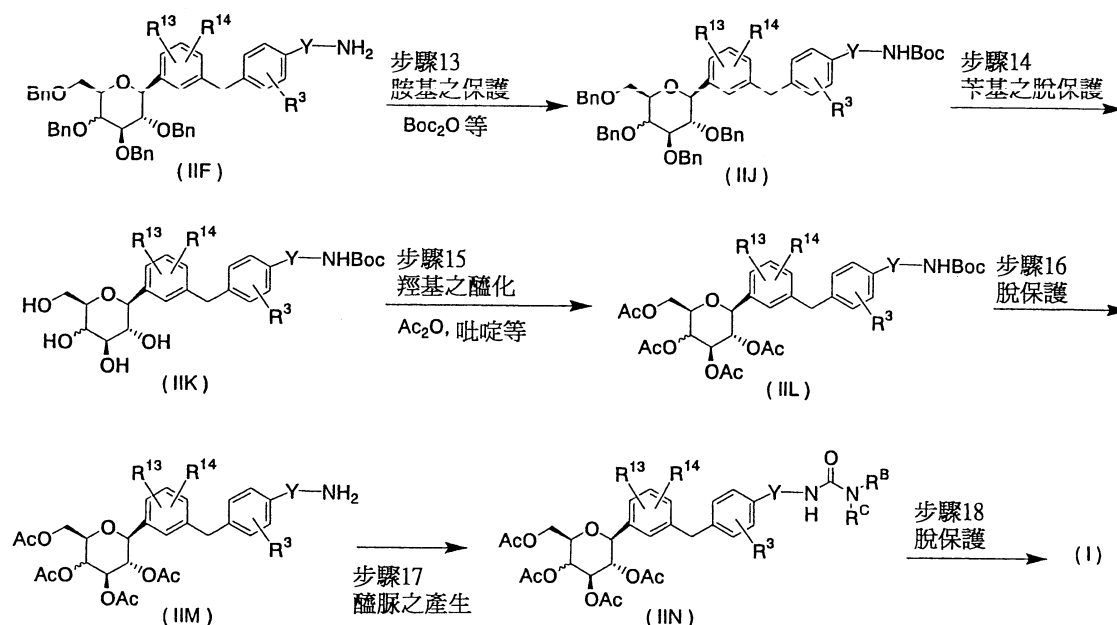
化合物 (IIF) 藉由使用羰化試劑及 $\text{NH}(\text{R}^{\text{B}})\text{R}^{\text{C}}$ 可合成化合物 (IIG)。羰化試劑之實例包括 1,1'-羰基二咪唑、對硝基苯基氯甲烷酯及三光氣。在此反應中，較佳可使用鹼，如三乙胺、吡啶或 N-甲基嗎啉。此處所用溶劑之實例包括三氯甲烷、二氯甲烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺及二甲基亞砷。可使用其混合物溶劑。較佳混合物溶劑包括三氯甲烷/N,N-二甲基甲醯胺、三氯甲烷/二甲基亞砷、及四氫呋喃/N,N-二甲基甲醯胺。反應溫度為室溫至 80°C。當反應速率低時，可將溫度升高。

(12) 步驟 12 (脫保護)

所得化合物 (IIG) 以述於步驟 3 之催化性氫化或路易氏酸進行脫保護，製得其中 Z 為脲基之本發明式 (I) 化合物。

製備方法 4

在葡萄糖部分之羥基經醯基，如乙醯基，保護後可合成其中 Z 為脲基之本發明式 (I) 化合物。



(13) 步驟 13 (胺基之保護)

化合物 (IIF) 之胺基經由保護基保護以對抗催化性氫化，例如，碳酸第三丁酯 (Boc) 或碳酸 9-芴甲酯 (Fmoc)。化合物 (IIF)、(Boc)₂O 及 Fmoc-Cl 係在溶劑 (如三氯甲烷、二氯甲烷、四氫呋喃或二噁烷) 中於適當鹼之存在下反應，製得化合物 (IIJ)。鹼之較佳實例包括碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、氫氧化鉀、氫化鈉、吡啶及三乙胺。

(14) 步驟 14 (苄基之脫保護)

化合物 (I I J) 之脫保護藉由步驟 3 所述之催化性氫化進行，製得化合物 (I I K) 。

(15) 步驟 15 (醯化)

化合物 (I I K) 之羥基藉由醯基，如乙醯基，保護而製得化合物 (I I L) 。化合物 (I I K) 、乙酸酐、三甲基乙醯氯、苯甲醯氯等在溶劑中於適當鹼之存在下反應，製得化合物 (I I L) 。用於此反應之溶劑的實例包括三氯甲烷、二氯甲烷、二噁烷、乙酸乙酯、四氫呋喃及 N,N 二甲基甲醯胺。鹼之較佳實例包括三乙胺、柯林鹼及吡啶。可使用 4-二甲胺基吡啶作為催化劑。反應溫度較佳為 0°C 至室溫。

(16) 步驟 16 (脫保護)

自化合物 (I I L) 移除胺基之保護基，製得化合物 (I I M) 。在 Boc 基團之情況下，化合物 (I I L) 與鹽酸或三氟乙酸於溶劑 (如二氯甲烷、三氯甲烷或二噁烷) 中或無溶劑下反應。在 Fmoc 基團之情況下，化合物 (I I L) 較佳與哌啶或嗎啉於 N,N-二甲基甲醯胺中反應。

(17) 步驟 17 (脲之形成)

從化合物 (I I M) 以上述步驟 11 之相同方法合成化合

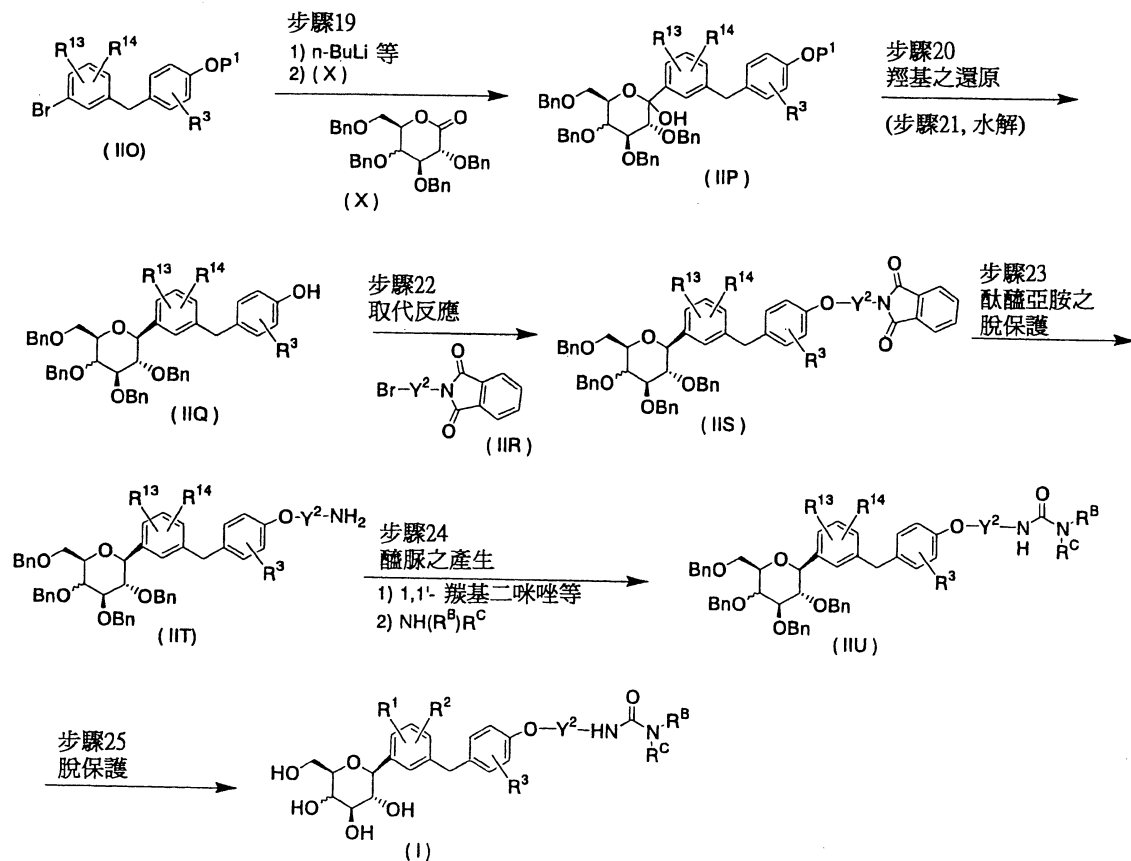
物 (IIN)。

(18) 步驟 18 (脫保護)

在鹼性條件下移除化合物 (IIN) 之醯基，製得本發明化合物 (I)。鹼之實例可包括甲氧化鈉、氫氧化鈉、氫氧化鋰、碳酸鉀、碳酸銻及三乙胺。溶劑之較佳實例包括甲醇、乙醇及含水甲醇。

製備方法 5

本發明式 (I) 化合物，其中 Y 為 $-O-(CH_2)_n-$ 及 Z 為 $-NHCON(R^B)R^C$ ，可以如下方法合成。流程圖中，Y² 為 C₂₋₄ 伸烷基，其他代表符號與如上所定義相同。



(19) 步驟 19

化合物 (IIP) 可以製備方法 3 步驟 6 之相同方式從化合物 (IIO) (其根據 WO 06/073197 之揭示加以合成) 及化合物 (X) 加以製備。

(20-21) 步驟 20 及步驟 21

化合物 (IIP) 以製備方法 3 步驟 7 及 8 之相同方式進行羥基之還原及移除保護基 P¹，製得化合物 (IIQ)。

(22) 步驟 22

化合物 (IIQ) 及試劑 (IIR) 在鹼之存在下反應，製得化合物 (IIS)。此處使用之鹼的較佳實例可包括碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鉀、氫化鈉、吡啶、三乙胺。用於此反應之溶劑的實例可包括二噁烷、乙腈、甲苯、二甲氧基乙烷、四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺。此處反應溫度較佳為 20°C 至 100°C。

(23) 步驟 23

化合物 (IIS) 以製備方法 3 步驟 10 之相同方式移除酞醯亞胺，製得化合物 (IIT)。

(24) 步驟 24

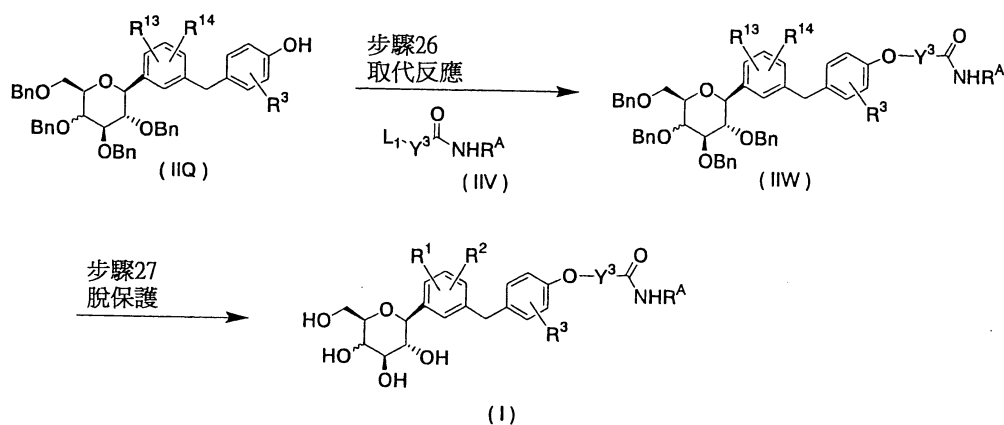
化合物 (IIU) 可以製備方法 3 步驟 11 之相同方式從化合物 (IIT) 加以製備。

(25) 步驟 25

化合物 (IIU) 以製備方法 3 步驟 12 之相同方式進行脫保護，製得本發明式 (I) 化合物，其中 Y 為 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 。

製備方法 6

本發明式 (I) 化合物，其中 Y 為 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 及 Z 為 $-\text{CONHR}^A$ ，可以如下方法合成。流程圖中， Y^3 為 C_{1-4} 伸烷基， L_1 為脫離基，如鹵素原子、 $\text{MeSO}_2\text{O}-$ 等，及其他代表符號與如上所定義相同。



(26) 步驟 26

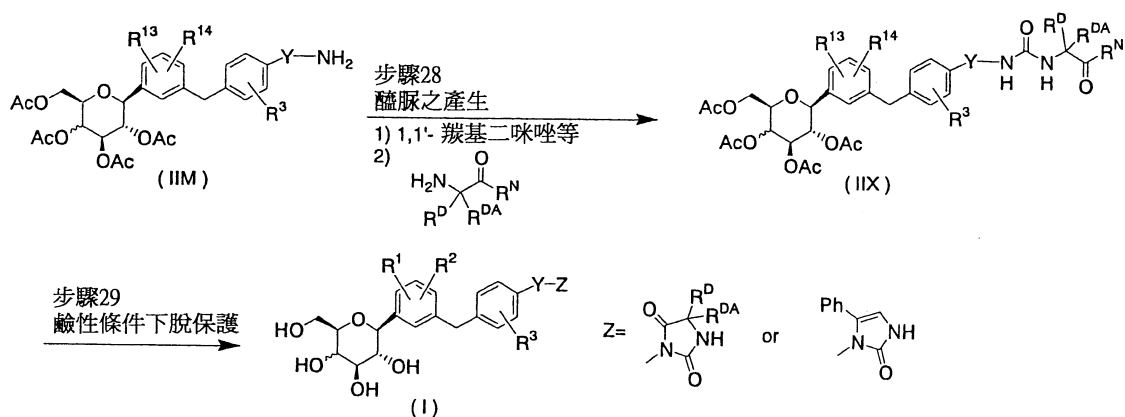
化合物 (IIQ) 及化合物 (IIIV) 在鹼之存在下反應，製得化合物 (IIW)。此處所用鹼之較佳實例可包括氫化鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、正丁基鋰。用於此反應之溶劑的較佳實例可包括四氫呋喃、二乙醚、N,N-二甲基甲醯胺、丙酮、DMSO。此處反應溫度為 0°C 至 60°C 。

(27) 步驟 27

化合物 (I IW) 以製備方法 3 步驟 12 之相同方式進行脫保護，製得本發明式 (I) 化合物，其中 Y 為 $-O-(CH_2)_n-$ 及 Z 為 $-CONHR^A$ 。

製備方法 7

本發明式 (I) 化合物，其中 Z 為雜環烷基（如 2,4-二酮基咪唑啉啞 (2,4-dioxoimidazolindinyl)），可以如下方法合成。流程圖中， R^N 為羥基、 C_{1-4} 烷氧基或苯基，及其他代表符號與如上所定義相同。



(28) 步驟 28

化合物 (IIM) 以製備方法 4 步驟 17 之相同方式與 $R^A R^B NH$ 進行縮合，其中 $R^A R^B NH$ ，例如，在 α -位置上具有羰基之胺（如 2-胺基苯乙酮）或胺基酸，製得化合物 (IIX)。

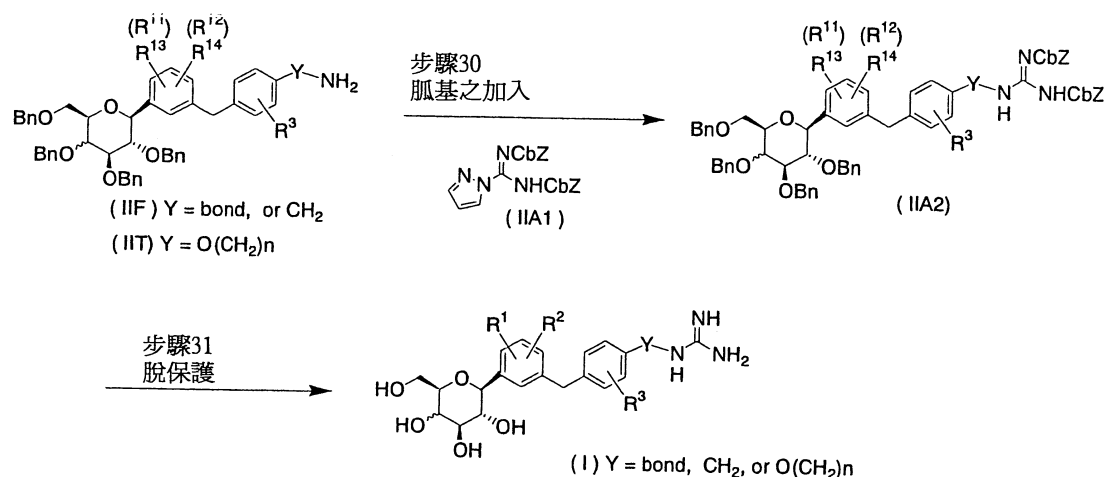
(29) 步驟 29 (在鹼條件下脫保護)

化合物 (IIX) 進行乙醯基之脫保護並同時進行化合

物 (IIX) 之側鏈之分子內環化，製得本發明式 (I) 化合物，其中 Z 為如上所定義之雜環烷基。此處所用之鹼較佳為甲氧化鈉，溶劑較佳為甲醇或乙醇。

製備方法 8

本發明式 (I) 化合物，其中 Y 為單鍵、伸甲基或 -O-(CH₂)_n- 及 Z 為 -NHC(=NH)NH₂，可以如下方法合成。



(30) 步驟 30 (加入胍基)

步驟 38 或步驟 23 製得之化合物 (IIF) 或化合物 (IIT) 與試劑 (IIA1) 反應，製得化合物 (IIA2)。用於此反應之溶劑的較佳實例可包括四氫呋喃、N,N-二甲基甲醯胺、甲醇、乙醇、異丙醇、乙酸乙酯、甲苯。此處反應溫度為室溫至回流溫度。

(31) 步驟 31

化合物 (IIA2) 以製備方法 3 步驟 12 之相同方式進

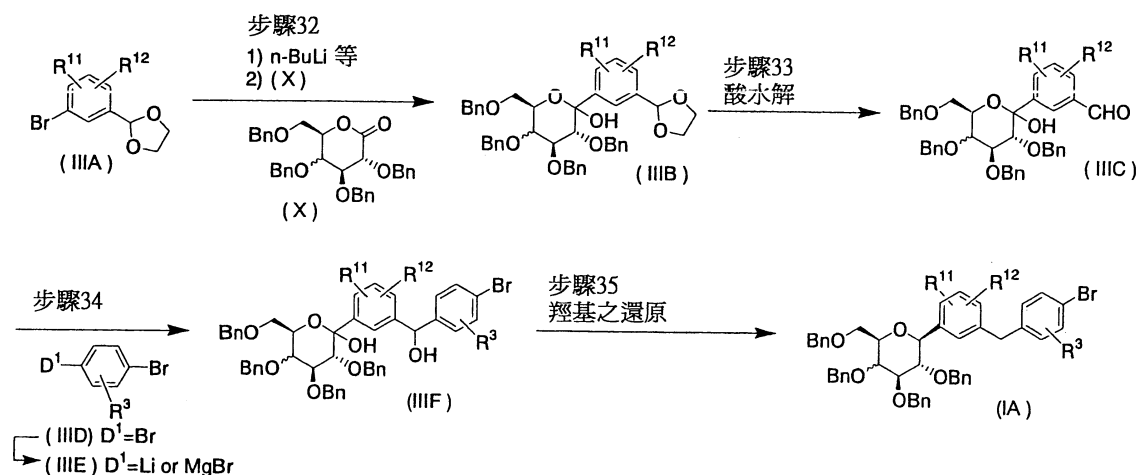
形脫保護，製得本發明式 (I) 化合物，其中 Y 為單鍵、伸甲基或 $-O-(CH_2)_n-$ 及 Z 為 $-NHC(=NH)NH_2$ 。

用於製備化合物 (I) 之中間物的製備方法述於下。

製備中間物 (IA) 之方法

用於製備化合物 (I) 之中間物的製備方法述於下。

D^1 示 Li 或 MgBr。其他代表符號與如上所定義相同。



(32) 步驟 32

芳基鋰試劑可從中間物化合物 (IIIA) (其係根據 WO 06/073197 之揭示所合成的) 藉由使用有機金屬試劑，如正丁基鋰、第二丁基鋰或第三丁基鋰，而加以製備的。芳基鋰試劑與 δ -內酯 (X) 縮合，製得化合物 (IIIB)。用於此反應之溶劑的實例可包括四氫呋喃、二乙醚及甲苯。反應溫度為 $-80^\circ C$ 至室溫，較佳 $-78^\circ C$ 至 $-25^\circ C$ 。

(33) 步驟 33 (酸水解)

化合物 (IIIB) 之縮醛基經由使用鹽酸及對甲苯磺酸

單水合物等而水解，製得化合物（IIIC）。此處所用溶劑之較佳實例包括四氫呋喃、乙醇、甲醇、水及其混合物。反應溫度為 4°C 至室溫，較佳為室溫。反應時間視反應溫度而變，且為 1 小時至 24 小時。

（34）步驟 34

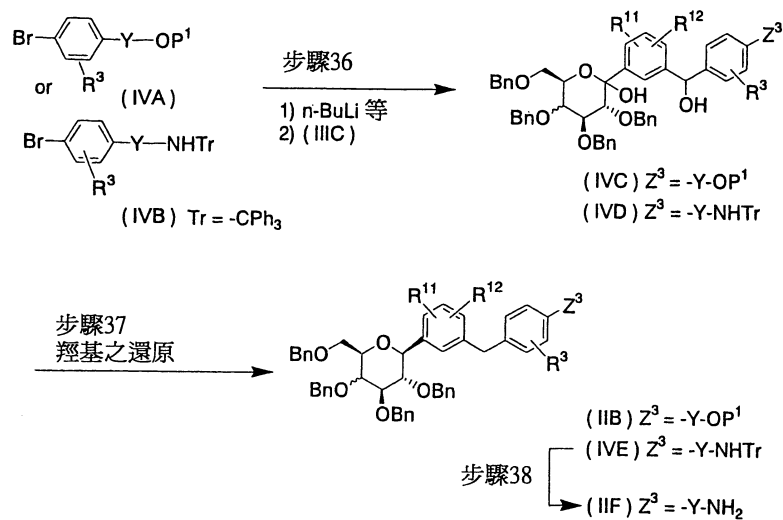
單鋰試劑化合物（IIIE）可從化合物（IIID）藉由使用相對於化合物（IIID）之 1 當量正丁基鋰、第二丁基鋰或第三丁基鋰而製得。用於此反應之溶劑的實例可包括四氫呋喃、二乙醚及甲苯。反應溫度為 -80°C 至室溫，較佳為 -78°C 至 -25°C。反應時間較佳從 5 分鐘至 30 分鐘。另外，Grignard 試劑（IIIE）亦可藉由使用 1 當量金屬鎂而加以製備。用於此反應之溶劑的實例可包括四氫呋喃、二乙醚及二甘二甲醚。隨後，將試劑（IIIE）加至中間物化合物（IIIC），形成化合物（IIIF）。反應溫度為 -80°C 至室溫，較佳為 -78°C 至 -25°C。

（35）步驟 35（羥基之還原）

化合物（IA）可以如上步驟 7 之相同方式從化合物（IIIF）加以合成。

製備中間物（IIB）或（IIF）之方法

如上所述中間物（IIB）或（IIF）可以如下之另一方式合成



(36) 步驟 36

化合物 (IVC) 或 (IVD) 可以如上步驟 34 之相同方式從化合物 (IVA) 或 (IVB) 加以合成。

(37) 步驟 37 (羥基之還原)

中間物 (IIB) 可以如上步驟 7 之相同方式從化合物 (IVC) 加以合成。另外，中間物 (IVE) 可從化合物 (IVD) 合成。

(38) 步驟 38

化合物 (IVE) 以鹽酸或三氟乙酸於三氯甲烷或二氯甲烷中之溶液處理，以移除保護基，胺基之三苯甲基 (Tr)，以合成中間物 (IIF)。此處反應溫度較佳為 0°C 至室溫。

本發明化合物抑制 SGLT1 及 SGLT2 之二者活性，分別參予抑制消化道吸收葡萄糖之作用亦參予葡萄糖排泄至尿液之作用。藉由抑制 SGLT1，本發明化合物可治療糖尿

病及改善 IGT，因而避免糖尿病之發展。藉由抑制 SGLT2，本發明化合物可避免糖再吸收及自身體移除過剩之糖，因而可治療糖尿病。所以，本發明化合物可在不因葡萄糖毒性而耗盡胰β細胞下改善高血糖，且可改善胰島素抗性。

所以，本發明化合物可用作 SGLT1 抑制劑及 SGLT2 抑制劑。本發明提供用於避免或治療可藉由抑制 SGLT1 及 SGLT2 活性而可加以改善之疾病或症狀（如糖尿病、糖尿病相關疾病、及糖尿病併發症）之藥學製劑。

此處名稱“糖尿病”包括型 1 糖尿病及型 2 糖尿病及具有特定病原學之其他類型糖尿病。

此處名稱“糖尿病相關疾病”之實例可包括肥胖症、高胰島素血症、異常碳水化合物代謝、高血脂症、高膽固醇血症、高三酸甘油脂血症、異常脂肪代謝、高血壓、鬱血性心臟衰竭、水腫、高尿酸血症及痛風。

此處名稱“糖尿病併發症”可分類為急性併發症及慢性併發症。

名稱“急性併發症”之實例可包括高血糖症（如酮酸症）及感染性疾病（如皮膚、軟組織、膽道系統、呼吸系統及尿道感染）。

名稱“慢性併發症”之實例可包括微血管病（如腎病、視網膜病變）、動脈硬化症（如動脈粥狀硬化症、心肌梗塞、腦梗塞、下肢動脈硬化閉塞症）、神經病變（如感覺神經、運動神經、自主神經）、糖尿病足等。

主要併發症之實例包括糖尿病性視網膜病變、糖尿病性腎病及糖尿病性神經病變。

本發明化合物亦可與任何藥物組合使用，該任何藥物下文簡稱為“附隨藥物”，如糖尿病藥物、糖尿病併發症藥物、抗血脂藥物、抗高血壓藥物、抗肥胖藥物、利尿劑及抗血栓藥物，其視不同於抑制 SGLT1 及 SGLT2 活性之機制作用。當與其他藥物組合使用時，預期本發明化合物產生增強之效果及化合物之劑量可降低。在此情況下，本發明化合物及附隨藥物之投服並未限制。二者可在相同或不同時間投服。另外，本發明化合物及附隨藥物可以各包含活性成分之二獨立製劑投服或者包含二者為活性成分之單一製劑投服。附隨藥物之劑量可根據臨床所用劑量適當地方選取。本發明化合物對附隨藥物之混合比可考量投服之個體、投服路徑、標的疾病、症狀及如上因素之組合而加以適當地選取。例如，當投服於人類，附隨藥物之用量相對於 1 質量份本發明化合物為 0.01 至 100 質量份。

請注意糖尿病藥物之實例可包括胰島素製劑（例如，自牛及豬之胰腺萃取之動物胰島素之製劑；藉由使用大腸桿菌或酵母而基因合成之人類胰島素之製劑；胰島素鋅；魚精蛋白胰島素鋅、胰島素斷片或衍生物（例如，INS-1）、口服胰島素製劑）、胰島素抗性改良劑（例如，pioglitazone 或其鹽（較佳為鹽酸鹽）、rosiglitazone 或其鹽（較佳為順丁烯二酸鹽）、rivoglitazone（CS-011）（R-119702）、sipoglitazar（TAK-654）、metaglidasen

(MBX-102) 、 naveglitazar (LY-519818) 、 MX-6054 、 balaglitazone (NN-2344) 、 T-131 (AMG131) 、 PPAR γ 激動劑 、 PPAR γ 拮抗劑 、 PPAR γ / α 雙激動劑 、 α -葡萄糖苷酶抑制劑 (例如 , 伏格烈波糖 (voglibose) 、 acarbose 、 miglitol 、 emiglitate) 、 biguanide 類藥劑 (例如 , phenformin 、 metformin 、 buformin 或其鹽 (例如 , 鹽酸鹽 、 反丁烯二酸鹽 、 琥珀酸鹽)) 、 胰島素促泌素 (磺醯基脲 (例如 , tolbutamide 、 glibenclamide 、 gliclazide 、 chlorpropamide 、 tolazamide 、 acetohexamide 、 glyclopyramide 、 glimepiride 、 glipizide 、 glybuzole) 、 repaglinide 、 senaglinide 、 nateglinide 、 mitiglinide 或其鈣鹽水合物) 、 GPR40 激動劑 、 GPR40 拮抗劑 、 GLP-1 受體激動劑 (例如 , GLP-1 、 GLP-1MR 藥劑 、 liraglutide (NN-2211) 、 exenatide (AC2993) (exendin-4) 、 exenatide LAR 、 BIM-51077 、 Aib (8 、 35) hGLP-1 (7 、 37) NH₂ 、 CJC-1131 、 AVE0010 、 GSK-716155) 、 amylin 激動劑 (例如 , pramlintide) 、 磷酪胺酸磷酸酯酶抑制劑 (例如 , 釩酸鈉) 、 二肽基肽酶 IV 抑制劑 (例如 , 述於 WO 02/038541 之化合物 、 NVP-DPP-278 、 PT-100 、 P32/98 、 vildagliptin (LAF-237) 、 P93/01 、 sitagliptin (MK-431) 、 saxagliptin (BMS-477118) 、 SYR-322 、 MP-513 、 T-6666 、 GRC-8200) 、 β 3 激動劑 (例如 , AJ-9677 、 AZ40140) 、 糖新生抑制劑 (例如 , 肝糖磷解酶抑制劑 、 葡萄糖 -6-磷酸酯酶抑制劑 、 升糖素拮抗劑 、 果糖 -1,6-雙

