

# 發明專利說明書 200526679

(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：93125661

※ 申請日期：93826

※IPC 分類：C07H 17/02,

A61K 31/7056

A61P 3/10

## 一、發明名稱：(中文/英文)

葡萄糖吡喃糖基氧-吡唑，含彼等化合物之藥物，其用途及其製備方法

GLUCOPYRANOSYLOXY-PYRAZOLES, MEDICAMENTS

CONTAINING SUCH COMPOUNDS, THEIR USE AND PROCESS FOR

THEIR MANUFACTURE

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

漢茲 哈蒙 博士

DR. HAMMANN, HEINZ

德爾特 羅登 博士

DR. LAUDIEN, DIETER

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街 173 號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 法蘭克 辛梅爾斯貝奇  
HIMMELSBACH, FRANK
2. 彼德 艾克爾曼  
EICKELMANN, PETER
3. 里歐 湯瑪斯  
THOMAS, LEO
4. 愛德華 里恩 巴紹米恩  
BARSOUMIAN, EDWARD LEON

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY
4. 美國 U.S.A.

#### 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. 德國；2003 年 08 月 26 日；10339549.0

2. 德國；2003 年 12 月 18 日；10359960.6

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

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】

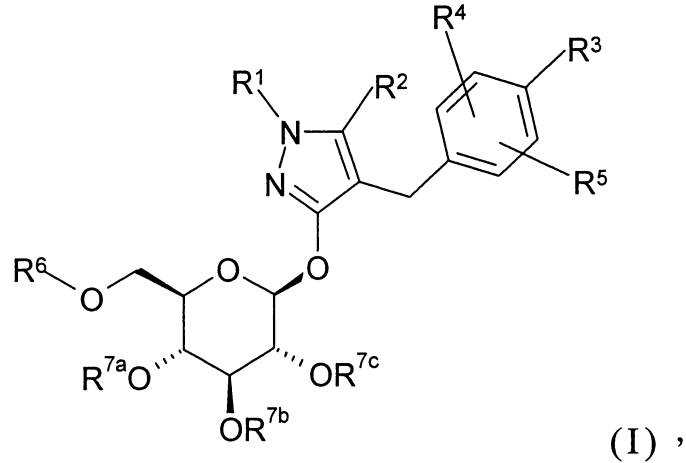
不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於通式I之葡糖吡喃糖基氧-吡唑：



其中基團  $R^1$  至  $R^6$  及  $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$  於下文中定義，該等化合物包括其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽。本發明亦係關於含有本發明之式I之化合物的醫藥組合物以及本發明之化合物製備用於治療新陳代謝失調症之醫藥組合物的用途。製備根據本發明之醫藥組合物及化合物之方法亦為本發明之目標。

### 【先前技術】

在文獻中提出將對鈉依賴性葡萄糖協同轉運體 SGLT2 具有抑制效應之化合物用於治療疾病，尤其是糖尿病。

自己公開之國際專利申請案 WO 02/36602、WO 02/088157、WO 01/16147、WO 02/053573、WO 02/068439、WO 02/068440 及 WO 02/098893 已知葡糖吡喃糖基氧-吡唑衍生物及其製備方法及其作為協同轉運體 SGLT2 抑制劑之可能活性。

### 【發明內容】

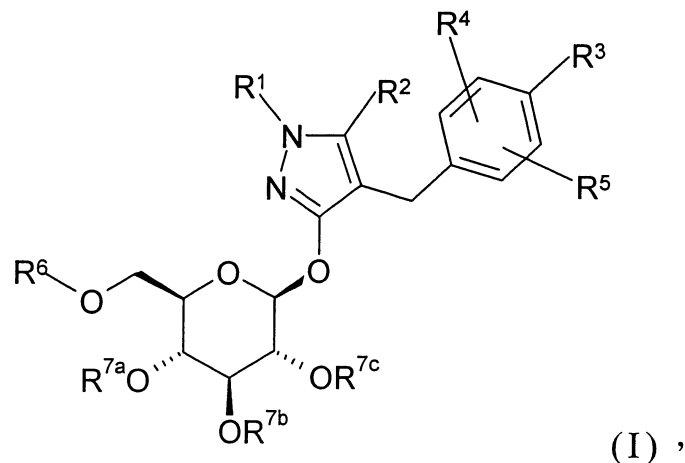
本發明之目的為尋找新穎葡糖吡喃糖基氧-吡唑衍生物，尤其為彼等與關於鈉依賴性葡萄糖協同轉運體SGLT(尤其為SGLT2)反應之物質。本發明之進一步目的為發現與已知、結構上相似之葡糖吡喃糖基氧-吡唑相比對活體外及/或活體內鈉依賴性葡萄糖協同轉運體SGLT2具有提高之抑制作用及/或具有更優良藥理學特性之葡糖吡喃糖基氧-吡唑衍生物。

本發明之進一步目的為提供適於預防及/或治療新陳代謝失調症、尤其為糖尿病之新穎醫藥組合物。

本發明亦著手於提供一種製備根據本發明之化合物之方法。

本發明之其它目的對於熟悉此項技術者而言直接自前述及下文之備註將變得顯而易見。

在第一態樣中，本發明係關於通式I之葡糖吡喃糖基氧-吡唑：



其中

$R^1$  表示  $C_{3-6}$  炔基、四氫吡喃-3-基、四氫吡喃-3-基、四氫吡喃-4-基、四氫吡喃基- $C_{1-3}$  烷基、四氫吡喃基- $C_{1-3}$

烷基、吡咯啉-3-基、六氫吡啉-3-基、六氫吡啉-4-基，或

吡咯啉-3-基、六氫吡啉-3-基或六氫吡啉-4-基，而在後三個基團中氮原子可經下列基團取代：C<sub>1-4</sub>烷基、甲醯基、C<sub>1-4</sub>烷基羰基、C<sub>1-4</sub>烷基磺醯基、氰基、胺基羰基、(C<sub>1-4</sub>烷基)-胺基羰基、二(C<sub>1-4</sub>烷基)-胺基羰基或(C<sub>1-4</sub>烷基)-氧羰基，或者

若 R<sup>3</sup>

(a) 選自群 A 之定義之一者；或

(b) 連同 R<sup>4</sup> 表示二氟亞甲基二氧；或

(c) 表示 C<sub>3-6</sub> 環烷基-氧或 C<sub>3-6</sub> 亞環烷基-甲基，且

同時 R<sup>4</sup> 表示氟、氯、溴、C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基或經 1 至 3 個氟原子取代之甲基或甲氧基；

則 R<sup>1</sup> 亦可代表氫、C<sub>1-6</sub> 烷基、經 1 至 3 個氟原子取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基、經羥基或 C<sub>1-3</sub> 烷氧基取代之 C<sub>2-4</sub> 烷基，或 C<sub>3-6</sub> 烯基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基-C<sub>1-3</sub> 烷基、芳基或芳基-C<sub>1-3</sub> 烷基，且

R<sup>2</sup> 表示 C<sub>1-4</sub> 烷基、經 1 至 3 個氟原子取代之 C<sub>1-4</sub> 烷基、或 C<sub>3-6</sub> 環烷基，且

R<sup>3</sup> 表示氫、氟、氯、溴、碘、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、C<sub>3-6</sub> 亞環烷基甲基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>3-6</sub> 環烷基-氧、C<sub>3-6</sub> 環烷基-C<sub>1-3</sub> 烷氧基、芳基、芳基-C<sub>1-3</sub> 烷基、雜芳基、雜芳基-C<sub>1-3</sub> 烷基、芳氧基、芳基-C<sub>1-3</sub> 烷基-氧、經 1 至 3 個氟原子取代之甲基或甲氧

基、經1至5個氟原子取代之 $C_{2-4}$ 烷基或 $C_{2-4}$ 烷氧基、經  
 氟基取代之 $C_{1-4}$ 烷基、經羰基或 $C_{1-3}$ 烷氧基取代之 $C_{1-4}$   
 烷基，或氟基、羧基、 $C_{1-3}$ 烷氧基羰基、胺基羰基、  
 ( $C_{1-3}$ 烷基胺基)羰基、二( $C_{1-3}$ 烷基)胺基羰基、吡咯啉  
 -1-基羰基、六氫吡啶-1-基羰基、嗎啉-4-基羰基、哌  
 嗪-1-基-羰基、4-( $C_{1-3}$ 烷基)-哌嗪-1-基羰基、硝基、  
 胺基、 $C_{1-3}$ 烷基胺基、二( $C_{1-3}$ -烷基)胺基、( $C_{1-4}$ 烷基)羰  
 基胺基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、芳  
 基- $C_{1-3}$ 烷基磺醯基胺基、 $C_{1-4}$ 烷基硫烷基、 $C_{1-4}$ 烷基亞  
 磺醯基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、芳基次磺醯基  
 (arylsulphenyl)、芳基亞磺醯基或芳基磺醯基，或  
 具有選自群A之含義，且

$R^4$ 及 $R^5$ 可相同或不同，它們代表氫、氟、氯、溴、 $C_{1-3}$ 烷基、  
 $C_{1-3}$ 烷氧基、經1至3個氟原子取代之甲基或甲氧基，或  
 $R^3$ 連同 $R^4$ 若結合於相鄰碳原子則亦可代表直鏈 $C_{3-5}$ 伸烷  
 基、亞甲基二氧或二氟亞甲基二氧橋，且

$R^6$ 、 $R^{7a}$ 、

$R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 個別係具有選自下列群組之含義：氫、( $C_{1-18}$ 烷基)  
 羰基、( $C_{1-18}$ 烷基)氧羰基、芳基-羰基及芳基-( $C_{1-3}$ 烷  
 基)-羰基，

A 係選自由下列基團組成之群：四氫呋喃-3-基氧、四氫  
 吡喃-3-基氧、四氫吡喃-4-基氧、四氫呋喃基- $C_{1-3}$ 烷  
 氧基、四氫吡喃基- $C_{1-3}$ 烷氧基、吡咯啉-3-基氧、六氫  
 吡啶-3-基氧、六氫吡啶-4-基氧基團，及

吡咯啉-3-基氧、六氫吡啉-3-基氧及六氫吡啉-4-基氧，而後三個基團中氮原子可經下列基團取代： $C_{1-4}$ 烷基、甲醯基、 $C_{1-4}$ 烷基-羰基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、氰基、胺基羰基、( $C_{1-4}$ 烷基)-胺基羰基、二( $C_{1-4}$ 烷基)-胺基羰基或( $C_{1-4}$ 烷基)-氧羰基，

同時於上述基團之定義中提及之芳基意指可個別經 $R_h$ 單取代或二取代之苯基或萘基，而該等取代基可相同或不同且 $R_h$ 表示氟、氯、溴、碘、 $C_{1-3}$ 烷基、二氟甲基、三氟甲基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或氰基，

於上述基團之定義中提及之雜芳基意指吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啉基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、喹啉基或異喹啉基，

或者吡咯基、呋喃基、噻吩基或吡啉基，其中一或兩個次甲基(methylene)係由氮原子來置換，

或者吡嗪基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、喹啉基或異喹啉基，其中一至三個次甲基係由氮原子來置換，

同時上述雜芳基可經 $R_h$ 單取代或二取代，而該等取代基可相同或不同且 $R_h$ 如上文所定義，

同時除非另作說明，否則上述烷基可為直鏈或支鏈，

其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽，特別是其生理學上可接受之鹽。

通式I之根據本發明之化合物及其生理學上可接受之鹽具有很有價值之藥理學特性，尤其對鈉依賴性葡萄糖協同轉運體SGLT、尤其為SGLT2具有抑制作用。此外根據本發



明之化合物可具有對鈉依賴性葡萄糖協同轉運體 SGLT1 之抑制作用。與對 SGLT1 之可能抑制作用相比，根據本發明之化合物較佳選擇性抑制 SGLT2。

本發明亦係關於根據本發明之化合物與無機酸或有機酸形成之生理學上可接受之鹽。

因此，本發明亦係關於根據本發明之化合物(包括其生理學上可接受之鹽)作為醫藥組合物之用途。

本發明亦係關於醫藥組合物，其含有至少一種根據本發明之化合物或根據本發明之生理學上可接受之鹽，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

本發明之進一步目標為至少一種根據本發明之化合物或該化合物之生理學上可接受之鹽製備適於治療或預防可藉由抑制鈉依賴性葡萄糖協同轉運體 SGLT、尤其為 SGLT2 來影響之疾病或病症的醫藥組合物之用途。

本發明亦係關於至少一種根據本發明之化合物製備適於治療新陳代謝失調症之醫藥組合物的用途。

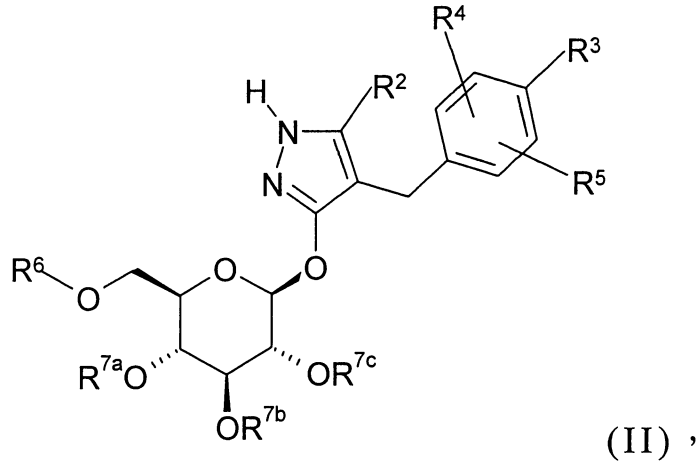
本發明亦係關於至少一種根據本發明之化合物製備用於抑制鈉依賴性葡萄糖協同轉運體 SGLT、尤其為 SGLT2 之醫藥組合物的用途。

本發明係進一步關於製備根據本發明之醫藥組合物之方法，其特徵在於藉由非化學方法將根據本發明之化合物併入一或多種惰性載劑及/或稀釋劑中。

本發明亦係關於一種製備通式 I 之根據本發明之化合物的方法，其特徵在於：

a) 為製備通式 I 之化合物，其中  $R^1$  如前文所定義，但不表示氫，

使以下通式之化合物：



其中

$R^2$  至  $R^6$  及  $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$  如上文所定義，該化合物與以下通式之化合物反應，

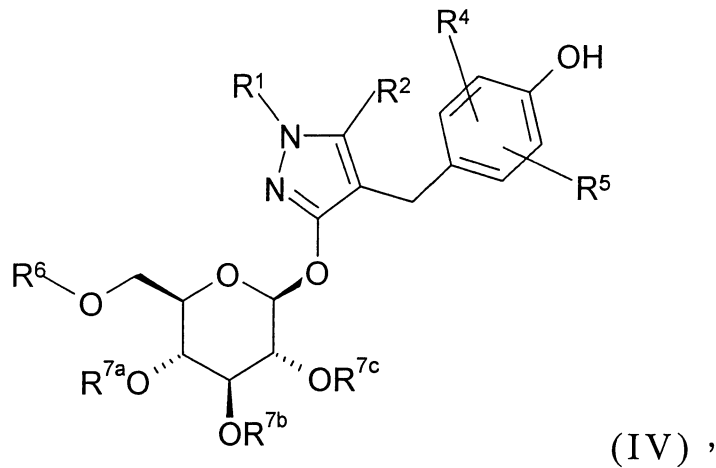


其中

$R^{1'}$  具有前文中給予  $R^1$  之含義，但不表示氫原子，且  $Z^1$  表示脫離基，或

b) 為製備通式 I 之化合物，其中  $R^3$  表示視情況經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  環烷基-氧、 $C_{3-5}$  環烷基- $C_{1-3}$  烷氧基或選自如前文所定義之群 A 之含義，

以下通式之化合物：



其中

$R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^4$ 至 $R^6$ 以及 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 如前文所定義，該化合物與以下通式之化合物反應，



其中

$R^{3'}$ 表示視情況經取代之 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 環烷基-氧、 $C_{3-5}$ 環烷基- $C_{1-3}$ 烷氧基或選自如上文所定義之群A之含義，且 $Z^2$ 表示脫離基，較佳為鹵素原子，例如氯或溴原子；磺醯基氧基團，例如甲磺醯基氧或對甲苯磺醯基氧基團或羧基，且

在進行過步驟a)或b)後，若須要則可藉由醯化作用將如此獲得之通式I化合物(其中 $R^6$ 表示氫原子)轉化為通式I之相應醯基化合物，及/或

若必要則可再次分解上述反應期間所使用之保護基團，及/或

若須要則可將如此獲得之通式I化合物分離為其立體異構體及/或

將如此獲得之通式I化合物轉化為其鹽，尤其為醫藥用途

而轉化為其生理學上可接受之鹽。

### 【實施方式】

除非另有說明，否則該等基團、殘基及取代基，尤其為  $R^1$  至  $R^6$  及  $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$  如上文及下文所定義。

若在化合物中殘基、取代基或基團出現數次，其可具有相同或不同含義。

例如在基團  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$  中，上文及下文中所用術語芳基較佳表示苯基。根據一般定義且除非另有說明，否則芳基、尤其為苯基可經相同或不同之基團  $R_h$  單取代或二取代。

在本發明之第一實施例中根據本發明之化合物可藉由通式 I 來描述，其中

$R^1$  表示  $C_{3-6}$  炔基、四氫呋喃-3-基、四氫吡喃-3-基、四氫吡喃-4-基、四氫呋喃基- $C_{1-3}$  烷基、四氫吡喃基- $C_{1-3}$  烷基、吡咯啉-3-基、六氫吡啶-3-基、六氫吡啶-4-基，或

吡咯啉-3-基、六氫吡啶-3-基或六氫吡啶-4-基，而在後三個基團中氮原子可經下列基團取代： $C_{1-4}$  烷基、甲醯基、 $C_{1-4}$  烷基-羰基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、氰基、胺基羰基、( $C_{1-4}$  烷基)-胺基羰基、二( $C_{1-4}$  烷基)-胺基羰基或 ( $C_{1-4}$  烷基)-氧羰基，且

其它基團  $R^2$  至  $R^6$  及  $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$  如上文所定義，

