

(此處由本局於收
文時黏貼條碼)

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：

※申請日期：

※IPC 分類：

一、發明名稱：(中文/英文)

吲哚衍生物

INDOLE DERIVATIVES

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

田邊三菱製藥股份有限公司

MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION

代表人：(中文/英文)(簽章) 葉山夏樹 / HAYAMA, NATSUKI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國大阪府大阪市中央區道修町3丁目2番10號

2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japan

國籍：(中文/英文) 日本國 / JAPAN

三、發明人：(共 2 人)

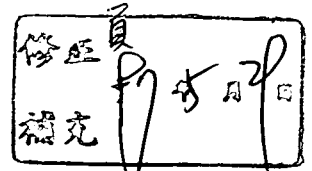
姓名：(中文/英文)

1. 野村純宏 / NOMURA, SUMIHIRO

2. 坂槇茂輝 / SAKAMAKI, SHIGEKI

國籍：(中文/英文)

1. 2. 日本國 / JAPAN



公告本

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國 2006 年 7 月 27 日 60/820,604 （主張優先權）
2. 美國 2007 年 1 月 23 日 60/886,178 （主張優先權）

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

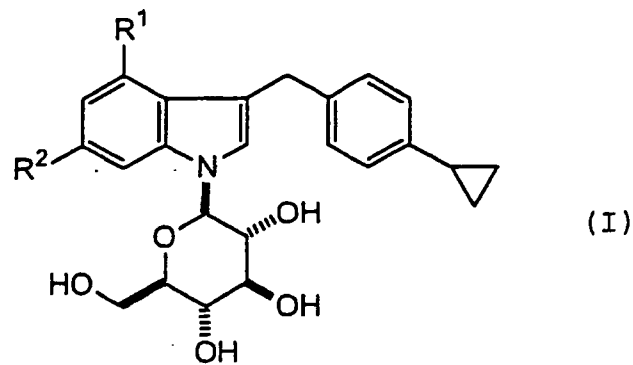
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

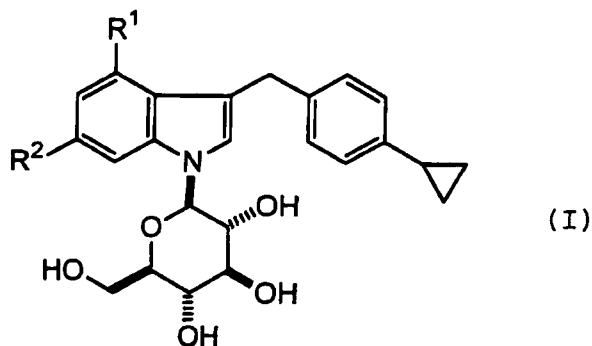
本發明係一種式(I)之新穎吲哚衍生物或其醫藥上可接受之鹽：



其中， R^1 為氟或氯，且 R^2 為氫或氟，其為 SGLT 抑制劑，且適用於治療或預防糖尿病及相關病症。

六、英文發明摘要：

Novel indole derivatives of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



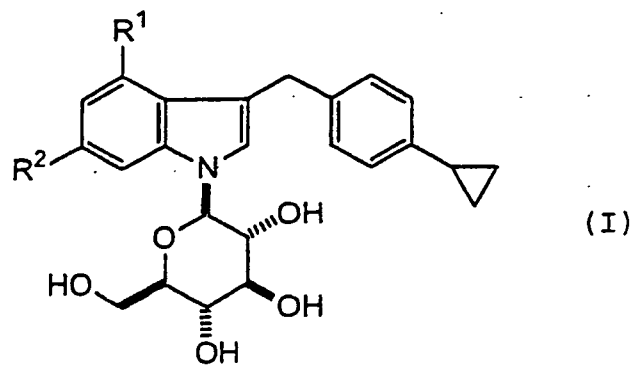
wherein R^1 is fluorine, or chlorine, and R^2 is hydrogen, or fluorine, which are SGLT inhibitors and are useful for treatment or prevention of diabetes and related conditions.

七、指定代表圖：本案無圖式

(一)本案指定代表圖為：第()圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關一種新穎之吡啶衍生物，其具有作為腸或腎臟中所存在鈉依賴性葡萄糖轉運子(sodium-dependent glucose transporters)(SGLT)之抑制劑活性。

【先前技術】

膳食療法與運動療法為糖尿病之基本處理療法。當此等療法不足以控制患者之病症時，即需使用胰島素或抗糖尿病劑。目前，該等抗糖尿病劑之實例包括雙胍類、磺醯脲類、胰島素敏化劑與 α -葡萄糖苷酶抑制劑。然而，此等抗糖尿病劑具有多種不同副作用。例如：雙胍類會引起乳酸酸中毒，磺醯脲類會引起嚴重低血糖，胰島素敏化劑會造成水腫與心臟衰竭，及 α -葡萄糖苷酶抑制劑會造成腹部脹氣與下痢。在此等情形下，需要已排除此等副作用之新穎抗糖尿病劑。

近來，已有報告指出高血糖症出現在糖尿病初期與發展期中。此理論稱為葡萄糖毒性理論。亦即，慢性高血糖症會降低胰島素分泌與胰島素敏感性，提高血漿中葡萄糖濃度，結果使得糖尿病自行惡化[參見 Diabetologia, 第 28 卷，第 119 頁(1985)；Diabetes Care, 第 13 卷，第 610 頁(1990)，等等]。依據此理論，恢復正常血漿中葡萄糖濃度即可中斷上述自行惡化循環並可預防或治療糖尿病。

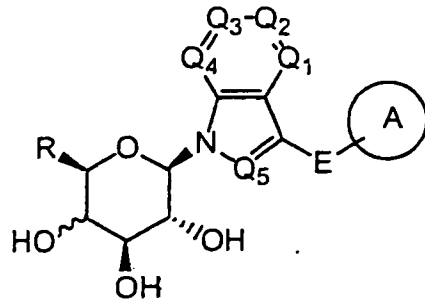
考慮到其中一種治療高血糖之方法為直接將過量葡萄糖排至尿中，以使血糖濃度能恢復正常。例如，藉由抑制

出現在腎臟近曲小管中之鈉依賴性葡萄糖轉運子，可抑制腎臟之葡萄糖再吸收作用，藉以促進排出葡萄糖至尿中並降低血糖濃度。事實上，已在糖尿病動物模式中證實，經由連續皮下注射 SGLT 抑制劑(根皮苷(phlorizin))時，可恢復正常血糖濃度，且藉由長期保持正常血糖濃度，即可改善胰島素分泌性與胰島素抗性[參見 *Journal of Clinical Investigation*，第 79 卷，第 1510 頁(1987)；如上述文獻，第 80 卷，第 1037 頁(1987)；如上述文獻，第 87 卷，第 561 頁(1991)，等等]。

此外，長期以 SGLT 抑制劑治療糖尿病動物模式時，可改善該動物模式之胰島素分泌反應與胰島素敏感性而不會對腎臟造成任何不良影響或血中電解質濃度不平衡，因此即可預防糖尿病性腎臟病變及糖尿病性神經病變之發作與發展[參見 *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 42, p. 5311(1999)；*British Journal of Pharmacology*，第 132 卷，第 578 頁(2001)，等等]。

基於上述觀點，SGLT 抑制劑係藉由降低糖尿病患者血糖濃度而改善胰島素分泌與胰島素抗性，並預防糖尿病及糖尿病併發症之發作與發展。

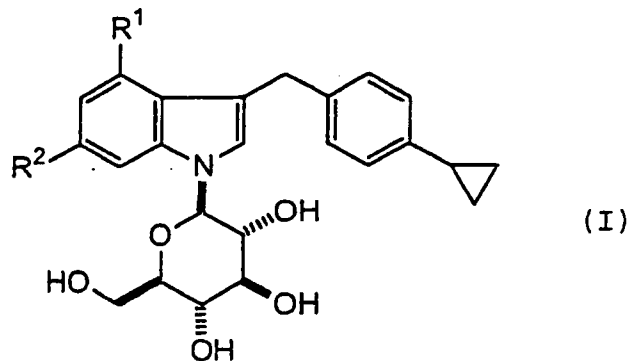
WO 2006/035796 揭示一種如下式之 N-β-D-吡喃葡萄糖基含氮雜雙環化合物：



上述化合物稱為 SGLT1 及/或 SGLT2 抑制劑，且適用於預防及治療糖尿病及相關疾病。

【發明內容】

本發明係有關一種式 (I) 之新穎吡啉衍生物或其醫藥上可接受之鹽



其中， R^1 為氟或氯，且 R^2 為氫或氟。

式 (I) 之化合物對哺乳動物腸與腎臟中所發現之 SGLT 具有抑制劑活性，且適用於治療或預防糖尿病與糖尿病併發症，例如糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎臟病變及傷口延遲癒合及相關疾病。

式 (I) 之化合物之醫藥上可接受之鹽類包括例如：與無機酸形成之鹽，如：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸，等等；或與有機酸形成之鹽，如：甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、蘋

果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸，等等；
或與酸性胺基酸形成之鹽，如：天冬胺酸、麩胺酸，等等。

此外，式(I)之化合物之醫藥上可接受之鹽類包括其分子內鹽、水合物、溶劑合物或多形體。

本發明之較佳具體實施例中， R^2 為氫。

較佳之吡啶部份基團為 4-氟吡啶(亦即 R^1 為氟，且 R^2 為氫)、4-氯吡啶(亦即 R^1 為氯，且 R^2 為氫)、或 4,6-二氟吡啶(亦即 R^1 與 R^2 均為氟)。

本發明之較佳化合物係選自下列群組：

4-氯-3-(4-環丙基苯基甲基)-1-(β -D-吡喃葡萄糖基)吡啶，
3-(4-環丙基苯基甲基)-4-氯-1-(β -D-吡喃葡萄糖基)吡啶，
4-氯-3-(4-環丙基苯基甲基)-6-氟-1-(β -D-吡喃葡萄糖基)吡啶，與
3-(4-環丙基苯基甲基)-4,6-二氟-1-(β -D-吡喃葡萄糖基)吡啶；
或其醫藥上可接受之鹽。

