

一、本案已向

國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
德國 DE	2002/12/12	10258008.1	有

二、主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主

日期：

四、有

寄存國家：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

寄存號碼：

無

熟習該項技術者易於獲得, 不須寄存。



五、發明說明 (1)

發明所屬之技術領域

本發明係關於經取代之雜環氟糖苷衍生物，其生理上可耐受之鹽類與具生理上功能之衍生物。

5

先前技術

多種具有 SGLT 功能之物質已被文獻揭露。所有這些結構的模型為天然物根皮苷(phlorizin)。由此推衍出幾類如下列財產權描述者：

- Tanabe 的苯丙酮糖苷(WO 0280936, WO 0280935, JP 2000080041 與 EP 850948)
- Kissei 的 2-(葡萄吡喃糖基氧基)苄基苯(WO 0244192, WO 0228872 與 WO 0168660)
- 15 - Kissei 與 Ajinomoto 的葡萄吡喃糖基氧基吡啶(WO 0268440, WO 0268439, WO02 36602 與 WO 0116147)
- Bristol-Myers Squibb 的 O-葡萄糖苷苯醯胺(WO 0174835 與 WO 01744834)
- Bristol-Myers Squibb 的 C-芳基葡萄糖苷(WO 20 0127128 與 US 2002137903)

所有已知的結構均包含葡萄糖作為非常重要的結構元素。

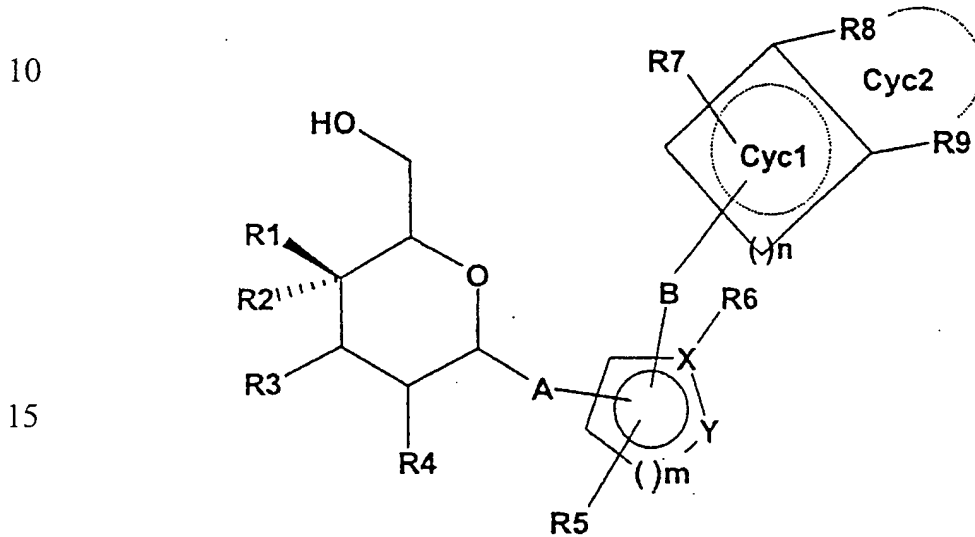
發明內容

五、發明說明 (2)

本發明係基於提供一可能預防第 1 型及第 2 型糖尿病的新穎化合物之目的。吾人現驚異地發現雜環氟糖苷衍生物升高 SGLT 上之效應。因此這些化合物特別適於

5 預防及治療第 1 型及第 2 型糖尿病。

本發明因此有關於式 I 之化合物



其中之意義為

R1 與 R2 各自獨立為 F, H 或 R1 或 R2 其中之一為 OH ;

五、發明說明(3)

- R3 OH 或 F，其中 R1、R2、R3 至少有一必須為 F；
- R4 OH；
- A O、NH、CH₂、S 或一鍵；
- 5 X C、O、S 或 N，其中當 Y 為 O 或 S 時，X 必須為 C；
- Y N、O 或 S；
- m 數字 1 或 2；
- R5 氫、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、
- 10 CN、COOH、CO(C₁-C₆)-烷基、COO(C₁-C₆)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₆)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-
- 15 烷基、苯基、苄基、(C₁-C₆)-烷氧基羧基，其烷基、烷氧基、烯基或炔基上的一個、多於一個或全部氫可能被氟取代；
- SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂、S-(C₁-C₆)-烷基、S-(CH₂)₀-苯基、SO-(C₁-C₆)-烷基、SO-(CH₂)₀-苯基、
- 20 SO₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-(CH₂)₀-苯基，其中 0 可為 0-6，其中苯環可被一至三次經 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH-

五、發明說明 (4)

(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 所取代；

5

或當 Y 為 S，R₅ 與 R₆ 一起與 C 原子結合形成苯基；

R₆

選擇性為 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烯基、(C₃-C₆)-環烷基、或可選擇性經鹵素或(C₁-C₆)-烷基取代之苯基；

B

10

(C₀-C₁₅)-烷二基，該烷二基之一或多個碳原子可能各自獨立地被 -O-、-(C=O)-、-CH=CH-、-C≡C-、-S-、-CH(OH)-、-CHF-、-CF₂-、-(S=O)-、-(SO₂)-、-N((C₁-C₆)-烷基)-、-N((C₁-C₆)-烷基-苯基)-或 -NH- 所置換；

15 n

0 至 4 之數字；

Cycl

一 3 至 7 員飽和、部份飽和或不飽和環，其中 1C 原子可被 O、N 或 S 置換；

R₇、R₈、R₉ 氫、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、

20

CN、COOH、COO(C₁-C₆)-烷基、CO(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₈)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基，其烷基、烷氧基、烯基或炔基上的一

五、發明說明(5)

個、多於一個或全部氫可能被氟取代；

SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂、S-(C₁-C₆)-烷基、S-(CH₂)_o-苯基、SCF₃、SO-(C₁-C₆)-烷基、SO-(CH₂)_o-苯基、SO₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-(CH₂)_o-苯基，其中 o 可為 0-6，其中苯基可被至多二次經 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂ 所取代；

10 NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、NH(C₁-C₇)-醯基、苯基、O-(CH₂)_o-苯基，其中 o 可為 0-6，其中苯基可被一至三次經 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、(C₁-C₈)-烷氧基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 所取代；

或

20 R8 與 R9 一起與 C 原子結合形成 5 至 7 員飽和、部份飽和或完全不飽和 Cyc2 環，其中 1 或 2 個 C 原子可被 O、N 或 S 置換，及 Cyc2 可選擇性經 (C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₅)-烯基、(C₂-C₅)-炔基取代，其中每一 CH₂ 基團可被 O 置換，或經氫、F、Cl、OH、CF₃、NO₂、

五、發明說明 (6)

CN、COO(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、
CONH(C₁-C₄)-烷基、OCF₃ 所取代；

及其醫藥上可接受之鹽類。

A、B 與 R5 所連接之環可被無限制地選擇。本發明
5 包含所有式 I 之結果化合物。

適合之包含 X 與 Y 的中央構築部分之雜環包括：噻吩、呋喃、吡咯、吡唑、異噁唑與異噻唑，較佳為噻吩、吡唑與異噁唑。尤佳之式 I 化合物為以包含噻吩或吡唑作為中央構築部分者。

10 較佳之式 I 化合物為具有下列意義者：

R1 與 R2 各自獨立為 F、H 或 R1 或 R2 其中之一為
OH，其中 R1 與 R2 至少有一必須為 F；

R3 OH；

R4 OH；

15 A O 或 NH；

X C、O 或 N，其中當 Y 為 S 時，X 必須為 C；

Y S 或 N；

m 數字 1 或 2；

20 R5 氫、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、
CN、COOH、CO(C₁-C₆)-烷基、COO(C₁-
C₆)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、
CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-
C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₆)-烷氧基、
HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-

五、發明說明(7)

- 5 烷基、苯基、苄基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、
SO-(C₁-C₆)-烷基，其烷基或烷氧基上的一
個、多於一個或全部氫可能被氟取代；或
當 Y 為 S，R₅ 與 R₆ 一起與 C 原子結合形
成苯基；
- 10 R₆ 選擇性為 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烯基、
(C₃-C₆)-環烷基、或可選擇性經鹵素或(C₁-
C₄)-烷基取代之苯基；
- B (C₀-C₁₅)-烷二基，該烷二基之一或多個碳原
子可各自獨立地被-O-、-(C=O)-、-CH=CH-
、-C≡C-、-S-、-CH(OH)-、-CHF-、-CF₂-、-
15 (S=O)-、-(SO₂)-、-N((C₁-C₆)-烷基)-、-
N((C₁-C₆)-烷基-苯基)-或-NH-所置換；
- n 0 至 4 之數字；
- 20 Cycl 一 3 至 7 員飽和、部份飽和或不飽和環，其
中 1C 原子可被 O 或 S 置換；
- R₇、R₈、R₉ 氫、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、
CN、COOH、COO(C₁-C₆)-烷基、CO(C₁-
C₄)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、
CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-
C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₈)-烷氧基、
HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-
烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、SCF₃、SO-(C₁-C₆)-
烷基，其烷基或烷氧基上的一個、多於一個

五、發明說明(8)

或全部氫可能被氟取代；

或

- 5 R8 與 R9 一起與 C 原子結合形成 5 至 7 員飽和、部份飽和或完全不飽和 Cyc2 環，其中 1 或 2 個 C 原子可被 N、O 或 S 置換，及 Cyc2 可選擇性經 (C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₅)-烯基、(C₂-C₅)-炔基取代，其中每一 CH₂ 基團可被 O 置換，或經 H、F、Cl、OH、CF₃、NO₂、CN、COO(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、
- 10 CONH(C₁-C₄)-烷基、OCF₃ 所取代。

更佳之式 I 化合物為其中糖基團為 beta-連結且糖基團之 2、3 與 5 位置具有 D-gluco 構型。

特佳之式 I 化合物為取代基 A 與 B 占據相鄰位置(鄰位)者。

- 15 特佳之式 I 化合物為具有下列意義者：

R1 與 R2 各自獨立為 F、H 或 R1 或 R2 其中之一為 OH，其中 R1 與 R2 至少有一必須為 F；

R3 OH；

R4 OH；

20 A O；

X C、O 或 N，其中當 Y 為 S 時，X 必須為 C；

Y S 或 N；

m 數字 1；

R5 氫、(C₁-C₅)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、HO-

五、發明說明 (9)

- (C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基、F、Cl、CF₃、OCF₃、OCH₂CF₃、(C₁-C₄)-烷基-CF₂、苯基、苄基、(C₁-C₄)-烷基羧基、(C₂-C₄)-烯基、(C₂-C₄)-炔基、COO-(C₁-C₄)-烷基；或
- 5 當 Y 為 S，R₅ 與 R₆ 一起與 C 原子結合形成苯基；
- R₆ 選擇性為 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烯基、(C₃-C₆)-環烷基、或可選擇性經鹵素或(C₁-C₄)-烷基取代之苯基；
- 10 B (C₁-C₄)-烷二基，該烷二基之一或多個碳原子可各自獨立地被-(C=O)-、-CH(OH)-、-CO-NH-、-CHF-、-CF₂-、-O-所置換；
- n 2 或 3 之數字；
- 15 Cycl 一不飽和 5 或 6 環，其中 1C 原子可被 O 或 S 置換；
- R₇、R₈、R₉ 為氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷氧基、S-(C₁-C₄)-烷基、SCF₃、F、Cl、Br、I、OCF₃、OCH₂CF₃、OH、HO-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基，或
- 20 R₈ 與 R₉ 一起形成 -CH=CH-O-、-CH=CH-S-、-CH=CH-CH=CH-，其可選擇性經(C₁-C₄)-烷氧基或-O-(CH₂)_p-O-且 p=1 或 2 所取代且
- R₇ 為氫。

五、發明說明 (10)

非常特佳之式 I 化合物為具有下列意義者：

- R1 與 R2 為 H 或 F，其中 R1 與 R2 至少有一必須為 F；
- R3 為 OH；
- 5 R4 為 OH；
- A 為 O；
- X 為 C 且 Y 為 S；
- X 為 O 且 Y 為 N；
- X 為 N 且 Y 為 N；
- 10 m 為數字 1；
- R5 為氫、CF₃、(C₁-C₆)-烷基，或當 Y 為 S，
R5 與 R6 一起與 C 原子結合形成苯基；
- R6 選擇性為 H、(C₁-C₄)-烷基或苯基；
- B 為 -CH₂-、-C₂H₄-、-C₃H₆-、-CO-NH-CH₂- 或 -
15 CO-CH₂-CH₂-；
- n 為 2 或 3 之數字；
- Cycl 為一不飽和 5 或 6 環，其中 1C 原子可被 S
置換；
- R7、R8、R9 為氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、S-
20 (C₁-C₄)-烷基、SCF₃、F、Cl、Br、I、
OCF₃，或
- R8 與 R9 一起形成 -CH=CH-O-、-CH=CH-CH=CH-，
其可選擇性經 (C₁-C₄)-烷氧基所取代，且
- R7 為氫。

五、發明說明 (11)

更非常特佳之式 I 化合物為具有下列意義者：

- R1 與 R2 為 H 或 F，其中 R1 與 R2 至少有一必須為 F；
- R3 為 OH；
- 5 R4 為 OH；
- A 為 O；
- X 為 C 且 Y 為 S 或
- X 為 N 且 Y 為 N；
- m 為數字 1；
- 10 R5 為氫、(C₁-C₄)-烷基或 CF₃，或當 Y 為 S，
R5 與 R6 一起與 C 原子結合形成苯基；
- R6 選擇性為 H 或 (C₁-C₄)-烷基；
- B 為 -CH₂- 或 -CO-NH-CH₂-；
- n 為 2 或 3 之數字；
- 15 Cycl 為一苯基或噻吩基；
- R7 為氫、甲氧基、F、Cl、Br、I、OCF₃；
- R8、R9 為氫或 Cl 或
- R8 與 R9 一起與碳原子形成一可選擇性經甲氧基取代之苯基或咪喃，且
- 20 R7 為氫。

取代基 A 或 B 之一之連結特佳為發生於相鄰於 Y 之位置。

其他可被提及之非常特佳之化合物為 Y 為 S 且其中 R1 為 H 與 R2 為 F 者。

五、發明說明 (12)

本發明係關於式 I 化合物之消旋物、消旋混合物及純鏡像異構物與非鏡像異構物及其混合物。

R4、R5、R6、R7、R8 與 R9 中之烷基基團可為直鏈或支鏈者。鹵素意指 F、Cl、Br、I，較佳為 F 或 Cl。

- 5 醫藥上可接受之混合物為，因為其對水之溶解度大於其起始或鹼式化合物，故特別適合於醫藥應用。此鹽類須含有醫藥上可接受之陰離子或陽離子。適合之本發明化合物的醫藥上可接受之酸加成鹽為無機酸鹽如氫氯酸、氫溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、硫酸及有機酸如乙
- 10 酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、甘醇酸、羥乙磺酸、乳酸、乳糖酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲烷磺酸、琥珀酸、對甲苯磺酸與酒石酸。適合之醫藥上可接受之鹼鹽為銨鹽、鹼金屬鹽(如鈉與鉀鹽)、鹼土金屬鹽(如鎂與鈣鹽)與胺丁三醇(2-
- 15 胺基-2-羥基甲基-1,3-丙二醇)、二乙醇胺、離胺酸或乙烯二胺鹽。

醫藥上不可接受之陰離子鹽為例如屬於本發明之結構中之三氟乙酸類似物，其作為製備或純化醫藥上可接受之鹽類及/或作為非治療用途例如體外之應用者。

- 20 此處使用之「生理上功能性衍生物」乙詞指任何生理上可耐受之本發明式 I 化合物，例如一酯類，其可投藥與哺乳類例如人類而可形成(直接或間接)式 I 化合物或其活性代謝物。

生理上功能性衍生物包含本發明化合物之前藥，如

五、發明說明 (13)

描述於例如 H. Okada 等人, Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61。此前藥可於體內被代謝為本發明化合物。這些前藥本身可具有或不具活性。

本發明化合物亦可存在不同的多型性形式, 例如非
5 晶性與結晶性多型性形式。本發明化合物所有的多型性形式屬於本發明之主要架構中以及其為本發明的另一方面。

所有於此下列所稱之「式 I 化合物」係指如前所述的式 I 化合物, 及其鹽類、溶合物與此處描述之生理上
10 功能性衍生物。

式 I 化合物亦可與其他活性成分組合投藥。

達成所欲生物效應的式 I 化合物的必需量取決於許多因素, 例如所選擇之特定化合物、預定用途、投藥方式及患者之臨床狀況。每日劑量一般介於 0.3 毫克至
15 100 毫克(典型者為 3 毫克至 50 毫克)每日及每公斤體重, 例如 3-10 毫克/公斤/天。靜脈劑量可為例如 0.3 毫克至 1.0 毫克/公斤, 其可適於以 10 奈克至 100 奈克每公斤及每分鐘之注射物投藥。為此目的之合適的注射溶液可包含例如自 0.1 奈克至 10 毫克, 典型者為 1 奈克
20 至 10 毫克, 每毫升者。單一劑量可包含例如自 1 毫克至 10 克的活性成分。因此, 注射用玻管可包含例如自 1 至 100 毫克, 且口服投藥之單一劑量調配物, 例如錠劑或膠囊, 可包含 1.0 至 1000 毫克, 典型者為 10 至 600 毫克。於治療上述情況時, 式 I 化合物可以其化合

