

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96126829

※申請日期：96年07月23日

※IPC分類：

C07H 19/01 (2006.01) A61K 31/341 (2006.01)
 A61K 31/4048 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
 A61K 31/7054 (2006.01)
 C07D 497/12 (2006.01)
 C07D 497/20 (2006.01)
 C07D 497/12 (2006.01)
 C07D 497/20 (2006.01)
 C07D 495/20 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 稠環螺酮縮醇衍生物、及其做為糖尿病治療藥之使用

(英) Fused ring spiroketal derivative and use thereof as anti-diabetic drug

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 中外製藥股份有限公司

(英) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

代表人：(中) 1. 永山治

(英) 1. NAGAYAMA, OSAMU

地址：(中) 日本國東京都北區浮間五丁目五番一號

(英) 5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo 115-8543 Japan

國籍：(中英) 日本 JAPAN

三、發明人：(共 7 人)

1. 姓名：(中) 佐藤勉

(英) SATO, TSUTOMU

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

2. 姓名：(中) 大竹義仁

(英) OHTAKE, YOSHIHITO

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

3. 姓名：(中) 西本昌弘

(英) NISHIMOTO, MASAHIRO

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

4. 姓名：(中) 江村岳

國籍：(英) EMURA, TAKASHI
(中) 日本
(英) JAPAN

5. 姓名：(中) 小林孝光
(英) KOBAYASHI, TAKAMITSU
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN

6. 姓名：(中) 山口真里奈
(英) YAMAGUCHI, MARINA
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN

7. 姓名：(中) 高見京子
(英) TAMANI, KYOUKO
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

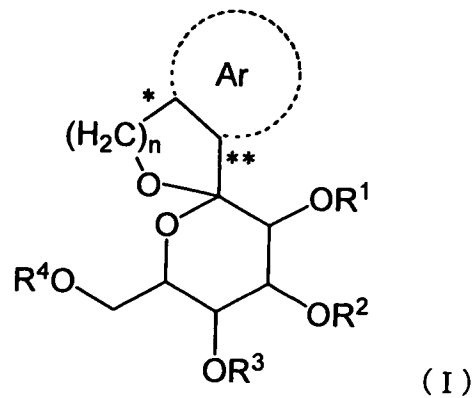
1. 日本 ; 2006/07/27 ; 2006-205242 有主張優先權

五、中文發明摘要

發明名稱：稠環螺酮縮醇衍生物、及其做為糖尿病治療藥之使用

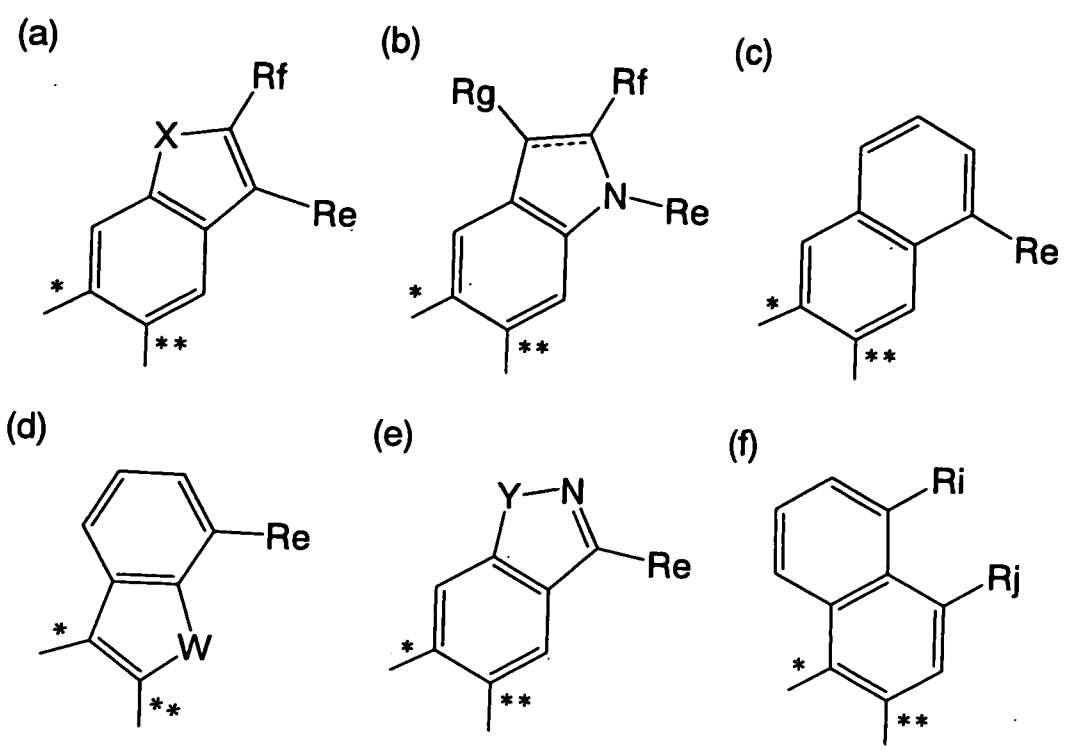
經由本發明可提供以式 (I) 所示化合物、或其藥物前體或藥理學上可被容許之此等之鹽所示化合物、其藥物前體及此等之藥理學上可被容許之鹽、以及含該化合物之醫藥、醫藥組成物等、

[化 1]



[式中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係分別獨立示選自氫原子、可被取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被取代之 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷基、及 $-C(=O)R_x$ ； n 示選自1及2之整數；環Ar可選自以下式(a)~(f)；

[化 2]



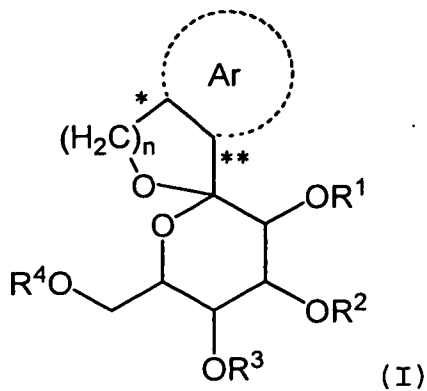
所示基者]。

六、英文發明摘要

發明名稱： FUSED RING SPIROKETAL DERIVATIVE AND
USE THEREOF AS ANTI-DIABETIC DRUG

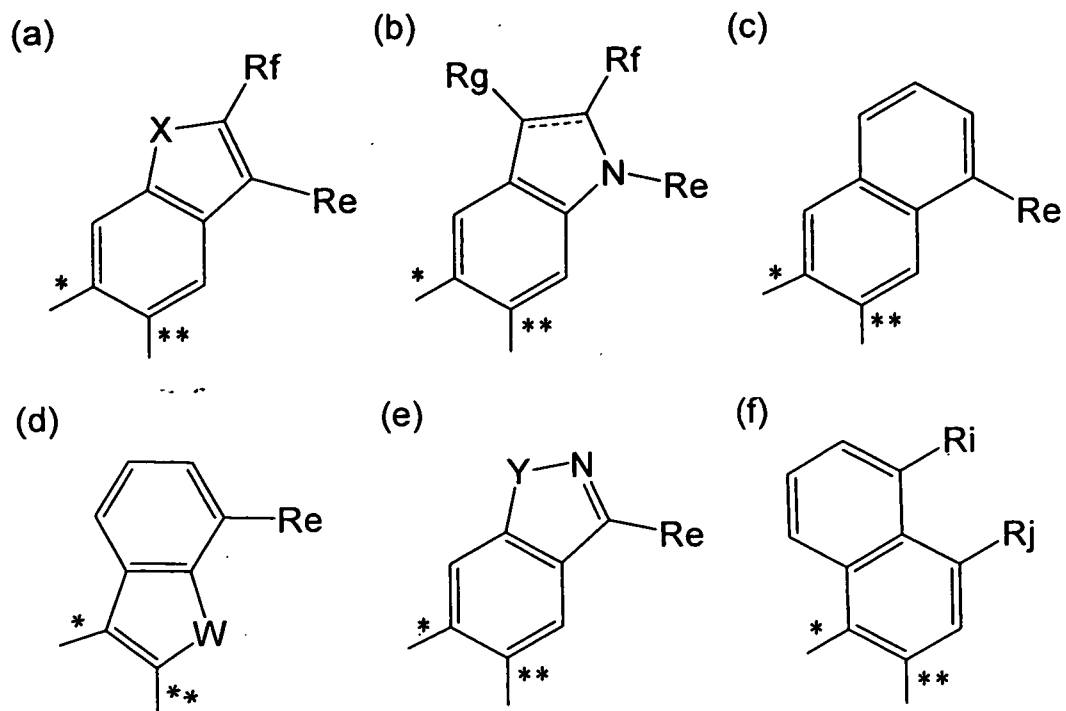
Provided are a compound represented by Formula (I):

[Formula 1]



wherein R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 are each independently selected from a hydrogen atom, a C_{1-6} alkyl group which may be substituted, a C_{7-14} aralkyl group which may be substituted and $-C(=O)R_x$; n denotes an integer selected from 1 and 2; and ring Ar is selected from the groups represented by the following Formula (a) to (f).

[Formula 2]



, or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof as well as a medicinal drug and a pharmaceutical composition containing such a compound or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

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】

本發明係有關做為醫藥品有用之稠環螺酮縮醇衍生物，其藥物前體，及此等之藥理學上可被容許之鹽者。本發明係尤其可以阻斷 Na^+ -葡萄糖同向共同運輸體 2 (SGLT2) 而可做為預防起因於胰島素依賴性糖尿病 (I 型糖尿病)、胰島素非依賴性糖尿病 (II 型糖尿病) 等糖尿病、糖尿病性合併症、肥滿症等高血糖症所引起之疾病或做為治療劑有用之稠環螺酮縮醇衍生物及其藥物前體及此等鹽者。

【先前技術】

因食生活之歐美化、慢性的運動不足等，近年來糖尿病病人有增加之趨勢。對糖尿病病人可以觀察到因慢性的高血糖而會有降低胰島素分泌及胰島素感受性，此等更會提高血糖值而成為惡化症狀之原因。至目前為止做為糖尿病治療藥被使用的有雙縮胍藥、磺酸酶類藥、苷酶阻斷藥、胰島素抗性改善藥等。惟經報告，雙縮胍藥會有乳酸之酸中毒、磺酸酶類藥則有低血糖、苷酶阻斷藥則有瀉肚等副作用，現今極熱切地希望開發與此等不同新作用機作的糖尿病治療藥。

已有報告指出天然由來之葡萄糖衍生物之根皮苷因會阻礙腎臟附近尿細管之 S1 部位存在之鈉依賴性葡萄糖同向共同運輸體 2 (SGLT2)，而會阻礙腎臟過量葡萄糖之

再吸收，促進葡萄糖排泄，示有降低血糖作用（參照非專利文獻 1）。自此至現在為止乃對 SGLT2 阻礙之糖尿病治療藥盛行研究。

例如特開 2000-080041 號公報（專利文獻 1）、國際公開第 01/068660 號（專利文獻 2）、國際公開第 04/007517 號（專利文獻 3）等中，已有報告被使用做為 SGLT2 之阻斷劑的化合物。惟根皮苷及上述專利申請中記載之化合物係經口投予時極易受到小腸所存在之苷酶等水解，很快即消失其藥理作用而成問題受到注目。又，有報告指出根皮苷時糖苷配基部之根皮素會強力地阻斷促進擴散型之糖輸送體，例如有報告指出投根皮素予老鼠靜脈時會有腦內葡萄糖濃度減少之不良影響（例如參照非專利文獻 2）。

為此，為防止此種分解、提高吸收效率為目的，乃有人試以使化合物成為藥物前體。惟投予藥物前體時係最好在標的之器官內或其近鄰要確實地被代謝而變為活性化合物為宜，惟活體中有各種代謝酵素存在，又，個體上差異亦大，要顯現安定作用通常極為困難。又，有人試將糖苷結合改變為碳-碳結合（參照專利文獻 4~21），惟仍被要求更提高做為含有活性及代謝安定性之醫藥品的特性。

[專利文獻 1]

特開 2000-080041 號公報

[專利文獻 2]

國際公開第 01/068660 號文獻

[專利文獻 3]

國際公開第 04/007517 號文獻

[專利文獻 4]

美國專利申請公開第 2001/041674 號

[專利文獻 5]

美國專利申請公開第 2002/137903 號

[專利文獻 6]

國際公開第 01/027128 號文獻

[專利文獻 7]

國際公開第 02/083066 號文獻

[專利文獻 8]

國際公開第 04/013118 號文獻

[專利文獻 9]

國際公開第 03/099836 號文獻

[專利文獻 10]

國際公開第 04/080990 號文獻

[專利文獻 11]

美國專利申請公開第 2005/0209166 號文獻

[專利文獻 12]

國際公開第 05/085237 號文獻

[專利文獻 13]

國際公開第 05/085265 號文獻

[專利文獻 14]

國際公開第 05/012318 號文獻

[專利文獻 15]

國際公開第 05/012326 號文獻

[專利文獻 16]

美國專利申請公開第 2006/0063722 號文獻

[專利文獻 17]

美國專利申請公開第 2006/0035841 號文獻

[專利文獻 18]

美國專利申請公開第 2006/0074031 號文獻

[專利文獻 19]

國際公開第 06/002912 號文獻

[專利文獻 20]

國際公開第 06/008038 號文獻

[專利文獻 21]

國際公開第 06/010557 號文獻

[非專利文獻 1]

J. Clin. Invest.、第 93 卷、第 397 頁、1994 年

[非專利文獻 2]

Stroke、第 14 卷、第 388 頁、1983 年

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

本發明係以提供做為醫藥品具有極佳特性之稠環螺酮縮醇衍生物為目的者。本發明之目的係尤其以提供具有降

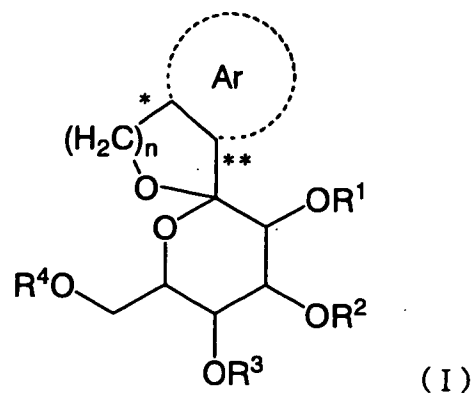
血糖作用，更具有藥效持續性、代謝安定性或安全性等做為醫藥品具有極優異特性的稠環螺酮縮醇衍生物者。另外，本發明之目的還在提供可預防或治療胰島素依賴性糖尿病（I 型糖尿病）、胰島素非依賴性糖尿病（II 型糖尿病）等糖尿病、糖尿病性合併症、肥滿症等高血糖症等引起之疾病所用醫藥組成物者。

為達成上述目的，本發明人經再三深入研討之結果，發現式（I）所示稠環螺酮縮醇衍生物具有極優異之 SGLT2 阻斷活性，遂而完成了本發明。

即，依本發明之一個側面時可提供下述化合物或其藥物前體或此等藥理學上可被容許之鹽。

（1）一種式（I）所示化合物、或其藥物前體或藥理學上可被容許之此等鹽、

[化 1]



[式中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係分別獨立選自氫原子，可由 1 以上 R_a 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被 1 以上 R_b 所取代之 $R_7 \sim R_{14}$ 芳烷基、及 $-C(=O)R_x$ ；

R_x 係可被 1 以上之 R_a 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被

1 以上之 Rb 所取代之芳基、可被 1 以上 Rb 所取代之雜芳基、或可被 1 以上 Ra 所取代之 C₁~C₆ 烷氧基；

n 係選自 1 及 2 之整數；

Ra 係分別獨立選自鹵素原子、羥基、氰基、硝基、羧基、可被 1 以上之 Rc 所取代之 C₁~C₆ 烷氧基、可被 1 以上之 Rd 所取代之芳基、可被 1 以上之 Rd 所取代之芳氧基、可被 1 以上之 Rd 所取代之雜芳基、可被 1 以上之 Rd 所取代之雜芳氧基、氫硫基、可被 1 以上之 Rc 所取代之 C₁~C₆ 烷硫基、可被 1 以上之 Rc 所取代之 C₁~C₆ 烷基亞磺醯基、可被 1 以上之 Rc 所取代之 C₁~C₆ 烷基磺醯基、可被 1 以上之 Rc 所取代之 C₁~C₆ 烷氧羰基、及可被 1 以上之 Rc 所取代之 C₁~C₆ 烷羰基；

Rb 係分別獨立選自可被 1 以上之 Rc 所取代之 C₁~C₆ 烷基、可被 1 以上之 Rc 所取代之 C₃~C₈ 環烷基、可被 1 以上之 Rc 所取代之 C₂~C₆ 烯基、可被 1 以上之 Rc 所取代之 C₂~C₆ 炔基、可被 1 以上之 Rd 所取代之 C₇~C₁₄ 芳烷基、鹵素原子、羥基、氰基、硝基、羧基、可被 1 以上之 Rc 所取代之 C₁~C₆ 烷氧基、可被 1 以上之 Rd 所取代之芳基、可被 1 以上之 Rd 所取代之芳氧基、可被 1 以上之 Rd 所取代之雜芳基、可被 1 以上之 Rd 所取代之雜芳氧基、氫硫基、可被 1 以上之 Rc 所取代之 C₁~C₆ 烷硫基、可被 1 以上之 Rc 所取代之 C₁~C₆ 烷基亞磺醯基、可被 1 以上之 Rc 所取代之 C₁~C₆ 烷基磺醯基、可被 1 以上之 Rc 所取代之 C₁~C₆ 烷羰基、可被 1 以上之 Rc 所

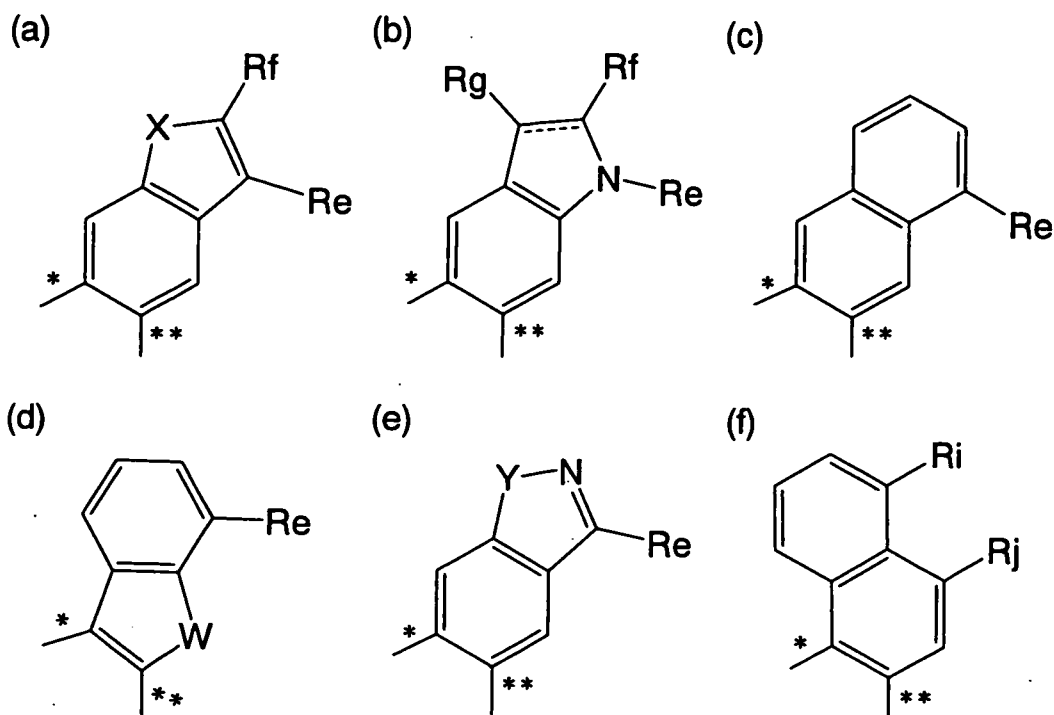
取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、 $C_1 \sim C_3$ 伸烷基二氧基、雜環基、及雜環氧基；

R_c 係分別獨立選自鹵素原子、羥基、氰基、硝基、羧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳氧基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳氧基、胺基、 $C_1 \sim C_6$ 烷胺基及二($C_1 \sim C_6$ 烷基)胺基；

R_d 係分別獨立選自可被 1 以上之鹵素原子所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷基、鹵素原子、羥基、氰基、硝基、胺基、 $C_1 \sim C_6$ 烷胺基、及二($C_1 \sim C_6$ 烷基)胺基；

環 Ar 係選自以下式 (a) ~ (f) 所示基；

[化 2]



在此 X 係 N-Rh、O 或 S；

Re 係可被 1 以上 Rb 所取代之 C₇~C₁₄ 芳烷基或可被 1 以上 Rb 所取代之 C₅~C₁₂ 雜芳烷基；

Rf 與 Rg 係分別獨立選自氫原子、鹵素原子、及 C₁~C₆ 烷基；

W 係 N-Rh、O 或 S；

Y 係 N-Rh、O 或 S；

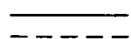
Rh 係氫原子或 C₁~C₆ 烷基；

Ri 及 Rj 係可被 1 以上之 Rb 所取代之 C₇~C₁₄ 芳烷基或可被 1 以上之 Rb 所取代之 C₅~C₁₂ 雜芳烷基；

惟 Ri 或 Rj 之任一必須為氫原子；

除去 Ri 與 Rj 均為氫原子；

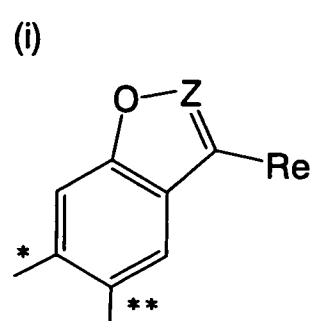
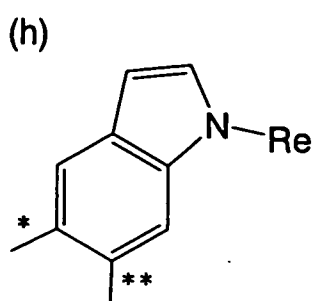
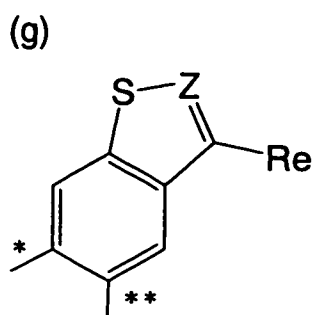
[化 3]



係表示單鍵結合或雙鍵結合、* 及 ** 係分別表示其結合位置]。

(2) 如上述 (1) 所記載之化合物、或其藥物前體或藥理學上可被容許之此等鹽、其中環 Ar 為式 (g) ~ (i) 所示基：

[化 4]



[式中，Z 係 CH 或 N；

Re 係可被 1 以上之 Rb 所取代之 C₇~C₁₄ 芳烷基或可被 1 以上之 Rb 所取代之 C₅~C₁₂ 雜芳烷基]。

(3) 如上述 (1) 或 (2) 之任一所記載之化合物、其中 R¹、R²、R³ 及 R⁴ 為分別獨立選自氫原子及 -C(=O)R_x、R_x 為可被 1 以上之 Ra 所取代之 C₁~C₆ 烷基、或可被 1 以上之 Ra 所取代之 C₁~C₆ 烷氧基。

(4) 如上述 (3) 所記載之化合物、其中 R¹、R²、R³ 及 R⁴ 為氫原子。

(5) 如上述 (1) ~ (4) 之任一所記載之化合物、其中 n 為 1。

(6) 如上述 (1) ~ (4) 之任一所記載之化合物、其中 n 為 2。

(7) 一種選自以下化合物或其藥物前體或藥理學上可被容許之此等之鹽、

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) -3-[(4-乙苯基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[噻嗪并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H),2'-[2H]哌喃-3',4',5-三醇；

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S) -1-[(4-乙苯基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[呋喃并-[3,4,f]吡啶-7(5H),2'-[2H]哌喃-3',4',5'-三醇；

(1S,3'R,4'S,5'S,6'R) -8-[(4-乙苯基)甲基]-3,3',4,4',5',6'-六氫-6'-羥甲基-螺[2-喹-9-噻-芬-1,2'-[2H]

哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-3-[(4-三氟化甲苯基)甲基]-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-3-[(4-三氟化甲氧苯基)甲基]-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-氟苯基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-環丙苯基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-6'-羥甲基-3-[(4-甲苯基)甲基]-3',4',5',6'-四氫-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-6'-羥甲基-3-[(4-異丙苯基)甲基]-3',4',5',6'-四氫-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(5-乙基噻吩-2-基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(苯并噻吩-2-基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5

(7H), 2'-[2H]哌喃]-3', 4', 5'-三醇 ;

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R) -3-[(4-乙苯基) 甲基]-6'-羧
甲基-2-甲基-3', 4', 5', 6'-四氫-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5
喃-5 (7H), 2'-[2H]哌喃]-3', 4', 5'-三醇 ;

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R) -2-氯-3-[(4-乙苯基) 甲基]-
6'-羧甲基-3', 4', 5', 6'-四氫-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5
(7H), 2'-[2H]哌喃]-3', 4', 5'-三醇 ;

(3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R) -3-(4-乙苯基)-6'-羧甲基-
3', 4', 5', 6'-四氫-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5 (7H)
, 2'-[2H]哌喃]-3', 4', 5'-三醇 ;

(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S) -6'-羧甲基-3', 4', 5', 6'-四氫-
1-[(4-三氟化甲氧苯基) 甲基]-螺[呋喃并-[3,4,f]吡啶-7
(5H), 2'-[2H]哌喃]-3', 4', 5'-三醇 ;

(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S) -1-[(4-氟苯基) 甲基]-6'-羧
甲基-3', 4', 5', 6'-四氫-螺[呋喃并-[3,4,f]吡啶-7 (5H), 2'-
[2H]哌喃]-3', 4', 5'-三醇 ;

(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S) -6'-羧甲基-3', 4', 5', 6'-四氫-
1-[(4-三氟化甲苯基) 甲基]-螺[呋喃并-[3,4,f]吡啶-7 (5H)
(5H), 2'-[2H]哌喃]-3', 4', 5'-三醇 ;

(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S) -6'-羧甲基-1-[4-(甲苯基)
甲基]-3', 4', 5', 6'-四氫-螺[呋喃并-[3,4,f]吡啶-7 (5H)
, 2'-[2H]哌喃]-3', 4', 5'-三醇 ;

(3'R, 4'S, 5'S, 6'R, 7S) -1-[(4-環丙苯基) 甲基]-6'-
羧甲基-3', 4', 5', 6'-四氫-螺[呋喃并-[3,4,f]吡啶-7 (5H)

,2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-6'-羥甲基-1-[(4-正丙苯基)甲基]-3',4',5',6'-四氫-螺[呋喃并-[3,4,f]吡啶-7(5H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[(5-乙基噻吩-2-基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[呋喃并-[3,4,f]吡啶-7(5H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-6'-羥甲基-1-[(4-異丙苯基)甲基]-3',4',5',6'-四氫-螺[呋喃并-[3,4,f]吡啶-7(5H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[(5-氟化苯并噻吩-2-基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[呋喃并-[3,4,f]吡啶-7(5H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[(苯并噻吩-2-基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[呋喃并-[3,4,f]吡啶-7(5H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-1-[2-(4-乙苯基)乙基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[呋喃并-[3,4,f]吡啶-7(5H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S)-3-氯-1-[(4-乙苯基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[呋喃并-[3,4,f]吡啶-7(5H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3,3',4,4',5',6'-六氫-6'-羥甲基-8-[(4-異丙苯基)甲基]-螺[2-喹-9-噻-苄-1,2'-[2H]哌

喃]-3',4',5'-三醇；

(1S,3'R,4'S,5'S,6'R)-3,3',4,4',5',6'-六氫-6'-羥甲基-8-[(4-甲基)甲基]-螺[2-喹-9-噻-芬-1,2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-乙苯基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[呋喃并-[3,4,f]吡啶-5(1H,7H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-乙苯基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[呋喃并-[3,4,f]苯并異喹啉-5(7H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

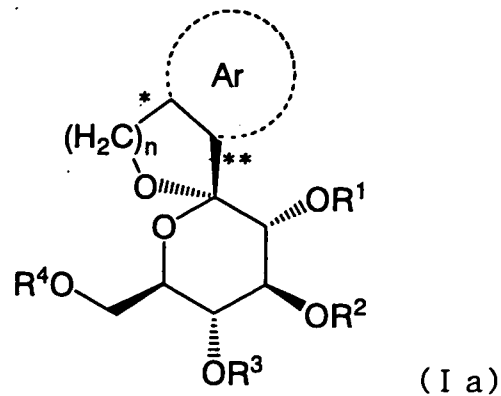
(3'R,4'S,5S,5'S,6'R)-3-[(4-乙苯基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[呋喃并[3,4,f]苯并異噻啉-5(7H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3S,3'R,4'S,5'S,6'R)-5-[(4-乙苯基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[苯甲[g]異苯并呋喃-3(1H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5'S,6'R,8S)-1-[(4-乙苯基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[呋喃并[3,4,g]萘-8(6H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇。

(8) 一種式(Ia)所示化合物、或其藥物前體或藥理學上可被容許之此等鹽、

[化 5]



[式中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係分別獨立選自氫原子，可由 1 以上 R_a 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被 1 以上 R_b 所取代之 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷基、及 $-C(=O)R_x$ ；

R_x 係可被 1 以上之 R_a 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被 1 以上之 R_b 所取代之芳基、可被 1 以上 R_b 所取代之雜芳基、或可被 1 以上 R_a 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基；

n 係選自 1 及 2 之整數；

R_a 係分別獨立選自鹵素原子、羥基、氰基、硝基、羧基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳氧基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳氧基、氫硫基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷硫基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基亞磺醯基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基磺醯基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、及可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷羰基；

R_b 係分別獨立選自可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim$

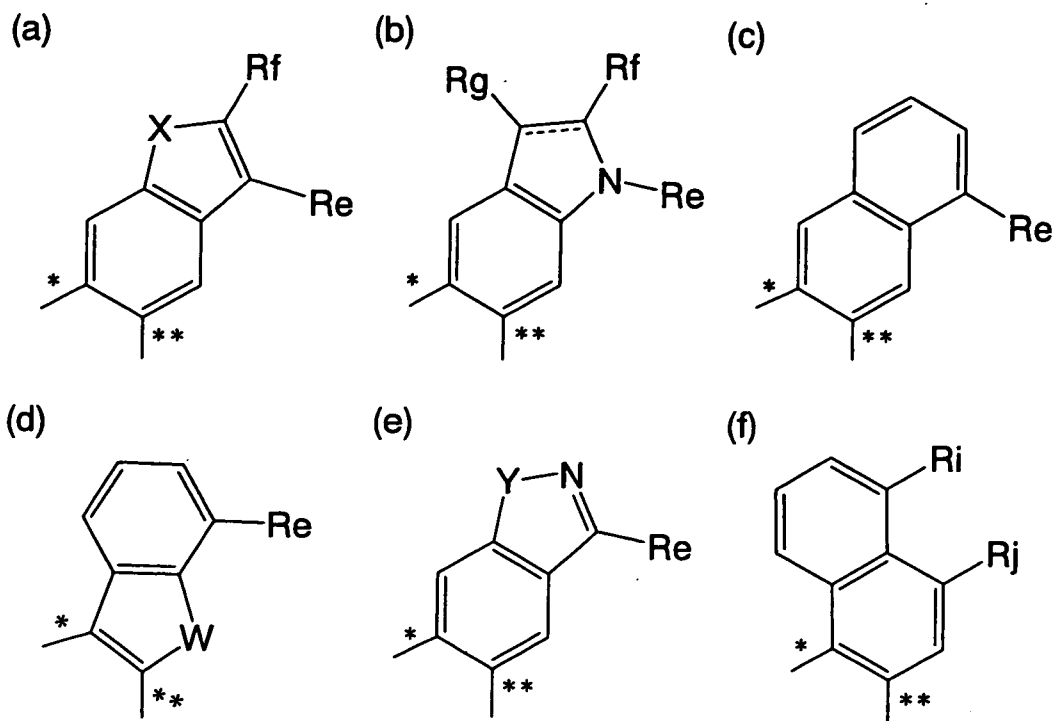
C_6 烷基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_3 \sim C_8$ 環烷基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_2 \sim C_6$ 烯基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_2 \sim C_6$ 炔基、可被 1 以上之 R_d 所取代之 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷基、鹵素原子、羥基、氰基、硝基、羧基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳氧基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳氧基、氫硫基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷硫基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基亞磺醯基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基磺醯基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基羰基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、 $C_1 \sim C_3$ 伸烷基二氧基、雜環基、及雜環氧基；

R_c 係分別獨立選自鹵素原子、羥基、氰基、硝基、羧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳氧基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳氧基、胺基、 $C_1 \sim C_6$ 烷胺基及二($C_1 \sim C_6$ 烷基)胺基；

R_d 係分別獨立選自可被 1 以上之鹵素原子所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷基、鹵素原子、羥基、氰基、硝基、胺基、 $C_1 \sim C_6$ 烷胺基、及二($C_1 \sim C_6$ 烷基)胺基；

環 Ar 係選自以下式 (a) ~ (f) 所示基；

[化 6]



在此 X 係 N-Rh、O 或 S；

Re 係可被 1 以上 Rb 所取代之 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷基或可被 1 以上 Rb 所取代之 $C_5 \sim C_{12}$ 雜芳烷基；

Rf 與 Rg 係分別獨立選自氫原子、鹵素原子、及 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

W 係 N-Rh、O 或 S；

Y 係 N-Rh、O 或 S；

Rh 係氫原子或 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

Ri 及 Rj 係氫原子、可被 1 以上之 Rb 所取代之 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷基或可被 1 以上之 Rb 所取代之 $C_5 \sim C_{12}$ 雜芳烷基；

惟 Ri 或 Rj 之任一必須為氫原子；

除去 R_i 與 R_j 均為氫原子；

[化 7]

——

係表示單鍵結合或雙鍵結合、* 及 ** 係分別表示其結合位置]。

(9) 一種醫藥組成物，其特徵為可做為 Na^+ -葡萄糖同向共同運輸體之阻斷劑被使用，含有上述 (1) ~ (8) 之任一所記載化合物、或其藥物前體或此等藥理學上可被容許之鹽者。

(10) 一種醫藥組成物，其特徵為可做為糖尿病、高血糖症，由此等所引起之糖尿病性合併症、或肥滿症之預防或治療所使用，含有上述 (1) ~ (8) 之任一所記載之化合物、或其藥物前體、或此等之藥理學上可被容許之鹽者。

(11) 如上述 (10) 所記載之醫藥組成物，其中糖尿病為胰島素依賴性糖尿病 (I 型糖尿病) 或胰島素非依賴性糖尿病 (II 型糖尿病) 者。

依本發明之又一側面還可提供被使用於預防或治療糖尿病 (例如胰島素依賴性糖尿病 (I 型糖尿病) 或胰島素非依賴性糖尿病 (II 型糖尿病)、或高血糖症、或此等所引起之糖尿病性合併症、肥滿症之上述式 (I) 或 (Ia) 化合物、或其藥物前體或此等之藥學上可被容許之鹽的醫藥組成物。

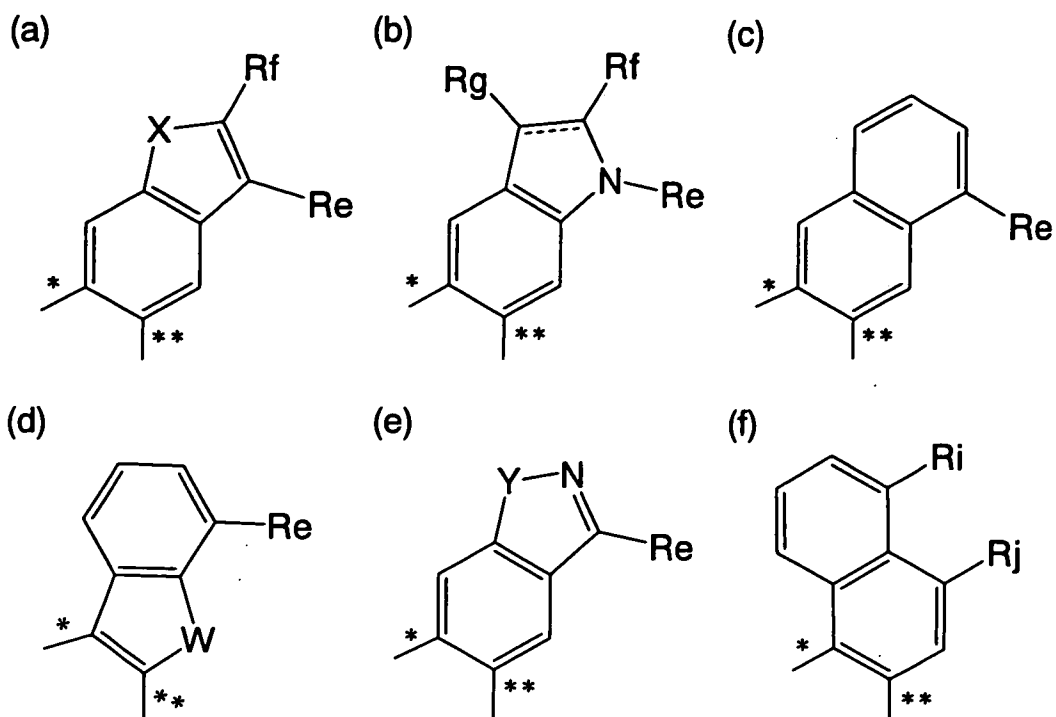
依本發明之另一側面還可提供包含投予上述式 (I)

或 (Ia) 之化合物、或其藥物前體或此等之藥理學上可被容許之鹽的有效治療量投予病人以預防或治療糖尿病 (例如胰島素依賴性糖尿病 (I 型糖尿病) 或胰島素非依賴性糖尿病 (II 型糖尿病)、高血糖症所引起之糖尿病性合併症或肥滿症的方法者。

上述式 (I) 及 (Ia) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 所示基係包含氫原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷基、 $C_1 \sim C_6$ 烷羰基、 $C_7 \sim C_{14}$ 芳羰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、 $C_7 \sim C_{14}$ 芳氧羰基者。此等還可以各自獨立被選自 1 以上取代基之鹵素原子、羥基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷羰基、羧基、胺基及取代胺基所取代。 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係最好為氫原子。

上述式 (I) 及 (Ia) 中, 環 Ar 係可選自以下式 (a) ~ (f) 之基、

[化 8]



惟其中做爲式 (a) 所示基係例如以 3 - [(4 - 乙苯基) 甲基] 苯并苯硫基、3 - [(4 - 甲苯基) 甲基] 苯并苯硫基、3 - [(4 - 甲氧苯基) 甲基] 苯并苯硫基、3 - [(4 - (甲硫基) 苯基) 甲基] 苯并苯硫基、3 - [(4 - 異丙苯基) 甲基] 苯并苯硫基、3 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 2 - 甲基苯并苯硫基、2 - 氫 - 3 - [(4 - 乙苯基) 甲基] 苯并苯硫基、3 - [(4 - 乙苯基) 甲基] 苯并呋喃基、3 - [(4 - 甲苯基) 甲基] 苯并呋喃基、3 - [(4 - 甲氧苯基) 甲基] 苯并呋喃基、3 - [(4 - (甲硫基) 苯基) 甲基] 苯并呋喃基、3 - [(4 - 異丙苯基) 甲基] 苯并呋喃基、3 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 2 - 甲基苯并呋喃基、2 - 氫 - 3 - [(4 - 乙苯基) 甲基] 苯并呋喃基、3 - [(4 - 乙苯基) 甲基] 吡啶基、3 - [(

4-甲苯基)甲基]吡啶基、3-[(4-甲氧苯基)甲基]吡啶基、3-[(4-(甲硫基)苯基)甲基]吡啶基、3-[(4-異丙苯基)甲基]吡啶基、3-[(4-乙苯基)甲基]-2-甲基吡啶基、2-氯-3-[(4-乙苯基)甲基]吡啶基、3-[(4-乙苯基)甲基]-1-甲基吡啶基、3-[(4-甲苯基)甲基]-1-甲基吡啶基、3-[(4-甲氧苯基)甲基]-1-甲基吡啶基、3-[(4-(甲硫基)苯基)甲基]-1-甲基吡啶基、3-[(4-異丙苯基)甲基]-1-甲基吡啶基、1,2-二甲基-3-[(4-乙苯基)甲基]吡啶基、2-氯-3-[(4-乙苯基)甲基]-1-甲基吡啶基為宜，尤其 X 為 S 之化合物為宜，具體言以 3-[(4-乙苯基)甲基]苯并吡啶基為宜。又，Rf 係以分別獨立為 H、CH₃、Cl 為宜。更以 Re 為 4-乙苯基甲基為宜。

又，式 (b) 所示基係以例如 1-[(4-乙苯基)甲基]吡啶基、1-[(4-甲苯基)甲基]吡啶基、1-[(4-甲氧苯基)甲基]吡啶基、1-[(4-(甲硫基)苯基)甲基]吡啶基、1-[(4-異丙苯基)甲基]吡啶基、1-[(4-乙苯基)甲基]吡啶基、1-[(4-甲苯基)甲基]吡啶基、1-[(4-甲氧苯基)甲基]吡啶基、1-[(4-(甲硫基)苯基)甲基]吡啶基、1-[(4-異丙苯基)甲基]吡啶基、1-[(4-乙苯基)甲基]-2-甲基吡啶基、1-[(4-甲苯基)甲基]-2-甲基吡啶基、1-[(4-甲氧苯基)甲基]-2-甲基吡啶基、1-[(4-(甲硫基)苯基)甲基]-2-甲基吡啶基、1-[(4-異丙苯基)甲基]

— 2— 甲基吡啶基、2— 氯— 1— [(4— 乙 苯 基) 甲 基] 吡 啶 基、2— 氯— 1— [(4— 甲 苯 基) 甲 基] 吡 啶 基、2— 氯— 1— [(4— 甲 氧 苯 基) 甲 基] 吡 啶 基、2— 氯— 1— [(4— (甲 硫 基) 苯 基) 甲 基] 吡 啶 基、2— 氯— 1— [(4— 異 丙 苯 基) 甲 基] 吡 啶 基 為 宜，具 體 而 言，以 1— [(4— 乙 苯 基) 甲 基] 吡 啶 基 為 宜。尤 其 R_f 與 R_g 係 以 分 別 獨 立 為 H 、 CH_3 、 Cl 為 宜，更 以 R_e 係 4— 乙 苯 基 甲 基、

[化 9]

