



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I482779 B

(45) 公告日：中華民國 104 (2015) 年 05 月 01 日

(21) 申請案號：103108516

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 08 月 21 日

(51) Int. Cl. : C07H7/04 (2006.01)

(30) 優先權：2008/08/22 美國 61/091,248

(71) 申請人：泰瑞克公司 (美國) THERACOS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：羅傑森 LIOU, JASON (US)；吳岳林 WU, YUELIN (CN)；李勝斌 LI, SHENGBIN

(CN)；徐鴿 XU, GE (CN)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

TW 200811127A

TW 200914032A

CN 1756759A

審查人員：林美君

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：3 共 67 頁

(54) 名稱

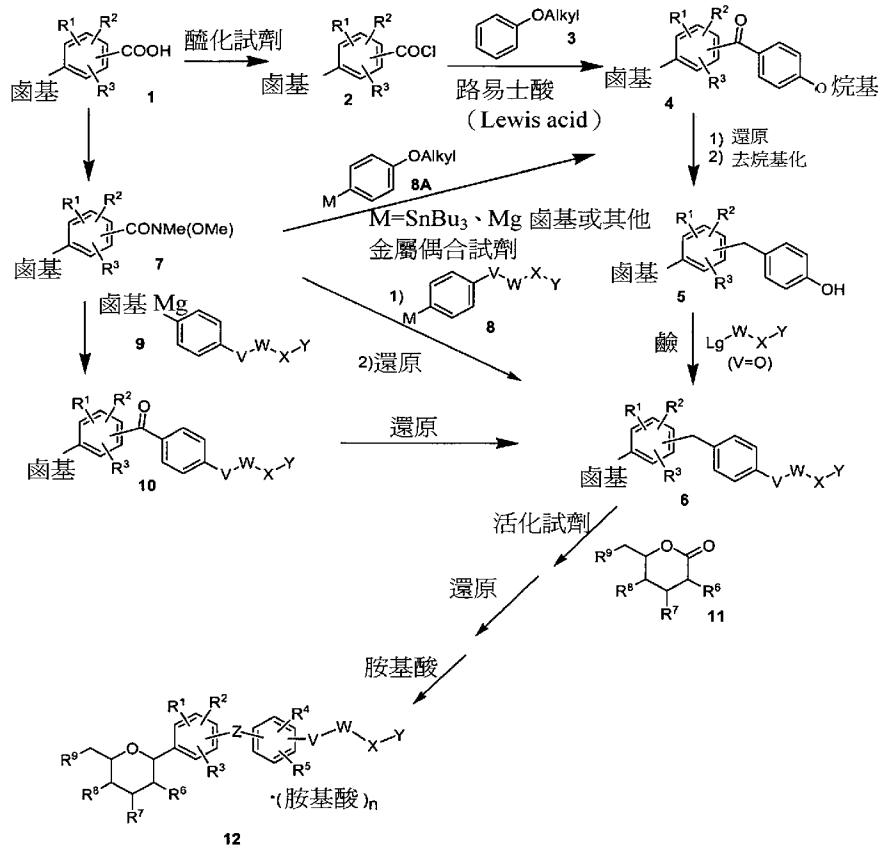
SGLT 2 抑制劑之結晶型

CRYSTALLINE FORM OF SGLT2 INHIBITORS

(57) 摘要

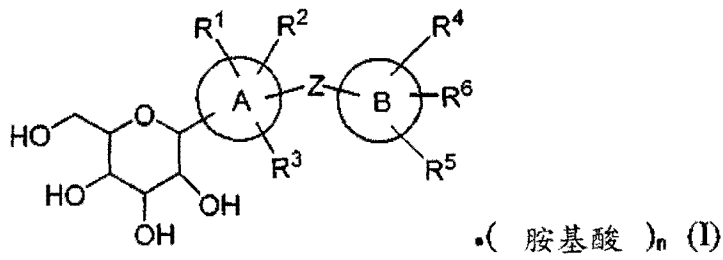
本發明提供製備複合物之方法，該等複合物可用於純化對鈉依賴性葡萄糖協同轉運蛋白 SGLT 具有抑制作用之化合物。該等方法可減少獲得目標化合物所需之步驟數目且該等方法中所形成之該等複合物通常以結晶型提供。

Provided are processes for the preparation of complexes that are useful in purifying compounds having an inhibitory effect on sodium-dependent glucose cotransporter SGLT. The processes can reduce the number of steps needed to obtain the target compounds and the complexes formed in the processes are typically provided in a crystalline form.



反應圖I

圖1



發明摘要

※ 申請案號：103108516 (由98128293分割)
※ 申請日：98.8.21 ※IPC 分類：C07H 7/04(2006.01)

【發明名稱】

SGLT2抑制劑之結晶型

CRYSTALLINE FORM OF SGLT2 INHIBITORS

【中文】

本發明提供製備複合物之方法，該等複合物可用於純化對鈉依賴性葡萄糖協同轉運蛋白SGLT具有抑制作用之化合物。該等方法可減少獲得目標化合物所需之步驟數目且該等方法中所形成之該等複合物通常以結晶型提供。

【英文】

Provided are processes for the preparation of complexes that are useful in purifying compounds having an inhibitory effect on sodium-dependent glucose cotransporter SGLT. The processes can reduce the number of steps needed to obtain the target compounds and the complexes formed in the processes are typically provided in a crystalline form.

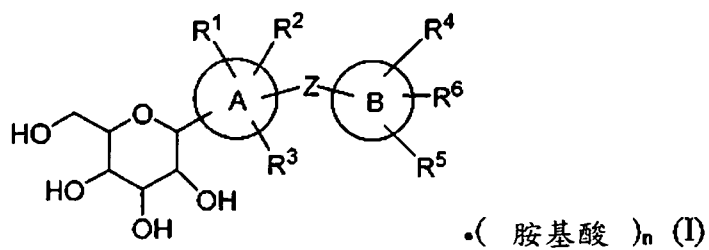
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

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，請勿任意更動)

【發明名稱】

SGLT2抑制劑之結晶型

CRYSTALLINE FORM OF SGLT2 INHIBITORS

本申請案主張2008年8月22日提出申請之美國申請案第61/091,248號之權利，其各自的內容皆以引用方式併入本文中。

【先前技術】

根據世界衛生組織(World Health Organization)，全世界約1.50億人患有糖尿病。糖尿病的兩種基本形式係胰腺不能產生胰島素的1型糖尿病及身體對所產生的胰島素不能作出適當反應(胰島素抵抗)的2型糖尿病。迄今為止，2型糖尿病最為常見，其佔所有糖尿病病例的約90%。在兩種類型的糖尿病中，胰島素作用或對胰島素的適當反應之缺乏會導致血清葡萄糖含量升高(高血糖症)。與糖尿病有關之嚴重併發症包含視網膜病(導致視覺缺損或失明)、心血管疾病、腎病、神經病、潰瘍及糖尿病足病。

目前患有1型糖尿病之個體需要胰島素治療。而在多數情況下，2型糖尿病可通過飲食及鍛煉加以控制，但通常亦需要藥物干預。除胰島素(患有2型糖尿病中約1/3的患者需要胰島素)外，目前抗糖尿病治療藥物包含雙胍(其降低肝中之葡萄糖產生並增加對胰島素之敏感性)、磺醯脲及美格替耐(meglitinide)(其刺激胰島素產生)、 α -葡糖苷酶抑制劑(其減慢澱粉吸收及葡萄糖產生)及噻唑啉二酮(其增加胰島素敏感性)。該等藥品通常組合使用，但儘管如此其所提供血糖控制仍然不足或會產生不期望的副作用。此等副作用包含乳酸酸中毒(雙胍)、低血糖(磺醯脲)、及水腫及體重增長(噻唑啉二酮)。因此，業內

非常需要提供經改良血糖控制及不存在該等不利影響之新抗糖尿病藥劑。

根據臨床評價目前使用抑制SGLT、具體而言SGLT2之化合物作為抗糖尿病藥物。先前所述可用於抑制SGLT之化合物包含C-糖苷衍生物(例如彼等闡述於US6414126、US20040138439、US20050209166、US20050233988、WO2005085237、US7094763、US20060009400、US20060019948、US20060035841、US20060122126、US20060234953、WO2006108842、US20070049537及WO2007136116中者)、O-糖苷衍生物(例如彼等闡述於US6683056、US20050187168、US20060166899、US20060234954、US20060247179及US20070185197中者)、螺縮酮-糖苷衍生物(闡述於WO2006080421中者)、環己烷衍生物(例如彼等闡述於WO2006011469中者)、及硫-吡喃葡萄糖苷衍生物(例如彼等闡述於US20050209309及WO2006073197中者)。除所提及參考文獻中所述之藥劑以外，業內仍需要可改良當前產率且以結晶型提供化合物之該等藥劑之新合成方法。令人驚奇地，本發明可滿足此等需求。

【發明內容】

本發明提供製備對鈉依賴性葡萄糖協同轉運蛋白SGLT具有抑制作用之化合物的方法。本發明亦提供該等化合物之結晶型且進一步闡述該等化合物之醫藥組合物、合成中間體、及單獨使用該等化合物或結合其他治療藥劑來治療受SGLT抑制影響之疾病及病況的方法。

【圖式簡單說明】

圖1係製備本發明化合物之反應圖I之通用合成方法；

圖2係本發明實例5F之複合物的X-射線粉末繞射圖案；及

圖3係本發明實例6之複合物的差示掃描熱量測定譜。

【實施方式】

定義

本文所用術語「鹵基」意指選自氟、氯、溴及碘之單價鹵素基團或原子。較佳之鹵基基團係氟、氯及溴。

本文所用術語「適宜取代基」意指化學上及醫藥上可接受之基團，即不顯著干擾本發明化合物之製備或抵消其效能之部分。此等適宜取代基可由彼等熟習此項技術者以常規方式選擇。適宜取代基可選自由下列組成之群：鹵基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵代烷氧基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 環烯基、(C_3 - C_8 環烷基) C_1 - C_6 烷基、(C_3 - C_8 環烷基) C_2 - C_6 烯基、(C_3 - C_8 環烷基) C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 雜環烷基、(C_3 - C_7 雜環烷基) C_1 - C_6 烷基、(C_3 - C_7 雜環烷基) C_2 - C_6 烯基、(C_3 - C_7 雜環烷基) C_1 - C_6 烷氧基、羥基、羧基、側氧基、磺醯基、 C_1 - C_6 烷基磺醯基、芳基、雜芳基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳烷基、雜芳烷基、芳烷氧基、雜芳烷氧基、硝基、氰基、胺基、 C_1 - C_6 烷基胺基、二-(C_1 - C_6 烷基)胺基、胺甲醯基、(C_1 - C_6 烷基)羰基、(C_1 - C_6 烷氧基)羰基、(C_1 - C_6 烷基)胺基羰基、二-(C_1 - C_6 烷基)胺基羰基、芳基羰基、芳基氧基羰基、(C_1 - C_6 烷基)磺醯基及芳基磺醯基。作為適宜取代基之上文所列示基團係如下文所定義，只是適宜取代基未視情況經進一步取代。

除非另有說明，否則本文所用術語單獨或組合的「烷基」係指具有指明碳原子數之單價飽和脂族烴基團。該基團可係直鏈或具分支鏈，且在指定情況下，可視情況經1-3個如上所定義之適宜取代基取代。烷基基團之例示性實例包含(但不限於)甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、異丙基、異丁基、異戊基、戊基、第二-丁基、第三-丁基、第三-戊基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十二烷基、正十四烷基、正十六烷基、正十八烷基、正二十烷基及諸如此類。較佳之烷基基團包含甲基、乙基、正丙基及異丙基。較佳之

可選適宜取代基包含鹵基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基及胺基。

除非另有說明，否則本文所用術語單獨或組合的「烯基」係指具有指明碳原子數及至少一個碳-碳雙鍵之單價脂族烴基團。該基團可係直鏈或具分支鏈，呈E或Z形式，且在指定情況下，可視情況經1-3個如上所定義之適宜取代基取代。烯基基團之例示性實例包含(但不限於)乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、異丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、1,3-戊二烯基、2,4-戊二烯基、1,3-丁二烯基及諸如此類。較佳之烯基基團包含乙烯基、1-丙烯基及2-丙烯基。較佳之可選適宜取代基包含鹵基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基及胺基。

除非另有說明，否則本文所用術語單獨或組合的「炔基」係指具有指明碳原子數及至少一個碳-碳三鍵之單價脂族烴基團。該基團可係直鏈或具分支鏈，且在指定情況下，可視情況經1-3個如上所定義之適宜取代基取代。炔基基團之例示性實例包含(但不限於)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-戊炔基、3-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基及諸如此類。較佳之炔基基團包含乙炔基、1-丙炔基及2-丙炔基。較佳之可選適宜取代基包含鹵基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基及胺基。

除非另有說明，否則本文所用術語單獨或組合的「環烷基」係指具有3個或更多個碳以形成碳環之單價脂環族飽和烴基團，且在指定情況下，可視情況經1-3個如上所定義之適宜取代基取代。環烷基基團之例示性實例包含(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基及諸如此類。較佳之可選適宜取代基包含鹵基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基及胺基。

除非另有說明，否則本文所用術語單獨或組合的「環烯基」係指具有3個或更多個碳以形成碳環及至少一個碳-碳雙鍵之單價脂環族

· 烴基團，且在指定情況下，可視情況經1-3個如上所定義之適宜取代基取代。

· 環烯基基團之例示性實例包含(但不限於)環戊烯基、環己烯基及諸如此類。較佳之可選適宜取代基包含鹵基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基及胺基。

除非另有說明，否則本文所用術語「伸烷基」、「伸烯基」、「伸環烷基」及「伸環烯基」係指藉由分別自烷基、烯基、環烷基或環烯基基團去除氫原子所形成之二價烴基團，此等術語皆如上文所定義。

● 本文所用術語「(C₃-C₁₀伸環烷基)(C₁-C₆伸烷基)」係指藉由使C₃-C₁₀伸環烷基基團與C₁-C₆伸烷基基團鍵結所形成之二價烴基團，此等術語皆如上文所定義。

● 除非另有說明，否則本文所用術語單獨或組合的「芳基」係指具有6-10個碳原子以形成碳環之單價芳香烴基團，且在指定情況下，可視情況經1-3個如上所定義之適宜取代基取代。芳基基團之例示性實例包含(但不限於)苯基、萘基、四氫萘基、二氫茚基及諸如此類。較佳之芳基基團係苯基及萘基，其可視情況經相同或不同的選自下列之適宜取代基單取代或二取代：鹵基、氰基、C₁-C₃烷基、C₃-C₆環烷基、二氟甲基、三氟甲基、C₁-C₃烷氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基。

除非另有說明，否則本文所用術語單獨或組合的「雜環烷基」係指環中一或多個碳經選自N、S及O之雜原子替代之如上所定義的環烷基。雜環烷基基團之例示性實例包含(但不限於)吡咯啉基、四氫呋喃基、六氫吡嗪基、四氫吡喃基及諸如此類。

除非另有說明，否則本文所用術語單獨或組合的「雜芳基」係指具有2-9個碳及1-4個選自N、S及O之雜原子以形成5-至10-員單環或s

稠合二環之單價芳香族雜環基團，且在指定情況下，可視情況經1-3個如上所定義之適宜取代基取代。雜芳基基團之例示性實例包含(但不限於)吡啶基、嗒嗒基、吡嗒基、嘧啶基、三嗒基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、苯并三嗒基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、異苯并呋喃基、異吡啶基、吡嗒基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、咪唑并吡啶基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、異噻唑基、吡啶基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基及諸如此類。5-或6-員單環雜芳基環包含：吡啶基、嗒嗒基、吡嗒基、嘧啶基、三嗒基、異噻唑基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基及諸如此類。具有1-4個雜原子之8-至10-員二環雜芳基環包含：喹啉基、異喹啉基、喹啉基、喹啉基、苯并三嗒基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、異苯并呋喃基、異吡啶基、吡嗒基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、咪唑并吡啶基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、吡啶基及諸如此類。較佳之可選適宜取代包含一或兩個相同或不同的選自下列之取代基：鹵基、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 環烷基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1 - C_3 烷氧基、二氟甲氧基及三氟甲氧基。

除非另有說明，否則本文所用術語單獨或組合的「烷氧基」及「烷基氧基」係指烷基-O-形式之脂肪族基團，其中烷基如上所定義。烷氧基基團之例示性實例包含(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、第三戊氧基、己氧基、異己氧基、庚氧基、辛氧基及諸如此類。較佳之烷氧基基團包含甲氧基及乙氧基。

除非另有說明，否則本文所用術語「鹵代烷基」係指如上所述經一或多個鹵素取代之烷基基團。鹵代烷基基團之例示性實例包含(但不限於)氯甲基、二氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基及諸如此類。

除非另有說明，否則本文所用術語「鹵代烷氧基」係指如上所述經一或多個鹵素取代之烷氧基基團。鹵代烷氧基基團之例示性實例包含(但不限於)三氟甲氧基、二氟甲氧基及諸如此類。

除非另有說明，否則本文所用術語「芳烷基」係指如上所述具有1-6個碳且經如上所述芳基基團取代之烷基基團。

除非另有說明，否則本文所用術語「雜芳烷基」係指如上所述具有1-6個碳且經如上所述雜芳基基團取代之烷基基團。

除非另有說明，否則本文所用術語「芳烷氧基」係指如上所述具有1-6個碳且經如上所述芳基基團取代之烷氧基基團。

除非另有說明，否則本文所用術語「雜芳烷氧基」係指如上所述具有1-6個碳且經如上所述雜芳基基團取代之烷氧基基團。

除非另有說明，否則本文所用術語「胺甲醯基」係指形式-C(O)NH(R)之單價基團，其中R係氫、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆環烷基或芳基，此等術語如上文所定義。

除非另有說明，否則本文所用術語單獨或組合的「二-(C₁-C₃烷基)胺基」及「二-(C₁-C₆烷基)胺基」分別係指經兩個獨立地選自C₁-C₃烷基或C₁-C₆烷基之基團取代之胺基基團。

本文所用術語「治療(treating及treatment)」係指延遲應用該術語之疾病或病況、或此疾病或病況之一或多個症狀的發作、延緩或逆轉其發展、或減輕或阻止之。

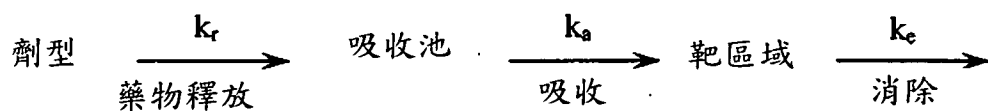
本文所用術語「投與」意指經口投與、作為栓劑投與、局部接觸、靜脈內、腹膜內、肌內、病灶內、鼻內或皮下投與個體，或於個s

