



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103058972 A

(43) 申请公布日 2013. 04. 24

(21) 申请号 201310016846. X

(22) 申请日 2013. 01. 17

(71) 申请人 天津药物研究院

地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

(72) 发明人 赵桂龙 王玉丽 魏群超 徐为人

邹美香 汤立达

(51) Int. Cl.

C07D 309/10 (2006. 01)

C07D 405/06 (2006. 01)

A61K 31/35 (2006. 01)

A61K 31/4192 (2006. 01)

A61P 3/10 (2006. 01)

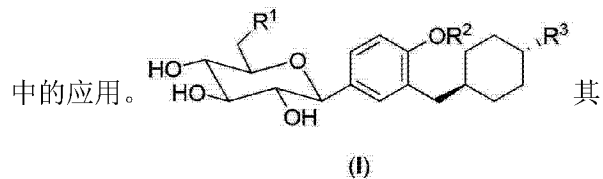
权利要求书3页 说明书20页

(54) 发明名称

一类含环己烷结构的苯基 C- 葡萄糖苷衍生物、其制备方法和用途

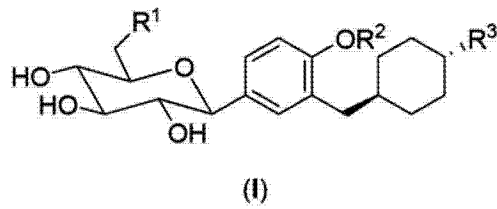
(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,具体涉及与糖尿病相关的药物领域,更具体而言,本发明涉及一类含环己烷结构的苯基 C- 葡萄糖苷结构的 2 型钠半乳糖转运子 (SGLT2) 抑制剂、其制备方法、及含有它们的药物组合物以及它们在制备糖尿病药物



中, R¹选自 H、F、Cl、Br、I、N₃、NH₂、SH、OPh、SPh 和羟甲基三氮唑, R²选自 C₁-C₅的烷基、CF₃和 OCHF₂, R³选自 C₁-C₅的烷基。

1. 具有通式 (I) 结构的化合物及其药学上可以接受的前药酯，



其中，

R^1 选自 H、F、Cl、Br、I、 N_3 、 NH_2 、SH、OPh、SPh 或羟甲基三氮唑；

R^2 选自 C_1-C_5 的烷基、 CF_3 或 $OCHF_2$ ；

R^3 选自 C_1-C_5 的烷基。

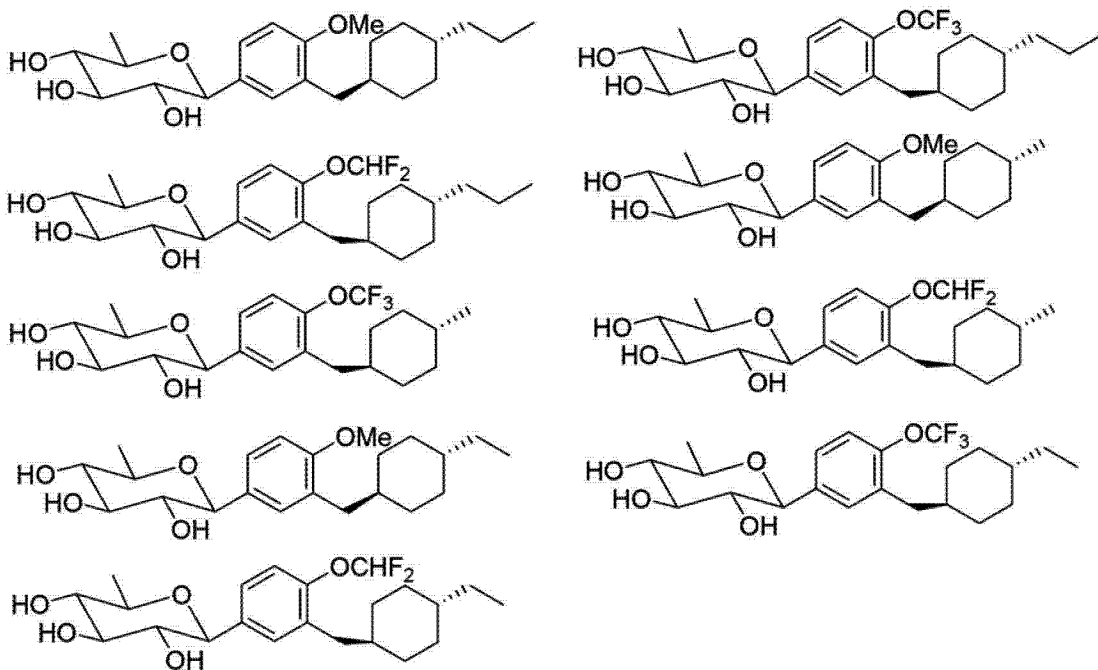
2. 根据权利要求 1 所述的具有通式 (I) 结构的化合物及其药学上可以接受的前药酯，其中，

R^1 选自 H、F、 N_3 、 NH_2 、SH、OPh 或 SPh；

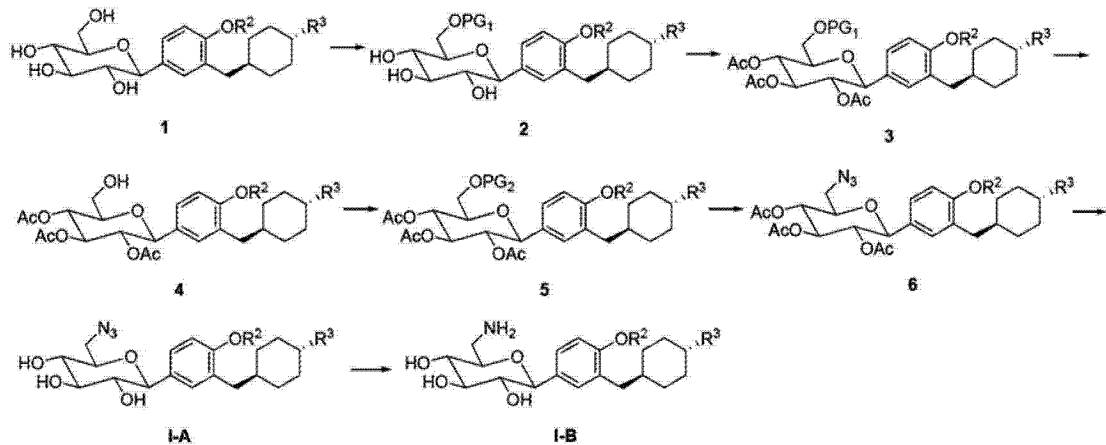
R^2 选自 C_1-C_3 的烷基、 CF_3 或 OCF_2 ；

R^3 选自 C_1-C_3 的烷基。

3. 根据权利要求 2 所述的具有通式 (I) 结构的化合物及其药学上可以接受的前药酯，选自下列化合物，

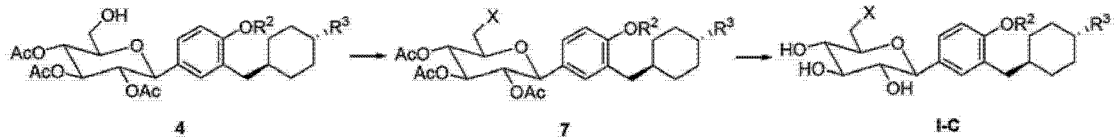


4. 合成权利要求 1-2 任一项所定义的具有通式 (I) 结构的化合物 I-A 和 I-B 的方法：



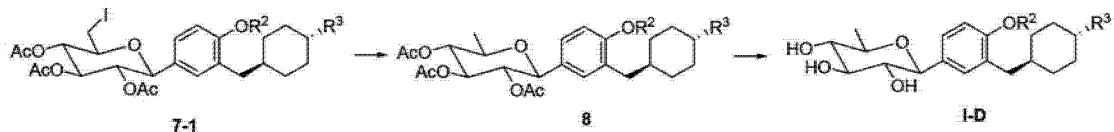
将化合物 1 羟基保护得到化合物 2, 其中 PG_1 选自 TBDMS、TBDPS 或 TIPS; 化合物 2 乙酰化转化为化合物 3, 所述乙酰化试剂选自乙酸酐或乙酰氯; 化合物 3 脱去保护基 PG_1 得到化合物 4, 所述脱去保护基试剂包括四正丁基氟化铵、氟化氢吡啶或乙酸; 化合物 4 转化为化合物 5, 其中 PG_2 选自甲磺酰基、三氟甲磺酰基或对甲苯磺酰基; 化合物 5 转化为化合物 6, 所用试剂为 NaN_3 ; 化合物 6 脱去乙酰基得到化合物 I-A, 所述脱去乙酰基条件选自: (1) $MeONa/MeOH$ 、(2) $NaOH/MeOH/H_2O$ 、(3) $NaOH/EtOH/H_2O$ 、(4) $KOH/MeOH/H_2O$ 、(5) $KOH/EtOH/H_2O$ 或 (6) $K_2CO_3/MeOH$; I-A 还原转化为 I-B, 所述还原条件选自: (1) $H_2, Pd/C$ 、(2) Zn/NH_4Cl 或 (3) PPh_3 ; 其中, R^2 和 R^3 的定义如权利要求 1 所述。

5. 合成权利要求 1-2 任一项所定义的具有通式 (I) 结构的化合物 I-C 的方法:



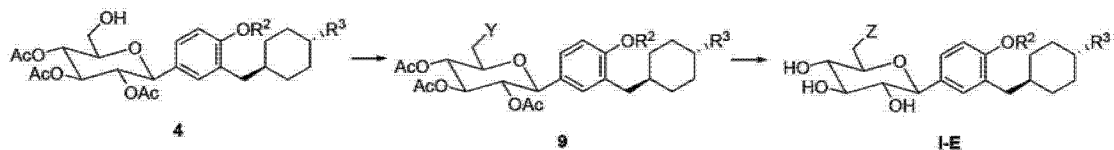
化合物 4 使用卤化试剂处理, 得到化合物 7, 其中 X 选自 F、Cl、Br 或 I, 所述卤化试剂选自 $DAST$ 、 PCl_3 、 PCl_5 、 PBr_3 、 PBr_5 或 I_2/PPh_3 /咪唑; 化合物 7 脱去乙酰基转化为化合物 I-C, 所用试剂为 $MeONa/MeOH$; 其中, R^2 和 R^3 的定义如权利要求 1 所述。

6. 合成权利要求 1-3 任一项所定义的具有通式 (I) 结构的化合物 I-D 的方法:



化合物 7-1 使用还原剂脱碘, 得到化合物 8, 所述还原剂选自: (1) $n-Bu_3SnH/AIBN$ 、(2) $H_2, Pd/C$ 或 (3) $H_2, Pd(OH)_2$; 化合物 8 脱去乙酰基得到化合物 I-D, 所用试剂选自: (1) $MeONa/MeOH$ 、(2) $NaOH/MeOH/H_2O$ 、(3) $NaOH/EtOH/H_2O$ 、(4) $KOH/MeOH/H_2O$ 、(5) $KOH/EtOH/H_2O$ 或 (6) $K_2CO_3/MeOH$; 其中, R^2 和 R^3 的定义如权利要求 1 所述。

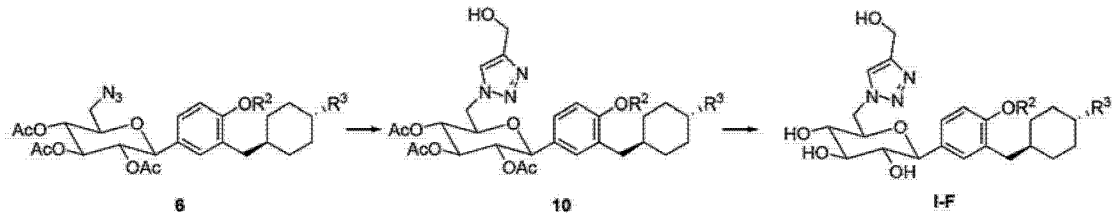
7. 合成权利要求 1-2 任一项所定义的具有通式 (I) 结构的化合物 I-E 的方法:



化合物 4 在 Mitsunobu 条件下与 $AcSH$ 、 $PhSH$ 或 $PhOH$ 反应, 得到化合物 9, 所述 Mitsunobu 的反应条件选自: (1) $PPh_3/DEAD/THF$ 或 (2) $PPh_3/DIAD/THF$, 其中 Y 选自 AcS 、 PhS

或 PhO ; 化合物 9 脱去乙酰基得到化合物 I-E, 所用条件选自 : (1) MeONa/MeOH、(2) NaOH/MeOH/H₂O、(3) NaOH/EtOH/H₂O、(4) KOH/MeOH/H₂O、(5) KOH/EtOH/H₂O 或 (6) K₂CO₃/MeOH, 其中 Z 选自 SH、PhS 或 PhO ; R² 和 R³ 的定义如权利要求 1 所述。

8. 合成权利要求 1-2 任一项所定义的具有通式 (I) 结构的化合物 I-F 的方法 :



化合物 6 与炔丙醇在 Cu(I) 催化下反应, 得到化合物 10 ; 化合物 10 脱去乙酰基得到化合物 I-F, 所用条件选自 : (1) MeONa/MeOH、(2) NaOH/MeOH/H₂O、(3) NaOH/EtOH/H₂O、(4) KOH/MeOH/H₂O、(5) KOH/EtOH/H₂O 或 (6) K₂CO₃/MeOH ; 其中, R² 和 R³ 的定义如权利要求 1 所述。

9. 权利要求 1-3 之一所定义的具有通式 (I) 结构的化合物及其药学上可以接受的前药酯在制备治疗糖尿病药物方面的应用。

10. 一种药物组合物, 含有权利要求 1-3 之一的通式 (I) 化合物及其药学上可以接受的前药酯, 以及适当的载体或赋形剂。

11. 权利要求 10 所述的药物组合物, 其中, 所述的组合物为固体口服制剂、液体口服制剂或注射剂。

12. 权利要求 11 所述的药物组合物, 所述固体口服制剂包括 : 分散片、肠溶片、咀嚼片、口崩片、胶囊、颗粒剂 ; 所述液体口服制剂为口服溶液剂 ; 所述注射剂制剂包括注射用水针、注射用冻干粉针、大输液、小输液。

一类含环己烷结构的苯基 C- 葡萄糖苷衍生物、其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及与糖尿病相关的药物领域,更具体而言,本发明涉及对糖尿病有治疗作用的含环己烷结构的苯基 C- 葡萄糖苷结构的 2 型钠葡萄糖共转运子 (SGLT2) 抑制剂及其制备方法,以及含有它们的药物组合物。

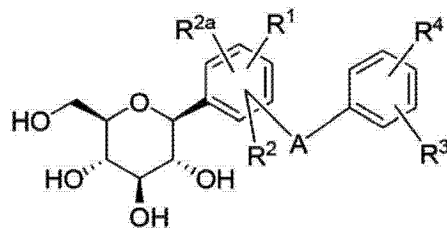
背景技术

[0002] 全球糖尿病患者目前大约有 1.7 亿左右,其中约绝大多数为 II 型(即非胰岛素依赖型)糖尿病患者。目前在临床使用的抗糖尿病药物主要有二甲双胍类、磺酰脲类、胰岛素类、噻唑烷二酮类、 α - 葡糖苷酶抑制剂类和二肽基肽酶 -IV 抑制剂类药物,这些药物具有良好的治疗效果,但长期治疗存在安全性问题,如:肝毒性,部分药物尚有体重增加等诸多问题。

[0003] 2 型钠葡萄糖共转运子 (SGLT2) 是近年来发现的治疗糖尿病的新靶点。SGLT2 主要分布在肾脏近端小管,其作用是吸收尿中的葡萄糖,并将其返回到血液中,因此抑制 SGLT2 的就能够降低血液中葡萄糖浓度,这个方法从以往不同的途径降低了血糖水平。当 SGLT2 功能受阻时,尿液中将分泌更多的葡萄糖,这将有助于糖尿病患者保持正确的血糖水平。由于 SGLT2 抑制剂不介入葡萄糖代谢,它可以作为血糖控制主流方法的补充手段。

[0004] 中国专利 CN200610093189.9 公开了下列结构的化合物作为 SGLT2 抑制剂:

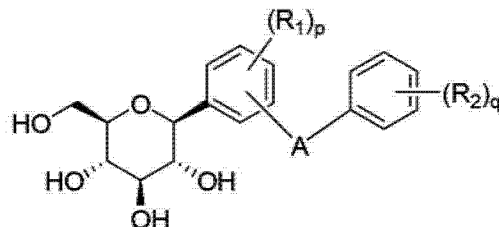
[0005]



[0006] 其中, A 为 O, S, NH, $(CH_2)_n$, $n=0-3$ 。

[0007] 中国专利 CN200380110040.1 公开了下列结构的化合物作为 SGLT2 抑制剂:

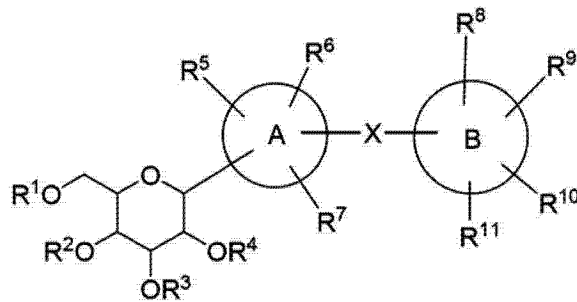
[0008]



[0009] 其中, A 为共价键, O, S, NH, $(CH_2)_n$, $n=1-3$ 。

[0010] 中国专利 CN200480006761.2 公开了下列结构的化合物作为 SGLT2 抑制剂:

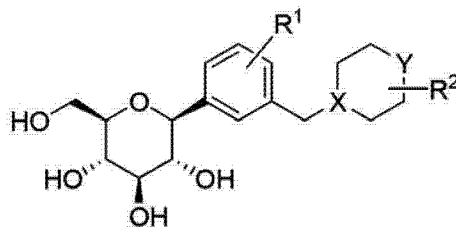
[0011]



[0012] 其中, X 为共价键或低级亚烷基。

[0013] CN102146066 公开了下列含饱和环的结构化合物作为 SGLT2 抑制剂:

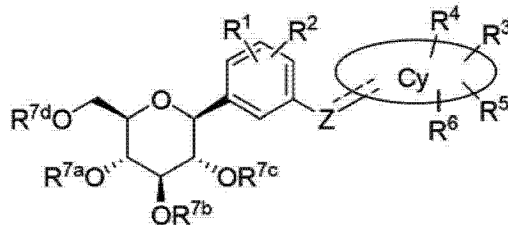
[0014]



[0015] 其中, R^1 、 R^2 独立选自 H, F, Cl, Br, I, OR^3 , SR^4 , OCF_3 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , C_1 - C_3 的烷基, 含 3-5 个碳原子的环烷基, 其中 R^3 和 R^4 独立选自 C_1 - C_3 的烷基, 上述烷基或者环烷基均可以被一个或多个 F、Cl 原子取代; X 和 Y 的定义选自如下几种情况: (1) X=Y= 碳原子; (2) X=Y= 氮原子; (3) X= 氮原子, Y= 氧原子; (4) X= 氮原子, Y= 碳原子。

[0016] US20060025349 公开了下列含饱和环结构的化合物作为 SGLT2 抑制剂:

[0017]



[0018] 其中, Cy 代表五元和六元的饱和和单不饱和环。

[0019] 本发明公开了一类含环己烷结构的苯基 C-葡萄糖苷类衍生物作为新型的 SGLT2 抑制剂, 这些化合物可用于制备治疗糖尿病特别是 2 型糖尿病的药物。

发明内容

[0020] 本发明的一个目的是克服现有技术的缺点和不足, 提供一种具有良好活性, 具有通式 I 的化合物及其药学上可以接受的前药酯。

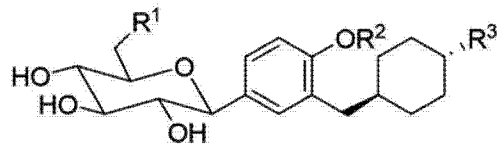
[0021] 本发明的另一个目的是提供制备具有通式 I 的化合物及其药学上可以接受的前药酯的方法。

[0022] 本发明的再一个目的是提供含有通式 I 的化合物及其药学上可以接受的前药酯作为有效成分, 以及一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药用组合物, 及其在治疗糖尿病方面的应用。

[0023] 现结合本发明的目的对本发明内容进行具体描述。

[0024] 本发明具有通式 (I) 的化合物具有下述结构式：

[0025]



(I)