=====

係 雙 鍵 結 合 為 宜。

又，做 為 以 式 (c) 所 示 之 基 係 以 例 如 8— [(4— 乙 苯 基) 甲 基] 萘 基、5— [(4— 甲 苯 基) 甲 基] 萘 基、8— [(4— 甲 氧 苯 基) 甲 基] 萘 基、8— [(4— (甲 硫 基) 苯 基) 甲 基] 萘 基、8— [(4— 異 丙 苯 基) 甲 基] 萘 基 為 宜，具 體 言，以 8— [(4— 乙 苯 基) 甲 基] 萘 基 為 宜。

又，以 式 (d) 所 示 基 係 例 如 以 7— [(4— 乙 苯 基) 甲 基] 苯 并 苯 硫 基、7— [(4— 甲 苯 基) 甲 基] 苯 并 苯 硫 基、7— [(4— 甲 氧 苯 基) 甲 基] 苯 并 苯 硫 基、7— [(4— (甲 硫 基) 苯 基) 甲 基] 苯 并 苯 硫 基、7— [(4— 異 丙 苯 基) 甲 基] 苯 并 苯 硫 基、7— [(4— 乙 苯 基) 甲 基]— 2— 甲 基 苯 并 苯 硫 基、2— 氯— 7— [(4— 乙 苯 基) 甲 基] 苯 并 苯 硫 基、7— [(4— 乙 苯 基) 甲 基] 苯 并 呋 喃 基、7— [(4— 甲 苯 基) 甲 基] 苯 并 呋 喃 基、7— [(4— 甲 氧 苯 基) 甲 基] 苯 并 呋 喃 基、7— [(4— (甲 硫 基) 苯 基) 甲 基] 苯 并 呋 喃 基、

7-[(4-異丙苯基) 甲基] 苯并呋喃基、7-[(4-乙苯基) 甲基]-2-甲基 苯并呋喃基、2-氯-7-[(4-乙苯基) 甲基] 苯并呋喃基、7-[(4-乙苯基) 甲基] 吡啶基、7-[(4-甲苯基) 甲基] 吡啶基、7-[(4-甲氧苯基) 甲基] 吡啶基、7-[(4-(甲硫基) 苯基) 甲基] 吡啶基、7-[(4-異丙苯基) 甲基] 吡啶基、7-[(4-乙苯基) 甲基]-1-甲基 吡啶基、7-[(4-甲苯基) 甲基]-1-甲基 吡啶基、7-[(4-甲氧苯基) 甲基]-1-甲基 吡啶基、7-[(4-(甲硫基) 苯基) 甲基]-1-甲基 吡啶基、7-[(4-異丙苯基) 甲基]-1-甲基 吡啶基、1,2-二甲基-7-[(4-乙苯基) 甲基] 吡啶基、2-氯-7-[(4-乙苯基) 甲基]-1-甲基 吡啶基為宜，尤以 W 為 S 之化合物為宜，具體言以 7-[(4-乙苯基) 甲基] 苯并苯硫基為宜，更以 Re 為 4-乙苯基 甲基為宜。

又，以式 (e) 所示基係以例如 3-[(4-乙苯基) 甲基] 苯并異噁唑基、3-[(4-甲苯基) 甲基] 苯并異噁唑基、3-[(4-甲氧苯基) 甲基] 苯并異噁唑基、3-[(4-(甲硫基) 苯基) 甲基] 苯并異噁唑基、3-[(4-異丙苯基) 甲基] 苯并異噁唑基、3-[(4-乙苯基) 甲基] 苯并異噁唑基、3-[(4-甲苯基) 甲基] 苯并異噁唑基、3-[(4-甲氧苯基) 甲基] 苯并異噁唑基、3-[(4-(甲硫基) 苯基) 甲基] 苯并異噁唑基、3-[(4-異丙苯基) 甲基] 苯并異噁唑基、3-[(4-乙苯基) 甲基] 吡啶基、3-[(4-甲苯基) 甲基] 吡啶基、3-[(4-甲氧苯基) 甲

基]吡啶基、3-[(4-甲硫基)苯基]甲基吡啶基、3-[(4-異丙苯基)甲基]吡啶基為宜，具體言以3-[(4-乙苯基)甲基]苯并異噁唑基、3-[(4-乙苯基)甲基]苯并異噻唑基、3-[(4-乙苯基)甲基]吡啶基為宜。

又，式(f)所示基係以例如5-[(4-乙苯基)甲基]萘基、5-[(4-甲苯基)甲基]萘基、5-[(4-甲氧苯基)甲基]萘基、5-[(4-(甲硫基)苯基)甲基]萘基、5-[(4-異丙苯基)甲基]萘基、4-[(4-乙苯基)甲基]萘基、4-[(4-甲苯基)甲基]萘基、4-[(4-甲氧苯基)甲基]萘基、4-[(4-(甲硫基)苯基)甲基]萘基、4-[(4-異丙苯基)甲基]萘基為宜，具體言以5-[(4-乙苯基)甲基]萘基、4-[(4-乙苯基)甲基]萘基為宜。

本說明書中「 $C_1 \sim C_6$ 烷基」係指碳數1~6之直鏈狀、支鏈狀之烷基，包含例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、3-甲基丁基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、正己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3-乙基丁基及2-乙基丁基等。較佳之 $C_1 \sim C_6$ 烷基係有例如直鏈狀或支鏈狀之碳數1~3者，以甲基、乙基為最佳。

本說明書中「 $C_2 \sim C_6$ 烯基」係指碳數2~6之直鏈或支鏈狀之烯基者，包含例如乙烯基(乙烯)、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、丙烯-2-基、3-丁烯基(高

丙烯基)等。

本說明書中之「 $C_2 \sim C_6$ 炔基」係指碳數 2~6 直鏈或支鏈狀之炔基，例如包含乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、及 3-丁炔基等。

本說明書中之「 $C_3 \sim C_8$ 環烷基」係指碳數 3~8 之環狀烷基，例如可為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等。

本說明書中「 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基」係指烷基部份具有碳數 1~6 之直鏈或支鏈之烷基的烷氧基而言者，例如包含甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、3-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、1-甲基丁氧基、1-乙基丙氧基、正己氧基、4-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、1-甲基戊氧基、3-乙基丁氧基等。

本說明書中「 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷基」係指包含芳基之碳數 7~14 之芳烷基而言，例如包含苯甲基、1-苯乙基、2-苯乙基、1-萘甲基、2-萘甲基等。

本說明書中「 $C_5 \sim C_{12}$ 雜芳基烷基」係指含有自 1 以上氧原子、氮原子及硫原子獨立地被選擇的雜原子，為碳數 5~12 之芳烷基而言，例如包含 2-噻吩甲基、3-噻吩甲基、2-呋喃甲基、2-苯并苯硫甲基、2-苯并呋喃甲基、2-吡啶基甲基、5-苯并苯硫甲基、6-苯并苯硫甲基、3-喹啉并甲基、3-異喹啉并甲基、6-喹啉并甲基、7-喹啉并甲基、6-異喹啉并甲基、7-異喹啉并甲

基等。

本說明書中「芳基」係指具有碳數 6~10 之芳香族烴環之芳基而言，例如包含苯基、1-萘基及 2-萘基等。

本說明書中「雜芳基」係指包含自 1 以上氧原子、氮原子及硫原子獨立地被選出之雜原子的 5~10 節環芳香族雜環基而言，例如有呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噁嗪基、苯并苯硫基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、異喹啉基等，較佳之雜芳基係噻吩基、苯并苯硫基。

本說明書中「芳氧基」係指在芳基部份具有已定義之碳數 6~10 之芳香族烴基之芳氧基而言，例如包含苯氧基、1-萘氧基及 2-萘氧基等。

本說明書中「雜芳氧基」係指做為雜芳基含有已被定義之 1 以上選自氧原子、氮原子及硫原子之雜原子的具有 5~10 節環芳香族雜環基之雜芳氧基，例如為呋喃氧基、噻吩氧基、吡咯氧基、咪唑氧基、吡唑氧基、噁唑氧基、異噁唑氧基、噻唑氧基、異噻唑氧基、噁二唑氧基、噻二唑氧基、三唑氧基、四唑氧基、吡啶氧基、嘧啶氧基、吡嗪氧基、噁嗪氧基、吡嗪氧基、噁嗪氧基、吲哚氧基、喹啉氧基、異喹啉氧基等。較佳之雜芳氧基係 5~6 節環雜芳氧基。

本說明書中「C₁~C₆ 烷胺基」係指烷基部份為具有碳數 1~6 之直鏈或支鏈狀烷基之烷胺基，例如甲胺基、乙胺基、正丙基、異丙胺基、正丁胺基、第二丁胺基、異

丁胺基、第三丁胺基、正戊胺基、3-甲基丁胺基、2-甲基丁胺基、1-甲基丁胺基、1-乙基丙胺基、正己胺基、4-甲基戊胺基、3-甲基戊胺基、2-甲基戊胺基、1-甲基戊胺基、3-乙基丁胺基及2-乙基丁胺基等。

本說明書中「二(C₁~C₆烷基)胺基」係指二個烷基部份為具有碳數1~6之直鏈或支鏈狀烷基之二烷基胺基而言，該二個烷基部份可為相同或不同。該「二(C₁~C₆烷基)胺基」可包含二甲基胺基、二乙基胺基、二正丙基胺基、二異丙基胺基、二正丁基胺基、甲基-正丁胺基、甲基-第二丁胺基、甲基-異丁胺基、甲基-第三丁胺基、乙基-正丁胺基、乙基-第二丁胺基、乙基-異丁胺基、乙基-第三丁胺基等。

本說明書中「C₁~C₆烷硫基」係指做為烷基部份具有碳數1~6之直鏈或支鏈狀之烷基的烷硫基，包含例如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、第二丁硫基、異丁硫基、第二丁硫基、正戊硫基、3-甲基丁硫基、2-甲基丁硫基、1-甲基丁硫基、1-乙基丙硫基、正己硫基、4-甲基戊硫基、3-甲基戊硫基、2-甲基戊硫基、1-甲基戊硫基、3-乙基丁硫基及2-乙基丁硫基等。

本說明書中「C₁~C₆烷基亞磺醯基」係指做為烷基部份具有碳數1~6之直鏈或支鏈狀烷基之烷基亞磺醯基(-SO-C₁~C₆烷基)，包含例如甲基亞磺醯基、乙基亞磺醯基、正丙基亞磺醯基、異丙基亞磺醯基、正丁基亞磺醯基

醯基、第二丁基亞磺醯基、異丁基亞磺醯基、第三丁基亞磺醯基、正戊基亞磺醯基、3-甲基丁基亞磺醯基、2-甲基丁基亞磺醯基、1-甲基丁基亞磺醯基、1-乙基丙基亞磺醯基、正己基亞磺醯基、4-甲基戊基亞磺醯基、3-甲基戊基亞磺醯基、2-甲基戊基亞磺醯基、1-甲基戊基亞磺醯基、3-乙基丁基亞磺醯基、及2-乙基丁基亞磺醯基等。

本說明書中「 $C_1 \sim C_6$ 烷基磺醯基」係指烷基部份具有碳數 1~6 之直鏈或支鏈狀烷基之烷基磺醯基，例如包含甲磺醯基、乙磺醯基、正丙磺醯基、異丙磺醯基、正丁磺醯基、第二丁磺醯基、異丁磺醯基、第三丁磺醯基、正戊磺醯基、3-甲基丁磺醯基、2-甲基丁磺醯基、1-甲基丁磺醯基、1-乙基丙磺醯基、正己磺醯基、4-甲基戊磺醯基、3-甲基戊磺醯基、2-甲基戊磺醯基、1-甲基戊磺醯基、3-乙基丁、及2-乙基丁磺醯基等。

本說明書中「 $-C(=O)-R_x$ 」係包含 $C_1 \sim C_6$ 烷羰基、 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷羰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷氧羰基等者。

本說明書中「 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基」係指式 $-C(=O)-O-C_1 \sim C_6$ 烷基而言，有例如甲氧羰基、乙氧羰基、第三丁氧羰基、異丁氧羰基等，較佳「 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基」係例如甲氧羰基。

本說明書中「 $C_1 \sim C_6$ 烷羰基」係指式 $-(C=O)-C_1 \sim C_6$ 烷基而言，例如可為乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基

、三甲基乙醯基等，較佳之「 $C_1 \sim C_6$ 烷醯基」係例如乙醯基。

本說明書中「 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基」係指式 $-C_1 \sim C_6$ 烷基 $-O-C_1 \sim C_6$ 烷基而言，可為例如甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-乙氧基甲基等，較佳之「 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷基」係例如甲氧基甲基。

本說明書中「 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷羰基」係例如包含苯甲羰基、萘甲基羰基等。較佳「 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷羰基」係例如苯甲羰基。

本說明書中「 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷氧羰基」係含有苯甲氧羰基、萘甲氧羰基等，較佳之「 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷氧羰基」係為例如苯甲氧羰基。

本說明書中鹵素原子可為例如氟原子、氯原子、溴原子及碘原子等。

本說明書中「 $C_1 \sim C_3$ 伸烷二氧基」係指式 $-O-(C_1 \sim C_3$ 伸烷基) $-O-$ 所示之二價基，例如包含亞甲基二氧基、伸乙基二氧基、二甲基亞甲基二氧基等。

本說明書中「雜環基」係指可為完全之飽和，亦可為部份或完全不飽和、包含有 1 以上獨立選自氧原子、氮原子及硫原子之雜原子的 4~7 節環雜環基者，例如包含氮雜環丁烷基、吡咯啉基、哌啉基、哌啞基、吡咯基、咪唑基、咪唑啞基、吡啞基、吡咯啞基、喹啞基、嗎福啞基、硫嗎福啞基、吡啞基、吡啞基、噻啞基、噻啞基、六亞甲基亞胺基、呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、四氫噻吩基

、二氧伍園基、喹四氫噻吩基、二喹烷基等。該雜環基之取代位置係只要為碳原子上或氮原子上可被取代之位置即不必特別限制。

本說明書中「雜環氧基」係可完全飽和，亦可部份或完全不飽和，指包含 1 以上獨立選自氧原子、氮原子及硫原子之雜原子的結合於 4~7 節環的氧基，例如包含氮雜環丁烷氧基、吡咯啉氧基、哌啉氧基、哌啞氧基、吡咯氧基、咪唑氧基、咪唑啞氧基、吡啞氧基、吡咯啞氧基、喹啞氧基、嗎福啞氧基、硫嗎福啞氧基、吡啞氧基、吡啞氧基、嘧啞氧基、嗒啞氧基、六亞甲基亞胺氧基、呋喃氧基、四氫呋喃氧基、噻吩氧基、四氫噻吩氧基、二氧伍園氧基、喹四氫噻吩氧基、二喹烷基氧基等。該雜環基之取代位置只要為碳原子上或氮原子上可取代之位置即可，並不特別限制。

又，本發明化合物中亦可包含互變異構物、光學異構物等各種立體異構物，其混合物或被單離者。

本發明化合物有時會形成為酸加成鹽。又，有時因取代基種類之不同而可與鹽基形成為鹽。具體言可與鹽酸、溴化氫酸、碘化氫酸、硫酸、硝酸、磷酸等礦酸；甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、羥基丁二酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸等有機酸；天冬胺酸、麩胺酸等酸性胺基酸之酸加成鹽。又，與鹽基形成之鹽可為與鈉、鉀、鎂、鈣、鋁等與無機鹼所成之鹽；甲基胺、乙基胺、乙醇胺等與有機鹼

所成之鹽；與賴胺酸、鳥胺酸等鹼性胺基酸之鹽及鉍鹽。

另外，本發明化合物中亦包含水合物，製藥學上可被容許之各和媒合物或結晶多形等。

又，本發明化合物並不限定於後述實施例中所記載之化合物，應為包含上述式(I)所示螺酮縮醇衍生物及其製藥學上可被容許之鹽的全部者。

又，本發明包含在活體內被代謝而可變換為上述式(I)之化合物，及可變換為其製藥學上可被容許之鹽的化合物，即所謂藥物前體亦包含在內者。形成本發明化合物之藥物前體之基可為如 Prog. Med. 第 5 卷，第 2157-2161 頁 (1985 年) 所記載之基，或廣川書店 1990 年刊「醫藥品之開發」第 7 卷 (分子設計)，163-198 頁所記載之基。

本發明化合物可以配合其基本架構或取代基之種類的特徵，適用各種公知之合成法予以製造。這時會因官能基之種類的不同，有時會在原料或中間體之階段以適當之保護基保護此官能基，就製造技術上言較佳，然後在其後之步驟中除去該保護基，即可得所希望之化合物。製造步驟中必須保護之官能基有例如羥基或羧基等，做為此等之保護基有例如 Greene 及 Wuts 著「Protective Groups in Organic Synthesis」第 2 版記載之保護基。使用之保護基，以及保護基之導入以及除去時之反應條件，亦可根據上述文獻等公知技術適當地選擇。

本發明化合物係具有腎臟中葡萄糖再吸收有關鈉依賴

性葡萄糖同向共同運輸體 2 (SGLT2) (J. Clin. Invest., 第 93 卷, 第 397 頁, 1994 年) 之阻礙活性者。藉由阻礙 SGLT2 可抑制糖之再吸收, 把多餘之糖排泄至體外, 對胰臟之 β 細胞不加以負荷, 調整高血糖而得以發揮糖尿病之治療效果及改善胰島素抗性之效果。

因此依本發明之一個側面, 可以提供預防或治療可以阻斷 SGLT2 之活性而可改善之疾病或狀態, 例如糖尿病、糖尿病相關之疾病及糖尿病合併症的醫藥。

在此「糖尿病」係包含 I 型糖尿病、II 型糖尿病, 因特定原因引起之其他類型糖尿病者。又, 「糖尿病關連之疾病」係包括例如肥滿、高胰島素血症、糖代謝異常、高脂質血症、高膽固醇血症、高三醯甘油血症、脂質代謝異常、高血壓、鬱血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等。

又, 「糖尿病合併症」中係包含急性合併症及慢性合併症之全部者。「急性合併症」有例如高血糖(酮酸中毒等)、感染症(皮膚、軟部組織、膽道系、呼吸系、尿路感染等)等, 「慢性合併症」有細小血管症(腎症、網膜症)、動脈硬化症(動脈粥樣化性動脈硬化症、心肌梗塞、腦梗塞、下肢動脈閉塞等)、神經障礙(感覺神經、運動神經、自律神經等)、足壞症等。主要之糖尿病合併症有糖尿病網膜症、糖尿病腎症、糖尿病神經障礙。

又, 本發明化合物還可以與 SGLT2 活性阻斷藥以外之不同作用機序的糖尿病治療藥、糖尿病合併症治療藥、

高脂血症治療藥、高血壓治療藥等併用使用。藉由組合本發明化合物與其他藥劑，對上述疾病更可期待因其併用而比分別單劑所得效果更加倍之效果。

可以併用之「糖尿病治療藥、糖尿病合併症治療藥」有例如胰島素感受性增強藥（PPAR γ 激動劑、PPAR α / γ 激動劑、PPAR δ 激動劑、PPAR α / γ / δ 激動劑等）、糖基化酶阻斷劑、雙縮肌藥、胰島素分泌促進劑、胰島素製劑、胰高血糖素受體拮抗物、胰島素受體激酶促進劑、三肽醯基肽酶 II 阻斷藥、二肽醯基肽酶 IV 阻斷藥、蛋白質酪胺酸磷酸酶 1B 阻斷藥、糖原磷酸化酶阻斷藥、糖原-6-磷酸酶阻斷藥、糖新生阻斷藥、果糖雙磷酸酶阻斷藥、丙酮酸脫氫酶阻斷藥、葡萄糖激酶活化藥、D-乳糜肌醇、糖原合成酶激酶 3 阻斷藥、高血糖素樣肽-1、高血糖素樣肽-1 類似體、高血糖素樣肽-1 激動劑、香樹素、香樹素類似體、香樹素激動劑、糖皮質激素受體拮抗物、11 β - α -羥類固醇脫氫酶阻斷藥、醛糖還原酶阻斷藥、蛋白激酶 C 阻斷藥、 γ -胺基酪酸受體拮抗物、鈉通道拮抗物、轉錄因子 NF- κ B 阻斷藥、IKK β 阻斷藥、脂質過氧化酶阻斷藥、N-乙酰化- α -連鎖-酸-二肽酶 (N-acetylated- α -linked-acid-dipeptidase) 阻斷藥、胰島素樣成長因子-I、血小板由來成長因子 (PDGF)、血小板由來成長因子 (PDGF) 類似體、上皮增殖因子 (EGF)、神經成長因子、肉鹼衍生物、尿嘧啶核苷、5-羥基-1-甲基內醯脲、EGB-761、氯吡啶醇、舒洛地特、Y-128 及 TAR-428

等。

做為糖尿病治療藥、糖尿病合併症治療藥有例如以下之藥劑。

做為「雙縮胍」有鹽酸 metoformine、苯乙雙胍等。

「胰島素分泌促進劑」中做為磺酸酶系有例如格列波脲（格列苯脲）、格列甲嗪、格列齊特、氯磺丙脲等，非磺酸酶系有 nateglinide、瑞帕格尼、mitiglinide 等。

「胰島素製劑」係包指重組基因人胰島素與動物由來胰島素者。因其作用時間之不同可分為三種類，速效性（人胰島素、人中心胰島素）、中間型（胰島素—人 isofen 胰島素水性懸濁、人中性胰島素—人 isofen 胰島素水性懸濁、人胰島素鋅水性懸濁、胰島素鋅水性懸濁）、持續型（人結晶性胰島素鋅懸濁）等。

「配糖酶阻斷藥」有阿卡波糖、voglibose、米格列醇等。

「胰島素感受性增強藥」中，做為 PPAR γ 激動劑有曲利太宗、吡咯列酮 rosiglitazone 等，PPAR α / γ 雙重激動劑有 MK-767（KRP-297）、Tesaglitazar、LM4156、LY510929、DRF-4823、TY-51501 等，做為 PPAR δ 激動劑有 GW-501516 等。

做為「三肽醯基肽酶 II 阻斷藥」有 UCL-139 等。

做為「二肽醯基肽酶 IV 阻斷藥」有 NVP-DPP728A、LAF-237、MK-0431、P32/98、TSL-225 等。

「醛糖還原酶阻斷藥」有 γ -亞麻酸抗壞血酯、托瑞

司他、依帕司他、fidarestat、sorbynyl、ponalrestat、risarestat 及 zenarestat 等。

「 γ -胺基酪酸受體拮抗物」有托吡酯等。

「鈉通道拮抗物」有鹽酸美西律等。

「轉錄因子 NF- κ B 阻斷藥」有 dexlipotam 等。

「脂質過氧化酶阻斷藥」有苯甲酸替拉扎特等。

「N-乙醯化- α -連鎖-酸-二肽酶阻斷藥」有 GPI-5693 等。

「肉毒鹼衍生物」有肉毒鹼、乙醯肉鹼鹽酸等。

可併用之「高脂血症治療藥、高血壓治療藥」有例如羥甲基戊二酸單醯輔酶 A 還原酶阻斷藥、非諾貝特系化合物、 β_3 -腎上腺素受體激動劑、AMPK 活化藥、醯基輔酶 A：膽固醇醯基轉移酶阻斷藥、丙丁酚、甲狀腺激素受體激動劑、膽固醇吸收阻斷藥、脂肪酶阻斷藥、微粒體甘油三酯轉移蛋白阻斷劑、脂肪氧合酶阻斷藥、肉鹼棕櫚醯轉移酶阻斷藥、三十碳六烯合成酶阻斷藥、低比重脂蛋白受體促進藥、菸鹼酸衍生物、膽汁酸吸附藥、鈉共軛膽汁酸運載物阻斷藥、膽固醇酯輸送蛋白阻斷藥、血管收縮素轉變酶阻斷藥、血管收縮素 II 受體拮抗藥、內皮素轉變酶阻斷藥、內皮素受體拮抗劑、利尿藥、鈣拮抗藥、血管擴張性降壓藥、交感神經遮斷藥、中樞性降壓藥、 α_2 -腎上腺素受體激動劑、抗血小板藥、尿酸生成阻斷藥、尿酸排泄促進藥、尿鹼化藥、食慾抑制藥、ACE 阻斷藥、脂聯素受體激動劑、GPR40 激動劑、GPR40 拮抗物等。

高脂血症治療藥、高血壓治療藥可為例如以下之藥劑。

做為「羥甲基戊二酸單醯輔酶 A 還原酶阻斷藥」有氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、匹伐他汀等。

「非諾貝特系化合物」有苯扎貝特、苜氫貝特、比尼貝特等。

「三十碳六烯合成酶阻斷藥」有 TAK-475、 α -亞磷酸基磺酸酯衍生物（美國專利第 5712396 號說明書）等。

「醯基輔酶 A：膽固醇醯基轉移酶阻斷藥」有 CI-1011、NTE-122、FCE-27677、RP-73163、MCC-147、DPU-129 等。

「低比重脂蛋白受體促進藥」有 MD-700、LY-295427 等。

「微粒體甘油三酯轉移蛋白阻斷藥（MTP 阻斷劑）」有美國專利第 5739135 號說明書、美國專利第 5712279 號說明書、美國專利第 5760246 號說明書等記載之化合物。

「食慾抑制藥」有腎上腺素・去甲腎上腺素激動劑（馬咧啉、菸酸鋁等）、5-羥色胺激動劑（選擇性的 5-羥色胺再攝取阻斷藥，例如 Fluvoxamine 等）、腎上腺素・5-羥色胺激動藥（Sibutramine 等）、黑素皮質素 4 受體（MC4R）激動劑、 α -促黑素刺激荷爾蒙（ α -MCH）、萊普亭、cocaine-and amphetamine-regulated transcript

(CART) 等。

「甲狀腺激素受體激動劑」有三碘甲腺原胺酸鈉、repothyroxine sodium 等。

「膽固醇吸收阻斷藥」有依折麥布等。

「脂肪酶阻斷劑」有奧列斯特等。

「肉鹼棕櫚醯基轉移酶阻斷藥」有乙莫克舍等。

「菸鹼酸衍生物」有菸鹼酸、菸鹼醯胺、尼可莫耳、尼可地爾等。

「膽汁酸吸附藥」有消膽胺、cholestyirane、考來維崙 HCl 等。

「血管緊縮素轉變酶阻斷藥」有卡托普利、伊那普利馬來酸鹽、阿拉普利、西拉普利等。

「血管緊縮素 II 受體拮抗藥」有坎特沙旦 cilexetil、洛沙坦鉀、伊普沙坦單甲磺酸鹽等。

「內皮素轉變酶阻斷藥」有 CGS-31447、CGS-35066 等。

「內皮素受體拮抗物」有 L-749805、TBC-3214、BMS-182874 等。

例如在治療糖尿病時係最好用本發明化合物與至少一種選自胰島素感受性增強藥 (PPAR γ 激動劑、PPAR α/γ 激動劑、PPAR δ 激動劑、PPAR $\alpha/\gamma/\delta$ 激動劑等)、糖基化酶阻斷藥、雙縮胍藥、胰島素分泌促進藥、胰島素製劑及二肽基肽酶 IV 阻斷藥所成藥劑併用為宜。

又最好本發明化合物與至少一種選自羥甲基戊二醯基

輔酶 A 還原酶阻斷藥、非諾貝特系化合物、三十碳六烯合成酶阻斷藥、醯基輔酶 A：膽固醇醯基轉移酶阻斷藥、低比重脂蛋白受體促進藥、微粒體甘油三酯轉移蛋白阻斷劑及食慾抑制藥所成群之藥劑併用為宜。

本發明之醫藥可以全身性地或局部性地經口服或經直腸內、皮下、肌肉內、靜脈內、經皮膚等非經口服用。

做為醫藥使用本發明時可以為固體組成物、液體組成物、及其他組成物之任一形態，視其需要可選擇最適當者。本發明之醫藥可以配合藥學上可被容許之載劑予本發明化合物中予以製造。具體言可以添加常用之賦形劑、增量劑、結合劑、散解劑、被覆劑、糖衣劑、pH 調整劑、溶解劑、或水性或非水性溶劑等，依常用之製劑技術調製成錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、粉劑、散劑、液劑、乳劑、懸濁劑、注射劑等。賦形劑、增量劑可為乳糖、硬脂酸鎂、澱粉、滑石、明膠、瓊脂、果膠、阿拉伯橡膠、橄欖油、胡麻油、可可脂、乙二醇等或其他常用者。

又，本發明化合物亦可以與 α 、 β 或 γ -環糊精或甲基化環糊精等形成為包容化合物予以製劑化。

本發明之投予量係視疾病、症狀、體重、年齡、性別、投服方法等而不同，通常對成人係較佳為每天 0.1~1000 mg/kg 體重/日，更佳係每天 0.1~200 mg/kg 體重/日，又，可以 1 天 1 次或分數次服用。

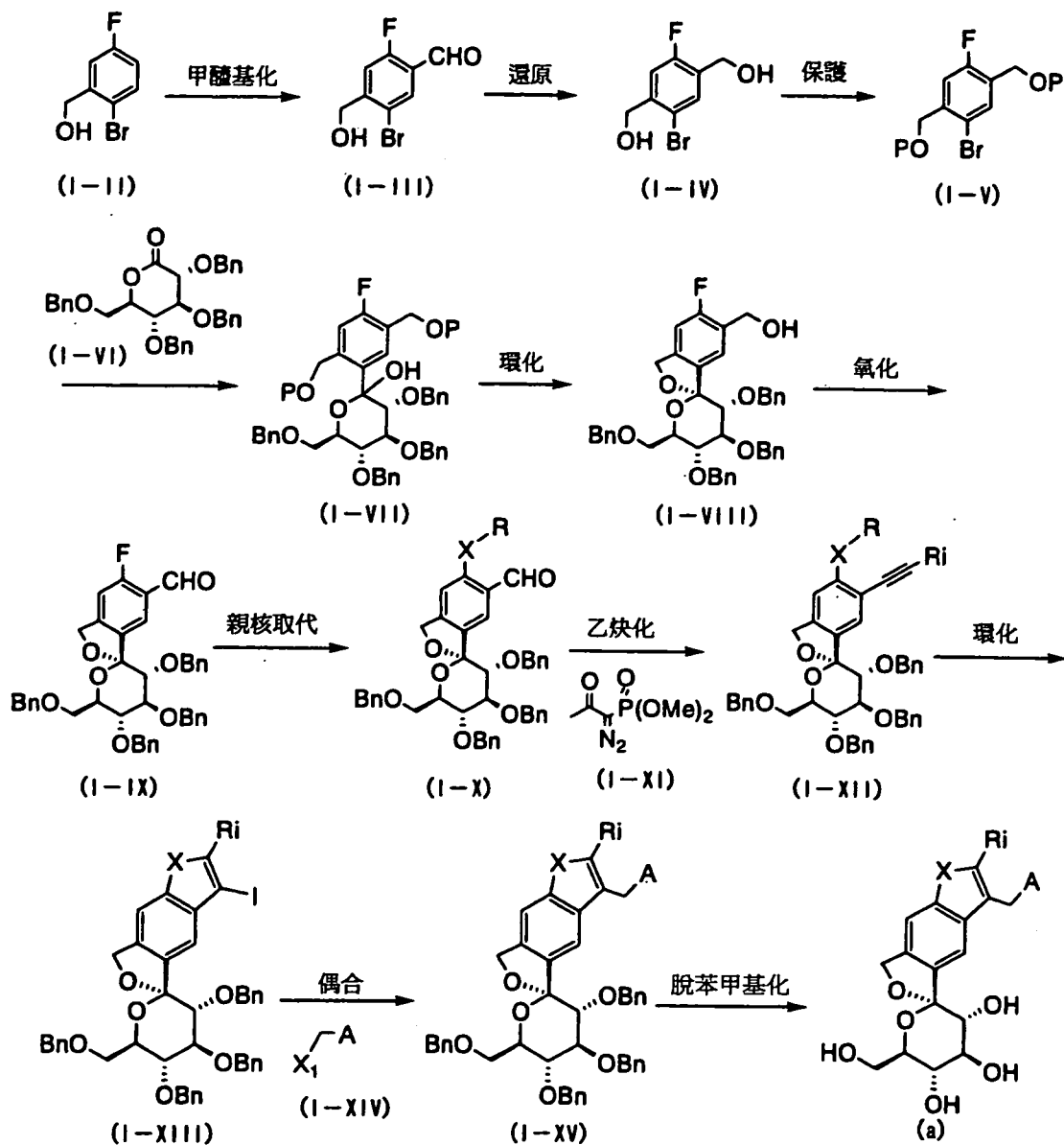
本發明之化合物可依以下製造方法合成。

環 Ar 為式 (a) 之化合物可依以下流程 1 所示方法合

成。

流程 1

[化 10]



[式中 A 係可具有取代基之芳香環、P 係羥基之保護基、Ri 係示氫原子、鹵素原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或可具有取代基之矽烷基，R 係示甲基或乙基、X 示氧原子、氮原子或硫原子、 X_1 示鹵素原子，分別具有取代基之硼原子、矽

烷基原子、鎂原子、鋅原子、錫原子等]。

自化合物 (I-II) 至化合物 (I-III) 之反應係在適當之溶劑中，使適當之二級胺與適當之烷基鋰作用，在芳香環上之氟原子的鄰位選擇性地予以鋰化，藉由與適當之求電子劑反應即可達成。適當之溶劑可用四氫呋喃 (THF)、二乙醚、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二噁烷等，較佳係 THF、二甲氧基乙烷。適當之二級胺係為二乙胺、二異丙胺、二環己胺、四甲基哌啶等，較佳係四甲基哌啶。適當之烷基鋰係正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰、甲基鋰等，較佳係正丁基鋰。適當之求電子劑有 N,N-二甲基甲醯胺、N-甲醯基嗎福啉、N-甲醯哌啶等，較佳係 N,N-二甲基甲醯胺。上述反應係通常在約 -78°C ~ 約 25°C (室溫) 進行，較佳係約 -78°C ~ 約 0°C ，實施約 10 分鐘至約 2 小時，較佳為約 30 分鐘。又，化合物 (I-II) 可藉由例如文獻 (J. Org. Chem, 第 70 號、第 756 頁，2005 年) 記載之方法合成。

自化合物 (I-III) 至化合物 (I-IV) 之反應係可在適當之溶劑中，以適當之還原劑還原甲醯基即可達成。適當之溶劑係 THF、二乙醚、甲醇、乙醇、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯等。適當之還原劑有氫化硼鈉、氫化硼鋰、氰基氫化硼鈉、氫化鋁鋰、氫化二異丙基鋁、二甲硼烷、甲硼烷-THF 絡合物、甲硼烷-二甲硫絡合物等，較佳係氫化硼鈉。上述反應通常在約 -78°C ~ 約 25°C (室溫) 進行，較佳係在約 0°C ~ 約 25°C (室溫) 進行，實

施約 10 分鐘～約 1 小時，較佳為約 10 分鐘。

自化合物 (I-IV) 至化合物 (I-V) 之反應可在適當之溶劑中，由適當之保護基導入試劑反應即可達成。適當之溶劑有 THF、二乙醚、N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯等。適當之保護基導入試劑以三甲苯氯、第三丁基二甲矽烷基氯、甲氧基甲基氯、3,4-二氫-2H-吡喃、2-甲氧基丙烯等可在酸性條件下除去之保護基導入試藥，較佳係 2-甲氧基丙烯。上述反應係通常在約 -20°C ～約 50°C ，較佳於約 0°C ～約 25°C (室溫)，實施約 10 分鐘～5 小時，較佳為約 1 小時。

自化合物 (I-V) 至化合物 (I-VII) 之反應係在適當之溶劑中，與適當之烷基鋰試劑反應，然後與化合物 (I-VI) 反應即可達成。適當之溶劑有 THF、二乙醚、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二氯甲烷、甲苯等，較佳係 THF、甲苯。適當之烷基鋰試藥有正丁基鋰、第二丁基鋰、第三丁基鋰、甲基鋰等，較佳係正丁基鋰。上述反應係通常在約 -78°C ～約 25°C (室溫) 進行，實施約 10 分鐘～約 2 小時，較佳為約 1 小時。又，化合物 (I-VI) 可藉由例如文獻 (Carbohydr. Res., 第 260 號，第 243 頁，1994 年) 記載之方法合成。

自化合物 (I-VII) 至化合物 (I-VIII) 之反應係在適當之溶劑中，與適當之酸觸媒反應，同時脫保護即可達成。適當之溶劑有 THF、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二氯甲烷、甲苯、甲醇、乙醇、異丙醇等，較佳可為 THF

及甲醇之混合溶劑。適當之酸觸媒可為對甲苯磺酸、吡啶、對甲苯磺酸、甲磺酸、三氟化甲烷磺酸、三氟化乙酸、茨磺酸、鹽酸、硫酸、乙酸等，較佳係對甲苯磺酸。上述反應係通常在約 -78°C ~ 約 100°C 進行，較佳可在約 0°C ~ 約 60°C ，實施約 10 分鐘 ~ 約 24 小時，較佳為約 2 小時。又，此步驟中，與環化之同時會引起螺部份之異構化，目的之立體配置的化合物可做為單一生成物獲得。

自化合物 (I-VIII) 至化合物 (I-IX) 之反應係在適當之溶劑中，與適當之氧化劑反應即可達成。適當之溶劑有二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯等，較佳係二氯甲烷。適當之氧化劑有 Dess-Martin 試劑、TPAP-NMO、DMSO-醋酐、DMSO-草醯基氯、二氧化錳、鉻酸-硫酸、 SO_3 -吡啶等，較佳係二氧化錳。上述反應係通常在約 -78°C ~ 約 40°C 進行，較佳係在約 0°C ~ 約 25°C (室溫)，實行約 10 分鐘 ~ 約 24 小時，較佳係約 2 小時。

自化合物 (I-IX) 至化合物 (I-X) 之反應係與適當之親核試劑反應即可達成。適當之溶劑有 THF、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯等，以 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺為宜。適當之親核試劑有硫化甲醇鈉、甲醇鈉等。上述反應係通常在約 0°C ~ 約 120°C 進行，較佳係在約 0°C ~ 約 25°C (室溫)，實施約 10 分鐘 ~ 約 5 小時，較佳為約 30 分鐘。

自化合物 (I-X) 至化合物 (I-XII) 之反應係在適當之溶劑，與適當之鹼與適當之乙炔化試劑反應即可達成，適當之溶劑可為 THF、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇等，較佳係 THF 與甲醇之混合溶劑。適當之鹼可為碳酸鉀、碳酸鈉、氫氧化鈉、氫氧化鉀。適當之乙炔試劑可為 (1-重氮-2-一氧丙基) 膦酸二甲酯 (I-XI)。上述反應係通常在約 0°C ~ 約 120°C 進行，較佳係約 0°C ~ 約 25°C (室溫)，實施約 10 分鐘 ~ 約 5 小時，較佳係約 30 分鐘。乙炔化試劑 (I-XI) 可藉由例如文獻 (Eur. J. Org. Chem., 第 821 頁, 2003 年) 記載之方法合成。

自化合物 (I-XII) 至化合物 (I-XIII) 之反應係可在適當之溶劑中，與碘反應即可達成。適當之溶劑有二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等，較佳係二氯甲烷。上述反應係通常在約 -20°C ~ 約 50°C 進行，較佳在約 0°C ~ 約 25°C (室溫) 實施 10 分鐘 ~ 約 4 小時，較佳為約 15 分鐘。

自化合物 (I-XIII) 至化合物 (I-XV) 之反應係可在適當之溶劑中，在適當之過渡金屬觸媒及適當之配位基，更於適當之鹼類的存在下，與適當之烷基化劑 (I-XIV) 反應即可達成。適當之溶劑有 THF、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、DMSO、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯、乙醇、乙腈等。適當之過渡金屬觸媒有鈮、鎳、氯化鈷、鐵等。適當之配位基有三苯膦、三(第三丁基)膦、2,2'-雙(

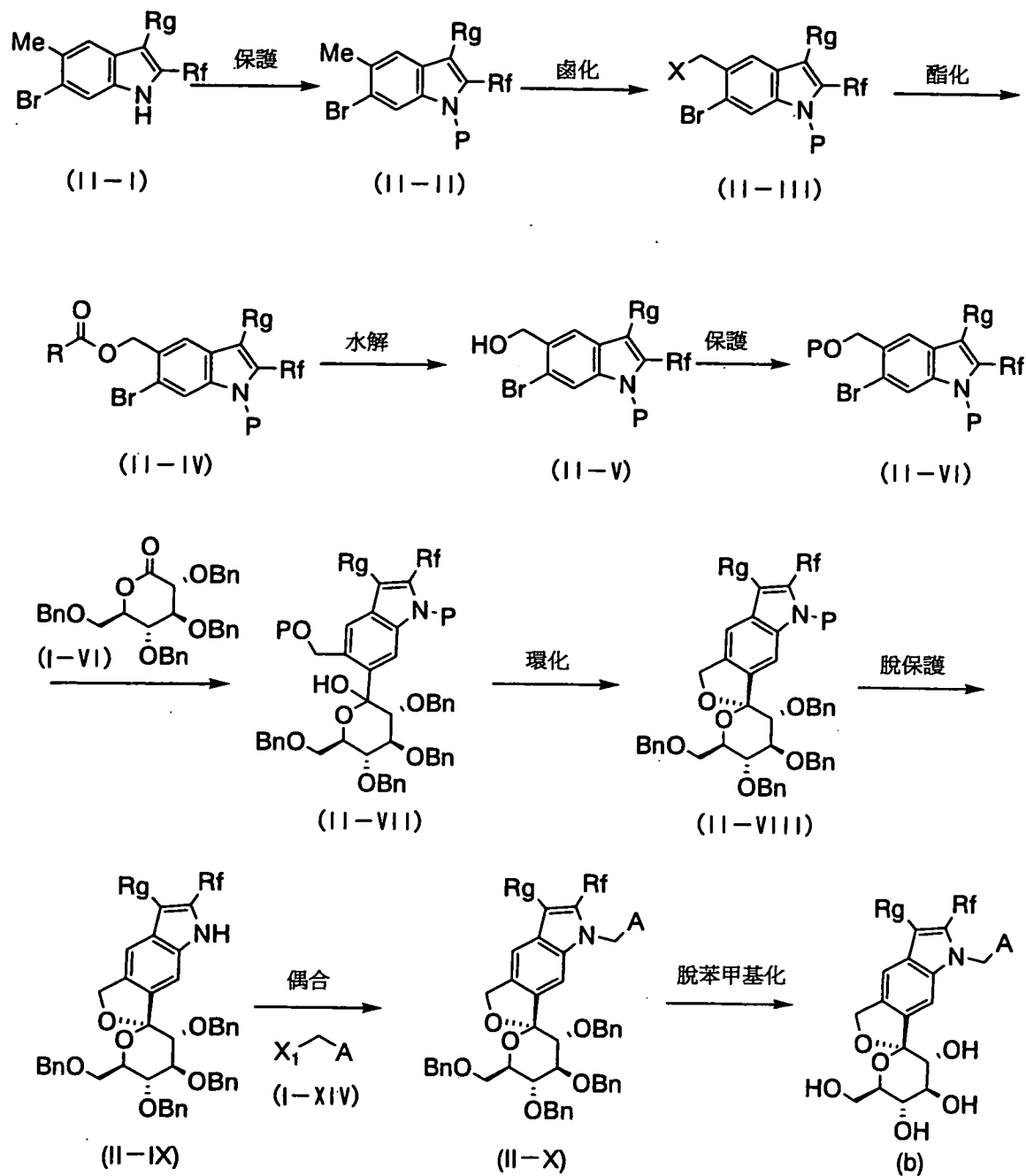
二苯膦基) - 1,1'-聯萘 (BINAP)、1,2-雙(二苯膦基)乙烷 (dppe)、1,3-雙(二苯膦基)丙烷 (dppp)、1,4-雙(二苯膦基)丁烷 (dppb)、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵 (dppf) 等。適當之鹼類有乙酸鉀、乙酸鈉、磷酸鉀、磷酸鈉、磷酸氫二鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈹、三乙胺、二異丙基乙胺、1,8-重氮環[5,4,0]-7-十一碳烯 (DBU)、1,5-重氮環[4,3,0]-5-壬烯 (DBN)、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀、四甲基胍等。適當之烷基化劑有烷基硼酸或烷基硼酸酯、氯化烷基鎂、二烷基鋅、烷基鋰、烷基錫、烷基矽烷等。上述反應係通常在約 0°C ~ 約 200°C 進行，較佳係在約 25°C (室溫) ~ 100°C，實施約 10 分鐘 ~ 約 24 小時，較佳實施約 3 小時。