體中植入緩慢釋放裝置(例如微型滲透幫浦)。可藉由包含非經腸及經黏膜(例如，經口、經鼻、經陰道、經直腸或經皮)在內之任何路徑來投與。非經腸投與包含(例如)靜脈內、肌內、小動脈內、皮內、皮下、腹膜內、心室內及顱內。其他遞送模式包含(但不限於)使用脂質體調配物、靜脈內輸注、經皮貼片及諸如此類。

本文所用術語「前藥」係指投與後經由某些化學或生理過程於活體內釋放生物活性化合物之前體化合物(舉例而言，達到生理pH或經由酵素作用後前藥可轉化為生物活性化合物)。前藥本身可不具或具有期望的生物活性。

本文所用術語「化合物」係指藉由包含(但不限於)活體外合成或原位或活體內產生在內之任何方式所產生的分子。

術語「受控釋放」、「持續釋放」、「延長釋放」及「限時釋放」欲可互換地意指不立即釋放藥物之任何含藥物調配物，即藉助「受控釋放」調配物，經口投與不會導致藥物立即釋放至吸收池中。該等術語與如*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第21版，Gennaro編者，Lippencott Williams & Wilkins (2003)中所定義之「非立即釋放」互換使用。如其中所論述，可參照下列方程在動力學上定義立即及非立即釋放：



「吸收池」表示在特定吸收位點所投與之藥物溶液，且 k_r 、 k_a 及 k_e 係一階速率常數，其分別用於(1)自調配物釋放藥物，(2)吸收及(3)消除。對立即釋放劑型而言，藥物釋放之速率常數 k_r 遠大於吸收速率常數 k_a 。對受控釋放調配物而言，情況正好相反，即 $k_r \ll k_a$ ，以使得

藥物自劑型之釋放速率在藥物至靶區域之遞送中成爲限速步驟。

術語「持續釋放」及「延長釋放」係以其習知含義使用，係指在延長時間(例如12小時或更長)內提供藥物之逐漸釋放且較佳地(儘管未必一定)在延長時間內使得藥物之血液含量實質上恆定之藥物調配物。

本文所用術語「延遲釋放」係指完整的通過胃而溶於小腸中之醫藥製劑。

概述

本發明提供用於製備中間體複合物之方法，該等複合物可容易地轉化爲對鈉依賴性葡萄糖協同轉運蛋白SGLT、較佳地SGLT2具有抑制作用之化合物。在某些情況下，複合物本身亦具有作爲SGLT2抑制劑之活性。本發明某些化合物對鈉依賴性葡萄糖協同轉運蛋白SGLT1亦具有抑制作用。由於其抑制SGLT之能力，本發明化合物適合治療及/或預防受SGLT活性、具體而言SGLT2活性之抑制影響的任何及所有病況及疾病。因此，藉由本文方法所製備之中間體複合物及化合物適合預防及治療各種疾病及病況，尤其代謝病症，其包含(但不限於)1型及2型糖尿病、高血糖症、糖尿病併發症(例如視網膜病、腎病[例如，進展性腎臟疾病]、神經病、潰瘍、微血管病及大血管病、及糖尿病足病)、胰島素抵抗、代謝症候群(X症候群)、高胰島素血症、高血壓、高尿酸血症、肥胖症、水腫、血脂異常、慢性心衰竭、動脈粥樣硬化及相關疾病。

由於本發明方法代表製備SGLT2抑制劑之有效方法，因此其尤其有用。與US 2004/0138439中所闡述之方法相比，本發明方法包括還原中間體、隨後與胺基酸形成複合物，其中該複合物係固體，通常係晶體，且可以大規模形成而不插入保護及去保護步驟。藉由省去保護及去保護步驟，最終產物可以較高產率製造且不存在用習知方法難以

去除之溶劑雜質(例如吡啶)。另外，亦可避免由不完全去保護所產生之可能難以去除的污染物(例如，單乙醯化中間體)。總而言之，本發明方法提供增加之產率、速度及降低之成本(由於步驟數目減少)及降低之溶劑消耗等優點；且進一步可最大程度減少來自夾帶溶劑及中間體之雜質。另外，在實施式I複合物之形成時可不純化式II化合物。

本發明亦提供母體SGLT2抑制劑之胺基酸複合物的結晶型。

本發明進一步提供醫藥組合物，其於醫藥上可接受之載劑中包括有效量的本發明化合物或本發明化合物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽或前藥。

本發明進一步提供用來製備本發明化合物之合成中間體及方法。

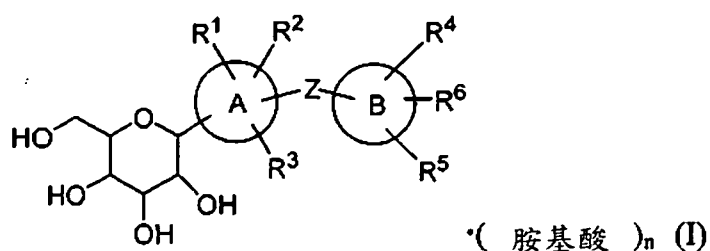
本發明亦提供單獨地或結合其他治療藥劑使用本發明化合物來治療可受SGLT抑制影響之疾病及病況。

本發明亦提供使用本發明化合物來製備藥劑之方法，該藥劑係用於治療可受SGLT抑制影響之疾病及病況。

具體實施例

化合物及製備方法

在一個態樣中，本發明提供製備式I複合物之方法：



其中下標 n 為1或2；

由A及B所表示之環各自獨立係芳香族或雜芳香族環或稠合環系統，其係選自由下列組成之群：苯、萘、吡啶、噁啶、噁二啶、咪

唑、噻唑、噻二唑、三唑、噻吩、呋喃、吡啶、嗒嗒、嘧啶、吡嗪、
 苯并三唑、苯并咪唑、吲哚、吲唑、三唑并吡啶、三唑并嘧啶、噁
 吩、喹啉、異喹啉、吡啶、吡嗪、喹啉、喹啉、1,5-萘啶、1,6-
 萘啶、苯并噻吩、苯并呋喃及苯并噻唑；

R^1 、 R^2 及 R^3 各自係獨立地選自由下列組成之群之成員：氫、鹵
 基、羥基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_5 -
 C_{10} 環烯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{10} 環烷氧基、氰基及硝基，其中烷基
 及環烷基基團或部分可視情況經氟單取代或多取代，或當 R^1 及 R^2 鍵結
 至兩相鄰C原子時， R^1 及 R^2 可視情況連接在一起以形成 C_3 - C_5 伸烷基、
 C_3 - C_5 伸烯基或伸丁二烯基橋鍵，其可視情況經部分或完全氟化且可
 視情況經相同或不同的選自氫、羥基、 C_1 - C_3 烷氧基及 C_1 - C_3 烷基之取
 代基單取代或二取代，且其中一或兩個亞甲基基團可視情況相互獨立
 地經O、S、CO、SO、 SO_2 或 NR^b 替代，且其中一或兩個次甲基基團可
 視情況經N替代；或者 R^1 、 R^2 及 R^3 中之一或多個視情況不存在；

R^4 、 R^5 及 R^6 各自係獨立地選自由下列組成之群之成員：氫、鹵
 基、氰基、硝基、羥基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、 C_1 - C_3 烷氧基及
 C_3 - C_{10} 環烷氧基，其中烷基及環烷基基團或部分可視情況經氟單取代
 或多取代，或當 R^4 及 R^5 鍵結至兩相鄰C原子時， R^4 及 R^5 可視情況連接
 在一起以形成 C_3 - C_5 伸烷基、 C_3 - C_5 伸烯基或伸丁二烯基橋鍵，其可視
 情況經部分或完全氟化且可視情況經相同或不同的選自氫、羥基、
 C_1 - C_3 烷氧基及 C_1 - C_3 烷基之取代基單取代或二取代，且其中一或兩個
 亞甲基基團可視情況相互獨立地經O、S、CO、SO、 SO_2 或 NR^b 替代，
 且其中一或兩個次甲基基團可視情況經N替代；或者 R^4 、 R^5 及 R^6 中
 之一或多個視情況不存在；

視情況， R^3 及 R^6 中的一個係-V-W-X-Y，其中

V係選自由氧、硫、SO、 SO_2 、及單鍵組成之群之成員；

S

W係選自由下列組成之群之成員：C₁-C₆伸烷基、C₂-C₆伸烯基、C₂-C₆伸炔基、C₃-C₁₀伸環烷基、C₅-C₁₀伸環烯基及(C₃-C₁₀伸環烷基)(C₁-C₆伸烷基)，其中該C₃-C₁₀伸環烷基部分鍵結至V且該C₁-C₆伸烷基部分鍵結至X，且其中伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸環烷基及伸環烯基基團或部分可視情況經部分或完全氟化且可視情況經獨立地選自由下列組成之群之取代基單取代或二取代：氫、羥基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₃-C₆環烷基、C₃-C₆環烷氧基、C₅-C₁₀環烯基及C₅-C₁₀環烯氧基，且在伸環烷基及伸環烯基基團或部分中一或兩個亞甲基基團可視情況相互獨立地經O、S、CO、SO、SO₂或NR^b替代，且一或兩個次甲基基團可視情況經N替代；

X係選自由單鍵、氧、硫、NR^a、SO及SO₂組成之群之成員；

Y係選自由下列組成之群之成員：氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀環烷基、C₅-C₁₀環烯基、(C₃-C₁₀環烷基)C₁-C₄烷基、(C₅-C₁₀環烯基)C₁-C₃烷基、(C₃-C₁₀環烷基)C₂-C₄烯基、C₃-C₆亞環烷基甲基、(C₅-C₁₀環烯基)C₂-C₄烯基、(C₁-C₄烷氧基)C₁-C₃烷基、(C₂-C₄烯氧基)C₁-C₃烷基、(C₃-C₁₀環烷氧基)C₁-C₃烷基、(C₅-C₁₀環烯氧基)C₁-C₃烷基、(胺基)C₁-C₃烷基、(C₁-C₄烷基胺基)C₁-C₃烷基、二-(C₁-C₃烷基胺基)C₁-C₃烷基、(C₁-C₆烷基)羰基(C₁-C₃)烷基、(C₂-C₆烯基)羰基(C₁-C₃)烷基、(C₂-C₆炔基)羰基(C₁-C₃)烷基、(芳基羰基)C₁-C₃烷基、(雜芳基羰基)C₁-C₃烷基、(C₁-C₆烷基磺醯基)C₁-C₃烷基、(C₂-C₆烯基磺醯基)C₁-C₃烷基、(C₂-C₆炔基磺醯基)C₁-C₃烷基、(芳基磺醯基)C₁-C₃烷基、(雜芳基磺醯基)C₁-C₃烷基、(C₁-C₆烷基)胺基羰基(C₁-C₃)烷基、(C₂-C₆烯基)胺基羰基(C₁-C₃)烷基、(C₂-C₆炔基)胺基羰基(C₁-C₃)烷基、(芳基胺基羰基)C₁-C₃烷基、(雜芳基胺基羰基)C₁-C₃烷基、(C₁-C₆烷基)羰基、(C₂-C₆烯基)羰基、(C₂-C₆炔基)羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、(C₁-C₆烷基)磺醯基、

(C₂-C₆烯基)磺醯基、(C₂-C₆炔基)磺醯基、芳基磺醯基、雜芳基磺醯基、C₁-C₆烷基亞磺醯基、芳基亞磺醯基、雜芳基亞磺醯基、(C₁-C₆烷基)胺基羰基、(C₂-C₆烯基)胺基羰基、(C₂-C₆炔基)胺基羰基、芳基胺基羰基、雜芳基胺基羰基、(C₁-C₆烷基亞磺醯基)C₁-C₃烷基、(芳基亞磺醯基)C₁-C₃烷基、(雜芳基亞磺醯基)C₁-C₃烷基，其中烷基、烯基、炔基、環烷基及環烯基基團或部分可視情況經部分或完全氟化且可視情況經獨立地選自由下列組成之群之取代基單取代或二取代：氫、羥基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、C₃-C₆環烷基、C₃-C₆環烷氧基、C₅-C₁₀環烯基、C₅-C₁₀環烯氧基及NR^bR^c，且在環烷基及環烯基基團或部分中一或兩個亞甲基基團可視情況相互獨立地經O、S、CO、SO、SO₂或NR^b替代，且一或兩個次甲基基團可視情況經N替代，其中由該可選取代所形成之雜環係除雜芳基以外的基團；

Z係選自由氧、硫、SO、SO₂、1,1-伸環丙基、羰基及亞甲基組成之群之成員，其可視情況經1-2個獨立地選自鹵基、羥基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基及C₃-C₆環烷氧基之取代基取代；

R^a係獨立地選自由H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆環烷基及(C₁-C₄烷基)羰基組成之群之成員，其中烷基及環烷基基團或部分可視情況經部分或完全氟化；

每個R^b皆係獨立地選自由H、C₁-C₄烷基及(C₁-C₄烷基)羰基組成之群之成員，其中烷基基團或部分可視情況經部分或完全氟化；

每個R^c皆係獨立地選自由H、C₁-C₄烷基、C₃-C₆環烷基、CHR^dR^e、SO₂R^d、C(O)OR^d及C(O)NR^dR^e組成之群之成員，其中烷基及環烷基基團可視情況經部分或完全氟化；且

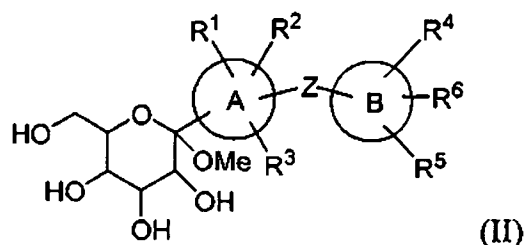
R^d及R^e各自獨立地表示H或C₁-C₆烷基，其中烷基基團可視情況經部分或完全氟化；

及其醫藥上可接受之鹽；

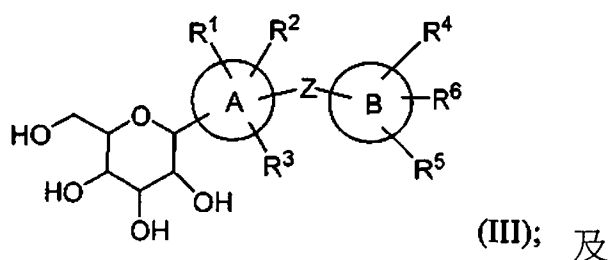
S

該方法包括：

(a) 使式II化合物



與還原劑在活化基團存在下反應以形成式III化合物



(b)使該式III化合物與胺基酸接觸以形成該式I複合物；

其中在實施步驟(a)及(b)時不純化該式III化合物，且其中步驟(a)及(b)係依次實施而不插入保護或去保護步驟。

除非另有說明，否則上文及下文所用圖式(其中苯基上取代基之鍵表現為指向苯環中心附近)表示該取代基可鍵結至具有H原子之苯基的任何自由位置。

本發明包含式I、II及III化合物之全部互變異構體及立體異構體，其呈混合物形式或呈純淨或實質上純淨的形式。本發明化合物在碳原子處可具有不對稱中心，且因此式I化合物可以非對映異構體或對映異構體形式或其混合物存在。所有構象同分異構體(例如順式及反式同分異構體)及所有光學同分異構體(例如，對映異構體及非對映異構體)、外消旋、非對映異構體及此等同分異構體之其他混合物、以及溶合物、水合物、同晶型體、多晶型及互變異構體皆屬於本發明之範圍。根據本發明所製備之化合物可使用非對映異構體、對映異構

體或外消旋混合物作為起始材料來製備。此外，非對映異構體及對映異構體產物可藉由層析、分段結晶或其他為彼等熟習此項技術者所習知之方法來分離。

本發明亦提供製備式I化合物之前藥之方法。本發明化合物之前藥包含(但不限於)羧酸酯、碳酸酯、半酯、磷酯、硝基酯、硫酸酯、亞砷、醯胺、胺基甲酸酯、偶氮化合物、磷醯胺、糖苷、醚、縮醛及縮酮。前藥酯及碳酸酯可(例如)藉由以下方式來形成：使用為彼等熟習此項技術者所習知之方法使式I化合物之一或多個羥基基團與經烷基、烷氧基或芳基取代之醯化試劑反應以產生甲基之碳酸酯、乙酸酯、苯甲酸酯、新戊酸酯及諸如此類。本發明化合物之前藥酯的例示性實例包含(但不限於)羧基中游離氫經下列基團替代之式I化合物：C₁-C₄烷基、C₁-C₇烷醯基氧基甲基、1-((C₁-C₅)烷醯基氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₅)烷醯基氧基)-乙基、C₁-C₅烷氧基羰基氧基甲基、1-((C₁-C₅)烷氧基羰基氧基)乙基、1-甲基-1-((C₁-C₅)烷氧基羰基氧基)乙基、N-((C₁-C₅)烷氧基羰基)胺基甲基、1-(N-((C₁-C₅)烷氧基羰基)胺基)乙基、3-酞基、4-巴豆酸內酯基、 γ -丁內酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂)烷基胺基(C₂-C₃)烷基(例如 β -二甲胺基乙基)、胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基、N,N-二(C₁-C₂)烷基胺甲醯基-(C₁-C₂)烷基及六氫吡啶基-、吡咯啶基-或嗎啉基(C₂-C₃)烷基。寡肽修飾物及可生物降解的聚合物衍生物(例如，如Int. J. Pharm. 115, 61-67, 1995中所述)亦在本發明範圍內。用來選擇及製備適宜前藥之方法提供於(例如)下列文獻中：T. Higuchi及V. Stella「Prodrugs as Novel Delivery Systems」，第14卷，ACS Symposium Series, 1975；H. Bundgaard「Design of Prodrugs」，Elsevier, 1985；及「Bioreversible Carriers in Drug Design」Edward Roche編者，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987。

本發明方法得自以下令人驚奇的發現：可在使式II化合物還原為式III化合物後以結晶固體形式來製備並分離式I之胺基酸複合物而不實施保護及去保護步驟。另外，該方法可使用於粗反應混合物，其中式III化合物係用胺基酸處理以形成期望複合物，且不純化式III化合物。

現在參見本發明方法，其中式II化合物可用作起始材料且可藉由為彼等熟習此項技術者所習知之方法來獲得(例如，參見US 2008/0004336、WO 2008/002824、US 2006/0258749、US 2005/0209166、US 2004/0138439、US 2003/0064935、USSN 12/060,767及US 2009/0118201以及如下文實例中所提供)。較佳地，式II化合物作為固體提供，但該等化合物之油狀物及溶液亦適宜。

在步驟(a)中，使式II化合物與還原劑在活化基團存在下反應以形成式III化合物。通常，還原劑係矽烷還原劑，更具體而言烷基矽基氫化物，例如三乙基矽烷或三異丙基矽烷。通常在活化劑(例如路易士酸，且 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (三氟化硼醚化物)較佳))存在下實施該反應。