本發明化合物之特徵為結合吡啶環上 3-位置之對環丙基苯基甲基與 4-位置之鹵原子(特定言之為氟或氯)。

本發明之化合物具有作為鈉依賴性葡萄糖轉運子之抑制劑活性，並展現優異的降低血糖效果。

本發明之化合物亦在副作用及/或商業活力上展現有利特性。

本發明之化合物應適用於治療、預防或延遲糖尿病(第 1 型與第 2 型糖尿病，等等)、糖尿病併發症(如：糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎臟病變)、餐

後高血糖、傷口延遲癒合、胰島素抗性、高血糖、高胰島素血症、血中脂肪酸濃度提高、血中甘油濃度提高、高血脂症、肥胖症、高三酸甘油酯血症、X 症候群、動脈粥樣硬化、或高血壓之發展或發作。

【實施方式】

本發明之化合物或其醫藥上可接受之鹽可經口或經腸道外投藥，且可呈合適醫藥製劑之製型來使用。經口投藥用之合適醫藥製劑包括例如：固體製劑，如錠劑、粒劑、膠囊劑與粉劑；或溶液製劑；懸浮液製劑；乳液製劑；等等。經腸道外投藥用之合適製劑包括例如：栓劑；使用注射用蒸餾水、生理食鹽溶液或葡萄糖水溶液之注射製劑或靜脈滴注製劑；與植入物製劑。

本文之醫藥組成物中，每劑量單位例如：錠劑、膠囊劑、粉劑、注射劑、栓劑、茶匙劑，等等將包含約 0.01 毫克/公斤至約 100 毫克/公斤體重(較佳為約 0.01 毫克/公斤至約 50 毫克/公斤，更佳為約 0.01 毫克/公斤至約 30 毫克/公斤)活性成份，且投藥劑量可為約 0.01 毫克/公斤/天至約 100 毫克/公斤/天(較佳為約 0.01 毫克/公斤/天至約 50 毫克/公斤/天，且更佳為約 0.01 毫克/公斤/天至約 30 毫克/公斤/天)。治療本文所說明病變之方法亦可使用包含本文所定義之任何化合物與醫藥上可接受之載劑之醫藥組成物來進行。該劑型將包含約 0.01 毫克/公斤至約 100 毫克/公斤(較佳約 0.01 毫克/公斤至約 50 毫克/公斤，及更佳約 0.01 毫克/公斤至約 30 毫克/公斤)活性成份，且可製成任何所選用

之合適投藥型式。然而，該劑量可依投藥途徑、個體需求、所治療病症之嚴重性及所使用化合物等因素而變化。可採用每日投藥法或定期投藥法。

若需要時，式(I)之化合物可組合一種或多種其他抗糖尿病劑、抗高血糖劑及/或其他疾病治療劑投藥。本發明化合物與此等其他製劑可在相同劑型中投藥或呈分開之口服劑型或經注射投藥。

其他抗糖尿病劑與抗高血糖劑之實例包括胰島素、促胰島素分泌素、胰島素敏化劑或其他具有不同於 SGLT 抑制機轉之抗糖尿病劑。明確言之，此等製劑之實例為雙胍類、磺醯脲類、 α -葡萄糖苷酶抑制劑、PPAR γ 促效劑(例如噻唑啉二酮化合物)、PPAR α/γ 雙重促效劑、PPARpan 促效劑、二肽基肽酶 IV(DPP4)抑制劑、米格酸(mitiglinide)、奈格林(nateglinide)、諾和隆錠(repaglinide)、胰島素、類升糖素肽-1(GLP-1)及其受體促效劑、PTP1B 抑制劑、肝糖磷酸化酶抑制劑、RXR 調節劑、葡萄糖 6-磷酸酯酶抑制劑、GPR40 促效劑/拮抗劑、GPR119 促效劑、GPR120 促效劑、葡萄糖激酶(GK)活化劑與果糖 1,6-雙磷酸酯酶(FBPase)抑制劑。

治療其他疾病之製劑之實例包括抗肥胖劑、抗高血壓劑、抗血小板劑、抗動脈粥樣硬化劑與降血脂劑。

可視需要與本發明之化合物組合使用之抗肥胖劑包括 β_3 腎上腺素促效劑、脂酶抑制劑、血清素(與多巴胺)再吸收抑制劑、甲狀腺激素受體- β 藥物、減食慾劑、NPY 拮抗

劑、肥胖蛋白類似物、MC4 促效劑與 CB1 拮抗劑。

可視需要與本發明之化合物組合使用之抗血小板劑包括阿昔單抗(abciximab)、迪克定(ticlopidine)、埃替非巴(eptifibatide)、雙嘍達莫(dipyridamole)、阿斯匹靈(aspirin)、安格利(anagrelide)、替羅非班(tirofiban)與保栓通(clopidogrel)。

可視需要與本發明之化合物組合使用之抗高血壓劑包括 ACE 抑制劑、鈣拮抗劑、 α -阻斷劑、利尿劑、中樞作用劑、血管收縮素-II 拮抗劑、 β -阻斷劑、腎素抑制劑與血管肽酶抑制劑。

可視需要與本發明之化合物組合使用之降血脂劑包括 MTP 抑制劑、HMG CoA 還原酶抑制劑、鯊烯合成酶抑制劑、鯊烯環氧化酶抑制劑、纖維酸衍生物、ACAT 抑制劑、脂氧化酶抑制劑、膽固醇吸收抑制劑、迴腸 Na^+ /膽酸共同轉運子抑制劑、LDL 受體活性之上調節劑、膽酸螯合劑、菸鹼酸及其衍生物、CETP 抑制劑與 ABC A1 上調節劑。

若需要時，式(I)之化合物可與用於治療糖尿病併發症之製劑組合使用。此等製劑包括例如：PKC 抑制劑、醛糖還原酶抑制劑及/或 ACE 抑制劑。

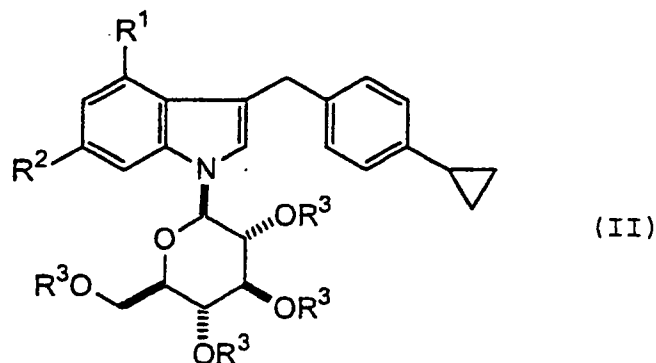
上述各種不同製劑依相關技藝已知一般劑量與療程可與式(I)之化合物形成相同劑型或不同劑型。

此等製劑之劑量可依例如年齡、體重、患者病症、投藥途徑與劑型決定。

此等醫藥組成物可呈例如錠劑、膠囊劑、粒劑或粉劑

劑型之經口投藥法，或以注射劑之經腸道外投藥法，或經鼻內，或呈穿皮式貼布投予哺乳動物，包括人類、人猿與狗。

本發明式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽可由下式(II)之化合物去保護基而製備：



其中， R^3 為羥基之保護基，且其他符號則如上述相同定義，若需要時，接著可轉化所得化合物形成醫藥上可接受之鹽。

咸信式(II)之化合物為新穎化合物且形成本發明另一態樣。

式(II)之化合物中，羥基之保護基可選自羥基常用之保護基，此等保護基之實例包括苄基、烷醯基如乙醯基、與烷基矽烷基如三甲基矽烷基、三乙基矽烷基與第三丁基二甲基矽烷基。此外，羥基之保護基可與相鄰之羥基一起形成縮醛或矽烷基醛。此等保護基之實例包括亞烷基如：亞異丙基與亞第二丁基、亞苄基與二烷基伸矽烷基如二-第三丁基伸矽烷基。較佳者， R^3 為烷醯基，如乙醯基。

去保護基之方法可依據欲脫除保護基之種類進行，且可採用常用之方法去保護，如還原法、水解法、酸處理法

與氟化物處理法。

例如，當欲脫除苄基時，該去保護可藉下列方法進行(1)使用鈀觸媒(例如鈀/碳與氫氧化鈀)，於氫大氣下，於合適惰性溶劑(例如甲醇、乙醇與乙酸乙酯)中進行催化性還原法；(2)以脫烷基化劑如三溴化硼、三氯化硼、三氯化硼-二甲基硫錯化物或碘三甲基矽烷，於惰性溶劑(例如二氯甲烷)中處理；或(3)以烷基硫醇如乙硫醇，於路易士酸(例如三氯化硼-乙醚錯化物)之存在下，於合適之惰性溶劑(例如二氯甲烷)中處理。

當利用水解法脫除保護基時，該水解法之進行方式為由式(II)之化合物使用鹼(例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、甲醇鈉與乙醇鈉)，於合適惰性溶劑(例如四氫呋喃、二噁烷、甲醇、乙醇與水)中處理。

進行酸處理法可由式(II)之化合物使用酸(例如鹽酸、對甲苯磺酸、甲磺酸與三氟乙酸)，於合適溶劑(例如：甲醇與乙醇)中處理。

若進行氟化物處理法時，可由式(II)之化合物使用氟化物(例如氟化氫、氟化氫-吡啶、四丁基化氟銨，等等)，於合適惰性溶劑(例如乙酸、醇類(甲醇、乙醇，等等)、乙腈與四氫呋喃)中處理。