自化合物 (I-XV) 至環 Ar 為式 (a) 之化合物的反應係可在適當之溶劑中，與適當之脫苯甲基化試劑反應即可達成。適當之溶劑有 THF、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、二氯甲烷等。適當之脫苯甲基化試劑有鈹-碳與氫氣、氫氧化鈹與氫氣、來尼鎳與氫氣、三氯化硼、三溴化硼、乙烷硫醇鈉鹽、三甲基矽烷基碘等，較佳係鈹-碳與氫氣、三氯化硼。上述反應係通常在約 -78°C ~ 約 100°C 進行，較佳係於 -78°C ~ 室溫，進行約 1 小時 ~ 24 小時，較佳為約 3 小時。

環 Ar 為式 (b) 之化合物可經由以下流程 2 之方法製造：

流程 2

[化 11]



[式中， A 及 X_1 係如上述定義， P 示適當之保護基、 R_f 與 R_g 係分別獨立示氫原子、鹵素原子或 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 R 示 $C_1 \sim C_6$ 烷基或芳基、 X 示鹵素原子]

自化合物 (II-I) 至化合物 (II-II) 之反應係在適當

之溶劑中，與適當之保護基導入試劑反應，即可達成。適當之溶劑有 THF、二甲氧基乙烷、二乙烷基乙烷、二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、DMSO、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯、乙腈等。適當之保護基導入試藥有苯磺醯氯、對甲苯磺醯氯等，較佳係苯磺醯氯。上述反應係通常在約 0°C ~ 約 100°C 進行，較佳係於約 0°C ~ 25°C (室溫)，進行約 10 分鐘 ~ 約 24 小時，較佳係約 1 小時。又，化合物 (II-I) 可藉由例如文獻 (Synlett. 第 10 號，第 1594 頁，1999 年) 記載之方法合成。

自化合物 (II-II) 至化合物 (II-III) 之反應，可在適當溶劑中，於適當之基根引發劑存在下，與適當之鹵化試劑反應即可達成。適當之溶劑有二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、苯、硝基苯、庚烷等，較佳係四氯化碳。適當之基根引發劑有 2,2'-偶氮二(異丁腈) (AIBN)、苯甲醯基過氧化物、第三丁基過氧化物、三乙基硼等，較佳係 AIBN。適當之鹵化試劑係 N-氯琥珀醯亞胺 (NCS)、N-溴化琥珀醯亞胺 (NBS)、1,3-二氯-5,5-二甲基乙內醯脲、1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲等，較佳係 NBS。上述反應通常係在約 -78°C ~ 約 100°C 進行，較佳在約 80°C，實行約 10 分鐘 ~ 約 12 小時，較佳為實施約 1 小時。

自化合物 (II-III) 至化合物 (II-IV) 之反應係在適當之溶劑中，與適當之羧酸金屬鹽反應即可達成。適當之

溶劑有 THF、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲亞砜 (DMSO)、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯、乙腈等，較佳係 N,N-二甲基甲醯胺。適當之羧酸的金屬鹽係乙酸鈉、乙酸鉀、乙酸銻、苯甲酸鈉、苯甲酸鉀等，較佳係乙酸鈉。上述反應係通常在約 0°C ~ 約 100°C 進行，較佳在約 80°C 進行 10 分鐘 ~ 約 24 小時，較佳為進行約 2 小時。

自化合物 (II-IV) 至化合物 (II-V) 之反應係可在適當之溶劑中，與適當之鹼類反應即可達成。適當之溶劑有 THF、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二噁烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯、乙腈、甲醇、乙醇等，較佳係甲醇。適當之鹼係氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋇、氫氧化四丁基銨、碳酸鉀、碳酸鈉等，較佳係碳酸鉀。上述反應係通常在 0°C ~ 室溫進行，較佳係在室溫下，實施約 10 分鐘 ~ 約 12 小時，較佳實施約 1 小時。

自化合物 (II-V) 至化合物 (II-VI) 之反應，可以與上述自化合物 (I-IV) 至化合物 (I-V) 之合成反應一樣的條件予以達成。

自化合物 (II-VI) 至化合物 (II-VII) 之反應，可以與上述自化合物 (I-V) 至化合物 (I-VII) 之合成反應一樣的條件予以達成。

自化合物 (II-VII) 至化合物 (II-VIII) 之反應，可以與上述自化合物 (I-VII) 至化合物 (I-VIII) 之合成反應一樣的條件予以達成。

自化合物 (II-VIII) 至化合物 (II-IX) 之反應可在適當之溶劑中，與對應於氮原子上保護基的適當脫保護試劑反應即可達成。適當之溶劑有 THF、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、DMSO、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯、乙腈、甲醇、乙醇等，較佳係 THF 與乙醇之混合溶劑。適當之脫保護試劑有氫氧化鈉、氫氧化鉀，較佳係氫氧化鉀。上述反應係通常在約 0°C ~ 約 100°C 進行，較佳係在約 25°C (室溫) ~ 約 50°C，進行約 10 分鐘 ~ 約 24 小時，較佳係實施約 3 小時。

自化合物 (II-IX) 至化合物 (II-X) 之反應係在適當溶劑中，與適當之鹼及適當之苯甲基鹵衍生物反應即可達成。適當之溶劑係 THF、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、DMSO、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯、乙腈等，較佳係 N,N-二甲基甲醯胺。適當之鹼係氫化鈉、氫化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀等，較佳係氫化鈉。適當之苯甲基鹵衍生物有對取代苯甲基溴、對取代苯甲基氯、間取代苯甲基溴、間取代苯甲基氯、鄰取代苯甲基溴、鄰取代苯甲基氯等。上述反應係通常於約 0°C ~ 約 100°C 進行，較佳係在約 0°C ~ 約 25°C (室溫)，實施約 10 分鐘 ~ 約 12 小時，較佳為約 2 小時。

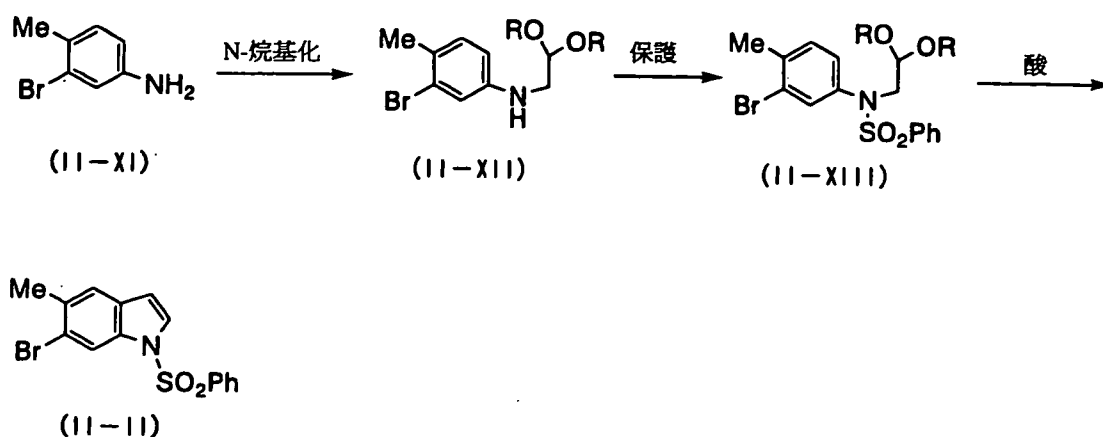
自化合物 (II-X) 至環 Ar 為式 (b) 之化合物的反應可用上述化合物 (I-XV) 合成為環 Ar 為式 (a) 之化合物

的反應一樣條件達成。

流程 2 之合成中間體 (XVII : R_f 及 R_g 係氫原子、P 係苯磺醯基) 亦可由以流程 2' 之方法製造。

流程 2'

[化 12]



[式中 R 示 C₁ ~ C₆ 烷基]

自化合物 (II-XI) 至化合物 (II-XII) 之反應可在適當溶劑中，與適當之鹼與適當之鹵化乙醛二烷基乙縮醛反應即可達成。適當之溶劑有乙醇、甲醇、THF、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、DMSO、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯、乙腈等，較佳為乙醇。適當之鹼有三乙胺、二異丙基乙胺、N-甲基嗎福啉、吡啶、碳酸鈉、碳酸鉀等，較佳係三乙胺。適當之鹵化乙醛二烷基乙縮醛有溴化乙醛二甲基乙縮醛、氯化乙醛二甲基乙縮醛、溴化乙醛乙基乙縮醛、氯化乙醛二乙基乙縮醛、2-溴甲基-1,3-二氧伍園

、2-氯甲基-1,3-二氧伍園等，較佳係溴化乙醛二乙基乙縮醛。上述反應係通常在約 0°C ~ 約 170°C 進行，較佳係在約 25°C (室溫) ~ 約 150°C，進行約 1 小時 ~ 約 24 小時。

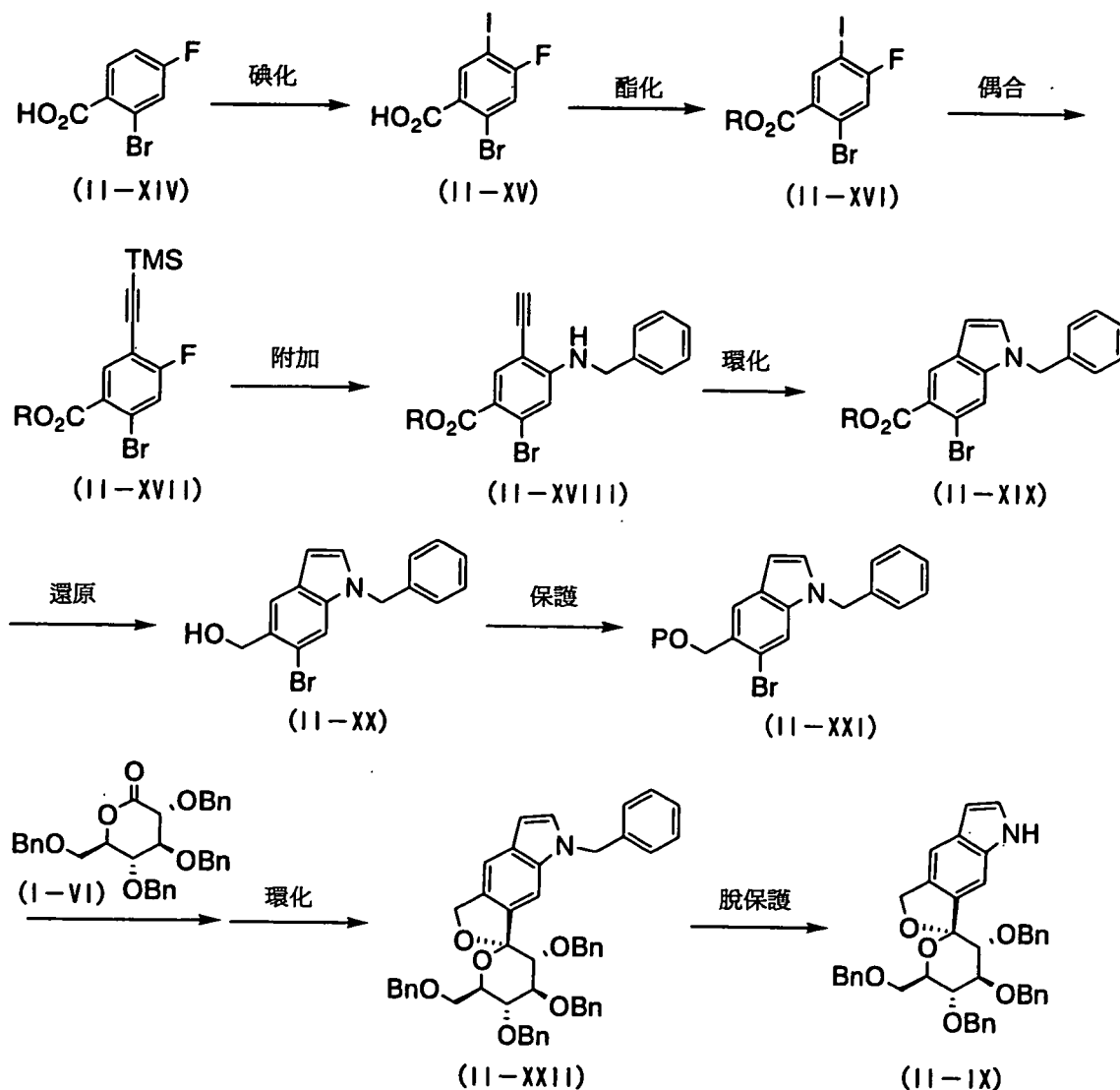
自化合物 (II-XII) 至化合物 (II-XIII) 之反應係在適當溶劑中，與適當之鹼與苯磺醯基氯反應即可達成。適當之溶劑有二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、THF、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二噁烷等，較佳係二氯甲烷。適當之鹼係吡啶、三乙胺、二異丙基乙胺、N-甲基嗎福啉、4-(N,N-二甲胺基)吡啶、碳酸鈉、碳酸鉀等，較佳係吡啶。上述反應係通常在約 0°C ~ 約 100°C 進行，較佳係於約 0°C ~ 約 25°C (室溫)，實施約 10 分鐘 ~ 約 24 小時。

自化合物 (II-XIII) 至化合物 (II-II) 之反應係在適當溶劑中，以適當之酸處理即可達成。適當之溶劑係甲苯、苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等，較佳係甲苯。適當之酸係四氯化鈦、氯化鋁、四氯化錫、聚磷酸等，較佳係四氯化鈦。上述反應係通常在約 0°C ~ 約 150°C 進行，較佳在約 25°C (室溫) ~ 約 130°C 實施約 10 分鐘 ~ 約 12 小時。

流程 2 之合成中間體 (II-IX: R_f 及 R_g 係氫原子) 亦可經由以下流程 2”之方法製造。

流程 2”

[化 13]



[式中 P 係表示適當之保護基，R 係示 C₁~C₆ 烷基]

自化合物 (II-XIV) 至化合物 (II-XV) 之反應係在適當之酸存在下，與適當之碘化劑反應即可達成。適當之酸係三氟化甲磺酸、硫酸、發煙硫酸等，較佳係三氟化甲磺酸。適當之碘化劑係 N-碘化琥珀醯亞胺、碘等，較佳係 N-碘化琥珀酸醯亞胺。上述反應係通常在約 0°C ~ 約 100°C 進行，較佳係在約 0°C ~ 約 25°C (室溫) 實施約 30

分鐘～約 12 小時，較佳係約 1 小時～約 4 小時。

自化合物 (II-XV) 至化合物 (II-XVI) 之反應係在適當之醇溶劑中，與適當之酸反應即可達成。適當之醇溶劑有甲醇、乙醇、2-丙醇、環己醇等，較佳係甲醇。適當之酸係硫酸、鹽酸、甲磺酸等，較佳係硫酸。上述反應係通常在約 25°C (室溫)～約 100°C 進行，較佳係在約 50°C～約 80°C，實施約 30 分鐘～約 12 小時，較佳為約 2 小時～約 5 小時。

自化合物 (II-XVI) 至化合物 (II-XVII) 之反應係在適當之溶劑中，與適當之觸媒在適當之胺鹼之存在下，與乙炔基三甲基矽烷反應即可達成。適當之溶劑有 THF、1,2-二甲氧基乙烷、二噁烷等，較佳係 THF。適當之觸媒係二氯雙[三苯膦]鈦與氯化亞銅(I)之組合等。適當之胺鹼係三乙胺、二異丙基乙胺等。上述反應係通常在約 25°C (室溫)～約 100°C 進行，實施約 1 小時～約 6 小時。

化合物 (II-XVII) 至化合物 (II-XVIII) 之反應係在適當之溶劑中，於適當之胺鹼存在下，與苯甲基胺反應即可達成。適當之溶劑係乙腈、THF、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺等，較佳係乙腈。適當之胺鹼係三乙胺、二異丙基乙胺等。上述反應係通常在約 60°C～約 150°C 進行，實施約 30 分鐘～約 24 小時。

自化合物 (II-XVIII) 至化合物 (II-XIX) 之反應係在適當之溶劑中，於適當之觸媒存在下反應即可達成。適

當之溶劑有 1,2-二氯乙烷等。適當之觸媒有乙酸銅 (II) 等。上述反應係通常在約 25°C (室溫) ~ 約 130°C 進行，實施約 30 分鐘 ~ 約 24 小時。

自化合物 (II-XIX) 至化合物 (II-XX) 之反應係在適當之溶劑中，以適當之還原劑還原即可達成。適當之溶劑有二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯、THF、二乙醚等，較佳係二氯甲烷。適當之還原劑有氫化二異丁基鋁、氫化鋁鋰等。上述反應係通常在約 -78°C ~ 約 25°C (室溫)，實施約 30 分鐘 ~ 約 12 小時，較佳為約 1~3 小時。

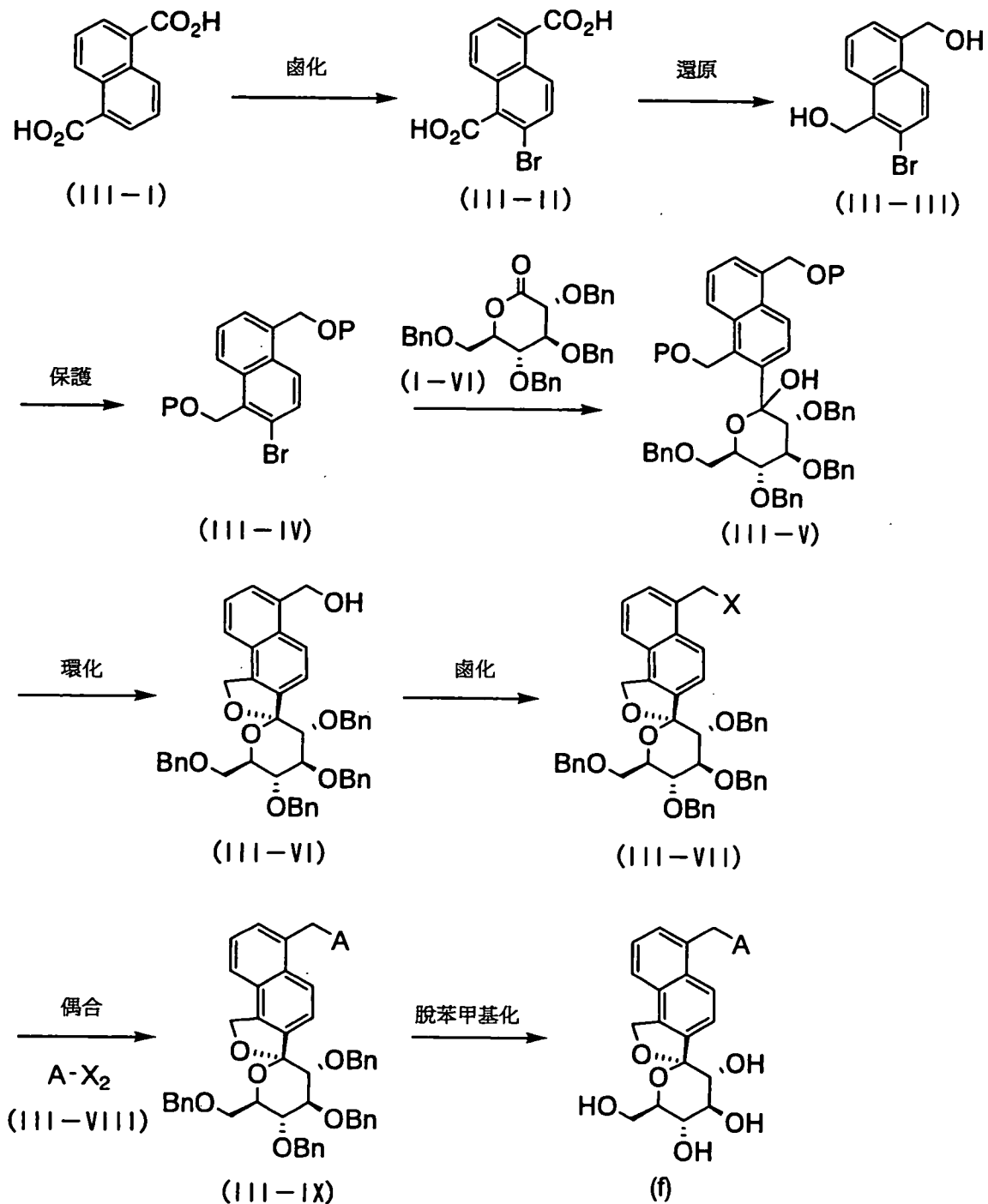
自化合物 (II-XX) 至化合物 (II-XXII) 之反應，可以與流程 2 之化合物 (II-V) 至化合物 (II-VII) 之合成反應一樣的條件予以達成。

自化合物 (II-XXII) 至化合物 (II-IX) 之反應係將二甲亞砷與第三丁醇鉀/THF 溶液混合後，於室溫一邊攪拌、一邊連續地注入氧氣即可達成。上述反應係通常於約 25°C (室溫)，實施約 5 分鐘 ~ 約 1 小時。又，此反應亦可參考文獻 (Tetrahedron Lett., 第 43 號，第 399 頁，2002 年)。

環 Ar 為式 (f) 之化合物亦可依以下流程 3 之方法製造。

流程 3

[化 14]



[式中 A 係如上所述定義，P 表示羥基之保護基、X 示鹵素原子、X₂ 示分別具有取代基之硼原子、矽烷基原子、鎂

原子、鋅原子、錫原子等]。

自化合物 (III-I) 至化合物 (III-II) 之反應係在適當之溶劑中，與適當之鹼與適當之鹵化劑反應即可達成。適當之溶劑有 THF、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二噁烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯等。適當之鹼有正丁基鋰與第三丁氧基鋰之組合。適當之鹵化劑係有 1,2-二溴四氯乙烷、溴、碘等。上述反應通常係在約 -78°C ~ 約 0°C 進行，較佳在約 -78°C ~ 約 -50°C ，實施約 1 小時 ~ 約 5 小時，較佳係約 3 小時。又，化合物 (III-I) 可藉由例如文獻 (Bull. Chem. Soc. Jpn., 第 71 號，第 1285 頁，1998 年) 記載之方法合成。又，此反應還可以參考文獻 (Chem. Lett., 第 34 號，第 446 頁，2005 年) 記載之方法進行。

自化合物 (III-II) 至化合物 (III-III) 之反應係在適當之溶劑中，以適當之還原劑還原二個羧基即可達成。適當之溶劑有 THF、二乙醚、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯等。適當之還原劑有氫化硼鈉與三氟化硼烷-二乙醚複合體之組合、氫化鋁鋰、氫化二異丙基鋁、二硼烷、硼烷-THF 複合物、硼烷-二甲基硫醚複合物等，較佳係硼烷-THF 複合物。上述反應係通常於約 -78°C ~ 約 60°C 進行，較佳在約 0°C ~ 約 25°C (室溫)，實施約 10 分鐘 ~ 約 24 小時，較佳為約 2 小時。

自化合物 (III-III) 至化合物 (III-IV) 之反應，可

以與上述自化合物 (I-IV) 至化合物 (I-V) 之合成反應一樣的條件予以達成。

自化合物 (III-IV) 至化合物 (III-V) 之反應，可以與上述自化合物 (I-V) 至化合物 (I-VII) 之合成反應一樣的條件予以達成。

自化合物 (III-V) 至化合物 (III-VI) 之反應，可以與上述自化合物 (I-VII) 至化合物 (I-VIII) 之合成反應一樣的條件予以達成。

自化合物 (III-VI) 至化合物 (III-VII) 之反應係在適當之溶劑中，與適當之鹵化劑反應即可達成。適當之溶劑有二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、苯、四氯化碳等。適當之鹵化劑有四氯化碳與三苯膦、四溴化碳與三苯膦、磺醯基氯、草醯基氯、三氯化磷、三溴化磷等。上述反應係通常約 -20°C ~ 約 50°C 進行，較佳係約 0°C ~ 約 25°C (室溫)，實施約 1 小時 ~ 約 24 小時，較佳係約 2 小時。

自化合物 (III-VII) 至化合物 (III-IX) 之反應係在適當之溶劑中，在適當之過渡金屬觸媒及適當之配位基，再於適當之鹼類存在下，與適當之芳基化劑 (III-VIII) 反應即可達成。適當之溶劑有 THF、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二噁啉、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、DMSO、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯、乙醇、乙腈等。適當之過渡金屬觸媒可為鈮、鎳、鈷、鐵等。適當之鹼類係乙酸鉀、乙酸鈉、磷酸鉀、磷酸鈉、磷酸氫二鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、三

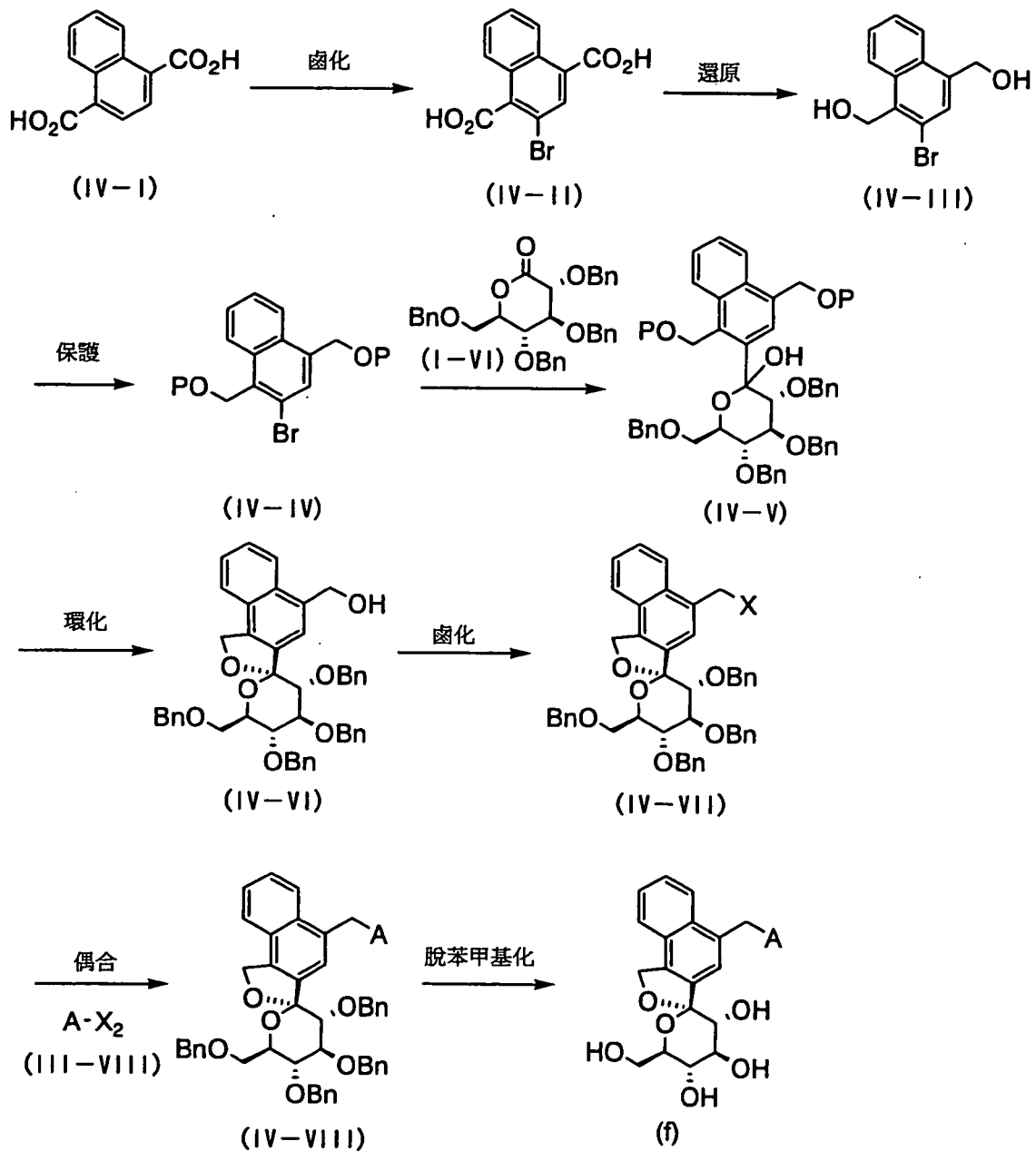
乙胺、二異丙基乙胺、DBU、DBN、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀、四甲基胍等。適當之芳基化劑有芳基硼酸、氫化芳基鎂、芳基鋅、芳基鋰、芳基錫、芳基矽烷等。上述反應係通常在約 0°C ~ 約 200°C 進行，較佳係於約 25°C (室溫) ~ 約 100°C，施行約 10 分鐘 ~ 約 24 小時，較佳係實施約 2 小時。

自化合物 (III-IX) 至環 Ar 為式 (f) 之化合物的反應可用上述化合物 (I-XV) 合成為環 Ar 為式 (a) 之化合物的反應一樣條件達成。

環 Ar 為式 (f) 之化合物亦可依以下流程 4 之方法製造。

流程 4

[化 15]



[式中 A 係與上述定義相同，P 表示羥基之保護基、X 表示鹵素原子、X₂ 示分別具有取代基之硼原子、矽烷基原子、鎂原子、鋅原子、錫原子等]

自化合物 (IV-I) 至化合物 (IV-II) 之反應，可以與

上述自化合物 (III-I) 至化合物 (III-II) 之合成反應一樣的條件予以達成。

自化合物 (IV-II) 至化合物 (IV-III) 之反應，可以與上述自化合物 (III-II) 至化合物 (III-III) 之合成反應一樣的條件予以達成。

自化合物 (IV-III) 至化合物 (IV-IV) 之反應，可以與上述自化合物 (I-IV) 至化合物 (I-V) 之合成反應一樣的條件予以達成。

自化合物 (IV-IV) 至化合物 (IV-V) 之反應，可以與上述自化合物 (I-V) 至化合物 (I-VII) 之合成反應一樣的條件予以達成。

自化合物 (IV-V) 至化合物 (IV-VI) 之反應，可以與上述自化合物 (I-VII) 至化合物 (I-VIII) 之合成反應一樣的條件予以達成。

自化合物 (IV-VI) 至化合物 (IV-VII) 之反應，可以與上述自化合物 (III-VI) 至化合物 (III-VII) 之合成反應一樣的條件予以達成。

自化合物 (IV-VII) 至化合物 (IV-VIII) 之反應，可以與上述自化合物 (III-VII) 至化合物 (III-IX) 之合成反應一樣的條件予以達成。

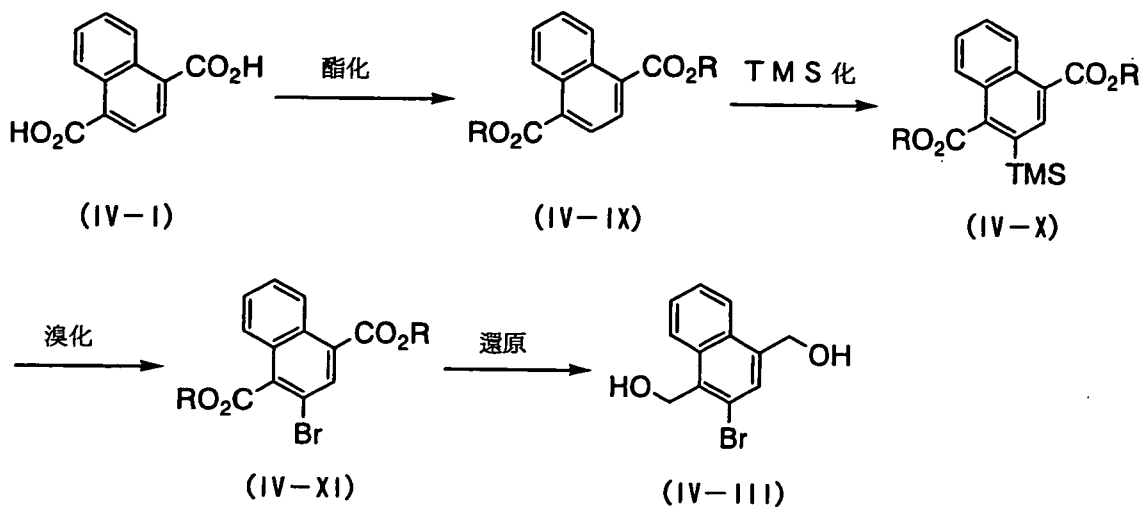
自化合物 (IV-VIII) 至環 Ar 為式 (f) 之化合物的反應可用上述化合物 (I-XV) 合成爲環 Ar 為式 (a) 之化合物的反應一樣條件達成。

流程 4 之合成中間體 (IV-III) 亦可依以下流程 4' 之

方法製程。

流程 4'

[化 16]



自化合物 (IV-I) 至化合物 (IV-IX) 之反應可在適當之醇溶劑中，與適當之酸反應即可達成。適當之醇溶劑有 2-丙醇、乙醇、甲醇、第三丁醇等，較佳係 2-丙醇。適當之酸有硫酸、鹽酸、甲磺酸等，較佳係硫酸。上述反應係通常在約 0°C ~ 約 130°C 進行，較佳係於於 25°C (室溫) ~ 約 100°C ，進行約 30 分鐘 ~ 約 12 小時，較佳係約 2 ~ 5 小時。

自化合物 (IV-IX) 至化合物 (IV-X) 之反應係在適當之溶劑中，與適當之鹼與適當之三甲基矽烷基化劑反應即可達成。適當之溶劑有 THF、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二噁烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯、正己烷等，較佳係 THF。適當之鹼 2,2,6,6-四甲基哌啶鎰、二

異丙基醯胺鋰等。適當之三甲基矽烷基化劑可為氯化三甲基矽烷、對甲苯磺酸三甲基矽烷基酯等。上述反應係通常在約 -78°C ~ 約 25°C (室溫)，實施約 30 分鐘 ~ 約 5 小時。較佳係於約 -78°C 開始反應後，以約 1~2 小時之時間昇溫至室溫進行反應。

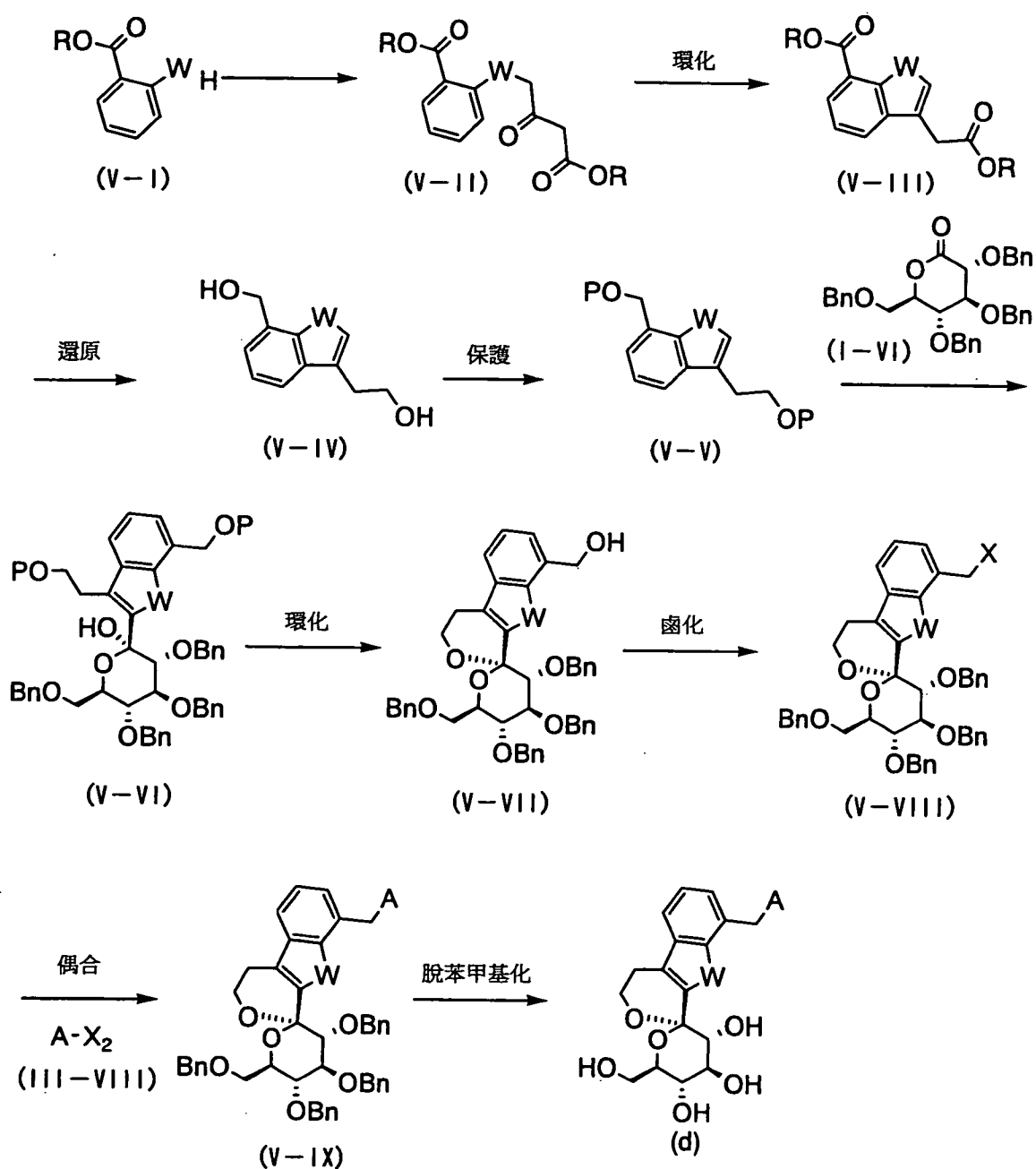
自化合物 (IV-X) 至化合物 (IV-XI) 之反應係在適當之溶劑中，與適當之溴化劑反應即可達成。適當之溶劑有乙腈、1,2-二氯乙烷、甲苯等，較佳係乙腈。適當之溴化劑可為 N-溴化琥珀醯亞胺。上述反應係通常在約 50°C ~ 約 150°C ，實施約 10 分鐘 ~ 約 12 小時。

自化合物 (IV-XI) 至化合物 (IV-III) 之反應係在適當之溶劑中，以適當之還原劑還原二個酯基即可達成。適當之溶劑有二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯、THF、二乙醚等。適當之還原劑有氫化二異丁基鋁、氫化鋁鋰等。上述反應係通常在約 -78°C ~ 約 60°C 進行，較佳在約 -78°C ~ 約 25°C (室溫)，進行約 10 分鐘 ~ 約 12 小時，較佳係約 1~3 小時。

環 Ar 為式 (d) 之化合物亦可依以下流程 5 之方法製造。

流程 5

[化 17]



[式中 A 係如上述，W 示硫原子、氧原子、或氮原子、P 示羥基之保護基、R 示甲基或乙基、X₂ 示分別具有取代基之硼原子、矽烷基原子、鎂原子、鋅原子、錫原子等]

自化合物 (V-I) 至化合物 (V-II) 之反應係在適當

之溶劑中，於適當之鹼存在下，與適當之烷基鹵反應即可達成。適當之溶劑有 THF、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、DMSO、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯、乙腈等，較佳係 THF。適當之鹼有三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、4-(N,N-二甲胺基)吡啶、N-甲基哌啶、N-甲基嗎福啉等，較佳係三乙胺。適當之烷基鹵有 4-氯化乙醯乙酸甲酯、4-氯化乙醯乙酸乙酯等。上述反應係通常在約 -20°C ~ 約 100°C 進行，較佳係於約 0°C ~ 約 25°C (室溫)，實施約 10 分鐘 ~ 約 12 小時，較佳係約 2 小時。

自化合物 (V-II) 至化合物 (V-III) 之反應係在適當之溶劑中或溶劑不存在下，與適當之酸反應即可達成。適當之溶劑有二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、硝基苯、氯苯等。適當之酸有聚磷酸、三氟化乙酸、甲磺酸、三氟化甲磺酸、硫酸、磷酸、三氯化鋁、四氯化鈦等，較佳係聚磷酸。上述反應係通常在約 -78°C ~ 約 100°C 進行，較佳係於約 0°C ~ 約 80°C ，實施約 1 小時 ~ 約 12 小時，較佳為約 1 小時。

自化合物 (V-III) 至化合物 (V-IV) 之反應係在適當之溶劑中，與適當之還原劑反應即可達成。適當之溶劑有 THF、二乙醚、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二噁烷、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯、甲醇、乙醇等，較佳係 THF。適當之還原劑有氫化硼鈉、氫化硼鋰、氫化鋁鋰、氫化二異丙基鋁等，較佳係氫化鋁鋰。上述

反應係通常在約 $-78^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 進行，較佳係於約 $0^{\circ}\text{C} \sim$ 約 25°C （室溫），實施約 1 分鐘 \sim 約 1 小時，較佳約 10 分鐘。

