



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201425326 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：102133972

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 18 日

(51)Int. Cl. : C07H17/02 (2006.01)

A61K31/706 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/10/05 美國

61/710,123

(71)申請人：美國禮來大藥廠(美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：屈付成 QU, FUCHENG (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 28 頁

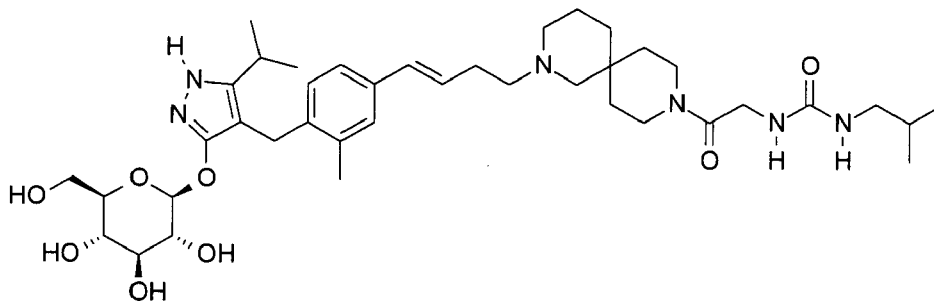
(54)名稱

新穎脲化合物

NOVEL UREA COMPOUNDS

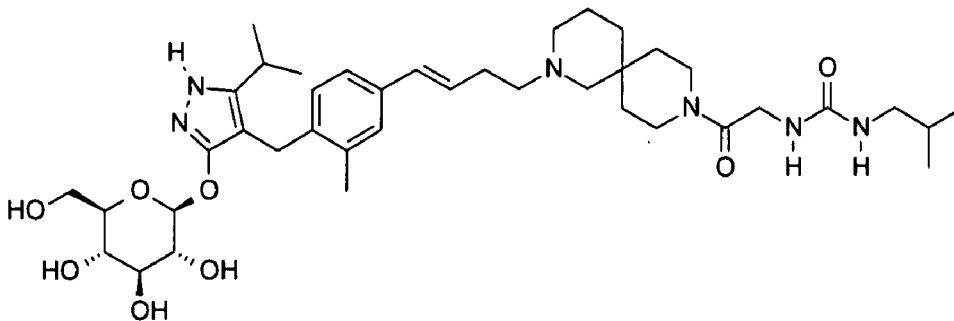
(57)摘要

本發明提供式 I 之化合物，



式 I

或其醫藥上可接受之鹽。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201425326 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：102133972

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 18 日

(51)Int. Cl. : C07H17/02 (2006.01)

A61K31/706 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/10/05 美國

61/710,123

(71)申請人：美國禮來大藥廠(美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：屈付成 QU, FUCHENG (CN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 28 頁

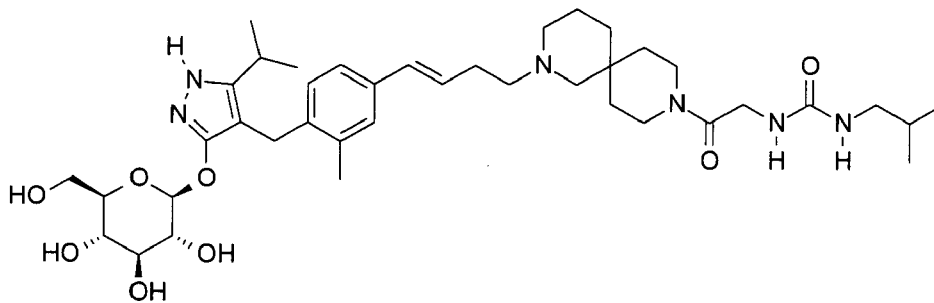
(54)名稱

新穎脲化合物

NOVEL UREA COMPOUNDS

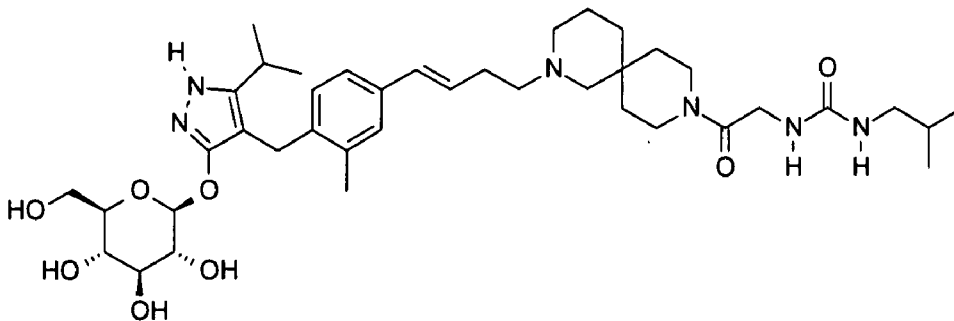
(57)摘要

本發明提供式 I 之化合物，



式 I

或其醫藥上可接受之鹽。



發明摘要

※ 申請案號：102133972

※ 申請日：102.9.18

※IPC 分類：C07H17/02 (2006.01)

A61K31/706 (2006.01)

A61P3/10 (2006.01)

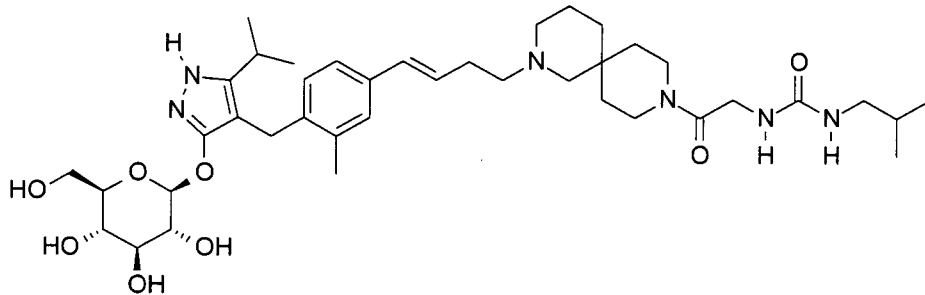
【發明名稱】

新穎脲化合物

NOVEL UREA COMPOUNDS

【中文】

本發明提供式I之化合物，

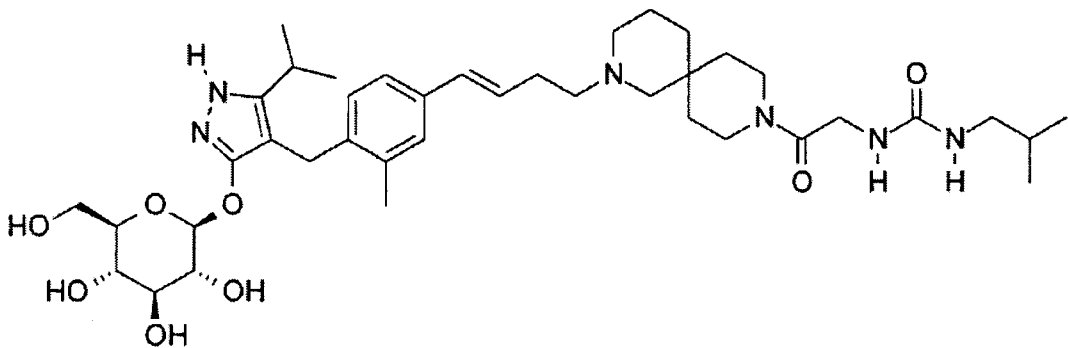


式I

或其醫藥上可接受之鹽。

【英文】

The present invention provides a compound of Formula I:



Formula I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

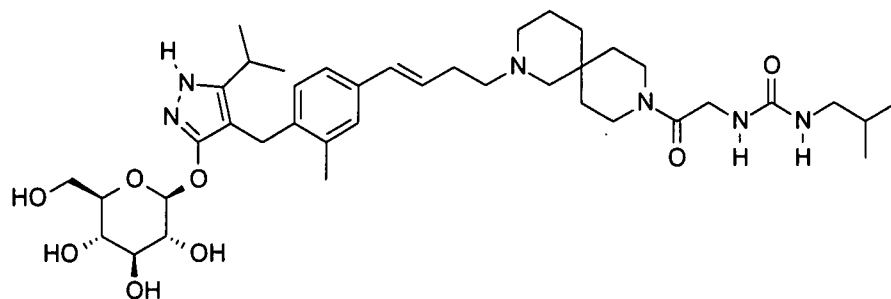
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【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】