磷酸酯酶抑制劑)、SGLT(鈉-葡萄糖共轉運劑)抑制劑(例如,述於WO 04/014931、WO 04/089967、WO 06/073197之化合物、T-1095、sergliflozin(GSK-869682)、GSK-189075、KGT-1251、KGT-1681、KGA-2727、BMS-512148、AVE2268、SAR7226)、 11β -羥基類固醇脫氫酶抑制劑(例如,述於WO 06051662之化合物、BVT3498、INCB13739)、GPR119激動劑(例如,PSN-632408、APD668)、脂締素或其激動劑、IKK抑制劑(例如,AS-2868)、AMPK活化劑、瘦素抗性改良劑、體抑素受體激動劑、葡萄糖激酶活化劑(例如,Ro-28-1675)、胰脂酶抑制劑(例如,orlistat、ATL-962)、及DGAT-1抑制劑。

糖尿病併發症藥物之實例可包括醛糖還原酶抑制劑(例如,tolrestat、epalrestat、zenarestat、zopolrestat、minalrestat、fidarestat、CT-112)、神經營養因子及其增強藥物(例如,NGF、NT-3、BDNF、神經營養激素產生/分泌素)、神經系統再活化促進劑(例如,Y-128)、PKC抑制劑(例如,ruboxistaurin甲磺酸鹽;LY-333531)、AGE抑制劑(例如,ALT946、pimagedine、piratoxathin、N-phenacylthiazolium bromide(ALT766)、ALT-711、EXO-226、pyridorin、pyridoxamine)、活性氧清除劑(例如,硫辛酸)、腦血管舒張劑(例如,tiapride、mexiletine)、體抑素受體激動劑(例如,BIM23190)及細胞死亡訊號調節激酶-1(ASK-1)抑制劑。

抗高血脂症藥物之實例可包括 statin 類化合物（例如， pravastatin、simvastatin、lovastatin、atorvastatin、fluvastatin、itavastatin、rosuvastatin、pitavastatin 或其鹽（例如，鈉鹽、鈣鹽））、鯊烯合成酶抑制劑（例如， TAK-475）、fibrate 類化合物（例如， bezafibrate、clofibrate、symfibrate、clinofibrate）、ACAT 抑制劑（例如， avasimibe、eflucimibe）、離子交換樹脂（例如， 貴舒醇（cholestyramine））、probucol、菸鹼酸類藥物（例如， nicomol、niceritrol）、依可匹酸乙酯（ethyl icosapentate）、植物固醇（例如， soysterol、 γ -oryzanol）、CETP 抑制劑（例如， torcetrapib、JTT-705、JTT-302、FM-VP4）及膽固醇吸收抑制劑（例如， ezetimibe）。

抗高血壓藥劑之實例可包括血管收縮素-轉變酶抑制劑（例如， captopril、enalapril、delapril）、血管收縮素 II 拮抗劑（例如， candesartan、cilexetil、losartan、eprosartan、valsartan、telmisartan、irbesartan、tasosartan、azilsartan（TAK-536））、鈣拮抗劑（例如， manidipine、nifedipine、amlodipine、efonidipine、nicardipine）、鉀通道打開劑（例如， levcromakalim、L-27152、LO 671、NIP-121）、及 clonidine。

抗肥胖藥物之實例可包括中央抗肥胖藥物（例如， dexfenfluramine、fenfluramine、phentermine、sibutramine、amfepramone、dexamphetamine、mazindol、苯基丙醇胺、clobenzorex）、MCH 受體拮抗劑（例如，

述於 WO 06/035967 之化合物、SB-568849、SNAP-7941、T-226296)；神經肽 Y 拮抗劑(例如，CP-422935)、大麻酚(cannabinoid)受體拮抗劑(例如，rimonabant(SR-141716)、SR-147778)；ghrelin 拮抗劑、 11β -羥基類固醇脫氫酶抑制劑(例如，BVT-3498、INCB13739)、胰脂酶抑制劑(例如，orlistat、ATL-962)、DGAT-1 抑制劑、 $\beta 3$ 激動劑(例如，AJ-9677、AZ40140)、肽性恩羅克(anorexiant)藥物(例如，leptin、CNTF(毛狀體神經營養因子))、膽囊收縮素激動劑(例如，linitript、FPL-15849)及進食阻礙劑(例如，P-57)。

利尿藥物之實例可包括黃嘌呤衍生物(例如，水楊酸鈉可可鹼、水楊酸鈣可可鹼)、thiazide 類製劑(例如，ethiazide、cyclopenthiiazide、trichlormethiazide、hydrochlorothiazide、hydroflumethiazide、bentylhydrochlorothiazide、penflutiazide、polythiazide、methyclothiazide)、抗醛固酮製劑(例如，spironolactone、triamteren)、碳酸酐酶抑制劑(例如，乙醯偶氮胺)、氯苯噻嗪胺製劑(例如，chlorthalidone、mefruside、indapamide)、azosemide、isosorbide、依他尼酸(ethacrynic acid)、piretanide、bumetanide 及 furosemide。

抗血栓實例之藥物可包括肝素(例如，肝素鈉、肝素鈣、塔低帕林鈉(dalteparin sodium)、AVE-5026)、殺鼠靈(例如，殺鼠靈鉀)、抗凝血劑(例如，argatroban

、 ximelagatran 、 dabigatran 、 odiparcil 、 lepirudin 、 bivalirudin 、 desirudin 、 ART-123 、 idraparinux 、 SR-123781 、 AZD-0837 、 MCC-977 、 TGN-255 、 TGN-167 、 RWJ-58436 、 LB-30870 、 MPC-0920 、 pegmusirudin 、 Org426751) 、 血栓溶解劑 (例如 , urokinase 、 tisokinase 、 alteplase 、 nateplase 、 monteplase 、 pamiteplase) 、 血小板聚集抑制劑 (例如 , ticlopidine 鹽酸鹽 、 cilostazol 、 ethyl icosapentate 、 beraprost sodium 、 sarpogrelate 鹽酸鹽) 、 因子 Xa 抑制劑 (例如 , fondaparinux 、 BAY-59-7939 、 DU-176b 、 YM-150 、 SR-126517 、 apixaban 、 razaxaban 、 LY-517717 、 MLN-102 、 octaparine 、 otamixaban 、 EMD-503982 、 TC-10 、 CS-3030 、 AVE-3247 、 GSK813893 、 KFA-1982) 、 血漿羧基肽酶 B 抑制劑 (或已知為活性形式之凝血可活化之纖維蛋白分解抑制劑 [TAFIa]) (如 AZD-9684 、 EF-6265 、 MN-462) 。

本發明藥學製劑可藉由口服或非經腸 (例如 , 直腸 、 皮下 、 肌肉 、 靜脈 、 經皮) 路徑進行全身性或局部性投服。

在作為藥學製劑之用途上 , 本發明化合物可調配成適合所使用目的上之選自固態組成物、液態組成物及其他組成物之任何所欲劑型。本發明藥學製劑可藉由將本發明化合物與藥學上可接受載劑混合而加以製備。更明確地 , 本發明化合物可以習用之賦形劑、增量劑、黏合劑、崩解劑、塗覆劑、糖塗覆劑、pH 調整劑、增溶劑、水性或非水

性溶劑等加以補充，然後使用標準技術調配成錠劑、丸粒、膠囊、粉末、溶液、乳液、懸浮液、注射液等。

本發明化合物在調配前亦可用，例如， α -、 β 或 γ -環糊精或甲基化之環糊精，改質成包藏化合物（inclusion compound）。

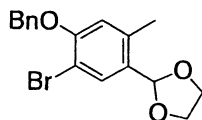
本發明化合物之劑量可視所治療疾病或症狀、體重、年齡、性別及投服路徑而變化，但其範圍為 0.1 至 1000 毫克/公斤體重/天/成人，較佳為 0.1 至 200 毫克/公斤體重/天/成人，更佳為 0.1 至 10 毫克/公斤體重/天/成人。其可每天投服一次或數次。

參考實例

用於製備本發明化合物之中間物的製備以下文之參考實例加以說明。

參考實例 1

製備 2-[4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯基]-1,3-二氧雜環戊烷



(1) 製備 1-[4-(苄氧基)-2-甲基苯基]乙酮

4'-羥基-2'-甲基苯乙酮 (3.06 g, 20 mmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺溶液 (20 mL) 加入碳酸鉀 (3.66 g, 26.4 mmol)、苄基溴 (2.7 mL, 22.4 mmol) 及 n-Bu₄NI (0.75

g, 2.03 mmol), 所得混合物在室溫下攪拌 14 小時。至於冰中冷卻之反應溶液加入氯化銨之飽和溶液, 隨後加入水及乙酸乙酯, 並分離有機層。有機層以 20% 硫代硫酸鈉水溶液及鹽水清洗, 及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉, 並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷: 乙酸乙酯 = 8: 1 至 6: 1), 製得無色粉末的標題化合物 (5.05 g, 定量)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氯甲烷- D) δ ppm 2.55 (s, 3H) 2.57 (s, 3H) 5.11 (s, 2H) 6.78-6.86 (m, 2H) 7.30-7.47 (m, 5H) 7.75 (dd, $J=7.93, 1.09$ Hz, 1H)。

(2) 製備 4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯甲酸

1-[4-(苄氧基)-2-甲基苯基]乙酮 (20.9 g, 87.1 mmol) 之丙酮溶液 (300 mL) 加入 NaBr (9.86 g, 95.9 mmol) 水溶液 (100 mL)、水 (200 mL) 及 Oxone (已註冊之商品名, oxone-過硫酸氫, 得自 Aldrich) (59.0 g, 95.9 mmol), 所得混合物在室溫下攪拌 2.5 小時。於冰中冷卻之反應溶液加入亞硫酸鈉 (20 g) 水溶液 (50 mL), 隨後加入水及乙酸乙酯, 並分離有機層。有機層以 20% 亞硫酸鈉水溶液及鹽水清洗, 及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉, 並在減壓下將溶劑蒸發, 以製得 1-[4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯基]乙酮及 1-[4-(苄氧基)-3-溴-2-甲基苯基]乙酮之混合物 (27.2 g)。該混合物加入 5% 次氯酸鈉水溶液 (300 mL, 255 mol) 及氫氧化鉀 (4.80 g,

85.3 mmol) 水溶液 (10 mL), 在 120°C 攪拌 1 小時, 冷卻至室溫, 及過濾出沈澱不溶物質。此不溶物質加入 2 M 鹽酸, 所得混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以 2 M 鹽酸及鹽水清洗, 及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉, 並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以甲醇清洗, 製得為無色粉末的標題化合物 (16.6 g, 59%, 2 步驟)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2.45-2.57 (m, 3H) 5.28 (s, 2H) 7.18 (s, 1H) 7.31-7.54 (m, 5H) 8.03 (s, 1H) 12.83 (brs, 1H)。

ESI m/z=319 (M-H), 321 (M+2-H)。

(3) 製備 2-[4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯基]-1,3-二氧雜環戊烷

4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯甲酸 (16.6 g, 51.7 mmol) 於三氯甲烷 (80 mL) 中之懸浮液加入草醯氯 (5 mL, 56.9 mmol) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (6 滴), 所得混合物在室溫下攪拌 1 小時。然後濃縮反應溶液, 製得 4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯甲醯氯。然後於冰中冷卻之 N,O-二甲基脛基胺鹽酸鹽 (5.55 g, 56.9 mmol) 及三乙胺 (15 mL, 103 mmol) 的三氯甲烷懸浮液 (60 mL) 逐滴加入 4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯甲醯氯之三氯甲烷溶液 (60 mL), 所得混合物在室溫下攪拌 1 小時。於冰中冷卻之反應溶液加入水及三氯甲烷, 並分離有機層。有機層以碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水清洗, 及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過

濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發掉，製得 4-(苄氧基)-5-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺。在 -10°C 下，4-(苄氧基)-5-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺之四氫呋喃溶液 (150 mL) 加入氫氧化鋰鋁 (1.96 g, 51.7 mmol)，且在相同溫度下攪拌此混合物 1 小時。反應溶液加入 1 M 鹽酸，然後加入乙酸乙酯，並分離有機層。有機層以 1 M 鹽酸、碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發掉，製得 4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯甲醛。4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯甲醛之甲苯溶液 (120 mL) 加入乙二醇 (30 mL, 517 mmol) 及對甲苯磺酸單水合物 (0.50 g, 2.58 mmol)，並用 Dean-Stark 裝置加熱至回流 1.5 小時。反應溶液加入乙酸乙酯，並分離有機層。有機層以水、碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷：乙酸乙酯=5：1)。另外，殘餘物進一步以 NH 型矽膠管柱層析 (三氯甲烷) 純化，製得無色粉末的標題化合物 (12.8 g, 71%, 3 步驟)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氯甲烷- D) δ ppm 2.34 (s, 3H) 3.92-4.19 (m, 4H) 5.15 (s, 2H) 5.87 (s, 1H) 6.74 (s, 1H) 7.27-7.51 (m, 5H) 7.72 (s, 1H)。

參考實例 1-2

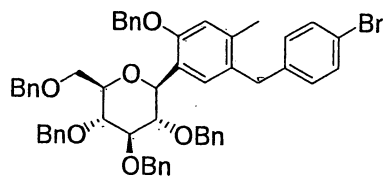
製備 2-[4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯基]-1,3-二氧雜環

戊烷

於冰中冷卻之 4-（苄氧基）-2-甲基苯甲醛（0.50 g, 2.21 mmol）的甲醇懸浮液（3.75 mL）加入過溴化吡錠氫溴酸鹽（1.06 g, 3.32 mmol），並攪拌所得混合物 30 分鐘。反應混合物在室溫下攪拌 2.5 小時。反應溶液加入 20% Na_2SO_3 溶液、水及乙酸乙酯。有機層以乙酸乙酯萃取。有機層加入 1 M 鹽酸（20 mL），並攪拌混合物 5 分鐘。將有機層分離出，以碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發掉，製得 1.03 g 殘餘物。殘餘物之甲苯溶液（7.0 mL）加入乙二醇（1.89 mL, 33.9 mmol）及對甲苯磺酸吡錠（43 mg, 0.170 mmol），及以 Dean-Stark 裝置加熱至回流 14 小時。反應溶液冷卻後，其有機層以碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物自己烷/乙酸乙酯（10：1）再結晶，製得標題化合物（748 mg, 63%）。

參考實例 2

製備（1S）-1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-〔2-（苄氧基）-5-（4-溴苄基）-4-甲基苯基〕-D-葡萄糖醇



（1）製備 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-〔2（苄氧基）-5-（1,3-

二氧雜環戊烷-2-基)-4-甲基苯基]-D-葡萄糖吡喃糖

在氮氛圍於 -78°C 下，2.67 M 正丁基鋰於己烷中之溶液 (6.40 mL, 16.6 mmol) 逐滴加入 2-[4(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯基]-1,3-二氧雜環戊烷 (5.82 g, 16.6 mmol) 之四氫呋喃溶液 (36 mL)，所得混合物在相同溫度下攪拌 30 分鐘。然後逐滴加入 2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖酸-1,5-內酯 (8.16 g, 15.1 mmol) 之四氫呋喃溶液 (18 mL)，並在相同溫度下攪拌混合物 20 分鐘。反應溶液加入氯化銨飽和水溶液，所得混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以氯化銨飽和水溶液及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷：乙酸乙酯=3：1 至 2：1)，製得黃色油的標題化合物 (10.7 g, 87%)。

^1H NMR (300 MHz, 三氫甲烷-D) δ ppm 2.40 (s, 3H) 3.65-3.86 (m, 3H) 3.89-4.21 (m, 8H) 4.45-4.69 (m, 4H) 4.78-5.03 (m, 5H) 5.91 (s, 1H) 6.71 (s, 1H) 6.97 (dd, $J=7.31, 2.18$ Hz, 2H) 7.10-7.37 (m, 23H) 7.81 (s, 1H)。

(2) 製備 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-5-甲醯基-4-甲基苯基]-D-葡萄糖吡喃糖

於冰中冷卻之 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-5-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)-4-甲基苯基]-D-葡萄糖吡喃糖 (10.6 g, 13.0 mmol) 的四氫呋喃溶液 (80 mL) 加

入 6 M 鹽酸 (80 mL) ，所得混合物在室溫下攪拌 14 小時。反應溶液加入冰水，所得混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1) ，製得黃色油標題化合物 (10.2 g, 定量) 。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氯甲烷- D) δ ppm 2.66 (s, 3H) 3.60-3.72 (m, 2H) 3.74-3.82 (m, 1H) 4.01 (t, $J=9.09$ Hz, 1H) 4.07-4.20 (m, 3H) 4.40-4.61 (m, 5H) 4.71-5.05 (m, 5H) 6.70 (s, 1H) 6.87 (d, $J=6.68$ Hz, 2H) 7.06-7.40 (m, 23H) 8.07 (s, 1H) 10.06 (s, 1H) 。

(3) 製備 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C- [2-(苄氧基)-5- [(4-溴苯基) (羥基) 甲基] -4-甲基苯基] -D-葡萄吡喃糖

在氮氛圍於 -78°C 下，2.67 M 正丁基鋰之己烷溶液 (10.5 mL, 26.1 mmol) 逐滴加入 1,4-二溴苯 (6.20 g, 26.1 mmol) 之四氫呋喃溶液 (80 mL) ，所得混合物在相同溫度攪拌 15 分鐘。然後逐滴加入 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C- [2-(苄氧基)-5-甲醯基-4-甲基苯基] -D-葡萄吡喃糖 (10.0 g, 13.0 mmol) 之四氫呋喃溶液 (20 mL) ，所得混合物在相同溫度攪拌 30 分鐘。反應溶液加入氯化銨飽和水溶液，有機層以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷 : 乙酸乙酯

=2 : 1) 。另外，殘餘物進一步以 NH 型矽膠管柱層析純化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1) ，製得為非鏡像異構物混合物之黃色油狀標題化合物 (5.50 g, 46%) 。

¹H NMR (300 MHz, 三氯甲烷-D) δ ppm 2.21 (s, 3H)
3.54-3.82 (m, 3H) 3.98-4.23 (m, 4H) 4.36-4.64 (m, 4H)
4.75-5.06 (m, 5H) 5.83-5.86 (m, 1H) 6.71 及 6.73 (各為 s, 1H) 6.89-7.44 (m, 29H) 7.67 及 7.71 (各為 s, 1H)
。

(4) 製備 (1S) -1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基) -5-(4-溴苄基) -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇

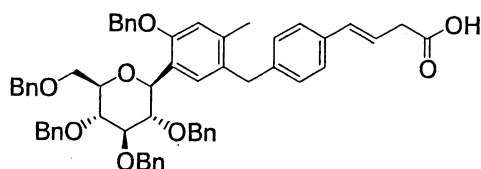
在氮氛圍於 -10°C 下，2,3,4,6-四 O-苄基-1-C-[2-(苄氧基) -5-[(4-溴苄基) (羥基) 甲基] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖吡喃糖 (5.50 g, 5.96 mmol) 之乙腈溶液 (60 mL) 加入 Et₃SiH (2.90 mL, 17.8 mmol) 及 BF₃·Et₂O (1.90 mL, 14.9 mmol) ，所得混合物在相同溫度攪拌 15 分鐘，及所得混合物在室溫下攪拌 2.5 小時。於冰中冷卻之反應溶液加入碳酸氫鈉飽和水溶液，所得混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 15 : 1 至 10 : 1) ，製得淡黃色油狀標題化合物 (2.70 g, 51%) 。

¹H NMR (300 MHz, 三氯甲烷-D) δ ppm 2.17 (s, 3H)
3.53-3.63 (m, 1H) 3.68-3.91 (m, 7H) 4.00 (d, J=11.04

Hz, 1H) 4.39-4.95 (m, 8H) 5.01 (s, 2H) 6.75 (s, 1H)
6.86-6.97 (m, 4H) 7.10-7.35 (m, 24H) 7.36-7.46 (m, 2H) 。

參考實例 3

製備 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基)
-5- [4- [(IE) -3-羧基丙 -1-烯 -1-基] 苄基] -4-甲基苯
基] -D-葡萄糖醇



(1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基)
-5- (4-溴苄基) -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇 (780 mg,
0.876 mmol) 之乙腈溶液 (8.8 mL) 加入乙酸乙烯酯 (184 mg,
2.14 mmol) 、乙酸鈣 (II) (20 mg, 0.0890 mmol) 、三 -O-甲
苯基磷 (54 mg, 0.177 mmol) 及三乙胺 (0.64 mL, 4.38 mmol)
，且藉由 Biotage 所製微波在 120°C 反應 20 分鐘。反應溶液在減壓下蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1 , 三氯甲烷 : 甲醇 = 40 : 1) ，製得橘黃色非晶形的標題化合物 (681 mg, 87%) 。

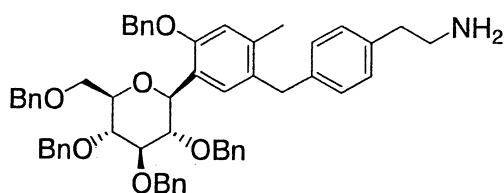
¹H NMR (600 MHz, 三氯甲烷 -D) δ ppm 2.17 (s, 3H)
3.25 (d, J=5.50 Hz, 2H) 3.53-3.84 (m, 6H) 3.84-3.95 (m, 2H)
4.00 (d, J=10.55 Hz, 1H) 4.43 (d, J=10.55 Hz,

1H) 4.50 (d, J=11.92 Hz, 1H) 4.57-4.65 (m, 2H) 4.80-4.93 (m, 4H) 4.99 (s, 2H) 6.12-6.22 (m, 1H) 6.42 (d, J=15.59 Hz, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.89-7.03 (m, 4H) 7.11-7.47 (m, 26H)。

ESI m/z=893 (M-H)。

參考實例 4

製備 (1S) -1- [5- [4- (2-胺乙基) 苄基] -2- (苄氧基) -4-甲基苄基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -D-葡萄糖醇



(1) 製備 2,3,4,6-四 -O-苄基 -1-C- [2- (苄氧基) -5- [羥基 [4- [2- (三苯甲基胺基) 乙基] 苄基] 甲基] -4-甲基苄基] -D-葡萄糖吡喃糖

在氮氬圍於 -78°C 下，2.66 M 正丁基鋰的己烷溶液 (0.69 mL, 1.84 mmol) 逐滴加入 2- (4-溴苄基) -N-三苯甲基乙胺 (0.814 g, 1.84 mmol) 之四氫呋喃溶液 (3 mL)，所得混合物在相同溫度攪拌 30 分鐘。然後逐滴加入 2,3,4,6-四 -O-苄基 -1-C- [2- (苄氧基) -5-甲醯基 -4-甲基苄基] -D-葡萄糖吡喃糖 (0.670 g, 0.876 mmol) 之四氫呋喃溶液 (3 mL)，所得混合物在相同溫度攪拌 30 分鐘。至反應溶液加入水，所得混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸

發。所得殘餘物以 NH 型矽膠管柱層析純化（三氯甲烷），製得黃色油的標題化合物（0.634 g, 64%）。

^1H NMR (300 MHz, 三氯甲烷-D) δ ppm 2.12-2.22 (m, 3H) 2.30-2.43 (m, 2H) 2.65-2.76 (m, 2H) 3.64-3.84 (m, 3H) 3.99-4.22 (m, 4H) 4.42-4.65 (m, 5H) 4.75-5.04 (m, 5H) 5.83-5.91 (m, 1H) 6.67-6.72 (m, 1H) 6.88-7.43 (m, 44H)。

(2) 製備 (1S) -1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-4-甲基-5-[4-[2(三苯甲基胺基)乙基]苄基]苄基]-D-葡萄糖醇

在氮氛圍於 0°C 下，2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-5-[羥基-[4-[2(三苯甲基胺基)乙基]苄基]甲基]-4-甲基苄基]-D 葡萄糖吡喃糖 (0.638 g, 0.565 mmol) 之乙腈溶液 (6 mL) 加入 Et_3SiH (0.27 mL, 1.695 mmol) 及 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.58 mL, 1.24 mmol)，所得混合物在相同溫度攪拌 30 分鐘。於冰中冷卻之反應溶液加入碳酸氫鈉飽和水溶液，及所得混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化（己烷：乙酸乙酯=9：1），製得淡黃色油的標題化合物（0.402 g, 59%）。

^1H NMR (300 MHz, 三氯甲烷-D) δ ppm 2.16 (s, 3H) 2.36 (t, $J=6.84$ Hz, 2H) 2.68 (t, $J=6.84$ Hz, 2H) 3.52-3.65 (m, 1H) 3.67-3.92 (m, 7H) 4.00 (d, $J=10.88$ Hz,

1H) 4.37-4.67 (m, 5H) 4.78-5.06 (m, 5H) 6.73 (s, 1H) 6.83-7.01 (m, 5H) 7.057.45 (m, 40H) 。

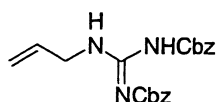
(3) 製備 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [5- [4- (2-胺乙基) 苄基] -2- (苄氧基) -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇

在室溫下，(1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -4-甲基 -5- [4- [2 (三苯甲基胺基) 乙基] 苄基] 苯基] -D-葡萄糖醇 (0.402 g, 0.336 mmol) 之三氯甲烷溶液加入三氟乙酸酯 (0.5 mL) ，所得混合物在相同溫度下攪拌 3 小時。至反應溶液加入乙醇，然後在減壓下將溶劑蒸發掉。所得殘餘物以 NH 型矽膠管柱層析純化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 4 : 6, 三氯甲烷 : 甲醇 = 20 : 1) ，製得無色油的標題化合物 (0.296 g, 定量) 。

¹H NMR (300 MHz, 三氯甲烷 -D) δ ppm 2.20 (s, 3H) 2.65 (t, J=6.84 Hz, 2H) 2.89 (t, J=6.84 Hz, 2H) 3.52-3.95 (m, 8H) 4.00 (d, J=10.72 Hz, 1H) 4.38-4.67 (m, 5H) 4.81-5.04 (m, 5H) 6.74 (s, 1H) 6.88-7.45 (m, 30H) 。

參考實例 5

製備 (Z) - (烯丙基胺基) 亞甲基 (methylylidene)] 雙胺基甲酸二苄酯



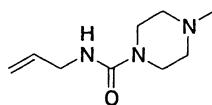
烯丙基胺 (250 mg, 4.38 mmol) 之四氫吡喃溶液 (4.3 mL) 加入 N,N'-雙-苄氧基羰基 1-脒基吡啶 (1.98 g, 5.25 mmol), 所得混合物在室溫攪拌整夜。反應溶液在減壓下蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1), 製得無色粉末的標題化合物 (1.45 g, 90%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氯甲烷- D) δ ppm 4.03-4.12 (m, 2H) 5.11-5.28 (m, 6H) 5.81-5.96 (m, 1H) 7.23-7.43 (m, 10H) 8.35-8.45 (m, 1H) 11.76 (s, 1H)。

ESI m/z = 368 (M+H)。

參考實例 6

製備 N-烯丙基-4-甲基-哌嗪-1-羧基醯胺



烯丙基胺 (400 mg, 7.00 mmol) 之三氯甲烷溶液 (70 mL) 加入三乙胺 (1.31 mL, 9.45 mmol) 及氯甲酸 4-硝基苯酯 (1.62 g, 8.06 mmol), 所得混合物在室溫下攪拌整夜。此反應溶液加入 1-甲基哌嗪 (771 mg, 7.70 mmol), 所得混合物在室溫下攪拌整夜。反應溶液在減壓下蒸發。至所得殘餘物加入乙酸乙酯, 及將沉澱之不溶物過濾掉。將濾液濃縮, 所得殘餘物以 NH 型矽膠管柱層析 (己烷:

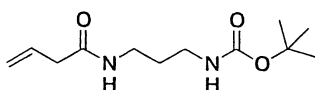
乙酸乙酯 = 5 : 1，乙酸乙酯) 及矽膠管柱層析 (乙酸乙酯，三氯甲烷 : 甲醇 = 20 : 1 至 5 : 1) 純化，製得無色粉末的標題化合物 (1.38 g, 定量) 。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 2.16 (s, 3H) 2.18-2.26 (m, 4H) 3.23-3.31 (m, 4H) 3.59-3.68 (m, 2H) 4.95-5.12 (m, 2H) 5.72-5.87 (m, 1H) 6.63 (t, $J=5.44$ Hz, 1H) 。

ESI $m/z=206$ ($M+\text{Na}$) 。

參考實例 7

製備 [3- (丁-3-烯醯胺基) 丙基] 胺基甲酸第三丁酯



乙酸乙烯酯 (500 mg, 5.81 mmol) 之三氯甲烷溶液 (58 mL) 加入 N- (3-胺基丙基) 胺基甲酸第三丁酯 (2.02 g, 11.6 mmol)、1-羥基苯並三唑 (0.86 g, 6.39 mmol) 及WSC (1.56 g, 8.13 mmol)，所得混合物在室溫下攪拌整夜。反應溶液加入水，有機層以三氯甲烷萃取。有機層以氯化銨飽和水溶液及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1，乙酸乙酯)，製得無色粉末的標題化合物 (1.32 g, 94%) 。

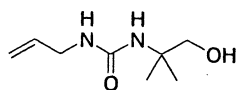
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氯甲烷- D) δ ppm 1.44 (s, 9H) 1.52-1.71 (m, 2H) 3.01 (d, $J=6.99$ Hz, 2H) 3.09-3.23 (

m, 2H) 3.30 (q, J=6.37 Hz, 2H) 4.89 (s, 1H) 5.14-5.31
(m, 2H) 5.83-6.06 (m, 1H) 6.21 (s, 1H)。

ESI m/z=265 (M+Na)。

參考實例 8

製備 N-烯丙基-N'-(2-羥基-1,1-二甲基乙基)脲



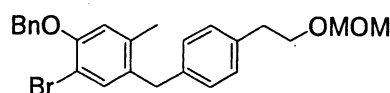
烯丙基胺 (1.5 g, 26.3 mmol) 之三氯甲烷溶液 (60 mL) 加入三乙胺 (4.9 mL, 35.5 mmol) 及在 4°C 下加入氯甲酸 4-硝基苯酯 (6.09 g, 30.2 mmol)，所得混合物攪拌 1 小時。相同溫度下，此反應溶液加入 2-氨基-2-甲基丙醇 (2.58 g, 28.9 mmol) 之三氯甲烷溶液 (3 mL)，所得混合物在室溫下攪拌整夜。在減壓下將反應溶劑蒸發掉。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (乙酸乙酯)，製得黃色油的標題化合物 (4.0 g, 88%)。

¹H NMR (300 MHz; 三氯甲烷-D) δ ppm 1.26 (s, 6H)
3.55 (s, 2H) 3.71-3.80 (m, 2H) 4.85-5.08 (m, 2H)
5.08-5.24 (m, 2H) 5.77-5.91 (m, 1H)。

ESI m/z=195 (M+Na)。

參考實例 9

製備 1-苄氧基-2-溴-5-甲基-4-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苯



在氮氛圍於 -78°C 下，2.6 M 正丁基鋰的己烷溶液（78.8 mL, 0.205 mol）逐滴加入 1-溴-4-〔2-（甲氧基甲氧基）乙基〕苯（50.2 g, 0.205 mol）之四氫呋喃溶液（1 L），所得混合物在相同溫度下攪拌 15 分鐘。然後在 1 小時期間逐滴加入 4-苄氧基-5-溴-2-甲基苯甲醛（56.9 g, 0.195 mol）之四氫呋喃溶液（150 mL），且所得混合物在相同溫度攪拌 30 分鐘。反應溶液加入氯化銨飽和水溶液，有機層以乙酸乙酯萃取。有機層以氯化銨飽和水溶液及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發掉，製得〔4-（苄氧基）-5-溴-2-甲基苯基〕〔4-〔2-（甲氧基甲氧基）乙基〕苯基〕甲醇。

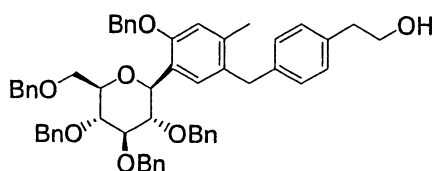
然後於冰中冷卻之〔4-（苄氧基）-5-溴-2-甲基苯基〕〔4-〔2（甲氧基甲氧基）乙基〕苯基〕甲醇（102 g）的三氯甲烷溶液（1 L）加入 Et_3SiH （46.7 mL, 0.293 mol）及 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ （29.7 mL, 0.243 mol），所得混合物在相同溫度下攪拌 15 分鐘。於冰中冷卻之反應溶液加入碳酸氫鈉飽和水溶液及溫熱至室溫。所得混合物以乙酸乙酯萃取，以鹽水清洗，然後有機層以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以 NH 型矽膠管柱層析純化（己烷：乙酸乙酯 = 19：1 至 9：1），製得淡黃色油的標題化合物（60 g, 68%）。

$^1\text{H NMR}$ （300 MHz, 三氯甲烷- D ） δ ppm 2.16（s, 3H）

2.87 (t, J=6.99 Hz, 2H) 3.28 (s, 3H) 3.75 (t, J=6.99 Hz, 2H) 3.85 (s, 2H) 4.61 (s, 2H) 5.12 (s, 2H) 6.77 (s, 1H) 7.03 (d, J=8.08 Hz, 2H) 7.15 (d, 2H) 7.26 (d, J=3.57 Hz, 1H) 7.30-7.45 (m, 3H) 7.47 (d, 2H) .

參考實例 10

製備 (1S) -1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-〔2-(苄氧基)-5-〔4-(2-羥乙基)苄基〕-4-甲基苄基〕-D-葡萄糖醇



在氮氛圍於 -78°C 下，2.6 M 正丁基鋰的己烷溶液 (11.0 mL, 28.5 mmol) 逐滴加入 1-苄氧基 2-溴-5-甲基-5-〔4-〔2(甲氧基甲氧基)乙基〕苄基〕苯 (13.0 g, 28.5 mmol) 之四氫呋喃溶液 (150 mL)，所得混合物在相同溫度下攪拌 15 分鐘。然後逐滴加入 2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖酸-1,5-內酯 (14.0 g, 26.0 mmol) 之四氫呋喃溶液 (30 mL)，所得混合物在相同溫度下攪拌 15 分鐘。反應溶液加入氯化銨飽和水溶液，有機層以甲苯萃取。有機層以氯化銨飽和水溶液及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發掉，製得 26.0 g 殘餘物。

殘餘物溶於乙腈 (70 mL) 及四氫呋喃 (70 mL)。於冰中冷卻之此溶液加入 Et_3SiH (2.90 mL, 17.8 mmol) 及

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.90 mL, 14.9 mmol) , 所得混合物在相同溫度下攪拌 1 小時。於冰中冷卻之反應溶液加入飽和碳酸氫鈉水溶液, 及溫熱至室溫。此溶液加入水 (70 mL) , 及有機層以甲苯萃取。有機層然後以鹽水清洗, 及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉, 並在減壓下將溶劑蒸發掉, 製得 27.0 g 殘餘物。

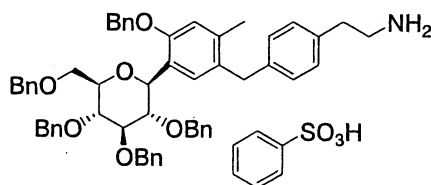
殘餘物溶於異丙醚 (140 mL) 。然後此溶液加入 2-丙醇 (140 mL) 及 6 M 鹽酸 (140 mL) , 反應混合物在 80°C 下攪拌 2 小時。混合物冷卻至室溫後, 混合物加入水 (70 mL) 。有機層以甲苯萃取。然後有機層以碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水清洗, 及以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下將溶劑蒸發掉。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 9 : 1 至 7 : 3) , 製得淡黃色油的標題化合物 (12.0 g, 54%) 。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氯甲烷- D) δ ppm 2.20 (s, 3H) 2.78 (t, $J=6.53$ Hz, 2H) 3.54-3.64 (m, 1H) 3.68-3.88 (m, 8H) 3.93 (br. s., 2H) 4.00 (d, $J=10.72$ Hz, 1H) 4.42 (d, $J=10.72$ Hz, 1H) 4.50 (d, 1H) 4.56-4.66 (m, 2H) 4.81-4.95 (m, 3H) 5.00 (s, 2H) 6.75 (s, 1H) 6.92 (d, $J=7.77$ Hz, 2H) 7.02 (s, 4H) 7.107.35 (m, 22H) 7.36-7.44 (m, 2H) 。

ESI $m/z=873$ ($\text{M}+\text{NH}_4$) 。

參考實例 11

製備 (1S) -1- [5- [4- (2-胺乙基) 苄基] -2- (苄氧基) -4-甲基苯基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -D-葡萄糖醇 苯磺酸



在氮氛圍於 0°C 下，(1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -5- [4- (2 羥乙基) 苄基] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇 (12.0 g, 14.0 mmol)、三苯基膦 (5.51 g, 21.0 mmol) 及酞醯亞胺 (2.27 g, 15.4 mmol) 之四氫呋喃溶液 (140 mL) 加入 40% 偶氮二羧基二異丙酯之甲苯溶液 (11.1 mL, 21.0 mmol)，歷時 3 分鐘。此反應溶液在室溫下攪拌 30 分鐘，然後加入甲醇 (70 mL)。然後加入胼單水合物 (6.79 mL, 140 mmol)，反應混合物在 60°C 下攪拌 3 小時。此混合物冷卻至室溫後，加入 2 M 氫氧化鈉水溶液 (100 mL)，及有機層以甲苯萃取。有機層以 2 M 氫氧化鈉水溶液 (100 mL) 及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。溶劑在減壓下蒸發掉，製得 22.7 g 殘餘物。

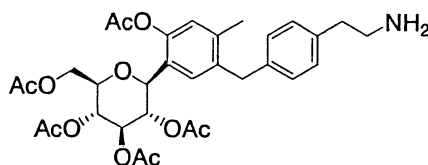
殘餘物溶於甲醇 (140 mL)，加入苯磺酸單水合物 (2.51 g, 14.0 mmol) 之甲醇溶液 (50 mL)，所得混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。此混合物在減壓下蒸發，製得非晶形化合物。所得非晶形化合物加入 2-丙醇 (230 mL) 及甲醇 (90 mL)，所得混合物加熱至回流以溶解殘餘物。

此混合物冷卻至室溫，並靜置 15 小時。過濾所製得晶體，製得無色標題化合物 (9.89 g, 70%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氯甲烷- D) δ ppm 2.12 (s, 3H) 2.72-2.85 (m, 2H) 2.89-3.05 (m, 2H) 3.54-3.63 (m, 1H) 3.68-3.89 (m, 8H) 3.99 (d, $J=10.57$ Hz, 1H) 4.39-4.53 (m, 2H) 4.56-4.65 (m, 2H) 4.82-4.94 (m, 3H) 4.98 (s, 2H) 6.72 (s, 1H) 6.79-6.85 (m, 2H) 6.87-6.96 (m, 4H) 7.06-7.44 (m, 25H) 7.75-7.90 (m, 4H)。

參考實例 12

製備 (1S) -1- [5- [4- (2-胺乙基) 苄基] -2-乙醯氧基 -4-甲基苯基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-乙醯基 -D-葡萄糖醇



(1) 製備 (1S) -1- [5- [4- (2-第三丁氧羰基胺乙基) 苄基] -2-乙醯氧基 -4-甲基苯基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-乙醯基 -D-葡萄糖醇

在氮氛圍中，於冰中冷卻之 (1S) -1- [5- [4- (2-胺乙基) 苄基] -2- (苄氧基) -4-甲基苯基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -D-葡萄糖醇苯磺酸 (10.7 g, 10.6 mmol) 之三氯甲烷溶液 (100 mL) 加入三乙胺 (2.22 mL, 15.9 mmol) 及二碳酸二第三丁酯 (2.78 g, 12.7 mmol)，所得混合物在相同溫度攪拌 30 分鐘。反應溶液加入水，及將

所得混合物溫熱至室溫。所得混合物然後以乙酸乙酯萃取。有機層以 1 M 鹽酸及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發掉，製得 11.8 g 殘餘物。

殘餘物溶於乙酸乙酯 (50 mL) 及甲醇 (100 mL)。加入 20% 氫氧化鈉 (2.50 g)，所得混合物在氮氛圍中於室溫下攪拌 2.5 小時。反應溶液經由塞里塑料過濾，並在減壓下將溶劑蒸發掉，製得殘餘物。

此殘餘物溶於吡啶 (100 mL)。在氮氛圍中，此溶液加入乙酸酐 (6.01 mL, 63.6 mmol) 及 N,N 二甲胺基吡啶，所得混合物在室溫攪拌整夜。之後，進一步加入乙酸酐 (4.00 mL, 42.4 mmol)，混合物在相同溫度下攪拌 2 小時。反應溶液加入水，有機層以乙酸乙酯萃取。有機層以 3 M 鹽酸、碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發掉，製得殘餘物。藉由加入乙酸乙酯將所得殘餘物溶解，並加入己烷以製得晶體。將所得晶體過濾，製得無色粉末的標題化合物 (5.58 g, 74%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氘甲烷- D) δ ppm 1.43 (s, 9H) 1.77 (s, 3H) 2.00 (s, 3H) 2.04 (s, 3H) 2.07 (s, 3H) 2.19 (s, 3H) 2.35 (s, 3H) 2.75 (t, $J=6.92$ Hz, 2H) 3.28-3.42 (m, 2H) 3.75-3.83 (m, 1H) 3.92 (s, 2H) 4.08 (dd, $J=12.43, 2.18$ Hz, 1H) 4.30 (dd, $J=12.36, 4.74$ Hz, 1H) 4.54 (t, 1H) 5.14-5.23 (m, 1H) 5.25-5.37 (m, 2H) 6.87

(s, 1H) 7.02 (d, 2H) 7.10 (d, 2H) 7.16 (s, 1H) 。

ESI $m/z=731$ ($M+NH_4$) 。

(2) 製備 (1S) -1- [5- [4- (2-胺乙基) 苄基] -2-乙醯氧基 -4-甲基苯基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-乙醯基 -D-葡萄糖醇

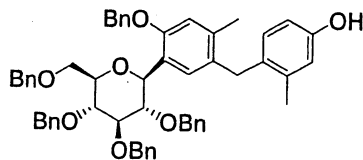
(1S) -1- [5- [4- (2-第三丁氧基羰基胺乙基) 苄基] -2-乙醯氧基 -4-甲基苯基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-乙醯基 -D-葡萄糖醇之三氯甲烷溶液 (80 mL) 加入三氟乙酸酯 (23 mL) ，所得混合物在室溫下攪拌 1.5 小時。在減壓下將溶劑蒸發掉，製得殘餘物。所得殘餘物以三氯甲烷稀釋，以碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水清洗。此溶液以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發掉，製得無色粉末的標題化合物 (4.67 g, 定量) 。

1H NMR (300 MHz, 三氯甲烷 -D) δ ppm 1.77 (s, 3H) 2.00 (s, 3H) 2.04 (s, 3H) 2.07 (s, 3H) 2.19 (s, 3H) 2.35 (s, 3H) 2.67 (t, 2H) 2.85-3.07 (m, 2H) 3.75-3.84 (m, 1H) 3.92 (s, 2H) 4.08 (dd, $J=12.36$, 2.10 Hz, 1H) 4.30 (dd, $J=12.36$, 4.59 Hz, 1H) 4.53 (t, 1H) 5.13-5.23 (m, 1H) 5.24-5.36 (m, 2H) 6.86 (s, 1H) 7.02 (d, 2H) 7.11 (d, 2H) 7.17 (s, 1H) 。

ESI $m/z=614$ ($M+H$) 。

參考實例 13

製備 (1S) -1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-〔2-(苄氧基)-5-(4-羥基-2-甲基苯基)-4-甲基苯基〕-D-葡萄糖醇



在氮氛圍於 -60°C 下，2.6 M 正丁基鋰的己烷溶液 (1.33 mL, 3.46 mmol) 逐滴加入 1-溴-4-甲氧基甲氧基-2-甲基苯 (0.80 g, 3.46 mmol) 之四氫呋喃溶液 (15 mL)，所得混合物在相同溫度下攪拌 15 分鐘。然後逐滴加入 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-〔2-(苄氧基)-5-甲醯基-4-甲基苯基〕-D-葡萄糖吡喃糖 (1.10 g, 1.44 mmol) 之四氫呋喃溶液 (6 mL)，所得混合物在相同溫度下攪拌 15 分鐘。反應溶液加入氯化銨飽和水溶液，及溫熱至室溫。然後所得混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發掉，製得 1.7 g 油狀物質。

然後將油狀物質溶於乙腈 (10 mL) 及三氯甲烷 (10 mL)。在 4°C 下至此溶液加入 Et_3SiH (0.92 mL, 5.76 mmol) 及 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.46 mL, 3.60 mmol)。反應溶液在相同溫度攪拌 30 分鐘，及混合物在室溫攪拌 30 分鐘。反應溶液加入飽和碳酸氫鈉水溶液。揮發物在減壓下蒸發掉，殘餘物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷：乙酸乙酯=3：1

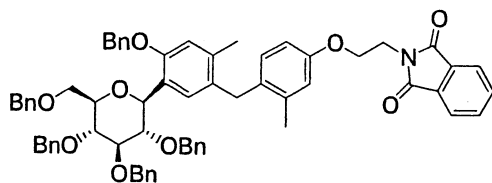
), 製得淡黃色油的標題化合物 (420 mg, 35%) 。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氯甲烷- D) δ ppm 2.17 (s, 3H)
2.22 (s, 3H) 3.49-3.59 (m, 1H) 3.63-3.84 (m, 6H) 3.97
(d, $J=11.04$ Hz, 1H) 4.31-4.50 (m, 3H) 4.52-4.68 (m,
3H) 4.79-4.92 (m, 4H) 5.02 (s, 2H) 6.37 (dd, $J=8.32$,
2.41 Hz, 1H) 6.55 (d, $J=2.49$ Hz, 1H) 6.66 (d, $J=8.24$
Hz, 1H) 6.78 (s, 1H) 6.88-6.97 (m, $J=5.21$, 4.43 Hz, 2H
) 7.01 (s, 1H) 7.10-7.50 (m, 23H) 。

ESI $m/z=858$ ($M+\text{NH}_4$) , 839 ($M-H$) 。

參考實例 14

製備 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基)
-5- [4- [2- (1,3-二酮基 -1,3-二氫 -2H-異吲哚 -2-基) 乙
氧基] -2-甲基苄基] -4-甲基苄基] -D-葡萄糖醇



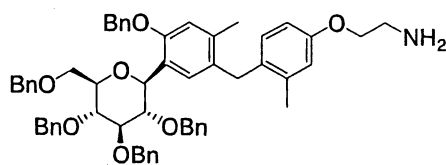
(1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基)
-5- (4-羥基 -2-甲基苄基) -4-甲基苄基] -D-葡萄糖醇 (340 mg, 0.40 mmol) 及 N - (2-溴乙基) 酞醯亞胺 (1.02 g, 4.0 mmol) 之 N,N -二甲基甲醯胺溶液 (5.0 mL) 加入碳酸鉀 (553 mg, 4.0 mmol) 及 $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ (14 mg, 0.038 mmol) 。反應混合物在 80°C 攪拌 3.5 小時。混合物冷卻至室溫後, 加入水, 及有機層以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水

清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發掉，製得殘餘物。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化（己烷：乙酸乙酯=3：1），製得淡黃色油的標題化合物（60 mg, 15%）。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氘甲烷- D) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.18 (s, 3H) 3.49-3.60 (m, 1H) 3.63-3.85 (m, 6H) 3.89-4.19 (m, 5H) 4.34-4.52 (m, 3H) 4.53-4.65 (m, 3H) 4.75-4.93 (m, 3H) 5.01 (s, 2H) 6.44 (dd, $J=8.55$, 2.64 Hz, 1H) 6.60-6.71 (m, 2H) 6.77 (s, 1H) 6.88-6.97 (m, 2H) 7.05 (s, 1H) 7.13-7.45 (m, 23H) 7.66-7.72 (m, 2H) 7.80-7.88 (m, 2H)。

參考實例 15

製備 (1S) -1- [5- [4- (2-胺乙氧基) -2-甲基苄基] -2- (苄氧基) -4-甲基苯基] -1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖醇



(1S) -1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-1- [2 (苄氧基) -5- [4- [2- (1,3-二酮基-1,3-二氫-2H-異吡啶-2-基) 乙氧基] -2-甲基苄基] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇 (60 mg, 0.059 mmol) 之四氫呋喃 (0.8 mL) 及甲醇 (0.2 mL) 溶液加入胼單水合物 (30 mg, 0.59 mmol) ，反應混合物在

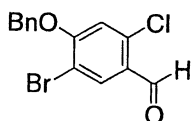
65°C 攪拌 1 小時。混合物冷卻至室溫後，加入 2 M 氫氧化鈉水溶液，所得混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下將溶劑蒸發掉，製得定量的標題化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氯甲烷- D) δ ppm 2.21 (s, 3H) 2.22 (s, 3H) 3.03 (t, $J=4.74$ Hz, 2H) 3.50-3.62 (m, 1H) 3.65-3.83 (m, 6H) 3.88 (t, $J=4.74$ Hz, 2H) 3.98 (d, $J=10.88$ Hz, 1H) 4.344.51 (m, 3H) 4.55-4.65 (m, 3H) 4.77-4.93 (m, 3H) 5.02 (s, 2H) 6.43-6.51 (m, 1H) 6.66-6.72 (m, 2H) 6.78 (s, 1H) 6.91-6.98 (m, 2H) 7.06 (s, 1H) 7.11-7.45 (m, 23H)。

另外，其中 R^3 示甲氧基或氟原子之化合物 (I) 可使用 1-溴-2-甲氧基-4-甲氧基甲氧基苯或 1-溴-2-氟-4-甲氧基甲氧基苯為起始物質根據參考實例 13 至 15 之方法而加以合成。

參考實例 16

製備 4-(苄氧基)-5-溴-2-氯苯甲醛



在氮氛圍於 -50°C 下，0.95 M 氫化二異丁基鋁的己烷溶液 (307 mL, 291 mmol) 逐滴加入 2-氯-4-羥基苯並腈 (14.0 g, 91.2 mmol) 之三氯甲烷溶液 (300 mL)，所得混合物在相同溫度攪拌 1.5 小時。溶液之溫度增加至室溫，

並另攪拌混合物 3 小時。之後，反應溶液在冰中冷卻，並逐滴加入甲醇。反應溶液加入 3 M 鹽酸，所得混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發掉，製得 7.25 g 殘餘物。

殘餘物溶於甲醇 (140 mL)。於冰中冷卻之此溶液於氮氛圍中加入過溴化吡啶氫溴酸鹽 (16.3 g, 50.9 mmol)，所得混合物攪拌 4 小時。反應溶液加入 20% Na₂SO₃ 溶液，且所得混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以 3 M 鹽酸、碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 3 : 1)，製得 6.17 g 無色粉末。

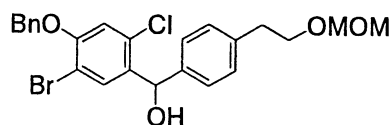
此粉末溶於丙酮 (260 mL)。在氮氛圍中此溶液加入苳基溴 (3.45 mL, 28.8 mmol) 及碳酸鉀 (4.70 g, 34.1 mmol)，所得混合物在 50°C 攪拌 4.5 小時。反應溶液冷卻至室溫，然後經由塞里塑料過濾。在減壓下將溶劑蒸發掉。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 10 : 1)，製得無色粉末的標題化合物 (2.02 g, 6.9%)。

¹H NMR (300 MHz, 三氫甲烷-D) δ ppm 5.23 (s, 2H) 6.97 (s, 1H) 7.32-7.50 (m, 5H) 8.15 (s, 1H) 10.27 (s, 1H)。

ESI m/z = 325 (M+H)。

參考實例 17

製備 [4- (苄氧基) -5-溴 -2-氯 苯基] [4- [2- (甲氧基 甲氧基) 乙基] 苯基] 苯基] 甲醇



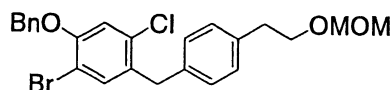
在氮氛圍於 -78°C 下，2.6 M 正丁基鋰的己烷溶液 (2.38 mL, 6.20 mmol) 逐滴加入 1-溴 -4- [2- (甲氧基 甲氧基) 乙基] 苯 (1.52 g, 6.20 mmol) 之四氫呋喃溶液 (6 mL) ，所得混合物在相同溫度攪拌 10 分鐘。然後，在 10 分鐘期間逐滴加入 4- (苄氧基) -5-溴 -2-氯 苯 甲 醛 (2.02 g, 6.20 mmol) 之四氫呋喃溶液 (6 mL) ，所得混合物在相同溫度攪拌 30 分鐘。反應溶液加入氯化銨飽和水溶液，且所得混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以氯化銨飽和水溶液及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 10 : 1) ，製得無色油的標題化合物 (750 mg, 25%) 。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氯甲烷- D) δ ppm 2.24 (d, $J=3.57$ Hz, 1H) 2.89 (t, $J=6.92$ Hz, 2H) 3.27 (s, 3H) 3.75 (t, $J=6.84$ Hz, 2H) 4.60 (s, 2H) 5.12 (s, 2H) 6.09 (d, $J=3.57$ Hz, 1H) 6.91 (s, 1H) 7.15-7.51 (m, 9H) 7.80 (s, 1H) 。

ESI $m/z=508$ ($\text{M}+\text{NH}_4$) 。

參考實例 18

製備 1-(苄氧基)-2-溴-5-氯-4-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苯



於冰中冷卻之 [4-(苄氧基)-5-溴-2-氯苯基] [4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基] 甲醇 (750 mg, 1.53 mmol) 加入 Et_3SiH (367 μL , 2.30 mmol) 及 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (232 μL , 1.83 mmol), 所得混合物在相同溫度下攪拌 1 小時。於冰中冷卻之此溶液加入飽和碳酸氫鈉水溶液, 並溫熱至室溫。有機層以乙酸乙酯萃取, 以鹽水清洗, 及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉, 並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷: 乙酸乙酯=4:1), 製得無色油的標題化合物 (290 mg, 40%)。

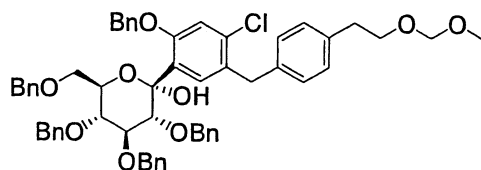
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氯甲烷- D) δ ppm 2.88 (t, $J=7.15$ Hz, 2H) 3.28 (s, 3H) 3.75 (t, $J=6.99$ Hz, 2H) 3.97 (s, 2H) 4.61 (s, 2H) 5.12 (s, 2H) 6.96 (s, 1H) 7.10 (d, 2H) 7.17 (d, 2H) 7.28-7.50 (m, 6H)。

ESI $m/z=492$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)。

參考實例 19

製備 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-4-氯-5-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苄基]-D-葡萄糖吡喃

糖



在氮氛圍於 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下， 2.6 M 正丁基鋰的己烷溶液（ $234\text{ }\mu\text{L}$ ， 0.609 mmol ）逐滴加入 1-（苄氧基）-2-溴-5-氯-4-〔4-〔2-（甲氧基甲氧基）乙基〕苄基〕苯（ 290 mg ， 0.609 mmol ）之四氫呋喃溶液（ 3 mL ），所得混合物在相同溫度下攪拌 5 分鐘。然後逐滴加入 2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖酸-1,5-內酯（ 328 mg ， 0.609 mmol ）之四氫呋喃溶液（ 3 mL ），所得混合物在相同溫度攪拌 1 小時。反應溶液加入氯化銨飽和水溶液，及所得混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以氯化銨飽和水溶液及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化（己烷：乙酸乙酯=3：1），製得無色油的標題化合物（ 124 mg ，22%）。

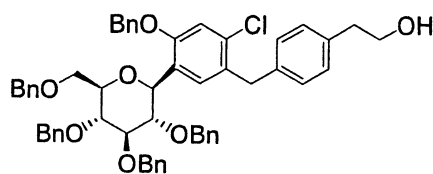
$^1\text{H NMR}$ （ 300 MHz ，三氯甲烷- D ） δ ppm 2.85（t， $J=6.99\text{ Hz}$ ，2H）3.28（s，3H）3.60（s，5H）3.94-4.02（m，3H）4.04-4.15（m，3H）4.43-4.61（m，6H）4.71-4.97（m，5H）6.89（s，3H）7.37（s，27H）7.50（s，1H）。