去保護反應較佳在降溫、周溫或加溫下進行，例如為 0°C 至 50°C ，更佳為 0°C 至室溫。

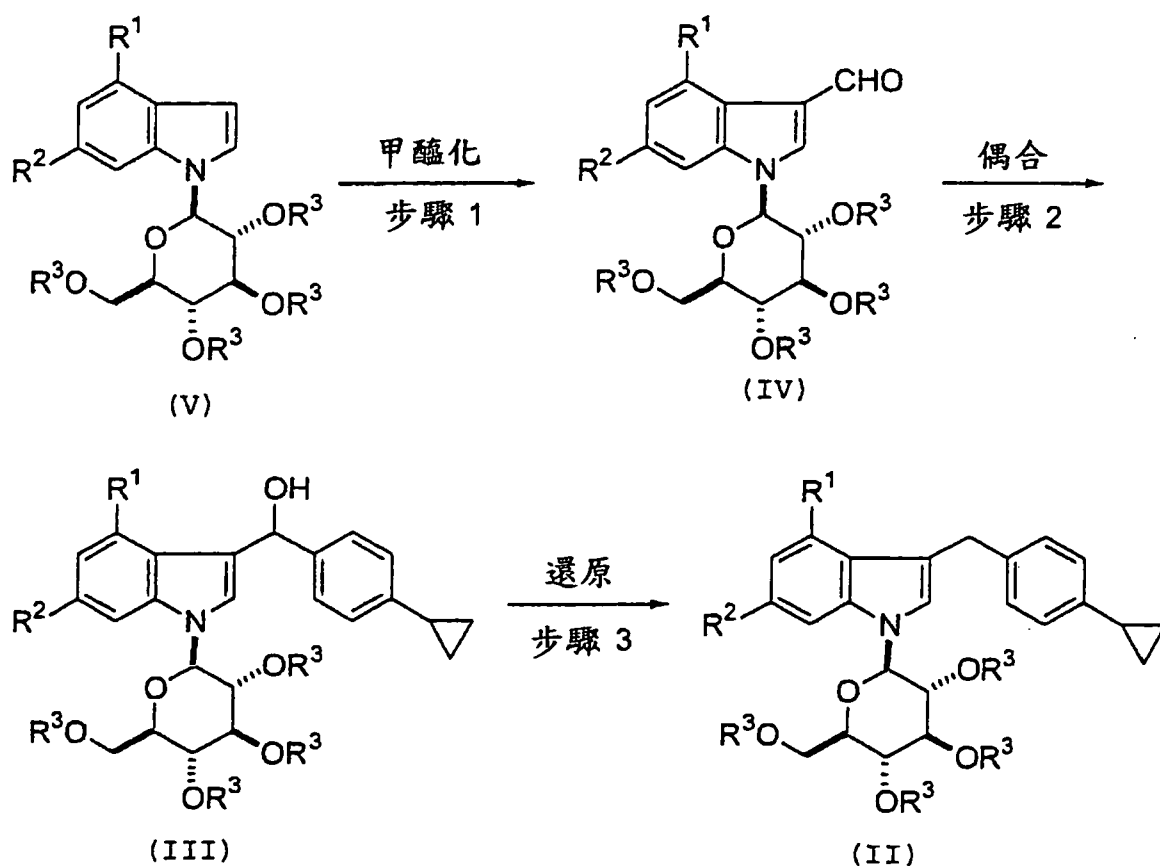
所得本發明之化合物可採用有機合成化學習知之一般方法單離及純化，如：再結晶法、管柱層析法、薄層層析

法等等。

式(II)之化合物可依據反應圖 1 或反應圖 2 之步驟製備。

於本發明之化合物之任何製法期間，可能有必要及/或需要保護任何相關分子之敏感或反應性基團。此點可利用常用之保護基達成。有關保護基及其用法之一般說明參見 T.W. Greene 等人之"有機合成法之保護基(Protecting Groups in Organic Synthesis)", John Wiley & Sons, New York, 1999。該等保護基可採用相關技藝已知方法脫除。

反應圖 1



(上述反應圖中，符號均如上述相同定義)

步驟 1:

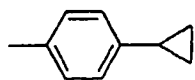
式 (IV) 之化合物可由式 (V) 之化合物以威斯邁 (Vilsmeier) 試劑或 α, α -二氯甲基甲基醚/四氯化鈦經甲醯化而製得。

該威斯邁試劑可依相關技藝一般已知方法製備，例如：由二甲基甲醯胺或 N-甲基甲醯苯胺/磷醯氯、亞硫醯氯或草醯氯製備。

該反應典型係在合適之溶劑中，如二甲基甲醯胺或二氯乙烷，於周溫或加溫下，例如 25°C 至 80°C 下進行。

步驟 2：

式 (III) 之化合物可由式 (IV) 之化合物與 ArLi、ArMgBr、ArZnBr、Ar(Me)₂LiZn 或 ArB(OH)₂ 經偶合製成，其中，Ar 如下式：



化合物 (IV) 與 ArLi、ArMgBr、ArZnBr 或 Ar(Me)₂LiZn 之偶合反應典型地在為惰性有機溶劑之合適溶劑中(如二乙醚、四氫呋喃或 1,4-二噁烷)中，於周溫或降溫(例如 -78°C 至 25°C)下進行。

化合物 (IV) 與 ArB(OH)₂ 之偶合反應典型可於觸媒之存在下，如(乙醯基丙酮醯基)二羰基銻(I)或羥基-(1,5-環辛二烯)銻(I)二聚物與配位體，如 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵或三-第三丁基膦，於為惰性溶劑之合適之惰性溶劑中，如四氫呋喃、二甲氧乙烷與 1,4-二噁烷，於周溫或加溫下，例如 25°C 至 100°C 下進行。

步驟 3：

式(II)之化合物可由式(III)之化合物還原製得。

化合物(III)之還原法可使用矽烷試劑或氫硼化物，於酸之存在下，於合適溶劑中或不使用溶劑下進行。

該酸之實例包括路易士酸，如三氟化硼-二乙醚錯化物與四氯化鈦；及強有機酸，如三氟乙酸與甲磺酸。

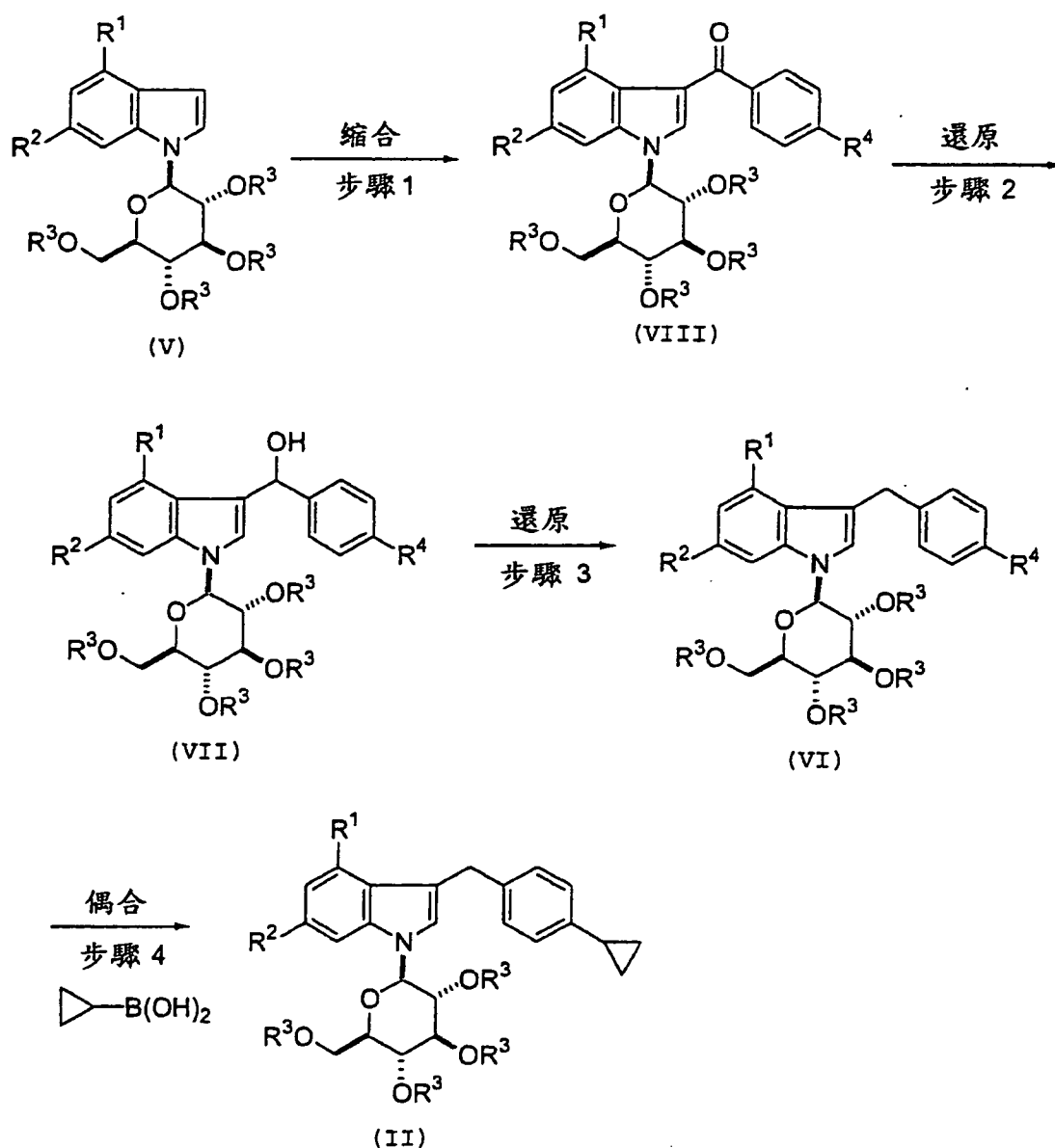
該矽烷試劑之實例包括三烷基矽烷，如三乙基矽烷、三異丙基矽烷。

該氫硼化物之實例包括氫硼化鈉與三乙醯氧基氫硼化鈉。

該溶劑可選自任何一種不干擾反應之溶劑，且其溶劑之實例包括乙腈、鹵化烷類(例如二氯甲烷、氯仿與二氯乙烷)、及此等溶劑之混合物。

該還原法可在降溫或周溫下，例如 -30°C 至 25°C 下進行。

反應圖 2：



(上述反應圖中， R^4 為溴或碘，且其他符號如上述相同定義)。

步驟 1：

式(VIII)之化合物可由式(V)之化合物與 $R^4-C_6H_4-COCl$ (其中， R^4 如上述相同定義) 縮合製得。

該縮合反應可依相關技藝習知之弗利德-克拉弗特 (Friedel-Crafts) 醯化法，於合適溶劑中，於路易士酸之存在下進行。

該路易士酸之實例包括氯化鋁、三氟化硼-二乙醚錯化物、氯化錫(IV)與四氯化鈦。

該溶劑可選自任何一種不干擾弗利德-克拉弗特反應之溶劑，且其溶劑之實例包括鹵化烷類，如二氯甲烷、氯仿、四氯甲烷與二氯乙烷。

該反應可在降溫、周溫或加溫下進行，例如 -30°C 至 60°C 。

步驟 2：

式(VII)之化合物可由式(VIII)之化合物還原製得。

進行該還原反應時，可使用還原劑、於合適溶劑中處理化合物(VIII)。

該還原劑之實例包括氫硼化物(例如含或不含氯化銻(III)七水合物之氫硼化鈉、三乙醯氧基氫硼化鈉)與氫化鋁(例如氫化鋰鋁、與二異丁基氫化鋁)。

該溶劑可選自任何一種不干擾反應之溶劑，且其溶劑之實例包括醚類(例如四氫呋喃、二乙醚、二甲氧乙烷、與二噁烷)、醇類(例如甲醇、乙醇與 2-丙醇)及此等溶劑之混合物。

