



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102149280 B

(45)授权公告日 2017.05.24

(21)申请号 200980135856.7

(22)申请日 2009.07.15

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 102149280 A

(43)申请公布日 2011.08.10

(30)优先权数据

61/134,968 2008.07.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2011.03.14

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/050710 2009.07.15

(87)PCT国际申请的公布数据

W02010/009243 EN 2010.01.21

(73)专利权人 泰拉科斯有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 布赖恩·西德 吕彬华

雅克·Y·罗贝热 陈元伟 彭坤

董佳家 许百华 杜计燕 张丽丽

唐新星 徐鸽 冯焱 胥敏

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司 11240

代理人 李丙林 张英

(51)Int.Cl.

A01N 43/04(2006.01)

(56)对比文件

WO 2006/108842 A1, 2006.10.19, 全文.

US 2007/0275907 A1, 2007.11.29, 全文.

审查员 杨琳琳

权利要求书2页 说明书146页 附图11页

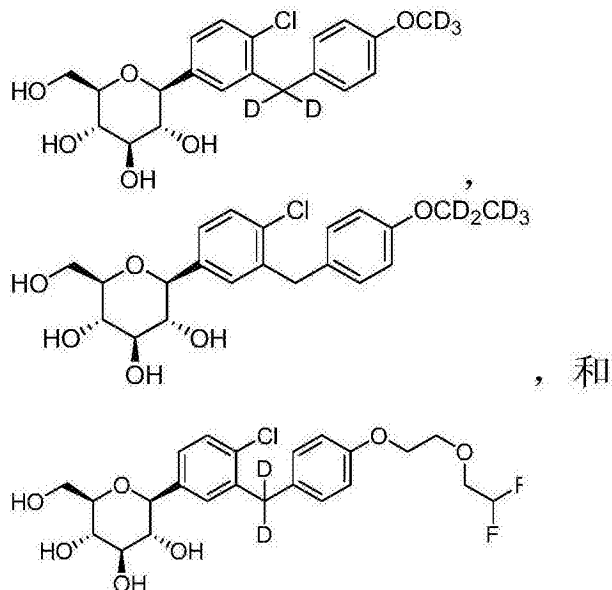
(54)发明名称

氟化苄基苯衍生物及其使用方法

(57)摘要

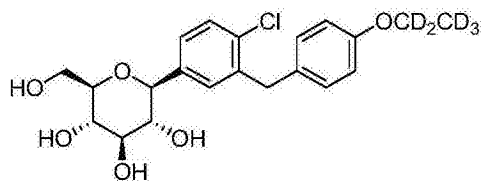
本发明提供了对钠依赖性的葡萄糖协同转运蛋白SGLT具有抑制作用的化合物。本发明也提供了药物组合物、制备该化合物的方法、合成中间体,以及独立地或与其它治疗剂组合使用所述化合物用于治疗受SGLT抑制作用影响的疾病和病症的方法。

1. 一种组合物, 含有选自以下化合物组成的组的化合物:

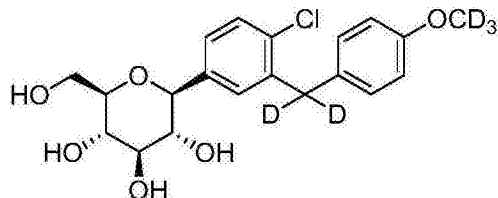


其中所述组合物具有的氘同位素富集系数对于所述化合物为至少5。

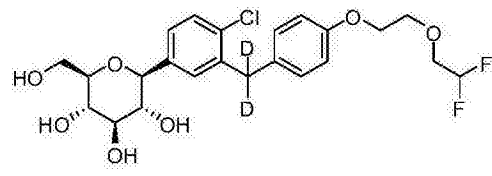
2. 根据权利要求1所述的组合物, 其中, 所述化合物是:



3. 根据权利要求1所述的组合物, 其中, 所述化合物是:



4. 根据权利要求1所述的组合物, 其中, 所述化合物是:



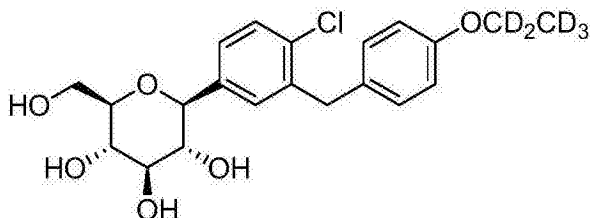
5. 根据权利要求1所述的组合物, 其中, 所述氘同位素富集系数对于所述化合物为至少500、1000、或3000。

6. 根据权利要求1~5中任一项所述的组合物, 其中, 所述组合物进一步含有药用载体, 并且其中所述结构式的化合物以有效量存在。

7. 根据权利要求6所述的组合物, 其中, 所述组合物配制成用于非立即释放。

8. 根据权利要求7所述的组合物, 其中, 所述组合物进一步配制成用于口服或非肠道给药、或作为储药制剂。

9. 根据权利要求7所述的组合物,其中,所述组合物进一步配制成用于系统性给药。
10. 根据权利要求7所述的组合物,其中,所述组合物进一步配制成用于口腔给药。
11. 根据权利要求1~5中任一项所述的组合物在制备用于治疗或预防受钠依赖性的葡萄糖转运蛋白抑制作用影响的疾病的药物中的用途。
12. 根据权利要求11所述的用途,其中,受所述钠依赖性的葡萄糖转运蛋白的抑制作用影响的所述疾病为:I型糖尿病、II型糖尿病、高血糖症、糖尿病并发症、胰岛素抵抗、代谢综合征、高胰岛素血症、高血压、高尿酸血症、肥胖症、水肿、脂肪代谢异常、慢性心力衰竭、或动脉粥样硬化。
13. 根据权利要求12所述的用途,其中,受所述钠依赖性的葡萄糖转运蛋白的抑制作用影响的所述疾病为:I型糖尿病或II型糖尿病。
14. 根据权利要求11所述的用途,其中,所述药物用于与第二治疗剂结合使用。
15. 根据权利要求14所述的用途,其中,所述第二治疗剂为:抗糖尿病药剂、降脂/调脂药剂、用于治疗糖尿病并发症的药剂、抗肥胖症药剂、抗高血压药剂、抗高尿酸血症药剂、用于治疗慢性心力衰竭的药剂、或用于治疗动脉粥样硬化的药剂。
16. 根据权利要求11所述的用途,其中,所述化合物是:



17. 根据权利要求6所述的组合物在制备用于治疗或预防受钠依赖性的葡萄糖转运蛋白抑制作用影响的疾病的药物中的用途。
18. 根据权利要求17所述的用途,其中,受所述钠依赖性的葡萄糖转运蛋白的抑制作用影响的所述疾病为:I型糖尿病、II型糖尿病、高血糖症、糖尿病并发症、胰岛素抵抗、代谢综合征、高胰岛素血症、高血压、高尿酸血症、肥胖症、水肿、脂肪代谢异常、慢性心力衰竭、或动脉粥样硬化。
19. 根据权利要求18所述的用途,其中,受所述钠依赖性的葡萄糖转运蛋白的抑制作用影响的所述疾病为:I型糖尿病或II型糖尿病。
20. 根据权利要求17所述的用途,其中,所述药物用于与第二治疗剂结合使用。
21. 根据权利要求20所述的用途,其中,所述第二治疗剂为:抗糖尿病药剂、降脂/调脂药剂、用于治疗糖尿病并发症的药剂、抗肥胖症药剂、抗高血压药剂、抗高尿酸血症药剂、用于治疗慢性心力衰竭的药剂、或用于治疗动脉粥样硬化的药剂。

氘化苄基苯衍生物及其使用方法

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请要求享有2008年7月15日提交的美国临时申请No. 61/134,968的优先权,其结合于本文中作为参考。

技术领域

[0003] 本发明提供了包含对钠依赖性的葡萄糖协同转运蛋白SGLT具有抑制作用的化合物的组合物。本发明也提供了药物组合物,以及独立地或与其它治疗剂组合使用该化合物用于治疗受SGLT抑制作用影响的疾病和病症的方法。

背景技术

[0004] 根据世界卫生组织,全世界约1亿5千万人患有糖尿病。糖尿病的两种主要形式是I型糖尿病,其中胰腺不能生产胰岛素,和II型糖尿病,其中身体不能正确响应生产的胰岛素(胰岛素抵抗)。II型糖尿病占有所有糖尿病病例的90%,是迄今为止最常见的。在两种类型的糖尿病中,胰岛素作用或对胰岛素正确响应缺失,导致血糖水平升高(高血糖症)。与糖尿病相关的严重并发症包括视网膜病(导致视觉受损或失明),心血管疾病,肾病,神经病,溃疡和糖尿病足疾病。

[0005] 患有I型糖尿病的个体目前需要胰岛素疗法。尽管在许多病例中,II型糖尿病能够采用膳食和运动进行控制,但是也经常需要药物干预。尽管当前患有II型糖尿病的患者约三分之一都需要胰岛素,但是除了胰岛素之外,当前抗糖尿病疗法包括双胍(这种药物降低肝脏中葡萄糖的生产并提高对胰岛素的敏感性),磺酰脲类(sulfonylureas)和氯茴苯酸类(meglitinides)(其刺激胰岛素产生), α -糖苷酶抑制剂(其减缓淀粉吸收和葡萄糖产生),以及噻唑烷二酮(其提高胰岛素敏感性)。这些药物经常联合使用,而甚至有时可能不能提供充分的血糖控制或可能产生有害副作用。这种副作用包括乳酸性中毒(双胍)、低血糖症(磺酰脲类)、以及水肿和体重增加(噻唑烷二酮)。

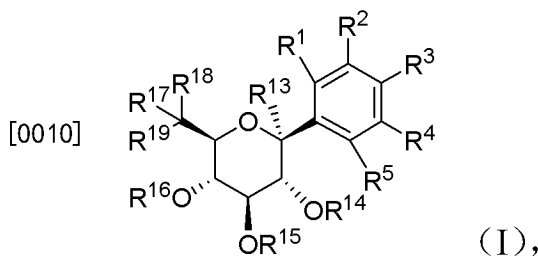
[0006] 对于糖尿病和相关功能紊乱中的治疗干预的一个前景看好的目标是肾的葡萄糖转运系统。细胞葡萄糖转运是通过易化(“被动”)葡萄糖转运蛋白(GLUT)钠依赖性的(“主动”)葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)。SGLT1主要发现于小肠刷状缘,而SGLT2主要位于肾近端小管,并据报道主要负责大多数肾再摄取葡萄糖。近来研究间接表明,肾SGLT的抑制作用可能是一种通过提高尿中排泄的葡萄糖量而治疗高血糖症的有用方法(Arakawa et al., Br J Pharmacol 132:578-86,2001;Oku et al., Diabetes 48:1794-1800,1999)。这种治疗方法的潜力进一步通过近期发现,即在家族性肾性糖尿病,表现为正常血糖水平下尿性葡萄糖排泄的表现良性综合症以及正常肾功能紊乱缺乏或其它疾病的病例中出现SGLT2基因突变(Santer et al., J Am Soc Nephrol 14:2873-82,2003),而获得进一步的支持。

[0007] 因此,抑制SGLT,特别是SGLT2的化合物,是有望用作抗糖尿病药物,而提供血糖控制改善和无这些有害副作用的新抗糖尿病剂是非常需要的。

发明内容

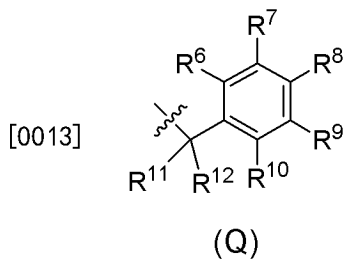
[0008] 本发明提供了包含对钠依赖性的葡萄糖协同转运蛋白SGLT具有抑制作用的化合物的组合物。本发明也提供了药物组合物,以及独立地或与其它治疗剂组合使用这些化合物用于治疗受SGLT抑制作用影响的疾病和病症的方法,如:I型糖尿病,II型糖尿病,高血糖症,糖尿病并发症,胰岛素抵抗(insulin resistance),代谢综合症(综合症X),高胰岛素血症(hyperinsulinemia),高血压,高尿酸血症(hyperuricemia),肥胖症,水肿,脂肪代谢异常(dyslipidemia),慢性心力衰竭和动脉粥样硬化。

[0009] 在一方面,本发明的特征是具有这种结构的化合物:



[0011] 或其任何立体异构体或互变异构体,或其任何药用前药、盐或溶剂化物,其中

[0012] -各个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地为-H、-D、可选氧化的取代基,或基团Q:



[0014] -各个 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{15} 、和 R^{19} 独立地为-H、-D、或可选氧化的取代基;而

[0015] -各个 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为-H、-D、或卤素;

[0016] 其中

[0017] - R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中的一个基团Q;

[0018] - $R^1 \sim R^{19}$ 中至少一个是-D或含有-D。

[0019] 在结构式I化合物的某些实施方式中:

[0020] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中的一个基团Q;

[0021] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 其余基团中的一个表示氢、氘、卤基、氰基、硝基、氨基、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_5 - C_{10} 环烯基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷氧基、(C_1 - C_6 烷氧基) C_1 - C_6 烷氧基、 C_5 - C_7 环烯氧基、芳基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、(C_2 - C_4 烯基) C_1 - C_3 烷氧基、(C_2 - C_4 炔基) C_1 - C_3 烷氧基、(芳基) C_1 - C_3 烷氧基、(杂芳基) C_1 - C_3 烷氧基、(C_3 - C_{10} 环烷基) C_1 - C_3 烷基、(C_3 - C_{10} 环烷基) C_1 - C_3 烷氧基、(C_5 - C_{10} 环烯基) C_1 - C_3 烷基、(C_5 - C_{10} 环烯基) C_1 - C_3 烷氧基、(C_1 - C_4 烷氧基) C_1 - C_3 烷基、(C_3 - C_7 环烷氧基) C_1 - C_3 烷基、(C_3 - C_7 环烷氧基) C_2 - C_4 烯基、(C_3 - C_7 环烷氧基) C_2 - C_4 炔基、(C_3 - C_7 环烷氧基) C_1 - C_3 烷氧基、(C_1 - C_4 烷基氨基) C_1 - C_3 烷基、二-(C_1 - C_3 烷基氨基) C_1 - C_3 烷基、三-(C_1 - C_4 烷基) 硅烷基- C_1 - C_6 烷基、三-(C_1 - C_4 烷基) 硅烷基- C_2 - C_6 烯基、三-(C_1 - C_4 烷基) 硅烷基- C_2 - C_6 炔基、三-(C_1 - C_4 烷基) 硅烷基- C_1 - C_6 烷氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_2 - C_5 烯基、(C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 烯氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 炔氧基、(C_5 - C_8 环烯基) C_3 - C_5

烯氧基、(C₅-C₈环烯基) C₃-C₅炔氧基、C₃-C₆环烷叉甲基 (C₃-C₆cycloalkylidenemethyl)、(C₁-C₄烷基) 羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、氨基羰基、(C₁-C₄烷基) 氨基羰基、二-(C₁-C₃烷基) 氨基羰基、羟基羰基、(C₁-C₄烷氧基) 羰基、C₁-C₄烷基氨基、二-(C₁-C₃烷基) 氨基、(C₁-C₄烷基) 羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、C₁-C₄烷磺酰胺基、芳磺酰胺基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷亚磺酰基、C₁-C₄烷磺酰基、C₃-C₁₀环烷硫基、C₃-C₁₀环烷亚磺酰基、C₃-C₁₀环烷磺酰基、C₅-C₁₀环烯硫基、C₅-C₁₀环烯亚磺酰基、C₅-C₁₀环烯磺酰基、芳硫基、芳亚磺酰基或芳磺酰基；

[0022] R¹、R²、R³、R⁴和R⁵其余基团中的两个各自独立地表示氢、氘、卤基、氰基、硝基、羟基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₁-C₃烷氧基或C₃-C₁₀环烷氧基；而

[0023] R¹、R²、R³、R⁴和R⁵其余基团中的一个表示氢或氘；

[0024] 基团R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰中的一个表示氢、氘、卤基、氰基、硝基、氨基、羟基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₅-C₁₀环烯基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₁₀环烷氧基、(C₁-C₆烷氧基) C₁-C₆烷氧基、(C₁-C₃烷氧基) C₃-C₇环烷氧基、C₅-C₇环烯氧基、芳基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、(C₂-C₄烯基) C₁-C₃烷氧基、(C₂-C₄炔基) C₁-C₃烷氧基、(芳基) C₁-C₃烷氧基、(杂芳基) C₁-C₃烷氧基、(C₃-C₁₀环烷基) C₁-C₃烷基、(C₃-C₁₀环烷基) C₁-C₃烷氧基、(C₅-C₁₀环烯基) C₁-C₃烷基、(C₅-C₁₀环烯基) C₁-C₃烷氧基、(C₁-C₄烷氧基) C₁-C₃烷基、(C₃-C₇环烷氧基) C₁-C₃烷基、(C₃-C₇环烷氧基) C₂-C₄烯基、(C₃-C₇环烷氧基) C₂-C₄炔基、(C₃-C₇环烷氧基) C₁-C₃烷氧基、(C₁-C₄烷基氨基) C₁-C₃烷基、二-(C₁-C₃烷基氨基) C₁-C₃烷基、三-(C₁-C₄烷基) 硅烷基-C₁-C₆烷基、三-(C₁-C₄烷基) 硅烷基-C₂-C₆烯基、三-(C₁-C₄烷基) 硅烷基-C₂-C₆炔基、三-(C₁-C₄烷基) 硅烷基-C₁-C₆烷氧基、(C₃-C₇环烷基) C₂-C₅烯基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅烯氧基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅炔氧基、(C₅-C₈环烯基) C₃-C₅烯氧基、(C₅-C₈环烯基) C₃-C₅炔氧基、C₃-C₆环烷叉甲基 (C₃-C₆cycloalkylidenemethyl)、(C₁-C₄烷基) 羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、氨基羰基、(C₁-C₄烷基) 氨基羰基、二-(C₁-C₃烷基) 氨基羰基、羟基羰基、(C₁-C₄烷氧基) 羰基、C₁-C₄烷基氨基、二-(C₁-C₃烷基) 氨基、(C₁-C₄烷基) 羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、C₁-C₄烷磺酰胺基、芳磺酰胺基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷亚磺酰基、C₁-C₄烷磺酰基、C₃-C₁₀环烷硫基、C₃-C₁₀环烷亚磺酰基、C₃-C₁₀环烷磺酰基、C₅-C₁₀环烯硫基、C₅-C₁₀环烯亚磺酰基、C₅-C₁₀环烯磺酰基、芳硫基、芳亚磺酰基或芳磺酰基；

[0025] R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰其余基团中的两个基团各自独立地表示氢、氘、卤基、氰基、硝基、羟基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₁-C₃烷氧基或C₃-C₁₀环烷氧基；而

[0026] R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰其余基团中的两个基团各自独立地表示氢或氘；

[0027] R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶各自独立地表示氢、(C₁-C₁₈烷基) 羰基、(C₁-C₁₈烷基) 氧基羰基、芳基羰基、芳基-(C₁-C₃烷基) 羰基、(C₃-C₁₀环烷基) 羰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、(C₅-C₇环烯基) C₁-C₃烷基、(芳基) C₁-C₃烷基、(杂芳基) C₁-C₃烷基、C₃-C₇环烷基、C₅-C₇环烯基、芳基、杂芳基、(C₃-C₇环烷基) C₁-C₃烷基、(C₅-C₇环烯基) C₁-C₃烷基、(芳基) C₁-C₃烷基、(杂芳基) C₁-C₃烷基、C₁-C₄烷磺酰基、芳磺酰基、(芳基) C₁-C₃烷磺酰基、三甲基硅烷基或叔丁基二甲基硅烷基；

[0028] R¹⁹表示羟基、(C₁-C₁₈烷基) 羰氧基、(C₁-C₁₈烷基) 氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳基-(C₁-C₃烷基) 羰氧基、(C₃-C₁₀环烷基) 羰氧基、氢、氘、卤基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、(C₃-C₁₀环烷基) C₁-C₃烷基、(C₅-C₇环烯基) C₁-C₃烷基、(芳基) C₁-C₃烷基、(杂芳基) C₁-C₃烷基、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯氧基、C₂-C₆炔氧基、C₃-C₇环烷氧基、C₅-C₇环烯氧基、芳氧基、杂芳氧基、

(C₃-C₇环烷基) C₁-C₃烷氧基、(C₅-C₇环烯基) C₁-C₃烷氧基、(芳基) C₁-C₃烷氧基、(杂芳基) C₁-C₃烷氧基、氨基羰基、羟基羰基、(C₁-C₄烷基) 氨基羰基、二-(C₁-C₃烷基) 氨基羰基、(C₁-C₄烷氧基) 羰基、(氨基羰基) C₁-C₃烷基、(C₁-C₄烷基) 氨基羰基-(C₁-C₃) 烷基、二-(C₁-C₃烷基) 氨基羰基-(C₁-C₃) 烷基、(羟基羰基) C₁-C₃烷基、(C₁-C₄烷氧基) 羰基-(C₁-C₃) 烷基、(C₃-C₇环烷氧基) C₁-C₃烷基、(C₅-C₇环烯氧基) C₁-C₃烷基、(芳氧基) C₁-C₃烷基、(杂芳氧基) C₁-C₃烷基、C₁-C₄烷磺酰氧基、芳磺酰氧基、(芳基) C₁-C₃烷磺酰氧基、三甲基硅烷基氧基、叔丁基二甲基硅烷基氧基、或氰基，

[0029] 其中烷基、烯基、炔基、环烷基和环烯基基团或部分可选地可以被氟或氘部分或完全取代并可以被选自氯、羟基、C₁-C₃烷氧基和C₁-C₃烷基的相同或不同的取代基单取代或二取代，而在环烷基和环烯基基团或部分中一个或两个亚甲基基团可选地被NR^a、O、S、CO、SO或SO₂相互独立地代替；R^a独立地表示氢、C₁-C₄烷基或(C₁-C₄烷基) 羰基，其中烷基基团或部分可选地可以被氟或氘部分或完全取代。

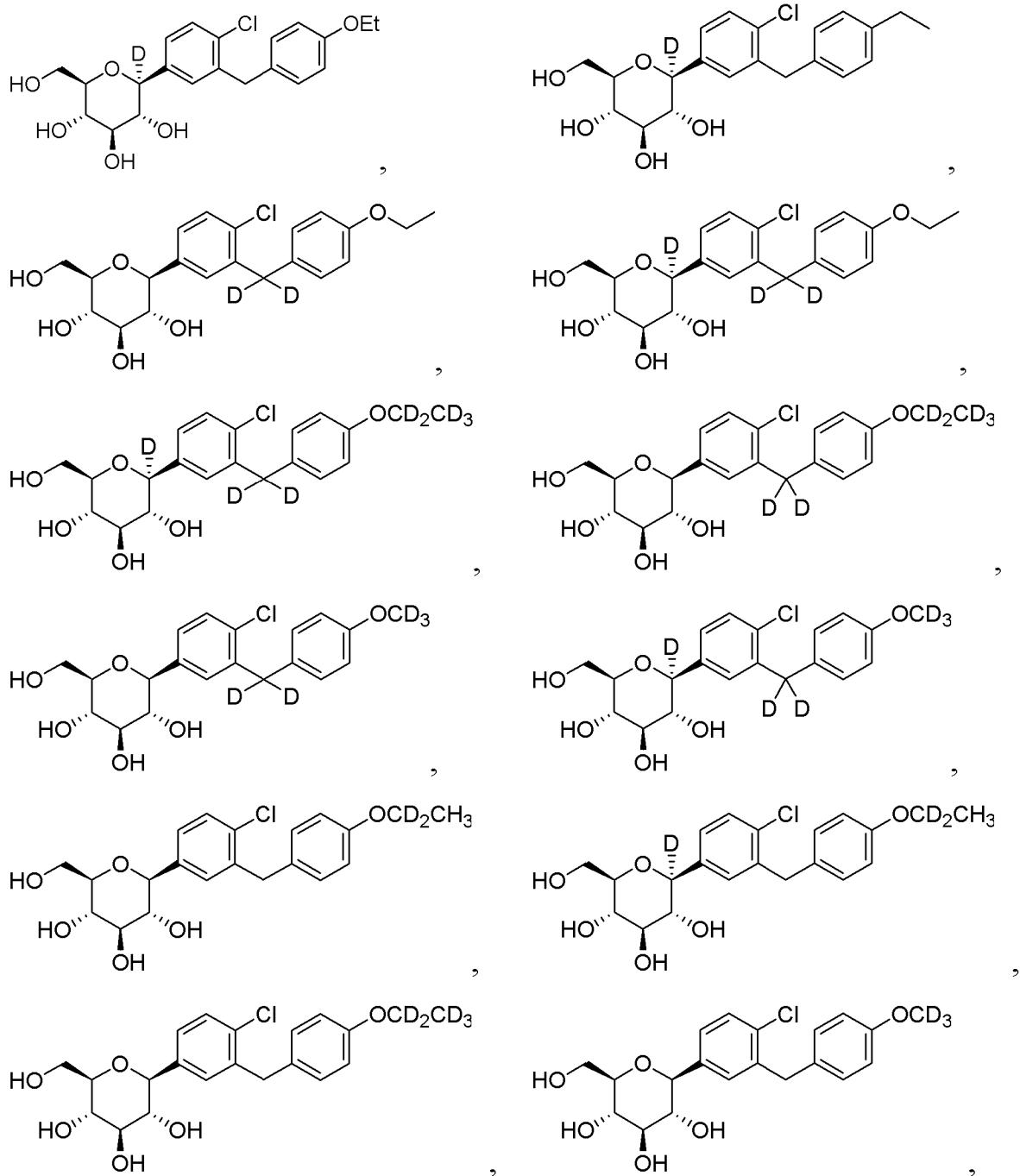
[0030] 在其它实施方式中，R¹¹和R¹²可以都是-D。例如，R¹³为-D。R¹、R²、R³、或R⁵中的一个可以是卤素，例如，R³是-Cl。R⁴可以是Q。

[0031] 在各种实施方式中，各个R¹、R²、R³、R⁴和R⁵独立地为-H，-D，基团Q，卤素，或选自羟基、可选取代的烷基、卤代烷基、可选取代的烷氧基烷基、可选取代的烷氧基、卤代烷氧基、可选取代的烯基、可选取代的炔基、可选取代的环烷基、或可选取代的烷基环烷基的可选氘化取代基；各个R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰和R¹⁹独立地为-H，-D，卤素，或选自羟基、可选取代的氨甲酰基、可选取代的烷基、卤代烷基、可选取代的烷氧基烷基、可选取代的烷氧基、卤代烷氧基、可选取代的烯基、可选取代的炔基、可选取代的环烷基、或可选取代的烷基环烷基的可选氘化取代基；而各个R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶独立地为-H，-D、可选取代的烷基、卤代烷基、可选取代的烷氧基烷基、可选取代的烷氧基、卤代烷氧基、可选取代的烯基、可选取代的炔基、可选取代的环烷基、可选取代的烷基环烷基、-C(O)R^A、-C(O)OR^A、或-C(O)NR^AR^B，其中各个R^A和R^B独立地为氢、氘，或选自可选取代的烷基、可选取代的烯基、可选取代的环烷基和可选取代芳基的可选氘化取代基。例如，R⁴为Q而R⁸为-D，卤素，或选自羟基、可选取代的烷基、卤代烷基、可选取代的烷氧基烷基、可选取代的烷氧基、卤代烷氧基、可选取代的烯基、可选取代的炔基、可选取代的环烷基、或可选取代的烷基环烷基的可选氘化取代基。在另外的实施方式中，R²为H；R³为卤素，例如，Cl；R⁵、R⁶、R⁷、R⁹和R¹⁰为H；R⁸是氘化的取代基；R¹¹和R¹²都是-D；R¹³是-D；和/或R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶独立地选自H、D、-C(O)R^A、-C(O)OR^A、或-C(O)NR^AR^B。

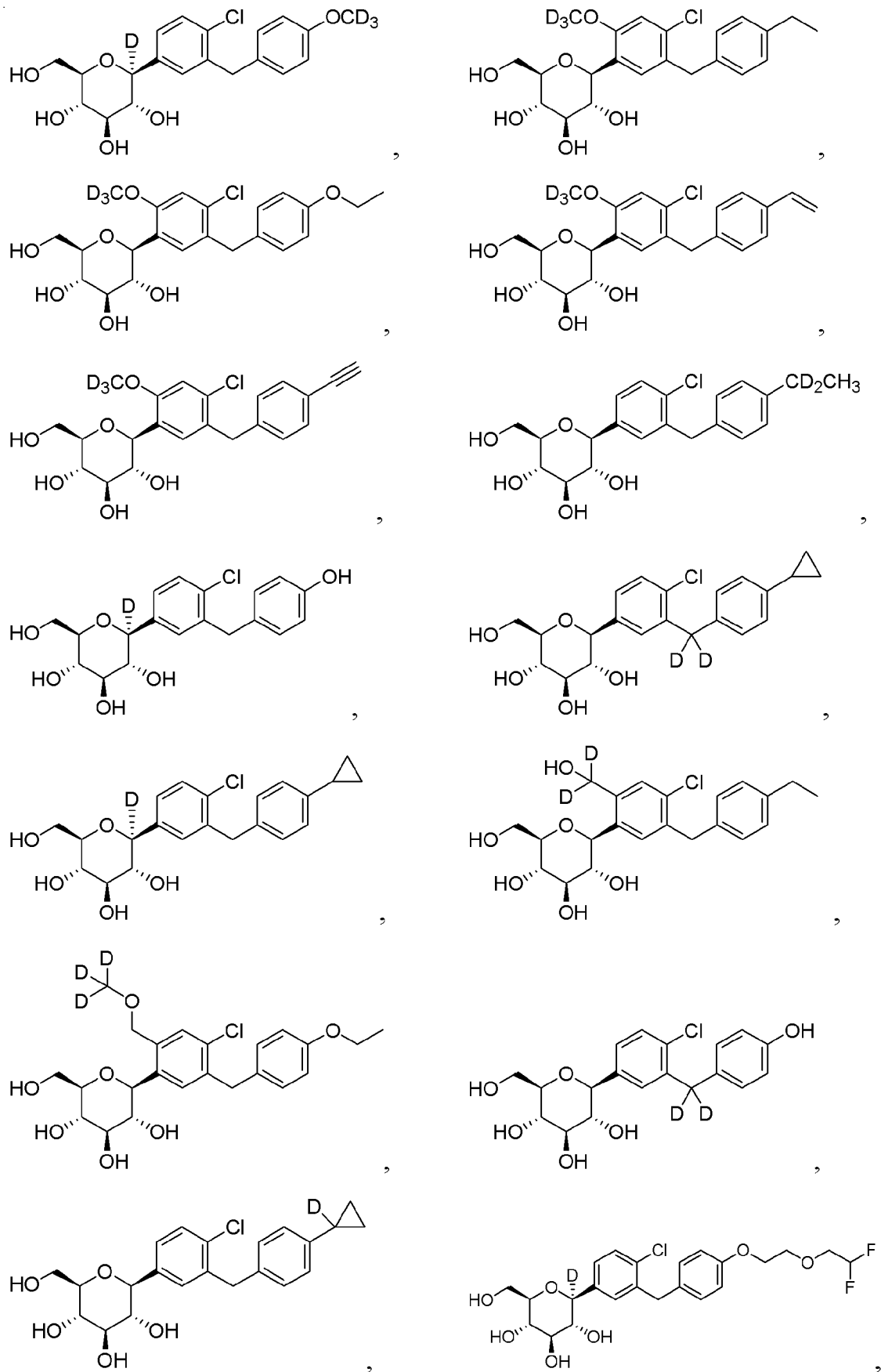
[0032] 在一些实施方式中，R⁸是氘化的取代基。

[0033] 在一些实施方式中，该组合物包含选自由以下化合物：

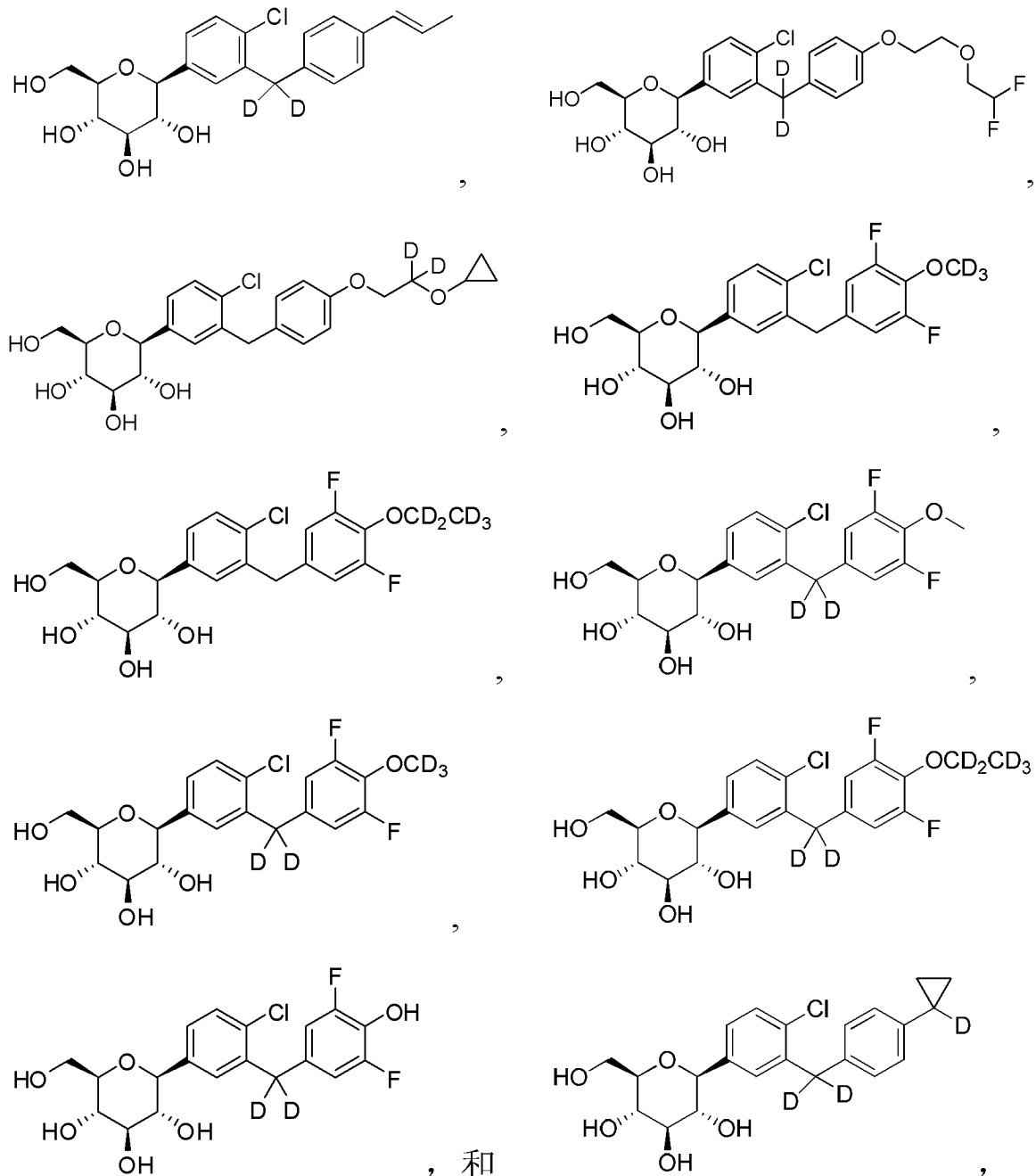
[0034]



[0035]



[0036]

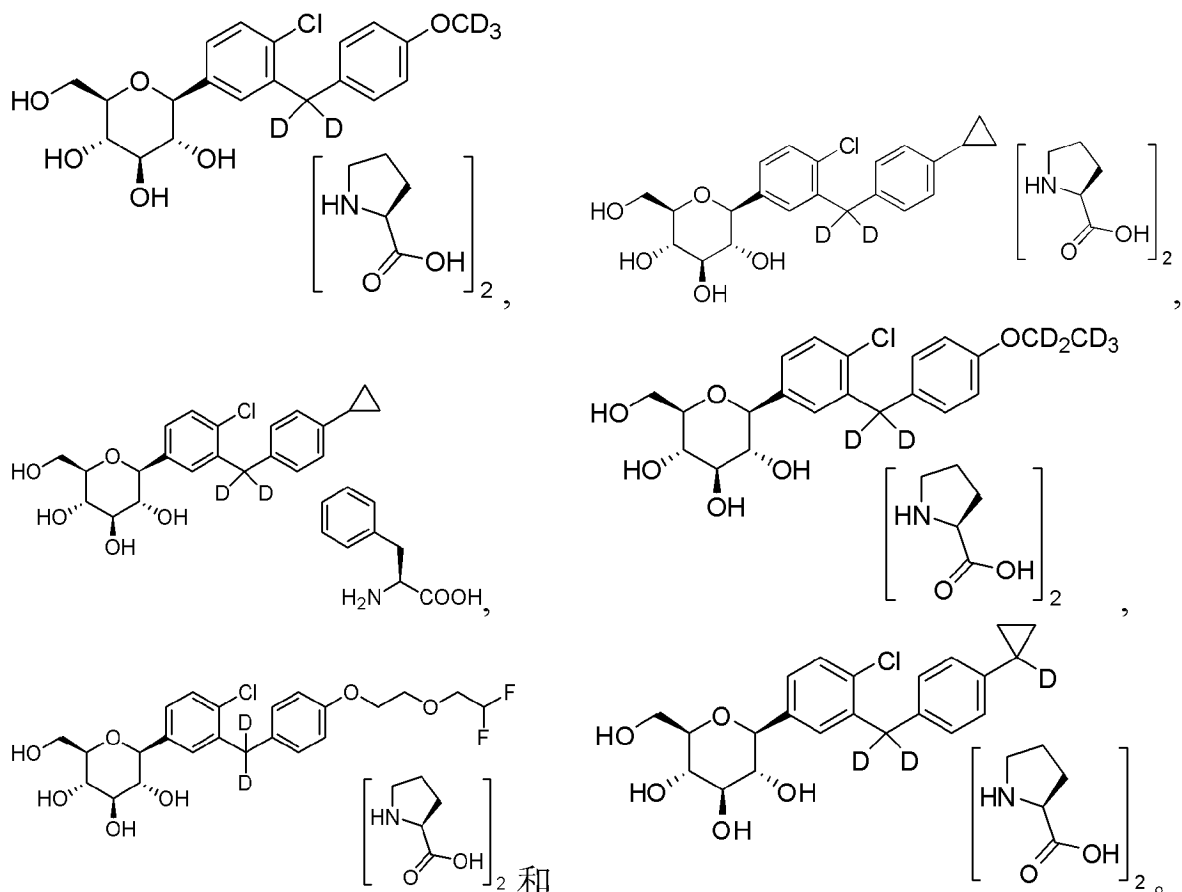


[0037] 或其任何立体异构体或互变异构体,或其任何药用前药、盐或溶剂化物组成的组中的化合物。

[0038] 在本文中所述的任何组合物中,该组合物进一步包含氨基酸(例如,作为与本文中所述的结构式(I)或(II)的任何化合物的共晶)。在一些

[0039] 实施方式中,氨基酸是L-苯丙氨酸或L-脯氨酸。在一些实施方式中,结构式(I)的化合物与1种或2种氨基酸的共晶选自如下共晶:

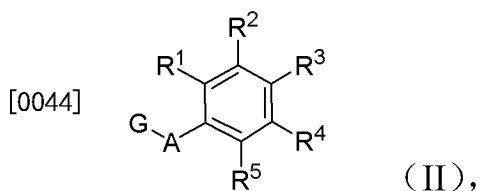
[0040]



[0041] 在一些实施方式中, $R^1 \sim R^{19}$ 包含1、2、3、4、或5个氮原子。

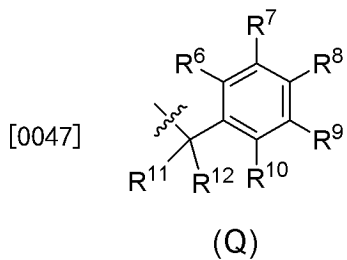
[0042] 在另外的实施方式中,该组合物进一步包含药用载体,而结构式(I)的化合物以有效量存在。

[0043] 本发明还有的特征是具有这种结构式的化合物:



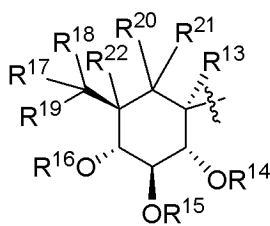
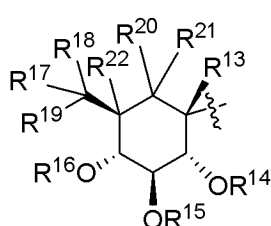
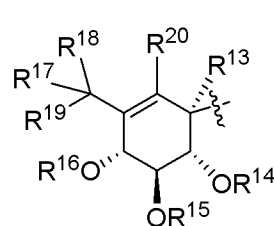
[0045] 或其任何非对映体、互变异构体、或异构体,或其任何药用前药、盐或溶剂化物,其中

[0046] -各个R¹、R²、R³、R⁴和R⁵独立地为-H、-D、可选氧化的取代基,或基团Q:

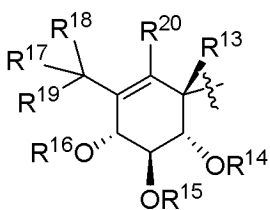
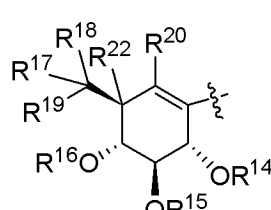
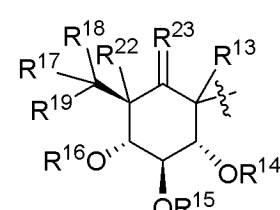


[0048] -A选自自由氧和单键组成的组；

[0049] -G选自由以下化合物组成的组:

G¹G²G³

[0050]

G⁴G⁵G⁶

[0051] -各个R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁹和R²¹独立地是-H、-D、或可选氧化的取代基；
而

[0052] -各个R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁷、R¹⁸、R²⁰和R²²独立地为-H、-D、或卤素；

[0053] 其中

[0054] -R¹、R²、R³、R⁴和R⁵中的一个基团Q；

[0055] -R²³是CH₂、NH、O、或S；而

[0056] R¹~R²³中的至少一个是-D或包含-D。在某些实施方式中，G是G⁶。在进一步的实施方式中，R²¹为羟基。

[0057] 在结构式II化合物的其它实施方式中：

[0058] R¹、R²、R³、R⁴和R⁵中的一个基团Q；

[0059] R¹、R²、R³、R⁴和R⁵其余基团中的一个表示氢、氘、卤基、氰基、硝基、氨基、羟基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₅-C₁₀环烯基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₁₀环烷氧基、(C₁-C₆烷氧基) C₁-C₆烷氧基、C₅-C₇环烯氧基、芳基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、(C₂-C₄烯基) C₁-C₃烷氧基、(C₂-C₄炔基) C₁-C₃烷氧基、(芳基) C₁-C₃烷氧基、(杂芳基) C₁-C₃烷氧基、(C₃-C₁₀环烷基) C₁-C₃烷基、(C₃-C₁₀环烷基) C₁-C₃烷氧基、(C₅-C₁₀环烯基) C₁-C₃烷基、(C₅-C₁₀环烯基) C₁-C₃烷氧基、(C₁-C₄烷氧基) C₁-C₃烷基、(C₃-C₇环烷氧基) C₁-C₃烷基、(C₃-C₇环烷氧基) C₂-C₄烯基、(C₃-C₇环烷氧基) C₂-C₄炔基、(C₃-C₇环烷氧基) C₁-C₃烷氧基、(C₁-C₄烷基氨基) C₁-C₃烷基、二-(C₁-C₃烷基氨基) C₁-C₃烷基、三-(C₁-C₄烷基) 硅烷基-C₁-C₆烷基、三-(C₁-C₄烷基) 硅烷基-C₂-C₆烯基、三-(C₁-C₄烷基) 硅烷基-C₂-C₆炔基、三-(C₁-C₄烷基) 硅烷基-C₁-C₆烷氧基、(C₃-C₇环烷基) C₂-C₅烯基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅烯氧基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅炔氧基、(C₅-C₈环烯基) C₃-C₅烯氧基、(C₅-C₈环烯基) C₃-C₅炔氧基、C₃-C₆环烷叉甲基、(C₁-C₄烷基) 羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、氨基羰基、(C₁-C₄烷基) 氨基羰基、二-(C₁-C₃烷基) 氨基羰基、羟基羰基、(C₁-C₄烷氧基) 羰基、C₁-C₄烷基氨基、二-(C₁-C₃烷基) 氨基、(C₁-C₄烷基) 羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、C₁-C₄烷磺酰胺基、芳磺酰胺基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷亚磺酰基、C₁-C₄烷磺酰基、C₃-C₁₀环烷硫基、C₃-C₁₀环烷亚磺酰基、C₃-C₁₀环烷磺酰基、C₅-C₁₀环烯硫基、C₅-C₁₀环烯亚磺酰基、

C₅-C₁₀环烯磺酰基、芳硫基、芳亚磺酰基或芳磺酰基；

[0060] R¹、R²、R³、R⁴和R⁵其余基团中的两个基团各自独立地表示氢、氘、卤基、氰基、硝基、羟基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₁-C₃烷氧基或C₃-C₁₀环烷氧基，

[0061] R¹、R²、R³、R⁴和R⁵其余基团中的一个表示氢或氘；

[0062] 基团R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰中的一个表示氢、氘、卤基、氰基、硝基、氨基、羟基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₅-C₁₀环烯基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₁₀环烷氧基、(C₁-C₆烷氧基) C₁-C₆烷氧基、C₅-C₇环烯氧基、芳基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、(C₂-C₄烯基) C₁-C₃烷氧基、(C₂-C₄炔基) C₁-C₃烷氧基、(芳基) C₁-C₃烷氧基、(杂芳基) C₁-C₃烷氧基、(C₃-C₁₀环烷基) C₁-C₃烷基、(C₃-C₁₀环烷基) C₁-C₃烷氧基、(C₅-C₁₀环烯基) C₁-C₃烷基、(C₅-C₁₀环烯基) C₁-C₃烷氧基、(C₁-C₄烷氧基) C₁-C₃烷基、(C₃-C₇环烷氧基) C₁-C₃烷基、(C₃-C₇环烷氧基) C₂-C₄烯基、(C₃-C₇环烷氧基) C₂-C₄炔基、(C₃-C₇环烷氧基) C₁-C₃烷氧基、(C₁-C₄烷基氨基) C₁-C₃烷基、二-(C₁-C₃烷基氨基) C₁-C₃烷基、三-(C₁-C₄烷基) 硅烷基-C₁-C₆烷基、三-(C₁-C₄烷基) 硅烷基-C₂-C₆烯基、三-(C₁-C₄烷基) 硅烷基-C₂-C₆炔基、三-(C₁-C₄烷基) 硅烷基-C₁-C₆烷氧基、(C₃-C₇环烷基) C₂-C₅烯基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅烯氧基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅炔氧基、(C₅-C₈环烯基) C₃-C₅烯氧基、(C₅-C₈环烯基) C₃-C₅炔氧基、C₃-C₆环烷叉甲基、(C₁-C₄烷基) 羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、氨基羰基、(C₁-C₄烷基) 氨基羰基、二-(C₁-C₃烷基) 氨基羰基、羟基羰基、(C₁-C₄烷氧基) 羰基、C₁-C₄烷基氨基、二-(C₁-C₃烷基) 氨基、(C₁-C₄烷基) 羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、C₁-C₄烷磺酰胺基、芳磺酰胺基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷亚磺酰基、C₁-C₄烷磺酰基、C₃-C₁₀环烷硫基、C₃-C₁₀环烷亚磺酰基、C₃-C₁₀环烷磺酰基、C₅-C₁₀环烯硫基、C₅-C₁₀环烯亚磺酰基、C₅-C₁₀环烯磺酰基、芳硫基、芳亚磺酰基或芳磺酰基，

[0063] R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰其余基团中的两个各自独立地表示氢、氘、卤基、氰基、硝基、羟基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₁-C₃烷氧基或C₃-C₁₀环烷氧基，

[0064] R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰其余基团中的两个基团各自独立地表示氢或氘；

[0065] R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶各自独立地表示氢、(C₁-C₁₈烷基) 羰基、(C₁-C₁₈烷基) 氧基羰基、芳基羰基、芳基-(C₁-C₃烷基) 羰基、(C₃-C₁₀环烷基) 羰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、(C₅-C₇环烯基) C₁-C₃烷基、(芳基) C₁-C₃烷基、(杂芳基) C₁-C₃烷基、C₃-C₇环烷基、C₅-C₇环烯基、芳基、杂芳基、(C₃-C₇环烷基) C₁-C₃烷基、(C₅-C₇环烯基) C₁-C₃烷基、(芳基) C₁-C₃烷基、(杂芳基) C₁-C₃烷基、C₁-C₄烷磺酰基、芳磺酰基、(芳基) C₁-C₃烷磺酰基、三甲基硅烷基或叔丁基二甲基硅烷基，

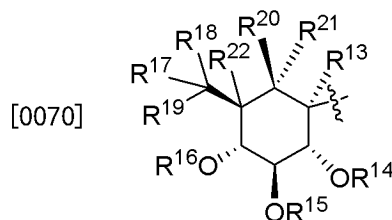
[0066] R¹⁹独立地表示羟基、(C₁-C₁₈烷基) 羰氧基、(C₁-C₁₈烷基) 氧基羰氧基、芳基羰氧基、芳基-(C₁-C₃烷基) 羰氧基、(C₃-C₁₀环烷基) 羰氧基、氢、氘、卤基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、(C₃-C₁₀环烷基) C₁-C₃烷基、(C₅-C₇环烯基) C₁-C₃烷基、(芳基) C₁-C₃烷基、(杂芳基) C₁-C₃烷基、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯氧基、C₂-C₆炔氧基、C₃-C₇环烷氧基、C₅-C₇环烯氧基、芳氧基、杂芳氧基、(C₃-C₇环烷基) C₁-C₃烷氧基、(C₅-C₇环烯基) C₁-C₃烷氧基、(芳基) C₁-C₃烷氧基、(杂芳基) C₁-C₃烷氧基、氨基羰基、羟基羰基、(C₁-C₄烷基) 氨基羰基、二-(C₁-C₃烷基) 氨基羰基、(C₁-C₄烷氧基) 羰基、(氨基羰基) C₁-C₃烷基、(C₁-C₄烷基) 氨基羰基-(C₁-C₃) 烷基、二-(C₁-C₃烷基) 氨基羰基-(C₁-C₃) 烷基、(羟基羰基) C₁-C₃烷基、(C₁-C₄烷氧基) 羰基-(C₁-C₃) 烷基、(C₃-C₇环烷氧基) C₁-C₃烷基、(C₅-C₇环烯氧基) C₁-C₃烷基、(芳氧基) C₁-C₃烷基、(杂芳氧基) C₁-C₃烷基、C₁-C₄烷磺酰氧基、芳磺酰氧基、(芳基) C₁-C₃烷磺酰氧基、三甲基硅烷基氧基、叔丁基二

甲基硅烷基氧基、或氰基；以及

[0067] R^{21} 为H、D、或羟基；

[0068] 其中烷基、烯基、炔基、环烷基和环烯基基团或部分可选地可以被氟或氘部分或完全取代并可以被选自氯、羟基、 C_1 - C_3 烷氧基和 C_1 - C_3 烷基的相同或不同的取代基单取代或二取代，而在环烷基和环烯基基团或部分中一个或两个亚甲基可选地被 NR^a 、O、S、CO、SO或 SO_2 相互独立地代替； R^a 独立地表示氢、 C_1 - C_4 烷基或(C_1 - C_4 烷基)羰基，其中烷基基团或部分可选地可以被氟或氘部分或完全取代。

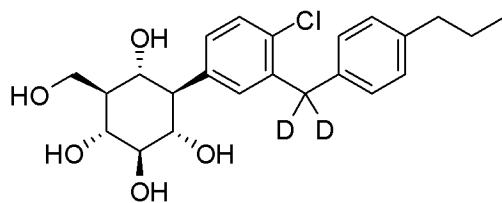
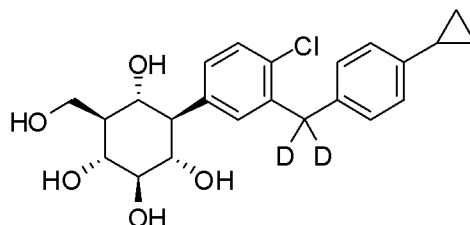
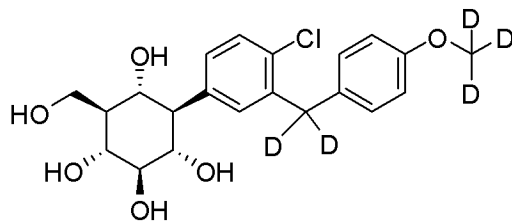
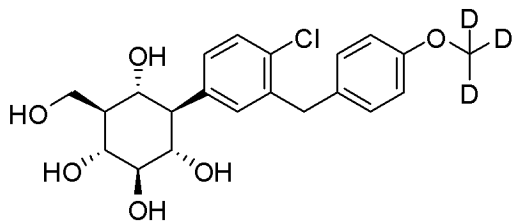
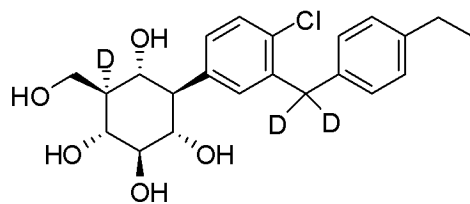
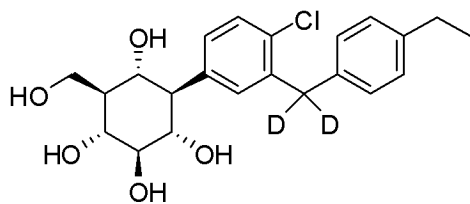
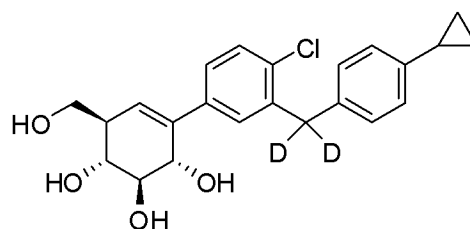
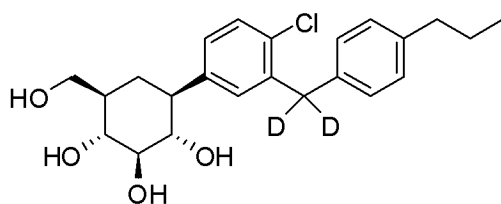
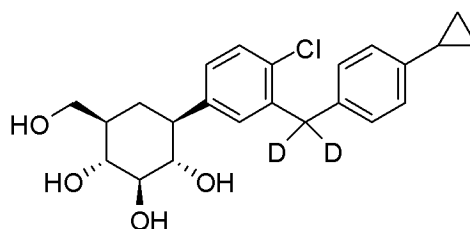
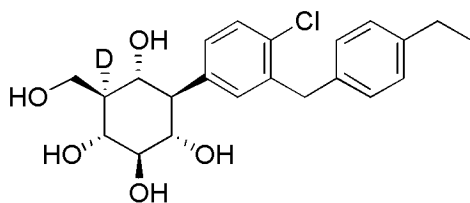
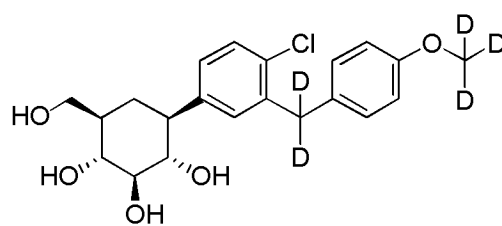
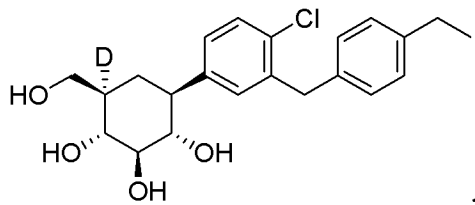
[0069] 在各种实施方式中，G为 G^1 ， R^{22} 是-D，和/或 R^{11} 和 R^{12} 都是-D。在一些实施方式中， G^1 具有以下结构：