五、發明說明 (14)

物本身使用之，但其較佳以一伴隨著一可接受之載體之醫藥組成物之形式。當然該載體必須為可接受者，其須可與組成物之其他成分相容且不能對患者之健康造成危害。該載體可為一固體或一液體或二者皆有且化合物較佳調配為單一劑量，例如一錠劑，其可包含 0.05% 至 5 95% 重量之活性成分。其他醫藥上活性物質可類似地存在，包括其他的式 I 化合物。本發明之醫藥組成物可藉已知之醫藥上方法之一而製得，其基本上由混合成分及醫藥上可接受之載體及/或賦形劑所組成。

10 本發明之醫藥組成物係適於口服、直腸、局部、經口(例如舌下)與非經腸給藥(例如皮下、肌肉內、皮內或靜脈)之投藥，雖然大部份適當之投藥方式取決於每一獨立個案之狀況與治療情況及個案中使用式 I 化合物之狀況。塗覆之調配物與塗覆之緩慢-釋放調配物亦屬於 15 本發明的架構中。較佳者為耐酸或胃液之調配物。適合之耐胃液塗覆物包括纖維素醋酸酐酸鹽、聚乙烯基醋酸酐酸鹽、羥基丙基甲基纖維素酞酸鹽與異丁烯酸的陰離子聚合物及甲基異丁烯酸酯。

適於用以口服投藥的醫藥化合物可為分離單位型式 20 如，例如，膠囊、藥包、可吸取之錠劑或錠劑，其每一可包含一定量之式 I 化合物；如粉末或顆粒；如溶液或於水性或非水性液體中的懸浮液；或如一油於水中或水於油中之乳液。這些組成物可，如已敘述者，藉任何適當之包括一將活性成分與載體(其可由一或多個額外成

五、發明說明 (15)

分組成)相互接觸的醫藥方法製備之。組成物一般以單一而均相地將活性成分與一液體及/或極細分離之固體載體混合，其後若需要可將產物成型。因此，例如，一錠劑可藉壓縮或模塑一粉末或顆粒化合物若適當可與一或多額外的成分而製得。壓縮之錠劑可藉將自由流動形式例如粉末或顆粒錠劑化而製得，其中若適合可於一適當機器中與一結合劑、滑動劑、惰性稀釋劑及/或一(或多)表面-活化/分散劑混合。模塑之錠劑可藉模塑化合物而製得，其可於一適當機器中以粉末型式並藉一惰性液體稀釋劑溼潤化。

適於經口(舌下)投藥之醫藥組成物包括可吸取之錠劑，其包含一式 I 化合物與一香味劑，通常為蔗糖與阿拉伯膠或黃耆膠(tragacanth)，與口服藥，其包含一於惰性鹼如白明膠與甘油或蔗糖與阿拉伯膠的化合物。

適於皮下投藥之醫藥組成物包括較佳為式 I 化合物之無菌水性調配物，其較佳為所欲受血者血液之等張者。這些組成物較佳為靜脈投藥，雖然投藥亦可藉皮下、肌肉內或皮內注射為之。這些組成物可較佳藉將化合物與水混合並使結果溶液無菌及與血液等張。本發明之可注射之組成物一般包含 0.1 至 5%重量之活性化合物。

適於直腸投藥之醫藥組成物較佳為單一劑量栓劑之形式。其可將式 I 化合物與一或多種習知之固體載體例如可可奶油混合後經結果混合物成型。

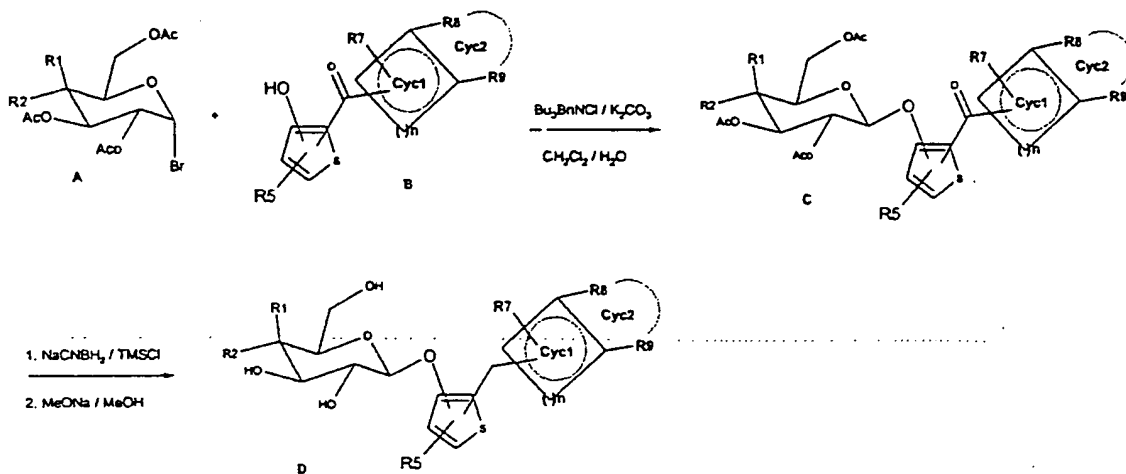
五、發明說明 (16)

適於皮膚局部投藥之醫藥組成物較佳為以軟膏、乳霜、乳液、貼布、噴霧、氣膠或油之型式。可使用之載體較佳為凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、醇類及其二或多種物質之混合。活性成分一般以組成物重量之 0.1 至 5 15% 的濃度存在，例如 0.5 至 2%。

經皮投藥亦為可能者。適於經皮投藥之醫藥組成物可以單一硬膏劑形式使用，其可適於長期接觸患者的表皮。此種硬膏劑適於包含經緩衝之水溶液中之活性成分，適當時可溶於及/或分散於一附著劑或分散於一聚
10 合物。一適當之活性成分濃度為約 1% 至 35%，較佳為約 3% 至 15%。一特別之可能性係藉電傳輸 (electrotransport) 或離子透入 (iontophoresis) 將活性成分釋放，如描述於 *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986)。

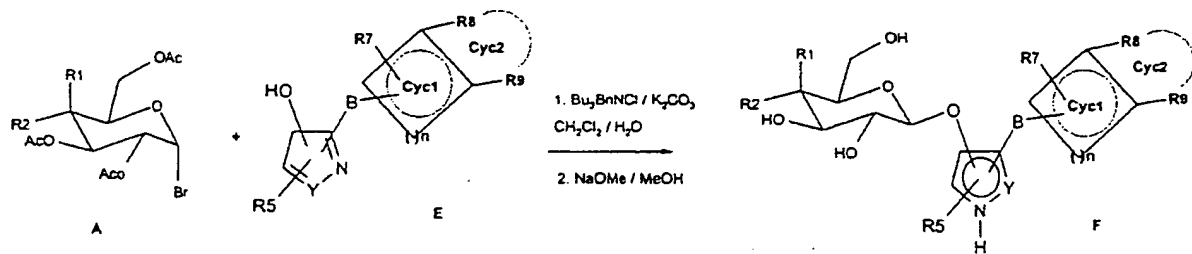
15 本發明亦有關於製備式 I 化合物之方法，其可藉以下反應流程之方法 A、B 及 C 而獲得：

方法 A:

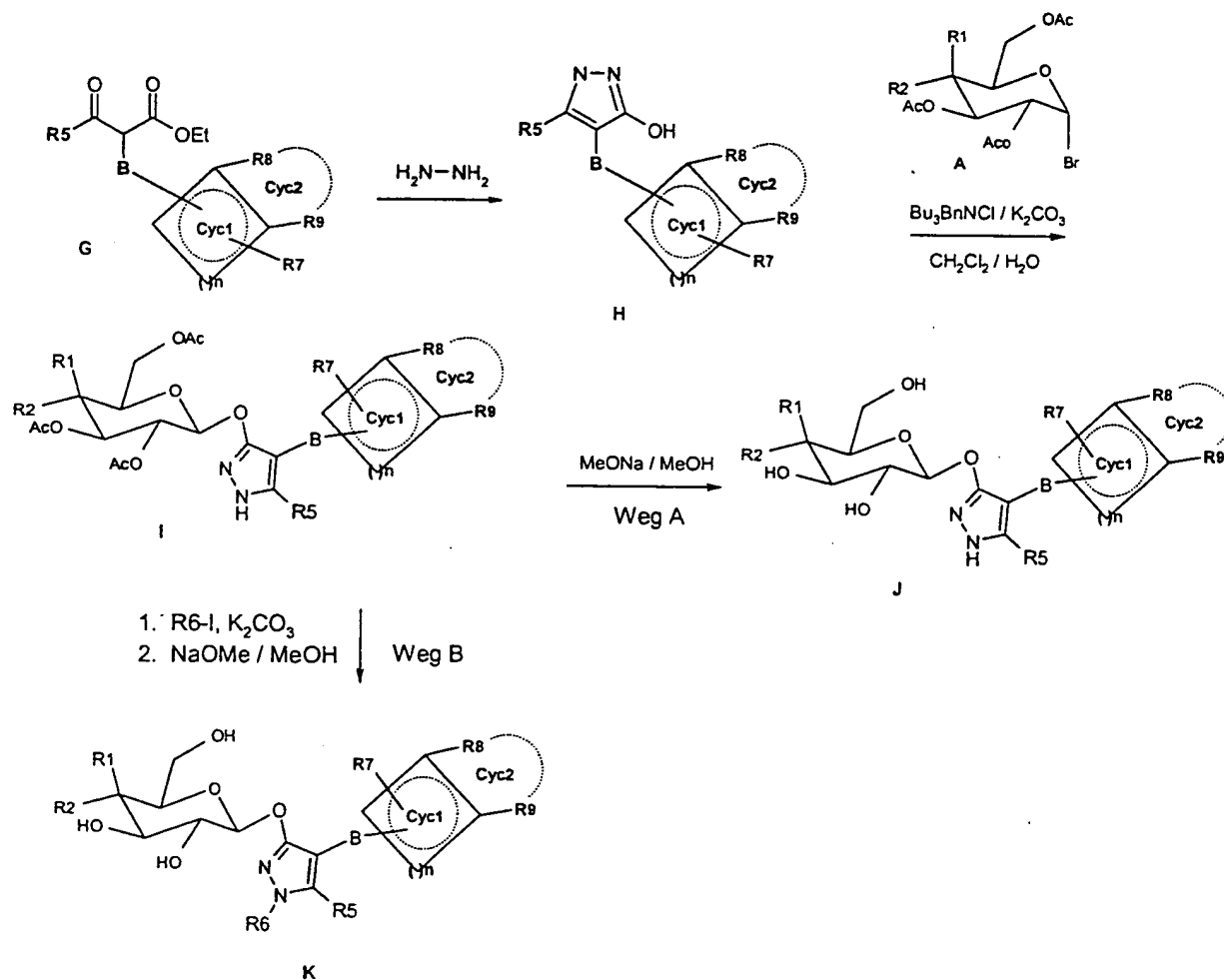


五、發明說明 (17)

方法 B:



方法 C:



五、發明說明 (18)

描述方法 A、B 與 C 之流程係可自我說明且可為熟悉該技藝之工作者所進行。但是，較詳細者係敘明於實驗部份。實例 1 至 31 之化合物係得自於方法 A、B 與 C。其他式 I 化合物可藉對應者或已知之方法製得。

5 式 I 化合物可與其他活性成分組合投藥。

適於組合產物之進一步活性成分為：

Rote Liste 2001，第 12 章所提及之所有抗糖尿病劑。其可與本發明之式 I 化合物組合，尤其是用於協同性改良之效應。活性成分組合之投藥可以分離將活性成分投藥予患者或以具有多種活性成分之組合產物形式存在於一醫藥製劑。大多數如下列舉之活性成分被揭露於 USAN 之 USP 字典與國際藥品名稱，美國藥典，Rockville 2001。

抗糖尿病劑包含胰島素與胰島素衍生物如，例如，15 Lantus® (參照 www.lantus.com) 或 HMR 1964、快速反應之胰島素(參照 US 6,221,633)、GLP-1 衍生物如，例如，揭示於 Novo Nordisk A/S 之 WO 98/08871 者與口服之有效低血糖活性成分。

口服之有效低血糖活性成分包含，較佳為，磺基脲類、二胍類、氯茴苯酸類(meglitinides)、氧雜二偶氮啉二酮類 (oxadiazolidinediones)、硫偶氮啉二酮類 (thiazolidinediones)、糖解酶抑制劑、升糖激素抑制劑、GLP-1 促進劑、鉀通道開啟劑如，例如，揭示於 Novo Nordisk A/S 之 WO 97/26265 及 WO 99/03861 者、

五、發明說明 (19)

胰島素敏化劑、有關刺激糖新生及/或糖解之肝酵素抑制劑、葡萄糖攝取調節子、改變脂質代謝之化合物如抗高脂血活性成分及抗脂血活性成分、減少食物攝取之化合物、PPAR 或 PXR 促進劑與 beta 細胞之對 ATP-依賴之鉀通道作用之活性成分。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與 HNGCoA 還原酶抑制劑如辛伐他汀 (simvastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、普伐他汀 (pravastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、阿伐他汀 (atorvastatin)、西立伐他汀 (cerivastatin)、羅素他汀 (rosuvastatin) 組合投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與膽固醇吸收抑制劑如依替米貝 (ezetimibe)、泰奎賽 (tiqueside)、帕瑪奎賽 (pamaqueside) 組合投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與 PPAR gamma 促進劑如羅西塔松 (rosiglitazone)、皮格塔松 (pioglitazone)、JTT-501、GI 262570 組合投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與 PPAR alpha 促進劑如 GW 9578、GW 7647 組合投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與混合之 PPAR alpha/gamma 促進劑如 GW 1536、AVE 8042、AVE 8134、AVE 0847、AVE 0897 或描述於 WO 00/64888、WO 00/64876、WO 03/20269 者組合投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與一苯氧芳酸 (fibrate) 如非諾貝特 (fenofibrate)、氯苯丁酯

五、發明說明 (20)

(clofibrate)、班那非泊(bezafibrate)組合投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與 MTP 抑制劑如因普立塔派(implitapide)、BMS-201038、R-103757 組合投藥。

- 5 於本發明之一具體例中，式 I 化合物與膽酸吸收抑制劑(參照 US 6,245,744 或 US 6,221,897)如 HMR 1741 組合投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與 CETP 抑制劑如 JTT-705 組合投藥。

- 10 於本發明之一具體例中，式 I 化合物與聚合膽酸吸收劑如考來烯胺(cholestyramine)、考來斯佛蘭(colesevelam)組合投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與 LDL 受體誘發劑(參照 US 6,342,512)如 HMR 1171、HMR 1586 組合

15 投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與 ACAT 抑制劑如阿伐麥布(avasimibe)組合投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與抗氧化劑如 OPC-14117 組合投藥。

- 20 於本發明之一具體例中，式 I 化合物與脂蛋白脂酶抑制劑如 NO-1886 組合投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與 ATP-檸檬酸酯水解酶抑制劑如 SB-204990 組合投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與鯊烯合成酶

五、發明說明 (21)

抑制劑如 BMS-188494 組合投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與脂蛋白拮抗劑如 CI-1027 或菸酸組合投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與脂酶抑制劑
5 如羅氏鮮(orlistat)組合投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與胰島素組合投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與磺基脲如甲
苯磺丁脲(tolbutamide)、格列班脲(glibenclamide)、格列
10 吡嗪(glipizide)或格列美脲(glimepiride)組合投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與雙胍類如美
氟明(metformin)組合投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與美格替耐類
(meglitinide)如瑞格列耐(repaglinide)組合投藥。

15 於本發明之一具體例中，式 I 化合物與硫偶氮啉二
酮類如曲格塔松(troglitazone)、西格塔松(ciglitazone)、
皮格塔松、羅西塔松或揭示於 Reddy 博士研究基金會的
WO 97/41097，尤其是 5-[[4-(3,4-二氫-3-甲基-4-氧基-2-
噻唑啉基甲氧基)苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮組合投藥。

20 於本發明之一具體例中，式 I 化合物與 α -糖解酶抑
制劑如米格列醇(miglitol)或阿卡波糖(acarbose)組合投
藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與一作為 beta
細胞的 ATP-依賴的鉀通道之活性成分如甲苯磺丁脲

五、發明說明 (22)

(tolbutamide)、格列本 (glibenclamide)、格列吡嗪 (glipizide)、格列美脲 (glimepiride) 或瑞格列耐組合投藥。

於本發明之一具體例中，式 I 化合物與多於一種上述化合物如與一磺基脲及美氟明、與一磺基脲及阿卡波糖、瑞格列耐及美氟明、胰島素及一磺基脲、胰島素及美氟明、胰島素及曲格塔松、胰島素及洛伐他汀等組合投藥。