新穎脲化合物

NOVEL UREA COMPOUNDS

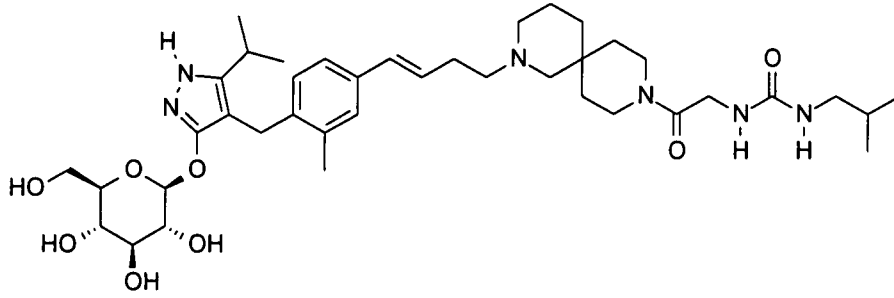
本發明係關於新穎脲化合物、包括該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物治療生理病症之方法及用於合成該等化合物之中間體及製程。

本發明係屬於治療糖尿病及其他與高血糖症相關之疾病及病症之領域。糖尿病係一組特徵在於高含量之血糖之疾病。根據2011全美糖尿病實況報導(National Diabetes Fact Sheet, 美國衛生與公共服務部(U.S. Department of Health and Human Services), 疾病預防與控制中心(Centers for Disease Control and Prevention)), 在美國其影響大約2千5百萬人而且在美國亦係死亡之第七主要原因。鈉偶合葡萄糖協同轉運蛋白(SGLT)係已知負責吸收碳水化合物(例如葡萄糖)之一種轉運蛋白。更具體而言, SGLT1負責轉運葡萄糖跨越小腸之刷狀緣膜。抑制SGLT1可致使葡萄糖在小腸中之吸收減少, 從而提供治療糖尿病之有用方法。

美國專利第7,655,632號揭示某些具有人類SGLT1抑制活性之吡唑衍生物, 該等吡唑衍生物進一步揭示可用於預防或治療與高血糖症相關之疾病(例如糖尿病)。此外, WO 2011/039338揭示某些具有SGLT1/SGLT2抑制活性之吡唑衍生物, 該等吡唑衍生物進一步揭示可用於治療骨病(例如骨質疏鬆症)。

業內需要糖尿病之替代藥物及治療。本發明提供可適用於治療糖尿病之SGLT1之新穎抑制劑。

因此，本發明提供式I化合物：



式I

或其醫藥上可接受之鹽。

本發明亦提供治療患者之糖尿病之方法，其包括向需要該治療之患者投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。本發明進一步提供治療患者之1型糖尿病之方法，其包括向需要該治療之患者投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。此外，本發明提供治療患者之2型糖尿病之方法，其包括向需要該治療之患者投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。本發明亦提供治療患者之葡萄糖耐受不良(IGT)、空腹血糖耐受不良(IFG)或代謝症候群之方法，其包括向需要該治療之患者投與有效量之式I化合物或其醫藥上可接受之鹽。

此外，本發明提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於療法中，具體而言用於治療糖尿病。此外，本發明提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療1型糖尿病。此外，本發明提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，其用於治療2型糖尿病。本發明亦提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療糖尿病之藥劑。此外，本發明提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療1型糖尿病之藥劑。本發明亦提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療2型糖尿病之藥劑。本發明亦提供式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其用於製造用於治療IGT、IFG或代謝症候群之藥劑。

本發明進一步提供醫藥組合物，其包括式I化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之組合。本發明亦涵蓋用於合成式I化合物之新穎中間體及製程。

如本文中所未使用，術語「治療」或「擬治療」包含阻止、遏製、減緩、停止或逆轉現有症狀或病症之進展或嚴重性。

如本文中所未使用，術語「患者」係指哺乳動物，例如小鼠、豚鼠(guinea pig)、大鼠、狗或人類。應理解，較佳患者係人類。

如本文中所未使用，術語「有效量」係指在向患者投與單一或多次劑量後為在診斷或治療之患者提供期望效應之本發明化合物或其醫藥上可接受之鹽的量或劑量。

有效量可由熟習此項技術之主治診斷醫師藉由使用已知技術並藉由觀察類似情況下所獲得之結果容易地確定。為確定患者之有效量，主治診斷醫師考慮許多因素，其包含但不限於：哺乳動物之物種；其大小、年齡及總體健康狀況；所涉及之具體疾病或病症；該疾病或病症之涉及程度或嚴重性；個體患者之反應；所投與之特定化合物；投與方式；所投與製劑之生物利用度特性；所選劑量方案；伴隨藥劑之使用；及其他相關情況。

式I化合物通常在寬劑量範圍內有效。例如，每天之劑量一般在約0.01 mg/kg體重至約30 mg/kg體重之範圍內。在一些情況下，低於上述範圍下限之劑量可能超過足量，而在其他情形下可採用更大劑量而不會引起任何有害副作用，且因此以上劑量範圍並非意欲以任何方式限制本發明之範圍。

較佳地，將本發明化合物調配為藉由任何使得化合物生物可利用之途徑投與之醫藥組合物。最佳地，該等組合物經口投與。該等醫藥組合物及其製備製程為業內所熟知。(參見例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy 編者，第21版，

Lippincott, Williams & Wilkins, 2006)。

在本發明之又一態樣中，本發明化合物與一或多種治療劑(例如抗糖尿病劑)組合投與。組合投與包含同時或依序投與。此外，組合之同時投與可為每一治療劑之單一組合劑量或分開劑量。抗糖尿病劑之實例包含二甲雙胍；DPPIV抑制劑，例如西他列汀(sitagliptin)或利格列汀(linagliptin)；磺醯脲，例如格列美脲(glimepiride)；噻唑啉二酮，例如匹格列酮(pioglitazone)；基礎胰島素，例如甘精胰島素；速效胰島素，例如HUMALOG或NOVOLOG；GLP-1激動劑，例如艾塞那肽(exenatide)或利拉魯肽(liraglutide)；SGLT2抑制劑，例如達格列淨(dapagliflozin)或伊格列淨(empagliflozin)；升糖素受體拮抗劑，例如LY2409021；及諸如此類。

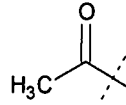
式I化合物係如以下製備、實例及方案中所說明來製備。試劑及起始材料容易地為熟悉此項技術者獲得。除非另外指明，否則所有取代基係如先前所定義。應理解此等方案、製備及實例並不意欲以任何方式限制本發明之範圍。

拆分之實例包含選擇性結晶技術或對掌性層析。(參見(例如)J. Jacques等人，「Enantiomers, Racemates, and Resolutions」，John Wiley and Sons有限公司，1981及E.L. Eliel與S.H. Wilen，「Stereochemistry of Organic Compounds」，Wiley-Interscience, 1994)。熟悉此項技術者應進一步清楚藉由層析、對掌性層析或選擇性結晶分離及分開式I之個別非鏡像異構體或幾何異構體、或產生式I之中間體之個別非鏡像異構體或幾何異構體可發生於合成中之任何方便點處。

如本文中所使用，「 δ 」係指以百萬分之一計之距四甲基矽烷之低場；「min」係指分鐘(minute或minutes)；「THF」係指四氫呋喃；「MeOH」係指甲醇(methanol或methyl alcohol)；「HPLC」係指高效