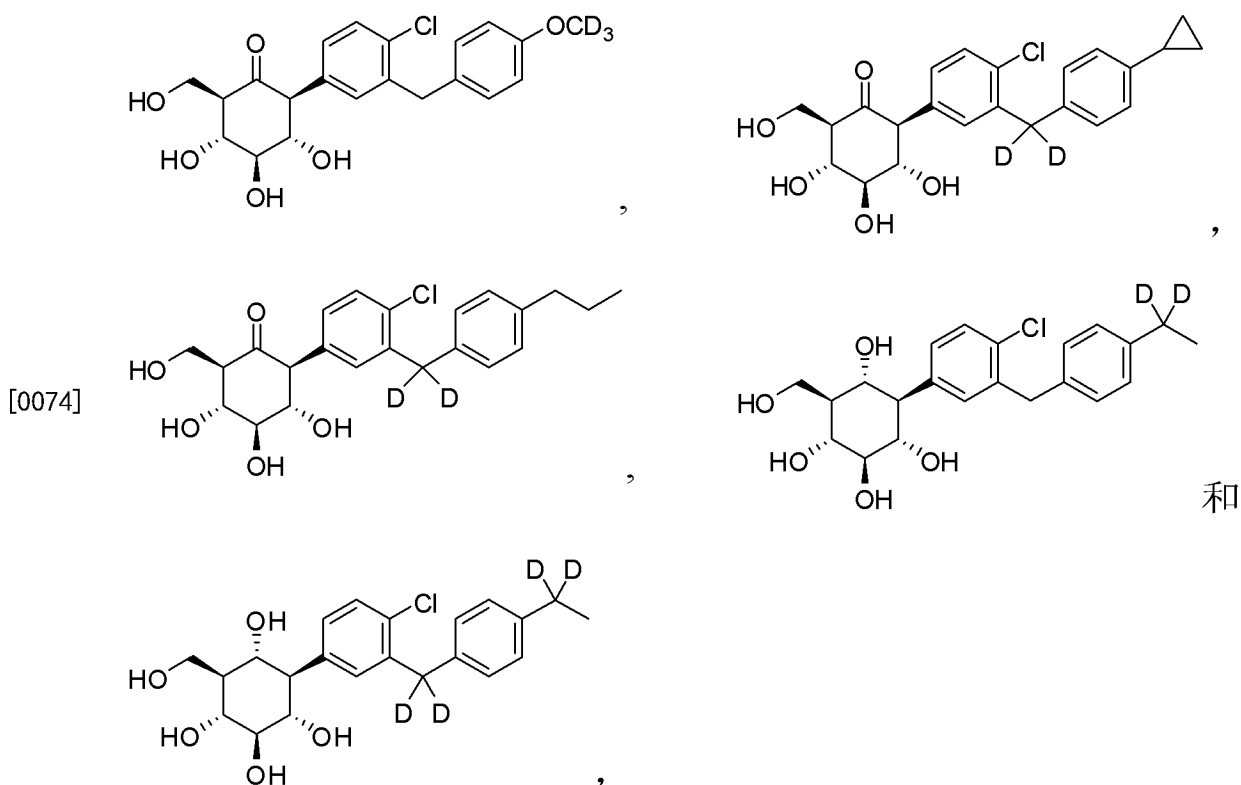


[0071] 在其它实施方式中，各个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地为-H、-D、基团Q、卤素，或选自羟基、可选取代的烷基、卤代烷基、可选取代的烷氧基烷基、可选取代的烷氧基、卤代烷氧基、可选取代的烯基、可选取代的炔基、可选取代的环烷基、或可选取代的烷基环烷基的可选氘化取代基；各个 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{19} 独立地为-H、-D、卤素，或选自羟基、可选取代的氨基甲酰基、可选取代的烷基、卤代烷基、可选取代的烷氧基烷基、可选取代的烷氧基、卤代烷氧基、可选取代的烯基、可选取代的炔基、可选取代的环烷基、或可选取代的烷基环烷基的可选氘化取代基；和各个 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立地为氢、氘、可选取代的烷基、卤代烷基、可选取代的烷氧基烷基、可选取代的烷氧基、卤代烷氧基、可选取代的烯基、可选取代的炔基、可选取代的环烷基、可选取代的烷基环烷基、 $-C(O)R^A$ 、 $-C(O)OR^A$ 、或 $-C(O)NR^A R^B$ ，其中各个 R^A 和 R^B 独立地为氢、氘，或选自可选取代的烷基、可选取代的烯基、可选取代的环烷基和可选取代的芳基的可选氘化取代基。例如， R^4 为Q而 R^8 为选自可选取代的烷基和可选取代的烷氧基的可选氘化取代基。

[0072] 在一些实施方式中，结构式(II)的化合物选自由以下化合物：

[0073]





[0075] 或其任何立体异构体或互变异构体,或其任何药用前药、盐或溶剂化物的组中。

[0076] 在某些实施方式中,该组合物进一步含有药用载体,而结构式(II)的化合物以有效量存在。

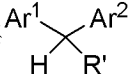
[0077] 在基团描述为具有可选取代基(例如, 结构式(I)中 $R^1 \sim R^{19}$ 任何基团或结构式(II)中 $R^1 \sim R^{21}$ 任何基团)时, 这样的取代基可以选自由卤基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烯基、(C_3 - C_8 环烷基) C_1 - C_6 烷基、(C_3 - C_8 环烷基) C_2 - C_6 烯基、(C_3 - C_8 环烷基) C_1 - C_6 烷氧基、(C_3 - C_8 环烷基) C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 杂环基、(C_3 - C_7 杂环基) C_1 - C_6 烷基、(C_3 - C_7 杂环基) C_2 - C_6 烯基、(C_3 - C_7 杂环基) C_1 - C_6 烷氧基、(C_1 - C_6 烷氧基) C_1 - C_6 烷氧基、(C_1 - C_6 卤代烷氧基) C_1 - C_6 烷氧基、羟基、羧基、氧代(oxo)、硫基、 C_1 - C_6 烷硫基、芳基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、硝基、氰基、氨基、 C_1 - C_6 烷基氨基、二-(C_1 - C_6 烷基)氨基、氨基羰基、(C_1 - C_6 烷基)羰基、(C_1 - C_6 烷氧基)羰基、(C_1 - C_6 烷基)氨基羰基、二-(C_1 - C_6 烷基)氨基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、(C_1 - C_6 烷基)磺酰基和芳磺酰基、或本文中描述的任何取代基组成的组。这种取代基可以是非氘化的或氘化的。在氘化的取代基中, 至少一个氢被氘代替; 例如, 2、3、4、5、或6个氢被氘代替。在一些氘化的取代基中, 所有氢都被氘代替。在一些实施方式中, 取代基并未进一步被取代。在本文中描述了对于各种基团的另外可选的取代基。本发明的化合物可以包含, 例如, 1~5个氘原子。

[0078] 本发明进一步的特征是含有任何以上结构式I或II化合物且具有的氘同位素富集系数(isotopic enrichment factor for deuterium)为至少5,例如,至少500、1000、或3000的组合物。本发明还有的特征在于含有任何以上结构式I或II化合物和药用载体而具有的氘同位素富集系数为至少5,例如,至少500、1000、或3000的药物组合物。药物组合物配制成,例如,用于非立即释放,例如,作为口服、非肠道、系统性、或口腔给药,或作为储药制剂(depot preparation)。

[0079] 本文中描述的本发明的任何化合物和组合物也可以应用于治疗或预防受钠依赖性的葡萄糖转运蛋白 (SGLT) 抑制作用影响的疾病的方法中, 如 I 型糖尿病、II 型糖尿病、高血糖症、糖尿病并发症、胰岛素抵抗 (insulin resistance)、代谢综合症 (综合症 X)、高胰岛素血症 (hyperinsulinemia)、高血压、高尿酸血症、肥胖症、水肿、脂肪代谢异常 (dyslipidemia)、慢性心力衰竭 (chronic heart failure)、或动脉粥样硬化。这些方法可以进一步包括给药第二种治疗剂, 例如, 抗糖尿病药剂、降脂/调脂药剂、治疗糖尿病并发症的药剂、抗肥胖症药剂、抗高血压药剂、抗高尿酸血症药剂、治疗慢性心力衰竭药剂、或治疗动脉粥样硬化药剂。

[0080] 在另一方面, 本发明的特征在于一种富集二芳基亚甲基化合物的氘含量的方法, 其中所述方法包括

[0081] (a) 合并:

[0082] i. 具有根据  的结构二芳基亚甲基化合物, 其中 R' 为 H 或

[0083] D, 而各 Ar¹ 和 Ar² 独立地为可选取代的芳基; 和

[0084] ii 含有氧化氘和氢化钠的混合物, 例如, 分散在矿物油中; 和

[0085] iii. 相转移催化剂;

[0086] 其中试剂 (i)、(ii) 和 (iii) 的合并导致在所述二芳基亚甲基化合物的亚甲基桥处引入氘; 和

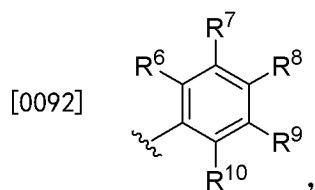
[0087] (b) 可选地将步骤 (a) 中获得的产物与试剂 (ii) 和 (iii) 合并一次或多次。

[0088] 在一些实施方式中, (II) 的混合物进一步包含矿物油。在其它实施方式中, 步骤 (a) 的混合物在 20~30℃ 下搅拌至少 30min (例如, 1~24h)。

[0089] 在一些实施方式中, 氢化钠分散于矿物油中而作为 50%~75% (w/w) 的分散体, 例如, 60% 的分散体。

[0090] 在其它实施方式中, 相转移催化剂是四烷基铵盐, 例如, 硫酸氢四丁基铵 (tetrabutylammonium bisulfate)。

[0091] 在还有的其它实施方式中, R' 和 R'' 各自是可选取代的苯基。在另外的实施方式中, R' 和 R'' 各自具有以下结构:



[0093] 其中各 R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 独立地为氢、氘、卤基、氰基、硝基、氨基、羟基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₅-C₁₀环烯基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₁₀环烷氧基、(C₁-C₆烷氧基) C₁-C₆烷氧基、C₅-C₇环烯氧基、芳基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、(C₂-C₄烯基) C₁-C₃烷氧基、(C₂-C₄炔基) C₁-C₃烷氧基、(芳基) C₁-C₃烷氧基、(杂芳基) C₁-C₃烷氧基、(C₃-C₁₀环烷基) C₁-C₃烷基、(C₃-C₁₀环烷基) C₁-C₃烷氧基、(C₅-C₁₀环烯基) C₁-C₃烷基、(C₅-C₁₀环烯基) C₁-C₃烷氧基、(C₁-C₄烷氧基) C₁-C₃烷基、(C₃-C₇环烷氧基) C₁-C₃烷基、(C₃-C₇环烷氧基) C₂-C₄烯基、(C₃-C₇环烷氧基) C₂-C₄炔基、(C₃-C₇环烷氧基) C₁-C₃烷氧基、(C₁-C₄烷基氨基) C₁-C₃烷基、二-(C₁-C₃烷基氨基) C₁-C₃烷基、三-(C₁-C₄烷基) 硅烷基-C₁-C₆烷基、三-(C₁-C₄烷基) 硅烷基-C₂-C₆烯基、

三-(C₁-C₄烷基)硅烷基-C₂-C₆炔基、三-(C₁-C₄烷基)硅烷基-C₁-C₆烷氧基、(C₃-C₇环烷基)C₂-C₅烯基、(C₃-C₇环烷基)C₃-C₅烯氧基、(C₃-C₇环烷基)C₃-C₅炔氧基、(C₅-C₈环烯基)C₃-C₅烯氧基、(C₅-C₈环烯基)C₃-C₅炔氧基、C₃-C₆环烷叉甲基、(C₁-C₄烷基)羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、氨基羰基、(C₁-C₄烷基)氨基羰基、二-(C₁-C₃烷基)氨基羰基、羟基羰基、(C₁-C₄烷氧基)羰基、C₁-C₄烷基氨基、二-(C₁-C₃烷基)氨基、(C₁-C₄烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、C₁-C₄烷磺酰胺基、芳磺酰胺基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷亚磺酰基、C₁-C₄烷磺酰基、C₃-C₁₀环烷硫基、C₃-C₁₀环烷亚磺酰基、C₃-C₁₀环烷磺酰基、C₅-C₁₀环烯硫基、C₅-C₁₀环烯亚磺酰基、C₅-C₁₀环烯磺酰基、芳硫基、芳亚磺酰基或芳磺酰基,而

[0094] 其中烷基、烯基、炔基、环烷基和环烯基基团或部分可选地可以被氟或氘部分或完全取代并可以被选自氯、羟基、C₁-C₃烷氧基和C₁-C₃烷基的相同或不同的取代基单取代或二取代,而在环烷基和环烯基基团或部分中一个或两个亚甲基可选地被NR^a、O、S、CO、SO或SO₂相互独立地代替;R^a独立地表示氢、C₁-C₄烷基或(C₁-C₄烷基)羰基,其中烷基基团或部分可选地可以被氟或氘部分或完全取代。

[0095] 其它特征和优点由以下描述和权利要求而将显而易见。

[0096] 定义

[0097] 本文中所用的术语“酰基”,表示如本文中所定义的烷酰基或芳酰基。

[0098] 本文中所用的术语“烷酰基”,表示如本文中所定义的烷基或氢通过如本文中所定义的羰基连接至母体分子基团,而典型实例有甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基等。示例性未取代的烷酰基包含2~7个碳。

[0099] 本文中所用的术语“C_{x-y}烷基芳基”,表示结构式-RR'的化学取代基,其中R是x~y个碳的亚烷基而R'是本文中其它地方定义的芳基。类似地,对于术语“C_{x-y}烷基杂芳基”是指结构式-RR''的化学取代基,其中R是x~y个碳的亚烷基而R''是本文中其它地方定义的杂芳基。通过前缀“烷-”加于之前的其它基团都按照相同的方式进行定义。示例性的未取代烷基芳基具有7~16个碳。

[0100] 术语“烷基环烷基”表示通过亚烷基连接至母体分子基团的环烷基。

[0101] 本文中所用的术语“烯基”,表示,除非另外指出,由2~6个碳构成并含有一个或多个碳碳双键的单价直链或支链基团。这种基团可以是直链或支链,E形式或Z形式,并值得说明的是,用1~3个如本文中所定义的取代基可取代。烯基的示例性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、1,3-戊二烯基、2,4-戊二烯基、1,3-丁二烯基等。优选的烯基包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基。优选的可取代基包括氘、卤基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基和氨基。“烯氧基”表示结构式-OR的化学取代基,其中R是1~6个碳的烯基。

[0102] 术语“烷杂环基”表示通过亚烷基连接至母体分子基团的杂环基。示例性的未取代烷杂环基有2~14个碳。

[0103] 术语“烷氧基”表示结构式-OR的化学取代基,其中除非另外指出,R是1~6个碳的烷基。烷氧基的示例性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基、己氧基、异己氧基、庚氧基、辛氧基等。优选的烷氧基包括甲氧基和乙氧基。

[0104] 术语“烷氧基烷基”表示烷氧基取代的烷基。示例性未取代的烷氧基烷基含有2~

12个碳。

[0105] 本文中所用的术语“烷基”和前缀“烷-”，除非另外指出，包括1~6个碳的直链和支链饱和基团。典型的烷基有甲基、乙基、正和异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基、正戊基、异戊基（异戊基）、新戊基和正己基。优选的烷基包括甲基，乙基，正丙基和异丙基。烷基可以被1个、2个、3个、（或在两个碳或多个碳的烷基情况下）4个独立地选自以下基团组成的组中的取代基可取代：(1) 1~6个碳原子的烷氧基；(2) 1~6个碳原子的烷亚磺酰基；(3) 1~6个碳原子的磺酰基；(4) 氨基；(5) 芳基；(6) 芳烷氧基；(7) 芳酰基；(8) 叠氮基；(9) 醛基；(10) 3~8个碳原子的环烷基；(11) 卤基；(12) 杂环基；(13) （杂环）氧基；(14) （杂环）酰基；(15) 羟基；(16) N-保护的氨基；(17) 硝基；(18) 氧代基（oxo）；(19) 3~8个碳原子的螺环基；(20) 1~6个碳原子的硫代烷氧基（thioalkoxy）；(21) 硫羟基；(22) $-CO_2R^A$ ，其中 R^A 选自以下基团组成的组中：(a) 烷基，(b) 芳基，(c) 烷基芳基，和(d) 氢，其中亚烷基有1~6个碳原子；(23) $-C(O)NR^BR^C$ ，其中 R^B 和 R^C 各自独立地为选自以下基团组成的组中：(a) 氢，(b) 烷基，(c) 芳基和(d) 烷基芳基，其中亚烷基是1~6个碳原子；(24) $-SO_2R^D$ ，其中 R^D 选自以下基团组成的组中：(a) 烷基，(b) 芳基和(c) 烷基芳基，其中亚烷基是1~6个碳原子；(25) $-SO_2NR^ER^F$ ，其中 R^E 和 R^F 各自独立地为选自以下基团组成的组中：(a) 氢，(b) 烷基，(c) 芳基和(d) 烷基芳基，其中亚烷基是1~6个碳原子；和(26) $-NR^GR^H$ ，其中 R^G 和 R^H 各自独立地为选自以下基团组成的组中：(a) 氢；(b) N-保护基团；(c) 1~6个碳原子的烷基；(d) 2~6个碳原子的烯基；(e) 2~6个碳原子的炔基；(f) 芳基；(g) 烷基芳基，其中亚烷基是1~6个碳原子；(h) 3~8个碳原子的环烷基；和(i) 烷基环烷基，其中环烷基是3~8个碳原子的环烷基，而亚烷基是1~10个碳原子的亚烷基，其中在一个实施方式中两个基团没有通过羰基或磺酰基连接至氮原子。优选的可取代基包括氘、卤基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基和氨基。

[0106] 本文中所用的术语“亚烷基”，表示通过除去两个氢原子而衍生于直链或支链饱和烃的饱和二价烃基，而典型的有亚甲基、亚乙基、亚异丙基等。

[0107] 本文中所用的术语“烷亚磺酰基”，表示通过-S(O)-基团连接至母体分子基团的烷基。示例性未取代的烷亚磺酰基含有1~6个碳。

[0108] 本文中所用的术语“磺酰基”，表示通过-SO₂-基团连接至母体分子基团的烷基。示例性未取代的磺酰基含有1~6个碳。

[0109] 本文中所用的术语“烷亚磺酰基烷基”，表示被烷亚磺酰基取代的如本文中所定义的烷基。示例性未取代的烷亚磺酰基烷基含有2~12个碳。

[0110] 本文中所用的术语“磺酰基烷基”，表示被磺酰基取代的如本文中所定义的烷基，示例性未取代的磺酰基烷基含有2~12个碳。

[0111] 本文中所用的术语“炔基”，表示具有2~6个碳原子而含碳碳三键的单价直链或支链基团。炔基可以是直链或支链而，值得指出之处是，被具有1~3个如本文中的取代基可取代。炔基的示例性实例包括但不限于，乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-戊炔基、3-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基等。优选的炔基包括乙炔基、1-丙炔基和2-丙炔基。优选的可取代基包括氘、卤基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基和氨基。“炔氧基”表示结构式-OR的化学取代基，其中R是1~6个碳的炔基。

[0112] 本文中所用的术语“氨基”，表示-NH₂、-NHR^{N1}、或-N(R^{N1})₂，其中各R^{N1}独立地为H、OH、NO₂、NH₂、NR^{N2}₂、SO₂OR^{N2}、SO₂R^{N2}、SOR^{N2}、可取代的C₁₋₆烷基、可取代的C₁₋₆烷氧基、可取代

的C₁₋₄烷基环烷基、可选取代的C₁₋₄烷基芳基、可选取代的C₁₋₄烷基杂环基、可选取代的C₁₋₄烷基杂芳基、可选取代的C₃₋₈环烷基、可选取代的C₂₋₉杂环基、或N-保护基团、或两个R^{N1}组合而形成可选取代的C₂₋₉杂环基、或N-保护基团,而其中各个R^{N2}独立地为H、可选取代的烷基、或可选取代的芳基。在优选的实施方式中,氨基是-NH₂、或-NHR^{N1},其中各R^{N1}独立地为OH、NO₂、NH₂、NR^{N2}₂、SO₂OR^{N2}、SO₂R^{N2}、SOR^{N2}、可选取代的烷基、或可选取代的芳基,而各R^{N2}能够是H,可选取代的烷基、或可选取代的芳基。

[0113] 本文中所述的“氨基酸”是指含有氨基官能团和羧基官能团的化合物。氨基酸的类型包括“α-氨基酸”,其中氨基和羧基连接至同一碳原子。在“β-氨基酸”中,氨基连接的碳原子邻近羧基连接的碳原子,而在“γ-氨基酸”中,存在一个另外的插入碳。氨基酸能够具有L-构型(例如,天然氨基酸具有L-构型)或D-构型。氨基酸包括天然氨基酸和非天然氨基酸。“天然氨基酸”是指天然生产的或在哺乳动物中发现的氨基酸。天然氨基酸能够通过标准遗传密码进行编码或可以源于,例如,翻译后修饰。天然氨基酸包括12种蛋白原L-氨基酸(丙氨酸(a),半胱氨酸(c),丝氨酸(S),苏氨酸(T),天门冬氨酸(D),谷氨酸(e),天门冬酰胺(N),谷氨酰胺(Q),组氨酸(H),精氨酸(R),赖氨酸(K),异亮氨酸(I),亮氨酸(L),蛋氨酸(M),缬氨酸(V),苯丙氨酸(F),酪氨酸(Y),色氨酸(W),甘氨酸(G)和脯氨酸(P))。适用于本发明任何组合物和方法的优选天然氨基酸包括L-苯丙氨酸和L-脯氨酸。“非天然氨基酸”是并非天然生产(例如,通过遗传密码编码或源自翻译后修饰)或在哺乳动物中天然发现的氨基酸。非天然氨基酸包括在蛋白中非正常出现的氨基酸(例如,具有D-构型的α-氨基酸,或其(D,L)-异构体混合物),天然氨基酸的同源物,天然氨基酸的α,α-分布类似物,或通过一个或两个亚甲基缩短氨基酸侧链或加长至高达10个碳原子的α-氨基酸。

[0114] 本文中所述的术语“氨基烷基”,表示被氨基取代的本文中所定义的烷基。

[0115] 本文中所述的术语“芳烷氧基”是指被如本文中所述的芳基取代的如上所述1~6个碳的烷氧基。示例性的未取代芳烷氧基含有7~16个碳。

[0116] 本文中所述的术语“芳基”,表示具有6~10个碳原子形成一个或两个芳香环的单环或双环碳环系统,而典型的有苯基、萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基、茕基、茕满基、茕基等,而可以被1个、2个、3个、4个、或5个独立地选自以下基团组成的组中的取代基可选取代:(1) 1~6个碳原子的烷酰基;(2) 1~6个碳原子的烷基;(3) 1~6个碳原子的烷氧基;(4) 烷氧基烷基,其中烷基和亚烷基都独立地为1~6个碳原子;(5) 1~6个碳原子的烷亚磺酰基;(6) 烷亚磺酰基烷基,其中烷基和亚烷基都独立地是1~6个碳原子;(7) 1~6个碳原子的烷磺酰基;(8) 烷磺酰基烷基,其中烷基和亚烷基独立地是1~6个碳原子;(9) 芳基;(10) 氨基;(11) 1~6个碳原子的氨基烷基;(12) 杂芳基;(13) 烷基芳基,其中亚烷基是1~6个碳原子;(14) 芳酰基;(15) 叠氮基;(16) 1~6个碳原子的叠氮基烷基;(17) 醛基;(18) (醛基)烷基,其中亚烷基是1~6个碳原子;(19) 3~8个碳原子的环烷基;(20) 烷基环烷基,其中环烷基是3~8个碳原子而亚烷基是1~10个碳原子;(21) 卤基;(22) 1~6个碳原子的卤代烷基;(23) 杂环基;(24) (杂环基)氧基;(25) (杂环基)酰基;(26) 羟基;(27) 1~6个碳原子的羟烷基;(28) 硝基;(29) 1~6个碳原子的硝基烷基;(30) N-保护的氨基;(31) N-保护的氨基烷基,其中亚烷基是1~6个碳原子;(32) 氧代基(o xo);(33) 1~6个碳原子的硫代烷氧基;(34) 硫代烷氧基烷基,其中烷基和亚烷基独立地是1~6个碳原子;(35) -(CH₂)_qCO₂R^A,其中q是0~4的整数,而R^A选自以下基团组成的组:(a) 烷基,(b) 芳基,(c) 烷基芳基,和(d) 氢,其中亚烷

基是1~6个碳原子；(36) $-(CH_2)_q CONR^B R^C$ ，其中q是0~4的整数而其中 R^B 和 R^C 独立地选自以下基团组成的组：(a) 氢，(b) 烷基，(c) 芳基，和(d) 烷基芳基，其中亚烷基是1~6个碳原子；(37) $-(CH_2)_q SO_2 R^D$ ，其中q是0~4的整数而其中 R^D 选自以下基团组成的组中：(a) 烷基，(b) 芳基，和(c) 烷基芳基，其中亚烷基是1~6个碳原子；(38) $-(CH_2)_q SO_2 NR^E R^F$ ，其中q是0~4的整数而其中 R^E 和 R^F 各自独立地选自以下基团组成的组：(a) 氢，(b) 烷基，(c) 芳基，和(d) 烷基芳基，其中亚烷基是1~6个碳原子；(39) $-(CH_2)_q NR^G R^H$ ，其中q是0~4的整数而其中 R^G 和 R^H 各自独立地选自以下基团组成的组中：(a) 氢；(b) N-保护基团；(c) 1~6个碳原子的烷基；(d) 2~6个碳原子的烯基；(e) 2~6个碳原子的炔基；(f) 芳基；(g) 烷基芳基，其中亚烷基是1~6个碳原子；(h) 3~8个碳原子的环烷基；和(i) 烷基环烷基，其中环烷基是3~8个碳原子的环烷基，而亚烷基是1~10个碳原子的亚烷基，其中在一个实施方式中两个基团没有通过羰基或磺酰基连接至氮原子；(40) 硫羟基；(41) 全氟烷基；(42) 全氟烷氧基；(43) 芳氧基；(44) 环烷氧基；(45) 环烷基烷氧基；(46) 芳烷氧基；和(47) 氘。优选的芳基是苯基和萘基，其可选地被选自氘、卤基、氰基、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1 - C_3 烷氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基的相同或不同取代基单取代或二取代。

[0117] 术语“芳氧基”表示结构式-OR'的化学取代基，其中除非另外指出，否则R'是6~18个碳的芳基。

[0118] 本文中所用的术语“芳酰基”，表示通过羰基连接至母体分子基团的芳基。示例性的未取代芳酰基是7或11个碳的芳酰基。

[0119] 术语“叠氮基”表示 N_3 基团，其也能够表示为 $N=N=N$ 。

[0120] 术语“叠氮基烷基”表示通过烷基连接至母体分子基团的叠氮基。

[0121] 本文中所用的术语“氮甲酰基”是指形式-OC(O)N(R¹)(R²)的单价基，其中R¹和R²各自独立地选自，本文中所定义的这些术语，氢、氘、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、或芳基，而其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、或芳基被可选地氘化。

[0122] 本文中所用的术语“碳酸酯”是指-OC(O)OR基团，其中R为氢、氘、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、或芳基，如本文中所定义的这些术语，而其中 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、或芳基被可选地氘化。

[0123] 本文中所用的术语“羰基”，表示C(O)基团，其也能表示为C=O。

[0124] 术语“醛基”表示CHO基团。

[0125] 术语“醛基烷基”表示通过亚烷基连接至母体分子基团的醛基。

[0126] 本文中所用的术语“环烯基”单独或组合地是指具有3个或多个碳形成碳环并具有至少一个碳碳双键的单价脂环烃基，而值得指出之处的是，被1~3个本文中所定义的取代基可取代。环烯基的示例性实例包括但不限于环戊烯基、环己烯基等。优选的可取代基包括氘、卤基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基和氨基。

[0127] 除非另外指出，否则本文中所用的术语“环烷基”表示由3~8个碳形成的单价饱和或不饱和的非芳香环烃基，而典型的有环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基，双环[2.2.1.]庚基，环辛基，环壬基等。本发明的环烷基能够被以下基团可取代：(1) 1~6个碳原子的烷酰基；(2) 1~6个碳原子的烷基；(3) 1~6个碳原子的烷氧基；(4) 烷氧基烷基，其中烷基和亚烷基独立地是1~6个碳原子；(5) 1~6个碳原子的烷亚磺酰基；(6) 烷亚磺酰基烷基，其中烷基和亚烷基独立地是1~6个碳原子；(7) 1~6个碳原子的烷磺酰基；(8) 烷磺酰基

烷基,其中烷基和亚烷基独立地是1~6个碳原子;(9)芳基;(10)氨基;(11)1~6个碳原子的氨基烷基;(12)杂芳基;(13)烷基芳基,其中亚烷基是1~6个碳原子;(14)芳酰基;(15)叠氮基;(16)1~6个碳原子的叠氮基烷基;(17)醛基;(18)(醛基)烷基,其中亚烷基是1~6个碳原子;(19)3~8个碳原子的环烷基;(20)烷基环烷基,其中环烷基是3~8个碳原子的环烷基而亚烷基是1~10个碳原子的亚烷基;(21)卤基;(22)1~6个碳原子的卤代烷基;(23)杂环基;(24)(杂环基)氧基;(25)(杂环基)酰基;(26)羟基;(27)1~6个碳原子的羟烷基;(28)硝基;(29)1~6个碳原子的硝基烷基;(30)N-保护的氨基;(31)N-保护的氨基烷基,其中亚烷基是1~6个碳原子;(32)氧代基(oxo);(33)1~6个碳原子的硫代烷氧基;(34)硫代烷氧基烷基,其中烷基和亚烷基独立地是1~6个碳原子;(35) $-(CH_2)_qCO_2R^A$,其中q是0~4的整数,而 R^A 选自以下基团组成的组:(a)烷基,(b)芳基,(c)烷基芳基,和(d)氢,其中亚烷基是1~6个碳原子;(36) $-(CH_2)_qCONR^BR^C$,其中q是0~4的整数而其中 R^B 和 R^C 独立地选自以下基团组成的组:(a)氢,(b)烷基,(c)芳基,和(d)烷基芳基,其中亚烷基是1~6个碳原子;(37) $-(CH_2)_qSO_2R^D$,其中q是0~4的整数而其中 R^D 选自以下基团组成的组:(a)烷基,(b)芳基,和(c)烷基芳基,其中亚烷基是1~6个碳原子;(38) $-(CH_2)_qSO_2NR^ER^F$,其中q是0~4的整数而其中 R^E 和 R^F 各自独立地为选自以下基团组成的组:(a)氢,(b)烷基,(c)芳基,和(d)烷基芳基,其中亚烷基是1~6个碳原子;(39) $-(CH_2)_qNR^GR^H$,其中q是0~4的整数而其中 R^G 和 R^H 各自独立地选自以下基团组成的组:(a)氢;(b)N-保护基团;(c)1~6个碳原子的烷基;(d)2~6个碳原子的烯基;(e)2~6个碳原子的炔基;(f)芳基;(g)烷基芳基,其中亚烷基是1~6个碳原子;(h)3~8个碳原子的环烷基;和(i)烷基环烷基,其中环烷基是3~8个碳原子,而亚烷基是1~10个碳原子,条件是两个基团没有通过羰基或磺酰基连接至氮原子;(40)硫羟基;(41)全氟烷基;(42)全氟烷氧基;(43)芳氧基;(44)环烷氧基;(45)环烷基烷氧基;和(46)芳烷氧基;和(47)氧。优选的可选取代基包括氘、卤基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基和氨基。

[0128] 本文中所述的术语“环烷氧基”,表示通过氧原子连接至母体分子基团的如本文中所定义的环境基。示例性未取代的环烷氧基是3~8个碳的环烷氧基。

[0129] 如本文中所用的,当在本发明的化合物中某具体位置标识为“氘化”或“含氘”(根据鲍顿系统(Boughton system),在化学结构和结构式中通过字母“D”表示元素氘并在化学名称中用小写“d”指示)时,应该理解到,在该位置的氘丰度显著大于氘天然丰度,即0.015%。在某些实施方式中,本发明的组合物具有的最低同位素富集系数为至少5(0.075%氘引入),例如,至少10(0.15%氘引入)。在其它实施方式中,组合物具有的同位素富集系数为至少50(0.75%氘引入)、至少500(7.5%氘引入)、至少2000(30%氘引入)、至少3000(45%氘引入)、至少4000(60%氘引入)、至少4500(67.5%氘引入)、至少5000(75%氘引入)、至少5500(82.5%氘引入)、至少6000(90%氘引入)、或至少6600(99%氘引入)。任何化学基团、官能团或本文中所述取代基都可以被氘化,只要该化学基团、官能团、或取代基具有-H。

[0130] 本文中所用的术语“二-(C₁-C₃烷基)氨基”和“二-(C₁-C₆烷基)氨基”是指分别被两个独立地选自C₁-C₃烷基或C₁-C₆烷基取代的氨基。

[0131] 本文中所用的术语药剂的“有效量”,是指足以产生有益的或期望的效果,如临床效果的量,而且,同样地,“有效量”取决于其所应用的环境。

[0132] 本文中所用的术语“酯化羟基”是指其中氢被-C(O)R基团取代的羟基,其中R为氢、

氘、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆环烷基、或芳基,本文中所定义的这些术语,而其中C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₃-C₆环烷基、或芳基被可选氘化。示例的非限制性羟基包括-OC(O)CH₃、-OC(O)CH₂CH₃、和-OC(O)Ph。

[0133] 本文中所用的术语“卤素”,表示溴(“溴代”或“-Br”)、氯(“氯代”或“-Cl”)、碘(“碘代”或“-I”)、或氟(“氟代”或“-F”)。优选的卤素是氟、氯、和溴。

[0134] 本文中所用的术语“卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素取代的如上所述的烷氧基。卤代烷氧基的示例性实例包括但不限于三氟甲氧基、二氟甲氧基等。

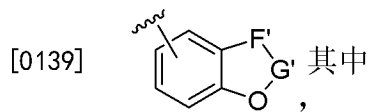
[0135] 如本文中所用的,除非另外指出,否则术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的如上所述的烷基。卤代烷基的示例性实例包括但不限于,氯甲基、二氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氯乙基等。

[0136] 如本文中所用的,术语“杂芳烷氧基”是指被如上所述的杂芳基取代的1~6个碳的如上所述的烷氧基。

[0137] 如本文中所用的术语“杂芳基”,表示本文中所定义的杂环的子集,其是芳香性的:即,它们在单环或多环系统中含有 $4n+2$ 个 π 电子。杂芳基的示例性实例包括但不限于,吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、苯并三嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、中氮茛基(indoliziny)、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶、苯并噻噁唑、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异噻唑基、吡唑基、吲唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基等。5-员或6-员单环杂芳基环包括:吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、异噻唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基等。具有一至四个杂原子的8元到10元双环杂芳基环包括:喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、苯并三嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、中氮茛基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、苯并噻噁唑、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吲唑基等。优选的可选取代基包括选自氘、卤基、氰基、C₁-C₃烷基、C₃-C₆环烷基、二氟甲基、三氟甲基、C₁-C₃烷氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基的1个、2个、3个、4个、或5个相同或不同的取代基。

[0138] 如本文中所用的术语“杂环基”或“杂环”,除非另外指出,则表示含有独立地选自由氮、氧和硫组成的组中1个、2个、3个、或4个杂原子的5-元、6-元或7-元环。5-元环具有0~2个双键而6-元和7-元环具有0~3个双键。术语“杂环基”也表示具有其中一个或多个碳原子和/或杂原子桥接两个非邻近单环组员的桥接多环结构的杂环化合物,例如,奎宁环基。术语“杂环”包括双环、三环和四环基团,其中任何以上的杂环稠合至1个、2个或3个环,例如,芳环、环己烷环、环己烯环、环戊烷环、环戊烯环和另一单环杂环,如吲哚基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基等。稠合杂环的实例包括莨菪烷(tropane)和1,2,3,5,8,8a-六氢吲哚基。杂环包括吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、哌啶基、高哌啶基、吡嗪基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑烷基、异噻唑基、异吲唑基(isoindazolyl)、三唑基、四唑基、噁二唑基、

尿嘧啶基(uricyl)、噻二唑基、嘧啶基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、二氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、吡喃基、二氢吡喃基、二噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基等。杂环基团也包括以下结构式的基团：



[0140] F' 选自由 $-CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 和 $-O-$ 组成的组, 而 G' 选自由 $-C(O)-$ 和 $-(C(R')(R''))_v-$ 组成的组, 其中 R' 和 R'' 各自独立地选自由以下基团组成的组: 氢或 1~4 个碳原子的烷基, 而 $v=1\sim3$ 并包括基团, 如 1,3-苯并二噁唑基、1,4-苯并二噁烷基等。本文中所提及的任何杂环基团可以被 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个独立地选自由以下基团组成的组中的取代基可取代:

(1) 1~6 个碳原子的烷酰基; (2) 1~6 个碳原子的烷基; (3) 1~6 个碳原子的烷氧基; (4) 烷氧基烷基, 其中烷基和亚烷基独立地是 1~6 个碳原子; (5) 1~6 个碳原子的烷亚磺酰基; (6) 烷亚磺酰基烷基, 其中烷基和亚烷基独立地是 1~6 个碳原子; (7) 1~6 个碳原子的烷磺酰基; (8) 烷磺酰基烷基, 其中烷基和亚烷基独立地是 1~6 个碳原子; (9) 芳基; (10) 氨基; (11) 1~6 个碳原子的氨基烷基; (12) 杂芳基; (13) 烷基芳基, 其中亚烷基是 1~6 个碳原子; (14) 芳酰基; (15) 叠氮基; (16) 1~6 个碳原子的叠氮基烷基; (17) 醛基; (18) (醛基) 烷基, 其中亚烷基是 1~6 个碳原子; (19) 3~8 个碳原子的环烷基; (20) 烷基环烷基, 其中环烷基是 3~8 个碳原子的环烷基而亚烷基是 1~10 个碳原子的亚烷基; (21) 卤基; (22) 1~6 个碳原子的卤代烷基; (23) 杂环基; (24) (杂环基) 氧基; (25) (杂环基) 酰基; (26) 羟基; (27) 1~6 个碳原子的羟烷基; (28) 硝基; (29) 1~6 个碳原子的硝基烷基; (30) N-保护的氨基; (31) N-保护的氨基烷基, 其中亚烷基是 1~6 个碳原子; (32) 氧代基 (oxo); (33) 1~6 个碳原子的硫代烷氧基; (34) 硫代烷氧基烷基, 其中烷基和亚烷基独立地是 1~6 个碳原子; (35) $-(CH_2)_qCO_2R^A$, 其中 q 是 0~4 的整数, 而 R^A 选自以下基团组成的组: (a) 烷基, (b) 芳基, (c) 烷基芳基, 和 (d) 氢, 其中亚烷基是 1~6 个碳原子; (36) $-(CH_2)_qCONR^BR^C$, 其中 q 是 0~4 的整数而其中 R^B 和 R^C 独立地选自以下基团组成的组: (a) 氢, (b) 烷基, (c) 芳基, 和 (d) 烷基芳基, 其中亚烷基是 1~6 个碳原子; (37) $-(CH_2)_qSO_2R^D$, 其中 q 是 0~4 的整数而其中 R^D 选自以下基团组成的组: (a) 烷基, (b) 芳基, 和 (c) 烷基芳基, 其中亚烷基是 1~6 个碳原子; (38) $-(CH_2)_qSO_2NR^ER^F$, 其中 q 是 0~4 的整数而其中 R^E 和 R^F 各自独立地为选自以下基团组成的组: (a) 氢, (b) 烷基, (c) 芳基, 和 (d) 烷基芳基, 其中亚烷基是 1~6 个碳原子; (39) $-(CH_2)_qNR^GR^H$, 其中 q 是 0~4 的整数而其中 R^G 和 R^H 各自独立地为选自以下基团组成的组: (a) 氢; (b) N-保护基团; (c) 1~6 个碳原子的烷基; (d) 2~6 个碳原子的烯基; (e) 2~6 个碳原子的炔基; (f) 芳基; (g) 烷基芳基, 其中亚烷基是 1~6 个碳原子; (h) 3~8 个碳原子的环烷基; 和 (i) 烷基环烷基, 其中环烷基是 3~8 个碳原子, 而亚烷基是 1~10 个碳原子, 其中在一个实施方式中两个基团没有通过羰基或磺酰基连接至氮原子; (40) 硫羟基; (41) 全氟烷基; (42) 全氟烷氧基; (43) 芳氧基; (44) 环烷氧基; (45) 环烷基烷氧基; (46) 芳烷氧基; 和 (47) 氘。

[0141] 如本文中所用的术语“杂环基氧基”, 表示通过氧原子连接至母体分子基团的如本文中所定义的杂环基团。

[0142] 如本文中所用的术语“杂环基酰基”, 表示通过羰基连接至母体分子基团的如本文中所定义的杂环基团。

[0143] 如本文中所用的术语“羟基”, 表示 $-OH$ 。

[0144] 如本文中所用的术语“羟烷基”，表示被1~3个羟基取代的如本文中所定义的烷基，条件是烷基的单个碳原子连接的羟基不能超过1个，而典型的有羟甲基、二羟丙基等。

[0145] 如本文中所用的，术语“同位素富集系数”是指组合物的同位素丰度与指定同位素天然丰度的比。例如，氘的天然丰度为0.015%。例如，指定位置45%氘引入的化合物，在该位置相对于氘天然丰度具有同位素富集系数为3000。

[0146] 如本文中所用的术语“硝基”，表示-NO₂基团。

[0147] 术语“非立即释放”在文献Remington :The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams&Wilkins (2005) 中进行了定义。如其中所讨论的，立即释放和非立即释放能够参照以下方程进行动力学定义：

[0148] 剂型 $\xrightarrow[\text{药物释放}]{k_r}$ 吸收池 $\xrightarrow[\text{吸收}]{k_a}$ 靶区域 $\xrightarrow[\text{消除}]{k_e}$ 。

[0149] “吸收池”表示在具体吸收位点的给药的药物溶液，而 k_r 、 k_a 和 k_e 分别是(1)从制剂的药物释放，(2)吸收，和(3)消除的第一级速率常数。对于立即释放剂型，药物释放速率常数 k_r 远大于吸收速率常数 k_a 。对于非立即释放剂型，反过来是正确的，即， $k_r \ll k_a$ ，而使药物从剂型中释放的速率为药物向靶区域递送中的速度限制步骤。

[0150] 术语“非立即释放”是指药物制剂提供用于在一个长时间，例如，12h或更长的期间内而逐渐释放，而尽管非必要的，优选在一个长的时间期间内产生基本恒定的药物血液浓度。如本文中所用的，术语“缓释”是指药物制剂完整穿过胃而在小肠中溶解。

[0151] 如本文中所用的术语“氧代(oxo)”，表示=O。

[0152] 如本文中所用的术语“全氟烷基”，表示如本文中所定义的烷基，其中各键接至烷基的氢基都被氟基代替。全氟烷基的典型实例有三氟甲基，五氟乙基等。

[0153] 如本文中所用的术语“全氟烷氧基”，表示如本文中所定义的烷氧基，其中各自键接至烷基的氢基都被氟基代替。

[0154] 如本文中所用的术语“药用盐”，表示在合理的医疗判断范围内，适用于与人体和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏响应等并匹配合理的受益/风险比的那些盐。药用盐在本领域内是众所周知的。例如，S.M.Berge等在文献S.M. Berge et al. J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977中详细描述了药用盐。这些盐能够在本发明的化合物最后分离和纯化期间或通过游离碱基团与合适的有机酸反应原位制备。典型的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天门冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑加成盐(camphorate)、樟脑磺酸盐(camphorsulfonate)、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油基磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐(lactobionate)、乳酸盐、月桂酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐(pamoate)、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等、以及无毒铵盐、季铵盐、和胺阳离子，包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。

[0155] 如本文中所用的术语“Ph”是指苯基。

[0156] 如本文中所用的术语“溶剂化物”是指其中将合适的溶剂分子引入到晶体晶格中的本发明化合物。合适的溶剂在给药剂量下是生理学上可耐受的。合适溶剂的实例为乙醇、水等。当水为溶剂时，分子称为“水合物”。

[0157] 如本文中所用的术语“螺环”，表示亚烷基双基，其两端都连接至母体基团的同一碳原子而形成螺环基团，以及杂亚烷基双基，其两端都连接至相同的原子。

[0158] 如本文中所用的术语“磺酰基”，表示-S(O)₂-基团。

[0159] 如本文中所用的术语“硫代烷基杂环基”，表示被杂环基基团取代的硫代烷氧基。

[0160] 如本文中所用的术语“硫代烷氧基”，表示通过硫原子连接至母体分子基团的烷基。示例性未取代的烷硫基含有1~6个碳。

[0161] 术语“硫羟基”表示-SH基团。

[0162] 如本文中所用的并且如本领域内充分理解的“治疗”是用于获得有益或所需效果，如临床效果的方法（途径）。有益或所需效果可以包括但不限于，缓解或改善一种或多种症状或病症；降低疾病、紊乱、或病症的程度；稳定（即，不恶化）疾病、紊乱、或病症的状态；防止疾病、紊乱、或病症的扩散；延缓或减慢疾病、紊乱、或病症的发展；改良或舒缓疾病、紊乱、或病症；和好转（不论是局部或整体），无论可检测还是不可检测的。“治疗”也能够是指相对于没有接受治疗的预期存活的延长存活。本文中所用的术语“治疗”和“疗法”也能够是指对术语适用的疾病或病症，或这种疾病或病症的一种或多种症状的延迟发作、阻滞或发展逆转、或减轻或预防。

[0163] 其它特征和优点根据以下详细描述和权利要求将会显而易见。

附图说明

[0164] 图1显示了对应于参照化合物A的代谢路径的HPLC数据。

[0165] 图2A~2C显示了对应于(A) 化合物(24c)、(B) 参照化合物A、和(C) 参照化合物D代谢路径的HPLC数据。

[0166] 图3A~3D显示了对应于(A) 化合物(24d)、(B) 化合物(62)、(C) 参照化合物A和(D) 参照化合物D代谢路径的HPLC数据。

[0167] 图4A~4C显示了对应于(A) 化合物(9)、(B) 参照化合物A和(C) 参照化合物D代谢路径的HPLC数据。

[0168] 图5总结了关于化合物16、19、54和参照化合物A、B和C其它代谢研究。

[0169] 图6举例说明了鉴定本发明化合物形成的代谢物的质谱。

[0170] 图7举例说明化合物16、19和54以及参照化合物A、B和C及其代谢物的LC/MS质谱数据和对应保留时间。

具体实施方式

[0171] 本发明提供了对钠依赖性的葡萄糖协同转运蛋白SGLT（例如，SGLT2）具有抑制作用的化合物。根据本发明的一些化合物也对钠依赖性的葡萄糖协同转运蛋白SGLT1具有抑制作用。由于其抑制SGLT的能力，本发明的化合物适用于治疗和/或预防受SGLT活性抑制作用影响的任何和所有病症和疾病。因此，本发明的化合物适用于预防和/或治疗疾病和病症，特别是代谢紊乱，包括但不限于，I型和II型糖尿病、高血糖症、糖尿病并发症（如视网膜病、肾

病[例如、渐进肾病(progressive renal disease)]、神经病、溃疡、微血管病变和宏血管病变(micro-and macroangiopathies)、和糖尿病足疾病)、胰岛素抵抗、代谢综合症(综合症X)、高胰岛素血症、高血压、高尿酸血症、肥胖症、水肿、脂肪代谢异常、慢性心力衰竭、动脉粥样硬化、以及相关疾病。

[0172] 本发明也提供了根据本发明的化合物的药用盐和前药。

[0173] 本发明进一步提供了药物组合物,在药用载体中包含有效量的根据本发明的化合物或化合物的混合物、或其药用盐或前药。

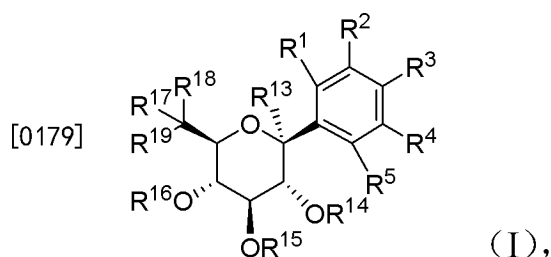
[0174] 本发明进一步提供了制备本发明化合物的合成中间体和方案。

[0175] 本发明也提供了独立地或与其它治疗剂组合使用根据本发明的化合物而治疗受SGLT抑制作用影响的疾病和病症的方法。

[0176] 本发明也提供了使用根据本发明的化合物用于制备治疗受SGLT抑制作用影响的疾病和病症的药物的方法。

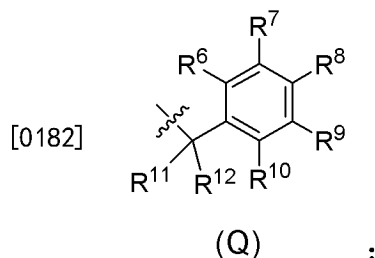
[0177] 化合物和制备方法

[0178] 本发明提供了具有以下结构式的化合物:



[0180] 或其任何非对映体、互变异构体、或同分异构体(isomer),或其任何药用前药、盐或溶剂化物,其中

[0181] -各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地为-H、-D、可选氧化的取代基,或基团Q:



[0183] -各 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{19} 独立地为-H、-D、或可选氧化的取代基;而

[0184] - R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{17} 和 R^{18} 各自独立地为-H、-D、或卤素;

[0185] 其中

[0186] - R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中的一个基团Q;

[0187] - $R^1 \sim R^{19}$ 中至少一个是-D或包含-D。

[0188] 这些化合物优选存在于同位素富集系数至少5的组合物中。

[0189] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{19} 的取代基包括H、卤素、氰基、硝基、可选取代的 C_{1-6} 烷基、可选取代 C_2-C_6 烯基、可选取代的 C_2-C_6 炔基、可选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、可选取代的 C_6-10 芳基、可选取代的 C_{1-6} 烷基芳基、可选取代的 C_{2-9} 杂环基、羟基、可选取代的 C_{1-6} 烷氧基、可选取代的 C_3-C_{10} 环烷氧基、可选取代的 C_{1-6} 硫代烷氧基、氨基、和可选取代的 C_{1-4} 烷基杂环基。 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{19} 的其它取代基包括(芳基) C_{1-3} 烷基、(芳

基) C₁-C₃烷氧基、(芳基) C₁-C₃烷磺酰基、(芳基) C₁-C₃烷磺酰氧基、(C₁-C₁₂烷基) 羰基、(C₁-C₁₂烷氧基) 羰基、(C₁-C₄烷基) 氨基羰基、(C₁-C₄烷基) 羰基氨基、(C₁-C₄烷基氨基) C₁-C₃烷基、(C₁-C₆烷氧基) C₁-C₆烷基、(C₁-C₆烷氧基) C₁-C₆烷氧基、(C₂-C₄烯基) C₁-C₃烷氧基、(C₂-C₄烯氧基) C₁-C₃烷氧基、(C₂-C₄炔基) C₁-C₃烷氧基、(C₂-C₄炔氧基) C₁-C₃烷氧基、(C₃-C₁₀环烷基) C₁-C₃烷基、(C₃-C₁₀环烷基) C₁-C₃烷氧基、(C₃-C₁₀环烷基) 羰基、(C₃-C₇环烷基) C₂-C₅烯基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅烯氧基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅炔氧基、(C₃-C₇环烷基) C₁-C₃烷基、(C₃-C₇环烷基) C₁-C₃烷氧基、(C₃-C₇环烷基) C₂-C₄烯基、(C₃-C₇环烷基) C₂-C₄炔基、(C₅-C₁₀环烯基) C₁-C₃烷基、(C₅-C₁₀环烯基) C₁-C₃烷氧基、(C₅-C₈环烯基) C₃-C₅烯氧基、(C₅-C₈环烯基) C₃-C₅炔氧基、(杂芳基) C₁-C₃烷基、(杂芳基) C₁-C₃烷氧基、氨基、氨基羰基、芳基-(C₁-C₃烷基) 羰基、芳基-(C₁-C₃烷基) 羰氧基、芳基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰氧基、芳氧基、芳硫基、芳亚磺酰基、芳磺酰基、芳磺酰胺基、芳磺酰氧基、C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷亚磺酰基、C₁-C₄烷磺酰基、C₁-C₄烷磺酰胺基、C₁-C₄烷磺酰氧基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆烯氧基、C₂-C₆炔基、C₂-C₆炔氧基、C₃-C₁₀环烷基、C₃-C₁₀环烷氧基、C₃-C₁₀环烷硫基、C₃-C₁₀环烷亚磺酰基、C₃-C₁₀环烷磺酰基、C₃-C₆环烷叉甲基、C₅-C₁₀环烯基、C₅-C₁₀环烯氧基、C₅-C₁₀环烯硫基、C₅-C₁₀环烯亚磺酰基、C₅-C₁₀环烯磺酰基、氰基、氖、二-(C₁-C₃烷基) 氨基、二-(C₁-C₃烷基) 氨基羰基、二-(C₁-C₃烷基氨基) C₁-C₃烷基、卤基、杂芳基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳氧基、氢、羟基、羟基羰基、硝基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷氧基、三-(C₁-C₄烷基) 硅烷基-C₁-C₆烷基、三-(C₁-C₄烷基) 硅烷基-C₁-C₆烷氧基、三-(C₁-C₄烷基) 硅烷基-C₂-C₆烯基、三-(C₁-C₄烷基) 硅烷基-C₂-C₆炔基、三甲基硅烷基、和三甲基甲硅烷氧基。这些包含氢原子的取代基可以进一步用氘取代。