[0026] 其中，

[0027] R¹ 选自 H、F、Cl、Br、I、N₃、NH₂、SH、OPh、SPh 和羟甲基三氮唑；

[0028] R² 选自 C₁-C₅ 的烷基、CF₃ 和 OCHF₂；

[0029] R³ 选自 C₁-C₅ 的烷基。

[0030] 优选以下通式 (I) 化合物，

[0031] 其中，

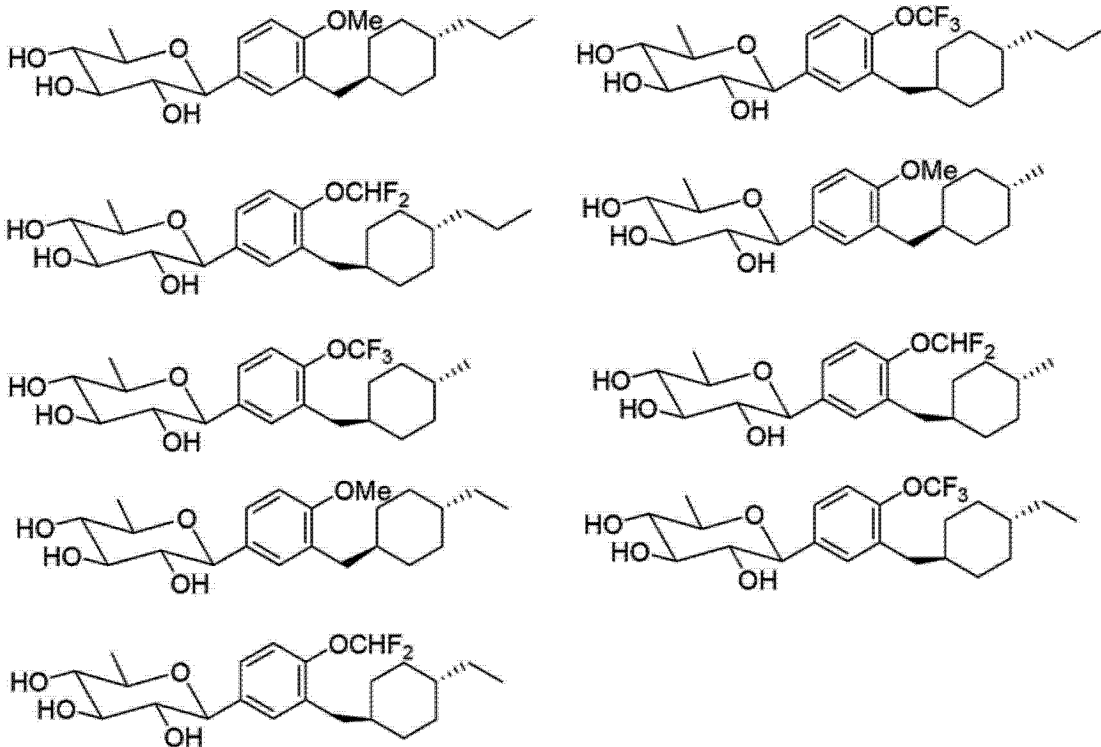
[0032] R¹ 选自 H、F、N₃、NH₂、SH、OPh 和 SPh；

[0033] R² 选自 C₁-C₃ 的烷基、CF₃ 和 OCF₂；

[0034] R³ 选自 C₁-C₃ 的烷基。

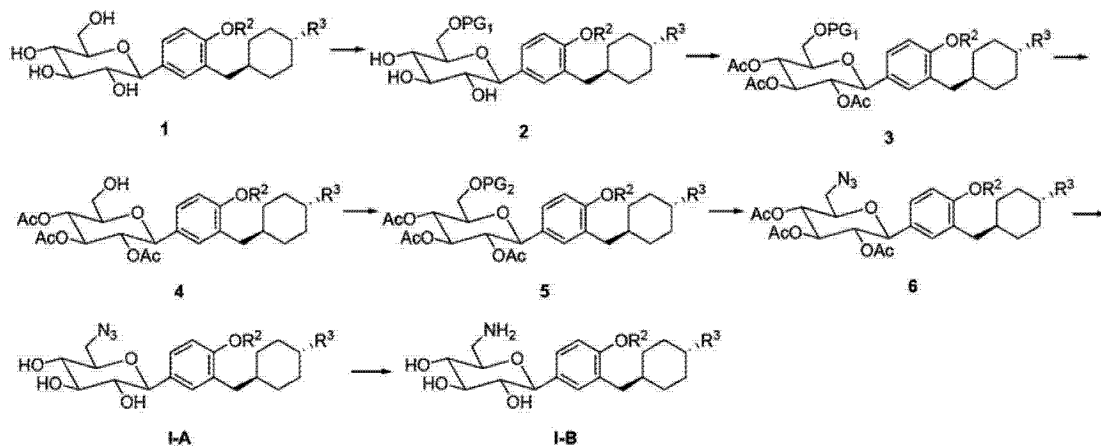
[0035] 更优选通式 (I) 的化合物具有以下结构，

[0036]



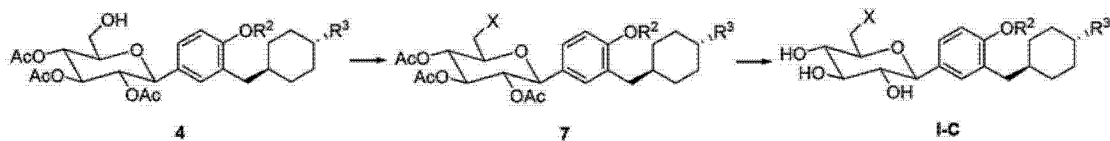
[0037] 本发明所述通式 (I) 化合物通过以下路线合成：

[0038]



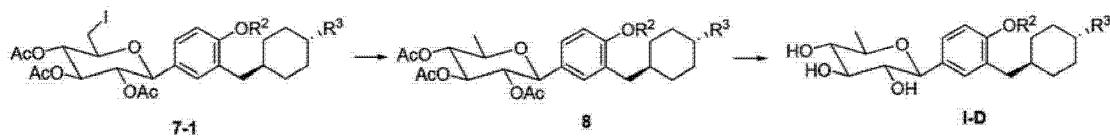
[0039] 化合物 1 用 TBDMSCl、TBDPSCl、TIPSCl 保护得到化合物 2, PG_1 选自 TBDMS (叔丁基二甲基硅基)、TBDPS (叔丁基二苯基硅基) 和 TIPS (三异丙基硅基); 化合物 2 乙酰化转化为化合物 3, 乙酰化试剂选自乙酸酐和乙酰氯; 化合物 3 脱去保护基 PG_1 得到化合物 4, 所用试剂包括四正丁基氟化铵、氟化氢吡啶和乙酸; 化合物 4 用甲磺酰氯、三氟甲磺酰氯和对甲苯磺酰氯转化为化合物 5, 其中 PG_2 选自甲磺酰基、三氟甲磺酰基和对甲苯磺酰基; 化合物 5 转化为化合物 6, 所用试剂为 NaN_3 ; 化合物 6 脱去乙酰基得到化合物 I-A, 所用试剂选自: (1) $MeONa/MeOH$ 、(2) $NaOH/MeOH/H_2O$ 、(3) $NaOH/EtOH/H_2O$ 、(4) $KOH/MeOH/H_2O$ 、(5) $KOH/EtOH/H_2O$ 和 (6) $K_2CO_3/MeOH$; I-A 还原转化为 I-B, 还原条件选自: (1) $H_2, Pd/C$ 、(2) Zn/NH_4Cl 和 (3) PPh_3 ; 其中, R^2 和 R^3 的定义如上所述, I-A 和 I-B 属于本发明所述具有通式 I 结构的化合物。

[0040]



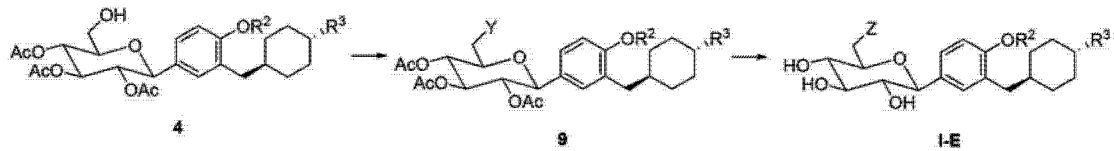
[0041] 化合物 4 使用卤化试剂处理, 得到化合物 7, 其中 X 选自 F、Cl、Br 和 I, 卤化试剂选自 DAST (二乙胺基三氟化硫)、 PCl_3 、 PCl_5 、 PBr_3 、 PBr_5 和 $I_2/PPh_3/$ 咪唑; 化合物 7 脱去乙酰基转化为化合物 I-C, 所用试剂为 $MeONa/MeOH$; 其中, R^2 和 R^3 的定义如上所述, I-C 属于本发明所述具有通式 I 结构的化合物。

[0042]



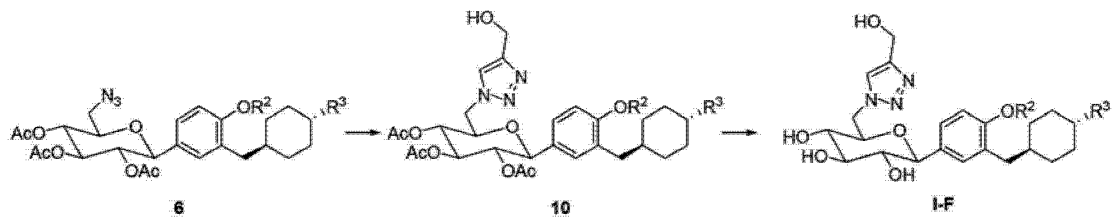
[0043] 化合物 7-1 (化合物 7 中的一类, 即 $X=I$) 使用还原剂脱碘, 得到化合物 8, 还原剂选自: (1) $n-Bu_3SnH/AIBN$ 、(2) $H_2, Pd/C$ 和 (3) $H_2, Pd(OH)_2$; 化合物 8 脱去乙酰基得到化合物 I-D, 所用试剂选自: (1) $MeONa/MeOH$ 、(2) $NaOH/MeOH/H_2O$ 、(3) $NaOH/EtOH/H_2O$ 、(4) $KOH/MeOH/H_2O$ 、(5) $KOH/EtOH/H_2O$ 和 (6) $K_2CO_3/MeOH$; 其中, R^2 和 R^3 的定义如上所述, I-D 属于本发明所述具有通式 I 结构的化合物。

[0044]



[0045] 化合物 4 在 Mitsunobu 条件下分别与 AcSH、PhSH 和 PhOH 反应, 得到化合物 9, Mitsunobu 的反应条件为 PPh_3 和 DEAD (偶氮二羧酸乙酯) 在 THF 中反应或者 PPh_3 和 DIAD (偶氮二羧酸二异丙基) 在 THF 中反应, 其中 Y 选自 AcS、PhS 和 PhO; 化合物 9 脱去乙酰基得到化合物 I-E, 所用条件选自: (1) MeONa/MeOH、(2) NaOH/MeOH/H₂O、(3) NaOH/EtOH/H₂O、(4) KOH/MeOH/H₂O、(5) KOH/EtOH/H₂O 和 (6) K_2CO_3 /MeOH, 其中 Z 选自 SH、PhS 和 PhO; 其中, R^2 和 R^3 的定义如上所述, I-E 属于本发明所述具有通式 I 结构的化合物。

[0046]



[0047] 化合物 6 与炔丙醇在 Cu(I) 催化下反应, 得到化合物 10; 化合物 10 脱去乙酰基得到化合物 I-F, 所用条件选自: (1) MeONa/MeOH、(2) NaOH/MeOH/H₂O、(3) NaOH/EtOH/H₂O、(4) KOH/MeOH/H₂O、(5) KOH/EtOH/H₂O 和 (6) K_2CO_3 /MeOH; 其中, R^2 和 R^3 的定义如上所述, I-F 属于本发明所述具有通式 I 结构的化合物。

[0048] 本发明所述式 I 化合物的药学上可接受的前药酯, 包括分子中的任意一个或多个羟基与乙酰基、特戊酰基、各种磷酰基、氨基甲酰基、烷氧甲酰基等形成的酯。

[0049] 本发明所述式 I 化合物, 可以与一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂共同制成药物组合物。该药物组合物可以制成固体口服制剂、液体口服制剂、注射剂等剂型。所述固体及液体口服制剂包括: 片剂、分散片、糖衣剂、颗粒剂、干粉剂、胶囊剂和溶液剂。所述的注射剂包括: 小针、大输液、冻干粉针等。

[0050] 本发明的组合物, 所述的药学或食品学上可接受辅料选自: 填充剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、泡腾剂、矫味剂、防腐剂、包衣材料、或其它赋形剂。

[0051] 本发明的组合物, 所述的药学或食品学上可接受辅料。填充剂为填充剂包括乳糖、蔗糖、糊精、淀粉、预胶化淀粉、甘露醇、山梨醇、磷酸氢钙、硫酸钙、碳酸钙、微晶纤维素的一种或几种的组合物; 所述的粘合剂包括蔗糖、淀粉、聚维酮、羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、甲基纤维素、聚乙二醇、药用乙醇、水的一种或几种的组合物; 所述的崩解剂包括淀粉、交联聚微酮、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、泡腾崩解剂的一种或几种的组合物。

[0052] 本发明所述通式 I 化合物具有 SGLT2 的抑制作用, 可作为有效成分用于制备糖尿病方面的治疗药物。本发明所述通式 I 化合物的活性是通过尿糖模型验证的。

[0053] 本发明的通式 I 化合物在相当宽的剂量范围内是有效的。例如每天服用的剂量约在 1mg-1000mg/人范围内, 分为一次或数次给药。实际服用本发明通式 I 化合物的剂量可由医生根据有关的情况来决定。这些情况包括: 被治疗者的身体状态、给药途径、年龄、体重、对药物的个体反应, 症状的严重程度等。