熟習此項技術者應瞭解，可使用多種條件將式II化合物還原為式III化合物。通常，在相容非質子溶劑(例如二氯甲烷、乙腈、二氯乙烷、氯仿及甲苯、以及溶劑混合物)中實施反應。在某些較佳實施例中，將存於溶劑中之起始材料(式II化合物)冷卻至 0°C 或更低，並將還原劑及活化劑逐漸添加至起始材料中。所添加之還原劑及活化劑過量(1.1當量至約6當量，以式II化合物之量計)，通常過量20%、40%、80%、100%、200%、300%或400%或更多。可邊冷卻邊攪拌該反應物，或可使其逐漸溫熱(通常溫熱至室溫)並實施監測直至不再觀察到起始材料減少為止。

當反應充分完成後，小心添加(例如)碳酸氫鈉淬滅過量還原劑。淬滅劑可作為固體添加，但通常使用該試劑(碳酸氫鈉)之水溶液。通

常使用各種處理方法(溶劑之蒸發、用有機溶劑萃取/分溶、洗滌、乾燥)來提供式III粗產物，可不實施其他純化方法(例如層析、再結晶)即將其轉化為式I複合物。

接著參見步驟(b)，其中以足以形成式I複合物之量使式III化合物與胺基酸接觸。多種胺基酸皆可用於本發明中，包含(例如)天然胺基酸、較佳為對掌形式的天然胺基酸。在某些較佳實施例中，胺基酸係選自D-脯胺酸、L-脯胺酸、D-苯丙胺酸、L-苯丙胺酸、D-天冬醯胺及L-天冬醯胺。用於複合物形成之胺基酸的量應視期望複合物中胺基酸與化合物之比率而定。通常，使用稍微過量的胺基酸。舉例而言，為了製備其中n為2之式I複合物，使用約2.0-3.0當量的胺基酸(相對於式III化合物)。較佳地，使用約2.0-2.5當量的胺基酸。步驟(b)通常在溶劑或溶劑混合物中實施。一種適宜的溶劑混合物包含乙醇及水，且添加己烷或庚烷。

本發明亦提供式I化合物之醫藥上可接受之鹽及其前藥。可作為試劑用來製備本發明鹼性化合物之醫藥上可接受之酸加成鹽的酸係彼等形成無毒酸加成鹽者，即含有藥理上可接受之陰離子之鹽(例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、酒石酸氫鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、糖二酸鹽、苯甲酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及巴莫酸鹽(pamoate) (1,1'-亞甲基-雙-2-羥基-3-萘酸鹽))。可作為試劑用來製備本發明酸性化合物之醫藥上可接受之鹼式鹽的鹼係彼等與此等化合物形成無毒鹼式鹽者，包含(但不限於)彼等得自藥理上可接受之陽離子者，例如鹼金屬陽離子(例如，鉀、鋰及鈉)及鹼土金屬陽離子(例如，鈣及鎂)、銨或水溶性胺加成鹽，例如N-甲基葡萄糖胺(葡甲胺)，及碳原子數較低之烷醇銨及其他醫藥上可接受之有機胺(例如，s

甲胺、乙胺、丙胺、二甲胺、三乙醇胺、二乙胺、第三丁基胺、第三辛基胺、三甲胺、三乙胺、乙二胺、羥基乙胺、嗎啉、六氫吡嗪、脫氫松香胺、離胺酸及胍)之鹼式鹽。

本發明亦包含經同位素標記的式I化合物，其中一或多個原子係經一或多個具有特定原子質量或質量數之原子替代。可納入本發明化合物中之同位素實例包含(但不限於)氫、碳、氮、氧、氟、硫及氯(例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 及 ^{36}Cl)之同位素。經同位素標記的式I化合物及其前藥、以及經同位素標記的式I化合物之醫藥上可接受之鹽及其前藥屬於本發明之範圍。經同位素標記的本發明化合物可用於分析該等化合物及其前藥及代謝產物之組織分佈；用於此等分析之較佳同位素包含 ^3H 及 ^{14}C 。另外，在某些情況下，經較重同位素(例如氘(^2H))取代可提高代謝穩定性，由此提供治療益處，例如增加之活體內半衰期或減少之劑量需求。經同位素標記的本發明化合物及其前藥通常可根據本文所述之方法藉由用經同位素標記的試劑取代未經同位素標記的試劑來製備。

在較佳實施例中， R^3 及 R^6 中的一個係-V-W-X-Y，其中V表示氧、硫或單鍵。在尤佳實施例中， R^3 及 R^6 中的一個係-V-W-X-Y，其中V表示氧或單鍵。

在較佳實施例中， R^3 及 R^6 中的一個係-V-W-X-Y，其中W表示 C_1 - C_6 伸烷基、 C_2 - C_6 伸烯基、 C_2 - C_6 伸炔基、 C_3 - C_{10} 伸環烷基、或(C_3 - C_{10} 伸環烷基)(C_1 - C_6 伸烷基)。在尤佳實施例中， R^3 及 R^6 中的一個係-V-W-X-Y，其中W表示 C_1 - C_6 伸烷基、 C_2 - C_6 伸烯基、 C_2 - C_6 伸炔基或 C_3 - C_{10} 伸環烷基。在該等實施例之每一個基團中，伸烷基、伸烯基、伸炔基、伸環烷基及伸環烯基基團或部分可視情況經部分或完全氟化，且可視情況經獨立地選自由下列組成之群之取代基單取代或二取代：氫、羥基、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_3 - C_6 環烷基、 C_3 - C_6 環烷氧

基、C₅-C₁₀環烯基及C₅-C₁₀環烯氧基，且在伸環烷基及伸環烯基基團或部分中一或兩個亞甲基基團可視情況相互獨立地經O、S、CO、SO、SO₂或NR^b替代，且一或兩個次甲基基團可視情況經N替代；

在較佳實施例中，R³及R⁶中的一個係-V-W-X-Y，其中X表示氧、硫、單鍵或NR^a。

在較佳實施例中，R³及R⁶中的一個係-V-W-X-Y，其中Y表示氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀環烷基、(C₃-C₁₀環烷基)C₁-C₄烷基、(C₁-C₄烷氧基)C₁-C₃烷基、(C₃-C₁₀環烷氧基)C₁-C₃烷基、(胺基)C₁-C₃烷基、(C₁-C₄烷基胺基)C₁-C₃烷基、(C₁-C₆烷基)羰基、(C₂-C₆烯基)羰基、(C₂-C₆炔基)羰基、(C₁-C₆烷基)磺醯基、(C₂-C₆烯基)磺醯基、或(C₂-C₆炔基)磺醯基，其中烷基、烯基、炔基及環烷基基團或部分可視情況經部分或完全氟化，且可經相同或不同的選自下列之取代基單取代或二取代：氫、羥基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基及C₃-C₆環烷基，且在環烷基基團或部分中一或兩個亞甲基基團可視情況相互獨立地經O、S、CO、SO、SO₂或NR^b替代，且一或兩個次甲基基團可視情況經N替代。在尤佳實施例中，R³及R⁶中的一個係-V-W-X-Y，其中Y表示氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀環烷基、或(C₁-C₄烷氧基)C₁-C₃烷基。

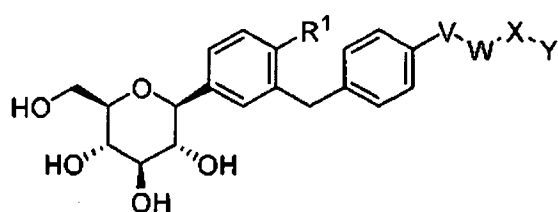
在較佳實施例中，R³及R⁶中的一個係-V-W-X-Y，且Z表示氧、硫、或亞甲基，其可視情況經1-2個獨立地選自鹵基、羥基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₆環烷基及C₃-C₆環烷氧基之取代基取代。在尤佳實施例中，Z表示亞甲基。

在較佳實施例中，R¹、R²及R³各自獨立地表示氫、鹵基、羥基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀環烷基、C₁-C₆烷氧基、或氰基。在尤佳實施例中，R¹、R²及R³各自獨立地表示氫、鹵基或C₁₋₅

C₆烷基。在更尤佳實施例中，R¹表示氫、鹵基或C₁-C₆烷基且R²及R³二者皆表示氫。

在較佳實施例中，R⁴及R⁵各自獨立地表示氫、鹵基、羥基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀環烷基、C₁-C₆烷氧基、或氰基。在尤佳實施例中，R⁴及R⁵各自獨立地表示氫、鹵基或C₁-C₆烷基。在更尤佳實施例中，R⁴及R⁵二者皆表示氫。

式IA表示又一較佳實施例：



• (胺基酸)_n (IA)

其中R¹表示氫、鹵基或C₁-C₆烷基；V表示氧或單鍵；W表示C₁-C₆伸烷基、C₂-C₆伸烯基、C₂-C₆伸炔基、C₃-C₁₀伸環烷基、或(C₃-C₁₀伸環烷基)(C₁-C₆伸烷基)；X表示氧、單鍵或NR^a；且Y表示氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀環烷基、(C₃-C₁₀環烷基)C₁-C₄烷基、(C₁-C₄烷氧基)C₁-C₃烷基、(C₃-C₁₀環烷氧基)C₁-C₃烷基、(胺基)C₁-C₃烷基、(C₁-C₄烷基胺基)C₁-C₃烷基、(C₁-C₆烷基)羰基、(C₂-C₆烯基)羰基、(C₂-C₆炔基)羰基、(C₁-C₆烷基)磺醯基、(C₂-C₆烯基)磺醯基、或(C₂-C₆炔基)磺醯基，其中烷基、烯基、炔基及環烷基基團或部分可視情況經部分或完全氟化，且可經相同或不同的選自下列之取代基單取代或二取代：氫、羥基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基及C₃-C₆環烷基，且在環烷基基團或部分中一或兩個亞甲基基團可視情況相互獨立地經O、S、CO、SO、SO₂或NR^b替代，且一或兩個次甲基基團可視情況經N替代。

在另一態樣中，本發明包含式I化合物及其醫藥上可接受之鹽、

前藥及/或經同位素標記的化合物，其中烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基及雜芳基基團或部分可視情況經1-3個如上所定義之適宜取代基取代。

除上文製程及方法以外，下文在闡述工作實例之實驗部分亦提出更詳細的特定實例。藉由遵循通用製備方法或使用其變化形式，式I化合物可由彼等熟習此項技術者容易地製備。

彼等熟習此項技術者應瞭解，具有所闡述各官能團之本發明化合物通常係使用下文所列示通用方法之變化較小的形式來製備。在每一方法之範圍內，使用適合該等反應條件之官能團。若需要，可能干擾某些反應之官能團係以保護形式出現，且此等保護基團之去除係在適當階段藉由為彼等熟習此項技術者所熟知之方法來完成。

在某些情況下，本發明化合物可藉由對所存在之官能團實施加工、轉化、交換及諸如此類而自本發明其他化合物製備。此加工包含(但不限於)水解、還原、氧化、烷基化、醯化、酯化、醯胺化及脫水。在某些情況下，此等轉化可能需要藉由T. W. Greene及P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: New York, (1999)(其以引用方式併入本文中)中所揭示之方法來使用保護基團。在合成期望化合物之後或在合成路徑中熟習此項技術者易於明瞭之另一時刻開始實施此等方法。

在另一態樣中，根據下文所論述之通用製備方法及其他為彼等熟習此項技術者所習知之方法，本發明提供用來製備式I化合物及其醫藥上可接受之鹽及前藥之合成中間體。

當在本揭示內容中使用以下縮寫及簡稱時，其具有以下含義：Ac₂O，乙酸酐；AcOEt，乙酸乙酯；AcOH，乙酸；AIBN，偶氮雙(異丁腈)；AlBr₃，溴化鋁；AlCl₃，氯化鋁；BBr₃，三溴化硼；BF₃·Et₂O，三氟化硼醚化物；BTEAC，苄基三乙基氯化銨；n-BuLi，s

正丁基鋰；s-BuLi，第二丁基鋰；t-BuLi，第三丁基鋰；t-BuOK，第三丁醇鉀；CaCl₂，氯化鈣；calc.，計算值；CCl₄，四氯化碳；CD₃OD，甲醇-d₄；CDCl₃，氯仿-d；CF₃SO₃H，三氟甲磺酸；CH₂Cl₂，二氯甲烷；CH₂I₂，二碘甲烷；CH₃CN，乙腈；(COCl)₂，草醯氯；CS₂CO₃，碳酸銻；DAST，三氟化(二乙胺基)硫；DCM，二氯甲烷；DMAP，4-二甲胺基吡啶；DMEM，杜貝克氏改良伊格爾氏培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium)；DMF，N,N-二甲基甲醯胺；DMP，戴斯-馬丁(Dess-Martin)過碘烷；DMSO，二甲基亞砜；EA，乙酸乙酯；EDCI，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽；eq，當量；Et，乙基；Et₃N，三乙胺；Et₃SiH，三乙基矽烷；Et₃SiO，三乙基矽氧基；EtOAc，乙酸乙酯；EtOH，乙醇；FBS，胎牛血清；FSO₂CF₂CO₂H，2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸；h，小時；H₂，氫氣；H₂SO₄，硫酸；Hepes，4-(2-羥基乙基)-1-六氫吡嗪乙磺酸；¹H NMR，質子核磁共振；HOBt，1-羥基苯并三唑；HPLC，高效液相層析；K₂CO₃，碳酸鉀；K₂CrO₇，重鉻酸鉀；KN(TMS)₂，雙(三甲基矽基)醯胺鉀；KOH，氫氧化鉀；LC-ESI-MS，液相層析電噴射離子化質譜；LC-MS，液相層析-質譜；Lg，離去基團；LiOH·H₂O，氫氧化鋰單水合物；Me，甲基；MeCN，乙腈；MeOH，甲醇；MeSO₃H，甲磺酸；Mg，鎂；MgCl₂，氯化鎂；min，分鐘；MS ESI，質譜與電噴射離子化；MsOH，甲磺酸；NaBH₃CN，氰基硼氫化鈉；NaH，氫化鈉；NaHCO₃，碳酸氫鈉；NaHSO₃，亞硫酸氫鈉；NaOAc，乙酸鈉；NaOH，氫氧化鈉；Na₂SO₄，硫酸鈉；NBS，N-溴琥珀醯亞胺；NCS，N-氯琥珀醯亞胺；NH₄Cl，氯化銨；NIS，N-碘琥珀醯亞胺；O₃，臭氧；Pd/C，炭上鈀；PdCl₂，氯化鈀(II)；PE，石油醚；Ph，苯基；Ph₃PCH₃I (或Ph₃PMeI)，甲基三苯基碘化鏷；POCl₃，三氯氧磷；PPh₃，三苯基鏷；Rf，保持係數；SnBu₃，三

丁基錫；SOCl₂，亞硫醯氯；TBAI，四丁基碘化銨；TFA，三氟乙酸；THF，四氫呋喃；TLC，薄層層析；TMS，三甲基矽基；TMSCN，三甲基矽基氰化物；Tris，三羥基甲胺基甲烷(或2-胺基-2-(羥基甲基)丙烷-1,3-二醇)；TsCl，甲苯磺醯氯；TsOH，甲苯磺酸；ZnEt₂，二乙基鋅。

根據Boughton系統，在化學結構及化學式中元素氘由字母「D」表示，且在化學名稱中用小寫的「d」表示。

反應圖I之通用合成方法

本發明式12化合物可方便地根據如反應圖I(圖1)中所示之反應順序來製備。酸1可購得或可根據為彼等熟習此項技術者所習知之常用方法來製備，藉由諸如草醯氯、SOCl₂、POCl₃或諸如此類之試劑將其轉化為醯氯2。在借助路易斯酸(例如AlCl₃或AlBr₃)之條件下，使中間體2與烷氧基苯3反應以提供酮4。用還原劑(例如Et₃SiH)在路易斯酸(例如BF₃·Et₂O或TFA)存在下將中間體4之酮基團還原為亞甲基，並用路易斯酸(例如BBr₃)處理以得到酚5。在鹼(例如K₂CO₃、CS₂CO₃、NaOH或諸如此類)存在下可藉由與親電試劑Lg-W-X-Y(其中Lg表示適宜離去基團)偶合得到中間體6。

或者，可藉由與NHMe(OMe)或其他等效胺偶合而將酸1轉化為Weinreb醯胺7或其他等效醯胺。隨後，可藉由用帶有金屬偶合試劑(例如格氏(Grignard)試劑)之中間體8處理所得醯胺7得到中間體4。

或者，亦可藉由使醯胺7與格氏試劑9偶合、隨後在路易斯酸(例如BF₃·Et₂O或TFA)存在下用Et₃SiH還原產物10之酮基團而得到中間體6。

用活化試劑(例如*n*-BuLi或*t*-BuOK)處理後，使中間體6與酮11(其中R⁶、R⁷、R⁸及R⁹係-OTMS)縮合以提供通式II之化合物，隨後在諸如TFA、MeSO₃H或BF₃·Et₂O等酸存在下可用烷基矽烷或其他還原劑使s

其還原以產生式III化合物(例如12，其中R⁶、R⁷、R⁸及R⁹係-OH)。

醫藥組合物及使用方法

本發明進一步提供醫藥組合物，其於醫藥上可接受之載劑中包括有效量的式I化合物或式I化合物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽或前藥。

可將本發明化合物納入多種調配物中用於治療投與。更具體而言，本發明化合物可藉由與適當的醫藥上可接受之載劑或稀釋劑一起或單獨地調配來調配成醫藥組合物，且可以固體、半固體、液體或氣體形式調配成各種製劑，例如，錠劑、膠囊、丸劑、粉劑、顆粒、糖衣丸、凝膠、漿液、軟膏、溶液、栓劑、注射劑、吸入劑及氣溶膠。因此，本發明化合物之投與可以多種方式達成，包含經口、經口頰、非經腸、靜脈內、皮內(例如皮下、肌內)、經皮等投與。此外，該化合物可以(例如)儲存或持續釋放調配物形式局部而非全身方式投與。

用於本發明中之適宜調配物見於 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第21版，Gennaro編者，Lippencott Williams & Wilkins (2003)中，其係以引用方式併入本文中。可以為彼等熟習此項技術者所習知之方式來製造本文所述醫藥組合物，即借助於習用混合、溶解、製粒、製糖衣、研磨、乳化、囊封、包埋或凍乾製程來製造。下列方法及賦形劑僅具例示性而決不對本發明加以限制。

在一個較佳實施例中，將本發明化合物在(例如)含有治療藥劑之固體疏水聚合物的半透性基質中製備成持續釋放、受控釋放、延長釋放、限時釋放或延遲釋放的遞送用調配物。業內已確定各種類型的持續釋放材料且其為彼等熟習此項技術者所熟知。目前延長釋放調配物包含包膜錠劑、多顆粒或小藥丸系統、使用親水性或親脂性材料之基質技術及以蠟為主之錠劑及成孔賦形劑(參見，例如，Huang等人，*Drug Dev. Ind. Pharm.* 29:79 (2003)；Pearnchob等人，*Drug Dev. Ind.*