[0190] 在结构式I的优选实施方式中，R⁴是基团Q；基团R¹、R²、R³和R⁵中的三个各自独立地表示氢、氖、卤基、氰基、硝基、羟基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₁-C₃烷氧基、或C₃-C₁₀环烷氧基；而R¹、R²、R³和R⁵其余基团中的一个独立地表示氢或氖。在结构式I特别优选的实施方式中，R⁴是基团Q；R³独立地表示氢、氖、卤基、氰基、硝基、羟基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₁-C₃烷氧基、或C₃-C₁₀环烷氧基；而R¹、R²和R⁵各自独立地表示氢或氖。在结构式I更特别优选的实施方式中，R⁴是基团Q；R³独立地表示氢、氖、卤素、或C₁-C₆烷基；而R¹、R²和R⁵各自独立地表示氢或氖。

[0191] 在结构式I的某些优选实施方式中，R⁸独立地表示羟基、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₁₀环烷氧基、(C₃-C₁₀环烷基) C₁-C₃烷氧基、或(C₃-C₈环烷氧基) C₁-C₆烷氧基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅烯氧基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅炔氧基、或(C₁-C₆卤代烷氧基) C₁-C₆烷氧基；基团R⁶、R⁷、R⁹和R¹⁰中的两个各自独立地表示氢、氖、卤基、氰基、硝基、羟基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₁-C₃烷氧基、或C₃-C₁₀环烷氧基；而R⁶、R⁷、R⁹和R¹⁰其余基团中的两个基团各自独立地表示氢或氖。在结构式I的其它优选实施方式中，R⁸独立地表示(C₃-C₈环烷氧基) C₁-C₆烷氧基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅烯氧基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅炔氧基、或(C₁-C₆卤代烷氧基) C₁-C₆烷氧基；基团R⁶、R⁷、R⁹和R¹⁰中的两个基团各自独立地表示氢、氖、卤基、氰基、硝基、羟基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₁-C₃烷氧基、或C₃-C₁₀环烷氧基；而R⁶、R⁷、R⁹和R¹⁰其余基团中的两个基团各自独立地表示氢或氖。

[0192] 在结构式I的某些特别优选的实施方式中，R⁸独立地表示羟基、氰基、C₁-C₆烷基、

C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₁₀环烷氧基、或(C₃-C₁₀环烷基) C₁-C₃烷氧基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅烯氧基、或(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅炔氧基；基团R⁶、R⁷、R⁹和R¹⁰中的两个基团各自独立地表示氢、氘、卤基、或C₁-C₆烷基；而R⁶、R⁷、R⁹和R¹⁰其余基团中的两个基团各自独立地表示氢或氘。在结构式I的其它特别优选的实施方式中，R⁸独立地表示(C₃-C₈环烷氧基) C₁-C₆烷氧基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅烯氧基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅炔氧基、或(C₁-C₆卤代烷氧基) C₁-C₆烷氧基；基团R⁶、R⁷、R⁹和R¹⁰中的两个基团各自独立地表示氢、氘、卤基、或C₁-C₆烷基；而R⁶、R⁷、R⁹和R¹⁰其余基团中的两个基团各自独立地表示氢或氘。

[0193] 在结构式I某些更特别优选的实施方式中，R⁸独立地表示羟基、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₁₀环烷氧基、或(C₃-C₁₀环烷基) C₁-C₃烷氧基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅烯氧基、或(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅炔氧基；而R⁶、R⁷、R⁹和R¹⁰各自独立地表示氢或氘。在结构式I其它更特别优选的实施方式中，R⁸独立地表示(C₃-C₈环烷氧基) C₁-C₆烷氧基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅烯氧基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅炔氧基、或(C₁-C₆卤代烷氧基) C₁-C₆烷氧基；而R⁶、R⁷、R⁹和R¹⁰各自独立地表示氢或氘。

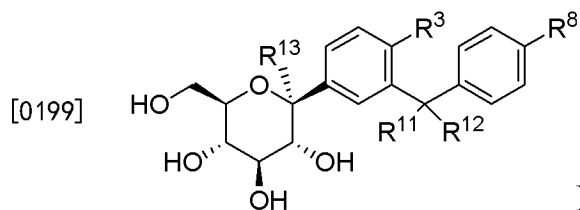
[0194] 在结构式I的优选实施方式中，R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁷和R¹⁸各自独立地表示氢或氘。

[0195] 在结构式I的优选实施方式中，R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶各自独立地表示氢、(C₁-C₁₈烷基) 羰基、芳基羰基、(C₃-C₁₀环烷基) 羰基、C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基、芳基、杂芳基、(C₃-C₇环烷基) C₁-C₃烷基、(芳基) C₁-C₃烷基、或三甲基硅烷基。在结构式I特别优选的实施方式中，R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶各自独立地表示氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₇环烷基、芳基、(C₃-C₇环烷基) C₁-C₃烷基、或三甲基硅烷基。在结构式I更特别优选的实施方式中，R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶各自独立地表示氢。

[0196] 在结构式I的优选实施方式中，R¹⁹独立地表示羟基、(C₁-C₁₈烷基) 羰氧基、芳基羰氧基、(C₃-C₁₀环烷基) 羰氧基、氢、氘、卤基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₇环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、(C₃-C₇环烷基) C₁-C₃烷氧基、(芳基) C₁-C₃烷氧基或三甲基甲硅烷氧基。在结构式I特别优选的实施方式中，R¹⁹独立地表示羟基、氢、氘、卤基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₇环烷氧基、芳氧基、(C₃-C₇环烷基) C₁-C₃烷氧基、或三甲基甲硅烷氧基。在结构式I更特别优选的实施方式中，R¹⁹独立地表示羟基。

[0197] 在前述优选的实施方式中，烷基、烯基、炔基、以及环烷基和环烯基基团或部分可以被氟或氘部分或完全取代并可以被选自氯、羟基、C₁-C₃烷氧基和C₁-C₃烷基的相同或不同的取代基单取代或二取代；而在环烷基和环烯基基团或部分中，一个或两个亚甲基独立地被N、NR^a (本文中定义)、O、S、CO、SO或SO₂可选取代。

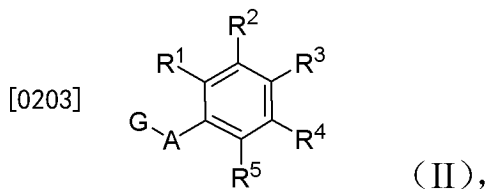
[0198] 结构式IA表示结构式I还有的其它优选实施方式：



[0200] 其中R³独立地表示氢、氘、卤素、或C₁-C₆烷基；R⁸独立地表示羟基、氰基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₁₀环烷氧基、或(C₃-C₁₀环烷基) C₁-C₃烷氧基、(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅烯氧基、或(C₃-C₇环烷基) C₃-C₅炔氧基；而R¹¹、R¹²和R¹³各自独立地表示氢或氘；

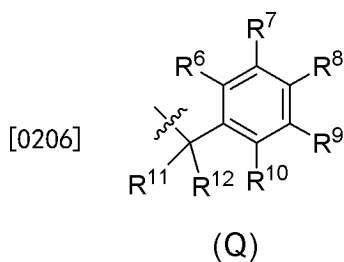
[0201] 其中至少 (i) R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的一个是氘, 或 (ii) R^8 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷氧基, 而 (C₃-C₁₀ 环烷基) C_1 - C_3 烷氧基、(C₃-C₇ 环烷基) C_3 - C_5 烯氧基和 (C₃-C₇ 环烷基) C_3 - C_5 炔氧基, 其中烷基、烯基、炔基、或环烷基、或环烯基基团或部分被氘部分或完全取代。

[0202] 本发明进一步提供了具有以下结构式的化合物:



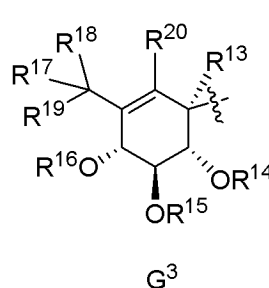
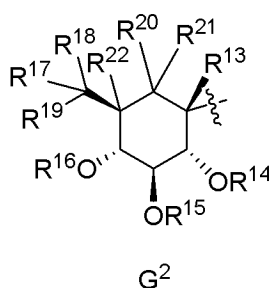
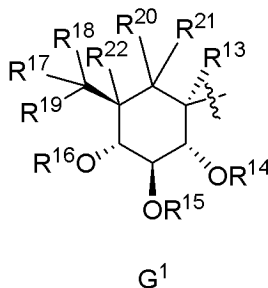
[0204] 或其任何非对映体、互变异构体、或同分异构体, 或其任何药用前药、盐或溶剂化物, 其中

[0205] -各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地为 -H、-D、可选氘化的取代基, 或基团 Q:

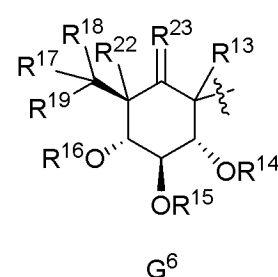
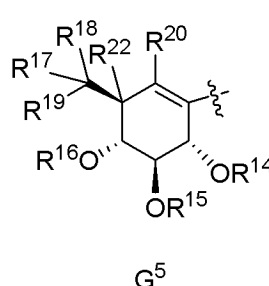
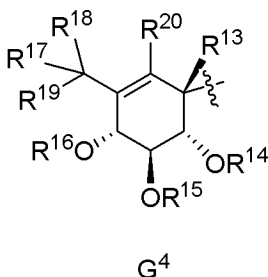


[0207] -A 选自由氧和单键组成的组;

[0208] -G 选自由以下基团组成的组:



[0209]



[0210] -各 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{19} 和 R^{21} 独立地是 -H、-D、或可选氘化的取代基; 而

[0211] -各 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{20} 和 R^{22} 独立地为 -H、-D、或卤素;

[0212] 其中

[0213] - R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 中的一个基团 Q;

[0214] - R^{23} 为 CH_2 、NH、O、或 S; 而

[0215] $-R^1 \sim R^{23}$ 中的至少一个是-D或包含-D。

[0216] 化合物优选存在于同位素富集系数至少5的组合物中。

[0217] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{19} 和 R^{21} 的取代基包括H、卤素、氰基、硝基、可选取代的 C_{1-6} 烷基、可选取代的 C_2-C_6 烯基、可选取代的 C_2-C_6 炔基、可选取代的 C_3-C_{10} 环烷基、可选取代的 C_6-10 芳基、可选取代的 C_{1-6} 烷基芳基、可选取代的 C_{2-9} 杂环基、羟基、可选取代的 C_{1-6} 烷氧基、可选取代的 C_3-C_{10} 环烷氧基、可选取代的 C_{1-6} 硫代烷氧基、氨基、以及可选取代的 C_{1-4} 烷基杂环基。 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{19} 的其它取代基包括(芳基) C_{1-3} 烷基、(芳基) C_{1-3} 烷氧基、(芳基) C_{1-3} 烷磺酰基、(芳基) C_{1-3} 烷磺酰氧基、(C_{1-12} 烷基)羰基、(C_{1-12} 烷氧基)羰基、(C_{1-4} 烷基)氨基羰基、(C_{1-4} 烷基)羰基氨基、(C_{1-4} 烷基氨基) C_{1-3} 烷基、(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷基、(C_{1-6} 烷氧基) C_{1-6} 烷氧基、(C_2-C_4 烯基) C_{1-3} 烷氧基、(C_2-C_4 烯氧基) C_{1-3} 烷氧基、(C_2-C_4 炔基) C_{1-3} 烷氧基、(C_2-C_4 炔氧基) C_{1-3} 烷氧基、(C_3-C_{10} 环烷基) C_{1-3} 烷基、(C_3-C_{10} 环烷基) C_{1-3} 烷氧基、(C_3-C_{10} 环烷基)羰基、(C_3-C_7 环烷基) C_2-C_5 烯基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 烯氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 炔氧基、(C_3-C_7 环烷氧基) C_{1-3} 烷基、(C_3-C_7 环烷氧基) C_{1-3} 烷氧基、(C_3-C_7 环烷氧基) C_2-C_4 烯基、(C_3-C_7 环烷氧基) C_2-C_4 炔基、(C_5-C_{10} 环烯基) C_{1-3} 烷基、(C_5-C_{10} 环烯基) C_{1-3} 烷氧基、(C_5-C_8 环烯基) C_3-C_5 烯氧基、(C_5-C_8 环烯基) C_3-C_5 炔氧基、(杂芳基) C_{1-3} 烷基、(杂芳基) C_{1-3} 烷氧基、氨基、氨基羰基、芳基-(C_{1-3} 烷基)羰基、芳基-(C_{1-3} 烷基)羰氧基、芳基、芳基羰基、芳基羰基氨基、芳基羰氧基、芳氧基、芳硫基、芳亚磺酰基、芳磺酰基、芳磺酰胺基、芳磺酰氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亚磺酰基、 C_{1-4} 烷磺酰基、 C_{1-4} 烷磺酰胺基、 C_{1-4} 烷磺酰氧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 烯氧基、 C_2-C_6 炔基、 C_2-C_6 炔氧基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷氧基、 C_3-C_{10} 环烷硫基、 C_3-C_{10} 环烷亚磺酰基、 C_3-C_{10} 环烷磺酰基、 C_3-C_6 环烷叉甲基、 C_5-C_{10} 环烯基、 C_5-C_{10} 环烯氧基、 C_5-C_{10} 环烯硫基、 C_5-C_{10} 环烯亚磺酰基、 C_5-C_{10} 环烯磺酰基、氰基、氡、二-(C_{1-3} 烷基)氨基、二-(C_{1-3} 烷基)氨基羰基、二-(C_{1-3} 烷基氨基) C_{1-3} 烷基、卤基、杂芳基、杂芳基羰基、杂芳基羰基氨基、杂芳氧基、氢、羟基、羟基羰基、硝基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷氧基、三-(C_{1-4} 烷基)硅烷基- C_{1-6} 烷基、三-(C_{1-4} 烷基)硅烷基- C_{1-6} 烷氧基、三-(C_{1-4} 烷基)硅烷基- C_2-C_6 烯基、三-(C_{1-4} 烷基)硅烷基- C_2-C_6 炔基、三甲基硅烷基、和三甲基甲硅烷氧基。这些包含氢原子的取代基可以进一步进行用氡取代。

[0218] 在结构式II的优选实施方式中， R^4 是基团Q；基团 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 中的三个基团各自独立地表示氢、氡、卤基、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_3-C_{10} 环烷氧基；而 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 其余基团中的一个独立地表示氢或氡。在结构式II特别优选的实施方式中， R^4 是基团Q； R^3 独立地表示氢、氡、卤基、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_3-C_{10} 环烷氧基；而 R^1 、 R^2 和 R^5 各自独立地表示氢或氡。在结构式II更特别优选的实施方式中， R^4 是基团Q； R^3 独立地表示氢、氡、卤素、或 C_{1-6} 烷基；而 R^1 、 R^2 和 R^5 各自独立地表示氢或氡。

[0219] 在结构式II的优选实施方式中， R^8 独立地表示羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_3-C_{10} 环烷氧基、(C_3-C_{10} 环烷基) C_{1-3} 烷氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 烯氧基、或(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 炔氧基；基团 R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 中的两个基团各自独立地表示氢、氡、卤基、氰基、硝基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_3-C_{10} 环烷氧基；而 R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 其余基团中的两个基团各自独立地表示氢或

氧。在结构式II特别优选的实施方式中, R^8 独立地表示羟基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷氧基、(C_3 - C_{10} 环烷基) C_1 - C_3 烷氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 烯氧基、或(C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 炔氧基;基团 R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 中的两个基团各自独立地表示氢、氧、卤基、或 C_1 - C_6 烷基;而 R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 其余基团中的两个基团各自独立地表示氢或氧。在结构式II特别优选的实施方式中, R^8 独立地表示羟基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷氧基、(C_3 - C_{10} 环烷基) C_1 - C_3 烷氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 烯氧基、或(C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 炔氧基;而 R^6 、 R^7 、 R^9 和 R^{10} 各自独立地表示氢或氧。

[0220] 在结构式II的优选实施方式中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{20} 和 R^{22} 各自独立地表示氢或氧。

[0221] 在结构式II的优选实施方式中, R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 各自独立地表示氢、(C_1 - C_{18} 烷基) 羰基、芳基羰基、(C_3 - C_{10} 环烷基) 羰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、芳基、杂芳基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_3 烷基、(芳基) C_1 - C_3 烷基、或三甲基硅烷基。在结构式I特别优选的实施方式中, R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 各自独立地表示氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、芳基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_3 烷基、或三甲基硅烷基。在结构式II更特别优选的实施方式中, R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 各自独立地表示氢。

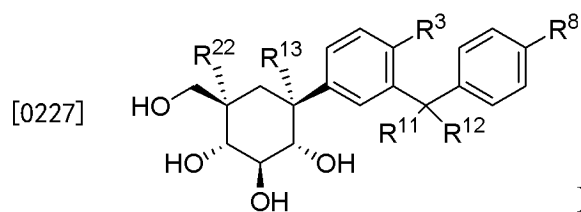
[0222] 在结构式II的优选实施方式中, R^{19} 独立地表示羟基、(C_1 - C_{18} 烷基) 羰氧基、芳基羰氧基、(C_3 - C_{10} 环烷基) 羰氧基、氢、氧、卤基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_3 烷氧基、(芳基) C_1 - C_3 烷氧基、或三甲基甲硅烷氧基。在结构式II特别优选的实施方式中, R^{19} 独立地表示羟基、氢、氧、卤基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_7 环烷氧基、芳氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_3 烷氧基、或三甲基甲硅烷氧基。在结构式II的其它实施方式中, R^{19} 是羟基。

[0223] 在结构式II的优选实施方式中, R^{21} 为羟基、氢、或氧。

[0224] 在结构式II的优选实施方式中, R^{23} 是氧。

[0225] 在前述优选的实施方式中, 烷基、烯基、炔基、环烷基和环烯基基团或部分可选地可以被氟或氧部分或完全取代并可以被选自氯、羟基、 C_1 - C_3 烷氧基和 C_1 - C_3 烷基的相同或不同的取代基单取代或二取代;而在环烷基和环烯基基团或部分中一个或两个亚甲基可选地被N、 NR^a 、O、S、CO、SO或SO₂相互独立地代替, 其中 R^a 选自氢、氧、(C_1 - C_{18} 烷基) 羰基、芳基羰基、(C_3 - C_{10} 环烷基) 羰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、芳基、杂芳基、(C_3 - C_7 环烷基) C_1 - C_3 烷基、(芳基) C_1 - C_3 烷基、或三甲基硅烷基。

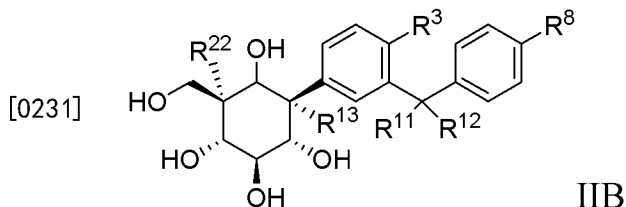
[0226] 结构式IIA表示结构式II还有的其它优选实施方式:



[0228] 其中 R^3 独立地表示氢、氧、卤素、或 C_1 - C_6 烷基; R^8 独立地表示羟基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷氧基、(C_3 - C_{10} 环烷基) C_1 - C_3 烷氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 烯氧基、或(C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 炔氧基;而 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地表示氢或氧;

[0229] 其中至少 (i) R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{22} 中的一个是氘, 或 (ii) R^8 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷氧基、(C_3 - C_{10} 环烷基) C_1 - C_3 烷氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 烯氧基和 (C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 炔氧基, 其中烷基、烯基、炔基、环烷基或环烯基基团或部分部分或完全用氘取代。

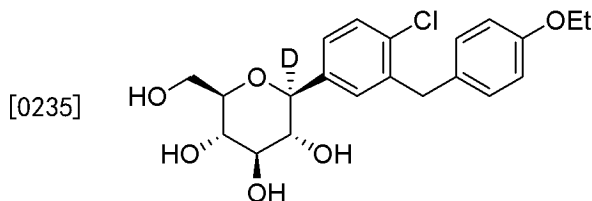
[0230] 结构式 IIB 表示结构式 II 还有的其它优选实施方式:



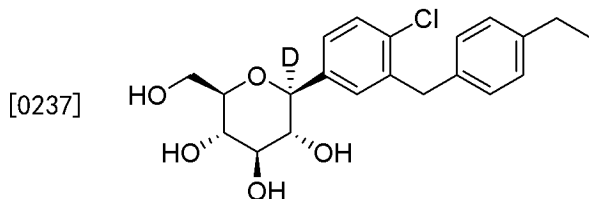
[0232] 其中 R^3 独立地表示氢、氘、卤素、或 C_1 - C_6 烷基; R^8 独立地表示羟基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷氧基、(C_3 - C_{10} 环烷基) C_1 - C_3 烷氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 烯氧基、或 (C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 炔氧基; 而 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地表示氢或氘;

[0233] 其中至少 (i) R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{22} 中的一个为氘, 或 (ii) R^8 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷氧基、(C_3 - C_{10} 环烷基) C_1 - C_3 烷氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 烯氧基和 (C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 炔氧基、其中烷基、烯基、炔基、环烷基或环烯基基团或部分用氘部分或完全取代。

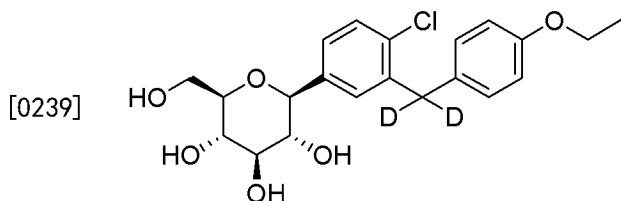
[0234] 本发明示例性的化合物包括:



[0236] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-d-3,4,5-三醇;

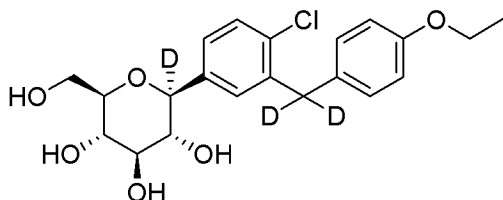


[0238] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-d-3,4,5-三醇;



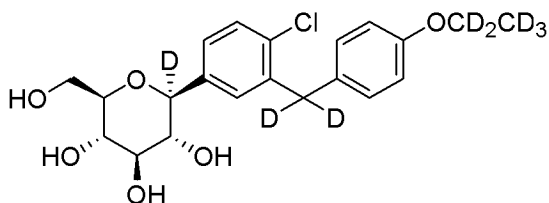
[0240] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-乙氧基苄基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;

[0241]



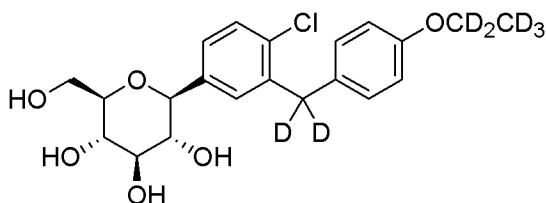
[0242] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-乙氧基苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-d-3,4,5-三醇;

[0243]



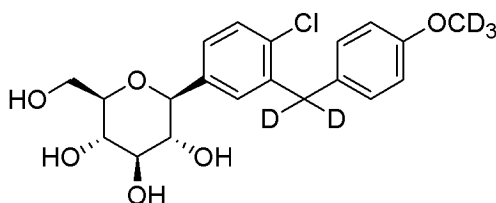
[0244] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(2,2,2-氘乙氧基-d₅)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-d-3,4,5-三醇;

[0245]



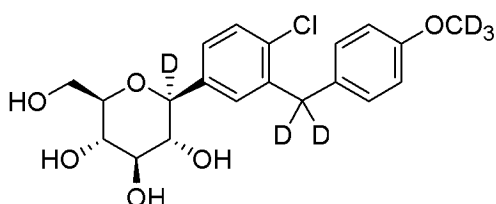
[0246] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(2,2,2-氘乙氧基-d₅)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;

[0247]



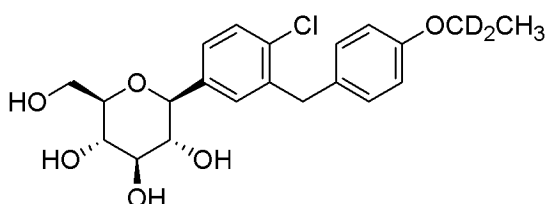
[0248] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(2,2,2-氘乙氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;

[0249]



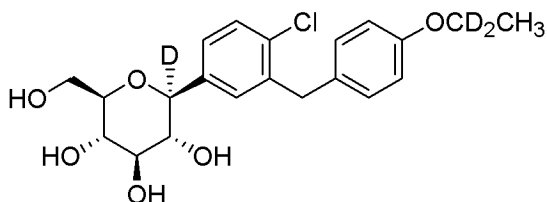
[0250] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(2,2,2-氘乙氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-d-3,4,5-三醇;

[0251]



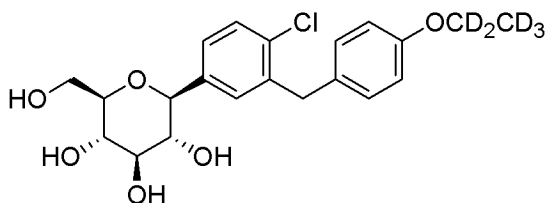
[0252] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2,2,2-氘乙氧基-1,1-d₂)苯基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;

[0253]



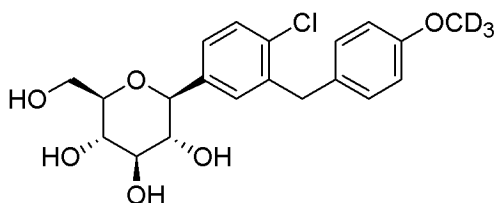
[0254] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(乙氧基-1,1-d₂)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-d-3,4,5-三醇;

[0255]



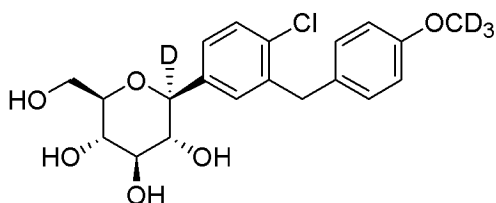
[0256] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(乙氧基-d₅)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;

[0257]



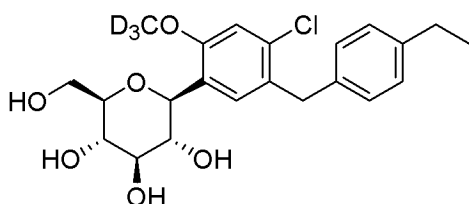
[0258] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(甲氧基-d₃)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;

[0259]



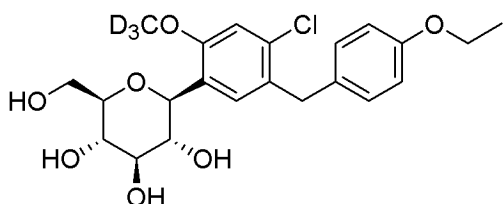
[0260] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(甲氧基-d₃)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-d-3,4,5-三醇;

[0261]

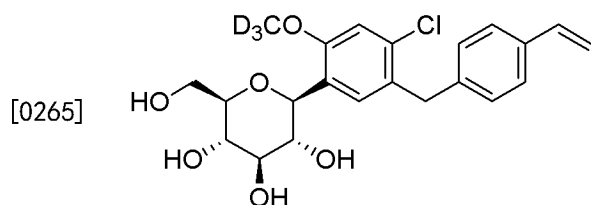


[0262] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(甲氧基-d₃)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;

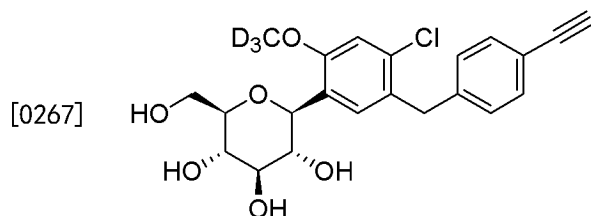
[0263]



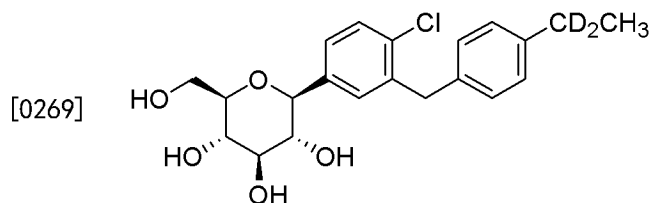
[0264] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙氧基苄基)-2-(甲氧基-d₃)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;



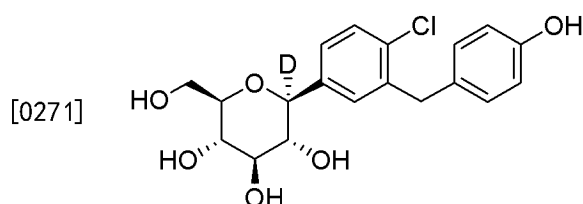
[0266] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙烯基苄基)-2-(甲氧基-d₃)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;



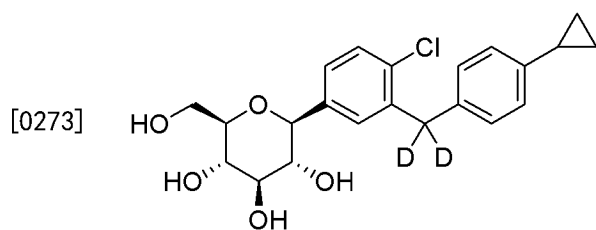
[0268] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙炔基苄基)-2-(甲氧基-d₃)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;



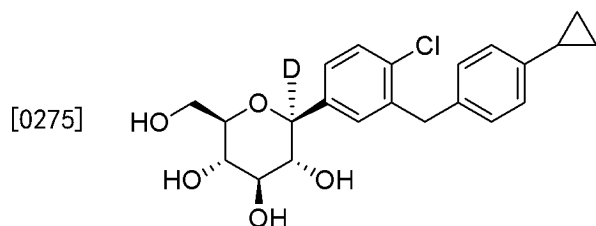
[0270] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(乙基-1,1-d₂)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;



[0272] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-羟基苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-d-3,4,5-三醇;



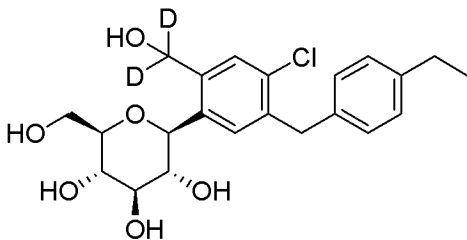
[0274] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-环丙基苄基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;和



[0276] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-环丙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;

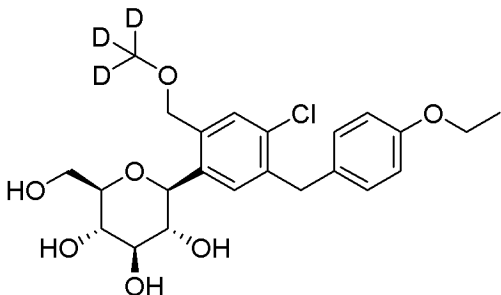
喃-2-d-3,4,5-三醇;

[0277]



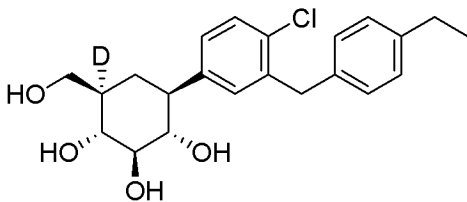
[0278] (2S,3R,4R,5S,6R) -2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(羟基(甲基-d₂))苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;

[0279]



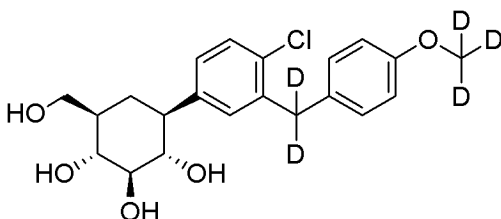
[0280] (2S,3R,4R,5S,6R) -2-(4-氯-5-(4-乙氧基苄基)-2-((甲氧基-d₃)甲基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;

[0281]



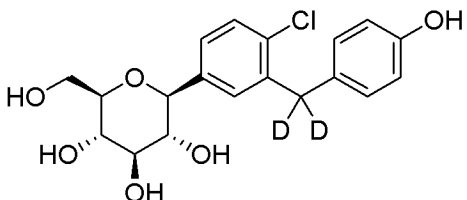
[0282] (1R,2R,3S,4S,6R) -4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-6-d-1,2,3-三醇;

[0283]



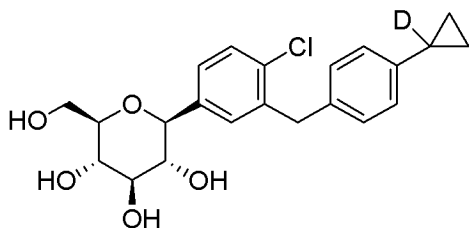
[0284] (1R,2R,3S,4S,6R) -4-(4-氯-3-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3-三醇;

[0285]



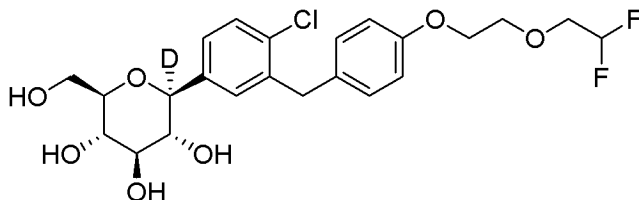
[0286] (2S,3R,4R,5S,6R) -2-(4-氯-3-((4-羟基苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;

[0287]



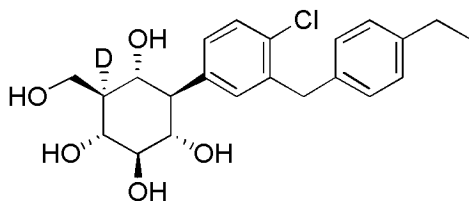
[0288] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(环丙基-1-d)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;

[0289]



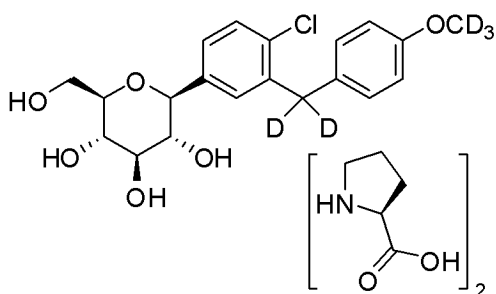
[0290] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-(2,2-二氟乙氧基)乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-d-3,4,5-三醇;

[0291]



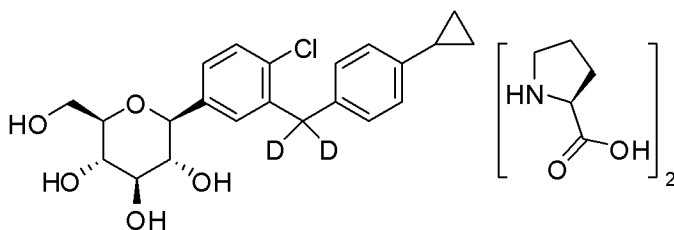
[0292] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-6-d-1,2,3,5-四醇;

[0293]



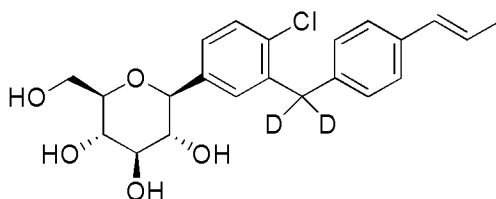
[0294] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,二(L-脯氨酸)复合物;

[0295]

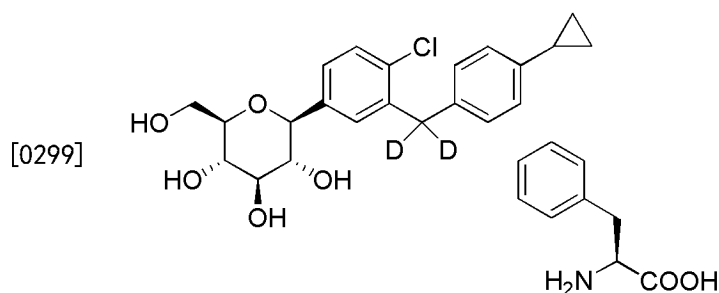


[0296] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-环丙基苄基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,二(L-脯氨酸)复合物;

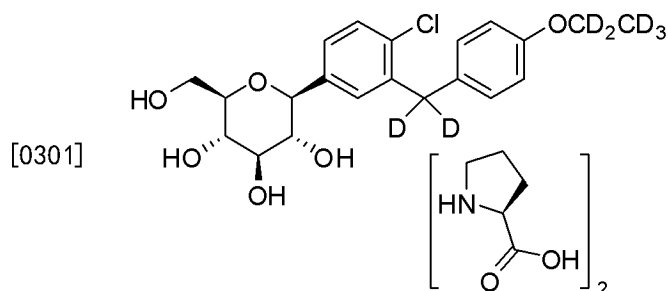
[0297]



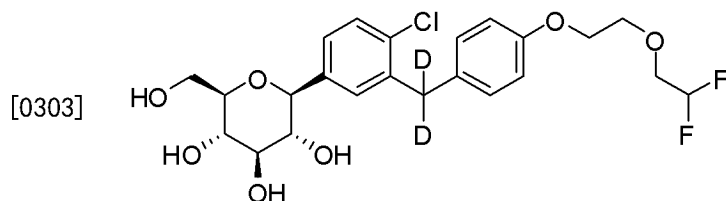
[0298] (2S,3R,4R,5S,6R) -2-(4-氯-3-((4-((e)-丙-1-烯基) 苯基) 甲基-d₂) 苯基) -6-(羟甲基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;



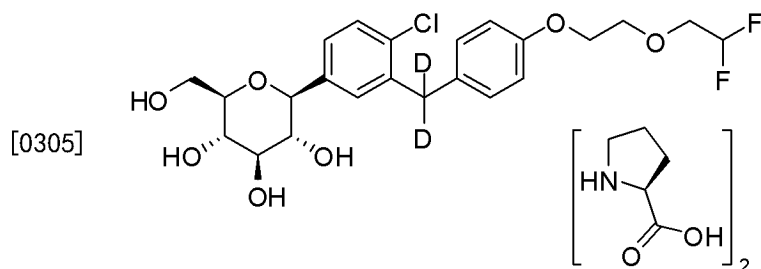
[0300] (2S,3R,4R,5S,6R) -2-(4-氯-3-((4-环丙基苯基) 甲基-d₂) 苯基) -6-(羟甲基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇, L-苯丙氨酸复合物 (1:1);



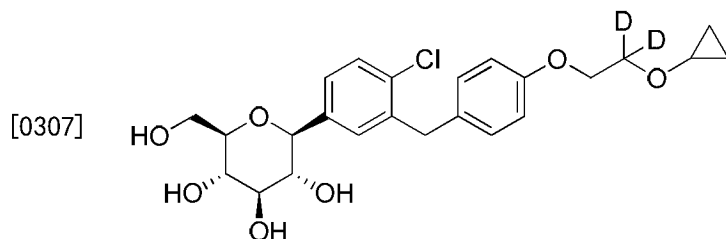
[0302] (2S,3R,4R,5S,6R) -2-(4-氯-3-((4-(乙氧基-d₅) 苯基) 甲基-d₂) 苯基) -6-(羟甲基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇, 二(L-脯氨酸) 复合物;



[0304] (2S,3R,4R,5S,6R) -2-(4-氯-3-((4-(2-(2,2-二氟乙氧基) 乙氧基) 苯基) 甲基-d₂) 苯基) -6-(羟甲基) -四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;

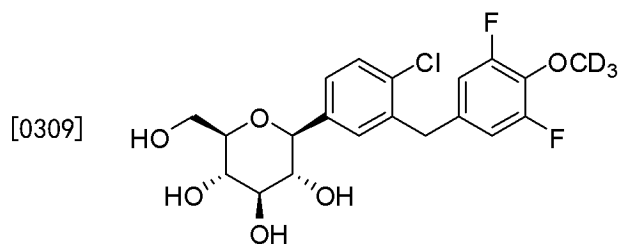


[0306] (2S,3R,4R,5S,6R) -2-(4-氯-3-((4-(2-(2,2-二氟乙氧基) 乙氧基) 苯基) 甲基-d₂) 苯基) -6-(羟甲基) -四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇, 二(L-脯氨酸) 复合物;

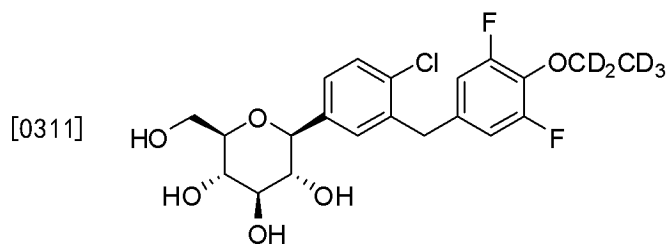


[0308] (2S,3R,4R,5S,6R) -2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基(乙氧基-2,2-d₂)) 苄基) 苯基) -

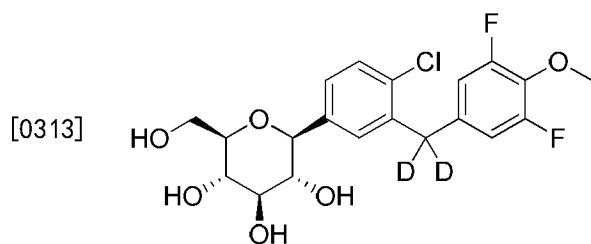
6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;



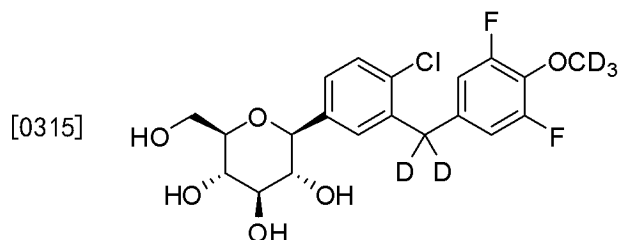
[0310] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(3,5-二氟-4-(甲氧基-d₃)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;



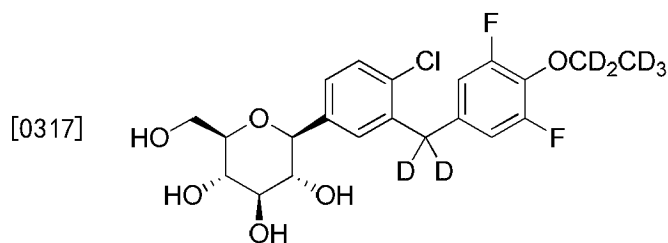
[0312] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(3,5-二氟-4-(乙氧基-d₅)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;



[0314] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((3,5-二氟-4-甲氧基苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;

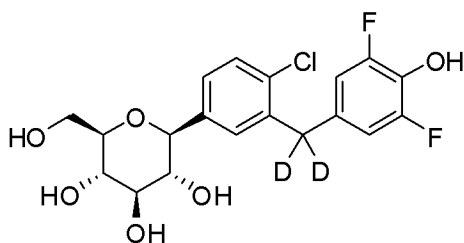


[0316] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((3,5-二氟-4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;



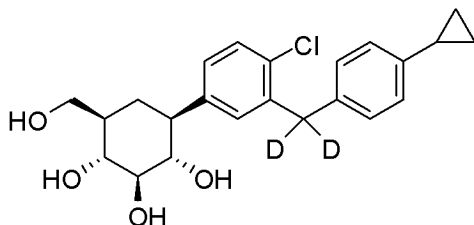
[0318] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((3,5-二氟-4-(乙氧基-d₅)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;

[0319]



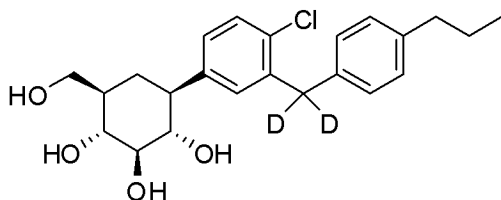
[0320] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((3,5-二氟-4-羟基苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;

[0321]



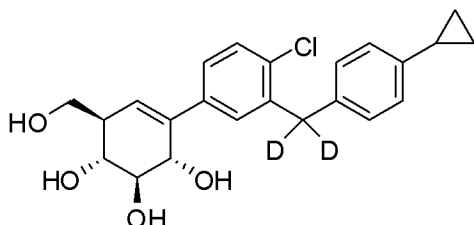
[0322] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-(4-氯-3-((4-环丙基苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3-三醇;

[0323]



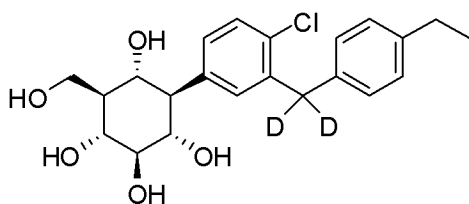
[0324] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-(4-氯-3-((4-丙基苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3-三醇;

[0325]



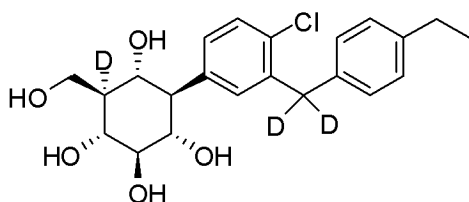
[0326] (1R,2S,3S,6R)-4-(4-氯-3-((4-环丙基苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)环己-4-烯-1,2,3-三醇;

[0327]



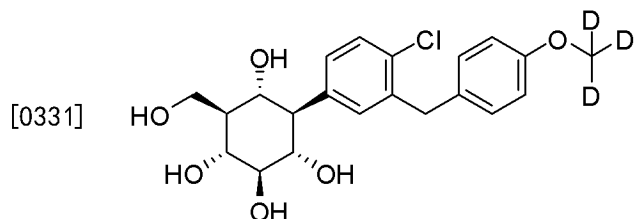
[0328] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-((4-乙基苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇;

[0329]

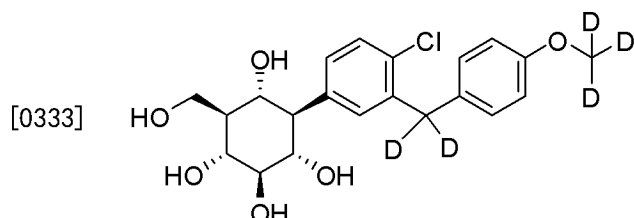


[0330] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-((4-乙基苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)环

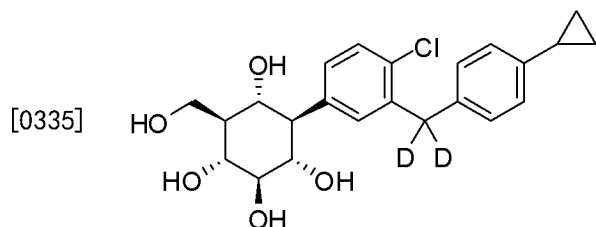
己烷-6-d-1,2,3,5-四醇;



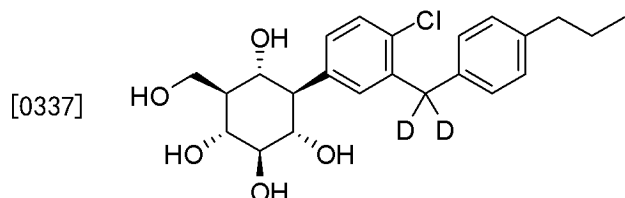
[0332] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-(甲氧基-d₃)苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇;



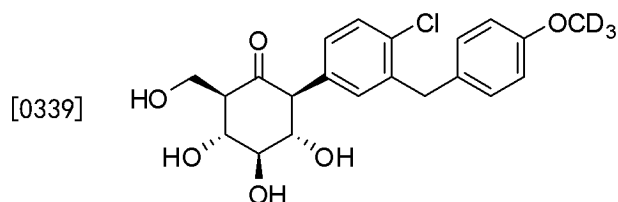
[0334] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇;



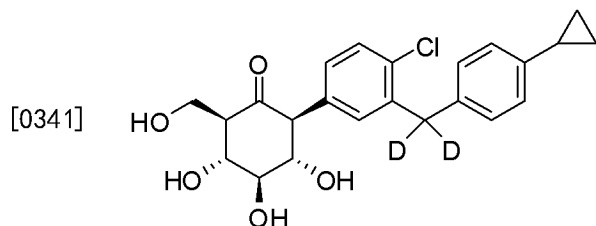
[0336] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-((4-环丙基苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇;



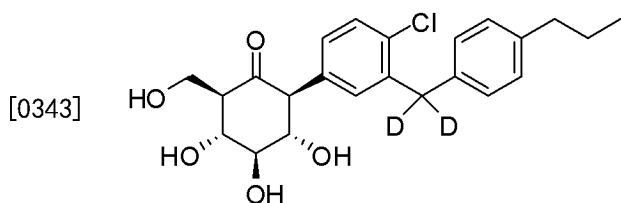
[0338] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-((4-丙基苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇;



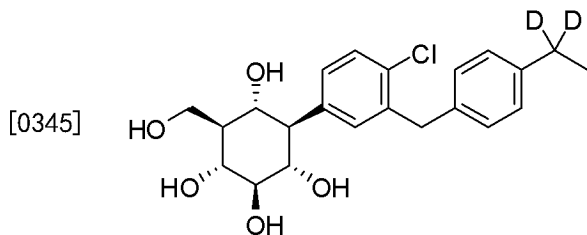
[0340] (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(4-氯-3-(4-(甲氧基-d₃)苄基)苯基)-3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)环己酮;



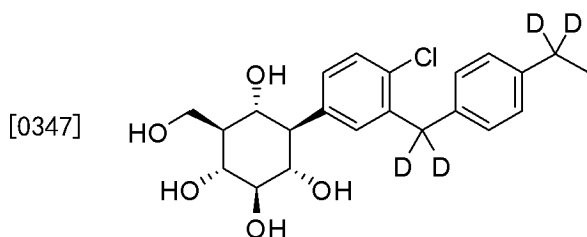
[0342] (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(4-氯-3-((4-环丙基苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)环己酮;



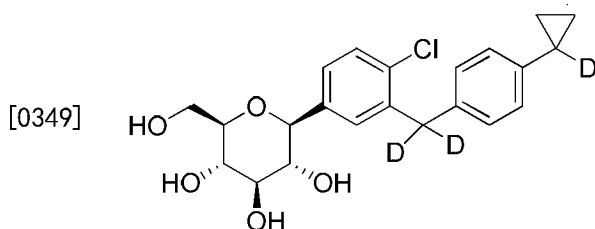
[0344] (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(4-氯-3-((4-丙基苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)环己酮;



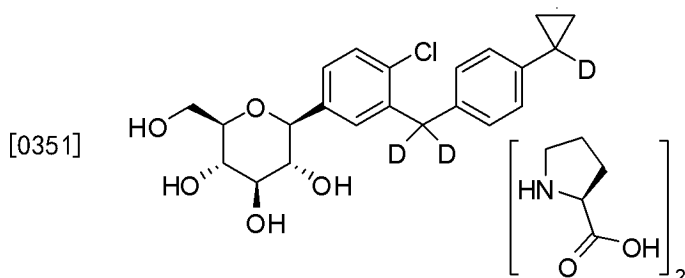
[0346] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-(乙基-1,1-d₂)苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇;



[0348] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-((4-(乙基-1,1-d₂)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇;



[0350] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(环丙基-1-d)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇;和



[0352] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(环丙基-1-d)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,二(L-脯氨酸)复合物。

[0353] 本发明包括以掺混物或纯的或基本纯净形式的结构式I和II化合物的所有互变异

构体和立体异构体。本发明的化合物能够在这些碳原子处具有不对称中心,而因此结构式I和II的化合物能够存在非对映体或对映体形式或其混合物。所有构象异构体(例如,顺和反式异构体)和所有光学异构体(例如,对映体和非对映体),这些异构体的外消旋体、非对映体和其它混合物,以及溶剂化物、水合物、类质同晶型体(isomorphs)、多晶型物(polymorphs)和互变异构体(tautomers)都在本发明的范围内。根据本发明的化合物能够采用非对映体、对映体或外消旋体混合物作为原料制备。另外,非对映体和对映体产物能够通过色谱法、分步结晶法或其它本领域那些技术人员已知的其它方法进行分离。

[0354] 本发明也提供了结构式I和II的化合物的前药。本发明化合物的前药包括但不限于,羧酸酯、碳酸酯、半酯、磷酸(phosphorus ester)、硝基酯、硫酸酯、亚砷(sulfoxide)、酰胺、氨基甲酸酯、偶氮化合物、磷酸酯、糖苷、醚、缩醛和缩酮。前药酯和碳酸酯可以通过,例如,用本领域内那些技术人员已知的方法将结构式I和II化合物的一个或多个羟基与烷基、烷氧基或芳基取代的酰基化试剂反应而生成碳酸甲酯、乙酸酯、苯甲酸酯、新戊酸酯等而形成。本发明化合物前药酯的示例性实例包括但不限于,具有羧基部分的结构式I和II的化合物,其中该羧基部分游离氢被C₁-C₄烷基、C₁-C₇烷酰基氧基甲基、1-((C₁-C₅) 烷酰基氧基) 乙基、1-甲基-1-((C₁-C₅) 烷酰基氧基)-乙基、C₁-C₅烷氧基羰氧基甲基、1-((C₁-C₅) 烷氧基羰氧基) 乙基、1-甲基-1-((C₁-C₅) 烷氧基羰氧基) 乙基、N-((C₁-C₅) 烷氧基羰基) 氨基甲基、1-(N-((C₁-C₅) 烷氧基羰基) 氨基) 乙基、3-酞基(3-phthalidyl)、4-巴豆酰内酯基(4-crotonolactonyl)、 γ -丁内酯-4-基、二-N,N-(C₁-C₂) 烷基氨基(C₂-C₃) 烷基(例如, β -二甲基氨基乙基)、氨甲酰基-(C₁-C₂) 烷基、N,N-二(C₁-C₂) 烷基氨甲酰基-(C₁-C₂) 烷基和哌啶基-、吡咯烷基-或吗啉基(C₂-C₃) 烷基取代。寡肽改性和可生物降解的聚合物衍生物(例如,如文献Int.J.Pharm.115,61-67,1995中所述)都属于本发明的范围。选择和制备合适前药的方法,例如在以下文献中提供:T.Higuchi and V Stella,“Prodrugs as Novel Delivery Systems,”Vol.14,ACS Symposium Series,1975;H.Bundgaard,“Design of Prodrugs,”Elsevier,1985;和“Bioreversible Carriers in Drug Design,”ed.Edward Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987。