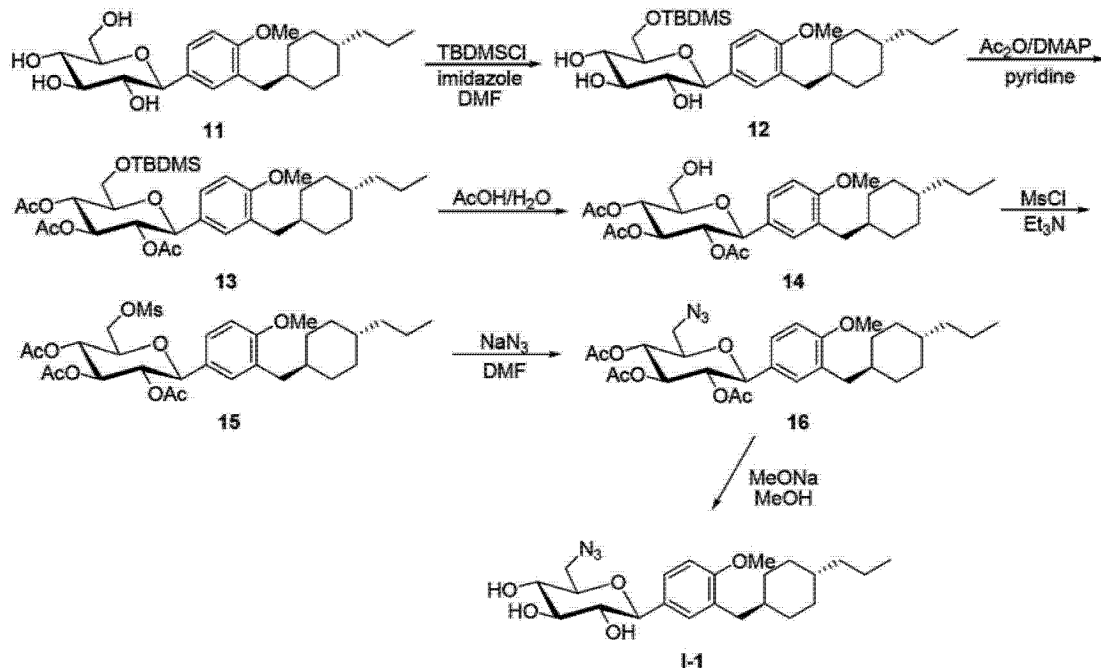
具体实施方式

[0054] 下面结合实施例对本发明作进一步的说明。需要说明的是,下述实施例仅是用于说明,而并非用于限制本发明。本领域技术人员根据本发明的教导所做出的各种变化均应在本申请权利要求所要求的保护范围之内。

[0055] 实施例 1

[0056] (1S)-6-叠氮-1,6-二脱氧-1-[4-甲氧基-3-(反式-4-正丙基环己基)甲基苯基]-D-葡萄糖(I-1)

[0057]



[0058] A.

[0059] 4.09g(10mmol) 化合物 11 和 2.72g(40mmol) 咪唑溶解到 30mL 干燥的 DMF 中,冰水浴冷却下搅拌,慢慢滴加 1.81g(12mmol) TBDMSCl(叔丁基二甲基氯化硅)溶于 2mL 干燥 DMF 制成的溶液。滴加完毕后,反应混合物在室温下搅拌 5 个小时。反应混合物倾倒入 200mL 冰水中,搅拌,用 50mL×3 萃取,合并萃取有机相,用食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂,滤液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂,得到的残余物柱层析纯化,得到纯品 12。白色泡沫状固体。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz), 7.06(dd, 1H, J=2.0Hz and 8.4Hz), 7.01(d, 1H, J=1.6Hz), 6.83(d, 1H, J=8.4Hz), 4.87-4.88(m, 2H), 4.64(d, 1H, J=6.0Hz), 3.90(d, 1H, J=9.2Hz), 3.84(d, 1H, J=11.2Hz), 3.73(s, 3H), 3.68(dd, 1H, J=3.8Hz and 11.4Hz), 3.20-3.24(m, 3H), 3.05-3.11(m, 1H), 2.37-2.40(m, 2H), 1.60-1.66(m, 4H), 1.39-1.41(m, 1H), 1.22-1.28(m, 2H), 1.06-1.17(m, 3H), 0.75-0.95(m, 17H), -0.01(s, 3H), -0.06(s, 3H)。¹³C NMR(DMSO-d₆, 100MHz), 156.47, 131.74, 129.46, 127.81, 126.45, 109.57, 81.06, 80.65, 78.50, 74.72, 69.78, 63.13, 55.24, 39.18, 38.13, 37.38, 36.84, 32.79, 32.66, 32.59, 25.78, 25.75, 19.38, 18.00, 14.16。

[0060] B.

[0061] 4.18g(8mmol) 化合物 12 溶于 30mL 吡啶中,冰水浴冷却下搅拌,慢慢滴加 15mL 醋

酸酐, 然后再加入 0.3g DMAP (4-二甲氨基吡啶)。反应混合物在室温下搅拌过夜, 而后倾倒入 200mL 冰水中, 搅拌, 用 50mL×3 萃取, 合并萃取有机相, 用食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物柱层析纯化, 得到纯品 13。白色泡沫状固体。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), 7.08 (dd, 1H, J=1.8 and 8.2Hz), 7.01 (d, 1H, J=1.6Hz), 6.87 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.28 (t, 1H, J=9.4Hz), 5.09 (t, 1H, J=9.8Hz), 4.87 (t, 1H, J=9.6Hz), 4.52 (d, 1H, J=9.6Hz), 3.79-3.81 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.69-3.72 (m, 1H), 3.63 (dd, 1H, J=4.2Hz and 11.8Hz), 2.32-2.44 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.63-1.66 (m, 2H), 1.53-1.56 (m, 2H), 1.39-1.41 (m, 1H), 1.22-1.28 (m, 2H), 1.08-1.11 (m, 3H), 0.77-0.91 (m, 19H), 0.00 (s, 3H), -0.06 (s, 3H)。¹³C NMR (DMSO-d₆, 100MHz), 169.61, 168.94, 168.35, 157.06, 129.14, 128.38, 128.18, 125.95, 109.97, 77.91, 77.15, 73.94, 72.51, 68.19, 61.71, 55.22, 39.14, 37.84, 37.21, 36.81, 32.62, 32.48, 25.64, 20.40, 20.29, 20.06, 19.38, 17.88, 14.16。

[0062] C.

[0063] 3.89g (6mmol) 化合物 13 溶于 30mL 90% 的醋酸水溶液中, 升温至 50℃, 搅拌 3 小时。反应化合物冷却后, 倾倒入 200mL 冰水中, 搅拌, 用 50mL×3 萃取, 合并萃取有机相, 用食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物柱层析纯化, 得到纯品 14。白色固体。熔点 116-117℃。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), 7.09-7.11 (m, 1H), 6.95 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.87 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.68 (d, 1H, J=6.0Hz), 5.06 (t, 1H, J=9.2Hz), 4.83 (t, 1H, J=9.8Hz), 4.43 (d, 1H, J=10.0Hz), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.68-3.84 (m, 4H), 3.52-3.58 (m, 1H), 2.38-2.39 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.63-1.65 (m, 2H), 1.53 (s, 2H), 1.35-1.40 (m, 1H), 1.21-1.30 (m, 2H), 1.08-1.19 (m, 3H), 0.82-0.94 (m, 7H)。¹³C NMR (DMSO-d₆, 400MHz), 170.19, 169.68, 168.40, 157.04, 129.58, 128.60, 128.00, 125.97, 110.21, 78.01, 77.35, 76.28, 72.72, 68.02, 63.54, 55.24, 39.16, 37.80, 37.18, 36.83, 32.61, 32.57, 32.53, 20.64, 20.57, 20.51, 20.08, 19.41, 14.18。

[0064] D.

[0065] 2.67g (5mmol) 化合物 14 和 2.53g (25mmol) 三乙胺溶解到 20mL 干燥的二氯甲烷中, 冰水浴冷却下搅拌, 慢慢滴加 0.69g (6mmol) 甲磺酰氯。滴加完毕后, 反应化合物在室温下搅拌 3 小时, 而后倾倒入 100mL 冰水中, 搅拌, 用 50mL×3 萃取, 合并萃取有机相, 用食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物柱层析纯化, 得到纯品 15。白色固体。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.33 (t, 1H, J=9.4Hz), 5.07 (t, 1H, J=9.8Hz), 5.03 (t, 1H, J=9.8Hz), 4.60 (d, 1H, J=9.6Hz), 4.27-4.29 (m, 2H), 4.12-4.14 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.38-2.40 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.64 (s, 2H), 1.50-1.56 (m, 2H), 1.41 (s, 1H), 1.23-1.28 (m, 2H), 1.08-1.11 (m, 3H), 0.78-0.91 (m, 7H)。¹³C NMR (DMSO-d₆, 100MHz), 169.58, 169.32, 168.28, 157.23, 129.64, 128.19, 127.85, 126.15, 110.28, 78.04, 74.18, 73.56, 72.04, 68.38, 68.13, 55.25, 39.16, 37.72, 37.19, 36.81, 32.59, 20.45, 20.25, 20.01, 19.40, 14.18。

[0066] E.

[0067] 1.84g (3mmol) 化合物 15 和 1.95g (30mmol) NaN₃ 溶于 10mL 干燥的 DMF 中, 在 100℃

加热 5 小时。反应化合物稍冷后, 倾倒入 100mL 冰水中, 搅拌, 用 50mL×3 萃取, 合并萃取有机相, 用食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物柱层析纯化, 得到纯品 16。白色固体。熔点 132-134℃。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), 7.13(dd, 1H, J=2.0Hz and 8.4Hz), 7.14(d, 1H, J=2.0Hz), 6.88(d, 1H, J=8.4Hz), 5.31(t, 1H, J=9.4Hz), 5.04(t, 1H, J=9.6Hz), 4.95(t, 1H, J=9.6Hz), 4.61(d, 1H, J=9.6Hz), 4.01-4.05(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.52(dd, 1H, J=2.4Hz and 13.6Hz), 3.28-3.33(m, 1H), 2.37-2.40(m, 2H), 2.00(s, 3H), 1.92(s, 3H), 1.74(s, 3H), 1.63(s, 2H), 1.54(s, 2H), 1.39-1.41(m, 1H), 1.22-1.28(m, 2H), 1.08-1.11(m, 3H), 0.80-0.94(m, 7H)。¹³C NMR (DMSO-d₆, 100MHz), 169.56, 169.28, 168.31, 157.14, 129.30, 128.18, 128.03, 125.76, 110.18, 77.85, 75.60, 73.53, 72.32, 68.97, 55.23, 50.19, 39.16, 37.71, 37.23, 36.82, 32.60, 32.53, 20.42, 20.25, 20.04, 19.40, 14.18。IR(KBr), 2107(s), 2096(s), 1747(s), 1612(w), 1504(s), 1373(s), 1251(s), 1230(s)。

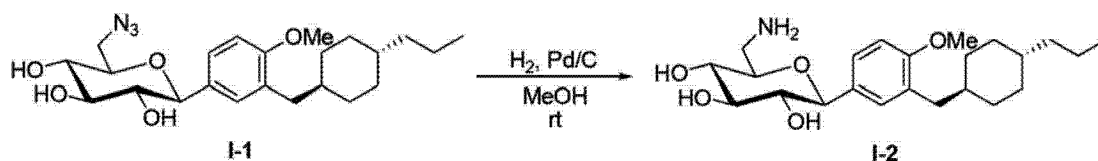
[0068] F.