於另一具體例中，式 I 化合物與 CART 調節子(參照
10 「古柯鹼-安非他命-調節之轉錄影響小鼠的能量代謝、焦慮及胃空腹」，Asakawa A.等人，M. :荷爾蒙與代謝研究(2001)，33(9)，554-558)、NPY 拮抗劑，如萘-1-磺酸 {4-[(4-胺基喹啉-2-基胺基)甲基]-環己基甲基} 醯胺；氯化氫 (CGP 71683A)，MC4 促進劑(如 1-胺基-
15 1,2,3,4-四氫萘-2-羧酸 [2-(3a-苄基-2-甲基-3-氧基-2,3,3a,4,6,7-六氫吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧乙基]-醯胺；(WO 01/91752))，食慾素(orexin)拮抗劑(如 1-(2-甲基苯并呋啶-6-基)-3-[1,5]萘啶-4-基脲；氯化氫 (SB-334867-A))，H3 促進劑 (3-環己基-1-(4,4-二
20 甲基-1,4,6,7-四氫咪啶并[4,5-c]吡啶-5-基)丙-1-酮草酸鹽 (WO 00/63208))；TNF 促進劑，CRF 拮抗劑(如 [2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-9H-1,3,9-三吡第-4-基]二丙基胺 (WO 00/66585))，CRF BP 拮抗劑(如尾加壓素 (urocortin))，尾加壓素促進劑， β 3 促進劑(如 1-(4-氯-3-

五、發明說明 (23)

甲烷磺酸基甲基苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吡啶-6-基氧基)乙基胺基]-乙醇；氯化氫(WO 01/83451))，MSH (黑素細胞-刺激荷爾蒙)促進劑，CCK-A 促進劑(如{2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-環己基乙基)噻唑-2-基-胺甲

5 醯基]-5,7-二甲基吡啶-1-基}-乙酸 三氟乙酸鹽 (WO 99/15525))，血清素(serotonin)再吸收抑制劑(如右芬氟拉明(dexfenfluramine))，混合之生血清素及擬正教感神經素化合物(如 WO 00/71549)，5HT 促進劑，如 1-(3-乙基苯并呋喃-7-基)-吡啶草酸鹽(WO 01/09111)，蛙皮素

10 (bombesin)促進劑，甘丙肽(galanin)拮抗劑，生長荷爾蒙(如人類生長荷爾蒙)，生長荷爾蒙-釋放化合物(6-苄基氧基-1(2-二異丙基胺基乙基胺甲醯基)-3,4-二氫-1H-異喹啉-2-羧酸第三-丁基酯(WO 01/85695))，TRH 促進劑(參照，例如，EP 0462884)，未偶合蛋白質 2 或 3 調

15 節子，纖瘦素(leptin)促進劑(參照，例如，Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. 纖瘦素促進劑作為治療糖尿病之研究，未來藥物(2001)，26(9)，873-881)，DA 促進劑(溴隱亭(bromocriptine)，多普辛(Doprexin))，脂酶/澱粉酶

20 抑制劑(如 WO 00/40569)，PPAR 調節子(如 WO 00/78312)，RXR 調節子或 TR- β 促進劑。

於本發明之一具體例中，另一活性成分為纖瘦素；參照，例如，「纖瘦素之治療用途展望」，Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, 藥學治

五、發明說明 (24)

療之專門見解(2001), 2(10), 1615-1622。

於一具體例中，另一活性成分為右旋安非他命或安非他命。

於一具體例中，另一活性成分為芬氟拉明
5 (fenfluramine)或右芬氟拉明。

於一具體例中，另一活性成分為西布曲明
(sibutramine)。

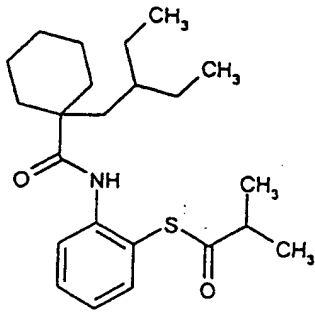
於一具體例中，另一活性成分為讓你酷(orlistat)。

於一具體例中，另一活性成分為馬咧哞(mazindol)或
10 芬芙拉明(phentermine)。

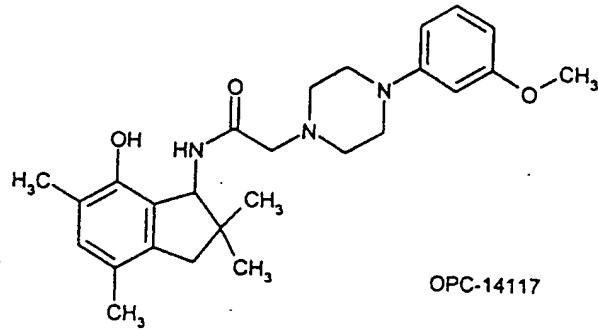
於一具體例中，式 I 化合物與增大劑組合投藥，較佳為不溶之增大劑(參照，例如，角豆粉(carob)/Caromax® (Zunft H J; 等人，治療高膽固醇血症之角豆漿(carob pulp)之製備，ADVANCES IN
15 THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)。Caromax係一種由 Nutrinova, Nutrition Specialities & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 法蘭克福而得之含角豆粉之產品。其可能與 Caromax®組合於一製劑或將式 I 化合物與 Caromax®分離投藥。
20 Caromax®亦可因此以食物產品形式例如烘焙產品或牛奶什錦棒(muesli bars)。

值得注意的是本發明化合物與前述一或多種化合物及選擇性一或多種其他醫藥上活性物質之每一適當組合均被認為位於本發明所保護之範圍內。

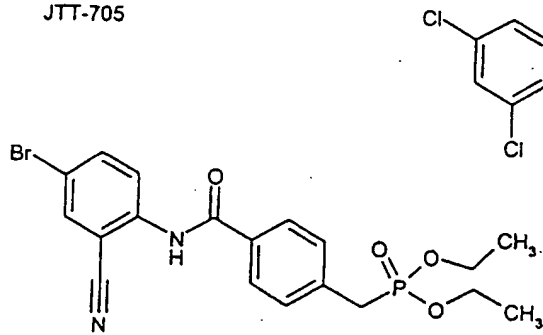
五、發明說明 (25)



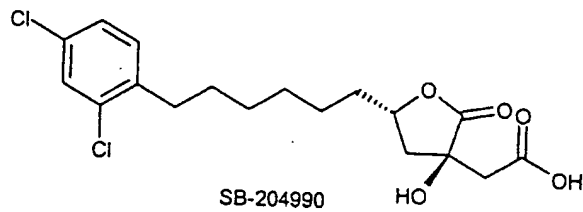
JTT-705



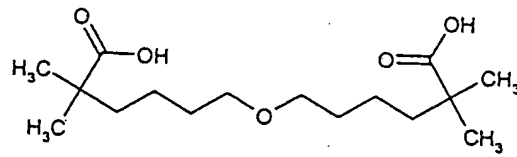
OPC-14117



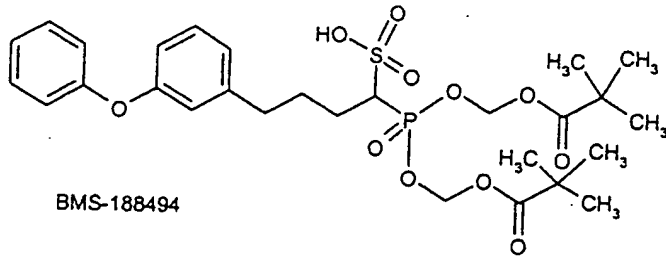
NO-1886



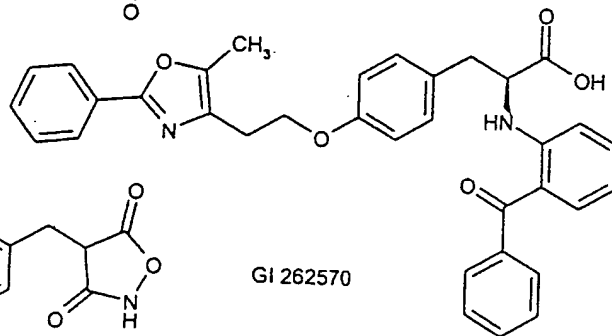
SB-204990



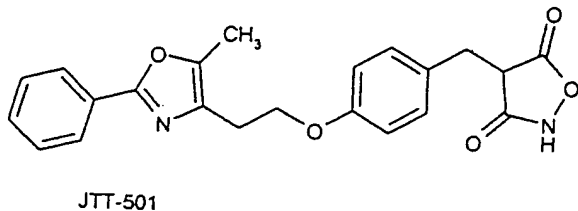
CI-1027



BMS-188494



GI 262570



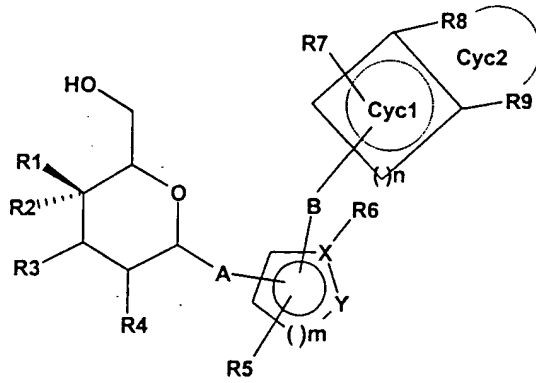
JTT-501

五、發明說明 (26)

實施方式

下列詳述之實例係描述本發明而非限制之。

表 1：式 I 化合物



裝訂線

五、發明說明 (27)

Ex.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	Cyc1	X	Y	m	n	MS*
1	H	F	OH	OH	H	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
2	H	F	OH	OH	-CH=CH-CH=CH-		4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
3	F	H	OH	OH	O		4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
4	H	OH	F	OH	OH		4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
5	H	F	OH	OH	CF ₃	H	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
6	F	H	OH	OH	CF ₃	H	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
7	H	F	OH	OH	CH ₃	H	4-F	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
8	H	F	OH	OH	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
9	H	F	OH	OH	CH ₃	CH ₃	4-F	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
10	H	F	OH	OH	CH ₃	CH ₃	2-Cl	4-Cl, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
11	H	F	OH	OH	H	-	4-CH ₂ -CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
12	H	OH	F	OH	H	-	4-CH ₂ -CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
13	H	F	OH	OH	H	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CONHCH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
14	H	F	OH	OH	H	-	4-O-CF ₃	H, H	O	CONHCH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
15	H	F	OH	OH	CH ₃	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok

五、發明說明 (28)

Ex.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	Cyc1	X	Y	m	n	MS*
16	H	F	OH	OH	H		H	-CH=CH-CH=CH-	O	CH ₂	嘍吩	C	S	1	2	ok
17	H	F	OH	OH	H	-	4-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
18	H	F	OH	OH	H	-	2-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
19	H	F	OH	OH	H	-	4-I	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
20	F	F	OH	OH	CF ₃	H	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
21	H	F	OH	OH	H	-	3-Me	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
22	H	F	OH	OH	H	-	4-Cl	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
23	H	F	OH	OH	H	-	4-F	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
24	H	F	OH	OH	H	-	H	-CH=CH-CH=CH-	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
25	H	F	OH	OH	H	-	4-OCF ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
26	H	F	OH	OH	H	-	4-Br	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
27	H	F	OH	OH	H	-	4-CH(CH ₃) ₂	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
28	H	F	OH	OH	H	-	H	-CH=CH-C(OMe)=CH-	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
29	H	F	OH	OH	H	-	H	-CH=CH-O-	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
30	H	F	OH	OH	CH ₃	H	2-F	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
31	H	F	OH	OH	CH ₃	H	4-Cl	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	2	ok

標記「MS 為 ok」意指質譜或 HPLC/MS 被記錄且分子峰 M+1 (MH⁺)及/或 M+18 (MNH₄⁺)及/或 M+23 (MNa⁺)被偵測。其可連結於實驗部份中實施例之描述者。

五、發明說明 (29)

式 I 化合物之特點在於其於葡萄糖代謝之有益效應；尤其是，其降低血糖含量且可適用於第 1 型及第 2 型糖尿病。此化合物可因此單獨使用或於其他降血糖活性成分(抗糖尿病劑)組合使用。

- 5 式 I 化合物可進一步適用於預防及治療糖尿病所致之晚期損傷，例如腎病變、視網膜病變、神經病變及 X 症候群、肥胖、心肌梗塞、周邊血管病變疾病、血栓症、動脈硬化、發炎、免疫疾病、自體免疫疾病例如 AIDS、氣喘、骨質疏鬆、癌症、牛皮癬、阿茲海默氏
- 10 症、精神分裂症及感染性疾病，較佳用以治療第 1 型及第 2 型糖尿病與預防及治療糖尿病所致之晚期損傷、X 症候群及肥胖。

化合物之活性測試如下：

- 15 自兔子、鼠與豬小腸製備刷狀緣 (brush border) 膜胞囊

- 自小腸之小腸細胞製備刷狀緣膜胞囊係藉所謂的 Mg^{2+} 沉澱法進行。刮下小腸的黏膜細胞並將之溶於 60 毫升冰冷之 Tris/HCl 緩衝液 (pH 7.1)/300 mM 的甘露醇，5 毫升 EGTA。以冰冷的蒸餾水稀釋至 300 毫升，
- 20 接著以 Ultraturrax (18 shaft, IKA Werk Staufen, FRG) 於最大功率之 75% 及 2x1 分鐘均一化並同時以冰冷卻。於加入 3 毫升的 1M 之 $MgCl_2$ 溶液 (最終濃度 10mM) 後，將混合物置於 $0^{\circ}C$ 下確實 15 分鐘。加入 Mg^{2+} 導致

五、發明說明 (30)

除了刷狀緣膜以外的細胞膜凝集而沉澱。於 3000xg(5000rpm, SS-34 轉子)離心 15 分鐘後，丟棄沉澱物，將包含有刷狀緣膜的上清液以 26700xg(5000rpm, SS-34 轉子)離心 30 分鐘。丟棄上清液，將沉澱物以 Potter Elvehjem 均一器(Braun, Melsungen, 900 rpm, 10 次抽取(strokes))於 60 毫升 Tris/HCl 緩衝液(pH 7.1)/60 mM 的甘露醇，5 毫升 EGTA 中均一化。加入 0.1 毫升的 1M 之 $MgCl_2$ 溶液並於 0°C 下培養 15 分鐘，接著再次以 3000xg 離心 15 分鐘。上清液以 46000xg(20000rpm, SS-34 轉子)再次離心 30 分鐘。沉澱物以 30 毫升之 20 mM 的 Tris/Hepes 緩衝液(pH7.4)/280mM 的甘露醇提取，並以一 Potter Elvehjem 均化器藉 20 次抽取均一地溶解。於 48000 xg(20000rpm, SS-34 轉子)離心 30 分鐘後，沉澱物以 0.5 至 2 毫升的 Tris/Hepes 緩衝液(pH7.4)/280mM 的甘露醇(終濃度為 20 毫克/毫升)提取，並以結合菌素(tuberculin)針筒與 27 號針頭溶解之。此胞囊(vesicles)可於製備後直接用於標定或輸送研究，或以 4 毫克為一部分儲存於 -196°C 之液氮中。為自鼠小腸製備刷狀緣膜胞囊，以斷頸法犧牲 6 至 10 之雄性 Wistar 鼠(飼養於 Kastengrund, 阿凡提斯藥品公司)，移取小腸並以冷的等張鹽水潤洗。將小腸切段並刮除黏液。單離刷狀緣膜係如上述方式進行之。為移除細胞骨架部份，刷狀緣膜以 KSCN 作為促溶(chaotropic)離子處理之。

五、發明說明 (31)

為製備兔小腸的刷狀緣膜，以 0.5 毫升之 2.5 毫克丁卡因(tetracaine) HCl、100 毫克の間-丁醯胺與 25 毫克的美必唑碘(mebezonium iodine)之水溶液作靜脈注射以犧牲兔子。移出小腸，以冰冷的生理食鹽水潤洗，
5 並-80°C 氮下冷凍於塑膠袋中儲存 4 至 12 週。製備膜胞囊時，以水浴將冷凍之小腸回溫至 30°C，接著刮去黏液。膜係如上述方式進行而獲得。

為製備豬小腸的刷狀緣膜，將新鮮宰殺之豬的空腸段以冰冷等張鹽水潤洗，並於-80°C 氮下冷凍於塑膠袋
10 中。膜係如上述方式進行而獲得。

自鼠腎之腎皮層製備刷狀緣膜胞囊

自鼠腎之腎皮層製備刷狀緣膜胞囊係藉 Biber 等人之方法製得。移取 6 至 8 隻鼠(200 至 250 克)的腎臟且
15 以約 1 毫米之厚度將腎臟切片。腎臟以 30 毫升的冰冷 12mM Tris/HCl (pH7.4)/300mM 提取，並於冰上冷卻時以 Ultraturrax shaft(等級 180V)均一化 4x30 秒。接著加入 850 微升的 1M 之 MgCl₂ 後加入 42 毫升冰冷蒸餾水。於 0°C 下培養 15 分鐘後以 4500 rpm (Sorvall SS-34
20 轉子)離心 15 分鐘。丟棄沉澱物，將上清液以 16000 rpm 離心 30 分鐘。將沉澱物以 10 次抽取再溶於 60 毫升的 6mM Tris/HCl 緩衝液 (pH 7.4)/150mM 甘露醇 /2.5mM EGTA 於 Potter-Elvehjem 均一器中(900 rpm)及加入 720 微升的 1mM MgCl₂ 溶液，接著於 0°C 培養 15