自化合物（V-IV）至化合物（V-V）之反應，可以與上述自化合物（I-IV）至化合物（I-V）之合成反應一樣的條件予以達成。

自化合物（V-V）至化合物（V-VI）之反應，可以與上述自化合物（I-V）至化合物（I-VII）之合成反應一樣的條件予以達成。

自化合物（V-VI）至化合物（V-VII）之反應，可以與上述自化合物（I-VII）至化合物（I-VIII）之合成反應一樣的條件予以達成。

自化合物（V-VII）至化合物（V-VIII）之反應，可以與上述自化合物（III-VI）至化合物（III-VII）之合成反應一樣的條件予以達成。

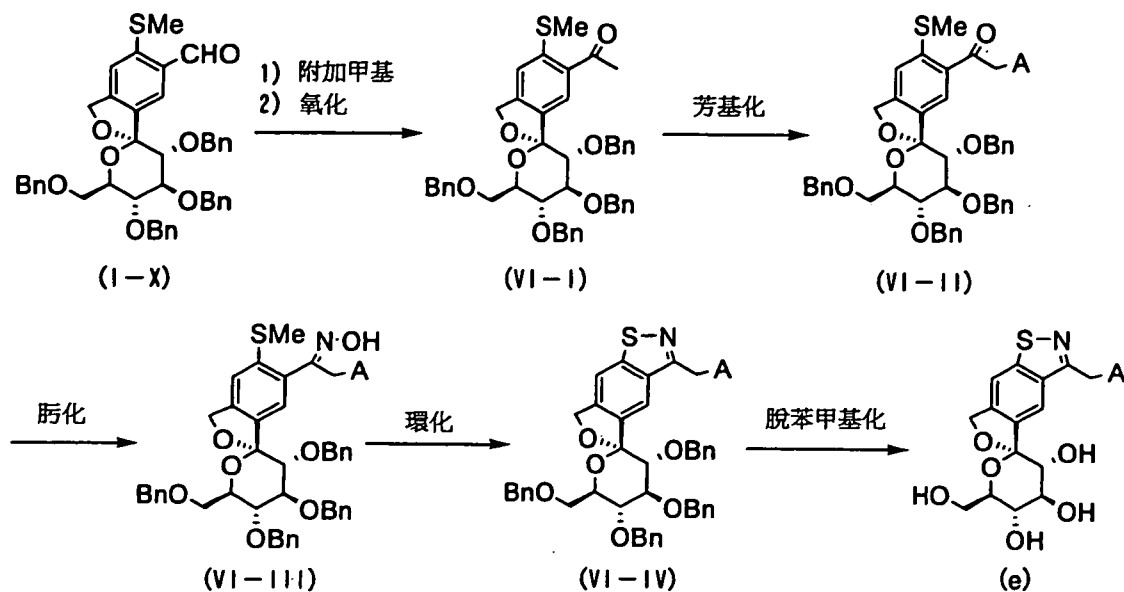
自化合物（V-VIII）至化合物（V-IX）之反應，可以與上述自化合物（III-VII）至化合物（III-IX）之合成反應一樣的條件予以達成。

自化合物（V-IX）至環 Ar 為式（d）之化合物的反應可用上述化合物（I-XV）合成爲環 Ar 為式（a）之化合物的反應一樣條件達成。

環 Ar 為式（e）之化合物可依以下流程 6 \sim 流程 8 所示方法合成。

流程 6 (Y 為 S 時)

[化 18]



[式中 A 表示可具有取代基之芳香環]

自 X 為 S、R 為甲基之化合物 (I-X) 至化合物 (VI-I) 之反應係在附加甲基反應後，使生成之醇進行氧化反應即可達成。附加甲基反應係在二乙醚或 THF 等溶劑中，於約 -78°C ~ 約 25°C (室溫)，較佳於約 0°C ~ 約 25°C (室溫)，進行 10 分鐘 ~ 約 2 小時與溴化甲基鎂、或甲基鋰反應。氧化反應係在二氯甲烷溶劑中，於約 -78°C ~ 約 25°C (室溫)，使二氧化錳- 4\AA 分子篩、或 DMSO-草醯基氯-三乙胺等氧化反應約 30 分鐘 ~ 約 12 小時。

自化合物 (VI-I) 至化合物 (VI-II) 之反應係在適當之溶劑中，於適當之鈀觸媒，適當之配位基，及適當之鹼存在下，與適當之鹵化芳基反應即可達成。適當之溶劑有甲苯、THF、1,2-二甲氧基乙烷、DMSO、DMF 等，較佳

係甲苯。適當之鈮觸媒有乙酸鈮。適當之配位基有 4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲氧基檀烯、三(第三丁基)膦、第三丁基(二-1-金剛烷基)膦等。適當之鹼有第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、磷酸鉀、六甲基二矽疊氮鉀等。上述反應係在約 60°C ~ 約 130°C 進行，較佳在約 80°C ~ 約 110°C，進行約 30 分鐘 ~ 約 6 小時，較佳為實施約 1 小時 ~ 約 3 小時。

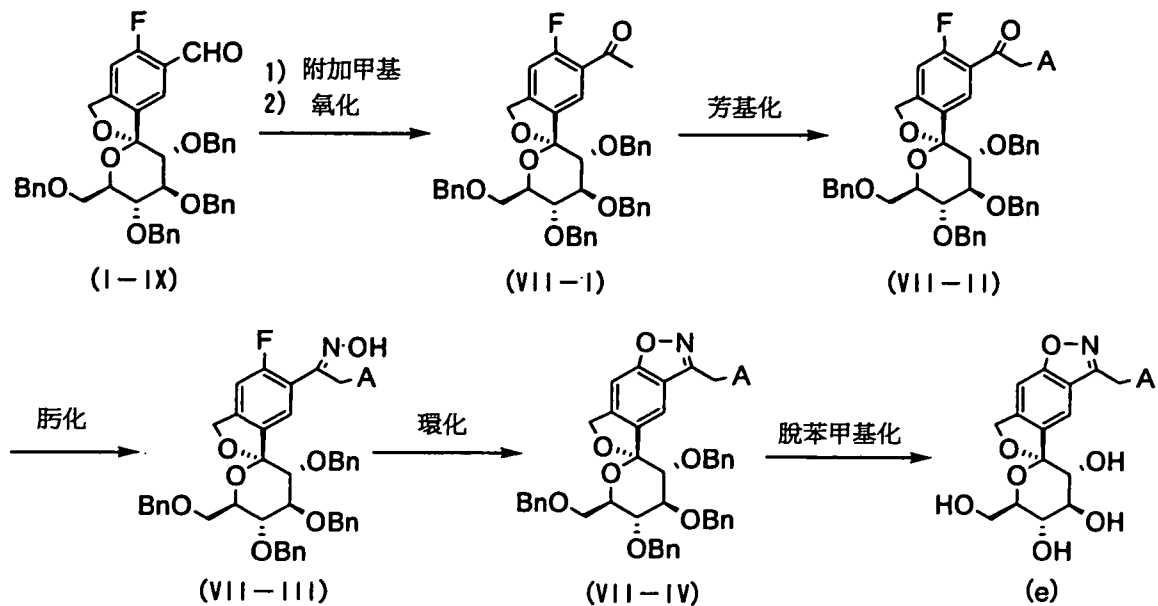
化合物 (VI-II) 至化合物 (VI-III) 之反應係在吡啶溶劑，與羥基胺鹽酸鹽反應即可達成。上述反應係通常於約 60°C ~ 約 130°C 進行，較佳在約 80°C ~ 約 120°C 實施約 30 分鐘 ~ 約 6 小時，最好係實施約 1 小時 ~ 約 3 小時。

化合物 (VI-III) 至化合物 (VI-IV) 之反應係與醋酐反應即可達成。上述反應係通常於約 60°C ~ 約 130°C 進行，較佳在約 80°C ~ 約 120°C 實施約 3 小時 ~ 約 24 小時。

自化合物 (VI-IV) 至環 Ar 為式 (e) 之化合物的反應可用上述化合物 (I-XV) 合成為環 Ar 為式 (a) 之化合物的反應一樣條件達成。

流程 7 (Y 為 O 時)

[化 19]



[式中，A 係具有取代基之芳香環]

自化合物 (I-IX) 至化合物 (VII-I) 之反應係可藉由上述流程 6 之合成化合物 (I-X) 至化合物 (VI-I) 之反應一樣的條件達成。

自化合物 (VII-I) 至化合物 (VII-II) 之反應係可藉由上述流程 6 之合成化合物 (VI-I) 至化合物 (VI-II) 之反應一樣的條件達成。

自化合物 (VII-II) 至化合物 (VII-III) 之反應係可藉由上述流程 6 之合成化合物 (VI-II) 至化合物 (VI-III) 之反應一樣的條件達成。

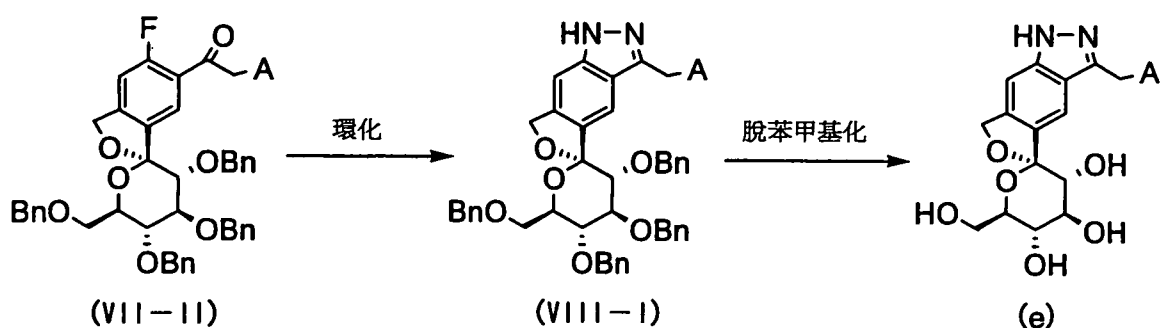
自化合物 (VII-III) 至化合物 (VII-IV) 之反應係在適當之溶劑中，與適當之鹼反應即可達成。適當之溶劑有乙醇、甲醇、2-丙醇、N,N-二甲基乙醯胺、THF 等，

較佳係乙醇。適當之鹼有氫氧化鉀、氫氧化鈉、第三丁醇鉀等，較佳係氫氧化鉀。上述反應係在約 50°C ~ 約 120°C 進行，較佳係在約 70°C ~ 約 100°C，實施約 30 分鐘 ~ 約 5 小時，較佳為約 1 小時 ~ 約 2 小時。

自化合物 (VII-IV) 至環 Ar 為式 (e) 之化合物的反應可用上述化合物 (I-XV) 合成為環 Ar 為式 (a) 之化合物的反應一樣條件達成。

流程 8 (Y 為 NH 時)

[化 20]



[式中 A 係可具有取代基之芳香族]

自化合物 (VII-II) 至化合物 (VIII-I) 之反應係在乙二醇溶劑中，與肼、或肼水合物反應即可達成。上述反應係在 100°C ~ 約 180°C 進行，較佳在約 140°C ~ 約 170°C，實施約 1 小時 ~ 約 5 小時。

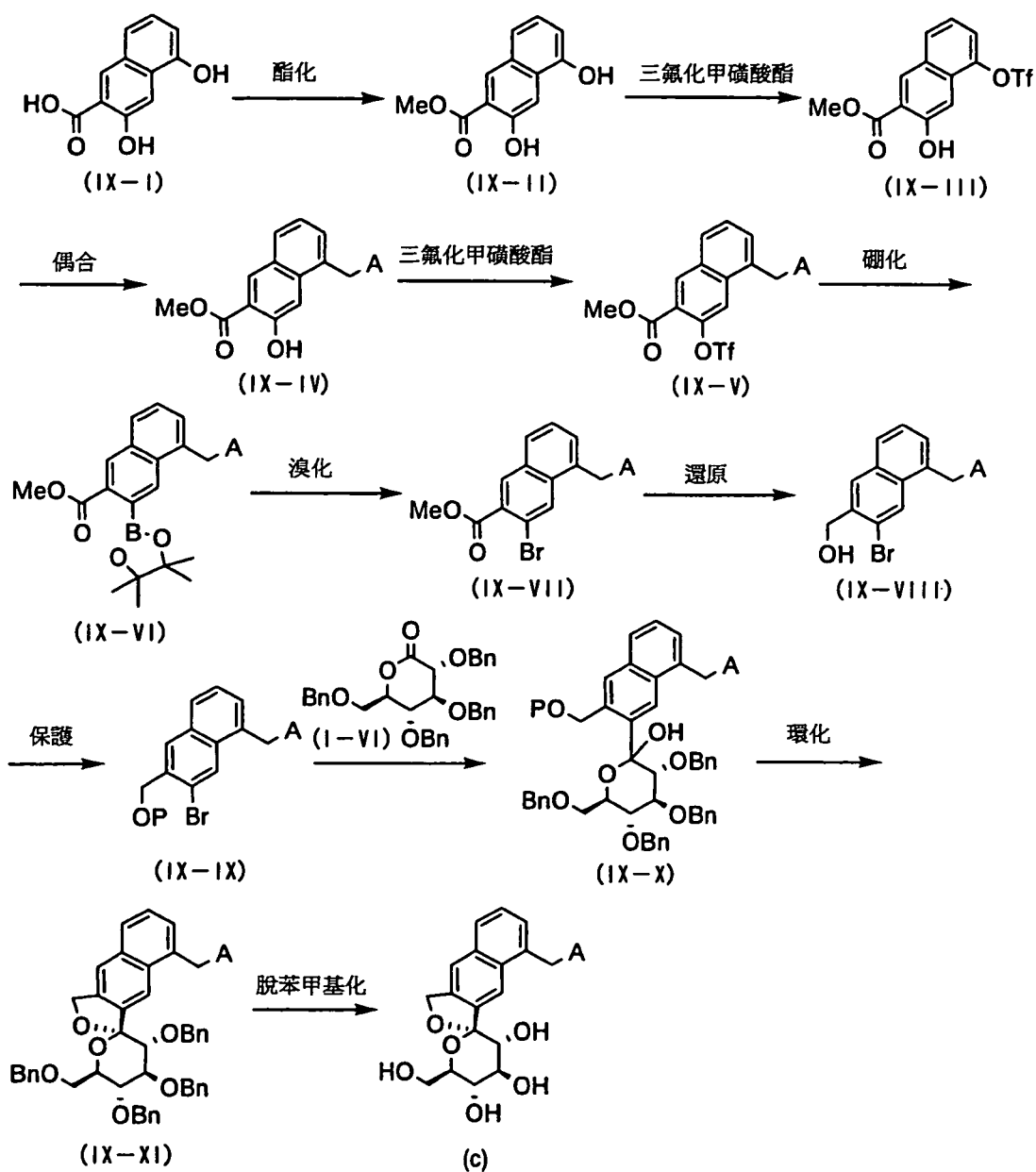
自化合物 (VIII-I) 至環 Ar 為式 (e) 之化合物的反應可用上述化合物 (I-XV) 合成為環 Ar 為式 (a) 之化合物的反應一樣條件達成。

環 Ar 為式 (c) 之化合物可依以下流程 9 所示方法合

成。

流程 9

[化 21]



[式中 A 係可具有取代基之芳香族、P 係示保護基]。

自化合物 (IX-I) 至化合物 (IX-II) 之反應係可在甲醇溶劑中，與適當之酸反應即可達成。適當之酸有硫酸、

鹽酸、甲磺酸等，較佳係硫酸。上述反應係通常在約 25 °C（室溫）～約 150 °C 進行，較佳係於約 50 °C～約 80 °C，實施的 30 分鐘～約 12 小時，較佳為約 2 小時～約 5 小時。又，藉由微波照射反應時，亦可在約 140 °C 實施 5 分鐘。

自化合物（IX-II）至化合物（IX-III）之反應係在二氯甲烷溶劑中，適當之鹼存在下，與適當之三氟化甲磺酸酯化劑反應即可達成。適當之鹼有三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、4-（N,N-二甲胺基）吡啶等。適當之三氟化甲磺酸酯化劑有無水三氟化甲磺酸、N-苯基三氟化甲磺酸亞胺等。上述反應係通常在約 0 °C～25 °C（室溫），實施約 1 小時～約 20 小時。較佳者為約 2 小時～約 15 小時。

自化合物（IX-III）至化合物（IX-IV）之反應係在適當之溶劑中，於適當之過渡金屬觸媒及適當之配位基，更在適當之鹼類存在下，與適當之烷基化劑反應即可達成。適當之溶劑有 THF、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、DMSO、1,2-二氯乙烷、甲苯、二甲苯、乙醇、乙腈等，有時可成與水之混合溶劑。適當之過渡金屬觸媒有鈮、鎳、鈷、鐵等。適當之配位基有三苯膦、1,4-雙（二苯膦基）丁烷（dppb）、1,1'-雙（二苯膦基）二茂鐵（dppf）、三（第三丁基）膦、2,2'-雙（二苯膦基）-1,1'-聯萘（BINAP）、1,2-雙（二苯膦基）乙烷（dppe）、1,3-雙

(二苯膦基)丙烷(dppp)等。適當之鹼類有碳酸銨、碳酸鈉、碳酸鉀、乙酸鉀、乙酸鈉、磷酸鉀、磷酸鈉、磷酸氫二鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、三乙胺、二異丙基乙胺、1,8-重氮二環[5,4,0]-7-十一碳烯(DBU)、1,5-重氮二環[4,3,0]-5-壬烯(DBN)、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀、四甲基胍等。適當之烷基化劑有可被取代之苯甲基硼酸、可被取代之苯甲基硼酸酯、可被取代之氫化苯甲基鎂等。上述反應通常係在約70°C~約150°C進行，較佳係在約80°C~約100°C，實施約10分鐘~約24小時，較佳係約1小時~約3小時。

自化合物(IX-IV)至化合物(IX-V)之反應可以與上述化合物(IX-II)至化合物(IX-III)之反應一樣之條件予以達成。

自化合物(IX-V)至化合物(IX-VI)之反應係在適當之溶劑中，於鈀觸媒及適當之配位基，更在適當之鹼類存在下，與適當之四甲基乙二醇硼烷化劑反應即可達成。適當之溶劑有二噁烷、THF、二甲氧基乙烷、二乙氧基乙烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、DMSO、1,2-二氯乙烷、甲苯、乙腈等。適當之配位基有三苯膦、1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵(dppf)、1,4-雙(二苯膦基)丁烷(dppb)、三(第三丁基)膦、2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘(BINAP)、1,2-雙(二苯膦基)乙烷(dppe)、1,3-雙(二苯膦基)丙烷(dppp)等。適當之鹼類有三乙胺、二異丙基乙胺、碳酸銨、碳酸鈉、

碳酸鉀、乙酸鉀、乙酸钠、磷酸鉀、磷酸鈉、磷酸氫二鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、1,8-重氮二環[5,4,0]-7-十一碳烯 (DBU)、1,5-重氮二環[4,3,0]-5-壬烯 (DBN)、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀、四甲基胍等。適當之四甲基乙二醇硼烷化劑有四甲基乙二醇硼烷、雙(四甲基乙二醇)二硼烷。上述反應係通常在約 70°C ~ 約 150°C 進行，較佳在約 80°C ~ 約 110°C，實施約 1 小時 ~ 約 12 小時，較佳為約 2 小時 ~ 約 4 小時。

自化合物 (IX-VI) 至化合物 (IX-VII) 之反應係在適當之溶劑中，與適當之溴化劑反應即可達成。適當之溶劑有甲醇-水、乙醇-水、DMF 等。適當之溴化劑有溴化銅 (II)。上述反應係通常在約 50°C ~ 約 100°C，實施約 2 小時 ~ 約 20 小時。

自化合物 (IX-VII) 至化合物 (IX-VIII) 之反應係在適當溶劑中，與適當之還原劑反應即可達成。適當之溶劑有 THF、甲苯、二氯甲烷等。適當之還原劑有氫化硼鋰、氫化鋁鋰、氫化異丁基鋁等，上述反應係通常在約 -78°C ~ 約 25°C (室溫) 實施約 10 分鐘 ~ 約 20 小時。

自化合物 (IX-VIII) 至化合物 (IX-XI) 之反應係可藉由上述流程 2 之合成化合物 (II-V) 至化合物 (II-VIII) 之反應一樣的條件達成。

自化合物 (IX-XI) 至環 Ar 為式 (c) 之化合物的反應可用上述化合物 (I-XV) 合成為環 Ar 為式 (a) 之化合物的反應一樣條件達成。

本發明之化合物的製造方法並不被限定於上述方法。
發明之化合物亦可以例如適當地組合流程 1~9 所含步驟
予以合成。

【實施方式】

本發明之內容可以用以下實施例及試驗例詳細說明，
惟本發明並不被該內容所限定。

以下實施例中各符號係具有以下意義者。

NMR：核磁共振質譜（TMS 內部標準）、MS：質量
分析值、HPLC：高速液體層析。

NMR、MS 及 HPLC 係使用以下機器測定者。

NMR：JEOL JNM-EX-270（270MHz）、或 Brucker
ARX300（300MHz）、或 Varian Mercury300（300MHz）
、或 JEOL JNM-ECP400（400MHz）

MS：Thermo Finnigan 公司 LCQ、或 Waters 公司
micromassZQ、或 Q-micro Triple Quadrupole Mass
Spectrometer

HPLC：Waters 公司 2690/2996（檢測器）

逆相分離 HPLC：Gilson 公司 Unipoint（裝置名）

微波合成裝置：Biotage 公司 Initiator™（裝置名）

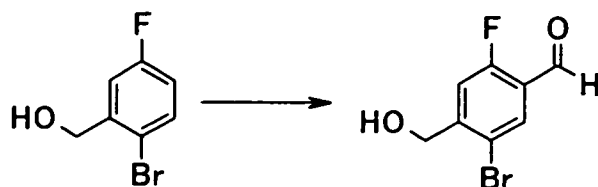
實施例 1

（3'R,4'S,5S,5'S,6'R）-3-[(4-乙苯基)甲基]-6'-
經甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[噻嗪并[2,3,f]異苯并咪喃

- 5 (7H), 2'-[2H] 嘓喃 - 3',4',5' - 三醇

(1) 合成 - 5 - 溴 - 2 - 氟 - 4 - 羥甲基 - 苯醛

[化 22]



將 0.68g (4.87 毫莫耳) 四甲基嘓啉溶解於 4.5ml 四氫呋喃，於 0°C 加入 4.8ml 正丁基鋰 (1.0M 正己烷溶液)，攪拌 15 分鐘。冷卻為 -78°C，滴下 0.50g (2.43 毫莫耳) (2-溴-5-氟-苯基) 甲醇之 2.5ml 四氫呋喃溶液。以 2 小時之時間昇溫至 -40°C，再次冷卻至 -78°C 加入 0.47ml (6.07 毫莫耳) N,N-二甲基甲醯胺。昇溫至室溫，攪拌 30 分鐘後，加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮得 604.3mg (定量地) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 4.78 (2H, s), 7.46 (1H, d, J=10.6Hz), 8.01 (1H, d, J=6.2Hz), 10.29 (1H, s)

。

(2) 合成 (2-溴-5-氟-4-羥甲基-苯基) - 甲醇

[化 23]

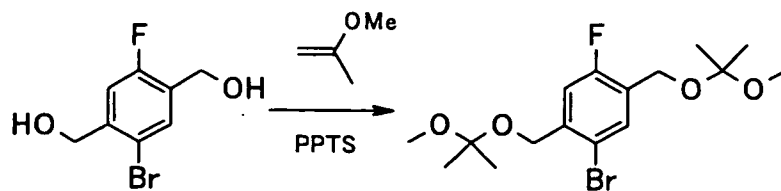


將 604.3 mg (2.59 毫莫耳) 5- 溴 - 2- 氟 - 4- 羥甲基 - 苯 醛 溶 解 於 5 ml 甲 醇 ， 於 0°C 加 入 98.1 mg (2.59 毫莫耳) 氫 化 硼 鈉 。 攪 拌 10 分 鐘 後 ， 餾 去 約 3 ml 之 甲 醇 ， 加 入 水 ， 萃 取 乙 酸 乙 酯 。 減 壓 濃 縮 有 機 層 ， 所 得 殘 渣 以 矽 膠 閃 蒸 管 柱 層 析 (展 開 液 = 甲 醇 : 二 氯 甲 烷 = 3 : 100) 精 製 ， 得 247.3 mg (43%) 標 題 化 合 物 。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 4.61 (2H , s) , 4.64 (2H , s) , 7.28 (1H , d , $J=11.0\text{Hz}$) , 7.64 (1H , d , $J=7.0\text{Hz}$) 。

(3) 合 成 - 1 - 溴 - 4 - 氟 - 2,5 - 雙 - (1 - 甲 氧 基 - 1 - 甲 基 - 乙 氧 甲 基) - 苯

[化 24]



將 71.3 mg (0.303 毫莫耳) (2- 溴 - 氟 - 4- 羥甲基 - 苯 基) - 甲 醇 溶 解 於 1 ml 四 氫 呋 喃 ， 加 入 214.7 mg (2.97 毫莫耳) 2- 甲 氧 基 丙 烯 。 冷 卻 至 0°C ， 加 入 1.0 mg (

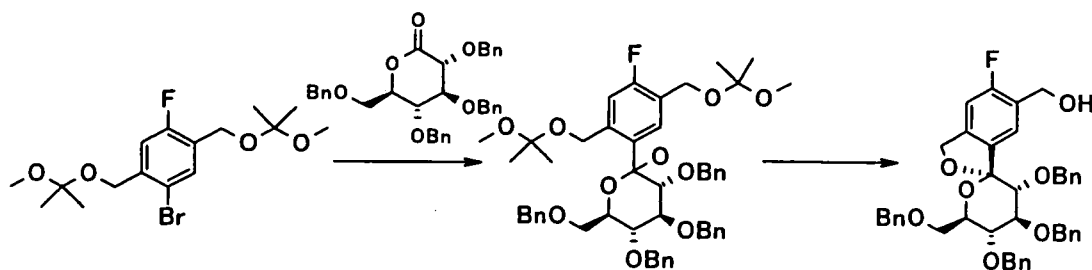
(5)

0.0029 毫莫耳) 對甲苯磺酸，攪拌 40 分鐘。加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮，得 111.7mg (97%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 1.45 (6H, s), 3.22 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.48 (2H, s), 4.50 (2H, s), 7.26 – 7.28 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$)。

(4) 合成 (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 5 - 氟 - 6 - 羥甲基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺 [異苯并呋喃 - 1 (3H), 2' - [2H] 哌喃]

[化 25]



將 340.5mg (0.850 毫莫耳) 1 - 溴 - 4 - 氟 - 2,5 - 雙 (1 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 乙氧甲基 - 苯) 溶解於 2.5ml 四氫呋喃，冷卻為 -78°C 。滴下 1.02ml 正丁基鋰 (1.0Mn - 己烷溶液)，攪拌 30 分鐘。滴下溶解於 1.0ml 四氫呋喃之 0.642g (1.191 毫莫耳) (3R,4S,5R,6R) - 3,4,5 - 三苯甲氧基 - 6 - 苯甲氧甲基 - 四氫 - 哌喃 - 2 - 酮，攪拌 50 分鐘。於 -78°C 加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥、減壓下濃縮，得 0.968g 粗生

成物。

所得 0.968g 粗生成物溶解於 1.0ml 甲醇與 1.5ml 四氫呋喃混合溶劑，加入 29.3mg (0.170 毫莫耳) 對甲苯磺酸水合物，於室溫攪拌 3 小時後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 = 15 : 100 ~ 1 : 4) 精製，得 0.29g 標題化合物之立體異構物混合物。

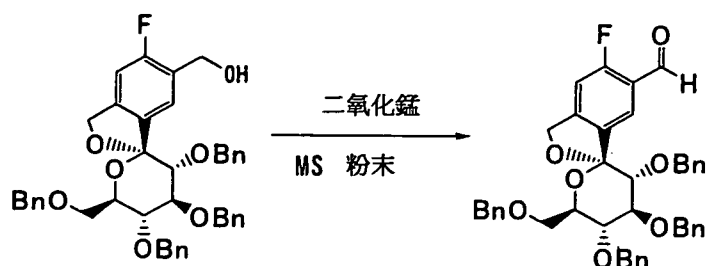
將 0.29g 所得立體異構物混合物再溶解於 0.59ml 甲醇，0.86ml 四氫呋喃之混合溶劑，加入 14.7mg (0.013 毫莫耳) 對甲苯磺酸水合物，回流攪拌 2.5 小時。加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取，有機層以無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮，得 0.29g (50%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.64 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$) , 3.78 (1H, d, $J=11.0, 3.0\text{Hz}$) , 3.81 – 3.88 (2H, m) , 4.06 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$) , 4.11 – 4.17 (1H, m) , 4.25 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$) , 4.45 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$) , 4.57 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$) , 4.61 – 4.68 (4H, m) , 4.88 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$) , 4.90 – 4.96 (2H, m) , 5.16 (2H, s) , 6.81 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$) , 6.93 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$) , 7.11 – 7.20 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$) , 7.26 – 7.34 (13H, m) 。

(5) 合成 (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) – 3',4',5' – 三苯甲氧基

— 6'— 苯甲氧甲基 — 5— 氟 — 6— 甲醯基 — 3',4',5',6'— 四
氫 — 螺 [異 苯 并 呋 喃 — 1 (3 H) , 2'— [2 H] 哌 喃]

[化 26]



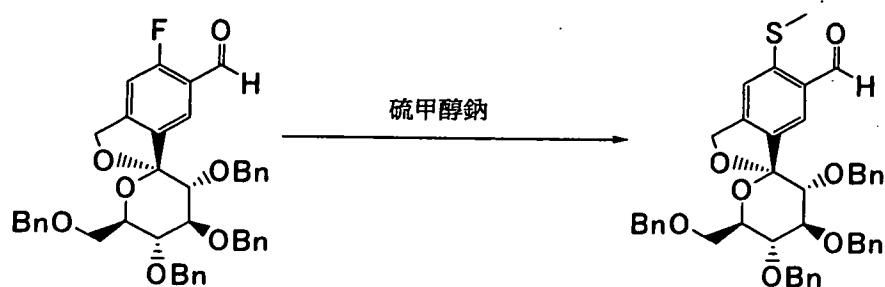
將 1.0 g (1.47 毫 莫 耳) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) —
3',4',5'— 三 苯 甲 氧 基 — 6'— 苯 甲 氧 甲 基 — 5— 氟 — 6— 羥
甲 基 — 3',4',5',6'— 四 氫 — 螺 [異 苯 并 呋 喃 — 1 (3 H) , 2'—
[2 H] 哌 喃] 溶 解 於 29ml 二 氯 甲 烷 ， 加 入 3.2g 4Å 分 子 篩 粉
末 ， 攪 拌 10 分 鐘 。 其 次 ， 加 入 6.4g (73.8 毫 莫 耳) 二 氧
化 錳 ， 攪 拌 1.5 小 時 。 過 濾 後 ， 減 壓 下 濃 縮 ， 得 781.9mg
(78%) 標 題 化 合 物 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.62 (1H , dd , $J=10.8$, 1.3Hz) ,
3.76 (1H , dd , $J=11.0$, 4.0Hz) , 3.80— 3.88 (2H ,
m) , 4.05 (1H , dd , $J=10.4$, 2.4Hz) , 4.14 (1H , t ,
 $J=9.3\text{Hz}$) , 4.24 (1H , d , $J=11.7\text{Hz}$) , 4.45 (1H , d ,
 $J=12.1\text{Hz}$) , 4.55 (1H , d , $J=12.1\text{Hz}$) , 4.62 (1H , d ,
 $J=11.0\text{Hz}$) , 4.66 (1H , d , $J=11.7\text{Hz}$) , 4.88 (1H , d ,
 $J=11.0\text{Hz}$) , 4.93 (2H , s) , 5.19 (2H , s) , 6.80 (2H
, d , $J=6.6\text{Hz}$) , 7.03 (1H , d , $J=9.9\text{Hz}$) , 7.08— 7.14
(3H , m) , 7.18— 7.20 (2H , m) , 7.26— 7.34 (13H ,

m) , 7.58 (1H , d , J=5.9Hz) , 10.21 (1H , s) 。

(6) 合成 (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 6 - 甲醯基 - 5 - 甲硫基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺 [異苯并呋喃 - 1 (3H) , 2' - [2H] 哌喃]

[化 27]



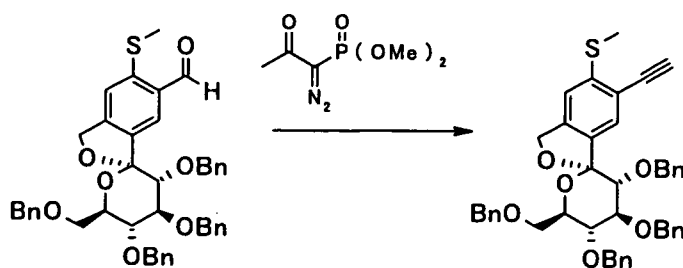
將 0.78 g (1.15 毫莫耳) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 5 - 氟 - 6 - 甲醯基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺 [異苯并呋喃 - 1 (3H) , 2' - [2H] 哌喃] 溶解於 5.5 ml N,N - 二甲基甲醯胺 , 冷卻為 0 °C 。 加入 121.8 mg (1.738 毫莫耳) 硫甲醇鈉 , 攪拌 20 分鐘 。 加入飽和碳酸氫鈉水溶液 , 以二乙醚萃取 。 減壓下濃縮有機層 , 所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 = 3 : 10) 精製 , 得 674.9 mg (82%) 標題化合物 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.52 (3H , s) , 3.63 (1H , d , J=9.5Hz) , 3.78 (1H , dd , J=11.2 , 3.8Hz) , 3.82 - 3.90 (2H , m) , 4.07 (1H , d , J=8.4Hz) , 4.10 - 4.19

(1H , m) , 4.31 (1H , d , J=11.7Hz) , 4.46 (1H , d , J=12.1Hz) , 4.56 (1H , d , J=12.1Hz) , 4.62 – 4.67 (2H , m) , 4.90 (1H , d , J=10.6Hz) , 4.96 (2H , s) , 5.21 (2H , s) , 6.81 (2H , d , J=7.0Hz) , 7.05 – 7.22 (7H , m) , 7.27 – 7.38 (13H , m) , 10.00 (1H , s) 。

(7) 合成 (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) – 3',4',5' – 三 – 苯甲氧基 – 6' – 苯甲氧甲基 – 6 – 乙炔基 – 5 – 甲硫基 – 3',4',5',6' – 四氫 – 螺 [異苯并呋喃 – 1 (3H) , 2' – [2H] 哌喃]

[化 28]



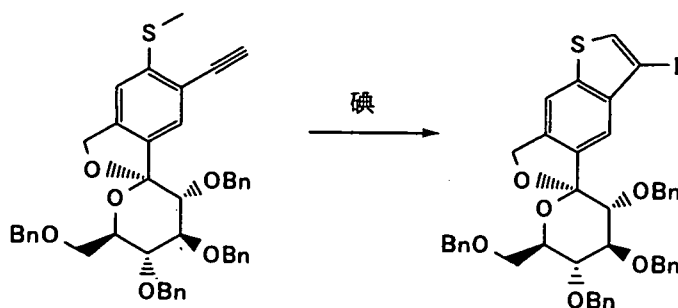
將 506.1mg (0.72 毫莫耳) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) – 3',4',5' – 三 – 苯甲氧基 – 6' – 苯甲氧甲基 – 6 – 甲醯基 – 5 – 甲硫基 – 3',4',5',6' – 四氫 – 螺 [異苯并呋喃 – 1 (3H) , 2' – [2H] 哌喃] 溶解於 7.5ml 甲醇 , 1.3ml 四氫呋喃之混合溶劑中 , 加入 199.0mg (1.44 毫莫耳) 碳酸鉀與 179.8mg (0.936 毫莫耳) (1 – 重氮 – 2 – 側氧化丙基) 磷酸二甲酯 , 於氮氣流下 , 於室溫攪拌 12 小時。加入飽和碳酸氫鈉水溶液 , 以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥 ,

減壓下濃縮，所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析（展開液 = 乙酸乙酯：正己烷 = 1：5 ~ 1：4）精製，得 412.9mg（77%）標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (3H, s), 3.47 (1H, s), 3.63 (1H, d, $J=10.3\text{Hz}$), 3.76 – 3.85 (3H, m), 4.05 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 4.12 (1H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 4.23 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 4.46 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 4.55 – 4.64 (3H, m), 4.88 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 4.90 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 4.94 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 5.16 (2H, s), 6.84 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.03 (1H, s), 7.12 – 7.21 (6H, m), 7.27 – 7.33 (13H, m)。

(8) 合成 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) – 3',4',5' – 三苯甲氧基 – 6' – 苯甲氧甲基 – 3 – 碘 – 3',4',5',6' – 四氫 – 螺[噻唎并[2,3,f]異苯并呋喃 – 5 (7H), 2' – [2H]哌喃]

[化 29]



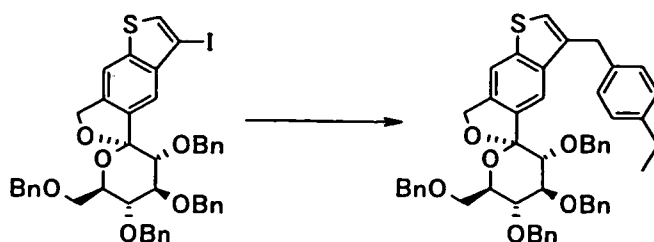
將 0.15g (0.214 毫莫耳) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) – 3',4',5' – 三苯甲氧基 – 6' – 苯甲氧甲基 – 6 – 乙炔基 – 5 – 甲硫基 – 3',4',5',6' – 四氫 – 螺[異苯并呋喃 – 1 (3H)

,2'-[2H]哌喃]溶解於 2.6 ml 二氯甲烷，加入溶解於 2.0 ml 二氯甲烷之 0.10 g (0.429 毫莫耳) 碘，於室溫攪拌 15 分鐘，加入硫代硫酸鈉 5 水合物，以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥，減壓下濃縮所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 = 1 : 5) 精製，得 38.7 mg (22%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.67 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$) , 3.83 (1H, dd, $J=11.0, 3.7\text{Hz}$) , 3.92 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$) , 4.03 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$) , 4.10 – 4.21 (3H, m) , 4.48 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$) , 4.56 – 4.67 (3H, m) , 4.91 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$) , 4.95 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$) , 4.97 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$) , 5.32 (2H, s) , 6.69 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$) , 6.93 – 7.02 (3H, m) , 7.20 – 7.37 (15H, m) , 7.55 (1H, s) , 7.60 (1H, s) , 7.68 (1H, s) 。

(9) 合成 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 3 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺 [噻噁并 [2,3,f] 異苯并呋喃 - 5 (7H) , 2' - [2H] 哌喃]

[化 30]



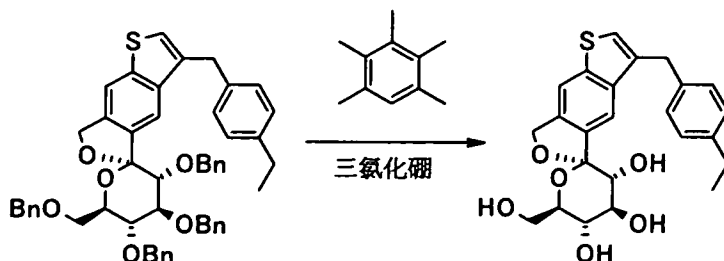
將 0.05 g (0.061 毫莫耳) (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三 苯 甲 氧 基 - 6' - 苯 甲 氧 甲 基 - 3 - 碘 - 3',4',5',6' - 四 氫 - 螺 [噻 噁 并 [2,3,f] 異 苯 并 呋 喃 - 5 (7H) , 2' - [2H] 哌 喃] , 25.5 mg (0.184 毫莫耳) 碳 酸 鉀 、 35.6 mg (0.154 毫莫耳) 氧 化 銀 、 5.1 mg (0.006 毫莫耳) 二 氯 化 二 苯 膦 基 二 茂 鐵 溶 解 於 0.308 ml 1,4 - 二 噁 烷 中 , 加 入 18.2 mg (0.073 毫莫耳) 2 - (4 - 乙 基 - 苯 甲 基) - 4,4,5,5 - 四 甲 基 - [1,3,2] 二 喹 硼 烷 , 於 氮 氣 流 下 於 100°C 攪 拌 3 小 時 過 濾 反 應 液 , 減 壓 下 濃 縮 所 得 殘 渣 以 矽 膠 閃 蒸 管 柱 層 析 (展 開 液 = 乙 酸 乙 酯 : 正 己 烷 = 14 : 100) 精 製 得 39.4 mg (79%) 標 題 化 合 物 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (3H , t , $J=7.7\text{Hz}$) , 2.49 (2H , q , $J=7.7\text{Hz}$) , 3.67 (1H , dd , $J=11.0$, 1.5Hz) , 3.82 (1H , dd , $J=11.0$, 3.7Hz) , 3.87 - 3.91 (3H , m) , 4.10 - 4.19 (4H , m) , 4.39 (1H , d , $J=11.0\text{Hz}$) , 4.46 (1H , d , $J=12.1\text{Hz}$) , 4.59 (1H , d , $J=12.1\text{Hz}$) , 4.65 (1H , d , $J=11.0\text{Hz}$) , 4.88 - 4.95 (3H , m) , 5.26 (1H , d , $J=12.6\text{Hz}$) , 5.31 (1H , d , $J=12.6\text{Hz}$) , 6.60 (2H , d , $J=7.3\text{Hz}$) , 6.98 - 7.01 (4H , m) , 7.06 (1H , d , $J=7.3\text{Hz}$) , 7.11 (2H , d , $J=8.1\text{Hz}$) , 7.23 - 7.33 (16H , m) , 7.57 (1H , s) , 7.72 (1H , s) 。

(10) 合 成 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3 - [(4 - 乙 苯 基)

甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[噻嗪并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇

[化 31]



將 34.1 mg (0.042 毫莫耳) (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3',4',5'-三-苯甲氧基-6'-苯甲氧甲基-3-[(4-乙苯基)甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[噻嗪并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H),2'-[2H]哌喃]溶解於 1.4 ml 二氯甲烷，加入 94.3 mg (0.636 毫莫耳) 五甲基苯，冷卻為 -78°C。滴下 0.212 ml 三氯化硼 (1.0M 二氯甲烷溶液，攪拌 3 小時。加入 1.5 ml 甲醇，停止反應，昇溫至室溫。將減壓下濃縮反應所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 = 2 : 25) 精製，再以逆相 HPLC (展開液 = 乙腈 : 水 = 35 : 65 ~ 100 : 0) 分離精製，得 13.3 mg (70%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$) , 2.61 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$) , 3.51 (1H, dd, $J=9.2, 4.6\text{Hz}$) , 3.68 (1H, dd, $J=11.9, 5.7\text{Hz}$) , 3.78 - 3.88 (4H, m) , 4.17 (2H, s) , 5.20 (1H, d, $J=12.6\text{Hz}$) , 5.27 (1H, d, $J=12.6\text{Hz}$) , 7.09 (1H, s) , 7.13 (2H, d,