[0069] 0.2g 金属钠加入到 10mL 无水甲醇中, 室温下搅拌, 直到所有钠完全溶解。加入 0.56g (1mmol) 化合物 16, 室温下继续搅拌 3 小时。加入强酸性阳离子交换树脂 2g, 继续搅拌过夜。抽滤除去树脂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 残余物在油泵上干燥, 得到产物 I-1。白色泡沫状固体。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), 7.10(dd, 1H, J=2.0Hz and 8.4Hz), 7.02(d, 1H, J=2.0Hz), 6.85(d, 1H, J=8.4Hz), 5.15(d, 1H, J=4.8Hz), 4.97(d, 1H, J=4.8Hz), 4.76(d, 1H, J=5.6Hz), 4.01(d, 1H, J=9.6Hz), 3.73(s, 3H), 3.52(dd, 1H, J=2.0Hz and 13.2Hz), 3.42-3.44(m, 1H), 3.21-3.37(m, 3H), 3.11-3.13(m, 1H), 2.38-2.39(m, 2H), 1.59-1.66(m, 4H), 1.40(bs, 1H), 1.23-1.28(m, 2H), 1.08-1.11(m, 3H), 0.74-0.92(m, 7H)。¹³C NMR (DMSO-d₆, 100MHz), 156.57, 131.36, 129.56, 127.84, 126.09, 109.79, 94.81, 81.08, 78.76, 78.06, 74.69, 70.70, 55.29, 51.21, 39.20, 37.97, 37.43, 36.85, 32.66, 19.42, 14.20。

[0070] 实施例 2

[0071] (1S)-6-氨基-1,6-二脱氧-1-[4-甲氧基-3-(反式-4-正丙基环己基)甲基苯基]-D-葡萄糖 (I-2)

[0072]



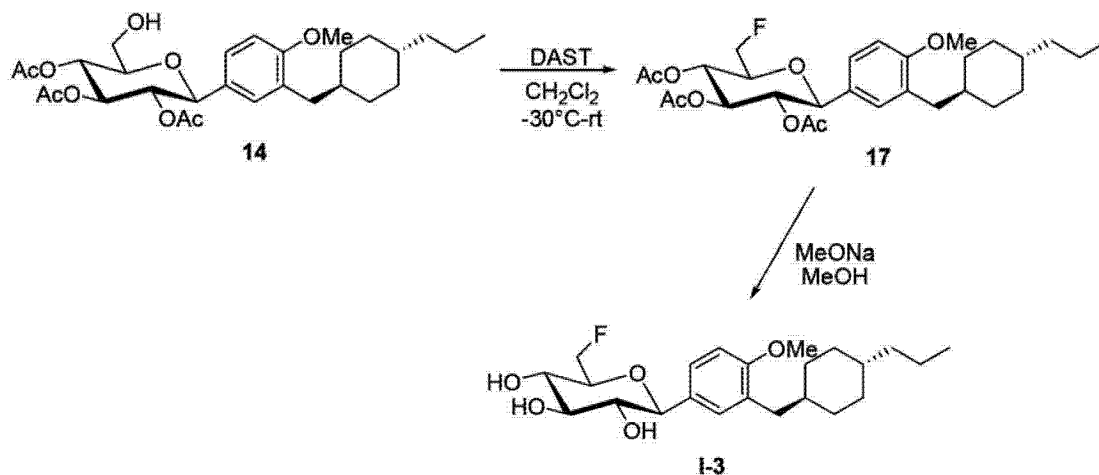
[0073] 0.43g (1mmol) 化合物 I-1 溶于 5mL 甲醇中, 加入 0.1g 10% Pd/C, 搅拌,

[0074] 在室温室压下加氢过夜。抽滤除去催化剂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 残余物在油泵上干燥, 得到产品 I-2。白色泡沫状固体, ESI-MS, m/z=430 ([M+Na]⁺)。

[0075] 实施例 3

[0076] (1S)-6-氟-1,6-二脱氧-1-[4-甲氧基-3-(反式-4-正丙基环己基)甲基苯基]-D-葡萄糖 (I-3)

[0077]



[0078] A.

[0079] 2.67g (5mmol) 化合物 14 溶于 30mL 干燥的二氯甲烷中, 搅拌, 冷却到 -30°C 。用注射器慢慢滴加 1.61g (10mmol) DAST。滴加完毕后, 反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 用 100mL 二氯甲烷稀释, 用冷食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物柱层析纯化, 得到纯品 17。白色固体。ESI-MS, $m/z=559$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)。

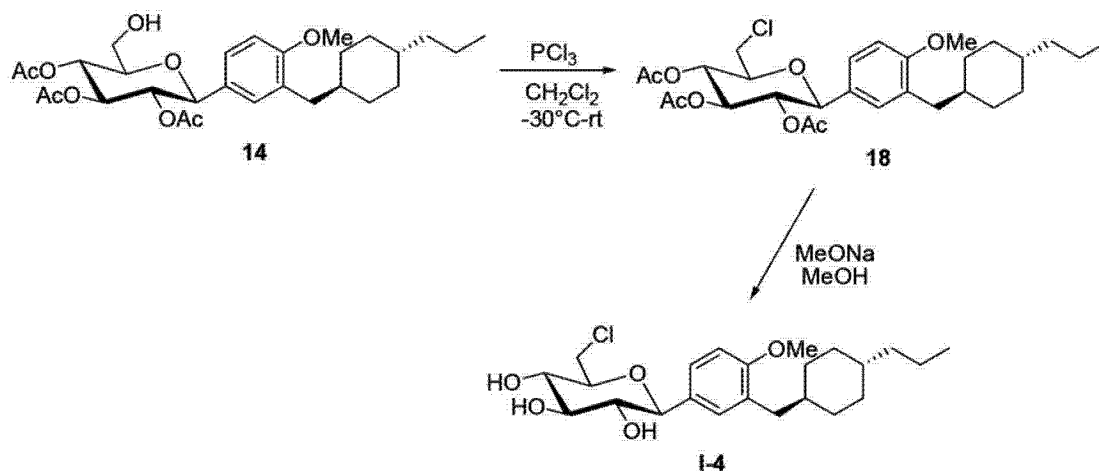
[0080] B.

[0081] 0.2g 金属钠加入到 10mL 无水甲醇中, 室温下搅拌, 直到所有钠完全溶解。加入 0.54g (1mmol) 化合物 17, 室温下继续搅拌 3 小时。加入强酸性阳离子交换树脂 2g, 继续搅拌过夜。抽滤除去树脂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 残余物在油泵上干燥, 得到产物 I-3。白色泡沫状固体。ESI-MS, $m/z=433$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)。

[0082] 实施例 4

[0083] (1S)-6-氯-1,6-二脱氧-1-[4-甲氧基-3-(反式-4-正丙基环己基)甲基苯基]-D-葡萄糖 (I-4)

[0084]

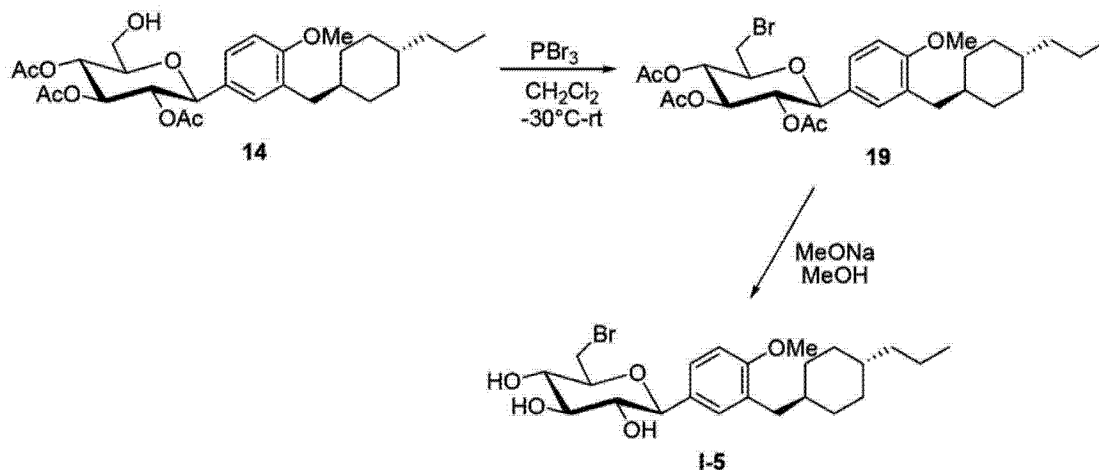


[0085] 按照实施例 3 的步骤, 以 PCl_3 代替 DAST, 得到化合物 I-4。白色泡沫状固体, ESI-MS, $m/z=449$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)。

[0086] 实施例 5

[0087] (1S)-6-溴-1,6-二脱氧-1-[4-甲氧基-3-(反式-4-正丙基环己基)甲基苯基]-D-葡萄糖 (I-5)

[0088]

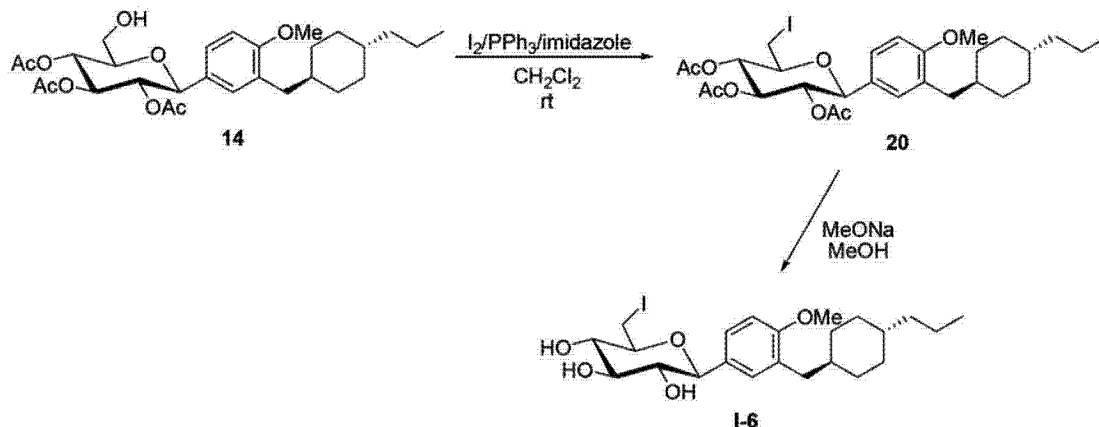


[0089] 按照实施例 3 的步骤,以 PBr_3 代替 DAST,得到化合物 I-5。白色固体,ESI-MS,熔点 $160\text{--}161^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR(DMSO-d_6 , 400MHz), 7.12-7.15(m, 1H), 6.99(s, 1H), 6.90(d, 1H, $J=8.4$ Hz), 5.33(t, 1H, $J=9.4$ Hz), 5.02(t, 1H, $J=9.6$ Hz), 4.97(t, 1H, $J=9.6$ Hz), 4.62(d, 1H, $J=9.6$ Hz), 4.04-4.07(m, 1H), 3.70-3.74(m, 4H), 5.53(dd, 1H, $J=5.6$ Hz and 11.2Hz), 2.39-2.40(m, 2H), 2.03(s, 3H), 1.91(s, 3H), 1.72(s, 3H), 1.64(s, 2H), 1.52-1.57(s, 2H), 1.41(s, 1H), 1.23-1.28(m, 2H), 1.08-1.12(m, 3H), 0.80-0.95(m, 7H)。 ^{13}C NMR(DMSO-d_6 , 100MHz), 169.54, 169.22, 168.29, 157.19, 129.54, 128.11, 128.04, 125.96, 110.32, 77.68, 75.01, 73.43, 72.22, 70.30, 55.25, 39.15, 37.71, 37.16, 36.81, 32.93, 32.60, 32.56, 32.51, 20.47, 20.24, 20.01, 19.40, 14.17。

[0090] 实施例 6

[0091] (1S)-6-碘-1,6-二脱氧-1-[4-甲氧基-3-(反式-4-正丙基环己基)甲基苯基]-D-葡萄糖 (I-6)

[0092]



[0093] A.