該還原反應可在降溫或周溫下進行，例如 -30°C 至 25°C 。

步驟 3：

式(VI)之化合物可由式(VII)之化合物還原製得。

化合物(VII)之還原法可依據反應圖 1 步驟 3 進行。

步驟 4：

式(II)之化合物可由式(VI)之化合物與環丙基-B(OH)₂ 偶合製得。

該偶合反應可依習知之芳基偶合法進行，例如鈴木 (Suzuki) 偶合法 (參見 Suzuki 等人之 *Synth. Commun.* 11 : 513(1981) ; Suzuki 之 *Pure and Appl. Chem.* 57 : 1749-1758 (1985) ; Suzuki 等人之 *Chem. Rev.* 95 : 2457-2483(1995) ; Shieh 等人之 *J. Org. Chem.* 57 : 379-381(1992) ; Martin 等人之 *Acta Chemica Scandinavica* 47 : 221-230(1993) ; Wallace 等人之 *Tetrahedron Lett.* 43 : 6987-6990(2002) 與 Molander 等人之 *J. Org. Chem.* 68 : 4302-4314(2003))。

該偶合反應可於 Pd 觸媒與鹼之存在下，在使用或不使用配位體與添加劑下，於合適溶劑中進行。

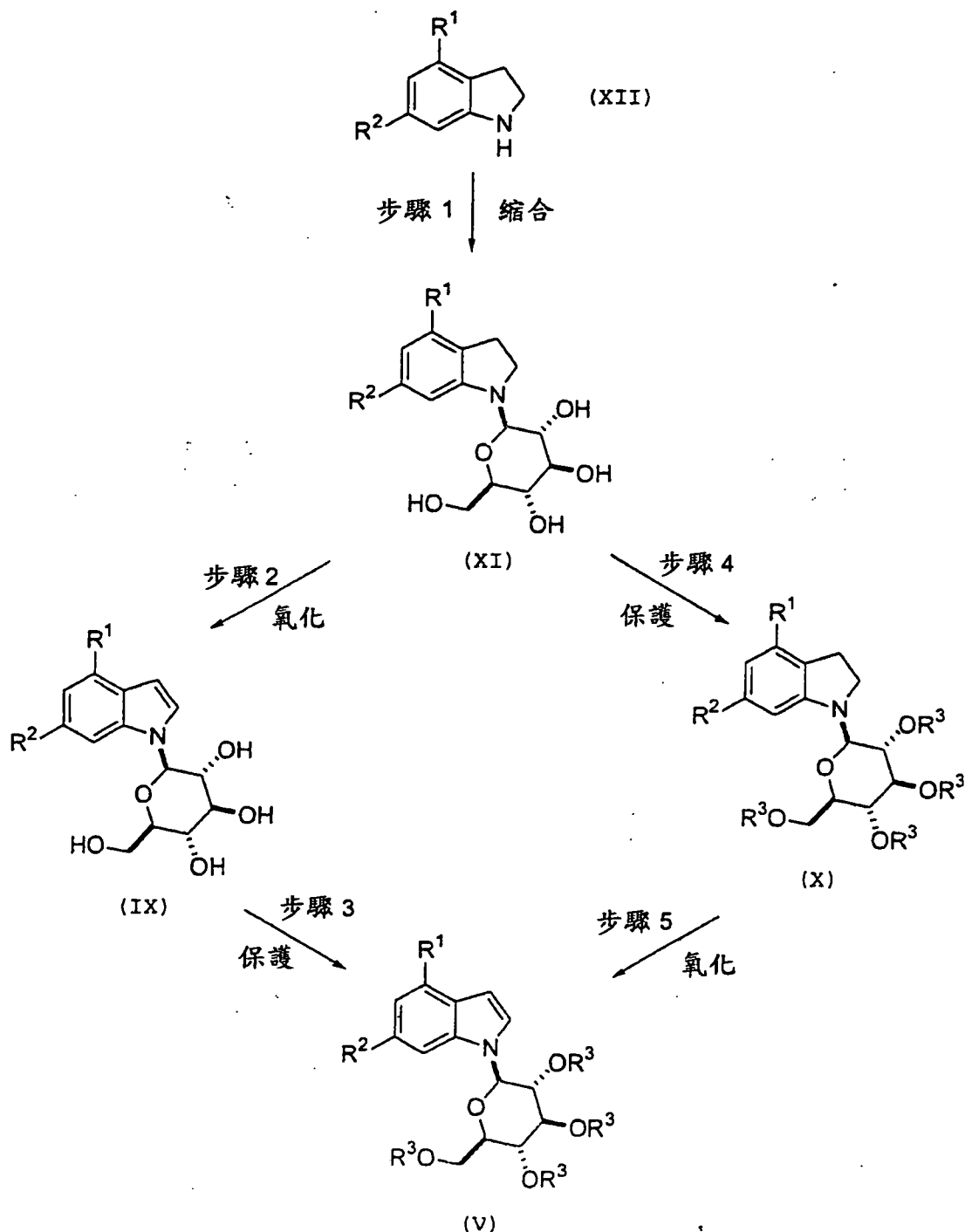
該 Pd 觸媒之實例為肆(三苯基膦)鈀(0)、乙酸鈀(II)、雙(乙腈)二氯鈀(II)、二氯雙(三苯基膦)鈀(II)、[1,1-雙(二苯基膦基)-二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之錯化物、參(二亞苄基-丙酮)二鈀(0)-氯仿加成物與氯化鈀(II)。該鹼之實例包括鹼金屬碳酸鹽(例如碳酸鉀、碳酸鈉與碳酸氫鈉)、鹼金屬磷酸鹽(例如磷酸三鉀、磷酸鈉與磷酸氫鈉)、有機鹼類(例如 N,N-二異丙基乙胺)與鹼金屬氟化物(例如氟化鈉與氟化鉀)。該配位體之實例包括三環己基膦與三(鄰甲苯基)膦。該添加劑之實例包括碘化亞銅(I)。

該溶劑可選自任何一種不干擾偶合反應之溶劑，且其溶劑之實例為芳香烴(例如苯與甲苯)、醚類(例如四氫呋喃、1,2-二甲氧乙烷與 1,4-二噁烷)、醯胺類(例如二甲基甲

醯胺、二甲基乙醯胺、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮與 N-甲基吡咯啉酮)、醇類(甲醇、乙醇與 2-丙醇)、水及此等溶劑之混合物。

該偶合反應可於周溫或加溫下進行，例如 25°C 至 150°C，較佳為 80°C 至 150°C。

式(V)之起始化合物可依據下列反應圖製備：



(上述反應圖中，符號如上述相同定義)

步驟 1：

式(XI)之化合物可由式(XII)之化合物與 D-葡萄糖縮合製得。該縮合反應典型在合適溶劑如乙腈、水與醇類(例如甲醇、乙醇與 1-丙醇)，使用或不使用觸媒(如氯化銨)與乙酸下，於周溫或加溫下進行。

步驟 2：

式(IX)之化合物可由式(XI)之化合物氧化製得。該氧化反應典型係於氧化劑(如披鈹木炭、四氯-1,4-苯醌(氯醌(chloranil))、2,3-二氯-5,6-二氫基-1,4-苯醌(DDQ)或伸乙基雙(柳亞胺)鈷(II)鹽，於合適溶劑，如醚類(例如二乙醚、四氫呋喃與 1,4-二噁烷)、鹵化烷類(例如二氯甲烷、氯仿與 1,2-二氯乙烷)、水及此等溶劑之混合物，於周溫或降溫下進行。

步驟 3：

式(V)之化合物可藉由保護式(IX)之化合物之羥基製得。該羥基之保護基可選自彼等常用於保護羥基之基團。該羥基之保護基之實例包括烷醯基(例如乙醯基)、芳烷基(例如苄基、甲苯基、與茴香基)、烷基矽烷基(例如三甲基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基與三乙基矽烷基)。該保護方法可依熟習此相關技藝之人士習知之方法進行。有關保護基及其用法之一般說明係參見 T.W.Greene 等人之"有機合成法之保護基(Protecting Groups in Organic Synthesis)", John Wiley & Sons, New York, 1999。