ESI $m/z=952$ （ $\text{M}+\text{NH}_4$ ）。

參考實例 20

製備（1S）-1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-〔2-（苄氧基

) -4-氯-5-[4-(2-羥乙基)苄基]苄基]-D-葡萄糖醇



於冰中冷卻之 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-4-氯-5-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苄基]-D-葡萄糖吡喃糖 (124 mg, 0.133 mmol) 之乙腈 (0.5 mL) 及四氫呋喃 (0.5 mL) 溶液加入 Et_3SiH (63.6 μL , 0.400 mmol) 及 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (40.4 μL , 0.320 mmol), 所得混合物在相同溫度攪拌 1.5 小時, 及在室溫攪拌 4.5 小時。於冰中冷卻之反應溶液加入碳酸氫鈉飽和水溶液, 及有機層以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水清洗, 及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉, 並在減壓下將溶劑蒸發掉, 製得 119 mg 殘餘物。

殘餘物溶於異丙醚 (0.7 mL)。然後, 此溶液加入 2-丙醇 (0.7 mL) 及 6 M 鹽酸 (0.7 mL), 及反應混合物在 80°C 攪拌 3 小時。混合物冷卻至室溫後, 混合物加入水, 所得混合物以乙酸乙酯萃取。然後, 有機層以碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水清洗, 及以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下將溶劑蒸發掉。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷: 乙酸乙酯 = 7: 3), 製得無色油的標題化合物 (79.1 mg, 68%)。

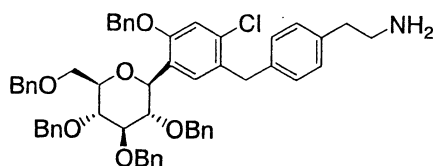
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, 三氯甲烷- D) δ ppm 2.77 (t, $J=6.42$ Hz, 2H) 3.52-3.60 (m, 1H) 3.64-3.82 (m, 7H) 3.92-3.99

(m, 3H) 4.03 (d, 1H) 4.41-4.51 (m, 2H) 4.54-4.64 (m, 2H) 4.82-4.89 (m, 3H) 4.91-4.97 (m, 2H) 6.86 (d, $J=7.34$ Hz, 2H) 6.90 (s, 1H) 7.02-7.06 (m, 2H) 7.06-7.10 (m, 2H) 7.13 (t, $J=7.34$ Hz, 2H) 7.15-7.20 (m, 3H) 7.20-7.33 (m, 17H) 7.36 (d, $J=7.79$ Hz, 2H) 。

ESI $m/z=892$ ($M+NH_4$) 。

參考實例 21

製備 (1S) -1- [5- [4- (2-胺乙基) 苄基] -2- (苄氧基) -4-氯苄基] -1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖醇



在氮氛圍中，於冰中冷卻之 (1S) -1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-1- [2- (苄氧基) -4-氯-5- [4- (2-羥乙基) 苄基] 苄基] -D-葡萄糖醇 (79.0 mg, 0.090 mmol)、三苯基膦 (53.1 mg, 0.203 mmol) 及酞醯亞胺 (23.9 mg, 0.162 mmol) 之四氫呋喃溶液 (2.0 mL) 加入 40% 偶氮二羧酸二異丙酯的甲苯溶液 (386 μ L, 0.203 mmol)。反應溶液在室溫攪拌 1.5 小時後，加入甲醇 (1 mL)。然後加入胼單水合物 (43.7 μ L, 0.90 mmol)，反應混合物在 60°C 攪拌 3 小時。混合物冷卻至室溫後，加入 2 M 氫氧化鈉水溶液，且所得混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下將溶劑蒸發掉。所得殘餘物

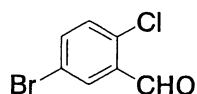
以矽膠管柱層析純化（三氯甲烷：甲醇=9：1），製得無色油的標題化合物（39.2 mg, 50%）。

¹H NMR（300 MHz, 三氯甲烷-D） δ ppm 2.68（t, 2H）2.83-2.96（m, 2H）3.52-3.61（m, 1H）3.62-3.86（m, 5H）3.99（t, J=10.57 Hz, 3H）4.41-4.67（m, 5H）4.81-4.92（m, 3H）4.95（s, 2H）6.88（d, J=5.60 Hz, 3H）6.97-7.43（m, 28H）。

ESI m/z=874（M+H）。

參考實例 22

製備 5-溴-2-氯苯甲醛



5-溴-2-氯苯甲酸（18.5 g, 78.5 mmol）於三氯甲烷（157 mL）中之懸浮液加入 N,N-二甲基甲醯胺（0.5 mL），及在室溫下逐滴加入草醯氯（8.1 mL, 94.2 mmol）。攪拌此反應溶液 30 分鐘，然後在減壓下濃縮。所得殘餘物溶於三氯甲烷（157 mL），及在 0°C 下逐滴加至 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽（9.19 g, 94.2 mmol）及三乙胺（26.3 mL, 188 mmol）於三氯甲烷中之懸浮液。此反應溶液在相同溫度攪拌 30 分鐘，然後以水、碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水清洗。有機層以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發掉，製得 24.0 g 殘餘物。

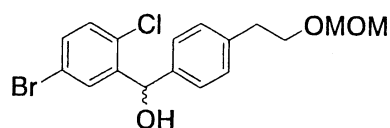
所得殘餘物溶於四氫呋喃（157 mL），及在 0°C 下緩

慢地加入氫氧化鋰鋁 (1.19 g, 29.0 mmol) 。此反應溶液冷卻至 0°C 後，緩慢地加入 2 M 鹽酸，所得混合物在室溫攪拌 30 分鐘。有機層先後以碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物自乙酸乙酯：己烷 (1 : 9) 之混合溶液再結晶，製得無色晶體的標題化合物 (11.3 g, 65%) 。

¹H NMR (300 MHz, 三氯甲烷-D) δ ppm 7.35 (d, J=8.47 Hz, 1H) 7.65 (dd, J=8.47, 2.56 Hz, 1H) 8.04 (d, J=2.56 Hz, 1H) 10.41 (s, 1H) 。

參考實例 23

製備 (5-溴-2-氯苯基) [4- { 2- (甲氧基甲氧基) 乙基 } 苯基] 甲醇

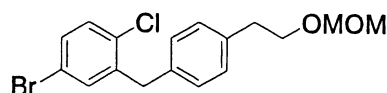


進行參考實例 17 之方法，其中使用 5-溴-2-氯苯甲醛，而非 4- (苄氧基) -5-溴-2-氯苯甲醛，製得無色油的標題化合物 (4.55 g, 63%) 。

¹H NMR (300 MHz, 三氯甲烷-D) δ ppm 2.89 (t, J=6.99 Hz, 2H) 3.26 (s, 3H) 3.74 (t, J=6.99 Hz, 2H) 4.59 (s, 2H) 6.11 (s, 1H) 7.13-7.39 (m, 6H) 7.82-7.84 (m, 1H) 。

參考實例 24

製備 5-溴-2-氯-4-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苯



(5-溴-2-氯苯基)[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]甲醇(0.265 g, 0.687 mmol)之三氯甲烷溶液(1.4 mL)加入三乙胺(105 μ L, 0.756 mmol)。在0°C下逐滴加入甲磺醯氯(58.5 μ L, 0.756 mmol)，所得混合物在相同溫度攪拌2小時。反應溶液加入水，所得混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水清洗，有機層以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發掉，製得殘餘物。

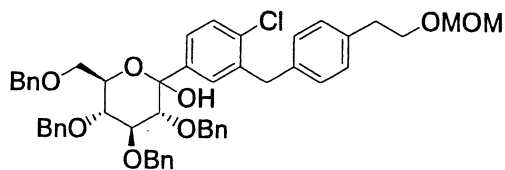
在0°C下，所得殘餘物及Et₃SiH(165 μ L, 1.03 mmol)之三氯甲烷溶液(3.4 mL)加入BF₃·Et₂O(104 μ L, 0.824 mmol)，所得混合物在相同溫度攪拌1小時。此反應溶液以碳酸氫鈉飽和水溶液清洗(兩次)，然後以鹽水清洗，有機層以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化(己烷:乙酸乙酯=9:1)，製得淡黃色粗產物(41 mg)。

ESI m/z=386 (M+NH₄)。

參考實例 25

製備 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[4-氯-3-[4-[2-(甲氧基甲

氧基)乙基]苄基]苯基]-D-葡萄糖吡喃糖

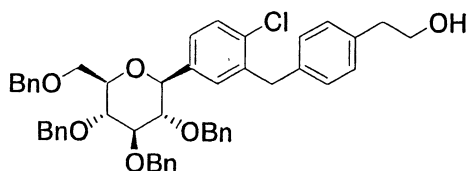


根據參考實例 19 之方法，製得無色油的標題化合物的粗產物 (1.07 g)，其中使用 5-溴-2-氯-4-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苯，而非 1-(苄氧基)-2-溴-5-氯-4-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苯。

ESI $m/z=846$ ($M+NH_4$)。

參考實例 26

製備 (1S)-1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[4-氯-3-[4-(2-羥乙基)苄基]苯基]-D-葡萄糖醇

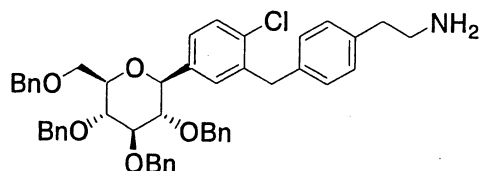


根據參考實例 20 之方法，製得無色油的標題化合物的粗產物 (0.262 g)，其中使用 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[4-氯-3-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苯基]-D-葡萄糖吡喃糖，而非 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-4-氯-5-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苯基]-D-葡萄糖吡喃糖。

ESI $m/z=786$ ($M+NH_4$)。

參考實例 27

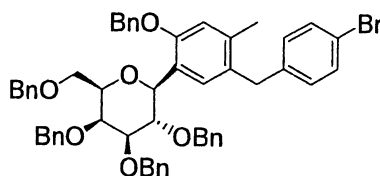
製備 (1S) -1- [3- [4- (2-胺乙基) 苄基] -4-氯苄基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -D-葡萄糖醇



根據參考實例 21 之方法，製得淡黃色油的標題化合物的粗產物 (0.230 g)，其中使用 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [4-氯 -3- [4- (2-羥乙基) 苄基] 苄基] -D-葡萄糖醇，而非 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -4-氯 -5- [4- (2-羥乙基) 苄基] 苄基] -D-葡萄糖醇。

參考實例 28

製備 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -5- (4-溴苄基) -4-甲基苄基] -D-半乳糖醇



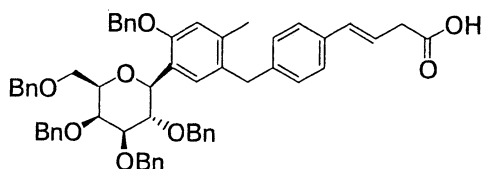
根據參考實例 2 之方法合成標題化合物，其中使用 2,3,4,6-四 -O-苄基 -D-半乳糖酸 -1,5-內酯，而非 2,3,4,6-四 -O-苄基 -D-葡萄糖酸 -1,5-內酯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氯甲烷 -D) δ ppm 2.12 (s, 3H)
3.32-3.81 (m, 4H) 3.86 (s, 2H) 4.07 (t, $J=10.72$ Hz, 3H)

) 4.32-4.47 (m, 2H) 4.49-4.80 (m, 5H) 4.93-5.07 (m, 3H) 6.72 (s, 1H) 6.80-7.01 (m, 4H) 7.06-7.46 (m, 26H) 。 ESI m/z=911 (M+Na) 。 913 (M+2+Na) 。

參考實例 29

製備 (1S) -1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-(2-(苄氧基)-5-[4-[(1E)-3-羧基丙-1-烯-1-基]苄基]-4-甲基苯基)-D-半乳糖醇



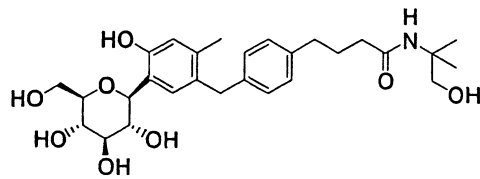
根據參考實例 3 之方法，自 (1S) -1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-(4-溴苄基)-4-甲基苯基]-D-半乳糖醇 (918 mg, 1.03 mmol) 製得淡黃色非晶形的標題化合物 (377 mg, 41%) 。

實例

本發明化合物進一步以如下實例及試驗例詳細說明，這些實例及試驗例並非用於限制本發明。

實例 1

製備 (1S) -1,5-脫水-1-[2-羥基-5-[4-[4-[(2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基]-4-酮基丁基]苄基]-4-甲基苯基]-D-葡萄糖醇



(1) 製備 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -5- [4- [(1E) -4- [(2-羥基 -1,1 二甲基乙基) 胺基] -4-酮基丁 -1-烯 -1-基] 苄基] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇

(1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -5- [4- [(1E) -3 羧基丙 -1-烯 -1-基] 苄基] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇 (200 mg, 0.223 mmol) 之三氯甲烷溶液 (2.2 mL) 加入 2-胺基 -2-甲基 -1-丙醇 (40 mg, 0.446 mmol) 、 1-羥基苯並三唑 (33 mg, 0.245 mmol) 及 WSC (60 mg, 0.312 mmol) ，所得混合物在室溫攪拌整夜。反應溶液加入水，及所得混合物以三氯甲烷萃取。有機層以鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1 至 1 : 2) ，製得橘黃色油的標題化合物 (120 mg, 56%) 。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氯甲烷 -D) δ ppm 1.26 (s, 6H) 2.19 (s, 3H) 3.11 (d, $J=7.46$ Hz, 2H) 3.54-3.63 (m, 3H) 3.67-3.85 (m, 5H) 3.89-4.05 (m, 3H) 4.40-4.68 (m, 4H) 4.81-4.95 (m, 3H) 5.00 (s, 2H) 5.60 (s, 1H) 6.08-6.21 (m, 1H) 6.45 (d, $J=15.54$ Hz, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.89-6.97 (m, 2H) 7.03 (d, $J=7.93$ Hz, 2H) 7.11-7.45 (

m, 26H)。

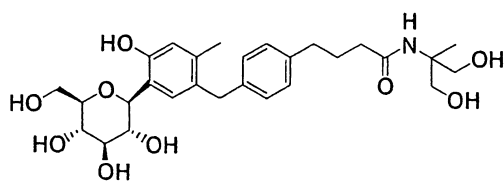
ESI $m/z=988.5$ (M+Na)。

(2) 製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [2-羥基 -5- [4- [4- [(2-羥基 -1,1-二甲基乙基) 胺基] -4-酮基丁基] 苄基] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇

(1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -5- [4- [(1E) -4- [(2-羥基 -1,1-二甲基乙基) 胺基] -4-酮基丁 -1-烯 -1-基] 苄基] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇 (120 mg, 0.124 mmol) 之甲醇溶液 (1.2 mL) 加入 10% 鈹 -活化之碳 (22 mg) , 所得混合物在氬氛圍中於室溫下攪拌整夜。反應溶液經由塞里塑料過濾, 及在減壓下蒸發, 製得殘餘物。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (三氯甲烷 : 甲醇 = 20 : 1 至 5 : 1) , 製得無色粉末的標題化合物 (58 mg, 90%) 。化合物之 NMR 數據及 MS 數據示於表 1。

實例 2

製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [2-羥基 -5- [4- [4- [[2-羥基 -1- (羥甲基) -1-甲基乙基] 胺基] -4-酮基丁基] 苄基] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇



(1) 製備 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -5- [4- [(1E) -4- [[2-羥基 -1- (羥甲基) -1-甲基乙基] 胺基] -4-酮基丁 -1-烯 -1-基] 苄基] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇

根據實例 1 (1) 之方法製得無色油的標題化合物 (91 mg, 44%)，其中使用 2-胺基 -2-甲基 -1,3-丙二醇，而非 2-胺基 -2-甲基 -1-丙醇。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氯甲烷 -D) δ ppm 1.19 (s, 3H) 2.20 (s, 3H) 3.15 (d, $J=6.06$ Hz, 2H) 3.49-3.83 (m, 10H) 3.87-4.04 (m, 3H) 4.37-4.67 (m, 4H) 4.80-4.94 (m, 3H) 5.00 (s, 2H) 6.00-6.23 (m, 2H) 6.40-6.52 (m, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.93 (dd, $J=7.38, 1.94$ Hz, 2H) 7.03 (d, $J=8.24$ Hz, 2H) 7.11-7.35 (m, 24H) 7.35-7.46 (m, 2H)。

ESI $m/z=1004.5$ (M+Na)。

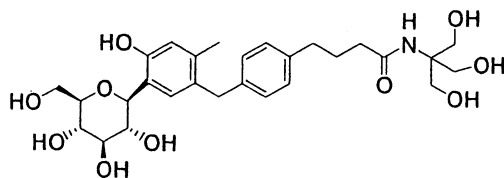
(2) 製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [2-羥基 -5- [4- [4- [[2-羥基 -1- (羥甲基) -1-甲基乙基] 胺基] -4-酮基丁基] 苄基] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇

(1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -5- [4- [(1E) -4- [[2-羥基 -1- (羥甲基) -1-甲基乙基] 胺基] -4-酮基丁 -1-烯 -1-基] 苄基] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇 (91 mg, 0.0926 mmol) 之甲醇溶液 (1 mL) 加入 10% 鈹 -活化之碳 (16 mg)，所得混合物在氬氛圍於

室溫下攪拌整夜。反應溶液經由塞里塑料過濾，及在減壓下蒸發，製得殘餘物。所得殘餘物溶於甲醇（1 mL）。加入 20% 氫氧化鈣（91 mg），所得混合物在氫氛圍於室溫下攪拌 2 天。反應溶液經由塞里塑料過濾，及在減壓下蒸發，製得殘餘物。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化（三氯甲烷：甲醇=5：1），製得無色粉末的標題化合物（32 mg, 65%）。化合物之 NMR 數據及 MS 數據示於表 1。

實例 3

製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [2-羥基 -5- [4- [4- [[2-羥基 -1,1-雙 (羥甲基) 乙基] 胺基] -4-酮基丁基] 苄基] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇



(1) 製備 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -5- [4- [(1E) -4- [[2-羥基 -1,1 雙 (羥甲基) 乙基] 胺基] -4-酮基丁 -1-烯 -1-基] 苄基] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇

根據實例 1 (1) 之方法製得淡黃色粉末的標題化合物 (151 mg, 55%)，其中使用三 (羥甲基) 胺基甲烷，而非 2-胺基 -2-甲基 -1-丙醇。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氯甲烷 -D) δ ppm 2.22 (s, 3H)
3.18 (dd, $J=7.15, 1.09$ Hz, 2H) 3.43-3.81 (m, 12H)

3.87-4.02 (m, 3H) 4.36-4.67 (m, 4H) 4.80-4.93 (m, 3H) 5.00 (s, 2H) 6.10-6.22 (m, 1H) 6.47 (d, J=15.85 Hz, 1H) 6.68 (s, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.93 (d, J=5.91 Hz, 2H) 7.03 (d, J=8.08 Hz, 2H) 7.10-7.35 (m, 24H) 7.36-7.44 (m, 2H) 。

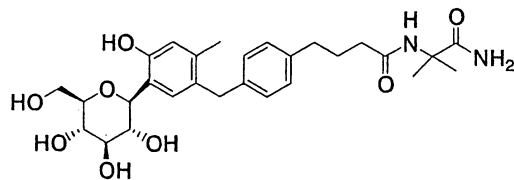
ESI m/z=998.5 (M+H) 。

(2) 製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [2-羥基 -5- [4- [4- [[2-羥基 -1,1-雙 (羥甲基) 乙基] 胺基] -4-酮基丁基] 苺基] -4-甲基苺基] -D-葡萄糖醇

根據實例 2 (2) 之方法製得無色粉末的標題化合物 (60 mg, 76%) 。化合物之 NMR 數據及 MS 數據示於表 1 。

實例 4

製備 (1S) -1- [5- [4- [4- [(2-胺基 -1,1-二甲基 -2-酮基乙基) 胺基] -4-酮基丁基] 苺基] -2-羥基 -4-甲基苺基] -1,5-脫水 -D-葡萄糖醇



(1) 製備 (1S) -1- [5- [4- [(1E) -4- [(2-胺基 -1,1-二甲基 -2-酮基乙基) 胺基] -4-酮基丁 -1-烯 -1-基] 苺基] -2- (苺氧基) -4-甲基苺基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苺基 -D-葡萄糖醇

根據實例 1 (1) 之方法製得淡黃色粉末的標題化合物 (75 mg, 42%)，其中使用 2-胺基-2-甲基丙醯胺，而非 2-胺基-2-甲基-1-丙醇。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氯甲烷-D) δ ppm 1.55 (s, 3H) 1.57 (s, 3H) 2.19 (s, 3H) 3.12 (dd, $J=7.38, 1.17$ Hz, 2H) 3.53-3.87 (m, 6H) 3.89-4.05 (m, 3H) 4.39-4.54 (m, 2H) 4.57-4.66 (m, 2H) 4.81-4.94 (m, 3H) 5.00 (s, 2H) 6.08-6.23 (m, 2H) 6.46 (d, $J=16.01$ Hz, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.93 (dd, $J=7.07, 1.79$ Hz, 2H) 7.03 (d, $J=8.24$ Hz, 2H) 7.10-7.35 (m, 24H) 7.36-7.45 (m, 2H)。

ESI $m/z=1001.5$ (M+Na)。

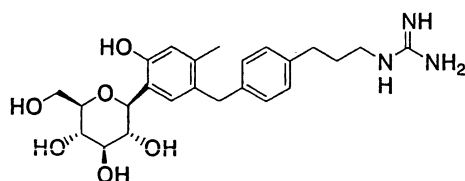
(2) 製備 (1S) -1- [5- [4- [4- [(2-胺基-1,1-二甲基-2-酮基乙基) 胺基] -4-酮基丁基] 苄基] -2-羥基-4-甲基苯基] -1,5-脫水-D-葡萄糖醇

(1S) -1- [5- (4- [(1E) -4- [(2-胺基-1,1-二甲基-2-酮基乙基) 胺基] -4-酮基丁-1-烯-1-基] 苄基) -2- (苄氧基) -4-甲基苯基] -1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖醇 (75 mg, 0.0765 mmol) 之甲醇溶液 (1 mL) 加入 20% 氫氧化鈣 (15 mg)，所得混合物在氫氛圍於室溫下攪拌整夜。反應溶液經由塞里塑料過濾，及在減壓下蒸發，製得殘餘物。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (三氯甲烷：甲醇=5：1，乙酸乙酯：乙醇：水=20：2：1)，製得無色粉末的標題化合物 (32 mg, 79%)。化合物之 NMR

數據及 MS 數據示於表 1。

實例 5

製備 (1S) -1- [5- [4- [3- [[胺基 (亞胺基) 甲基] 胺基] 丙基] 苄基] -2-羥基 -4-甲基苯基] -1,5-脫水 -D-葡萄糖醇



(1) 製備 (1S) -1- [5- [4- [(1E) -3- [[苄氧基羰基胺基 (苄氧基羰基亞胺基) 甲基] 胺基] 丙 -1-烯 -1-基] 苄基] -2- (苄氧基) -4-甲基苯基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -D-葡萄糖醇

(1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -5- (4-溴苄基) -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇 (271 mg, 0.305 mmol) 之乙腈溶液 (3 mL) 加入 [(Z) (烯丙基胺基) 甲亞基] 雙胺基甲酸二苄酯 (335 mg, 0.914 mmol)、乙酸鈮 (II) (18 mg, 0.0791 mmol)、三 -O-甲苯基膦 (61 mg, 0.201 mmol) 及三乙胺 (154 mg, 1.52 mmol)，及藉由使用 Biotage 所製之微波在 120°C 下反應 20 分鐘。反應溶液在減壓下蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1)，製得淡黃色非晶形的標題化合物 (163 mg, 46%)。

¹H NMR (300 MHz, 三氯甲烷 -D) δ ppm 2.18 (s, 3H)

3.53-3.86 (m, 6H) 3.91 (s, 1H) 4.00 (d, J=11.04 Hz, 1H)
 4.19 (t, J=5.75 Hz, 2H) 4.38-4.55 (m, 2H) 4.57-4.67
 (m, 2H) 4.80-4.95 (m, 3H) 5.00 (s, 2H) 5.10-5.20 (m,
 4H) 6.03-6.16 (m, 1H) 6.41-6.52 (m, 1H) 6.75 (s, 1H)
 6.92 (dd, J=7.31, 1.71 Hz, 2H) 7.01 (d, J=8.08 Hz, 2H)
 7.07-7.44 (m, 37H) 8.38-8.45 (m, 1H) 11.77 (s, 1H)
 ESI m/z=1176 (M+H) 。

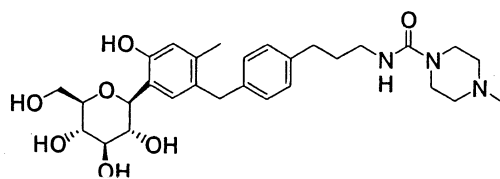
(2) 製備 (1S) -1- [5- [4- [3- [[胺基 (亞胺基) 甲
 基] 胺基] 丙基] 苄基] -2-羥基 -4-甲基苯基] -1,5-脫水 -
 D-葡萄糖醇

(1S) -1- [5- [4- [(1E) -3- [[苄氧基羰基胺基 (苄
 氧基羰基亞胺基) 甲基] 胺基] 丙 -1-烯 -1-基] 苄基] -
 2- (苄氧基) -4-甲基苯基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -
 D-葡萄糖醇 (154 mg, 0.131 mmol) 之甲醇 (2.6 mL) -乙
 酸乙酯 (1.3 mL) 混合物溶液加入 20%氫氧化鈣 (160 mg)
) , 所得混合物在氫氛圍於室溫下攪拌整夜。反應溶液經
 由塞里塑料過濾, 及在減壓下蒸發, 製得殘餘物。所得殘
 餘物溶於甲醇 (1.5 mL) 。及加入 20%氫氧化鈣 (63 mg)
) , 所得混合物在氫氛圍於室溫下攪拌 2 天。反應溶液經
 由塞里塑料過濾, 及在減壓下蒸發, 製得殘餘物。所得殘
 餘物以矽膠管柱層析純化 (乙酸乙酯 : 乙醇 : 水 = 10 : 2
 : 1 然後 5 : 2 : 1 , 及然後乙醇 : 水 = 10 : 1) , 製得無色
 粉末的標題化合物 (38 mg, 63%) 。化合物之 NMR 數據

及 MS 數據示於表 1。

實例 6

製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [2-羥基 -4-甲基 -5- [4- [3- [[(4-甲基哌嗪 -1-基) 羰基] 胺基] 丙基] 苄基] 苯基] - D-葡萄糖醇



(1) 製備 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -4-甲基 -5- [4- [(1E) -3- [[(4-甲基哌嗪 -1-基) 羰基] 胺基] 丙 -1-烯 -1-基] 苄基] 苯基] -D-葡萄糖醇

根據實例 5 (1) 之方法製得淡黃色油的標題化合物 (180 mg, 54%)，其中使用 N-烯丙基 -4-甲基哌嗪 -1-羧基醯胺，而非 [(Z) (烯丙基胺基) 甲亞基] 雙胺基甲酸二苄酯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 三氯甲烷 -D) δ ppm 2.18 (s, 3H) 2.23-2.64 (m, 5H) 3.31-3.86 (m, 11H) 3.91 (s, 2H) 3.95-4.07 (m, 2H) 4.36-4.55 (m, 3H) 4.55-4.66 (m, 2H) 4.77-4.95 (m, 4H) 5.00 (s, 2H) 6.05-6.23 (m, 1H) 6.38-6.50 (m, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.92 (dd, $J=8.24, 1.24$ Hz, 2H) 7.03 (t, $J=6.99$ Hz, 2H) 7.08-7.36 (m, 25H) 7.37-7.46 (m, 2H)。

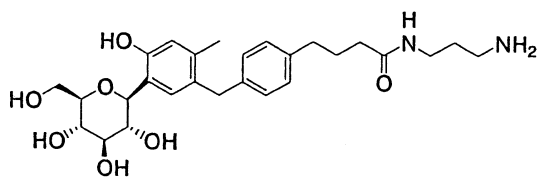
ESI $m/z=992$ (M+H)。

(2) 製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [2-羥基 -4-甲基 -5- [4- [3- [[(4-甲基哌嗪 -1-基) 羰基) 胺基] 丙基] 苄基] 苄基] -D-葡萄糖醇