液相層析；

術語「Ac」係指以下結構之乙醯基取代基：



術語「BOC」係指第三丁基氧基羰基保護基團。

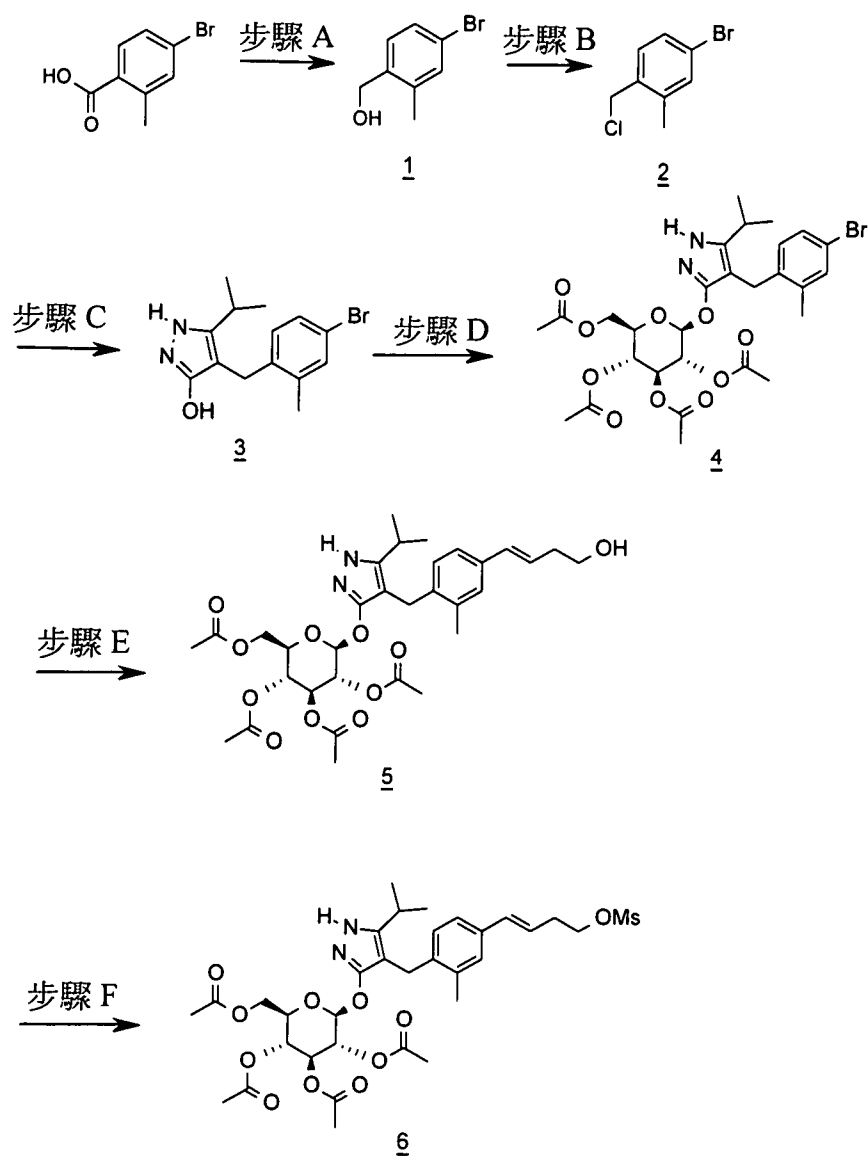
醫藥上可接受之鹽及其常見製備方法為業內所熟知。參見(例如)Gould, P.L., 「Salt selection for basic drugs,」 *International Journal of Pharmaceutics*, 33: 201-217 (1986)；Bastin等人 「Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities,」 *Organic Process Research and Development*, 4: 427-435 (2000)；及 S.M. Berge 等人, 「Pharmaceutical Salts,」 *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 第66卷, 第1期, 1977年1月。熟悉合成技術者應理解作為胺之式I化合物係有機鹼, 並且利用熟悉此項技術者已知之技術及條件其可容易地轉化成並分開為醫藥上可接受之鹽, 例如酒石酸鹽或HCl鹽。

【圖式簡單說明】

無

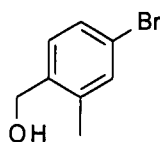
【實施方式】

方案1



製備 1

(4-溴-2-甲基-苯基)甲醇.



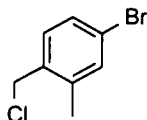
方案 1，步驟 A：將硼烷-四氫呋喃錯合物(0.2 mol，200 mL，1.0 M 溶液)添加至於四氫呋喃(200 mL)中之 4-溴-2-甲基苯甲酸(39 g，0.18 mol)之溶液中。於室溫下 18 小時之後，於減壓下移除溶劑以提供固體。藉由急驟層析純化以獲得呈白色固體之標題化合物(32.9 g，0.16 mol)。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.55 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 7.18-7.29 (m, 3H)。

(4-溴-2-甲基-苯基)甲醇之替代合成。

方案1步驟A：將硼烷-二甲基硫醚錯合物(2M於THF中；1150 mL，2.3 mol)在0°C下經1.5小時添加至於無水四氫呋喃(1500 mL)中之4-溴-2-甲基苯甲酸(250 g，1.16 mol)之溶液中。使反應緩慢升溫至環境溫度並攪拌過夜。將溶液冷卻至-10°C並極緩慢地添加水(500 mL)。進一步添加水(5000 mL)並用乙酸乙酯(2 × 5000 mL)萃取混合物。用飽和NaCl水溶液(5000 mL)洗滌合併有機層並經Na₂SO₄乾燥。在減壓下過濾及濃縮提供標題化合物(226 g，97%產率)。

製備2

4-溴-1-氯甲基-2-甲基-苯。



方案1步驟B：在0°C下將亞硫酸鹽(14.31 mL，0.2 mol)添加至於二氯甲烷(200 mL)中之(4-溴-2-甲基-苯基)甲醇(32.9 g，0.16 mol)及二甲基甲醯胺(0.025 mol，2.0 mL)之溶液中。於室溫下1小時後，將混合物傾倒於冰水(100 g)中，用二氯甲烷(300 mL)萃取，用5%碳酸氫鈉水溶液(30 mL)及鹽水(200 mL)洗滌萃取物，經硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，提供呈白色固體之粗標題化合物(35.0 g，0.16 mol)。材料未經進一步純化即用於下一步驟。¹H NMR (CDCl₃): δ 2.38 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 7.13-7.35 (m, 3H)。

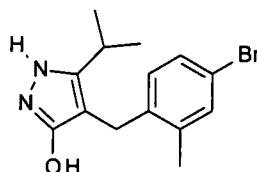
4-溴-1-(氯甲基)-2-甲基-苯之替代合成。

方案1步驟B：將甲磺醯氯(171 mL，2.11 mol)經30分鐘添加至於冰/水中冷卻之於二氯甲烷(2500 mL)中之(4-溴-2-甲基-苯基)甲醇(250 g，1.24 mol)與三乙胺(304 mL；2.11 mol)的混合物中。使混合物升溫至環境溫度並攪拌16小時。添加水(5000 mL)並用二氯甲烷(2 × 7000 mL)萃取產物。用飽和NaCl水溶液(5000 mL)洗滌合併有機層並經

Na₂SO₄乾燥。在減壓下過濾並濃縮提供殘餘物，使該殘餘物通過二氧化矽墊(用己烷及乙酸乙酯溶析)以提供標題化合物(234 g；86%產率)。

製備3

4-[(4-溴-2-甲基-苯基)甲基]-5-異丙基-1H-吡唑-3-醇。



方案1步驟C：在0°C下，將氫化鈉(8.29 g，0.21 mol，60%於油中之分散液)添加至於四氫呋喃中之4-甲基-3-側氧基戊酸甲酯(27.1 mL，0.19 mol)之溶液中。於室溫下30分鐘後，添加於四氫呋喃(50 mL)中之4-溴-1-氯甲基-2-甲基-苯(35.0 g，0.16 mol)之溶液。將所得化合物在70°C下加熱過夜(18小時)。添加1.0 M HCl (20 mL)以驟冷反應。用乙酸乙酯(200 mL)萃取，用水(200 mL)及鹽水(200 mL)洗滌萃取物，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮。將所得殘餘物溶解於甲苯(200 mL)中並添加胼單水合物(23.3 mL，0.48 mol)。用Dean-Stark裝置將混合物在120°C下加熱2小時以移除水。冷卻並在減壓下移除溶劑，殘餘物用二氯甲烷(50 mL)與甲醇(50 mL)溶解。緩慢地將此溶液傾倒入具有水(250 mL)之燒杯中。藉由真空過濾收集所得沈澱產物。於真空中於烘箱中在40°C下乾燥過夜，獲得呈固體之標題化合物(48.0 g，0.16 mol)。MS (m/z): 311.0 (M+1), 309.0 (M-1)。