五、發明說明 (32)

分鐘。於 4500 rpm (SS-34 轉子)離心 15 分鐘後所得之上清液於 16000 rpm 下離心 30 分鐘。上清液以 10 次抽取再溶於 60 毫升的 20mM Tris/Hepes 緩衝液 (pH 7.4)/280mM 甘露醇，所得之上清液再以 20000 rpm 離心 5 30 分鐘。沉澱物以結合菌素針筒與 27 號針頭溶解於 20mM Tris/HCl 緩衝液 (pH 7.4)/280mM 甘露醇，並調整其蛋白質濃度為 20 毫克/毫升。

以刷狀緣膜胞囊測量葡萄糖的吸收

10 刷狀緣膜胞囊吸收經 [^{14}C]-標記之葡萄糖係以膜過濾法測量。10 微升的刷狀緣膜胞囊溶於 10mM Tris/Hepes 緩衝液 (pH 7.4)/300mM 甘露醇於 30°C 加入 90 微升的 10 μM [^{14}C]D-葡萄糖及適當濃度 (5-200 μM) 之於 10mM Tris/Hepes 緩衝液 (pH 7.4)/100 mM NaCl/100mM 甘露醇 15 中的相關抑制劑。

培養 15 秒後，加入 1 毫升冰冷之停止溶液 (10mM Tris/Hepes 緩衝液 (pH 7.4)/150 mM KCl) 以停止輸送過程並將胞囊溶液立即以一硝化纖維素膜 (0.45 微米，直徑 25 毫米，Schleicher & Schüll) 於 25 至 35 毫巴之真空下 20 抽氣過濾。濾膜以 5 毫升冰冷的停止溶液清洗。每一測量係以二重複或三重複測定之。於測量同位素標記之受質吸收時，將濾膜溶於 4 毫升適當之閃爍計數器 (Quickszint 361, Zinsser Analytik GmbH, Frankfurt am Main)，並以液態閃爍計數測定放射活性。測量值係於

五、發明說明 (33)

以標準樣本校正儀器及更正任何化學發光表現後而得之 dpm (每分鐘蛻變數)。

活性成分係以於兔子小腸刷狀緣膜胞囊對選用之物質所得之 IC_{50} 值為基礎比較活性而製得。(其絕對值可

5 取決於種類與實驗)

實施例號碼	IC_{50} 值 [μM]
根皮苷	16
1	4
10 2	0.4
3	0.3

不同之實施例之製備係詳述如下，其他式 I 化合物係以類似方式獲得：

裝

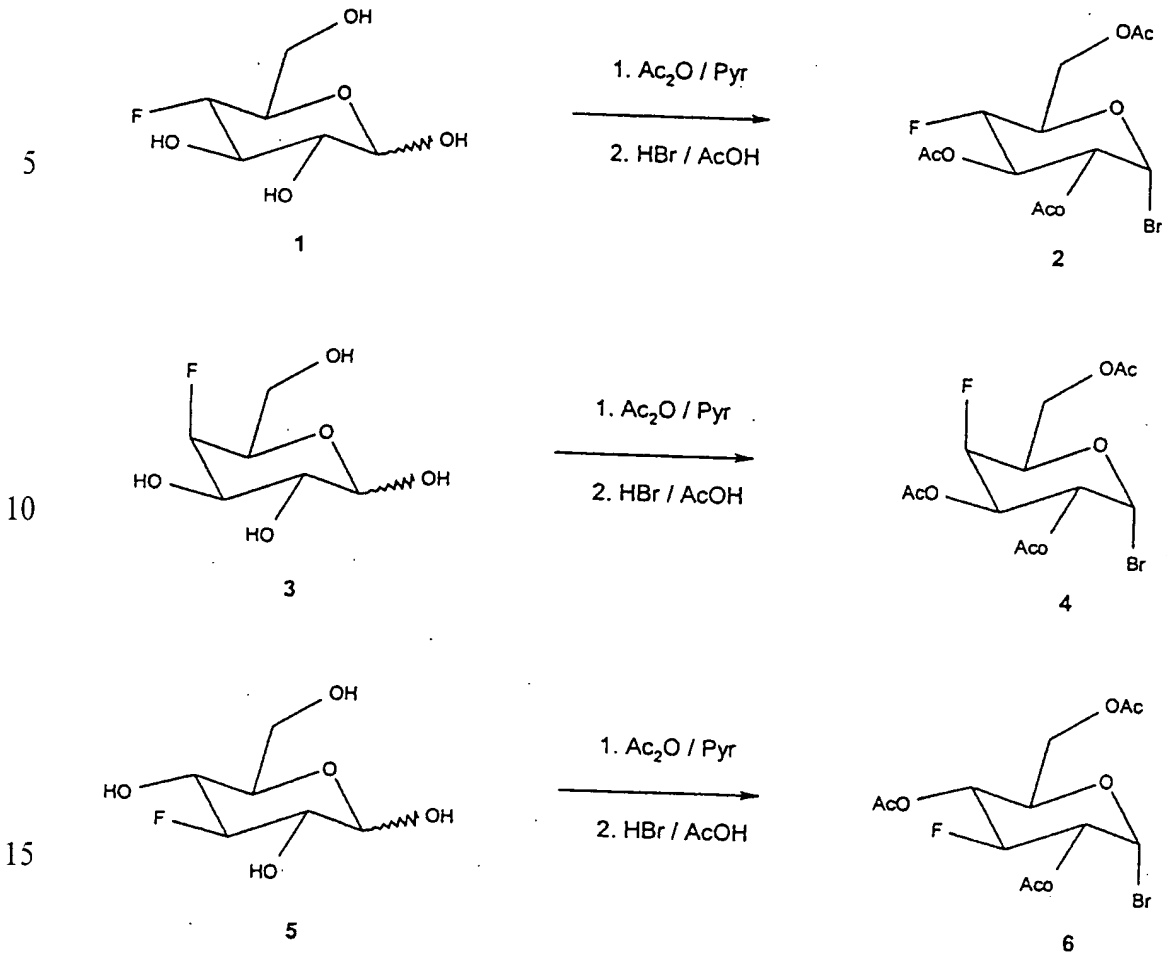
訂

線

五、發明說明 (34)

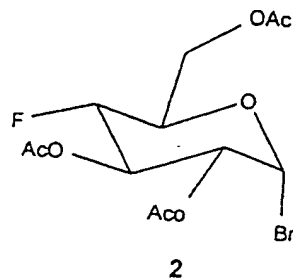
實驗部份：

反應流程：合成 α -溴糖苷



1-溴-4-去氧-4-氟-2,3,6-三-O-乙酰基- α -D-葡萄糖 (2)

20

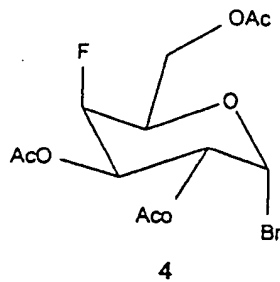


五、發明說明 (35)

將 5.0 克 (27.5 毫莫耳) 的 4-去氧-4-氟-D-吡喃糖 1 (Apollo) 溶於 50 毫升吡啶與 50 毫升醋酸酐中，反應溶
 5 液於 45°C 下攪拌 4 小時。此產生一清澈反應溶液，將之濃縮而得 12.0 克粗產物。將此粗產物溶於 160 毫升 33% 之 HBr 的冰醋酸溶液並於室溫下靜置 2 小時。接著將反應溶液倒入 300 克冰與 300 毫升乙酸乙酯之混合物中，有機相以 NaCl 水溶液清洗兩次，以矽膠過濾並濃
 10 縮之。殘餘物以矽膠層析分離(乙酸乙酯/庚烷=1/1)。此可得 8.19 克(80%)的淺黃固體之 2。

1-溴-4-去氧-4-氟-2,3,6-三-O-乙酰基- α -D-半乳糖 (4)

15



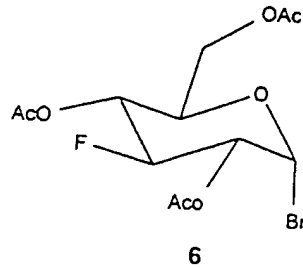
20

將 100 毫克 (0.55 毫莫耳) 的 3 與 3.5 毫升吡啶及 3.5 毫升醋酸酐以類似於製備化合物 2 之方式反應。可得 89 毫克 (44%) 之 4 的非晶形固體。

五、發明說明 (36)

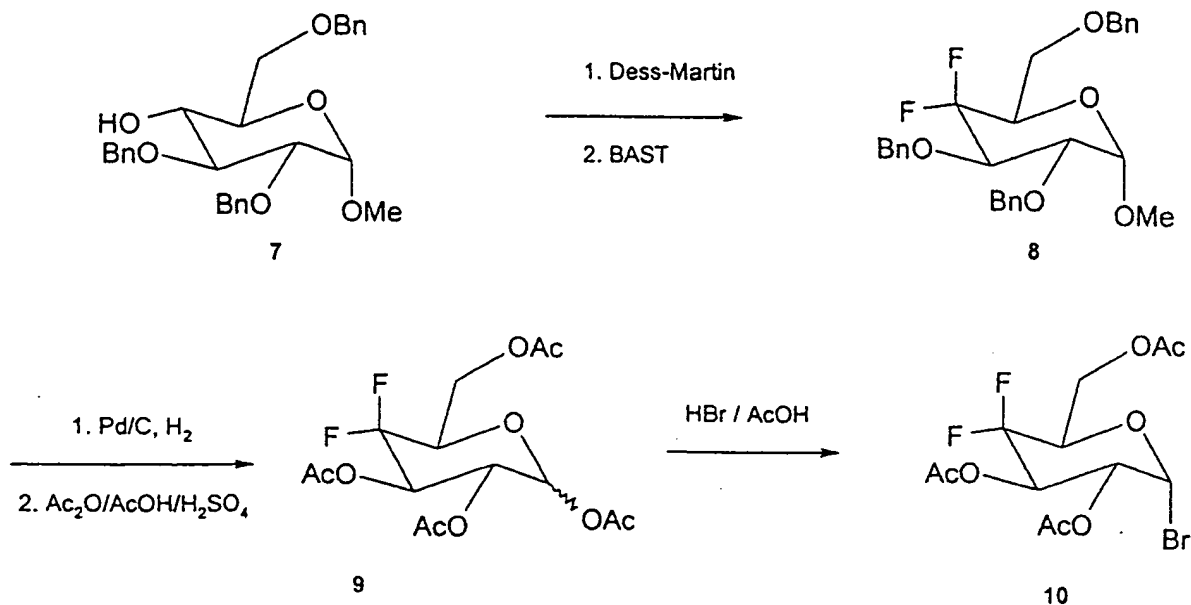
1-溴-3-去氧-3-氟-2,4,6-三-O-乙酰基- α -D-葡萄糖 (6)

5



10

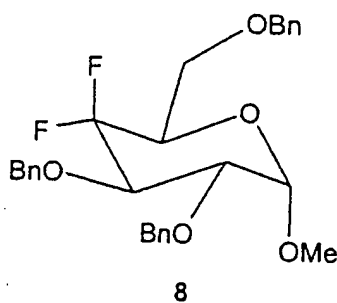
將 335 毫克(1.84 毫莫耳)的 5 與 10 毫升吡啶及 10 毫升醋酸酐以類似於製備化合物 2 之方式反應。可得 628 毫克(92%)之 6 的非晶形固體。

15 反應流程：合成 α -葡萄糖苷 10

20

五、發明說明 (37)

1-甲氧基-4-去氧-4,4-二氟-2,3,6-三-O-苄基- α -D-葡
 5 萄糖 (8)



將 3.69 克 (7.9 毫莫耳) 的 1-甲氧基-2,3,6-三-O-苄基-
 15 α -D-葡萄糖 7 (Tetrahedron Asymmetry 2000, 11, 385-
 387) 溶於 110 毫升的二氯甲烷，於氫氣下逐滴加入 3.6
 克 (8.5 毫莫耳) 的 Dess-Martin 試劑 (Aldrich)。於室溫下
 3 小時後，混合物以 300 毫升的乙酸乙酯/正-庚烷 (1:1)
 稀釋，並以 1x 的 NaHCO_3 與 1x 的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液清洗。
 20 有機相以矽膠過濾後濃縮之。殘餘物以矽膠層析分離
 (乙酸乙酯/正-庚烷 1:1) 後可得 2.90 克 (79%) 之酮產物。
 將之溶於 30 毫升的二氯甲烷，於氫氣下逐滴加入 4.0
 毫升的 BAST (三氟化 [雙 (2-甲氧基乙基) 胺基] 硫，
 Aldrich)。於室溫下 20 分鐘後，混合物以 200 毫升的乙

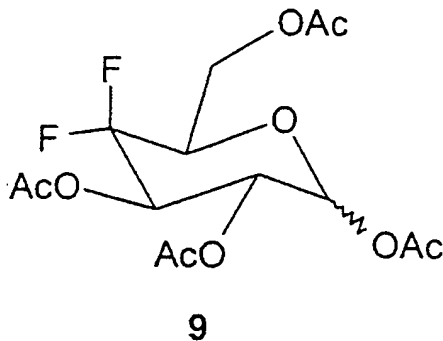
五、發明說明 (38)

酸乙酯稀釋，並小心地(廣泛的興奮)以冷的 NaHCO_3 溶液清洗。有機相以矽膠過濾後濃縮之。殘餘物以矽膠層析分離(乙酸乙酯/正-庚烷 1:1)後可得 2.6 克(859%)之無色油狀之 8。

5

4-去氧-4,4-二氟-1,2,3,6-四-O-乙酰基- α -D-葡萄糖 (9)

10



15

將 2.30 克(4.7 毫莫耳)的 8 與 2.0 克的 Pd/C(10% Pd)溶於 150 毫升甲醇與 10 毫升乙酸後，於 5 巴氫氣氛圍及室溫下氫化 16 小時。濃縮反應溶液後以快速層析純化(二氯甲烷/甲醇/濃氨水 30/5/1)。此產生 850 毫克(83%)的白色非晶形固體之 1-甲氧基-4-去氧-4,4-二氟- α -D-葡萄糖。 $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_5$ (214.17) MS(DCI): 215.4 (M+H)⁺。將 700 毫克(3.3 毫莫耳)之該產物溶於 3.5 毫升的乙酸與 6.3 毫升的醋酸酐。於 60°C 攪拌 5 小時後加入 0.2 毫升濃 H_2SO_4 。接著將反應溶液倒入 30 克冰與 30 毫升乙酸

20

裝

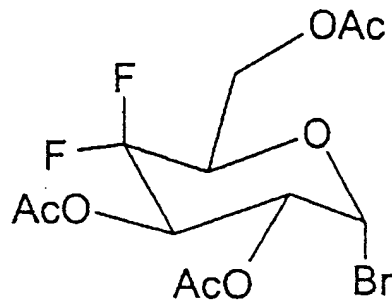
訂

線

五、發明說明 (39)

乙酯之混合物中。有機相以 NaCl 水溶液清洗兩次，以一些矽膠過濾後濃縮之。殘餘物以矽膠層析分離(乙酸乙酯/正-庚烷 1:1)後可得 300 毫克(25%)的 9 之光學異構物混合物。 $C_{14}H_{18}F_2O_9$ (368.29) MS(DCI): 369.3 (M+H)⁺。

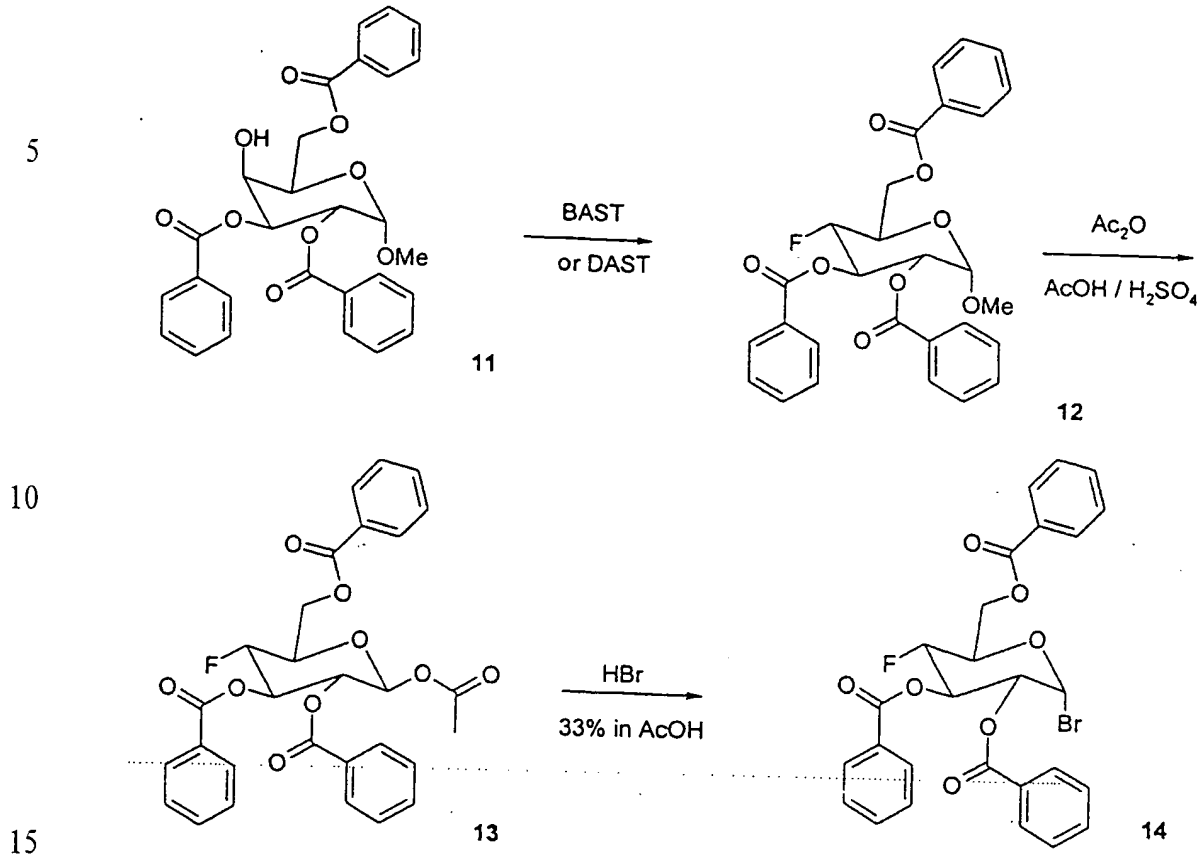
1-溴-4-去氧-4,4-二氟-2,3,6-三-O-乙酰基- α -D-葡萄糖 (10)