該等化合物包括其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽。

根據此實施例基團  $R^1$  之較佳含義為：2-丙炔-1-基、2-丁炔-1-基、四氫呋喃-3-基、四氫吡喃-3-基、四氫吡喃-4-基、四氫呋喃基甲基及四氫吡喃基甲基。尤其最佳含義為：2-丙炔-1-基、2-丁炔-1-基、四氫呋喃-3-基、四氫吡喃-4基及四氫呋喃-2-基甲基。

根據此實施例基團  $R^3$  之較佳含義為：氫、氟、氯、甲基、乙基、異丙基、第三丁基、2-氟基-2-丙基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、環丁基、環戊基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基、環丙基-氧、環丁基-氧、環戊基-氧、四氫呋喃-3-基氧、四氫吡喃-3-基氧、四氫吡喃-4-基氧、四氫呋喃基甲基氧、四氫吡喃基甲基氧、甲基硫烷基、2-甲基-1-丙烯-1-基、環亞丙基甲基、乙炔基、苯基、氟苯基、吡啶基及甲基噻唑基。尤其最佳含義為：氟、氯、甲基、乙基、異丙基、第三丁基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、環丁基、環戊基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基，尤其為乙基。

根據此第一實施例基團  $R^4$  之較佳含義為氫及氟，尤其為氫。

在本發明之第二實施例中根據本發明之化合物可藉由通式 I 來描述，其中

- $R^1$  表示氫、 $C_{1-6}$  烷基、  
 經 1 至 3 個氟原子取代之  $C_{1-4}$  烷基、  
 經羥基或  $C_{1-3}$  烷氧基取代之  $C_{2-4}$  烷基、

$C_{3-6}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-3}$ 烷基、芳基或芳基- $C_{1-3}$ 烷基，且

$R^3$  係選自由下列基團組成之群A：四氫呋喃-3-基氧、四氫吡喃-3-基氧、四氫吡喃-4-基氧、四氫呋喃基- $C_{1-3}$ 烷氧基、四氫吡喃基- $C_{1-3}$ 烷氧基、吡咯啉-3-基氧、六氫吡啉-3-基氧、六氫吡啉-4-基氧基團，及吡咯啉-3-基氧、六氫吡啉-3-基氧及六氫吡啉-4-基氧，而在後三個基團中氮原子可經下列基團取代： $C_{1-4}$ 烷基、甲醯基、 $C_{1-4}$ 烷基羰基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、氰基、胺基羰基、( $C_{1-4}$ 烷基)-胺基羰基、二( $C_{1-4}$ 烷基)-胺基羰基或( $C_{1-4}$ 烷基)-氧羰基，且

其它基團，尤其為 $R^2$ 及 $R^4$ 至 $R^6$ 及 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 如上文所定義，

該等化合物包括其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽。

根據此實施例基團 $R^1$ 之較佳含義為 $C_{1-6}$ 烷基、經1至3個氟原子取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基及 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-3}$ 烷基，尤其為可經1至3個氟原子取代之 $C_{1-4}$ -烷基，最佳為甲基、乙基、丙基或丁基，尤其最佳為異丙基。

根據此實施例基團 $R^3$ 之較佳含義為四氫呋喃-3-基氧、四氫吡喃-3-基氧、四氫吡喃-4-基氧、四氫呋喃基甲基氧及四氫吡喃基甲基氧。

根據第二實施例基團 $R^4$ 之較佳含義為氫及氟，尤其為氫。

根據本發明之第三實施例根據本發明之化合物可藉由通

式I來描述，其中

$R^1$  表示氫、 $C_{1-6}$ 烷基、

經1至3個氟原子取代之 $C_{1-4}$ 烷基、

經羥基或 $C_{1-3}$ 烷氧基取代之 $C_{2-4}$ 烷基、

$C_{3-6}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-3}$ 烷基、芳基或芳基- $C_{1-3}$ 烷基，且

結合於相鄰碳原子之 $R^3$ 連同 $R^4$ 表示二氟亞甲基二氧橋，且

其它基團，尤其為 $R^2$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 以及 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 如前文定義，

該等化合物包括其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽。

根據此實施例基團 $R^1$ 之較佳含義為 $C_{1-6}$ 烷基、經由1至3個氟原子取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基及 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-3}$ 烷基，尤其為可經由1至3個氟原子取代之 $C_{1-4}$ 烷基，尤其較佳為甲基、乙基、丙基或丁基，尤其最佳為異丙基。

在本發明之第四實施例中根據本發明之化合物可藉由通式I來描述，其中

$R^1$  表示氫、 $C_{1-6}$ 烷基、

經由1至3個氟原子取代之 $C_{1-4}$ 烷基、

經由羥基或 $C_{1-3}$ 烷氧基取代之 $C_{2-4}$ 烷基、

$C_{3-6}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-3}$ 烷基、芳基或芳基- $C_{1-3}$ 烷基，且

$R^3$  表示 $C_{3-6}$ 環烷基-氧，且

$R^4$  表示氟、氯、溴、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基或者經1至3個氟原子取代之甲基或甲氧基，且

其它基團，尤其為 $R^2$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 以及 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 如前文所定義，

該等化合物包括其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽。

根據此實施例基團 $R^1$ 之較佳含義為 $C_{1-6}$ 烷基、經1至3個氟原子取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基及 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-3}$ 烷基，尤其為可經由1至3個氟原子取代之 $C_{1-4}$ 烷基，尤其較佳為甲基、乙基、丙基或丁基，尤其最佳為異丙基。

根據此實施例基團 $R^3$ 之較佳含義為環丙基氧、環丁基氧及環戊基氧。

根據此實施例基團 $R^4$ 之較佳含義為氟、氯、溴、甲基、三氟甲基、甲氧基及三氟甲氧基，尤其為氟。

在本發明之第五實施例中根據本發明之化合物可藉由通式I來描述，其中

$R^1$  表示氫、 $C_{1-6}$ 烷基、  
 經1至3個氟原子取代之 $C_{1-4}$ 烷基、  
 經羰基或 $C_{1-3}$ 烷氧基取代之 $C_{2-4}$ 烷基、  
 $C_{3-6}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 環烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-3}$ 烷基、芳基或芳基- $C_{1-3}$ 烷基，且

$R^3$  表示 $C_{3-6}$ 亞環烷基-甲基，且

$R^4$  表示氟、氯、溴、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基或者經1至3個氟原子取代之甲基或甲氧基，且



其它基團，尤其為 $R^2$ 、 $R^5$ 及 $R^6$ 及 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 如前文所定義，

該等化合物包括其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽。

根據此實施例基團 $R^1$ 之較佳含義為 $C_{1-6}$ 烷基、經1至3個氟原子取代之 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 環烷基及 $C_{3-6}$ 環烷基- $C_{1-3}$ 烷基，尤其為可經由1至3個氟原子取代之 $C_{1-4}$ 烷基，尤其較佳為甲基、乙基、丙基或丁基，尤其最佳為異丙基。

根據此實施例基團 $R^3$ 之較佳含義為環亞丙基甲基。

根據此實施例基團 $R^4$ 之較佳含義為氟、氯、溴、甲基、三氟甲基、甲氧基及三氟甲氧基，尤其為氟。

下列備註係指式I之化合物，尤其為上文已提及之第一、第二、第三、第四及第五實施例。

若基團 $R^1$ 表示吡咯啉-3-基、六氫吡啶-3-基或六氫吡啶-4-基，則該氮原子較佳如詳細說明來進行取代。

根據上述實施例之替代，其它較佳化合物為彼等其中帶有取代基 $R^3$ 之苯基具有至少一個其它取代基 $R^4$ 及/或 $R^5$ (其不為氫)之化合物。根據此替代，尤其較佳之化合物為彼等具有取代基 $R^4$ (其為氟)之化合物。

$R^5$ 之較佳含義為氫及氟。

根據本發明之基團 $R^2$ 之較佳含義為甲基及三氟甲基，尤其為甲基。

根據本發明之基團 $R^6$ 較佳表示氫、( $C_{1-8}$ 烷基)羧基或 $C_{1-8}$ 烷基羧基，尤其為H或( $C_{1-6}$ 烷基)羧基，尤其較佳為

H、甲氧基羰基或乙氧基羰基。

取代基  $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$  個別較佳地代表氫或 ( $C_{1-18}$  烷基) 羰基，尤其氫或 ( $C_{1-8}$  烷基) 羰基，尤其較佳為氫、甲基羰基或乙基羰基。 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$  及  $R^{7c}$  最佳代表氫。

較佳為其中  $R^6$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$  及  $R^{7c}$  具有除氫以外根據本發明之含義 (例如  $C_{1-8}$  烷基羰基) 之式 I 化合物作為合成其中  $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$  及  $R^{7c}$  代表氫之式 I 化合物中間產物。

根據本發明較佳為該等通式 I 之化合物，其中

$R^1$  表示 2-丙炔-1-基、2-丁炔-1-基、四氫呋喃-3-基、四氫吡喃-3-基、四氫吡喃-4-基、四氫呋喃基甲基或四氫吡喃基甲基，或者

若  $R^3$

(a) 選自由四氫呋喃-3-基氧、四氫吡喃-3-基氧、四氫吡喃-4-基氧、四氫呋喃基甲基氧及四氫吡喃基甲基氧組成之群，或

(b) 連同  $R^4$  表示二氟亞甲基二氧橋，或

(c) 表示環丙基氧、環丁基氧、環戊基氧或環亞丙基甲基且  $R^4$  同時表示氟，

則  $R^1$  亦可代表異丙基，且

$R^2$  表示甲基或三氟甲基，

$R^3$  表示氫、氟、氯、甲基、乙基、異丙基、第三丁基、2-氟基-2-丙基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、環丁基、環戊基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基、環丙基-氧、

環丁基-氧、環戊基-氧、四氫呋喃-3-基氧、四氫吡喃-3-基氧、四氫吡喃-4-基氧、四氫呋喃基甲基氧、四氫吡喃基甲基氧、甲基硫烷基、2-甲基-1-丙烯-1-基、環亞丙基甲基、乙炔基、苯基、氟苯基、吡啶基及甲基噻唑基，且

$R^4$  表示氫或氟，或者

$R^3$  連同  $R^4$  若結合於相鄰碳原子則亦可代表 1,3-伸丙基、亞甲基二氧或二氟亞甲基二氧橋，且

$R^5$  表示氫且

$R^6$  表示氫、(C<sub>1-8</sub>烷基)氧羰基或 C<sub>1-8</sub>烷基羰基，其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽。

根據本發明尤其較佳為該等通式 I 之化合物，其中

$R^1$  表示 2-丙炔-1-基、2-丁炔-1-基、四氫呋喃-3-基、四氫吡喃-4-基或四氫呋喃-2-基甲基，或者

若  $R^3$

選自由四氫呋喃-3-基氧、四氫吡喃-4-基氧及四氫呋喃基甲基氧組成之群，

則  $R^1$  亦可代表異丙基，

$R^2$  表示甲基，

$R^3$  表示甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、四氫呋喃-3-基氧、四氫吡喃-4-基氧或四氫呋喃基甲基氧，

$R^4$  表示氫或氟，

$R^5$  表示氫且

$R^6$  表示氫、甲氧基羰基或乙氧基羰基，

其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽。

根據本發明尤其最佳為通式I之化合物，其中

$R^1$ 表示四氫呋喃-3-基或四氫吡喃-4-基，

$R^2$ 表示甲基，

$R^3$ 表示甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或二氟甲氧基，

$R^4$ 表示氫或氟，

$R^5$ 表示氫，

$R^6$ 表示氫、甲氧基羰基或乙氧基羰基且

$R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 及 $R^{7c}$ 代表氫，

其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽。

尤其較佳之通式I之化合物係選自以下群組：

(a)1-(2-丙炔-1-基)-3-( $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡啶

(b)1-(2-丙炔-1-基)-3-(6-O-甲氧基羰基- $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡啶

(c)1-((S)-四氫呋喃-3-基)-3-( $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡啶

(d)1-(四氫吡喃-4-基)-3-( $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡啶

(e)1-異丙基-3-( $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-[4-((S)-四氫呋喃-3-基氧)苄基]-5-甲基-1H-吡啶

(f)1-異丙基-3-( $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-[4-((R)-四氫呋喃-3-基氧)苄基]-5-甲基-1H-吡啶

(g)1-(四氫吡喃-4-基)-3-( $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑

及其衍生物，其中R<sup>6</sup>具有除氫外根據本發明之含義，且R<sup>6</sup>尤其表示乙氧基羰基或甲氧基羰基，

該等化合物包括其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽。

現將更嚴密地定義上文及下文中用以描述根據本發明之化合物的一些術語。

術語鹵素表示選自由F、Cl、Br及I組成之群的原子，尤其為F、Cl及Br。

術語C<sub>1-n</sub>烷基表示飽和、支鏈或無支鏈之具有1至n個C原子之烴基，其中n可具有2至8之值。該等基團之實例包括：甲基、乙基、正丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、第三戊基、正己基、異己基等。

術語C<sub>1-n</sub>伸烷基表示飽和、支鏈或無支鏈之具有1至n個C原子之烴橋，其中n可具有2至8之值。該等基團之實例包括：亞甲基(-CH<sub>2</sub>-)、伸乙基(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、1-甲基-伸乙基(-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-)、1,1-二甲基-伸乙基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、正伸丙-1,3-基(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、1-甲基伸丙-1,3-基(-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、2-甲基伸丙-1,3-基(-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-)等，以及相應之鏡像對稱形式。

術語C<sub>2-n</sub>烯基表示支鏈或無支鏈之具有2至n個C原子及一個C=C雙鍵之烴基，其中n可具有3至6之值。該等基團之

實例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基等。

術語  $C_{2-n}$  炔基表示支鏈或無支鏈之具有2至n個C原子及一個  $C\equiv C$  三鍵之烴基，其中n可具有3至6之值。該等基團之實例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、異丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-甲基-1-丙炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、3-甲基-2-丁炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基等。

術語  $C_{1-n}$  烷氧基或  $C_{1-n}$ -烷基氧表示  $C_{1-n}$  烷基-O基團，其中  $C_{1-n}$  烷基如上文所定義。該等基團之實例包括：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、第三戊氧基、正己氧基、異己氧基等。

術語  $C_{1-n}$  烷基羰基表示  $C_{1-n}$  烷基-C(=O)基團，其中  $C_{1-n}$  烷基如前文所定義。該等基團之實例包括：甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、異丙基羰基、正丁基羰基、異丁基羰基、第二丁基羰基、第三丁基羰基、正戊基羰基、異戊基羰基、新戊基羰基、第三戊基羰基、正己基羰基、異己基羰基等。

術語  $C_{3-n}$  環烷基表示具有3至n個C原子飽和單、二、三或螺碳環基團。該等基團之實例包括：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環十二烷基、

雙環[3.2.1.]辛基、螺[4.5]癸基、原莖基(norpinyl)、原冰片基(norbornyl)、原萸基(norcanyl)、金剛烷基(adamantyl)等。較佳為術語 $C_{3-7}$ 環烷基表示飽和單環基團。

術語 $C_{5-n}$ 環烯基表示具有5至n個C原子之單不飽和單、雙、三或螺碳環形基團。該等基團之實例包括：環戊烯基、環己烯基、環庚烯基、環辛烯基、環壬烯基等。

術語 $C_{3-n}$ 環烷基氧表示 $C_{3-n}$ 環烷基-O基團，其中 $C_{3-n}$ 環烷基如前文所定義。該等基團之實例包括：環丙基氧、環丁基氧、環戊基氧、環己基氧、環庚基氧等。

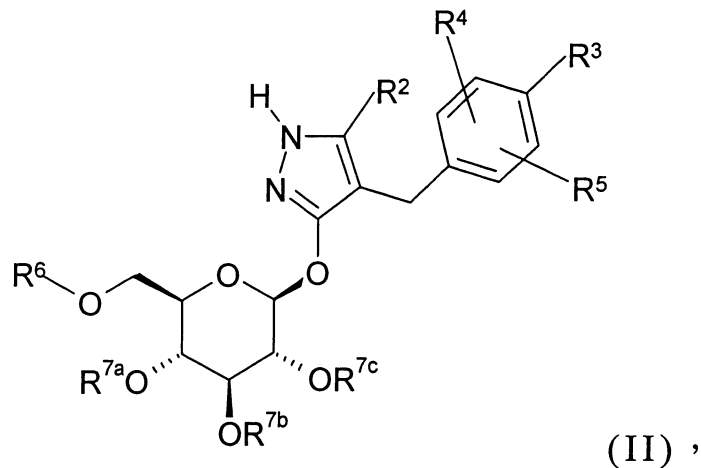
術語 $C_{3-n}$ 環烷基羰基表示 $C_{3-n}$ 環烷基-C(=O)基團，其中 $C_{3-n}$ 環烷基如上文所定義。

上文及下文中使用之風格(其中苯基中之取代基鍵顯示為指向該苯環中心)表示除非另有說明否則此取代基可結合於苯環帶有H原子的任何自由位置上。

使用基本上已知之合成方法可獲得根據本發明之化合物。較佳藉由根據本發明之下列方法來獲得該等化合物，該等方法更詳細描述於下文中。

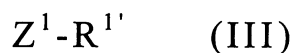
a)為製備通式I之化合物，其中 $R^1$ 如前文所定義，但不表示氫原子：

以下通式之化合物：



其中

$R^2$  至  $R^6$  以及  $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$  如前文所定義，使其與以下通式之化合物反應，



其中

$R^{1'}$  具有前文中給予  $R^1$  之含義，但不表示氫原子，且  $Z^1$  表示脫離基，較佳為鹵素原子，例如氯或溴原子；磺醯基氧基團，例如甲磺酸基氧或對甲苯磺醯基氧基團或羥基。