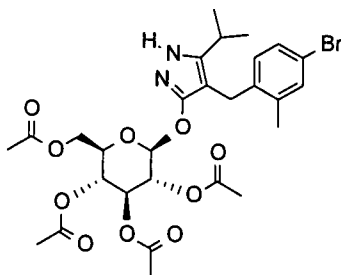
4-[(4-溴-2-甲基-苯基)甲基]-5-異丙基-1H-吡唑-3-醇之替代合成。

方案1步驟C：製備於乙腈(2500 mL)中之4-溴-1-(氯甲基)-2-甲基-苯(500 g，2.27 mol)之溶液。添加碳酸鉀(941 g，6.81 mol)與碘化鉀(450 g，2.72 mol)並將混合物攪拌2小時。添加4-甲基-3-側氧基戊酸甲酯(340 mL；2.39 mmol)。將所得混合物於環境溫度下攪拌16小

時。添加氫氯酸(2N; 8000 mL)以使pH為3。用乙酸乙酯(2 x7000 mL)萃取溶液，用鹽水(5000 mL)洗滌有機相並經Na₂SO₄乾燥。將混合物過濾並在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於甲苯(2500 mL)中並添加胼單水合物(340 mL, 6.81 mol)。將所得混合物在110°C下加熱並利用Dean-Stark裝置移除水。2小時後，將混合物冷卻至90°C並添加額外胼單水合物(340 mL, 6.81 mol)，並將混合物在110°C下加熱2小時。將混合物冷卻並在減壓下濃縮。將殘餘物與水(2500 mL)攪拌1小時並將所得固體過濾，隨後在己烷中研磨，並過濾以提供標題化合物(460 g; 65%產率)。質譜(m/z): 309/311 (M+1)。

製備4

4-(4-溴-2-甲基苄基)-5-(丙-2-基)-1H-吡啶-3-基2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖苷。



方案1步驟D：向1 L燒瓶中添加4-[(4-溴-2-甲基-苯基)甲基]-5-異丙基-1H-吡啶-3-醇(24 g, 77.6 mmol)、2,3,4,6-四-O-乙醯基-α-D-吡喃葡萄糖苷溴化物(50.4 g, 116 mmol)、苄基三丁基氯化銨(5 g, 15.5 mmol)、二氯甲烷(250 mL)、碳酸鉀(32 g, 323 mmol)及水(120 mL)。在室溫下將反應混合物攪拌過夜。用二氯甲烷(450 mL)萃取。用水(300 mL)及鹽水(500 mL)洗滌萃取物。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾，並在減壓下濃縮。藉由急驟層析(矽膠，梯度乙酸乙酯/二氯甲烷經20分鐘自10%至70%，330 g管柱)純化所得殘餘物，以提供標題化合物(36.5 g, 57 mmol)。MS (m/z): 638.5 (M+1), 636.5 (M-1)。

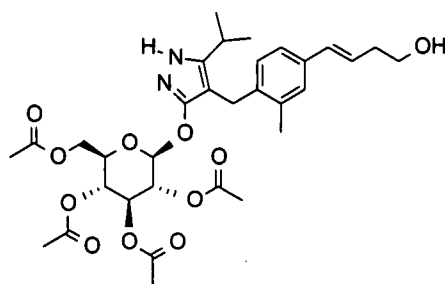
4-(4-溴-2-甲基苄基)-5-(丙-2-基)-1H-吡啶-3-基2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-

D-吡喃葡萄糖苷之替代合成。

方案1步驟D：將4-[(4-溴-2-甲基-苄基)甲基]-5-異丙基-1*H*-吡啶-3-醇(110 g, 356 mmol)、2,3,4,6-四-*O*-乙醯基- α -D-吡喃葡萄糖苷溴化物(204.8 g, 498 mmol)、苄基三丁基氯化銨(17.2 g, 53.4 mmol)、碳酸鉀(122.9 g, 889 mmol)、二氯甲烷(1100 mL)與水(330 mL)組合，並將混合物在50°C溫度下攪拌16小時。進一步添加2,3,4,6-四-*O*-乙醯基- α -D-吡喃葡萄糖苷溴化物(29.26 g, 71.2 mmol)並將混合物在55°C下攪拌3小時。將混合物冷卻至環境溫度並攪拌過夜。進一步添加2,3,4,6-四-*O*-乙醯基- α -D-吡喃葡萄糖苷溴化物(29.26 g, 71.15毫莫耳)並將混合物加熱至回流1.5小時。將混合物冷卻至環境溫度並添加水(2000 mL)。分離各相，並用二氯甲烷(500 mL)萃取水相。用水(2000 mL)及飽和NaCl水溶液(2000 mL)洗滌合併有機層。溶液經MgSO₄乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮以提供大約500 mL之溶液。將此溶液傾倒至矽膠管柱上並藉由急驟層析(5Kg矽膠)首先用100%二氯甲烷、隨後用40%乙酸乙酯/二氯甲烷溶析來純化，提供標題化合物(175 g, 77%產率)。質譜(*m/z*): 639/641 (*M*+1)。

製備5

4-{4-[(1*E*)-4-羥基丁-1-烯-1-基]-2-甲基苄基}-5-(丙-2-基)-1*H*-吡啶-3-基2,3,4,6-四-*O*-乙醯基- β -D-吡喃葡萄糖苷。

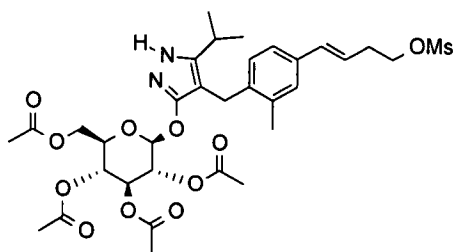


方案1步驟E：將3-丁烯-1-醇(6.1 mL, 70 mmol)添加至於乙腈(200 mL)與三乙胺(50 mL)中之4-(4-溴-2-甲基苄基)-5-(丙-2-基)-1*H*-吡啶-3-基2,3,4,6-四-*O*-乙醯基- β -D-吡喃葡萄糖苷(15 g, 23.5 mmol)之溶液

中。用氮氣使溶液脫氣10分鐘。添加三-鄰-甲苯基膦(1.43 g, 4.7 mmol)及乙酸鈣(526 mg, 2.35 mmol)。在90°C下回流2小時後，冷卻並在減壓下濃縮以移除溶劑。藉由急驟層析(矽膠，梯度乙酸乙酯/己烷經20分鐘自20%至80%，330 g管柱)純化所得殘餘物，提供標題化合物(7.5 g, 11.9 mmol)。MS (m/z): 631.2 (M+1), 629.2 (M-1)。

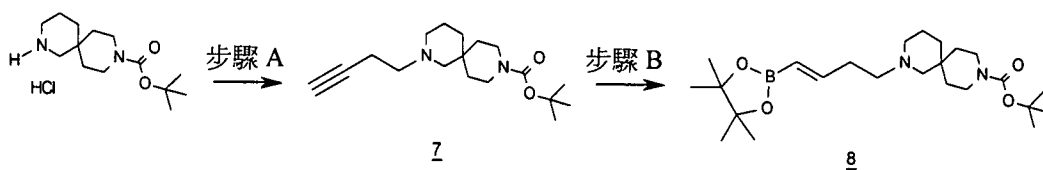
製備6

(3E)-甲磺酸4-[3-甲基-4-({5-(丙-2-基)-3-[(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基}甲基)苯基]丁-3-烯-1-基酯。