10

將 300 毫克(0.8 毫莫耳)的 9 之四乙酸酯溶於 13 毫升的 33% HBr 於冰醋酸之溶液中，於室溫下靜置 6 小時。接著將反應溶液倒入 10 克冰與 10 毫升乙酸乙酯之混合物中。有機相以 NaCl 水溶液清洗兩次，以一些矽膠過濾後濃縮之。殘餘物以(SiO₂)層析分離(乙酸乙酯/正-庚烷 1:1)後可得 112 毫克(35%)的 10 之無色固體。 $C_{12}H_{15}BrF_2O_7$ (389.15) MS(DCI): 389.2(M+H)⁺。

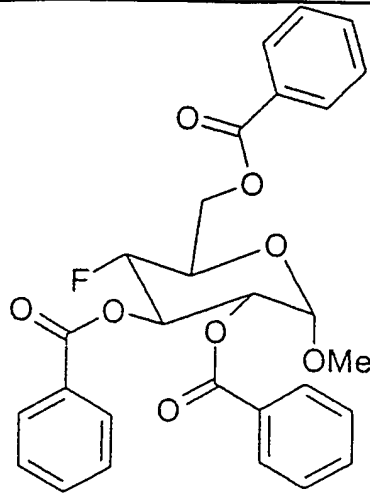
五、發明說明 (40)

反應流程：合成 α -溴葡萄糖苷 14甲基-2,3,6-三-O-苄醯基-4-氟-4-去氧- α -D-葡萄糖吡喃糖苷

(12)

20

五、發明說明 (41)



5

將 3.0 克之甲基-2,3,6-三-O-苄醯基- α -D-葡萄糖吡喃糖苷¹² (Reist 等人, J. Org. Chem. 1965, 30, 2312) 加入二氯甲烷中並冷卻至 -30°C 。接著逐滴加入 3.06 毫升的三氟化 [雙(2-甲氧基乙基)胺基] 硫 (BAST), 並將反應溶液回溫

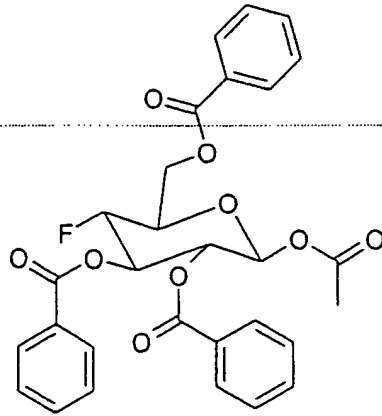
10 至室溫後攪拌 12 小時。該混合物以二氯甲烷稀釋, 有機相以 H_2O 、 NaHCO_3 溶液與飽和 NaCl 溶液萃取。有機相於 Na_2SO_4 上乾燥後濃縮之。粗產物以乙酸乙酯與庚烷再結晶, 此可得 1.95 克的產物 12 之無色結晶。 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FO}_8$ (508.51) MS(ESI⁺): 526.18(M+NH₄⁺)。任選

15 地, 反應亦可使用 2.8 當量的三氟化二乙基胺基硫 (DAST); 此時反應溶液於加入後迴流 18 小時。其餘以類似於上述方式進行。

1-O-乙醯基-2,3,6-三-O-苄醯基-4-氟-4-去氧-葡萄糖(13)

20

五、發明說明 (42)



5

13

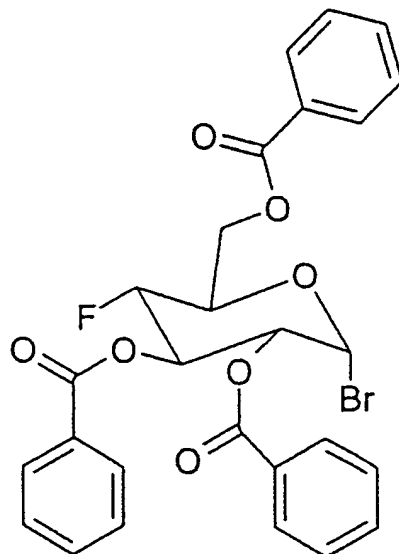
將 12.0 克之甲基-2,3,6-三-O-苄醯基-4-氟-4-去氧- α -D-葡萄糖吡喃糖苷化合物溶於 150 毫升醋酸酐中。將 8.4 毫升濃硫酸與 150 毫升冰醋酸混合後於冰冷卻下加入該混合物。混合物於室溫下攪拌 60 小時。將反應混合物倒入

10 NaHCO_3 溶液中後，此溶液以氯甲烷萃取。有機相以 NaCl 溶液清洗，以 Na_2SO_4 乾燥並濃縮之。殘餘物以乙酸乙酯與庚烷再結晶。此可得 5.97 克的產物 13 之無色固體。

$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FO}_9$ (536.52) MS(ESI⁺): 544.15(M+NH₄⁺)。

15

1-溴-4-去氧-4-氟-2,3,6-三-O-苄醯基- α -D-葡萄糖 (14)



20

14

五、發明說明 (43)

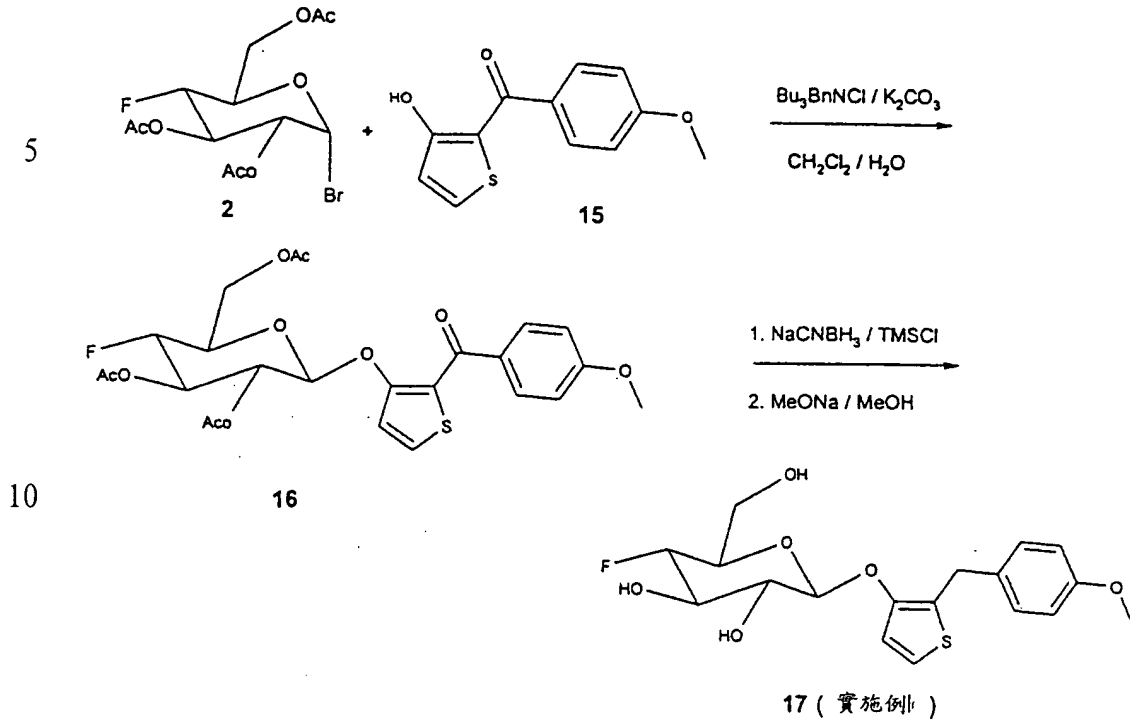
- 5 將 1.44 克的 1-O-乙醯基-2,3,6-三-O-苄醯基-4-氟-4-去
氧-葡萄糖溶於 20 毫升的氫溴酸於冰醋酸(33%)溶液並
於室溫下攪拌。5 小時後，將混合物加入冰-水，水相以
二氯甲烷萃取三次。收集之有機相以飽和氯化鈉溶清
10 庚烷(70:30)經矽膠過濾。此可得 1.40 克的產物 14 之無
色固體。

$C_{27}H_{22}BrFO_7$ (557.37) MS(ESI⁺):
574.05/576.05(M+NH₄⁺)。

裝
訂
線

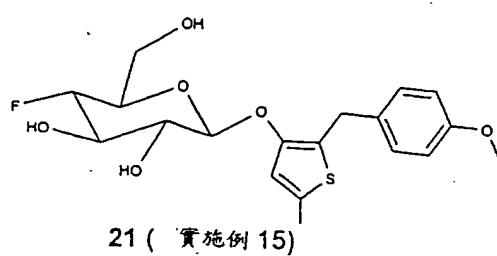
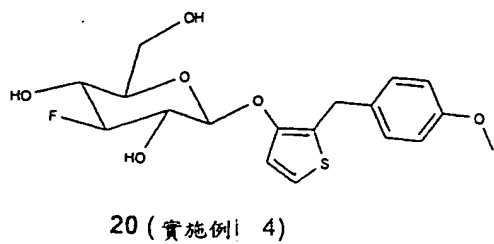
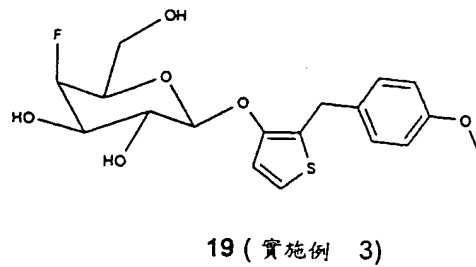
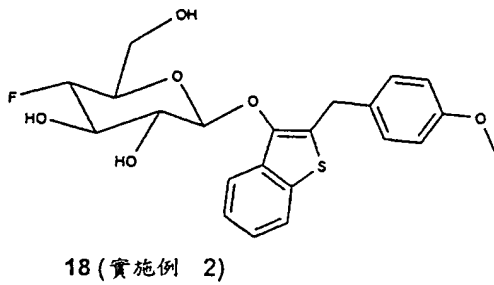
五、發明說明 (44)

反應流程 A：合成實施例 1



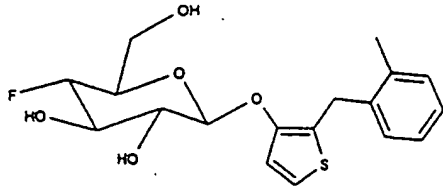
15

其他例示化合物：

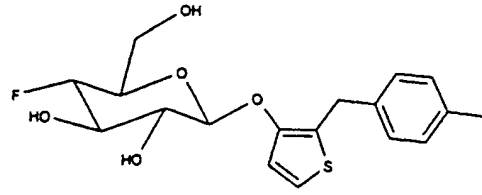


裝 訂 線

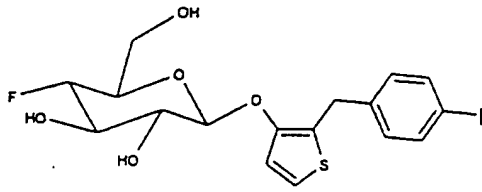
五、發明說明 (45)



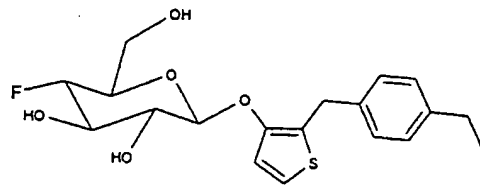
22 (實施例 18)



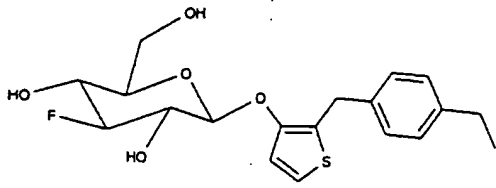
23 (實施例 17)



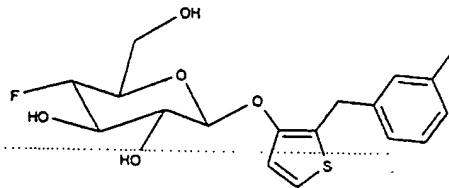
24 (實施例 19)



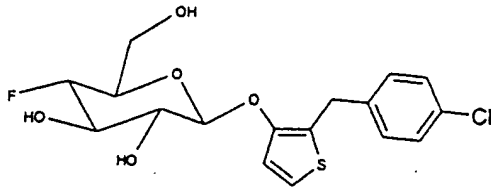
25 (實施例 11)



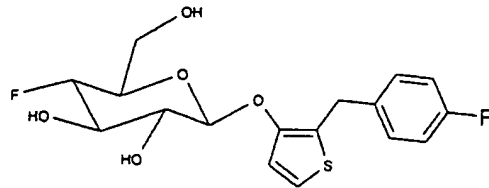
26 (實施例 12)



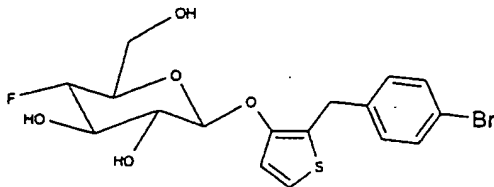
27 (實施例 21)



28 (實施例 22)

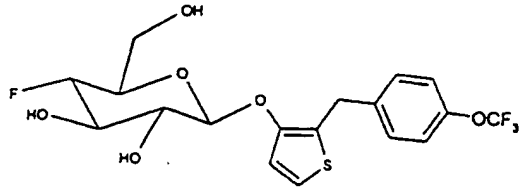


29 (實施例 23)

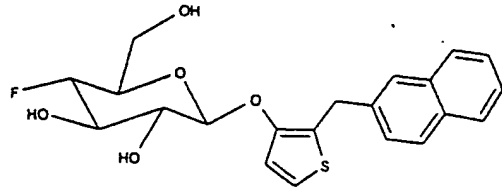


46 (實施例 26)

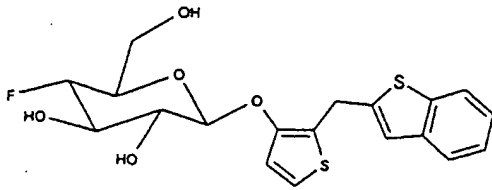
五、發明說明 (46)



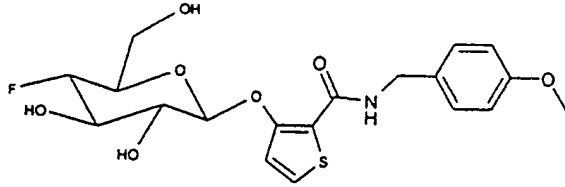
30 (實施例 25)



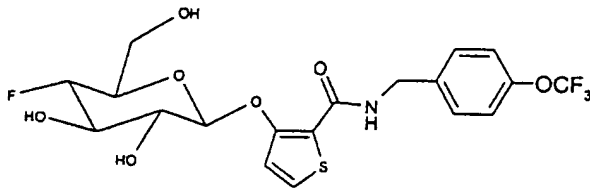
31 (實施例 24)



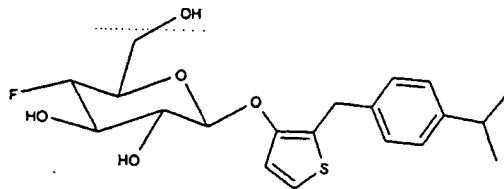
32 (實施例 16)



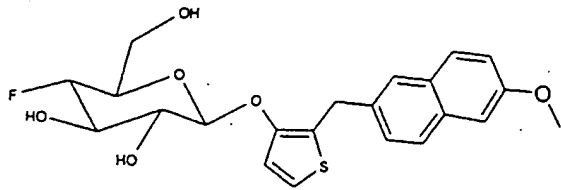
33 (實施例 13)



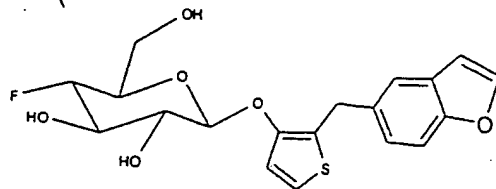
34 (實施例 14)