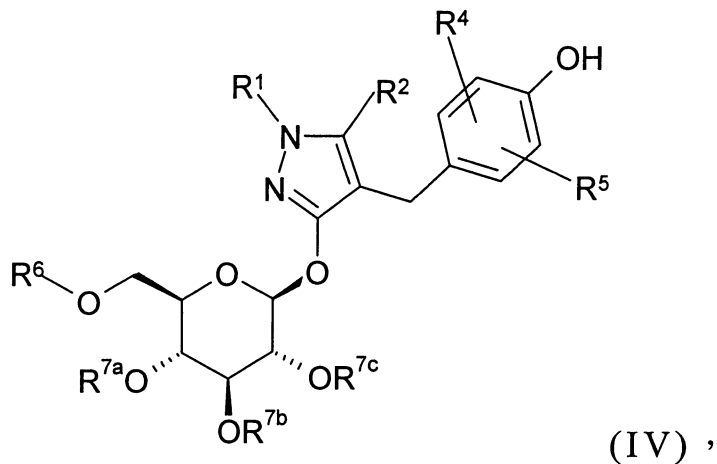
該反應方便於  $20^\circ\text{C}$  與  $160^\circ\text{C}$  間之溫度下在諸如(例如)乙腈、甲苯、四氫呋喃、二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲亞砜或 N-甲基吡咯啉酮之溶劑中視情況於諸如(例如)碳酸鉀、碳酸鈉、氫化鈉或第三丁醇鉀之鹼存在下進行。

於  $-50^\circ\text{C}$  與  $150^\circ\text{C}$  間之溫度、但較佳於  $-20^\circ\text{C}$  與  $80^\circ\text{C}$  間之溫度下方便地在溶劑中(諸如二氯甲烷、乙腈、四氫呋喃、二噁烷、甲苯或乙二醇二乙醚或其混合物)於脫水劑存在下，較佳於諸如(例如)三苯基磷/偶氮二羧酸二乙酯之磷及偶氮二羧酸衍生物存在下以其中  $Z^1$  表示羥基之通式 III 之化合物進行該反應。



b) 為製備通式 I 之化合物，其中  $R^3$  表示視情況經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  環烷基-氧、 $C_{3-5}$  環烷基- $C_{1-3}$  烷氧基或選自如前文所定義之群 A 之含義：

以下通式之化合物：



其中

$R^1$ 、 $R^2$  及  $R^4$  至  $R^6$  以及  $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$  如前文所定義，使其與下述通式之化合物反應，



其中

$R^{3'}$  表示視情況經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  環烷基-氧、 $C_{3-5}$  環烷基- $C_{1-3}$  烷氧基或選自如上文所定義之群 A 之含義，且  $Z^2$  表示脫離基，較佳為鹵素原子，例如氯或溴原子；磺醯基氧基團，例如甲磺醯基氧或對甲苯磺醯基氧基團或羥基。

在諸如(例如)乙腈、甲苯、四氫呋喃、二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲亞砷或 N-甲基吡咯啉酮之溶劑中視情況於諸如(例如)碳酸鉀、碳酸鈉、氫化鈉或第三丁醇鉀之鹼存在下於  $20^\circ\text{C}$  與  $160^\circ\text{C}$  間之溫度下方便地進行該反應。

於脫水劑存在下較佳於諸如(例如)三苯基磷/偶氮二羧酸二乙酯之磷及偶氮二羧酸衍生物存在下方便地在諸如二氯

甲烷、乙腈、四氫呋喃、二噁烷、甲苯或乙二醇二乙醚或其混合物之溶劑中於 $-50^{\circ}\text{C}$ 與 $150^{\circ}\text{C}$ 間之溫度、但較佳於 $-20^{\circ}\text{C}$ 與 $80^{\circ}\text{C}$ 間之溫度下以其中 $Z^2$ 表示羥基之通式V之化合物進行該反應。

若根據本發明獲得其中 $R^6$ 表示氫原子之通式I化合物，可藉由醯化作用(例如藉由在諸如吡啶、三甲基吡啶、三乙胺或N-乙基-二異丙胺之鹼存在下進行醯化作用)將其轉化為化合物，其中 $R^6$ 表示 $(C_{1-18}$ 烷基)羰基、 $(C_{1-18}$ 烷基)氧羰基、芳基羰基或芳基- $(C_{1-3}$ 烷基)-羰基。合適醯化劑尤其可為相應活化醯基衍生物，諸如醯基氯或酐。

在前述反應中，存在之任何反應基團(諸如羥基、胺基、烷胺基或亞胺基)在反應期間可藉由習知保護基團來保護，該等保護基團在反應後會再次分解。

例如，對於羥基之保護基團可為三甲基甲矽烷基、乙醯基、苄基或四氫吡喃基，

對於胺基、烷胺基或亞胺基之保護基團可例如為甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、苄氧基羰基、苄基、甲氧基苄基或2,4-二甲氧基苄基。

視情況隨後於 $0^{\circ}\text{C}$ 與 $120^{\circ}\text{C}$ 間之溫度、較佳於 $10^{\circ}\text{C}$ 與 $100^{\circ}\text{C}$ 間之溫度下藉由在含水溶劑中(例如在水、異丙醇/水、乙酸/、四氫呋喃/水或二噁烷/水中)，在諸如三氟乙酸、鹽酸或硫酸之酸存在下或諸如氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀之鹼金屬鹼存在下或例如在碘三甲基矽烷存在下對質子惰性地水解來分解所用任何保護基團。

然而，在諸如鈹/炭之觸媒存在下於諸如甲醇、乙醇、乙酸乙酯或冰醋酸之適當溶劑中，視情況添加諸如鹽酸之酸，在0°C與100°C間之溫度、但較佳於20°C與60°C間之周圍溫度下，及1至7巴、但較佳為3至5巴之氫壓下例如(例如)以氫經氫化來分解苄基、甲氧基苄基或苄氧基羰基。然而較佳於三氟乙酸中在苯甲醚存在下分解2,4-二甲氧基苄基。

較佳藉由以諸如三氟乙酸或鹽酸之酸處理或以碘三甲基矽烷處理視情況使用諸如二氯甲烷、二噁烷、甲醇或乙醚之溶劑來分解第三丁基或第三丁基氧羰基。

較佳藉由於50°C與120°C間之溫度下視情況在諸如乙酸之溶劑存在下以諸如鹽酸之酸進行處理，或藉由於0°C與50°C間之溫度下視情況在諸如四氫呋喃或甲醇之溶劑存在下以氫氧化鈉溶液處理來分解三氟乙醯基。

此外，可如前文所述將所獲通式I之化合物溶解於其對映異構體及/或非對映異構體中。因此(例如)可將順/反式混合物溶解於其順及反式異構體中，且可將具有至少一個光學活性碳原子之化合物分離為其對映異構體。

因而，(例如)可藉由層析法將順/反式混合物解析為其順式及反式異構物。可藉由本身已知之方法(參照Allinger N. L.及Elieil E. L.之"Topics in Stereochemistry"，第6卷，Wiley Interscience，1971)將所獲呈消旋物之式I之化合物分離為其光學對映體，且可使用本身習知方法(例如藉由層析法及/或分級結晶)將具有至少2個不對稱碳原子之通式I之化合物基於其物理化學差異而解析為其對映異構物，且若獲得

外消旋形式之此等化合物，則可如上述將其解析為該等對映異構物。

較佳藉由於手性相上進行柱分離或藉由自光學活性溶劑重結晶或藉由與光學活性物質(其與外消旋化合物、尤其為酸及活化衍生物或其醇形成諸如(例如)酯或醯胺之鹽或衍生物)反應，且例如基於其溶解性差異分離如此獲得之鹽或衍生物之非對映異構混合物來分離對映異構物，而可藉由合適試劑之作用自純非對映異構鹽或衍生物釋放出該等自由對映體。通常使用之光學活性酸例如為：D-及L-形態之酒石酸或二苯甲醯基酒石酸、二鄰甲苯基酒石酸、蘋果酸、苯乙醇酸、樟腦磺酸、穀胺酸、天冬胺酸或奎尼酸。光學活性醇可例如為：(+)或(-)-薄荷醇且醯胺中之光學活性醯基例如可為(+)或(-)-薄荷基氧羰基。

此外，可將式I之化合物轉化為其鹽，尤其為醫藥用途而轉化為與無機酸或有機酸形成之生理學上可接受之鹽。可用於此目的之酸包括(例如)：鹽酸、氫溴酸、硫酸、甲磺酸、磷酸、反丁烯二酸、丁二酸、乳酸、檸檬酸、酒石酸或順丁烯二酸。

此外，可將所獲化合物轉化為混合物，例如與胺基酸、尤其與 $\alpha$ 胺基酸(諸如脯胺酸或苯基丙胺酸)之1:1或1:2混合物，該等混合物可具有諸如高結晶性之尤其較佳特性。

用作起始物質之通式II至V之化合物部分已知於文獻中或可藉由自文獻中已知之方法(參見實例I至VI)獲得視情況額外包括保護基團之該等化合物。

亦可藉由下列實例中描述之方法有利地獲得根據本發明之化合物，該等方法亦可與熟悉此項技術者自文獻中已知之方法相組合，該等已知方法例如尤其為 WO 02/36602、WO 02/088157、WO 01/16147、WO 02/053573、WO 02/068439、WO 02/068440及 WO 02/098893 中描述之方法。

如所提及的，根據本發明之通式 I 之化合物及其生理學上可接受之鹽具有很有價值之藥理學特性，尤其為對鈉依賴性葡萄糖協同轉運體 SGLT(較佳為 SGLT2)的抑制作用。

可如下研究該等新穎化合物之生物學特性：

該等物質抑制 SGLT2 活性之能力可於一測試裝置(set-up)中證明，其中將 CHO-K1 細胞株(ATCC No. CCL 61)或另一選擇為 HEK293 細胞株(ATCC No. CRL-1573)以表現載體 pZeoSV(Invitrogen，EMBL 登錄號 L36849)進行穩定轉染，該表現載體 pZeoSV 含有用於人類鈉葡萄糖協同轉運體 2 之編碼序列(Genbank Acc. No. NM\_003041)(CHO-hSGLT2 或 HEK-hSGLT2)之 cDNA。此等細胞株以鈉依賴性方式將經  $^{14}\text{C}$  標記之  $\alpha$ -甲基-葡糖吡喃糖苷( $^{14}\text{C}$ -AMG, Amersham)運輸至細胞內部。

如下進行 SGLT-2 檢定：

於 Ham's F12 培養基(BioWhittaker)中以 10% 胎牛血清及 250  $\mu\text{g}/\text{ml}$  茲歐欣(zeocin)(Invitrogen)培養 CHO-hSGLT2 細胞，且於 DMEM 培養基中以 10% 胎牛血清及 250  $\mu\text{g}/\text{ml}$  茲歐欣(Invitrogen)培養 HEK293-hSGLT2 細胞。

藉由以 PBS 洗滌兩次且隨後以胰島素/EDTA 處理自培養

瓶分離該等細胞。添加細胞培養基後將該等細胞離心分離、重新懸浮於培養基中且於Casy細胞計數器中計數。接著將每井40,000個細胞種入塗覆有聚-D-離胺酸之白色96井盤中且於37°C下、5% CO<sub>2</sub>中培育隔夜。以250 µl檢定緩衝液(漢克斯平衡鹽溶液(Hanks Balanced Salt Solution), 137 mM NaCl、5.4 mM KCl、2.8 mM CaCl<sub>2</sub>、1.2 mM MgSO<sub>4</sub>及10 mM HEPES(pH 7.4)、50 µg/ml慶大黴素(gentamycin))洗滌該等細胞兩次。接著將250 µl檢定緩衝液及5 µl檢測化合物添加至各井中且於該培養器中培養該盤另外15分鐘。使用5 µl 10% DMSO作為負對照物。藉由添加5 µl <sup>14</sup>C-AMG(0.05 µCi)至各井來開始該反應。於37°C下、5%CO<sub>2</sub>中培育2小時後, 再次以250 µl PBS(20°C)洗滌該等細胞且接著藉由添加25 µl 0.1 N NaOH(5分鐘, 37°C)來使該等細胞溶解。將200 µl MicroScint20(Packard)添加至各井且於37°C下繼續培養另外20分鐘。進行此培育後使用用<sup>14</sup>C閃爍程序於Topcount(Packard)中量測所吸收之<sup>14</sup>C-AMG之放射能。

為測定對人類SGLT1之選擇性建立相似測試, 其中於CHO-K1或HEK293細胞中替代對於hSGLT2之cDNA表現對於hSGLT1之cDNA(Genbank Acc. No. NM000343)。

或者, 亦可將對hSGLT1及hSGLT2之細胞膜電勢量測用於物質之生物學測試。可為此使用前文所描述之細胞模型。為進行測試, 將具有以聚-D-離胺酸塗佈之透明底部的黑色384井盤之每井10,000個細胞接種至培養基中且於37°C下、5%CO<sub>2</sub>中培育16小時。接著以無葡萄糖之HBSS緩衝液

(12.67 mol/l  $\text{CaCl}_2$ 、4.93 mmol/l  $\text{MgCl}_2$ 、4.07 mmol/l  $\text{MgSO}_4$ 、4.41 mmol/l  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ，pH 7.4)洗滌該等細胞兩次且以 20  $\mu\text{l}$  HBSS 覆蓋該等細胞。添加 20  $\mu\text{l}$  充電緩衝液(膜電勢檢定套組探測器 R8126, Molecular Devices GmbH, Ismaning) 及 20  $\mu\text{l}$  合適濃度之待測物質後，於 37°C 下、5%  $\text{CO}_2$  中繼續培養另外 30 分鐘。於螢光成像板讀取器(Molecular Devices GmbH, Ismaning) 中在 485 nm 激發波長處進行量測且藉由添加 20  $\mu\text{l}$  刺激物緩衝液(140 mM NaCl 及 120 mM 葡萄糖)來開始該量測。藉由受葡萄糖誘導之  $\text{Na}^+$  流入所引起之細胞去極化作用可作為螢光變化來量測及定量。

根據本發明之通式 I 之化合物可(例如)具有 1000 nM 以下、尤其為 200 nM 以下，尤其較佳 50 nM 以下之  $\text{EC}_{50}$  值。例如，實例 3 之化合物(4)於 SGLT-2 檢定中具有約 5 nM 之  $\text{EC}_{50}$  值。

考慮到其抑制 SGLT 活性之能力，根據本發明之通式 I 之化合物及其相應藥物學上可接受之鹽在理論上適於治療及/或預防性治療可受抑制 SGLT 活性(尤其 SGLT-2 活性)作用之所有彼等病症及疾病。因此，根據本發明之化合物尤其適於預防或治療疾病，尤其為新陳代謝失調症或下述病症：諸如 1 型及 2 型糖尿病、糖尿病併發症(諸如，如視網膜病、腎病或神經病、糖尿病足、潰瘍、大血管病變)、新陳代謝酸液過多症或酮症、反應性低血糖症、高胰島素血症、葡萄糖新陳代謝失調症、胰島素抗性、新陳代謝綜合症、不同起源之血脂異常、動脈硬化症及相關疾病、肥胖、高血

壓、慢性心力衰竭、水腫及血尿酸過多。此等物質亦適於預防 $\beta$ -細胞退化，諸如(例如)胰腺 $\beta$ 細胞凋亡或壞死。該等物質亦適於改良或恢復胰腺細胞之功能性，亦及增加胰腺 $\beta$ 細胞之數目及尺寸。根據本發明之化合物亦可用作利尿劑及抗高血壓藥物且適於預防及治療急性腎衰竭。

待根據本發明治療或預防疾病或病症之患者為哺乳動物，尤其為人類。

詳言之，根據本發明之化合物包括其生理學上可接受之鹽適於預防或治療糖尿病、尤其為1型及2型糖尿病及/或糖尿病併發症。

達成用於預防或治療之相應活性所需之劑量取決於待投藥之化合物、患者、疾病或病症之性質及嚴重性及投藥之方法及頻率，且由患者之醫生來決定。該劑量可方便為：藉由靜脈內途徑1 mg至100 mg，較佳為1 mg至30 mg；且藉由口服1 mg至1000 mg，較佳為1 mg至100 mg；每一狀況下每天投藥1至4次。為此目的，可將根據本發明製備之式I之化合物視情況連同其它活性物質、連同一或多種惰性習知載劑及/或稀釋劑調配在一起以生產習知蓋倫(galenic)製劑，諸如裸錠劑或經塗佈之錠劑、膠囊、散劑、懸浮劑或栓劑，該等載劑及/或稀釋劑例如有：玉米澱粉、乳糖、葡萄糖、微晶纖維素、硬脂酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、檸檬酸、酒石酸、水、水/乙醇、水/甘油、水/山梨醇、水/聚乙二醇、丙二醇、十六烷基硬脂醇、羧甲基纖維素或諸如硬脂之脂肪物質或其適當混合物。



根據本發明之化合物亦可與其它活性物質聯合使用，尤其用於治療及/或預防上述疾病或病症。適於該等組合之其它活性物質例如包括彼等加強根據本發明之SGLT拮抗劑關於所提及適應症之一者的治療效果及/或使根據本發明之SGLT拮抗劑劑量降低的物質。適於該組合之治療劑包括(例如)：抗糖尿病劑，諸如二甲雙胍、磺脲(例如降列本脲(glibenclamid)、甲苯磺丁脲、格列美脲(glimepiride))、那格列奈(nateglinide)、瑞格列奈(repaglinide)、噻唑烷二酮(例如羅西格列酮(rosiglitazone)、吡格列酮(pioglitazone))；PPAR- $\gamma$ -促效劑(例如GI 262570)及拮抗劑、PPAR- $\gamma/\alpha$ 調節劑(例如KRP 297)、 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制劑(例如阿卡波糖(acarbose)、伏格列波糖(voglibose))、DPPIV抑制劑(例如LAF237, MK-431)、 $\alpha$ 2-拮抗劑、胰島素及胰島素類似物、GLP-1及GLP-1類似物(例如exendin-4)或支鏈澱粉(amylin)。該列表亦包括：蛋白質酪胺酸磷酸酯酶抑制劑；影響肝臟中去調整之葡萄糖生成的物質，諸如(例如)葡萄糖-6-磷酸酶、或果糖-1,6-雙磷酸酶、糖原磷酸化酶之抑制劑；胰高血糖素受體拮抗劑及磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶、糖原合酶激酶或丙酮酸去氫激酶之抑制劑；降脂劑，諸如(例如)HMG-CoA-還原酶抑制劑(例如辛伐他汀(simvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin))，纖維酸酯類(fibrate)(例如苯紮貝特(bezafibrat)、非諾貝特(fenofibrat))，煙鹼酸及其衍生物，PPAR- $\alpha$ 促效劑，PPAR- $\delta$ 促效劑，ACAT抑制劑(例如阿伐斯邁(avasimibe))，或諸