Pharm. 29:925 (2003) ; Maggi等人 , *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 55:99 (2003) ; Khanvilkar等人 , *Drug Dev. Ind. Pharm.* 228:601 (2002) ; 及 Schmidt等人 , *Int. J. Pharm.* 216:9 (2001))。持續釋放遞送系統視其設計而定可經數個小時或數天(例如經4、6、8、10、12、16、20、24小時或更長)釋放化合物。通常，持續釋放調配物可使用天然存在或合成聚合物(例如聚合乙烷基吡咯啉酮，例如聚乙烷基吡咯啉酮(PVP)；羧基乙烷基親水性聚合物；疏水及/或親水性水膠體、例如甲基纖維素、乙基纖維素、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素；及聚羧乙烷)來製備。

持續或延長釋放調配物亦可使用天然成份(例如無機物，包含二氧化鈦、二氧化矽、氧化鋅及黏土)製備(參見，美國專利第6,638,521號，其以引用方式併入本文中)。可用來遞送本發明化合物之例示性延長釋放調配物包含彼等闡述於美國專利第6,635,680號、第6,624,200號、第6,613,361號、第6,613,358號、第6,596,308號、第6,589,563號、第6,562,375號、第6,548,084號、第6,541,020號、第6,537,579號、第6,528,080及第6,524,621號中者，其每一個皆以引用方式併入本文中。尤其令人感興趣之受控釋放調配物包含彼等闡述於美國專利第6,607,751號、第6,599,529號、第6,569,463號、第6,565,883號、第6,482,440號、第6,403,597號、第6,319,919號、第6,150,354號、第6,080,736號、第5,672,356號、第5,472,704號、第5,445,829號、第5,312,817及第5,296,483號中者，其每一個皆以引用方式併入本文中。彼等熟習此項技術者應容易地瞭解其他適用持續釋放調配物。

對於經口投與，本發明化合物可藉由與此項技術中所熟知之醫藥上可接受之載劑組合而方便地調配。此等載劑能使該等化合物調配成可由欲治療患者經口攝取之錠劑、丸劑、糖衣丸、膠囊、乳液、親s

脂及親水懸浮液、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液及諸如此類。經口使用之醫藥製劑可藉由以下獲得：將該等化合物與固體賦形劑混合，可視情況研磨所得混合物，及在添加適宜輔助劑後處理顆粒混合物(若需要)，以獲得錠劑或糖衣丸芯。適宜賦形劑尤其為填充劑，例如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纖維素製劑，例如，玉米澱粉、小麥澱粉、水稻澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烷基吡咯啉酮(PVP)。若需要，可添加崩解劑，例如，交聯聚乙烷基吡咯啉酮、瓊脂、或海藻酸或其鹽(例如海藻酸鈉)。

可經口使用之醫藥製劑包含由明膠製成之配合插入膠囊以及由明膠及增塑劑(例如甘油或山梨醇)製成之軟密封膠囊。該等配合插入膠囊可包含活性成份與填充劑(例如乳糖)、黏合劑(例如澱粉)及/或潤滑劑(例如滑石粉或硬脂酸鎂)及可視情況穩定劑之混合物。在軟膠囊中，該等活性化合物可溶解或懸浮於諸如脂肪油、液態石蠟或液態聚乙二醇等適宜液體中。另外，可添加穩定劑。所有經口投與之調配物皆應為適合該投與之劑量。

對糖衣丸芯提供適宜包衣。出於此目的，可使用經濃縮的糖溶液，其視情況可包含阿拉伯樹膠、滑石粉、聚乙烷基吡咯啉酮、卡波普(carbopol)凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆溶液及適宜有機溶劑或溶劑混合物。亦可於該等錠劑或糖衣丸包衣中添加染料或顏料用以識別或表徵活性化合物劑之不同組合。

該等化合物可經調配用於藉由注射(例如，藉由濃注或連續輸注)的非經腸投與。對於注射，可藉由將化合物溶於、懸浮於或乳化於諸如植物油或其它類似油、合成脂肪酸甘油酯、高級脂肪酸或丙二醇的酯等水性或非水性溶劑中來將該化合物調配成製劑；且若需要，可與諸如增溶劑、等滲劑、懸浮劑、乳化劑、穩定劑及防腐劑等習用添加

劑一起使用。較佳地，本發明化合物可調配成水溶液，較佳地調配成生理上相容的緩衝液(例如漢克氏溶液(Hanks's solution)、林格溶液(Ringer's solution))或生理鹽水緩衝液。用於注射之調配物可以單位劑型存在，例如存於安瓿或存於多劑量容器(且添加有防腐劑)中。該等組合物可採用諸如存於油性或水性媒劑中之懸浮液、溶液或乳液等形式，且可包含諸如懸乳劑、穩定劑及/或分散劑等調配劑。

用於非經腸投與之醫藥調配物包含呈水溶性形式之活性化合物的水溶液。另外，該等活性化合物之懸浮液可製備成適宜的油性注射懸浮液。適宜的親脂溶劑或媒劑包含脂肪油(例如芝麻油)或合成脂肪酸酯(例如油酸乙酯或甘油三酯)或脂質體。水性注射懸浮液可包含增加懸浮液黏度之物質，例如羧甲基纖維素鈉、山梨醇或葡聚糖。視情況，該懸浮液亦可包含適宜的穩定劑或可增加該等化合物之溶解性的藥劑，以能夠製備高濃度溶液。或者，活性成份可呈粉劑形式，以便在使用前用適宜媒劑(例如無菌無熱原水)構成。

亦可藉由經黏膜或經皮方式來實施全身投與。對於經黏膜或經皮投與，在調配物中可使用適合透過障壁之滲透劑。對於局部投與，藥劑可調配成軟膏、乳膏、油膏、粉劑及凝膠。在一個實施例中，經皮遞送藥劑可係DMSO。經皮遞送系統可包含(例如)貼片。對於經黏膜投與，調配物中可使用適合透過障壁之滲透劑。此等滲透劑在業內通常已習知。可用於本發明中之例示性經皮遞送調配物包含彼等闡述於美國專利第6,589,549號、第6,544,548號、第6,517,864號、第6,512,010號、第6,465,006號、第6,379,696號、第6,312,717及第6,310,177號中者，其每一個皆以引用方式併入本文中。

對於經口頰投與，該等組合物可採用以習知方式調配之錠劑或菱形錠劑形式。

除上述調配物外，本發明化合物亦可調配成儲存製劑。該等長s

效調配物可藉由植入(例如，經皮下或肌內)或藉由肌內注射投與。因此，舉例而言，該等化合物可用適宜聚合或疏水材料(例如，作為存於可接受油中之乳液)或離子交換樹脂調配，或作為微溶衍生物(例如，作為微溶鹽)。

該等醫藥組合物亦可包括適宜的固相或凝膠相載劑或賦形劑。此等載劑或賦形劑之實例包含(但不限於)碳酸鈣、磷酸鈣、各種糖、澱粉、纖維素衍生物、明膠、及諸如聚乙二醇之聚合物。

適用於本發明中之醫藥組合物包含以治療有效量包含活性成份之組合物。本發明亦涵蓋包括式I化合物與有效量作為組合配藥之其他治療藥劑之混合物的醫藥組合物，該等組合配藥尤其係彼等用於治療可受SGLT抑制影響之疾病及病況者，例如抗糖尿病藥劑、降脂藥劑/調脂藥劑、用來治療糖尿病併發症之藥劑、抗肥胖症藥劑、抗高血壓藥劑、抗高尿酸血症藥劑及用來治療慢性心衰竭、動脈粥樣硬化或相關病症之藥劑。當然，有效量的化合物及/或組合配藥應視正治療之個體、疾病之嚴重程度及投與方式而定。有效量之確定應在彼等熟習此項技術者之能力範圍內，尤其可根據本文所提供之詳細揭示內容來確定。通常，化合物的生效量或有效量係藉由以下方式來確定：首先投與低劑量或較少量、且隨後逐漸增加所投與劑量，直至在所治療個體中觀察到期望的治療效果，且具有最小毒副作用或不具有毒副作用。用來確定本發明投與之適當劑量及給藥方案的適用方法係闡述於(例如)*Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*，第11版，Brunton, Lazo及Parker編者，McGraw-Hill (2006)中及*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*，第21版，Gennaro編者，Lippencott Williams & Wilkins (2003)中，其二者皆以引用方式併入本文中。

本發明進一步提供使用式I化合物用於預防及治療疾病之方法。

在一個實施例中，本發明提供治療下列疾病之方法：1型及2型糖尿病、高血糖症、糖尿病併發症(例如視網膜病、腎病、神經病、潰瘍、微血管病及大血管病、痛風及糖尿病足病)、胰島素抵抗、代謝症候群(X症候群)、高胰島素血症、高血壓、高尿酸血症、肥胖症、水腫、血脂異常、慢性心衰竭、動脈粥樣硬化及相關疾病，其包括對有其需要之個體投與有效量的式I化合物或式I化合物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽或前藥。在另一實施例中，本發明提供使用式I化合物或式I化合物之混合物、或其醫藥上可接受之鹽或前藥用來製備藥劑之方法，該藥劑係用於治療下列疾病：1型及2型糖尿病、高血糖症、糖尿病併發症、胰島素抵抗、代謝症候群、高胰島素血症、高血壓、高尿酸血症、肥胖症、水腫、血脂異常、慢性心衰竭、動脈粥樣硬化及相關疾病。

本發明亦涵蓋式I化合物、或其醫藥上可接受之鹽或前藥與其他治療藥劑組合之用途，該等其他治療藥劑尤其係彼等用於治療上述疾病及病況者，例如抗糖尿病藥劑、降脂藥劑/調質藥劑、用來治療糖尿病併發症之藥劑、抗肥胖症藥劑、抗高血壓藥劑、抗高尿酸血症藥劑、及用來治療慢性心衰竭、動脈粥樣硬化或相關病症之藥劑。彼等熟習此項技術者應瞭解，下文所論述之其他治療藥劑可具有多種治療用途，且在一特定分類中列示藥劑不應視為以任何方式對其與本發明化合物組合治療之有用性加以限制。

適合與本發明化合物組合使用之抗糖尿病藥劑的實例包含胰島素及胰島素類似物、磺醯脲(例如乙酸己脲、磺胺丁脲、氯磺丙脲、格列本脲(glibenclamide)、格列波脲(glibornuride)、甲磺吡脲(gliclazide)、格列美脲(glimepiride)、格列吡嗪(glipizide)、格列喹酮(gliquidone)、格列派特(glisoxepide)、格列本脲(glyburide)、格列吡脲(glyclopamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、甲磺環己脲s

(tolcyclamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide)及諸如此類)、胰島素分泌促進劑(例如JTT -608、格列丁啞(glybuzole)及諸如此類)、雙胍(例如二甲雙胍、丁二胍、苯乙雙胍及諸如此類)、磺醯脲/雙胍組合(例如格列本脲/二甲雙胍及諸如此類)、美格替耐(例如瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide)、米格列奈(mitiglinide)及諸如此類)、噻唑啉二酮(例如羅格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、伊沙格列酮(isaglitazone)、尼格列酮(netoglitazone)、瑞格列酮(rivoglitazone)、柏格列酮(balaglitazone)、達格列酮(darglitazone)、CLX-0921及諸如此類)、噻唑啉二酮/雙胍組合(例如吡格列酮/二甲雙胍及諸如此類)、噁二唑啉二酮(oxadiazolidinedione)(例如YM440及諸如此類)、過氧化物酶體增生物激活受體(PPAR)- γ 激動劑(例如法格立他紫(farglitazar)、美塔格列生(metaglidasen)、MBX-2044、GI 262570、GW1929、GW7845及諸如此類)、PPAR- α/γ 雙重激動劑(例如穆格列查(muraglitazar)、奈格列查(naveglitazar)、特撒格列查(tesaglitazar)、皮格列查(peliglitazar)、JTT-501、GW-409544、GW-501516及諸如此類)、PPAR- $\alpha/\gamma/\delta$ 全激動劑(例如PLX204、GlaxoSmithKline 625019、GlaxoSmithKline 677954及諸如此類)、類視色素X受體激動劑(例如ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、貝沙羅汀(bexarotene)及諸如此類)、 α -葡糖苷酶抑制劑(例如阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)及諸如此類)、胰島素受體酪胺酸激酶之刺激劑(例如TER-17411、L-783281、KRX-613及諸如此類)、三肽基肽酶II抑制劑(例如UCL-1397及諸如此類)、二肽基肽酶IV抑制劑(例如西他列汀(sitagliptin)、維格列汀(vildagliptin)、德那列汀(denagliptin)、薩格列汀(saxagliptin)、NVP-DPP728、P93/01、P32/98、FE 99901、TS-021、TSL-225、GRC8200、美國專利第6,869,947號、第6,727,261號、第6,710,040號、第6,432,969號、第

6,172,081號、第6,011,155號中所闡述之化合物及諸如此類)、蛋白質酪胺酸磷酸酶-1B抑制劑(例如KR61639、IDD-3、PTP-3848、PTP-112、OC-86839、PNU-177496、Vats, R.K.等人, *Current Science*, 第88卷, 第2期, 2005年1月25日, 第241-249頁中所闡述之化合物及諸如此類)、糖原磷酸化酶抑制劑(例如NN-4201、CP-368296及諸如此類)、葡萄糖-6-磷酸酶抑制劑、果糖1,6-二磷酸酶抑制劑(例如CS-917、MB05032及諸如此類)、丙酮酸脫氫酶抑制劑(例如AZD-7545及諸如此類)、咪唑啉衍生物(例如BL11282及諸如此類)、肝臟糖原異生抑制劑(例如FR-225659及諸如此類)、D-手性肌醇、糖原合酶激酶-3抑制劑(例如Vats, R.K.等人, *Current Science*, 第88卷, 第2期, 2005年1月25日, 第241-249頁中所闡述之化合物及諸如此類)、腸促胰島素類似物(例如伸展肽及諸如此類)、胰高血糖素受體拮抗劑(例如BAY-27-9955、NN-2501、NNC-92-1687及諸如此類)、胰高血糖素樣肽-1 (GLP-1)、GLP-1類似物(例如利拉魯肽(liraglutide)、CJC-1131、AVE-0100及諸如此類)、GLP-1受體激動劑(例如AZM-134、LY-315902、GlaxoSmithKline 716155及諸如此類)、糊精、糊精類似物及激動劑(例如普蘭林肽(pramlintide)及諸如此類)、脂肪酸結合蛋白(aP2)抑制劑(例如美國專利第6,984,645號、第6,919,323號、第6,670,380號、第6,649,622號、第6,548,529號中所闡述之化合物及諸如此類)、 β -3腎上腺素能受體激動劑(例如索貝隆(solabegron)、CL-316243、L-771047、FR-149175及諸如此類)、及其他胰島素敏感性增強劑(例如瑞格列散(reglixane)、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516及諸如此類)。

適合與本發明化合物組合使用用來治療糖尿病併發症之藥劑的實例包含醛糖還原酶抑制劑(例如依帕司他(epalrestat)、咪瑞司他(imirestat)、托瑞司他(tolrestat)、米那司他(minalrestat)、泊那司他(ponalrestat)、唑泊司他(zopolrestat)、非達司他(fidarestat)、維C加莫酯(ascorbyl gamolenate)、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、利沙司他(risarestat)、折那司他(zenarestat)、甲索比尼爾(methosorbinil)、AL-1567、M-16209、TAT、AD-5467、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、琳多司他(lindolrestat)、索比尼爾(sorbinil)及諸如此類)、高級糖基化終產物(AGE)形成之抑制劑(例如吡哆胺(pyridoxamine)、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、匹馬吉定(pimagedine)及諸如此類)、AGE裂解劑(例如ALT-711及諸如此類)、舒洛地特(sulodexide)、5-羥基-1-甲基乙內醯脲、胰島素樣生長因子-I、血小板源生長因子、血小板源生長因子類似物、表皮生長因子、神經生長因子、尿苷、蛋白激酶C抑制劑(例如魯保斯妥林(ruboxistaurin)、米噪妥林(midostaurin)及諸如此類)、鈉通道拮抗劑(例如美西律(mexiletine)、奧卡西平(oxcarbazepine)及諸如此類)、核因子-kappaB (NF-kappaB)抑制劑(例如德利普他(dexlipotam)及諸如此類)、脂過氧化物酶抑制劑(例如替拉紮特(tirilazad mesylate)及諸如此類)、N-乙醯化- α -連接-酸-二肽酶抑制劑(例如GPI-5232、GPI-5693及諸如此類)及肉毒鹼衍生物(例如肉毒鹼、左醋卡明(levacecamine)、左卡尼汀(levocarnitine)、ST-261及諸如此類)。

適合與本發明化合物組合使用之抗高尿酸血症藥劑實例包含尿酸合成抑制劑(例如別嘌呤醇(allopurinol)、奧昔嘌呤醇(oxypurinol)及諸如此類)、尿酸排除劑(例如丙磺舒(probenecid)、磺吡酮(sulfinpyrazone)、苯溴馬隆(benzbromarone)及諸如此類)及尿酸鹼化劑(例如碳酸氫鈉、檸檬酸鉀、檸檬酸鈉及諸如此類)。

適合與本發明化合物組合使用之降脂藥劑/調脂藥劑的實例包含經基甲基戊二醯基輔酶A還原酶抑制劑(例如阿昔替酯(acitemate)、阿托伐他汀(atorvastatin)、柏伐他汀(bervastatin)、卡伐他汀(carvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、考來酮(colestolone)、克伐他汀(crilvastatin)、達伐他汀(dalvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、格侖伐地汀(glenvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、尼伐他汀(nisvastatin)、皮塔伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、利托那韋(ritonavir)、羅舒伐他汀(rosuvastatin)、沙奎那韋(saquinavir)、辛伐他汀(simvastatin)、維薩他汀(visastatin)、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BMS-180431、BMY-21950、在美國專利第5,753,675號、第5,691,322號、第5,506,219號、第4,686,237號、第4,647,576號、第4,613,610號、第4,499,289號中所闡述之化合物及諸如此類)、纖維酸衍生物(例如吉非貝齊(gemfibrozil)、非諾貝特(fenofibrate)、苯紮貝特(bezafibrate)、苜氫貝特(beclobrate)、比尼貝特(binifibrate)、環丙貝特(ciprofibrate)、克利貝特(clinofibrate)、氫貝特(clofibrate)、依託貝特(etofibrate)、尼可貝特(nicofibrate)、吡貝特(pirifibrate)、氫煙貝特(ronifibrate)、雙貝特(simfibrate)、益多酯(theofibrate)、AHL-157及諸如此類)、PPAR- α 激動劑(例如GlaxoSmithKline 590735及諸如此類)、PPAR- δ 激動劑(例如GlaxoSmithKline 501516及諸如此類)、醯基-輔酶A:膽固醇醯基轉移酶抑制劑(例如阿伐麥布(avasimibe)、依魯麥布(eflucimibe)、依達麥布(eldacimibe)、來西貝特(lecimibide)、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、C1-1011、DUP-129、U-73482、U-76807、TS-962、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-27677、FCE-28654、YIC-C8-434、CI-S