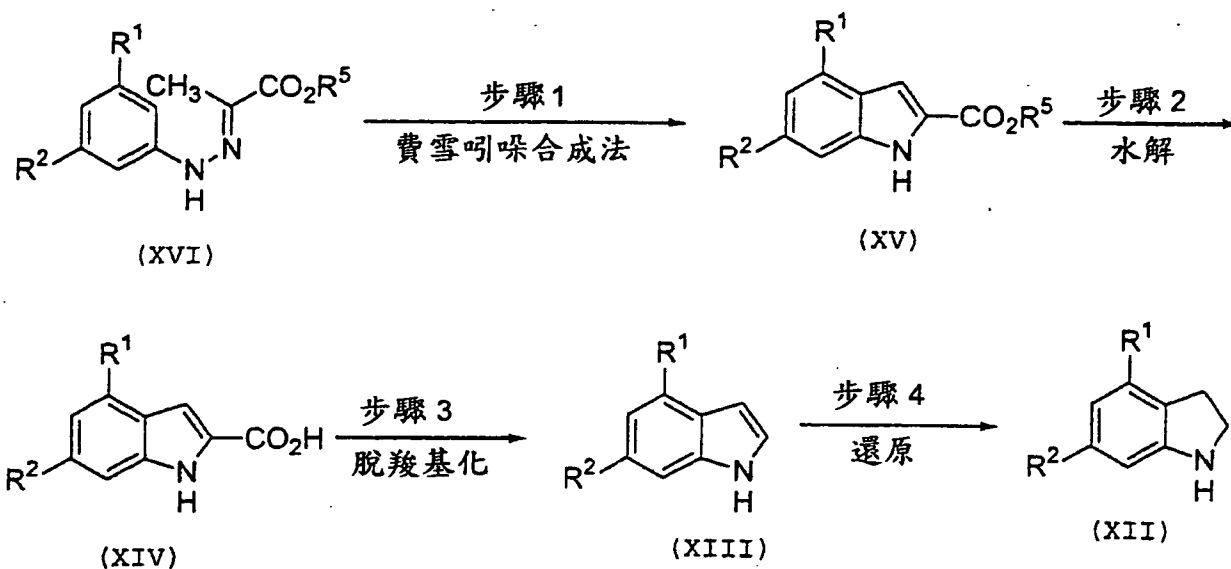
步驟 4：

式(X)之化合物可依據步驟 3，藉由保護式(XI)之化合物之羥基製得。

步驟 5：

式(V)之化合物亦可由式(X)之化合物依據步驟 2 氧化製得。

式(XII)之化合物可依據下列反應圖製備：



(上述反應圖中，R⁵ 為烷基，且其他符號如上述相同定義)。

步驟 1：

式(XV)之化合物可由式(XVI)之化合物環化製得。該環化反應可依相關技藝已知之費雪(Fischer)吲哚合成法製備(參見：Chem. Rev., 63, 373, 1963)。此反應典型在合適溶劑中，如醇類(例如甲醇與乙醇)與烴類(例如甲苯、硝基苯)或不使用溶劑下，使用酸如路易士酸(例如氯化鋅)、無機酸(例如鹽酸與聚磷酸)及有機酸(例如乙酸與三氟乙酸)，於加溫下進行。

步驟 2：

式(XIV)之化合物可由式(XV)之化合物水解製得。該水解反應典型係在合適溶劑如水、醇類(例如甲醇與乙醇)與醚類(例如二噁烷與四氫呋喃)中，使用鹼，如鹼金屬氫氧化物(例如氫氧化鋰、氫氧化鉀與氫氧化鈉)，於降溫、周溫或加溫下進行。

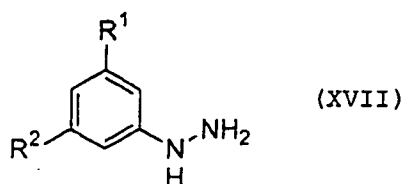
步驟 3：

式(XIII)之化合物可由式(XIV)之化合物去羧基製得。該去羧基反應典型係在合適溶劑中，如喹啉，使用觸媒，如銅，於加溫下製得。

步驟 4：

式(XII)之化合物可由式(XIII)之化合物還原製得。該還原反應典型係在合適溶劑，如乙腈、鹵化烷類(例如二氯甲烷與二氯乙烷)及醚類(例如二乙醚、四氫呋喃與二噁烷)中，使用還原劑，如三乙基矽烷、氫硼化鋅、甲硼烷-三甲基胺錯化物、甲硼烷-嗎啉錯化物及氰基氫硼化鈉，於酸(包括路易士酸，如三氟乙酸、三氟化硼-二乙醚錯化物、鹽酸與乙酸)之存在下，於周溫或加溫下進行。

式(XVI)之化合物可由下式(XVII)之化合物與 $\text{CH}_3\text{COCO}_2\text{R}^5$ 縮合製得：

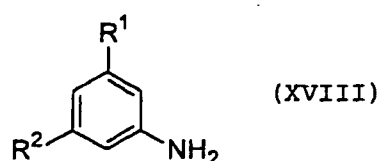


其中，該等符號如上述相同定義，

其中， R^5 如上述定義。該縮合反應典型係在合適溶劑，如乙腈、鹵化烷類(例如二氯甲烷與氯仿)與醚類(例如二噁烷)、水與醇類(例如甲醇、乙醇與 1-丙醇)中，使用或不使用鹼(例如乙酸鈉與乙酸鉀)，或酸(例如鹽酸與乙酸)，於周溫或加溫下進行。

或者，式(XVI)之化合物可藉下列者而製備：

(1) 由下式(XVIII)之化合物



其中，該等符號如上述相同定義，

與亞硝酸鈉，於酸如鹽酸之存在下，於合適溶劑如水與醇類(例如甲醇與乙醇)中，於周溫或降溫下反應，製得相應之芳基重氮鹽，與(2)由該芳基重氮鹽與

$\text{CH}_3\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{R}^5$ ，其中， R^5 如上述定義，於鹼如乙酸鈉、氫氧化鉀之存在下，於合適溶劑如水與醇類(例如甲醇與乙醇)中，於降溫或周溫下縮合。

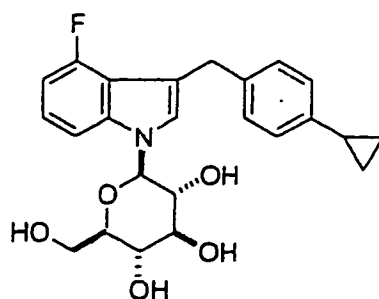
其他起始化合物可自商品取得或很容易由熟習此相關技藝之人士採用習知方法製得。

下文中，將利用實施例與參考例說明本發明，但本發明之範圍不因此而受限制。

(實施例)

實施例 1：

3-(4-環丙基苯基甲基)-4-氟-1-(β -D-吡喃葡萄糖基)吡啶



(1)取 4-氟吲哚啉(185 mg)與 D-葡萄糖(267 mg)於水(0.74 ml)-乙醇(9 ml)之混合物於氫氣下回流 24 小時。減壓蒸發溶劑，製得粗產物 4-氟-1-(β -D-吡喃葡萄糖基)吲哚啉，其未再純化即用於下一個步驟。

(2)取上述化合物懸浮於氯仿(8 ml)，依序於其內添加吡啶(0.873 ml)、乙酸酐(1.02 ml)與 4-(二甲基氨基)吡啶(觸媒量)。於室溫下攪拌 21 小時後，減壓蒸發反應溶劑。殘留物溶於乙酸乙酯，溶液經 10%硫酸銅(II)水溶液洗滌 2 次，再以飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，及經硫酸鎂脫水。濾出不可溶物，且濾液減壓蒸發。殘留物經矽膠管柱層析法純化(己烷：乙酸乙酯=90：10-60：40)，製得 4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)吲哚啉(365mg)之無色非晶形體。APCI-質譜 m/z 468(M+H)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.93(s,3H),1.96(s,3H),1.97(s,3H),2.00(s,3H),2.83(ddd, J =15.5,10.5 與 10.3Hz,1H),2.99-3.05(m,1H),3.49-3.57(m,2H),3.95-3.99(m,1H),4.07-4.11(m,2H),4.95(t, J =9.5Hz,1H),5.15(t, J =9.4Hz,1H),5.42(t, J =9.6Hz,1H),5.49(d, J =9.3Hz,1H),6.48(t, J =8.6Hz,1H),6.60(d, J =8.0Hz,1H),7.05-7.10(m,1H)。

(3)取上述化合物(348 mg)溶於 1,4-二噁烷(14 ml)，並於其

內添加 2,3-二氯-5,6-二氯基-1,4-苯醌(306 mg)。於室溫下攪拌 33 小時後，於其內添加飽和碳酸氫鈉水溶液(20 ml)，及減壓蒸發有機溶劑。殘留物經乙酸乙酯萃取 2 次，且合併之有機層經鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水，再以活性碳處理。濾出不可溶物，且濾液減壓蒸發。殘留物經矽膠管柱層析法純化(己烷：乙酸乙酯=90：10-60：40)，並自乙醇中再結晶，製得 4-氟-1-(2,3,4,6)-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖基]-吡啶(313 mg)之無色結晶，mp 132-135°C。APCI-質譜 m/z483(M+NH₄)。 ¹H-NMR(DMSO-d₆)δ1.64(s,3H),1.97(s,3H),1.99(s,3H),2.04(s,3H),4.10(ABX,J=12.4,2.7Hz,1H),4.14(ABX,J=12.4,5.2Hz,1H),4.31(ddd,J=10.0,5.2 與 2.7Hz,1H),5.25(t,J=9.7Hz,1H),5.53(t,J=9.5Hz,1H),5.61(t,J=9.3Hz,1H),6.22(d,J=9.0Hz,1H),6.58(d,J=3.4Hz,1H),6.88(dd,J=10.8,7.9Hz,1H),7.19(td,J=8.1,5.3Hz,1H),7.51(d,J=8.5Hz,1H),7.53(d,J=3.4Hz,1H)。

(4)取上述化合物(3.50 g)與 N,N-二甲基甲醯胺(3.49 ml)溶於 1,2-二氯乙烷(70 ml)，並於其內滴加氧氯化磷(III)(2.10 ml)。混合物於 70°C 下攪拌 1 小時，於 0°C 下於其內添加水(100 ml)。所得混合物經乙酸乙酯(200 ml)萃取 2 次，且合併之有機層經鹽水(40ml)洗滌，再經硫酸鎂脫水。濾出不可溶物，且濾液減壓蒸發。殘留物經矽膠管柱層析法純化(己烷，乙酸乙酯=90：10-50：50)，並自乙醇(20 ml)中再結晶，製得 4-氟-1-(2,3,4,6)-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖基]-吡啶-3-甲醛(2.93 g)之無色結晶。mp 190°C-192°C。