如(例如)依茲替邁(ezetimibe)之膽固醇吸收抑制劑, 諸如(例如)消膽胺之膽汁酸結合物質, 回腸膽汁酸運輸抑制劑, 諸如 CETP 抑制劑或 ABC1 調節劑之 HDL 增加化合物或用於治療肥胖之活性物質, 諸如西布曲明(sibutramin)或四氫脂斯坦汀(tetrahydrolipostatin)、右芬氟拉明(dexfenfluramine)、阿索開(axokine)、大麻素1受體拮抗劑, MCH-1受體拮抗劑, MC4受體拮抗劑, NPY5或 NPY2拮抗劑或諸如 SB-418790或 AD-9677之 $\beta$ 3-促效劑及 5HT2c受體促效劑。

此外, 適合與以影響高血壓、慢性心力衰竭或動脈硬化症之藥物進行組合, 該等藥物諸如(例如): A-II拮抗劑或 ACE抑制劑、ECE抑制劑、利尿劑、 $\beta$ -阻斷劑、Ca-拮抗劑、中樞作用之抗高血壓藥物、 $\alpha$ -2-腎上腺素受體拮抗劑、中性肽鏈內切酶抑制劑、血小板凝聚抑制劑。血管緊張素II受體拮抗劑之實例為: 坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)、氯沙坦鉀(potassium losartan)、甲磺酸依普沙坦(eprosartan mesylate)、巹沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、伊貝沙坦(irbesartan)、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、奧美沙坦(olmesartan)、邁多索米(medoxomil)、他索沙坦(tasosartan)、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等。血管緊張素II受體拮抗劑較佳用於常與諸如雙氫氯噻嗪之利尿劑組合治療或預防高血壓及糖尿病併發症。

與尿酸合成抑制劑或促尿酸排泄藥之組合適於治療或預防痛風。

與 GABA-受體拮抗劑、Na-通道阻斷劑、托吡酯 (topiramate)、蛋白質-激酶C抑制劑、晚期糖基化終點產物抑制劑或醛糖還原酶抑制劑之組合可用於治療或預防糖尿病併發症。

上述組合作伴劑(partner)之劑量可用為正常推薦最低劑量之1/5高至正常推薦劑量之1/1。

因而，在另一態樣中，本發明係關於根據本發明之化合物或該化合物之生理學上可接受之鹽與至少一種上述作為組合作伴劑之活性物質相組合用於製備醫藥組合物之用途，該醫藥組合物適於治療或預防可藉由抑制鈉依賴性葡萄糖協同轉運體 SGLT 來影響之疾病或病症。此等疾病或病症較佳為新陳代謝疾病，尤其為以上列舉之疾病或病症之一者，最尤其為糖尿病或糖尿病併發症。

與另一活性物質組合之本發明化合物或其生理學上可接受之鹽的使用可同時或於交錯發生，但尤其在短間隔之時間內。若同時投藥，則將兩種活性物質一起給予患者；而若交錯使用該等物質，則在小於或等於12小時、但尤其小於或等於6小時之時間內給予患者該等兩種活性物質。

因此，在另一態樣中本發明係關於一種醫藥組合物，其包含根據本發明之化合物或該化合物生理學上可接受之鹽及至少一種上述作為組合作伴劑之活性物質，視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。

因而(例如)根據本發明之醫藥組合物包含本發明式I之化合物或該化合物生理學上可接受之鹽與至少一種血管緊張

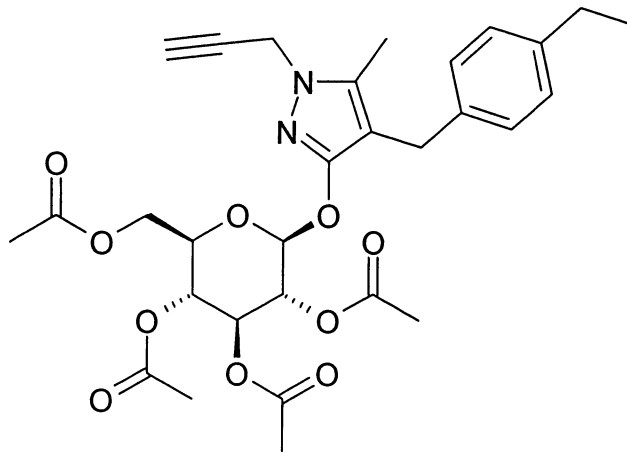
素II受體拮抗劑視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑之組合。

根據本發明之化合物或其生理學上可接受之鹽及待與之組合的額外活性物質可同時存在於一種調配物(例如錠劑或膠囊)中,或分開存在於兩種相同或不同之調配物(例如所謂部分套組(kit-of-parts))中。

在前述及下文中,羥基之H原子未明確顯示於各狀況結構式中。隨後之實例旨在說明本發明而非加以限制:

### 製備起始物質

#### 實例I



1-(2-丙炔-1-基)-3-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡唑

於5 ml二甲基甲醯胺中攪拌600 mg 3-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡唑(對於其合成亦參照WO 01/16147、WO 02/53573、WO 02/68439)、390 mg碳酸鉍及0.091 ml炔丙基溴16小時。添加另外195 mg碳酸鉍及0.046 ml炔丙基溴且於周圍溫度下攪拌該混合物另外3小時。將反應混合物分配於25 ml水

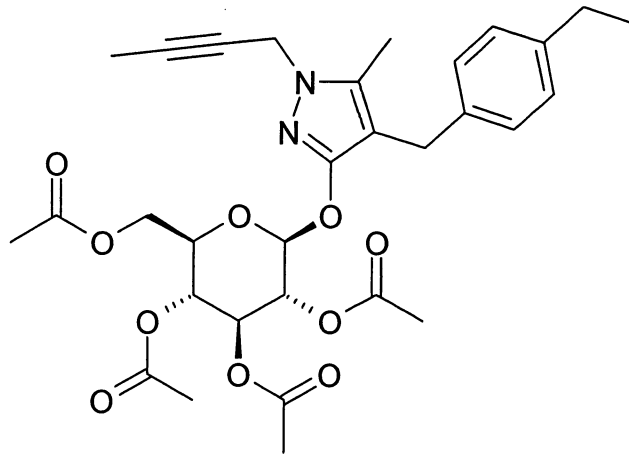
與 30 ml 乙酸乙酯間。將有機相分離出來、乾燥及蒸發掉。  
藉由層析法經由矽膠柱以二氯甲烷/甲醇梯度(99:1至 95:5)  
來純化殘餘物。產量：234 mg(理論值之 36%)。

R<sub>f</sub>值：0.65(矽膠；二氯甲烷/甲醇=15:1)

質譜(ESI<sup>+</sup>)：m/z=585[M+H]<sup>+</sup>

類似於實例 I 獲得下列化合物：

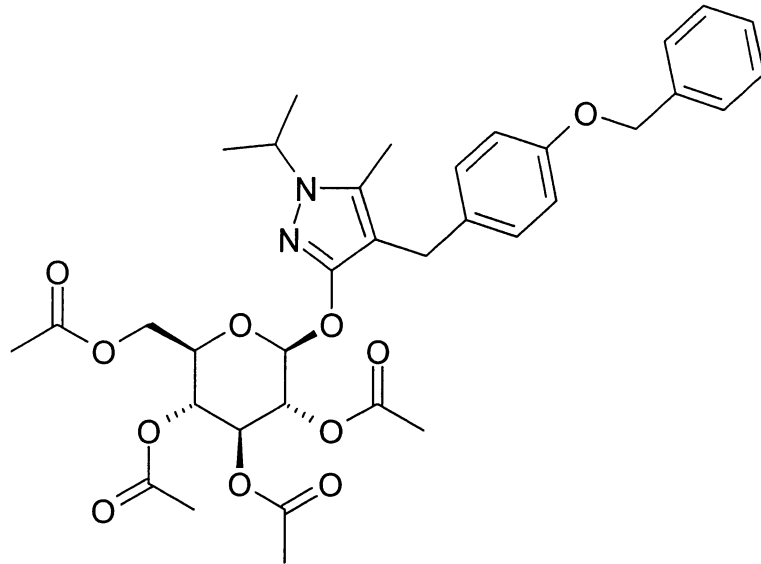
(1) 1-(2-丁炔-1-基)-3-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡唑



R<sub>f</sub>值：0.58(矽膠、二氯甲烷/甲醇/環己烷=20:1:2)

質譜(ESI<sup>+</sup>)：m/z=599[M+H]<sup>+</sup>

(2) 1-異丙基-3-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-苄氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑



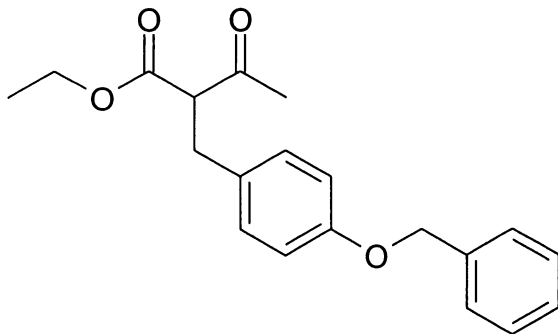
自實例IV之化合物藉由與碘化異丙烷反應來製備該化合物。

$R_f$ 值：0.72(矽膠、環己烷/乙酸乙酯=1:1)

質譜(ESI<sup>+</sup>)：m/z=667[M+H]<sup>+</sup>

此外自反應混合物分離 $R_f$ 值為0.48、0.33及0.22之標題化合物之部分去乙酰基衍生物(矽膠、環己烷/乙酸乙酯=1:1)

#### 實例II



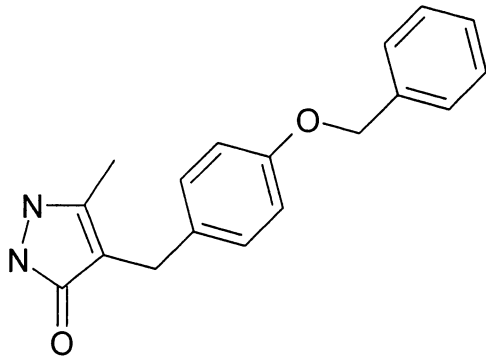
#### 2-(4-苄氧基苄基)-乙醯乙酸乙酯

藉由以氫化鈉處理乙醯乙酸乙酯且隨後使其與4-苄氧基苄基溴反應來製備該化合物。該反應於四氫呋喃中進行。

$R_f$ 值：0.48(矽膠、環己烷/乙酸乙酯=4:1)

質譜(ESI<sup>+</sup>)：m/z=344[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

## 實例 III



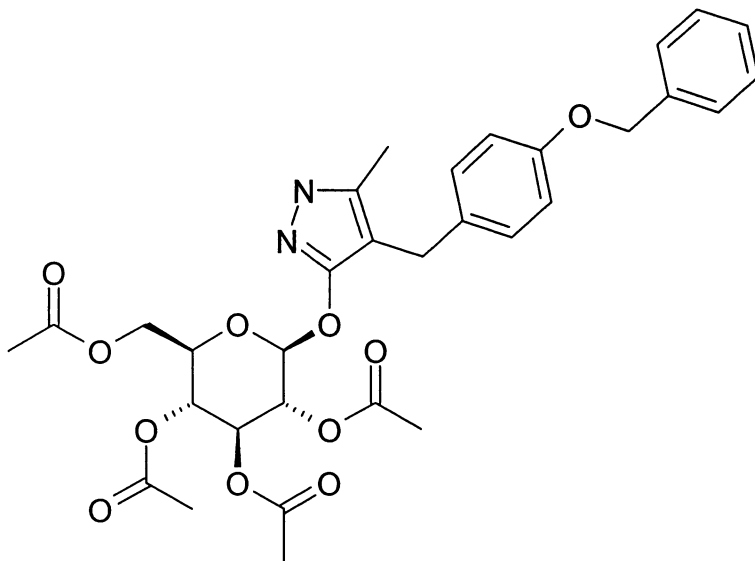
1,2-二氫-4-(4-苄氧基苄基)-5-甲基-吡唑-3-酮

自實例 II 之化合物藉由於乙醇中與水合肼反應來製備該化合物。

$R_f$  值：0.35 (矽膠、二氯甲烷/甲醇=9:1)

質譜 (ESI<sup>-</sup>)：m/z=293 [M-H]<sup>-</sup>

## 實例 IV



3-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-苄氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑

於 65°C 無光條件下攪拌 5.1 g 1,2-二氫-4-(4-苄氧基苄基)-5-甲基-吡唑-3-酮、7.13 g 2,3,4,6-四-O-乙醯基-α-葡糖吡喃糖基溴及 4.78 g 碳酸銀 3 天。經由抽氣過濾器過濾該反

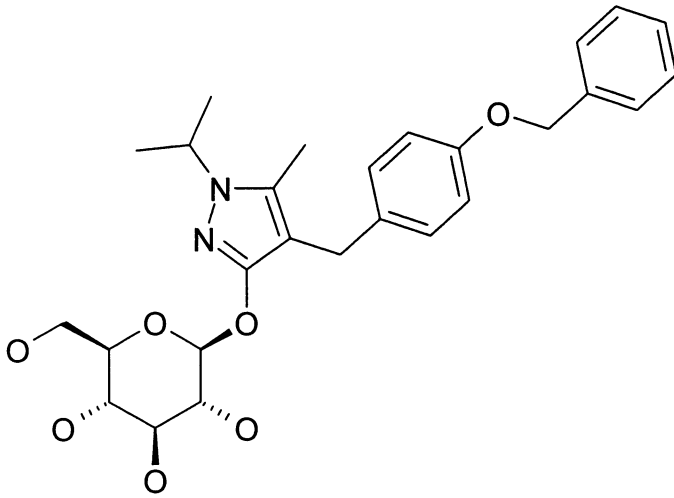
應混合物，以二氯甲烷洗滌固體殘餘物且蒸發掉濾液。藉由層析法經由矽膠柱以乙酸乙酯/環己烷梯度(1:1至3:1)來純化該粗產物。

產量：4.7 g (理論值之43%)

$R_f$ 值：0.45(矽膠；乙酸乙酯/環己烷=3:1)

質譜(ESI<sup>+</sup>)：m/z=625[M+H]<sup>+</sup>

#### 實例 V



1-異丙基-3-(β-D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-苄氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑

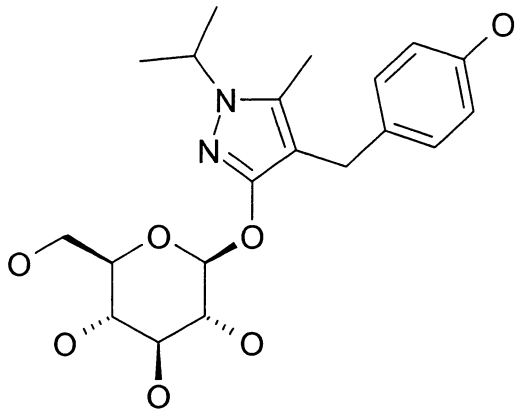
自實例 I(2)之化合物的部分去乙酰基衍生物於四氫呋喃/甲醇中藉由以氫氧化鋰進行處理來製備該化合物。

$R_f$ 值：0.10(矽膠；二氯甲烷/甲醇=9:1)

質譜(ESI<sup>+</sup>)：m/z=499[M+H]<sup>+</sup>

#### 實例 VI





1-異丙基-3-( $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-羥基苄基)-5-甲基-1H-吡唑

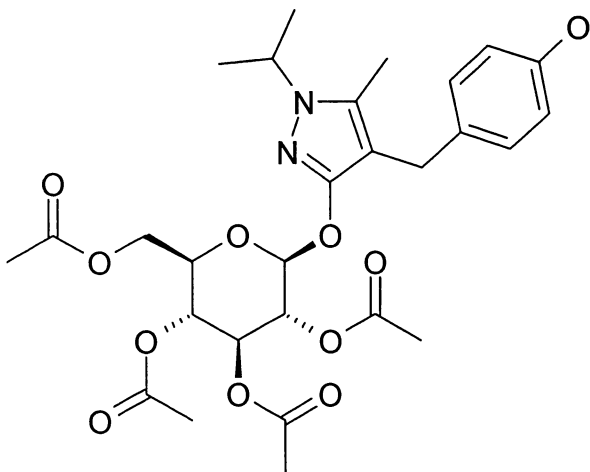
於周圍溫度(約 $20^{\circ}\text{C}$ )下在於活性炭上之鈀存在時(10%Pd)於甲醇中藉由催化氫化1-異丙基-3-( $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-苄氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑來製備該化合物。

$R_f$ 值：0.36(矽膠；二氯甲烷/甲醇=6:1)

質譜( $\text{ESI}^+$ )： $m/z=409[\text{M}+\text{H}]^+$

類似於實例VI獲得下列化合物：

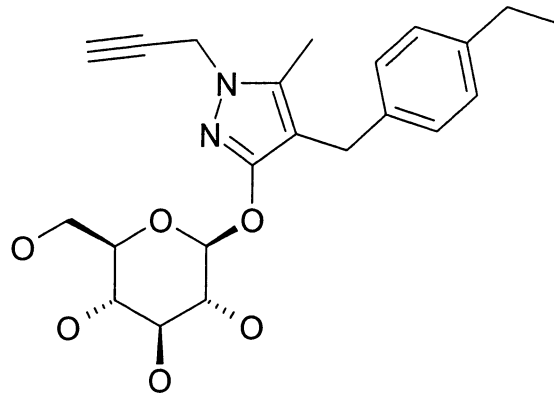
(1)1-異丙基-3-(2,3,4,6-四-O-乙醯基- $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-羥基苄基)-5-甲基-1H-吡唑



$R_f$ 值：0.30(矽膠；二氯甲烷/甲醇=9:1)

製備最終化合物

## 實例 1



1-(2-丙炔-1-基)-3-(β-D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡唑

於冰浴中冷卻在 1 ml 甲醇與 2 ml 四氫呋喃之混合物中的 250 mg 1-(2-丙炔-1-基)-3-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡唑溶液，且將該溶液與 1.81 ml 1 M 氫氧化鋰水溶液組合並攪拌 2 小時。將該反應混合物與 5 ml 水及 5 ml 飽和鹽水溶液組合且以乙酸乙酯萃取。將有機相分離出來、以飽和鹽水溶液洗滌、乾燥且蒸發掉。