[0355] 本发明也提供了结构式I和II化合物的药用盐及其前药。能够用作制备本发明的碱性化合物药用酸加成盐的试剂的酸是那些形成非毒性酸加成盐的酸,即含有药用阴离子的盐(如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、蔗糖酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(pamoate) (1,1'-亚甲基-二-2-羟基-3-萘酸盐))。能够用作制备本发明的酸性化合物药用碱式盐(base salt)的试剂的碱是那些与这些化合物形成非毒性碱式盐的碱,包括但不限于,衍生于药用阳离子如碱金属阳离子(例如,钾、锂和钠)和碱土金属阳离子(例如,钙和镁)、铵或水溶性胺加成盐如N-甲基葡糖胺(葡甲胺)、和低级烷醇胺和其它药用有机胺的碱式盐(例如,甲胺、乙基胺、丙基胺、二甲基胺、三乙醇胺、二乙基胺、叔丁基胺、叔辛基胺、三甲基胺、三乙基胺、乙二胺、羟乙胺、吗啉、哌嗪、去氢枞胺(dehydroabietylamine)、赖氨酸和胍。

[0356] 本发明也包括结构式I和II的同位素标记的化合物,其中一个或多个原子(除了氢之外)被同位素标记,即,组合物中存在丰度大于天然丰度。能够引入本发明化合物中的同

位素实例包括但不限于氚和碳、氮、氧、氟、硫和氯的同位素(如 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 和 ^{36}Cl)。结构式I和II同位素标记的化合物及其前药,以及结构式I和II的化合物的同位素标记的药用盐及其前药,都属于本发明的范围。本发明的同位素标记化合物适用于这些化合物及其前药和代谢物的组织分布分析;对于这种分析的优选同位素包括 ^3H 和 ^{14}C 。本发明同位素标记的化合物及其前药一般能够根据本文中描述的方法通过用同位素标记的试剂替代非同位素标记的试剂而制备。

[0357] 在另一方面,本发明包括结构式I和II的化合物,及其药用盐、前药和/或同位素标记的化合物,其中烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基和杂芳基基团或部分用1~3个如上定义的取代基可取代。

[0358] 通用合成方法

[0359] 在其它方面,本发明提供了适用于制备以下中间体以及结构式I和II的化合物,及其药用盐和前药的中间体和方案。这样的方案在以下通用制备方法中进行概述,更详细的具体实施例列举在以下描述实际可行的实施例的实验部分中。按照以下讨论的通用制备方法,或采用变体或可替代方案,本发明的化合物能够通过使用本领域内那些技术人员已知的化学反应和方案步骤而易于制备。除非另外指出,在以下描述的通用方案中标识基团的变量(例如,R基团)具有此前定义的意义。

[0360] 本领域内的那些技术人员将会认识到,本发明具有各所述官能团的化合物,一般采用以下所列通用方案稍加变化的方案进行制备。在各个方案的范围内,使用适合反应条件的官能团。那或许干扰某些反应的官能团如果必要可以以保护形式引入,而这种保护基团的去除通过本技术领域内那些技术人员众所周知的方法在合适的阶段完成。

[0361] 在某些情况下,本发明的化合物能够由本发明的其它化合物通过现存的官能团精细设计和合成(elaboration)、转化、交换等而制备。这种精细设计和合成包括但不限于,水解、还原、氧化、烷基化、酰基化、酯化、酰胺化和脱水。这种转化在一些情况下可能需要通过T.W.Greene and P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*; 4th Edition, Wiley: New York, (2007) 或 P.J.Kocienski. *Protecting Groups*. 3rd Edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (2005) 文献中公开的方法使用保护基团,这些文献结合于本文中作为参考。这种方法将在合成所需化合物之后或本领域内那些技术人员显而易见的合成路径中另一地方之处开始。

[0362] 当在整篇公开中使用以下缩写和首字母缩写词时,它们具有以下意义:Ac₂O, 乙酸酐;AcOEt, 乙酸乙酯;AcOH, 乙酸;AlCl₃, 氯化铝;BF₃·Et₂O, 三氟化硼乙醚化物(boron trifluoride etherate);n-BuLi, 正丁基锂;calc., 理论值(计算值);CD₃OD, 甲醇-d₄;CDCl₃, 氯仿-d;CH₂Cl₂, 二氯甲烷;CH₃CN, 乙腈;(COCl)₂, 草酰氯;DAST, 三氟化(二乙基氨基)硫;DCM, 二氯甲烷;DIAD, 偶氮二甲酸二异丙酯;DMEM, 达尔伯克氏改良伊格尔培养基(Dulbecco's Modified Eagle Medium);DMF, N,N-二甲基甲酰胺;DMSO, 二甲基亚砷;EA, 乙酸乙酯;eq, 当量;ESI, 电喷雾离子化;Et, 乙基;Et₃SiH, 三乙基甲硅烷;EtOAc, 乙酸乙酯;EtOH, 乙醇;FBS, 胎牛血清;h, 小时;H₂, 氢气;Hepes, 4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸; ^1H -NMR, 质子核磁共振;HPLC, 高效液相色谱;LC-MS, 液相色谱-质谱;Lg, 离去基团;LiOH·H₂O, 氢氧化锂单水合物;Me, 甲基;MeCN, 乙腈;MeOH, 甲醇;MeSO₃H, 甲磺酸;Mg, 镁;min, 分钟;MS, 质谱;MsOH, 甲磺酸;Pd/C, 碳载钯;PE, 石油醚;Ph, 苯基;RT, 室温;TFA, 三氟乙酸;THF, 四氢呋

喃;TLC,薄层色谱;TMS,三甲基硅烷基;TsOH.H₂O,4-甲苯磺酸水合物;Ts或Tos,4-甲苯磺酰基,Tris,三羟甲基氨基甲烷(或2-氨基-2-(羟甲基)丙烷-1,3-二醇)。

[0363] 氙化方法

[0364] 相转移催化方法

[0365] 优选的氙化方法采用相转移催化剂(例如,四烷基铵盐,如在实施例30-31,34-35和57中所用的NBu₄HSO₄)。使用相转移催化剂交换二苯基甲烷化合物的亚甲基质子,导致比在酸(例如,甲磺酸)存在下用氙化硅烷(例如三乙基氙化甲硅烷)或用路易斯酸如三氯化铝采用氙化硼酸钠还原而引入较高的氙。相转移催化剂采用氙化水而原位生成氢氧化钠。这些方法的优点在于氙化水和催化剂混合物能够再利用而预先富集另外的二苯基甲烷化合物。氙引入水平能够通过采用新试剂重复处理而进一步增加,这对于采用氙化硅烷或氙化硼酸钠方法是不可能的。矿物油的使用也提供了改善的反应收率而增加了到引入百分数。

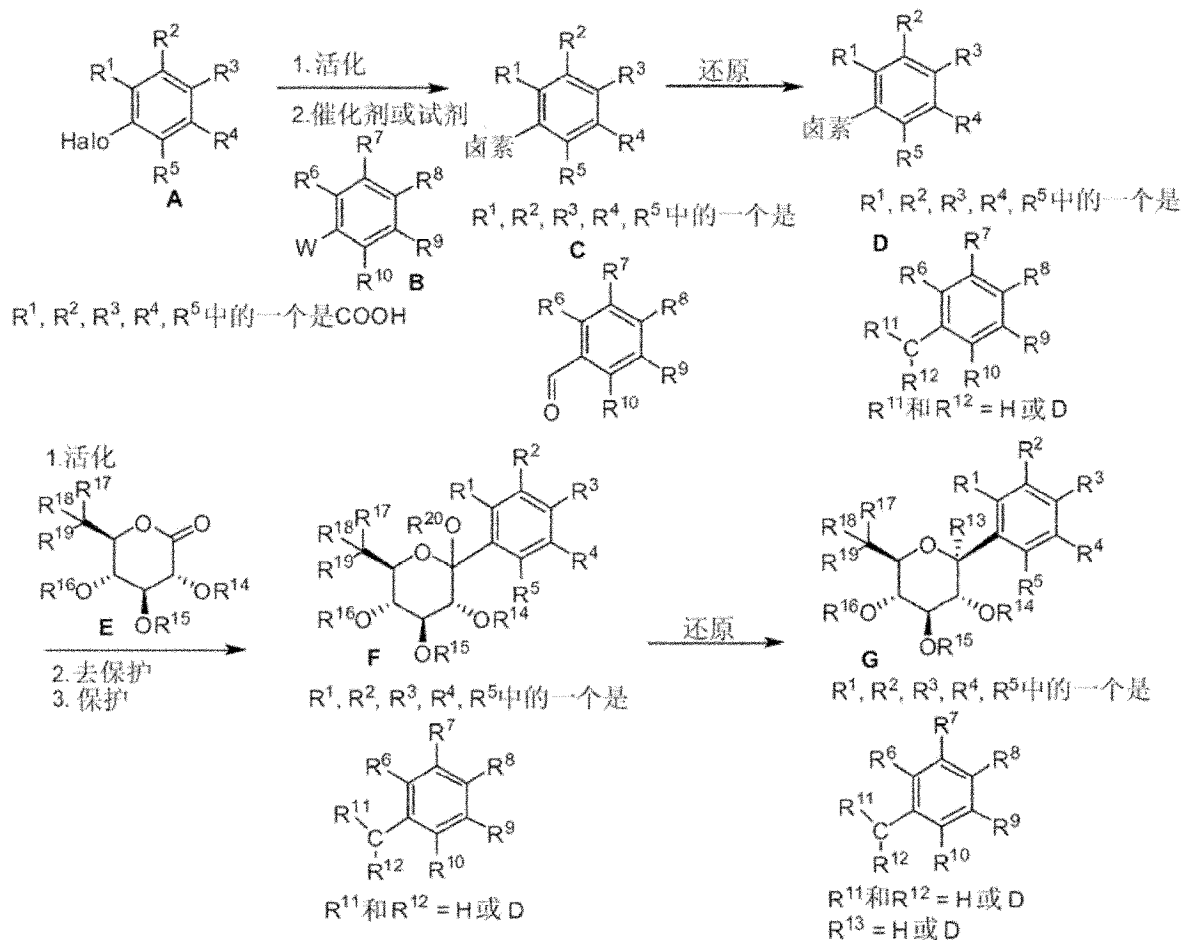
[0366] 其它相转移催化剂包括:三丁基甲基氯化铵;三辛基甲基氯化铵(tricaprylmethylammonium chloride);苄基三甲基氯化铵或溴化铵(TMBA);苄基三乙基氯化铵或溴化铵(TEBA);四-正丁基氯化铵、溴化铵、氯酸铵、或氢氧化铵;十六烷基三甲基氯化铵或溴化铵;四正戊基氯化铵或溴化铵;四正己基氯化铵或溴化铵;三辛基丙基氯化铵或溴化铵;苄基三丁基氯化铵(benzyltributylammonium chloride)、苄基三苯基碘化磷鎓、冠醚和穴状化合物(cryptate)。

[0367] 结构式I的化合物的通用合成方法

[0368] 结构式I的化合物能够采用由本领域内那些技术人员总结于图解1中的方法进行制备。

[0369] 图解1

[0370]



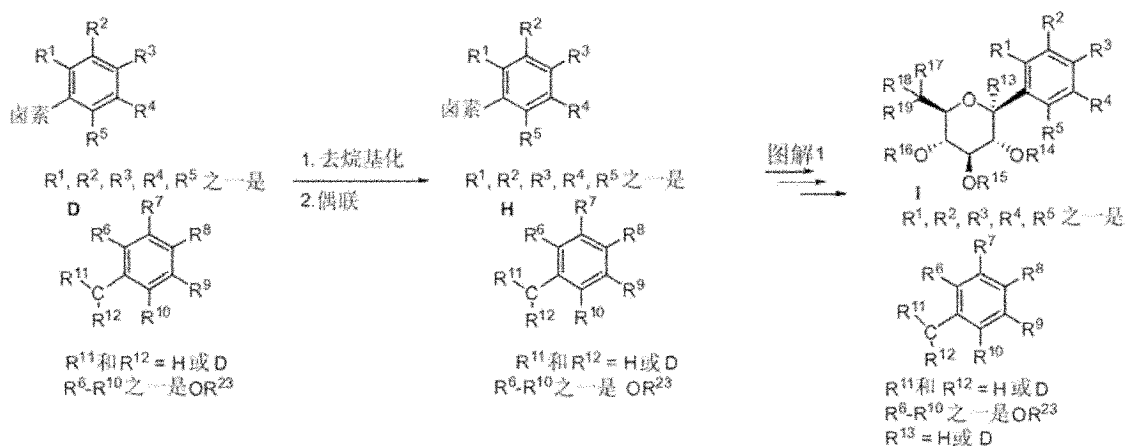
[0371] 如图解1中所示,具有羧酸的A型化合物能够采用氢卤酸、碳酸盐、三氟乙酸盐或三氟甲磺酸盐像亚硫酰二氯($SOCl_2$)、三氯氧磷($POCl_3$)、草酰氯($(COCl)_2$)、草酰溴($(COBr)_2$),没有活化或其它酰基活化剂进行活化,并在像三氯化铝、四氯化锡、四溴化钛、氯化铁、氯化锌、铁或其它的合适催化剂存在下用B型($W=H$)的合适取代芳基偶联而提供苯并C型苯甲酮。可替换地,酸可以转化成酯或烷氧基烷基酰胺(温瑞酰胺(Weinreb' samide))并与B型芳基金属($W=Li, Mg, Na, K$, 或其他)反应而提供苯甲酮。苯甲酮羰基能够进行还原而获得D型产物:采用像硼氢化锂、钠或锌的金属硼氢化物和像三氟乙酸、乙酸、三氯乙酸的酸或像三氟化硼乙醚化物、三氯化铝(酸和还原剂或许被氧化)或采用以在像乙酸、盐酸(酸可以被氧化)的酸中的像锌、镉的金属的克莱森型还原或采用均相或多相催化剂和氢气氛(或氘)或采用像甲酸铵、环己烯的各种氢化物(或氘化物)原位源。D型产物的卤素基团能够通过各种有机金属(Li, Na, K, Mg, Zn, Sn 等)或硼衍生物活化并用E型适当取代的内酯偶联。保护基团用催化量的酸(盐酸、氢溴酸、硫酸、三氟甲磺酸、甲磺酸或其他)在醇(甲醇、乙醇、丙醇或其他)中可以除去或不除去而提供F型产物(R^{20} 是氢、烷基、烷基硅烷基、芳基烷基硅烷基、或芳基硅烷基)。F型产物可以用氢化物源像烷基硅烷(三乙基硅烷、苯基硅烷、五氟酚或其他)、金属氢化物(氘化或未氧化)(硼氢化氰基钠(sodium cyanoborohydride)、硼氢化钠、二氯硅烷(dichloroalane)、二异丁基氢化铝、氢化锂铝)、低氧化态金属(二碘化钪)或硼烷(硼烷-二甲基硫化物),和酸(三氟乙酸、甲磺酸、全氟磺酸树脂(Nafion resin)等)或路易斯酸(三烷基氯化锡、四氯化锆、三氯化铝、TMS三氟甲磺酸、四氯化钛、二乙基氟化铝、四氯化锡)

或其它催化剂(威尔金森催化剂(Wilkinson's catalyst))还原。

[0372] 如图解2中所示,其中 R^{23} 是烷基(Me、Et、Pr、Bn或其它烷基和芳基烷基)、硅烷基醚(叔丁基二甲基硅烷基、三乙基硅烷基、三苯基硅烷基、TMS、三异丙基硅烷基或其他)或其它相容性氧保护基团的D型化合物,能够与合适试剂进行反应而提供其中 R^{23} 为H的游离酚:像路易斯酸:溴化硼、二甲基溴化硼、有或无添加剂的三氟化硼乙醚化物、强酸(硫酸、TFA或其他)、热极性非质子溶剂中的盐(锂、钠、钾或铯卤化物/DMSO等)、氟化物源(四丁基氟化铵、氢氟酸、胺碱和氟化氢络合物等)、催化剂和氢化物或氢源。该产物可以与用一个或多个氘适当氘化的烷基采用光信型偶联(Mitsunobu-type coupling)(三烷基膦、二烷基偶氮二羧酸酯或其它脱水活化剂和氘化醇)或采用碱和具有合适离去基团的氘化烷基在合适的溶剂中采用加热或不加热进行偶联而提供其中 R^{23} 是氘化(部分或全部或氘或氟化物的组合)烷基的H型化合物。I型化合物能够由H型化合物采用如图解1中所述的那些类似条件采用步骤D+E→F→G制备而作为最终产物获得I型化合物。

[0373] 图解2

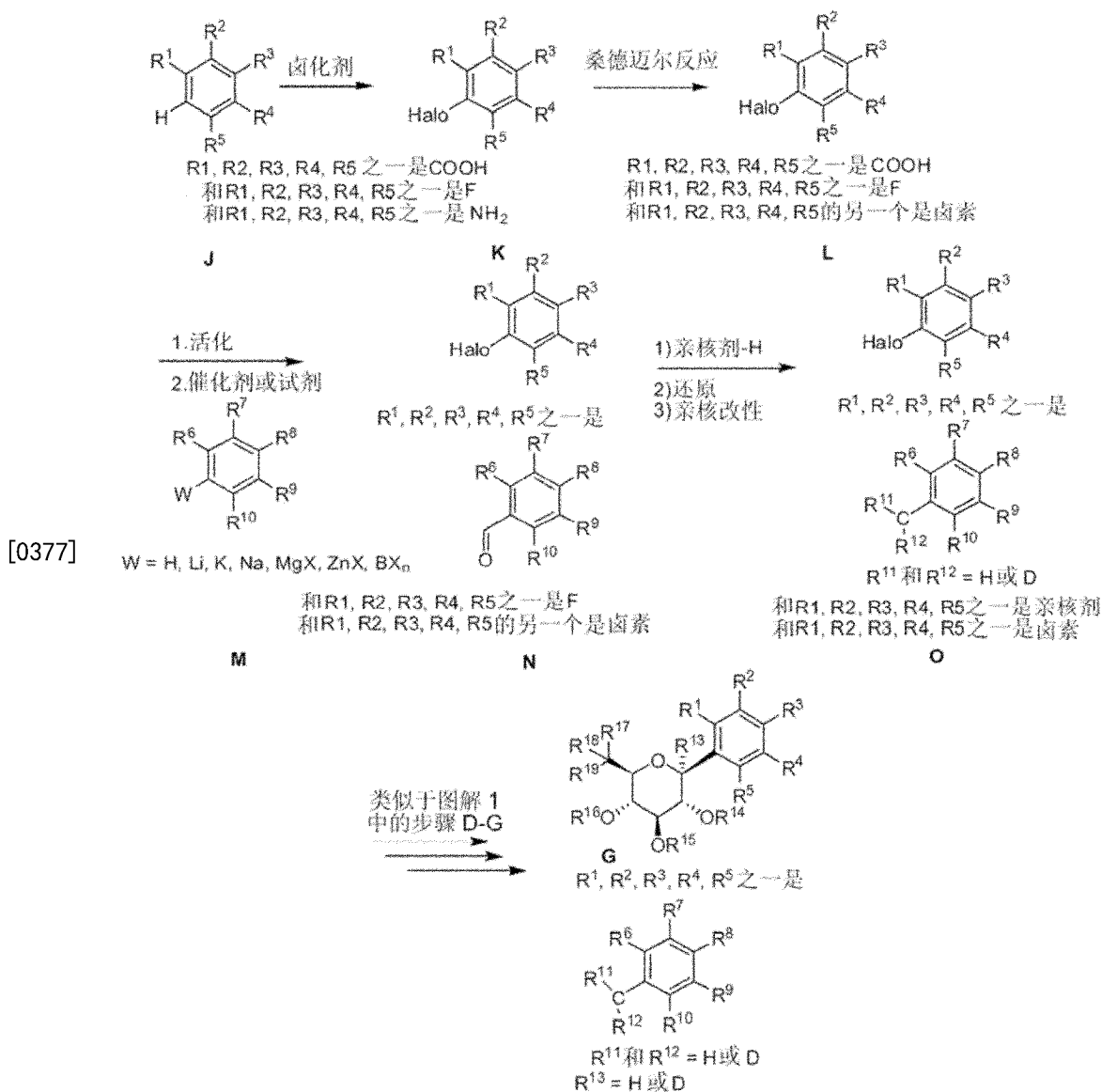
[0374]



[0375] 如图解3中所示,其中 $R^1 \sim R^5$ 是亲核剂或改性亲核剂的G型化合物能够由其中 $R^1 \sim R^5$ 中的一个为胺, $R^1 \sim R^5$ 中的一个为氟和其余 $R^1 \sim R^5$ 中的一个为羧酸或羰基等价物的J型化合物通过用亲电卤素(Br^+ 或 I^+)源像N-卤代琥珀酰亚胺(Br, I)或等价物、溴、碘、单溴化碘,具有或没有催化剂、在合适溶剂中处理而提供K型化合物。K型化合物的胺基基团转化成合适的离去基团(如重氮基)之后用像氯的卤素或其它基团在催化剂像氯化亚铜或氰化铜存在下进行取代反应(桑德迈尔反应)而获得L型化合物。这种类型的化合物的羧酸能够采用酰卤、碳酸酯、三氟乙酸酯或三氟甲磺酸酯像亚硫酸二氯($SOCl_2$)、三氯氧磷($POCl_3$)、草酰氯($(COCl)_2$)、草酰溴($(COBr)_2$)、没有活化或其它酰基活化剂进行活化,并在像三氯化铝、四氯化锡、四溴化钛、氯化铁、氯化锌、铁等的合适催化剂存在下用M型适当取代的芳基($W=H$)偶联而提供C型苯甲酮。可替换地,酸可以转化成酯或烷氧基烷基酰胺(温瑞酰胺)并与M型芳基金属($W=Li, Mg, Na, K$,等)反应而提供N型苯甲酮。N型氟化物能够用像ROH(其中R是氘化或未氘化的烷基)等基团的亲核剂取代。N的亲核剂能够进一步改性而苯甲酮羰基能够进行还原而获得O型产物:采用像硼氢化锂、钠或锌的金属硼氢化物和像三氟乙酸、乙酸、三氯乙酸的酸或像三氟化硼乙醚化物、三氯化铝的路易斯酸(酸和还原剂可以是氘化的)或采用在像乙酸、盐酸(酸可以是氘化的)中的金属如锌、镉或采用均相或多相催化剂并在氢气(或氘)氛下或采用像甲酸铵、环己烯的各种氢化物(或氘化物)原位源。G型化合物能够由O型化

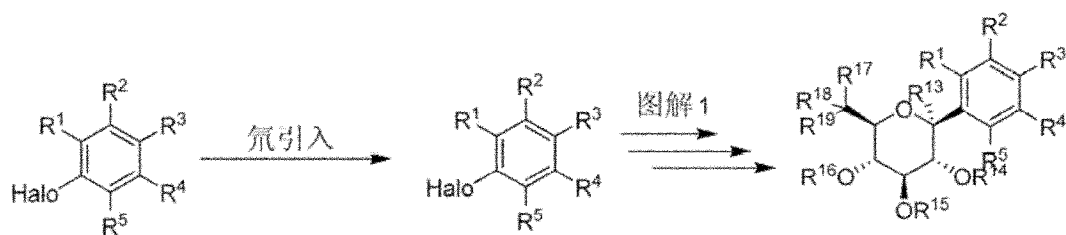
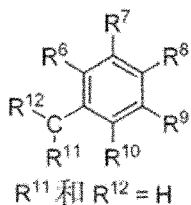
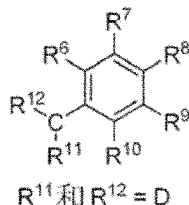
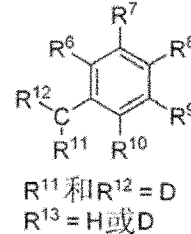
合物采用如图1中所述的类似条件利用步骤D+E→F→G而制备。

[0376] 图解3



[0378] 结构式(I)的化合物也能够根据以下合成图解进行制备。例如，化合物能够根据图解4进行制备，如实施例31-33、35、39-42和57中举例说明。

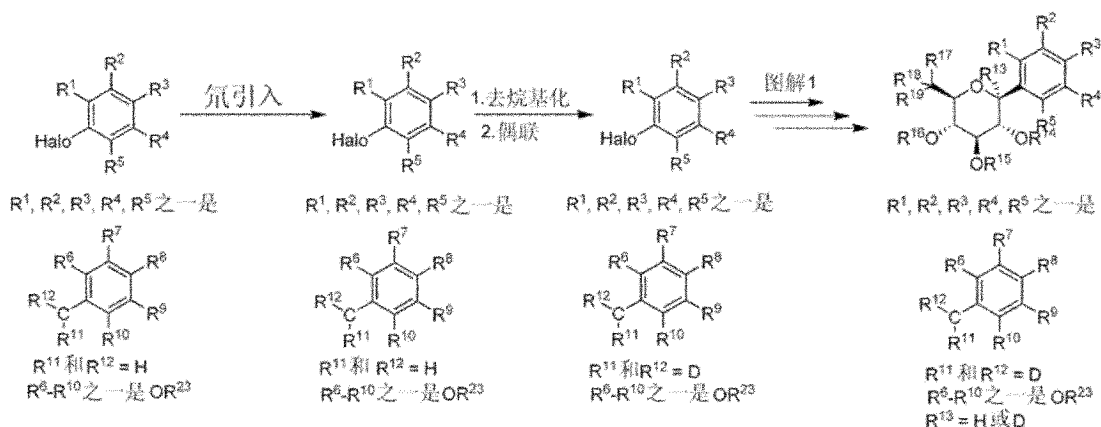
[0379] 图解4

[0380] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 之一是 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 之一是 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 之一是

[0381] 结构式(I)的化合物也能够根据图解5制备(参见,例如,实施例30):

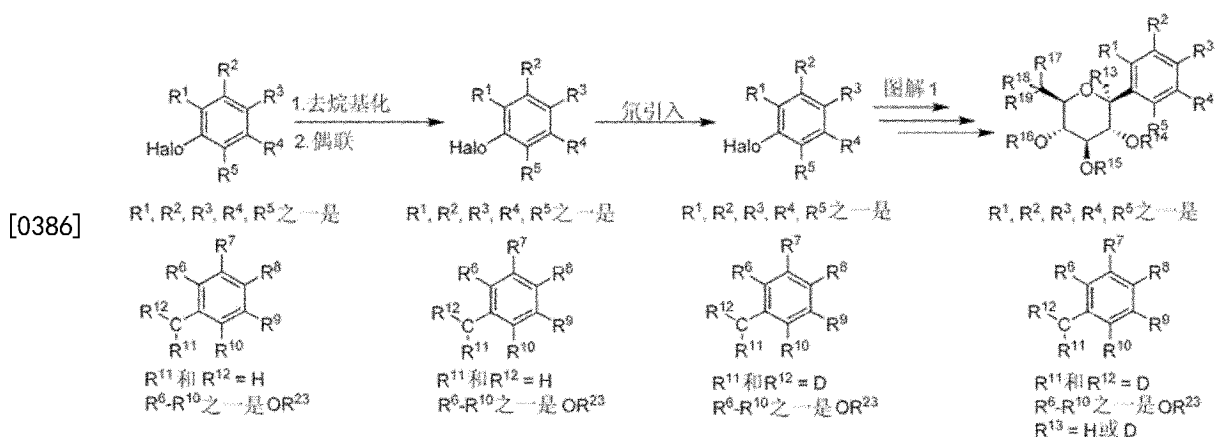
[0382] 图解5

[0383]



[0384] 图解6提供了合成结构式(I)化合物的另一通用方法并在实施例34中举例说明。

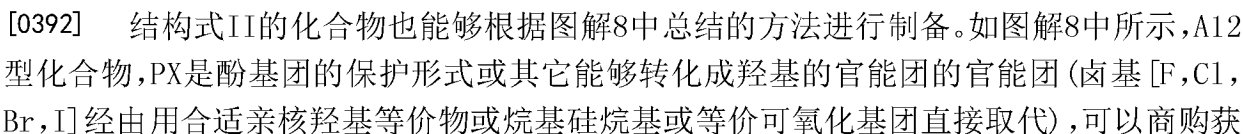
[0385] 图解6



[0387] 结构式II化合物的通用合成方法

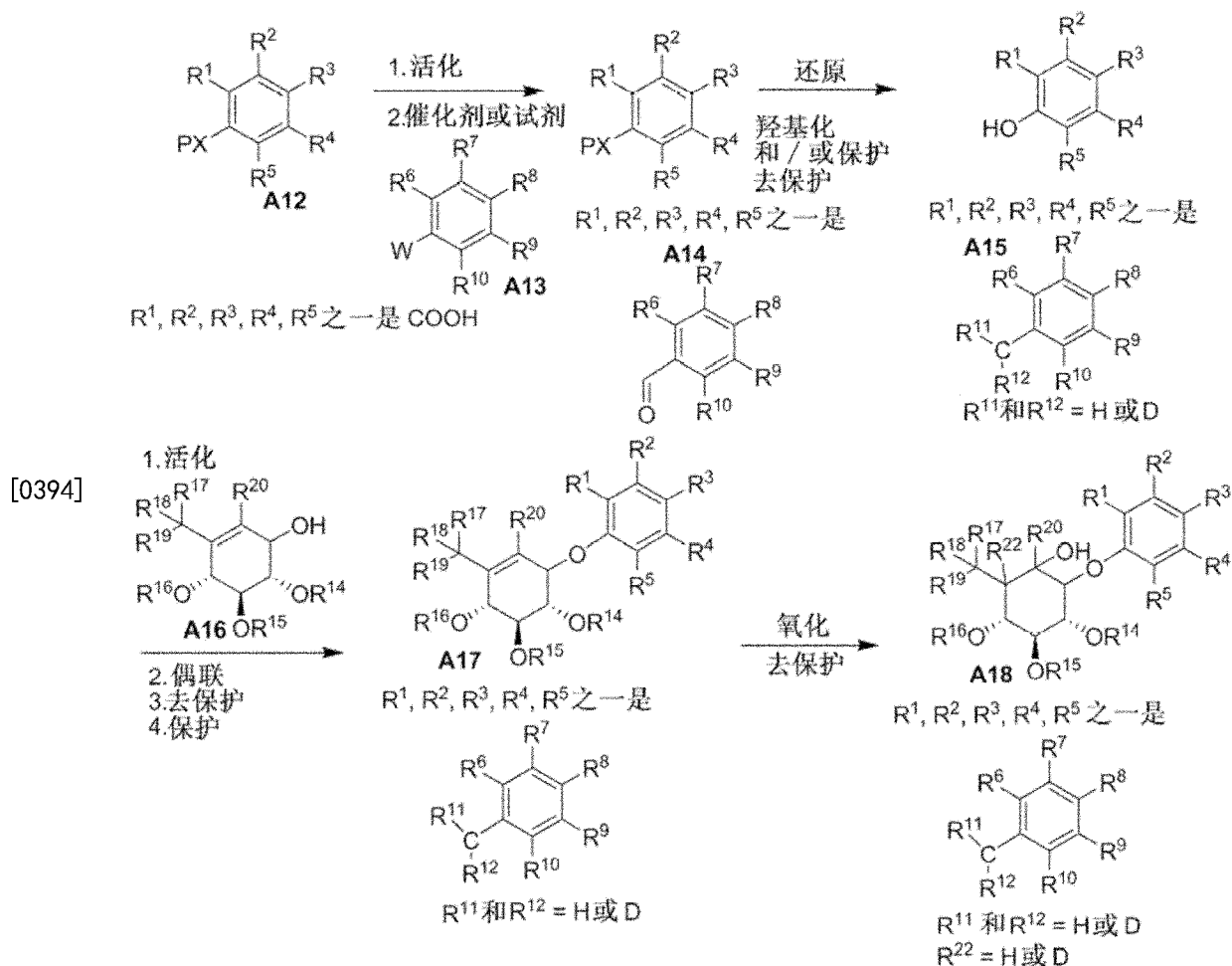
[0388] 结构式II的化合物能够采用图解7和8中总结的方法进行制备。在图解7和8中,氙通过代替而引入本发明的化合物中:用氙化酸代替质子酸,用氙化还原剂代替未氙化还原剂,用 D_2 代替氢(H_2),用氙化剂的氢化剂,或用原位氙化剂代替原位氢化剂。

[0390] 图解7



得或根据标准文献方法制备,按照以上图解1中的描述活化并用A13的合适底物偶联而得到A14。中间体A14的酮基用如以上图解1中所述的还原剂选择性还原成亚甲基,接着羟基化和去保护或脱保护而得到酚中间体A15。A15与A16偶联而提供中间体A17。A17氧化和脱保护而生成A18型化合物。

[0393] 图解8



[0395] 药物组合物及其用法

[0396] 本发明进一步提供了在药用载体中含有有效量的结构式I或II的化合物或化合物的混合物、或其药用盐或前药的药物组合物。

[0397] 本发明的化合物能够引入到各种治疗给药的制剂中。更具体而言,本发明的化合物,通过一起或单独地,与合适药用载体或稀释剂配制能够配制成药物组合物,并能够配制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂,如,片剂、胶囊、丸剂、粉末、颗粒、糖衣丸、凝胶、料浆、油膏、溶液、栓剂、注射液、吸入剂和气溶胶。同样,给药本发明的化合物能够以各种方式实现,包括口服(oral)、含服(buccal)、非肠道(parenteral)、静脉、皮内(皮下、肌肉内)、经皮肤给药等。另外,该化合物能够局部而不是系统性方式,例如以储药(depot)或非立即释放制剂进行给药。

[0398] 适于本发明用途的合适制剂在Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003) 中找到, 其结合于本文中作为参考。本文中描述的药物组合能够按照本领域内技术人员已知的方式而生

产,即通过传统的混合、溶解、造粒、制糖衣丸、水磨、乳化、胶囊化、包裹(entrapping)或冻干工艺。以下方法和赋形剂仅仅是示例性的而不以任何方式进行限制。

[0399] 本发明组合物的给药包括向主体口服给药,作为栓剂给药,局部接触,静脉,腹膜内,肌肉内,创口内(intralesional),鼻内或皮下给药,或植入缓释器械,例如,迷你等渗泵(mini-osmotic pump)。给药可以通过任何途径,包括非肠道、经粘膜(例如,口服、鼻内、阴道、直肠或经皮肤)给药。非肠道给药包括,例如,静脉、肌肉内、小动脉内(intra-arteriole)、皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内给药。其它递送方式包括但不限于,使用脂质体制剂、静脉灌输、皮肤药贴等。

[0400] 本发明的组合物能够制备用于以非立即释放制剂,例如在含治疗剂的固体疏水性聚合物的半可渗透基质中递送。各种类型的非立即释放物质已经确立并对于本领域技术人员来说是众所周知的。目前非立即释放制剂包括涂膜片剂,多颗粒或丸剂系统,采用亲水性或亲脂性物质的基质技术和具有成孔赋形剂的蜡基片剂(参见,例如,Huang,et al.Drug Dev.Ind. Pharm.29:79(2003);Pearnchob,et al.Drug Dev.Ind. Pharm.29:925(2003); Maggi,et al.Eur.J.Pharm.Biopharm.55:99(2003);Khanvilkar,et al.,Drug Dev.Ind. Pharm.228:601(2002);and Schmidt,et al.,Int.J.Pharm.216:9(2001))。非立即释放递送系统,根据其设计,能够在数小时或数天内,例如,在4、6、8、10、12、16、20、24h或更长时间内释放化合物。通常,非立即释放制剂能够采用天然的或合成聚合物,例如聚合的乙烯基吡咯烷酮,如聚乙烯吡咯烷酮(PVP);羧乙烯基亲水性聚合物;疏水性和/或亲水性水解胶体,如甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素;和羧聚乙烯(carboxypolyethylene)。

[0401] 非立即释放制剂也能够采用天然成分,如矿物质,包括二氧化钛、二氧化硅、氧化锌和粘土制备(参见,美国专利6,638,521,结合于本文中作为参考)。能够用于递送本发明化合物的示例性非立即释放制剂包括描述于美国专利Nos.6,635,680;6,624,200;6,613,361;6,613,358;6,596,308;6,589,563;6,562,375;6,548,084;6,541,020;6,537,579;6,528,080;和6,524,621中的那些,这些专利每一个结合于本文中作为参考。尤其值得注意的非立即释放制剂包括描述于美国专利Nos.6,607,751;6,599,529;6,569,463;6,565,883;6,482,440;6,403,597;6,319,919;6,150,354;6,080,736;5,672,356;5,472,704;5,445,829;5,312,817;和5,296,483中的那些,这些专利中的每一个结合于本文中作为参考。本领域技术人员将会易于意识到其它可适用的缓释制剂。

[0402] 对于口服给药,本发明的化合物能够易于通过将本发明领域内众所周知的药用载体组合进行配制。这种载体能够使化合物配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、乳液、亲脂和亲水性悬浮液、液体、凝胶、糖浆、料浆、悬浮液等用于待治疗患者口服消化。口服用途的药物制剂能够通过以下获得:将化合物与固体赋形剂混合,可选地碾磨所得的混合物并在如果需要而加入合适的佐剂之后,加工颗粒混合物获得片剂或糖衣丸核。合适的赋形剂,具体而言,有填料如糖、包括乳糖、蔗糖、甘露糖、或山梨醇;纤维素制剂如,例如,玉米淀粉、小麦淀粉、水稻淀粉、土豆淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要,能够加入崩解剂,如交联的聚乙烯吡咯烷酮,琼脂(agar)或褐藻酸或其盐如褐藻酸钠。

[0403] 能够口服使用的药物制剂包括明胶制成的压接式胶囊(push-fitcapsule),以及

明胶和增塑剂,如甘油或山梨醇制成的软的密封胶囊。这种压接式胶囊能够包含与填料如乳糖、粘结剂如淀粉,和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁和可选的稳定剂掺混的活性成分。在软胶囊中,活性化合物能够溶解或悬浮于合适的液体,如脂肪油、液体石蜡、或液体聚乙二醇中。另外,能够加入稳定剂。用于口服给药的所有制剂应该以适用于这种给药的剂量给药。

[0404] 糖衣丸核上提供了合适的包衣(coating)。为此目的,能够使用浓缩糖溶液,其中能够可选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇、和/或二氧化钛、亮膜溶液(lacquer solution),和合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料能够加入到片剂或糖衣丸包衣中用于标定或表征活性化合物剂量的不同组成。

[0405] 这些化合物能够配制成注射,例如推注或连续灌输的非肠道给药。对于注射,该化合物能够通过以下方式配制成制剂:将其溶解、悬浮或乳化于水性或非水性溶剂,如植物油或其它类似的油、合成脂肪酸甘油酯、高级脂肪酸的酯或丙二醇;以及如果需要,加上传统的添加剂如增溶剂、等渗剂、悬浮剂、乳化剂、稳定剂和防腐剂。优选本发明的化合物能够配制于水性溶液中,优选配制于生理相容的缓冲溶液如汉克斯溶液(Hanks's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)、或生理盐水缓冲液中。注射制剂能够以单位剂型存在,例如,以安瓿瓶(ampules)或以多剂量容器,外加防腐剂。组合物能够采用油性或水性载体中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并能够含有配制剂如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

[0406] 非肠道给药的药物制剂包括以水溶性形式的活性成分的水性溶液。另外,活性化合物的悬浮液能够制备成合适的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油如麻油(sesame oil),或合成脂肪酸酯,如油酸乙酯或甘油三酯,或脂质体。水性注射悬浮液能够含有提高悬浮液粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨醇、或葡聚糖。可选地,这种悬浮液也能够含有合适的稳定剂或提高这些化合物的溶解性的试剂而容许配制高浓缩的溶液。可替换地,活性成分能够在使用前以粉末形式与合适载体,例如,无菌无热原水(sterile pyrogen-free water)构成。

[0407] 系统性给药也能够通过透粘膜或透皮肤方式进行。对于透粘膜或透皮肤给药,制剂中可以使用适用于渗透穿过阻隔层的渗透剂。对于局部给药,药剂可以配制成油膏、霜剂、软膏、粉末和凝胶。在一个实施方式中,透皮肤递送剂可以是DMSO。透皮肤递送系统可以包括,例如,药贴。对于透粘膜给药,制剂中能够使用适合渗透穿过阻隔层的渗透剂。这种渗透剂在本领域内是人所共知的。在本发明中能够发现可用之处的示例性透皮肤递送制剂包括公开于美国专利Nos.6,589,549;6,544,548;6,517,864;6,512,010;6,465,006;6,379,696;6,312,717;和6,310,177中的那些,这些专利中的每一个都结合于本文中作为参考。

[0408] 对于含服给药,组合物可以采取按照传统方式配制的片剂或锭剂。

[0409] 除了此前描述的制剂之外,本发明的化合物也能够作为储药制剂配制。这种长效制剂能够通过植入(例如,皮下或肌肉内)或肌肉内注射给药。因此,例如,这些化合物能够与合适聚合物的或疏水性物质(例如,作为可接受的油内的乳液)或离子交换树脂,或作为微溶性衍生物,例如,作为微溶性盐而进行配制。

[0410] 药物组合物也能够包含合适的固体或凝胶相载体或赋形剂。这种载体或赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶、以及聚合物如聚乙二醇。

[0411] 适于本发明中用途的药物组合物包括其中包含治疗有效量活性成分的组合。本发明也涵盖这样的药物组合物：含有结构式I或II的化合物与有效量的作为组合配剂 (combination partner) 的其它治疗剂,尤其是那些适用于治疗受SGLT抑制作用影响的疾病和病症的药剂,如抗糖尿病药剂、降脂/调脂药剂、治疗糖尿病并发症药剂、抗肥胖症药剂、抗高血压药剂、抗高尿酸血症药剂、和治疗慢性心力衰竭、动脉粥样硬化或相关的紊乱症的药剂一起掺混。当然,该化合物和/或组合配剂的有效量,将取决于所治疗的主体、疾病的严重度和给药方式。有效量的确定,尤其是根据本文中提供的详细公开内容,完全属于本领域内那些技术人员的能力范围。一般而言,化合物的有效量通过以下方式确定:首先给药低剂量或少量,而接着逐渐递增给药剂量或多剂量直至在所治疗主体中观察到所需治疗疗效,且毒性副作用最小或无毒性副作用。确定本发明给药的合适剂量和剂量方案的适用方法,例如,描述于文献Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed., Brunton, Lazo and Parker, Eds., McGraw-Hill (2006), 和 Remington : The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003) 中,这两个文献结合于本文中作为参考。

[0412] 本发明进一步提供了使用结构式I和II的化合物预防和治疗疾病的方法。在一种实施方式中,本发明提供了治疗1型和2型糖尿病、高血糖症、糖尿病并发症(如视网膜病、肾病、神经病、溃疡、微血管病变和宏血管病变、痛风和糖尿病足疾病)、胰岛素抵抗、代谢综合症(综合症X)、高胰岛素血症、高血压、高尿酸血症、肥胖症、水肿、脂肪代谢异常、慢性心力衰竭、动脉粥样硬化和相关疾病的方法,这种方法包括向需要其的主体给药有效量的结构式I和II的化合物或化合物的混合物、或其药用盐或前药。在另一实施方式中,本发明提供了使用结构式I和II的化合物或化合物的混合物、或其药用盐或前药用于制备治疗1型和2型糖尿病、高血糖症、糖尿病并发症、胰岛素抵抗、代谢综合症、高胰岛素血症、高血压、高尿酸血症、肥胖症、水肿、脂肪代谢异常、慢性心力衰竭、动脉粥样硬化和相关疾病的药物的方法。

[0413] 本发明也涵盖结构式I和II的化合物、或其药用盐或前药与其它治疗剂,尤其是适用于治疗上述疾病和病症的药剂,如抗糖尿病药剂、降脂/调脂药剂、治疗糖尿病并发症的药剂、抗肥胖症药剂、抗高血压药剂、抗高尿酸血症药剂、和治疗慢性心力衰竭、动脉粥样硬化或相关紊乱症的药剂,一起组合的用途。本领域技术人员将会理解到,其它以下讨论的治疗剂能够具有多种治疗用途而在一个具体的类目中所列的药剂不应该解释为以任何方式限制其与本发明化合物联合疗法的有用性。

[0414] 适用于与本发明的化合物组合的抗糖尿病药剂的实例包括:胰岛素和胰岛素模拟物 (insulin mimetics)、磺酰脲类(如乙酰苯磺酰环己脲 (acetohexamide)、氨磺丁脲 (carbutamide)、氯磺丙脲 (chlorpropamide)、格列本脲 (glibenclamide)、甲磺冰片脲 (glibornuride)、格列齐特 (gliclazide)、格列美脲 (glimepiride)、格列吡嗪 (glipizide)、格列喹酮 (gliquidone)、格列派特 (glisoxepide)、格列本脲 (glyburide)、格列吡脲 (glycypyramide)、甲磺吡啶脲 (tolazamide)、甲磺环己脲 (tolcyclamide)、甲苯磺丁脲 (tolbutamide) 等)、胰岛素分泌促进剂(如JTT-608, 格列丁唑 (glybuzole) 等)、双胍(如二甲双胍、丁双胍、苯乙双胍等)、磺酰脲类/双胍类组合(如列格本脲/二甲双胍等)、格列奈类 (meglitinides) (如瑞格列奈 (repaglinide), 那格列奈 (nateglinide), 米格列奈

(mitiglinide)等)、噻唑烷二酮(如罗格列酮(rosiglitazone),吡格列酮(pioglitazone),伊沙列酮(isaglitazone),萘格列酮(netoglitazone),来格列酮(rivoglitazone),巴格列酮(baloglitazone),达格列酮(darglitazone),CLX-0921等)、噻唑烷二酮/双胍类组合(如吡格列酮/二甲双胍等)、氧杂二唑烷二酮类(oxadiazolidinedione)(如YM440等)、过氧化物酶体增植物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor)(PPAR)- γ 激动剂(如法格列他扎(farglitazar)、间葛达山(metaglidasen)、MBX-2044、GI 262570、GW1929、GW7845等)、PPAR- α/γ 双重激动剂(如莫格列扎(muraglitazar)、那格列扎(naveglitazar)、替格列扎(tesaglitazar)、培利格列扎(peliglitazar)、JTT-501、GW-409544、GW-501516等)、PPAR- $\alpha/\gamma/\delta$ 泛激动剂(如PLX204、葛兰素史克625019(GlaxoSmithKline 625019),葛兰素史克677954(GlaxoSmithKline 677954)等)、视黄酸X受体激动剂(retinoid X receptor agonist)(譬如ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、蓓萨罗丁(bexarotene)等)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂(例如阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)等)、胰岛素受体酪氨酸激酶的刺激剂(例如TER-17411、L-783281、KRX-613等)、三肽基肽酶II抑制剂(例如UCL-1397等)、二肽基肽酶IV抑制剂(例如西他列汀(sitagliptin)、维达列汀(vildagliptin)、地那列汀(denagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、NVP-DPP728、P93/01、P32/98、FE 99901、TS-021、TSL-225、GRC8200,美国专利号6,869,947;6,727,261;6,710,040;6,432,969;6,172,081;6,011,155中描述的化合物等)、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B抑制剂(例如KR61639、IDD-3、PTP-3848、PTP-112、OC-86839、PNU-177496,Vats,R.K.等人,Current Science,第88卷,第2期,2005年1月25日,第241-249页中描述的化合物等)、糖原磷酸化酶抑制剂(例如NN-4201、CP-368296等)、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖1,6-双磷酸酶抑制剂(例如CS-917、MB05032等)、丙酮酸脱氢酶抑制剂(例如AZD-7545等)、咪唑啉(imidazoline)衍生物(例如BL11282等)、肝脏糖异生(hepatic gluconeogenesis)抑制剂(例如FR-225659等)、D-手性肌醇(chiroinositol)、糖原合成酶激酶-3抑制剂(例如Vats,R.K.等人,Current Science,第88卷,第2期,2005年1月25日,第241-249页中描述的化合物等)、肠促胰岛素类似物(例如艾塞那肽(exenatide)等)、胰高血糖素受体拮抗剂(例如BAY-27-9955、NN-2501、NNC-92-1687等)、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、GLP-1类似物(例如利拉鲁肽(liraglutide)、CJC-1131、AVE-0100等)、GLP-1受体激动剂(例如AZM-134、LY-315902、GlaxoSmithKline 716155等)、糊精(胰淀素,amylin)、糊精类似物和激动剂(例如普兰林肽(pramlintide)等)、脂肪酸结合蛋白质(ap2)抑制剂(例如美国专利号6,984,645;6,919,323;6,670,380;6,649,622;6,548,529中描述的化合物等)、 β -3肾上腺素能受体激动剂(例如索拉勃隆(solabegron)、CL-316243、L-771047、FR-149175等)及其它胰岛素敏感性增强剂(例如瑞葛利山(reglixane)、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等)。

[0415] 适合与本发明化合物组合使用的用于治疗糖尿病并发症的药剂的实例包括醛糖还原酶抑制剂(例如依帕司他(epalrestat)、咪瑞司他(imirestat)、托瑞司他(tolrestat)、米那司他(minalrestat)、泊那司他(ponalrestat)、唑泊司他(zopolrestat)、法地司他(fidarestat)、维C加莫酯(ascorbyl gamolenate)、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、利沙司他(risarestat)、折那司他

(zenarestat)、甲索比尼尔(methosorbinil)、AL-1567、M-16209、TAT、AD-5467、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、利多司他(lindolrestat)、索比尼尔(sorbinil)等)、晚期糖基化终产物(AGE)形成的抑制剂(例如吡哆胺、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、匹马吉定(pimagedine)等)、AGE裂解剂(例如ALT-711等)、舒洛地特(sulodexide)、5-羟基-1-甲基乙内酰脲、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生的生长因子、血小板衍生的生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、尿嘧啶核苷(尿苷,uridine)、蛋白质激酶C抑制剂(例如卢博滔林(ruboxistaurin)、米啉妥林(midostaurin)等)、钠通道拮抗剂(例如美西律(mexiletine)、奥卡西平(oxcarbazepine)等)、核因子- κ B(NF- κ B)抑制剂(例如迭利波坦(dexlipotam)等)、脂质过氧化酶抑制剂(例如替拉扎特(tirilazad)甲磺酸盐等)、N-乙酰化- α -连接的-酸-二肽酶抑制剂(例如GPI-5232、GPI-5693等)及肉碱衍生物(例如肉碱、左旋卡胺(levacecamine)、左卡尼汀(左肉毒碱,levocarnitine)、ST-261等)。

[0416] 适合与本发明化合物组合使用的抗高尿酸血症剂(antihyperuricemicagents)的实例包括尿酸合成抑制剂(例如别嘌醇、氧嘌呤醇等)、促尿酸尿剂(例如羧苯磺胺(丙磺舒,probenecid)、磺吡酮(sulfinpyrazone)、苯溴马隆(benzbromarone)等)及尿碱化剂(urinary alkalinizers)(例如碳酸氢钠、柠檬酸钾、柠檬酸钠等)。

[0417] 适合与本发明化合物组合使用的脂质-降低/脂质-调节剂的实例包括羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(例如阿昔替酯(acitemate)、阿托伐他汀(atorvastatin)、柏伐他汀(bervastatin)、卡伐他汀(carvastatin)、西立伐他汀(cerivastatin)、考来酮(colestolone)、克伐他汀(crilvastatin)、达伐他汀(dalvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、格仑伐他汀(glenvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、美伐他汀(mevastatin)、尼伐他汀(nisvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、利托那韦(ritonavir)、罗伐他汀(rosuvastatin)、沙奎那韦(saquinavir)、辛伐他汀(simvastatin)、维沙他汀(visastatin)、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BMS-180431、BMY-21950,美国专利号5,753,675;5,691,322;5,506,219;4,686,237;4,647,576;4,613,610;4,499,289中描述的化合物等)、纤维酸衍生物(例如吉非罗齐(gemfibrozil)、非诺贝特(降脂异丙酯, fenofibrate)、苯扎贝特(bezafibrate)、苜氯贝特(beclobrate)、比尼贝特(binifibrate)、环丙贝特(ciprofibrate)、克利贝特(clinofibrate)、氯贝丁酯(clofibrate)、依托贝特(etofibrate)、尼可贝特(nicofibrate)、吡贝特(pirifibrate)、氯烟贝特(ronifibrate)、双贝特(simfibrate)、羟乙茶碱氯贝特(theofibrate)、AHL-157等)、PPAR- α 激动剂(例如GlaxoSmithKline 590735等)、PPAR- δ 激动剂(例如GlaxoSmithKline 501516等)、酰基-辅酶A:胆固醇酰基转移酶抑制剂(例如阿伐麦布(avasimibe)、依鲁麦布(eflucimibe)、依达麦布(eldacimibe)、来西贝特(lecimibide)、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、C1-1011、DUP-129、U-73482、U-76807、TS-962、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-27677、FCE-28654、YIC-C8-434、CI-976、RP-64477、F-1394、CS-505、CL-283546、YM--17E、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004等)、普罗布考(probucol)、甲状腺激素受体激动剂(例如碘塞罗宁(liothyronine)、左旋甲状腺素、KB-2611、GC-1等)、胆固醇吸收抑制剂(例如依折麦布(ezetimibe)、SCH48461等)、脂蛋白相关

的磷脂酶A2抑制剂(例如瑞拉帕地(rilapladib)、达雷拉地(darapladib)等)、微粒体三酰甘油酯转移蛋白质抑制剂(例如CP-346086、BMS-201038,美国专利号5,595,872;5,739,135;5,712,279;5,760,246;5,827,875;5,885,983;5,962,440;6,197,798;6,617,325;6,821,967;6,878,707中描述的化合物等)、低密度脂蛋白受体活化剂(例如LY295427、MD-700等)、脂肪氧化酶抑制剂(例如WO 97/12615、WO 97/12613、W096/38144中描述的化合物等)、肉碱棕榈酰基-转移酶抑制剂(例如乙莫克舍(etomoxir)等)、角鲨烯合成酶抑制剂(例如YM-53601、TAK-475、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856,美国专利号5,712,396;4,924,024;4,871,721中描述的化合物等)、烟酸衍生物(例如阿西莫司(acipimox)、烟酸、烟酰胺(ricotinamide)、尼可莫尔(nicomol)、烟酸戊四醇酯(niceritrol)、尼可地尔(nicorandil)等)、胆汁酸螯合剂(例如考来替泊(colestipol)、考来烯胺(cholestyramine)、考来替兰(colestilan)、考来维仑(colesevelam)、GT-102-279等)、钠/胆汁酸共转运子抑制剂(例如264W94、S-8921、SD-5613等)及胆固醇酯转移蛋白质抑制剂(例如立普妥(torcetrapib)、JTT-705、PNU-107368E、SC-795、CP-529414等)。