APCI-質譜 m/Z 511($M+NH_4$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 1.64 (s,3H),1.98(s,3H),2.00(s,3H),2.05(s,3H),4.12(ABX 之 A 部份, $J=12.4,2.5$ Hz,1H),4.17(ABX 之 B 部份, $J=12.4,5.5$ Hz,1H),4.33(ddd, $J=10.0,5.5$ 與 2.5 Hz,1H),5.32(t, $J=9.8$ Hz,1H),5.56(t, $J=9.6$ Hz,1H),5.66(t, $J=9.3$ Hz,1H),6.36(d, $J=9.0$ Hz,1H),7.11(dd, $J=10.6,8.0$ Hz,1H),7.38(td, $J=8.1,5.1$ Hz,1H),7.65(d, $J=8.3$ Hz,1H),8.53(s,1H),10.0(d, $J=2.9$ Hz,1H)。

(5)在鎂屑(664 mg)與 1,2-二溴乙烷(一滴)於四氫呋喃(40ml)之混合物中,以 25 分鐘時間,在激烈攪拌下滴加 1-溴-4-環丙基苯(參見 WO96/07657)(5.21g)於四氫呋喃(12ml)溶液,並於室溫下激烈攪拌混合物 30 分鐘。再於 $-78^\circ C$ 與氫氣下,以 15 分鐘時間滴加所得混合物至上述 4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙醯基- β -D-吡喃葡萄糖基)吡啶-3-甲醛(4.35g)於四氫呋喃(130ml)溶液。於相同溫度下攪拌混合物 30 分鐘,且於其內添加飽和氯化銨水溶液(200 ml)。所得混合物經乙酸乙酯(150 ml)萃取 2 次,且合併之有機層經硫酸鎂脫水。濾出不可溶物,且濾液減壓蒸發。製得粗產物 4-環丙基苯基 4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙醯基- β -D-吡喃葡萄糖基)吡啶-3-基甲醇,其未再純化即用於下一個步驟。

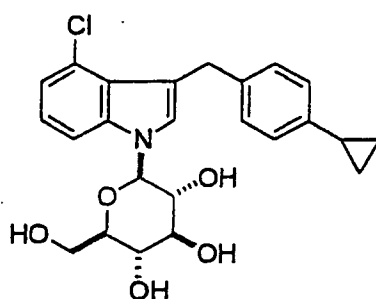
(6)於 $0^\circ C$ 與氫氣下,在上述化合物與三乙基矽烷(2.11 ml)於二氯甲烷(44 ml)-乙腈(87 ml)之攪拌溶液中添加三氟化硼-二乙醚錯化物(1.34 ml)。於相同溫度下攪拌混合物 20 分鐘,並於其內添加飽和碳酸氫鈉水溶液(200 ml)。有機溶劑減壓蒸發,且殘留物經乙酸乙酯(150ml)萃取 2 次。經

硫酸鎂脫水後，濾出不可溶物，且濾液減壓蒸發。殘留物經矽膠管柱層析法純化(己烷：乙酸乙酯=90：10-50：50)，再與乙醇(40 ml)磨製，製得 3-(4-環丙基苯基甲基)-4-氟-1-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖基)吡啶(4.71 g)之無色結晶，mp 190-192°C。APCI-質譜 m/Z 613(M+NH₄)。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 0.60(ddd, J=6.6, 4.7 與 4.3 Hz, 2H), 0.88(ddd, J=8.3, 6.3 與 4.0 Hz, 2H), 1.63(s, 3H), 1.81-1.87(m, 1H), 1.96(s, 3H), 1.99(s, 3H), 2.04(s, 3H), 4.00(s, 2H), 4.09(ABX 之 A 部份, J=12.2, 2.4 Hz, 1H), 4.13(ABX 之 B 部份, J=12.3, 5.5 Hz, 1H), 4.28(ddd, J=10.0, 5.3 與 2.7 Hz, 1H), 5.23(t, J=9.6 Hz, 1H), 5.49-5.56(m, 2H), 6.15(d, J=8.7 Hz, 1H), 6.77(dd, J=11.0, 7.9 Hz, 1H), 6.95(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.05(d, J=8.0 Hz, 2H), 7.14(td, J=8.0, 5.1 Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.46(d, J=8.3 Hz, 1H)。

(7)取上述化合物(4.67 g)溶於甲醇(47 ml)-四氫呋喃(93 ml)，並於其內添加甲醇鈉(28%甲醇溶液，1 滴)。於室溫下攪拌 1 小時後，減壓蒸發反應溶劑。殘留物經矽膠管柱層析法純化(氯仿：甲醇=99：1-90：10)，製得標題化合物 3-(4-環丙基苯基甲基)-4-氟-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)吡啶(3.23 g)之無色泡沫狀物。此泡沫狀物自乙醇-H₂O 中結晶，製得標題化合物之半水合物之無色結晶。mp 110-112°C。APCI-質譜 m/Z 445(M+NH₄)，428(M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ 0.60(m, 2H), 0.88(ddd, J=8.3, 6.3 與 4.1 Hz, 2H), 1.82-1.87(m, 1H), 3.23(td, J=9.0, 5.4 Hz, 1H), 3.39(td, J=8.9, 5.1 Hz, 1H), 3.42-3.46(m, 2H), 3.63-3.68(m, 2H), 4.02(s, 2H), 4.53(t, J=5.6 Hz, 1H)

, 5.10(d, J=5.3Hz, 1H), 5.17(d, J=5.0Hz, 1H), 5.21(d, J=5.9Hz, 1H), 5.37(d, J=9.2Hz, 1H), 6.74(dd, J=11.1, 7.9Hz, 1H), 6.96(d, J=8.2Hz, 2H), 7.07(td, J=8.1, 5.2Hz, 1H), 7.13(d, J=8.2Hz, 2H), 7.21(s, 1H), 7.35(d, J=8.3Hz, 1H)。分析：計算值 $C_{24}H_{26}FNO_5 \cdot 0.5H_2O$: C, 66.04, H, 6.23 ; F, 4.35 ; N, 3.21。實測值：C, 65.62 ; H, 6.27 ; F, 4.32 ; N, 3.11。

實施例 2：4-氯-3-(4-環丙基苯基-甲基)-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)吲哚



(1)取 4-氯吲哚啉(2.88 g)與 D-葡萄糖(3.38 g)於乙醇(150 ml)-H₂O(10 ml)之混合物於氫氣下回流一夜。減壓蒸發溶劑，且殘留物經矽膠管柱層析法純化(氯仿：甲醇=100：0-88：12)，製得 4-氯-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)吲哚啉(3.35g)之無色泡沫狀物。APCI-質譜 m/z 316/318(M+H)。¹H-NMR(DMSO-d₆)δ2.87-3.02(m, 2H), 3.07-3.12(m, 1H), 3.20-3.32(m, 2H), 3.38-3.47(m, 2H), 3.51-3.60(m, 2H), 3.68-3.73(m, 1H), 4.34-4.37(m, 1H), 4.63(d, J=8.3Hz, 1H), 4.93(d, J=5.1Hz, 1H), 5.03(d, J=4.0Hz, 1H), 5.06(d, J=4.5Hz, 1H), 6.53(d, J=8.0Hz, 1H), 6.60(d, J=8.0Hz, 1H), 6.99(t, J=7.9Hz, 1H)。

(2)取上述化合物(3.3 g)溶於 1,4-二噁烷(150ml)，並於其內添加 2,3-二氯-5,6-二氫基-1,4-苯醌(2.85 g)。於室溫下攪拌

混合物 12 小時。在反應混合物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液 (300 ml)，且混合物經乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機層經飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，及經硫酸鎂脫水。濾出不可溶物，且濾液減壓蒸發。殘留物經矽膠管柱層析法純化(氯仿：甲醇=100：0-86：14)，製得 4-氯-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)吡啶 (2.01 g) 之淺褐色結晶。APCI-質譜 m/Z 314/316(M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.24-3.50(m,4H),3.68-3.74(m,2H),4.54(t,J=5.5Hz,1H),5.11(d,J=5.3Hz,1H),5.20(d,J=4.8Hz,1H),5.28(d,J=5.8Hz,1H),5.44(d,J=9.2Hz,1H),6.51(d,J=3.4Hz,1H),7.11-7.16(m,2H),7.57-7.58(m,2H)。

(3)取上述化合物(2.01 g)懸浮於二氯甲烷(100 ml)，並於其內依序添加乙酸酐(4.24 ml)、N,N-二異丙基乙胺(7.8 ml)與 4-(二甲基氨基)吡啶(78 mg)。於室溫下攪拌 30 分鐘後，混合物依序經檸檬酸水溶液、水與飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌。有機層經硫酸鎂脫水。濾出不可溶物，且濾液減壓蒸發。殘留物自二乙醚-己烷中結晶，製得 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖基)-吡啶(2.94 g)之無色結晶。APCI-質譜 m/Z 499/501(M+NH₄)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.65(s,3H),1.97(s,3H),1.99(s,3H),2.04(s,3H),4.08-4.16(m,2H),4.28-4.32(m,1H),5.26(t,J=9.8Hz,1H),5.53(t,J=9.5Hz,1H),5.62(t,J=9.3Hz,1H),6.23(d,J=9.2Hz,1H),6.56(d,J=3.4Hz,1H),7.16(d,J=8.2Hz,1H),7.21(t,J=7.9Hz,1H),7.61(d,J=3.5Hz,1H),7.67(d,J=8.2Hz,1H)。

(4)取上述化合物以類似實施例 1-(4)之方法處理，製得 4-

氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖基)吲哚-3-甲醛之無色粉末。APCI-質譜 m/Z 527/529($M+NH_4$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 1.64(s,3H),1.98(s,3H),1.99(s,3H),2.05(s,3H),4.09-4.19(m,2H),4.30(m,1H),5.34(t, $J=9.8$ Hz,1H),5.54(t, $J=9.5$ Hz,1H),5.70(t, $J=9.3$ Hz,1H),6.37(d, $J=9.0$ Hz,1H),7.35-7.42(m,2H),7.82(d, $J=7.5$ Hz,1H),8.54(s,1H),10.51(s,1H)。

(5)取上述化合物與 1-溴-4-環丙基苯(參見 WO96/07657)以類似實施例 1-(5)之方法處理，製得粗產物 4-氯-1-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖基)吲哚-3-基 4-環丙基苯基甲醇，其未再純化即用於下一個步驟。