$J=8.1\text{Hz}$) , 7.19 (2H , d , $J=8.1\text{Hz}$) , 7.78 (1H , s) ,
7.78 (1H , s) 。

MS (ESI⁺) : 443[M+1]⁺ 。

HPLC 保持時間 : 18.5 分鐘 。

< HPLC 測定條件 >

管柱 : YMC-Pack ODS-A 6.0×150mm 、 5 μ m 。

移動相 : 自 10mM AcONH₄/MeOH (5%) +10mM
AcONH₄/H₂O (95%) 至 10mM AcONH₄/MeOH (100%)
為止 20 分鐘之梯度 , 其後以相同條件 (10mM AcONH₄/
MeOH (100%)) 溶離 5 分鐘 。

流速 : 1.5ml/分鐘 。

管柱溫度 : 室溫 。

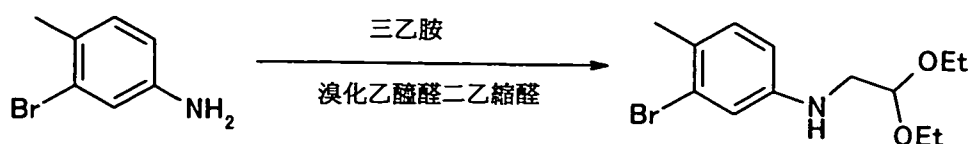
檢出條件 : 230~400nm 之全波長的合計標繪 。

實施例 2

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S) - 1 - [(4 - 乙 苯 基) 甲 基] - 6' -
羥 甲 基 - 3',4',5',6' - 四 氫 - 螺 [咪 喃 并 - [3,4,f] 吡 啶 - 7
(5H) , 2' - [2H] 哌 喃 - 3',4',5' - 三 醇

(1) 合 成 (3 - 溴 - 4 - 甲 苯 基) - (2,2 - 二 乙 氧 基 乙 基) - 胺

[化 32]

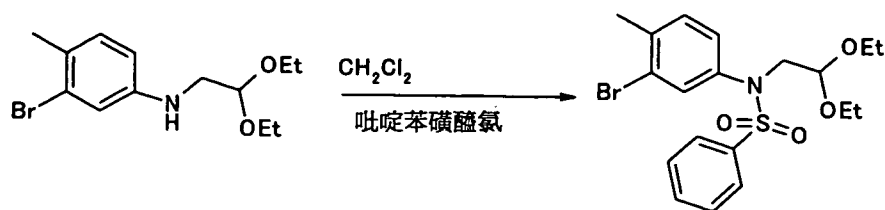


氮氣流下，以微波裝置，於 150℃ 攪拌 2 小時 4.94 g (26.55 毫莫耳) 3-溴-4-甲基-苯胺、6.80 g (34.50 毫莫耳) 溴化乙醛二乙基乙縮醛 5.37 mL (38.53 毫莫耳) 三乙胺、10.3 mL 乙醇之混合物。冷卻至室溫，加入水，以二氯甲烷萃取。以無水硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 = 1 : 10) 精製，得 6.43 g (80%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 – 1.28 (6H, m)、2.27 (3H, s)、3.18 – 3.77 (6H, m)、3.80 (1H, bs)、4.61 – 4.68 (1H, m)、6.49 (1H, dd, $J=2.47, 8.23\text{Hz}$)、6.83 (1H, d, $J=2.47\text{Hz}$)、6.99 (1H, d, $J=8.23\text{Hz}$)。

(2) 合成 N-(3-溴-4-甲基-苯基)-N-(2,2-二乙氧基乙基) 苯磺醯胺

[化 33]



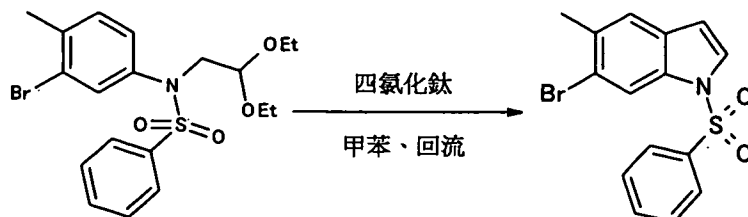
氮氣流下，於冰冷下在 4.91 g (16.25 毫莫耳) (3-溴-4-甲基-苯基)-(2,2-二乙氧基乙基)胺、10.1 ml (124.88 毫莫耳) 吡啶、41 ml 二氯甲烷之混合物中，滴下 3.12 ml (24.48 毫莫耳) 苯磺醯氯，於同溫度攪拌 1 小時

。於室溫攪拌 2 小時後，加入飽和碳酸氫鈉水溶液於反應液中，以二氯甲烷萃取。有機層以 5% 鹽酸水溶液洗淨，乾燥（無水碳酸鉀）後，減壓下餾去溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析（展開液 = 乙酸乙酯：正己烷（1：4））精製，得 5.94 g（83%）標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 – 1.15 (6H, m)、2.37 (3H, s)、3.46 – 3.66 (6H, m)、4.59 – 4.63 (1H, m)、6.90 (1H, dd, $J=2.20, 8.23\text{Hz}$)、7.13 (1H, d, $J=8.23\text{Hz}$)、7.19 (1H, d, $J=2.20\text{Hz}$)、7.46 – 7.61 (5H, m)。

(3) 合成 1- 苯磺醯基 - 6- 溴 - 5- 甲基 - 1H- 吡啶

[化 34]

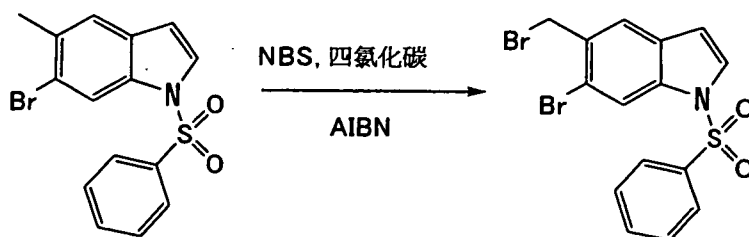


氮氣流下，一邊加流回流 315ml 甲苯，一邊同時以 25 分鐘之時間滴下 5.16g（11.66 毫莫耳）N-（3- 溴 - 4- 甲基 - 苯基）- N-（2,2- 二乙氧基 - 乙基）- 苯磺醯胺之 118ml 甲苯溶液與 1.92ml（17.51 毫莫耳）四氯化鈦之 118ml 甲苯溶液。加熱回流 1 小時後，在冷卻至室溫為止之反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。乾燥（無水碳酸鉀）後，減壓下餾去溶劑。所得殘渣以

矽膠管柱層（展開液=乙酸乙酯：正己烷（1：4））精製，得 2.04g（50%）標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (3H, d, $J=0.55\text{Hz}$)、6.55 (1H, dd, $J=0.82, 3.84\text{Hz}$)、7.36 (1H, s)、7.41–7.57 (4H, m)、7.84–7.87 (2H, m)、8.20 (1H, s)。

(4) 合成 1-苯磺醯基-6-溴-5-溴甲基-1H-吡啶
[化 35]

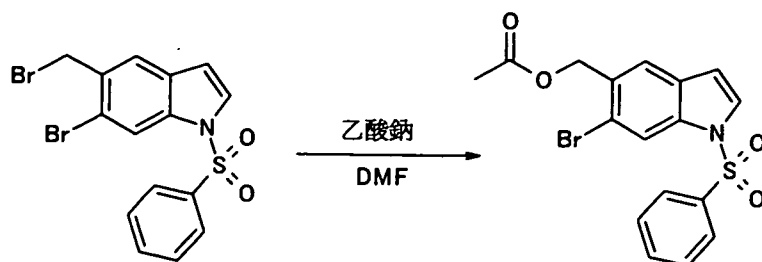


氮氣流下，加熱回流 1 小時 40mg（0.11 毫莫耳）1-苯磺醯基-6-溴-5-甲基-1H-吡啶，22mg（0.12 毫莫耳）N-溴化琥珀醯亞胺（NBS）、1mg（0.01 毫莫耳）2,2'-偶氮二（異丁腈）（AIBN）之 0.5ml 四氯化碳溶液。冷卻至室溫，以矽膠管柱層析（展開液=乙酸乙酯：正己烷（1：9））精製，得 22mg（45%）標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.69 (2H, s)、6.61 (1H, dd, $J=0.82, 3.57\text{Hz}$)、7.46–7.62 (5H, m)、7.86–7.89 (2H, m)、8.25 (1H, s)。

(5) 合成 乙酸 1-苯磺醯基-6-溴-1H-吲哚-5-基
甲酯

[化 36]

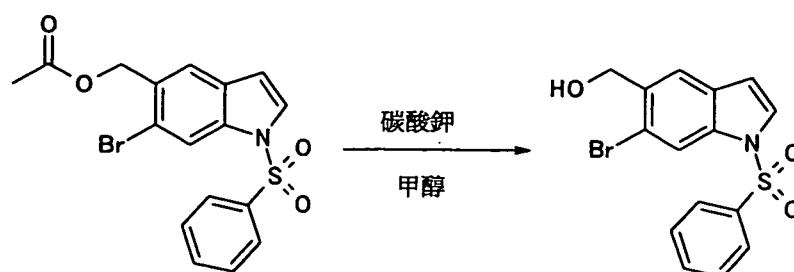


氮氣流下，在 14mg (0.03 毫莫耳) 1-苯磺醯基-6-
-溴-5-溴甲基-1H-吲哚之 0.2ml DMF 溶液中加入
4mg (0.05 毫莫耳) 乙酸鈉，於 80°C 攪拌 2 小時。將冷卻
至室溫後之反應以矽膠管柱層析 (展開液=乙酸乙酯：正
己烷 (2：5)) 精製，得 11mg (85%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.12 (3H, s)、5.23 (2H, s)
、6.62-6.63 (1H, m)、7.44-7.59 (5H, m)、7.85-
7.88 (2H, m)、8.25 (1H, s)。

(6) 合成 (1-苯磺醯基-6-溴-1H-吲哚-5-基)
甲醇

[化 37]

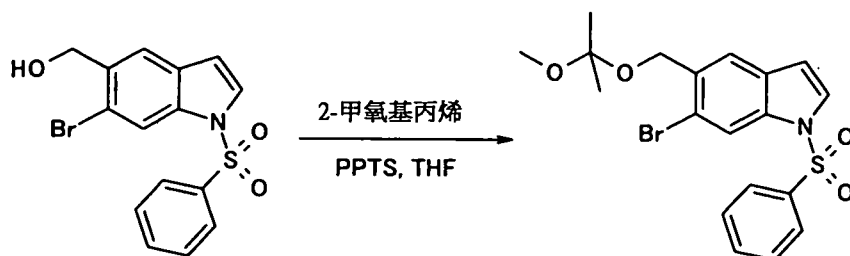


氮氣流下，於室溫攪拌 1 小時 257mg (0.63 毫莫耳) 乙酸 1- 苯磺醯基 - 6- 溴 - 1H- 吲哚 - 5- 基甲酯，15mg (0.11 毫莫耳) 碳酸鉀、4ml 甲醇之混合物。加入 0.11ml 2N 鹽酸後，減壓餾去溶劑，所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (2 : 1)) 精製，得 225mg (97%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.78 (2H, s)、6.63 (1H, dd, $J=0.82, 3.84\text{Hz}$)、7.43 - 7.58 (4H, m)、7.62 (1H, s)、7.84 - 7.87 (2H, m)、8.22 (1H, s)。

(7) 合成 1- 苯磺醯基 - 6- 溴 - 5- (1- 甲氧基 - 1- 甲基 - 乙氧基甲基) - 1H- 吲哚

[化 38]

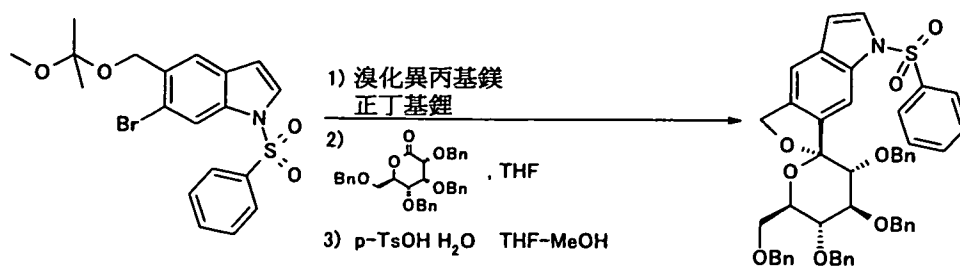


氮氣流下，冰冷下在 234mg (0.64 毫莫耳) (1- 苯磺醯基 - 6- 溴 - 1H- 吲哚 - 5- 基) 甲醇，4mg (0.02 毫莫耳) 對甲苯磺酸酯吡啶鎊鹽之 0.7ml THF 溶液中加入 92 μl (0.96 毫莫耳) 2- 甲氧基丙烯，於同溫度攪拌 1 小時。反應液中加入飽和碳酸氫鉀水溶液，以乙酸乙酯萃取二次，有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下餾去溶劑，得

277 mg (99%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (6H, s)、3.23 (3H, s)、4.57 (2H, s)、6.62 (1H, d, $J=3.84\text{Hz}$)、7.42 – 7.55 (4H, m)、7.68 (1H, s)、7.84 – 7.87 (2H, m)、8.21 (1H, s)。

(8) 合成 (3'R,4'S,5'S,6'R,7S) - 1 - 苯磺醯基 - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺 [呋喃并 - [3,4,f] 吲哚 - 7 (5H), 2' - [2H] 哌喃] [化 39]



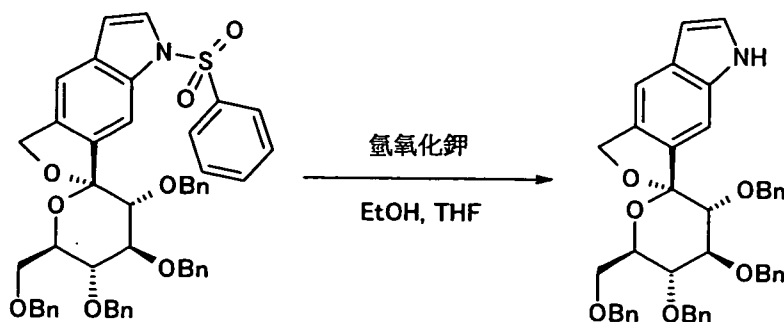
氮氣流下，冰冷下在 1.4 ml THF 中加入 0.78 ml (0.51 毫莫耳) 0.65 M 之溴化異丙基鎂之 THF 溶液，645 μl (1.02 毫莫耳) 1.58 M 之正丁基鋰的正己溶液，攪拌 30 分鐘。冷卻至 -78°C 之溶液中，滴下 186 mg (0.42 毫莫耳) 1 - 苯磺醯基 - 6 - 溴 - 5 - (1 - 甲氧基 - 1 - 甲基 - 乙氧基甲基) - 1H - 吲哚之 0.75 ml THF 溶液，攪拌 1 小時。反應液中於同溫下滴入 686 mg (1.27 毫莫耳) 3,4,5 - 三 - 苯甲氧基 - 6 - (苯甲氧甲基) - 四氫 - 哌喃 - 2 - 酮之 0.75 ml THF 溶液，於 -20°C 攪拌 1 小時。加入飽和氯化銨

水溶液，以二氯甲烷萃取，以無水硫酸鎂乾燥有機層，減壓下餾去溶劑，所得殘渣中加入 1.6ml THF，1 ml 甲醇，47mg (0.25 毫莫耳) 對甲苯磺酸於室溫攪拌 2 小時。減壓下餾去溶劑，所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 1)) 精製，得 92mg (27%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.67 (1H, dd, $J=1.92$, 11.25Hz) 、 3.82 – 4.15 (6H, m) 、 4.46 – 4.71 (4H, m) 、 4.91 – 4.94 (3H, m) 、 5.18 – 5.27 (2H, m) 、 6.50 – 6.53 (2H, m) 、 6.69 – 6.70 (1H, m) 、 6.95 – 7.38 (22H, m) 、 7.63 (1H, d, $J=3.57\text{Hz}$) 、 7.71 – 7.75 (2H, m) 、 7.96 (1H, s) 。

(9) 合成 (3'R,4'S,5'S,6'R,7S) – 3',4',5' – 三 – 苯甲氧基 – 6' – 苯甲氧甲基 – 3',4',5',6' – 四氫 – 螺 [呔喃并 – [3,4,f]吲哚 – 7 (1H,5H) , 2' – [2H]哌喃]

[化 40]



氮氣流下，在 0.10g (0.13 毫莫耳) (3'R,4'S,5'S,6'R,7S) – 1 – 苯磺醯基 – 3',4',5' – 三 – 苯甲

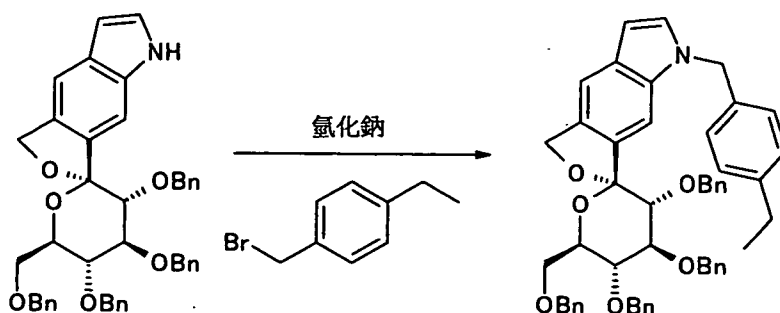
(S)

氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺 [呔喃并 - [3,4,f] 吡啶 - 7 (5H), 2' - [2H] 哌喃] 之 2.1ml 乙醇及 0.6ml THF 溶液中，加入 0.14g (2.48 毫莫耳) 氫氧化鉀，於 50°C 攪拌 3 小時。減壓下餾去溶劑，所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (2 : 5)) 精製，得 42mg (51%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.68 (1H, d, $J=1.92, 10.98\text{Hz}$)、3.82 - 3.99 (3H, m)、4.09 - 4.22 (4H, m)、4.43 - 4.69 (4H, m)、4.89 - 4.98 (3H, m)、5.30 (1H, d, $J=1.10\text{Hz}$)、6.52 - 6.54 (1H, m)、6.71 - 6.73 (2H, m)、6.97 - 7.08 (3H, m)、7.18 - 7.38 (16H, m)、7.46 (1H, s)、8.13 (1H, s)。

(10) 合成 (3'R,4'S,5'S,6'R,7S) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 1 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺 [呔喃并 - [3,4,f] 吡啶 - 7 (5H), 2' - [2H] 哌喃]

[化 41]



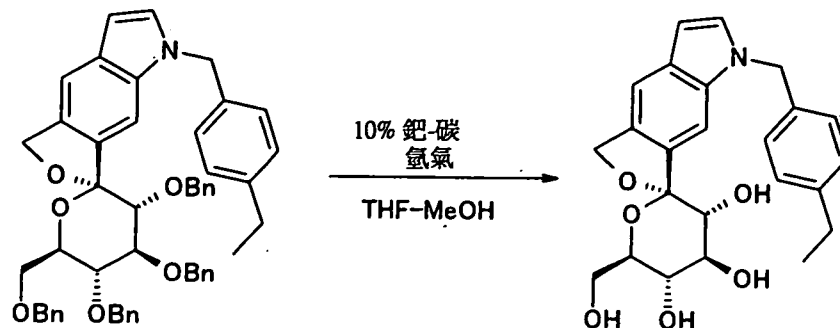
氫氣流下，於冰冷下在 47mg (0.07 毫莫耳) (

3'R,4'S,5'S,6'R,7S) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺[呋喃并 - [3,4,f]吲哚 - 7 (1H,5H), 2' - [2H]哌喃]之 0.69ml N,N - 二甲基甲醯胺溶液中，加入 4mg (0.08 毫莫耳) 50% 之氫化鈉，於同溫度攪拌 0.5 小時。在此溶液中加入 17mg (0.09 毫莫耳) 4 - 乙基苯甲基溴之 0.19ml N,N - 二甲基甲醯胺，於同溫度攪拌 2 小時。反應液以矽膠管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 3)) 精製，得 45mg (82%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.07 (3H , t , $J=7.55\text{Hz}$) , 2.44 (2H , q , $J=7.55$, 7.69Hz) , 3.67 (1H , dd , $J=1.65$, 11.25Hz) , 3.79 - 3.90 (4H , m) , 4.09 - 4.17 (2H , m) , 4.30 (1H , d , $J=10.70\text{Hz}$) , 4.42 - 4.66 (3H , m) , 4.84 - 4.93 (3H , m) , 5.20 - 5.33 (4H , m) , 6.54 - 6.59 (3H , m) , 6.89 (4H , s) , 6.97 - 7.32 (20H , m) , 7.49 (1H , s) 。

(11) 合成 (3'R,4'S,5'S,6'R,7S) - 1 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 6' - 羥甲基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺[呋喃并 - [3,4,f]吲哚 - 7 (5H) , 2' - [2H]哌喃] - 3',4',5' - 三醇

[化 42]



在 43 mg (0.055 毫莫耳) (3'R,4'S,5'S,6'R,7S) - 3',4',5'-三-苯甲氧基-6'-苯甲氧甲基-1-[(4-乙苯基)甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[咪喃并-[3,4,f]吲哚-7(5H),2'-[2H]哌喃]-7(5H)]之 1 ml 甲醇及 1 ml THF 溶液中加入 41 mg 10% 鈀-碳觸媒。氫氣氛下，於室溫攪拌 1 小時後過濾觸媒。減壓下餾去溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析 (展開液 = 二氯甲烷 : 甲醇 (10 : 1)) 精製，得 10 mg (43%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.68\text{Hz}$) , 2.59 (2H, q, $J=7.55, 7.68\text{Hz}$) , 3.44 - 3.50 (1H, m) , 3.62 - 3.68 (1H, m) , 3.74 - 3.86 (4H, m) , 5.13 - 5.26 (2H, m) , 5.35 (2H, s) , 6.47 - 6.48 (1H, m) , 7.03 - 7.12 (4H, m) , 7.26 (1H, d, $J=3.29\text{Hz}$) , 7.38 (1H, s) , 7.41 (1H, d, $J=0.82\text{Hz}$) 。

MS (ESI⁺) : 426[M+1]⁺ 。

HPLC 保持時間 : 11.6 分鐘 。

< HPLC 測定條件 >

管柱：YMC-Pack ODS-A 6.0×150mm、5 μm。

移動相：自 0.1% TFA/MeCN (5%) + 0.1% TFA/H₂O (95%) 至 0.1% TFA/MeCN (100%) 為止，以 20 分鐘之梯度，然後以同條件 (0.1% TFA/MeCN (100%)) 溶離 5 分鐘。

流速：1.5ml/分鐘。

管柱溫度：室溫

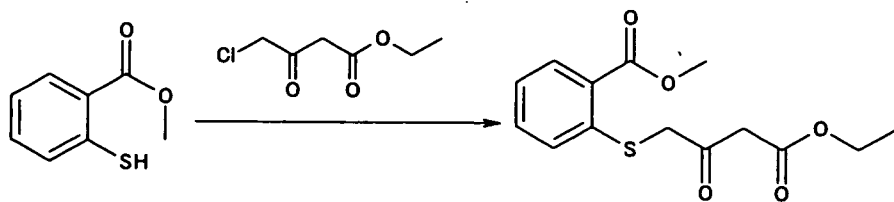
檢出條件：合計 230~400nm 之全波長的標繪圖。

實施例 3

(1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 8 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 3,3',4,4',5',6' - 六氫 - 6' - 羥甲基 - 螺 [2 - 喹 - 9 - 噻 - 芬 - 1,2' - [2H] 哌喃 - 3',4',5' - 三醇

(1) 合成 2 - (3 - 乙氧羰基 - 2 - 側氧基 - 丙硫基) - 苯甲酸甲酯

[化 43]

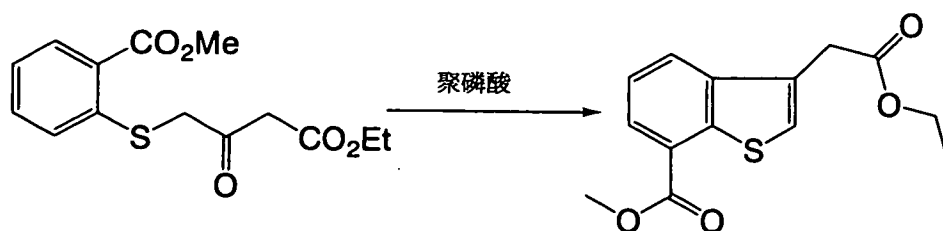


氮氣流下，於 0°C 下在 5.0g (30.0 毫莫耳) 2 - 甲硫基 - 苯甲酸甲酯之 100ml THF 溶液中滴下 10.0ml (72.0 毫莫耳) 三乙胺及 4.9ml (36.0 毫莫耳) 4 - 氯 - 3 - 側氧基 - 丁酸乙酯，攪拌 10 分鐘。再於室溫攪拌 2 小時後，

以矽藻土過濾反應液，減壓下餾去溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析（展開液=乙酸乙酯：正己烷（1：2））精製，得 8.02g（90%）標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)、3.67 (2H, s)、3.89 (2H, s)、3.93 (3H, s)、4.17 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$)、7.18–7.31 (2H, m)、7.42–7.49 (1H, m)、7.98–8.01 (1H, m)。

(2) 合成 3-乙氧羰基甲基-苯并[b]噻吩-7-羧酸甲酯 [化 44]



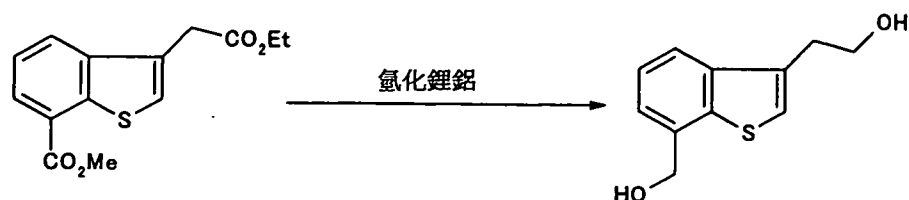
氮氣流下，於室溫在 8.02g（27.1 毫莫耳）2-（3-乙氧羰基-2-側氧基-丙硫基）苯甲酸甲酯中加入 25g 聚磷酸，於 80°C 攪拌 1 小時。水冷下，加入水，以乙酸乙酯萃取，有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下餾去溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析（展開液=乙酸乙酯：正己烷（1：3））精製，得 2.77g（37%）標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)、3.88 (2H, s)、4.03 (3H, s)、4.17 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$)、7.49 (1H, s)、7.49 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$)、7.99 (1H,

dd, $J=8.1, 1.2\text{Hz}$)、 8.13 (1H, dd, $J=8.1, 1.2\text{Hz}$)。

(3) 合成 2-(7-羥甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙醇

[化 45]



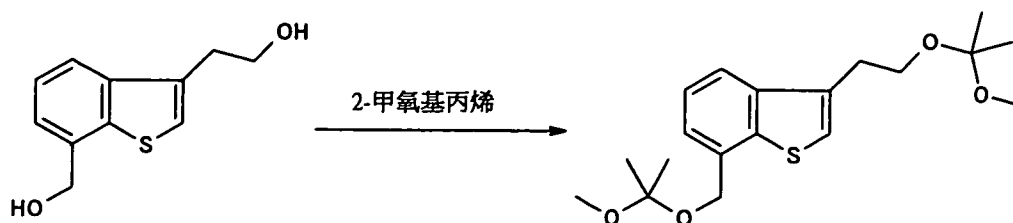
氮氣流下，在 0.74g (19.5 毫莫耳) 氫化鋁鋸之 38ml THF 溶液中，於 0°C 加入 2.7g (9.7 毫莫耳) 3-乙氧羰基甲基-苯并[b]噻吩-7-羧酸甲酯之 30ml THF 溶液，於同溫度攪拌 10 分鐘。再於 0°C 加入 0.74g (19.5 毫莫耳) 氫化鋁鋸，於同溫度攪拌 10 分鐘。加入乙酸乙酯後，於 0°C 加入 5.2ml 水，昇溫至室溫攪拌 10 分鐘。以矽藻土過濾，減壓下餾去溶劑，所得殘渣中加入乙酸乙酯及正己烷 (1:2) 予以處理，得 1.97g (98%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.97 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$)、 3.71 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$)、 $4.71-4.75$ (3H, m)、 5.44 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$)、 $7.35-7.42$ (3H, m)、 7.71 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)。

(4) 合成 3-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙氧基)-乙基]-7-(1-甲氧基-1-甲基-乙氧基甲基)-苯并

[b] 噻吩

[化 46]

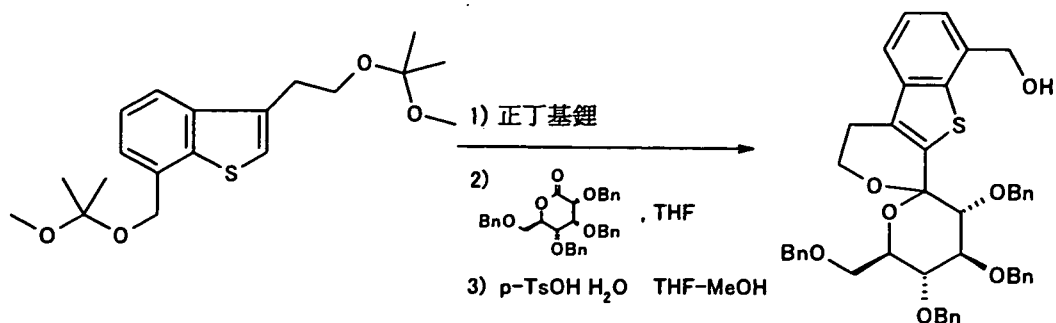


氮氣流下，於 0°C 在 78 mg (0.37 毫莫耳) 2-(7-羥甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-乙醇之 3 ml THF 溶液中，加入 358 μ l (3.7 毫莫耳) 2-甲氧基丙烯及 1 mg (0.037 毫莫耳) 對甲苯磺酸吡啶鎊鹽，於同溫度攪拌 30 分鐘。加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下餾去溶劑，以粗生成物得 123 mg (94%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 (6H, s)、1.48 (6H, s)、3.28 (3H, s)、3.31 (3H, s)、4.74 (2H, s)、4.76 (2H, s)、7.26 (1H, s)、7.38 – 7.40 (1H, m)、7.73 (1H, t, $J=4.5\text{Hz}$)。

(5) 合成 (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 3',4',5'-三-苯甲氧基-6'-苯甲氧甲基-3,3',4,4',5',6'-六氫-8-羥甲基-螺[2-噁-9-噻-芴-1,2'-[2H]哌喃]

[化 47]



氮氣流下，在 73mg (0.21 毫莫耳) 3-[2-(1-甲氧基-1-甲基-乙氧基)-乙基]-7-(1-甲氧基-1-甲基-乙氧基甲基)-苯并[b]噻吩之 1 ml THF 溶液中，於 -78°C 滴下 $248\ \mu\text{l}$ (0.25 毫莫耳) 1.0M 正丁基鋰之正己烷溶液，攪拌 30 分鐘。於同溫度滴下 172mg (0.32 毫莫耳) (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三-苯甲氧基-6-苯甲氧基-四氫-吡喃-2-酮之 1 ml THF 溶液。於室溫攪拌 30 分鐘後，加入水以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下餾去溶劑，得 241mg 殘渣。

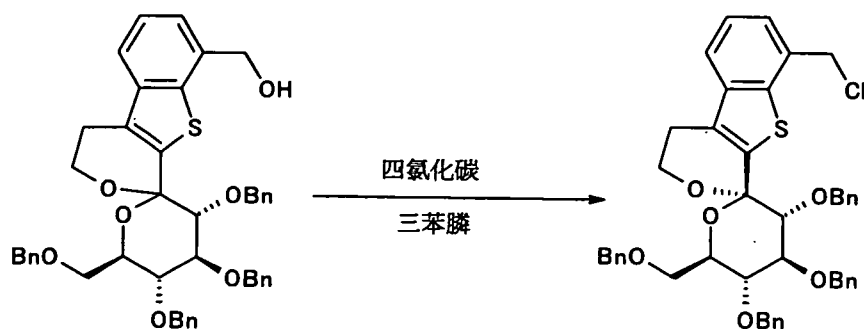
繼而將 241mg 殘渣溶解於 2ml THF 及 2ml 甲醇，加入 2mg 對甲苯磺酸，於室溫攪拌 13 小時。減壓下餾去溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 1)) 精製，做為非對映立體異構物之混合物，得 72mg (48%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.87 (1H, brs)、2.76–2.83 (1H, m)、3.05–3.10 (1H, m)、3.70–3.95 (4H, m)、4.03–4.28 (4H, m)、4.42–4.58 (2H, m)、4.62–

4.72 (3H, m)、4.84–4.98 (5H, m)、6.78–6.81 (2H, m)、6.89–7.04 (3H, m)、7.20–7.46 (17H, m)、7.62–7.65 (1H, m)。

(6) 合成 (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 8 - 氯甲基 - 3,3',4,4',5',6' - 六氫 - 螺[2-喹 - 9-噻 - 芴 - 1,2' - [2H]哌喃]

[化 48]



在 72mg (0.10 毫莫耳) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 3,3',4,4',5',6' - 六氫 - 8 - 羥甲基 - 螺[2-喹 - 9-噻 - 芴 - 1,2' - [2H]哌喃]之 1 ml 二氯甲烷溶液中加入 48 μ l (0.5 毫莫耳) 四氯化碳及 131mg (0.5 毫莫耳) 三苯膦，於室溫攪拌 3 小時。減壓下濃縮反應液，所得殘渣以矽膠管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 2)) 精製，得 42mg (48%) 標題化合物。

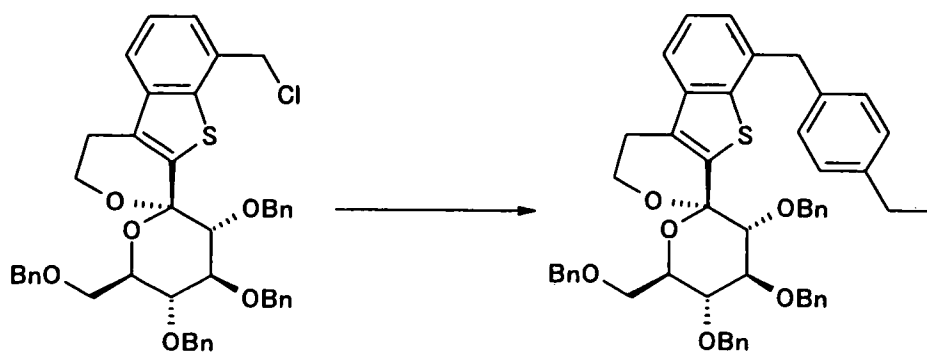
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.78 (1H, dd, $J=16.2, 2.4\text{Hz}$)、3.03–3.10 (1H, m)、3.71 (1H, dd, $J=11.2, 1.8\text{Hz}$)、3.81–3.95 (3H, m)、4.03–4.27 (4H, m)

(5)

、 4.42 (1H , d , J=11.0Hz) 、 4.52 (1H , d , J=12.2Hz)
 、 4.63 – 4.74 (3H , m) 、 4.79 (2H , s) 、 4.83 – 4.99 (3H , m) 、 6.79 – 6.82 (2H , m) 、 6.89 – 7.04 (3H , m)
 、 7.20 – 7.41 (17H , m) 、 7.64 – 7.70 (1H , m) 。

(7) 合成 (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) – 3',4',5' – 三 – 苯甲氧基 – 6' – 苯甲氧甲基 – 8 – [(4 – 甲苳基) 甲基] – 3,3',4,4',5',6' – 六氫 – 螺 [2 – 喙 – 9 – 噻 – 苳 – 1,2' – [2H] 哌 喃]

[化 49]



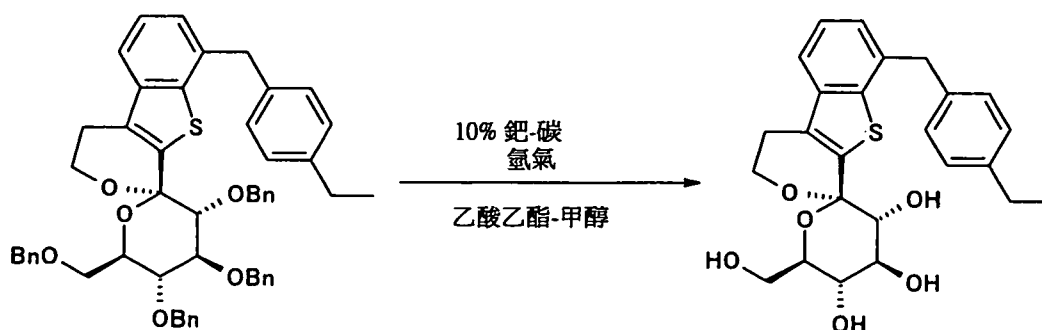
氮 氣 流 下 在 41mg (0.05 毫 莫 耳) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) – 3',4',5' – 三 – 苯 甲 氧 基 – 6' – 苯 甲 氧 甲 基 – 8 – 氯 甲 基 – 3,3',4,4',5',6' – 六 氫 – 螺 [2 – 喙 – 9 – 噻 – 苳 – 1,2' – [2H] 哌 喃] , 13.0mg (0.08 毫 莫 耳) 4 – 乙 基 苳 甲 酸 、 21.0mg (1.00 毫 莫 耳) 磷 酸 鉀 、 1.2mg (0.005 毫 莫 耳) 乙 酸 鈹 及 2.6mg (0.01 毫 莫 耳) 三 苳 磷 之 混 合 物 中 加 入 2.6mg (0.5ml) 甲 苳 , 於 80°C 攪 拌 4 小 時 。 減 壓 下 濃 縮 溶 劑 , 所 得 殘 渣 以 矽 膠 管 柱 層 析 (展 開 液 =

乙酸乙酯：正己烷（1：3）精製，得 23mg（56%）標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$)、2.53 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$)、2.76 (1H, dd, $J=16.2, 2.5\text{Hz}$)、3.03–3.09 (1H, m)、3.69–3.74 (1H, m)、3.81–3.92 (3H, m)、4.00–4.26 (6H, m)、4.32 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$)、4.50 (1H, d, $J=11.2\text{Hz}$)、4.59–4.67 (3H, m)、4.86–4.96 (3H, m)、6.72 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$)、6.91–7.40 (25H, m)、7.58 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)。

(8) 合成 (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 8 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 3,3',4,4',5',6' - 六氫 - 6' - 羥甲基 - 螺 [2 - 噁 - 9 - 噻 - 芬 - 1,2' - [2H] 哌喃 - 3',4',5' - 三醇

[化 50]



在 23mg (0.028 毫莫耳) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 8 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 3,3',4,4',5',6' - 六氫 - 螺 [2 - 噁 - 9 - 噻 - 芬 - 1,2' - [2H] 哌喃] 之 1 ml 甲醇及 1 ml 乙酸乙酯溶液中，加入 10mg 10% 鈀 - 碳觸媒。氫氣氛下，於室溫攪拌 1

小時後過濾觸媒。減壓下餾去溶劑，所得殘渣以矽膠管柱層析（展開液 = 二氯甲烷：甲醇（10：1））精製，得 10.4mg（81%）標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$)、2.58 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$)、2.76 (1H, dd, $J=16.2, 2.0\text{Hz}$)、2.96–3.06 (1H, m)、3.37–3.44 (1H, m)、3.63–3.71 (2H, m)、3.74–3.88 (3H, m)、4.15–4.25 (4H, m)、7.07 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$)、7.13 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$)、7.18 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)、7.35 (1H, dd, $J=7.9, 7.3\text{Hz}$)、7.58 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$)。

MS (ESI^+) : 456[M] $^+$ 。

HPLC 保持時間：19.0 分鐘。

< HPLC 測定條件 >

管柱：YMC-Pack ODS-A 6.0×150mm、5 μm 。

移動相：自 10mM $\text{AcONH}_4/\text{MeOH}$ (5%) +10mM $\text{AcONH}_4/\text{H}_2\text{O}$ (95%) 至 10mM $\text{AcONH}_4/\text{MeOH}$ (100%) 為止 20 分鐘間之梯度，然後以相同條件 (10mM $\text{AcONH}_4/\text{MeOH}$ (100%)) 溶離 5 分鐘。

流速：1.5ml/分鐘。

管柱溫度：室溫。

檢測條件：230~400nm 之全波長的合計標繪圖。

將上述實施例化合物之構造式示於表 1。

[表 1]

表 1

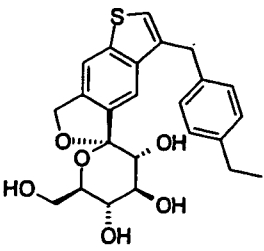
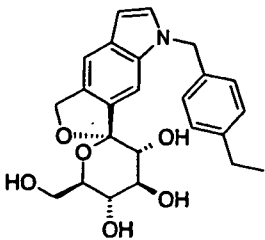
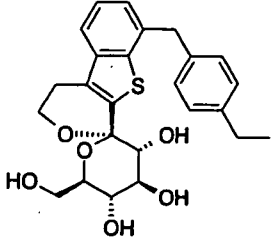
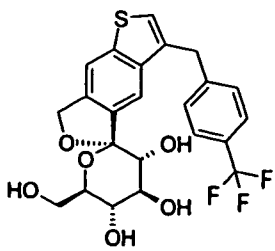
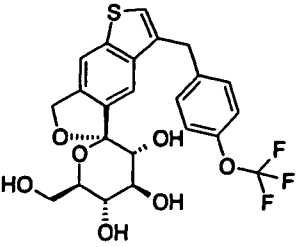
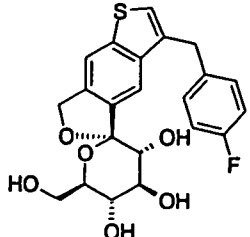
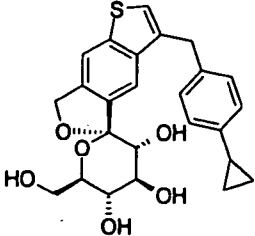
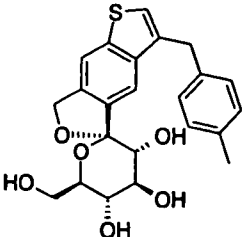
實施例 1		實施例 2	
實施例 3			

表 1-1 及表 1-2 記載之化合物係與實施例 1 所記載之製造方法一樣，或適用此等斯業者自明之若干變法，即可極易製造。

[表 1-1]