[0418] 适合与本发明化合物组合使用的抗肥胖剂的实例包括5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如西布曲明(sibutramine)、米那普仑(milnacipran)、米氮平(mirtazapine)、文拉法辛(venlafaxine)、度洛西汀(duloxetine)、去甲文拉法辛(desvenlafaxine)等)、去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂(例如拉达发辛(radafaxine)、安非他酮(bupropion)、阿米庚酸(amineptine)等)、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(例如西酞普兰(citalopram)、艾司西酞普兰(escitalopram)、氟西汀(floxetine)、氟伏沙明(flvoxamine)、帕罗西汀(paroxetine)、舍曲林(sertraline)等)、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如瑞波西汀(reboxetine)、托莫西汀(atomoxetine)等)、去甲肾上腺素释放刺激剂(例如洛利普兰(rolipram)、YM--992等)、减食欲剂(例如安非他明(amphetamine)、甲基安非他明(methamphetamine)、右旋安非他明(dextroamphetamine)、芬特明(phentermine)、苄非他明(benzphetamine)、苯二甲吗啉(phendimetrazine)、苯甲吗啉(phenmetrazine)、二乙胺苯丙酮(diethylpropion)、马吲哚(mazindol)、芬氟拉明(fenfluramine)、右旋芬氟拉明(dexfenfluramine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)等)、多巴胺激动剂(例如ER-230、多普瑞可辛(doprexin)、甲磺酸溴隐亭(bromocriptine mesylate)等)、H3-组氨酸拮抗剂(例如因戊胺(impentamine)、硫丙咪胺(thiopramide)、西普洛凡(ciproxifan)、氯苯丙比特(clobenpropit)、GT-2331、GT-2394、A-331440等)、5-HT_{2c}受体激动剂(例如1-(间-氯苯基)哌嗪(m-CPP)、米氮平(mirtazapine)、APD-356(绿卡色林(lorcaserin))、SCA-136(戊卡色林(vabicaserin))、ORG-12962、ORG-37684、ORG-36262、ORG-8484、Ro-60-175、Ro-60-0332、VER-3323、VER-5593、VER-5384、VER-8775、LY-448100、WAY-161503、WAY-470、WAY-163909、BVT.933、YM--348、IL-639、IK-264、ATH-88651、ATHX-105等(参阅,例如Nilsson BM, J. Med. Chem. 2006, 49:4023-4034))、 β -3肾上腺素能受体激动剂(例如L-796568、CGP 12177、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-331648、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696等)、缩胆囊素激动

剂(例如SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等)、抗抑郁剂/乙酰胆碱酯酶抑制剂组合(例如文拉法辛(venlafaxine)/利伐斯的明(rivastigmine)、舍曲林(sertraline)/加兰他明(galanthamine)等)、脂肪酶抑制剂(例如奥利司他(orlistat)、ATL-962等)、抗-癫痫剂(例如托吡酯(topiramate)、唑尼沙胺(zonisamide)等)、来普汀(瘦素,leptin)、来普汀类似物与来普汀受体激动剂(例如LY-355101等)、神经肽Y(NPY)受体拮抗剂和调节剂(例如SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等)、睫状神经营养因子(例如阿索开(Axokine)等)、甲状腺激素受体- β 激动剂(例如KB-141、GC-1、GC-24、GB98/284425等)、大麻素CB1受体拮抗剂(例如利莫那班(rimonabant)、SR147778、SLV 319等(参阅,例如Antel J等人,J.Med.Chem.2006,49:4008-4016))、黑色素聚集激素受体拮抗剂(包括GlaxoSmithKline 803430X、GlaxoSmithKline 856464、SNAP-7941、T-226296等(参阅,例如Handlon AL与Zhou H,J.Med.Chem.2006,49:4017-4022))、褪黑素-4受体激动剂(包括PT-15、Ro27-3225、THIQ、NBI 55886、NBI 56297、NBI 56453、NBI58702、NBI 58704、MB243等(参阅,例如Nargund RP等人,J.Med.Chem.2006,49:4035-4043))、选择性毒蕈碱受体M1拮抗剂(例如替伦折平(telenzepine)、哌吡氮平(pirenzepine)等)、类阿片受体拮抗剂(例如纳曲酮(naltrexone)、甲基纳曲酮(methylnaltrexone)、纳美芬(nalmefene)、纳洛酮(naloxone)、爱维莫潘(alvimopan)、诺宾阿托胺(norbinaltorphimine)、丙烯吗啡(纳洛啡,nalorphine)等)、阿立新(orexin)受体拮抗剂(例如阿莫伦特(almorexant)等)及其组合。

[0419] 适合与本发明化合物组合使用的抗高血压剂及用于治疗慢性心脏衰竭、动脉粥样硬化或相关疾病的药剂的实例包括氯吡哌醇(bimoclomol)、血管紧张素转化酶抑制剂(例如卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、福辛普利(fosinopril)、赖诺普利(lisinopril)、培林多普利(perindopril)、培哌普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)等)、中性内肽酶抑制剂(例如硫福恩(thiorphan)、奥帕曲拉(omapatrilat)、MDL-100240、法西多曲(fasidotril)、山帕曲拉(sampatrilat)、GW-660511、迷克山普利(mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、依卡曲尔(ecadotril)等)、血管紧张素II受体拮抗剂(例如坎地沙坦西来替昔酯(candesartan cilexetil)、依普罗沙坦(eprosartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、氯沙坦(losartan)、奥美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、替米沙坦(telmisartan)、缬沙坦(valsartan)、他索沙坦(tasosartan)、恩诺他索沙坦(enoltasosartan)等)、内皮素(endothelin)-转化酶抑制剂(例如CGS35066、CGS 26303、CGS-31447、SM-19712等)、内皮素受体拮抗剂(例如全可利(tracleer)、司他生坦(sitaxsentan)、安倍生坦(ambrisentan)、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、BMS-193884、达卢生坦(darusentan)、TBC-3711、波生坦(bosentan)、替唑生坦(tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、恩拉生坦(enlasentan)、BMS-207940等)、利尿剂(例如氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、苄氟甲噻嗪(bendroflumethiazide)、三氯噻嗪(trichlormethiazide)、吲达帕胺(indapamide)、美托拉宗(metolazone)、呋塞米(furosemide)、丁尿胺(bumetanide)、托拉塞米(torsemide)、氯噻酮(chlorthalidone)、美托拉宗(metolazone)、环戊氯噻嗪(cyclopenthiazide)、氢氟甲噻嗪

(hydroflumethiazide)、曲帕胺(tripamide)、美夫西特(mefruside)、苄基氢氯噻嗪(benzylhydrochlorothiazide)、戊氟噻嗪(penflutizide)、甲氯噻嗪(methyclothiazide)、阿佐塞米(azosemide)、依他尼酸(etacrynic acid)、托拉塞米(torasemide)、吡咯他尼(piretanide)、美替克仑(meticrane)、刊利酸钾(potassium canrenoate)、螺甾内酯(spironolactone)、氨苯喋啶(triamterene)、氨茶碱(aminophylline)、西氯他宁(cicletanine)、LLU- α 、PNU-80873A、异山梨酯(isosorbide)、D-甘露醇、D-山梨醇、果糖、甘油、乙酰唑胺、醋甲唑胺、FR-179544、OPC-31260、利昔伐坦(lixivaptan)、考尼伐坦(conivaptan)等)、钙通道拮抗剂(例如阿洛地平(amlodipine)、苜普地尔(bepridil)、地尔硫卓(diltiazem)、费乐地平(felodipine)、伊拉地平(isradipine)、尼卡地平(nicardipine)、尼莫地平(nimodipine)、维拉帕米(verapamil)、S-维拉帕米(verapamil)、阿雷地平(aranidipine)、依福地平(efonidipine)、巴尼地平(barnidipine)、贝尼地平(benidipine)、马尼地平(manidipine)、西尼地平(cilnidipine)、尼索地平(nisoldipine)、尼群地平(nitrendipine)、硝苯地平(利心平, nifedipine)、尼伐地平(nilvadipine)、费乐地平(felodipine)、普拉地平(pranidipine)、乐卡地平(lercanidipine)、伊拉地平(isradipine)、依高地平(elgodipine)、阿折地平(azelnidipine)、拉西地平(lacidipine)、伐尼地平(vatanidipine)、来米地平(lemildipine)、地尔硫卓(diltiazem)、克伦硫卓(clentiazem)、法舒地尔(fasudil)、苜普地尔(bepridil)、加洛帕米(gallopamil)等)、血管舒张抗高血压剂(例如吲达帕胺(indapamide)、托屈嗪(todralazine)、肼屈嗪(hydralazine)、卡屈嗪(cadralazine)、布屈嗪(budralazine)等)、 β 阻断剂(例如醋丁洛尔(acebutolol)、比索洛尔(bisoprolol)、艾司洛尔(esmolol)、普萘洛尔(propanolol)、阿替洛尔(atenolol)、拉贝洛尔(labetalol)、卡维地洛(carvedilol)、美托洛尔(metoprolol)等)、交感神经阻断剂(例如氨磺洛尔(amosulalol)、特拉唑嗪(terazosin)、布那唑嗪(bunazosin)、哌唑嗪(prazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)、普萘洛尔(propanolol)、阿替洛尔(atenolol)、美托洛尔(metoprolol)、卡维地洛(carvedilol)、尼普地洛(nipradilol)、塞利洛尔(celiprolol)、奈必洛尔(nebivolol)、倍他洛尔(betaxolol)、吲哚洛尔(pindolol)、特他洛尔(tertatolol)、贝凡洛尔(bevantolol)、噻吗洛尔(timolol)、卡替洛尔(carteolol)、比索洛尔(bisoprolol)、波吲洛尔(bopindolol)、尼普地洛(nipradilol)、喷布洛尔(penbutolol)、醋丁洛尔(acebutolol)、替利洛尔(tilisolol)、纳多洛尔(nadolol)、乌拉地尔(urapidil)、吲哚拉明(indoramin)等)、 α -2-肾上腺素受体激动剂(例如可乐宁(clonidine)、甲基多巴(methyl dopa)、CHF-1035、乙酸胍那苄(guanabenz acetate)、胍法辛(guanfacine)、莫索尼定(moxonidine)、洛非西定(lofexidine)、他利克索(talipexole)等)、中枢作用抗高血压剂(例如利血平(reserpine)等)、血小板聚集抑制剂(例如华法林(warfarin)、二香豆醇(草木犀醇, dicumarol)、苯丙香豆素(phenprocoumon)、醋硝香豆素(acenocoumarol)、茴茛二酮(anisindione)、苯茛二酮(phenindione)、希美加群(ximelagatran)等)及抗血小板剂(例如阿司匹林、氯吡格雷(clopidogrel)、噻氯匹定(ticlopidine)、双嘧达莫(dipyridamole)、西洛他唑(cilostazol)、廿六烷五烯酸乙酯(ethyl icosapentate)、沙格雷酯(sarpogrelate)、地拉卓(dilazep)、曲匹地尔(trapidil)、贝前列素(beraprost)等)。

[0420] 此外,在另一方面,本发明提供一种药物组合物,其在药学上可接受的载体中,包

含有效量的式I和II的化合物或化合物的混合物或其药学上可接受的盐或前药,以及选自上文列举的作为组合配剂(combinationpartners)的治疗剂的组中的至少一个成员。

[0421] 本发明的治疗可以预防性给予,以防止或延迟疾病或症状(例如高血糖)的发作或进展,或者治疗性给予,以在一段持续的时间内达到所期望的效果(例如所期望的血清葡萄糖水平)。

[0422] 本发明化合物可单独地或与组合伴侣一起,以其药学上可接受的盐或前药形式、或以药物组合物形式而给予患者,例如人类病患、家养动物如猫或狗、或家畜如乳牛、猪或绵羊,其中化合物和/或组合伴侣以治疗有效量与合适的载体或(一种或多种)赋形剂混合。因此,式I和II化合物或化合物的混合物、或其药学上可接受的盐或前药,以及待与其组合的另一种活性剂,可存在于单一剂型中,例如胶囊或片剂,或存在于两种分开的剂型中,它们可以相同或不同,例如以包含各种药剂的所选剂量数量的试剂盒形式。

[0423] 化合物的适当剂量,在其它因素(如患者反应)中,将根据所选的给予途径和组合物的剂型而改变。根据个别患者需要,剂量可随着时间增加或减少。最初可给予患者低剂量,随后增加至患者可容忍的有效剂量。典型地,当通过口服途径给予时,对于成人的有用剂量可为1至2000毫克,优选为1至200毫克,而当通过静脉内途径给予时,则为0.1至100毫克,优选为1至30毫克,各种情况中每天均给予1至4次。当本发明的化合物与另一种治疗剂组合给予时,组合伴侣的有用剂量可为正常建议剂量的20%至100%。

[0424] 剂量与间隔可个别地调整,以提供足以维持治疗作用的活性化合物的血浆含量(plasma level)。优选治疗有效的血清水平通过给予单一日服剂量而实现,但有效的多重日服剂量安排(schedules)也包含在本发明中。在局部给予或选择性摄取的情况中,药物的有效局部浓度可能不与血浆浓度相关。本领域技术人员无需过度实验就能够优化治疗有效的局部剂量。

实施例

[0425] 提出下述实施例为了说明目的,并非为了以任何方式限制本发明。本领域技术人员将容易地明了多种不重要参数,其可经改变或更改,以产生基本上相同结果。

[0426] 于下述实施例中所示化合物的名称系衍生自使用CambridgeSoftStruct=名称算法所示的结构,如在ChemDraw Ultra版本10.0中所进行的,对于氙修饰化合物,使用鲍顿(Boughton)命名系统的一般应用(BoughtonWA, Science 79:159-60, 1934)。除非另有指出,否则在下文实施例中合成化合物的结构使用下述程序确认:

[0427] (1) 气相色谱法-使用电喷雾离子化作用的质谱(MS ESI)以装有Agilent 6890气相色谱仪的Agilent 5973N质谱仪获得,使用HP-5MS柱(0.25微米涂层;30米x 0.25mm)。离子源被保持在230℃下,且波谱在每次扫描3.09秒下,从25至500amu扫描。

[0428] (2) 高压液相色谱/质谱(LC-MS)使用装有四级泵、设定在254nm下的可变波长检测器、XB-C18柱(4.6x 50毫米,5微米)及使用电喷雾离子化作用的Finnigan LCQ离子阱质谱仪的Finnigan Surveyor HPLC获得。波谱根据来源中离子的数目,使用可变离子时间,从80至2000amu扫描。洗脱剂为B:乙腈,与D:水。在8分钟内,于1.0mL/分钟的流率下,梯度洗脱自10%B至90%,与在90%B下最后保持7分钟一起使用。总操作时间为15分钟。下述LC-MS方法使用于化合物的表征:

[0429] a.方法1:装有Waters 2996光电二极管阵列检测器与WatersMicromass ZQ检测器的Waters 2695分离模块;Waters XTerra C₁₈3.5微米,20毫米x 2.1毫米柱,1.0mL/分钟,在190~400nm下检测;1.7分钟梯度液10~50%A,接着为1.8分钟梯度液50~95%A,在95%A下保持1分钟;溶剂A:在乙腈中的0.045%甲酸;溶剂B:在Milli-Q水中的0.1%甲酸。梯度时间表:

[0430]

时间(分钟)	A(%)	B(%)	曲线
0	10	90	1
1.70	50	50	6
3.50	95.0	5	6
4.50	95.0	5	6

[0431] b.方法2:装有Waters 2996光电二极管阵列检测器与WatersMicromass ZQ检测器的Waters 2695分离模块;Waters XTerra C₁₈5微米,50毫米x 2.1毫米柱;1.0mL/分钟,在190~400nm下检测;6分钟梯度液10~95%A,在95%A下保持8分钟;溶剂A:在乙腈中的0.045%甲酸,溶剂B:在Milli-Q水中的0.1%甲酸。梯度液时间表:

[0432]

时间(分钟)	A(%)	B(%)	曲线
0	10	90	1
6	95	5	6
8	95	5	6

[0433] c.方法3:装有Waters 2996光电二极管阵列检测器与WatersMicromass ZQ检测器的Waters 2695分离模块;Sepax GP C₁₈5微米,250毫米x 4.6毫米内径柱,1.0mL/min,检测PDA,190~400nm,溶剂A:在乙腈中的0.045%甲酸;溶剂B:在Milli-Q水中的0.1%甲酸。梯度液时间表:

[0434]

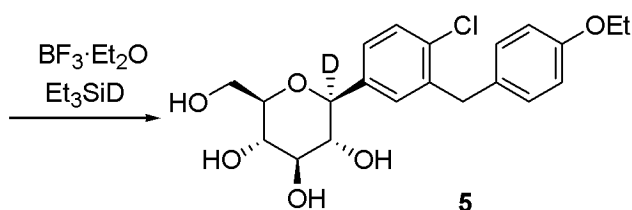
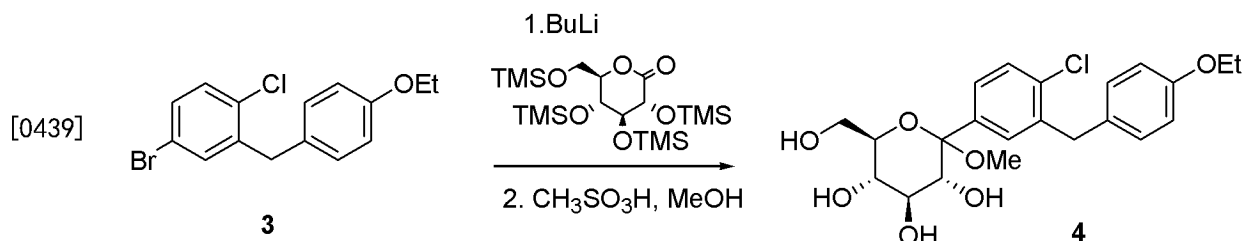
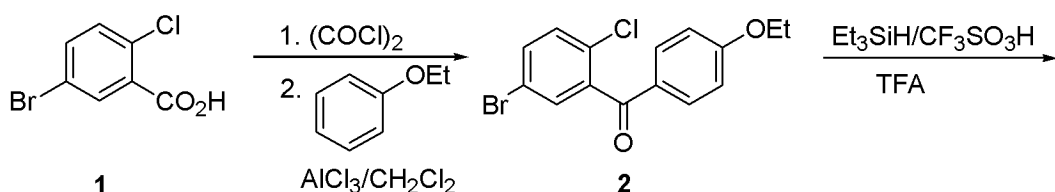
时间(分钟)	A(%)	B(%)	曲线
0	25	75	1
25	95	5	6
30	95	5	6

[0435] 常规一维NMR谱在400MHz或300MHz Varian Mercury-Plus波谱仪上进行。使试样溶于得自Qingdao Tenglong Weibo技术公司的经氘化溶剂中,并转移至5毫米内径NMR管。波谱在293K下获取。化学位移以ppm刻度记录,并参照适当溶剂信号,诸如对于¹H谱,对DMSO-d₆为2.49ppm,对CD₃CN为1.93ppm,对CD₃OD为3.30ppm,对CD₂Cl₂为5.32ppm,及对CDCl₃为7.26ppm。

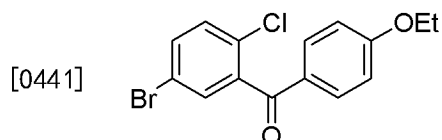
[0436] 实施例1

[0437] 此实施例说明了根据图解9中所提供方法的化合物5的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

[0438] 图解9

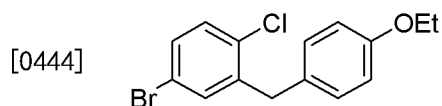


[0440] (5-溴-2-氯苯基) (4-乙氧基苯基) 甲酮 (2) 的制备



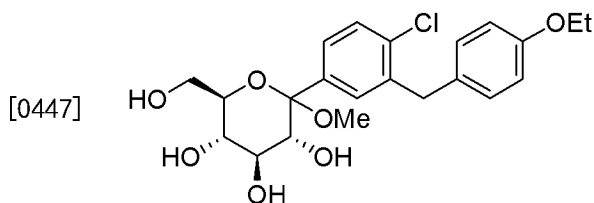
[0442] 于DCM (2.8L) 中的5-溴-2-氯苯甲酸 (1500g, 6.41mol) 与草酰氯 (975g, 7.69mol) 内, 添加DMF (9mL)。一旦气体激烈释出停止, 立即将反应物在室温下搅拌10小时。于真空下浓缩溶液, 获得黄色残留物。使残留物溶于DCM (1.2L) 中, 然后, 使此搅拌混合物冷却至-3℃, 并添加苯乙醚 (799g, 6.54mol)。在添加完成后, 添加氯化铝 (III) (973g, 6.54mol), 历经1小时, 同时保持反应温度低于4℃。将混合物倾倒入10kg冰上, 且在4℃下搅拌1小时。以水 (3L) 稀释此悬浮液, 并以DCM (10Lx2) 萃取。将合并的有机层以1N HCl (7.5Lx2)、水 (10L)、1N 氢氧化钠 (7.5Lx2) 及盐水 (10Lx2) 洗涤, 且以硫酸钠 (1000g) 干燥。在去除挥发性物质后, 使残留物自无水乙醇 (3.5L) 重结晶, 而得化合物2, 为白色固体 (1450g, 67% 产率, HPLC纯度>99%)。

[0443] 4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基苄基) 苯 (3) 的制备



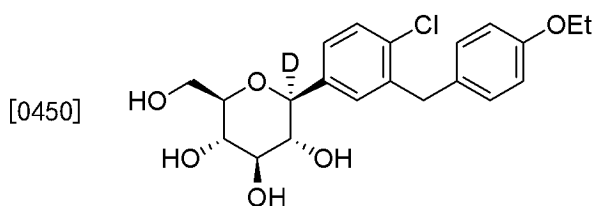
[0445] 于三氟乙酸 (820mL) 中的 (5-溴-2-氯苯基) (4-乙氧基苯基) 甲酮 (1440g, 4.26mol) 与三乙基硅烷 (1.37L, 8.6mol) 内, 慢慢添加三氟甲烷磺酸 (1.9mL)。在回流6小时后, 添加另外的三乙基硅烷 (400mL, 2.47mol)。于再回流8小时后, 在减压下蒸发混合物。使残留物溶于二氯甲烷 (20L) 中, 以水 (10L)、碳酸钠水溶液 (10L) 及盐水 (10L) 洗涤, 并浓缩, 而得粗产物。使粗产物在真空下蒸馏, 以去除 (Et₃Si)₂O。使残留物自无水乙醇 (5L) 重结晶, 及在真空下干燥, 获得化合物3 (1310g, 94% 产率, HPLC纯度>99%)。

[0446] (3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(4)的制备



[0448] 于无水甲苯/THF (78mL, v/v=2:1) 中的4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基苄基)苯 (10g, 0.031mol) 内,在-65℃下,滴加n-BuLi (2.5M,在己烷中,13.5mL),并于-65℃下搅拌30分钟。在-65℃下,将混合物转移至(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(15.7g,0.034mol)在甲苯(78mL)中的溶液。将混合物于-65℃下搅拌2小时,直到起始原料被消耗为止。以甲醇(70mL)中的甲烷磺酸(4.18mL, 0.065mol)使反应淬灭,并使混合物温热至室温,且搅拌过夜。以饱和碳酸氢钠使反应淬灭,分离有机相,及以乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机相以饱和重碳酸盐,然后以水,接着以盐水洗涤,并以硫酸钠干燥。在去除挥发性物质后,将残留物于甲苯/己烷(120mL,1:5)中配成浆液,过滤,及在真空下干燥,而得化合物4,为白色固体(12.5g)。将此粗产物使用于下一步骤,无需进一步纯化。

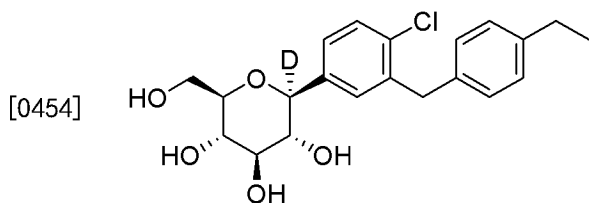
[0449] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-d-3,4,5-三醇(5)的制备



[0451] 于(3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(0.2g,0.456mmol)在无水乙腈/二氯甲烷(2mL,1:1)中的冷(-15℃)溶液内,添加三乙基硅烷-d (0.107g,0.912mmol,97原子%D),然后滴加BF₃·Et₂O (0.09mL,0.684mmol),并将混合物在-10℃下搅拌4小时。以饱和重碳酸盐溶液使反应淬灭。在减压下去除挥发性物质,且将残留物以乙酸乙酯萃取,以水,接着以盐水洗涤,以硫酸钠干燥,及浓缩,而得固体。使此固体通过制备型HPLC-MS纯化,以获得化合物5,为白色固体(70mg)。¹H-NMR(CD₃OD,400MHz):δ7.34~7.25(m,3H),7.08(d,J=8.8Hz,2H),6.78(d,J=8.8Hz,2H),4.06~3.95(m,4H),3.88~3.85(m,1H),3.69~3.65(m,1H),3.47~3.37(m,3H),3.27(m,1H),1.35(t,J=7.2Hz,3H);MS ESI(m/z):410[M+H]⁺,计算值409。

[0452] 实施例2

[0453] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-d-3,4,5-三醇(6)的制备

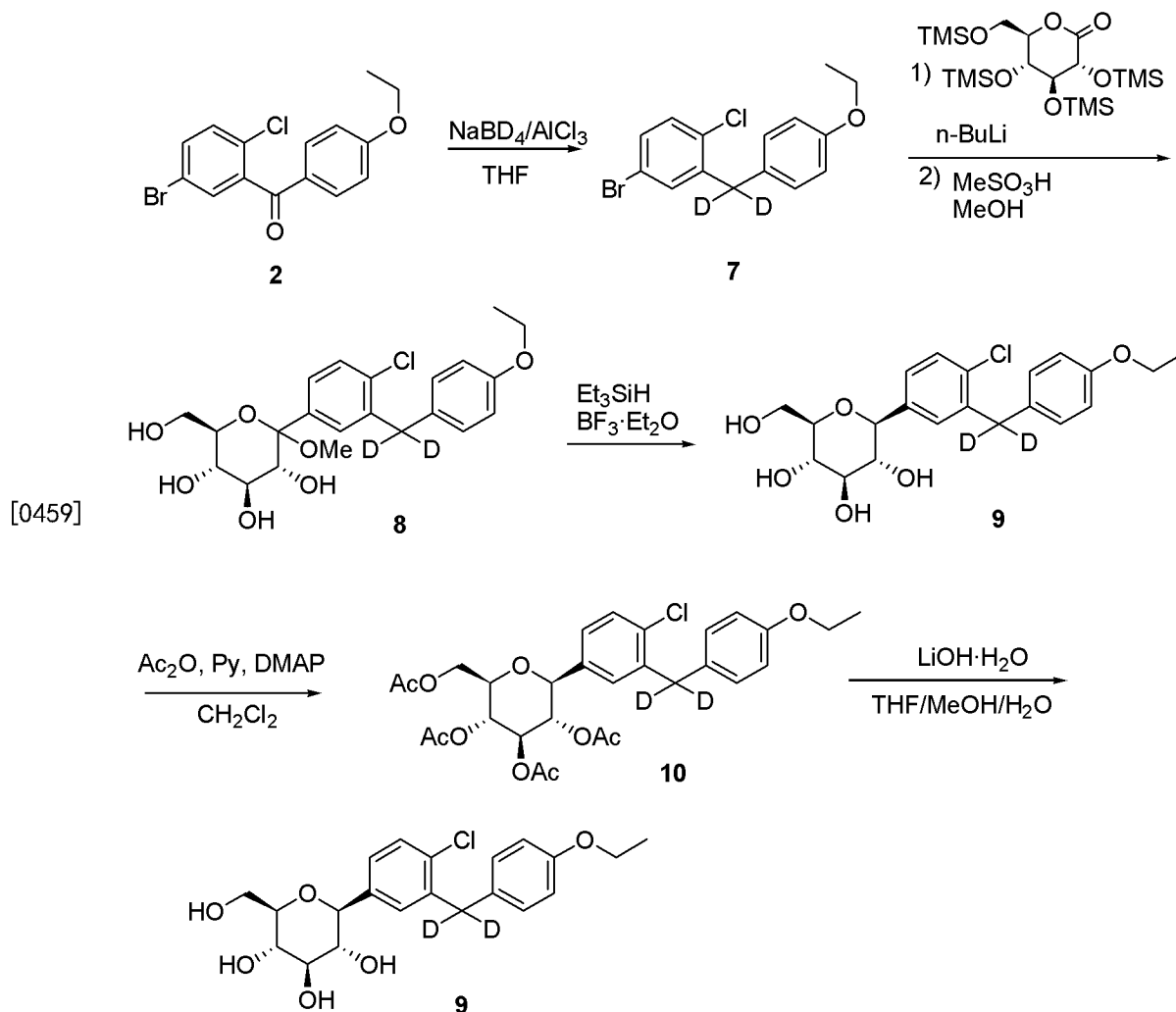


[0455] 化合物6使用类似上文实施例1中所述的方法,利用乙苯代替苯乙醚作为起始原料制成。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.36~7.25 (m, 3H), 7.08 (s, 4H), 4.11~3.99 (dd, J=20.4与12Hz, 2H), 3.89~3.84 (dd, J=11.7与1.8Hz, 1H), 3.70~3.65 (m, 1H), 3.45~3.37 (m, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.65~2.55 (q, J=15与7.5Hz, 2H), 1.21~1.16 (t, J=7.5Hz, 3H); MS ESI (m/z): 394 [M+H]⁺, 计算值393。

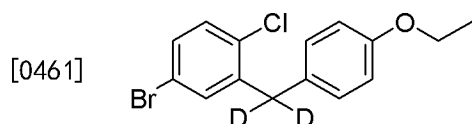
[0456] 实施例3

[0457] 此实施例说明了根据图解10中所提供方法的化合物9的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

[0458] 图解10



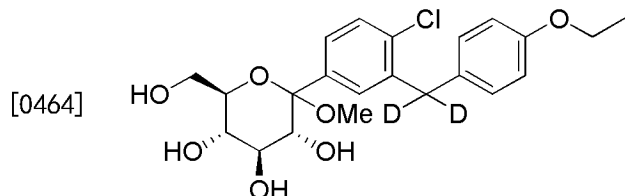
[0460] (例4-溴-1-氯-2-((4-乙氧苯基)甲基-d₂)苯(7)的制备



[0462] 于(5-溴-2-氯苯基)(4-乙氧苯基)甲酮(2)(7.0克, 0.021mol)在无水THF(60mL)中的溶液内,在5℃下,添加硼氘化钠(0.95克, 0.023mol, 99原子%D),接着于5℃下以一份添加三氯化铝(5.50克, 0.041mol)。将反应物搅拌15分钟后,将混合物在70℃下加热过夜。使反应物于0~5℃之间冷却,以冰水(10mL)慢慢地使反应淬灭,然后以乙酸乙酯萃取。将合并

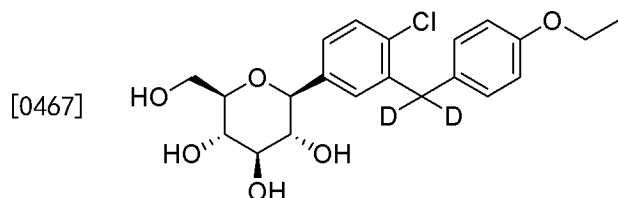
的有机层以饱和重碳酸盐,接着以盐水,然后以水洗涤,接着以无水硫酸钠干燥,及浓缩。使残留物通过柱层析纯化,而得化合物7,为白色固体(6.7克)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.31~7.24 (m, 3H), 7.13~7.11 (m, 2H), 6.88~6.85 (m, 2H), 4.07~4.01 (q, $J=14$ 与7.2Hz, 2H), 1.45~1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0463] (3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-乙氧苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(8)的制备



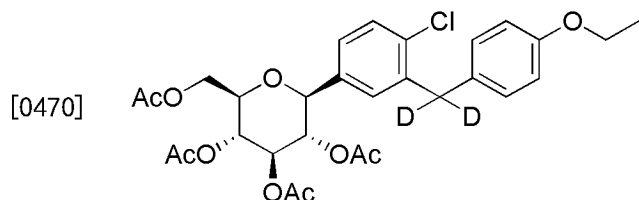
[0465] 于4-溴-1-氯-2-((4-乙氧苯基)甲基- d_2)苯(6.7克,0.021mol)在无水甲苯/四氢呋喃(60mL, $v/v=2:1$)中的溶液内,滴加 $n\text{-BuLi}$ (2.5M,在己烷中,9.84mL),并将反应混合物于 -65°C 下再搅拌30分钟。将混合物在 -65°C 下转移至(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(10.51克,0.023mol)在60mL甲苯中的溶液。将混合物于 -65°C 下搅拌2小时,直到起始原料被消耗为止。以甲醇(50mL)中的甲烷磺酸(3.19mL,0.049mol)使反应淬灭,且使混合物温热至室温过夜。以饱和重碳酸盐使反应淬灭,及分离有机相。以乙酸乙酯萃取水相,并将合并的有机相以饱和重碳酸盐,然后以水,接着以盐水洗涤,然后以硫酸钠干燥。在去除挥发性物质后,将残留物于100mL1:5甲苯/己烷中配成浆液,然后过滤,及在真空下干燥,而得化合物8,为粗制玻璃态产物(8.1克),将其使用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0466] 粗制(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-乙氧苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(9)的制备



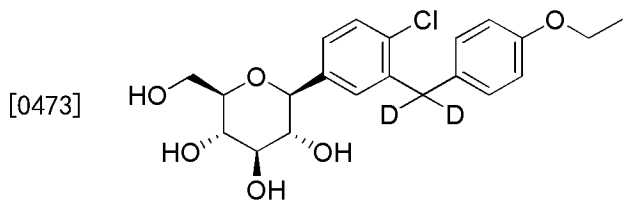
[0468] 于粗制(3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-乙氧苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(8.1克,0.018mol)在无水乙腈/二氯甲烷(80mL,1:1)中的溶液内,在 -20°C 下,添加三乙基硅烷(5.54mL,0.037mol),接着滴加 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3.5mL,0.028mol)。将混合物于 -15°C 下搅拌4小时,并以饱和重碳酸盐水溶液使反应淬灭。在减压下去除挥发性物质,且将残留物以乙酸乙酯萃取,以水,然后以盐水洗涤,接着以硫酸钠干燥。使试样浓缩,并使用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0469] 三乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-((4-乙氧苯基)甲基- d_2)苯基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(10)的制备



[0471] 于粗制 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-乙氧苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (4.0克,0.01mol) 在二氯甲烷 (30mL) 中的溶液内,添加吡啶 (7.88mL,0.098mol) 与 DMAP (60mg,0.491mmol), 然后添加乙酸酐 (9.21mL,0.098mol), 并将混合物在室温下搅拌 2.5 小时。通过添加水 (50mL) 使反应淬灭, 且以二氯甲烷 (2x 150mL) 萃取混合物。将合并的有机层以 3N HCl (2x 100mL)、水 (100mL) 及盐水 (100mL) 洗涤, 接着以硫酸钠干燥, 及浓缩。使残留物自无水乙醇 (50mL) 重结晶, 而产生化合物 10, 为白色固体 (3.36 克)。

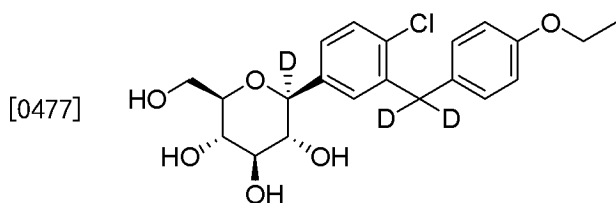
[0472] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-乙氧苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (9) 的制备



[0474] 于三乙酸 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-((4-乙氧苯基)甲基-d₂)苯基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯 (10) (3.36克,5.59mmol) 在 THF/MeOH/H₂O (60mL, 2:3:1) 中的溶液内, 在 20℃ 下, 添加氢氧化锂单水合物 (0.35克,8.39mmol), 并将混合物搅拌 4 小时。在减压下去除挥发性物质, 且使残留物在乙酸乙酯与水之间作分液处理 (分配)。将有机层用盐水, 然后用 5% 硫酸氢钾水溶液, 接着用水洗涤, 然后用硫酸钠干燥。在减压下去除溶剂, 从而产生作为玻璃态灰白色固体的化合物 9 (2.50克)。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.34~7.25 (m, 3H), 7.08 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.08 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.98 (q, J=14 与 7.2Hz, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.47~3.37 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 1.35 (t, J=6.8Hz, 3H); MS ESI (m/z): 411 [M+H]⁺, 计算值 410。

[0475] 实施例 4

[0476] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-乙氧苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-d-3,4,5-三醇 (11) 的制备

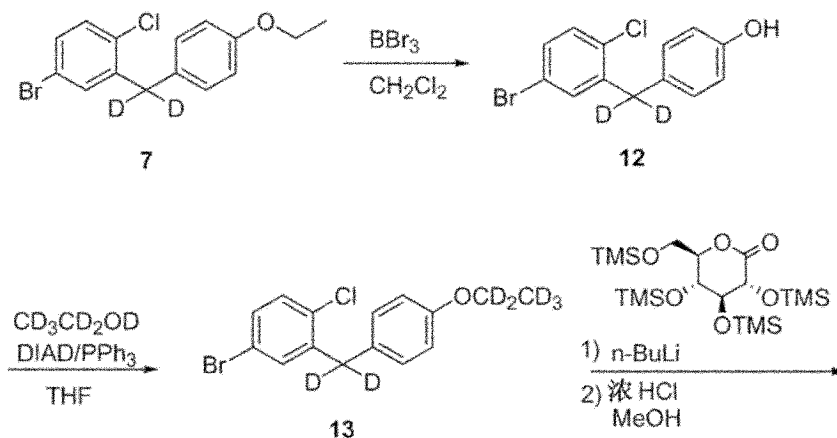


[0478] 于 (3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-乙氧苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (8) (0.5克,1.14mmol) 在无水乙腈/二氯甲烷 (6mL, 1:1) 中的溶液内, 在 -15℃ 下, 添加三乙基硅烷-d (0.267克,2.27mmol, 97 原子%D), 接着滴加 BF₃·Et₂O (0.22mL,1.70mmol), 然后将混合物于 -10℃ 下搅拌 4 小时。以饱和重碳酸盐水溶液使反应淬灭, 并在减压下去除挥发性物质。将残留物以乙酸乙酯萃取, 以水, 接着以盐水洗涤, 然后以硫酸钠干燥, 并浓缩。使所形成的固体通过制备型 HPLC-MS 纯化, 以获得化合物 11, 为白色固体 (175mg)。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.37~7.34 (m, 3H), 7.11 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.99 (q, J=14 与 7.2Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.48~3.41 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 1.37 (t, J=6.8Hz, 3H); MS ESI (m/z): 412 [M+H]⁺, 计算值 411。

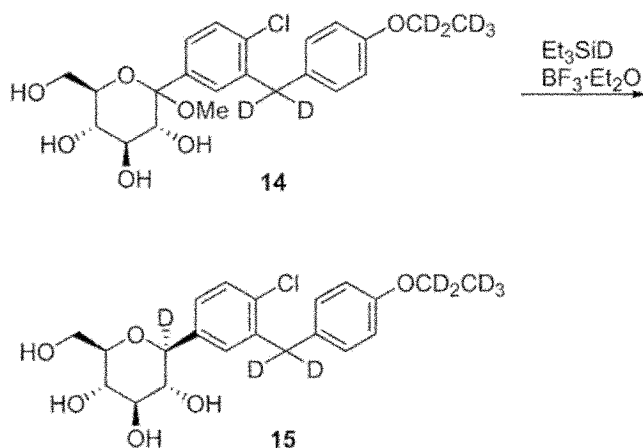
[0479] 实施例5

[0480] 此实施例说明了根据图解11中所提供方法的化合物15的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

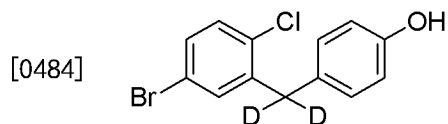
[0481] 图解11



[0482]



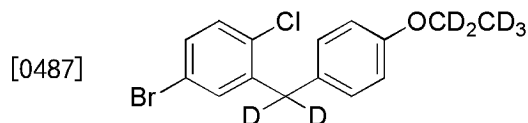
[0483] 4-((5-溴-2-氯苯基)甲基-d₂)酚(12)的制备



[0484]

[0485] 于4-溴-1-氯-2-((4-乙氧基苯基)甲基-d₂)苯(7) (6.7克, 0.02mol) 在二氯甲烷 (70mL) 中的-20℃下的溶液内, 在保持反应温度低于-10℃的速率下, 添加三溴化硼 (2.16mL, 0.022mol), 历经10分钟。在添加后, 使混合物慢慢温热至0℃, 并搅拌2小时。将反应混合物倒入100mL冰水中, 且以二氯甲烷 (100mLx2) 萃取。将合并的有机层以饱和重碳酸盐 (80mL)、水 (80mL) 及盐水 (80mL) 洗涤, 然后以硫酸钠干燥。使试样浓缩, 并通过柱层析纯化, 以获得化合物12, 白色固体 (5.8克)。

[0486] 4-溴-1-氯-2-(((4-(乙氧基-d₅)苯基)甲基-d₂)苯(13)的制备

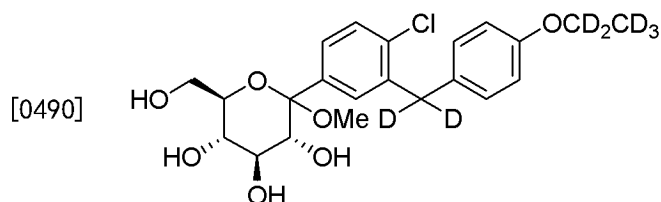


[0487]

[0488] 于4-((5-溴-2-氯苯基)甲基-d₂)酚 (3.80克, 0.013mol) 与三苯膦 (6.70克,

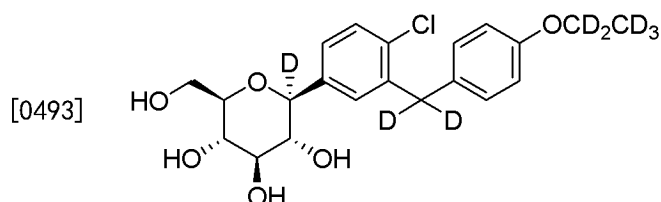
0.026mol) 在THF (45mL) 中的搅拌悬浮液内, 添加DIAD (1.1mL, 0.026mol), 并将混合物在30℃下搅拌30分钟。添加乙醇-d₆ (1克, 0.019mol, 99.5原子%D), 且将混合物于30℃下搅拌过夜。在减压下去除溶剂, 以石油醚研制混合物, 并过滤固体, 及以石油醚洗涤。于减压下浓缩滤液, 且使残留物通过柱层析纯化, 以获得作为白色固体的化合物13 (2.25克)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ7.31~7.24 (m, 3H), 7.13~7.11 (m, 2H), 6.88~6.85 (m, 2H)。

[0489] (3R, 4S, 5S, 6R) -2-(4-氯-3-((4-(乙氧基-d₅) 苯基) 甲基-d₂) 苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三醇 (14) 的制备



[0491] 于4-溴-1-氯-2-((4-(乙氧基-d₅) 苯基) 甲基-d₂) 苯 (1.250克, 3.95mmol) 在无水四氢呋喃: 甲苯 (9mL, 1:2) 中的-78℃下的溶液内, 在-78℃及氩气下, 滴加n-BuLi溶液 (1.74mL, 2.5M, 在己烷中), 其速率致使保持内部温度低于-70℃, 并将混合物搅拌50分钟。于-78℃下, 将反应混合物经由套管转移至 (3R, 4S, 5R, 6R) -3, 4, 5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基) 甲基) 四氢-2H-吡喃-2-酮 (2.024克, 4.34mmol) 在甲苯 (9mL) 中的溶液, 其速率为保持反应温度低于-70℃。将混合物在-78℃下搅拌2.5小时, 并添加低于-75℃的甲醇 (9mL) 中的浓HCl (1mL, 36.5%)。于添加后, 使反应溶液逐渐温热至室温, 且搅拌过夜。以饱和重碳酸盐溶液使反应淬灭, 并以乙酸乙酯萃取水层两次。将合并的有机部份以盐水洗涤, 以硫酸钠干燥, 然后浓缩, 而得化合物14, 为玻璃态残留物 (1.863克), 将其用于下一步骤, 而无需进一步纯化。

[0492] (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2-(4-氯-3-((4-(乙氧基-d₅) 苯基) 甲基-d₂) 苯基)-6-(羟甲基) 四氢-2H-吡喃-2-d-3, 4, 5-三醇 (15) 的制备

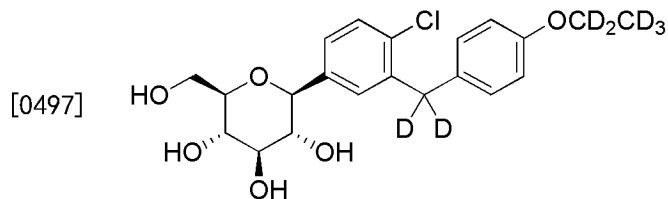


[0494] 于 (3R, 4S, 5S, 6R) -2-(4-氯-3-((4-(乙氧基-d₅) 苯基) 甲基-d₂) 苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三醇 (0.3克, 0.67mmol) 在无水乙腈/二氯甲烷 (3mL, 1:1) 中的-15℃溶液内, 添加三乙基硅烷-d (0.22mL, 1.35mmol, 97原子%D)。滴加BF₃·Et₂O (0.13mL, 1.01mmol), 然后, 将混合物在-15℃下搅拌3小时。以饱和重碳酸盐溶液使反应淬灭, 并在减压下去除挥发性物质。将残留物以乙酸乙酯萃取, 以水, 接着以盐水洗涤, 以硫酸钠干燥, 浓缩, 然后通过制备型HPLC-MS纯化, 以获得化合物15, 为白色固体 (120mg)。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ7.37~7.28 (m, 3H), 7.13 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.73~3.68 (m, 1H), 3.49~3.40 (m, 3H), 3.30 (m, 1H); MS ESI (m/z): 417 [M+H]⁺, 计算值416。

[0495] 实施例6

[0496] (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2-(4-氯-3-((4-(乙氧基-d₅) 苯基) 甲基-d₂) 苯基)-6-(羟甲

基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (16) 的制备



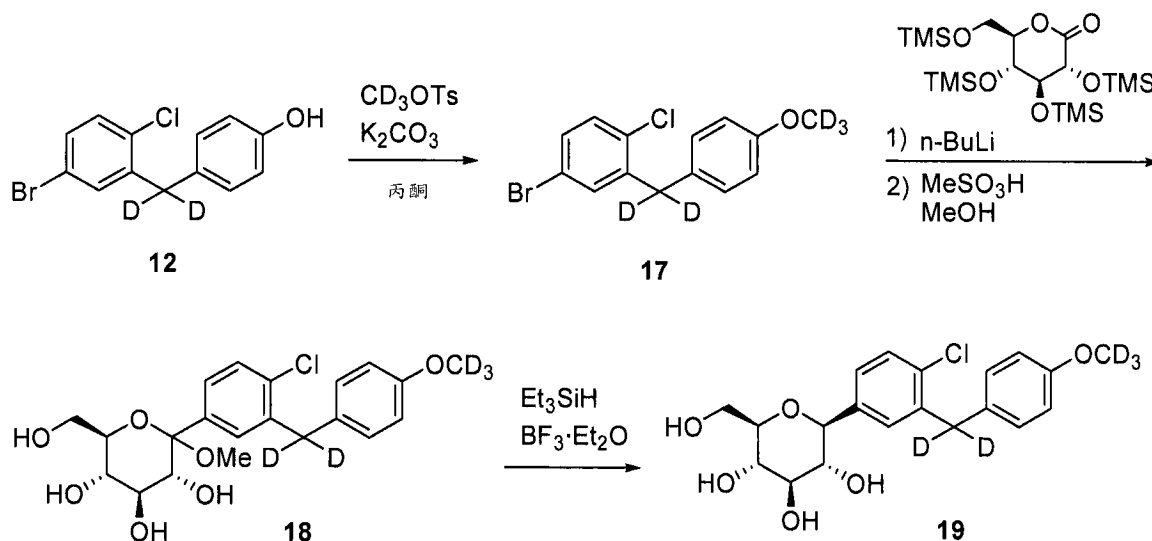
[0498] 于粗制 (3R,4S,5S,6R)-2-((4-氯-3-((4-(乙氧基-d₅) 苯基) 甲基-d₂) 苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (14) (得自实施例5) (1.2克, 2.69mmol) 在无水乙腈/二氯甲烷 (12mL, 1:1) 中的溶液内, 在-15℃下, 添加三乙基硅烷 (1.70mL, 10.78mmol)。滴加BF₃·Et₂O (1.02mL, 8.08mmol), 然后将混合物于-15℃下搅拌2小时。以饱和重碳酸盐溶液使反应淬灭, 及在减压下去除挥发性物质。将残留物以乙酸乙酯萃取, 以水, 接着以盐水洗涤, 并以硫酸钠干燥。使试样浓缩, 并通过制备型HPLC-MS纯化, 而得化合物16, 为白色固体 (560mg)。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ7.37~7.28 (m, 3H), 7.13 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.10 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.90~3.88 (m, 1H), 3.73~3.68 (m, 1H), 3.49~3.40 (m, 3H), 3.30~3.28 (m, 1H); MS ESI (m/z): 416 [M+H]⁺, 计算值415。

[0499] 实施例7

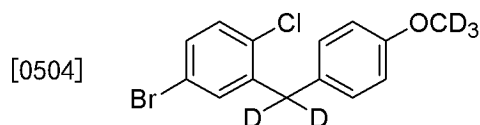
[0500] 此实施例说明了根据图解12中所提供方法的化合物19的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

[0501] 图解12

[0502]



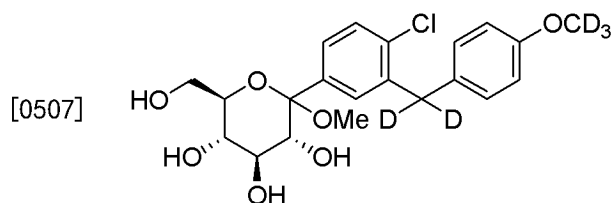
[0503] 4-溴-1-氯-2-((4-(甲氧基-d₃) 苯基) 甲基-d₂) 苯 (17) 的制备



[0505] 于4-((5-溴-2-氯苯基) 甲基-d₂) 酚 (12) (1.2克, 0.004mol) 在丙酮 (4mL) 中的搅拌溶液内, 在室温下, 添加碳酸钾 (1.7克, 0.012mol) 与4-甲氧基-d₃苯磺酸甲酯 (methyl-d₃-4-methylbenzenesulfonate) (1.2克, 0.005mol, 99.8原子%D)。将混合物加热至75℃, 并搅拌5小时。使反应混合物冷却至室温, 以水使反应淬灭, 且以乙酸乙酯萃取。将合并的有机层以

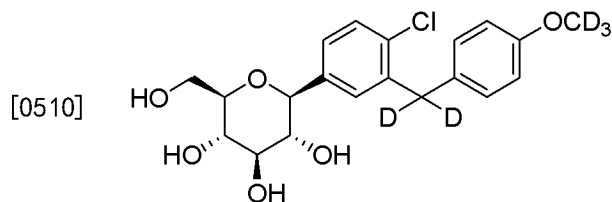
水,然后以盐水洗涤,以硫酸钠干燥,并浓缩。使残留物通过柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚,1:200),而得化合物17,为白色固体(1.05克)。

[0506] (3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(18)的制备



[0508] 于4-溴-1-氯-2-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯(1.05克,3.32mmol)在无水THF:甲苯(9mL,1:2)中的-78℃下的溶液内,在-78℃下,滴加n-BuLi溶液(1.46mL,2.5M,在己烷中,3.65mmol),其速率为保持反应温度低于-70℃,并将混合物搅拌40分钟。在-78℃下,将反应混合物通过套管转移至(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(1.70克,3.65mmol)在甲苯(8mL)中的搅拌溶液,其速率为保持反应温度低于-70℃。将混合物在-78℃下搅拌5小时,并慢慢添加甲醇(8mL)中的甲烷磺酸(0.45mL,6.97mmol)。使反应混合物逐渐温热至室温,且搅拌过夜。添加饱和重碳酸盐溶液,并以乙酸乙酯萃取水层两次。将合并的有机部份以盐水洗涤,以硫酸钠干燥,并浓缩,而得化合物18,为玻璃态残留物(1.18克),将其用于下一步骤,而无需进一步纯化。

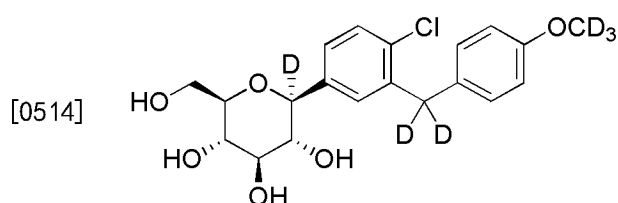
[0509] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(19)的制备



[0511] 于粗制(3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(0.6克,1.40mmol)在无水乙腈/二氯甲烷(6mL,1:1)中的溶液内,在-15℃下,添加三乙基硅烷(0.45mL,2.79mmol)。滴加BF₃·Et₂O(0.22mL,1.71mmol),并将混合物于-15℃下搅拌2.5小时。以饱和重碳酸盐溶液使反应淬灭,及在减压下去除挥发性物质。将残留物以乙酸乙酯萃取,以水,然后以盐水洗涤,且以硫酸钠干燥。使试样浓缩,并通过制备型HPLC-MS纯化,而得化合物19,为白色固体(220mg)。¹H-NMR(CD₃OD,400MHz):δ7.37~7.28(m,3H),7.12(d,J=8.8Hz,2H),6.81(d,J=8.8Hz,2H),4.11(d,J=9.2Hz,1H),3.91~3.88(m,1H),3.73~3.69(m,1H),3.50~3.41(m,3H),3.33~3.29(m,1H);MS ESI(m/z):400[M+H]⁺,计算值399。