976、RP-64477、F-1394、CS-505、CL-283546、YM-17E、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004及諸如此類)、普羅布考(probucol)、甲狀腺激素受體激動劑(例如三碘甲狀腺胺酸(liothyronine)、左旋甲狀腺素(levothyroxine)、KB-2611、GC-1及諸如此類)、膽固醇吸收抑制劑(例如依折麥布(ezetimibe)、SCH48461及諸如此類)、脂蛋白有關之磷脂酶A2抑制劑(例如利帕雷德(rilapladib)、德拉雷德(darapladib)及諸如此類)、微粒體甘油三酯轉移蛋白抑制劑(例如CP-346086、BMS-201038、美國專利第5,595,872號、第5,739,135號、第5,712,279號、第5,760,246號、第5,827,875號、第5,885,983號、第5,962,440號、第6,197,798號、第6,617,325號、第6,821,967號、第6,878,707號中所闡述之化合物及諸如此類)、低密度脂蛋白受體激活劑(例如LY295427、MD-700及諸如此類)、脂氧合酶抑制劑(例如WO 97/12615、WO 97/12613、WO 96/38144中所闡述之化合物及諸如此類)、肉毒鹼棕櫚醯-轉移酶抑制劑(例如乙莫克舍(etomoxir)及諸如此類)、角鯊烯合酶抑制劑(例如YM-53601、TAK-475、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856、美國專利第5,712,396號、第4,924,024號、第4,871,721號中所闡述之化合物及諸如此類)、煙酸衍生物(例如阿昔莫司(acipimox)、煙酸、菸鹼醯胺(ricotinamide)、尼可莫爾(nicomol)、戊四煙酯(niceritrol)、尼可地爾(nicorandil)及諸如此類)、膽汁酸螯合劑(例如考來替泊(colestipol)、考來烯胺(cholestyramine)、考來替蘭(colestilan)、考來維侖(colesevelam)、GT-102-279及諸如此類)、鈉/膽汁酸協同轉運蛋白抑制劑(例如264W94、S-8921、SD-5613及諸如此類)、及膽固醇酯轉移蛋白抑制劑(例如妥西垂普(torcetrapib)、JTT-705、PNU-107368E、SC-795、CP-529414及諸如此類)。

適合與本發明化合物組合使用之抗肥胖症藥劑的實例包含5-羥色胺-去甲腎上腺素再吸收抑制劑(例如西布曲明(sibutramine)、米那普侖(milnacipran)、米氮平(mirtazapine)、文拉法辛(venlafaxine)、杜洛西汀(duloxetine)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)及諸如此類)、去甲腎上腺素-多巴胺再吸收抑制劑(例如瑞大法辛(radafaxine)、安非他酮(bupropion)、安咪奈丁(amineptine)及諸如此類)、選擇性5-羥色胺再吸收抑制劑(例如西酞普蘭(citalopram)、依他普侖(escitalopram)、氟西汀(floxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、帕羅西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)及諸如此類)、選擇性去甲腎上腺素再吸收抑制劑(例如瑞波西汀(reboxetine)、阿托西汀(atomoxetine)及諸如此類)、去甲腎上腺素釋放刺激劑(例如咯利普蘭(rolipram)、YM-992及諸如此類)、減食欲劑(例如安非他命(amphetamine)、甲基安非他命(methamphetamine)、右旋安非他命(dextroamphetamine)、芬特明(phentermine)、苳非他明(benzphetamine)、苯甲曲秦(phendimetrazine)、芬美曲秦(phenmetrazine)、安非拉酮(diethylpropion)、馬咧啉(mazindol)、芬氟拉明(fenfluramine)、右芬氟拉明(dexfenfluramine)、苯基丙醇胺及諸如此類)、多巴胺激動劑(例如ER-230、多普瑞辛(doprexin)、甲磺酸溴隱亭(bromocriptine mesylate)及諸如此類)、H₃-組胺拮抗劑(例如因盆他命(impentamine)、噻普醯胺(thioperamide)、噻普羅昔吩(ciproxifan)、可洛班普(clobenpropit)、GT-2331、GT-2394、A-331440、及諸如此類)、5-HT_{2c}受體激動劑(例如1-(間氫苯基)六氫吡嗪(m-CPP)、米氮平、APD-356(羅卡色林(lorcaserin))、SCA-136(戊卡色林(vabicaserin))、ORG-12962、ORG-37684、ORG-36262、ORG-8484、Ro-60-175、Ro-60-0332、VER-3323、VER-5593、VER-5384、VER-8775、LY-448100、WAY-161503、WAY-470、WAY-163909、MK-212、BVT.933、YM-S

348、IL-639、IK-264、ATH-88651、ATHX-105及諸如此類(參見，例如Nilsson BM, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4023-4034))、 β -3腎上腺素能受體激動劑(例如L-796568、CGP 12177、BRL-28410、SR-58611 A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-331648、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696及諸如此類)、膽囊收縮素激動劑(例如SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、A-71378、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、GW-5823及諸如此類)、抗抑鬱藥/乙醯膽鹼酯酶抑制劑組合(例如文拉法辛/里斯的明(rivastigmine)、舍曲林/加蘭他敏(galanthamine)及諸如此類)、脂肪酶抑制劑(例如奧利斯特(Orlistat)、ATL-962及諸如此類)、抗癲癇藥劑(例如托吡酯(topiramate)、唑尼沙胺(zonisamide)及諸如此類)、來普汀(leptin)、來普汀類似物及來普汀受體激動劑(例如LY-355101及諸如此類)、神經肽Y(NPY)受體拮抗劑及調節劑(例如SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814及諸如此類)、睫狀神經營養因子(例如阿索開(Axokine)及諸如此類)、甲狀腺激素受體- β 激動劑(例如KB-141、GC-1、GC-24、GB98/284425及諸如此類)、大麻素CB1受體拮抗劑(例如利莫那班(rimonabant)及諸如此類)、黑色素濃集激素受體拮抗劑(例如GlaxoSmithKline 856464、SNAP-7941、T-226296及諸如此類)、及選擇性毒蕈鹼受體M₁拮抗劑(例如替侖西平(telenzepine)、哌侖西平(pirenzepine)及諸如此類)。

適合與本發明化合物組合使用之抗高血壓藥劑及用來治療慢性心衰竭、動脈粥樣硬化或相關疾病之藥劑的實例包含氫吡哌醇

(bimoclomol)、血管緊張素-轉化酵素抑制劑(例如卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、賴諾普利(lisinopril)、培哌普利(perindopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)及諸如此類)、中性內肽酶抑制劑(例如硫甲基氧代苯丙甘胺酸(thiorphan)、奧馬曲拉(omapatrilat)、MDL-100240、法西多曲(fasidotril)、山帕曲拉(sampatrilat)、GW-660511、米散普利(mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、埃卡多曲(ecadotril)及諸如此類)、血管緊張素II受體拮抗劑(例如坎地沙坦西酯(candesartan cilexetil)、依普羅沙坦(eprosartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、氯沙坦(losartan)、奧美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、替米沙坦(telmisartan)、巹沙坦(valsartan)、他索沙坦(tasosartan)、伊諾他索沙坦(enoltasosartan)及諸如此類)、內皮縮血管肽-轉化酵素抑制劑(例如CGS 35066、CGS 26303、CGS-31447、SM-19712及諸如此類)、內皮縮血管肽受體拮抗劑(例如全可利(tracleer)、塞塔生坦(sitaxsentan)、安倍生坦(ambrisentan)、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、BMS-193884、達盧生坦(darusentan)、TBC-3711、波生坦(bosentan)、特澤辛坦(tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、恩拉辛坦(enlasentan)、BMS-207940及諸如此類)、利尿劑(例如氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、苜氟噻嗪(bendroflumethiazide)、三氯噻嗪(trichlormethiazide)、吲達帕胺(indapamide)、美托拉宗(metolazone)、呋塞米(furosemide)、布美他尼(bumetanide)、托拉塞米(torsemide)、氯噻酮(chlorthalidone)、美托拉宗、環戊噻嗪(cyclopenthiazide)、氫氟噻嗪(hydroflumethiazide)、曲帕胺(tripamide)、美夫西特(mefruside)、苜基氫氯噻嗪(benzylhydrochlorothiazide)、戊氟噻嗪(penflutizide)、甲氯噻嗪s

(methyclothiazide)、阿佐塞米(azosemide)、依他尼酸(etacrynic acid)、托拉塞米(torasemide)、吡咯他尼(piretanide)、美替克侖(meticrane)、坎利酸鉀(potassium canrenoate)、螺內酯(spironolactone)、胺苯蝶啶(triamterene)、氨茶鹼(aminophylline)、西氯他寧(cicletanine)、LLU- α 、PNU-80873A、異山梨醇(isosorbide)、D-甘露醇、D-山梨醇、果糖、甘油、乙醯唑胺(acetazolamide)、醋甲唑胺(methazolamide)、FR-179544、OPC-31260、利希普坦(lixivaptan)、考尼伐坦(conivaptan)及諸如此類)、鈣通道拮抗劑(例如胺氯地平(amlodipine)、苜普地爾(bepridil)、地爾硫卓(diltiazem)、非洛地平(felodipine)、伊拉地平(isradipine)、尼卡地平(nicardipine)、尼莫地平(nimodipine)、維拉帕米(verapamil)、S-維拉帕米、阿雷地平(aranidipine)、依福地平(efonidipine)、巴尼地平(barnidipine)、貝尼地平(benidipine)、馬尼地平(manidipine)、西尼地平(cilnidipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼伐地平(nilvadipine)、非洛地平(felodipine)、普拉地平(pranidipine)、樂卡地平(lercanidipine)、伊拉地平(isradipine)、依高地平(elgodipine)、阿折地平(azelnidipine)、拉西地平(lacidipine)、伐尼地平(vatanidipine)、來米地平(lemildipine)、地爾硫卓、克侖硫卓(clentiazem)、法舒地爾(fasudil)、苜普地爾、戈洛帕米(gallopamil)及諸如此類)、血管舒張劑抗高血壓藥劑(例如咧達帕胺、托屈嗪(todralazine)、肼屈嗪(hydralazine)、卡屈嗪(cadralazine)、布屈嗪(budralazine)及諸如此類)、 β 阻斷劑(例如醋丁洛爾(acebutolol)、比索洛爾(bisoprolol)、艾司洛爾(esmolol)、心得安(propranolol)、阿替洛爾(atenolol)、拉貝洛爾(labetalol)、卡維地洛(carvedilol)、美托洛爾(metoprolol)及諸如此類)、交感神經阻斷劑(例如胺磺洛爾(amosulalol)、特拉唑嗪(terazosin)、布那唑嗪(bunazosin)、哌唑嗪

(prazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)、普萘洛爾(propranolol)、阿替洛爾、美托洛爾、卡維地洛、尼普地洛(nipradilol)、塞利洛爾(celiprolol)、奈必洛爾(nebivolol)、倍他洛爾(betaxolol)、吲哚洛爾(pindolol)、特他洛爾(tertatolol)、貝凡洛爾(bevantolol)、噻嗎洛爾(timolol)、卡替洛爾(carateolol)、比索洛爾(bisoprolol)、波吲洛爾(bopindolol)、尼普地洛、噴布洛爾(penbutolol)、醋丁洛爾、替利洛爾(tilisolol)、納多洛爾(nadolol)、烏拉地爾(urapidil)、吲哚拉明(indoramin)及諸如此類)、 α -2-腎上腺素受體激動劑(例如可樂定(clonidine)、甲基多巴(methyldopa)、CHF-1035、胍那苳乙酸鹽(guanabenz acetate)、胍法辛(guanfacine)、莫索尼定(moxonidine)、洛非西定(lofexidine)、他利克索(talipexole)及諸如此類)、中樞作用的抗高血壓藥劑(例如利血平(reserpine)及諸如此類)、血小板聚集抑制劑(例如華法林(warfarin)、雙香豆素(dicumarol)、苯丙香豆素(phenprocoumon)、醋硝香豆醇(acenocoumarol)、茴茛二酮(anisindione)、苯茛二酮(phenindione)、希美加群(ximelagatran)及諸如此類)、及抗血小板劑(例如阿司匹林(aspirin)、氯吡格雷(clopidogrel)、噻氯匹定(ticlopidine)、雙嘧達莫(dipyridamole)、西洛他唑(cilostazol)、二十碳五烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、沙格雷酯(sarpogrelate)、地拉卓(dilazep)、曲匹地爾(trapidil)、貝前列素(beraprost)及諸如此類)。

此外，在另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其於醫藥上可接受之載劑中包括有效量的式I化合物或式I化合物之混合物或其醫藥上可接受之鹽或前藥，及至少一種選自上文所列示作為組合配藥之治療藥劑之群之成員。

本發明治療可預防性地投與以防止或延遲疾病或病況(例如高血糖症)之發作或發展，或治療性地投與以在持續時間段內達成期望效

果(例如期望的血清葡萄糖含量)。

本發明化合物可獨立地或與組合配藥一起投與個體(例如人類患者、家畜(例如貓或狗))，其可呈其醫藥上可接受之鹽或前藥之形式、或呈其中化合物及/或組合配藥以治療有效量與適宜載劑或賦形劑混合在一起之醫藥組合物形式。因此，式I化合物或式I化合物之混合物或其醫藥上可接受之鹽或前藥及與其組合之其他活性藥劑可以單一調配物(例如膠囊或錠劑)存在，或以兩單獨調配物(其可相同或不同，例如呈包括選擇數量的各藥劑之劑量之套組形式)存在。

化合物之適當劑量應根據所選投與路徑及組合物之配方以及諸如患者反應等其他因素而變化。根據個體患者的需要，劑量可隨時間增加或減少。開始時可給予患者低劑量，隨後增加至患者可耐受之生效劑量。通常，當藉由經口路徑投與時，成人之有用劑量可為1-2000毫克、較佳地1-200毫克，且當經靜脈內路徑投與時，其可為0.1-100毫克，較佳地1-30毫克，在每一情況下每天投與1-4次。當本發明化合物與另一治療藥劑組合投與時，組合配藥之有用劑量可為正常推薦劑量之20%-100%。

可個別地調節劑量及間隔時間以提供足以維持治療效果之活性化合物的血漿含量。較佳地，治療有效血清含量可藉由投與單一日劑量而達成，但本發明亦包含生效的多個日劑量方案。在局部投與或選擇性攝取之情況下，藥物之有效局部濃度可能與血漿濃度無關。熟習此項技術者不經過多實驗即能最佳化治療有效局部劑量。

本說明書中所引用之所有公開案及專利申請案皆以引用方式併入本文中，如同明確且單獨地指出將每一個別公開案或專利申請案以引用方式併入一樣。當在本文所引用任一參考文獻與本說明書之教示內容之間出現任何衝突時，均應以本說明書為準。同樣，當在一詞語或片語之業內所理解定義與如本說明書中所提供之該詞語或片語的定

義之間出現任何衝突時，應以本說明書為準。儘管上文出於清晰理解之目的已借助說明及實例在一定程度上詳細地闡述了本發明，但彼等普通熟習此項技術者根據本發明之教示內容應容易地明瞭，可對本發明作出某些改變及修改而不背離隨附申請專利範圍之精神或範圍。本文將通過具體實例對本發明進行更詳盡地闡述。

實例

提供以下實例之目的僅具闡釋性，而非意欲以任何方式限制本發明。彼等熟習此項者應容易地確認多個非關鍵參數，可對所述參數進行改變或修改以獲得基本上相同的結果。

以下實例中所展示之化合物的名稱係得自使用如ChemDraw Ultra version 10.0中所執行之CambridgeSoft Struct=Name算法所展示之結構。除非另有說明，否則下文實例中所合成之化合物的結構係使用下列程序來確定：

(1)氣相層析-質譜與電噴射離子化(MS ESI)係使用配備有Agilent 6890氣相層析儀與HP-5 MS管柱(0.25微米塗層；30米×0.25毫米)之Agilent 5973N質譜儀來實施。將離子源保持在230°C且以每次掃描3.09秒來掃描25-500 amu之譜。

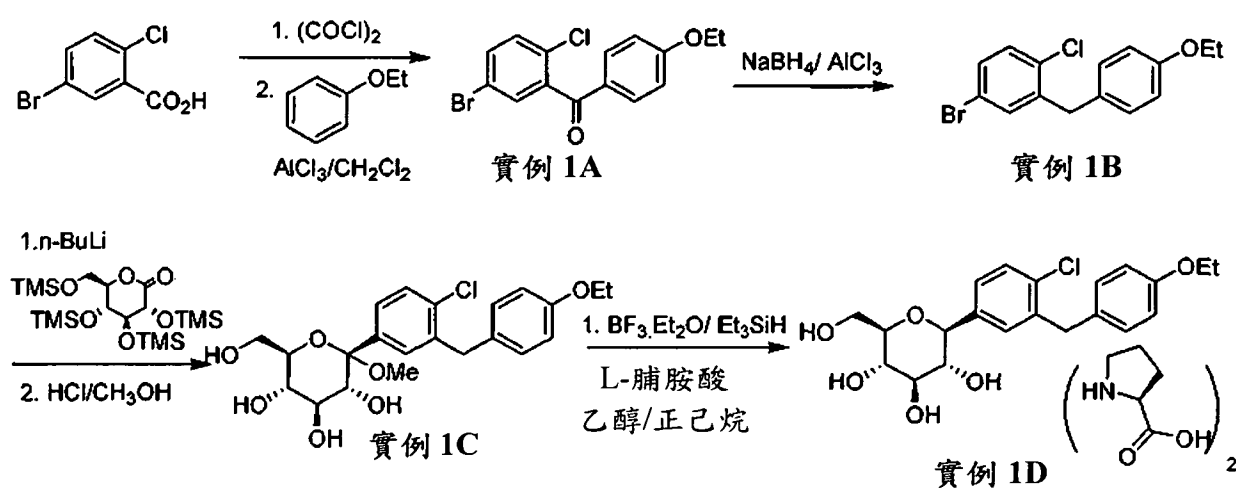
(2)高壓液相層析質譜(LC-MS)係使用Finnigan Surveyor HPLC來實施，其配備有四元梯度幫浦、設定在254奈米之可變波長檢測器、XB-C18管柱(4.6×50毫米，5微米)及具有電噴射離子化之Finnigan LCQ離子阱質譜儀。根據源中離子數量使用可變離子時間來掃描80-2000 amu之譜。洗脫液係B：乙腈及D：水。採用以1.0毫升/分鐘之流速在8分鐘內實施之10%-90%B之梯度洗脫，且最後在90% B下保持7分鐘。總運行時間為15分鐘。

(3)常規一維NMR波譜係在400 MHz或300 MHz Varian Mercury-Plus波譜計上實施。將樣品溶於得自Qingdao Tenglong Weibos