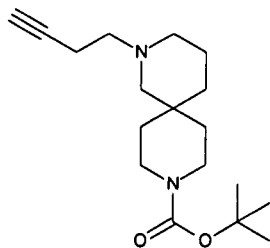
方案1步驟F：在0°C下將甲磺醯氨(1.35 g, 11.8 mmol)添加至於二氯甲烷(50 mL)中之4-{4-[(1E)-4-羥基丁-1-烯-1-基]-2-甲基苄基}-5-(丙-2-基)-1H-吡啶-3-基2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖苷(1.5 g, 2.38 mmol)及三乙胺(5 g, 49.2 mmol)之溶液中。於室溫下30分鐘後，用二氯甲烷(80 mL)萃取，並用水(80 mL)與鹽水(40 mL)洗滌。經硫酸鈉乾燥有機相，過濾並在減壓下濃縮。藉由急驟層析(矽膠，梯度乙酸乙酯/二氯甲烷經20分鐘自10%至65%，120 g管柱)純化所得殘餘物，獲得標題化合物(5.4 g, 7.62 mmol)。MS (m/z): 708.5(M+1), 706.5 (M-1)。

方案2



製備7

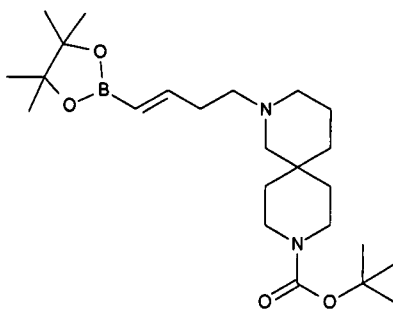
4-丁-3-炔基-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁基酯。



方案2步驟A：將於乙腈(1.70 L)中之4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁基酯鹽酸鹽(170.00 g, 584.53毫莫耳)、碳酸銫(476.13 g, 1.46莫耳)與4-溴丁炔(93.28 g, 701.43毫莫耳)之混合物加熱至60°C並在此溫度下攪拌過夜。進一步添加4-溴丁炔(46.64 g, 350.72毫莫耳)並將混合物在60°C下攪拌過夜。將混合物冷卻並過濾。將濾液在減壓下濃縮並將殘餘物溶解於乙酸乙酯(500 mL)中，用水(1L)及飽和氯化鈉水溶液(1L)洗滌，隨後經MgSO₄乾燥，並過濾。將濾液在減壓下濃縮並將殘餘物藉由矽膠管柱層析用於二氯甲烷中之20%至70%乙酸乙酯溶析來純化，提供標題化合物(129 g, 72%產率)。質譜(m/z): 307.25 (M+1)。

製備8

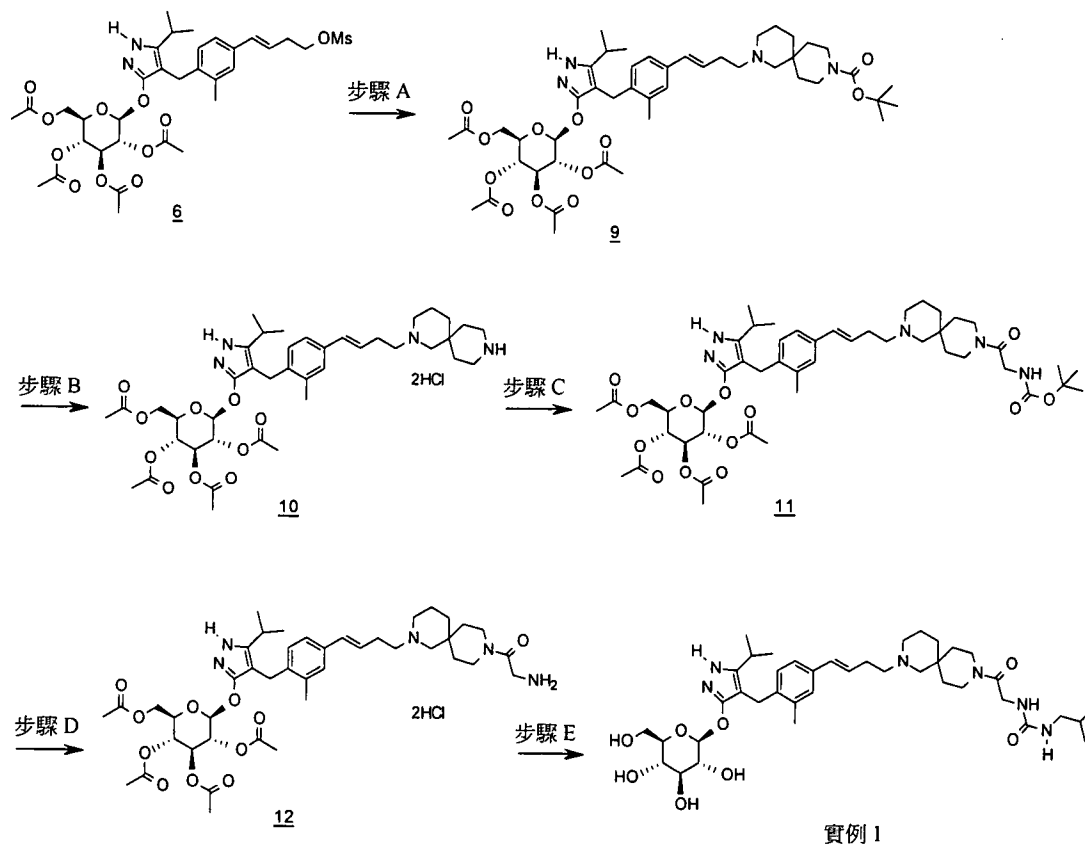
4-[(*E*)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)丁-3-烯基]-4,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁基酯。



方案2步驟B：將8-丁-3-炔基-3,8-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸第三丁基酯(129.00 g, 420.95毫莫耳)、三乙胺(5.87 mL, 42.10毫莫耳)及氯二茂鋯(zirconocene chloride) (10.86 g, 42.10毫莫耳)組合。經由注射器向其中添加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶(64.13 mL 442.00毫莫耳)。將反應隨後加熱至65°C並在此溫度下攪拌24小時。將加熱關

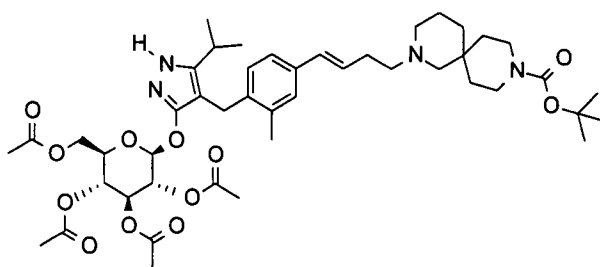
閉並使反應在環境溫度下再攪拌24小時。添加二氯甲烷(500 mL)，並借助10 cm矽膠墊利用於二氯甲烷中之20%乙酸乙酯(3 × 500 mL)溶析將所得溶液過濾。將濾液在減壓下濃縮以提供標題化合物(163.5g；產率89%)。質譜(m/z): 435.35 (M+1)。

方案3



製備9

2-{(3E)-4-[3-甲基-4-({5-(丙-2-基)-3-[(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基}甲基)苯基]丁-3-烯-1-基}-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁基酯。



方案3步驟A：將(3E)-甲磺酸4-[3-甲基-4-({5-(丙-2-基)-3-

[(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基}甲基)苯基]丁-3-烯-1-基酯(1.0 g, 1.41 mmol)、2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁基酯鹽酸鹽(451 mg, 1.55 mmol)及二異丙基乙基胺(730 mg, 5.64 mmol)於乙腈(4 mL)中之混合物在80°C下加熱過夜。在減壓下移除溶劑。藉由急驟層析(矽膠，梯度乙酸乙酯/二氯甲烷經15分鐘自25%至85%，隨後用甲醇/二氯甲烷經10分鐘自1至3%，40 g管柱)純化所得殘餘物，提供標題化合物(630 mg, 0.73 mmol)。MS (m/z): 867.2, 868.4 (M+1), 865.2, 866.4 (M-1)。