[0512] 实施例8

[0513] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-d-3,4,5-三醇(20)的制备

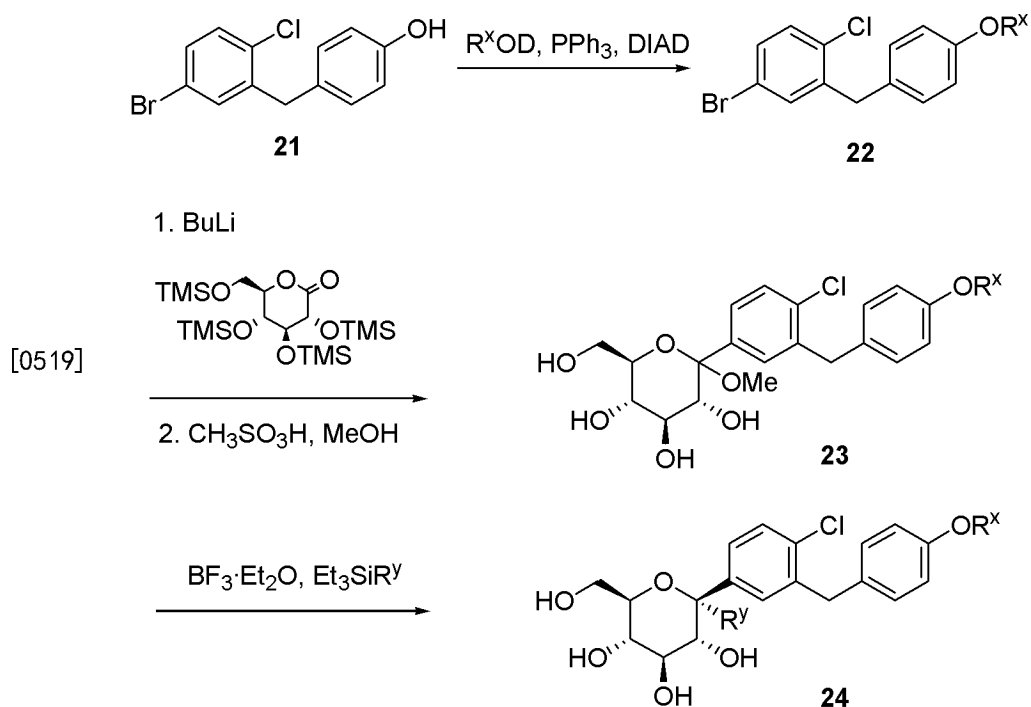


[0515] 于粗制 (3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (18) (得自实施例7) (0.6克, 1.40mmol) 在无水乙腈/二氯甲烷 (6mL, 1:1) 中的溶液内, 在-15℃下, 添加三乙基硅烷-d (0.33克, 2.79mmol, 97原子%D)。添加BF₃·Et₂O (0.22mL, 1.71mmol), 并将混合物于-15℃下搅拌2.5小时。以饱和重碳酸盐溶液使反应淬灭, 及在减压下去除挥发性物质。将残留物以乙酸乙酯萃取, 以水, 然后以盐水洗涤, 且以硫酸钠干燥。使试样浓缩, 并通过制备型HPLC-MS纯化, 而得化合物20, 为白色固体 (200mg)。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ7.37~7.28 (m, 3H), 7.12 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.91~3.88 (m, 1H), 3.73~3.68 (m, 1H), 3.50~3.40 (m, 3H), 3.33~3.30 (m, 1H); MS ESI (m/z): 401 [M+H]⁺, 计算值400。

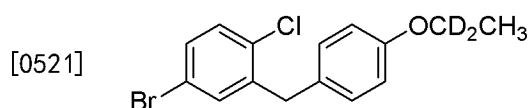
[0516] 实施例9

[0517] 此实施例说明了根据图解13中所提供方法的化合物24a的制备。在此实施例中, R^x为-OCD₂CH₃, 且R^y为H。该一般方法可应用于本发明的其它化合物。

[0518] 图解13



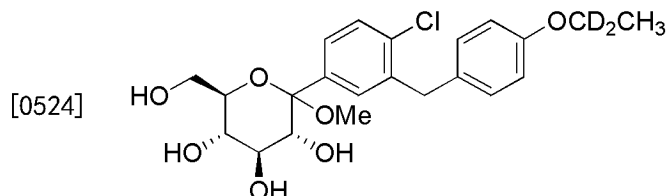
[0520] 4-溴-1-氯-2-(4-(乙氧基-1,1-d₂)苯基)苯 (22a) 的制备



[0522] 于4-(5-溴-2-氯苄基)酚 (4.1克, 13.8mmol) 在四氢呋喃 (50mL) 与三苯膦 (7.72克, 27.6mmol) 中的搅拌悬浮液内, 添加重氨基二羧酸1,2-二异丙酯 (5.5mL, 27.6mmol)。将混合物在30℃下搅拌30分钟。添加乙基-1,1-d₂醇 (1.6mL, 20.7mmol, 98原子%D), 并将混合物于

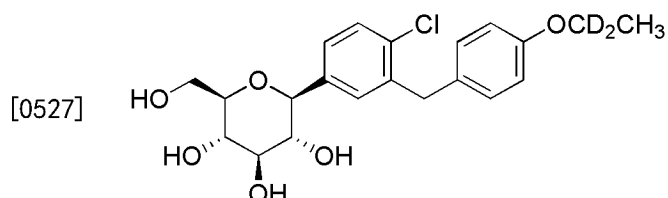
30℃下搅拌过夜。在减压下去除挥发性物质,且添加石油醚。过滤固体,并以石油醚洗涤,且使合并的滤液于减压下浓缩。使残留物通过柱层析纯化,而得化合物22a,为白色固体(2.6克,63%产率)。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz): δ 7.21-7.28(m,3H),7.01-7.09(d,J=8.0Hz,2H),6.82-6.84(d,J=8.0Hz,2H),3.99(s,2H),1.38(s,3H)。

[0523] (3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(乙氧基-1,1-d₂)苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(23a)的制备



[0525] 于4-溴-1-氯-2-((4-乙氧基-1,1-d₂)苄基)苯(2.6克,7.9mmol)在无水甲苯/四氢呋喃(42mL,v/v=2:1)中的溶液内,在-65℃下,滴加正丁基锂(2.5M,在己烷中,8.1mL),并将淡黄色混合物于-65℃下搅拌30分钟。在-65℃下,将混合物转移至(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(4.8克,9.48mmol)在甲苯(21mL)中的溶液。将混合物于-65℃下搅拌2小时,直到起始原料被消耗为止。以甲醇(19mL)中的甲烷磺酸(1.1mL,16.6mmol)使反应淬灭,并使混合物温热至20℃,且搅拌过夜。以饱和碳酸氢钠使反应淬灭。分离有机相,及以乙酸乙酯萃取水相。合并有机相,以饱和碳酸氢钠,然后以水,接着以盐水洗涤,并以无水硫酸钠干燥。在去除挥发性物质后,获得粗制化合物23a,为固体产物(3.6克),将其用于下一步骤,而无需进一步纯化。

[0526] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(乙氧基-1,1-d₂)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(24a)的制备



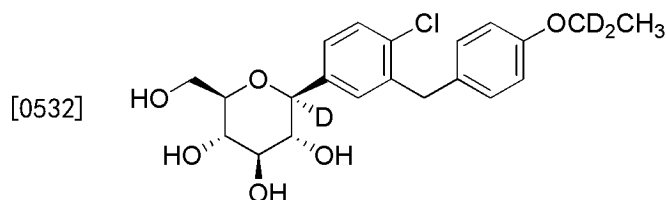
[0528] 于粗制(3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(乙氧基-1,1-d₂)苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(3.6克,~7.9mmol)在无水乙腈/二氯甲烷(25mL,1:1)中的溶液内,在-15℃下,添加三乙基硅烷(1.5mL,9.3mmol)。滴加三氟化硼乙醚化物(0.09mL,6.84mmol),然后将混合物于-10℃下搅拌4小时。以饱和碳酸氢钠水溶液使反应淬灭。在减压下去除挥发性物质,且将残留物以乙酸乙酯萃取,以水,接着以盐水洗涤,并以无水硫酸钠干燥。将残留物过滤,浓缩成固体,及通过制备型HPLC-MS纯化,以获得化合物24a(204mg,HPLC纯度=95%)。HPLC保留时间:2.25分钟;装有Waters 2996光电二极管阵列检测器与Waters Micromass ZQ检测器的Waters 2695分离模块;Waters XTerra C183.5微米,20毫米x 2.1毫米柱,1.0mL/分钟,在190~400nm下检测;1.7分钟梯度液10~50%A,接着为1.8分钟梯度液50~95%A,于95%A下保持1分钟;溶剂A:100%乙腈+0.045%甲酸;溶剂B:Milli-Q水+0.1%甲酸。¹H-NMR(CD₃OD,400MHz): δ 7.24-7.34(m,3H),7.06-7.09(m,2H),6.76-6.80(m,2H),4.06-4.08(d,J=9.6Hz,1H),4.02-4.06(d,J=15.2Hz,1H),3.96-4.00(d,J=15.2Hz,1H),3.84-3.87(m,1H),3.65-3.69(m,1H),3.36-3.46(m,3H),3.25-3.27(m,

1H), 1.32 (s, 3H); MS ESI (m/z): 455 (M+45)⁻。

[0529] 实施例10

[0530] 此实施例说明了根据图解13中所提供方法的化合物24b的制备。在此实施例中, R^x为-OCD₂CH₃, 且R^y为氘。

[0531] (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) - 2- (4-氯-3- (4- (乙氧基-1, 1-d₂) 苄基) 苯基) -6- (羟甲基) 四氢-2H-吡喃-2-d-3, 4, 5-三醇 (24b) 的制备

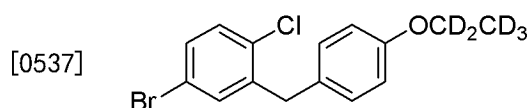


[0533] 于粗制 (3R, 4S, 5S, 6R) - 2- (4-氯-3- (4- (乙氧基-1, 1-d₂) 苄基) 苯基) -6- (羟甲基) -2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三醇 (23a) (得自实施例9) (0.5克, 1mmol) 在乙腈/二氯甲烷 (10mL, v/v 1:1) 中的溶液内, 在-15℃下, 添加三乙基硅烷-d (0.25克, 2mmol, 97原子% D)。添加三氟化硼乙醚化物 (0.22mL, 1.5mmol), 同时使温度保持在-5℃至-10℃之间。使搅拌溶液温热至0℃, 历经5小时。以饱和碳酸氢钠水溶液使反应淬灭, 并于减压下去除挥发性物质。将残留物以乙酸乙酯萃取, 以水, 然后以盐水洗涤, 且以硫酸钠干燥。将试样过滤, 浓缩, 而得白色泡沫物, 并通过制备型HPLC-MS纯化, 以获得化合物24b (95.6mg, HPLC纯度=95%)。HPLC保留时间: 2.24分钟; 装有Waters 2996光电二极管阵列检测器与Waters Micromass ZQ检测器的Waters 2695分离模块; Waters XTerra C18 3.5微米, 20毫米x 2.1毫米柱, 1.0mL/分钟, 在190~400nm下检测; 1.7分钟梯度液10~50%A, 接着为1.8分钟梯度液50~95%A, 于95%A下保持1分钟; 溶剂A: 100%乙腈+0.045%甲酸; 溶剂B: Milli-Q水+0.1%甲酸。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ7.24~7.34 (m, 3H), 7.06~7.09 (m, 2H), 6.76~6.80 (m, 2H), 4.02~4.06 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.96~4.00 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.84~3.87 (m, 1H), 3.65~3.69 (m, 1H), 3.36~3.46 (m, 3H), 3.25~3.27 (m, 1H), 1.32 (s, 3H); MS ESI (m/z): 456 (M+45)⁻。

[0534] 实施例11

[0535] 此实施例说明了根据图解13中所提供方法的化合物24c的制备。在此实施例中, R^x为-OCD₂CH₃, 且R^y为氢。

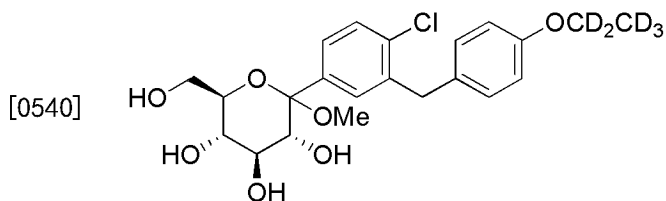
[0536] 4-溴-1-氯-2- (4- (乙氧基-d₅) 苄基) 苯 (22c) 的制备



[0538] 于4- (5-溴-2-氯苄基) 酚 (2.8克, 9.4mmol) 在四氢呋喃 (30mL) 与三苯膦 (4.9克, 18.8mmol) 中的搅拌悬浮液内, 添加重氨基二羧酸1, 2-二异丙酯 (3.7mL, 18.8mmol)。将混合物在30℃下搅拌30分钟, 并添加乙醇-d₆ (1克, 18.8mmol, 99.5原子%D), 且于30℃下搅拌过夜。在减压下去除挥发性物质, 并添加石油醚。过滤固体, 且以石油醚洗涤, 并使合并的滤液于减压下浓缩。使残留物通过柱层析纯化, 而得化合物22c, 为白色固体 (2.8克, 90%产率)。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ7.21~7.28 (m, 3H), 7.01~7.09 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.82~6.84 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.99 (s, 2H)。

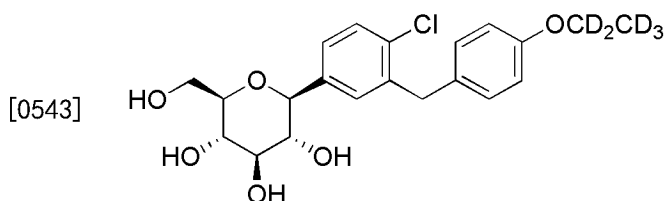
[0539] (3R, 4S, 5S, 6R) - 2- (4-氯-3- (4- (乙氧基-d₅) 苄基) 苯基) -6- (羟甲基) -2-甲氧基

四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (23c) 的制备



[0541] 于4-溴-1-氯-2-(4-(乙氧基-d₅)苄基)苯 (2.8克, 8.1mmol) 在无水甲苯/四氢呋喃 (21mL, v/v = 2:1) 中的溶液内, 在-65℃下, 滴加正丁基锂 (2.5M, 在己烷中, 3.7mL, 8.9mmol), 并将淡黄色溶液于-65℃下搅拌30分钟。在-65℃下, 将混合物转移至 (3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮 (5.1克, 10.5mmol) 在甲苯 (14mL) 中的溶液。将混合物于-65℃下搅拌2小时, 直到起始原料被消耗为止。以甲醇 (19mL) 中的甲烷磺酸 (1.1mL, 17.0mmol) 使反应淬灭, 并使混合物温热至20℃, 且搅拌过夜。以饱和碳酸氢钠使反应淬灭。分离有机相, 并用乙酸乙酯萃取水相。合并有机相, 以饱和碳酸氢钠, 然后以水, 接着以盐水洗涤, 并以硫酸钠干燥。在去除挥发性物质后, 获得粗制化合物23c, 为固体产物 (3.8克), 将其用于下一步骤, 而无需进一步纯化。

[0542] (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-(乙氧基-d₅)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (24c) 的制备

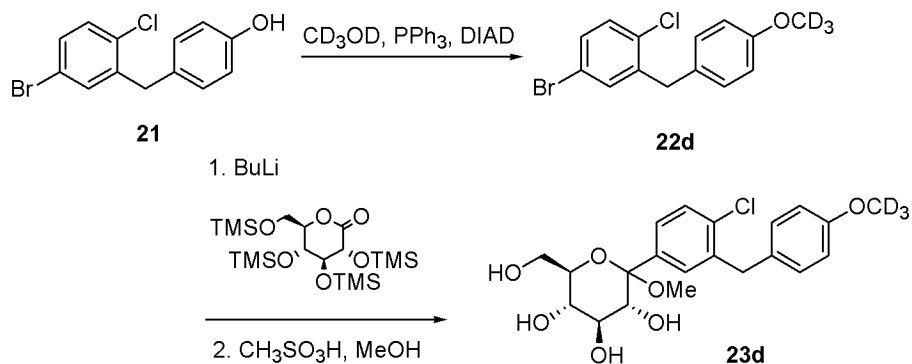


[0544] 于粗制 (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-(乙氧基-d₅)苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (3.8克, ~8.5mmol) 在无水乙腈/二氯甲烷 (30mL, v/v = 1:1) 中的溶液内, 在-15℃下, 添加三乙基硅烷 (2.7mL, 17.0mmol)。然后滴加三氟化硼乙醚化物 (1.6mL, 12.7mmol), 并将混合物于-10℃下搅拌4小时。以饱和碳酸氢钠水溶液使反应淬灭。在减压下去除挥发性物质, 且将残留物以乙酸乙酯萃取, 以水, 接着以盐水洗涤, 及以硫酸钠干燥。过滤试样, 并浓缩, 而得白色泡沫物, 使其通过制备型HPLC-MS纯化, 以获得化合物24c (1.9克, HPLC纯度=95%)。HPLC保留时间: 2.85分钟; Waters XTerra C18, 5微米孔隙大小, 2.1x 50毫米柱; 1.0mL/分钟, 8分钟梯度液; 流动相: 溶剂A: 0.045%甲酸在乙腈中, 溶剂B: 0.1%甲酸在Milli-Q水中。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ7.24-7.34 (m, 3H), 7.06-7.09 (m, 2H), 6.76-6.80 (m, 2H), 4.06-4.08 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.02-4.06 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.96-4.00 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.36-3.46 (m, 3H), 3.25-3.27 (m, 1H); MS ESI (m/z): 458 (M+45)⁻。

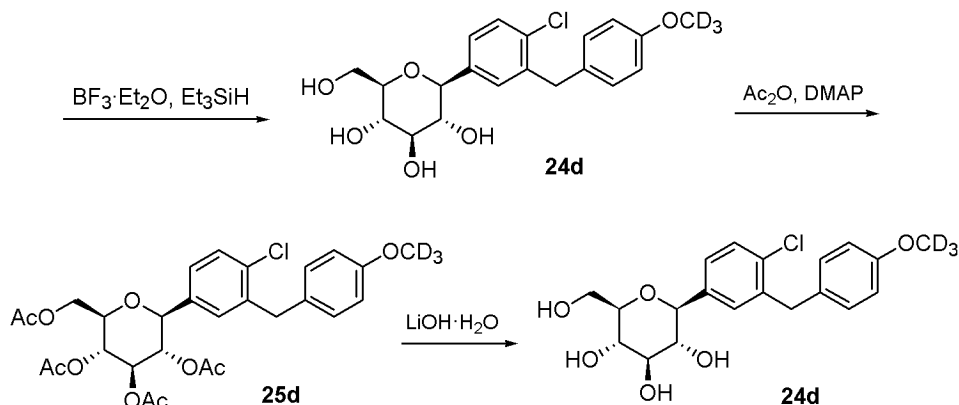
[0545] 实施例12

[0546] 此实施例说明了根据图解14中所提供方法的化合物24d的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

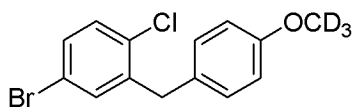
[0547] 图解14



[0548]

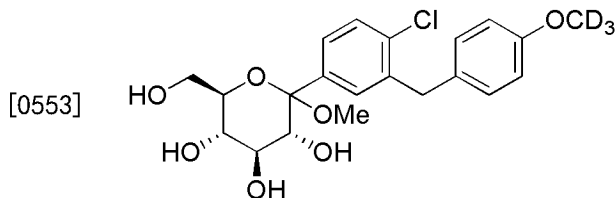
[0549] 4-溴-1-氯-2-(4-(甲氧基-d₃)苄基)苯(22d)的制备

[0550]



[0551] 于4-(5-溴-2-氯苄基)酚(5克, 16.9mmol)在四氢呋喃(100mL)与三苯膦(8.86克, 33.8mmol)中的搅拌悬浮液内, 添加重氮基二羧酸1,2-二异丙酯(6.7mL, 33.8mmol)。将混合物在30℃下搅拌30分钟, 并添加甲醇-d₄(1.6mL, 33.8mmol, 99.8原子%D), 且于30℃下搅拌过夜。在减压下去除挥发性物质, 并添加石油醚。过滤固体, 且以石油醚洗涤, 并使合并的滤液于减压下浓缩。使残留物通过柱层析纯化, 而得化合物22d, 为白色固体(5.3克, 99%产率)。¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ7.21-7.28(m, 3H), 7.01-7.09(d, J=8.0Hz, 2H), 6.82-6.84(d, J=8.0Hz, 2H), 3.99(s, 2H)。

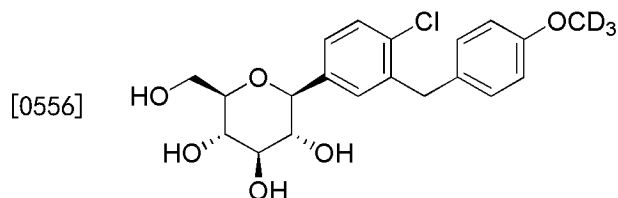
[0552] (3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(甲氧基-d₃)苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(23d)的制备



[0554] 于4-溴-1-氯-2-(4-(甲氧基-d₃)苄基)苯(5.8克, 18mmol)在无水甲苯/四氢呋喃(42mL, v/v=2:1)中的溶液内, 在-65℃下, 滴加正丁基锂(2.5M, 在己烷中, 8.1mL, 23.4mmol), 并将淡黄色溶液于-65℃下搅拌30分钟。然后, 将混合物在-65℃下转移至(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(11.8克, 23.4mmol)在甲苯(21mL)中的溶液。将混合物于-65℃下搅拌2小时, 直到起始

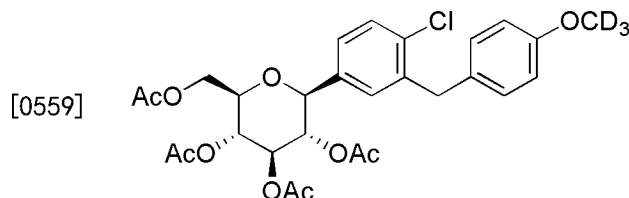
原料被消耗为止。以甲醇(42mL)中的甲烷磺酸(2.1mL, 37.8mmol)使反应淬灭,并使混合物温热至20℃,且搅拌过夜。以饱和碳酸氢钠使反应淬灭。分离有机相,并用乙酸乙酯萃取水相。合并有机相,以饱和碳酸氢钠,然后以水,接着以盐水洗涤,然后以无水硫酸钠干燥。在去除挥发性物质后,获得粗制化合物23d,为固体产物(7.3克),将其使用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0555] 粗制(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(甲氧基-d₃)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(24d)的制备



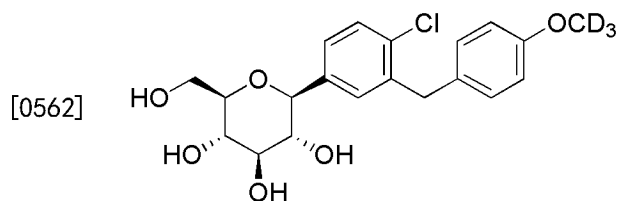
[0557] 于粗制(3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(甲氧基-d₃)苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(7.3克, ~17mmol)在无水乙腈/二氯甲烷(50mL, v/v=1:1)中的溶液内,在-15℃下,添加三乙基硅烷(5.5mL, 34mmol),滴加三氟化硼乙醚化物(3.25mL, 25.5mmol),并将混合物于-10℃下搅拌4小时。以饱和碳酸氢钠水溶液使反应淬灭。在减压下去除挥发性物质,且将残留物以乙酸乙酯萃取,以水,然后以盐水洗涤,及以硫酸钠干燥。过滤试样,并浓缩,而得粗制化合物24d,为白色泡沫状固体(6.2克),将其使用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0558] 三乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-(甲氧基-d₃)苄基)苯基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(25d)的制备



[0560] 于粗制(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(甲氧基-d₃)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(3.7克, ~9mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液内,添加吡啶(7.6mL, 81mmol)与4-二甲胺基-吡啶(60mg, 0.491mmol)。然后添加乙酸酐(8mL, 81.9mmol),并将混合物在室温下搅拌2.5小时。一旦HPLC分析显示反应已完成,即通过添加水(50mL)使反应淬灭。以二氯甲烷(2x 150mL)萃取混合物。将合并的有机层以盐酸(3N, 2x 100mL),接着以水(100mL),然后以盐水(100mL)洗涤,接着以硫酸钠干燥。在去除挥发性物质后,使残留物自30mL无水乙醇重结晶,而产生化合物25d,为白色固体(3克)。

[0561] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(甲氧基-d₃)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(24d)的制备



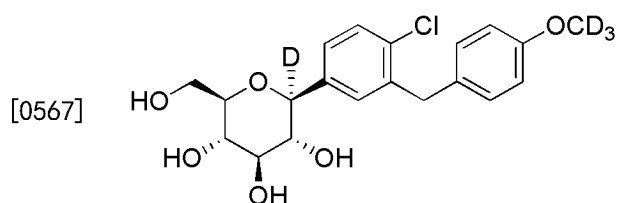
[0563] 于三乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-(甲氧基-d₃)苄基)

基) 苯基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯 (3克, ~5.3mmol) 在四氢呋喃/甲醇/水 (60mL, v/v/v = 2:3:1) 中的搅拌溶液内, 在20℃下, 添加LiOH · H₂O (0.47克, 11.1mmol)。于搅拌4小时后, 使用回转式蒸发器去除挥发性物质。将残留物在乙酸乙酯与水中进行分液处理。将有机层以盐水, 然后以5%碳酸氢钾硫酸盐水溶液, 接着以水洗涤, 然后以硫酸钠干燥。去除溶剂, 并使所形成的油在真空下起泡, 及通过制备型HPLC-MS纯化, 而产生化合物24d, 为玻璃态灰白色固体 (2.4克, HPLC纯度=95%)。HPLC保留时间: 2.61分钟; Waters XTerra C18, 5微米孔隙大小, 2.1x50毫米柱; 1.0mL/分钟, 8分钟梯度液; 流动相: 溶剂A: 0.045%甲酸在乙腈中, 溶剂B: 0.1%甲酸在Milli-Q水中。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ7.24-7.34 (m, 3H), 7.06-7.09 (m, 2H), 6.76-6.80 (m, 2H), 4.0-4.08 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.02-4.06 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.96-4.00 (m, 1H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 3H), 3.36-3.46 (m, 3H), 3.25-3.27 (1H, m); MS ESI (m/z): 442 (M+45)⁻。

[0564] 实施例13

[0565] 此实施例说明了根据图解2中所提供方法的化合物24e的制备。在此实施例中, R⁸为-OCD₃, 且R¹¹与R¹²为氘。

[0566] (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2-(4-氯-3-(4-(甲氧基-d₃) 苄基) 苯基) -6-(羟甲基) 四氢-2H-吡喃-2-d-3,4,5-三醇 (24e) 的制备

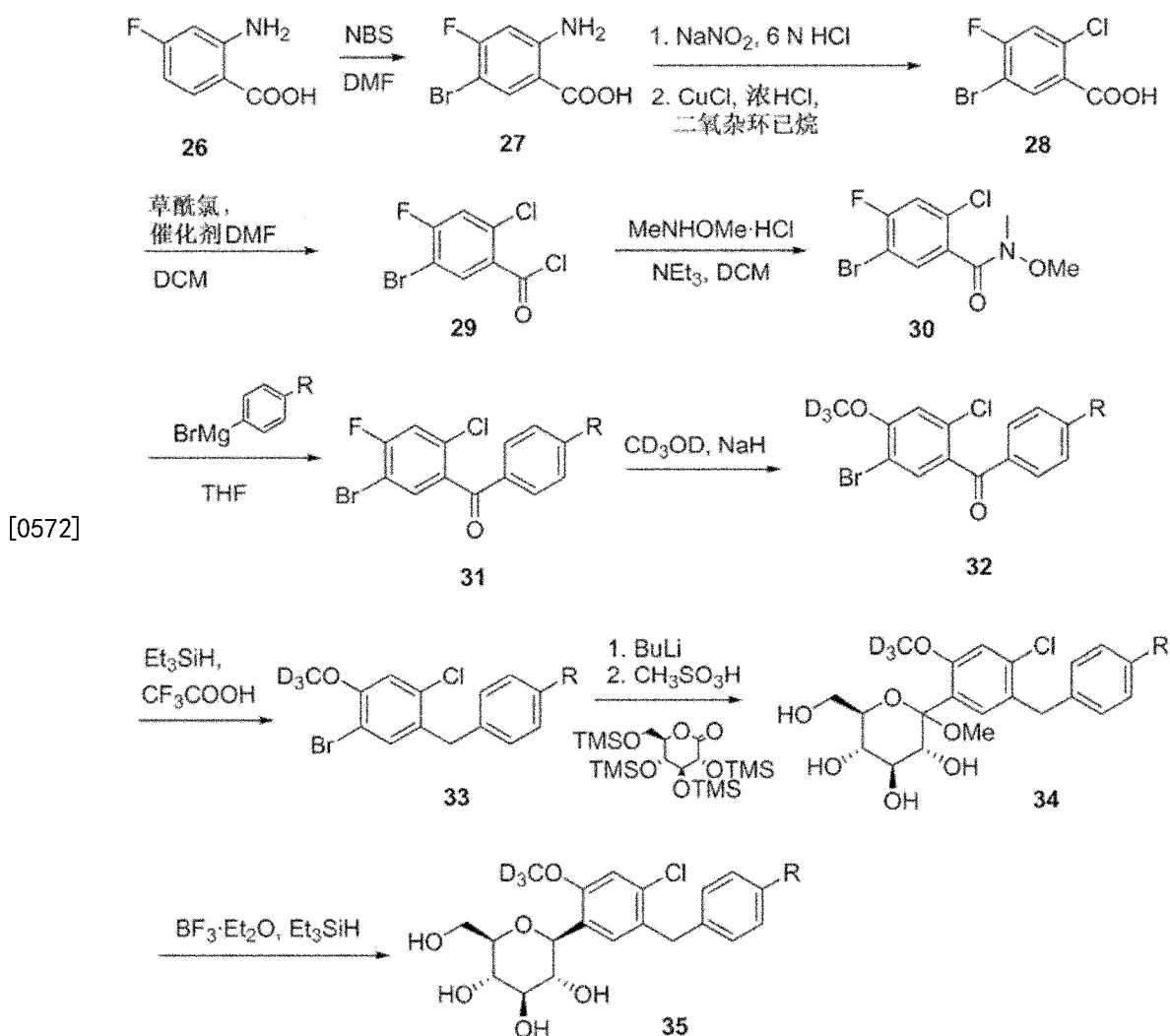


[0568] 于粗制 (3R, 4S, 5S, 6R) -2-(4-氯-3-(4-(甲氧基-d₃) 苄基) 苯基) -6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (23d) (得自实施例12) (0.5克, ~1mmol) 在乙腈/二氯甲烷 (10mL, v/v 1:1) 中的溶液内, 在-15℃下, 添加三乙基硅烷-d (0.25克, 2mmol, 97原子% D), 并添加三氟化硼乙醚化物 (0.22mL, 1.5mmol), 同时使反应温度保持在-5℃至-10℃之间。使搅拌溶液温热至0℃, 历经5小时, 然后以饱和碳酸氢钠水溶液使反应淬灭。在减压下去除挥发性物质, 且将残留物以乙酸乙酯萃取, 以水, 接着以盐水洗涤, 及以硫酸钠干燥。过滤试样, 及浓缩成白色泡沫物, 并通过制备型HPLC-MS纯化, 以获得化合物24e (100mg, HPLC纯度=95%)。HPLC保留时间: 2.60分钟; Waters XTerra C18, 5微米孔隙大小, 2.1x 50毫米柱; 1.0mL/分钟, 8分钟梯度液; 流动相: 溶剂A: 0.045%甲酸在乙腈中, 溶剂B: 0.1%甲酸在Milli-Q水中。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ7.24-7.34 (m, 3H), 7.06-7.09 (m, 2H), 6.76-6.80 (m, 2H), 4.02-4.06 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.96-4.00 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.36-3.46 (m, 3H), 3.25-3.27 (m, 1H); MS ESI (m/z): 443 (M+45)⁻。

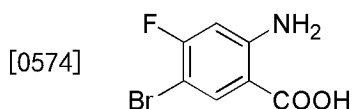
[0569] 实施例14

[0570] 此实施例说明了根据图解15中所提供方法的化合物35a的制备。在此实施例中, R为乙基。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

[0571] 图解15

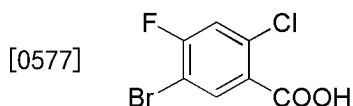


[0573] 2-氨基-5-溴-4-氟苯甲酸 (27) 的制备



[0575] 于2-氨基-4-氟苯甲酸 (10克, 64.5mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 中的溶液内, 在-10℃下, 滴加N-溴琥珀酰亚胺 (11.2克, 62.9mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中的溶液, 历经1小时。在添加完成后, 将混合物于-10℃下搅拌1小时。以硫酸氢钠水溶液使反应淬灭, 并于乙酸乙酯与水的间作分液处理。分离有机层, 且以乙酸乙酯萃取水层两次。将合并的有机层以水, 然后以盐水洗涤, 接着以硫酸钠干燥。使试样浓缩, 而得粗产物27 (14.5克, 产率: 96.5%), 将其使用于下一步骤, 无需进一步纯化。

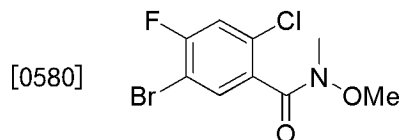
[0576] 5-溴-2-氯-4-氟苯甲酸 (28) 的制备



[0578] 于2-氨基-5-溴-4-氟苯甲酸 (14.5克, ~62.2mmol) 在浓盐酸 (30mL) 中的溶液内, 在0℃下, 滴加硝酸钠 (4.72克, 68.4mmol) 在水 (15mL) 中的溶液。将混合物于0℃下搅拌2小时, 然后以1,4-二氧六环 (40mL) 稀释, 并在机械搅拌下, 滴加至氯化铜 (7.4克, 74.4mmol) 在浓盐酸 (25mL) 中的溶液内, 同时保持反应温度低于7℃ (冰盐浴)。在添加完成后, 将混合物

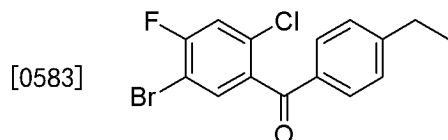
于0℃下再搅拌1小时。添加水,并过滤沉淀物。将滤饼以水洗涤,且溶于乙酸乙酯中。将滤液以乙酸乙酯萃取一次,并以水,接着以盐水洗涤。使合并的有机层以硫酸钠干燥,及浓缩,而得粗产物28(14.5克,92%),将其使用于下一步骤,无需进一步纯化。MS ESI (m/z): 251 (M-H)⁻。

[0579] 5-溴-2-氯-4-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(30)的制备



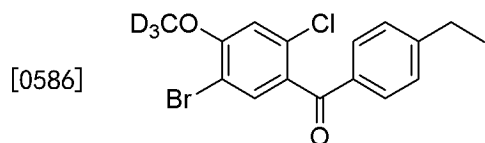
[0581] 于5-溴-2-氯-4-氟苯甲酸(14.7克,~57.5mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液内,添加草酰氯(7.42mL,86.3mmol)。然后在20℃下添加N,N-二甲基甲酰胺(1mL),并将反应混合物搅拌2小时,以产生29。使混合物浓缩,溶于二氯甲烷(120mL)中,且添加O,N-二甲基羟胺盐酸盐(11.1克,115mmol)。接着滴加三乙胺(26.5mL,190mmol),并将混合物在25℃下搅拌过夜。将反应混合物以二氯甲烷稀释,以水,然后以2M盐酸,接着以盐水洗涤,及以硫酸钠干燥。使粗产物自二氯甲烷/石油醚重结晶,而得纯产物30(11.1克,65%产率)。

[0582] (5-溴-2-氯-4-氟苯基)(4-乙基苯基)甲酮(31a)的制备



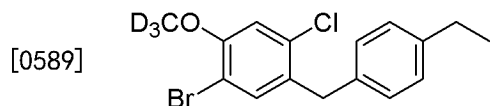
[0584] 于5-溴-2-氯-4-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(936mg,3.17mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液内,在0℃下,添加(4-乙基苯基)溴化镁(9.5mmol,9.5mL,1M,在四氢呋喃中)。将混合物于25℃下搅拌1小时,然后,以饱和氯化铵使反应淬灭,及在减压下蒸发大部份四氢呋喃。使残留物于乙酸乙酯与水的间作分液处理;分离有机层,以水,接着以盐水洗涤,并以硫酸钠干燥。使试样浓缩,然后通过制备型薄层层析纯化(石油醚:乙酸乙酯,4:1),以提供纯产物31a,为白色固体(995mg,88%产率)。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz): δ7.71(d,J=8.4Hz,2H),7.58(d,J=6.8Hz,1H),7.31(d,J=8.4Hz,2H),7.26(d,J=6.8Hz,1H),2.73(q,J=8Hz,2H),1.27(t,J=8Hz,2H)。

[0585] (5-溴-2-氯-4-(甲氧基-d₃)苯基)(4-乙基苯基)甲酮(32a)的制备



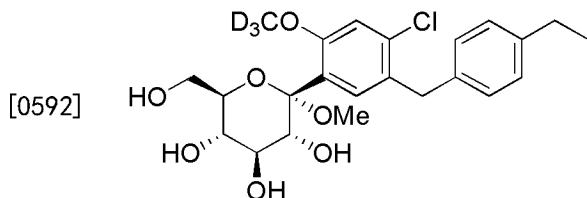
[0587] 于甲醇-d₄(0.6mL,99.8%D)在四氢呋喃(30mL)中的溶液内,在0℃下,添加氢化钠(0.776克,32mmol),并将混合物于0℃下搅拌30分钟。滴加四氢呋喃(10mL)中的(5-溴-2-氯-4-氟苯基)(4-乙基苯基)甲酮(1克,3mmol),且将混合物搅拌3小时。添加乙酸乙酯与水,并分离有机层,以水,然后以盐水洗涤,及以硫酸钠干燥。使试样浓缩,而得粗产物32a(1克),将其使用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0588] 1-溴-4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(甲氧基-d₃)苯(33a)的制备



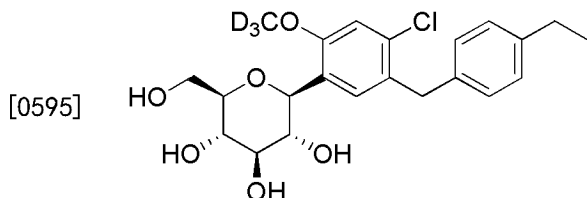
[0590] 于粗制 (5-溴-2-氯-4-(甲氧基-d₃) 苯基) (4-乙基苄基) 甲酮 (1.03克, 2.9mmol) 在三氟乙酸 (10mL) 中的溶液内, 在 0℃ 下, 滴加三乙基硅烷 (0.93mL, 5.8mmol)。然后添加三氟甲烷磺酸 (50μL), 并将反应物于室温下搅拌 2 小时。浓缩试样, 且使残留物在乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠的间作分液处理。分离有机层, 以水, 接着以盐水洗涤, 然后以硫酸钠干燥。使试样浓缩, 并通过层析纯化, 以提供纯产物 33a (1 克)。

[0591] (2S, 3R, 4S, 5S, 6R) -2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(甲氧基-d₃) 苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三醇 (34a) 的制备



[0593] 于 1-溴-4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(甲氧基-d₃) 苯 (0.5 克, 1.46mmol) 在甲苯/四氢呋喃 (7.5mL, 2:1) 中的溶液内, 在 -78℃ 下, 滴加正丁基锂 (0.65mL, 2.5M, 在己烷中, 1.62mmol), 并将混合物搅拌 45 分钟。于 -78℃ 下, 将混合物滴加至 (3R, 4S, 5R, 6R) -3, 4, 5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮 (1.03 克) 在甲苯 (7.5mL) 中的溶液内。将混合物在 -78℃ 下搅拌 2.5 小时, 且通过添加甲烷磺酸 (6.14mL, 3.68mmol, 0.6M, 在甲醇中) 使反应淬灭。当温度上升至 20℃ 时, 将反应物搅拌过夜。通过添加饱和碳酸氢钠使反应淬灭, 并以乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯离份以盐水洗涤, 及以硫酸钠干燥。使试样浓缩, 以获得粗产物 34a (0.6 克), 将其用于下一步骤, 而无需进一步纯化。

[0594] (2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(甲氧基-d₃) 苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三醇 (35a) 的制备

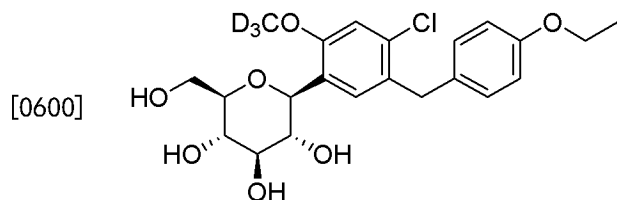


[0596] 于粗制 (2S, 3R, 4S, 5S, 6R) -2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(甲氧基-d₃) 苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三醇 (0.6 克, 1.3mmol) 在二氯甲烷/乙腈 (6mL, 1:1) 中的搅拌溶液内, 在 -15℃ 下, 添加三乙基硅烷 (0.42mL, 2.6mmol)。添加三氟化硼乙醚化物 (borontrifluoride etherate) (0.26mL, 2.1mmol), 同时使反应温度保持在 -5℃ 至 -10℃ 之间。历经 5 小时使搅拌溶液温热至 0℃, 然后, 通过添加饱和碳酸氢钠水溶液使反应淬灭。于减压下去除溶剂, 并使残留物在乙酸乙酯与水 (50mL, 1:1) 之间作分液处理。以乙酸乙酯 (2x20mL) 萃取水层, 且将合并的有机相以盐水, 接着以水洗涤, 及以硫酸钠干燥。使试样通过制备型 HPLC-MS 纯化, 以获得化合物 35a, 为黄色凝胶 (131mg)。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.36 (s, 1H), 7.06-7.09 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 4.62-4.64 (m, 1H), 4.01-4.04 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.96-3.99 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.84-3.87 (m, 1H), 3.64-3.68 (m, 1H), 3.44-3.48 (m, 2H), 3.37-3.38 (m, 2H), 2.56-2.61 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.18-1.21 (t, J=7.6Hz, 3H); MS ESI (m/z): 470 (M+45)⁻。

[0597] 实施例15

[0598] 此实施例说明了根据图解14中所提供方法的化合物35b的制备。在此实施例中,R为乙氧基。

[0599] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙氧基苄基)-2-(甲氧基-d₃)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (35b) 的制备

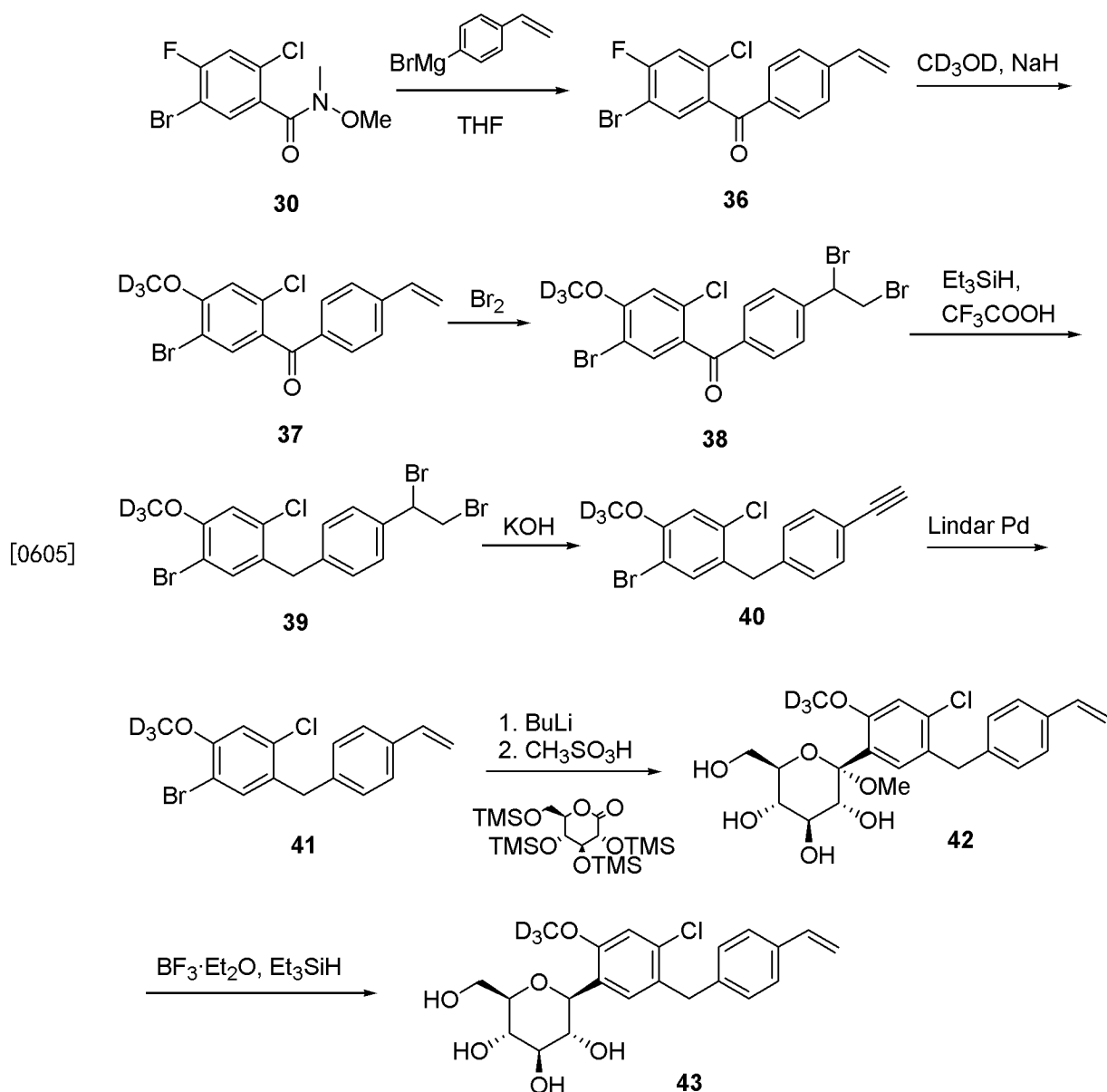


[0601] 化合物35b使用类似上文实施例14中所述的方法,利用(4-乙氧基)溴化镁代替(4-乙基苯基)溴化镁制成。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.32 (s, 1H) 7.05-7.07 (d, J=8Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.76-6.78 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.60-4.62 (m, 1H), 3.82-4.00 (m, 5H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 4H), 1.32-1.36 (t, J=6.8Hz, 3H); MS ESI (m/z): 486 (M+45)⁻。

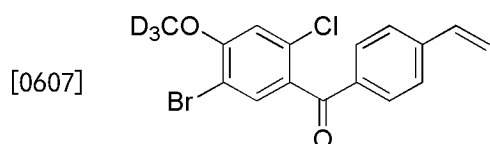
[0602] 实施例16

[0603] 此实施例说明了根据图解16中所提供方法的化合物43的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

[0604] 图解16

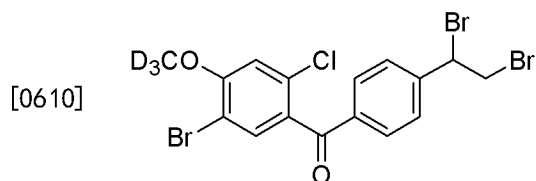


[0606] (5-溴-2-氯-4-(甲氧基-d₃)苯基)(4-乙烯基苯基)甲酮(37)的制备



[0608] 化合物37利用类似上文关于制备化合物31a的实施例14中所述的方法,利用(4-乙烯基苯基)溴化镁代替(4-乙基苯基)溴化镁制成。

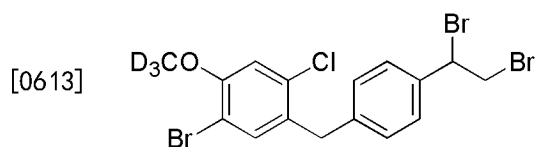
[0609] (5-溴-2-氯-4-(甲氧基-d₃)苯基)(4-(1,2-二溴乙基)苯基)甲酮(38)的制备



[0611] 于(5-溴-2-氯-4-(甲氧基-d₃)苯基)(4-乙烯基苯基)甲酮(1.3mmol)在氯仿(4mL)中的溶液内,在0℃下,滴加溴在四氯化碳中的溶液(0.5M,4mL,2mmol),并将混合物搅拌2小

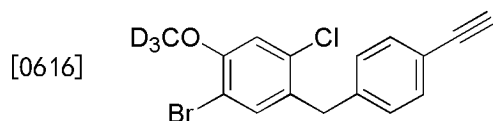
时。通过添加饱和酸性硫酸钠使反应淬灭,且以二氯甲烷稀释。分离有机层,以水,然后以盐水洗涤,及以硫酸钠干燥。使试样浓缩,而得粗产物38,将其使用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0612] 1-溴-4-氯-5-(4-(1,2-二溴乙基)苄基)-2-(甲氧基-d₃)苯(39)的制备



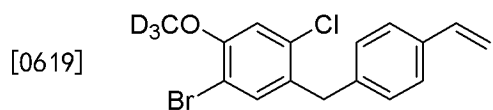
[0614] 化合物39利用类似上文关于制备1-溴-4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(甲氧基-d₃)苯(33a)的实施例14中所述的方法,通过(5-溴-2-氯-4-(甲氧基-d₃)苄基)(4-(1,2-二溴乙基)苄基)甲酮(38)的还原作用获得。

[0615] 1-溴-4-氯-5-(4-乙炔基苄基)-2-(甲氧基-d₃)苯(40)的制备



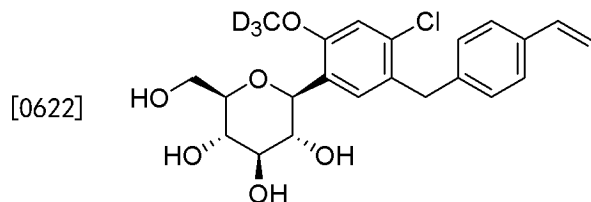
[0617] 于1-溴-4-氯-5-(4-(1,2-二溴乙基)苄基)-2-(甲氧基-d₃)苯(0.487克, 0.974mmol)在乙醇(5mL)中的溶液内,添加粉末状氢氧化钾(0.27克, 4.82mmol),并将混合物在回流下搅拌2小时。使试样冷却,并于乙醚与水的间作分液处理,及以乙醚萃取水层两次。将合并的有机层以水,然后以盐水洗涤,且以硫酸钠干燥。使试样浓缩,而得粗产物40(357mg,含有20mol%烯烃),将其使用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0618] 1-溴-4-氯-2-(甲氧基-d₃)-5-(4-乙烯基苄基)苯(41)的制备



[0620] 将1-溴-4-氯-5-(4-乙炔基苄基)-2-(甲氧基-d₃)苯(357mg, 1.06mmol)与林德催化剂(Lindar catalyst)(35mg, 10重量%)在乙酸乙酯(5mL)中的混合物抽气,并以氢气回填三次。将混合物于室温下搅拌3小时,及过滤催化剂。使滤液浓缩,然后通过层析纯化(石油醚:乙酸乙酯, 100:1),以提供化合物41(339mg)。

[0621] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙烯基苄基)-2-(甲氧基-d₃)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(43)的制备



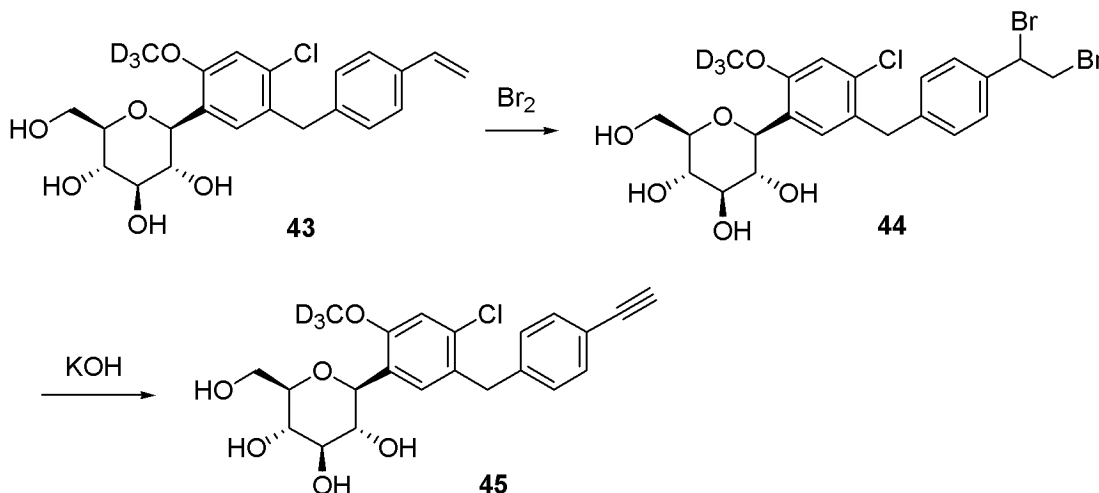
[0623] 化合物43利用类似上文实施例14中关于由1-溴-4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(甲氧基-d₃)苯(33a)制备(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(甲氧基-d₃)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(35a)所述的方法,由1-溴-4-氯-2-(甲氧基-d₃)-5-(4-乙烯基苄基)苯(41)制备。¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz): δ7.30-7.36(m, 3H), 7.13-7.15(m, 2H), 7.00(s, 1H), 6.65-6.72(dd, J=10.8与17.6Hz, 1H), 5.69-5.73(d, J=16Hz, 1H), 5.14-5.17(d, J=11.2Hz, 1H), 4.60-4.64(m, 1H), 4.04-4.07(d, J=15.2Hz, 1H), 3.98-4.02(d, J

δ = 15.6 Hz, 1H), 3.83–3.85 (m, 1H), 3.63–3.67 (m, 1H), 3.42–3.48 (m, 2H), 3.37–3.40 (m, 2H); MS ESI (m/z): 468 ($M+45$)⁻.