[0094] 2.54g(10mmol) 碘溶于 30mL 干燥的二氯甲烷中,冰水浴冷却下搅拌,慢慢加入 2.62g(10mmol) 三苯基膦,该温度下继续搅拌半小时。再慢慢加入 2.72g(40mmol) 咪唑,继续搅拌半小时。加入 2.67g(5mmol) 化合物 14,室温下搅拌 5 小时。用 100mL 二氯甲烷稀释,用冷食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂,滤液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂,得到的残余物柱层析纯化,得到纯品 20。白色固体。熔点 $161\text{--}163^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR(DMSO-d_6 , 400M

H), 7.14(dd, 1H, J=2.0Hz and 8.4Hz), 7.00(d, 1H, J=2.4Hz), 6.90(d, 1H, J=8.8Hz), 5.34(t, 1H, J=9.6Hz), 4.90-4.96(m, 2H), 4.63(d, 1H, J=9.6Hz), 3.74(s, 1H), 3.67-3.72(m, 1H), 3.49(dd, 1H, J=2.8Hz and 11.2Hz), 3.25(dd, 1H, J=6.0Hz and 11.2Hz), 2.39-2.41(m, 2H), 2.03(s, 3H), 1.91(s, 3H), 1.73(s, 3H), 1.63-1.65(m, 2H), 1.53-1.57(m, 2H), 1.39-1.41(m, 1H), 1.21-1.28(m, 2H), 1.07-1.12(m, 3H), 0.84-0.95(m, 7H)。¹³C NMR(DMSO-d₆, 100MHz), 169.54, 169.22, 168.34, 157.17, 129.50, 128.15, 128.10, 125.89, 110.32, 77.50, 74.54, 73.18, 72.36, 71.85, 55.26, 39.16, 37.68, 37.19, 36.82, 32.62, 32.57, 20.49, 20.25, 20.04, 19.41, 14.19, 7.03。

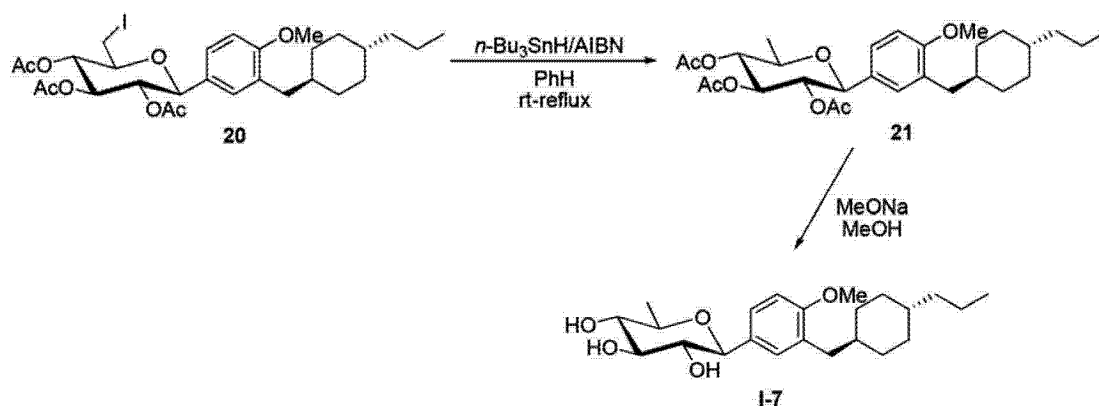
[0095] B.

[0096] 0.2g 金属钠加入到 10mL 无水甲醇中, 室温下搅拌, 直到所有钠完全溶解。加入 0.64g(1mmol) 化合物 20, 室温下继续搅拌 3 小时。加入强酸性阳离子交换树脂 2g, 继续搅拌过夜。抽滤除去树脂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 残余物在油泵上干燥, 得到产物 I-6。白色泡沫状固体。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz), 7.11(dd, 1H, J=2.0Hz and 8.4Hz), 7.02(d, 1H, J=2.0Hz), 6.87(d, 1H, J=8.4Hz), 5.16(bs, 1H), 4.78(bs, 2H), 4.04(d, 1H, J=9.2Hz), 3.74(s, 3H), 3.52(dd, 1H, J=2.6Hz and 10.6Hz), 3.39(dd, 1H, J=5.2Hz and 10.4Hz), 3.31(t, 1H, J=8.8Hz), 3.08-3.15(m, 2H), 2.95-2.99(m, 1H), 2.34-2.46(m, 2H), 1.64-1.67(m, 4H), 1.41(s, 1H), 1.21-1.30(m, 2H), 1.07-1.12(m, 3H), 0.83-0.97(m, 7H)。¹³C NMR(DMSO-d₆, 100MHz), 156.61, 131.54, 129.93, 127.73, 126.09, 109.90, 80.70, 77.54, 77.32, 74.71, 73.63, 55.31, 39.20, 37.94, 37.38, 36.85, 32.70, 19.42, 14.20, 10.61。

[0097] 实施例 7

[0098] (1S)-1,6-二脱氧-1-[4-甲氧基-3-(反式-4-正丙基环己基)甲基苯基]-D-葡萄糖(I-7)

[0099]



[0100] A.

[0101] 3.22g(5mmol) 化合物 20、2.91g(10mmol) n-Bu₃SnH 和 0.82g(5mmol) AIBN(偶氮二异丁腈) 溶解到 30mL 干燥的苯中, 在氮气气氛中室温下搅拌 3 小时, 而后升温回流 3 小时。反应混合物冷却后以 200mL 二氯甲烷稀释, 用冷食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物柱层析纯化, 得到纯品 21。白色泡沫状固体。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz), 7.13(dd, 1H, J=2.0Hz and 8.4Hz), 6.98(d, 1H, J=2.0Hz), 6.87(d, 1H, J=8.4Hz), 5.24(t, 1H, J=9.6Hz), 4.99(t, 1H, J=9.6Hz), 4.81(t, 1H, J=9.6Hz), 4.

48(d, 1H, J=10.0Hz), 3.81(dd, 1H, J=6.4Hz and 9.6Hz), 3.73(s, 3H), 2.38-2.40(m, 2H), 2.03(s, 3H), 1.92(s, 3H), 1.70(s, 3H), 1.64-1.66(m, 2H), 1.51-1.57(m, 2H), 1.38-1.45(m, 1H), 1.23-1.28(m, 3H), 1.08-1.12(m, 6H), 0.76-0.91(m, 8H)。

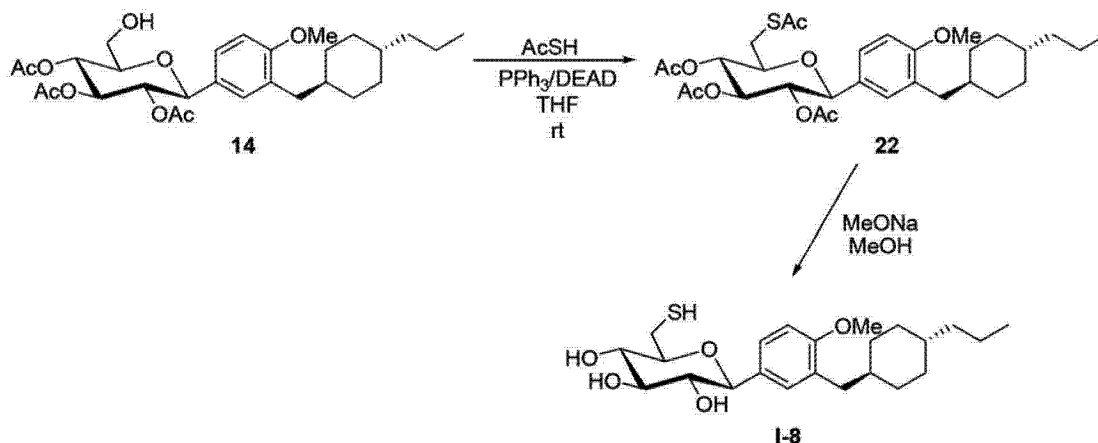
[0102] B.

[0103] 0.2g 金属钠加入到 10mL 无水甲醇中, 室温下搅拌, 直到所有钠完全溶解。加入 0.52g(1mmol) 化合物 21, 室温下继续搅拌 3 小时。加入强酸性阳离子交换树脂 2g, 继续搅拌过夜。抽滤除去树脂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 残余物在油泵上干燥, 得到产物 I-7。白色泡沫状固体。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz), 7.07(dd, 1H, J=2.0Hz and 8.4Hz), 6.97(d, 1H, J=2.0Hz), 6.84(d, 1H, J=8.4Hz), 4.91(d, 1H, J=5.6Hz), 4.84(d, 1H, J=4.4Hz), 4.62(d, 1H, J=5.2Hz), 3.91(d, 1H, J=9.2Hz), 3.73(s, 3H), 3.12-3.28(m, 3H), 2.89-2.94(m, 1H), 2.44(dd, 1H, J=6.8Hz and 12.8Hz), 2.35(dd, 1H, J=7.2Hz and 12.8Hz), 1.59-1.67(m, 4H), 1.39(s, 1H), 1.23-1.29(m, 3H), 1.07-1.15(m, 5H), 0.88-0.96(m, 7H)。¹³C NMR(DMSO-d₆, 100MHz), 156.54, 131.81, 129.98, 127.77, 126.25, 109.89, 81.21, 78.20, 75.64, 74.77, 55.30, 39.19, 38.09, 37.40, 36.85, 32.71, 32.67, 32.61, 19.42, 18.24, 14.19。

[0104] 实施例 8

[0105] (1S)-1,6-二脱氧-1-[4-甲氧基-3-(反式-4-正丙基环己基)甲基苯基]-6-巯基-D-葡萄糖(I-8)

[0106]



[0107] A.

[0108] 2.62g(1mmol) 三苯基膦溶解到 20mL 干燥的 THF 中, 冰水浴冷却下搅拌, 慢慢加入 1.74g(1mmol)DEAD, 继续搅拌半小时。而后慢慢加入 0.76g(1mmol)AcSH, 继续搅拌半小时。最后加入 3.21g(6mmol) 化合物 14, 反应混合物室温下搅拌过夜。反应化合物倾倒入 100mL 冰水中, 搅拌, 用 50mL×3 萃取, 合并萃取有机相, 用食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂, 得到的残余物柱层析纯化, 得到纯品 22。白色固体。熔点 116-117℃。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz), 7.09(dd, 1H, J=2.0Hz and 8.4Hz), 6.95(d, 1H, J=2.0Hz), 6.88(d, 1H, J=8.8Hz), 5.28(t, 1H, J=9.6Hz), 4.91-5.00(m, 2H), 4.54(d, 1H, J=9.6Hz), 3.94-3.98(m, 1H), 3.19(dd, 1H, J=3.0Hz and 14.2Hz), 3.03(dd, 1H, J=6.4Hz and 14.4Hz), 2.38-2.40(d, 2H, J=6.8Hz), 2.31(s, 3H), 2.03(s, 3H), 1.91(s, 3H), 1.64(s, 2H), 1.51-1.57(m, 2H), 1.40(s, 1H), 1.18-1.28(m, 3H), 1.03-1.12(m, 3H), 0.75-0.94(m, 6H)。¹³C NMR(DMSO-d₆, 400MHz), 194.26, 169.53, 169.29, 168.28, 157.16, 129.43, 128.12, 128.07, 12

5. 87, 110. 27, 77. 86, 75. 22, 73. 43, 72. 29, 70. 47, 55. 24, 39. 16, 37. 73, 37. 17, 36. 83, 32. 62, 32. 56, 32. 53, 30. 27, 29. 67, 20. 40, 20. 24, 20. 01, 19. 41, 14. 17。

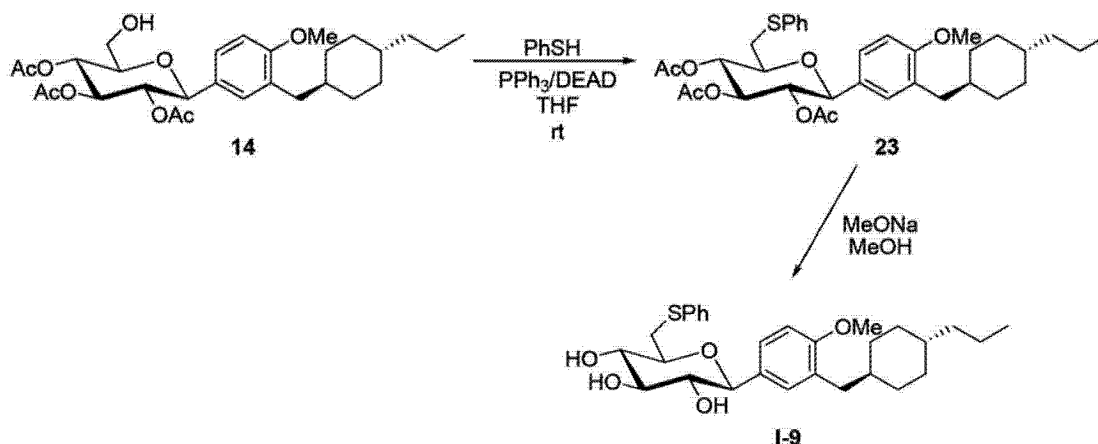
[0109] B.