根據實例 5 (2) 之方法製得無色粉末的標題化合物 (51 mg, 53%)。化合物之 NMR 數據及 MS 數據示於表 1。

實例 7

製備 (1S) -1- [5- [4- [4- [(3-胺基丙基) 胺基] 4-酮基丁基苄基] 2-羥基 -4-甲基苄基] -1,5-脫水 -D-葡萄糖醇



(1) 製備 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -5- [4- [(1E) -4- [[3- [(第三丁氧基羰基) 胺基] 丙基] 胺基] -4-酮基丁 -1-烯 -1-基] 苄基] -4-甲基苄基] -D-葡萄糖醇

根據實例 5 (1) 之方法製得無色油的標題化合物 (200 mg, 56%)，其中使用 [3- (丁 -3-烯醯胺基) 丙基] 胺基甲酸第三丁酯，而非 [(Z) (烯丙基胺基) 甲亞基] 雙胺基甲酸二苄酯。

^1H NMR (300 MHz, 三氯甲烷 -D) δ ppm 1.40 (s, 9H) 1.49-1.67 (m, 2H) 2.18 (s, 3H) 3.05-3.20 (m, 4H) 3.29 (q, $J=6.32$ Hz, 2H) 3.50-3.85 (m, 6H) 3.91 (s, 2H)

4.00 (d, J=10.72 Hz, 1H) 4.37-4.56 (m, 2H) 4.56-4.67 (m, 2H) 4.78-4.95 (m, 4H) 5.00 (s, 2H) 6.10-6.37 (m, 2H) 6.46 (d, J=15.70 Hz, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.88-6.96 (m, 2H) 7.02 (d, J=8.24 Hz, 2H) 7.10-7.33 (m, 25H) 7.37-7.44 (m, 2H)。

ESI m/z=1073 (M+Na)。

(2) 製備 (1S) -1- [5- [4- [(1E) -4- [(3-胺基丙基) 胺基] -4-酮基丁基 -1-烯 -1-基] 苄基] -2- (苄氧基) -4-甲基苯基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -D-葡萄糖醇

於冰中冷卻之 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -5- [4- [(1E) -4- [[3- [(第三丁氧基羰基) 胺基] 丙基] 胺基] -4-酮基丁 -1-烯 -1-基] 苄基] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇 (200 mg, 0.190 mmol) 的乙酸乙酯溶液 (2 mL) 加入 4 M 鹽酸 / 乙酸乙酯溶液，所得混合物在室溫攪拌 2 天。反應溶液加入乙酸乙酯及碳酸氫鈉飽和水溶液，並分離有機層。有機層以水及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (三氯甲烷：甲醇 = 5：1，然後乙酸乙酯：乙醇：水 = 5：2：1)，製得淡黃色油的標題化合物 (54 mg, 30%)。

¹H NMR (300 MHz, 三氯甲烷 -D) δ ppm 1.83-1.98 (m; 2H) 2.17 (s, 3H) 2.87-3.03 (m, 2H) 3.03-3.20 (m, 2H) 3.26-3.40 (m, 2H) 3.51-3.83 (m, 6H) 3.89 (s, 2H)

4.00 (d, J=10.57 Hz, 1H) 4.38-4.54 (m, 2H) 4.54-4.66 (m, 2H) 4.80-4.94 (m, 3H) 4.99 (s, 2H) 6.06-6.22 (m, 1H) 6.37-6.62 (m, 2H) 6.74 (s, 1H) 6.91 (dd, J=6.92, 1.63 Hz, 2H) 7.01 (d, J=8.08 Hz, 2H) 7.07-7.35 (m, 25H) 7.35-7.47 (m, 4H)。

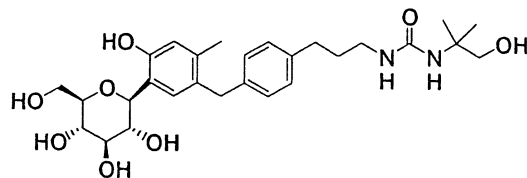
ESI m/z=951 (M+H)。

(3) 製備 (1S) -1- [5- [4- [4- [(3-胺基丙基) 胺基] 4-酮基丁基] 苄基] -2-羥基 -4-甲基苯基] -1,5-脫水 -D-葡萄糖醇

根據實例 5 (2) 之方法製得無色非晶形的標題化合物 (1 mg, 3.5%)。化合物之 NMR 數據及 MS 數據示於表 1。

實例 8

製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [5- [4- [3- [[(2-羥基 -1,1-二甲基乙基) 胺基羰基] 胺基] 丙基] 苄基] -2-羥基 -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇



(1) 製備 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [5- [4- [(1E) -3- [[(2-羥基 -1,1-二甲基乙基) 胺基羰基] 胺基] 丙 -1-烯 -1-基] 苄基] -2- (苄氧基) -4-甲基苯基

] -D-葡萄糖醇

(1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -5- (4-溴苄基) -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇 (0.48 g, 0.539 mmol) 之乙腈溶液 (5.4 mL) 加入 N-烯丙基 -N'- (2-羥基 -1,1-二甲基乙基) 脲 (223 mg, 1.29 mmol) 、 乙酸鈣 (II) (24 mg, 0.108 mmol) 、 三 -O-甲苯基磷 (66 mg, 0.216 mmol) 及三乙胺 (273 mg, 2.69 mmol) ， 所得混合物藉由 Biotage 所製微波在 120°C 攪拌 20 分鐘。反應溶劑在減壓下蒸發掉。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (三氯甲烷，然後三氯甲烷：甲醇 = 50：1) ，製得淡黃色非晶形的標題化合物 (210 mg, 40%) 。

¹H NMR (300 MHz, 三氯甲烷 -D) δ ppm 1.26 (s, 6H) 2.19 (s, 3H) 3.45-4.13 (m, 13H) 4.31-4.69 (m, 6H) 4.77-5.06 (m, 5H) 5.98-6.18 (m, 1H) 6.44 (d, J=15.85 Hz, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.86-7.48 (m, 31H)

ESI m/z=982 (M+H) 。

(2) 製備 (1S) -1- [2- (乙醯氧基) -5- [4- [3- [[[[2- (乙醯氧基) -1,1-二甲基乙基] 胺基] 羰基] 胺基] 丙基] 苄基] -4-甲基苯基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-乙醯基 -D-葡萄糖醇

(1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [5- [4- [(1E) -3- [[(2-羥基 -1,1-二甲基乙基) 胺基羰基] 胺基] 丙 -1-烯 -1-基] 苄基] -2- (苄氧基) -4-甲基苯基] -D-

葡萄糖醇 (210 mg, 0.214 mmol) 之乙醇溶液 (3 mL) 加入 20% 氫氧化鈣 (210 mg), 所得混合物在氫氛圍於室溫下攪拌整夜。反應溶液經由塞里塑料過濾, 並在減壓下將溶劑蒸發掉, 製得殘餘物。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (三氯甲烷: 甲醇 = 5: 1), 製得無色粉末物質 (83 mg)。此物質之吡啶溶液 (1 mL) 加入乙酸酐 (0.25 mL), 所得混合物在室溫攪拌整夜。至此反應溶液加入碳酸氫鈉飽和水溶液, 及有機層以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水清洗, 及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉, 並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (己烷: 乙酸乙酯 = 2: 3 至 1: 2), 製得無色非晶形的標題化合物 (70 mg)。

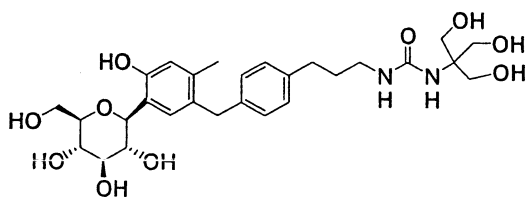
(3) 製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [5- [4- [3- [[(2-羥基 - 1,1-二甲基乙基) 胺基羰基] 胺基] 丙基] 苄基] -2-羥基 -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇

(1S) -1- [2- (乙醯氧基) -5- [4- [3- [[[[2- (乙醯氧基) -1,1-二甲基乙基] 胺基] 羰基] 胺基] 丙基] 苄基] -4-甲基苯基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-乙醯基 -D-葡萄糖醇 (70 mg) 之甲醇溶液 (1 mL) 加入甲氧化鈉 (1M 甲醇溶液, 0.5 mL, 0.5 mmol), 所得混合物在室溫下攪拌 1 小時。此反應溶液加入乾冰, 並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (三氯甲烷: 甲醇 = 5: 1), 製得無色油的標題化合物 (35 mg, 31%, 3 步驟)。

化合物之 NMR 數據及 MS 數據示於表 1。

實例 9

製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [5- [4- [3- [[[2-羥基 -1,1-雙 (羥甲基) 乙基] 胺基羰基] 胺基] 丙基] 苄基] -2-羥基 -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇



(1) 製備 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [5- [4- [(1E) -3- [[[2-羥基 -1,1-雙 (羥甲基) 乙基] 胺基羰基] 胺基] 丙 -1-烯 -1-基] 苄基] -2- (苄氧基) -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇

根據實例 8 (1) 之方法製得淡黃色非晶形的標題化合物 (322 mg)，其中使用 N-烯丙基 -N'- [2-羥基 -1,1-雙 (羥甲基) 乙基] 脲，而非 N-烯丙基 -N'- (2-羥基 -1,1-二甲基乙基) 脲。

¹H NMR (300 MHz, 三氘甲烷 -D) δ ppm 2.19 (s, 3H) 3.48-4.06 (m, 17H) 4.34-5.08 (m, 11H) 5.98-6.11 (m, 1H) 6.44 (d, J=16.32 Hz, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.84-7.46 (m, 31H)。

ESI/APC1 m/z=1014 (M+H)。

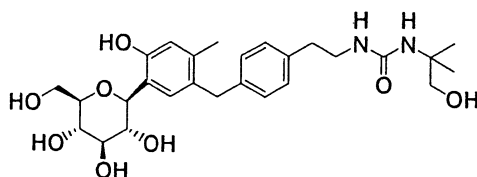
(2) 製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [5- [4- [2- [[[2-羥基 -

1,1-雙(羥甲基)乙基)胺基羰基)胺基)丙基)苄基)-
2-羥基-4-甲基苯基]-D-葡萄糖醇

根據實例 8 (2) 之方法製得無色粉末的標題化合物 (60 mg)，其中使用 (1S) -1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[5-[4-[(1E)-3-[[[2-羥基-1,1-雙(羥甲基)乙基)胺基羰基)胺基)丙-1-烯-1-基]苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苯基]-D-葡萄糖醇，而非 (1S) -1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[5-[4-[(1E)-3-[[[2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基羰基)胺基)丙-1-烯-1-基]苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苯基]-D-葡萄糖醇。化合物之 NMR 數據及 MS 數據示於表 1。

實例 10

製備 (1S) -1,5-脫水-1-[5-[4-[2-[[[2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基羰基)胺基)乙基]苄基]-2-羥基-4-甲基苯基]-D-葡萄糖醇



(1) 製備 (1S) -1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[2-[[[2-羥基-1,1-二甲基乙基)胺基)羰基)胺基)乙基]苄基]-4-甲基苯基]-D-葡萄糖醇

(1S) -1-[5-[4-(2-胺乙基)苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苯基]-1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖醇

(0.250 g, 0.293 mmol) 之三氯甲烷溶液 (3 mL) 逐滴加入於冰中冷卻之氯甲酸 4-硝基苯酯 (0.177 g, 0.879 mmol) 及吡啶 (0.071 mL, 0.88 mmol) 之三氯甲烷溶液 (3 mL)，所得混合物在室溫攪拌 20 分鐘。之後，加入 2-胺基-2-甲基-1-丙醇 (0.209 g, 2.344 mmol) 及二甲基亞砷 (3 mL) 之三氯甲烷溶液 (3 mL)，所得混合物在相同溫度攪拌整夜。反應溶液加入水，且有機層以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水 (3 次) 清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發掉，製得殘餘物。所得殘餘物以 NH 型矽膠管柱層析純化 (三氯甲烷)，製得淡黃色油的標題化合物 (0.184 g, 65%)。

¹H NMR (300 MHz, 三氯甲烷-D) δ ppm 1.18 (s, 6H) 2.21 (s, 3H) 2.68 (t, J=6.68 Hz, 2H) 3.21-3.37 (m, 2H) 3.45-3.94 (m, 10H) 4.00 (d, J=10.88 Hz, 1H) 4.37-4.65 (m, 5H) 4.81-5.03 (m, 5H) 6.75 (s, 1H) 6.87-7.05 (m, 7H) 7.07-7.44 (m, 23H)。

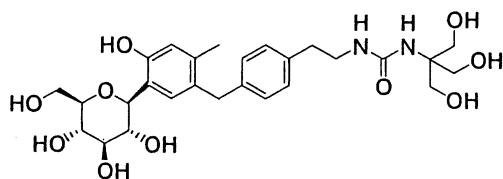
(2) 製備 (1S) -1,5-脫水-1-[5-[4-[2-[[(2-羥基-1,1-二甲基乙基) 胺基羰基] 胺基] 乙基] 苄基]-2-羥基-4-甲基苯基]-D-葡萄糖醇

(1S) -1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[2-[[(2-羥基-1,1-二甲基乙基) 胺基] 羰基] 胺基] 乙基] 苄基]-4-甲基苯基]-D-葡萄糖醇 (0.184 mg, 0.190 mmol) 之甲醇溶液 (4 mL) 加入 20%氫

氧化鈮 (0.180 g) ，所得混合物在氫氛圍於室溫下攪拌整夜。反應溶液經由塞里塑料過濾及在減壓下蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (三氯甲烷 : 甲醇 = 17 : 3) ，製得無色粉末的標題化合物 (57 mg, 58%) 。化合物之 NMR 數據及 MS 數據示於表 1 。

實例 11

製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [5- [4- [2- [[[2-羥基 -1,1-雙 (羥甲基) 乙基] 胺基羰基] 胺基] 乙基] 苄基] -2-羥基 -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇



(1) 製備 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -5- [4- [2- [[[2-羥基 -1,1-雙 (羥甲基) 乙基] 胺基] 羰基] 胺基] 乙基] 苄基] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇

根據實例 10 (1) 之方法製得淡黃色非晶形的標題化合物 (251 mg) ，其中使用三 (羥甲基) 胺基甲烷，而非 2-胺基 -2-甲基 -1-丙醇。

^1H NMR (300 MHz, 三氯甲烷 -D) δ ppm 2.22 (s, 3H) 2.68 (t, $J=6.61$ Hz, 2H) 3.24-3.35 (m, 2H) 3.41-3.99 (m, 14H) 4.00 (d, $J=10.88$ Hz, 1H) 4.38-4.70 (m, 5H) 4.79-5.03 (m, 5H) 5.27 (s, 1H) 6.76 (s, 1H) 6.87-7.44

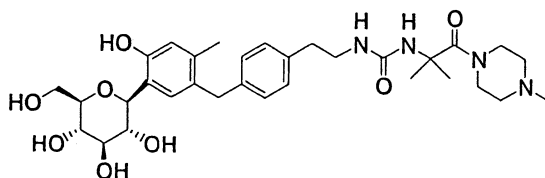
(m, 30H) 。

(2) 製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [5- [4- [2- [[[2-羥基 -1,1-雙 (羥甲基) 乙基] 胺基羰基] 胺基] 乙基] 苄基] -2-羥基 -4-甲基 苯基] -D-葡萄糖醇

根據實例 10 (2) 之方法製得無色粉末的標題化合物 (85 mg) ，其中使用 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -5- [4- [2- [[[[2-羥基 -1,1-雙 (羥甲基) 乙基] 胺基] 羰基] 胺基] 乙基] 苄基] -4-甲基 苯基] -D-葡萄糖醇 ，而非 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -5- [4- [2- [[[(2-羥基 -1,1-二甲基 乙基) 胺基] 羰基] 胺基] 乙基] 苄基] -4-甲基 苯基) -D-葡萄糖醇 。化合物之 NMR 數據及 MS 數據示於表 1 。

實例 12

製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [5- [4- [2- [[[1- [1- (4-甲基 哌嗪 -1-基) 羰基] -1- (甲基) 乙基] 胺基羰基] 胺基] 乙基] 苄基] -2-羥基 -4-甲基 苯基] -D-葡萄糖醇



(1) 製備 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -5- [4- [2- [[[[1- [1- (4-甲基 哌嗪 -1-基) 羰基] -1- (甲基) 乙基] 胺基] 羰基] 胺基] 乙基] 苄基

] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇

根據實例 10 (1) 之方法製得淡黃色非晶形的標題化合物 (326 mg)，其中使用 2-甲基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-酮基丙烷-2-胺，而非 2-胺基-2-甲基-1-丙醇。

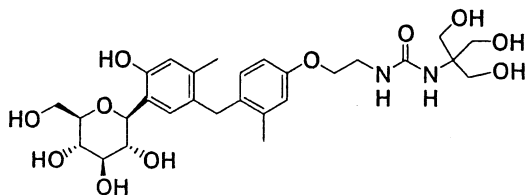
¹H NMR (300 MHz, 三氯甲烷-D) δ ppm 1.41 (s, 6H) 2.20 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.31-2.37 (m, 4H) 2.70 (t, J=6.84 Hz, 2H) 3.29-3.41 (m, 2H) 3.50-3.94 (m, 12H) 4.00 (d, J=10.88 Hz, 1H) 4.37-4.67 (m, 5H) 4.81-5.02 (m, 5H) 6.75 (s, 1H) 6.887.44 (m, 30H)。

(2) 製備 (1S)-1,5-脫水-1-[5-[4-[2-[[[1-[1-(4-甲基哌嗪-1-基) 羰基] -1-(甲基) 乙基] 胺基羰基] 胺基] 乙基] 苄基] -2-羥基-4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇

根據實例 10 (2) 之方法製得無色粉末的標題化合物 (35 mg)，其中使用 (1S)-1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[2-[[[[1-[1-(4-甲基哌嗪-1-基) 羰基] -1-(甲基) 乙基] 胺基] 羰基] 胺基] 乙基] 苄基] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇，而非 (1S)-1,5-脫水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[2-[[[(2-羥基-1,1-二甲基乙基) 胺基] 羰基] 胺基] 乙基] 苄基] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇。化合物之 NMR 數據及 MS 數據示於表 1。

實例 13

製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [5- [4- [2- [[[2-羥基 -1,1-雙
 (羥甲基) 乙基] 胺基羰基] 胺基] 乙氧基] -2-甲基苄基
] -2-羥基 -4-甲基苄基] -D-葡萄糖醇

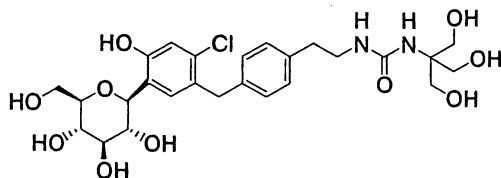


1,1'-羰基二咪唑 (14 mg, 0.089 mmol) 之三氯甲烷溶液 (0.5 mL) 加入 (1S) -1- [5- [4- (2-胺基乙氧基) -2-甲基苄基] -2- (苄氧基) -4-甲基苄基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -D-葡萄糖醇 (52 mg, 0.059 mmol) 及 N-甲基嗎啉 (9 mg) 之三氯甲烷溶液 (1.5 mL) , 所得混合物在室溫攪拌 15 分鐘。之後, 此反應溶液加入三 (羥甲基) 胺基甲烷 (21 mg, 0.177 mmol) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL) , 此反應混合物在 60°C 下攪拌 1.5 小時。反應混合物冷卻至室溫後, 加入乙酸乙酯。所得混合物以水、1 M 鹽酸及鹽水清洗, 及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉, 並在減壓下將溶劑蒸發掉, 製得 60 mg 殘餘物。

所得殘餘物溶於甲醇 (1 mL) 。加入 20% 氫氧化鈣 (15 mg) , 所得混合物在氫氛圍於室溫下攪拌 2 小時。反應溶液經由塞里塑料過濾, 及在減壓下蒸發, 製得殘餘物。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (乙酸乙酯 : 乙醇 : 水 = 10 : 2 : 1) , 製得無色粉末的標題化合物 (30 mg, 86%) 。化合物之 NMR 數據及 MS 數據示於表 1。

實例 14

製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [4-氯 -5- [4- [2- [[[2-羥基 -1,1-雙 (羥甲基) 乙基] 胺基羰基] 胺基] 乙基] 苄基] -2-羥基 苯基] -D-葡萄糖醇



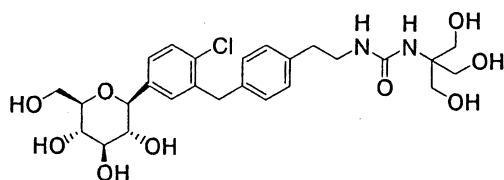
1,1'-羰基二咪唑 (10.8 mg, 0.0669 mmol) 之三氯甲烷溶液 (1 mL) 加入 (1S) -1- [5- [4-(2-胺乙基) 苄基] -2-(苄氧基) -4-氯 苯基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -D-葡萄糖醇 (39.0 mg, 0.0446 mmol) 及 N-甲基嗎啉 (7.36 μ L) 之三氯甲烷溶液 (1 mL), 所得混合物在室溫攪拌 10 分鐘。之後, 此反應溶液加入三 (羥甲基) 胺基甲烷 (16.2 mg, 0.134 mmol) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (1 mL), 且此反應混合物在 60°C 下攪拌 2 小時。反應混合物冷卻至室溫後, 加入乙酸乙酯。所得混合物以水、1 M 鹽酸及鹽水清洗, 及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉, 並在減壓下將溶劑蒸發掉, 製得 41.2 mg 殘餘物。

所得殘餘物 (22.3 mg, 0.022 mmol) 溶於三氯甲烷 (250 μ L) 及乙二醇 (250 μ L)。於冰中冷卻之此溶液加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (50 μ L), 所得混合物在相同溫度攪拌 2 小時。將溶劑蒸發掉, 所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (乙酸乙酯: 乙醇: 水 = 10: 2: 1, 然後甲醇), 製得無色非晶形的標題化合物 (10.8 mg, 860)。化合物之 NMR 數據及

根據實例 13 之方法製得標題化合物之粗產物，其中使用 (1S) -1- [3- [4- (2-胺乙基) 苄基] -4-氯苯基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -D-葡萄糖醇，而非 (1S) 1- [5- [4- (2-胺基乙氧基) -2-甲基苄基] -2- (苄氧基) -4-甲基苯基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -D-葡萄糖醇。之後，粗產物以 HPLC 純化 (0.025% 乙酸水溶液 : 乙腈 = 3 : 1, YMC-Pack ODS-AM 150 x 10 mm 內徑, 5.0 mL/min., $\lambda=210$ nm)，製得無色非晶形之標題化合物 (13 mg, 15%)。化合物之 NMR 數據及 MS 數據示於表 1。

實例 17

製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [4-氯 -3- [4- [2- [[[2-羥基 -1,1-雙 (羥甲基) 乙基] 胺基羰基] 胺基] 乙基] 苄基] 苄基] -D-葡萄糖醇



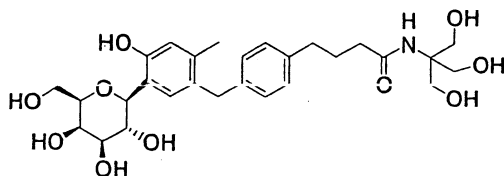
根據實例 14 之方法製得標題化合物之粗產物，其中使用 (1S) -1- [3- [4- (2-胺乙基) 苄基] -4-氯苯基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -D-葡萄糖醇，而非 (1S) -1- [5- [4- (2-胺乙基) 苄基] -2- (苄氧基) -4-氯苯基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-苄基 -D-葡萄糖醇。之後，粗產物以 HPLC 純化 (0.025% 乙酸水溶液 : 乙腈 = 7 : 3, Waters Sunfire Prep C, 150 x 19 mm 內徑, 8.0 mL/min., $\lambda=210$

nM)，製得無色非晶形的標題化合物（12 mg, 17%）。

化合物之 NMR 數據及 MS 數據示於表 1。

實例 18

製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [2-羥基 -5- [4- [4- [[2-羥基 -1,1-雙 (羥甲基) 乙基] 胺基] -4-酮基丁基] 苄基] -4-甲基苯基] -D-半乳糖醇

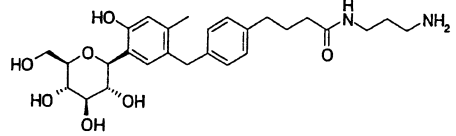
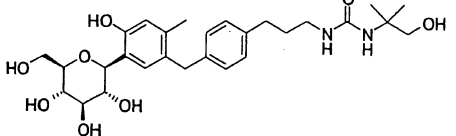
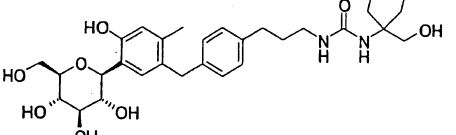
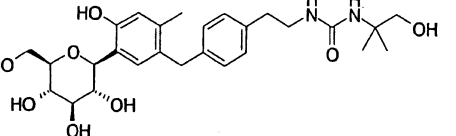
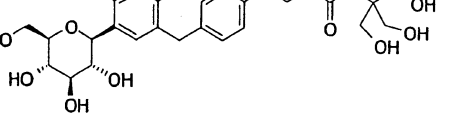
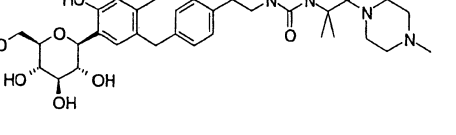


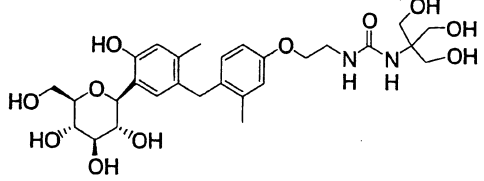
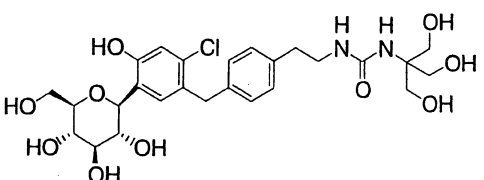
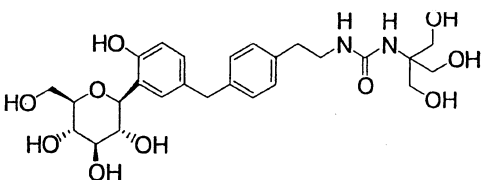
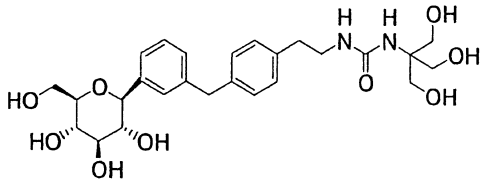
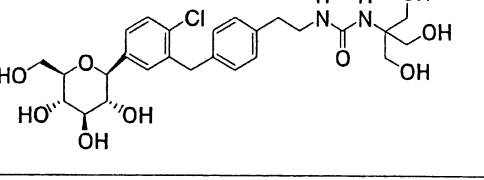
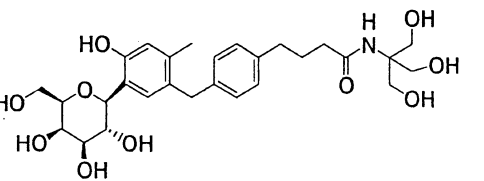
根據實例 3 之方法，從 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四-O-苄基 -1- [2- (苄氧基) -5- [4- [(1E) -3-羧基丙 -1-烯 -1-基] 苄基] -4-甲基苯基] -D-半乳糖醇 (199 mg, 0.222 mmol)，製得無色粉末之標題化合物 (37 mg, 47%)。化合物之 NMR 數據及 MS 數據示於表 1。

另外，根據參考實例及實例從對應物質合成化合物 19 至 36。

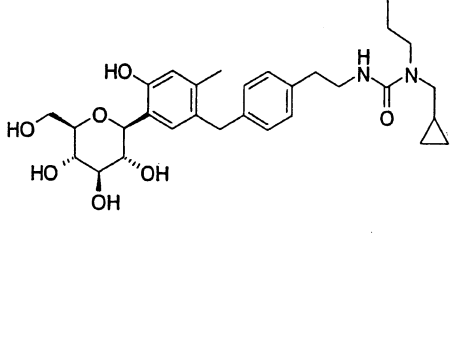
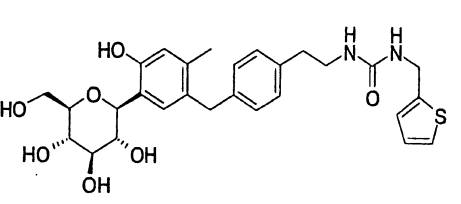
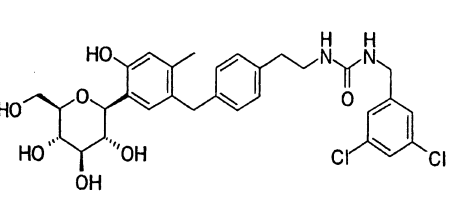
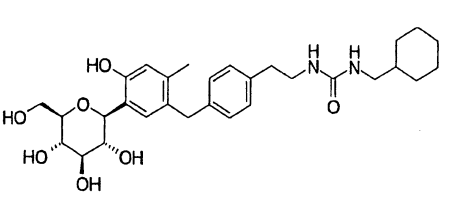
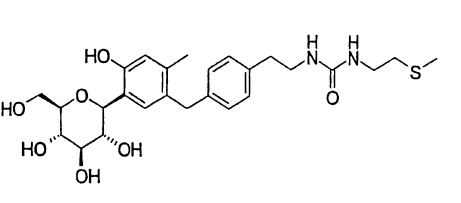
[表 1]