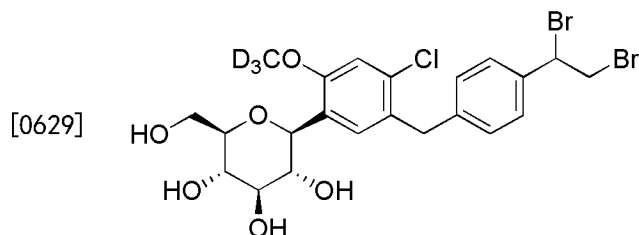
[0624] 实施例17

[0625] 此实施例说明了根据图解17中所提供方法的化合物45的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

[0626] 图解17

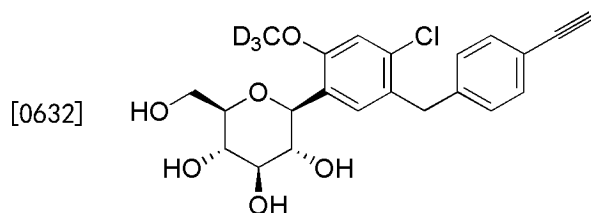


[0628] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-(1,2-二溴乙基)苄基)-2-(甲氧基-d₃)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(44)的制备



[0630] 于(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙烯基苄基)-2-(甲氧基-d₃)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(43) (95mg, 0.225mmol) 在氯仿(2mL)中的溶液内,在0℃下,滴加溴在氯仿中的溶液(0.5M,在四氯化碳中,0.68mL,0.337mmol),并将混合物搅拌3小时。薄层层析法显示起始烯烃的存在,并添加溴在氯仿中的溶液(0.5M,在四氯化碳中,0.5mL,0.25mmol)。将混合物再搅拌2小时,然后,通过添加饱和酸性硫酸钠使反应淬灭,且以二氯甲烷稀释混合物。分离有机层,以水,接着以盐水洗涤,及以硫酸钠干燥。使试样浓缩,而得粗产物44,将其使用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0631] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙炔基苄基)-2-(甲氧基-d₃)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(45)的制备



[0633] 于粗制(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-(1,2-二溴乙基)苄基)-2-(甲氧基-d₃)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(~0.225mmol)在乙醇(2mL)中的溶液内,添

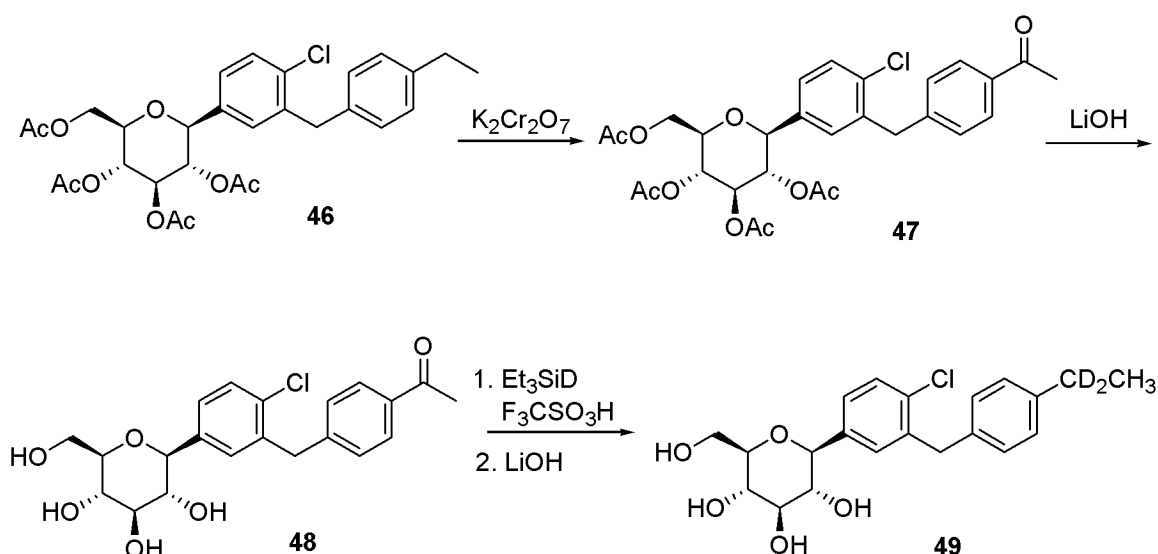
加粉末状氢氧化钾(38mg, 0.675mmol), 并使混合物回流6.5小时。浓缩试样, 使残留物于乙酸乙酯与水的间作分液处理, 及以乙酸乙酯萃取水层两次。将合并的有机层以水, 然后以盐水洗涤, 且以硫酸钠干燥。使试样浓缩, 并通过制备型HPLC-MS纯化, 以获得化合物45(8mg)。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): δ7.38(s, 1H), 7.34-7.36(d, J=8.4Hz, 2H), 7.16-7.18(m, J=8.4Hz, 2H), 7.02(s, 1H), 4.63-4.65(m, 1H), 4.07-4.11(d, J=16Hz, 1H), 4.02-4.07(d, J=15.6Hz, 1H), 3.84-3.87(m, 1H), 3.64-3.69(m, 1H), 3.45-3.47(m, 2H), 3.42(s, 1H), 3.38-3.39(m, 2H); MS ESI (m/z): 466 (M+45)⁻。

[0634] 实施例18

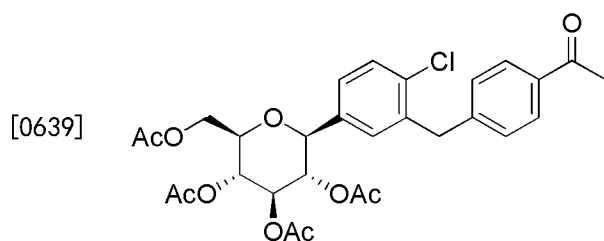
[0635] 此实施例说明了根据图解18中所提供方法的化合物49的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

[0636] 图解18

[0637]



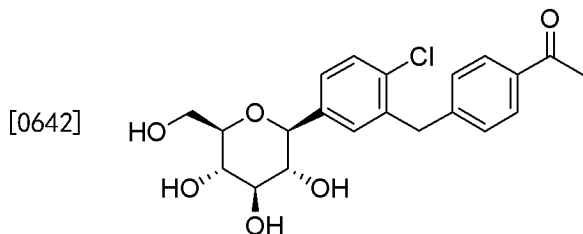
[0638] 三乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-乙酰基苄基)-4-氯苯基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(47)的制备



[0640] 于三乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(10克, 10.8mmol) (使用类似US20040138439中所述的方法制成) 在乙酸(130mL)中的搅拌溶液内, 在120℃下, 以一份添加铬酸钾(6.3克, 21.4mmol)。将混合物于120℃下搅拌22小时。在减压下去除溶剂, 添加乙酸乙酯, 并过滤固体。将有机层以饱和碳酸氢钠水溶液, 然后以盐水洗涤, 接着以硫酸钠干燥。浓缩试样, 且使所形成的残留物通过硅胶层析纯化(3:1石油醚:乙酸乙酯), 而得纯产物47, 为固体(2.3克)。¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ7.90(d, J=8.0Hz, 2H), 7.39(d, J=8.4Hz, 1H), 7.26(d, J=8.4Hz, 2H), 7.22(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.17(d, J=2.0Hz, 1H), 5.31(t, J=9.4Hz, 1H), 5.22(t, J=

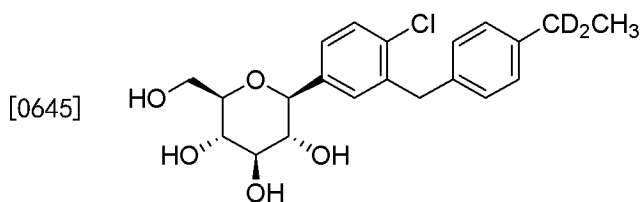
9.8Hz, 1H), 5.09 (t, J=9.4Hz, 1H), 4.35 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.29 (dd, J=12.4, 4.8Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 3H), 3.85-3.81 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.75 (s, 3H); MS ESI: 575 [M+H]⁺, 619 [M+HCO₂]⁻。

[0641] 1-(4-(2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)苄基)苯基)乙酮(48)的制备



[0643] 于三乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-乙酰基苄基)-4-氯苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(95mg, 0.17mmol)在四氢呋喃/甲醇/水的混合物(2.4mL, 2:3:1)中的溶液内,添加氢氧化锂单水合物(11.2mg, 0.27mmol)。在室温下搅拌过夜后,于减压下去除挥发性物质。使残留物在水与乙酸乙酯的间作分液处理(3x),并将合并的有机相以盐水洗涤,以硫酸钠干燥,并浓缩,而得粗产物48(68mg),将其使用于下一步骤,无需进一步纯化。MS ESI: 407 [M+H]⁺, 451 [M+HCO₂]⁻。

[0644] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(乙基-1,1-d₂)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(49)的制备

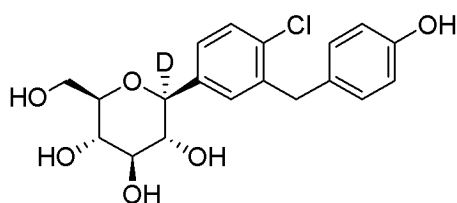


[0646] 于1-(4-(2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)苄基)苯基)乙酮(57.4mg, 0.14mmol)在三氟乙酸(1mL)中的搅拌溶液内,添加三乙基硅烷-d(52mg, 0.44mmol, 97原子%D)。添加催化量的三氟甲烷磺酸,并将反应混合物在室温下搅拌6.5小时。在减压下去除挥发性物质,以水使残留物溶解,且以乙酸乙酯萃取(3x)水层。将合并的有机层以盐水洗涤,以硫酸钠干燥,及浓缩,而得具有一个残留在分子上的三氟乙酸酯基团的粗产物(93mg)。使残留物溶于四氢呋喃/甲醇/水(1.5mL, 2:3:1)中,并添加氢氧化锂单水合物(7mg, 0.167mmol)。在室温下搅拌2小时后,于减压下去除挥发性物质。以水与乙酸乙酯使残留物溶解,分离有机层,且将水层以乙酸乙酯萃取(3x)。将合并的有机相以盐水洗涤,以硫酸钠干燥,浓缩,并通过制备型HPLC纯化,而得化合物49(28mg)。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD): δ7.36-7.33 (m, 2H), 7.28 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 7.09 (s, 4H), 4.09 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.09 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.03 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.88 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 3H), 3.29 (t, J=8.8Hz, 1H), 1.18 (s, 3H); MS ESI: 412 [M+NH₄]⁺, 439 [M+HCO₂]⁻。

[0647] 实施例19

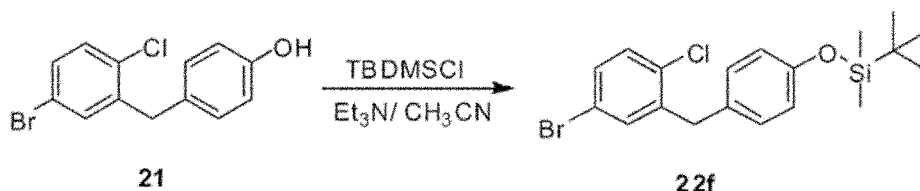
[0648] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-羟苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-d-3,4,5-三醇(50)的制备

[0649]

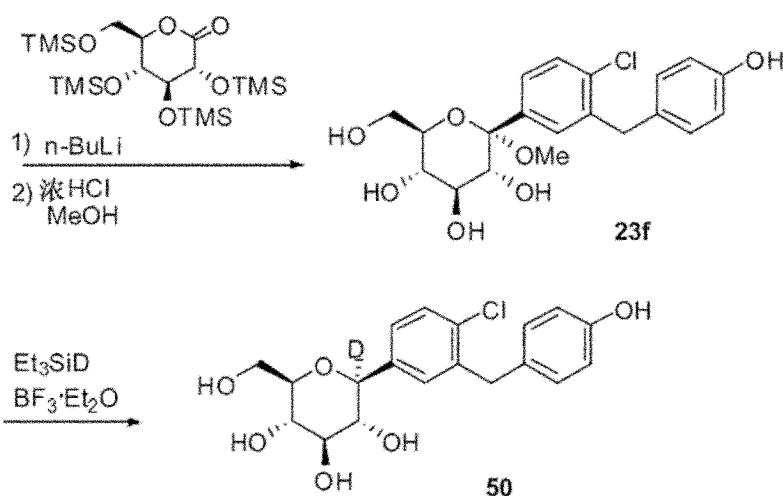


[0650] 此实施例说明了化合物50的制备(参阅图解19)。

[0651] 图解19

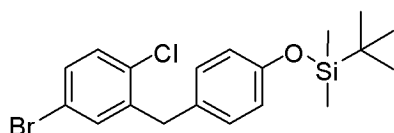


[0652]



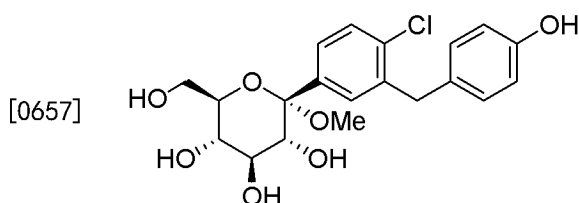
[0653] (4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(22f)的制备

[0654]



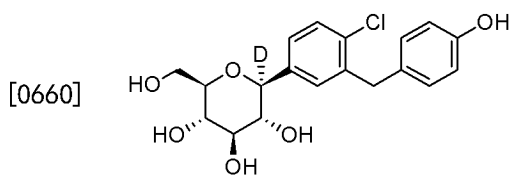
[0655] 于4-(5-溴-2-氯苄基)酚(60克,0.202mol)与叔丁基氯二甲基硅烷(37.9克,0.252mol)在乙腈(300mL)中的搅拌悬浮液内,滴加三乙胺(54.4mL,0.390mol),以致使反应温度不超过5℃。在添加完成后,将反应混合物于10~15℃下搅拌2小时。过滤此反应混合物,并以石油醚(2x50mL)洗涤滤饼。使合并的有机层在减压(30℃)下蒸发,且使残留物溶于石油醚(300mL)中。将溶液以水(100mLx2)洗涤,及蒸发,且使残留物在35℃下溶于乙醇(180mL)中,并搅拌。使此溶液冷却至5~10℃,且保持4小时。过滤固体,将滤饼以冷乙醇(0~5℃,60mL)洗涤,然后在真空及25℃下干燥过夜,而得22f,为白色固体(72克,86.6%产率;HPLC纯度99%,保留时间6.6分钟)。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):δ7.21-7.28(m,3H),7.06(d,J=8.0Hz,2H),6.82(d,J=8.0Hz,2H),4.00(s,2H),1.00(s,9H),0.21(s,6H);MS ESI(m/z) 411[M+1]⁺,计算值410。

[0656] (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-羟苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(23f)的制备



[0658] 于(4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(50克,0.122mol)在无水甲苯/四氢呋喃(300mL,2:1)中的溶液内,在-65℃下,滴加n-BuLi(2.5M,在己烷中,58.5mL),并将反应物于-65℃下再搅拌30分钟。将混合物在-65℃下转移至(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(74克,0.158mol)在甲苯(200mL)中的溶液。将混合物于-65℃下搅拌2小时,直到起始原料被消耗为止。以甲醇(100mL)中的盐酸(7.6mL,0.091mol)使反应淬灭,且使混合物温热至室温过夜。通过添加5%碳酸氢钠使反应混合物淬灭,直到pH值达到7.5为止,并分离有机相。以乙酸乙酯(300mLx 2)萃取水相,且将合并的有机相以饱和重碳酸盐(100mL),然后以水(100mL),接着以盐水(100mL)洗涤,并用硫酸钠干燥。在去除挥发性物质后,使残留物于真空下干燥,而得23f,为粗制玻璃态产物(50克;HPLC纯度84%,保留时间2.23分钟),将其使用于下一步骤,无需进一步纯化。MS ESI (m/z) 411 [M+1]⁺,455 [M+45]⁻,计算值410。

[0659] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-羟苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-d-3,4,5-三醇(50)的制备

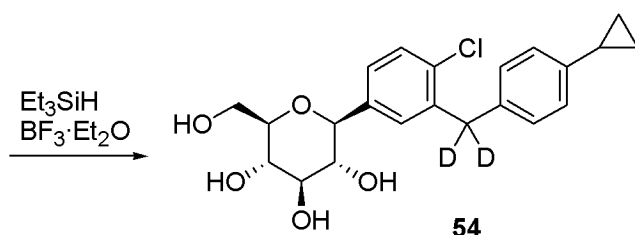
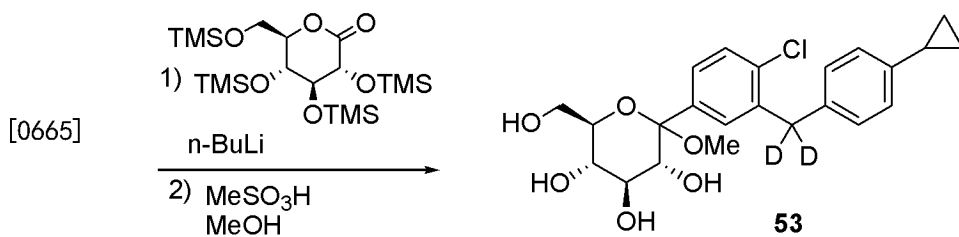
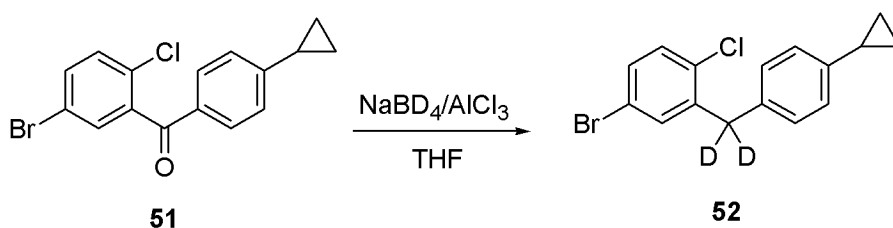


[0661] 于(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-羟苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(102.7mg,0.25mmol)在二氯甲烷(1.0mL)与乙腈(1.0mL)中的溶液内,在-40℃及氩气下,添加三乙基硅烷-d(0.16mL,1.0mmol,97原子%D)。然后添加三氟化硼乙醚化物(0.095mL,0.75mmol),同时保持反应温度低于-10℃,并将反应溶液再搅拌1.5小时。通过添加5%碳酸氢钠使反应淬灭,直到达到pH 7.5为止。分离有机相,且以乙酸乙酯(3x 10mL)萃取水相。将合并的有机相以盐水(2x 20mL)洗涤,并以无水硫酸钠干燥。在减压下浓缩试样,以提供淡色固体产物,使其通过制备型HPLC纯化,而得化合物50,为白色固体(62.3mg,65%产率,HPLC纯度=99%)。¹H-NMR(CD₃OD,400MHz):δ7.24-7.34(m,3H),7.01(d,J=8.4Hz,2H),6.66(d,J=8.4Hz,2H),4.03(d,J=15.6Hz,1H),3.95(d,J=15.6Hz,1H),3.86(d,J=11.6Hz,1H),3.68-3.69(m,1H),3.36-3.44(m,3H),3.26-3.30(m,1H);MS ESI (m/z) 382 [M+1]⁺,计算值381。

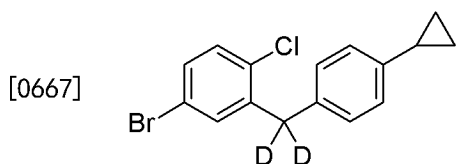
[0662] 实施例20

[0663] 此实施例说明了根据图解20中所提供方法的化合物54的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

[0664] 图解20

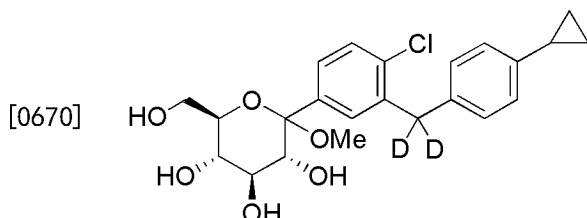


[0666] 4-溴-1-氯-2-((4-环丙基苯基)甲基-d₂)苯(52)的制备



[0668] 于(5-溴-2-氯苯基)(4-环丙基苯基)甲酮(310mg, 0.9mmol) (使用类似上文实施例1中所述的方法, 利用环丙基苯代替苯乙醚而制成) 在无水THF (15mL) 中的溶液内, 在0℃下, 添加硼氘化钠(194mg, 4.6mmol, 99原子%D)。然后分次添加三氯化铝(617mg, 4.6mmol), 并将混合物于0℃下搅拌30分钟。将混合物加热至70℃, 且搅拌过夜。接着, 使混合物冷却至0℃, 并以冰水慢慢地使反应淬灭。以乙酸乙酯萃取水层, 且将合并的有机层以饱和碳酸氢钠, 然后以盐水, 接着以水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。浓缩试样, 并使残留物通过柱层析纯化, 而得化合物52, 为黄色油(78mg)。

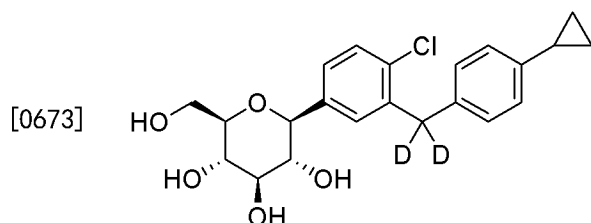
[0669] (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-((4-环丙基苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三醇(53)的制备



[0671] 于4-溴-1-氯-2-((4-环丙基苯基)甲基-d₂)苯(78mg, 0.3mmol) 在无水THF/甲苯(2:1, 1mL) 中的溶液内, 在-60℃及氩气下, 慢慢滴加正丁基锂在己烷中的溶液(2.5M, 0.14mL), 并将混合物于-60℃下搅拌30分钟。慢慢滴加(3R, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(170mg, 0.4mmol) 在甲苯

(0.5mL) 中的溶液, 以保持反应温度低于 -55°C , 并将混合物在 -60°C 下搅拌2小时。通过添加含有甲烷磺酸(0.06mL)的甲醇(0.7mL)使反应混合物淬灭。将反应物于室温下搅拌过夜, 然后以碳酸氢钠水溶液处理。分离有机层, 且以乙酸乙酯萃取水相。使合并的有机萃液以硫酸钠干燥, 及浓缩, 而得粗制残留物53(130mg), 将其使用于下一步骤, 无需进一步纯化。

[0672] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-环丙基苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(54)的制备



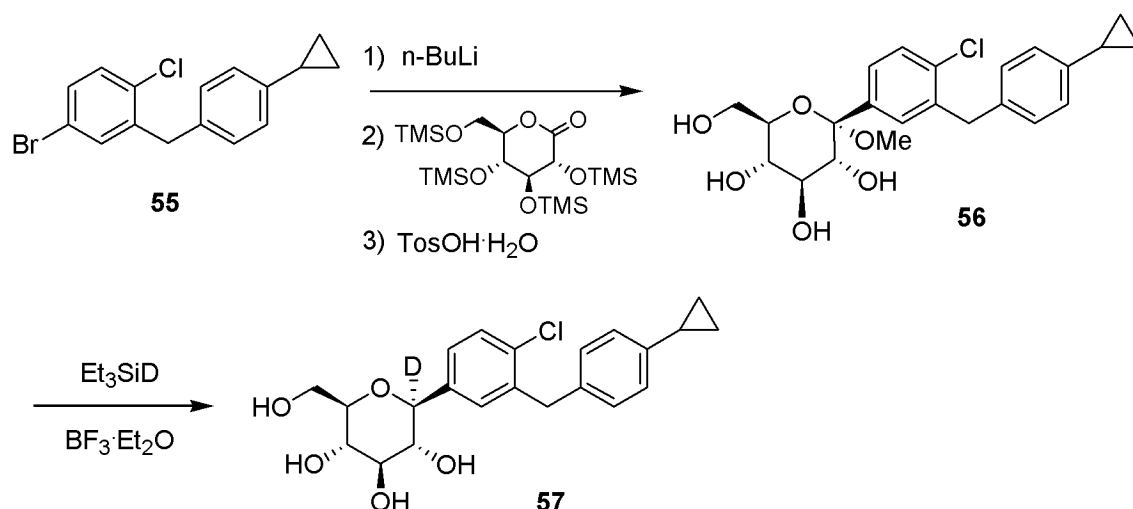
[0674] 于粗制残留物(3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-环丙基苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(130mg)在乙腈/二氯甲烷(1:1,1mL)中的溶液内, 在 -40°C 下, 添加三乙基硅烷(0.2mL, 1.2mmol)。然后添加三氟化硼乙醚化物(0.14mL, 1.1mmol), 并将反应混合物于室温下搅拌6小时。添加饱和碳酸氢钠水溶液, 及在减压下去除溶剂。以乙酸乙酯萃取(3x)残留物, 且将合并的有机相以盐水, 接着以水洗涤, 然后以硫酸钠干燥。于减压下浓缩试样, 并使残留物通过制备型HPLC-MS纯化, 以获得化合物54, 为白色粉末(10.76mg, 11%产率, 历经两个步骤)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz): δ 7.34~7.25 (m, 3H), 7.04 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 4.06 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.87~3.84 (m, 1H), 3.70~3.65 (m, 1H), 3.44~3.38 (m, 1H), 3.37~3.345 (m, 2H), 3.27~3.25 (m, 1H), 1.86~1.81 (m, 1H), 0.92~0.87 (m, 2H), 0.63~0.59 (m, 1H); MS ESI (m/z): 424 [$\text{M}+18$] $^+$, 451 [$\text{M}+45$] $^-$, 计算值406。

[0675] 实施例21

[0676] 此实施例说明了根据图解21中所提供方法的化合物57的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

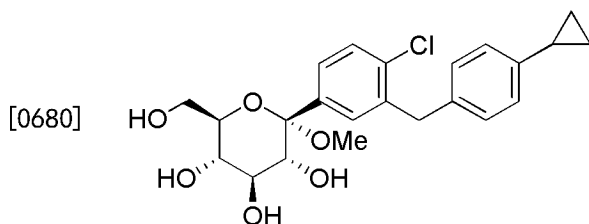
[0677] 图解21

[0678]



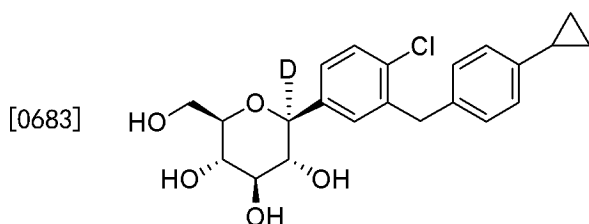
[0679] (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-环丙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四

氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (56) 的制备



[0681] 于4-溴-1-氯-2-(4-环丙基苄基)苯(6.6克,20.5mmol)在无水THF/甲苯(90mL,1:2)中的搅拌溶液内,在-78℃及氩气下,滴加n-BuLi(9.84mL,24.62mmol,2.5N,在己烷中),历经10分钟,然后,将混合物于-70℃下搅拌30分钟。滴加(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(12.4克,26.6mmol)在无水甲苯(30mL)中的溶液,历经5分钟,并将反应溶液在-65℃下搅拌1小时。于0℃下通过添加饱和氯化铵水溶液(100mL)使反应淬灭,分离有机层,且以甲苯(30mL)萃取水层。使合并的有机相在减压下浓缩,并使残留物溶于甲醇(200mL)中。以冰/水浴使溶液冷却至0℃,接着以一份添加4-甲基苯磺酸水合物(2.43克,15.4mmol)。将所形成的溶液于25℃下搅拌18小时。LC-MS显示反应已完成。添加饱和碳酸氢钠水溶液(50mL),且使混合物在减压下浓缩,以去除大部份甲醇。将残留物以水(100mL)与乙酸乙酯(100mL)处理,分离有机层,并以乙酸乙酯(100mL)萃取水层。使合并的有机相以硫酸钠干燥,及在减压下浓缩,而得粗产物56,为白色固体(8.0克,89.6%产率),将其使用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0682] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-环丙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-d-3,4,5-三醇(57)的制备



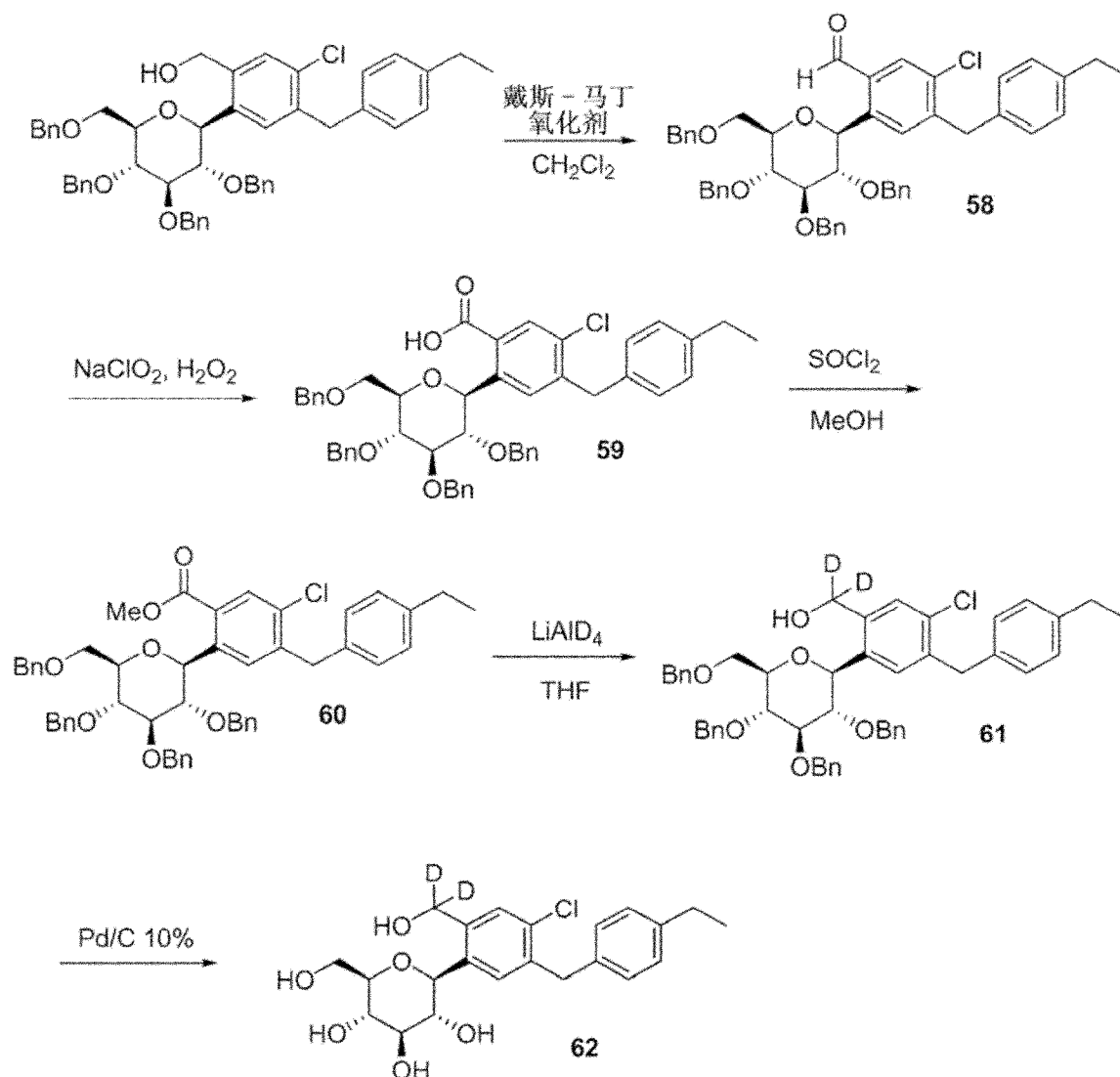
[0684] 于粗制(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-环丙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(0.25克,0.574mmol)在无水二氯甲烷(2mL)与乙腈(2mL)中的溶液内,在-30℃下,添加三乙基硅烷-d(0.1克,0.86mmol)。滴加氟化硼醚化物(0.12克,0.86mmol),同时保持温度低于-20℃。将所形成的溶液于-20℃下搅拌3小时。在0℃下滴加饱和碳酸氢钠水溶液(10mL),并将所形成的溶液于25℃下搅拌30分钟。在减压下浓缩溶液,且将所形成的黄色浆液以水(5mL)与乙酸乙酯(10mL)处理。分离有机层,并将水层以乙酸乙酯(10mL)萃取。使合并的有机相以硫酸钠干燥,及浓缩。使残留物经由制备型HPLC-MS纯化,而得化合物57(30mg,12.9%),为白色固体。HPLC保留时间:3.70分钟;Waters XTerra C18,5微米孔隙大小,2.1x 50毫米柱;1.0mL/分钟,8分钟梯度液;流动相:溶剂A:0.045%甲酸在乙腈中,溶剂B:0.1%甲酸在Milli-Q水中。¹H-NMR(CD₃OD,400MHz): δ 7.24-7.34(m,3H),7.04-7.06(d,J=8Hz,2H),6.93-6.95(d,J=8Hz,2H),3.98-4.08(m,2H),3.84-3.87(m,1H),3.65-3.69(m,1H),3.36-3.47(m,3H),3.25-3.27(m,1H),1.83-1.85(m,1H),0.87-0.92(m,2H),0.59-0.62(m,2H);MS ESI(m/z):(m/z):405(M+45)⁻。

[0685] 实施例22

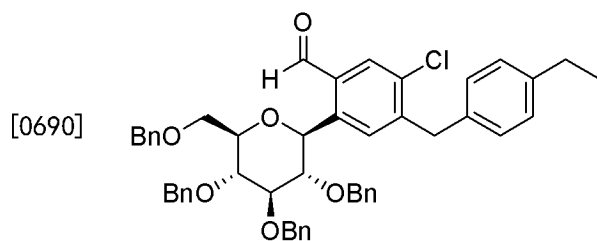
[0686] 此实施例说明了根据图解22中所提供方法的化合物62的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

[0687] 图解22

[0688]



[0689] 5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯甲醛 (58) 的制备

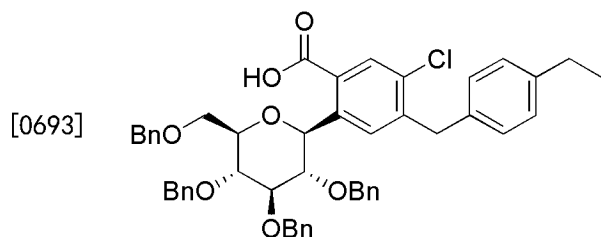


[0690]

[0691] 于戴斯-马丁 (Dess-Martin) 过碘烷 (1.24克, 2.92mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的冷 (0°C) 搅拌悬浮液内, 添加二氯甲烷 (3mL) 中的 (5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯基) 甲醇 (1.76克, 2.25mmol) (按美国专利序列号12/060,767中所述制成)。将混合物在 0°C 下搅拌2小时, 并以2N氢氧化钠 (5mL) 使反应淬灭。分离有机相, 及以乙酸乙酯萃取水相。合并有机相, 以饱和碳

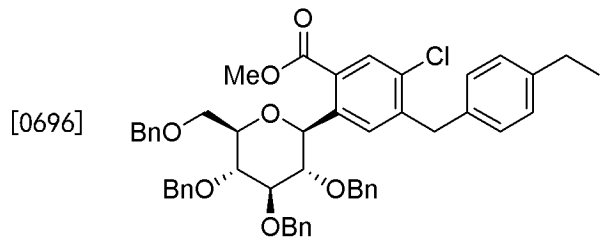
酸氢钠,然后以水,接着以盐水洗涤,然后以无水硫酸钠干燥。使合并的滤液于减压下浓缩。使残留物通过柱层析纯化,而得0.87克白色固体。MSESI⁺ (m/z):798 (M+18)⁺。

[0692] 5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯甲酸(59)的制备



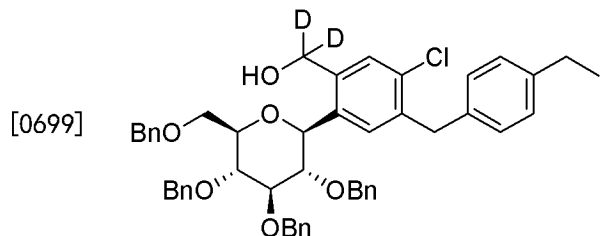
[0694] 于5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯甲醛(0.826克,1.1mmol)在t-BuOH/水(3:1,17mL)中的溶液内,添加过氧化氢(30%,5.29mL,46.7mmol)与高氯酸钠(0.14克,1.1mmol),并将溶液在室温下搅拌过夜。于减压下去除挥发性物质,并以水使残留物淬灭。以乙酸乙酯萃取水相,且合并有机相,以水,然后以盐水洗涤,接着以无水硫酸钠干燥。在去除挥发性物质后,获得0.802克粗制固体产物。MS ESI⁻ (m/z):841 (M+45)⁻。

[0695] 5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯甲酸甲酯(60)的制备



[0697] 于5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯甲酸(0.15克,0.188mmol)在甲醇(10mL)中的冷(0℃)搅拌溶液内,滴加二氯化硫(0.034克,0.021mL)。将混合物加热至回流,并保持回流过夜。在减压下去除挥发性物质,且以水使残留物淬灭。分离有机相,及以乙酸乙酯萃取水相。合并有机相,以饱和碳酸氢钠,然后以水,接着以盐水洗涤,并以无水硫酸钠干燥。在去除挥发性物质后,获得153mg粗制固体产物。

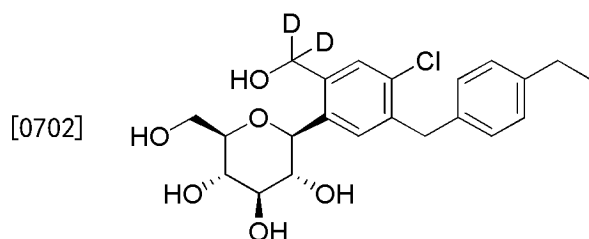
[0698] (5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯基)甲基-d₂-醇(61)的制备



[0700] 于5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯甲酸甲酯(0.06克,0.074mmol)在无水THF(10mL)中的冷(0℃)搅拌溶液内,添加氘化锂铝(LiAlD₄)(4mg,0.9mmol),并将溶液在0℃下搅拌1.5小时。将水(3mL)滴加至反应物中,且将混合物再保持搅拌0.5小时。添加氢氧化钠(15%水溶液,2mL),

并将反应混合物搅拌1小时。过滤混合物,及在减压下浓缩溶剂,而得20mg产物。 MSESI^+ (m/z): 802 ($M+18$)⁺。

[0701] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙基苄基)-2-(羟基(甲基- d_2))苯基)-6-(羟基(甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(62)的制备

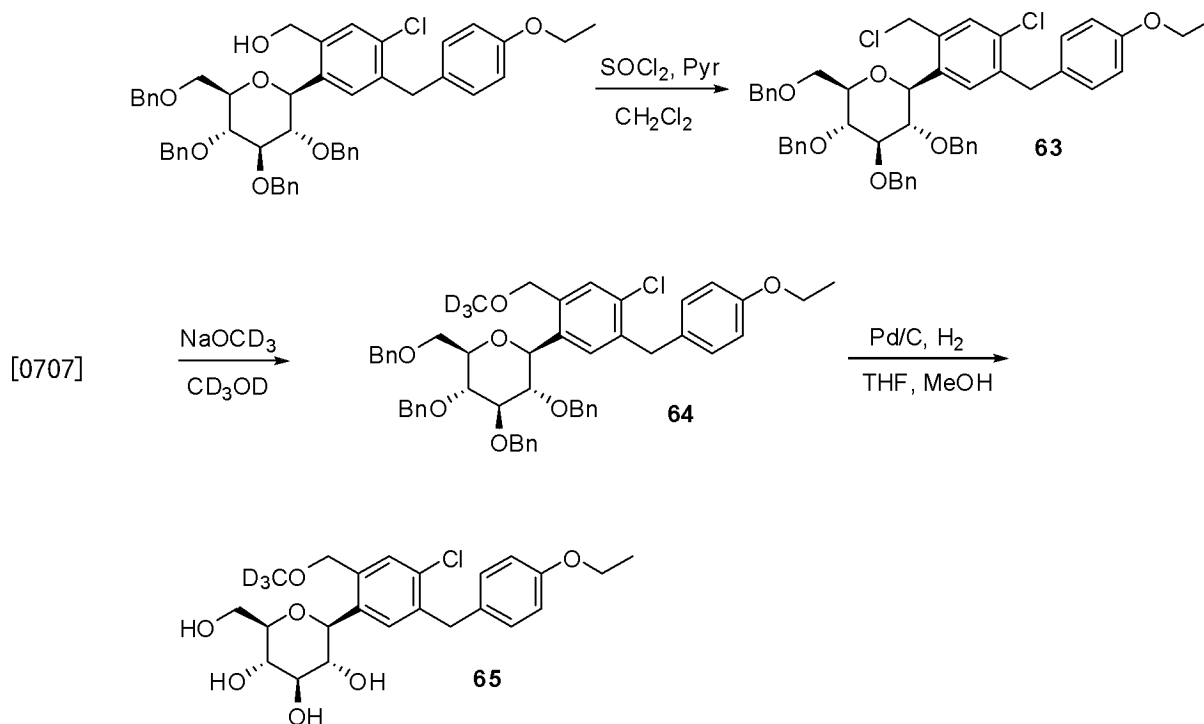


[0703] 于甲基(5-氯-4-(4-乙基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)苯基)甲基- d_2 -醇(0.02克,0.026mmol)在甲醇(2mL)中的搅拌溶液内,添加二氯苯(0.02mL)与钯/炭(10%) (5mg)。使混合物脱气五次,并充入氢,且将所形成的悬浮液在氢气氛及室温下搅拌2小时。过滤反应混合物,浓缩,并通过制备型TLC纯化(乙酸乙酯:乙醇=8:1),而得3mg产物。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz): δ 7.35-7.54 (m, 3H), 7.04 (s, 4H), 4.40-4.43 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 4.02-4.04 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.83-3.86 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.68-3.70 (m, 1H), 3.33-3.48 (m, 4H), 2.52-2.60 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.13-1.18 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H); MS ESI^- (m/z): 469 ($M+45$)⁻。

[0704] 实施例23

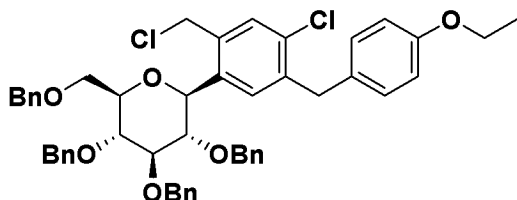
[0705] 此实施例说明了根据图解23中所提供方法的化合物65的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

[0706] 图解23



[0708] (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-2-(氯甲基)-5-(4-乙氧基苄基)苯基)四氢-2H-吡喃(63)的制备

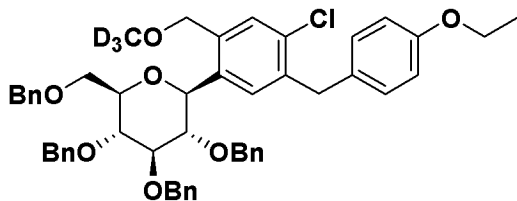
[0709]



[0710] 于0℃下,将二氯化亚硫酰(0.1mL)滴加至(5-氯-4-(4-乙氧基苄基)-2-((2S,3S,4R,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-6-(苄氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)苄基)甲醇(100mg, 0.13mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液内,并将混合物在室温下搅拌2小时。使反应混合物蒸发至干涸,且将残留油使用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0711] (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-5-(4-乙氧基苄基)-2-((甲氧基-d₃)甲基)苄基)四氢-2H-吡喃(64)的制备

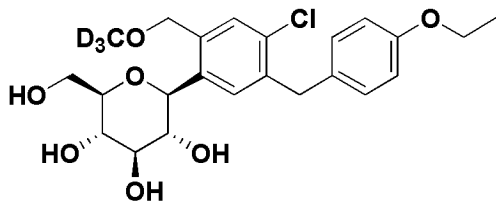
[0712]



[0713] 使得自前一步骤的油溶于饱和甲醇钠-d₃(NaOCD₃)在甲醇-d₄/四氢呋喃(2mL, v/v=1:1)中的溶液内,并将混合物搅拌3小时。将混合物倒入水中,且以乙酸乙酯(10mLx3)萃取。将有机层以盐水洗涤,及以硫酸钠干燥。使滤液蒸发至干涸,并使残留物通过制备型TLC纯化,而得白色固体(60mg)。

[0714] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-5-(4-乙氧基苄基)-2-((甲氧基-d₃)甲基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(65)的制备

[0715]

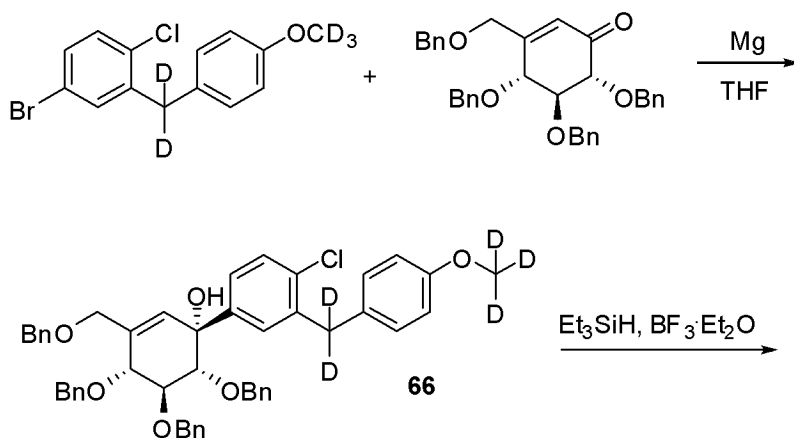


[0716] 于(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-5-(4-乙氧基苄基)-2-((甲氧基-d₃)甲基)苄基)四氢-2H-吡喃(60mg)在四氢呋喃:甲醇(v/v=2:1)(6mL)中的溶液内,添加1,2-二氯苯(0.1mL)与Pd/C(10%,30mg),并使混合物在氢气氛及室温(约25℃)下保持4小时。过滤混合物,且使滤液蒸发至干涸。使所形成的黄色油通过制备型HPLC纯化,而得标题化合物(20mg)。¹H-NMR(400MHz, CDOD₃): δ7.41(2H, m), 7.08(2H, m), 6.79(3H, m), 4.67(1H, d, J=12Hz), 4.49(1H, d, J=12.4Hz), 4.41(1H, d, J=9.2Hz), 4.00(4H, m), 3.85(1H, m), 3.65(1H, m), 3.41(4H, m), 1.34(3H, t, J=7.2Hz); MS ESI⁺(m/z): 456 [M+1]⁺, 473 [M+18]⁺, 911 [2M+1]⁺; MS ESI⁻(m/z): 500 [M+45]⁻, 955 [2M+45]⁻, 计算值455.18。

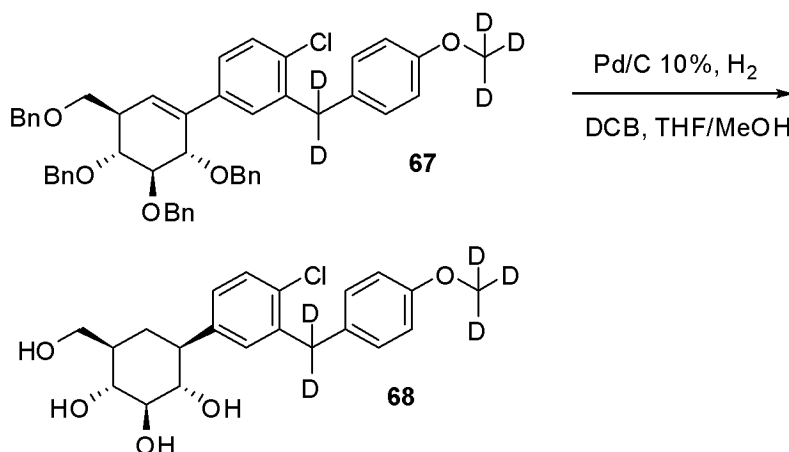
[0717] 实施例24

[0718] 此实施例说明了根据图解24中所提供方法的化合物68的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

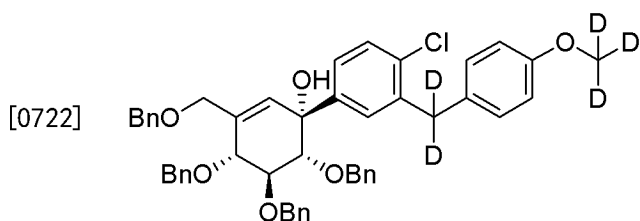
[0719] 图解24



[0720]



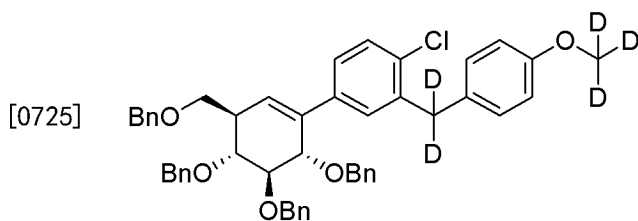
[0721] (1R,4R,5S,6R)-4,5,6-三(苄氧基)-3-(苄氧基甲基)-1-(4-氯-3-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)环己-2-烯醇(66)的制备



[0722]

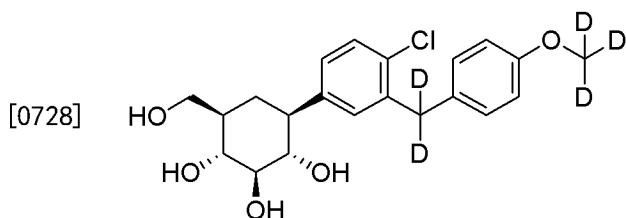
[0723] 于镁粉(114mg, 4.76mmol)中,在氩大气下,添加一部份4-溴-1-氯-2-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯(0.3克, 0.95mmol)在无水THF(2mL)中的溶液与1,2-二溴乙烷(0.05mL)。将混合物加热至回流,并在反应起始(放热)后,滴加其余部份的4-溴-1-氯-2-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯(700mg, 2.22mmol)在无水THF(2mL)中的溶液。使混合物于温和回流下反应1小时,直到大部份镁被消耗为止。在氩气及室温(约25℃)下,将上述格氏试剂(Grignard reagent)滴加至(4R,5S,6R)-4,5,6-三(苄氧基)-3-(苄氧基甲基)环己-2-烯酮(1.13克, 2.11mmol)在无水THF(2mL)中的溶液内。3小时后,将饱和氯化铵水溶液(10mL)添加至混合物中,以使反应淬灭。以乙酸乙酯(3x 15mL)萃取混合物,并将有机层以盐水(3x 10mL)洗涤,以Na₂SO₄干燥,及过滤。使滤液蒸发至干涸,而得粗制标的化合物,为黄色油(755mg, 46%产率)。MS ESI⁺(m/z): 789(M+18)。

[0724] ((1R,2S,3S,6R)-6-(苄氧基甲基)-4-(4-氯-3-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)环己-4-烯-1,2,3-三基)三(氧基)三(亚甲基)三苯(67)的制备



[0726] 于(1R,4R,5S,6R)-4,5,6-三(苄氧基)-3-(苄氧基甲基)-1-(4-氯-3-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)环己-2-烯醇(755mg,0.98mmol)在二氯甲烷(5mL)中的经冷却(-25℃)溶液内,慢慢滴加三乙基硅烷(3当量,0.47mL),接着为三氟化硼乙醚化物(2当量,0.25mL)。将反应混合物在-25℃下搅拌2小时,通过饱和氯化铵(5mL)使反应淬灭,并以二氯甲烷(3x 10mL)萃取水层。合并有机层,以盐水(3x 10mL)洗涤,及以无水硫酸钠干燥。于减压下浓缩试样,以提供黄色油,使其通过制备型TLC纯化(以石油醚:乙酸乙酯=10:1洗脱),而得标题化合物,为白色固体(140mg;19%产率)。MSESI⁺(m/z):773(M+18)。

[0727] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-(4-氯-3-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3-三醇(68)的制备

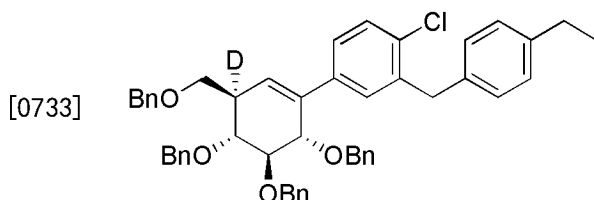


[0729] 于((1R,2S,3S,6R)-6-(苄氧基甲基)-4-(4-氯-3-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)环己-4-烯-1,2,3-三基)三(氧基)三(亚甲基)三苯(60mg,0.079mmol)在四氢呋喃/甲醇(1:1v/v,4mL)中的溶液内,添加钯/炭(10%,10mg),并将混合物在氢气氛下搅拌1.5小时。过滤混合物,且使滤液于减压下浓缩,以提供黄色油。使残留物通过制备型HPLC纯化,而得标题化合物,为白色固体(9mg;28%产率)。¹H-NMR(CD₃OD,400MHz):δ7.30-7.32(d,J=8.0Hz,1H),7.11-7.15(m,4H),6.82-6.84(d,J=9.2Hz,1H),3.77(dd,J=3.6,10.8Hz,1H),3.60(dd,J=6.4,10.8Hz,1H),3.46(t,J=8.4Hz,1H),3.33(m,2H),2.59(m,1H),1.83(dt,J=3.6,10.4Hz,1H),1.66(m,1H),1.39-1.43(t,J=12.8Hz,1H);MS ESI⁺(m/z):398[M+1]⁺,415[M+18]⁺,420[M+23]⁺;MS ESI⁻(m/z)442[M+45]⁻,计算值397.17。

[0730] 实施例25

[0731] 此实施例说明了化合物70的制备。

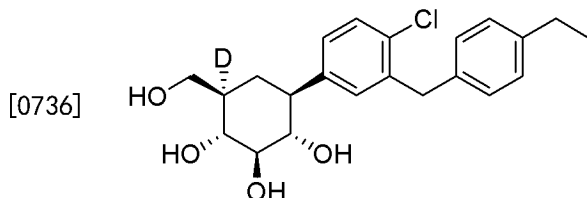
[0732] ((1R,2S,3S,6R)-6-(苄氧基甲基)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己-4-烯-6-d-1,2,3-三基)三(氧基)三(亚甲基)三苯(69)的制备



[0734] 于(1R,4R,5S,6R)-4,5,6-三(苄氧基)-3-(苄氧基甲基)-1-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己-2-烯醇(1.086克,1.4mmol)(使用类似前述实施例中所述的方法制成)在二氯甲烷(10mL)中的冷溶液(-30℃)内,滴加三乙基硅烷-d(500mg,4.2mmol),接着为三氟化