[0110] 0. 2g 金属钠加入到 10mL 无水甲醇中, 室温下搅拌, 直到所有钠完全溶解。加入 0. 59g(1mmol) 化合物 22, 室温下继续搅拌 3 小时。加入强酸性阳离子交换树脂 2g, 继续搅拌过夜。抽滤除去树脂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 残余物在油泵上干燥, 得到产物 I-8。白色泡沫状固体。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz), 7. 10(dd, 1H, J=1. 8Hz and 8. 2Hz), 7. 00(d, 1H, J=1. 6Hz), 6. 86(d, 1H, J=7. 6Hz), 5. 06(d, 1H, J=5. 2Hz), 4. 92(d, 1H, J=4. 0Hz), 4. 70(d, 1H, J=6. 0Hz), 3. 96(d, 1H, J=9. 6Hz), 3. 11-3. 29(m, 4H), 2. 85-2. 91(m, 1H), 2. 56-2. 63(m, 1H), 2. 34-2. 47(m, 2H), 2. 00(t, 1H, J=7. 6Hz), 1. 61-1. 67(m, 4H), 1. 38-1. 42(m, 1H), 1. 21-1. 30(m, 2H), 1. 07-1. 18(m, 3H), 0. 76-0. 98(m, 7H)。¹³C NMR(DMSO-d₆, 100MHz), 156. 61, 131. 58, 129. 96, 127. 77, 126. 15, 109. 93, 81. 02, 79. 79, 78. 01, 74. 66, 72. 02, 55. 31, 39. 19, 38. 00, 37. 38, 36. 85, 32. 69, 26. 13, 19. 42, 14. 20。

[0111] 实施例 9

[0112] (1S)-1, 6-二脱氧-6-苯硫基-1-[4-甲氧基-3-(反式-4-正丙基环己基)甲基苯基]-D-葡萄糖(I-9)

[0113]

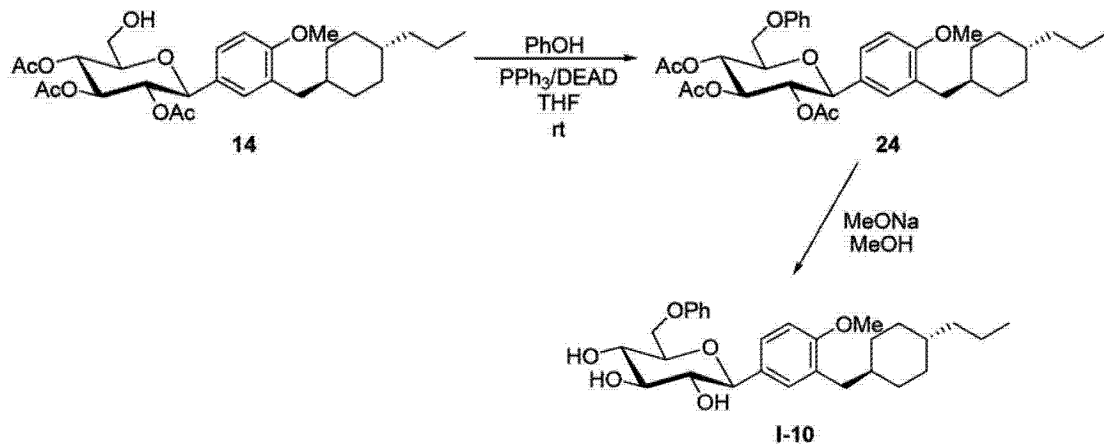


[0114] 使用实施例 8 的方法, 用 PhSH 代替 AcSH, 得到产物 I-9。白色泡沫状固体。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz), 7. 31(d, 2H, J=7. 6Hz), 7. 25(t, 2H, J=7. 6Hz), 7. 13(t, 1H, J=7. 2Hz), 7. 05(dd, 1H, J=1. 6Hz and 8. 4Hz), 6. 97(d, 1H, J=1. 6Hz), 6. 84(d, 1H, J=8. 4Hz), 5. 21(d, 1H, J=4. 4Hz), 4. 96(s, 1H), 4. 72(d, 1H, J=5. 6Hz), 3. 95(d, 1H, J=9. 6Hz), 3. 73(s, 3H), 3. 42-3. 45(m, 2H), 3. 22-3. 24(m, 2H), 3. 11-3. 17(m, 1H), 3. 02(dd, 1H, J=8. 0Hz and 14. 0Hz), 2. 44(dd, 1H, J=6. 8Hz and 12. 8Hz), 2. 33(dd, 1H, J=7. 0Hz and 13. 0Hz), 1. 60-1. 67(m, 4H), 1. 39(s, 1H), 1. 21-1. 30(m, 3H), 1. 07-1. 12(m, 3H), 0. 81-0. 96(6H)。¹³C NMR(DMSO-d₆, 100MHz), 156. 58, 137. 46, 131. 47, 129. 81, 128. 78, 127. 75, 127. 53, 126. 15, 125. 13, 109. 84, 81. 19, 78. 86, 78. 05, 74. 67, 72. 89, 55. 30, 39. 19, 38. 01, 37. 37, 36. 84, 35. 12, 32. 72, 32. 67, 19. 42, 14. 20。

[0115] 实施例 10

[0116] (1S)-1-脱氧-6-0-苯基-1-[4-甲氧基-3-(反式-4-正丙基环己基)甲基苯基]-D-葡萄糖(I-10)

[0117]

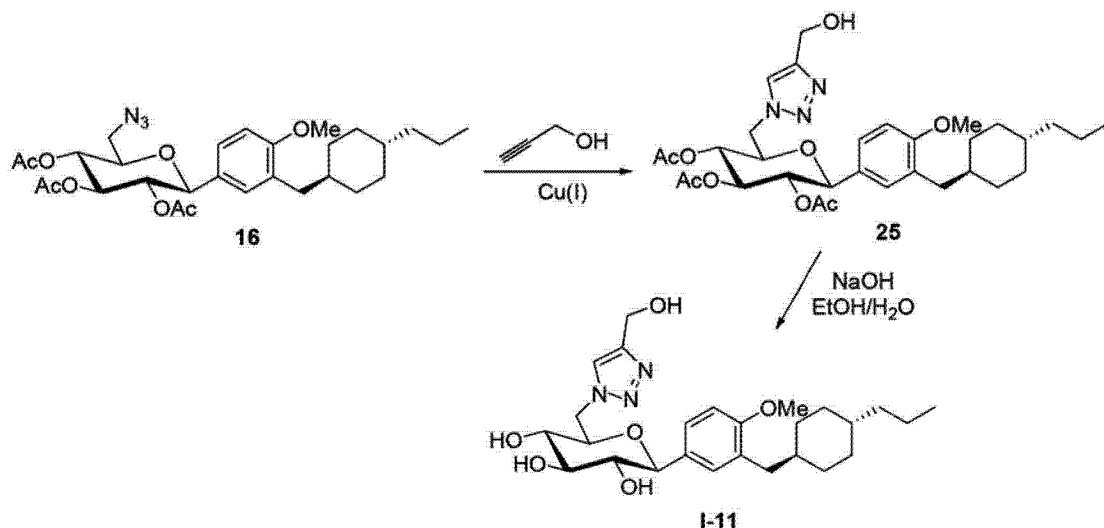


[0118] 使用实施例 8 的方法,用 PhOH 代替 AcSH,得到产物 I-10。白色泡沫状固体。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H, J=2.0Hz and 8.4Hz), 6.98 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.84-6.93 (m, 4H), 5.18 (d, 1H, J=4.8Hz), 4.98 (d, 1H, J=4.0Hz), 4.72 (d, 1H, J=5.6Hz), 4.25 (d, 1H, J=10.0Hz), 3.98-4.04 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.27-3.32 (m, 3H), 3.15-3.21 (m, 1H), 2.44 (dd, 1H, J=6.8Hz and 12.8Hz), 2.34 (dd, 1H, J=7.0Hz and 13.0Hz), 1.59-1.66 (m, 4H), 1.39 (s, 1H), 1.21-1.28 (m, 2H), 1.06-1.11 (m, 3H), 0.78-0.96 (m, 7H)。¹³C NMR (DMSO-d₆, 100MHz), 158.69, 156.63, 131.51, 129.96, 129.35, 127.83, 126.27, 120.40, 114.47, 109.91, 81.13, 78.57, 78.32, 74.54, 70.34, 68.22, 55.31, 39.18, 38.06, 37.36, 36.83, 32.71, 32.65, 19.41, 14.19。

[0119] 实施例 11

[0120] (1S)-1,6-二脱氧-6-(4-羟甲基-1,2,3-三唑-1-基)-1-[4-甲氧基-3-(反式-4-正丙基环己基)甲基苯基]-D-葡萄糖 (I-11)

[0121]



[0122] A.

[0123] 5.60g (10mmol) 化合物 16 和 0.56g (10mmol) 炔丙醇溶于 30mL DMF 中,

[0124] 室温下搅拌。滴加 10 滴由 1mL 0.5M 的 CuSO₄ 和 1mL 0.5M 的抗坏血酸混合物组成的 Cu(I) 溶液。滴加完毕后,反应化合物在室温下继续搅拌过夜。反应化合物倾倒入 100mL 冰水中,搅拌,用 50mL×3 萃取,合并萃取有机相,用食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤除

去干燥剂,滤液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂,得到的残余物柱层析纯化,得到纯品 25。白色固体。熔点:178-180℃。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz), 7.76(s, 1H), 7.10(dd, 1H, J=1.8Hz and 8.2Hz), 6.96(d, 1H, J=2.0Hz), 6.87(d, 1H, J=8.4Hz), 5.32(t, 1H, J=9.4Hz), 5.12(t, 1H, J=5.6Hz), 4.87-4.95(m, 2H), 4.46-4.62(m, 4H), 4.21-4.29(m, 2H), 3.73(s, 3H), 2.37-2.40(m, 2H), 2.04(s, 3H), 1.90(s, 3H), 1.72(s, 3H), 1.63-1.65(m, 2H), 1.50-1.56(m, 2H), 1.36-1.39(m, 1H), 1.23-1.28(m, 3H), 1.08-1.12(m, 3H), 0.75-0.92(m, 6H)。

[0125] B.