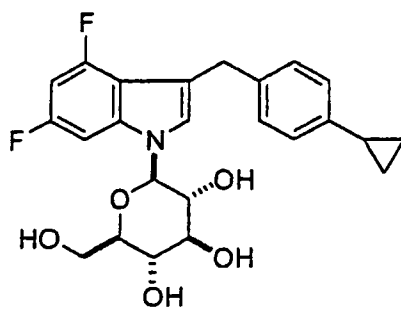
(6)取上述化合物以類似實施例 1-(6)之方法處理，製得 4-氯-3-(4-環丙基苯基甲基)-1-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖基)吲哚之無色固體。APCI-質譜 m/Z 629/631($M+NH_4$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 0.58-0.62(m,2H),0.88-0.92(m,2H),1.65(s,3H),1.82-1.88(m,1H),1.96(s,3H),1.99(s,3H),2.03(s,3H),4.07-4.13(m,2H),4.15(ABq, $J=16.2$ Hz,1H),4.19(ABq, $J=16.2$ Hz,1H),4.28(m,1H),5.24(t, $J=9.6$ Hz,1H),5.50(t, $J=9.3$ Hz),5.55(t, $J=9.2$ Hz,1H),6.17(d, $J=8.7$ Hz,1H),6.95(d, $J=8.0$ Hz,2H),7.02(d, $J=8.0$ Hz,2H),7.05(d, $J=7.7$ Hz,1H),7.16(t, $J=7.9$ Hz,1H),7.25(s,1H),7.64(d, $J=8.3$ Hz,1H)。

(7)取上述化合物以類似實施例 1-(7)之方法處理，製得標題化合物 4-氯-3-(4-環丙基-苯基甲基)-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)吲哚之無色粉末。APCI-質譜 m/Z 444/446 ($M+H$),461/463 ($M+NH_4$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 0.59-0.62(m,2H),0.87-0.92

(m, 2H), 1.82-1.89(m, 1H), 3.20-3.48(m, 4H), 3.60-3.70(m, 2H), 4.21(s, 2H), 4.54(t, J=5.5Hz, 1H), 5.10(d, J=5.3Hz, 1H), 5.17(d, J=5.1Hz, 1H), 5.21(d, J=5.9Hz, 1H), 5.39(d, J=9.0Hz, 1H), 6.96(d, J=8.2Hz, 2H), 7.02(d, J=7.2Hz, 1H), 7.09(d, J=8.0Hz, 2H), 7.09(t, J=7.8Hz, 1H), 7.22(s, 1H), 7.53(d, J=8.2Hz, 1H).

實施例 3：

3-(4-環丙基苯基甲基)-4,6-二氟-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)吲哚

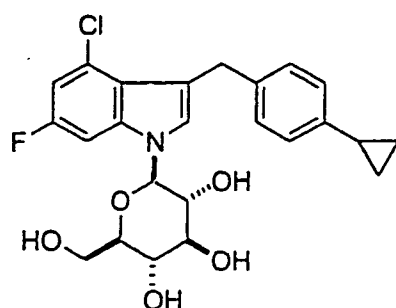


以類似實施例 1 之方法，由 4,6-二氟吲哚啉製得標題化合物之無色泡沫狀物。APCI-質譜 m/z 463(M+NH₄)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 0.58-0.62(m, 2H), 0.88-0.91(m, 2H), 1.82-1.88(m, 1H), 3.20-3.50(m, 4H), 3.59-3.70(m, 2H), 3.99(s, 2H), 4.54(t, J=5.7Hz, 1H), 5.10(d, J=5.3Hz, 1H), 5.19(d, J=5.0Hz, 1H), 5.22(d, J=5.8Hz, 1H), 5.35(d, J=9.0Hz, 1H), 6.78(t, J=9.6Hz, 1H), 6.96(d, J=8.0Hz, 2H), 7.11(d, J=8.0Hz, 2H), 7.22(s, 1H), 7.30(d, J=10.0, 1.7Hz, 1H)。

實施例 4：

4-氯-3-(4-環丙基苯基甲基)-6-氟-1-(β-D-吡喃葡萄糖基)吲哚



以類似實施例 1 之方法，由 4-氯-6-氟吲哚啉製得標題化合物之無色泡沫狀物。APCI-質譜 m/Z 479/481 ($M+NH_4$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 0.59-0.62(m,2H), 0.88-0.91(m,2H),1.83-1.87(m,1H),3.21-3.50(m,4H),3.57-3.63(m,1H), 3.65-3.71(m,1H),4.18(s,2H),4.54(t,J=5.5Hz,1H),5.10(d,J=5.3Hz,1H),5.16(d,J=5.0Hz,1H),5.23(d,J=5.8Hz,1H),5.38(d,J=9.0Hz,1H),6.97(d,J=8.2Hz,2H),7.01(dd,J=9.4,2.0Hz,1H),7.08(d,J=8.0Hz,2H),7.22(s,1H),7.47(dd,J=10.1,2.1Hz,1H)。

參考例 1：4-氟吲哚啉

在氫硼化鈉(560 mg)於二乙醚(6ml)之攪拌懸浮液中滴加氯化鋅(1.0 M 二乙醚溶液，7.4 ml)。於室溫與氫氣下攪拌混合物 1 天。在所得混合物中滴加 4-氟吲哚(500 mg)於二乙醚(5 ml)之溶液。於室溫與氫氣下攪拌 12 天後，於 $0^\circ C$ 下於其內添加冷的 0.5N 鹽酸水溶液(30 ml)。然後於 $0^\circ C$ 下，以冷的 2 N 氫氧化鈉水溶液鹼化混合物，及以乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機層經硫酸鎂脫水，並濾出不可溶物，且濾液減壓蒸發。殘留物經矽膠管柱層析法純化(己烷-乙酸乙酯=100:0-80:20)，製得標題化合物(351 mg)之淺黃色油狀物。APCI-質譜 m/Z 138($M+H$)。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ 2.93(t,J=8.6Hz,2H),3.46(t,J=8.6Hz,2H),5.78(br-s,1H),6.24

-6.31(m,2H),6.87-6.94(m,1H)。

參考例 2：4-氯吡啶

取 4-氯吡啶(3.15 g)與三乙基矽烷(8.30 ml)於三氟乙酸(32 ml)之溶液於 50°C 下攪拌 30 分鐘。減壓蒸發溶劑，且殘留物經飽和碳酸氫鈉水溶液鹼化。混合物經乙酸乙酯萃取 2 次，且合併之有機層經硫酸鎂脫水。濾出不可溶物，且濾液減壓蒸發。殘留物經矽膠管柱層析法純化(己烷：乙酸乙酯=100：0-80：20)，製得標題化合物(2.89g)之無色油狀物。APCI-質譜 m/Z 154/156(M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.94(t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 3.46(t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 5.83(s, 1H), 6.40(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.50(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.90(t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H)。

參考例 3：4,6-二氟吡啶

(1)取 3,5-二氟苯基胍鹽酸鹽(5.0g)與丙酮酸乙酯(4.6ml)於乙醇(25ml)之混合物回流 1 小時，及減壓蒸發溶劑。殘留之固體與己烷研製，製得 2-(3,5-二氟苯基胍基)丙酸乙酯(4.65g)之無色結晶，mp 139-141°C。APCI-質譜 m/Z 243 (M+H)。

(2)取上述化合物(4.65 g)於甲苯(47ml)之懸浮液加至聚磷酸(23 g)中，且混合物於氫氣下回流 3 小時。冷卻至室溫後，於其內添加水與乙酸乙酯，且所得混合物於室溫下攪拌。濾出不可溶物，且分離濾液。水層經乙酸乙酯萃取，且合併之有機層依序經水、飽和碳酸氫鈉水溶液與鹽水洗滌。經硫酸鎂脫水及以活性碳處理後，濾出不可溶物，且濾液減壓蒸發。殘留固體與二異丙基醚-己烷(1：1)研製，

製得 4,6-二氟吡啶-2-羧酸乙酯(3.48g)之淺黃色結晶。mp 153-154°C。ESI-質譜 m/Z 224(M-H)。

(3)取上述化合物(3.48g)於 4N 氫氧化鈉水溶液(7.73ml)與乙醇(35ml)之混合物回流 15 分鐘後，減壓蒸發有機溶劑。於其內加水，且混合物經乙醚洗滌後，接著以 6 N 鹽酸水溶液酸化。所得混合物經乙酸乙酯萃取，且有機層經鹽水洗滌，經硫酸鎂脫水及以活性碳處理。濾出不可溶物，且濾液減壓蒸發，製得粗產物 4,6-二氟-吡啶-2-羧酸(3.01 g)之淺褐色固體，mp253-254(分解)。ESI-質譜 m/Z 196(M-H)。

(4)取上述化合物(3.0 g)與銅粉(2.9g)於喹啉(30 ml)之混合物於 200°C 與氫氣下攪拌 5 小時。冷卻至室溫後，濾出不可溶物，並以乙酸乙酯(100 ml)洗滌。濾液經 6 N 鹽酸水溶液與鹽水洗滌 2 次。各水層分別經乙酸乙酯萃取，且合併之有機層經硫酸鎂脫水並以活性碳處理。濾出不可溶物，且濾液減壓蒸發。殘留之油狀物經矽膠管柱層析法純化(己烷：乙酸乙酯=10：1-6：1)，製得 4,6-二氟吡啶(2.60g)之淺黃色油狀物。ESI-質譜 m/Z 152(M-H)。

(5)取上述化合物(2.33g)溶於 1,4-二噁烷(30.4ml)，並於室溫下於其內添加嗎啉甲硼烷(6.15 g)與 36%鹽酸水溶液(2.64 ml)。混合物回流 2 小時後，冷卻至室溫。於其內添加 6 N 鹽酸水溶液(12.2 ml)，且所得混合物回流 15 分鐘。混合物於 0°C 下經 10%氫氧化鈉水溶液鹼化，並於其內添加水及以乙酸乙酯萃取 2 次。合併之有機層經鹽水洗滌，及經硫酸鎂脫水。濾出不可溶物，且濾液減壓蒸發。殘留

之油狀物經矽膠管柱層析法純化(己烷：乙酸乙酯=10：1-6：1)，製得標題化合物 4,6-二氟吡啶(2.05 g)之無色油狀物。APCI-質譜 m/Z 156(M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.90(t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.52(td, $J=7.5, 1.3\text{Hz}$, 2H), 6.08-6.14(m, 2H), 6.17(td, $J=10.0, 2.1\text{Hz}$, 1H)。