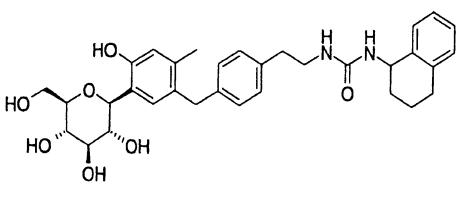
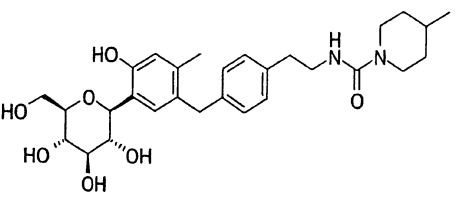
| 化合物編號 | 結構 | NMR (溶劑, 甲醇 -d ₄)、MS |
|-------|----|---|
| 1 | | ¹ H NMR (600 MHz) δ ppm 1.25 (s, 6 H) 1.81 - 1.89 (m, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.12 - 2.18 (m, 2 H) 2.54 - 2.59 (m, 2 H) 3.38 - 3.50 (m, 3 H) 3.53 - 3.57 (m, 3 H) 3.70 (dd, J=12.15, 5.27 Hz, 1 H) 3.84 - 3.89 (m, 3 H) 4.51 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.99 - 7.08 (m, 4 H) 7.12 (s, 1 H). ESI m/z = 518(M+H). |

| | | |
|----|---|--|
| 7 |  | <p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.77 - 1.84 (m, 2 H) 1.85 - 1.93 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.17 - 2.23 (m, 2 H) 2.58 (t, $J=7.57$ Hz, 2 H) 2.87 - 2.91 (m, 2 H) 3.24 (t, $J=6.65$ Hz, 2 H) 3.37 - 3.51 (m, 3 H) 3.53 - 3.58 (m, 1 H) 3.70 (dd, $J=12.15, 5.27$ Hz, 1 H) 3.84 - 3.88 (m, 3 H) 4.51 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.01 - 7.08 (m, 4 H) 7.11 (s, 1 H). ESI m/z = 503(M+H).</p> |
| 8 |  | <p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.23 (s, 6 H) 1.68 - 1.76 (m, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.54 - 2.60 (m, 2 H) 3.05 (t, $J=6.88$ Hz, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H) 3.45 - 3.58 (m, 4 H) 3.70 (dd, $J=11.92, 5.04$ Hz, 1 H) 3.83 - 3.90 (m, 3 H) 4.51 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.98 - 7.03 (m, 2 H) 7.03 - 7.08 (m, 2 H) 7.12 (s, 1 H). ESI m/z = 533 (M+H), 531 (M-H).</p> |
| 9 |  | <p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.70 - 1.77 (m, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.54 - 2.62 (m, 2 H) 3.07 (t, $J=6.88$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.60 (m, 5 H) 3.61 - 3.73 (m, 6 H) 3.82 - 3.91 (m, 3 H) 4.51 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.99 - 7.08 (m, 4 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H). ESI $m/z=587(M+Na)$.</p> |
| 10 |  | <p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 1.25 (s, 6 H) 2.13 (s, 3 H) 2.72 (t, $J=7.07$ Hz, 2 H) 3.25 - 3.37 (m, 3 H) 3.38 - 3.80 (m, 6 H) 3.86 - 3.96 (m, 3 H) 4.56 (d, $J=9.33$ Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 7.03 - 7.19 (m, 5 H). ESI m/z = 519 (M+H), 541 (M+Na)</p> |
| 11 |  | <p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.09 (s, 3 H) 2.68 (t, $J=7.34$ Hz, 2 H) 3.24 - 3.32 (m, 3 H) 3.36 - 3.66 (m, 9 H) 3.68 - 3.74 (m, 1 H) 3.81 - 3.90 (m, 3 H) 4.52 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 7.00 - 7.14 (m, 5 H). ESI m/z = 552 (M+H), 574 (M+Na)</p> |
| 12 |  | <p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.39 (s, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 2.70 (t, $J=7.11$ Hz, 2 H) 3.26 - 3.91 (m, 18 H) 4.52 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.02 - 7.14 (m, 5 H). ESI m/z = 616 (M+H), 637 (M+Na).</p> |

| | | |
|----|---|---|
| 13 |  | <p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 2.12 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 3.34 - 3.57 (m, 6 H) 3.66 (s, 6 H) 3.67 - 3.71 (m, 1 H) 3.77 (s, 2 H) 3.79 - 3.89 (m, 1 H) 3.96 (t, $J=5.28$ Hz, 2 H) 4.45 (d, $J=9.48$ Hz, 1 H) 6.58 - 6.65 (m, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.69 - 6.81 (m, 2 H) 6.90 (s, 1 H). ESI m/z = 581 (M+H), 603 (M+Na).</p> |
| 14 |  | <p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.69 (t, $J=7.11$ Hz, 2 H) 3.24 - 3.28 (m, 2 H) 3.34 - 3.41 (m, 2 H) 3.42 - 3.50 (m, 2 H) 3.60 (s, 6 H) 3.67 (dd, $J=12.15, 5.27$ Hz, 1 H) 3.83 (dd, $J=11.92, 1.83$ Hz, 1 H) 3.89 - 4.01 (m, 2 H) 4.51 (d, $J=9.17$ Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 7.08 (s, 4 H) 7.24 (s, 1 H). ESI m/z = 571 (M+H), 593 (M+Na).</p> |
| 15 |  | <p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.69 (t, $J=7.11$ Hz, 2 H) 3.24 - 3.28 (m, 2 H) 3.34 - 3.43 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.48$ Hz, 1 H) 3.52 (t, $J=9.17$ Hz, 1 H) 3.60 (s, 6 H) 3.68 (dd, $J=11.92, 5.04$ Hz, 1 H) 3.77 - 3.89 (m, 3 H) 4.52 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.70 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H) 6.92 (dd, $J=8.25, 1.83$ Hz, 1 H) 7.09 (s, 4 H) 7.18 (d, $J=2.29$ Hz, 1 H). ESI m/z = 537 (M+H), 559 (M+Na).</p> |
| 16 |  | <p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 2.71 (t, $J=7.07$ Hz, 2 H) 3.25 - 3.49 (m, 6 H) 3.62 (s, 6 H) 3.64 - 3.73 (m, 1 H) 3.84 - 3.95 (m, 3 H) 4.09 (d, $J=9.17$ Hz, 1 H) 7.08 - 7.17 (m, 5 H) 7.21 - 7.31 (m, 3 H). ESI m/z = 521 (M+NH₄).</p> |
| 17 |  | <p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 2.71 (t, $J=7.07$ Hz, 2 H) 3.21 - 3.48 (m, 6 H) 3.61 (s, 6 H) 3.64 - 3.73 (m, $J=11.97, 5.13$ Hz, 1 H) 3.83 - 3.91 (m, 1 H) 3.99 - 4.14 (m, 3 H) 7.12 (s, 4 H) 7.24 - 7.38 (m, 3 H). ESI m/z = 555 (M+H), 577 (M+Na).</p> |
| 18 |  | <p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.85 - 1.95 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.38 (t, $J=7.34$ Hz, 2 H) 2.60 (t, $J=7.34$ Hz, 2 H) 3.56 - 3.61 (m, 6 H) 3.61 - 3.68 (m, 1 H) 3.68 - 3.74 (m, 1 H) 3.74 - 3.80 (m, 1 H) 3.85 - 3.91 (m, 2 H) 3.96 (d, $J=3.21$ Hz, 1 H) 4.14 (s, 2 H) 4.42 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.00 - 7.09 (m, 4 H) 7.13 - 7.20 (m, 1 H). ESI m/z = 550 (M+H), 548 (M-H).</p> |

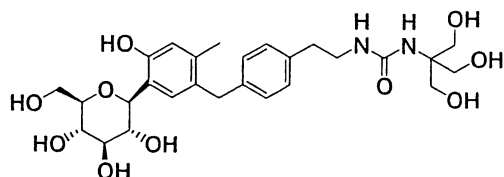
| | | |
|----|--|--|
| 19 | | $^1\text{H NMR}$ (300 MHz) δ ppm 2.09 (s, 3 H) 3.37 - 3.51 (m, 6 H) 3.52 - 3.60 (m, 1 H) 3.65 (s, 6 H) 3.68 - 3.76 (m, 1 H) 3.80 - 3.91 (m, 3 H) 3.95 (t, $J=5.13$ Hz, 2 H) 4.51 (d, $J=9.33$ Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.80 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.01 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.10 (s, 1 H) |
| 20 | | $^1\text{H NMR}$ (300 MHz) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 3.38 - 3.61 (m, 4 H) 3.65 (s, 6 H) 3.67 - 3.73 (m, 1 H) 3.81 - 3.94 (m, 3 H) 4.22 (s, 2 H) 4.51 (d, $J=9.48$ Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.03 - 7.09 (m, 2 H) 7.11 - 7.19 (m, 3 H). ESI $m/z = 537$ (M+H). |
| 21 | | $^1\text{H NMR}$ (300 MHz) δ ppm 2.10 (s, 3 H) 2.72 (t, $J=7.07$ Hz, 2 H) 3.29 - 3.37 (m, 2 H) 3.38 - 3.46 (m, 3 H) 3.49 (t, 1 H) 3.56 (t, $J=8.32$ Hz, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.81 - 3.91 (m, 5 H) 4.51 (d, $J=9.64$ Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.00 - 7.15 (m, 5 H). ESI $m/z = 541$ (M+Na). |
| 22 | | $^1\text{H NMR}$ (300 MHz) δ ppm 2.09 (s, 3 H) 2.66 (t, $J=7.31$ Hz, 2 H) 2.93 (dd, 1 H) 3.06 (dd, 1 H) 3.21 - 3.28 (m, 2 H) 3.39 - 3.45 (m, 2 H) 3.47 (t, 1 H) 3.57 (t, $J=8.86$ Hz, 1 H) 3.62 - 3.75 (m, 4 H) 3.87 (t, $J=5.44$ Hz, 3 H) 4.47 - 4.59 (m, 2 H) 6.63 (s, 1 H) 6.98 - 7.08 (m, 4 H) 7.10 - 7.19 (m, 3 H) 7.18 - 7.30 (m, 3 H). ESI $m/z = 631$ (M+Na). |
| 23 | | $^1\text{H NMR}$ (600 MHz) δ ppm 1.54 - 1.77 (m, 8 H) 2.07 (s, 3 H) 2.67 (t, $J=7.11$ Hz, 2 H) 3.24 - 3.27 (m, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.71$ Hz, 1 H) 3.53 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 3.56 (s, 2 H) 3.68 (dd, $J=11.92, 5.50$ Hz, 1 H) 3.81 - 3.87 (m, 3 H) 4.50 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.02 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI $m/z = 567$ (M+Na). 543 (M-H). |
| 24 | | $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, METHANOL- d_3) δ ppm 0.87 - 0.96 (m, 6 H) 1.40 - 1.55 (m, 2 H) 1.61 - 1.70 (m, 1 H) 2.08 (s, 3 H) 2.69 (t, $J=7.11$ Hz, 2 H) 3.30 - 3.34 (m, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.25$ Hz, 1 H) 3.54 (t, $J=9.17$ Hz, 1 H) 3.68 (dd, $J=11.92, 5.04$ Hz, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 3 H) 4.18 (dd, $J=10.32, 4.81$ Hz, 1 H) 4.50 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 6.97 - 7.11 (m, 5 H). ESI $m/z = 582$ (M+Na). 558 (M-H). |

| | | |
|----|---|--|
| 25 |  | <p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-<i>d</i>₃) δ ppm 0.16 (q, 2 H) 0.44 (q, <i>J</i>=5.96 Hz, 2 H) 0.83 (t, <i>J</i>=7.34 Hz, 3 H) 0.86 - 0.96 (m, 1 H) 1.45 - 1.54 (m, 2 H) 2.06 (s, 3 H) 2.72 (t, <i>J</i>=7.34 Hz, 2 H) 3.08 (d, <i>J</i>=6.42 Hz, 2 H) 3.17 (t, 2 H) 3.32 (m, 2 H) 3.36 - 3.43 (m, 2 H) 3.46 (t, <i>J</i>=8.71 Hz, 1 H) 3.54 (t, 1 H) 3.69 (dd, <i>J</i>=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.81 - 3.87 (m, 3 H) 4.50 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.01 (d, <i>J</i>=8.25 Hz, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.11 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 565 (M+Na). 541 (M-H).</p> |
| 26 |  | <p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.07 (s, 3 H) 2.69 (t, <i>J</i>=7.11 Hz, 2 H) 3.29 - 3.33 (m, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, <i>J</i>=8.71 Hz, 1 H) 3.54 (t, <i>J</i>=9.40 Hz, 1 H) 3.68 (dd, <i>J</i>=11.92, 5.50 Hz, 1 H) 3.81 - 3.87 (m, 3 H) 4.42 (s, 2 H) 4.49 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 6.87 - 6.91 (m, 2 H) 7.01 (d, 2 H) 7.05 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H) 7.22 (dd, <i>J</i>=4.36, 2.06 Hz, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 565 (M+Na). 541 (M-H).</p> |
| 27 |  | <p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.07 (s, 3 H) 2.70 (t, <i>J</i>=6.88 Hz, 2 H) 3.30 - 3.34 (m, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, <i>J</i>=8.71 Hz, 1 H) 3.53 (t, 1 H) 3.68 (dd, <i>J</i>=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.81 - 3.88 (m, 3 H) 4.23 (s, 2 H) 4.49 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.02 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H) 7.21 (d, 2 H) 7.27 (d, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 605 (M+H). 603 (M-H).</p> |
| 28 |  | <p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 0.82 - 0.96 (m, 2 H) 1.13 - 1.30 (m, 3 H) 1.31 - 1.42 (m, 1 H) 1.60 - 1.77 (m, 5 H) 2.07 (s, 3 H) 2.68 (t, <i>J</i>=7.11 Hz, 2 H) 2.89 (d, <i>J</i>=6.88 Hz, 2 H) 3.23 - 3.32 (m, 2 H) 3.35 - 3.41 (m, 2 H) 3.46 (t, <i>J</i>=8.71 Hz, 1 H) 3.54 (t, <i>J</i>=9.17 Hz, 1 H) 3.68 (dd, <i>J</i>=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 3 H) 4.49 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.01 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 543 (M+H). 541 (M-H).</p> |
| 29 |  | <p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.03 - 2.11 (m, 6 H) 2.52 (t, <i>J</i>=6.88 Hz, 2 H) 2.69 (t, <i>J</i>=7.11 Hz, 2 H) 3.24 - 3.27 (m, 2 H) 3.28 - 3.31 (m, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.47 (t, 1 H) 3.53 (t, 1 H) 3.68 (dd, <i>J</i>=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.81 - 3.87 (m, 3 H) 4.50 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.01 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 543 (M+Na). 519 (M-H).</p> |

| | | |
|----|---|---|
| 35 |  | <p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.72 (m, 1 H) 1.73 - 1.80 (m, 1 H) 1.80 - 1.88 (m, 1 H) 1.90 - 1.97 (m, 1 H) 2.07 (s, 3 H) 2.65 - 2.81 (m, 4 H) 3.24 - 3.27 (m, 2 H) 3.31 - 3.42 (m, 3 H) 3.46 (t, $J=8.71$ Hz, 1 H) 3.54 (t, $J=9.17$ Hz, 1 H) 3.68 (dd, $J=11.92, 5.04$ Hz, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 3 H) 4.49 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.02 (d, $J=8.25$ Hz, 3 H) 7.05 - 7.12 (m, 6 H). ESI m/z = 599 (M+Na). 575 (M-H).</p> |
| 36 |  | <p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 0.91 (d, $J=6.42$ Hz, 3 H) 0.96 - 1.05 (m, 2 H) 1.47 - 1.56 (m, 1 H) 1.58 (d, $J=15.13$ Hz, 2 H) 2.06 (s, 3 H) 2.65 - 2.73 (m, 4 H) 3.27 - 3.31 (m, 2 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.71$ Hz, 1 H) 3.54 (t, $J=9.40$ Hz, 1 H) 3.68 (dd, $J=11.92, 5.50$ Hz, 1 H) 3.81 - 3.86 (m, 3 H) 3.89 (d, $J=12.84$ Hz, 2 H) 4.50 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.00 (d, 2 H) 7.05 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI m/z = 551 (M+Na). 527 (M-H).</p> |

實例 11-1 (實例 11 化合物之另一製備方法)

製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [5- [4- [2- [[[2-羥基 -1,1-雙 (羥甲基) 乙基] 胺基羰基] 胺基] 乙基] 苄基] -2-羥基 -4-甲基苄基] -D-葡萄糖醇



(1) 製備 (1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-乙醯基 -1- [2-乙醯氧基 -5- [4- [2- [[[2-羥基 -1,1 雙 (羥甲基) 乙基] 胺基] 羰基] 胺基] 乙基] 苄基] -4-甲基苄基] -D-葡萄糖醇

1,1'-羰基二咪唑 (7.30 mg, 0.045 mmol) 之三氯甲烷溶液 (300 μ L) 加入 (1S) -1- [5- [4- (2-胺乙基) 苄基] -2-乙醯氧基 -4-甲基苄基] -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-乙醯基 -D-葡萄糖醇 (18.4 mg, 0.030 mmol) 及 N-甲基嗎啉 (

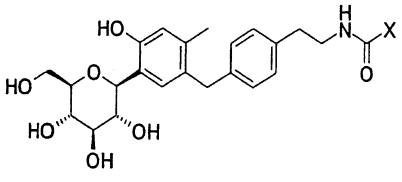
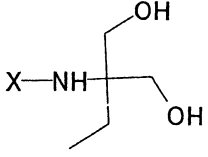
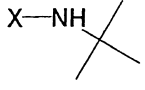
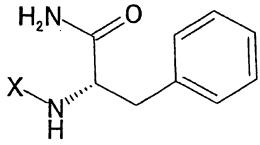
4.95 μL , 0.045 mmol) 之三氯甲烷溶液 (150 μL)，所得混合物在室溫攪拌 30 分鐘。之後，此反應溶液加入三(羥甲基)胺基甲烷 (10.9 mg, 0.09 mmol) 及 N,N-二甲基甲醯胺 (150 μL)，且此反應混合物在 60°C 攪拌整夜。反應混合物冷卻至室溫後，加入乙酸乙酯。所得混合物以水、1 M 鹽酸及鹽水清洗，及以無水硫酸鎂乾燥。將乾燥劑過濾掉，並在減壓下將溶劑蒸發。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (三氯甲烷：甲醇=95：5)，製得無色非晶形之標題化合物 (7.9 mg, 35%)。

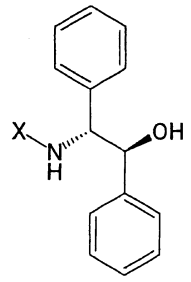
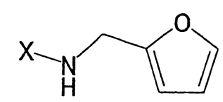
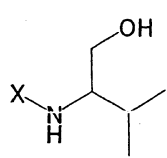
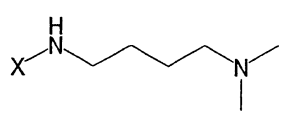
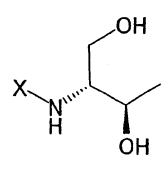
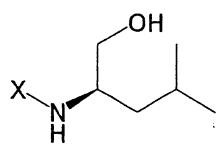
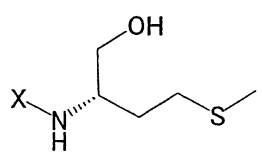
(2) 製備 (1S) -1,5-脫水 -1- [5- [4- [2- [[[2-羥基 -1,1-雙 (羥甲基) 乙基] 胺基羰基] 胺基] 乙基] 苄基] -2-羥基 -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇

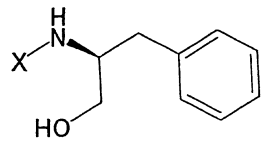
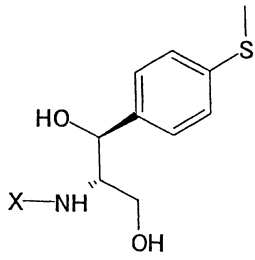
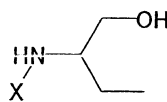
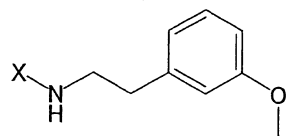
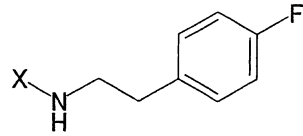
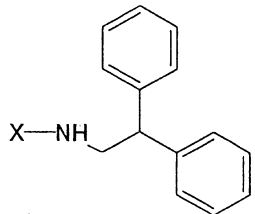
(1S) -1,5-脫水 -2,3,4,6-四 -O-乙醯基 -1- [2-乙醯氧基 -5- [4- [2- [[[[2-羥基 -1,1-雙 (羥甲基) 乙基] 胺基] 羰基] 胺基] 乙基] 苄基] -4-甲基苯基] -D-葡萄糖醇 (7.9 mg, 0.0104 mmol) 之甲醇溶液 (600 μL) 加入 2.5 重量%甲氧化鈉的甲醇溶液 (34 μL , 0.015 mmol)，所得混合物在室溫攪拌 1 小時。在減壓下將溶劑蒸發掉。所得殘餘物以矽膠管柱層析純化 (甲醇)，製得無色非晶形之標題化合物 (3.0 mg, 52%)。

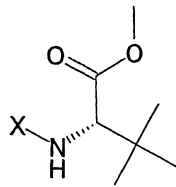
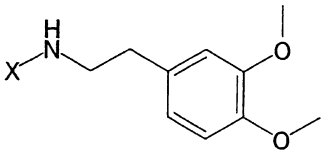
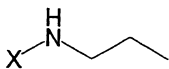
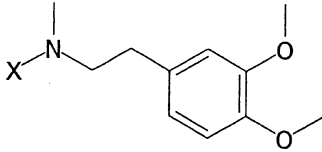
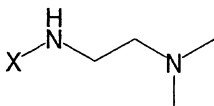
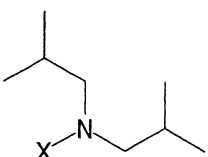
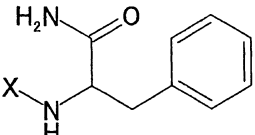
化合物 37 至 188 根據實例 11-1 之方法使用對應胺而加以合成。

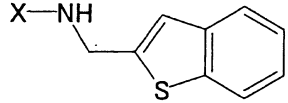
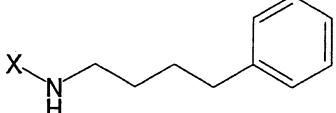
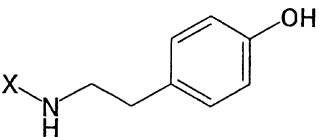
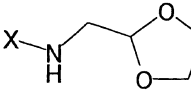
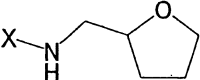
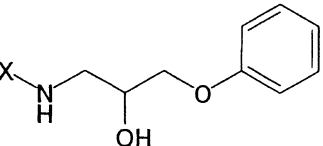
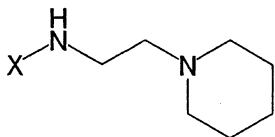
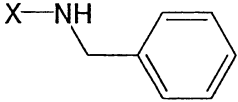
〔 表 2 〕

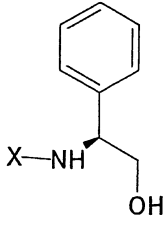
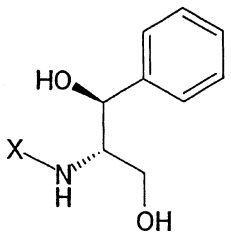
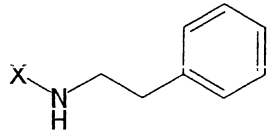
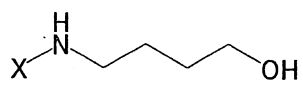
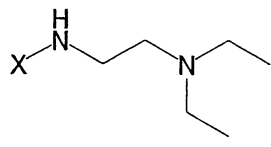
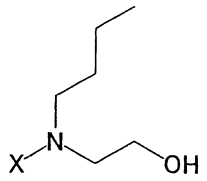
| 化合物 編號 |  | 分子式 | 精確 MS | MS (M+H) 或 (M+Na) | MS (M-H) | 離子化 |
|-----------|---|------------|----------|----------------------------|----------|-----|
| 37 | X—NH ₂ | C23H30N2O7 | 446.21 | 484 | 460 | ESI |
| 38 |  | C28H40N2O9 | 548.27 | 571 | 547 | ESI |
| 39 |  | C27H38N2O7 | 502.27 | 525 | 501 | ESI |
| 40 |  | C32H39N3O8 | 593.27 | 616 | 592 | ESI |

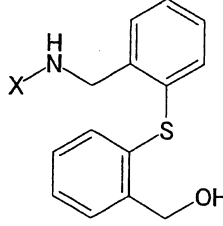
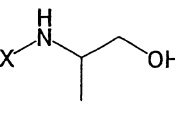
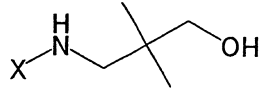
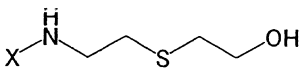
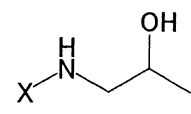
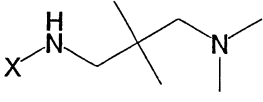
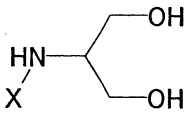
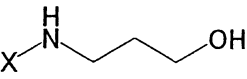
| | | | | | | |
|----|---|-------------|--------|-----|-----|-----|
| 41 |  | C37H42N2O8 | 642.29 | 665 | 641 | ESI |
| 42 |  | C28H34N2O8 | 526.23 | 527 | 525 | ESI |
| 43 |  | C28H40N2O8 | 532.28 | 555 | 531 | ESI |
| 44 |  | C29H43N3O7 | 545.31 | 546 | 544 | ESI |
| 45 |  | C27H38N2O9 | 534.26 | 557 | 533 | ESI |
| 46 |  | C29H42N2O8 | 546.29 | 569 | 545 | ESI |
| 47 |  | C28H40N2O8S | 564.25 | 587 | 563 | ESI |

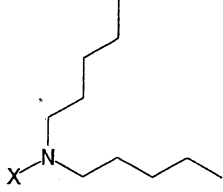
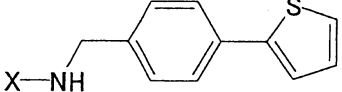
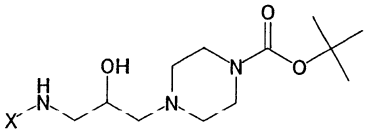
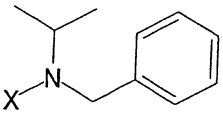
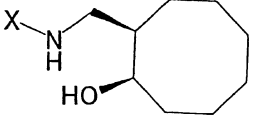
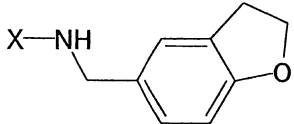
| | | | | | | |
|----|---|-------------|--------|-----|-----|-----|
| 48 |  | C32H40N2O8 | 580.28 | 603 | 579 | ESI |
| 49 |  | C33H42N2O9S | 642.26 | 665 | 641 | ESI |
| 50 |  | C27H38N2O8 | 518.26 | 541 | 517 | ESI |
| 51 |  | C32H40N2O8 | 580.28 | 603 | 579 | ESI |
| 52 |  | C31H37FN2O7 | 568.26 | 591 | 567 | ESI |
| 53 |  | C37H42N2O7 | 626.3 | 649 | 625 | ESI |