47 (實施例 27)



48 (實施例 28)

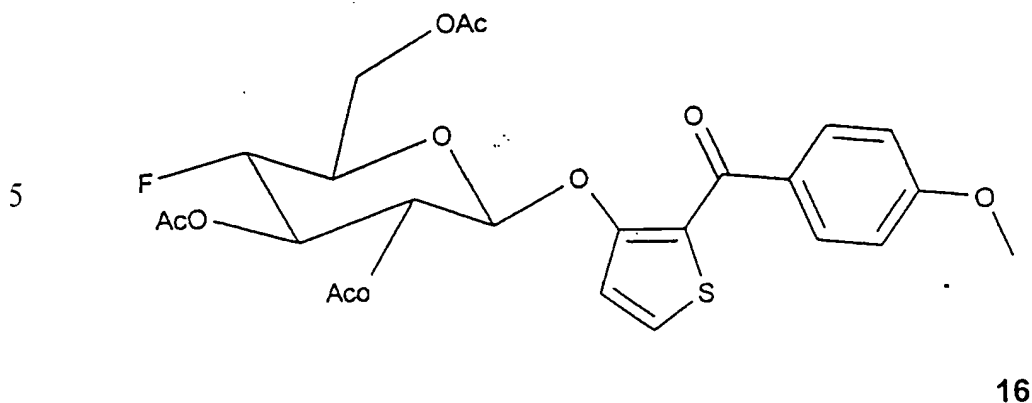


49 (實施例 29)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

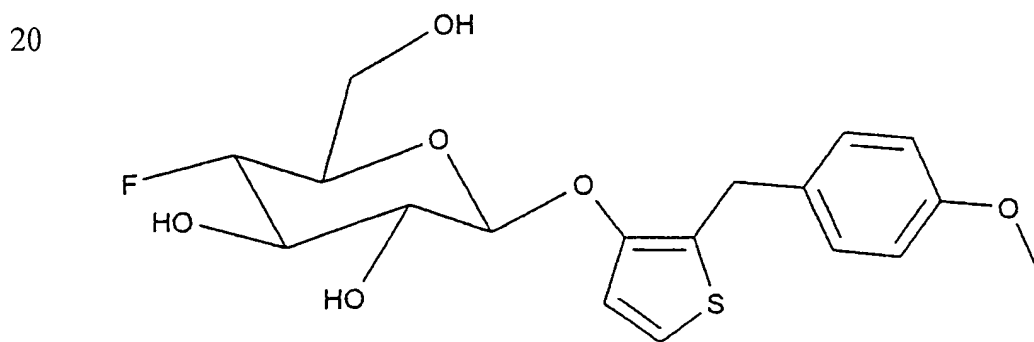
裝 訂 線

五、發明說明 (47)

實施例 1 (化合物 17)

- 10 將 400 毫克(1.7 毫莫耳)的(3-羥基噻吩-2-基)(4-甲氧基
 苯基)-甲酮 15 LDE 申請號 10231370.9 (2002/0049)與
 200 毫克(0.54 毫莫耳)的溴化物 2 溶於 6 毫升二氯甲烷
 中。將 160 毫克的 Bu_3BnNCl (PTC=相轉移催化劑)、
 320 毫克的 K_2CO_3 與 0.4 毫升的水依序加入此溶液中，
 15 接著於室溫下攪拌 20 小時。反應溶液以 20 毫升乙酸乙
 酯稀釋後經矽膠過濾。將濾液濃縮後殘餘物以矽膠層析
 分離(乙酸乙酯/庚烷=1/1)。此可得 160 毫克(56%)的產
 物 16 之無色固體。

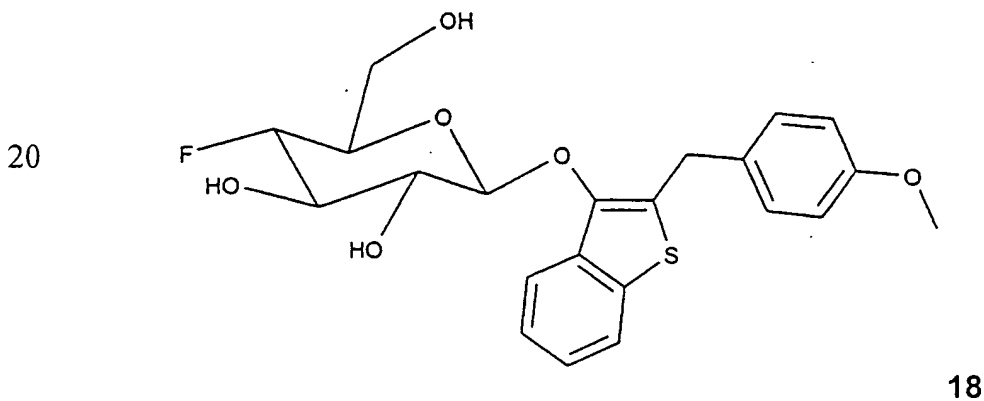
$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FO}_{10}\text{S}$ (524.52) MS(ESI⁺): 525.12(M+H⁺)。



五、發明說明 (48)

- 5 將 150 毫克(0.29 毫莫耳)的化合物 16 溶於 4 毫升乙腈中，將此溶液以冰浴冷卻，接著加入 150 毫克的 NaCNBH_3 與 0.2 毫升的 TMSCl 。移除冷卻後混合物於室溫下攪拌 2 小時，反應溶液以 20 毫升乙酸乙酯稀釋後經矽膠過濾。將濾液濃縮後可得 150 毫克的粗產物。
- 10 此粗產物以 4 毫升甲醇提取，並加入 1 毫升 NaOMe 於 MeOH 之溶液。一小時後，混合物以 HCl 的甲醇溶液中中和並濃縮，殘餘物以矽膠層析分離(二氯甲烷/甲醇/濃氨水，30/5/1)。此可得 76 毫克(69%)的產物 17 之無色固體。 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FO}_6\text{S}$ (384.43) $\text{MS}(\text{ESI}^+)$:403.21($\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$)。

15

實施例 2 (化合物 18)

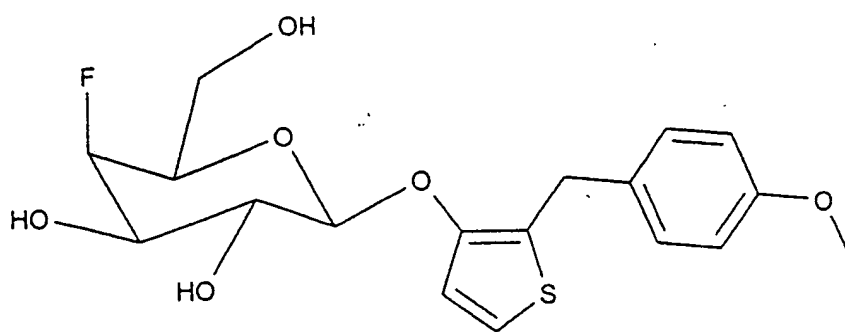
五、發明說明 (49)

將 100 毫克(0.47 毫莫耳)的(3-羥基苯并噻吩-2-基)(4-甲氧基苯基)-甲酮 (Eur. J. Med. Chem. 1985, 20, 187-189) 與 300 毫克(0.80 毫莫耳)的溴化物 2 溶於 10 毫升氯仿中。將 120 毫克的 Bu_3BnNCl (PTC=相轉移催化劑)與 5 1N 氫氧化鈉水溶液依序加入此溶液中，接著煮沸迴流 4 小時。反應溶液以 20 毫升乙酸乙酯稀釋後經矽膠過濾。將濾液濃縮後殘餘物以矽膠層析分離(乙酸乙酯/庚烷=1/1)。此可得 135 毫克(51%)之淡黃色固體。此利用 10 100 毫克的 NaCNBH_3 與 0.2 毫升的 TMSCl 與接著以 NaOMe/MeOH 以類似於製備化合物 17 之方式轉變為化合物 18。此得 46 毫克的 18。 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FO}_6\text{S}$ (434.49) $\text{MS}(\text{ESI}^-)$: 479.18($\text{M}+\text{CHO}_2^-$)。

實施例 3 (化合物 19)

15

20



19

將 178 毫克的(3-羥基噻吩-2-基)(4-甲氧基苯基)-甲酮 (15)與 90 毫克的溴化物 4 以類似於實施例 1 之方式合

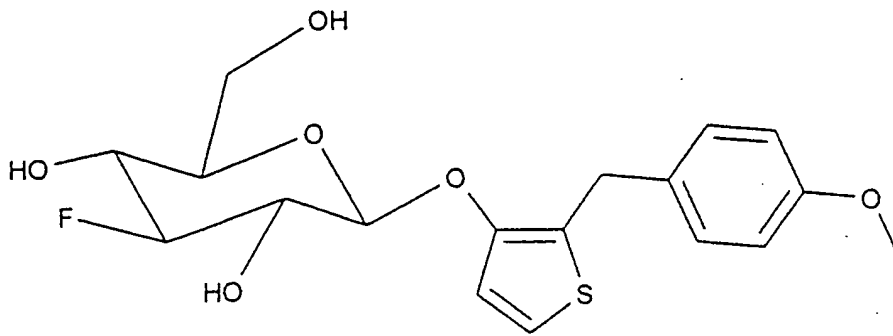
五、發明說明 (50)

成，此可得 49 毫克的 19 之無色固體。

$C_{18}H_{21}FO_6S(384.43)$ MS(ESI⁺):403.21(M+H₂O+H⁺)。

實施例 4 (化合物 20)

5



10

20

將 200 毫克的 (3-羥基噻吩-2-基)(4-甲氧基苯基)-甲酮 (15) 與 100 毫克的溴化物 6 以類似於實施例 1 之方式合

15 成，此可得 59 毫克的 20 之無色固體。

$C_{18}H_{21}FO_6S(384.43)$ MS(ESI⁺):403.21(M+H₂O+H⁺)。

實施例 11(化合物 25) 與 15(化合物 21) 以類似於實施例 1 之方式自適當之羥基噻吩與溴化物 2 合成。

20

實施例 16(化合物 32)、17(化合物 23)、18(化合物 22)、19(化合物 24)、21(化合物 27)、22(化合物 28)、23(化合物 29)、24(化合物 31)、25(化合物 30)、26(化合物 46)、27(化合物 47)、28(化合物 48) 與 29(化合物 49) 以

五、發明說明 (51)

類似於實施例 1 之方式自適當之羥基噻吩與溴化物 14 合成。

實施例 12(化合物 26)以類似於實施例 4 之方式自適當
5 之羥基噻吩與溴化物 6 合成。

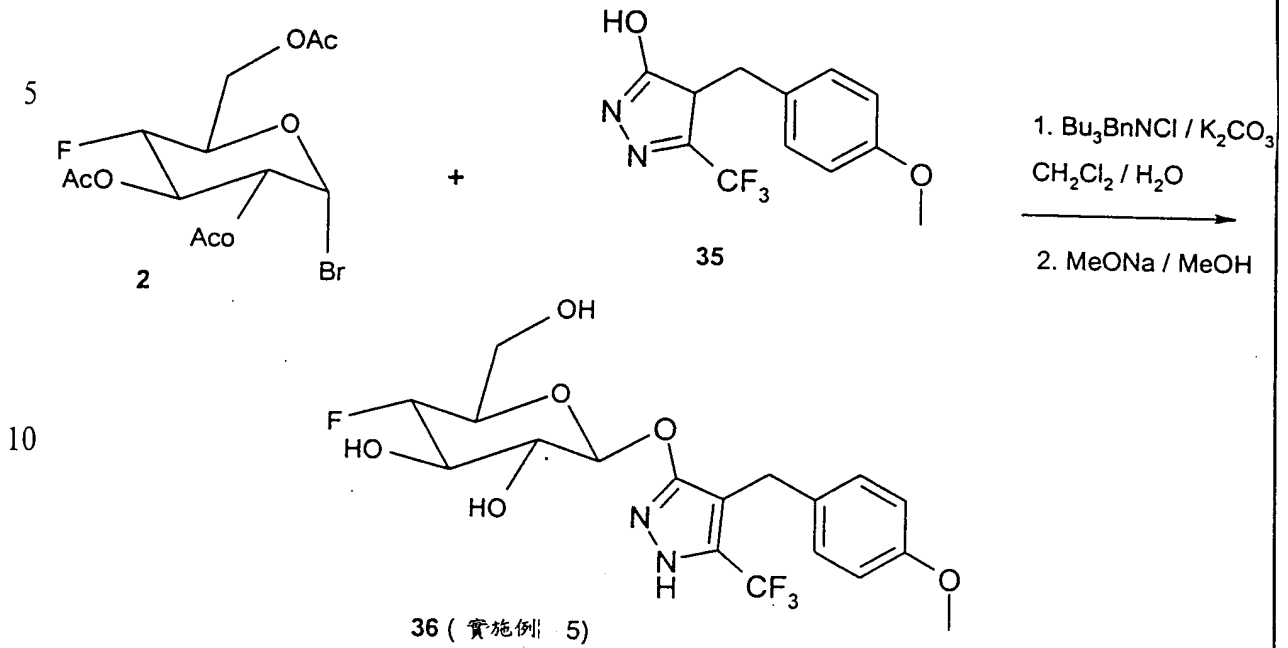
實施例 13(化合物 33)與 14(化合物 34)以類似於合成化
合物 16 之方式自適當之羥基噻吩與溴化物 2 合成，並
接著以類似於實施例 1 之方式以 NaOMe/MeOH 去保
10 護。

實施例 20(化合物 35)以類似於實施例 1 之方式自羥基
噻吩 15 與溴化物 10 合成。

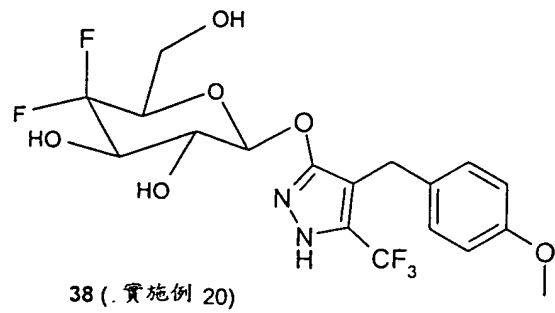
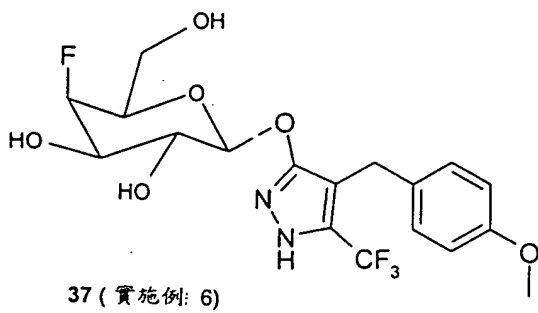
裝
訂
線

五、發明說明 (52)

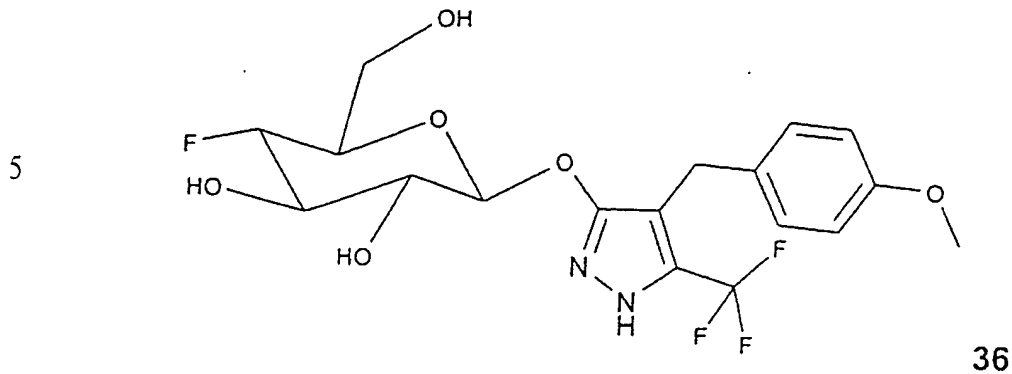
反應流程 B：合成實施例 5



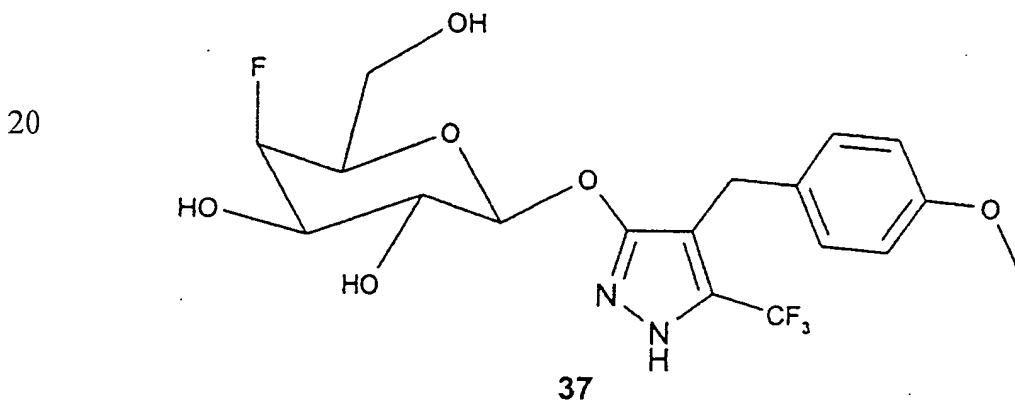
其他例示化合物：



五、發明說明 (53)