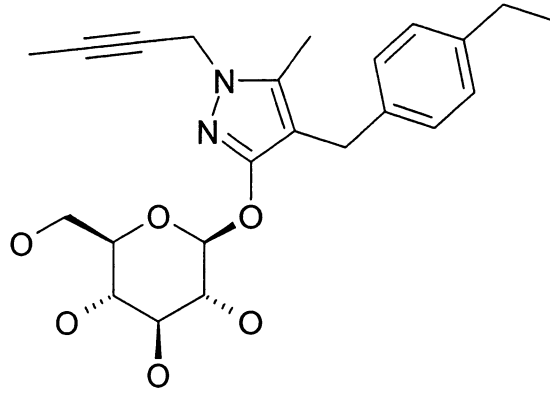
產量：167 mg(理論值之 93%)。

R<sub>f</sub>值：0.17(矽膠；二氯甲烷/甲醇=9:1)

質譜(ESI<sup>+</sup>)：m/z=417[M+H]<sup>+</sup>

類似於實例 1 獲得下列化合物：

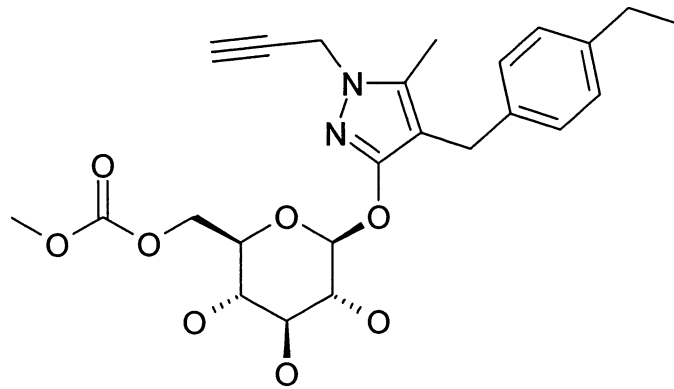
(1) 1-(2-丁炔-1-基)-3-(β-D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡唑



$R_f$ 值：0.40(矽膠；二氯甲烷/甲醇=9:1)

質譜 (ESI<sup>+</sup>)：m/z=431[M+H]<sup>+</sup>

### 實例 2



1-(2-丙炔-1-基)-3-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基-O-β-D-葡糖吡喃糖基羧基甲酯

於冰浴中使 0.5 ml 2,4,6-三甲基吡啶中之 100 mg 1-(2-丙炔-1-基)-3-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡唑與 0.023 ml 氯甲酸甲酯組合且攪拌 6 小時。將 3.5 ml 0.1 N 鹽酸添加至反應混合物且接著以 10 ml 乙酸乙酯萃取。將有機相分離出來、以飽和鹽水溶液洗滌並蒸發掉。將該殘餘物以 20 ml 乙酸乙酯吸收、以 5 ml 0.1 N 鹽酸及飽和鹽水溶液再次洗滌、乾燥並蒸發掉。

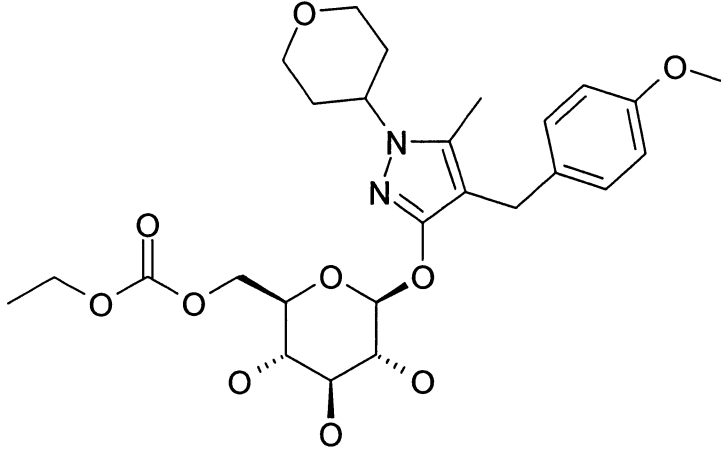
產量：85 mg(理論值之 75%)。

R<sub>f</sub>值：0.30(矽膠；二氯甲烷/甲醇=9:1)

質譜(ESI<sup>+</sup>)：m/z=475[M+H]<sup>+</sup>

類似於實例2獲得下列化合物：

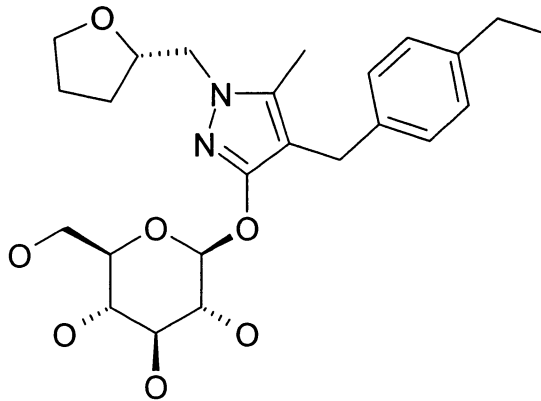
(2)1-(四氫吡喃-4-基)-3-(6-O-乙氧基羰基-β-D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-甲氧苄基)-5-甲基-1H-吡唑



R<sub>f</sub>值：0.35(矽膠、二氯甲烷/甲醇=9:1)

質譜(ESI<sup>+</sup>)：m/z=537[M+H]<sup>+</sup>

### 實例3



1-((S)-四氫呋喃-2-基甲基)-3-(β-D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡唑

於100°C下在5 ml二甲基甲醯胺中攪拌300 mg 3-(2,3,4,6-四-O-乙醯基-β-D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡唑(用於其合成亦參照WO 01/16147、WO 02/53573、

WO 02/68439)、1808 mg 碳酸銫及 666 mg(四氫呋喃-2-基甲基)(S)-對甲苯磺酸酯 5 小時。

蒸發掉反應混合物，且使殘餘物與 0.9 ml 甲醇、1.8 ml 四氫呋喃及 1.5 ml 1 N 氫氧化鋰水溶液相組合，同時於冰浴中冷卻。攪拌 2 小時後該反應混合物分配於 20 ml 水與 30 ml 乙酸乙酯間。將該有機相以飽和鹽水溶液洗滌、乾燥並蒸發掉。藉由層析法經由矽膠柱以二氯甲烷/甲醇梯度(9:1)來純化該殘餘物。

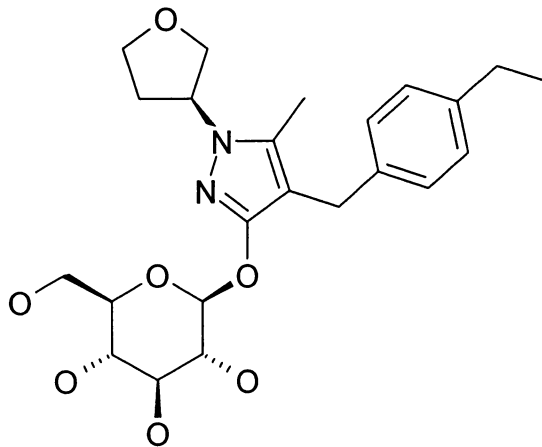
產量：128 mg(理論值之 50%)。

R<sub>f</sub>值：0.40(矽膠、二氯甲烷/甲醇=7:1)

質譜(ESI<sup>+</sup>)：m/z=463[M+H]<sup>+</sup>

類似於實例 3 獲得下列化合物：

(3)1-((S)-四氫呋喃-3-基)-3-(β-D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡唑



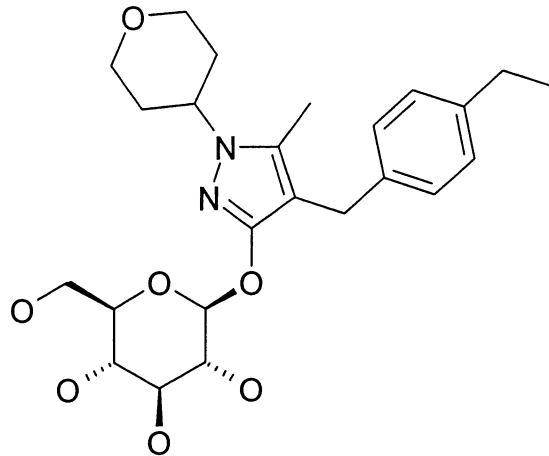
(四氫呋喃-3-基)(R)-對甲苯磺酸酯可用作烷基化劑。

R<sub>f</sub>值：0.40(矽膠、二氯甲烷/甲醇=7:1)

質譜(ESI<sup>+</sup>)：m/z=449[M+H]<sup>+</sup>

(4)1-(四氫吡喃-4-基)-3-(β-D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-乙

基苄基)-5-甲基-1H-吡唑

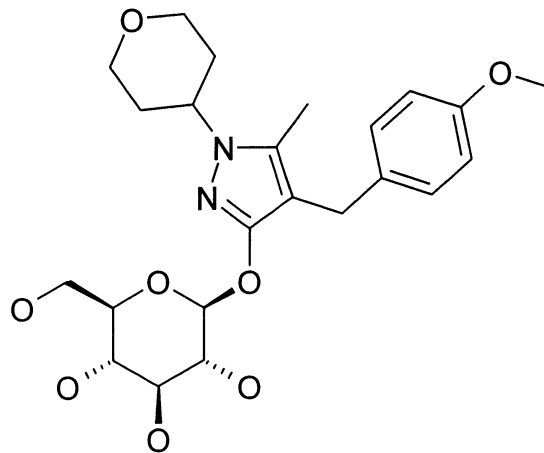


(四氫吡喃-4-基)對甲苯磺酸酯可用作烷基化劑。

$R_f$ 值：0.40(矽膠:二氯甲烷/甲醇=7:1)

質譜( $ESI^+$ )： $m/z=463[M+H]^+$

(5)1-(四氫吡喃-4-基)-3-( $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-甲  
氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑

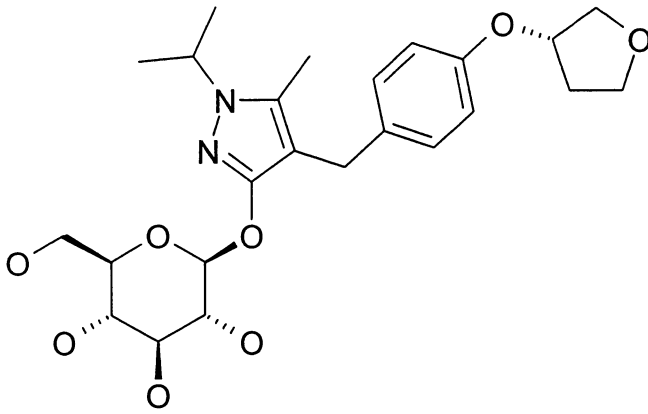


起始物質例如為3-(2,3,4,6-四-O-乙醯基- $\beta$ -D-葡糖吡喃糖  
基氧)-4-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑，其類似地描述於  
WO 01/16147或WO 02/53573中。(四氫吡喃-4-基)對甲苯磺  
酸酯可用作烷基化劑。

$R_f$ 值：0.20(矽膠、二氯甲烷/甲醇=9:1)

質譜( $ESI^+$ )： $m/z=465[M+H]^+$

## 實例 4



1-異丙基-3-( $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-[4-((S)-四氫咪喃-3-基氧)苄基]-5-甲基-1H-吡唑

於 50°C 下在 0.5 ml 二甲基甲醯胺中攪拌 50 mg 1-異丙基-3-( $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-羥基苄基)-5-甲基-1H-吡唑、33.92 mg (四氫咪喃-3-基)(R)-對甲苯磺酸酯及 45.61 mg 碳酸鉍 16 小時。蒸發掉該反應混合物且藉由層析法經由矽膠柱來純化該殘餘物。

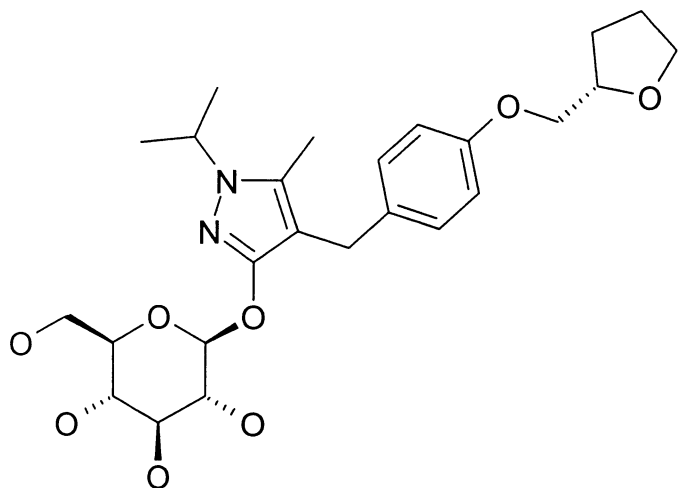
產量：35 mg (理論值之 60%)。

$R_f$  值：0.55 (矽膠、二氯甲烷/甲醇=6:1)

質譜 (ESI<sup>+</sup>)：m/z=479 [M+H]<sup>+</sup>

類似於實例 4 獲得下列化合物：

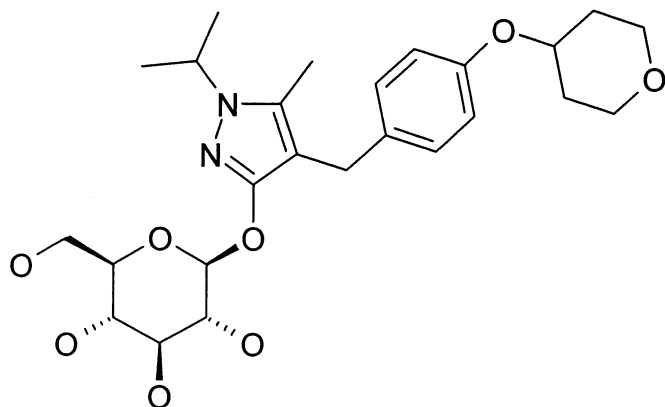
(6) 1-異丙基-3-( $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-[4-((S)-四氫咪喃-2-基-甲基氧)苄基]-5-甲基-1H-吡唑



Rf值：0.55(矽膠、二氯甲烷/甲醇=6:1)

質譜(ESI<sup>+</sup>)：m/z=493[M+H]<sup>+</sup>

(7)1-異丙基-3-(β-D-葡糖吡喃糖基氧)-4-[4-(四氫吡喃-4-基氧)苄基]-5-甲基-1H-吡唑

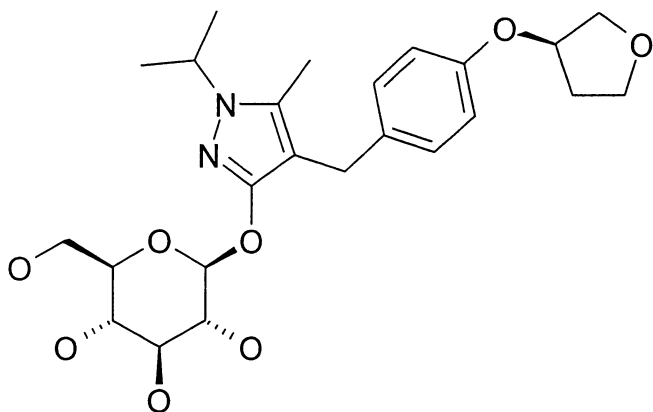


Rf值：0.54(矽膠、二氯甲烷/甲醇=6:1)

質譜(ESI<sup>+</sup>)：m/z=493[M+H]<sup>+</sup>

(8)1-異丙基-3-(β-D-葡糖吡喃糖基氧)-4-[4-((R)-四氫吡喃-3-基氧)苄基]-5-甲基-1H-吡唑



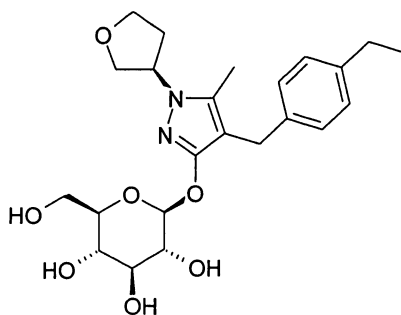


藉由將實例 VI(1)之化合物烷基化且隨後水解乙醯基(類似於實例 V)來製備該化合物。

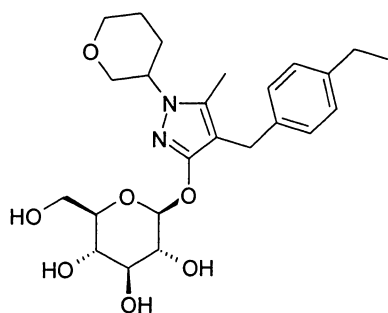
質譜 (ESI<sup>+</sup>) : m/z=479 [M+H]<sup>+</sup>

亦類似於上述實例及自文獻所知之其它方法來製備下列化合物：

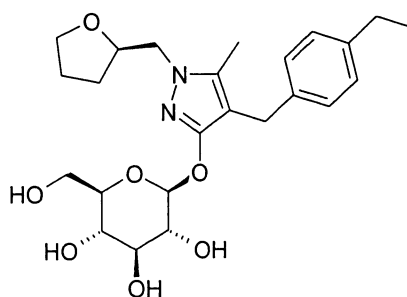
(10)



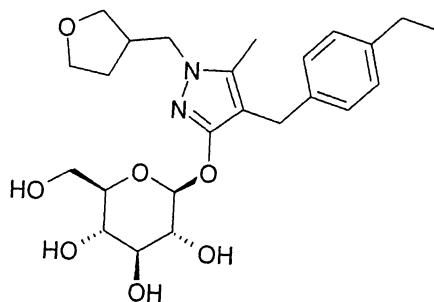
(11)



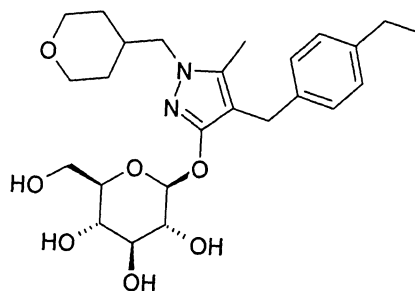
(12)