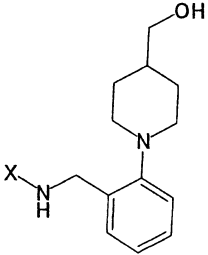
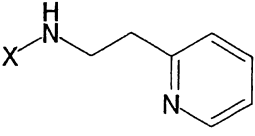
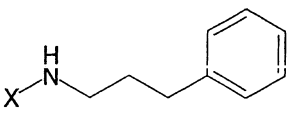
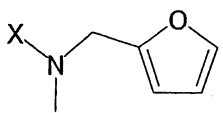
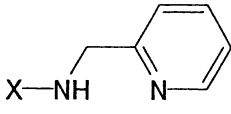
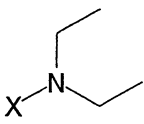
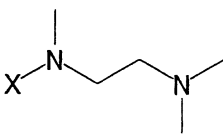
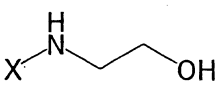
| | | | | | | |
|----|---|------------|--------|-----|-----|-----|
| 54 |  | C30H42N2O9 | 574.29 | 597 | 573 | ESI |
| 55 |  | C33H42N2O9 | 610.29 | 633 | 609 | ESI |
| 56 |  | C26H36N2O7 | 488.25 | 511 | 487 | ESI |
| 57 |  | C34H44N2O9 | 624.3 | 625 | 623 | ESI |
| 58 |  | C27H39N3O7 | 517.28 | 518 | 516 | ESI |
| 59 |  | C31H46N2O7 | 558.33 | 581 | 557 | ESI |
| 60 |  | C32H39N3O8 | 593.27 | 616 | ND | ESI |

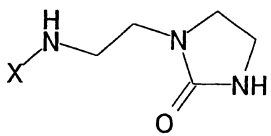
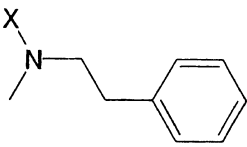
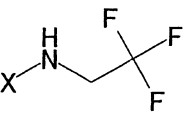
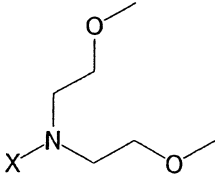
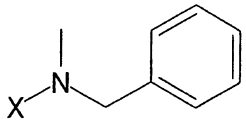
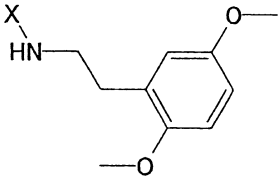
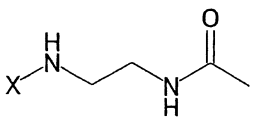
| | | | | | | |
|----|---|-------------|--------|-----|-----|-----|
| 61 |  | C32H36N2O7S | 592.22 | 615 | 591 | ESI |
| 62 |  | C33H42N2O7 | 578.3 | 601 | 577 | ESI |
| 63 |  | C31H38N2O8 | 566.26 | 589 | 565 | ESI |
| 64 |  | C27H36N2O9 | 532.24 | 555 | 531 | ESI |
| 65 |  | C28H38N2O8 | 530.26 | 553 | 529 | ESI |
| 66 |  | C32H40N2O9 | 596.27 | 619 | 595 | ESI |
| 67 |  | C30H43N3O7 | 557.31 | 558 | 556 | ESI |
| 68 |  | C30H36N2O7 | 536.25 | 559 | 535 | ESI |

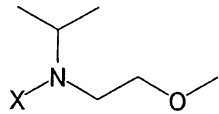
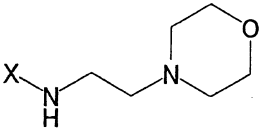
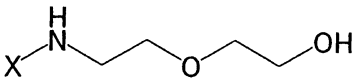
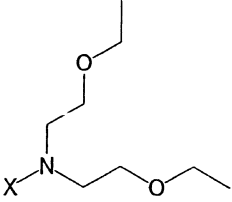
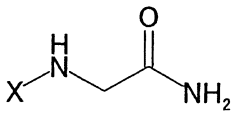
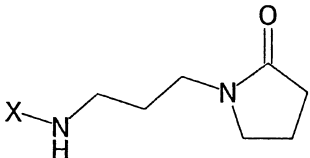
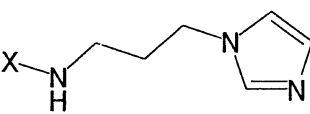
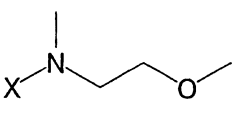
| | | | | | | |
|----|---|------------|--------|-----|-----|-----|
| 69 |  | C31H38N2O8 | 566.26 | 589 | 565 | ESI |
| 70 |  | C32H40N2O9 | 596.27 | 619 | 595 | ESI |
| 71 |  | C31H38N2O7 | 550.27 | 551 | 549 | ESI |
| 72 |  | C27H38N2O8 | 518.26 | 541 | 517 | ESI |
| 73 |  | C29H43N3O7 | 545.31 | 546 | 544 | ESI |
| 74 |  | C29H42N2O8 | 546.29 | 569 | 545 | ESI |

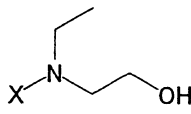
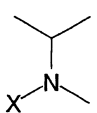
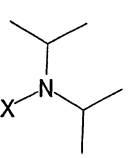
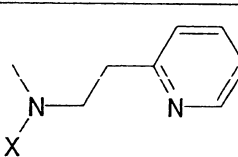
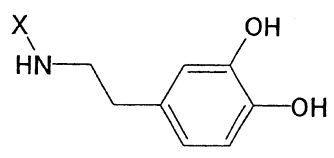
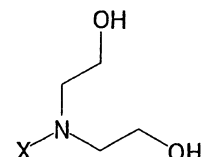
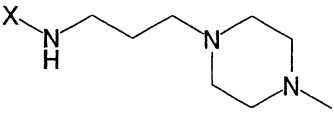
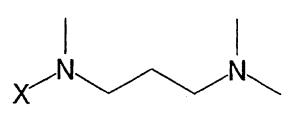
| | | | | | | |
|----|---|-------------|--------|-----|-----|------|
| 75 |  | C37H42N2O8S | 674.27 | 676 | 673 | APCI |
| 76 |  | C26H36N2O8 | 504.25 | 527 | 503 | ESI |
| 77 |  | C28H40N2O8 | 532.28 | 555 | 531 | ESI |
| 78 |  | C27H38N2O8S | 550.23 | 573 | 549 | ESI |
| 79 |  | C26H36N2O8 | 504.25 | 527 | 503 | ESI |
| 80 |  | C30H45N3O7 | 559.33 | 560 | 558 | ESI |
| 81 |  | C26H36N2O9 | 520.24 | 543 | 519 | ESI |
| 82 |  | C26H36N2O8 | 504.25 | 527 | 503 | ESI |

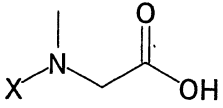
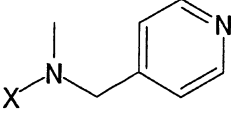
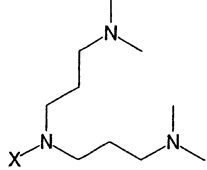
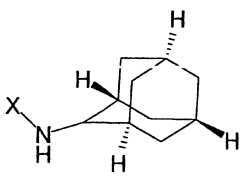
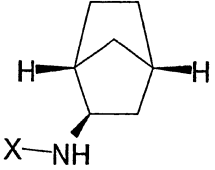
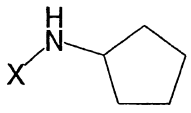
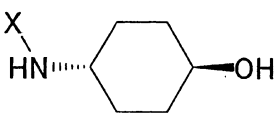
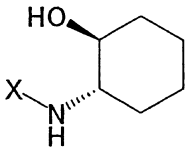
| | | | | | | |
|----|---|-------------|--------|-----|-----|-----|
| 83 |  | C33H50N2O7 | 586.36 | 609 | 585 | ESI |
| 84 |  | C34H38N2O7S | 618.24 | 641 | 617 | ESI |
| 85 |  | C35H52N4O10 | 688.37 | 689 | 687 | ESI |
| 86 |  | C33H42N2O7 | 578.3 | 601 | 577 | ESI |
| 87 |  | C32H46N2O8 | 586.33 | 587 | 585 | ESI |
| 88 |  | C32H38N2O8 | 578.26 | 579 | 577 | ESI |

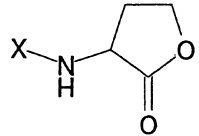
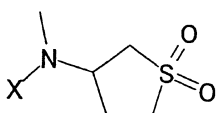
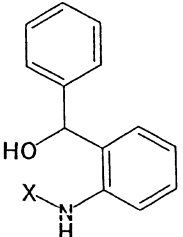
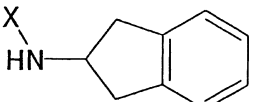
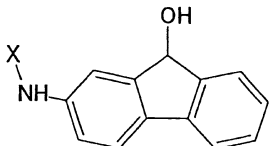
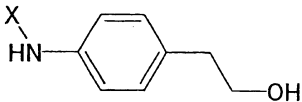
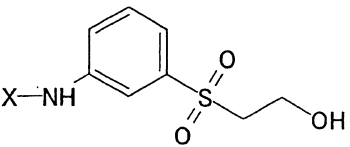
| | | | | | | |
|----|---|------------|--------|-----|-----|-----|
| 89 |  | C36H47N3O8 | 649.34 | 672 | 648 | ESI |
| 90 |  | C30H37N3O7 | 551.26 | 574 | 550 | ESI |
| 91 |  | C32H40N2O7 | 564.28 | 565 | 563 | ESI |
| 92 |  | C29H36N2O8 | 540.25 | 563 | 539 | ESI |
| 93 |  | C29H35N3O7 | 537.25 | 560 | 536 | ESI |
| 94 |  | C27H38N2O7 | 502.27 | 503 | 501 | ESI |
| 95 |  | C28H41N3O7 | 531.29 | 532 | 530 | ESI |
| 96 |  | C25H34N2O8 | 490.23 | 513 | 489 | ESI |

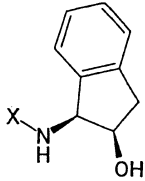
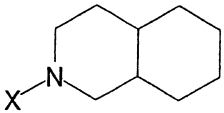
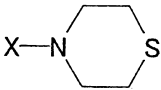
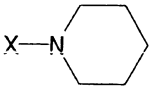
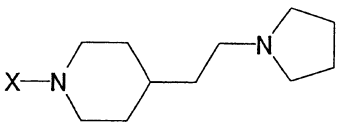
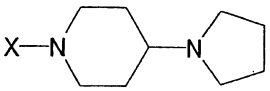
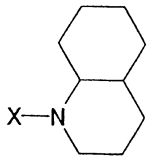
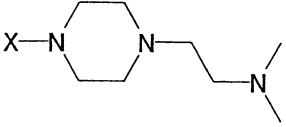
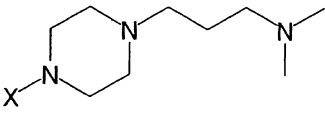
| | | | | | | |
|-----|---|--------------|--------|-----|-----|-----|
| 97 |  | C28H38N4O8 | 558.27 | 559 | 557 | ESI |
| 98 |  | C32H40N2O7 | 564.28 | 587 | 563 | ESI |
| 99 |  | C25H31F3N2O7 | 528.21 | 551 | 527 | ESI |
| 100 |  | C29H42N2O9 | 562.29 | 563 | 561 | ESI |
| 101 |  | C31H38N2O7 | 550.27 | 551 | 549 | ESI |
| 102 |  | C33H42N2O9 | 610.29 | 633 | 609 | ESI |
| 103 |  | C27H37N3O8 | 531.26 | 554 | 530 | ESI |

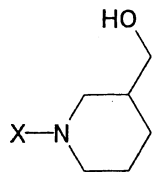
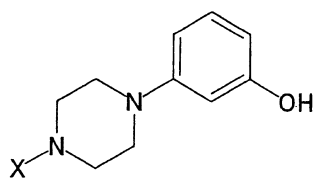
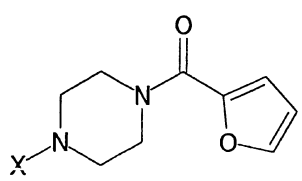
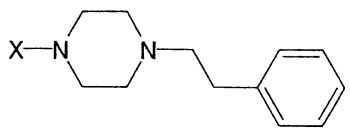
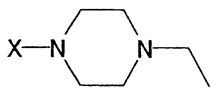
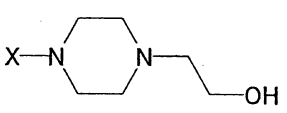
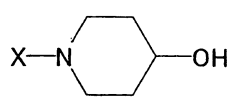
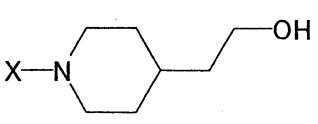
| | | | | | | |
|-----|---|------------|--------|-----|-----|-----|
| 104 |  | C29H42N2O8 | 546.29 | 569 | 545 | ESI |
| 105 |  | C29H41N3O8 | 559.29 | 582 | 558 | ESI |
| 106 |  | C27H38N2O9 | 534.26 | 557 | 533 | ESI |
| 107 |  | C31H46N2O9 | 590.32 | 613 | 569 | ESI |
| 108 |  | C25H33N3O8 | 503.23 | 504 | 502 | ESI |
| 109 |  | C30H41N3O8 | 571.29 | 594 | 570 | ESI |
| 110 |  | C29H38N4O7 | 554.27 | 577 | 553 | ESI |
| 111 |  | C27H38N2O8 | 518.26 | 541 | 517 | ESI |

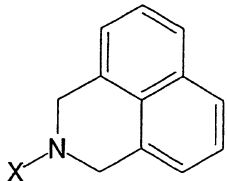
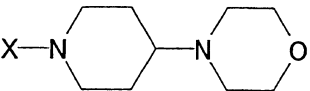
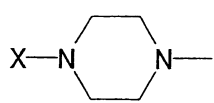
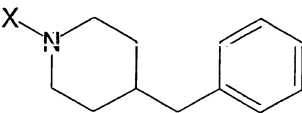
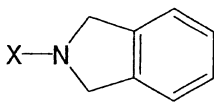
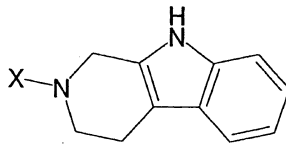
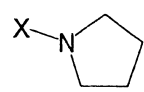
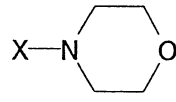
| | | | | | | |
|-----|---|------------|--------|-----|-----|-----|
| 112 |  | C27H38N2O8 | 518.26 | 541 | 517 | ESI |
| 113 |  | C27H38N2O7 | 502.27 | 525 | 501 | ESI |
| 114 |  | C29H42N2O7 | 530.3 | 531 | 529 | ESI |
| 115 |  | C31H39N3O7 | 565.28 | 588 | 564 | ESI |
| 116 |  | C31H38N2O9 | 582.26 | ND | 581 | ESI |
| 117 |  | C27H38N2O9 | 534.26 | 557 | 533 | ESI |
| 118 |  | C31H46N4O7 | 586.34 | 587 | ND | ESI |
| 119 |  | C29H43N3O7 | 545.31 | 547 | 544 | ESI |

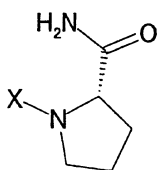
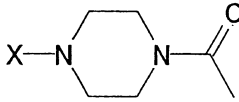
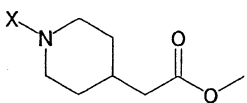
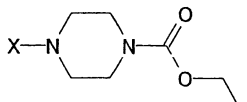
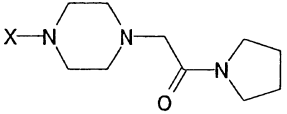
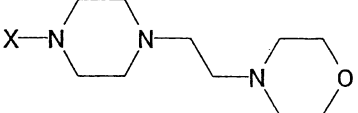
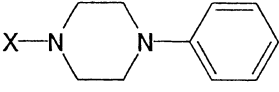
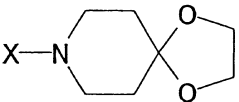
| | | | | | | |
|-----|---|------------|--------|-----|-----|-----|
| 120 |  | C26H34N2O9 | 518.23 | ND | 517 | ESI |
| 121 |  | C30H37N3O7 | 551.26 | 574 | 550 | ESI |
| 122 |  | C33H52N4O7 | 616.38 | 617 | 615 | ESI |
| 123 |  | C33H44N2O7 | 580.31 | 581 | 579 | ESI |
| 124 |  | C30H40N2O7 | 540.28 | 563 | 539 | ESI |
| 125 |  | C28H38N2O7 | 514.27 | 537 | 513 | ESI |
| 126 |  | C29H40N2O8 | 544.28 | 567 | 543 | ESI |
| 127 |  | C29H40N2O8 | 544.28 | 567 | 543 | ESI |

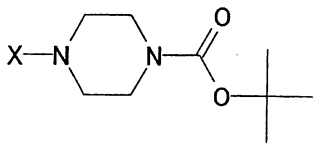
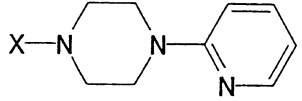
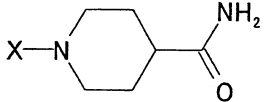
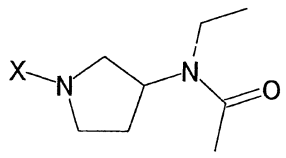
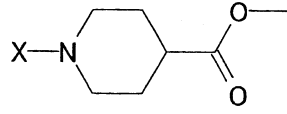
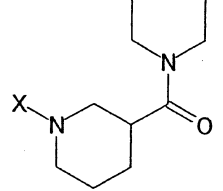
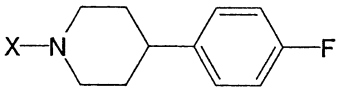
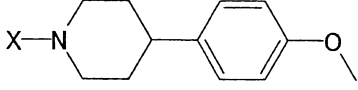
| | | | | | | |
|-----|---|--------------|--------|-----|-----|-----|
| 135 |  | C27H34N2O9 | 530.23 | 553 | 529 | ESI |
| 136 |  | C28H38N2O9S | 578.23 | 601 | 577 | ESI |
| 137 |  | C36H40N2O8 | 628.28 | 651 | 627 | ESI |
| 138 |  | C32H38N2O7 | 562.27 | 563 | 561 | ESI |
| 139 |  | C36H38N2O8 | 626.26 | 649 | 625 | ESI |
| 140 |  | C31H38N2O8 | 566.26 | 589 | 565 | ESI |
| 141 |  | C31H38N2O10S | 630.22 | 653 | 629 | ESI |

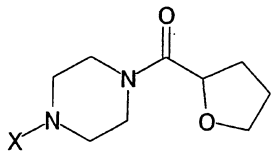
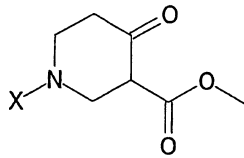
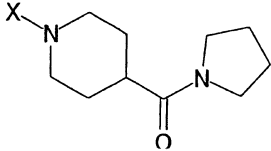
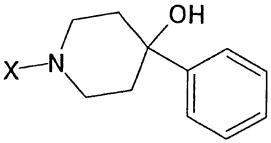
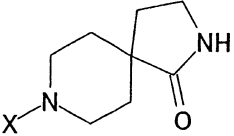
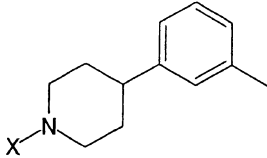
| | | | | | | |
|-----|---|-------------|--------|-----|-----|-----|
| 142 |  | C32H38N2O8 | 578.26 | 601 | 577 | ESI |
| 143 |  | C32H44N2O7 | 568.31 | 591 | 567 | ESI |
| 144 |  | C27H36N2O7S | 532.22 | 555 | 531 | ESI |
| 145 |  | C28H38N2O7 | 514.27 | 537 | 513 | ESI |
| 146 |  | C34H49N3O7 | 611.36 | 613 | 610 | ESI |
| 147 |  | C32H45N3O7 | 583.33 | 585 | 582 | ESI |
| 148 |  | C32H44N2O7 | 568.31 | 591 | 567 | ESI |
| 149 |  | C31H46N4O7 | 586.34 | 587 | 585 | ESI |
| 150 |  | C32H48N4O7 | 600.35 | 601 | 599 | ESI |

| | | | | | | |
|-----|---|------------|--------|-----|-----|-----|
| 151 |  | C29H40N2O8 | 544.28 | 567 | 543 | ESI |
| 152 |  | C33H41N3O8 | 607.29 | 630 | 606 | ESI |
| 153 |  | C32H39N3O9 | 609.27 | 632 | 608 | ESI |
| 154 |  | C35H45N3O7 | 619.33 | 642 | 618 | ESI |
| 155 |  | C29H41N3O7 | 543.29 | 566 | 542 | ESI |
| 156 |  | C29H41N3O8 | 559.29 | 560 | 558 | ESI |
| 157 |  | C28H38N2O8 | 530.26 | 553 | 529 | ESI |
| 158 |  | C30H42N2O8 | 558.29 | 581 | 557 | ESI |

| | | | | | | |
|-----|---|------------|--------|-----|-----|-----|
| 159 |  | C35H38N2O7 | 598.27 | 621 | 597 | ESI |
| 160 |  | C32H45N3O8 | 599.32 | 622 | 598 | ESI |
| 161 |  | C28H39N3O7 | 529.28 | 552 | 528 | ESI |
| 162 |  | C35H44N2O7 | 604.31 | 627 | 603 | ESI |
| 163 |  | C31H36N2O7 | 548.25 | 571 | 547 | ESI |
| 164 |  | C34H39N3O7 | 601.28 | 624 | 600 | ESI |
| 165 |  | C27H36N2O7 | 500.25 | 523 | 499 | ESI |
| 166 |  | C27H36N2O8 | 516.25 | 539 | 515 | ESI |

| | | | | | | |
|-----|---|------------|--------|-----|-----|-----|
| 167 |  | C28H37N3O8 | 543.26 | 566 | 542 | ESI |
| 168 |  | C29H39N3O8 | 557.27 | 580 | 556 | ESI |
| 169 |  | C31H42N2O9 | 586.29 | 609 | 585 | ESI |
| 170 |  | C30H41N3O9 | 587.28 | 610 | 586 | ESI |
| 171 |  | C33H46N4O8 | 626.33 | 649 | 625 | ESI |
| 172 |  | C33H48N4O8 | 628.35 | 651 | 627 | ESI |
| 173 |  | C33H41N3O7 | 591.29 | 614 | 590 | ESI |
| 174 |  | C30H40N2O9 | 572.27 | 595 | 571 | ESI |

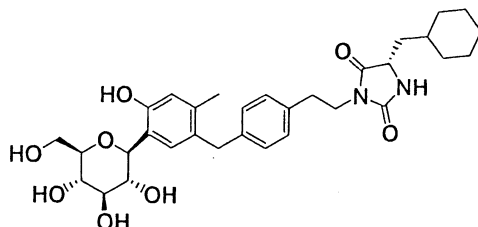
| | | | | | | |
|-----|---|-------------|--------|-----|-----|-----|
| 175 |  | C32H45N3O9 | 615.32 | 638 | 614 | ESI |
| 176 |  | C32H40N4O7 | 592.29 | 593 | 591 | ESI |
| 177 |  | C29H39N3O8 | 557.27 | 580 | 556 | ESI |
| 178 |  | C31H43N3O8 | 585.3 | 608 | 584 | ESI |
| 179 |  | C30H40N2O9 | 572.27 | 595 | 571 | ESI |
| 180 |  | C33H47N3O8 | 613.34 | 636 | 612 | ESI |
| 181 |  | C34H41FN2O7 | 608.29 | 631 | 607 | ESI |
| 182 |  | C35H44N2O8 | 620.31 | 643 | 619 | ESI |

| | | | | | | |
|-----|---|-------------|--------|-----|-----|-----|
| 183 |  | C32H43N3O9 | 613.3 | 636 | 612 | ESI |
| 184 |  | C30H38N2O10 | 586.25 | ND | 585 | ESI |
| 185 |  | C33H45N3O8 | 611.32 | 634 | 610 | ESI |
| 186 |  | C34H42N2O8 | 606.29 | 629 | 605 | ESI |
| 187 |  | C31H41N3O8 | 583.29 | 606 | 582 | ESI |
| 188 |  | C35H44N2O7 | 604.31 | 627 | 603 | ESI |

另外，其中 R^B 示經胺基取代烷基之化合物 (III) 係根據實例 11-1 之方法使用乙二胺或 N-甲基-1,3-丙二胺而加以合成。

實例 19

製備 (1S)-1,5-脫水-1-[5-[4-[2-[(4S)-4-(環己基甲基)-2,5-二酮基咪唑烷-1-基]乙基]苄基]-2-羥基-4-甲基苯基]-D-葡萄糖醇



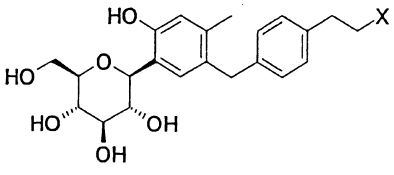
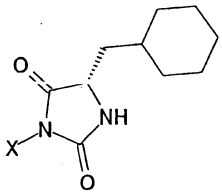
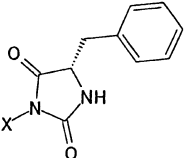
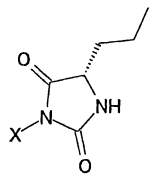
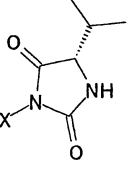
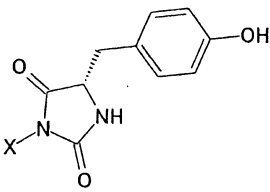
根據實例 11-1 之方法製得無色油之標題化合物 (5 mg, 29%)，其中使用 3-環己基-L-丙胺酸甲酯鹽酸鹽，而非三(羥甲基)胺基甲烷。

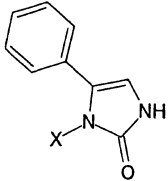
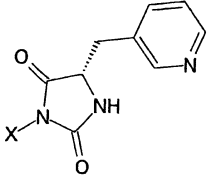
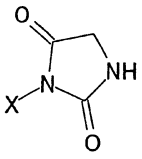
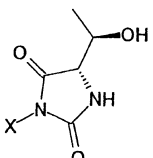
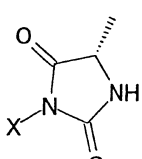
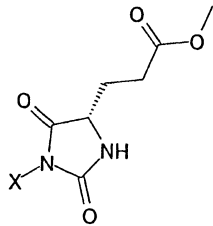
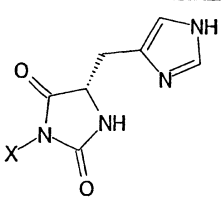
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, 甲醇- D_4) δ ppm 0.81-1.00 (m, 2H) 1.31 (br. s., 3H) 1.38-1.47 (m, 1H) 1.48-1.55 (m, 1H) 1.56-1.78 (m, 4H) 2.05 (s, 3H) 2.83 (t, $J=7.34$ Hz, 2H) 3.28-3.33 (m, 2H) 3.35-3.43 (m, 2H) 3.46 (t, $J=8.71$ Hz, 1H) 3.54 (t, $J=9.17$ Hz, 1H) 3.57-3.71 (m, 3H) 3.81-3.88 (m, 3H) 3.96 (dd, $J=9.40, 4.36$ Hz, 1H) 4.50 (d, $J=10.09$ Hz, 1H) 6.60 (s, 1H) 7.00 (d, 2H) 7.04 (d, 2H) 7.08 (d, $J=5.96$ Hz, 1H)。

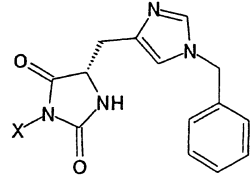
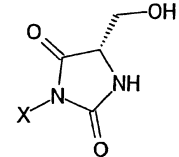
ESI $m/z=605$ (M+Na) 。 581 (M-H) 。

化合物 190 至 202 係根據實例 19 之方法使用對應胺
基酸而加以合成。

[表 3]

| 化合物 編號 |  | 分子式 | 精確 MS | MS (M+H) 或 (M+Na) | MS (M-H) | 離子化 |
|-----------|---|------------|----------|----------------------------|----------|-----|
| 189 |  | C32H42N2O8 | 582.29 | 605 | 581 | ESI |
| 190 |  | C32H36N2O8 | 576.25 | 599 | 575 | ESI |
| 191 |  | C28H36N2O8 | 528.25 | 551 | 527 | ESI |
| 192 |  | C28H36N2O8 | 528.25 | 551 | 527 | ESI |
| 193 |  | C32H36N2O9 | 592.24 | 615 | 591 | ESI |

| | | | | | | |
|-----|---|-------------|--------|-----|-----|-----|
| 194 |  | C31H34N2O7 | 546.24 | 569 | 545 | ESI |
| 195 |  | C31H35N3O8 | 577.24 | 600 | 576 | ESI |
| 196 |  | C25H30N2O8 | 486.2 | 509 | 485 | ESI |
| 197 |  | C27H34N2O9 | 530.23 | 553 | 529 | ESI |
| 198 |  | C26H32N2O8 | 500.22 | 523 | 499 | ESI |
| 199 |  | C29H36N2O10 | 572.24 | 595 | 571 | ESI |
| 200 |  | C29H34N4O8 | 566.24 | 589 | 565 | ESI |

| | | | | | | |
|-----|---|------------|--------|-----|-----|-----|
| 201 |  | C36H40N4O8 | 656.28 | 679 | 655 | ESI |
| 202 |  | C26H32N2O9 | 516.21 | 539 | 515 | ESI |