Technology有限公司之氘代溶劑中並轉移至5毫米ID NMR管中。在293 K下獲得譜。化學位移係以ppm標度來記錄並作為適當溶劑信號之參照，例如在¹H譜中，對於DMSO-d₆為2.49 ppm、CD₃CN為1.93 ppm、CD₃OD為3.30 ppm、CD₂Cl₂為5.32 ppm 且CDCl₃為7.26 ppm。

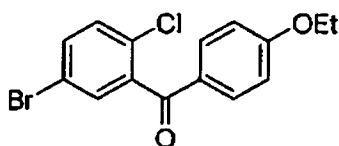
實例1

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇、雙(L-脯氨酸)複合物(1D)之製備



實例1A

(5-溴-2-氯苯基)(4-乙氧基苯基)甲基酮之製備

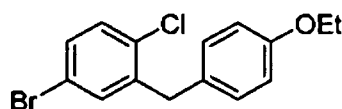


在室溫下將*N,N*-二甲基甲醯胺(9毫升)添加至5-溴-2-氯苯甲酸(1500克, 6.41莫耳)及草醯氯(975克, 7.69莫耳)存於含有二氯甲烷(2.8升)之5升4-頸燒瓶的懸浮液中。劇烈放出氣體停止後, 將該反應物在室溫下攪拌10小時。在真空下濃縮反應混合物, 以得到黃色殘餘物。在配備有內部溫度計及水冷凝器之5升4-頸燒瓶中將殘餘物溶於二氯甲烷(1.2升)中。將經攪拌混合物冷卻至-3°C 並添加苯乙醚(799克,

6.54莫耳)。經由固體加料漏斗經1小時將氯化鋁(III)(973克，6.54莫耳)添加至上述溶液中，同時保持內部溫度低於4°C。完成添加後，將反應混合物在5~10°C下攪拌2小時。將反應物倒入冰(10公斤)中。將混合物在4°C下再攪拌1小時，用水(3升)稀釋，轉移至50升萃取漏斗中並用二氯甲烷(10升×2)進行萃取。經合併有機層用1 N HCl(7.5升×2)、水(10升)、1N氫氧化鈉(7.5升×2)、鹽水(10升×2)洗滌，用硫酸鈉(1000克)乾燥，並實施濃縮。使殘餘物在無水乙醇(3.5升)中再結晶，以得到呈白色固體之標題化合物(1.450公斤，產率67%，HPLC純度>99%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.77 (d, *J*=9 Hz, 2H), 7.49~7.53 (m, 1H), 7.47(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=9 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=9 Hz, 2H), 4.10(q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, *J*=7.2 Hz, 3H)。

實例1B

4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基苄基)苯之製備

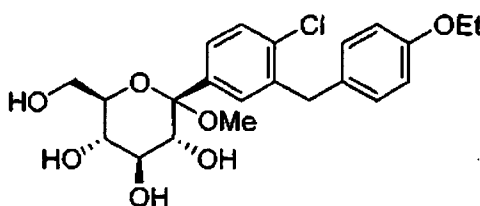


在10~15°C於氮氣下一次性於實例1A(1.440公斤，4.26莫耳)於無水THF(7.2升)之攪拌溶液中添加硼氫化鈉(161克，4.26莫耳)。攪拌30分鐘後，將混合物冷卻至-5-0°C且經2小時將氯化鋁(III)(1136克，8.52莫耳)小心地逐份添加至反應混合物中。添加後將反應混合物在0~5°C下攪拌3小時。使反應混合物回流(65~70°C)15小時。濃縮反應並在氮氣下經3-4小時逐滴緩慢地添加水(5公斤)，以使內部溫度不會超過40°C。將反應混合物在0~5°C下攪拌3小時。過濾沉澱並用水(1.5升)進行洗滌。隨後在50~55°C下將粗產物溶於7.2升無水乙醇中。經3小時將溶液緩慢冷卻至25°C且在10~15°C下保持10小時，且在0~5°C下保持2小時。過濾漿液且固體用冷卻乙醇(500毫升)洗滌並在真空於35°C下

乾燥，以得到粗產物。再次將該產物自無水乙醇(5升)再結晶並在真空於35°C下乾燥，以得到期望產物(1.310公斤，產率94%；HPLC純度>99%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.21~7.29 (m, 3H), 7.11(d, J=8.8 Hz, 2H,), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 2H,), 3.99~4.07 (m, 4H), 1.43(t, J=7.2 Hz, 3H)。

實例1C

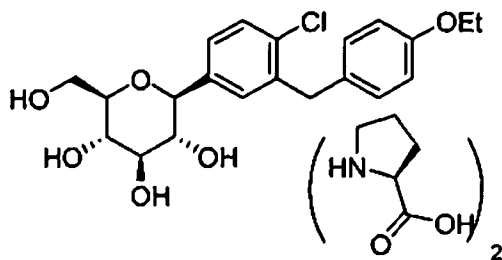
(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)-2-甲氧基四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇之製備



在-65°C下於實例1B(200克，0.614莫耳)溶於無水甲苯/ THF(1.2升，2:1(v/v))之溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5 M存於己烷中，295毫升)。將反應在-65°C下攪拌30分鐘。隨後在-65°C下藉由套管將混合物轉移至(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-叁(三甲基矽基氧基)-6-((三甲基矽基氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-酮)(373克，0.798莫耳)溶於甲苯(1.2升)之溶液中。在-65°C下攪拌混合物直至起始材料耗盡為止(2小時)。用存於甲醇(800毫升)中之鹽酸(36~38%，113毫升，1.35莫耳)終止反應，並在室溫下攪拌過夜。用飽和碳酸氫鈉將反應中和至pH 7.5且分離有機相，並用乙酸乙酯(2×3.0升)萃取含水相。經合併有機層用鹽水(2×2.0升)洗滌，用硫酸鈉乾燥並實施濃縮。將殘餘物溶於熱甲苯(600毫升)中並在劇烈攪拌下倒入正己烷(2.0升)中。攪拌1小時後，過濾混合物並在真空下乾燥濾餅，以得到呈白色固體之期望產物。該固體未經進一步純化即用於下一步驟中。MS ESI (m/z) 439[M+1]⁺。

實例1D

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四
 氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇、雙(L-脯氨酸)複合物之製備



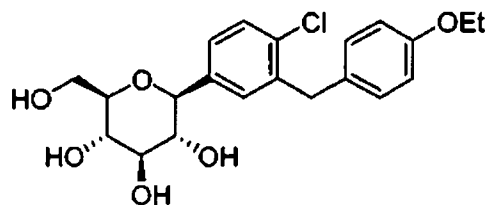
在 -45°C 下將實例1C(282克，0.643莫耳)溶於無水乙腈/二氯甲烷(3.4升，1:1(v/v))中，於其攪拌溶液中添加三乙基矽烷(299克，2.57莫耳)，隨後添加三氟化硼醚化物(245毫升，1.93莫耳)。添加後，將混合物在 -10°C 下再攪拌2小時。用飽和碳酸氫鹽水溶液終止反應，並達到pH 7.5。在減壓下去除揮發物，並用乙酸乙酯(2×3.0升)萃取殘餘物。經合併有機層用鹽水(2×2.0升)洗滌，用硫酸鈉乾燥並實施濃縮，以得到呈白色固體之粗產物(250克)。純度(HPLC)：82.8% (UV)。

將上文粗產物(203克，82%純度)及隨後L脯氨酸(114克，0.995莫耳)、乙醇(1.46升)及水(162毫升)裝入5升4-頸燒瓶中。在快速機械攪拌下將混合物加熱至回流持續30分鐘。將正己烷(200毫升)逐滴添加至上述溶液中。完成添加後，將反應緩慢冷卻至室溫且隨後再冷卻至 -5°C 。在 -5°C 下攪拌3小時後，過濾混合物且用冷乙醇/水(90:10 (v/v)，2×100毫升)及正己烷(2×500毫升)洗滌濾餅，並在真空於 65°C 下進行乾燥，以得到呈白色固體之期望產物(186克)。在 75°C 下邊機械攪拌邊將一部分該粗產物(140克)溶於乙醇/水(90:10 (v/v)，700毫升)中。溶液變澄清後，將其緩慢冷卻至室溫並再攪拌5小時。過濾混合物並用冷乙醇(2×50毫升)、正己烷(2×100毫升)洗滌濾餅，在真空於 65°C 乾燥以得到呈白色固體之期望產物(130克，產率66%)。純度(HPLC) 99.5% (UV)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.34~7.25 (m,

3H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.10 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.06~3.95 (m, 6H), 3.88~3.85 (m, 1H), 3.72~3.68 (m, 1H), 3.47~3.37 (m, 5H), 3.32~3.20 (m, 3H), 2.33~2.26 (m, 2H), 2.16~2.08 (m, 2H), 2.01~1.95 (m, 4H), 1.35 (t, J=7.2Hz, 3H); MS ESI (m/z): 409 [M+1]⁺。

實例2

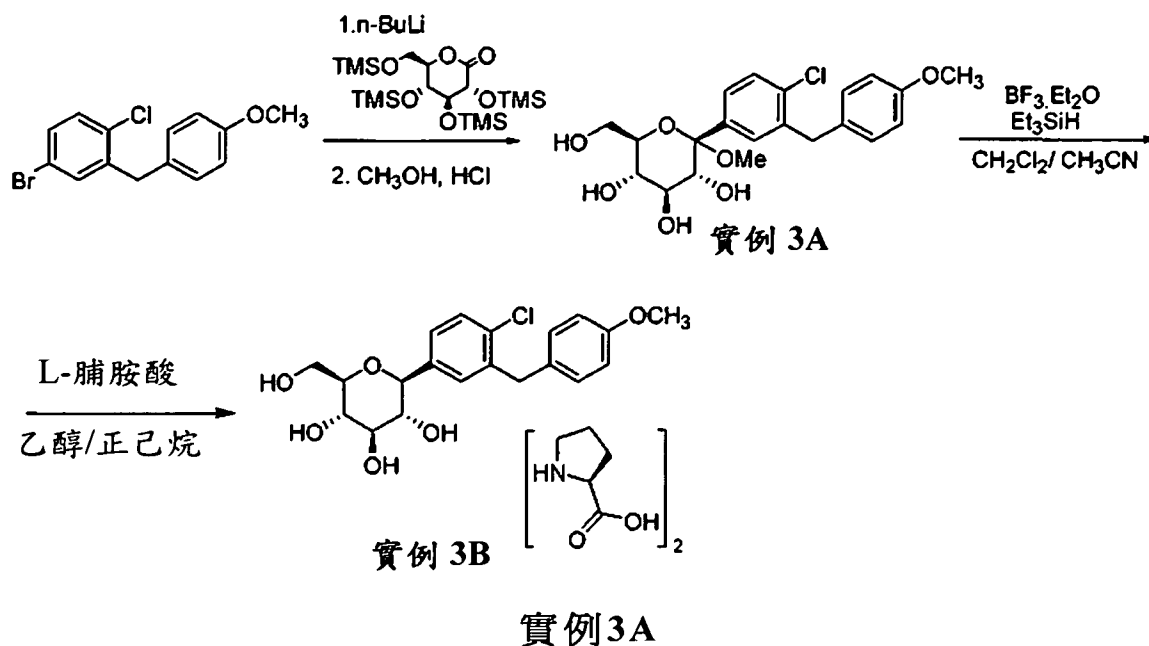
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇之製備



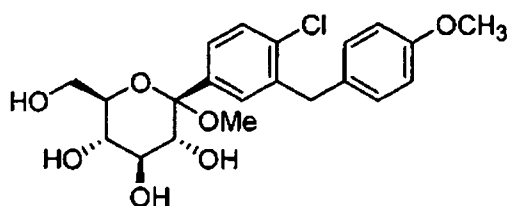
將實例1D(23.0克，45.6毫莫耳)存於乙酸乙酯(230毫升)及水(230毫升)中之懸浮液加熱至80°C直至溶液變澄清為止。將溶液立即轉移至分液漏斗。分離乙酸乙酯層。用乙酸乙酯(100毫升)萃取水層。經合併有機層用鹽水洗滌，用硫酸鈉乾燥，並實施濃縮以得到呈白色固體之期望產物(14克，產率95%)。純度(HPLC)，99.1% (UV); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.34~7.25 (m, 3H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.10 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.06~3.95 (m, 4H), 3.88~3.85 (m, 1H), 3.69~3.65 (m, 1H), 3.47~3.37 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 1.35 (t, J=7.2Hz, 3H); MS ESI (m/z): 409 [M+1]⁺。

實例3

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-甲氧基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇、雙(L-脯胺酸)複合物(3B)之製備



(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-甲氧基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)-
2-甲氧基四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇之製備

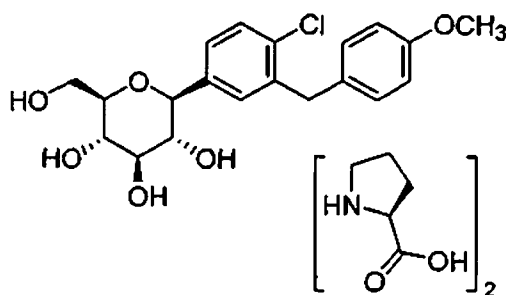


在氬氣下以保持反應溫度低於 -70°C 之速率將n-BuLi(124毫升，2.5 M存於己烷中，0.310莫耳)之冷(-78°C)溶液逐滴添加至在 -78°C 下冷卻之4-溴-1-氯-2-(4-甲氧基苄基)苯(80克，0.258莫耳)溶於乾燥THF/甲苯(1:2 (v/v)，480毫升)之溶液中。添加後，將混合物攪拌40分鐘，然後以保持內部溫度低於 -70°C 之速率藉由套管轉移至預先冷卻至 -78°C 之(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-叁(三甲基矽基氧基)-6-((三甲基矽基氧基)甲基)四氫-2H-吡喃-2-酮(157克，0.335莫耳)溶於甲苯(480毫升)之攪拌溶液中。將混合物在 -78°C 下攪拌3小時直至起始材料耗盡為止，且藉由存於甲醇(320毫升)中之鹽酸(36~38%，47.3毫升，0.567莫耳)緩慢終止反應，保持內部溫度低於 -45°C 。將反應混合物逐漸溫熱至室溫並攪拌過夜。用飽和碳酸氫鈉水溶液將該混合物中和至pH 7.5。分

離有機層並用乙酸乙酯(2×1.0升)萃取含水相。經合併有機層用鹽水(2×1.0升)洗滌，用硫酸鈉乾燥並實施濃縮。在真空於40°C下乾燥殘餘物以得到呈灰白色固體之粗產物(111克)，其未經進一步純化即用於下一步驟中。純度(HPLC) 66% (UV)；MS ESI (m/z) 425[M+1]⁺。

實例3B

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-甲氧基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇、雙(L-脯氨酸)複合物之製備



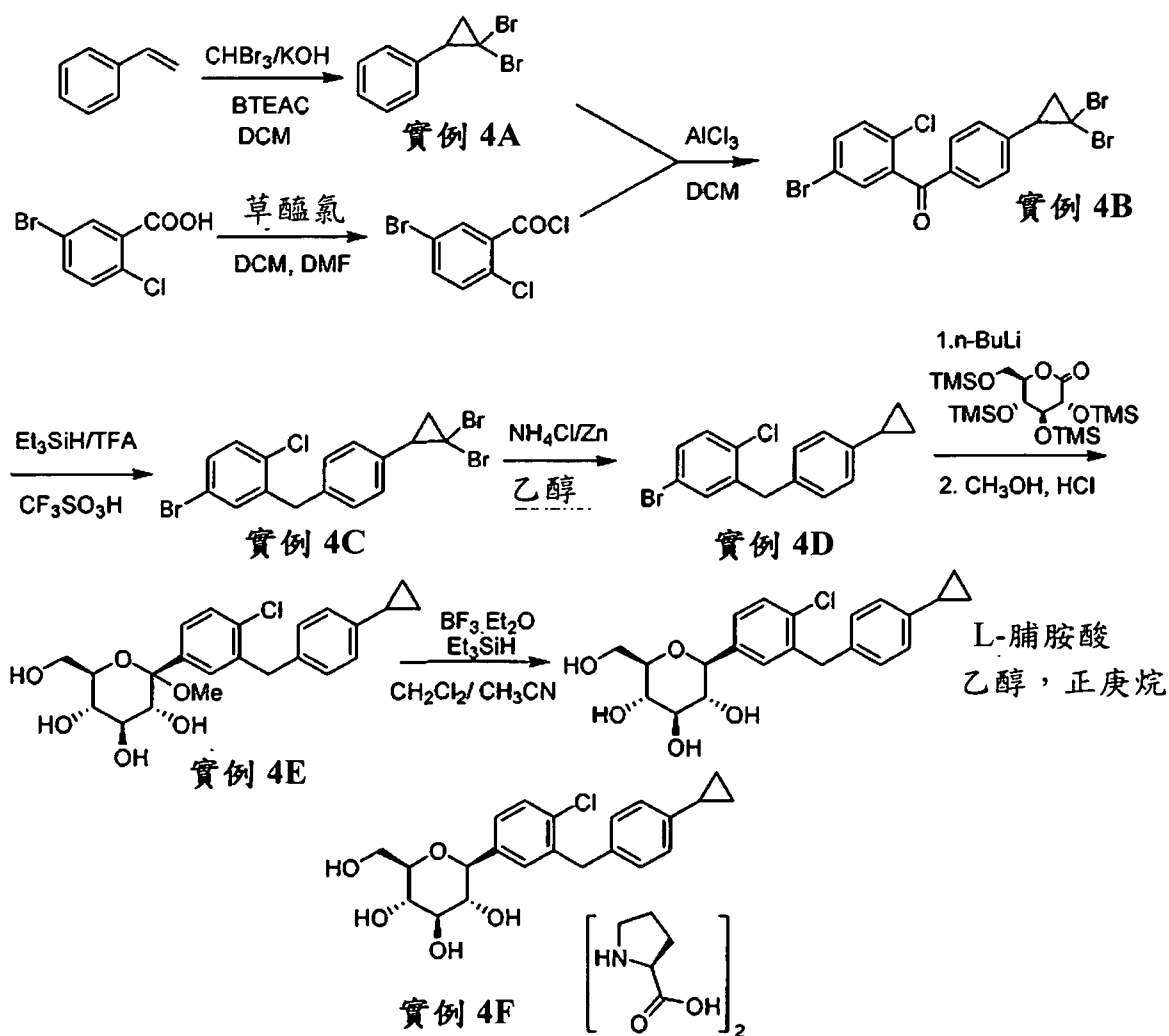
在-45°C下於實例3A(111克，0.262莫耳)溶於無水乙腈/二氯甲烷(1:1(v/v)，1.32升)之攪拌溶液中添加三乙基矽烷(122克，1.05莫耳)及隨後添加三氟化硼醚化物(100毫升，0.785莫耳)。將混合物在-10°C下攪拌2小時。用飽和碳酸氫鹽水溶液終止反應，並達到pH 7.5。在減壓下去除揮發物並用乙酸乙酯(2×1.0升)萃取殘餘物。經合併有機層用鹽水(2×1.0升)洗滌，用硫酸鈉乾燥，並實施濃縮以得到呈白色固體之粗產物(110克)。純度(LC-MS) 2.6分鐘，76.5% (UV)。