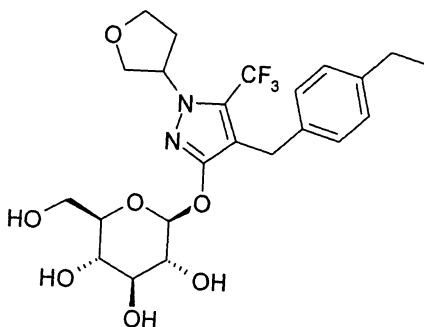
(13)



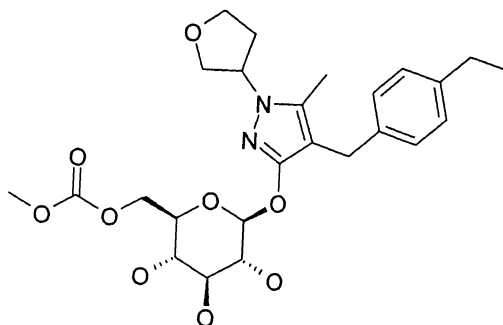
(14)



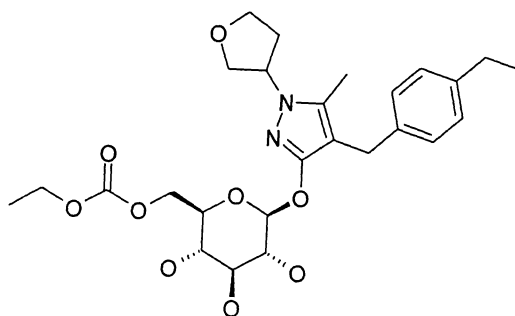
(15)



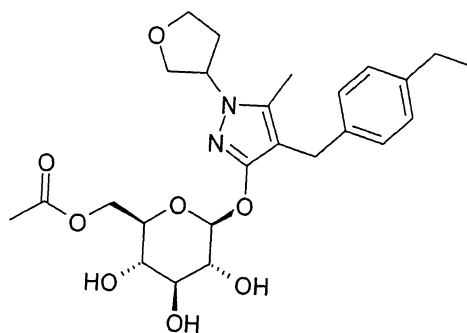
(16)



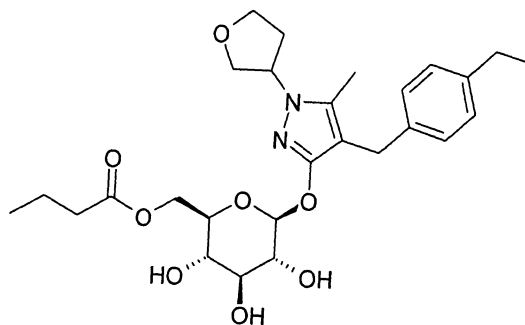
(17)



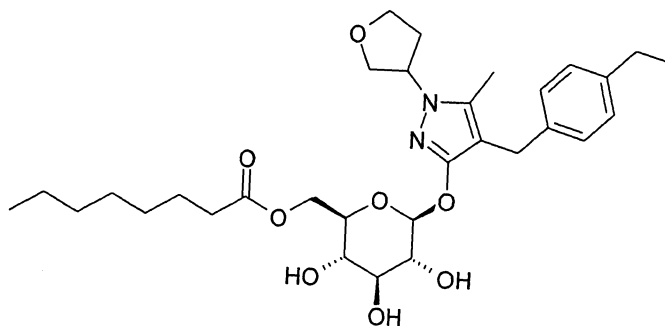
(18)



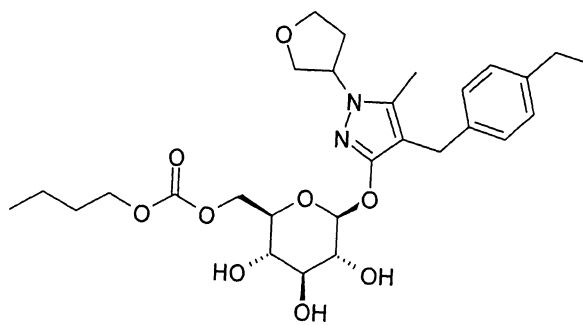
(19)



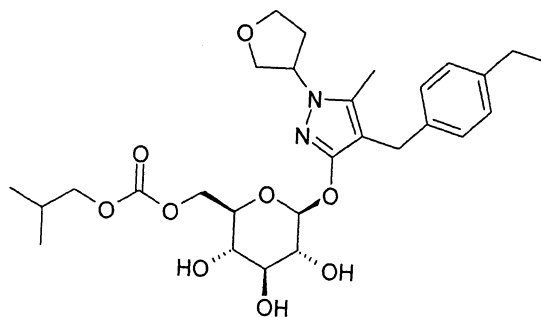
(20)



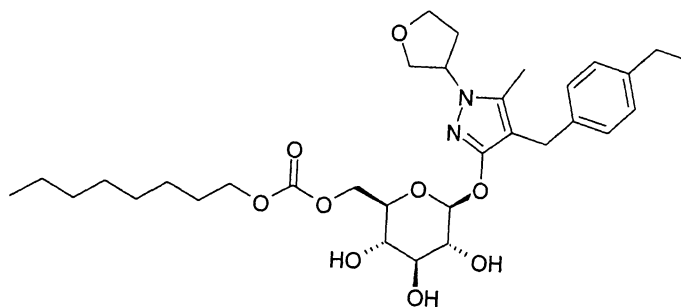
(21)



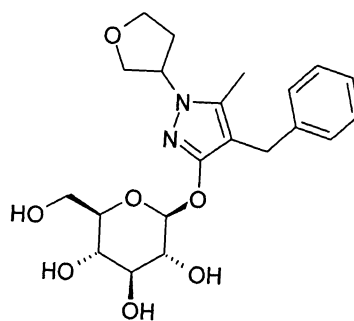
(22)



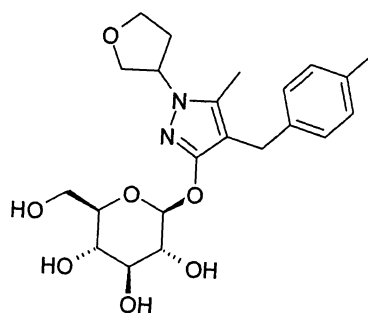
(23)



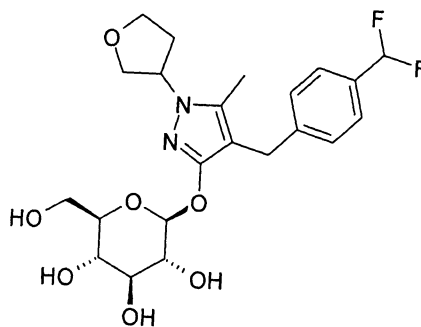
(24)



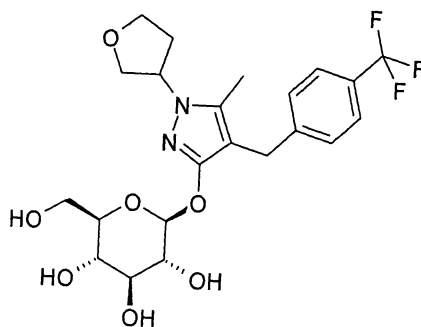
(25)



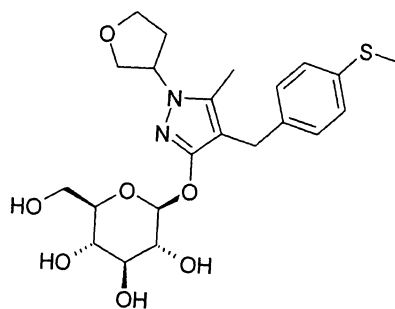
(26)



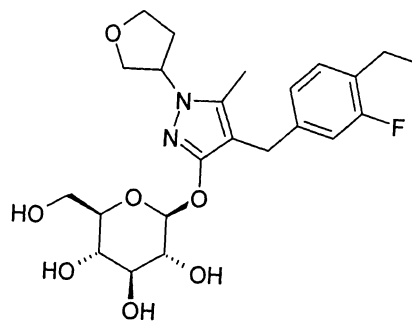
(27)



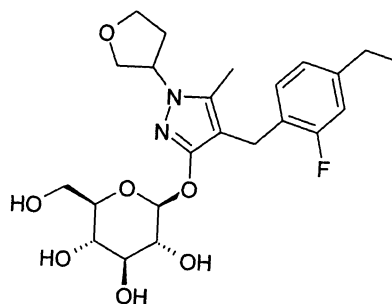
(28)



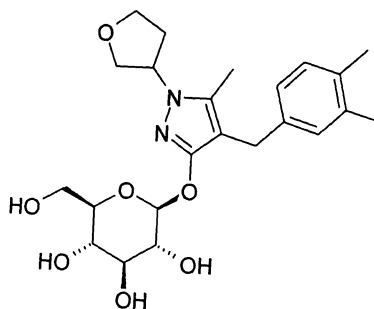
(29)



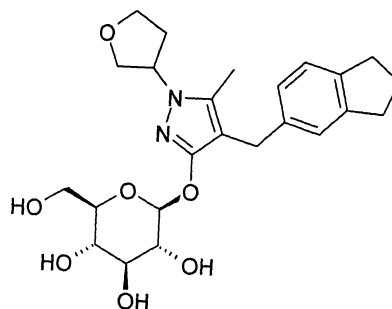
(30)



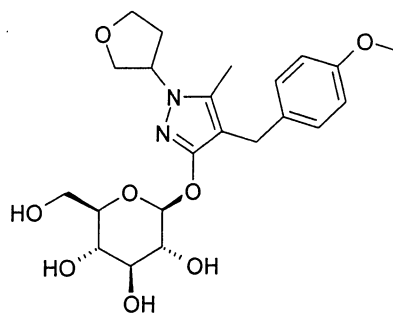
(31)



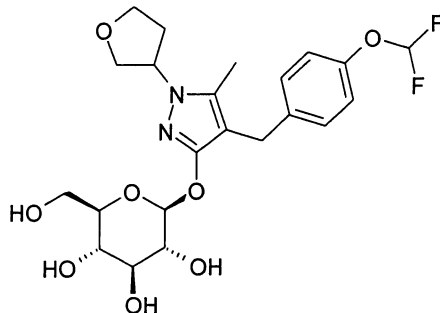
(32)



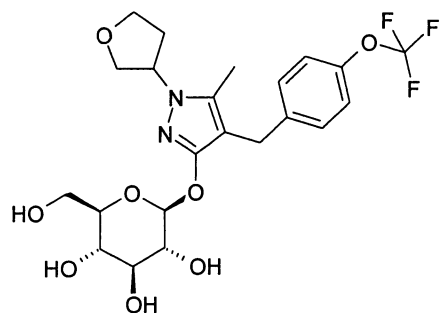
(33)



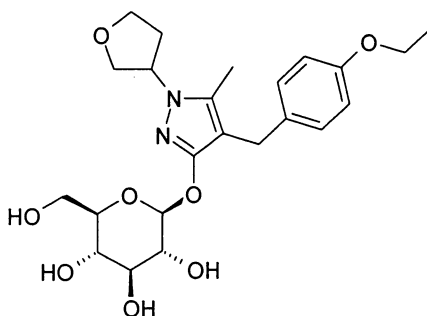
(34)



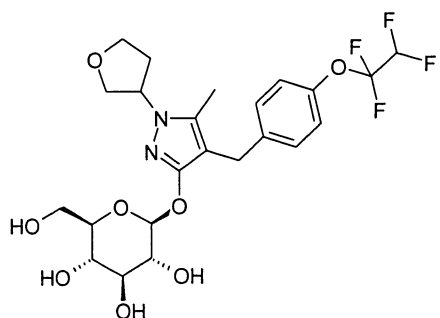
(35)



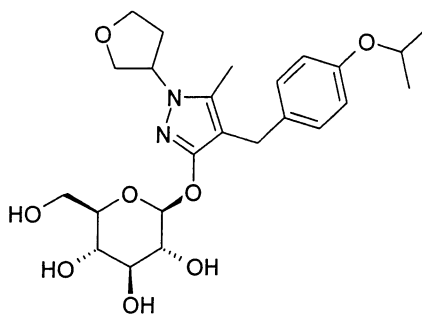
(36)



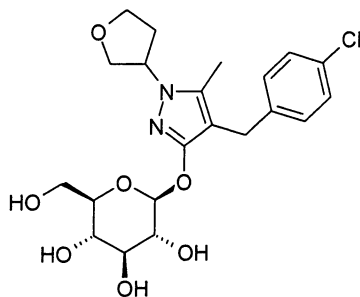
(37)



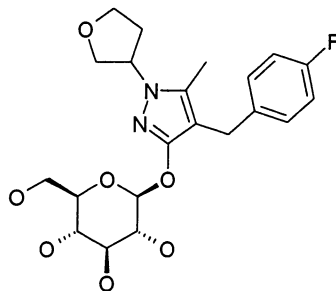
(38)



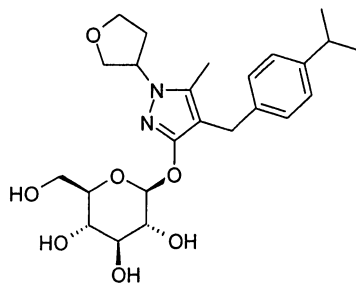
(39)



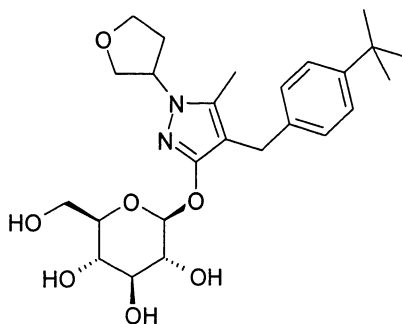
(40)



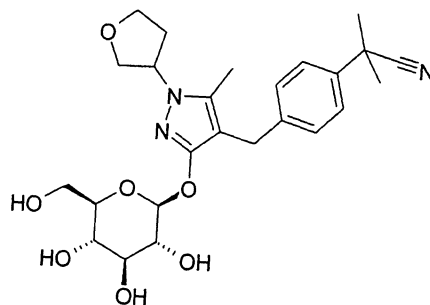
(41)



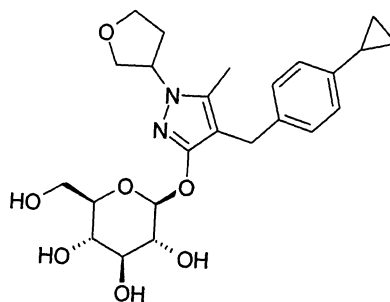
(42)



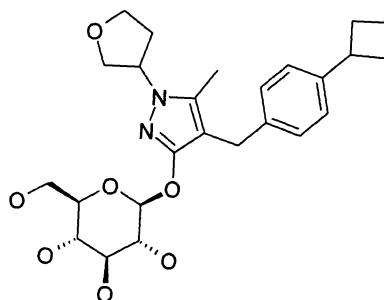
(43)



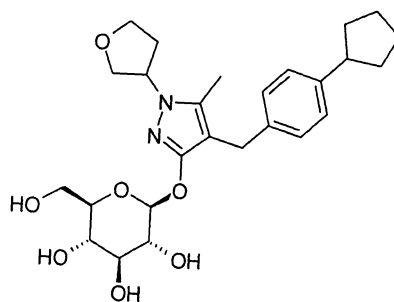
(44)



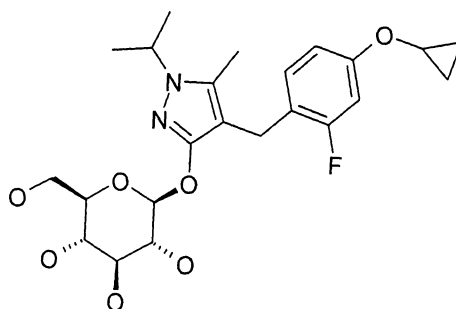
(45)



(46)

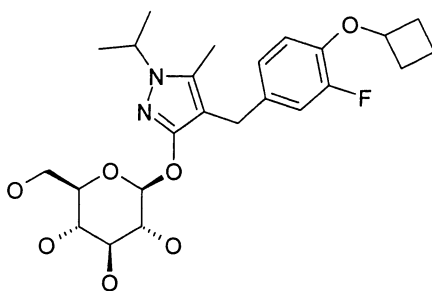


(47)

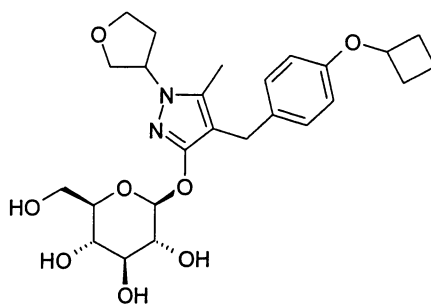




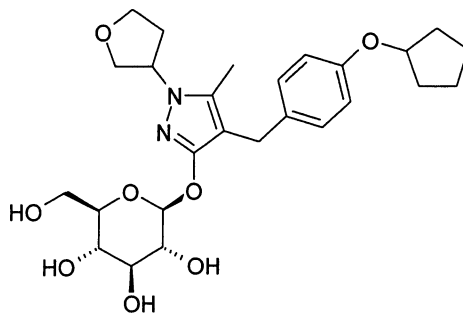
(48)



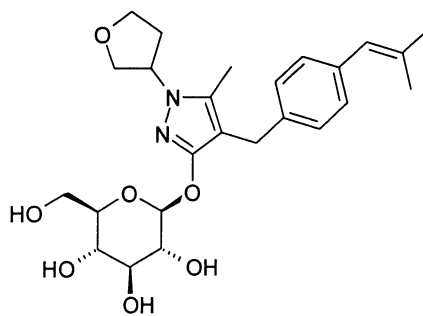
(49)



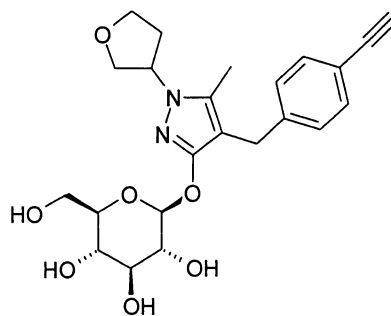
(50)