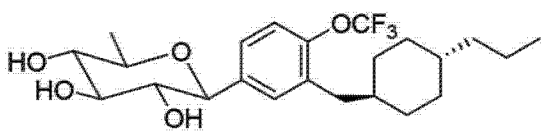
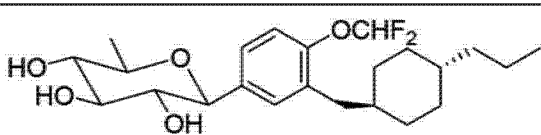
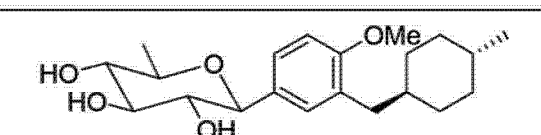
[0126] 3.08g(5mmol) 化合物 25 溶解到 20mL 乙醇中,室温下搅拌,加入 5mL50% 的 NaOH 溶液,升温回流半小时。反应化合物冷却后倾倒入 100mL 冰水中,浓盐酸调节到 pH=5,用 50mL×3 萃取,合并萃取有机相,用食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂,滤液在旋转蒸发仪上蒸去溶剂,得到的残余物柱层析纯化,得到纯品 I-11。白色泡沫状固体。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz), 7.71(s, 1H), 7.04-7.07(m, 1H), 6.95(s, 1H), 6.84(d, 1H, J=8.4Hz), 5.34(d, 1H, J=5.2Hz), 5.09(t, 1H, J=5.6Hz), 5.02(d, 1H, J=4.8Hz), 4.77(d, 1H, J=6.0Hz), 4.69(d, 1H, J=12.0Hz), 4.45-4.46(m, 2H), 4.46(d, 2H, J=5.6Hz), 3.95(d, 1H, J=9.6Hz), 3.73(s, 3H), 3.59-3.62(m, 1H), 3.03-3.09(m, 2H), 1.58-1.67(m, 4H), 1.39(s, 1H), 1.23-1.29(m, 2H), 1.09-1.12(m, 3H), 0.76-0.93(m, 7H)。

[0127] 实施例 12-19

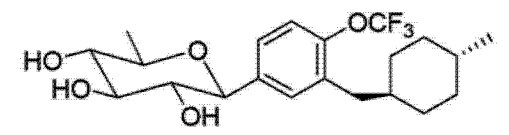
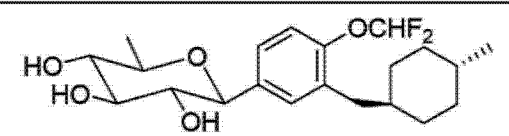
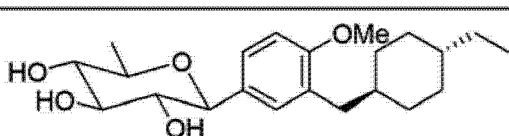
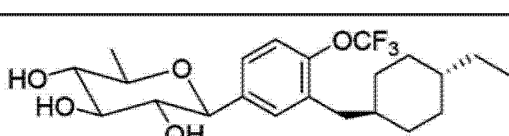
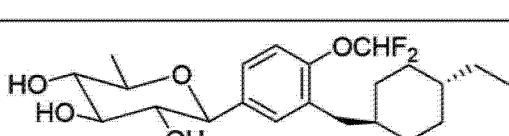
[0128] 参照实施例 1 和 6-7 的操作步骤,制备了下列化合物。

[0129] 表 1 实施例 12-19 化合物

[0130]

实施例	结构	ESI-MS
12		447 ([M+H] ⁺)
13		429 ([M+H] ⁺)
14		365 ([M+H] ⁺)

[0131]

15		419 ([M+H] ⁺)
16		401 ([M+H] ⁺)
17		379 ([M+H] ⁺)
18		433 ([M+H] ⁺)
19		415 ([M+H] ⁺)

[0132] 实施例 20

[0133]

	用量/片
实施例 1 样品	10 mg
微晶纤维素	80 mg
预胶化淀粉	70 mg
聚乙烯吡咯烷酮	6 mg
羧甲基淀粉钠盐	5 mg
硬脂酸镁	2 mg
滑石粉	2 mg

[0134] 将活性成分、预胶化淀粉和微晶纤维素过筛,充分混合,加入聚乙烯吡咯烷酮溶液,混合,制软材,过筛,制湿颗粒,于 50-60℃干燥,将羧甲基淀粉钠盐,硬脂酸镁和滑石粉预先过筛,然后加入到上述的颗粒中压片。

[0135] 实施例 21

[0136]

	用量/片
实施例 2 样品	10 mg
微晶纤维素	80 mg
预胶化淀粉	70 mg
聚乙烯吡咯烷酮	6 mg
羧甲基淀粉钠盐	5 mg
硬脂酸镁	2 mg
滑石粉	2 mg

[0137] 将活性成分、预胶化淀粉和微晶纤维素过筛,充分混合,加入聚乙烯吡咯烷酮溶液,混合,制软材,过筛,制湿颗粒,于 50-60℃干燥,将羧甲基淀粉钠盐,硬脂酸镁和滑石粉预先过筛,然后加入到上述的颗粒中压片。

[0138] 实施例 22

[0139]

	用量/粒
实施例 3 样品	10 mg
微晶纤维素	30 mg
预胶化淀粉	20 mg
聚乙烯吡咯烷酮	3 mg
硬脂酸镁	2 mg
滑石粉	1 mg

[0140] 将活性成分、预胶化淀粉和微晶纤维素过筛,充分混合,加入聚乙烯吡咯烷酮溶液,混合,制软材,过筛,制湿颗粒,于 50-60℃干燥,将硬脂酸镁和滑石粉预先过筛,然后加入到上述的颗粒中,装胶囊,即得。

[0141] 实施例 23

[0142]

用量/粒

[0143]

实施例 4 样品	10 mg
微晶纤维素	30 mg
预胶化淀粉	20 mg
聚乙烯吡咯烷酮	3 mg
硬脂酸镁	2 mg
滑石粉	1 mg

[0144] 将活性成分、预胶化淀粉和微晶纤维素过筛,充分混合,加入聚乙烯吡咯烷酮溶液,混合,制软材,过筛,制湿颗粒,于 50-60℃干燥,将硬脂酸镁和滑石粉预先过筛,然后加入到上述的颗粒中,装胶囊,即得。

[0145] 实施例 24

[0146]

	用量/50mL
实施例 5 样品	10 mg
柠檬酸	100 mg
NaOH	适量(调 pH 4.0-5.0)
蒸馏水	50 mL

[0147] 在蒸馏水中,先加入蒸馏水和柠檬酸,搅拌溶解和后,再加入样品,微热使溶解,调 pH 值为 4.0-5.0,加 0.2 克活性炭,室温下搅拌 20 分钟,过滤,滤液,中控测定溶液浓度,按每安瓶 5 毫升分装,高温灭菌 30 分钟,即得注射液。

[0148] 实施例 25

[0149]

	用量/50mL
实施例 6 样品	10 mg
柠檬酸	100 mg
NaOH	适量(调 pH 4.0-5.0)
蒸馏水	50 mL

[0150] 在蒸馏水中,先加入蒸馏水和柠檬酸,搅拌溶解和后,再加入样品,微热使溶解,调 pH 值为 4.0-5.0,加 0.2 克活性炭,室温下搅拌 20 分钟,过滤,滤液,中控测定溶液浓度,按每安瓶 5 毫升分装,高温灭菌 30 分钟,即得注射液。

[0151] 实施例 26

[0152]

实施例 7 样品	3.0g
泊洛沙姆	1.0g
氢氧化钠	0.2g
枸橼酸	QS
甘露醇	26.0g
乳糖	23.0g
注射用水	100ml

[0153] 制备工艺:取注射用水 80ml,加主药、甘露醇、乳糖、泊洛沙姆搅拌使溶解后,加 1mol/L 的枸橼酸调节 PH 至 7.0-9.0,补加水至 100ml。加入 0.5g 活性炭,在 30℃下搅拌 20 分钟,脱炭,采用微孔滤膜过滤除菌,滤液按每支 1ml 进行分装,预冻 2 小时后,冷冻下减压干燥 12 小时,至样品温度到室温后,再干燥 5 小时,制得白色疏松块状物,封口即得。

[0154] 实施例 27

[0155]

颗粒剂	100 袋
实施例 8 样品	30.0g
乳糖	55.0g
甘露醇	14.0g
阿司巴甜	0.05g
香精	0.05g
2%羟丙甲纤维素(纯水配制)	QS

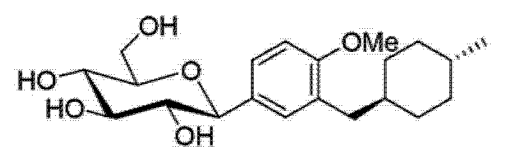
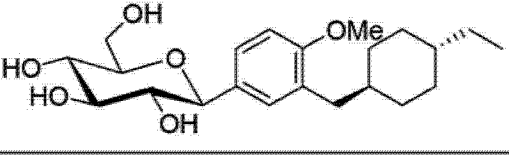
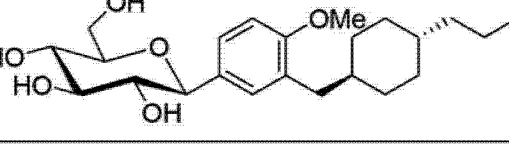
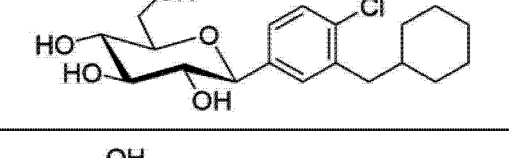
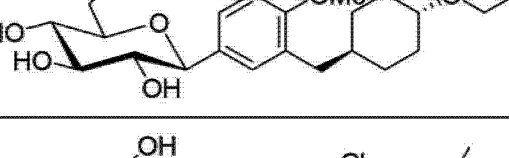
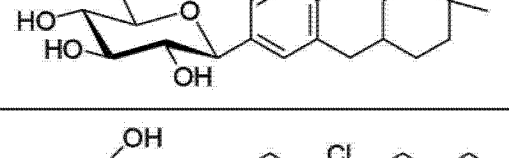
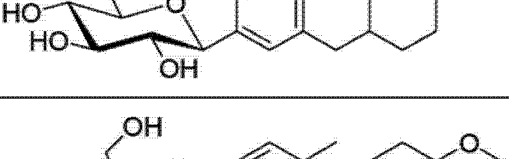
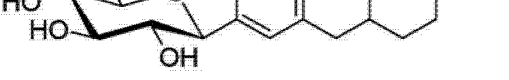
[0156] 制备工艺:将主药与辅料分别过 100 目筛,充分混合,然后称取处方量辅料与主药充分混合。再加入粘合剂制软材,14 目筛制粒,55℃干燥,12 目筛整粒,测定袋重包装。

[0157] 实施例 28

[0158] 正常 SD 大鼠高脂高糖喂养一个月后,用链佐霉素小剂量多次腹腔注射造模(2 型糖尿病模型),测定造模前后血糖含量。造模成功后将造模大鼠按照 24 小时尿糖量和体重随机分组(8 只/组),分别为一组空白组(给予等体积 0.5%CMC 钠溶液)和若干待测化合物组(10mg/kg)。各组大鼠实验前禁食 16 小时。灌胃给予实验大鼠待测化合物 0.5h 后,再灌胃给予葡萄糖(2g/kg)。收集给药后 0-12h 时间段的尿液,用葡萄糖氧化酶法测定该时间段的尿糖值(结果见下表 2)。

[0159] 表 2 葡萄糖氧化酶法测定 0-12h 时间段的尿糖值

[0160]

化合物	尿糖排出量 (mg/200g 大鼠体重)	化合物	尿糖排出量 (mg/200g 大鼠体重)
	521	I-1	650
	546	I-2	632
	604	I-3	712
	532	I-4	674
	543	I-5	734
	438	I-6	679
	502	I-7	789
	493	I-8	743

[0161]

[0162] 从上述结果可以看出,本发明公开的化合物具有比表中左边一栏所示的对比化合物具有更好的诱导尿糖作用。