實施例 5 (化合物 36)

- 10 將 200 毫克的 4-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-醇
(35) (J. Med. Chem. 1996, 39, 3920-3928)以 100 毫克的
溴化物 4 以類似於實施例 1 之方式糖基化
(glycosylated)，接著以類似於實施例 1 之方式以
NaOMe/MeOH 去保護。此可得 49 毫克的 36 之無色固
15 體。C₁₈H₂₀F₄N₂O₆(436.36) MS(ESI⁺):437.21(M+H⁺)。

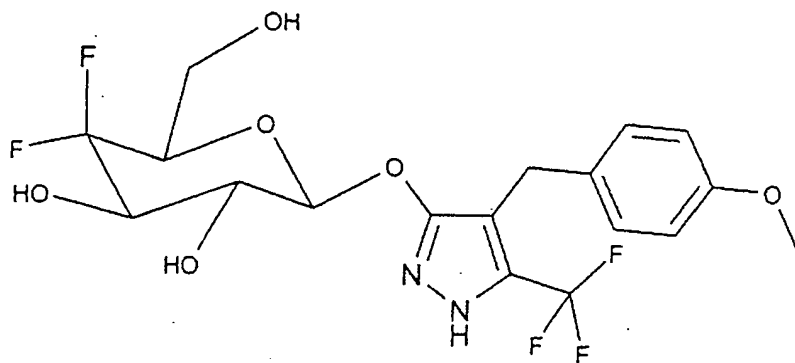
實施例 6 (化合物 37)

五、發明說明 (54)

將 200 毫克的 4-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-醇 (35) 以 100 毫克的溴化物 4 以類似於實施例 1 之方式醯基化，接著以類似於實施例 1 之方式以 NaOMe/MeOH 去保護。此可得 49 毫克的 36 之無色固體。
 $C_{18}H_{20}F_4N_2O_6$ (436.36) MS(ESI⁺):437.21(M+H⁺)。

實施例 20 (化合物 38)

10



15

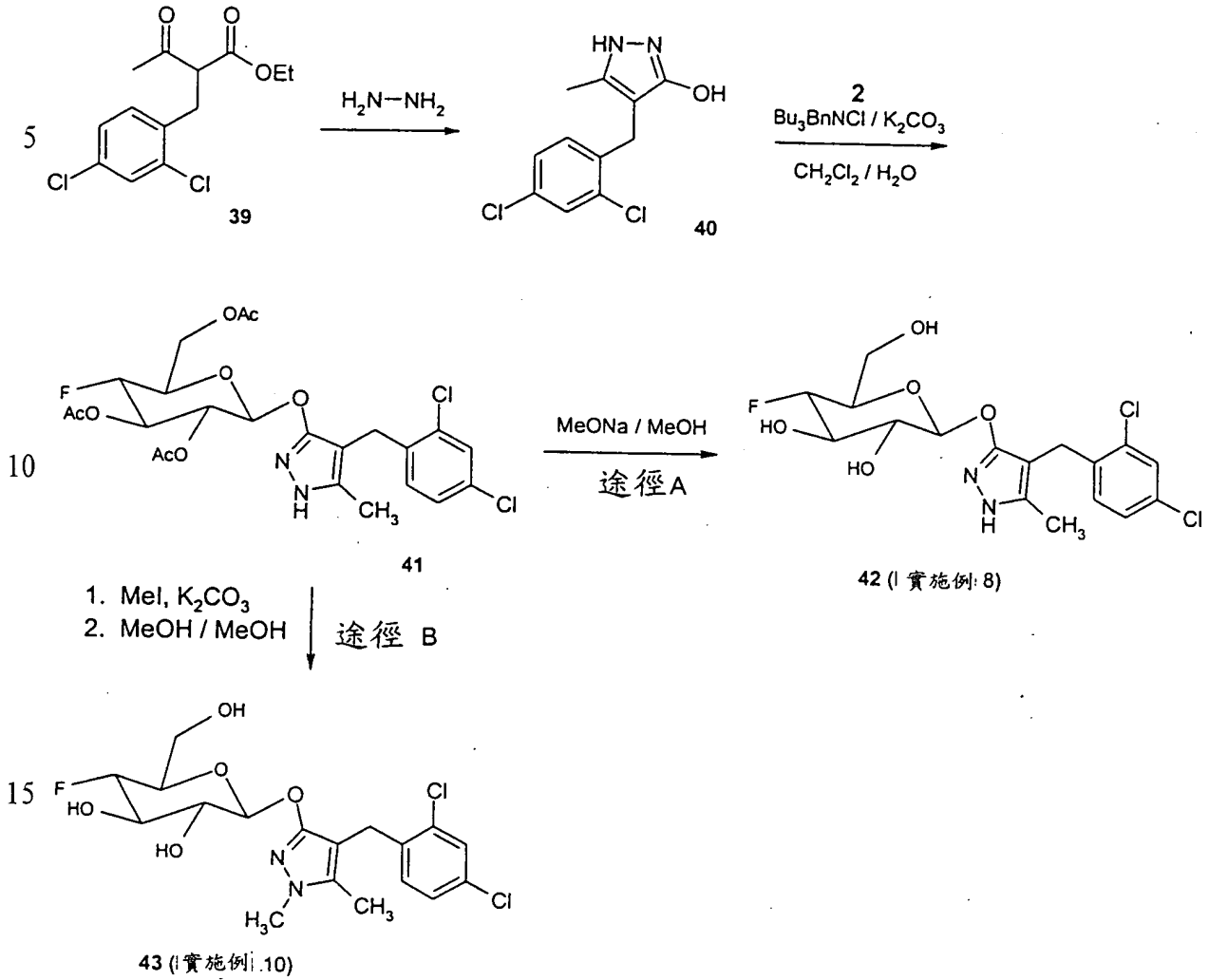
38

將 110 毫克的 4-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-醇 (35) 以 60 毫克的溴化物 10 以類似於實施例 1 之方式醯基化，接著以類似於實施例 1 之方式以 NaOMe/MeOH 去保護。此可得 49 毫克的 38 之無色固體。
 $C_{18}H_{19}F_5N_2O_6$ (454.35) MS(ESI⁺):455.22(M+H⁺)。

20

五、發明說明 (55)

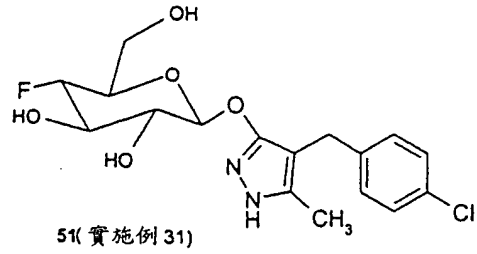
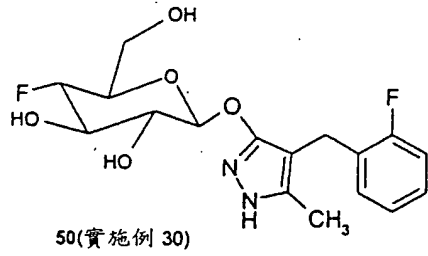
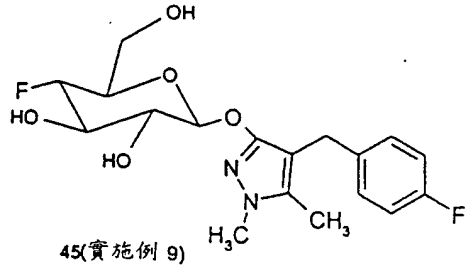
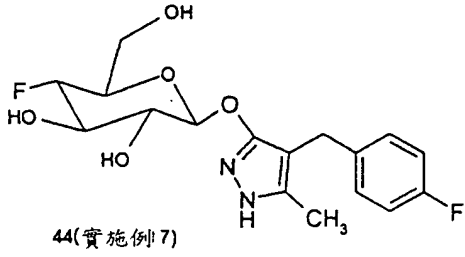
反應流程 C：合成實施例 8 至實施例 10



20

五、發明說明 (56)

其他例示化合物：



裝

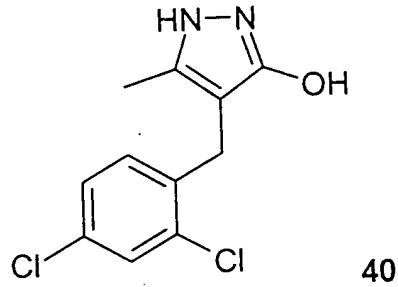
訂

線

五、發明說明 (57)

實施例 8 (化合物 42)

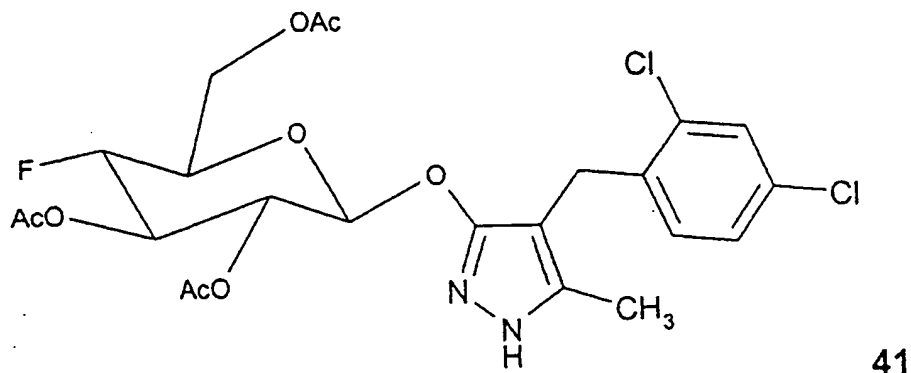
5



10 將 500 毫克(1.73 毫莫耳)的乙酸 2-(2,4-二氯苄基)-3-氧
丁酯 (39) (Bionet) 與 0.21 毫升的 51% 純聯氨
(hydrazine)(3.46 毫莫耳)於 15 毫升甲苯與吸水劑煮沸
1.5 小時。冷卻後，抽氣過濾固體並以甲苯與乙醚清
洗。此可得化合物 40 之大體積白色沉澱。

15 $C_{11}H_{10}Cl_2N_2O$ (257.12) MS(ESI):257(M+H⁺)。

20

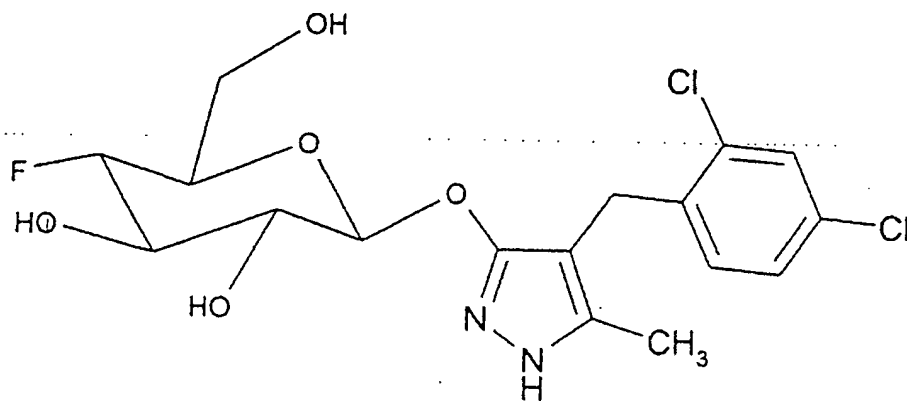


五、發明說明 (58)

將 270 毫克(1.05 毫莫耳)的 4-(2,4-二氯苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-醇 (40) 溶於 25 毫升二氯甲烷中，加入 0.7 毫升水、1.2 克(8.68 毫莫耳)碳酸鉀、84 毫克(0.31 毫莫耳)的溴化苄基三乙基胺與 428 毫克(1.15 毫莫耳)的溴化物 2。接著將混合物於 RT 下攪拌 18 小時。將反應溶液以二氯甲烷稀釋後以水及飽和鹽水各洗一次，於 MgSO₄ 上乾燥並濃縮之。粗產物以矽膠純化。此可得 122 毫克 (21%) 的化合物 41 之白色固體。C₂₃H₂₅Cl₂FN₂O₈(547.37) MS(ESI):547(M+H⁺)。

10

15

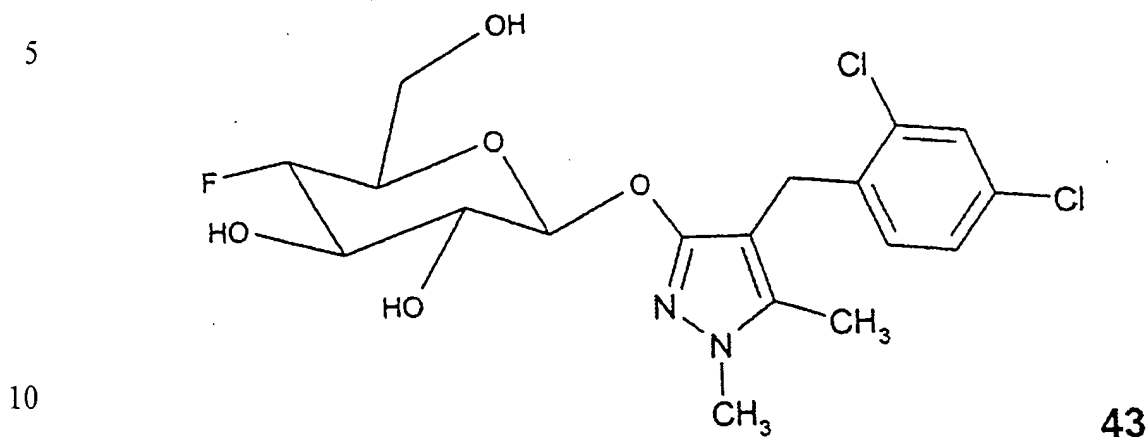


42

將 70 毫克(0.1278 毫莫耳)的化合物 41 根據途徑 A 溶於 2 毫升甲醇中，加入 1.02 毫升(0.511 毫莫耳)的甲醇鈉於四氫呋喃之溶液(0.5M)。5 分鐘後，加入 27.6 毫克(0.516 毫莫耳)的氯化銨與 2.0 克 SiO₂。濃縮此溶液後產物經矽膠過濾並先以 EtOAc 再以 EtOAc/甲醇 20:1 溶液清洗。此可得 50 毫克(90%)的化合物 42 之無色固體。

五、發明說明 (59)

$C_{17}H_{19}Cl_2FN_2O_5$ (421.26) MS(ESI):420(M+H⁺)。

實施例 10 (化合物 43)

將 50 毫克的化合物 41 根據途徑 B 溶於 2.0 毫升 DMF 中，於室溫下，加入 50 毫克 K_2CO_3 與 57 微升甲基碘。14 天後，加入 30 毫升的 EtOAc，有機相以每次 20 毫升的水洗兩次後濃縮之。粗產物以管柱層析純化 (EtOAc/庚烷=3:1) 後以類似於製備化合物 42 之方式與 NaOMe/MeOH 反應。此可得 9.1 毫克的化合物 43 之無色蠟。 $C_{18}H_{21}Cl_2FN_2O_5$ (435.24) MS(ESI):434(M+H⁺)。

20 實施例 7(化合物 44)、實施例 30(化合物 50)與實施例 31(化合物 51)以類似於實施例 8(化合物 42)之方式自適當之 β -酮酯合成。

實施例 9(化合物 45)以類似於實施例 10(化合物 43)之方

五、發明說明 (60)

式自適當之 β -酮酯合成。

5

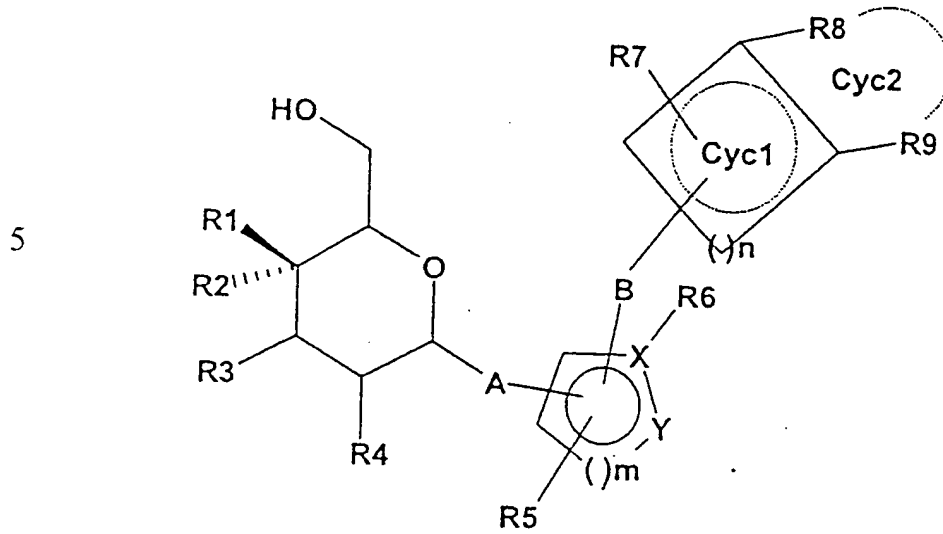
裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：新穎之雜環氫糖苷衍生物、包含這些)
化合物之醫藥品及其用途