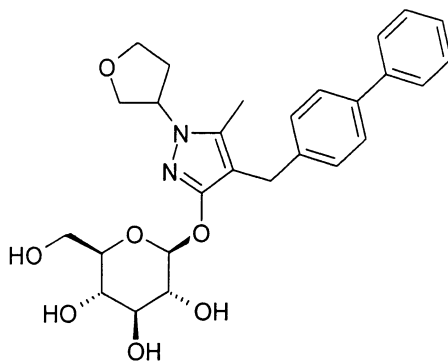
(51)



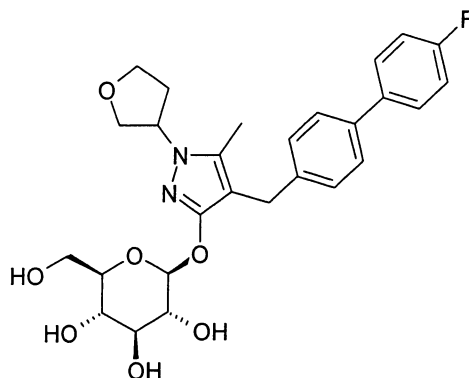
(52)



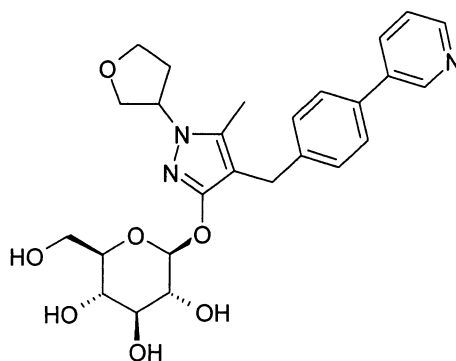
(53)



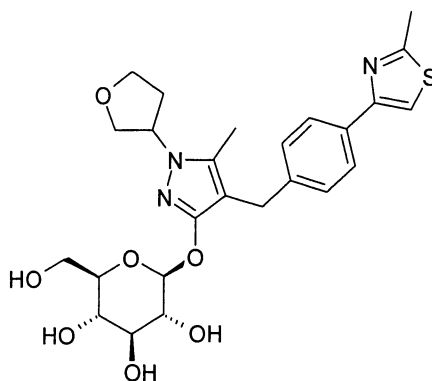
(54)



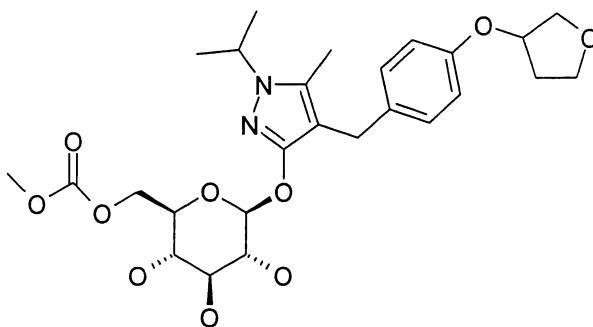
(55)



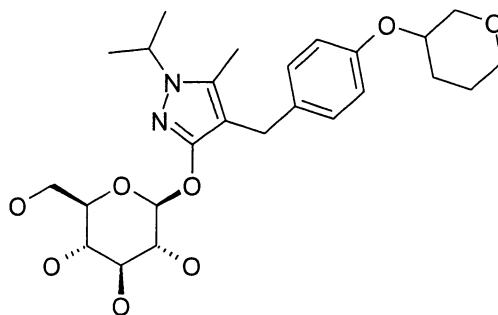
(56)



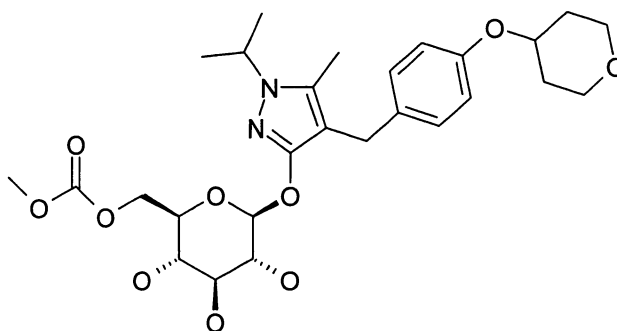
(57)



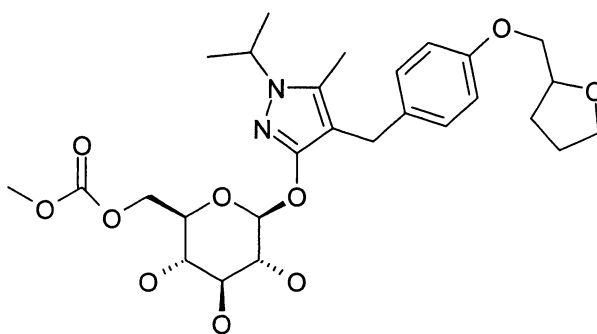
(58)



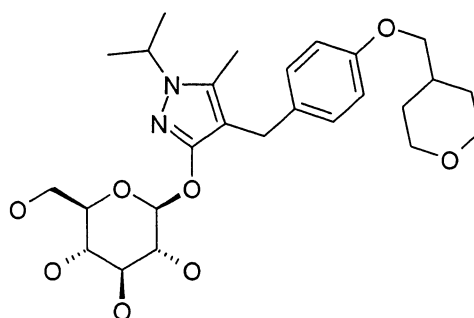
(59)



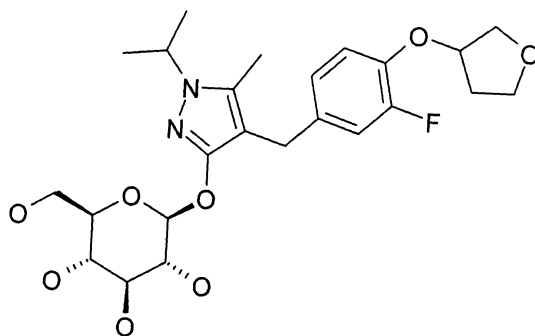
(60)



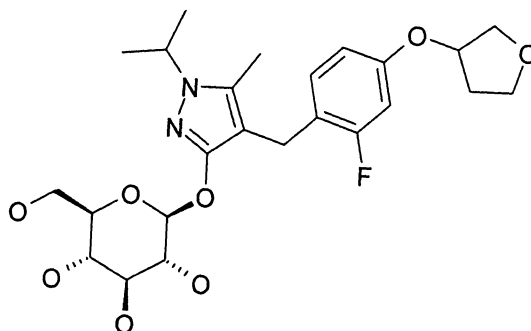
(61)



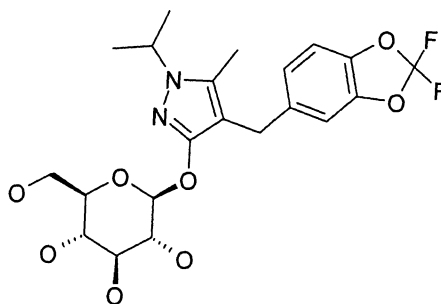
(62)



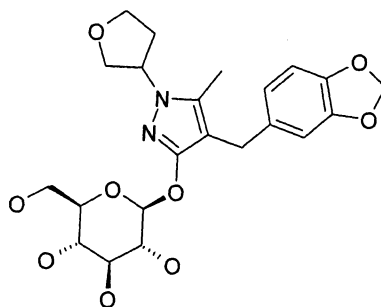
(63)



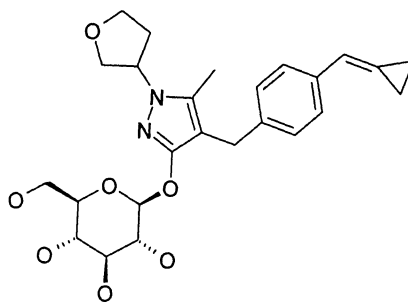
(64)



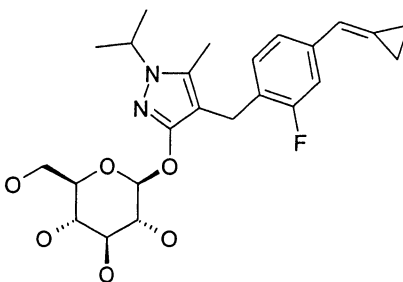
(65)



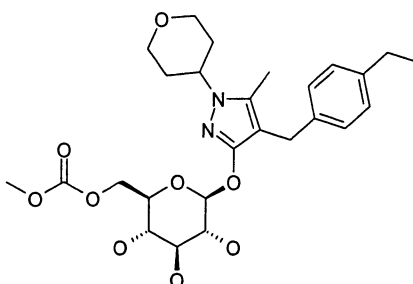
(66)



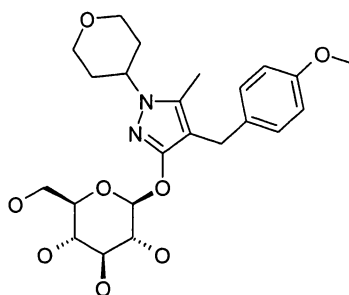
(67)



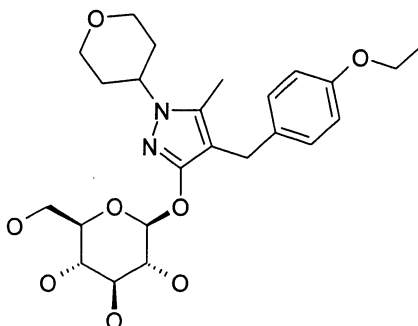
(68)



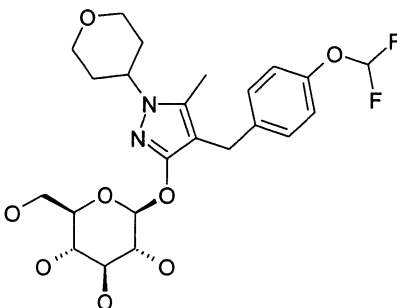
(69)



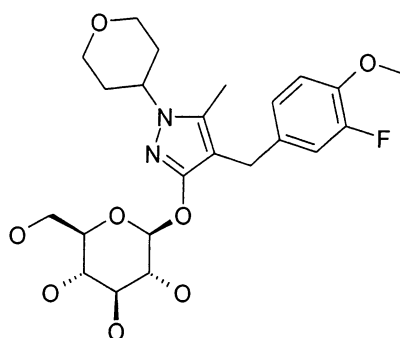
(70)



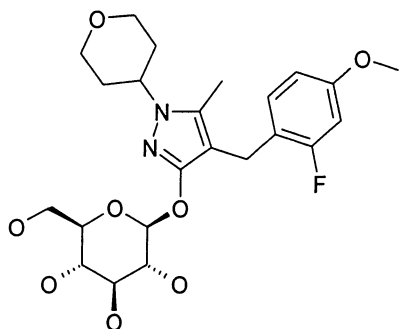
(71)



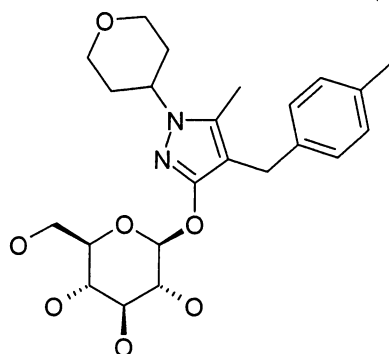
(72)



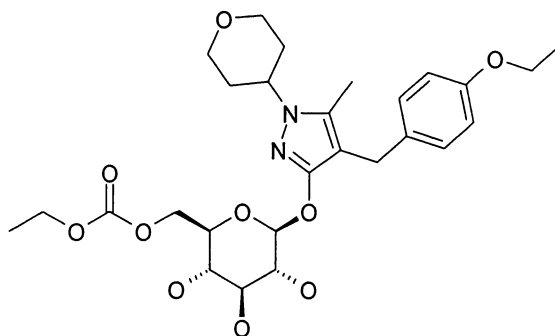
(73)



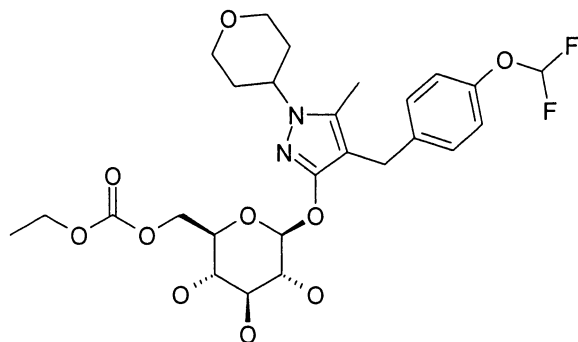
(74)



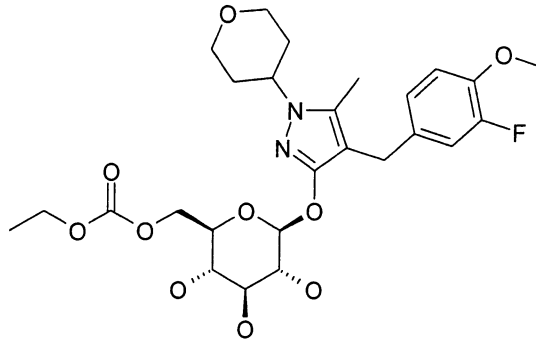
(75)



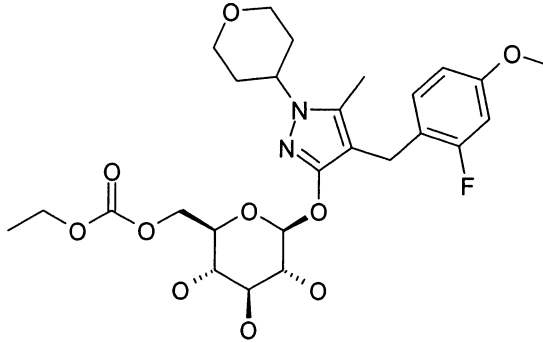
(76)



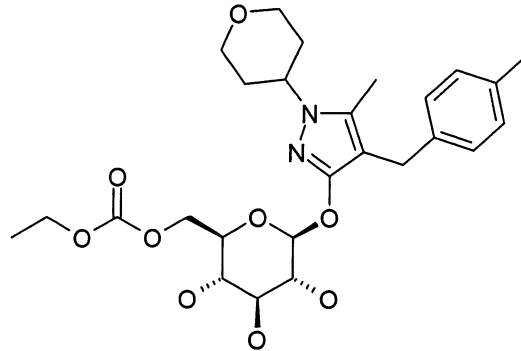
(77)



(78)



(79)



下列為調配物之實例，其中"活性物質"表示一或多種根據本發明之化合物，包括其鹽。在與一或多種其它活性物質進行之一種組合的狀況下，術語"活性物質"亦包括額外活性物質。

實例 A

含 100 mg 活性物質之錠劑

組合物：

1 錠劑含有：

活性物質

100.0 mg

乳糖	80.0 mg
玉米澱粉	34.0 mg
聚乙烯吡咯啉酮	4.0 mg
硬脂酸鎂	<u>2.0 mg</u>
	220.0 mg

#### 製備方法：

將活性物質、乳糖及澱粉混合至一起且以聚乙烯吡咯啉酮之水溶液均勻潤濕。該濕潤組合物經過篩(2.0 mm網目尺寸)且於50°C下在一托架型乾燥器中乾燥後，再次將其過篩(1.5 mm網目尺寸)且添加潤滑劑。將最終混合物壓縮成錠劑。

錠劑重量：220 mg

直徑：10 mm，雙平面，兩側皆作刻面且一側有開槽。

#### 實例 B

含 150 mg 活性物質之錠劑

組合物：

1 錠劑含有：

活性物質	150.0 mg
粉末狀乳糖	89.0 mg
玉米澱粉	40.0 mg
膠態氧化矽	10.0 mg
聚乙烯吡咯啉酮	10.0 mg
硬脂酸鎂	<u>1.0 mg</u>
	300.0 mg



## 製備方法：

以20%聚乙炔吡咯啉酮之含水溶液潤濕與乳糖、玉米澱粉及二氧化矽混合之活性物質且使其穿過網目尺寸為1.5 mm之篩網。使經45°C乾燥之該等顆粒再次穿過相同篩網且與特定量之硬脂酸鎂混合。自該混合物擠壓出錠劑。

錠劑重量：300 mg

沖模：10 mm，平面

## 實例 C

含150 mg活性物質之硬明膠膠囊

1膠囊含有：

活性物質	150.0 mg
玉米澱粉(無水)	約180.0 mg
乳糖(粉末狀)	約87.0 mg
硬脂酸鎂	<u>3.0 mg</u>
	約420.0 mg

## 製備方法：

使活性物質與賦形劑混合、穿過網目尺寸為0.75 mm之篩網且使用一合適裝置均勻混合。將最終混合物包裝成1號尺寸硬明膠膠囊。

膠囊填充：約320 mg

膠囊殼：1號尺寸硬明膠膠囊

## 實例 D

含150 mg活性物質之栓劑

1栓劑含有：

活性物質 150.0 mg

聚乙二醇1500	550.0 mg
聚乙二醇6000	460.0 mg
聚氧化乙烯山梨聚糖單硬脂酸酯	<u>840.0 mg</u>
	2,000.0 mg

製備方法：

栓劑物質經熔化後活性物質均勻分配於其中且將熔化物傾至冷凍模具中。

實例E

含10 mg活性物質之安瓿

組合物：

活性物質 10.0 mg

0.01 N鹽酸適量

二次蒸餾水 追加至 2.0 ml

製備方法：

將該活性物質溶解於必需量之0.01 N鹽酸中、以食鹽製成等張、經過濾無菌且轉移至2 ml安瓿中。

實例F

含50 mg活性物質之安瓿

組合物：

活性物質 50.0 mg

0.01 N鹽酸適量

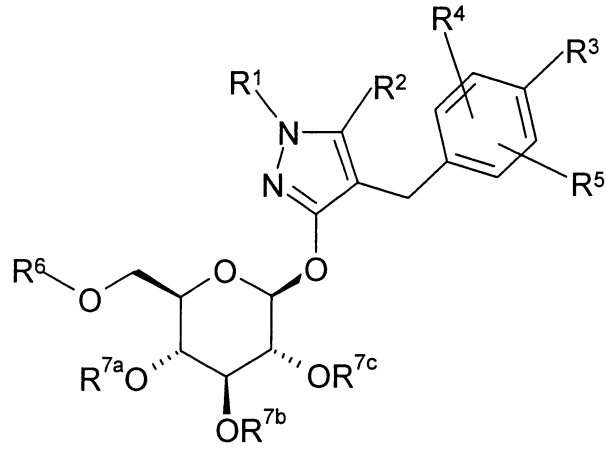
二次蒸餾水 追加至 10.0 ml

製備方法：

將該活性物質溶解於必需量之0.01 N鹽酸中、以食鹽製成等張經無菌過濾且轉移至10 ml安瓿中。

## 五、中文發明摘要：

本發明係關於通式I之葡糖吡喃糖基氧-吡唑：



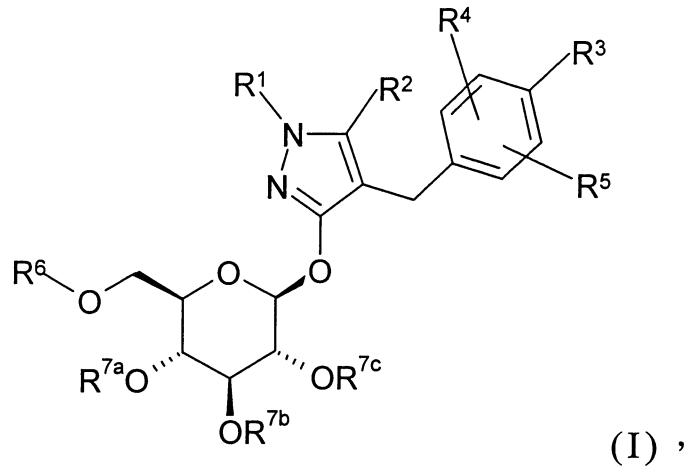
其中

$R^1$  至  $R^6$  及  $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$  如請求項1所定義，其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽，特別是其與無機酸或有機酸形成之生理學上可接受之鹽，該等鹽具有很有價值之藥理學特性，尤其具有對鈉依賴性葡萄糖協同轉運體 SGLT 的抑制作用，其用於治療疾病、尤其為諸如糖尿病之新陳代謝失調症的用途，及其製備方法。