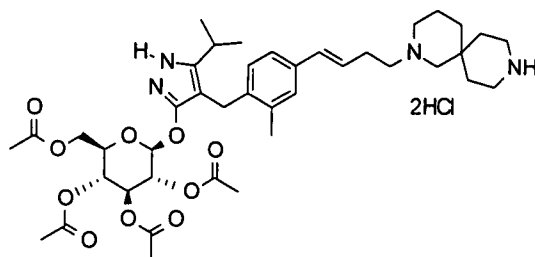
2-{(3E)-4-[3-甲基-4-({5-(丙-2-基)-3-[(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基}甲基)苯基]丁-3-烯-1-基}-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁基酯之替代合成。

方案3步驟A：將燒瓶裝填4-(4-溴-2-甲基苄基)-5-(丙-2-基)-1H-吡啶-3-基 2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖苷(35.00 g, 54.73毫莫耳)、8-[(E)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼啶-2-基)丁-3-烯基]-3,8-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-甲酸第三丁基酯(29.72 g, 68.41毫莫耳)、碳酸鉀(22.69 g, 164.19毫莫耳)、四氫呋喃(350.00 mL)及水(70.00 mL)。將所得溶液脫氣。隨後添加Pd(OAc)₂ (245.75 mg, 1.09毫莫耳)及2-二環己基膦基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯(1.04 g, 2.19毫莫耳)並將溶液再次脫氣。將混合物加熱至回流並攪拌過夜。將混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。將水(400 mL)添加至殘餘物並用乙酸乙酯(2 × 500 mL，隨後200 mL)萃取混合物。將合併有機萃取物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾，並在減壓下濃縮以提供標題化合物(50.0 g，約80%純度)。質譜(m/z): 867 (M+1)。可藉由急驟管柱層析(矽膠)用乙酸乙酯溶析來純化化合物。

製備10

4-{4-[(1E)-4-(2,9-二氮雜螺[5.5]十一-2-基)丁-1-烯-1-基]-2-甲基

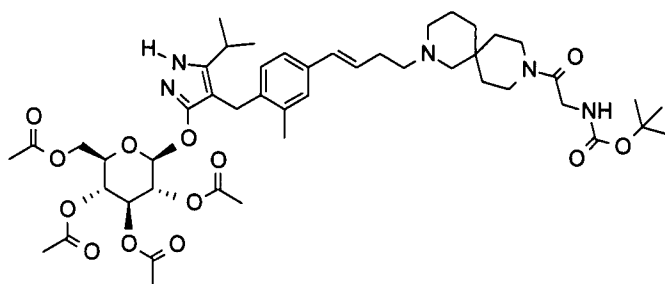
苄基}-5-(丙-2-基)-1*H*-吡唑-3-基-2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖苷二鹽酸鹽。



方案3步驟B：將氯化氫(於1,4-二噁烷中之4.0 M溶液, 1.5 mL, 5.8 mmol)添加至於二氯甲烷(20 mL)中之2-((3*E*)-4-[3-甲基-4-((5-(丙-2-基)-3-[(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1*H*-吡唑-4-基}甲基)苯基]丁-3-烯-1-基}-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁基酯(500 mg, 0.58 mmol)之溶液中。於室溫下2小時後，於減壓下移除溶劑以提供呈固體之標題化合物(480 mg, 0.57 mmol)。MS(*m/z*): 767.4 (M+1)。

製備11

[2-(2-((3*E*)-4-[3-甲基-4-((5-(丙-2-基)-3-[(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1*H*-吡唑-4-基}甲基)苯基]丁-3-烯-1-基)-2,9-二氮雜螺[5.5]十一-9-基)-2-側氧基乙基]胺基甲酸第三丁基酯。



方案3步驟C：將O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*四甲基脲鎊六氟磷酸鹽(HATU, 543 mg, 1.43 mmol)添加至4-{4-[(1*E*)-4-(2,9-二氮雜螺[5.5]十一-2-基)丁-1-烯-1-基]-2-甲基苄基}-5-(丙-2-基)-1*H*-吡唑-3-基-2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖苷二鹽酸鹽(1.0 g, 1.19 mmol)、*N*-α-T-Boc-甘胺酸(317 mg, 1.79 mmol)及二異丙基乙基胺(769

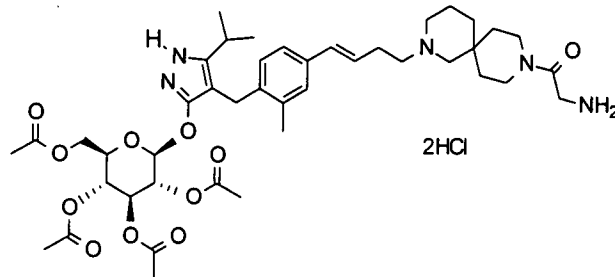
mg, 5.95 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。在室溫下將混合物攪拌2.0小時。在減壓下移除溶劑。藉由急驟層析純化所得殘餘物(矽膠，梯度乙酸乙酯/二氯甲烷經20分鐘自30%至85%，40 g管柱)以提供標題化合物(1.0 g, 1.08 mmol)。MS (m/z): 924.4 (M+1), 922.4 (M-1)。

[2-(2-((3E)-4-[3-甲基-4-((5-(丙-2-基)-3-[(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基)甲基)苄基]丁-3-烯-1-基)-2,9-二氮雜螺[5.5]十一-9-基)-2-側氧基乙基]胺基甲酸第三丁基酯之替代合成。

方案3步驟C：注意用於此轉化之起始材料批次係約64%純(使用HPLC UV吸光度所量測)。用2-((3E)-4-[3-甲基-4-((5-(丙-2-基)-3-[(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基)甲基)苄基]丁-3-烯-1-基)-2,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-甲酸第三丁基酯(來自製備9；6.70 g, 7.73毫莫耳)、二氯甲烷(40.00 mL)及氯化氫(4M於二噁烷中；9.66 mL, 38.64毫莫耳)裝填燒瓶。將混合物於環境溫度下攪拌3小時。在減壓下移除溶劑以提供4-{4-[(1E)-4-(2,9-二氮雜螺[5.5]十一-2-基)丁-1-烯-1-基]-2-甲基苄基}-5-(丙-2-基)-1H-吡啶-3-基-2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖苷二鹽酸鹽。向其添加二氯甲烷(32.50 mL)並隨後添加三乙胺(5.39 mL, 38.70毫莫耳)。將混合物攪拌以得到乳狀懸浮液。用N-α-T-BOC-甘胺酸(1.63 g, 9.29毫莫耳)、隨後二氯甲烷(32.50 mL)並隨後1,1'-羰基二咪唑(1.57 g, 9.67毫莫耳)裝填第二燒瓶。將混合物攪拌15分鐘。將甘胺酸混合物隨後添加至胺混合物，並將反應迅速攪拌15分鐘。添加飽和NaHCO₃水溶液(25 mL)並將混合物攪拌5分鐘。分離各相並用二氯甲烷(25 mL)萃取水相。有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾，並濃縮。藉由急驟管柱層析用於異己烷中之40%至100%乙酸乙酯溶析來純化殘餘物，隨後藉由反相(C18)急驟管柱層析用於水及乙腈中之10 mM碳酸氫銨溶析來進一步純化，以提供標題化合物(3 g, 42%產率)。質譜(m/z): 924.4 (M+1)。

製備 12

4-(4-((1E)-4-[9-(胺基乙醯基)-2,9-二氮雜螺[5.5]十一-2-基]丁-1-烯-1-基]-2-甲基苄基)-5-(丙-2-基)-1H-吡啶-3-基)-2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖苷二鹽酸鹽。