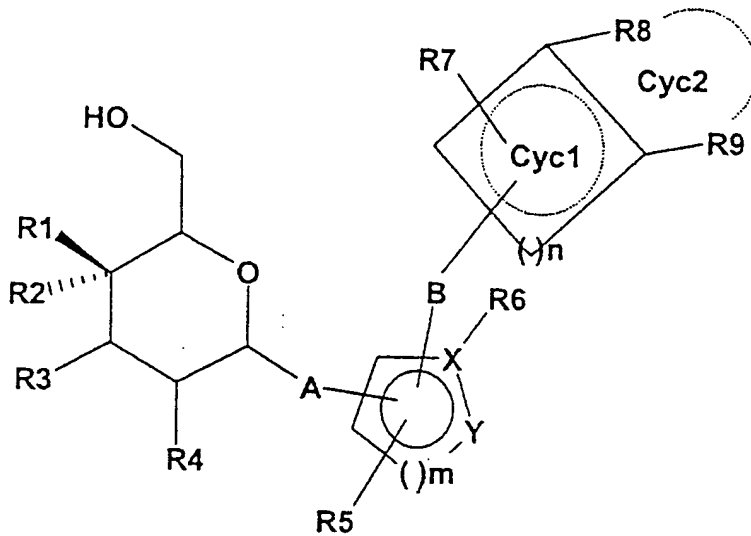
本發明係關於如式 I 之經取代之雜環氫糖苷衍生物



10 其中各基團具有所描述之意義，及其生理上可耐受之鹽類與其製法。該化合物可作為例如抗糖尿病劑。

四、英文發明摘要 (發明之名稱: Novel heterocyclic fluoroglycoside derivative, medicaments containing these compounds, and the use thereof)

The invention relates to substituted heterocyclic fluoroglycoside derivatives of the formula I



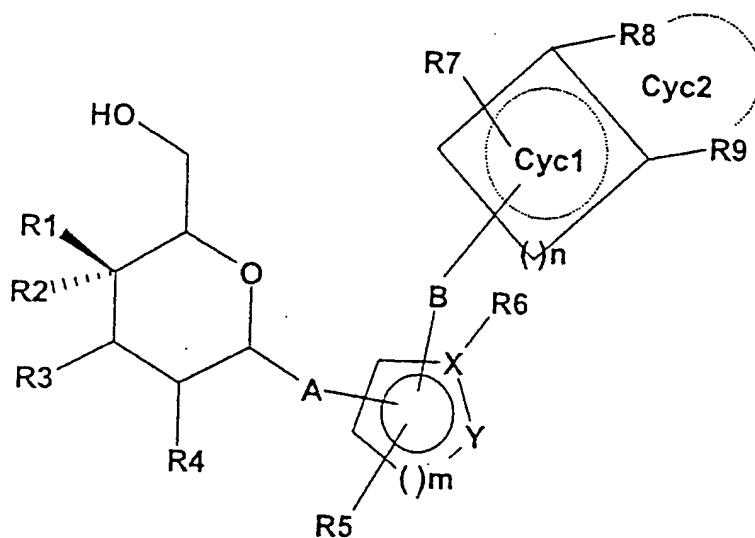
in which the radicals have the stated meanings, and their physiologically tolerated salts and processes for their preparation. The compounds are suitable for example as antidiabetics.

(一)、本案指定代表圖爲：第____圖（無）

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

無

本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：P2134765

※ 申請日期：92.12.10

※ IPC 分類：C07H 17/00

A61K 31/7042 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎之雜環氟糖苷衍生物、包含這些化合物之醫藥品及其用途
NOVEL HETEROCYCLIC FLUOROGLYCOSIDE DERIVATIVES,
MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS, AND THE
USE THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

賽諾菲阿凡提斯德意志有限公司

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 魏麥可/WEIN, ELMAR-MICHAEL

2. 魯波/RUPP

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國法蘭克福城 D-65926

D-65926 FRANKFURT AM MAIN, GERMANY

國籍：(中文/英文)

德國/GERMANY

三、發明人：(共 6 人)

姓名：(中文/英文)

1. 法溫林/FRICK, WENDELIN

2. 葛海恩/GLOMBIK, HEINER

3. 克溫恩/KRAMER, WERNER

4. 海柏特/HEUER, HUBERT

5. 布哈姆/BRUMMERHOP, HARM

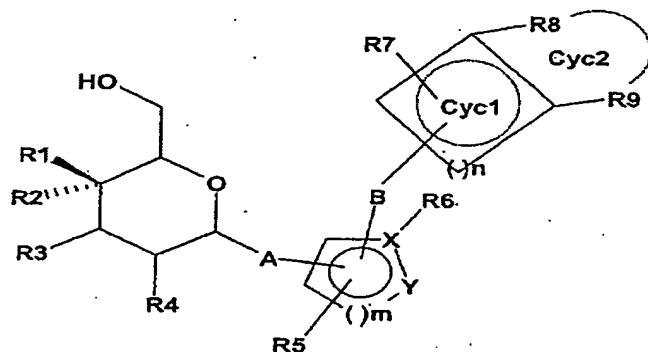
6. 歐利佛/PLETTENBURG, OLIVER

國籍：(中文/英文)

1-6 均為德國/GERMANY

六、申請專利範圍

1. 一種式 I 之化合物



5 其中之意義為

R1 與 R2 各自獨立為 F, H 或 R1 或 R2 其中之一為 OH;

R3 為 OH 或 F, 其中 R1、R2、R3 至少有一必須為 F;

10 R4 為 OH;

A 為 O、NH、CH₂、S 或一鍵;

X 為 C、O、S 或 N, 其中當 Y 為 O 或 S 時, X 必須為 C;

Y 為 N、O 或 S;

15 m 為數字 1 或 2;

R5 為氫、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、COOH、CO(C₁-C₆)-烷基、COO(C₁-C₆)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₆)-烷氧基、

20

六、申請專利範圍

HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-
烷基、苯基、苄基、(C₁-C₆)-烷氧基羧基，
其烷基、烷氧基、烯基或炔基上的一個、
多於一個或全部氫可能被氟取代；

- 5 SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、
SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂、S-(C₁-C₆)-烷基、S-
(CH₂)₀-苯基、SO-(C₁-C₆)-烷基、SO-
(CH₂)₀-苯基、SO₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-
(CH₂)₀-苯基，其中 o 可為 0-6，其中苯環
10 可被一至三次經 F、Cl、Br、I、OH、
CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-
烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH-(C₁-C₆)-
烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、
COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 所取
15 代；

或當 Y 為 S，R₅ 與 R₆ 一起與 C 原子結合
形成苯基；

- R₆ 選擇性為 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烯
基、(C₃-C₆)-環烷基、或可選擇性經鹵素
20 或(C₁-C₄)-烷基取代之苯基；

- B 為(C₀-C₁₅)-烷二基，該烷二基之一或多個
碳原子可能各自獨立地被-O-、-(C=O)-、-
CH=CH-、-C≡C-、-S-、-CH(OH)-、-CHF-
、-CF₂-、-(S=O)-、-(SO₂)-、-N((C₁-C₆)-

六、申請專利範圍

- 烷基)-、-N((C₁-C₆)-烷基-苯基)-或-NH-所置換；
- n 為 0 至 4 之數字；
- Cycl 為一 3 至 7 員飽和、部份飽和或不飽和環，其中 1C 原子可被 O、N 或 S 置換；
- 5 R7、R8、R9 為 氫、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-烷基、CO(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₈)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基，其烷基、烷氧基、烯基或炔基上的一個、多於一個或全部氫可能被氟取代；
- 10 SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂、S-(C₁-C₆)-烷基、S-(CH₂)₀-苯基、SCF₃、SO-(C₁-C₆)-烷基、SO-(CH₂)₀-苯基、SO₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-(CH₂)₀-苯基，其中 0 可為 0-6，其中苯基可被至多二次經 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂ 所取代；
- 15 NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、NH(C₁-C₇)-醯基、苯基、O-(CH₂)₀-
- 20

六、申請專利範圍

5 苯基，其中 o 可為 0-6，其中苯基可被一至三次經 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 所取代；

或

10 R8 與 R9 一起與 C 原子結合形成 5 至 7 員飽和、部份飽和或完全不飽和 Cyc2 環，其中 1 或 2 個 C 原子可被 O、N 或 S 置換，及 Cyc2 可選擇性經 (C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₅)-烯基、(C₂-C₅)-炔基取代，其中每一 CH₂ 基團可被 O 置換，或經氫、F、Cl、OH、CF₃、NO₂、CN、COO(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₄)-烷基、OCF₃ 所取代；

及其醫藥上可接受之鹽類。

20 2. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 之化合物，其中之意義為

R1 與 R2 各自獨立為 F、H 或 R1 或 R2 其中之一為 OH，其中 R1 或 R2 至少有一必須為 F；

R3 為 OH；

R4 為 OH；

六、申請專利範圍

- A 為 O 或 NH；
- X 為 C、O 或 N，其中當 Y 為 S 時，X 必須為 C；
- Y 為 S 或 N；
- 5 m 為數字 1 或 2；
- R5 為氫、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、COOH、CO(C₁-C₆)-烷基、COO(C₁-C₆)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₆)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基、苯基、苄基、(C₁-C₆)-烷基羧基、SO-(C₁-C₆)-烷基，其烷基或烷氧基上的一個、多於一個或全部氫可能被氟取代；或
- 10 當 Y 為 S，R5 與 R6 一起與 C 原子結合形成苯基；
- R6 選擇性為 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烯基、(C₃-C₆)-環烷基、或可選擇性經鹵素或(C₁-C₄)-烷基取代之苯基；
- 20 B 為(C₀-C₁₅)-烷二基，該烷二基之一或多個碳原子可能各自獨立地被-O-、-(C=O)-、-CH=CH-、-C≡C-、-S-、-CH(OH)-、-CHF-、-CF₂-、-(S=O)-、-(SO₂)-、-N((C₁-C₆)-

六、申請專利範圍

- 烷基)-、-N((C₁-C₆)-烷基-苯基)-或-NH-所置換；
- n 為 0 至 4 之數字；
- Cycl 為一 3 至 7 員飽和、部份飽和或不飽和環，其中 1C 原子可被 O 或 S 置換；
- 5 R7、R8、R9 為 氫、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-烷基、CO(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₈)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、SCF₃、SO-(C₁-C₆)-烷基，其烷基或烷氧基上的一個、多於一個或全部氫可能被
- 10 氟取代；
- 或
- R8 與 R9 一起與 C 原子結合形成 5 至 7 員飽和、部份飽和或完全不飽和 Cyc2 環，其中 1 或 2 個 C 原子可被 N、O 或 S 置換，及
- 20 Cyc2 可選擇性經 (C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₅)-烯基、(C₂-C₅)-炔基取代，其中每一 CH₂ 基團可被 O 置換，或經 H、F、Cl、OH、CF₃、NO₂、CN、COO(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₄)-烷基、OCF₃ 所取

六、申請專利範圍

代。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，其中糖基為 beta(β)-連結且於糖基之 2-、3-及 5-位置的立體化學具有 D-gluco 構型。

4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，其中 R1 與 R2 各自獨立為 F，H 或 R1 或 R2 其中之一為 OH，其中 R1 或 R2 至少有一必須為 F；

10 R3 為 OH；

R4 為 OH；

A 為 O；

X 為 C、O 或 N，其中當 Y 為 S 時，X 必須為 C；

15 Y 為 S 或 N；

m 為數字 1；

20 R5 為氫、(C₁-C₅)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、HO-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基、F、Cl、CF₃、OCF₃、OCH₂CF₃、(C₁-C₄)-烷基 CF₂、苯基、苄基、(C₁-C₄)-烷基羧基、(C₂-C₄)-烯基、(C₂-C₄)-炔基、COO(C₁-C₄)-烷基；或當 Y 為 S，R5 與 R6 一起與 C 原子結合形成苯基；

六、申請專利範圍

- R6 選擇性為 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烯基、(C₃-C₆)-環烷基、或可選擇性經鹵素或(C₁-C₄)-烷基取代之苯基；
- 5 B 為(C₁-C₄)-烷二基，其中該烷二基之一 CH₂ 基團可能為 -(C=O)-、-CH(OH)-、-CO-NH-、-CHF-、-CF₂-、-O-所置換；
- n 為 2 或 3 之數字；
- Cycl 為一 5 或 6 員不飽和環，其中 1C 原子可被 O 或 S 置換；
- 10 R7、R8、R9 為 氫、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷氧基、S-(C₁-C₄)-烷基、SCF₃、F、Cl、Br、I、OCF₃、OCH₂CF₃、OH、HO-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基，或
- 15 R8 與 R9 一起為 -CH=CH-O-、-CH=CH-S-、-CH=CH-CH=CH-，其可選擇性被(C₁-C₄)-烷氧基或-O-(CH₂)_p-O-所取代，其中 p=1 或 2 以及
- R7 為 氫。
- 20 5. 如申請專利範圍第 4 項之式 I 化合物，其中糖基為 beta(β)-連結且於糖基之 2-、3-及 5-位置的立體化學具有 D-gluco 構型。
6. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，其中

六、申請專利範圍

- R1 與 R2 為 H 或 F，其中 R1 或 R2 至少有一必須為 F；
- R3 為 OH；
- R4 為 OH；
- 5 A 為 O；
- X 為 C 且 Y 為 S；或
- X 為 O 且 Y 為 N；或
- X 為 N 且 Y 為 N；
- m 為數字 1；
- 10 R5 為氫、CF₃、(C₁-C₆)-烷基或當 Y 為 S，R5 與 R6 一起與 C 原子結合形成苯基；
- R6 選擇性為 H、(C₁-C₄)-烷基或苯基；
- B 為 -CH₂-、-C₂H₄-、-C₃H₆-、-CO-NH-CH₂- 或 -CO-CH₂-CH₂-；
- 15 n 為 2 或 3 之數字；
- Cycl 為一 5 至 6 員不飽和環，其中 1C 原子可被 S 置換；
- R7、R8、R9 為氫、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、S-(C₁-C₄)-烷基、SCF₃、F、Cl、Br、
- 20 I、OCF₃ 或
- R8 與 R9 一起為 -CH=CH-O-、-CH=CH-CH=CH-，其可選擇性被(C₁-C₄)-烷氧基所取代，以及
- R7 為氫。

六、申請專利範圍

7. 如申請專利範圍第 6 項之式 I 化合物，其中糖基為 beta(β)-連結且於糖基之 2-、3-及 5-位置的立體化學具有 D-gluco 構型。

5

8. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 I 化合物，其中 R1 與 R2 為 H 或 F，其中 R1 或 R2 至少有一必須為 F；

R3 為 OH；

10 R4 為 OH；

A 為 O；

X 為 C 且 Y 為 S；或

X 為 N 且 Y 為 N；

m 為數字 1；

15 R5 為氫、(C₁-C₄)-烷基或 CF₃ 或當 Y 為 S，R5 與 R6 一起與 C 原子結合形成苯基；

R6 選擇性為 H 或 (C₁-C₄)-烷基；

B 為 -CH₂- 或 -CO-NH-CH₂-；

n 為 2 或 3 之數字；

20 Cycl 為苯基或噻吩；

R7 為氫、甲氧基、F、Cl、Br、I、(C₁-C₄)-烷基、OCF₃，

R8、R9 為氫或 Cl 或

R8 與 R9 一起為與碳原子形成可選擇性被甲氧基

六、申請專利範圍

取代之苯基，或呋喃，以及

R7 為氫。

5 9. 如申請專利範圍第 8 項之式 I 化合物，其中糖基為 beta(β)-連結且於糖基之 2-、3-及 5-位置的立體化學具有 D-gluco 構型。

10. 一種包含一或多個如申請專利範圍第 1 至 9 項之一或多項之化合物的醫藥品。

10

11. 一種包含一或多個如申請專利範圍第 1 至 9 項之一或多項之化合物與一或多個降血糖活性成分的醫藥品。

15 12. 一種如申請專利範圍第 1 至 9 項之一或多項之化合物的用途，其係用以製造用於治療第 1 型與第 2 型糖尿病之醫藥品。

20 13. 一種如申請專利範圍第 1 至 9 項之一或多項之化合物的用途，其係用以製造用於降低血糖之醫藥品。

14. 一種如申請專利範圍第 1 至 9 項之一或多項之化合物的用途，其係將至少一其他降血糖活性成分組合以製造治療第 1 型與第 2 型糖尿病之醫藥品。

六、申請專利範圍

15. 一種如申請專利範圍第 1 至 9 項之一或多項之化合物的用途，其係將至少一其他降血糖活性成分組合以製造用於降低血糖之醫藥品。

5

16. 一種製造包含如申請專利範圍第 1 至 9 項之一或多項之化合物的醫藥品之方法，其包含將活性成分與醫藥上適當之載體混合並將此混合物轉變為適於投藥之型式。

10

裝
訂
線