參考例 4：4-氯-6-氟吡啶

(1)在 3-氯-5-氟苯胺(8.0 g)於 6N 鹽酸水溶液(28 ml)之懸浮液中添加 0°C 之亞硝酸鈉(4.17g)於 H_2O (5.2ml)之溶液，且混合物於 0°C 下攪拌 30 分鐘。所得混合物於 0°C 加至氫氧化鉀(17.0 g)、乙酸鈉(17.0g)與 2-甲基乙醯乙酸乙酯(8.72g)於 H_2O (80ml)與乙醇(64 ml)之溶液中，且混合物於相同溫下攪拌 2 小時。反應混合物經乙酸乙酯萃取 2 次，且合併之有機層減壓蒸發。殘留物溶於水與乙酸乙酯中，並濾出不可溶物。分離濾液，且有機層經鹽水洗滌及經硫酸鎂脫水。濾出不可溶物，且濾液減壓蒸發。殘留之固體與己烷研製，製得 2-(3-氯-5-氟苯基胍基)丙酸乙酯(4.0 g)之淺褐色固體。APCI-質譜 m/Z 259/261(M+H)。

(2)取上述化合物以類似上述參考例 3-(2)、(3)、(4)與(5)之方法處理，製得標題化合物 4-氯-6-氟吡啶之無色油狀物。APCI-質譜 m/Z 172/174(M+H)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.90(t, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 3.52(t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.16(s, 1H), 6.19(dd, $J=10.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.35(ad, $J=9.5, 1.9\text{Hz}$, 1H)。

藥理實驗：

1.SGLT2 抑制作用之分析

試驗化合物：

採用上述實施例說明之化合物進行 SGLT2 抑制作用分析。

方法：

接種表現人類 SGLT2 之 CHOK1 細胞至 24-孔分析板之含 10%胎牛血清、400 μ g/ml 遺傳黴素(Geneticin)、50 單位/ml 青黴素鈉 G(Gibco-BRL)與 50 μ g/ml 鏈黴素硫酸鹽)的 F-12 營養素混合物(Ham's F-12)中，密度 400,000 個細胞/孔。於 37°C 與含 5%CO₂ 之潮濕蒙氣中培養 2 天後，以分析緩衝液(137 mM NaCl、5 mM KCl、1 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、50 mM Hepes 與 20 mM Tris,pH 7.4)洗滌細胞一次，再以 250 μ l 含試驗化合物之緩衝液，於 37°C 下培養 10 分鐘。試驗化合物溶於 DMSO。DMSO 之最終濃度為 0.5%。添加 50 μ l [¹⁴C]-甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷(¹⁴C-AMG)溶液(最終濃度 0.5 mM)開始轉運反應。於 37°C 下培養 2 小時後，吸出培養混合物來中止吸收反應，以冰冷 PBS 洗滌細胞 3 次。然後以 0.3 N NaOH 溶解細胞，並取等份細胞利用液體閃爍計數器測定放射活性。非專一性 AMG 吸收性之定義為在 100 μ M 根皮苷(phlorizin)(係鈉依賴性之葡萄糖共同轉運子之專一性抑制劑)存在下之吸收性。依 Bradford 方法所測得蛋白質濃度校正專一性吸收性。50% 抑制濃度(IC₅₀)值係由劑量-效應曲線利用最小平方法計算得到。

結果：

結果示於下表中

表 2

試驗化合物(實施例編號)	(IC ₅₀)(nM)
1	1.9
2	2.3
3	2.8
4	3.6

2. 大鼠之尿液葡萄糖排放試驗

試驗化合物：

採用上述實施例說明之化合物進行大鼠之尿液葡萄糖排放試驗。

方法：

取 6 週齡雄性 Sprague-Dawley(SD)大鼠分置於代謝籠中，自由攝食與飲水 2 天後，才進行實驗。實驗當天早上，對大鼠經口中胃管灌食投予媒劑(含 0.2% Tween80 之 0.2% 羧甲基纖維素溶液)或試驗化合物(30 毫克/公斤)，體積 10 ml/kg。然後收集大鼠尿液 24 小時，並測量尿液體積。隨後利用酵素分析套組定量尿中葡萄糖濃度，及計算每隻動物尿中葡萄糖之每日排放量。

結果：

尿中葡萄糖量分成 A、B 與 C 三種範圍。此等範圍如下： $A \geq 2400 \text{ mg}$ ； $2400 \text{ mg} > B \geq 2000 \text{ mg}$ ； $2000 \text{ mg} > C$ 。

表 3

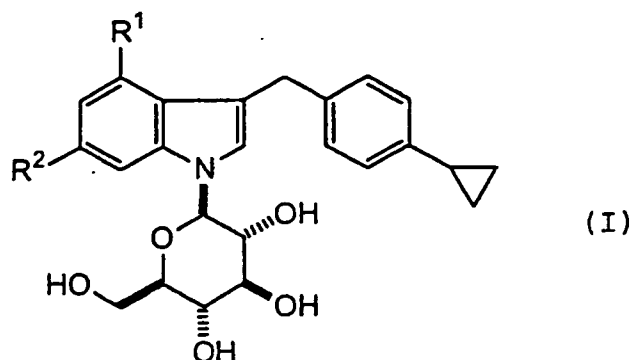
試驗化合物(實例編號)	尿中葡萄糖
1	B
2	A
3	B
4	C

102 年 7 月 19 日修正本

十、申請專利範圍：

公告本

1. 一種式(I)之化合物或其醫藥上可接受之鹽：



其中， R^1 為氟或氯，且 R^2 為氫或氟。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R^1 為氟且 R^2 為氫，或 R^1 為氯且 R^2 為氫，或 R^1 與 R^2 均為氟。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中， R^2 為氫。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中，該化合物係選自下列所組成之群組：

4-氯-3-(4-環丙基苯基甲基)-1-(β -D-吡喃葡萄糖基)吡啶；

3-(4-環丙基苯基甲基)-4-氯-1-(β -D-吡喃葡萄糖基)吡啶；

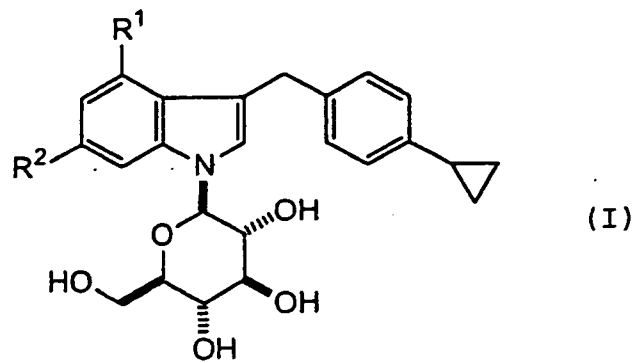
4-氯-3-(4-環丙基苯基甲基)-6-氯-1-(β -D-吡喃葡萄糖基)吡啶；及

3-(4-環丙基苯基甲基)-4,6-二氯-1-(β -D-吡喃葡萄糖基)吡啶。

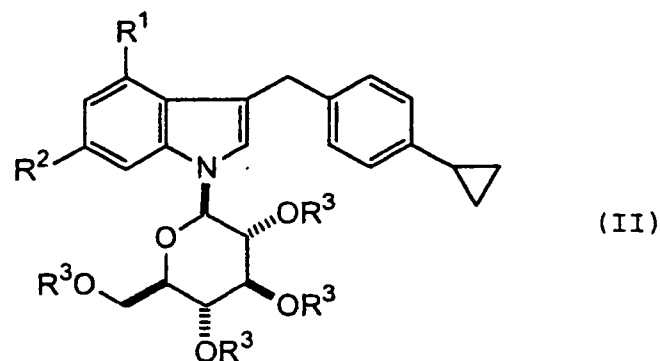
5. 一種醫藥組成物，該組成物包含如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽、及醫藥上可接受之載

劑或稀釋劑。

6. 如申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其復包含另一種抗糖尿病劑。
7. 一種申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，係作為活性醫療物質使用。
8. 一種申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽用於製造醫藥之用途，該醫藥係用以治療、預防或延遲選自下列病變之發展或發作：糖尿病、糖尿病性視網膜病變、糖尿病性神經病變、糖尿病性腎臟病變、傷口延遲癒合、胰島素抗性、高血糖、高胰島素血症、血中脂肪酸濃度提高、血中甘油濃度提高、高血脂症、肥胖症、高三酸甘油酯血症、X 症候群、糖尿病併發症、動脈粥樣硬化與高血壓。
9. 一種申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係單獨或組合另一種抗糖尿病劑、治療糖尿病併發症之藥劑、抗肥胖劑、抗高血壓劑、抗血小板劑、抗動脈粥樣硬化劑及/或降血脂劑，而用於製造第 1 型或第 2 型糖尿病之治療、預防或延遲發展或發作所用之醫藥。
10. 一種製備下式之化合物或其醫藥上可接受之鹽之方法：

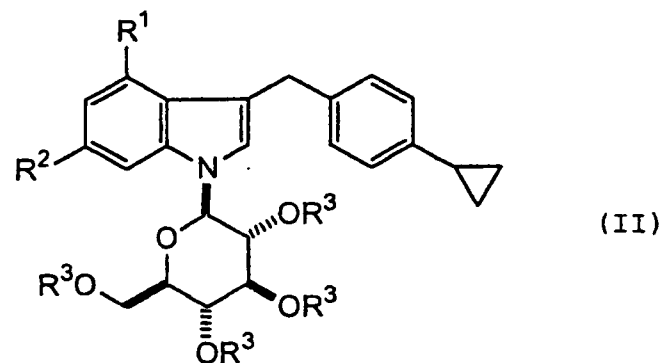


其中，R¹ 為氟或氯，且 R² 為氫或氟，
該方法包括脫除式 (II) 之化合物之保護基



其中，R³ 為羥基之保護基，且其他符號如上述相同定義。

11. 一種下式 (II) 之化合物或其鹽：



其中，R¹ 為氟或氯，R² 為氫或氟，及 R³ 為羥基之保護基。