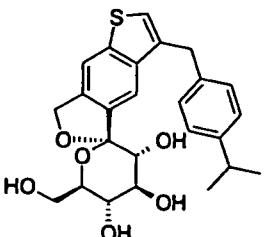
表 1-1

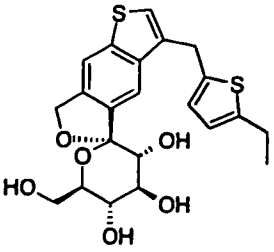
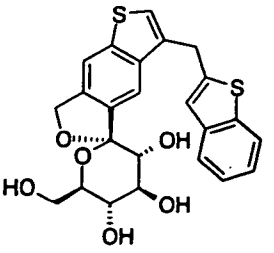
實施例 4		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.49 (1H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 3.67 (1H, dd, $J=11.9, 5.7\text{Hz}$), 3.78-3.84 (4H, m), 4.31 (2H, s), 5.23 (2H, q, $J=12.9\text{Hz}$), 7.19 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.78 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$) MS (ESI^+): 483 [$\text{M}+1$] $^+$
-------	---	---

實施例 5		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 3. 49 (1H, t, J=9. 2Hz), 3. 67 (1H, dd, J=11. 7, 5. 5Hz), 3. 78-3. 85 (4H, m), 4. 25 (2H, s), 5. 23 (2H, q, J=13. 1Hz), 7. 16 (1H, s), 7. 19 (2H, d, J=8. 1Hz), 7. 37 (2H, d, J=8. 4Hz), 7. 78 (2H, d, J=4. 8Hz) MS (ESI ⁺): 499 [M+1] ⁺
實施例 6		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 3. 46-3. 53 (1H, m), 3. 64-3. 70 (1H, m), 3. 76-3. 87 (4H, m), 4. 20 (2H, s), 5. 17-5. 29 (2H, m), 6. 96-7. 05 (2H, m), 7. 12 (1H, s), 7. 25-7. 32 (2H, m), 7. 76 (1H, s), 7. 77-7. 78 (1H, m) MS (ESI ⁺): 433 [M+1] ⁺
實施例 7		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 0. 60-0. 66 (2H, m), 0. 88-0. 95 (2H, m), 1. 81-1. 91 (1H, m), 3. 46-3. 53 (1H, m), 3. 64-3. 70 (1H, m), 3. 76-3. 87 (4H, m), 4. 15 (2H, s), 5. 17-5. 29 (2H, m), 6. 97-7. 02 (2H, m), 7. 07 (1H, s), 7. 13-7. 16 (2H, m), 7. 76-7. 77 (2H, m) MS (ESI ⁺): 455 [M+1] ⁺
實施例 8		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 2. 30 (3H, s), 3. 45-3. 56 (1H, m), 3. 62-3. 73 (1H, m), 3. 75-3. 82 (4H, m), 4. 16 (2H, s), 5. 17-5. 32 (2H, m), 7. 06-7. 20 (5H, m), 7. 74-7. 80 (2H, m) MS (ESI ⁺): 429 [M+1] ⁺

[表 1-2]

表 1-2

實施例 9		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 1. 23 (6H, d, J=6. 9Hz), 2. 78-2. 97 (1H, m), 3. 45-3. 58 (1H, m), 3. 63-3. 74 (1H, m), 3. 76-3. 93 (4H, m), 4. 17 (2H, s), 5. 17-5. 34 (2H, m), 7. 06-7. 12 (1H, s), 7. 13-7. 25 (4H, m), 7. 77 (2H, m) MS (ESI ⁺): 457 [M+1] ⁺
-------	---	---

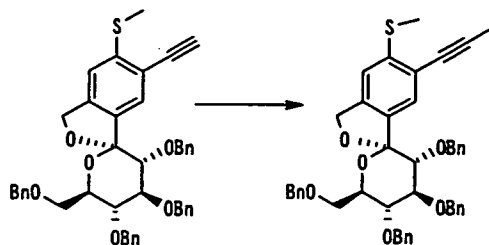
實施例 10		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 1. 26 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2. 78 (2H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3. 51 (1H, t, $J=9.3\text{ Hz}$), 3. 69 (1H, dd, $J=11.7, 5.1\text{ Hz}$), 3. 78-3. 89 (4H, m), 4. 36 (2H, s), 5. 18 (1H, d, $J=12.4\text{ Hz}$), 5. 25 (1H, d, $J=12.1\text{ Hz}$), 6. 63 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 6. 73 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 7. 17 (1H, s), 7. 68 (1H, s), 7. 70 (1H, s) MS (ESI ⁺): 449 [M+1] ⁺
實施例 11		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 3. 49 (1H, t, $J=9.5\text{ Hz}$), 3. 66 (1H, dd, $J=11.5, 5.7\text{ Hz}$), 3. 78-3. 85 (4H, m), 4. 52 (2H, s), 5. 21 (1H, d, $J=12.8\text{ Hz}$), 5. 28 (1H, d, $J=12.4\text{ Hz}$), 7. 14 (1H, s), 7. 23-7. 28 (2H, m), 7. 41 (1H, s), 7. 67 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7. 74 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7. 82 (1H, s), 7. 85 (1H, s) MS (ESI ⁺): 471 [M+1] ⁺

實施例 12

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3 - [(4-乙苯基) 甲基 - 6' - 經甲基 - 2 - 甲基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺 [噻噁并 [2,3,f] 異苯并呋喃 - 5 (7H), 2' - [2H] 哌喃] - 3',4',5' - 三醇

(1) 合成 (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 5 - 甲硫基 - 6 - (1-丙炔基) - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺 [異苯并呋喃 - 1 (3H), 2' - [2H] 哌喃]

[化 51]



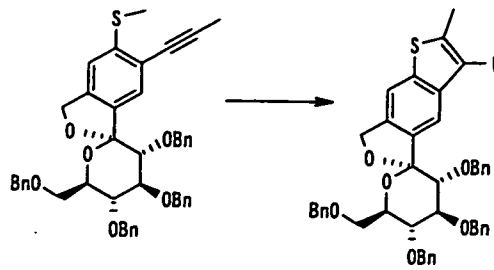
將 0.124g (0.177 毫莫耳) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 3',4',5'-三-苯甲氧基-6'-苯甲氧甲基-6-乙炔基-5-甲硫基-3',4',5',6'-四氫-螺[異苯并呋喃-1(3H),2'-[2H]呋喃 (實施例 1 之 7 所記載之化合物) 溶解於 1.8ml 四氫呋喃，冷卻為 -78°C 後，滴下 0.195ml (1.0M) 正丁基鋰之正己烷溶液。以 2 小時之時間昇溫至 -60°C，滴下 0.126g (0.889 毫莫耳) 甲基碘，以 1.5 小時之時間昇溫至室溫。加入水，以二乙醚萃取，減壓濃縮有機層，所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 = 1 : 4)) 精製，得 96.0mg (75%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.15 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.64 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 3.78 - 3.83 (3H, m), 4.04 - 4.06 (1H, m), 4.12 (1H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 4.19 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 4.46 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 4.57 - 4.63 (3H, m), 4.88 - 4.93 (3H, m), 5.15 (2H, s), 6.84 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 6.99 (1H, s), 7.12 - 7.32 (28H, m)。

MS (EIS^+) : 713 $[\text{M}+1]^+$ 。

(2) 合成 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3',4',5'-三-苯甲氧基-6'-苯甲氧甲基-3-碘-2-甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H),2'-[2H]呋喃]

[化 52]



將 0.119g (0.167 毫莫耳) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 3',4',5'-三-苯甲氧基-6'-苯甲氧甲基-5-甲硫基-6-(1-丙炔基)-3',4',5',6'-四氫-螺[異苯并呋喃-1(3H),2'-[2H]萘喃]溶解於 2.0ml 二氯甲烷，加入 84.9g (0.334 毫莫耳) 碘之 1.6ml 二氯甲烷溶液，於室溫攪拌 15 分鐘。加入飽和硫代硫酸鈉水溶液，以二乙醚萃取。減壓濃縮有機層，得 0.139g (100%) 標題化合物。

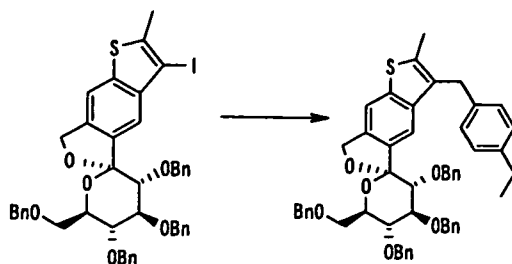
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60 (3H, s), 3.67 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 3.83 (1H, dd, $J=11.0, 3.7\text{Hz}$), 3.91 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 4.13 - 4.18 (3H, m), 4.51 - 4.63 (4H, m), 4.89 - 4.98 (3H, m), 5.30 (2H, s), 6.70 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.97 - 7.02 (3H, m), 7.24 - 7.30 (15H, m), 7.51 (1H, s), 7.55 (1H, s)。

MS (ESI^+) : 825 $[\text{M}+1]^+$ 。

(3) 合成 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3',4',5'-三-苯甲氧基-6'-苯甲氧甲基-3-[(4-乙苯基)甲基]-2-甲

基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺 [噻 噁 并 [2,3,f] 異 苯 并 呋 喃 - 5
 (7H) , 2' - [2H] 哌 喃]

[化 53]



使用 0.139g (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三 -
 苯 甲 氧 基 - 6' - 苯 甲 氧 甲 基 - 3 - 碘 - 2 - 甲 基 -
 3',4',5',6' - 四 氫 - 螺 [噻 噁 并 [2,3,f] 異 苯 并 呋 喃 - 5 (7H
) , 2' - [2H] 哌 喃] , 與 實 施 例 1 之 9 一 樣 的 方 法 , 得
 0.106g (77%) 標 題 化 合 物 。

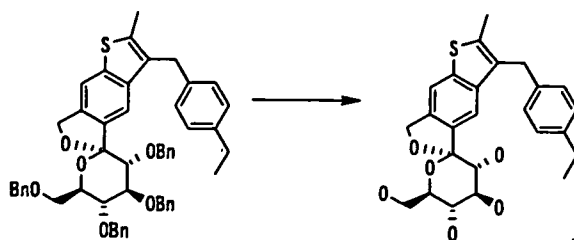
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 (3H , t , $J=7.5\text{Hz}$) , 2.38
 (2H , q , $J=7.5\text{Hz}$) , 2.53 (3H , s) , 3.65 - 3.69 (3H
 , m) , 3.80 - 3.85 (2H , m) , 4.05 - 4.17 (4H , m) ,
 4.27 (1H , d , $J=11.0\text{Hz}$) , 4.43 (1H , d , $J=12.4\text{Hz}$) ,
 4.55-4.67 (2H , m) , 4.86 - 4.91 (3H , m) , 5.19 - 5.30
 (2H , m) , 6.54 (2H , d , $J=7.3\text{Hz}$) , 6.83 (2H , d ,
 $J=7.7\text{Hz}$) , 6.97 - 7.04 (5H , m) , 7.18 - 7.33 (15H , m
) , 7.45 (1H , s) , 7.63 (1H , s) 。

MS (ESI^+) : 817[$\text{M}+1$] $^+$ 。

(4) 合 成 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3 - [(4 - 乙 苯 基) 甲

基]-6'-羥甲基-2-甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[噻噁并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇

[化 54]



使用 0.126 g (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 3 - [(4-乙苯基)甲基] - 2 - 甲基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺[噻噁并[2,3,f]異苯并呋喃 - 5(7H),2' - [2H]哌喃]，與實施例 1 之 10 一樣的方法，得 26.6 mg (37%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) , 2.49 (3H, s) , 2.57 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$) , 3.45 - 3.49 (1H, m) , 3.66 (1H, dd, $J=12.3, 5.7\text{Hz}$) , 3.76 - 3.85 (4H, m) , 4.17 (2H, s) , 5.18 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$) , 5.24 (1H, d, $J=12.8\text{Hz}$) , 7.06 (4H, s) , 7.60 (1H, s) , 7.68 (1H, s) 。

MS (ESI^+) : 457[M+1] $^+$ 。

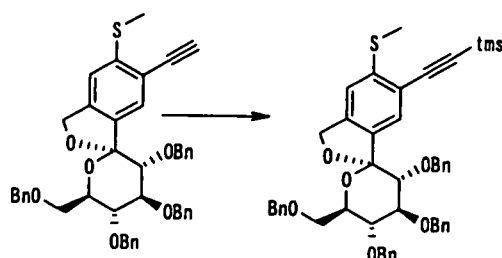
實施例 13

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 2 - 氯 - 3 - [(4-乙苯基)甲基

] - 6' - 羥甲基 - 3', 4', 5', 6' - 四氫 - 螺 [噻 噁 并 [2, 3, f] 異 苯 并 呋 喃 - 5 (7H) , 2' - [2H] 呋 喃] - 3', 4', 5' - 三 醇

(1) 合 成 (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R) - 3', 4', 5' - 三 - 苯 甲 氧 基 - 6' - 苯 甲 氧 甲 基 - 5 - 甲 硫 基 - 3', 4', 5', 6' - 四 氫 - 6 - (2 - 三 甲 矽 烷 基 乙 炔 基 - 螺 [異 苯 并 呋 喃 - 1 (3H) , 2' - [2H] 呋 喃]

[化 55]



將 0.50 g (0.715 毫 莫 耳) (1S, 3'R, 4'S, 5'S, 6'R) - 3', 4', 5' - 三 - 苯 甲 氧 基 - 6' - 苯 甲 氧 甲 基 - 6 - 乙 炔 基 - 5 - 甲 硫 基 - 3', 4', 5', 6' - 四 氫 - 螺 [異 苯 并 呋 喃 - 1 (3H) , 2' - [2H] 呋 喃] 溶 解 於 2.3 ml 四 氫 呋 喃 , 冷 卻 為 -78°C 後 , 滴 下 0.491 ml 之 1.6M 正 丁 基 鋰 的 正 己 烷 溶 液 , 攪 拌 1.5 小 時 。 加 入 0.310 g (2.861 毫 莫 耳) 三 甲 矽 烷 基 氯 , 以 1.5 小 時 之 時 間 昇 溫 為 室 溫 , 加 入 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 , 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 , 將 有 機 層 減 壓 濃 縮 , 所 得 殘 渣 以 矽 膠 閃 蒸 管 柱 層 析 (展 開 液 = 乙 酸 乙 酯 : 正 己 烷 = 1 : 5)) 精 製 得 267.3 mg (48%) 標 題 化 合 物 。

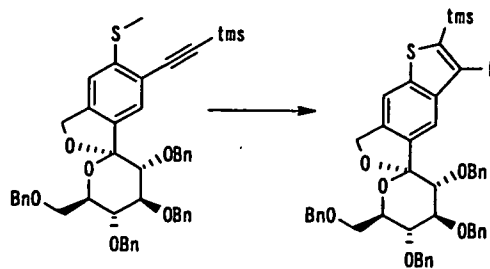
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.30 (9H , s) , 2.50 (3H , s) , 3.62 (1H , d , $J=9.5\text{Hz}$) , 3.75 - 3.84 (3H , m) , 4.04 (1H , d , $J=7.7\text{Hz}$) , 4.11 (1H , t , $J=9.2\text{Hz}$) ,

4.22 (1H, d, J=11.0Hz) , 4.46 (1H, d, J=12.4Hz) ,
 4.57 – 4.62 (3H, m) , 4.88 – 4.93 (3H, m) , 5.16 (2H
 , s) , 6.84 (2H, d, J=7.0Hz) , 7.00 (1H, s) , 7.14
 – 7.19 (6H, m) , 7.25 – 7.33 (13H, m) 。

MS (ESI⁺) : 771[M+1]⁺ 。

(2) 合成 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) – 3',4',5' – 三 – 苯甲氧基 – 6' – 苯甲氧甲基 – 3 – 碘 – 3',4',5',6' – 四氫 – 2 – 三甲矽烷基 – 螺 [噻 噁 并 [2,3,f] 異 苯 并 呋 喃 – 5 (7H) , 2' – [2H] 哌 喃]

[化 56]



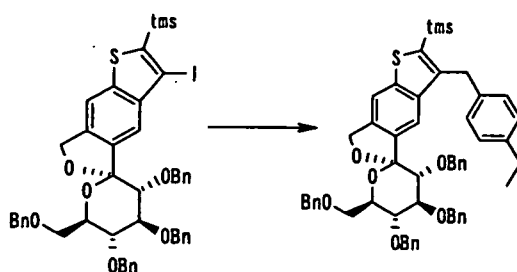
將 0.26g (0.337 毫莫耳) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) – 3',4',5' – 三 – 苯甲氧基 – 6' – 苯甲氧甲基 – 5 – 甲硫基 – 3',4',5',6' – 四氫 – 6 – (2 – 三甲矽烷基乙炔基) – 螺 [異 苯 并 呋 喃 – 1 (3H) , 2' – [2H] 哌 喃] 溶解於 4.0ml 二 氯 甲 烷 , 加入 171.1mg (0.674 毫莫耳) 碘 之 2.7ml 之 二 氯 甲 烷 溶液 , 於 室 溫 攪 拌 15 分 鐘 。 加入 飽 和 硫 代 硫 酸 鈉 水 溶液 , 以 二 乙 醚 萃 取 。 將 有 機 層 減 壓 濃 縮 , 得 0.293g (98%) 標 題 化 合 物 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.52 (9H, s) , 3.66 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$) , 3.83 (1H, dd, $J=11.4, 4.0\text{Hz}$) , 3.91 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$) , 4.03 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$) , 4.10 – 4.19 (3H, m) , 4.47 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$) , 4.58 – 4.65 (3H, m) , 4.89 – 4.98 (3H, m) , 5.31 (2H, s) , 6.69 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$) , 6.92 – 6.96 (3H, m) , 7.21 – 7.36 (15H, m) , 7.59 (1H, s) , 7.65 (1H, s) 。

MS (ESI^+) : 771 $[\text{M}+1]^+$ 。

(3) 合成 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 3 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 3',4',5',6' - 四氫 - 2 - 三甲矽烷基 - 螺 [噻唵并 [2,3,f] 異苯并呋喃 - 5 (7H) , 2' - [2H] 哌喃]

[化 57]



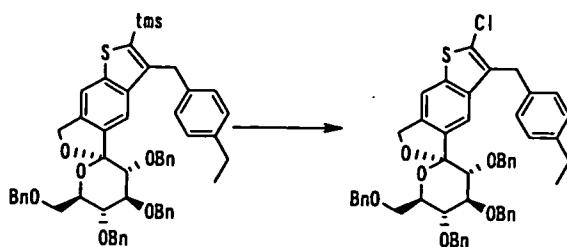
使用 0.18g (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 3 - 碘 - 3',4',5',6' - 四氫 - 2 - 三甲矽烷基 - 螺 [噻唵并 [2,3,f] 異苯并呋喃 - 5 (7H) , 2' - [2H] 哌喃] , 與實施例 1 之 (9) 一樣的方法 , 得 0.114g (68%) 標題化合物 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.38 (9H, s), 1.00 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.33 (2H, dq, $J=15.3, 3.6\text{Hz}$), 3.50 (1H, d, $J=10.3\text{Hz}$), 3.62 – 3.84 (3H, m), 4.09 – 4.13 (4H, m), 4.29 (2H, s), 4.42 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 4.55 – 4.62 (2H, m), 4.81 – 4.93 (3H, m), 5.20 (1H, d, $J=12.8\text{Hz}$), 5.27 (2H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 6.50 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.78 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.89 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.02 – 7.07 (4H, m), 7.21 – 7.30 (15H, m), 7.44 (1H, s), 7.72 (1H, s)。

MS (ESI^+) : $897[\text{M}+23]^+$ 。

(4) 合成 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) – 3',4',5' – 三 – 苯甲氧基 – 6' – 苯甲氧甲基 – 2 – 氯 – 3 – [(4 – 乙苯基) 甲基] – 3',4',5',6' – 四氫 – 螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃 – 5 (7H), 2' – [2H]哌喃]

[化 58]



將 0.122g (0.139 毫莫耳) (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) – 3',4',5' – 三 – 苯甲氧基 – 6' – 苯甲氧甲基 – 3 – [(4 – 乙苯基) 甲基] – 3',4',5',6' – 四氫 – 2 – 三甲矽烷基 – 螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃 – 5 (7H), 2' – [2H]哌喃]溶解於

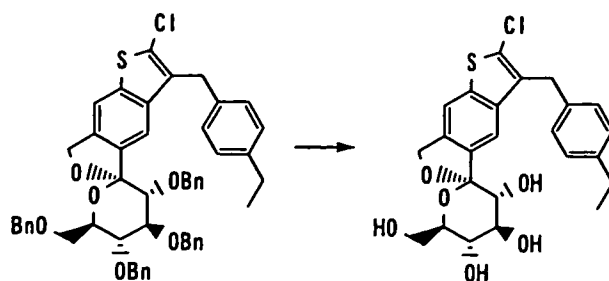
0.93 ml 乙腈，加入 20.6 mg (0.153 毫莫耳) 硫醯基氯，於室溫攪拌 3.5 小時。加入飽和碳酸氫鈉水溶液以乙酸乙酯萃取，減壓濃縮有機層所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 = 1 : 11.5) 精製，得 50.2 mg (43%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$) , 2.39 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$) , 3.66 (1H, dd, $J=11.0, 1.8\text{Hz}$) , 3.71 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$) , 3.81 – 3.91 (3H, m) , 4.08 – 4.16 (3H, m) , 4.26 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$) , 4.34 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$) , 4.45 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$) , 4.58 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$) , 4.65 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$) , 4.87 – 4.96 (3H, m) , 5.21 (1H, d, $J=12.8\text{Hz}$) , 5.27 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$) , 6.54 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$) , 6.87 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$) , 6.99 – 7.10 (6H, m) , 7.21 – 7.32 (14H, m) , 7.48 (1H, s) , 7.59 (1H, s) 。

MS (ESI^+) : 859 $[\text{M}+23]^+$ 。

(5) 合成 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) – 2 – 氯 – 3 – [(4 – 乙苯基) 甲基] – 6' – 羥甲基 – 3',4',5',6' – 四氫 – 螺[噻嗪并[2,3,f]異苯并呋喃 – 5 (7H), 2' – [2H]哌喃] – 3',4',5' – 三醇

[化 59]



使用 0.051g (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 2 - 氯 - 3 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃 - 5 (7H), 2' - [2H]哌喃], 以實施例 1 之 (10) 一樣之方法得 12.8mg (44%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$) , 2.58 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$) , 3.48 (1H, dt, $J=12.0, 4.2\text{Hz}$) , 3.66 (1H, dd, $J=11.9, 5.7\text{Hz}$) , 3.78 - 3.83 (4H, m) 4.22 (2H, s) , 5.18 (1H, d, $J=12.8\text{Hz}$) , 5.24 (1H, d, $J=13.2\text{Hz}$) , 7.08 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$) , 7.14 (2H, d, $J=7.7\text{Hz}$) , 7.68 (1H, s) , 7.72 (1H, s) 。

MS (ESI^+) : 477[M+1] $^+$ 。

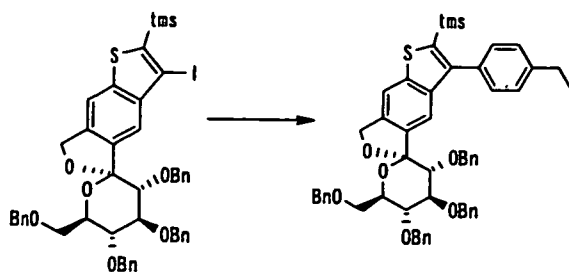
實施例 14

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3 - (4 - 乙苯基) - 6' - 羥甲基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃 - 5 (7H), 2' - [2H]哌喃] - 3',4',5' - 三醇

(1) 合成 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三苯甲氧基

— 6' — 苯甲氧甲基 — 3 — (4 — 乙苯基) — 3',4',5',6' — 四氫 — 2 — 三甲矽烷基 — 螺 [噻 噁 并 [2,3,f] 異 苯 并 呋 喃 — 5 (7H) , 2' — [2H] 哌 喃]

[化 60]



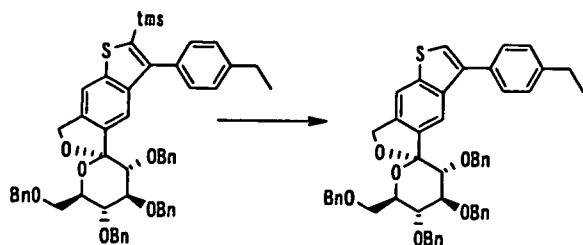
使用 0.12 g (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) — 3',4',5' — 三 — 苯甲氧基 — 6' — 苯甲氧甲基 — 3 — 碘 — 3',4',5',6' — 四氫 — 2 — 三甲矽烷基 — 螺 [噻 噁 并 [2,3,f] 異 苯 并 呋 喃 — 5 (7H) , 2' — [2H] 哌 喃] , 與 實 施 例 1 之 (9) 一 樣 的 方 法 , 得 94.4 mg (80%) 標 題 化 合 物 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H , t , $J=7.7\text{Hz}$) , 2.76 (2H , q , $J=7.6\text{Hz}$) , 3.62 (1H , dd , $J=11.0$, 1.5Hz) , 3.77 — 3.79 (2H , m) , 3.88 (1H , d , $J=9.5\text{Hz}$) , 4.05 — 4.15 (3H , m) , 4.42 — 4.46 (2H , m) , 4.54 (1H , d , $J=12.4\text{Hz}$) , 4.60 (1H , d , $J=11.0\text{Hz}$) , 4.82 — 4.92 (3H , m) , 5.31 (2H , s) , 6.71 (2H , d , $J=7.0\text{Hz}$) , 6.99 — 7.09 (3H , m) , 7.18 — 7.28 (19H , m) , 7.41 (1H , s) , 7.75 (1H , s) 。

MS (ESI^+) : 861[$\text{M}+1$] $^+$ 。

(2) 合成 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 3 - (4 - 乙苯基) - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺[噻嗪并[2,3,f]異苯并呋喃 - 5 (7H), 2' - [2H]哌喃]

[化 61]



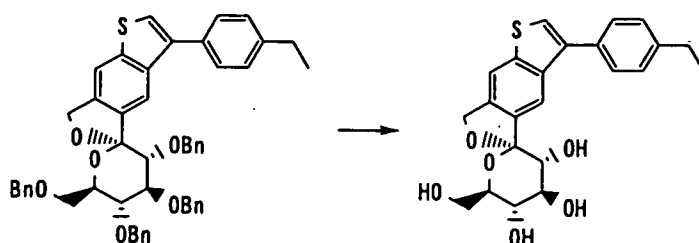
將 0.094 g (0.109 毫莫耳) (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 3 - (4 - 乙苯基) - 3',4',5',6' - 四氫 - 2 - 三甲矽烷基 - 螺[噻嗪并[2,3,f]異苯并呋喃 - 5 (7H), 2' - [2H]哌喃]溶解於 0.5 ml 四氫呋喃，加入 0.43 ml 1.0 M 氟化四丁基銨 / 四氫呋喃溶液，於室溫攪拌 1.5 小時。加入飽和氯化銨水溶液以二乙醚萃取。減壓濃縮有機層，得 84.5 mg (98%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$) , 2.74 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$) , 3.65 (2H, d, $J=9.9\text{Hz}$) , 3.81 - 3.86 (2H, m) , 3.96 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$) , 4.10 - 4.18 (2H, m) , 4.44 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$) , 4.55 - 4.62 (3H, m) , 4.87 - 4.92 (3H, m) , 5.33 (2H, s) , 6.70 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$) , 6.92 - 7.01 (3H, m) , 7.19 - 7.41

(20H , m) , 7.76 (2H , s) 。

MS (ESI⁺) : 789[M+1]⁺ 。

(3) 合成 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3 - (4 - 乙 苯 基) - 6' - 羥 甲 基 - 3',4',5',6' - 四 氫 - 螺 [噻 噁 并 [2,3,f] 異 苯 并 呋 喃 - 5 (7H) , 2' - [2H] 哌 喃] - 3',4',5' - 三 醇
[化 62]



使用 0.084 g (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3 - (4 - 乙 苯 基) - 6' - 羥 甲 基 - 3',4',5',6' - 四 氫 - 螺 [噻 噁 并 [2,3,f] 異 苯 并 呋 喃 - 5 (7H) , 2' - [2H] 哌 喃] , 以 實 施 例 1 之 (10) 一 樣 的 方 法 , 得 19.6 mg (42%) 標 題 化 合 物 。

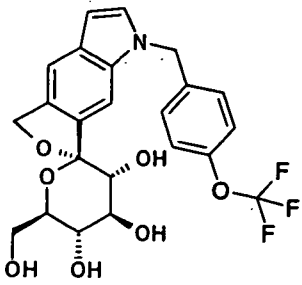
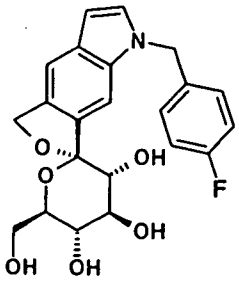
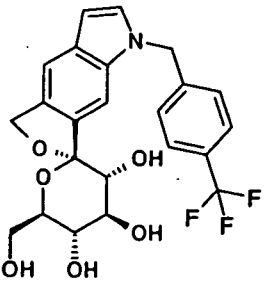
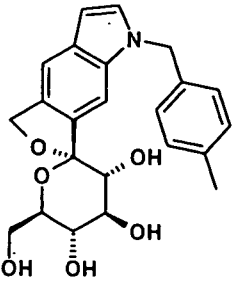
¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.30 (3H , t , J=7.5Hz) , 2.73 (2H , q , J=7.6Hz) , 3.51 (1H , t , J=9.3Hz) , 3.70 (1H , dd , J=11.9 , 5.3Hz) , 3.78 - 3.85 (4H , m) , 5.24 (1H , d , J=12.4Hz) , 5.30 (1H , d , J=12.4Hz) , 7.35 (2H , d , J=7.7Hz) , 7.52 - 7.53 (3H , m) , 7.85 (2H , d , J=3.7Hz) 。

MS (ESI⁺) : 429[M+1]⁺ 。

由表 2-1 至表 2-3 所記載之化合物係可用實施例 2 或製造方法記載之方法一樣，或此等斯業者自明之若干變法即可極易製造。

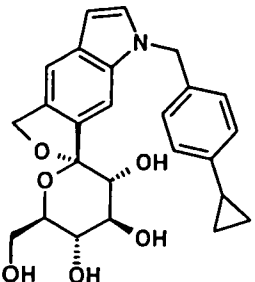
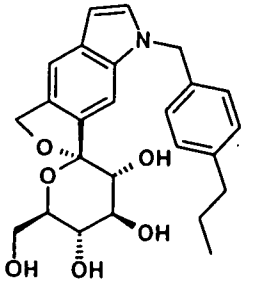
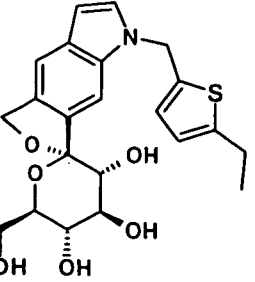
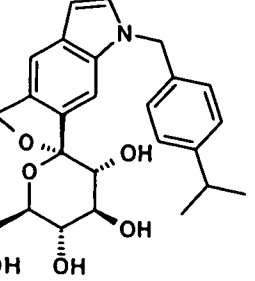
[表 2-1]

表 2-1

實施例 15		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.42-3.52 (1H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.72-3.88 (4H, m) 5.14-5.30 (2H, m), 5.45 (2H, s), 6.53 (1H, d, $J=0.9, 3.3\text{Hz}$), 7.15-7.27 (4H, m), 7.32 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.40 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J=0.9\text{Hz}$) MS (ESI^+): 482 [$\text{M}+1$] ⁺
實施例 16		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.44-3.53 (1H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.73-3.90 (4H, m) 5.12-5.30 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J=0.8, 3.2\text{Hz}$), 6.95-7.06 (2H, m), 7.13-7.22 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J=0.9\text{Hz}$) MS (ESI^+): 416 [$\text{M}+1$] ⁺
實施例 17		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 3.42-3.52 (1H, m), 3.60-3.72 (1H, m), 3.72-3.90 (4H, m) 5.15-5.32 (2H, m), 5.52 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J=0.8, 3.2\text{Hz}$) 7.28 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.38 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J=0.9\text{Hz}$), 7.58 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$) MS (ESI^+): 466 [$\text{M}+1$] ⁺
實施例 18		$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.28 (3H, s), 3.44-3.57 (1H, m), 3.58-3.72 (1H, m), 3.72-3.93 (4H, m) 5.12-5.32 (2H, m), 5.35 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$) 7.00-7.14 (4H, m), 7.27 (1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 7.38 (1H, s), 7.42 (1H, s) MS (ESI^+): 412 [$\text{M}+1$] ⁺

[表 2-2]

表 2-2

實施例 19		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 0.59-0.64 (2H, m), 0.88-0.94 (2H, m), 1.80-1.89 (1H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 3.62-3.68 (1H, m), 3.74-3.86 (4H, m), 5.13-5.25 (2H, m), 5.33 (2H, s), 6.47-6.48 (1H, m), 6.96-7.04 (4H, m), 7.26 (1H, d, $J=3.29\text{Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J=0.82\text{Hz}$) MS (ESI ⁺): 438 [M+1] ⁺
實施例 20		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 0.88-0.93 (3H, m), 1.56-1.63 (2H, m), 2.51-2.56 (2H, m), 3.46-3.50 (1H, m), 3.64-3.68 (1H, m), 3.74-3.86 (4H, m), 5.14-5.26 (2H, m), 5.35 (2H, s), 6.47-6.48 (1H, d, $J=2.47\text{Hz}$), 7.03-7.10 (4H, m), 7.26 (1H, d, $J=3.29\text{Hz}$), 7.38 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J=0.82\text{Hz}$) MS (ESI ⁺): 440 [M+1] ⁺
實施例 21		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 1.22 (3H, t, $J=7.69\text{Hz}$), 2.74 (2H, q, $J=7.41, 7.69\text{Hz}$), 3.50 (1H, dd, $J=8.51, 9.88\text{Hz}$), 3.65-3.90 (5H, m), 5.14-5.26 (2H, m), 5.46 (2H, s), 6.45-6.46 (1H, m), 6.59-6.61 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J=3.29\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=3.29\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=0.82\text{Hz}$), 7.46 (1H, s) MS (ESI ⁺): 432 [M+1] ⁺
實施例 22		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 1.21 (6H, d, $J=6.93\text{Hz}$), 2.85 (1H, quin, $J=6.77\text{Hz}$), 3.44-3.50 (1H, m), 3.62-3.69 (1H, m), 3.75-3.87 (4H, m), 5.15-5.27 (2H, m), 5.37 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=0.82, 3.30\text{Hz}$), 7.06-7.09 (2H, m), 7.13-7.18 (2H, m), 7.28 (1H, d, $J=3.14\text{Hz}$), 7.40-7.44 (2H, m) MS (ESI ⁺): 440 [M+1] ⁺

[表 2-3]

表 2-3

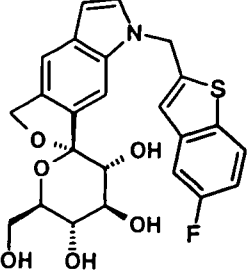
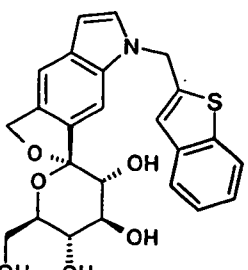
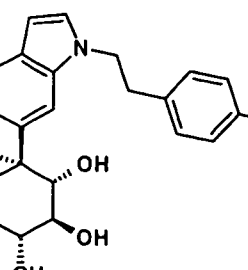
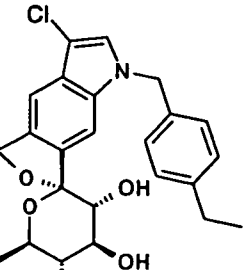
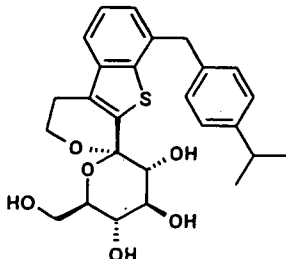
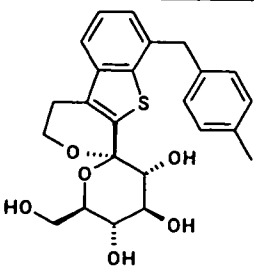
實施例 23		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 3. 45-3. 52 (1H, m), 3. 62-3. 69 (1H, m), 3. 75-3. 90 (4H, m), 5. 20-5. 23 (2H, m), 5. 71 (2H, s), 6. 55 (1H, d, $J=0. 82, 3. 30\text{Hz}$), 6. 98-7. 05 (1H, m), 7. 22-7. 31 (2H, m), 7. 40 (1H, d, $J=3. 30\text{Hz}$), 7. 45-7. 47 (1H, m), 7. 51-7. 59 (2H, m) MS (ESI ⁺): 472 [M+1] ⁺
實施例 24		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 3. 47 (1H, t, $J=9. 5\text{Hz}$), 3. 65 (1H, dd, $J=12. 1, 5. 5\text{Hz}$), 3. 74-3. 89 (4H, m), 5. 20 (2H, dd, $J=29. 8, 11. 5\text{Hz}$), 5. 67 (2H, s), 6. 53 (1H, d, $J=2. 6\text{Hz}$), 7. 16 (1H, s), 7. 23-7. 31 (2H, m), 7. 38 (1H, d, $J=3. 3\text{Hz}$), 7. 47 (2H, d, $J=24. 2\text{Hz}$), 7. 71 (2H, dd, $J=23. 2, 7. 1\text{Hz}$) MS (ESI ⁺): 454 [M+1] ⁺
實施例 25		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 1. 19 (3H, t, $J=7. 7\text{Hz}$), 2. 59 (2H, q, $J=7. 7\text{Hz}$), 3. 06 (2H, t, $J=7. 1\text{Hz}$), 3. 54 (1H, dd, $J=9. 9, 8. 8\text{Hz}$), 3. 68-3. 95 (5H, m), 4. 35-4. 41 (2H, m), 5. 21 (2H, dd, $J=24. 7, 11. 5\text{Hz}$), 6. 32 (1H, d, $J=2. 6\text{Hz}$), 6. 98-7. 09 (5H, m), 7. 38 (1H, s), 7. 46 (1H, s) MS (ESI ⁺): 440 [M+1] ⁺
實施例 26		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 1. 19 (3H, t, $J=7. 5\text{Hz}$), 2. 60 (2H, q, $J=7. 5\text{Hz}$), 3. 44-3. 52 (1H, m), 3. 61-3. 72 (1H, m), 3. 74-3. 88 (4H, m), 5. 16-5. 30 (2H, m), 5. 35 (2H, s), 7. 06-7. 18 (4H, m), 7. 53 (1H, s), 7. 41 (1H, s), 7. 47 (1H, s) MS (ESI ⁺): 460 [M+1] ⁺

表 3 所記載之化合物可以與實施例 3 或製造方法記載的方法一樣，或此等斯業者自明之若干變法，即可極易製

造。

[表 3]

表 3

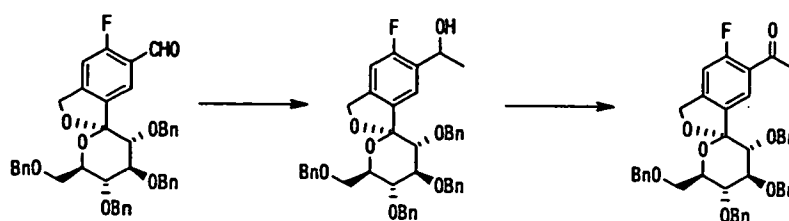
實施例 27		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 1. 21 (6H, d, $J=6.86\text{ Hz}$), 2. 73-2. 88 (2H, m), 2. 96-3. 07 (1H, m), 3. 36-3. 42 (1H, m), 3. 63-3. 86 (5H, m), 4. 11-4. 23 (4H, m), 7. 08-7. 18 (5H, m), 7. 31-7. 37 (1H, m), 7. 57 (1H, d, $J=7.14\text{ Hz}$) MS (ESI ⁺): 471 [M+] ⁺
實施例 28		$^1\text{H-NMR (CD}_3\text{OD) } \delta$: 2. 27 (3H, s), 2. 73-2. 80 (1H, m), 2. 96-3. 07 (1H, m), 3. 36-3. 42 (1H, m), 3. 61-3. 86 (5H, m), 4. 13-4. 21 (4H, m), 7. 02-7. 11 (4H, m), 7. 17 (1H, d, $J=7.14\text{ Hz}$), 7. 31-7. 36 (1H, m), 7. 56-7. 59 (1H, m) MS (ESI ⁺): 443 [M+] ⁺

實施例 29

(3'R,4'S,5S,5'S,6'S) - 3 - [(4-乙苯基)甲基] - 6' - 羥甲基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺[呋喃并 - [3,4,f]吡啶基 - 5 (1H,7H), 2' - [2H]哌喃] - 3',4',5' - 三醇

(1) 合成 (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 6 - 乙醯基 - 3',4',5' - 三 - 苯甲醯氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 5 - 氟 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺[異苯并呋喃并 - 1 (3H), 2' - [2H]哌喃]

[化 63]



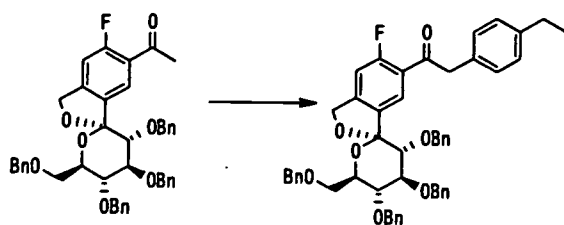
在 16.0ml 溴化甲基鎂之 0.5M 二乙醚溶液中滴下 3.6g (5.33 毫莫耳) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 5 - 氟 - 6 - 甲醯基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺[異苯并呋喃并 - 1(3H),2' - [2H] 呋喃之 10.6ml 二乙醚, 3.5ml 四氫呋喃混合溶液。反應溶液於室溫下攪拌 1 小時。冰冷下加入飽和氯化銨水溶液, 以乙酸乙酯萃取後, 減壓濃縮有機層, 得 3.66g 粗醇體。繼而將 3.66g (5.29 毫莫耳) 該粗醇體溶解於 66ml 二氯甲烷, 加入 9.2g 4Å 分子篩粉末, 18.4g (211.6 毫莫耳) 二氯甲烷, 於室溫攪拌 3.5 小時, 過濾後, 減壓濃縮得 3.25g (89%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.61 (3H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 3.62 (1H, dd, $J=11.0, 1.8\text{Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=11.0, 4.0\text{Hz}$), 3.82 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 3.88 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 4.06 (1H, dq, $J=10.3, 1.8\text{Hz}$), 4.13 (1H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 4.21 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 4.45 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 4.56 (1H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 4.62 (3H, t, $J=10.4\text{Hz}$), 4.87 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 4.92 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.80 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 7.07 - 7.33 (5H, m), 7.10 (4H, dt, $J=14.0, 4.6\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$)。