## 六、英文發明摘要：

## 十、申請專利範圍：

1. 一種下列通式之葡糖吡喃糖基氧-吡唑：



其中

$R^1$  表示  $C_{3-6}$  炔基、四氫呋喃-3-基、四氫吡喃-3-基、四氫吡喃-4-基、四氫呋喃基- $C_{1-3}$  烷基、四氫吡喃基- $C_{1-3}$  烷基、吡咯啉-3-基、六氫吡啶-3-基、六氫吡啶-4-基，或

吡咯啉-3-基、六氫吡啶-3-基或六氫吡啶-4-基，在後三個基團中氮原子可經下列基團取代： $C_{1-4}$  烷基、甲醯基、 $C_{1-4}$  烷基-羰基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、氰基、胺基羰基、( $C_{1-4}$  烷基)-胺基羰基、二( $C_{1-4}$  烷基)-胺基羰基或( $C_{1-4}$  烷基)-氧羰基，或者

若  $R^3$

(a) 選自群 A 定義之一者；或

(b) 連同  $R^4$  表示二氟亞甲基二氧；或

(c) 表示  $C_{3-6}$  環烷基-氧或  $C_{3-6}$  亞環烷基-甲基，且

同時  $R^4$  表示氟、氯、溴、 $C_{1-3}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷氧基或經

1至3個氟原子取代之甲基或甲氧基；

則  $R^1$  亦可代表氫、 $C_{1-6}$  烷基、經1至3個氟原子取代之  $C_{1-4}$  烷基、經羥基或  $C_{1-3}$  烷氧基取代之  $C_{2-4}$  烷基，或  $C_{3-6}$  烯基、 $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{3-6}$  環烷基- $C_{1-3}$  烷基、芳基或芳基- $C_{1-3}$  烷基，且

$R^2$  表示  $C_{1-4}$  烷基、經1至3個氟原子取代之  $C_{1-4}$  烷基、或  $C_{3-6}$  環烷基，且

$R^3$  表示氫、氟、氯、溴、碘、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{3-6}$  亞環烷基甲基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  環烷基-氧、 $C_{3-6}$  環烷基- $C_{1-3}$  烷氧基、芳基、芳基- $C_{1-3}$  烷基、雜芳基、雜芳基- $C_{1-3}$  烷基、芳氧基、芳基- $C_{1-3}$  烷基-氧、經1至3個氟原子取代之甲基或甲氧基、經1至5個氟原子取代之  $C_{2-4}$  烷基或  $C_{2-4}$  烷氧基、經氟基取代之  $C_{1-4}$  烷基、經羥基或  $C_{1-3}$  烷氧基取代之  $C_{1-4}$  烷基，或氰基、羧基、 $C_{1-3}$  烷氧基羰基、胺基羰基、( $C_{1-3}$  烷胺基)羰基、二( $C_{1-3}$  烷基)胺基羰基、吡咯啉-1-基羰基、六氫吡啶-1-基羰基、嗎啉-4-基羰基、哌嗪-1-基-羰基、4-( $C_{1-3}$  烷基)-哌嗪-1-基羰基、硝基、胺基、 $C_{1-3}$  烷基胺基、二( $C_{1-3}$  烷基)胺基、( $C_{1-4}$  烷基)羰基胺基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基胺基、芳基磺醯基胺基、芳基- $C_{1-3}$  烷基磺醯基胺基、 $C_{1-4}$  烷基硫烷基、 $C_{1-4}$  烷基亞磺醯基、 $C_{1-4}$  烷基磺醯基、芳基次磺醯基、芳基亞磺醯基或芳基磺醯基，或具有選自群 A 之含義，且

$R^4$ 及 $R^5$ 可相同或不同，它們代表氫、氟、氯、溴、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、經1至3個氟原子取代之甲基或甲氧基，或

$R^3$ 連同 $R^4$ 若結合於相鄰碳原子則亦可代表直鏈 $C_{3-5}$ 伸烷基、亞甲基二氧或二氟亞甲基二氧橋，且

$R^6$ 、 $R^{7a}$ 、

$R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 個別係具有選自下列群組之含義：氫、( $C_{1-18}$ 烷基)羰基、( $C_{1-18}$ 烷基)氧羰基、芳基羰基及芳基-( $C_{1-3}$ 烷基)-羰基，

A 係選自由下列各基團組成之群：四氫呋喃-3-基氧、四氫吡喃-3-基氧、四氫吡喃-4-基氧、四氫呋喃基- $C_{1-3}$ 烷氧基、四氫吡喃基- $C_{1-3}$ 烷氧基、吡咯啉-3-基氧、六氫吡啶-3-基氧、六氫吡啶-4-基氧基團，及吡咯啉-3-基氧、六氫吡啶-3-基氧-及六氫吡啶-4-基氧，在後三個基團中氮原子可經下列基團取代： $C_{1-4}$ 烷基、甲醯基、 $C_{1-4}$ 烷基-羰基、 $C_{1-4}$ 烷基磺醯基、氟基、胺基羰基、( $C_{1-4}$ 烷基)-胺基羰基、二( $C_{1-4}$ 烷基)-胺基羰基或( $C_{1-4}$ 烷基)-氧羰基，

同時於上述基團之定義中提及之芳基意指苯基或萘基，其可個別經 $R_h$ 單取代或二取代，而該等取代基可相同或不同且 $R_h$ 表示氟、氯、溴、碘、 $C_{1-3}$ 烷基、二氟甲基、三氟甲基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或氫基，

於上述基團之定義中提及之雜芳基意指吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、

基、喹啉基或異喹啉基，

或吡咯基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，其中一或兩個次甲基係由氮原子置換，

或吡啶基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、喹啉基或異喹啉基，其中一至三個次甲基係由氮原子置換，

同時上述雜芳基可經 $R_h$ 單取代或二取代，而該等取代基可相同或不同且 $R_h$ 如前文所定義，

同時除非另作說明，否則上述烷基可為直鏈或支鏈；

其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽。

2. 如請求項1之通式I之葡糖吡喃糖基氧-吡啶，其中

$R^1$  表示2-丙炔-1-基、2-丁炔-1-基、四氫呋喃-3-基、四氫吡喃-3-基、四氫吡喃-4-基、四氫呋喃基甲基或四氫吡喃基甲基，或者

若 $R^3$

(a) 選自由四氫呋喃-3-基氧、四氫吡喃-3-基氧、四氫吡喃-4-基氧、四氫呋喃基甲基氧及四氫吡喃基甲基氧組成之群，或

(b) 連同 $R^4$ 表示二氟亞甲基二氧，或

(c) 表示環丙基氧、環丁基氧、環戊基氧或環亞丙基甲基，且 $R^4$ 同時表示氟，

則 $R^1$ 亦可代表異丙基，且

$R^2$  表示甲基或三氟甲基，

$R^3$  表示氫、氟、氯、甲基、乙基、異丙基、第三丁基、2-氟基-2-丙基、二氟甲基、三氟甲基、環丙基、環

丁基、環戊基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基、環丙基-氧、環丁基-氧、環戊基-氧、四氫呋喃-3-基氧、四氫吡喃-3-基氧、四氫吡喃-4-基氧、四氫呋喃基甲基氧、四氫吡喃基甲基氧、甲基硫烷基、2-甲基-1-丙烯-1-基、環亞丙基甲基、乙炔基、苯基、氟苯基、吡啶基或甲基噻唑基，且

$R^4$  表示氫或氟，或者

$R^3$  連同  $R^4$  若結合於相鄰碳原子則亦可代表1,3-伸丙基、亞甲基二氧或二氟亞甲基二氧橋，且

$R^5$  表示氫且

$R^6$  表示氫、(C<sub>1-8</sub>烷基)氧羰基或C<sub>1-8</sub>-烷基羰基；其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽。

3. 如請求項1之通式I之葡糖吡喃糖基氧-吡唑，其中

$R^1$  表示2-丙炔-1-基、2-丁炔-1-基、四氫呋喃-3-基、四氫吡喃-4-基或四氫呋喃-2-基甲基，或者

若  $R^3$

係選自由四氫呋喃-3-基氧、四氫吡喃-4-基氧及四氫呋喃基甲基氧組成之群，

則  $R^1$  亦可代表異丙基，

$R^2$  表示甲基，

$R^3$  表示甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、四氫呋喃-3-基氧、四氫吡喃-4-基氧或四氫呋喃基甲基氧，



$R^4$  表示氫或氟，

$R^5$  表示氫且

$R^6$  表示氫、甲氧基羰基或乙氧基羰基；

其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽。

4. 如請求項1之通式I之葡糖吡喃糖基氧-吡唑，其中

$R^1$  表示四氫呋喃-3-基或四氫吡喃-4-基，

$R^2$  表示甲基，

$R^3$  表示甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或二氟甲氧基，

$R^4$  表示氫或氟，

$R^5$  表示氫，

$R^6$  表示氫、甲氧基羰基或乙氧基羰基且

$R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 及 $R^{7c}$ 代表氫；

其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽。

5. 如請求項1之通式I之葡糖吡喃糖基氧-吡唑，其選自由下列各物組成之群：

(a) 1-(2-丙炔-1-基)-3-( $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡唑，

(b) 1-(2-丙炔-1-基)-3-(6-O-甲氧基羰基- $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡唑，

(c) 1-((S)-四氫呋喃-3-基)-3-( $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡唑，

(d) 1-(四氫吡喃-4-基)-3-( $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-乙基苄基)-5-甲基-1H-吡唑，

(e) 1-異丙基-3-( $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-[4-((S)-四氫呋喃

喃-3-基氧)苄基]-5-甲基-1H-吡唑，

(f)1-異丙基-3-( $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-[4-((R)-四氫吡喃-3-基氧)苄基]-5-甲基-1H-吡唑，

(g)1-(四氫吡喃-4-基)-3-( $\beta$ -D-葡糖吡喃糖基氧)-4-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑，

及其衍生物，其中R<sup>6</sup>具有除氫外根據本發明之含義，且R<sup>6</sup>尤其表示乙氧基羰基或甲氧基羰基；

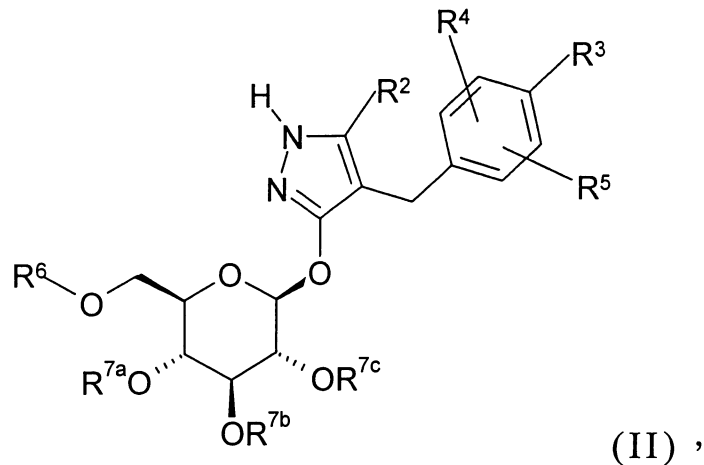
該等化合物包括其互變異構體、立體異構體、混合物及其鹽。

6. 一種如請求項1至5中至少一項之化合物與無機酸或有機酸形成之生理學上可接受之鹽。
7. 一種如請求項1至5中一或多項之化合物或如請求項6之生理學上可接受之鹽作為醫藥組合物之用途。
8. 一種醫藥組合物，其含有如請求項1至5中一或多項之化合物或如請求項6之生理學上可接受之鹽、視情況連同一或多種惰性載劑及/或稀釋劑。
9. 一種如請求項1至5中一或多項之至少一種化合物或如請求項6之生理學上可接受之鹽製備醫藥組合物之用途，該醫藥組合物適於治療或預防可藉由抑制鈉依賴性葡萄糖協同轉運體SGLT來影響之疾病或病症。
10. 一種如請求項1至5中一或多項之至少一種化合物或如請求項6之生理學上可接受之鹽的用途，用於製備適於治療或預防新陳代謝失調症之醫藥組合物。
11. 如請求項10之用途，其特徵在於該新陳代謝失調症係選

自由下列疾病組成之群：1型及2型糖尿病、糖尿病併發症、新陳代謝酸液過多症或酮症、反應性低血糖症、高胰島素血症、葡萄糖新陳代謝失調症、胰島素抗性、新陳代謝綜合症、不同起源之血脂異常、動脈硬化症及相關疾病、肥胖、高血壓、慢性心力衰竭、水腫及血尿酸過多。

12. 一種如請求項1至5中至少一項之至少一種化合物或如請求項6之生理學上可接受之鹽之用途，用以製備抑制鈉依賴性葡萄糖協同轉運體SGLT之醫藥組合物。
13. 一種如請求項1至5中至少一項之至少一種化合物或如請求項6之生理學上可接受之鹽之用途，用以製備預防胰腺 $\beta$ 細胞退化及/或改良及/或恢復胰腺 $\beta$ 細胞功能性之醫藥組合物。
14. 一種如請求項1至5中至少一項之至少一種化合物或如請求項6之生理學上可接受之鹽的用途，用以製備利尿劑及/或抗高血壓藥物。
15. 一種製備如請求項8之醫藥組合物之方法，其特徵在於將如請求項1至5中至少一項之化合物或如請求項6之生理學上可接受之鹽藉由非化學方法併入一或多種惰性載劑及/或稀釋劑中。
16. 一種製備如請求項1至5之通式I之化合物的方法，其特徵在於：
  - a) 為製備通式I之化合物，其中 $R^1$ 表示請求項1至5中提及基團之一者但不表示氫原子，

以下通式之化合物：



其中

$R^2$  至  $R^6$  及  $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$  如請求項 1 至 5 中所定義，該化合物與以下通式之化合物反應：

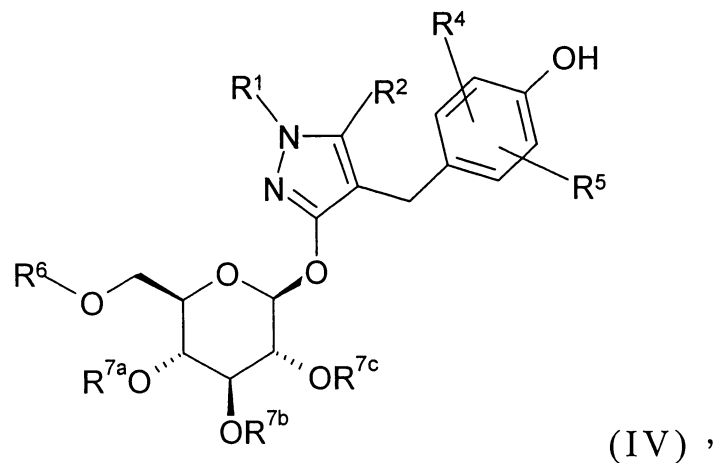


其中

$R^{1'}$  具有前文中給予  $R^1$  之含義，但不表示氫原子，且  $Z^1$  表示脫離基，或

b) 為製備通式 I 之化合物，其中  $R^3$  表示視情況經取代之  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  環烷基-氧、 $C_{3-5}$  環烷基- $C_{1-3}$  烷氧基或具有選自如請求項 1 所定義之群 A 的含義，

以下通式之化合物：



其中

$R^1$ 、 $R^2$ 及 $R^4$ 至 $R^6$ 及 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^{7c}$ 如請求項1所定義，該化合物與以下通式之化合物反應：



其中

$R^{3'}$ 表示視情況經取代之 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 環烷基-氧、 $C_{3-5}$ 環烷基- $C_{1-3}$ 烷氧基或具有選自如上文所定義之群A的含義，且 $Z^2$ 表示脫離基，較佳為：鹵素原子，例如氯或溴原子；磺醯基氧基團，例如甲磺醯基氧或對甲苯磺醯基氧基團或羥基，且

若須要可藉由醯化作用將如此獲得之通式I之化合物轉化為通式I之相應醯基化合物，其中 $R^6$ 表示氫原子，及/或

若必要可在上述反應期間再次分解所使用之任何保護基團及/或

若須要可將如此獲得之通式I之化合物解析為其立體異構體及/或

將如此獲得之通式I之化合物轉化為其鹽，尤其為醫藥用途而轉化為其生理學上可接受之鹽。

## 七、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：(無)  
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