將5升4-頸燒瓶中上述粗產物(110克，純度76.5%)及L-脯氨酸(64.2克，0.558莫耳)存於乙醇(836毫升)及水(44毫升)中之懸浮液在快速機械攪拌下回流30分鐘，於其中逐滴添加正己烷(1.2升)。添加後，將溶液緩慢冷卻至室溫且隨後冷卻至5°C。在5°C下攪拌3小時後，過濾混合物並用正己烷(2×300毫升)洗滌，在真空於65°C下進行乾燥，以得到呈白色固體之複合物(110克)。藉由與實例1中所闡述相同的程

序使粗產物在95%乙醇(330毫升)中再次再結晶，以得到期望產物(75克，產率52.5%)。純度(HPLC) 99.5% (UV); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.34~7.25 (m, 3H), 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.10 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.05~3.97 (m, 4H), 3.88 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73~3.69 (m, 1H), 3.49-3.37 (m, 5H), 3.32~3.21 (m, 3H), 2.36~2.27 (m, 2H), 2.17~2.08 (m, 2H), 2.01~1.95 (m, 4H); MS ESI (m/z): 395 $[\text{M}+1]^+$ 。

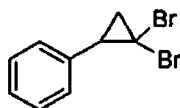
實例4

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-環丙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇、雙(L-脯胺酸)複合物之製備



實例4A

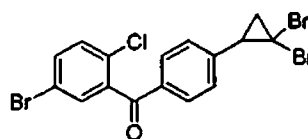
(2,2-二溴環丙基)苯之製備



在1升3-頸燒瓶中，在40°C下經120分鐘將溴仿(312克，1.23莫耳)逐滴添加至苯乙烯(100克，0.96莫耳)、苄基三乙基氯化銨(7克，0.031莫耳)及粉末狀氫氧化鉀(80.6克，1.44莫耳)於二氯甲烷(480毫升)之攪拌溶液中。將混合物在25°C下攪拌20小時。經由二氧化矽短柱塞過濾反應混合物並濃縮濾液。在減壓(約50 Pa)於80°C下蒸餾暗色殘餘物，以得到呈淺黃色液體之期望產物(233克，產率88%，藉由HPLC(UV)之純度98%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.38~7.42 (m, 3H), 7.29~7.31 (m, 2H), 2.98~3.03 (m, 1H), 2.15~2.20 (m, 1H), 2.04~2.08 (m, 1H)。

實例4B

(5-溴-2-氯苯基)(4-(2,2-二溴環丙基)苯基)甲基酮之製備

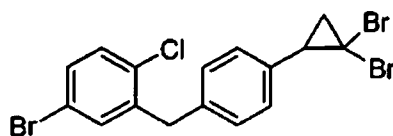


在室溫下將DMF (0.5毫升)添加至5-溴-2-氯苯甲酸(60克，0.255莫耳)及草醯氯(38.7克，0.305莫耳)存於二氯甲烷(240毫升)之攪拌溶液中。將混合物在室溫下攪拌20小時，然後濃縮至淺黃色油狀物。呈多份經約1小時於冷卻至0°C之該油狀物及實例4A(63克，0.228莫耳)存於二氯甲烷(300毫升)之混合物中添加三氯化鋁(43.2克，0.324莫耳)。使反應混合物溫熱至室溫並攪拌3小時。添加水(150毫升)以終止反應。分離有機相並用乙酸乙酯(600毫升)萃取水相。經合併有機相

用水(2×300毫升)、鹽水(300毫升)洗滌，用無水Na₂SO₄乾燥並實施濃縮，以得到呈黃色油狀物之期望產物(104克，產率92.9%)，其直接用於下一步驟中。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.70~7.95 (m, 2H), 7.45~7.53 (m, 2H), 7.19~7.37 (m, 3H), 2.98~3.03 (m, 1H), 2.15~2.20 (m, 1H), 2.04~2.08 (m, 1H)。

實例4C

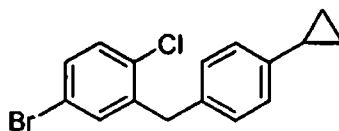
4-溴-1-氯-2-(4-(2,2-二溴環丙基)苄基)苯之製備



將三氟甲磺酸(0.5克，0.0033莫耳)緩慢添加至在水浴中冷卻至30°C之實例4B(104克，0.211莫耳)及三乙基矽烷(66.8克，0.574莫耳)存於三氟乙酸(300毫升)之攪拌溶液中。使反應物回流。0.5小時後，用油浴替代水浴。將反應混合物加熱至回流持續3小時。冷卻至室溫後，使反應混合物再攪拌1小時。過濾固體用己烷(100毫升)洗滌並在真空於30°C下乾燥，以得到呈淺灰色固體之期望產物(86.4克，產率85%)¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.28-7.34 (m, 3H), 7.18~7.25 (m, 4H), 4.08 (s, 1H), 2.93~2.98 (m, 1H), 2.13~2.17 (m, 1H), 2.00~2.03 (m, 1H)。

實例4D

4-溴-1-氯-2-(4-環丙基苄基)苯之製備

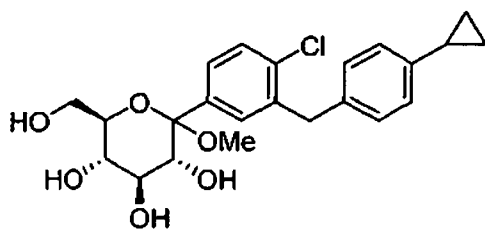


將鋅粉(4.8克，0.073莫耳)及氯化銨(5.3克，0.1莫耳)添加至實例4C(4.79克，0.01莫耳)於乙醇(20毫升)之攪拌溶液中。將混合物加熱₅

至70°C持續20小時。過濾反應混合物，用乙酸乙酯(30毫升)洗滌固體。濃縮濾液以得到淺黃色油狀物。將殘餘物溶於乙酸乙酯(30毫升)中，用水(15毫升)、鹽水(15毫升)對其進行洗滌並實施濃縮以得到淺黃色油狀物(3.0克)。將存於甲醇(50毫升)及己烷(5毫升)中之油狀物加熱至回流持續1小時。將混合物冷卻至-30°C且過濾沉澱並在減壓下乾燥固體，以得到呈白色固體之期望產物(1.2克，產率32.5%，藉由LC-MS之純度92.0%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.44 (m, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.04-1.00 (m, 2H), 0.78-0.74 (m, 2H)。

實例4E

(3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-環丙基苄基)苯基)-6-(羥基甲基)-2-甲氧基四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇之製備

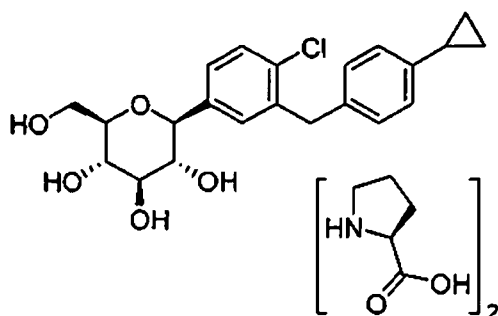


以保持內部溫度低於-70°C之速率，在-78°C下於氬氣中可將預冷卻至-78°C之n-BuLi(2.5 M存於己烷中，163毫升，0.408莫耳)的冷溶液逐滴添加至4-溴-1-氯-2-((4-環丙基苄基)甲基)苯(100克，0.340莫耳)存於無水THF/甲苯(1:2 (v/v)，660毫升)之攪拌溶液中。隨後添加後將混合物再攪拌40分鐘。以保持內部溫度低於-70°C之速率，在-78°C下藉由套管將反應混合物轉移至(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-叁-(三甲基矽基氧基)-6-((三甲基矽基氧基)甲基)-四氫吡喃-2-酮(206克，0.442莫耳)於甲苯(660毫升)之攪拌溶液中。隨後將反應混合物在-78°C下攪拌3小時，直至起始材料耗盡為止，然後用存於甲醇(440毫升)之鹽酸(36~38%，

62.3 毫升，0.747 莫耳) 溶液緩慢終止反應，以使反應溫度不超過 45°C。將反應混合物逐漸溫熱至室溫並攪拌過夜。用飽和碳酸氫鈉水溶液將混合物中和至 pH 7.5。分離有機層並用乙酸乙酯(2×1.2 升) 萃取含水相。經合併有機層可用鹽水(2×1.0 升) 洗滌，用硫酸鈉乾燥，並實施濃縮。隨後，將殘餘物溶於熱甲苯(200 毫升) 中，在快速攪拌下於其中倒入正己烷(2.0 升)。將混合物再攪拌 1 小時並過濾。在真空下乾燥固體以得到粗產物，其未經進一步純化即可用於下一步驟中。

實例 4F

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-環丙基苄基) 苯基)-6-(羥基甲基) 四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇、雙(L-脯胺酸) 複合物之製備



在 -45°C 下於實例 4A(118 克，0.270 莫耳) 存於無水乙腈/二氯甲烷 (1:1(v/v)，1.42 升) 之攪拌溶液中添加三乙基矽烷(126 克，1.08 莫耳)，隨後添加三氟化硼醚化物(103 毫升，0.812 莫耳)。將混合物在 -10°C 下攪拌 2 小時，然後用飽和碳酸氫鹽水溶液終止反應，並達到 pH 7.5。在減壓下去除揮發物用乙酸乙酯(2×1.5 升) 萃取殘餘物。經合併有機層用鹽水(2×1.0 升) 洗滌，用硫酸鈉乾燥並實施濃縮，以得到呈白色固體之粗產物。將 5 升四-頸燒瓶中上述粗產物(105 克) 及 L-脯胺酸(59.5 克，0.517 莫耳) 存於乙醇(798 毫升) 及水(42 毫升) 之懸浮液在快速機械攪拌下回流 30 分鐘。將正庚烷(1.05 升) 逐滴添加至上述熱溶液中。添加後，將混合物緩慢冷卻至室溫並再攪拌 5 小時。隨後過濾反應混合

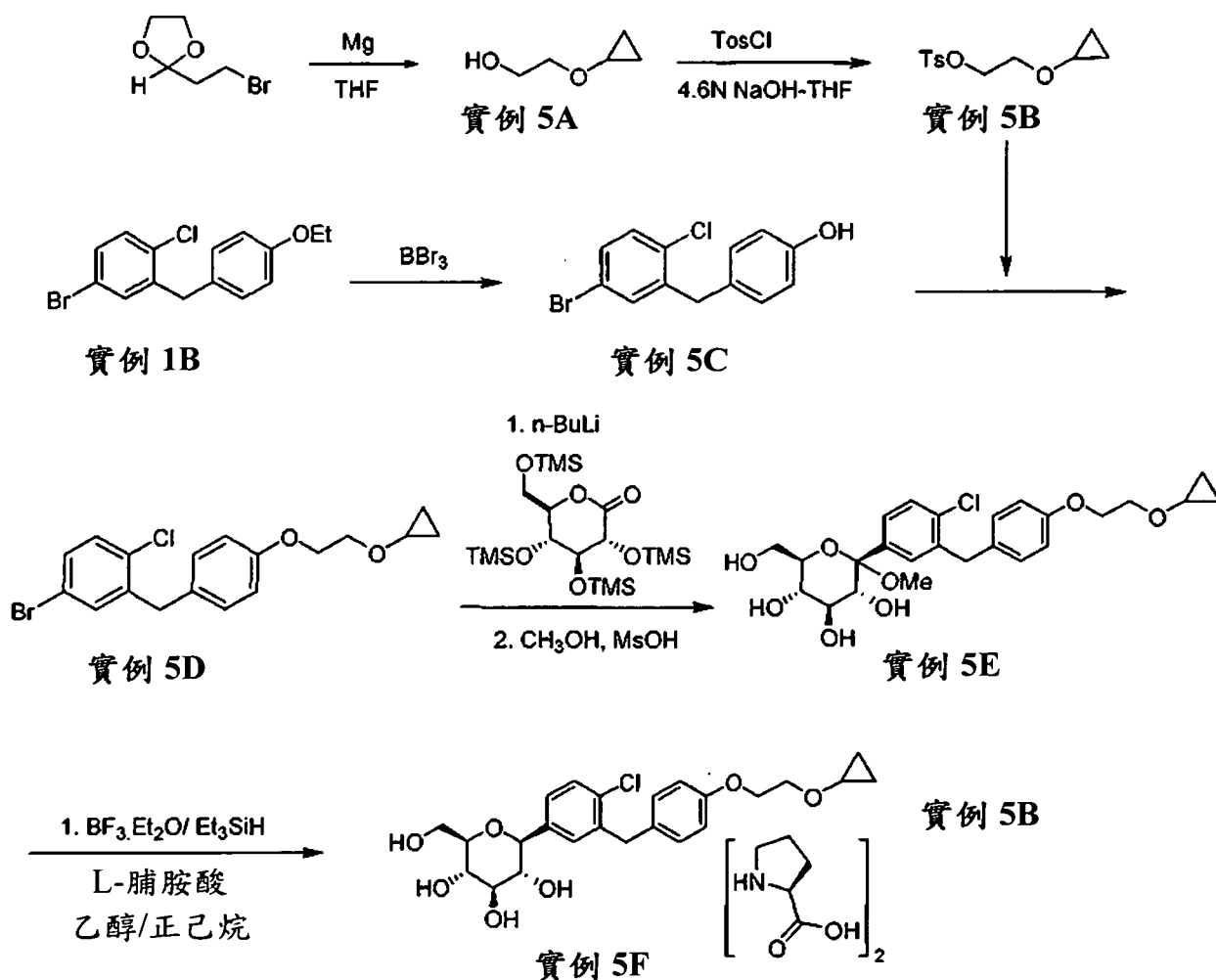
S

物且用正庚烷(2×300毫升)洗滌濾餅，並在真空於55°C下乾燥以得到呈白色固體之粗複合物。將該樣品在95%乙醇(354毫升)中攪拌並加熱至75°C，直至形成清澈溶液為止，於其中逐滴添加正庚烷(590毫升)。將混合物緩慢冷卻至室溫並再繼續攪拌5小時。過濾反應混合物且用正庚烷(2×200毫升)洗滌濾餅，並在真空於65°C下乾燥以得到呈白色固體之複合物(105克)。可藉由與實例1中所述相同的程序使該固體在95%乙醇中再結晶，以得到純期望產物。

實例5

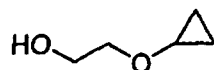
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-環丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(經基甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇、雙(L-脯胺酸)複合物(5F)之

製備



實例5A

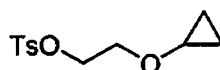
2-環丙氧基乙醇之製備



緩慢地以保持內部溫度介於40-55°C間之速率，於Mg粉(86.7克，3.6莫耳)及碘(cat)存於無水THF(0.7升)之懸浮液中緩慢添加存於無水THF(2升)之1,2-二溴乙烷(460克，2.4莫耳)。添加後，逐滴添加2-(2-溴乙基)-1,3-二氧環戊烷(100克，0.56莫耳)溶於無水THF(750毫升)之溶液。將反應混合物保持在40-55°C持續16小時並藉由添加氯化銨水溶液終止反應。用二氯甲烷萃取混合物。有機層用硫酸鈉乾燥，並實施濃縮以得到呈黃色油狀物之標題產物(27克)，其未經進一步純化即直接使用。

實例5B

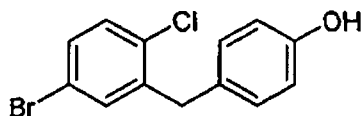
4-甲基苯磺酸2-環丙氧基乙基酯之製備



在-5-0°C下於氫氧化鈉(32克，0.8莫耳)於水(180毫升)及THF(180毫升)之攪拌溶液中添加實例5A(27克，0.26莫耳)。之後，逐滴添加對甲苯磺醯氯(52克，0.27莫耳)溶於THF(360毫升)之溶液。將反應混合物保持在-5-0°C持續16小時。隨後將反應混合物保持在室溫下保持30分鐘。分離有機層並用乙酸乙酯萃取含水層(2×1.0升)。經合併有機層用鹽水洗滌，用Na₂SO₄乾燥並實施濃縮，以得到呈黃色油狀物之粗產物(53.3克)。其未經進一步純化即直接使用。

實例5C

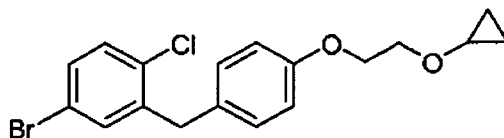
4-(5-溴-2-氯苄基)苯酚之製備



在 -78°C 下於實例1B(747克，2.31莫耳)於二氯甲烷之攪拌溶液中緩慢添加三溴化硼(1.15公斤，4.62莫耳)。使反應混合物升高至室溫。當如藉由TLC量測之反應完成時，用水終止反應。用二氯甲烷萃取混合物。用飽和碳酸氫鈉水溶液、水、鹽水洗滌有機層，用 Na_2SO_4 乾燥並實施濃縮。將殘餘物在石油醚中再結晶，以得到呈白色固體之標題化合物(460克，產率68%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.23-7.29 (m, 3H), 7.08 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.00 (s, 2H)。

實例5D

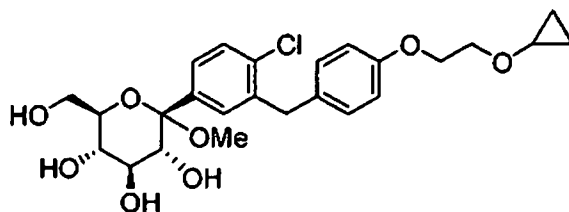
4-溴-1-氯-2-(4-(2-環丙氧基乙氧基)苄基)苯之製備



將實例5C(56.7克，210毫莫耳)及 Cs_2CO_3 (135克，420毫莫耳)存於DMF(350毫升)之混合物在室溫下攪拌0.5小時。添加實例5B(53.3克，210毫莫耳)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。用水(3升)對其進行稀釋並用EtOAc實施萃取。有機層用水、鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥並實施濃縮。藉由快速管柱層析在矽膠上用石油醚:乙酸乙酯(10:1)洗脫而對殘餘物實施純化，以得到呈液體之標題化合物(51克，產率64%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.22~7.29 (m, 3H), 7.08 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.86 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.38-3.32 (m, 1H), 0.62-0.66 (m, 2H), 0.49-0.52(m, 2H)。