MS (ESI⁺) : 711[M+23]⁺。

(2) 合成 (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 6 - [2 - (4 - 乙苯基) - 1 - 氧乙基] - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 5 - 氟 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺[異苯并呋喃并 - 1(3H),2' - [2H]哌喃]

[化 64]



將 1.2g (1.74 毫莫耳) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 6 - 乙醯基 - 3',4',5' - 三苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 5 - 氟 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺[異苯并呋喃并 - 1(3H),2' - [2H]哌喃]及 0.51g (2.78 毫莫耳) 4 - 乙基溴化苯溶解於 8.7ml 甲苯，加入 1.29g (6.09 毫莫耳) 磷酸鉀，28.1mg (0.12 毫莫耳) 乙酸鈮，157.2mg (0.271 毫莫耳) Xantphos，氮氣氛下，於 80°C 攪拌 2 小時。反應溶液以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 = 1 : 7) 精製，得 0.54g (39%) 標題化合物。

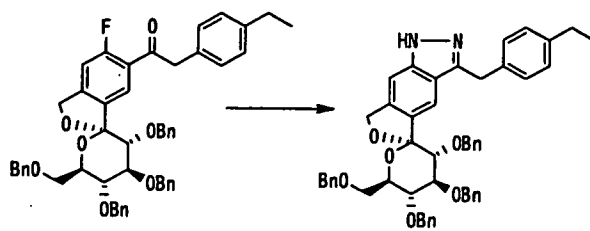
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$) , 2.55 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$) , 3.62 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$) , 3.75 (1H, dd, $J=11.0, 4.0\text{Hz}$) , 3.80 - 3.85 (2H, m) , 4.04 - 4.10 (3H, m) , 4.21 (2H, d, $J=2.2\text{Hz}$) , 4.45 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$) , 4.54 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$) , 4.58 - 4.61 (2H, m) , 4.87 (2H, d, $J=10.6\text{Hz}$) , 4.90 (1H

, s), 5.15 (2H, s), 6.74 (2H, d, J=6.6Hz), 7.08 – 7.19 (11H, m), 7.75 (1H, d, J=6.6Hz)。

MS (ESI⁺) : 810[M+18]⁺。

(3) 合成 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) – 3',4',5' – 三 – 苯甲氧基 – 6' – 苯甲氧甲基 – 3 – [(4 – 乙苯基) 甲基] – 3',4',5',6' – 四氫 – 螺 [咪喃并 [3,4,f] 吲啶 – 5 (1H,7H) , 2' – [2H] 哌喃]

[化 65]



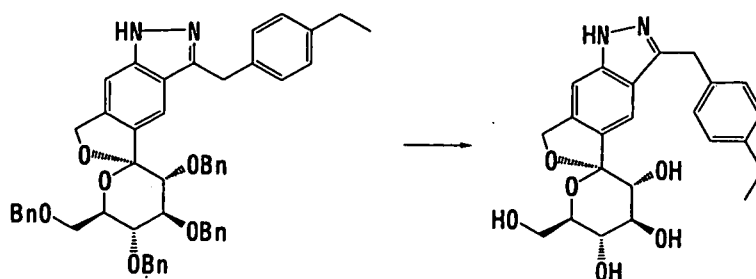
在 0.63ml 乙二醇中，於 165℃ 攪拌 4.5 小時 0.20g (0.252 毫莫耳) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) – 6 – [2 – (4 – 乙苯基) – 1 – 氧乙基] – 3',4',5' – 三 – 苯甲氧基 – 6' – 苯甲氧甲基 – 5 – 氟 – 3',4',5',6' – 四氫 – 螺 [異苯并咪喃并 – 1 (3H) , 2' – [2H] 哌喃] 與 64.3mg (2.00 毫莫耳) 肼。加入水後以乙酸乙酯萃取。減壓濃縮有機層，所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 = 1 : 3) 精製，得 46.1mg (53%) 標題化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.10 (3H, t, J=7.5Hz), 2.47 (2H, q, J=7.7Hz), 3.65 (1H, d, J=11.0Hz), 3.80 (1H, dd, J=11.2, 3.8Hz), 3.84 – 3.93 (3H, m),

4.10 – 4.14 (2H , m) , 4.24 (1H , d , J=15.7Hz) , 4.29 (1H , d , J=15.0Hz) , 4.43 (1H , d , J=6.2Hz) , 4.45 (1H , d , J=7.3Hz) , 4.58 (1H , d , J=12.1Hz) , 4.63 (1H , d , J=11.0Hz) , 4.88 – 4.90 (3H , m) , 5.20 (1H , d , J=13.2Hz) , 5.25 (1H , d , J=13.2Hz) , 6.61 (2H , d , J=7.7Hz) , 6.97 – 6.99 (3H , m) , 7.05 – 7.33 (21H , m) 。

MS (ESI⁺) : 787[M+1]⁺ 。

(4) (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) – 3 – [(4 – 乙 苯 基) 甲 基] – 6' – 羥 甲 基 – 3',4',5',6' – 四 氫 – 螺 [呋 喃 并 [3,4,f] 吲 啶 – 5 (1H,7H) , 2' – [2H] 哌 喃 – 3',4',5' – 三 醇
[化 66]



將 53.3 mg (0.067 毫 莫 耳) (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) – 3',4',5' – 三 – 苯 甲 氧 基 – 6' – 苯 甲 氧 甲 基 – 1 – [(4 – 乙 苯 基) 甲 基] – 3',4',5',6' – 四 氫 – 螺 [呋 喃 并 [3,4,f] 吲 啶 – 5 (1H,7H) , 2' – [2H] 哌 喃] 溶 解 於 2.25 ml 二 氯 甲 烷 , 加 入 0.15 g (1.01 毫 莫 耳) 五 甲 基 苯 , 冷 卻 為 -78 °C 。 滴 下 0.55 ml 三 氯 化 硼 之 1.0M 二 氯 甲 烷 溶 液 , 攪 拌 3 小 時 。 加

入 5ml 甲醇，減壓濃縮所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析（展開液 = 甲醇：二氯甲烷 = 1：6）精製，得 17.8mg（61%）標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$) , 2.57 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$) , 3.47 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$) , 3.65 (1H, dd, $J=11.9, 5.7\text{Hz}$) , 3.76 – 3.83 (4H, m) , 4.27 (2H, s) , 5.19 (2H, dd, $J=27.6, 13.0\text{Hz}$) , 7.08 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$) , 7.18 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$) , 7.32 (1H, s) , 7.57 (1H, s) 。

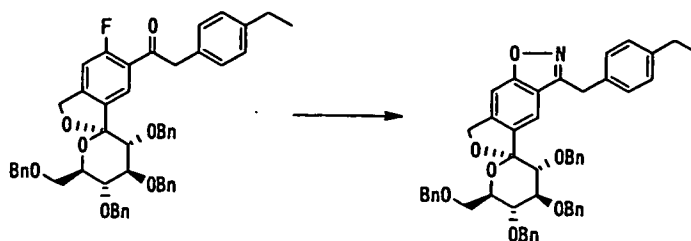
MS (ESI^+) : 427 $[\text{M}+1]^+$ 。

實施例 30

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) – 3 – [(4-乙苯基)甲基] – 6' – 羥甲基 – 3',4',5',6' – 四氫 – 螺[呋喃并[3,4,f]苯并異喹啉 – 5 (7H), 2' – [2H]哌喃] – 3',4',5' – 三醇

(1) 合成 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) – 3',4',5 – 三 – 苯甲氧基 – 6' – 苯甲氧甲基 – 3 – [(4-乙苯基)甲基] – 3',4',5',6' – 四氫 – 螺[呋喃并[3,4,f]苯并異喹啉 – 5 (7H), 2' – [2H]哌喃

[化 67]



將 0.25 g (0.315 毫莫耳) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 6 - [(2 - (4 - 乙 苯 基) - 1 - 氧 乙 基) - 3',4',5 - 三 - 苯 甲 氧 基 - 6' - 苯 甲 氧 甲 基 - 5 - 氟 - 3',4',5',6' - 四 氫 - 螺 [異 苯 并 呋 喃 并 - 1 (3H) , 2' - [2H] 哌 喃] 溶 解 於 0.6 ml 吡 啶 , 加 入 35.0 mg (0.504 毫莫耳) 羥 基 胺 鹽 酸 鹽 , 於 115 °C 攪 拌 2 小 時 。 冷 卻 至 室 溫 , 加 入 0.8 ml 乙 醇 , 112.0 mg (1.98 毫莫耳) 氫 氧 化 鉀 , 於 78 °C 攪 拌 1 小 時 , 反 應 溶 液 以 矽 膠 閃 蒸 管 柱 層 析 (展 開 液 = 乙 酸 乙 酯 : 正 己 烷 = 1 : 6) 精 製 , 得 74.9 mg (30 %) 標 題 化 合 物 。

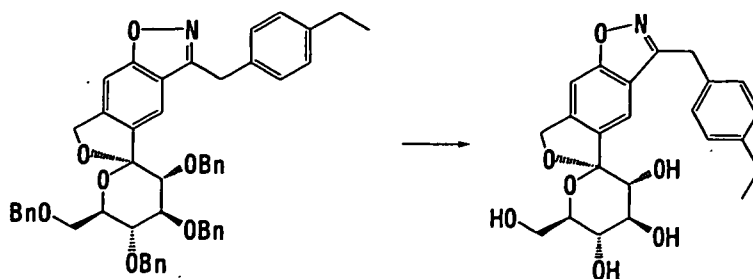
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.06 (3H , t , $J=7.7\text{Hz}$) , 2.43 (2H , q , $J=7.4\text{Hz}$) , 3.60 (1H , d , $J=11.0\text{Hz}$) , 3.76 (2H , dd , $J=9.5$, 4.0Hz) , 3.80 - 3.85 (2H , m) , 4.04 (1H , d , $J=9.5\text{Hz}$) , 4.10 (1H , t , $J=9.3\text{Hz}$) , 4.18 (1H , d , $J=15.4\text{Hz}$) , 4.25 (1H , d , $J=16.1\text{Hz}$) , 4.42 (2H , t , $J=10.4\text{Hz}$) , 4.53 (1H , d , $J=12.1\text{Hz}$) , 4.60 (1H , d , $J=10.6\text{Hz}$) , 4.85 - 4.88 (3H , m) , 5.19 (1H , d , $J=13.5\text{Hz}$) , 5.22 (1H , d , $J=14.3\text{Hz}$) , 6.54 (2H , d , $J=7.3\text{Hz}$) , 6.97 (3H , t , $J=7.0\text{Hz}$) , 7.02 - 7.09 (2H , m) , 7.14 - 7.17 (5H , m) , 7.23 - 7.33 (14H , m) 。

MS (ESI^+) : 788 $[\text{M}+1]^+$ 。

(2) 合 成 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3 - [(4 - 乙 苯 基) 甲 基] - 6' - 羥 甲 基 - 3',4',5',6' - 四 氫 - 螺 [呋 喃 并 [3,4,f] 苯

并異喹啉 - 5 (7H) , 2' - [2H] 哌喃] - 3', 4', 5' - 三醇

[化 68]



將 86.9mg (0.110 毫莫耳) (3'R, 4'S, 5S, 5'S, 6'R) - 3', 4', 5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 3 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 3', 4', 5', 6' - 四氫 - 螺 [呔喃并 [3, 4, f] 苯并異喹啉 - 5 (7H) , 2' - [2H] 哌喃] 溶解於 3.7ml 二氯甲烷，加入 0.245g (1.65 毫莫耳) 五甲基苯，冷卻為 -78°C 。滴下 0.55ml 三氯化硼之 1.0M 二氯甲烷溶液，攪拌 2 小時。加入 2.5ml 甲醇，昇溫至室溫，減壓下濃縮所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 甲醇 : 二氯甲烷 = 1 : 12) 精製，得 23.0mg (48%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.19 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) , 2.59 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$) , 3.44 - 3.49 (1H, m) , 3.65 (1H, dd, $J=12.1, 5.5\text{Hz}$) , 3.74 - 3.82 (4H, m) , 4.29 (2H, s) , 5.18 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$) , 5.24 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$) , 7.14 (2H, d, $J=7.7\text{Hz}$) , 7.25 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$) , 7.48 (1H, s) , 7.59 (1H, s) 。

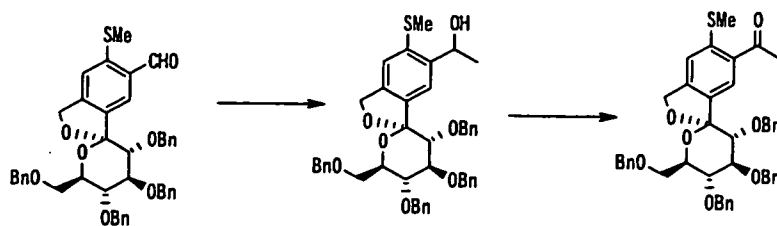
MS (ESI $^+$) : 428 [M + 1] $^+$ 。

實施例 31

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) - 3 - [(4-乙苯基)甲基] - 6' - 羥甲基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺[呋喃并 - [3,4,f]苯并異噻啉 - 5(7H),2' - [2H]呋喃] - 3',4',5' - 三醇

(1) 合成 (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 6 - 乙醯基 - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 5 - 甲硫基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺[異苯并呋喃并 - 1(3H),2' - [2H]呋喃]

[化 69]



將 0.25 g (0.355 毫莫耳) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 6 - 甲醯基 - 5 - 甲硫基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺[異苯并呋喃并 - 1(3H),2' - [2H]呋喃]之 0.7 ml 二乙醚 - 0.3 ml 四氫呋喃混合溶液滴入 1.08 ml 溴化甲基鎂之 0.5 M 二乙醚溶液。於室溫攪拌 4 小時反應溶液。冰冷下加入飽和氯化銨水溶液，以乙酸乙酯。減壓濃縮有機層，得 0.27 g 粗醇體。繼而將 3.66 g (5.29 毫莫耳) 粗醇體溶解於 4.5 ml 二氯甲烷，加入 0.15 g 4Å 分子篩粉末，1.20 g (13.8 毫莫耳) 二氧化錳，於室溫攪拌 2.5 小時。過濾後，減壓下濃縮所得之殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 = 1 : 4.5

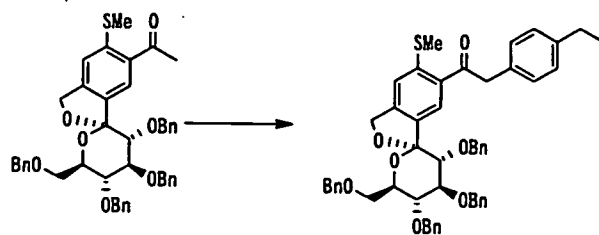
) 精製，得 165.5mg (64%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.43 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.62 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 3.78 (1H, dd, $J=11.0, 3.7\text{Hz}$), 3.84 (2H, t, $J=10.4\text{Hz}$), 4.05 – 4.17 (2H, m), 4.28 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 4.45 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 4.54 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 4.60 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 4.63 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 4.87 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 4.94 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.75 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.01 – 7.10 (3H, m), 7.15 – 7.19 (3H, m), 7.24 – 7.33 (41H, m), 7.44 (1H, s)。

MS (ESI^+) : 717 $[\text{M}+1]^+$ 。

(2) 合成 (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 6 - [2 - (4 - 乙苯基) - 1 - 氧乙基 - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 5 - 甲硫基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺[異苯并呋喃并 - 1 (3H), 2' - [2H]哌喃]

[化 70]



將 0.165g (0.230 毫莫耳) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 6 - 乙醯基 - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 5 - 甲硫基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺[異苯并呋喃并 - 1 (3H)

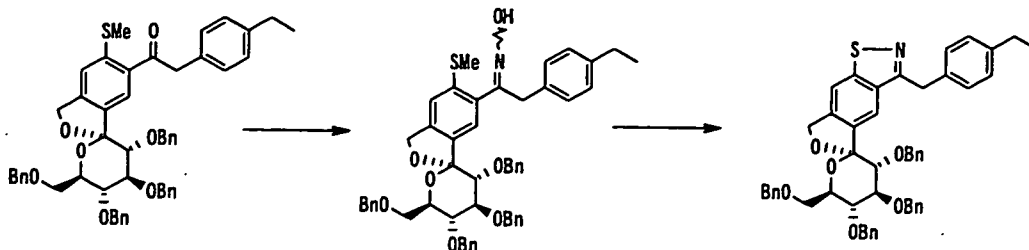
) ,2'-[2H]哌喃]及 68.3mg (0.369 毫莫耳) 4-乙基溴化苯溶解於 1.1ml 甲苯，加入 0.177g (0.807 毫莫耳) 磷酸鉀，3.8mg (0.016 毫莫耳) 乙酸鈮，20.8mg (0.036 毫莫耳) Xantphos，氮氣氛下，於 80°C 攪拌 2 小時。反應溶液以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液=乙酸乙酯：正己烷=1：4) 精製，得 61.3mg (32%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$) , 2.44 (3H, s) , 2.48 (2H, q, $J=22.7\text{Hz}$) , 3.66 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$) , 3.79 – 3.83 (2H, m) , 3.87 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$) , 3.92 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$) , 4.11 – 4.16 (4H, m) , 4.48 (2H, dd, $J=11.7, 4.0\text{Hz}$) , 4.59 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$) , 4.66 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$) , 4.90 – 4.93 (3H, m) , 5.18 – 5.19 (2H, m) , 6.67 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$) , 7.03 – 7.23 (11H, m) , 7.31 – 7.34 (13H, m) , 7.66 (1H, s) 。

MS (ESI^+) : 821 $[\text{M}+1]^+$ 。

(3) 合成 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) – 3',4',5' – 三 – 苯甲氧基 – 6' – 苯甲氧甲基 – 3 – [(4-乙苯基) 甲基] – 3',4',5',6' – 四氫 – 螺 [呋喃并 [3,4,f] 苯并異噻唑 – 5 (7H) , 2' – [2H] 哌喃

[化 71]



將 0.060 g (0.073 毫莫耳) (1S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 6 - [(2 - (4 - 乙苯基) - 1 - 氧乙基) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 5 - 甲硫基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺 [異苯并呋喃并 - 1 (3H) , 2' - [2H] 哌喃] 溶解於 0.15 ml 吡啶，加入 9.0 mg (0.124 毫莫耳) 羥基胺鹽酸鹽，於 115°C 攪拌 2 小時。以 1N 鹽酸洗淨反應液，以二氯甲烷萃取。減壓濃縮有機層，得粗肪體。繼而將 0.030 ml (0.317 毫莫耳) 醋酐加入該粗肪體中，於 115°C 攪拌 18 小時。冷卻至室溫，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以二氯甲烷萃取。減壓濃縮有機層，所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 = 1 : 5) 精製，得 6.7 mg (11 %) 標題化合物。

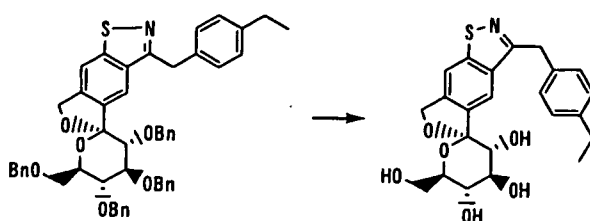
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) , 2.44 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$) , 3.65 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$) , 3.81 (1H, dd, $J=11.0, 3.7\text{Hz}$) , 3.84 - 3.92 (3H, m) , 4.11 - 4.16 (2H, m) , 4.33 - 4.47 (4H, m) , 4.57 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$) , 4.65 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$) , 4.90 - 4.91 (3H, m) , 5.27 (2H, s) , 6.53 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$) , 6.95 (4H, dd, $J=15.6, 7.9\text{Hz}$) , 7.14 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

) , 7.20 – 7.33 (18H , m) , 7.73 (1H , s) 。

MS (ESI⁺) : 804 [M+1]⁺ 。

(4) 合成 (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) – 3 – [(4 – 乙 苯 基) 甲 基] – 6' – 羥 甲 基 – 3',4',5',6' – 四 氫 – 螺 [呔 喃 并 [3,4,f] 苯 并 異 噻 啞 – 5 (7H) , 2' – [2H] 哌 喃 – 3',4',5' – 三 醇

[化 72]



將 6.7mg (0.013 毫 莫 耳) (3'R,4'S,5S,5'S,6'R) – 3',4',5' – 三 – 苯 甲 氧 基 – 6' – 苯 甲 氧 甲 基 – 3 – [(4 – 乙 苯 基) 甲 基] – 3',4',5',6' – 四 氫 – 螺 [呔 喃 并 [3,4,f] 苯 并 異 噻 啞 – 5 (7H) , 2' – [2H] 溶 解 於 0.45ml 二 氯 甲 烷 ， 加 入 30.2mg (0.204 毫 莫 耳) 五 甲 基 苯 ， 冷 卻 為 -78℃ 。 滴 下 0.11ml 三 氯 化 硼 之 1.0M 二 氯 甲 烷 溶 液 ， 攪 拌 2 小 時 。 加 入 0.3ml 甲 醇 ， 昇 溫 至 室 溫 ， 減 壓 濃 縮 所 得 殘 渣 以 矽 膠 閃 蒸 管 柱 層 析 (展 開 液 = 甲 醇 : 二 氯 甲 烷 = 1 : 12) 精 製 ， 得 2.0mg (33%) 標 題 化 合 物 。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1.18 (3H , t , J=7.7Hz) , 2.58 (2H , q , J=7.6Hz) , 3.51 (1H , t , J=9.5Hz) , 3.67 (1H , dd , J=11.7 , 5.5Hz) , 3.77 – 3.88 (4H , m) , 4.45 (2H , s) , 5.21 (1H , d , J=13.5Hz) , 5.27 (1H , d ,

$J=13.5\text{Hz}$) , 7.10 (2H , d , $J=7.0\text{Hz}$) , 7.21 (2H , d , $J=7.0\text{Hz}$) , 7.91 (1H , s) , 8.06 (1H , s) 。

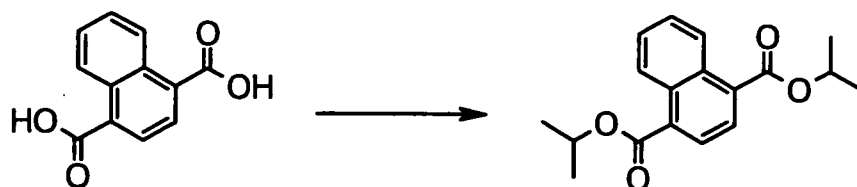
MS (ESI⁺) : 444[M+1]⁺ 。

實施例 32

(3S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 5 - [(4 - 乙 苯 基) 甲 基] - 6' - 經 甲 基 - 3',4',5',6' - 四 氫 - 螺 [苯 甲 [g] 異 苯 并 呋 喃 并 - 3 (1H) , 2' - [2H] 哌 喃] - 3',4',5' - 三 醇

(1) 合 成 萘 基 - 1,4 - 二 羧 酸 二 異 丙 酯

[化 73]

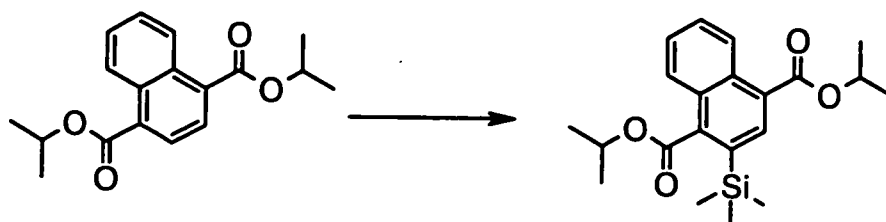


在 氮 氣 流 下 ， 一 邊 在 1.107g (5.12 毫 莫 耳) 萘 基 - 1,4 - 二 羧 酸 之 60ml 2 - 丙 醇 溶 液 中 滴 下 8ml 硫 酸 ， 一 邊 加 熱 回 流 3 小 時 。 冷 卻 至 室 溫 ， 加 入 飽 和 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 ， 於 室 溫 攪 拌 10 分 鐘 。 以 二 氯 甲 烷 萃 取 二 次 ， 有 機 層 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 後 ， 減 壓 下 餾 去 溶 劑 。 所 得 殘 渣 以 矽 膠 管 柱 層 析 精 製 (展 開 液 = 乙 酸 乙 酯 : 正 己 烷 (15 : 85)) ， 得 588mg (38%) 標 題 化 合 物 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (12H , d , $J=6.31\text{Hz}$) 、 5.35 - 5.43 (2H , m) 、 7.60 - 7.65 (2H , m) 、 8.03 (2H , s) 、 8.77 - 8.81 (2H , m) 。

(2) 合成 2-三甲基矽烷基-萘基-1,4-二羧酸二異丙酯

[化 74]



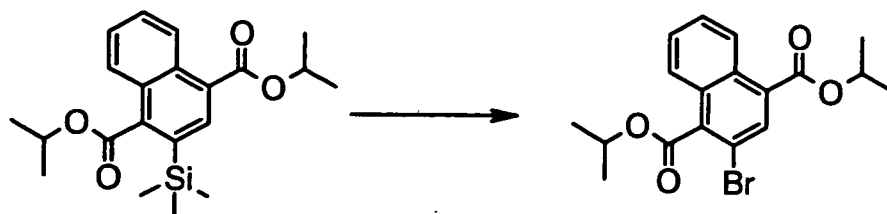
氮氣流下，冰冷下在 0.39ml (2.311 毫莫耳) 四甲基哌啶之 18ml THF 溶液中加入 2.67M 之 0.87ml (2.323 毫莫耳) 正丁基鋰之正己烷溶液，於同溫度攪拌 10 分鐘。冷卻至 -78°C 後，加入 2.47ml (19.325 毫莫耳) 氯化三甲基矽烷，0.58g (1.931 毫莫耳) 萘基-1,4-二羧酸二異丙酯之 2ml THF 溶液。以 1 小時之時間降溫至室溫，添加飽和氯化銨水溶液停止反應。以二氯甲烷萃取二次，有機層以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下餾去溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析精製 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 9))，得 246mg (34%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.40 (9H, s)、1.45 – 1.50 (12H, m)、5.34 – 5.46 (2H, m)、7.51 – 7.63 (2H, m)、7.87 – 7.90 (1H, m)、8.22 (1H, s)、8.76 – 8.79 (1H, m)。

(3) 合成 2-溴-萘基-1,4-二羧酸二異丙酯

(5)

[化 75]

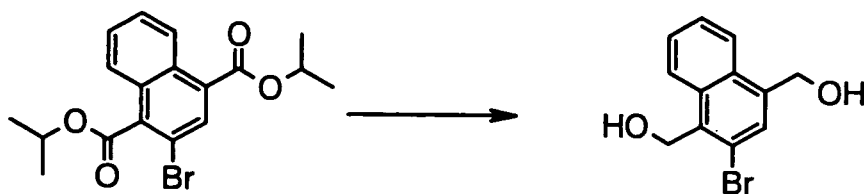


氮氣氛下，在微波照射下，於 150℃ 攪拌 30 分鐘 0.25g (0.671 毫莫耳) 2-三甲矽烷-萘基-1,4-二羧酸二異丙酯，179mg (1.006 毫莫耳) N-溴化琥珀醯亞胺，12.5ml 乙腈之混合物。減壓濃縮反應液，所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液=乙酸乙酯：正己烷=1：9) 精製，得 209mg (82%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44 – 1.49 (12H, m)、5.32 – 5.54 (2H, m)、7.56 – 7.67 (2H, m)、7.74 – 7.78 (1H, m)、8.20 (1H, s)、8.42 – 8.87 (1H, m)。

(4) 合成 (2-溴-4-羥甲基-萘-1-基)-甲醇

[化 76]



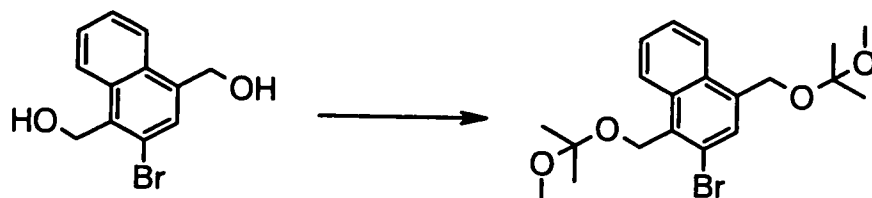
氮氣流下，於 -78℃ 在 191.5mg (0.505 毫莫耳) 2-溴-萘基-1,4-二羧酸二異丙酯之 1.9ml 二氯甲烷中加入 4.9ml (5.096 毫莫耳) 1.04M 之氫化二異丁基鋁甲苯溶

液，以 2 小時之時間昇溫至 0°C，添加飽和氯化銨水溶液，停止反應。以乙酸乙酯萃取二次，有機基以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下餾去溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析精製（展開液 = 乙酸乙酯：正己烷（1：1））得 124mg（87%）標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 5.05 (2H, d, $J=1.10\text{Hz}$)、5.24 (2H, s)、7.53 – 7.62 (2H, m)、7.74 (1H, s)、8.04 – 8.07 (1H, m)、8.28 – 8.32 (1H, m)。

(5) 合成 2-溴-1,4-雙[(1-甲氧基-1-甲基乙氧基)甲基]-萘

[化 77]

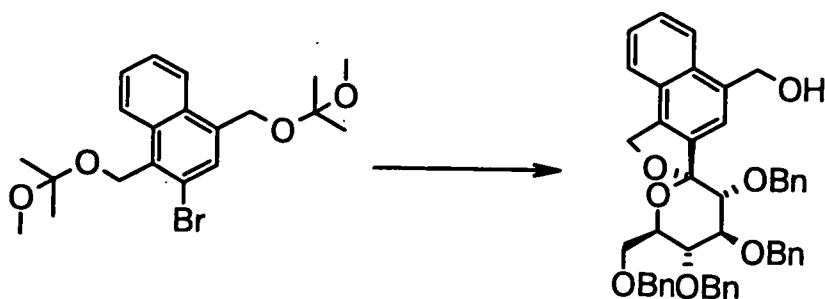


氮氣流下，冰冷下在 124mg（0.464 毫莫耳）（2-溴-4-羥甲基-萘-1-基）-甲醇，3mg（0.012 毫莫耳）對甲苯磺酸吡錠之 5ml THF 溶液中，加入 0.134ml（1.399 毫莫耳）2-甲氧基丙烯，於同溫度攪拌 1 小時，反應液中加入飽和碳酸鉀水溶液，以乙酸乙酯萃取二次，有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下餾去溶劑，得 191mg（100%）標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (6H, s)、1.52 (6H, s)

、 3.27 (3H , s) 、 3.38 (3H , s) 、 4.92 (2H , d ,
 $J=0.82\text{Hz}$) 、 5.11 (2H , s) 、 7.51 – 7.59 (2H , m) 、
 7.77 (1H , s) 、 7.94 – 7.97 (1H , m) 、 8.20 – 8.23 (1H
 , m) 。

(6) 合成 (3S,3'R,4'S,5'S,6'R) – 3',4',5' – 三 – 苯甲氧
 基 – 6' – 苯甲氧甲基 – 5 – 羥甲基 – 3',4',5',6' – 四氫 – 螺
 [苯基 [g] 異苯并呋喃并 – 3 (1H) , 2' – [2H] 哌喃]
 [化 78]



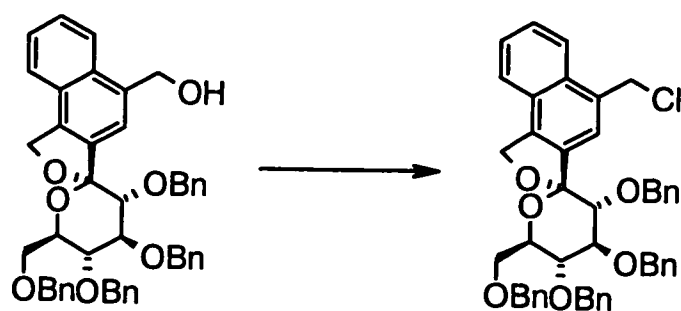
氮氣流下，冷卻 191mg (0.464 毫莫耳) 2 – 溴 – 1,4
 – 雙 [(1 – 甲氧基 – 1 – 甲基乙氧基) 甲基] – 萘之 2ml
 THF 溶液為 -78°C ，滴下 0.21ml (0.561 毫莫耳) 2.67M 正
 丁基鋰的正己烷溶液。於同溫度攪拌 10 分鐘反應混合物
 。在此溶液中於 -78°C 滴下 0.35g (0.65 毫莫耳) 3,4,5 –
 三 – 苯甲氧基 – 6 – (苯甲氧甲基) – 四氫 – 哌喃 – 2 – 酮
 之 1ml THF 溶液，於同溫度攪拌 2 小時。添加 3ml 飽和
 氯化銨水溶液及 1 ml 水，停止反應。以乙酸乙酯萃取，
 有機層以 40ml 飽和氯化銨水溶液洗淨後，以硫酸鈉乾燥
 。減壓下餾去溶劑所得殘渣中加入 1 ml THF，1 ml 甲醇

， 18mg (0.095 毫莫耳) 對甲苯磺酸，加熱回流 2 小時。
減壓下餾去溶劑，所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液
= 乙酸乙酯 : 正己烷 (3 : 7)) 精製，得 183mg (56%)
標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.66 (1H, d, $J=9.33\text{Hz}$)、
3.80 – 4.25 (6H, m)、4.43 – 4.67 (4H, m)、4.90 –
5.07 (5H, m)、5.57 (2H, s)、6.65 (2H, d, $J=6.86\text{Hz}$)、
6.86 – 6.91 (2H, m)、7.01 – 7.06 (1H, m)、
7.20 – 7.34 (16H, m)、7.59 – 7.70 (3H, m)、
8.15 (1H, d, $J=9.33\text{Hz}$)。

(7) 合成 (3S,3'R,4'S,5'S,6'R) – 3',4',5' – 三 – 苯甲氧
基 – 6' – 苯甲氧甲基 – 5 – 氯甲基 – 3',4',5',6' – 四氫 – 螺
[苯基 [g] 異苯并呋喃并 – 3 (1H) , 2' – [2H] 哌喃]

[化 79]



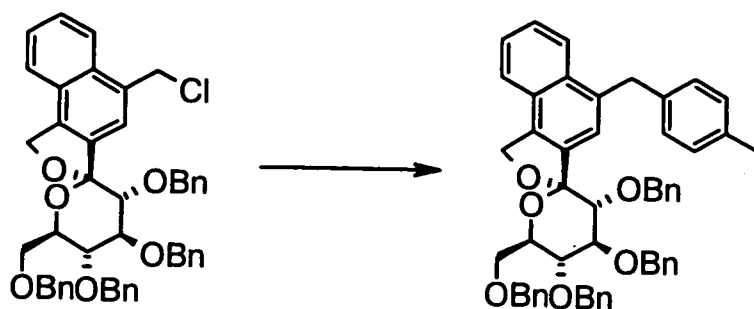
氮氣流下，在 183mg (0.258 毫莫耳) (3S,3'R,4'S,5'R,6'R) – 3',4',5' – 三 – 苯甲氧基 – 6' – 苯
甲氧甲基 – 5 – 羥甲基 – 3',4',5',6' – 四氫 – 螺 [苯.甲 [g] 異
苯并呋喃并 – 3 (1H) , 2' – [2H] 哌喃] 之 3ml 二氯甲烷溶

液中，於室溫加入 0.34g (1.296 毫莫耳) 三苯膦，0.12ml (1.244 毫莫耳) 四氯化碳，於同溫度攪拌 1.5 小時。減壓下餾去溶劑，所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 3)) 精製，得 156mg (83%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.66 (1H, dd, $J=1.65$, 10.98Hz) 、 3.80 – 3.99 (3H, m) 、 4.12 – 4.24 (3H, m) 、 4.46 – 4.68 (4H, m) 、 4.90 – 5.06 (5H, m) 、 5.56 (2H, dd, $J=13.17$, 15.37Hz) 、 6.64 – 6.67 (2H, m) 、 6.88 – 6.94 (2H, m) 、 7.02 – 7.07 (1H, m) 、 7.20 – 7.37 (16H, m) 、 7.58 – 7.70 (3H, m) 、 8.19 – 8.22 (1H, m) 。

(8) 合成 (3S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 5 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺 [苯甲 [g] 異苯并呋喃并 - 3 (1H) , 2' - [2H] 哌喃]

[化 80]



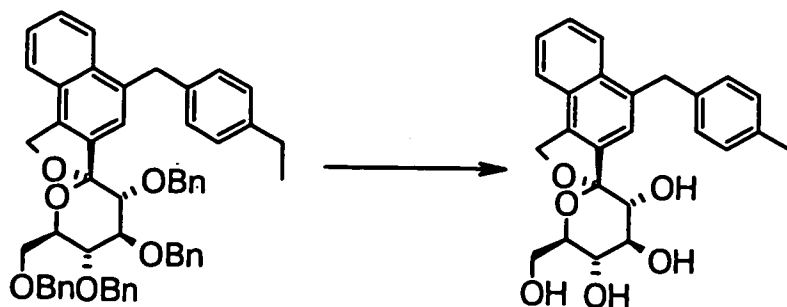
氣氛下，於微波照射下， 140°C 下攪拌 20 分鐘

81 mg (0.111 毫莫耳) (3S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 5 - 氯甲基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺 [苯甲 [g] 異苯并呋喃并 - 3 (1H) , 2' - [2H] 哌喃) , 33 mg (0.22 毫莫耳) 4 - 乙苯基硼酸 , 35 mg (0.330 毫莫耳) 碳酸鈉 , 6 mg (0.005 毫莫耳) 四個三苯磷鉍 (0) , 7 mg (0.022 毫莫耳) 溴化四丁基銨 , 0.51 ml N,N - 二甲基甲醯胺 , 27 μ l 水之混合物。反應液以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 = 1 : 4) 精製 , 得 61 mg (69%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H , t , $J=7.55\text{Hz}$) , 2.56 (2H , q , $J=7.55\text{Hz}$) , 3.66 - 3.70 (1H , m) , 3.81 - 4.23 (6H , m) , 4.41 - 4.68 (6H , m) , 4.89 - 4.97 (3H , m) , 5.58 (2H , dd , $J=12.63, 18.66\text{Hz}$) , 6.65 (2H , d , $J=7.14\text{Hz}$) , 6.91 - 7.09 (7H , m) , 7.20 - 7.33 (16H , m) , 7.50 - 7.56 (2H , m) , 7.66 - 7.69 (1H , m) , 8.05 - 8.08 (1H , m) 。

(9) 合成 (3S,3'R,4'S,5'S,6'R) - 5 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 6' - 羥甲基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺 [苯甲 [g] 異苯并呋喃并 - 3 (1H) , 2' - [2H] 哌喃] - 3',4',5' - 三醇

[化 81]



氮氣流下於 -78°C 在 61mg (0.077 毫莫耳) ($3\text{S}, 3'\text{R}, 4'\text{S}, 5'\text{S}, 6'\text{R}$) - $3', 4', 5'$ - 三 - 苯甲氧基 - $6'$ - 苯甲氧甲基 - 5 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - $3', 4', 5', 6'$ - 四氫 - 螺 [苯甲 [g] 異苯并呋喃并 - 3 (1H) , $2'$ - [2H] 呋喃] 及 113mg (0.762 毫莫耳) 五甲基苯之 4.2ml 二氯甲烷溶液中加入 0.38ml (0.38 毫莫耳) 三氯化硼之 1.0M 二氯甲烷溶液，於同溫度攪拌 2 小時。加入 4.2ml 甲醇後，昇溫至室溫，加入飽和碳酸氫鈉水溶液以乙酸乙酯萃取。以無水碳酸鉀乾燥後，減壓下餾去溶劑。所得殘渣以矽膠管柱層析精製 (展開液 = 二氯甲烷 : 甲醇 ($9 : 1$)) ，得 25mg (76%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.18 (3H , t , $J=7.69\text{Hz}$) , 2.57 (2H , q , $J=7.69\text{Hz}$) , $3.47 - 3.53$ (1H , m) , $3.66 - 3.93$ (5H , m) , 4.44 (2H , s) , $5.48 - 5.58$ (2H , m) , 7.07 (4H , dd , $J=8.23$, 14.27Hz) , 7.36 (1H , s) , $7.44 - 7.53$ (2H , m) , $7.70 - 7.73$ (1H , m) , $8.05 - 8.08$ (1H , m) 。

MS (ESI^+) : $436[\text{M}+1]^+$ 。

HPLC 保持時間：12.5 分鐘

< HPLC 測定條件 >

管柱：YMC-Pack ODS-A 6.0×150mm、5 μm。

移動相：自 0.1% TFA/MeCN (5%) + 0.1% TFA/H₂O (95%) 至 0.1% TFA/MeCN (100%) 為止，施予 20 分鐘之梯度，然後以相同條件 (0.1% TFA/MeCN (100%)) 溶離 5 分鐘。

流速：1.5ml/分鐘。

管柱溫度：室溫。

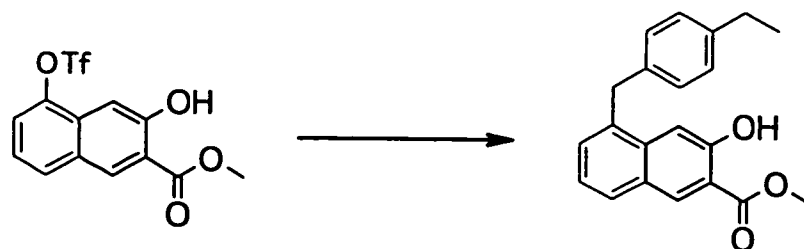
檢出條件：230~400nm 之全波長的合計標繪出。

實施例 33

(3'R,4'S,5'S,6'R,8S) - 1 - [(4-乙苯基)甲基] - 6' - 羥甲基 - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺[呋喃并[3,4,g]萘 - 8(6H), 2' - [2H]哌喃 - 3',4',5' - 三醇

(1) 合成 5 - [(4-乙苯基)甲基] - 3 - 羥基 - 2 - 萘甲酸甲酯

[化 82]