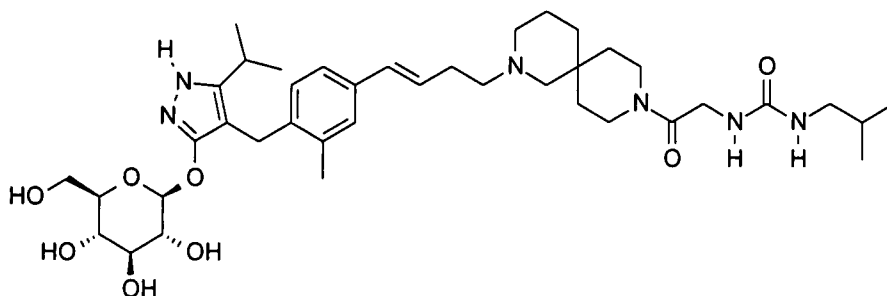
方案3步驟D：將氯化氫(於1,4-二噁烷中之4.0 M溶液；1.35 mL, 5.4 mmol)添加至於二氯甲烷(10 mL)中之[2-(2-((3E)-4-[3-甲基-4-((5-(丙-2-基)-3-[(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基)甲基)苄基]丁-3-烯-1-基)-2,9-二氮雜螺[5.5]十一-9-基)-2-側氧基乙基]胺基甲酸第三丁基酯(1.0 g, 1.08 mmol)之溶液中。於室溫下2小時後，於減壓下濃縮以移除溶劑以提供呈固體之標題化合物(950 mg, 1.06 mmol)。MS (m/z): 824.4 (M+1)。

4-(4-((1E)-4-[9-(胺基乙醯基)-2,9-二氮雜螺[5.5]十一-2-基]丁-1-烯-1-基]-2-甲基苄基)-5-(丙-2-基)-1H-吡啶-3-基)-2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖苷二鹽酸鹽之替代合成。

方案3步驟D：將[2-(2-((3E)-4-[3-甲基-4-((5-(丙-2-基)-3-[(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-1H-吡啶-4-基)甲基)苄基]丁-3-烯-1-基)-2,9-二氮雜螺[5.5]十一-9-基)-2-側氧基乙基]胺基甲酸第三丁基酯(12.10 g, 13.09毫莫耳)、二氯甲烷(121.00 mL)及氯化氫(4M於1,4-二噁烷中；16.37 mL, 65.47毫莫耳)之混合物在環境溫度下攪拌4小時。將混合物在減壓下濃縮以提供標題化合物(11.70 g; 99.6%產率)。質譜(m/z): 824 (M+1, 游離鹼)。

實例1

1-(2-{2-[(3E)-4-(4-{[3-(β-D-吡喃葡萄糖基氧基)-5-(丙-2-基)-1H-吡啶-4-基]甲基}-3-甲基苄基)丁-3-烯-1-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一-9-基}-2-側氧基乙基)-3-(2-甲基丙基)脲。



方案3步驟E：將異氰酸異丁酯(77 mg, 0.78 mmol)添加至於二氯甲烷(1.0 ml)中之4-(4-{(1E)-4-[9-(胺基乙醯基)-2,9-二氮雜螺[5.5]十一-2-基]丁-1-烯-1-基]-2-甲基苄基}-5-(丙-2-基)-1H-吡啶-3-基)-2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖苷二鹽酸鹽(350 mg, 0.39 mmol)及二異丙基乙基胺(302 mg, 2.34 mmol)之溶液中。於室溫下30分鐘後，在減壓下濃縮至乾燥。於室溫下用2.0 M NH₃/甲醇(1.0 mL)處理殘餘物3小時，在減壓下移除溶劑。藉由製備型HPLC方法純化所得殘餘物：高pH；29% B達4分鐘，以85 mL/min經5分鐘29%至44% B，使用30 x75 mm, 5 um C18XBridge ODB管柱，溶劑A - H₂O w NH₄HCO₃於pH 10下，溶劑B - 乙腈，以獲得呈固體之標題化合物(134 mg, 0.18 mmol)。MS (m/z): 755.2 (M+1), 753.2 (M-1)。

¹H NMR (400.31 MHz, CD₃OD): 7.10 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, J=1.3, 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 6.36 (d, J= 15.6 Hz, 1H), 6.16 (dt, J= 15.6, 6.5 Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 3.96 (d, J= 16.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J= 16.4 Hz, 1H), 3.80 (d, J=12.4 Hz 1H), 3.71 (d, J=17.0 Hz, 1H), 3.68 (d, J=17.0 Hz, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.60-3.43 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 6H), 2.93 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.47-2.22

(m, 8H), 2.30 (s, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.66-1.32 (m, 8H), 1.11 (d, J= 7.0 Hz, 3H), 1.1 (d, J= 7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J= 6.7 Hz, 6H)。

1-(2-{2-[(3E)-4-(4-{[3-(β-D-吡喃葡萄糖基氧基)-5-(丙-2-基)-1H-吡啶-4-基]甲基}-3-甲基苄基)丁-3-烯-1-基]-2,9-二氮雜螺[5.5]十一-9-基}-2-側氧基乙基)-3-(2-甲基丙基)脲之替代合成。

方案3步驟E：將於二氫甲烷(33 mL)中之4-(4-[(1E)-4-[9-(胺基乙醯基)-2,9-二氮雜螺[5.5]十一-2-基]丁-1-烯-1-基]-2-甲基苄基)-5-(丙-2-基)-1H-吡啶-3-基2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-吡喃葡萄糖苷二鹽酸鹽(11.70 g; 13.04毫莫耳)與二異丙基乙基胺(13.65 mL; 78.27毫莫耳)之混合物攪拌10分鐘以溶解。將混合物冷卻至5°C並經5分鐘逐滴添加異氰酸異丁酯(2.59 g, 26.09毫莫耳)。當加成完成時移除冷卻浴。15分鐘後，在減壓下濃縮混合物。將殘餘物用氨(2M於甲醇中; 35.00 mL, 70.00毫莫耳)處理並在環境溫度下攪拌1.5小時。再次添加氨(2M於甲醇中; 35.00 mL, 70.00毫莫耳)並將反應攪拌過夜。將混合物加熱至40°C並添加氨(2M於甲醇中; 35.00 mL, 70.00毫莫耳)。將混合物攪拌160分鐘，並隨後濃縮。藉由反相(C18)急驟管柱層析用於水：乙腈中之20:80至80:20 10mM碳酸氫銨溶析來純化殘餘物，以得到標題化合物(6.686 g, 68%產率)。質譜(m/z): 755.5 (M+1)。

鈉依賴性葡萄糖轉運蛋白1 (SGLT1)及SGLT2分析

編碼人類 SGLT1 (*slc5a1*, NM_000343)、人類 SGLT2 (*slc5a2*, NM_003041)及小鼠 SGLT1 (*slc5a1*, NM_019810.4)之cDNA分別購自 Openbiosystems、Invitrogen 與 Openbiosystems。將cDNA選殖至pcDNA3.1+中用於哺乳動物表現，並使用標準哺乳動物轉染程序穩定轉染至中國倉鼠卵巢(CHO)-K1細胞中。基於對新黴素(遺傳黴素(Geneticin), Invitrogen)之抗性以及在¹⁴C-α-甲基-D-吡喃葡萄糖苷(¹⁴C-AMG)攝取分析(參見下文)中之活性選擇每一過表現細胞系之SGLT-表