實例5E

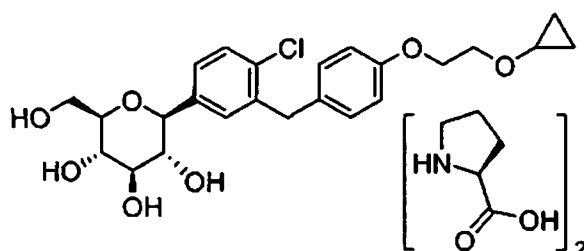
(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-環丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(
 (羥基甲基)-2-甲氧基四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇之製備



在氬氣及 $-60 \pm 5^\circ\text{C}$ 下於實例 5D(213 克)存於無水 THF/甲苯 (1:2 (v/v), 1.7 升) 之攪拌溶液中逐滴添加 n-BuLi(2.5 M 己烷, 245.9 毫升)。將混合物攪拌 30 分鐘。然後在 $-60 \pm 5^\circ\text{C}$ 下轉移至 2,3,4,6-四-O-三甲基矽基- β -D-葡萄糖酸內酯(310.5 克)存於甲苯(1.6 升)之攪拌溶液中。在 $-60 \pm 5^\circ\text{C}$ 下將反應混合物繼續攪拌 1 小時, 然後用飽和氯化銨水溶液(1.5 升)終止反應。隨後使混合物溫熱至室溫並攪拌 1 小時。分離有機層並用乙酸乙酯(3×500 毫升)萃取水層。經合併有機層用鹽水(1 升)洗滌、用 Na_2SO_4 乾燥並實施濃縮。將殘餘物溶於甲醇(450 毫升)中並在 0°C 下添加甲磺酸(9.2 毫升)。使溶液溫熱至室溫並攪拌 20 小時。用碳酸氫鈉(50 克)於水(500 毫升)之水溶液終止反應並另外添加水(900 毫升)。用乙酸乙酯(3×1.0 升)萃取混合物。經合併有機層用鹽水洗滌, 用 Na_2SO_4 乾燥, 濃縮且其未經進一步純化即直接用於下一步驟中。

實例 5F

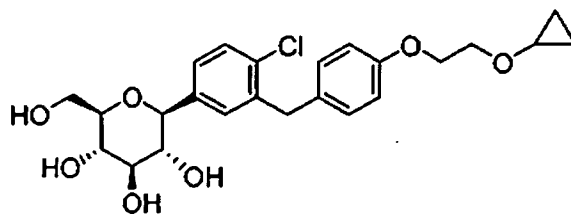
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-環丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(
 (羥基甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇、雙(L-脯胺酸)複合物之製備



在 -5°C 下於實例5E於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (650毫升：650毫升)之攪拌溶液中添加三乙基矽烷(28.2毫升，563毫莫耳)，且隨後添加 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (52.3毫升，418.9毫莫耳)。將反應物攪拌16小時，同時使溫度逐漸溫熱至室溫。用飽和碳酸氫鈉水溶液終止反應，並達到pH 8.0。在真空下去除有機揮發物。將殘餘物在乙酸乙酯(2.25升)與水(2.25升)之間分配。分離有機層，用鹽水洗滌，用 Na_2SO_4 乾燥並實施濃縮，以得到粗產物(230克，純度82.3%)。將該產物及存於 $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (15:1 v/v，2.09升)中之L-脯胺酸(113.7克)在 80°C 下攪拌1小時，此時其變成澄清溶液。經50分鐘將己烷(3.0升)逐滴添加至上述熱溶液中，同時將溫度保持在約 60°C 。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。過濾固體且用 $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (15:1 (v/v)， 2×300 毫升)、己烷(2×900 毫升)洗滌並在真空於 45°C 下乾燥10小時，以得到呈白色固體之純標題化合物(209克)。純度(HPLC) 99.2% (UV)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.25~7.34 (m, 3H), 7.11 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.03-4.11 (m, 5H), 3.96-4.00 (m, 2H), 3.83-3.90 (m, 3H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.36-3.46 (m, 6H), 3.21-3.30 (m, 3H), 2.26-2.34 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 4H), 0.56-0.57 (m, 2H), 0.52-0.53 (m, 2H)。

實例6

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-環丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6(羥基甲基)四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醇



將存於水(400毫升)中之實例5F(40克，純度99.8%)邊攪拌邊加熱至 60°C 持續1小時。在 60°C 下經1小時逐滴添加乙酸乙酯(1.0升)。將混

合物再攪拌1小時。冷卻後，分離有機層，用水(3x)洗滌，用Na₂SO₄乾燥並實施濃縮，以得到呈玻璃狀固體之標題化合物(24.0克，純度99.8%)。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ7.25-7.34 (m, 3H), 7.11 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 4.03-4.11 (m, 5H), 3.83-3.90 (m, 3H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.36~3.46 (m, 4H), 3.21-3.30 (m, 3H), 0.56-0.57 (m, 2H), 0.52-0.53(m, 2H)。

實例7

藉由X-射線粉末繞射使用CuK_{α1}輻射對(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-氯-3-(4-(2-環丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇、雙(L-脯氨酸)複合物(參見實例5F)之結晶複合物進行分析。繞射圖案示於圖2中並總結於表1(僅列示最高30°(以2θ表示)之峰)中。藉由差示掃描熱量測定法(DSC)測定複合物之熔點為151±1°C(作為起始溫度進行評價；以10°C/分鐘自50°C加熱至200°C)。DSC譜示於圖3中。

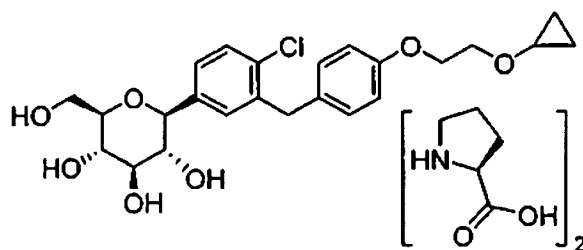


表1

位置[°2θ]	d-間距[Å]	相對強度[%]
4.08	21.62	100.0
6.04	14.63	8.1
7.50	11.77	5.3
9.88	8.95	2.3
12.31	7.18	9.9
14.22	6.22	6.7
16.44	5.39	16.3

17.18	5.16	30.9
17.89	4.96	9.6
18.47	4.80	4.1
18.97	4.67	4.0
19.85	4.47	7.7
20.60	4.31	14.1
21.10	4.21	14.8
21.88	4.06	5.9
22.72	3.91	2.7
23.38	3.80	2.8
24.49	3.63	2.1
25.17	3.54	2.5
26.43	3.37	1.4
26.97	3.30	3.1
28.36	3.14	2.2
29.23	3.05	1.6

【符號說明】

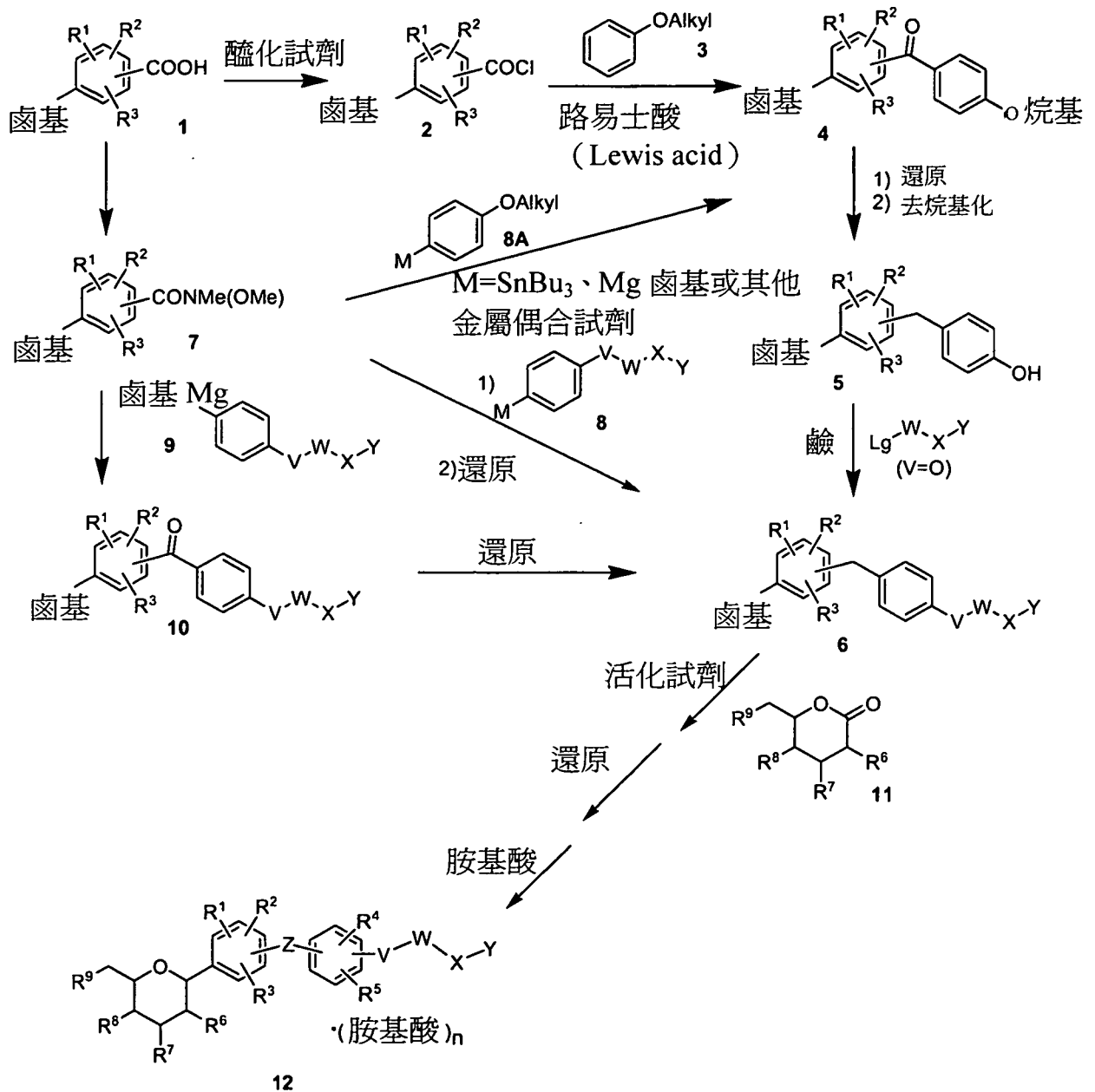
無

申請專利範圍

1. 一種 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-氯-3-(4-(2-環丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇•雙(L-脯胺酸)複合物之結晶型，其具有X-射線粉末繞射圖案包括在4.08、17.19及21.12度 $2\theta(\pm 0.05$ 度 $2\theta)$ 處之峰，其中該X-射線粉末繞射圖案係藉助 $\text{CuK}\alpha_1$ 輻射繪製。
2. 如請求項1之結晶型，其具有X-射線粉末繞射圖案包括在4.08、6.04、17.19、19.86及21.12度 $2\theta(\pm 0.05$ 度 $2\theta)$ 處之峰。
3. 如請求項1之結晶型，其具有X-射線粉末繞射圖案包括在4.08、6.04、14.23、16.45、17.19、17.89、19.86、20.61及21.12度 $2\theta(\pm 0.05$ 度 $2\theta)$ 處之峰。
4. 如請求項1之結晶型，其具有X-射線粉末繞射圖案包括在4.08、6.04、7.50、9.88、12.31、14.23、16.45、17.19、17.89、18.47、18.97、19.86、20.61及21.12度 $2\theta(\pm 0.05$ 度 $2\theta)$ 處之峰。
5. 一種 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-氯-3-(4-(2-環丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇•雙(L-脯胺酸)複合物之結晶型，其具有熔點為 $151^\circ\text{C}\pm 1^\circ\text{C}$ ，藉由差示掃描熱量測定法且以 $10^\circ\text{C}/$ 分鐘之速率自 50°C 加熱至 200°C 所測定。
6. 一種 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-氯-3-(4-(2-環丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇•雙(L-脯胺酸)複合物之結晶型，其具有X-射線粉末繞射圖案具有實質上如同圖2之峰。
7. 一種 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-氯-3-(4-(2-環丙氧基乙氧基)苄基)苯基)-6-(羥基甲基)四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇•雙(L-脯胺酸)複合物之結晶型，其具有X-射線粉末繞射圖案4.08、6.04、7.50、9.88、

12.31、14.22、16.44、17.18、17.89、18.47、18.97、19.85、
20.60、21.10、21.88、22.72、23.38、24.49、25.17、26.43、
26.97、28.36及29.23度 $2\theta(\pm 0.05$ 度 $2\theta)$ 處之峰。

圖式



反應圖I

圖1

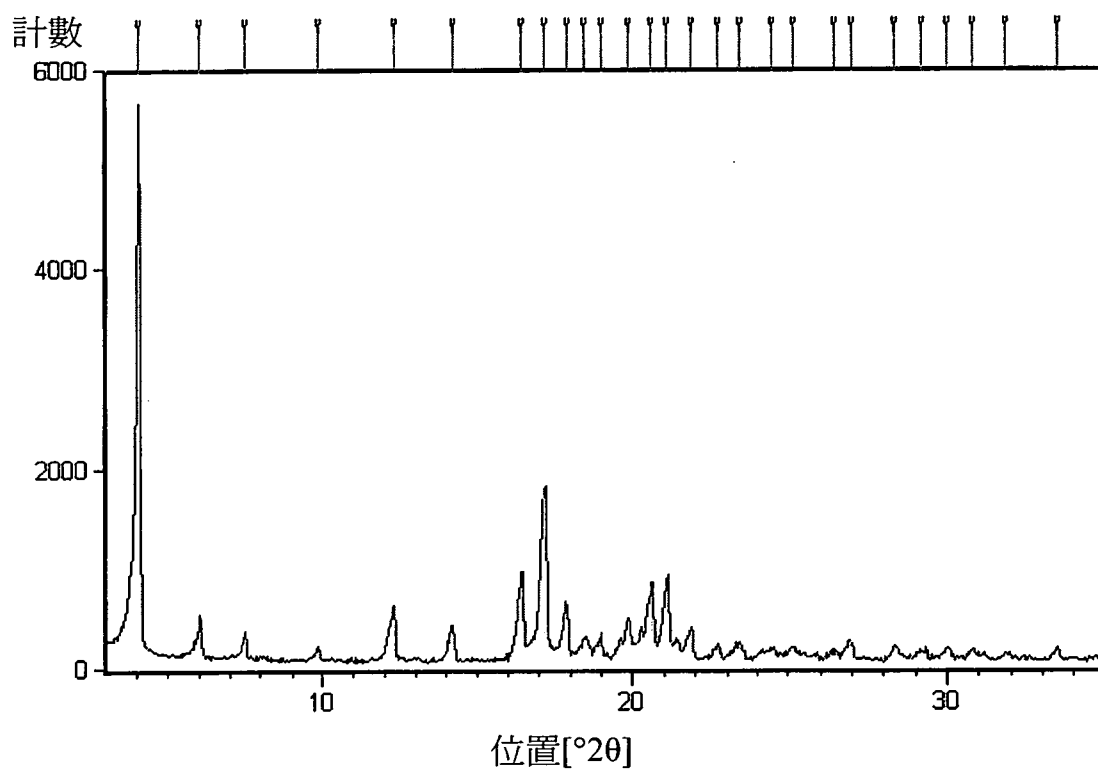


圖2

PerkinElmer 熱學分析

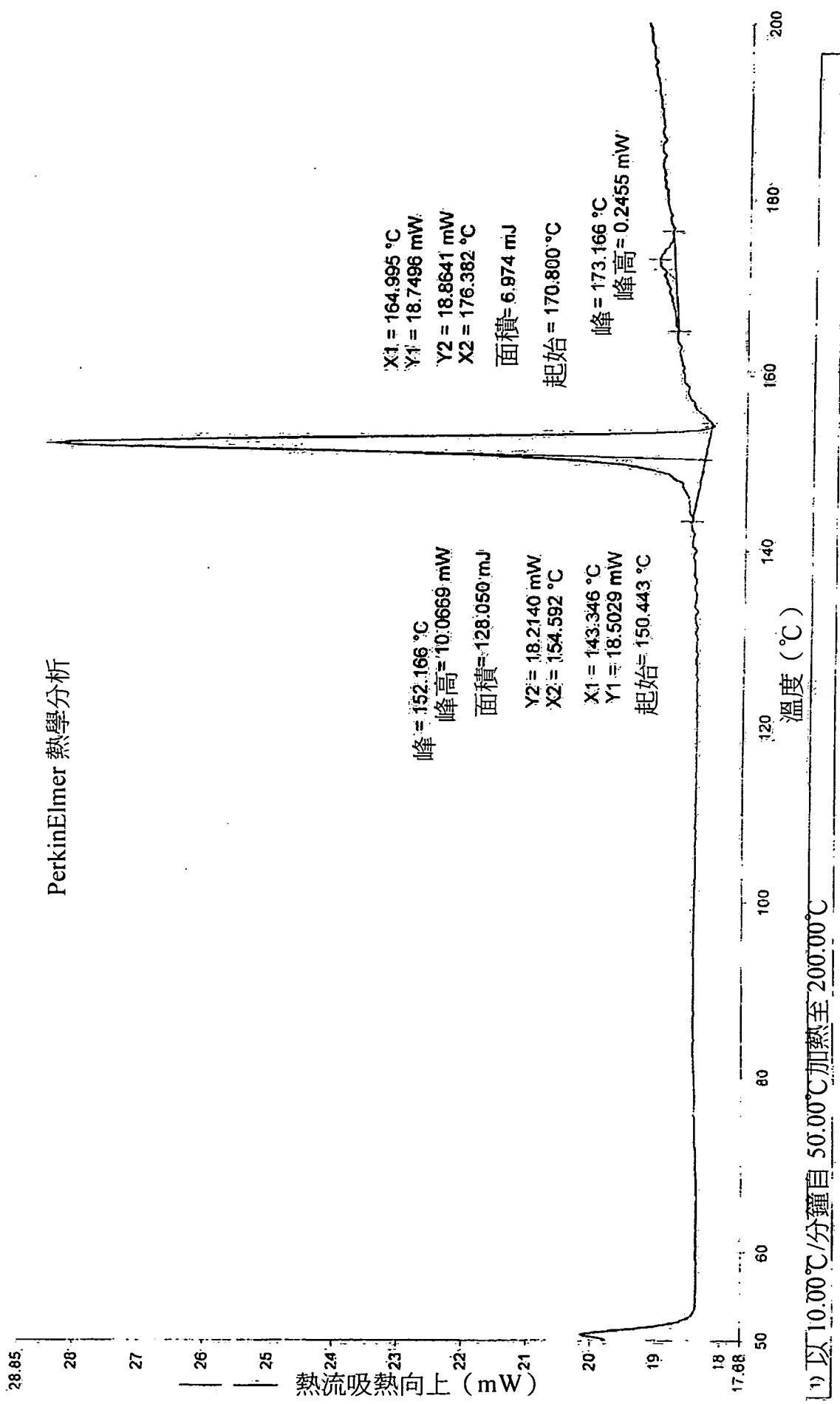


圖3