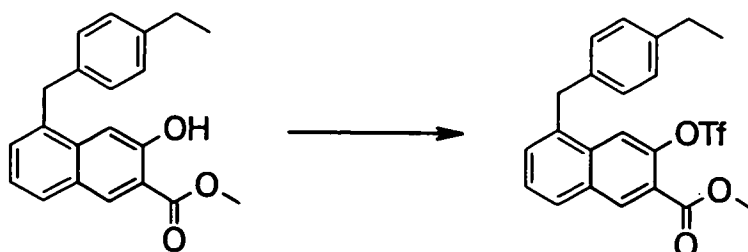
氮氣流下，將 82.3mg (0.23 毫莫耳) 已知化合物 3 -

羥基 - 5 - 三氟化甲磺醯氧基 - 2 - 萘甲酸甲酯 (Bull. Korean Chem. Soc. 2000, 21, 757.) , 17.3mg (0.021 毫莫耳) 二苯膦基二茂鐵鈮二氬 , 57.8mg (0.24 毫莫耳) 2 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 4,4,5,5 - 四甲基 - [1,3,2]二氧雜硼甲烷 , 228.6mg (0.70 毫莫耳) 碳酸鈉溶解於 2.0ml 四氫呋喃 , 加入 0.2ml 水 , 以微波裝置於 100°C 攪拌 30 分鐘。加入水 , 以乙酸乙酯萃取、有機層以 1N 鹽酸 , 飽和食鹽水洗淨後 , 以無水硫酸鎂乾燥 , 減壓下濃縮。所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 = 1 : 20) 精製 , 得 55.8mg (74%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.13 (3H , t , $J=7.6\text{Hz}$) , 2.53 (2H , q , $J=7.6\text{Hz}$) , 3.32 (3H , s) , 4.28 (2H , s) , 7.10 (2H , d , $J=8.4\text{Hz}$) , 7.12 (2H , d , $J=8.4\text{Hz}$) , 7.32 (1H , dd , $J=7.8$, 7.8Hz) , 7.40 - 7.45 (2H , m) , 7.87 (1H , d , $J=7.8\text{Hz}$) , 8.48 (1H , s) , 10.22 (1H , s) 。

(2) 合成 5 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 3 - 三氟化甲磺醯氧基 - 2 - 萘甲酸甲酯

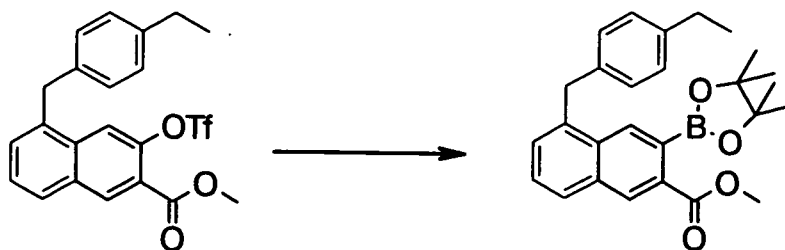
[化 83]



氮回流下，將 680.1 mg (2.12 毫莫耳) 5 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 3 - 羥基 - 2 - 萘甲酸甲酯溶解於 12.0 ml 二氯甲烷，於 0°C 加入 0.35 ml (4.24 毫莫耳) 吡啶，0.43 ml (2.54 毫莫耳) 三氟化甲酸無水物，自然地昇溫攪拌 17 小時。加入 1N 鹽酸後，以二氯甲烷萃取，有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液，飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮。所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 = 1 : 20) 精製，得 791.1 mg (82%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.11 (3H, t, $J=7.7\text{Hz}$) , 2.52 (2H, q, $J=7.7\text{Hz}$) , 3.92 (3H, s) , 4.43 (2H, s) , 7.08 - 7.13 (4H, m) , 7.70 - 7.74 (2H, m) , 8.03 (1H, s) , 8.15 - 8.18 (1H, m) , 8.80 (1H, s) 。

(3) 合成 5 - [(4 - 乙苯基) - 甲基] - 3 - (4,4,5,5 - 四甲基 - [1,3,2] 二氧雜硼甲烷 - 2 - 基) - 2 - 萘甲酸甲酯
[化 84]



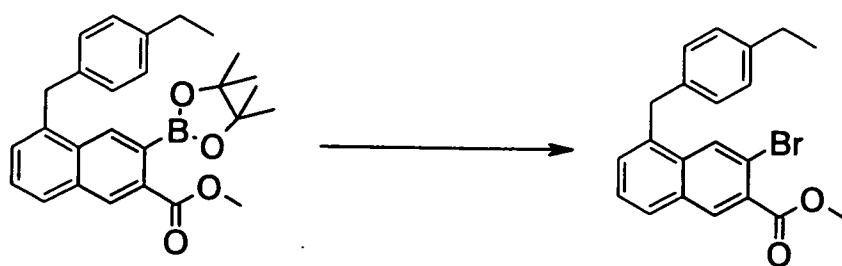
氮氣流下，將 791.1 mg (1.75 毫莫耳) 5 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 3 - 三氟化甲烷磺酰氧基 - 2 - 萘甲酸甲酯，42.7 mg (0.052 毫莫耳) 二氯化二苯膦基二茂鐵鈀，

0.73 ml (5.25 毫莫耳) 三乙胺溶解於 15.0 ml 二噁烷，加入 0.76 ml (5.25 毫莫耳) 4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼甲烷，於 100°C 攪拌 3 小時。使反應溶液通過矽膠後，減壓下濃縮。所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 = 1 : 10) 精製，得 594.5 mg (79%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) , 1.42 (12H, s) , 2.61 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$) , 3.96 (3H, s) , 4.43 (2H, s) , 7.10 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.13 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$) , 7.32 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.44 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$) , 7.79 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 8.18 (1H, s) , 8.49 (1H, s) 。

(4) 合成 3-溴-5-[(4-乙苯基)甲基]-2-萘甲酸甲酯

[化 85]



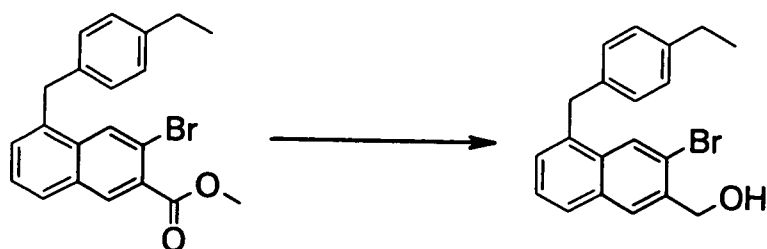
氮氣流下，將 594.5 mg (1.38 毫莫耳) 5-[(4-乙苯基)甲基]-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼甲烷-2-基)-2-萘甲酸甲酯溶解於 15.0 ml 甲醇，加

入 926.1mg (4.14 毫莫耳) 溴化銅，15.0ml 水，於 90℃ 加熱回流 18 小時。以乙酸乙酯萃取反應溶液，有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮。所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 = 1 : 10) 精製，得 420.6mg (79%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 2.62 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$) , 3.98 (3H, s) , 4.37 (2H, s) , 7.09 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$) , 7.13 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$) , 7.37 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.48 (1H, dd, $J=7.6, 7.6\text{Hz}$) , 7.77 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 8.33 (1H, s) , 8.35 (1H, s) 。

(5) 合成 [3 - 溴 - 5 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 萘 - 2 基] - 甲醇

[化 86]

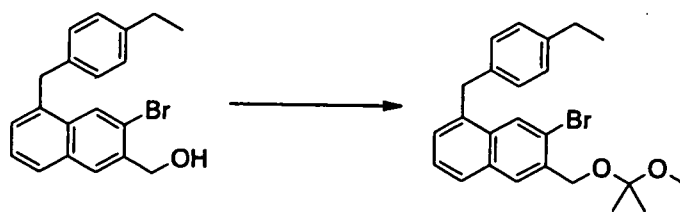


氮氣流下，將 334.1mg (0.87 毫莫耳) 3 - 溴 - 5 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 2 - 萘甲酸甲酯溶解於 10.0ml 二乙醚，冰冷下加入 39.7mg (1.04 毫莫耳) 氫化鋰鋁，攪拌 30 分鐘。加入水，以二氯甲烷萃取，有機層以飽和食鹽

水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮得 305.8mg (89%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.13 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) , 2.53 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$) , 4.36 (2H, s) , 4.62 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$) , 5.55 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$) , 7.09 – 7.13 (4H, m) , 7.39 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 7.50 (1H, dd, $J=7.6$, 7.6Hz) , 7.85 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$) , 8.02 (1H, s) , 8.23 (1H, s) 。

(6) 合成 7-溴-1-[(4-乙苯基)甲基]-6-[(1-甲氧基-1-甲基乙氧基)甲基]-萘
[化 87]



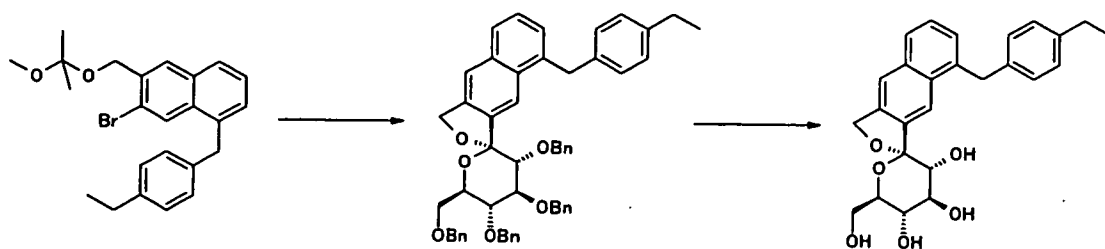
氮氣流下，冰冷下在 326.2g (0.92 毫莫耳) [3-溴-5-[(4-乙苯基)甲基]-萘-2-基]-甲醇，4.6mg (0.02 毫莫耳) 對甲苯磺酸吡啶鎰鹽之 3.0ml THF 溶液中加入 0.44ml (4.6 毫莫耳) 2-甲氧基丙烯，於同溫度攪拌 1.5 小時。反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取，有機層以無水硫酸鎂乾燥，減壓下濃縮，得 393.2mg (100%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 2.17

(6H , s) , 2.62 (2H , q , J=7.6Hz) , 3.49 (3H , s) , 4.36 (2H , s) , 4.88 (2H , brs) , 7.10 – 7.12 (4H , m) , 7.28 (1H , d , J=8.5Hz) , 7.43 (1H , dd , J=7.6 , 8.5Hz) , 7.73 (1H , d , J=7.6Hz) , 7.93 (1H , s) , 8.24 (1H , s) 。

(7) 合成 (3'R,4'S,5'S,6'R,8S) – 1 – [(4 – 乙 苯 基) 甲 基] – 6' – 羥 甲 基 – 3',4',5',6' – 四 氫 – 螺 [呔 喃 并 [3,4,g] 萘 – 8 (6H) , 2' – [2H] 呔 喃] – 3',4',5' – 三 醇

[化 88]



氮氣流下，冰冷下在 136.5mg (0.32 毫莫耳) 7 – 溴 – 1 – [(4 – 乙 苯 基) 甲 基] – 6 – [(1 – 甲 氧 基 – 1 – 甲 基 乙 氧 基) 甲 基] 萘 之 2.0ml 甲 苯 溶 液 中 ， 加 入 0.39ml (0.38 毫莫耳) 之 0.99M 第 二 丁 基 鋰 之 正 己 烷 / 環 己 烷 溶 液 ， 攪 拌 15 分 鐘 。 將 此 反 應 溶 液 滴 入 被 冷 卻 至 -78℃ 之 227.0mg (0.42 毫莫耳) 3',4',5' – 三 – 苯 甲 氧 基 – 6 – (苯 甲 氧 甲 基) – 四 氫 – 呔 喃 – 2 – 酮 之 2.0ml 甲 苯 溶 液 中 ， 攪 拌 2.5 小 時 。 加 入 飽 和 氫 化 銨 水 溶 液 ， 以 乙 酸 乙 酯 萃 取 ， 有 機 層 以 飽 和 食 鹽 水 洗 淨 後 ， 以 無 水 硫 酸 鎂 乾 燥 ， 減 壓 下 濃 縮 。 所 得 殘 渣 中 加 入 3.0ml THF , 3.0ml 甲 醇 ，

18.0 mg (0.10 毫莫耳) 對甲苯磺酸，加熱回流 3 小時。減壓下餾去溶劑，所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 10)) 精製，得 175.6 mg 粗生成物之 (3'R,4'S,5'S,6'R,8S) - 3',4',5' - 三 - 苯甲氧基 - 6' - 苯甲氧甲基 - 1 - [(4 - 乙苯基) 甲基] - 3',4',5',6' - 四氫 - 螺[呋喃并[3,4,g]萘 - 8(6H),2' - [2H]哌喃。將 40.6 mg 此粗生成物溶解於 1.0 ml 二氯甲烷，加入 117.6 mg (0.79 毫莫耳) 五甲基苯，冷卻為 -78°C。滴下 0.25 ml (0.25 毫莫耳) 三氯化硼之 1.0 M 二氯甲烷溶液，攪拌 3 小時。加入 1.0 ml 甲醇，停止反應昇溫為室溫。將減壓下濃縮反應液所得殘渣以矽膠閃蒸管柱層析 (展開液 = 甲醇 : 二氯甲烷 = 1 : 10) 精製，得 3.3 mg (15%) 標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.20 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$) , 2.60 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$) , 3.51 (1H, dd, $J=8.6, 9.9\text{Hz}$) , 3.61 - 3.70 (1H, m) , 3.77 - 3.93 (4H, m) , 4.44 (2H, s) , 5.25 (1H, d, $J=13.0\text{Hz}$) , 5.32 (1H, d, $J=13.0\text{Hz}$) , 7.10 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$) , 7.14 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$) , 7.22 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$) , 7.40 (1H, dd, $J=6.9, 8.3\text{Hz}$) , 7.75 - 7.77 (2H, m) , 8.13 (1H, s) .

MS (ESI⁺) : 437[M+1]⁺ .

HPLC 保持時間 : 18.7 分鐘 .

< HPLC 測定條件 >

管柱：YMC-Pack ODS-A 6.0×150mm、5 μ m。

移動相：自 10mM AcONH₄/MeOH (5 %) +10mM AcONH₄/H₂O (95 %) 至 10mM AcONH₄/MeOH (100 %) 爲止，施予 20 分鐘之梯度，其後以相同條件 (10mM AcONH₄/MeOH (100 %)) 溶離 5 分鐘。

流速：1.5ml/分鐘。

管柱溫度：室溫。

檢出條件：以 230~400nm 之全波長的合計標繪。

試驗例 1

確認人類 Na⁺-葡萄糖同向共同運輸體 (SGLT1 及 SGLT2) 活性阻斷作用之試驗

(1) 製作人類 SGLT1 表現載體

以人小腸由來之 cDNA 資料庫 (Clontech 公司製) 爲模板，使用合成 DNA 引子，藉由 KOD+ DNA Polymerase (東洋紡公司製) 進行 PCR，增幅人 SGLT1 cDNA。其次使用 Topo TA Cloning Dual Promoter 組套 (Invitrogen 公司製) 選殖增幅之片斷爲 pcR11-Topo 載體，導入至大腸菌之反應潛能細胞 (Invitrogen 公司製 TOP10)，在含有胺苳青黴素耐性 (50mg/l) 之 LB 培養基中增殖示有胺苳青黴素耐性之純種系。依標準方式 (Maniatis 等，Molecular Cloning 參照) 自增殖之大腸菌精製質體。以此質體爲模板，使用導入有限制酶認別部位之合成 DNA 引子，藉由 KOD+ DNA Polymerase 進行 PCR，增幅人

SGLT1 cDNA (在上游付加 Eco RI 識別部位，下游付加 Hind III 識別部位之片段) 。以 Eco RI 與 Hind III 消化此增幅片斷，使用 Rapid DNA Ligation kit (Roche Diagnostics 公司製) 將消化片斷連結於表現載體 pcDNA3.1(-) (Invitrogen 公司製) 之同識別部位。將連結之表現載體導入大腸菌之反應潛能細胞 (Invitrogen 公司製，DH5 α) ，在含有胺苳青黴素之 LB 培養基中增殖，依標準方式取得人 SGLT1 表現載體。

(2) 製作人 SGLT2 表現載體

以人腎臟由來之 cDNA 資料庫 (Clontech 公司製) 為模板，使用合成 DNA 引子，藉由 KOD+ DNA Polymerase 進行 PCR，增幅人 SGLT2 cDNA。其次使用 Topo TA Cloning Dual Promoter 組套選殖增幅之片斷為 pcRII-Topo 載體，導入至大腸菌之反應潛能細胞 (TOP10) ，在含有胺苳青黴素耐性 (50mg/l) 之 LB 培養基中增殖示有胺苳青黴素耐性之純種系。依標準方式自增殖之大腸菌精製質體。以此質體為模板，使用導入有限制酶識別部位之合成 DNA 引子，藉由 KOD+ DNA Polymerase 進行 PCR，增幅人 SGLT2 cDNA (在上游付加 Xho I 識別部位，下游付加 Hind III 識別部位之片段) 。以 Xho I 與 Hind III 消化此增幅片斷，使用 Rapid DNA Ligation kit 將消化片斷連結於表現載體 pcDNA3.1(-) 之同識別部位。將連結之表現載體導入大腸菌之反應潛能細胞 (DH5 α) ，在含有胺苳青

黴素之 LB 培養基中增殖，依標準方式取得人 SGLT2 表現載體。

(3) 製作人 SGLT1 安定表現細胞與人 SGLT2 安定表現細胞

使用 FuGENE (Roche Diagnostics 公司製) 將限制酶 Pvu I 消化之人 SGLT1 表現載體或人 SGLT2 表現載體導入 CHO-K1 細胞。導入基因後，在含有青黴素 (50U/mL, SIGMA 公司製)，鏈黴素 (50mg/l, SIGMA 公司製)，Geneticin (200mg/l, Nacalaitesque 公司製) 與 20% 牛胎兒血清之 DMEM 培養基 (Gibco 公司製) 中，於 37°C，5% CO₂ 存在下培養細胞約 3 週左右，得 Geneticin 耐性之純種系。自此純種系中，以鈉依賴性糖 (甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷) 攝入活性為指標選擇，取得可安定表現人 SGLT1 或人 SGLT2 之細胞。

(4) 測定甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷攝入阻斷活性

在 96 孔培養盤中，以 30000~40000 cell/well 之密度放入人 SGLT1 安定表現 CHO 細胞或人 SGLT2 安定表現 CHO 細胞，培養 4~6 天。其次，除去此等培養盤中之培養基，每一孔加入 150 μ l 預處理用緩衝液 [含 140mM 氯化膽鹼，2mM 氯化鉀，1mM 氯化鈣，1mM 氯化鎂，10mM 2-[4-(2-羥乙基)-1-哌咭基]乙磺酸，三(羥甲基)胺基甲烷之緩衝液 pH 7.4)，於 37°C 靜置 20 分鐘。除

去預處理用緩衝液，於每一孔中再加入 $50\ \mu\text{l}$ 預處理用緩衝液，靜置於 37°C ，20 分鐘。在 100ml 緩衝液（含 140mM 氯化鈉，2mM 氯化鉀，1mM 氯化鈣，1mM 氯化鎂，1mM 甲基 - α - D - 吡喃葡萄糖苷，10mM [4 - (2 - 羥乙基) - 1 - 哌咁基]乙磺酸，三(羥甲基)胺基甲烷之緩衝液，pH 7.4) 中加入 6.3ml 之甲基 - α - D - ($\text{U-}^{14}\text{C}$) 吡喃葡萄糖苷 (Amersham Pharmacia Biotech 公司製，200mCi/L) 予以混合，做為攝入用緩衝液，在此將攝入用緩衝液中溶入試驗化合物所得溶液做為阻斷活性測定用緩衝液使用。又，做為對照則使用試驗化合物中不含攝入用緩衝液。另外，做為試驗化合物及鈉不存在下之基礎攝入測定用，代替氯化鈉以含 140mM 之氯化膽鹼同樣地調製基礎攝入用緩衝液，做為測定加以使用。自培養盤之孔除去前處置用緩衝液，每一孔各加入 $35\ \mu\text{l}$ 阻斷活性測定用緩衝液，於 37°C 靜置 45 分鐘。除去阻斷活性測定用緩衝液，每一孔各加入 $300\ \mu\text{l}$ 洗淨用緩衝液（含 140mM 氯化膽鹼，2mM 氯化鉀，1mM 氯化鈣，1mM 氯化鎂，10mM 甲基 - α - D - 吡喃葡萄糖苷，10mM 2 - [4 - (2 - 羥乙基) - 1 - 哌咁基]乙磺酸，三(羥甲基)胺基甲烷之緩衝液，pH 7.4)，馬上將其除去。再作一次此洗淨操作，每一孔加入 $30\ \mu\text{l}$ 之細胞溶解液（氫氧化鈉 1M，月桂基硫酸鈉 0.1%），使細胞可溶化。在其中添加 $15\ \mu\text{l}$ 2M 鹽酸，將 $40\ \mu\text{l}$ 此溶液移至 Luma-plate (Packard 公司製)，放置於室溫一夜，使溶劑蒸發。以 Topcount (Packard 公

司製)計測盤上試料之輻射活性。以自對照之攝入量減去基礎攝入量之值為 100%。自濃度-阻斷曲線藉由演算程式 (ELfit ver.3) 算出可阻斷攝入量 50% 之試驗化合物濃度 (IC₅₀ 值)。結果, 本發明化合物示有顯著之 SGLT2 阻斷作用。將本發明之代表性化合物對 SGLT2 之阻斷以 IC₅₀ 值示於表 4。

[表 4]

表 4

試驗化合物	IC ₅₀ 值 (nM)
實施例 1	3.9
實施例 2	2.0
實施例 3	5.1

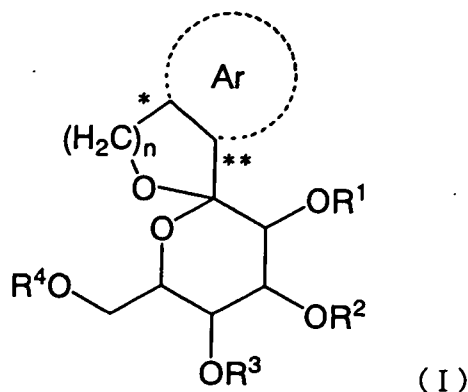
產業上之可利用性

經由本發明可提供具有優異之阻斷 SGLT2 活性之作用的稠環螺酮縮醇化合物或其藥物前體或此等之藥理學上可被容許之鹽。又, 本發明化合物係做為糖尿病、糖尿病相關疾病或糖尿病性併發症之預防或治療藥係極有用者。

十、申請專利範圍

1. 一種式 (I) 所示化合物或此等之藥理學上可被容許之鹽、

[化 1]



[式中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係分別獨立選自氫原子，可由 1 以上之 R_a 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被 1 以上 R_b 所取代之 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷基、及 $-C(=O)R_x$ ；

R_x 係可被 1 以上之 R_a 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被 1 以上之 R_b 所取代之芳基、可被 1 以上 R_b 所取代之雜芳基、或可被 1 以上 R_a 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基；

n 係選自 1 及 2 之整數；

R_a 係分別獨立選自鹵素原子、羥基、氰基、硝基、羧基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳氧基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳氧基、氫硫基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷硫基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基亞磺基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基磺基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、及可被 1 以

上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷羰基；

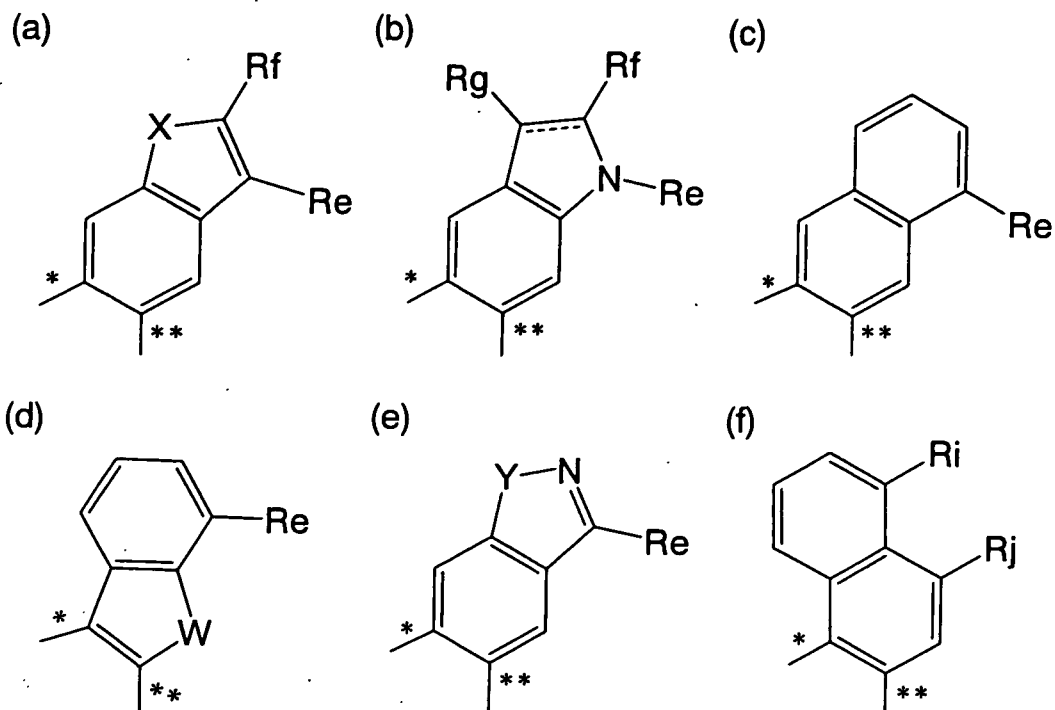
R_b 係分別獨立選自可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₃~C₈ 環烷基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₂~C₆ 烯基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₂~C₆ 炔基、可被 1 以上之 R_d 所取代之 C₇~C₁₄ 芳烷基、鹵素原子、羥基、氰基、硝基、羧基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷氧基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳氧基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳氧基、氫硫基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷硫基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷基亞磺醯基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷基磺醯基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷基羰基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷氧羰基、C₁~C₃ 伸烷基二氧基、雜環基、及雜環氧基；

R_c 係分別獨立選自鹵素原子、羥基、氰基、硝基、羧基、C₁~C₆ 烷氧基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳氧基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳氧基、胺基、C₁~C₆ 烷胺基及二(C₁~C₆ 烷基)胺基；

R_d 係分別獨立選自可被 1 以上之鹵素原子所取代之 C₁~C₆ 烷基、C₇~C₁₄ 芳烷基、鹵素原子、羥基、氰基、硝基、胺基、C₁~C₆ 烷胺基、及二(C₁~C₆ 烷基)胺基；

環 Ar 係選自以下式 (a) ~ (f) 所示基；

[化 2]



在此 X 係 N-Rh、O 或 S；

Re 係可被 1 以上 Rb 所取代之 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷基或可被 1 以上 Rb 所取代之 $C_5 \sim C_{12}$ 雜芳烷基；

Rf 與 Rg 係分別獨立選自氫原子、鹵素原子、及 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

W 係 S、O 或 N-Rh；

Y 係 N-Rh、O 或 S；

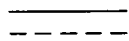
Rh 係氫原子或 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

Ri 及 Rj 係氫原子、可被 1 以上之 Rb 所取代之 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷基或可被 1 以上之 Rb 所取代之 $C_5 \sim C_{12}$ 雜芳烷基；

惟 Ri 或 Rj 之任一必須為氫原子；

除去 R_i 與 R_j 均為氫原子之情形；

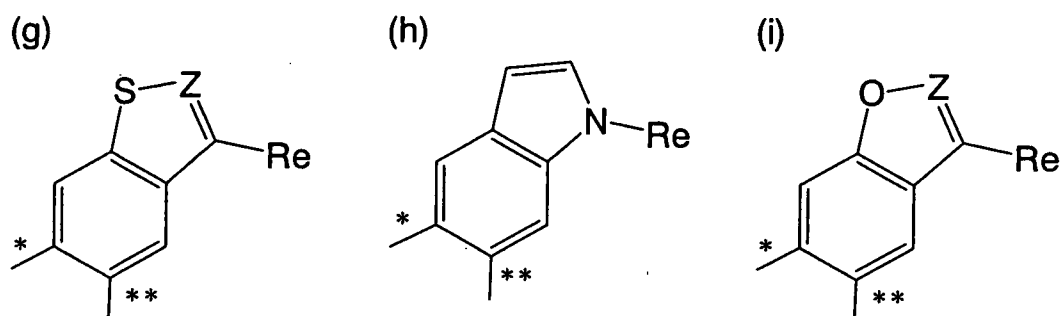
[化 3]



係表示單鍵結合或雙鍵結合、* 及 ** 係分別表示其結合位置]。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等之藥理學上可被容許之鹽，其中環 Ar 為式 (g) ~ (i) 所示基：

[化 4]



[式中，Z 係 CH 或 N；

Re 係可被 1 以上之 Rb 所取代之 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷基或可被 1 以上之 Rb 所取代之 $C_5 \sim C_{12}$ 雜芳烷基]。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或此等之藥理學上可被容許之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 為分別獨立選自氫原子及 $-C(=O)R_x$ ， R_x 為可被 1 以上之 Ra 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、或可被 1 以上之 Ra 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物或此等之藥理學上可被容許之鹽，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 為氫原子。

5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合物或此等之藥理學上可被容許之鹽，其中 n 為 1。

6. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之化合

物或此等之藥理學上可被容許之鹽，其中 n 為 2。

7. 一種選自以下化合物或此等之藥理學上可被容許之鹽，

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) -3-[(4-乙苯基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[噻嗪并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H),2'-[2H]哌喃-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S) -1-[(4-乙苯基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[呋喃并-[3,4,f]吡啶-7(5H),2'-[2H]哌喃-3',4',5'-三醇；

(1S,3'R,4'S,5'S,6'R) -8-[(4-乙苯基)甲基]-3,3',4,4',5',6'-六氫-6'-羥甲基-螺[2-嗎-9-噻-苄-1,2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) -6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-3-[(4-三氟化甲苯基)甲基]-螺[噻嗪并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) -6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-3-[(4-三氟化甲氧苯基)甲基]-螺[噻嗪并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) -3-[(4-氟苯基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[噻嗪并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) -3-[(4-環丙苯基)甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[噻嗪并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H),2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) -6'-羥甲基-3-[(4-甲基) 甲基]-3',4',5',6'-四氫-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H) ,2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇 ;

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) -6'-羥甲基-3-[(4-異丙基) 甲基]-3',4',5',6'-四氫-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H) ,2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇 ;

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) -3-[(5-乙基噻吩-2-基) 甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H) ,2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇 ;

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) -3[(苯并噻吩-2-基) 甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H) ,2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇 ;

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) -3[(4-乙基) 甲基]-6'-羥甲基-2-甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H) ,2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇 ;

(3S,3'R,4'S,5'S,6'R) -2-氯-3-[(4-乙基) 甲基]-6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H) ,2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇 ;

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) -3-(4-乙基) -6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[噻唵并[2,3,f]異苯并呋喃-5(7H) ,2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇 ;

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S) -6'-羥甲基-3',4',5',6'-四氫-1-[(4-三氟甲氧基) 甲基]-螺[呋喃并-[3,4,f]吡啶-7(5H) ,2'-[2H]哌喃]-3',4',5'-三醇 ;

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S) -1-[(4-氟苯基) 甲基]-6'-羥
甲基 -3',4',5',6'-四氫 -螺 [呔喃并 -[3,4,f] 吡啶 -7 (5H) ,2'-
[2H] 哌喃]-3',4',5'-三醇 ;

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S) -6'-羥 甲基 -3',4',5',6'-四氫 -
1-[(4-三氟化甲 苯基) 甲基]-螺 [呔喃并 -[3,4,f] 吡啶 -7 (5H) ,2'-
[2H] 哌喃]-3',4',5'-三醇 ;

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S) -6'-羥 甲基 -1-[4- (甲 苯基)
甲基]-3',4',5',6'-四氫 -螺 [呔喃并 -[3,4,f] 吡啶 -7 (5H)
,2'-[2H] 哌喃]-3',4',5'-三醇 ;

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S) -1-[(4-環丙 苯基) 甲基]-6'-
羥 甲基 -3',4',5',6'-四氫 -螺 [呔喃并 -[3,4,f] 吡啶 -7 (5H)
,2'-[2H] 哌喃]-3',4',5'-三醇 ;

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S) -6'-羥 甲基 -1-[(4-正丙 苯基
) 甲基]-3',4',5',6'-四氫 -螺 [呔喃并 -[3,4,f] 吡啶 -7 (5H)
,2'-[2H] 哌喃]-3',4',5'-三醇 ;

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S) -1-[(5-乙基 噻吩 -2-基) 甲 基
]-6'-羥 甲基 -3',4',5',6'-四氫 -螺 [呔喃并 -[3,4,f] 吡啶 -7 (5H) ,2'-
[2H] 哌喃]-3',4',5'-三醇 ;

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S) -6'-羥 甲基 -1-[(4-異丙 苯基
) 甲基]-3',4',5',6'-四氫 -螺 [呔喃并 -[3,4,f] 吡啶 -7 (5H)
,2'-[2H] 哌喃]-3',4',5'-三醇 ;

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S) -1-[(5-氟化 苯并噻吩 -2-基)
甲 基]-6'-羥 甲基 -3',4',5',6'-四氫 -螺 [呔喃并 -[3,4,f] 吡啶 -7
(5H) ,2'-[2H] 哌喃]-3',4',5'-三醇 ;

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S) -1-[(苯并噻吩 -2-基) 甲基]-6'-
羥 甲 基 -3',4',5',6'-四 氫 -螺 [呋 喃 并 -[3,4,f] 吡 啶 -7 (5H)
],2'-[2H] 哌 喃]-3',4',5'-三 醇 ;

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S) -1-[2- (4-乙 苯 基) 乙 基]-6'-
羥 甲 基 -3',4',5',6'-四 氫 -螺 [呋 喃 并 -[3,4,f] 吡 啶 -7 (5H)
,2'-[2H] 哌 喃]-3',4',5'-三 醇 ;

(3'R,4'S,5'S,6'R,7S) -3-氯 -1-[(4-乙 苯 基) 甲 基]-
6'-羥 甲 基 -3',4',5',6'-四 氫 -螺 [呋 喃 并 -[3,4,f] 吡 啶 -7 (5H)
],2'-[2H] 哌 喃]-3',4',5'-三 醇 ;

(1S,3'R,4'S,5'S,6'R) -3,3',4,4',5',6'-六 氫 -6'-羥 甲
基 -8-[(4-異 丙 苯 基) 甲 基]-螺 [2-噁 -9-噻 -苄 -1,2'-[2H] 哌
喃]-3',4',5'-三 醇 ;

(1S,3'R,4'S,5'S,6'R) -3,3',4,4',5',6'-六 氫 -6'-羥 甲
基 -8-[(4-甲 苯 基) 甲 基]-螺 [2-噁 -9-噻 -苄 -1,2'-[2H] 哌 喃
]-3',4',5'-三 醇 ;

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) -3-[(4-乙 苯 基) 甲 基]-6'-羥
甲 基 -3',4',5',6'-四 氫 -螺 [呋 喃 并 -[3,4,f] 吡 啶 -5 (1H,7H)
,2'-[2H] 哌 喃]-3',4',5'-三 醇 ;

(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) -3-[(4-乙 苯 基) 甲 基]-6'-羥
甲 基 -3',4',5',6'-四 氫 -螺 [呋 喃 并 -[3,4,f] 苯 并 異 噁 啶 -5 (7H)
,2'-[2H] 哌 喃]-3',4',5'-三 醇 ;

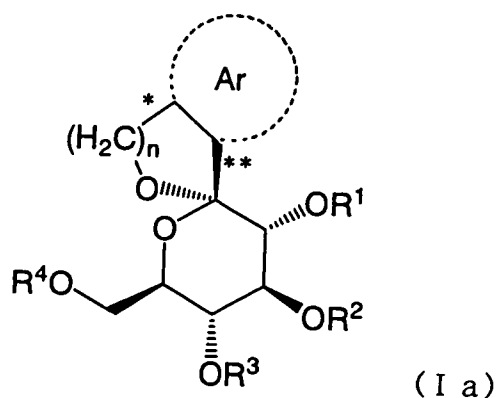
(3'R,4'S,5S,5'S,6'R) -3-[(4-乙 苯 基) 甲 基]-6'-羥
甲 基 -3',4',5',6'-四 氫 -螺 [呋 喃 并 [3,4,f] 苯 并 異 噻 啶 -5 (7H)
,2'-[2H] 哌 喃]-3',4',5'-三 醇 ;

(3S,3'R,4'S,5'S,6'R) -5-[(4-乙苯基)甲基]-6'-羥
 甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[苯甲[g]異苯并呋喃-3(1H),2'-
 [2H]哌喃]-3',4',5'-三醇；

(3'R,4'S,5'S,6'R,8S) -1-[(4-乙苯基)甲基]-6'-羥
 甲基-3',4',5',6'-四氫-螺[呋喃并[3,4,g]萘-8(6H),2'-
 [2H]哌喃]-3',4',5'-三醇。

8. 一種式 (Ia) 所示化合物或此等之藥理學上可被
 容許之鹽，

[化 5]



[式中， R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 係分別獨立選自氫原子，可由 1
 以上 R_a 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被 1 以上 R_b 所取代之
 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷基、及 $-C(=O)R_x$ ；

R_x 係可被 1 以上之 R_a 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、可被 1
 以上之 R_b 所取代之芳基、可被 1 以上 R_b 所取代之雜芳基
 、或可被 1 以上 R_a 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基；

n 係選自 1 及 2 之整數；

R_a 係分別獨立選自鹵素原子、羥基、氰基、硝基、
 羧基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、可被 1
 以上之 R_d 所取代之芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳氧

基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳氧基、氫硫基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷硫基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷基亞磺醯基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷基磺醯基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷氧羰基、及可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷基羰基；

R_b 係分別獨立選自可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₃~C₈ 環烷基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₂~C₆ 烯基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₂~C₆ 炔基、可被 1 以上之 R_d 所取代之 C₇~C₁₄ 芳烷基、鹵素原子、羥基、氰基、硝基、羧基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷氧基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳氧基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳氧基、氫硫基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷硫基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷基亞磺醯基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷基磺醯基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷基羰基、可被 1 以上之 R_c 所取代之 C₁~C₆ 烷氧羰基、C₁~C₃ 伸烷基二氧基、雜環基、及雜環氧基；

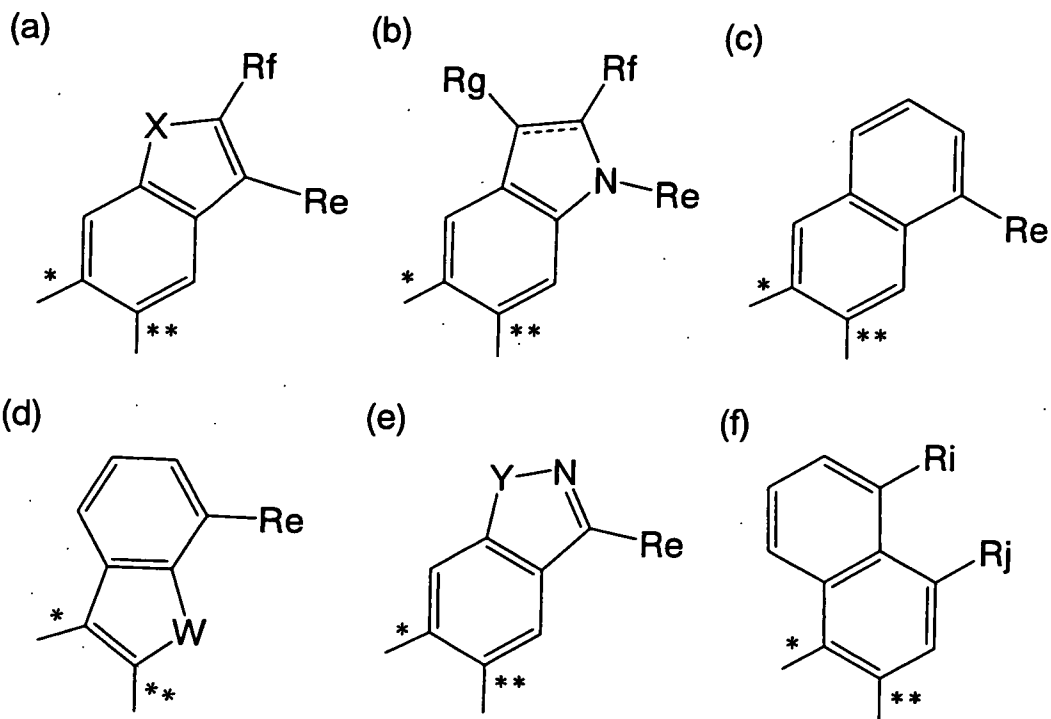
R_c 係分別獨立選自鹵素原子、羥基、氰基、硝基、羧基、C₁~C₆ 烷氧基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之芳氧基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳基、可被 1 以上之 R_d 所取代之雜芳氧基、胺基

、 $C_1 \sim C_6$ 烷基及二 ($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺基；

R_d 係分別獨立選自可被 1 以上之鹵素原子所取代之 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷基、鹵素原子、羥基、氰基、硝基、胺基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基胺基、及二 ($C_1 \sim C_6$ 烷基) 胺基；

環 Ar 係選自以下式 (a) ~ (f) 所示基；

[化 6]



在此 X 係 $N-R_h$ 、 O 或 S ；

R_e 係可被 1 以上 R_b 所取代之 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷基或可被 1 以上 R_b 所取代之 $C_5 \sim C_{12}$ 雜芳烷基；

R_f 與 R_g 係分別獨立選自氫原子、鹵素原子、及 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

W 係 S 、 O 或 $N-R_h$ ；

Y 係 $N-R_h$ 、 O 或 S ；

Rh 係氫原子或 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

Ri 及 Rj 係氫原子、可被 1 以上之 Rb 所取代之 $C_7 \sim C_{14}$ 芳烷基或可被 1 以上之 Rb 所取代之 $C_5 \sim C_{12}$ 雜芳烷基；

惟 Ri 或 Rj 之任一必須為氫原子；

除去 Ri 與 Rj 均為氫原子；

[化 7]

——

係表示單鍵結合或雙鍵結合、* 及 ** 係分別表示其結合位置]。

9. 一種醫藥組成物，其為含有如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之化合物或此等之藥理學上可被容許之鹽者。

10. 一種醫藥組成物，其特徵為可做為 Na^+ -葡萄糖同向共同運輸體之阻斷劑被使用，含有如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之化合物或此等之藥理學上可被容許之鹽者。

11. 一種醫藥組成物，其特徵為可做為糖尿病、高血糖症，糖尿病性合併症、或肥滿症之預防或治療所使用，含有如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之化合物或此等之藥理學上可被容許之鹽者。

12. 如申請專利範圍第 11 項之醫藥組成物，其中糖尿病為胰島素依賴性糖尿病（I 型糖尿病）或胰島素非依賴性糖尿病（II 型糖尿病）者。