現亞純系。使用標準細胞培養技術維持穩定表現SGLT之細胞。

SGLT活性係如下在上述細胞系中量測為鈉依賴性¹⁴C-AMG攝取。將含有30,000個細胞之100 μ L培養基接種至96-孔BioCoat聚-D-離胺酸板(Becton Dickson)之每一孔，並在37°C下培養過夜。抽吸培養基，並將細胞用200 μ L之反應緩衝液(140 mM NaCl、2 mM KCl、1 mM CaCl₂、MgCl₂及14 mM N-2-羥乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸(Hepes)，pH 7.5)洗滌兩次。將過量緩衝液輕拍至紙巾上。將35 μ L反應緩衝液添加至每一孔。將5 μ L於反應緩衝液中且含有不同濃度之測試化合物或不含化合物作為對照之10%二甲基亞砷(DMSO)分配至每個孔中。藉由添加10 μ L於反應緩衝液中之¹⁴C-AMG以使得最終濃度為4 μ M來引發反應。將板在37°C下培育125分鐘。藉由抽吸掉反應緩衝液來終止反應並隨後用200 μ L冰冷反應緩衝液洗滌三次。實施手動抽吸以確保完全移除反應緩衝液。將10 μ L 0.1 N NaOH添加至每一孔並隨後添加100 μ L 閃爍混合劑(PerkinElmer)。混合後，在MicroBeta (PerkinElmer)中計數板中之閃爍信號。使用ActivityBase (ID Business Solution)將10-劑量反應曲線擬合至經驗四參數模型以測定半最大抑制之抑制劑濃度(IC₅₀)。

表1：實例1對抗SGLT1與SGLT2之活體外效能

測試化合物	人類SGLT1 IC ₅₀ , nM	人類SGLT2 IC ₅₀ , nM	小鼠SGLT1 IC ₅₀ , nM
實例1	17.3 ± 16.2 (n=5)	171 ± 26 (n=5)	7.3 ± 2.9 (n=5)

表1中之數據顯示實例1之化合物在活體外抑制人類及小鼠SGLT1，而且在活體外對人類及小鼠SGLT1比對人類SGLT2更有效。

在經口葡萄糖耐受測試(OGTT)中之葡萄糖降低效應

藉由添加1%羥乙基纖維素、0.25% Tween® 80 w/消泡劑0.05%之媒劑至經預稱重測試化合物來調配測試化合物，以製備1mg/ml溶液。

將混合物探針聲處理約1分鐘。添加攪拌棒，並在整個配料期間將所得懸浮液連續攪拌。

將單獨飼養之C57Bl/6小鼠稱重，且體重用以確定研究組(n=5)，在26 g -30 g之工作範圍內。分組之後，藉由於測試日之前的下午晚些時候移除進食使所有小鼠禁食過夜。同時，兩組小鼠經口管飼10 ml/kg測試化合物製劑或媒劑。動物間隔30秒投藥。該等小鼠用以顯示於OGTT中18小時後之化合物效應。次日早上，使用如前一天之相同方案將剩餘小鼠稱重並經口管飼。

在每一各別化合物治療開始後5小時、8小時及18小時時，取得基線血樣用於量測葡萄糖(自第一動物，經由剪尾巴)。隨後動物立即以3 g/kg之口服劑量給予50%右旋糖(Hospira®)。藉由尾部靜脈精確間隔30秒取得血樣用於葡萄糖，以便於右旋糖劑量後在每一動物中於20分鐘、40分鐘、60分鐘及120分鐘時收集血液。

表2.於OGTT中之葡萄糖降低效應。

經口葡萄糖耐受測試結果 平均值 ± SE						
1因子ANOVA/ Dunnett's *p<0.05, **p<0.01, 與媒劑相比						
	媒劑 在投藥 後5小時	實例1 10 mg/kg 在投藥後 5小時	媒劑 在投藥 後8小時	實例1 10 mg/kg 在投藥後 8小時	媒劑 在投藥後 18小時	實例1 10 mg/kg 在投藥後 18小時
葡萄糖(mg/dl)						
0分鐘	74.5 ± 1.54	75.9 ± 3.21	75.0 ± 6.48	75.5 ± 4.42	69.7 ± 3.42	78.7 ± 8.81
20分鐘	232.3 ± 13.51	124.7 ± 7.66**	296.9 ± 26.4	142.4 ± 7.4**	282.3 ± 12.8	196.0 ± 16.6**
40分鐘	189.5 ± 12.4	139.2 ± 7.69**	240.0 ± 15.1	168.1 ± 8.37**	241.6 ± 17.9	216.1 ± 15.0

60分鐘	176.5 ± 14.8	133.2 ± 6.24**	183.1 ± 12.9	171.2 ± 10.1	163.3 ± 9.77	188.7 ± 13.8
120分鐘	104.1 ± 8.57	108.7 ± 4.93	109.7 ± 3.89	113.6 ± 4.25	102.5 ± 3.57	110.3 ± 5.74
基線經調 整之AUC	6475 ± 168	2815 ± 194**	8819 ± 668	4147 ± 456**	8626 ± 565	6194 ± 406*
葡萄糖(mg/dl)						
葡 萄 糖 Cmax	232.3 ± 13.5	140.2 ± 7.48**	296.9 ± 26.4	175.1 ± 9.3**	283.2 ± 13.1	216.1 ± 15.0*
時間(分鐘)						
葡 萄 糖 Tmax	20 ± 0.0	56 ± 16	20 ± 0.0	52 ± 4.9**	24 ± 4.0	44 ± 4.0*

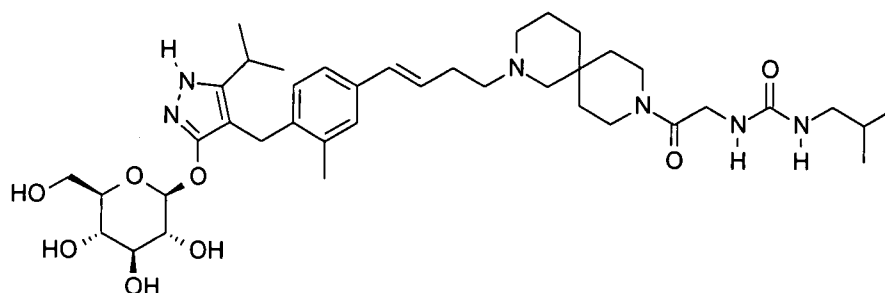
如表1所示，當在投與實例1之化合物5小時、8小時或18小時後將50%右旋糖之口服丸劑(Hospira®)給予正常血糖C57Bl/6小鼠時，實例1之化合物使得葡萄糖偏離下降。實例1亦顯示於所有三個OGTT期間基線經調整之葡萄糖曲線下面積(AUC)中之劑量依賴性下降。此外，實例1使在所有三個OGTT期間之平均最高血漿葡萄糖濃度(Cmax)下降，同時使葡萄糖達到最高濃度所用之平均時間(Tmax)增加。

【符號說明】

無

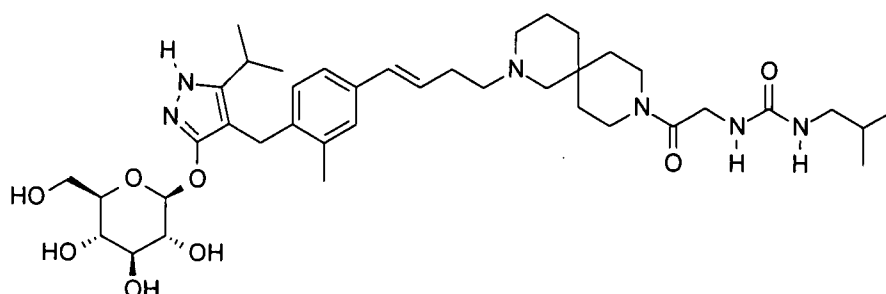
申請專利範圍

1. 一種下式之化合物，



或其醫藥上可接受之鹽。

2. 如請求項1之化合物，其係：



3. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於療法中。
4. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於糖尿病之治療中。
5. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於1型糖尿病之治療中。
6. 如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽，其係用於2型糖尿病之治療中。
7. 一種如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用於製造用於治療糖尿病之藥劑。
8. 一種如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用於製造用於治療1型糖尿病之藥劑。

9. 一種如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用於製造用於治療2型糖尿病之藥劑。
10. 一種醫藥組合物，其包括如請求項1或2之化合物或其醫藥上可接受之鹽與一或多種醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之組合。