調配實例

〔表 4〕

| 包含 100 mg 藥物之錠劑的調配物 | |
|---------------------|-----------|
| 單一錠劑之內容物 | |
| 藥物 | 108.35 mg |
| 乳糖-單水合物 | 38.65 mg |
| 結晶纖維素 | 22.00 mg |
| 羧甲基纖維素鈣 | 22.00 mg |
| 羥丙基纖維素 | 10.00 mg |
| 硬脂酸鎂 | 1.00 mg |
| 總共 | 200.00 mg |

製備方法

藥物（本發明化合物）與乳糖單水合物、結晶纖維素、羧甲基纖維素鈣及羥丙基纖維素混合。此混合物經研磨機研磨。經研磨混合物以混合粒化器混合 1 分鐘，然後用水粒化 4 至 8 分鐘。所得粒化產物在 70°C 乾燥 40 分鐘。乾燥之粒化粉末以 500 μm 篩網篩分。經篩分之乾燥粉末及硬脂酸鎂以 V 型混合器於 30 rpm 下混合 3 分鐘。所

得用於製造錠劑之顆粒以旋轉錠劑機器壓縮成形，製得錠劑。

〔表 5〕

| | |
|-------|---------|
| 錠劑重量： | 200 mg |
| 錠劑尺寸： | 8 mm，圓形 |

試驗例 1

(1) 選殖人類 SGLT1 及 SGLT2，並將其加至表現載體

SGLT1 序列 (NM_000343) 係從人類小腸 mRNA 被逆轉錄，然後放大，然後加至得自 Stratagene 公司之 pCMV-tag5A。用上述方法從人類腎 mRNA 製備 SGLT2 序列 (NM_003041)，然後加至得自 Invitrogen 之 pcDNA3.1+hygro。各經選殖序列經過確認係與所記載序列相同。

(2) 製備穩定地表現人類 SGLT1 及人類 SGLT2 的 CHO-k1 細胞

使用得自 Invitrogen 公司之 Lipofectamine 2000 將人類 SGLT1 及人類 SGLT2 表現載體轉感至 CHO-k1 細胞。SGLT 表現細胞在 Geneticin (SGLT1) 或 Hygromycin B (SGLT2) 於 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 濃度中培養以選取抗性株，並藉由下列系統得到作為指示劑之糖攝取比活性。

(3) 細胞中鈉依賴性糖攝取之抑制試驗

穩定地表現人類 SGLT1 及人類 SGLT2 的細胞係用於鈉依賴性葡萄糖攝取之抑制試驗。

細胞在預處理緩衝劑 A (200 μ L 用於 SGLT1, 2 mL 用於 SGLT2) 中培養 20 分鐘。移除預處理緩衝劑，並加入包含試驗化合物之攝取緩衝劑 B (75 μ L 用於 SGLT1, 200 μ L 用於 SGLT2)，以在 37°C 下進行攝取反應 30 分鐘 (SGLT1) 或 1 小時 (SGLT2)。反應後，細胞以清洗緩衝劑 C 清洗兩次 (200 μ L 用於 SGLT1, 2 mL 用於 SGLT2)，然後溶於 0.2 M NaOH 溶液 (75 μ L 用於 SGLT1, 400 μ L 用於 SGLT2)。加入液態閃爍劑並充分混合，用 microBETA (SGLT1) 或得自 Beckman Coulter 公司 (SGLT2) 之液態閃爍計數器測量輻射活性。控制組則係使用不含試驗化合物之攝取緩衝劑。另外，在作為基礎攝取緩衝劑上，係製備包含氯化膽鹼而非 NaCl 之攝取緩衝劑 B。

- 預處理緩衝劑 A：140 mM 氯化膽鹼，2 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES/5 mM Tris, pH 7.4。

- 攝取緩衝劑 B：包含 [¹⁴C] 甲基 α -D-葡萄糖吡喃糖苷之 1 mM 甲基 α -D-葡萄糖吡喃糖苷，140 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES/5 mM Tris, pH 7.4。

- 清洗緩衝劑 C：10 mM 甲基 α -D-葡萄糖吡喃糖苷，140 mM 氯化膽鹼，2 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES/5 mM Tris, pH 7.4。

使用具有足夠的 6 種濃度之試驗化合物，並計算出相對於控制組糖攝取（100%）下，抑制糖攝取 50%之試驗化合物濃度（ IC_{50} 值），以得到 IC_{50} 值。試驗結果示於表 6。

〔表 6〕

| 化合物編號 | SGLT1 (nM) | SGLT2 (nM) |
|-------|------------|------------|
| 1 | 11 | 17 |
| 2 | 32 | 18 |
| 3 | 35 | 65 |
| 4 | 51 | 31 |
| 8 | 65 | 29 |
| 9 | 175 | 29 |
| 10 | 51 | 23 |
| 11 | 59 | 34 |
| 12 | 113 | 48 |
| 14 | 49 | 21 |
| 17 | 79 | 25 |
| 19 | 302 | 101 |
| 20 | 382 | 164 |
| 21 | 75 | 34 |
| 22 | 37 | 12 |
| 23 | 19 | 19 |
| 24 | 37 | 25 |
| 25 | 64 | 20 |
| 26 | 52 | 15 |
| 27 | 54 | 15 |
| 28 | 64 | 18 |
| 29 | 75 | 17 |
| 30 | 111 | 13 |
| 31 | 148 | 39 |
| 32 | 245 | 44 |
| 33 | 12 | 11 |
| 34 | 49 | 10 |
| 35 | 83 | 34 |
| 36 | 94 | 34 |

另外，相較於控制組，試驗化合物在 100 nM 濃度之糖攝取抑制率示於表 7。

〔表 7〕

| 化合物編號 | SGLT1在100nM之抑制% | SGLT2在100nM之抑制% |
|-------|-----------------|-----------------|
| 38 | 89 | 83 |
| 39 | 80 | 83 |
| 40 | 79 | 89 |
| 41 | 78 | 86 |
| 42 | 78 | 87 |
| 43 | 77 | 86 |
| 45 | 75 | 80 |
| 46 | 74 | 91 |
| 47 | 73 | 89 |
| 48 | 73 | 87 |
| 49 | 73 | 81 |
| 50 | 71 | 77 |
| 51 | 71 | 84 |
| 52 | 71 | 84 |
| 53 | 70 | 74 |
| 54 | 79 | 73 |
| 55 | 69 | 69 |
| 56 | 68 | 77 |
| 57 | 68 | 51 |
| 59 | 67 | 86 |
| 60 | 66 | 91 |
| 61 | 65 | 95 |
| 62 | 65 | 79 |
| 63 | 63 | 81 |
| 64 | 62 | 76 |
| 65 | 62 | 76 |
| 66 | 62 | 83 |
| 67 | 61 | 82 |
| 68 | 60 | 83 |
| 69 | 60 | 83 |
| 70 | 59 | 83 |
| 71 | 59 | 86 |
| 123 | 78 | 87 |
| 124 | 71 | 79 |
| 125 | 68 | 90 |
| 132 | 90 | 90 |
| 137 | 71 | 79 |
| 138 | 65 | 84 |
| 143 | 66 | 80 |

試驗例 2

鏈佐黴素糖尿病模型鼠中血糖增加之抑制功效之確認
研究

(1) 製備糖尿病模型鼠

7 星期大之 SD/IGS 鼠 (得自 CHARLES RIVER LABORATORIES 日本公司, 公鼠) 禁食約 16 小時。這些鼠在醚麻醉下經由尾巴靜脈投服 50 mg/kg 鏈佐黴素 (STZ) , 以製得糖尿病模型鼠。同樣地, 在醚麻醉下經由尾巴靜脈投服包含 1.25 mmol/L 檸檬酸之 1 mL/kg 生理食鹽水, 以製得正常控制鼠。投服 STZ 或 1.25 mmol/L 檸檬酸生理食鹽水之一星期後 (鼠 8 星期大) , 鼠進行口服葡萄糖耐受性試驗。

(2) 口服葡萄糖耐受性試驗

鼠禁食約 16 小時後, 藥劑處理組口服懸浮於 0.5% 羧甲基纖維素 (CMC) 水溶液的藥劑, 控制組僅口服 0.5% CMC 水溶液。投服 5 分鐘後, 每隻鼠口服葡萄糖溶液 (2 g/kg) , 在 5 個時間點收集血液: 投服前 (0 時間) , 及在口服後 0.25、0.5、1 及 2 小時。

鼠每隻在醚麻醉下用肝素塗覆之血液收集管自眼窩靜脈收集血液並加以離心, 然後將血漿分離。血漿中葡萄糖濃度用 Wako Pure Chemical Industries 有限公司之葡萄糖 CII 試驗 Wako 加以測定。藉由梯形規則根據藥劑處理組從 0 時間至 1 小時之血糖含量計算血糖含量增加之抑制功效的強度、血糖含量曲線 (AUC) 下之面積。從 AUC 減去之基礎值係用於描述為血糖含量增加量 (ΔAUC) 下之面積的強度, 及描述為自控制組 ΔAUC 之減少率之強度。

結果示於表 8。

[表 8]

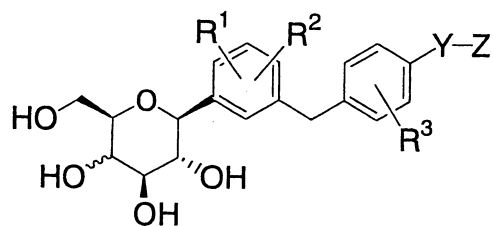
| 化合物 編號 | STZ 鼠 -OGTT(2g/kg) |
|-----------|---|
| | 抑制% Δ AUC0-1h(mgh/dL) @1mg/kg |
| 1 | 41.7 |
| 2 | 51.6 |
| 3 | 63.9 |
| 4 | 51.0 |
| 8 | 45.1 |
| 11 | 69.3 |
| 9 | 50.1 |
| 10 | 67.8 |
| 12 | 48.8 |

本發明提供用於糖尿病之預防或治療藥劑，該藥劑包括 C-苯基糖醇化合物作為活性成份，C-苯基糖醇化合物不僅具有抑制消化道吸收葡萄糖之作用亦具有促進葡萄糖排泄至尿液之作用，其係藉由抑制鈉依賴性葡萄糖共轉運劑 1 (SGLT1) 在小腸上皮之表現及鈉依賴性葡萄糖共轉運劑 2 (SGLT2) 在腎中之表現而達成。

五、中文發明摘要

發明之名稱：C-苯基糖醇化合物

本發明提供一種新穎 C-苯基糖醇化合物，其係藉由抑制 SGLT1 及 SGLT2 二者之活性，因而可抑制吸收葡萄糖之作用及促進葡萄糖排泄至尿液之作用，所以可用作糖尿病之預防或治療藥劑。所提供之下式 (I) 之 C-苯基糖醇化合物或其藥學上可接受鹽或其水合物：



(I)

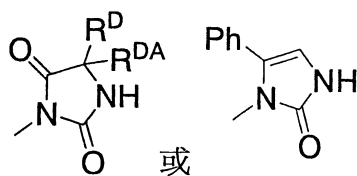
其中 R¹ 及 R² 係相同或不同，且示氫原子、羥基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或鹵素原子，

R³ 為氫原子、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或鹵素原子，

Y 為 C₁₋₆ 伸烷基、-O-(CH₂)_n- (n 為 1 至 4 之整數) 或 C₂₋₆ 伸烯基，惟當 Z 為 -NHC(=NH)NH₂ 或

-NHCON(R^B)R^C 時，n 不為 1，

Z 為 -CONHR^A、-NHC(=NH)NH₂ 或 -NHCON(R^B)R^C，

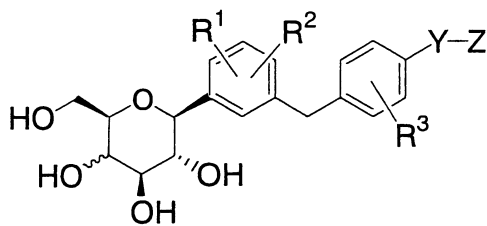


或

六、英文發明摘要

發明之名稱： C-PHENYL GLYCITOL COMPOUND

Provided is a novel C-phenyl glycitol compound that may serve as a prophylactic or therapeutic agent for diabetes by inhibiting both SGLT1 activity and SGLT2 activity, thereby exhibiting a glucose absorption suppression action and a urine glucose excretion action. A C-phenyl glycitol compound represented by Formula (I) below or a pharmaceutically acceptable salt thereof or a hydrate thereof



(I)

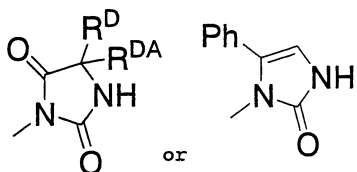
wherein R^1 and R^2 are the same or different and represent a hydrogen atom, a hydroxyl group, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group or a halogen atom,

R^3 is a hydrogen atom, a C_{1-6} alkyl group, a C_{1-6} alkoxy group or a halogen atom,

Y is a C_{1-6} alkylene group, $-O-(CH_2)_n-$ (n is an integer of 1 to 4) or a C_{2-6} alkenylene group, provided that when Z

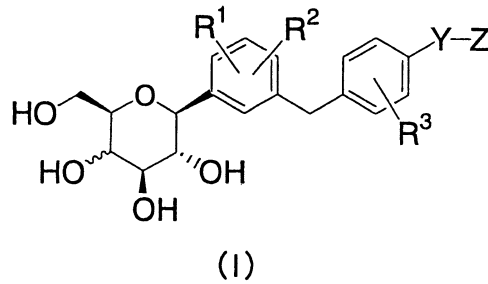
is $-NHC(=NH)NH_2$ or $-NHCON(R^B)R^C$, n is not 1,

Z is $-CONHR^A$, $-NHC(=NH)NH_2$ or $-NHCON(R^B)R^C$,



十、申請專利範圍

1. 一種下式 (I) 之 C-苯基糖醇化合物或其藥學上可接受鹽或其水合物，



其中

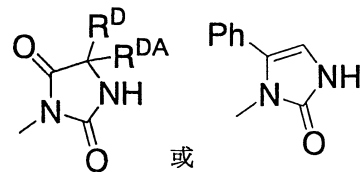
R^1 及 R^2 係相同或不同，且示氫原子、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或鹵素原子，

R^3 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或鹵素原子，

Y 為 C_{1-6} 伸烷基、 $-O-(CH_2)_n-$ (n 為 1 至 4 之整數) 或 C_{2-6} 伸烯基，惟當 Z 為 $-NHC(=NH)NH_2$ 或

$-NHCON(R^B)R^C$ 時，n 不為 1，

Z 為 $-CONHR^A$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 或 $-NHCON(R^B)R^C$ ，



其中

R^A 為經選自羥基、胺基及胺甲醯基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基，

R^B 為

(1) 氫原子，

- (2) 為可經選自族 A 之 1 至 3 個取代基取代之 C₁₋₆ 烷基，
- (3) 為可經選自羥基及 C₁₋₆ 羥烷基之 1 至 3 個取代基取代之 C₃₋₁₂ 環烷基，
- (4) 3 至 12-員雜環烷基或可部份飽和之 5 至 13-員雜芳基，各包含選自 O、N、S、SO₂、CO 及 NR¹⁰ (R¹⁰ 為氫原子、C₁₋₆ 烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基、或 C₂₋₆ 烷氧基羰基) 之 1 至 3 個環組成原子，且可經選自羥基及 C₁₋₆ 羥烷基之 1 至 3 個取代基取代，或
- (5) C₆₋₁₃ 芳基，其可部份飽和且可經選自羥基、C₁₋₆ 烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷基磺醯基之 1 或 2 個取代基取代，各取代基可經羥基取代，

其中

族 A 由如下組成：

鹵素原子、羥基、可經羥基取代之 C₁₋₆ 烷氧基、羰基、C₂₋₆ 烷氧基羰基、胺甲醯基、胺基、C₁₋₆ 烷胺基、二-C₁₋₆ 烷胺基、C₂₋₆ 醯胺基、可經羥基取代之 C₁₋₆ 烷硫基、苯氧基、

可經選自族 B 之 1 至 3 個取代基取代之苯基 (族 B 由如下組成：羥基、鹵素原子、C₁₋₆ 烷氧基、可經羥基取代之 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷硫基、噻吩基、可經羥基或 C₁₋₆ 羥烷基取代之苯硫基、及可經羥基或 C₁₋₆ 羥烷基取代之 N-哌啶基)、

可經選自羥基及 C₁₋₆ 羥烷基之 1 至 3 個取代基取代之 C₃₋₁₂

環烷基、

3 至 12-員雜環烷基或可部份飽和之 5 至 13-員雜芳基，各包含選自 O、N、S、SO₂、CO 及 NR¹⁰（R¹⁰ 為氫原子、C₁₋₆ 烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基、或 C₂₋₆ 烷氧基羰基）之 1 至 3 個環組成原子，且可經選自羥基及 C₁₋₆ 羥烷基之 1 至 3 個取代基取代，及

-CONR^{B1}R^{B2}，其中 R^{B1} 及 R^{B2} 一起與所連接之氮原子形成 5 至 6 員雜環烷基，其可包含氧原子、氮原子或硫原子為另一環組成原子，且可經選自如下之 1 或 2 個取代基取代：可經羥基取代之 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烷氧基羰基及苯基-C₁₋₆ 烷基，

R^C 為

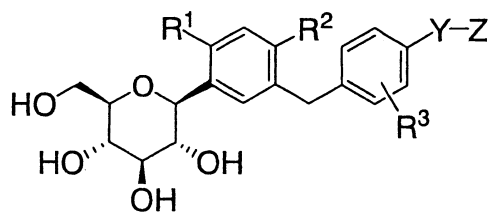
氫原子、C₁₋₆ 烷基（其可經選自羥基、二-C₁₋₆ 烷胺基、C₂₋₆ 烷氧基羰基及 C₁₋₆ 烷氧基之 1 或 2 個取代基取代）、或可經羥基取代之 C₃₋₁₂ 環烷基，及

R^B 及 R^C 一起與所連接之氮原子形成 3 至 12 員雜環烷基或可部份飽和之 5 至 13 員雜芳基，各可包含選自 O、N、NR¹¹、S、SO₂ 及 CO 之 1 或 2 個環組成原子，且可經選自如下之 1 或 2 個取代基取代：羥基、C₂₋₆ 烷氧基羰基、胺甲醯基、C₂₋₆ 醯基（C₁₋₆ 烷基）胺基、二-C₁₋₆ 烷胺基羰基、吡咯烷基、N-嗎啉基、吡咯烷-1-基-羰基、C₁₋₆ 烷基（可經選自羥基、吡咯烷-1-基、苯基及 C₂₋₆ 烷氧基羰基之 1 至 3 個取代基取代）、及苯基（可經選自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基及鹵素原子之 1 至 3 個取代基取代），

其中 R^{11} 為氫原子、 C_{2-6} 醯基、可經羥基取代之苯基、吡啶基、呋喃基羰基、氧雜環戊烷基羰基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、或可經選自如下之 1 或 2 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基：羥基、苯基、二- C_{1-6} 烷基胺基、嗎啉基及吡咯烷-1-基-羰基，以及

R^D 為氫原子或可經選自如下之 1 或 2 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基：羥基、 C_{3-12} 環烷基、可經羥基取代之苯基、吡啶基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、咪唑基及 1-苄基咪唑基，及 R^{DA} 為氫原子或 C_{1-6} 烷基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之 C-苯基糖醇化合物，其為下式 (II) 所示之 C-苯基糖醇化合物或其藥學上可接受鹽或其水合物，



(II)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、Y 及 Z 係與申請專利範圍第 1 項所定義的相同。

3. 如申請專利範圍第 2 項之 C-苯基糖醇化合物，或其藥學上可接受鹽或其水合物，其中 R^1 為氫原子、羥基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基，及 R^2 為 C_{1-4} 烷基或鹵素原子。

4. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之 C-苯基糖醇化合物，或其藥學上可接受鹽或其水合物，其中 R^3 為氫原子。

5. 如申請專利範圍第 3 或 4 項之 C-苯基糖醇化合物，或其藥學上可接受鹽或其水合物，其中 Y 為 C₁₋₆ 伸烷基或 -O-(CH₂)_n- (n 為 2 至 4 之整數)，Z 為 -NHCON(R^B)R^C，其中 R^B 及 R^C 係如申請專利範圍第 1 項所定義。

6. 如申請專利範圍第 3 或 4 項之 C-苯基糖醇化合物，或其藥學上可接受鹽或其水合物，其中 Y 為 C₁₋₆ 伸烷基或 -O-(CH₂)_n- (n 為 2 至 4 之整數)，Z 為 -NHCON(R^B)R^C，其中 R^B 為

- (1) 可經選自族 A 之 1 至 3 個取代基取代之 C₁₋₆ 烷基，
- (2) 可經選自羥基及 C₁₋₆ 羥烷基之 1 至 3 個取代基取代之 C₃₋₁₂ 環烷基，
- (3) 3 至 12-員雜環烷基或可部份飽和之 5 至 13-員雜芳基，各包含選自 O、N、S 及 NR¹⁰ (R¹⁰ 為氫原子、C₁₋₆ 烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基、或 C₂₋₆ 烷氧基羰基) 之 1 至 3 個環組成原子，且可經選自羥基及 C₁₋₆ 羥烷基之 1 至 3 個取代基取代，或
- (4) 6 至 13 員芳基，其可部份飽和且可經選自羥基、C₁₋₆ 烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基及 C₁₋₆ 烷基磺醯基之 1 或 2 個取代基取代，各取代基可經羥基取代，

其中

族 A 由如下組成：

鹵素原子、羥基、可經羥基取代之 C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烷氧基羰基、胺甲醯基、二-C₁₋₆ 烷胺基、可經羥基取代之 C₁₋₆ 烷硫基、苯氧基、噻吩基、苯並噻吩基、呋喃基、

可經選自如下之 1 至 3 個取代基取代之苯基：羥基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷氧基、可經羥基取代之 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、可經羥基或 C_{1-6} 羥烷基取代之苯硫基、及可經羥基或 C_{1-6} 羥烷基取代之哌啶基，

可經選自羥基及 C_{1-6} 羥烷基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{3-12} 環烷基，

3 至 12-員雜環烷基，其包含選自 O、N、S 及 NR^{10} (R^{10} 為氫原子、 C_{1-6} 烷基、苯基- C_{1-6} 烷基、或 C_{2-6} 烷氧基羰基) 之 1 至 3 個環組成原子，且可經選自羥基及 C_{1-6} 羥烷基之 1 至 3 個取代基取代，及

4- C_{1-6} 烷基哌啶-1-基羰基，

R^C 為氫原子，及

R^B 及 R^C 一起與所連接之氮原子形成可經吡咯烷基取代之哌啶基、或經二- C_{1-6} 烷胺基或吡咯烷-1-基取代之 C_{1-6} 烷基、或硫嗎啶基或十氫異喹啶基。

7. 如申請專利範圍第 2 至 4 項中任一項之 C-苯基糖醇化合物，或其藥學上可接受鹽或其水合物，

其中

Y 為 C_{1-6} 伸烷基，

Z 為 $-CONHR^A$ ，

其中

R^A 為經選自羥基及胺甲醯基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基。

8. 如申請專利範圍第 2 至 4 項中任一項之 C-苯基糖

醇化合物，或其藥學上可接受鹽或其水合物，

其中

Y 為 C₁₋₆ 伸烷基，及

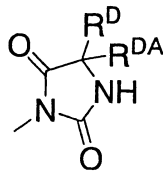
Z 為 -NHC(=NH)NH₂。

9. 如申請專利範圍第 2 至 4 項中任一項之 C-苯基糖醇化合物，或其藥學上可接受鹽或其水合物，

其中

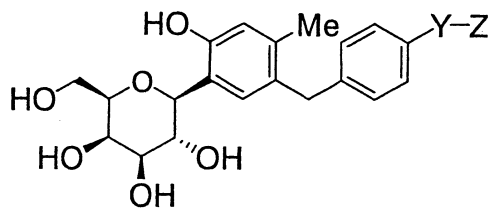
Y 為 C₁₋₆ 伸烷基，及

Z 為



R^D 為經 C₃₋₁₂ 環烷基或苯基取代之 C₁₋₆ 烷基，R^{DA} 為氫原子或 C₁₋₆ 烷基。

10. 如申請專利範圍第 1 項之 C-苯基糖醇化合物，其為下式 (III) 所示 C-苯基糖醇化合物或其藥學上可接受鹽或其水合物，



(III)

其中

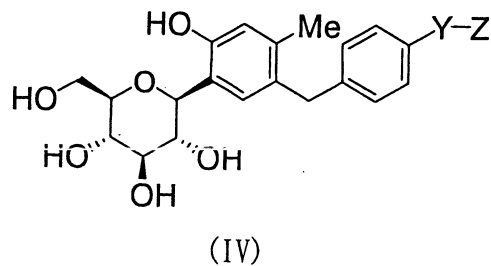
Y 為 C₁₋₆ 伸烷基，及

Z 為 -CONHR^A，

其中

R^A 為經選自羥基及胺甲醯基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基。

11. 如申請專利範圍第 1 項之 C-苯基糖醇化合物，其為下式 (IV) 所示 C-苯基糖醇化合物或其藥學上可接受鹽或其水合物，



其中

Y 為 C_{1-6} 伸烷基，及

Z 為 $-\text{CONHR}^{A1}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHCOR}^{B1}$ ，

其中

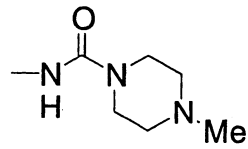
R^{A1} 為經選自羥基、胺基及胺甲醯基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基，及

R^{B1} 為可經 1 至 3 個羥基取代之 C_{1-6} 烷胺基、或 4- C_{1-6} 烷基哌嗪-1-基-羰基、或 4- C_{1-6} 烷基哌嗪-1-基。

12. 如申請專利範圍第 11 項之 C-苯基糖醇化合物，或其藥學上可接受鹽或其水合物，其中，

Y 為 C_{1-6} 伸烷基，及

Z 為 $-\text{CONHR}^{A1}$ 或 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ ，或



其中

R^{A1} 為經選自羥基、胺基及胺甲醯基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基。

13. 如申請專利範圍第 11 項之 C-苯基糖醇化合物，或其藥學上可接受鹽或其水合物，其中

Y 為 C_{1-6} 伸烷基，及

Z 為 $-CONHR^{A1}$ ，

其中 R^{A1} 為經選自羥基、胺基及胺甲醯基之 1 至 3 個取代基取代之 C_{1-6} 烷基。

14. 如申請專利範圍第 11 項之 C-苯基糖醇化合物，或其藥學上可接受鹽或其水合物，其中

Y 為 C_{1-6} 伸烷基，及

Z 為 $-NHC(=NH)NH_2$ 。

15. 如申請專利範圍第 11 項之 C-苯基糖醇化合物，或其藥學上可接受鹽或其水合物，其中

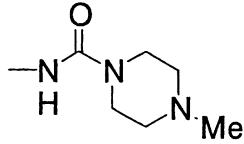
Y 為 C_{1-6} 伸烷基，及

Z 為 $-CONHR^{B1}$ (其中 R^{B1} 為經 1 至 3 個羥基取代之 C_{1-6} 烷胺基、或 4- C_{1-6} 烷基哌嗪-1-基-羰基、或 4- C_{1-6} 烷基哌嗪-1-基)。

16. 如申請專利範圍第 11 項之 C-苯基糖醇化合物，或其藥學上可接受鹽或其水合物，其中

Y 為 C₁₋₆ 伸烷基，及

Z 為



17. 一種藥學製劑，其包括作為活性成分之如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之 C-苯基糖醇化合物或其藥學上可接受鹽或其水合物。

18. 如申請專利範圍第 17 項之藥學製劑，其為鈉依賴性葡萄糖共轉運劑 1 (SGLT1) 活性及鈉依賴性葡萄糖共轉運劑 2 (SGLT2) 活性之抑制劑。

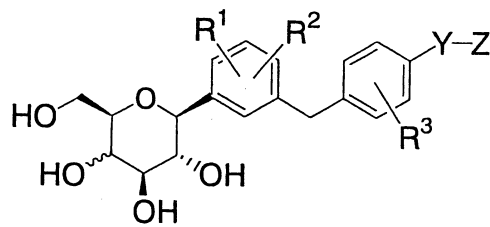
19. 如申請專利範圍第 17 項之藥學製劑，其為糖尿病之預防或治療藥劑。

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：無

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)