硼乙醚化物(403mg, 0.28mmol)。将反应混合物在-30℃下搅拌2小时,并以饱和氯化铵(5mL)使反应淬灭。以二氯甲烷(3x 10mL)萃取水层,且合并有机层,以盐水(3x 10mL)洗涤,及以无水硫酸钠干燥。于减压下浓缩试样,以提供黄色油,使其通过制备型TLC纯化(以石油醚:乙酸乙酯=6:1洗脱),而得标题产物,为白色固体(0.542克;51%产率)。

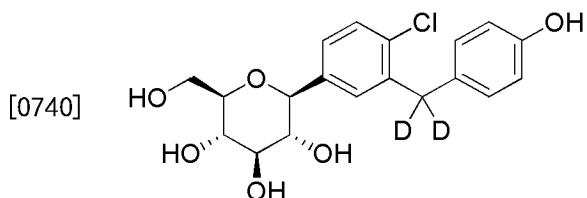
[0735] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-6-d-1, 2,3-三醇(70)的制备



[0737] 于((1R,2S,3S,6R)-6-(苄氧基甲基)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己-4-烯-6-d-1,2,3-三基)三(氧基)三(亚甲基)三苯(150mg, 0.200mmol)在四氢呋喃:甲醇(2:1v/v, 3mL)中的溶液内,添加钯(10%,于碳上,12mg),并将混合物在氢气氛下搅拌3小时。过滤混合物,且使滤液在减压下浓缩,以提供黄色油。使残留物通过制备型HPLC纯化,而得标题化合物,为白色固体(36.6mg;46.7%产率)。¹H-NMR(CD₃OD, 400Hz): δ7.32(d, J=8.4Hz, 1H), 7.14(m, 6H), 4.06(s, 2H), 3.77(d, J=10.8Hz, 1H), 3.59(d, J=10.0Hz, 1H), 3.46(m, 1H), 2.59(m, 3H), 1.82(dd, J=13.6, 4Hz, 1H), 1.22(t, J=7.6Hz, 3H); MS ESI⁺(m/z): 392 [M+1]⁺, 409 [M+18]⁺, 413 [M+23]⁺, MSES I⁻(m/z): 436 [M+45]⁻, 计算值391.17。

[0738] 实施例26

[0739] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-羟苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(71)的制备

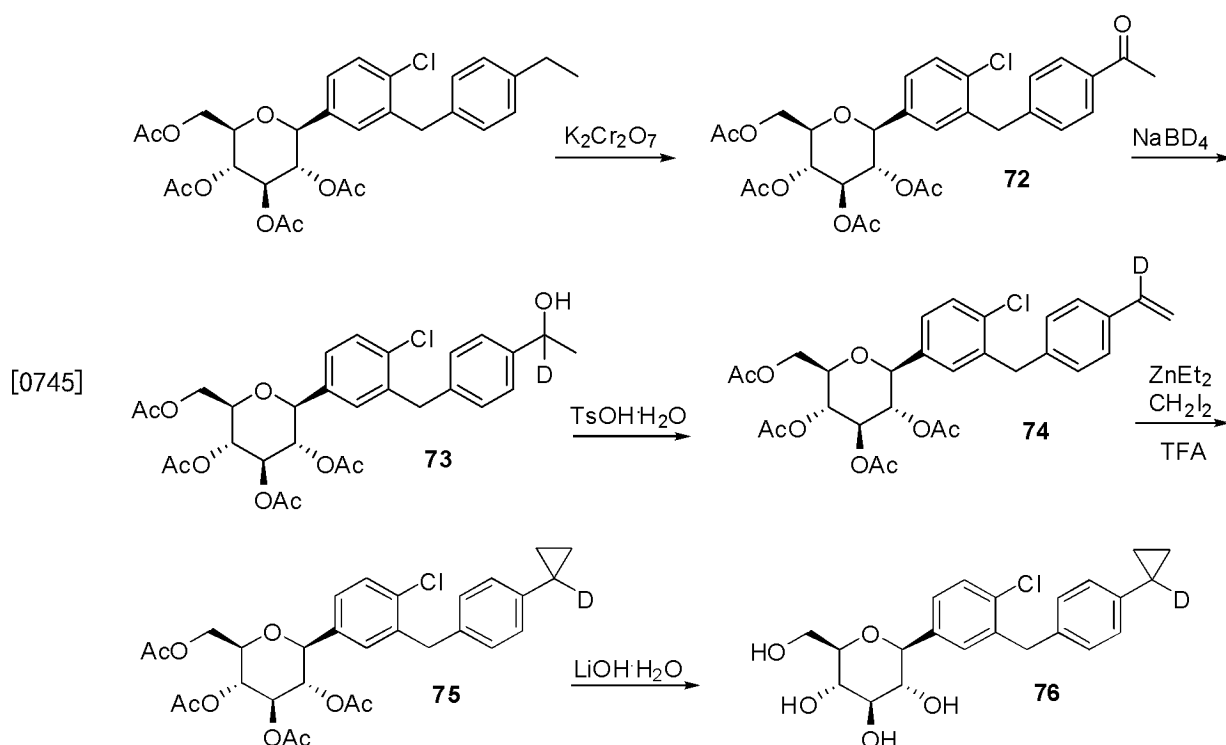


[0741] 于(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(19)(1克, 2.50mmol)在二氯甲烷中的溶液内,在-78℃下,滴加三溴硼烷(1.25克, 2.00mmol)。使溶液温热至0℃,历经1小时。以冰水使溶液淬灭,并于减压下去除二氯甲烷。添加乙酸乙酯,且将萃液以盐水洗涤,以硫酸钠干燥,及浓缩。使产物通过制备型LC-MS纯化,而得357mg标题化合物。¹H-NMR(CD₃OD, 400MHz): δ7.24-7.34(m, 3H), 7.06-7.09(m, 2H), 6.76-6.80(m, 2H), 4.09-4.11(d, J=9.6Hz, 1H), 3.87-3.90(m, 1H), 3.71-3.72(m, 1H), 3.36-3.46(m, 3H), 3.25-3.27(1H, m); MS ESI⁻(m/z): 427 (M+45)⁻。

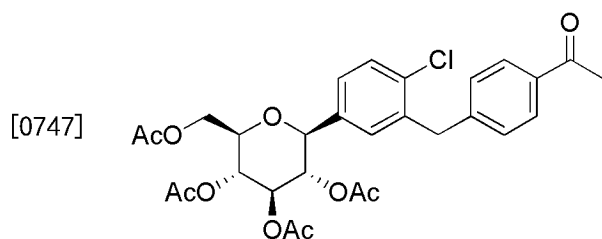
[0742] 实施例27

[0743] 此实施例说明了根据图解25中所提供方法的化合物76的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

[0744] 图解25

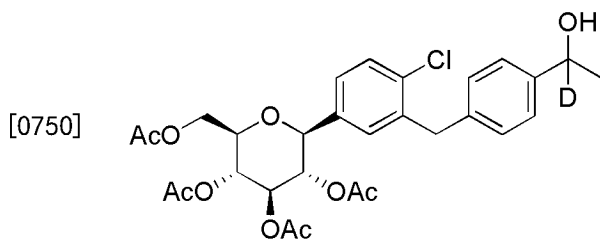


[0746] 三乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-乙酰基苄基)-4-氯苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(72)的制备



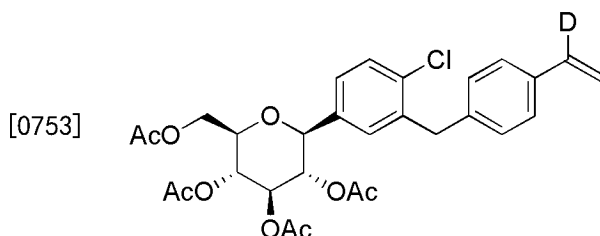
[0748] 于三乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(10克,10.8mmol)在乙酸(130mL)中的搅拌溶液内,在120℃下,以一份添加铬酸钾(6.3克,21.4mmol)。将混合物于此温度下搅拌22小时,并使反应物冷却至室温。在减压下去除挥发性物质,添加乙酸乙酯,且滤出固体。将有机层以饱和碳酸氢钠溶液,然后以盐水洗涤,并以硫酸钠干燥。有机溶液的浓缩,及所形成残留物通过硅胶柱的纯化(3:1石油醚:乙酸乙酯),获得2.3克标题化合物,为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.90(d, J=8.0Hz, 2H), 7.39(d, J=8.4Hz, 1H), 7.26(d, J=8.4Hz, 2H), 7.22(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.17(d, J=2.0Hz, 1H), 5.31(t, J=9.4Hz, 1H), 5.22(t, J=9.8Hz, 1H), 5.09(t, J=9.4Hz, 1H), 4.35(d, J=10.0Hz, 1H), 4.29(dd, J=12.4, 4.8Hz, 1H), 4.18-4.13(m, 3H), 3.85-3.81(m, 1H), 2.60(s, 3H), 2.09(s, 3H), 2.07(s, 3H), 2.01(s, 3H), 1.75(s, 3H); MS ESI(m/z): 575 [M+H]⁺, 619 [M+HCO₂]⁻。

[0749] 三乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-(1-羟乙基-1-d)苄基)苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(73)的制备



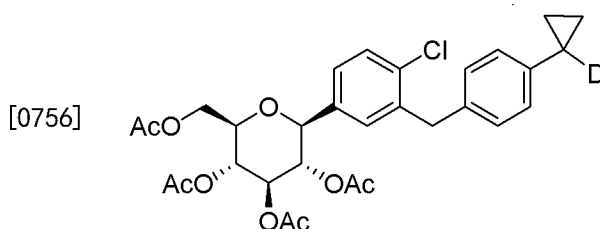
[0751] 于三乙酸 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-乙酰基苄基)-4-氯苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯 (4.53克, 7.88mmol) 在 THF (30mL) 中的经冷却 (0℃) 溶液内, 以一份添加硼氘化钠 (0.535克, 13.4mmol, 97% 原子D), 接着滴加甲醇 (1.2mL)。使反应混合物温热至室温, 并搅拌2.5小时, 且添加饱和氯化铵溶液。将所形成的混合物以乙酸乙酯萃取 (3x), 并将合并的有机相以盐水洗涤, 及以硫酸钠干燥。有机溶液的浓缩, 提供4.55克粗产物, 为白色固体。MS ESI (m/z): 591 [M+NH₄]⁺, 596 [M+Na]⁺。

[0752] 三乙酸 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-(乙烯基-1-d)苄基)苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯 (74) 的制备



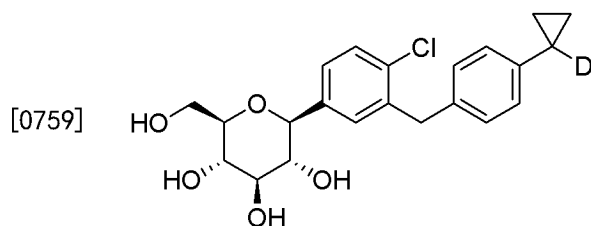
[0754] 将三乙酸 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-(1-羟乙基-1-d)苄基)苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯 (4.55克, 7.87mmol) 与对-甲苯磺酸单水合物 (0.15克, 0.79mmol) 在甲苯 (100mL) 中的溶液于120℃下搅拌1小时。添加水, 分离有机层, 并以乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机相以1M氢氧化钠水溶液, 然后以盐水洗涤, 且以硫酸钠干燥。有机溶液的浓缩, 所形成残留物通过硅胶柱的纯化 (5:1石油醚: 乙酸乙酯), 获得2.25克标题化合物, 为白色固体。MS ESI (m/z): 577 [M+NH₄]⁺, 582 [M+Na]⁺。

[0755] 三乙酸 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-(环丙基-1-d)苄基)苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯 (75) 的制备



[0757] 于二乙锌 (1M, 在己烷中, 9.8mL, 9.8mmol) 在二氯甲烷 (8mL) 中的经冷却 (0℃) 溶液内, 在氩气下, 滴加二氯甲烷 (4mL) 中的三氟乙酸 (0.73mL, 9.83mmol)。在搅拌20分钟后, 滴加二氯甲烷 (4mL) 中的二碘甲烷 (0.79mL, 9.8mmol)。再搅拌20分钟后, 添加二氯甲烷 (8mL) 中的三乙酸 (2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-(乙烯基-1-d)苄基)苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯 (2.2克, 3.93mmol), 历经15分钟, 且使混合物温热至室温, 并搅拌18.5小时。添加饱和氯化铵溶液, 以二氯甲烷萃取混合物3次, 并将合并的有机相以盐水洗涤, 及以硫酸钠干燥。有机溶液的浓缩, 提供2.65克粗产物, 为白色固体。MS ESI (m/z): 595 [M+NH₄]⁺, 600 [M+Na]⁺。

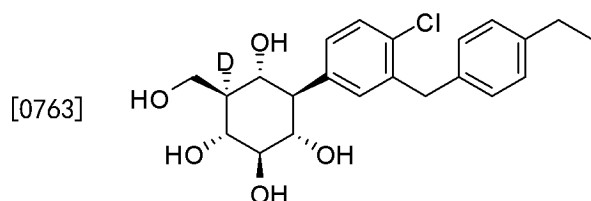
[0758] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(环丙基-1-d)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(76)的制备



[0760] 于三乙酸(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-(环丙基-1-d)苄基)苯基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基酯(2.62克,4.56mmol)在四氢呋喃/甲醇/H₂O的混合物(13mL,2:3:1)中的溶液内,添加氢氧化锂单水合物(62mg,1.48mmol)。在室温下搅拌过夜后,于减压下去除挥发性物质。用水与乙酸乙酯使残留物溶解,分离有机层,并将水层以乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机相以盐水洗涤,且以硫酸钠干燥。有机溶液的浓缩,及所形成残留物通过硅胶柱的纯化(1:2至1:4石油醚:乙酸乙酯),获得0.98克标题化合物,为白色固体。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.37-7.34(m,2H),7.30(d,J=8.0Hz,1H),7.07(d,J=8.0Hz,2H),6.96(d,J=8.0Hz,2H),4.12-4.00(m,3H),3.89(d,J=10.8Hz,1H),3.72(dd,J=12.0,5.2Hz,1H),3.52-3.38(m,3H),3.33(t,J=9.0Hz,1H),0.94-0.89(m,2H),0.64-0.61(m,2H);MS ESI(m/z):406[M+H]⁺,428[M+Na]⁺,450[M+HCO₂]⁻。

[0761] 实施例28

[0762] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-6-d-1,2,3,5-四醇(77)的制备

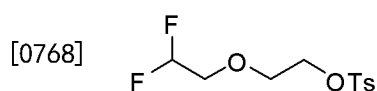


[0764] 于((1R,2S,3S,6R)-6-(苄氧基甲基)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己-4-烯-6-d-1,2,3-三基)三(氧基)三(亚甲基)三苯(69)(30mg,0.04mmol)在四氢呋喃:甲醇(2:1,v/v,3mL)中的溶液内,添加1,2-二氯苯(11.5mg,0.08mmol)与钯(10%,于碳上,15mg),并将混合物在氢气氛及室温下搅拌2小时。过滤混合物,并使滤液在减压下浓缩,以提供粗产物,为黄色油。使产物通过制备型HPLC纯化,而得标题化合物,为白色固体(3.65mg;22.9%产率)。¹H-NMR(CD₃OD,400MHz): δ 7.35(d,J=8Hz,1H),7.14(m,6H),4.07(s,2H),3.93(s,2H),3.67(d,J=10.4Hz,1H),3.45(m,2H),2.58(m,3H),1.21(t,J=7.2Hz,3H);MS ESI⁺(m/z):408[M+1]⁺,425[M+18]⁺,815[2M+1]⁺;MS ESI⁻(m/z):452[M+45]⁻ 计算值407.16。

[0765] 实施例29

[0766] 此实施例说明了化合物81的制备。

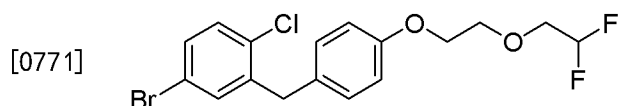
[0767] 4-甲基苯磺酸2-(2,2-二氟乙氧基)乙酯(78)的制备



[0769] 于4.6N氢氧化钠的经冷却(0℃)溶液(20.6mL)中,在保持温度低于5℃的速率下,慢慢添加THF(10mL)中的2-(2,2-二氟乙氧基)乙醇(4克,31.7mmol)。将混合物搅拌10分钟,

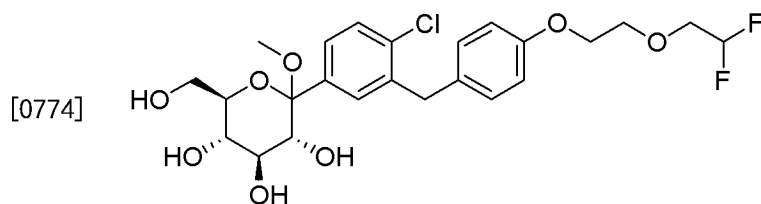
并在保持温度低于5℃的速率下,慢慢添加THF(10.6mL)中的TsCl(6.1克,32mmol)。低于5℃,将混合物搅拌30分钟,然后以水稀释。以EtOAc(2x20mL)萃取水层,且将合并的有机层以NH₄Cl水溶液(30mL),然后以盐水(30mL)洗涤,及以无水硫酸钠干燥。在减压下浓缩,获得粗产物,使其通过硅胶柱层析纯化(以PE:EtOAc=4:1洗脱),而得标题化合物(10克,产率81.9%)。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz): δ 7.78(d,J=8.4Hz,2H),7.33(d,J=8Hz,2H),5.77(ttt,J=4,5.52Hz,1H),4.16(t,J=4.4Hz,2H),3.74(t,J=4.8Hz,2H),3.62(dt,J=4,14Hz,2H),2.44(s,3H)。

[0770] 4-溴-1-氯-2-(4-(2-(2,2-二氟乙氧基)乙氧基)苄基)苯(79)的制备



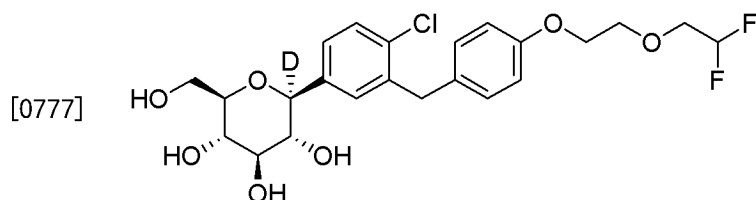
[0772] 使4-甲基苯磺酸2-(2,2-二氟乙氧基)乙酯(3克,10.7mmol)、4-(5-溴-2-氯苄基)酚(3.8克,12.8mmol)及Cs₂CO₃(8.7克,26.8mmol)在50℃下悬浮于DMF(8mL)中。将混合物在此温度下搅拌24小时。以水稀释混合物,并以PE萃取水层两次。将合并的有机层以盐水洗涤,浓缩,及通过急骤层析法纯化(PE/EtOAc=50:1),获得黄色固体(4克,产率91.9%),将其使用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0773] (3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-(2,2-二氟乙氧基)乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(80)的制备



[0775] 于4-溴-1-氯-2-(4-(2-(2,2-二氟乙氧基)乙氧基)苄基)苯(4克,9.9mmol)在无水THF/甲苯(2:1,18mL)中的冷(-60℃)溶液内,慢慢滴加正丁基锂在己烷中的溶液(2.5M,4.7mL),并将淡黄色溶液在-60℃下搅拌30分钟。在保持温度低于-55℃的速率下,滴加(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(6克,12.8mmol)在甲苯(15mL)中的溶液,并将混合物在-60℃下搅拌2小时。通过添加含有甲烷磺酸(2mL)的MeOH(24mL)使反应混合物淬灭。将反应物在室温下搅拌过夜,然后添加碳酸氢钠水溶液(30mL)。分离有机层,以乙酸乙酯(30mL)萃取水相,且使合并的有机萃液以硫酸钠干燥。使产物浓缩,而得残留物(5.4克),将其使用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0776] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-(2,2-二氟乙氧基)乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-d-3,4,5-三醇(81)的制备



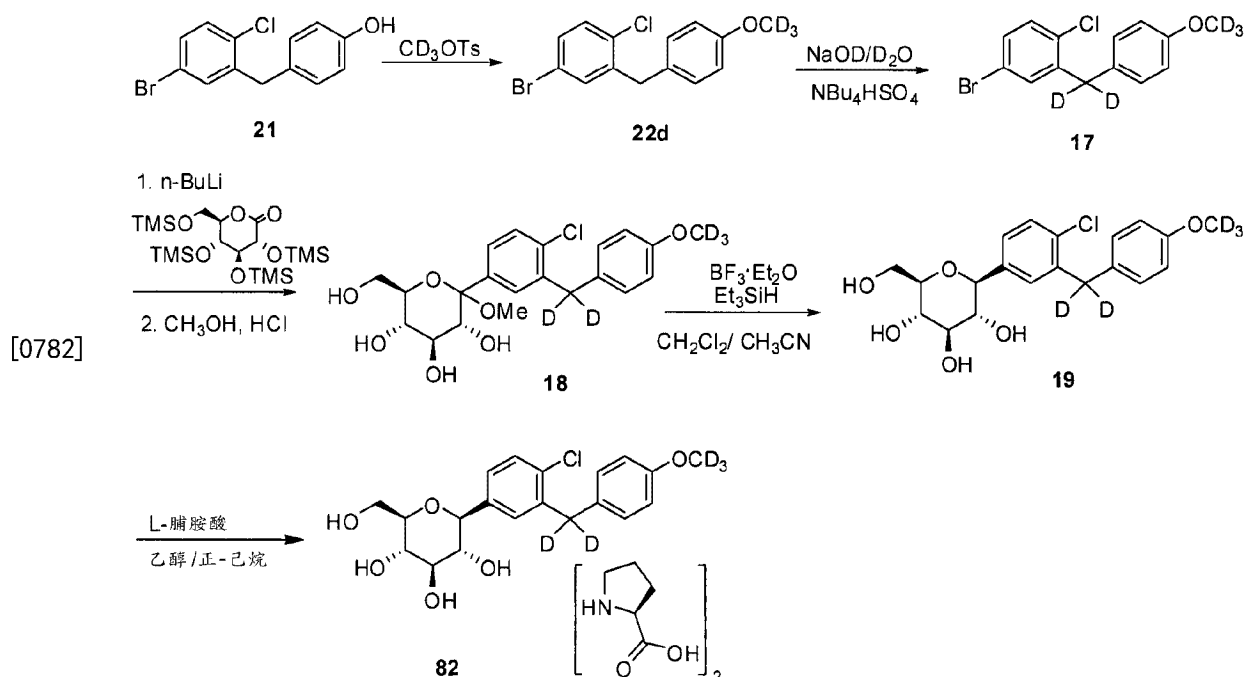
[0778] 使得自前一步骤的残留物(250mg,0.5mmol)溶于乙腈/二氯甲烷(1:1,1.6mL)中,并使所形成的溶液冷却至-40℃。快速添加三乙基硅烷-d(113mg,1.0mmol,97原子%D)与三氟化硼乙醚化物(0.1mL,0.8mmol),并将混合物于室温下搅拌6小时。添加饱和碳酸氢钠水

溶液,及在减压下去除溶剂。以乙酸乙酯萃取 (3x) 残留物,且将合并的有机相以盐水,然后以水洗涤,并以硫酸钠干燥。于减压下去除溶剂,且使残留物通过制备型LC-MS纯化,以获得标题化合物,为白色粉末 (108mg, 产率45.7%)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz): δ 7.38~7.28 (m, 3H), 7.12 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.97 (ttt, $J=4, 5.6\text{Hz}$, 1H), 4.12~4.10 (m, 2H), 4.04 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.91~3.88 (m, 3H), 3.78 (dt, $J=4, 14\text{Hz}$, 2H), 3.73~3.68 (m, 1H), 3.49~3.44 (m, 1H), 3.42~3.40 (m, 1H), 3.32~3.30 (m, 1H); MS ESI (m/z): 490 $[\text{M}+1]^+$, 507 $[\text{M}+18]^+$, 534 $[\text{M}+45]^+$, 计算值489。

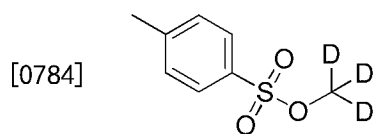
[0779] 实施例30

[0780] 此实施例说明了根据图解26中所提供方法的化合物82的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

[0781] 图解26

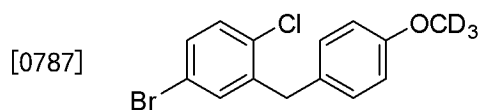


[0783] 在4-甲基苯磺酸甲基-d₃酯的制备



[0785] 将已溶于四氢呋喃 (100mL) 中的甲醇-d₄ (20克, 554mmol, 99.8原子%D) 慢慢添加至4.6N氢氧化钠的经冷却 (0℃) 溶液 (365mL) 中, 且保持在低于5℃的温度下, 并将四氢呋喃 (100mL) 中的4-甲苯-1-磺酰氯 (126克, 665mmol) 慢慢添加至上述溶液中, 同时保持温度低于5℃。将混合物搅拌1小时。分离反应混合物, 并以乙酸乙酯萃取。将合并的有机层以饱和氯化铵与盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 及浓缩, 而得白色固体 (104克, ~91%产率)。

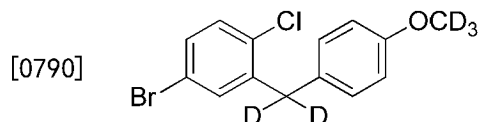
[0786] 4-溴-1-氯-2-(4-(甲氧基-d₃) 苄基) 苯 (22d) 的制备



[0788] 于4-(5-溴-2-氯苄基) 酚 (150克) 在丙酮 (1L) 中的溶液内, 添加4-甲基苯磺酸甲

基-d₃酯(104.3克)与碳酸钾(210克,1.5mol),并将混合物加热至80℃,历经16小时。过滤混合物,及在减压下蒸发滤液,获得残留物。使残留物溶于水(1L)与乙酸乙酯(1L)中,分离乙酸乙酯层,且以乙酸乙酯(2x1L)萃取水层。将合并的有机层以盐水洗涤,以硫酸钠干燥,及浓缩,而得146克白色固体(91%产率)。

[0789] 4-溴-1-氯-2-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯(17)的制备



[0791] 1. 氘氧化钠在氧化氘中(30%)的制备

[0792] 使四颈烧瓶中的氧化氘(171克,D,99.9%)以冰浴冷却,并分次添加氢化钠(61克,在矿油中的60%分散液),历经1小时,同时排出氘化氢。使混合物温热至25℃,并搅拌10分钟。

[0793] 2. 4-溴-1-氯-2-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯的制备

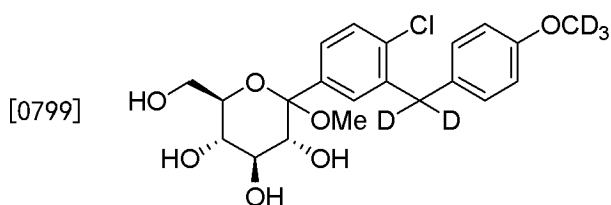
[0794] 方法A:于氘氧化钠在氧化氘(30%)中的上述溶液内,添加己烷(10mL),并将混合物搅拌,直到其转变成透明为止。添加己烷(500mL)中的四丁基铵酸式硫酸盐(14克,0.04mol)与4-溴-1-氯-2-(4-(甲氧基-d₃)苄基)苯(120克,0.38mol)。将烧瓶密封,并于25℃下搅拌24小时。反应混合物的颜色转变成黄色,且发现均匀分散液。等份试样使用¹H NMR(丙酮-d₆,400MHz)分析:从在4.03ppm(亚甲基,CH₂)下的吸收峰至在6.87-6.91ppm(芳族)下的吸收峰的积分比例,D/H比例经计算为95%。倾析有机层,并以己烷(2x100mL)萃取水层。使水层再循环以预富含其它批料。将合并的有机层以氯化铵水溶液(100mL)洗涤,以硫酸钠干燥,及在减压下浓缩,而得无色油(140克)。¹H-NMR(丙酮-d₆,400MHz):δ7.37-7.46(m,3H),7.17-7.20(m,2H),6.87-6.91(m,2H),4.03(m,0.11H)。

[0795] 方法B:于氘氧化钠的溶液(1.3克,12.6mmol,40%,在氧化氘中)中,添加己烷(5mL)中的四丁基铵酸式硫酸盐(210mg,0.62mmol)、矿油(400mg,白色,轻质,Sigma-Aldrich)及4-溴-1-氯-2-(4-(甲氧基-d₃)苄基)苯(1克,3.1mmol)。将烧瓶密封,并将混合物于25℃下激烈搅拌24小时。反应混合物的颜色转变成黄色。催化剂显示良好地分散在反应混合物中。倾析有机层,且以己烷(2x20mL)萃取水层。将合并的有机层以氯化铵水溶液(10mL)洗涤,以硫酸钠干燥,及在减压下浓缩,而得无色油(1克)。从在4.03-4.53ppm(亚甲基)下的吸收峰至在6.87-6.90(芳族)下的吸收峰的积分比例,D/H比例经计算为94%。¹H-NMR(丙酮-d₆,400MHz):δ7.37-7.45(m,3H),7.10-7.20(m,2H),6.87-6.90(m,2H),4.03-4.53(m,0.12H)。

[0796] 3. 第二轮氘化作用

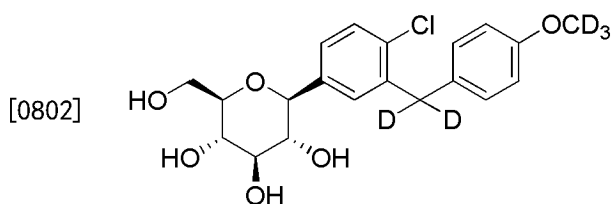
[0797] 使用粗产物与新试剂,重复上述程序。等份试样使用¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz)分析。从在3.95ppm(亚甲基CH₂)下的吸收峰至在6.84-6.88ppm(芳族)下的吸收峰的积分比例,D/H比例经计算为99%。将此反应物按上述处理,而得油状物(170克)。使此产物在己烷中通过重结晶作用纯化,获得白色固体(94克,78%产率)。¹H-NMR(DMSO-d₆,400MHz):δ7.37-7.50(m,3H),7.11-7.15(m,2H),6.84-6.88(m,2H),3.95(m,0.02H)。

[0798] (3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(18)的制备



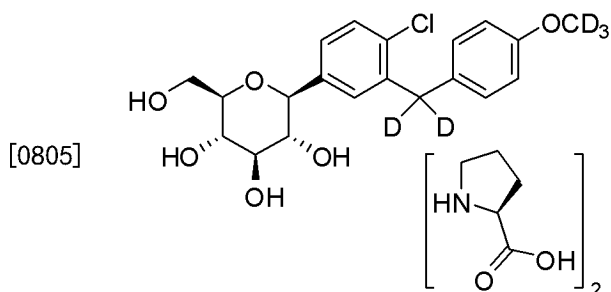
[0800] 将正丁基锂的冷 (-78°C) 溶液 (227mL, 2.5M, 在己烷中, 0.568mol), 于氩气下, 滴加至 4-溴-1-氯-2-((4-(甲氧基- d_3) 苯基) 甲基- d_2) 苯 (150克, 0.474mol) 在无水的四氢呋喃/甲苯 (900mL, 1:2) 中的冷 (-78°C) 溶液内, 其速率致使保持温度低于 -70°C , 并将混合物搅拌 40 分钟。在保持反应温度低于 -70°C 的速率下, 将反应混合物转移至 (3R, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基) 甲基) 四氢-2H-吡喃-2-酮在甲苯 (900mL) 中的搅拌冷 (-78°C) 溶液。将混合物在 -78°C 下搅拌 3 小时。慢慢添加甲醇 (600mL) 中的盐酸 (36~38%, 87mL, 1.04mol), 且保持反应温度, 以致不超过 -45°C 。使反应混合物逐渐温热至 25°C , 并搅拌 16 小时。以饱和碳酸氢钠使反应物中和至 pH 7.5, 分离有机相, 且以乙酸乙酯 (2x3000mL) 萃取水相。将合并的有机相以盐水 (2x2000mL) 洗涤, 及以硫酸钠干燥。于去除挥发性物质后, 使残留物在真空及 40°C 下干燥, 而得 215 克灰白色固体, 将其使用于下一步骤, 无需进一步纯化。纯度 (HPLC): 9.46 分钟, 69.9% (UV); MS ES^+ (m/z): 430 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0801] (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-((4-(甲氧基- d_3) 苯基) 甲基- d_2) 苯基)-6-(羟甲基) 四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三醇 (19) 的制备



[0803] 于上述粗产物 (215 克, $\sim 0.501\text{mmol}$) 在无水的乙腈/二氯甲烷 (2.58L, 1:1) 中的 -45°C 溶液内, 添加三乙基硅烷 (232 克, 2.00mol), 接着添加三氟化硼乙醚化物 (190mL, 1.50mol), 并将混合物在 -10°C 下搅拌 2 小时。以饱和重碳酸盐溶液使反应淬灭至 pH 7.5。于减压下去除挥发性物质, 且以乙酸乙酯 (2x 3000mL) 萃取残留物。将合并的有机相以盐水 (2x2000mL) 洗涤, 及以硫酸钠干燥。使反应混合物浓缩, 获得 190 克白色固体, 将其使用于下一步骤, 无需进一步纯化。纯度 (HPLC) 8.88 分钟, 69.7% (UV); MS ES^+ (m/z): 400 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0804] (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-((4-(甲氧基- d_3) 苯基) 甲基- d_2) 苯基)-6-(羟甲基) 四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三醇, 双 (L-脯氨酸) 复合物 (82) 的制备



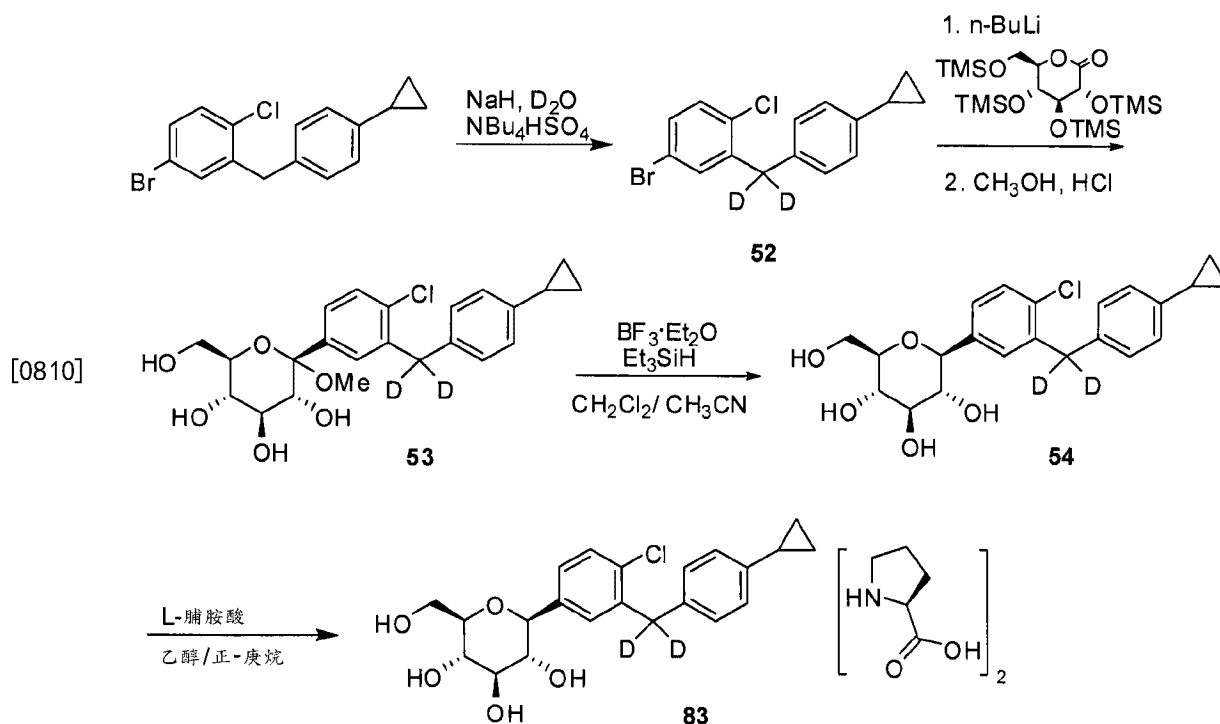
[0806] 于 5L 的 4 颈烧瓶中, 装填 (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-((4-(甲氧基- d_3) 苯基) 甲基- d_2) 苯基)-6-(羟甲基) 四氢-2H-吡喃-3, 4, 5-三醇 (190 克, 82% 纯) 与 L-脯氨酸 (109 克, 0.950mol), 然后, 将乙醇 (1400mL) 与水 (120mL) 添加至烧瓶中。在回流 30 分钟且迅速机械搅

拌后,滴加正己烷(1900mL)。于添加完成后,使反应物慢慢冷却至25℃,接着冷却至5℃。在5℃下搅拌3小时后,过滤反应物。将滤饼以正己烷(2x300mL)洗涤,并于真空及65℃下干燥,而得176克白色固体。然后,使175克此粗制固体在75℃下溶于95%乙醇/水(525mL)中,伴随着机械搅拌。在反应溶液为透明后,使反应物慢慢冷却至25℃,且再搅拌5小时。过滤反应混合物,并将滤饼以乙醇(2x50mL)洗涤,且在真空及65℃下干燥,获得白色固体(145克,66.1%产率)。纯度(HPLC)99.3%(UV)。HPLC保留时间:15.43分钟;Waters XTerra C18,5微米孔隙大小,2.1x50毫米柱;1.0mL/分钟,8分钟梯度液;流动相:溶剂A:0.045%甲酸在乙腈中,溶剂B:0.1%甲酸在Milli-Q水中。¹H-NMR(CD₃OD,400MHz): δ 7.34~7.25(m,3H),7.08(d,J=8.8Hz,2H),6.78(d,J=8.8Hz,2H),4.10(d,J=9.2Hz,1H),4.01~3.97(m,2H),3.90(d,J=12.4Hz,1H),3.73~3.69(m,1H),3.49~3.37(m,5H),3.30~3.21(m,3H),2.36~2.27(m,2H),2.17~2.09(m,2H),2.02~1.95(m,4H)。

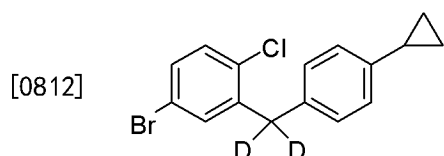
[0807] 实施例31

[0808] 此实施例说明了根据图解27中所提供方法的化合物83的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

[0809] 图解27



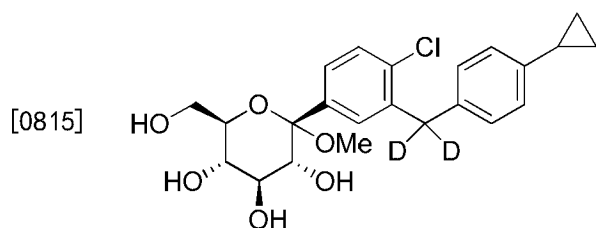
[0811] 4-溴-1-氯-2-((4-环丙基苯基)甲基-d₂)苯(52)的制备



[0813] 将氢化钠(48克,60%,4当量)于0℃下分次添加至氧化氙(124.6克,D,99.9%)中,并在室温下搅拌20分钟。添加四丁基铵酸式硫酸盐(11.6克)。以一份添加己烷(260mL)中的4-溴-1-氯-2-(4-环丙基苯基)苯(95.9克),并将混合物于25℃下搅拌过夜。将己烷层添加至饱和氯化铵中,且以乙酸乙酯萃取,以盐水洗涤,以硫酸钠干燥,及浓缩,而得粗产物。储

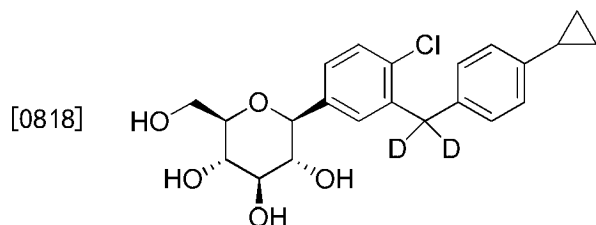
存水层,以供使用于制备第二份批料。将己烷(120mL)中的4-溴-1-氯-2-(4-环丙基苄基)苯(87.1克)以一份添加至30%氢氧化钠的氧化氘溶液(此溶液得自第一份批料)中,接着添加5mL矿油(400mg,白色,轻质,Sigma-Aldrich)。将混合物于室温下搅拌过夜。处理与第一份批料相同。将氢化钠(91.6克,60%,4当量)在0℃下分次添加至氧化氘(237.8克)中。将反应物于室温下搅拌20分钟,并添加四丁基铵酸式硫酸盐(22.1克)。以一份添加己烷(300mL)中的得自上述二份批料的粗产物(183克)。然后,将混合物在室温下搅拌过夜。分离有机层,且以乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层以盐水洗涤,以硫酸钠干燥,及浓缩,而得粗产物,接着,使其通过柱层析纯化,获得几乎定量目标化合物.D并入比例为约98.5%,得自¹H NMR。

[0814] (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-环丙基苄基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(53)的制备



[0816] 将正丁基锂的冷(-78℃)溶液(163mL,2.5M,在己烷中,0.408mol),于氩气下,滴加至4-溴-1-氯-2-((4-环丙基苄基)甲基-d₂)苯(100克,0.340mol)在无水四氢呋喃/甲苯(660mL,1:2)中的冷(-78℃)溶液内,其速率致使保持温度低于-70℃。将混合物搅拌40分钟。在保持反应温度低于-70℃的速率下,将反应混合物转移至(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢吡喃-2-酮(206克,0.442mol)在甲苯(660mL)中的搅拌冷(-78℃)溶液。将混合物在-78℃下搅拌3小时,直到起始原料被消耗为止。慢慢添加甲醇(440mL)中的盐酸(36~38%,62.3mL,0.747mol),且保持反应温度,以致不超过-45℃。使反应混合物逐渐温热至25℃,并搅拌16小时。以饱和碳酸氢钠使反应物中和至pH 7.5,分离有机相,及以乙酸乙酯(2x 1200mL)萃取水相。将合并的有机相以盐水(2x2000mL)洗涤,并以硫酸钠干燥。在去除挥发性物质后,使残留物溶于热甲苯(200mL)中,然后将此溶液倒入正己烷(2000mL)中,并快速搅拌。在搅拌1小时后,过滤反应混合物。使滤饼于真空下干燥,而得118克白色固体,将其使用在下一步骤,无需进一步纯化。纯度(HPLC)13.97分钟,76%(UV);MS ES⁺(m/z):437 [M+1]⁺。

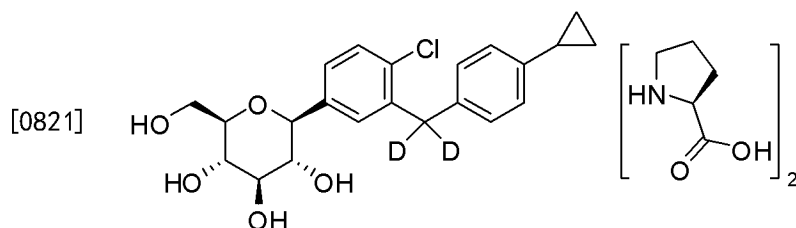
[0817] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-环丙基苄基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(54)的制备



[0819] 于上述粗产物(118克,0.270mmol)在无水乙腈/二氯甲烷(1.42L,1:1)中的-45℃溶液内,添加三乙基硅烷(126克,1.08mol),接着添加三氟化硼乙醚化物(103mL,0.812mol)。将混合物在-10℃下搅拌2小时。以饱和重碳酸盐溶液使反应淬灭至pH 7.5。在减压下去除挥发性物质,并以乙酸乙酯(2x 1500mL)萃取残留物。将合并的有机相以盐水

(2x1000mL) 洗涤, 及以硫酸钠干燥。使反应混合物浓缩, 获得105克白色固体, 将其使用于下一步骤, 无需进一步纯化。纯度 (HPLC) 12.72分钟, 76.0% (UV); MSES^+ (m/z): 407 $[\text{M}+1]^+$ 。

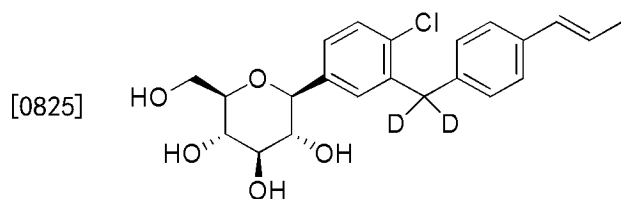
[0820] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-环丙基苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇, 双(L-脯氨酸)复合物(83)的制备



[0822] 于5L的4颈烧瓶中, 装填 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-环丙基苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(105克, 76%纯) 与L-脯氨酸(59.5克, 0.517mol), 并将乙醇(798mL) 与水(42mL) 添加至烧瓶中。在回流30分钟且迅速机械搅拌后, 滴加正庚烷(1050mL)。于添加完成后, 使反应物慢慢冷却至25℃, 且再搅拌5小时。然后过滤反应混合物。将滤饼以正庚烷(2x300mL) 洗涤, 接着在真空及55℃下干燥, 而得118克白色固体。使此粗制固体在75℃下溶于95%乙醇/水(354mL) 中, 伴随着机械搅拌。在反应溶液为透明后, 将正庚烷(590mL) 滴加至其中。于添加完成后, 使反应物慢慢冷却至25℃, 并再搅拌5小时。过滤反应混合物, 且将滤饼以正庚烷(2x200mL) 洗涤, 并在真空及65℃下干燥, 而得105克白色固体。使此固体以95%乙醇/水重结晶四次, 及在真空及65℃下干燥, 而得白色固体(73克, 58.4%产率)。纯度 (HPLC) 99.0% (UV)。HPLC保留时间: 15.43分钟; Waters XTerra C18, 5微米孔隙大小, 2.1x 50毫米柱; 1.0mL/分钟, 8分钟梯度液; 流动相: 溶剂A: 0.045%甲酸在乙腈中, 溶剂B: 0.1%甲酸在Milli-Q水中。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz): δ 7.34~7.25 (m, 3H), 7.08 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.79 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.10 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.05~3.97 (m, 2H), 3.87~3.84 (m, 1H), 3.70~3.65 (m, 1H), 3.49~3.37 (m, 5H), 3.32~3.21 (m, 3H), 2.36~2.27 (m, 2H), 2.17~2.08 (m, 2H), 2.01~1.95 (m, 4H), 1.87~1.84 (m, 1H), 0.92~0.87 (m, 2H), 0.63~0.59 (m, 2H)。

[0823] 实施例32

[0824] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-((E)-丙-1-烯基)苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(84)的制备

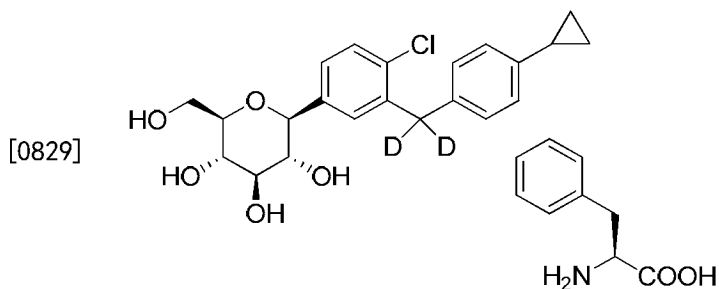


[0826] 此产物通过制备型HPLC-MS, 自83的母液分离。其为反应的主要副产物。HPLC-MS方法: 方法3, 保留时间: 14.5分钟, 纯度99%; MS ES^+ (m/z): 407 $[\text{M}+1]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz): δ 7.34~7.25 (m, 3H), 7.10 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.79 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.34 (d, $J=16.0\text{Hz}$, 1H), 6.22~6.17 (m, 1H), 4.08 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 3.87~3.84 (m, 1H), 3.70~3.65 (m, 1H), 3.46~3.25 (m, 4H), 1.84~1.80 (m, 3H)。

[0827] 实施例33

[0828] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-环丙基苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)四

氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,L-苯丙胺酸复合物(1:1)(85)的制备

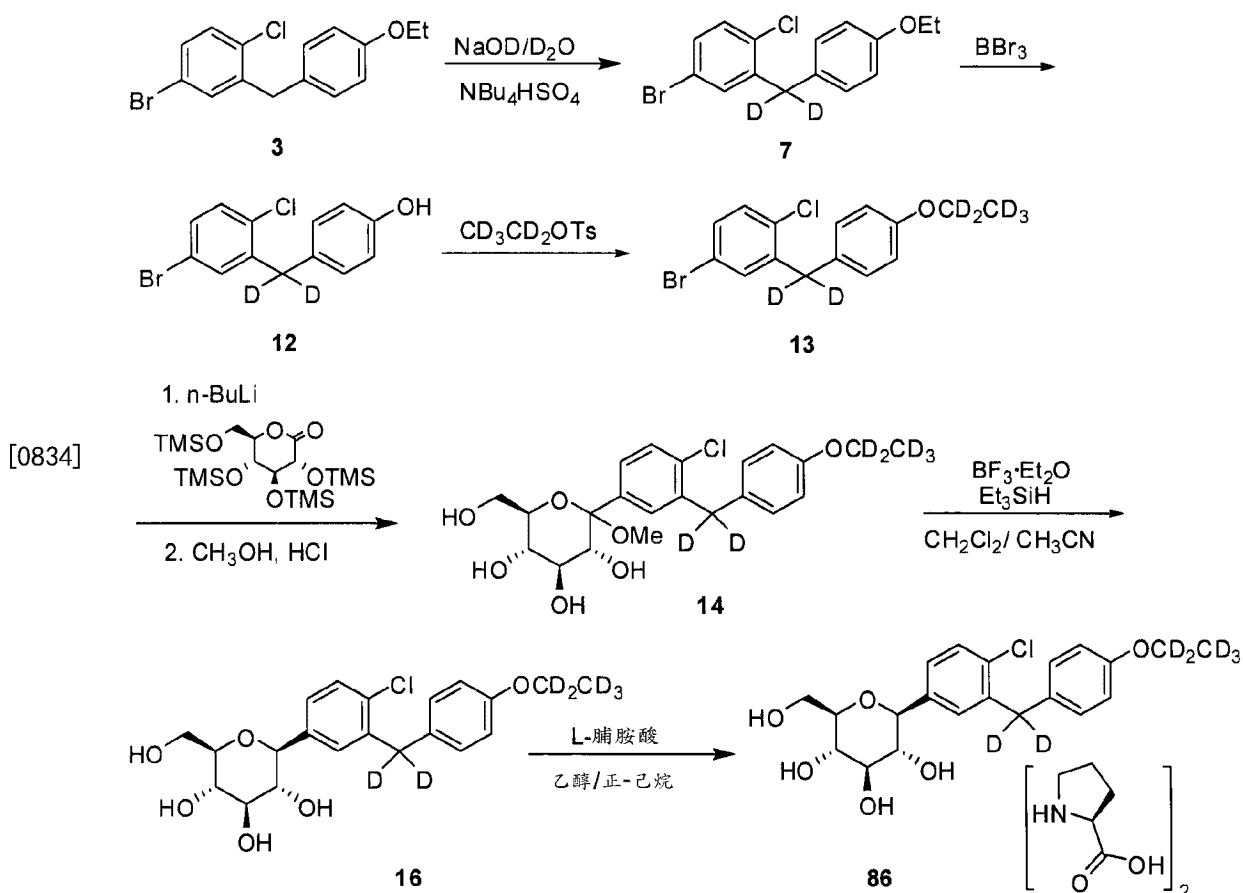


[0830] 将L-苯丙胺酸(0.54克,3.3mmol)与(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-环丙基苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(1.36克,3.1mmol,纯度:92%)
在乙醇与水(20mL,1:1)中的溶液加热至80℃,且变成透明。使反应混合物冷却至25℃,并搅拌24小时。然后过滤反应物,且将滤饼以乙醇与己烷(20mL,1:1)洗涤,并在真空及40℃下干燥,以提供白色固体(3克)。使固体在75℃下溶于乙醇与水(40mL,20:1)中。在其为透明后,伴随着搅拌,使混合物慢慢冷却至25℃,并搅拌16小时。过滤此反应混合物,且将滤饼以预冷却的乙醇/水(20mL,1:1)洗涤,并于真空及45℃下干燥,而得830mg白色固体。¹H-NMR(甲醇-d₄,400MHz):δ7.28-7.37(m,8H),7.07-7.09(m,2H),6.97-6.99(m,2H),4.60(s,1H),4.09-4.11(m,1H),3.87-3.91(m,1H),3.78-3.81(m,1H),3.68-3.72(m,1H),3.36-3.47(m,4H),3.28-3.30(m,2H),2.98-3.04(m,1H),1.83-1.90(m,1H),0.90-0.96(m,2H),0.61-0.66(m,2H);纯度(HPLC):97%(UV)。

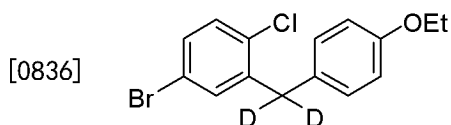
[0831] 实施例34

[0832] 此实施例说明了根据图解28中所提供方法的化合物86的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

[0833] 图解28

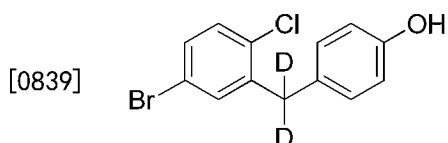


[0835] 4-溴-1-氯-2-((4-乙氧基)甲基-d₂)苯(7)的制备



[0837] 使四颈烧瓶中的氧化氙(50.4克, D, 99.9%)以冰浴冷却, 并将氢化钠(21克, 在矿油中的60%分散液)分次添加至上述物质中, 历经1小时, 同时排出氙化氢。使混合物温热至25℃, 且搅拌10分钟。于氙氧化钠在氧化氙(30%)中的溶液内, 添加己烷(10mL), 并将混合物搅拌, 直到其转变成透明为止。添加己烷(250mL)中的四丁基铵酸式硫酸盐(9.2克, 0.04mol)与4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基苄基)苯(50克, 135mmol)。将烧瓶密封, 并于25℃下搅拌24小时。反应物的颜色转变成黄色悬浮液。将己烷层添加至氙氧化钠(40%, 在氧化氙中)、四丁基铵酸式硫酸盐(9.2克, 0.04mol)及矿油(20克, Sigma-Aldrich)的刚制成氧化氙(50.4克, 99.9%D)溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜。去除水层, 并使用于第二份批料的制备中。将4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基苄基)苯(50克, 135mmol)的第二份批料根据上述程序处理。将合并的有机层以饱和氯化铵水溶液洗涤, 以硫酸钠干燥, 及浓缩, 而得粗产物(144克)。

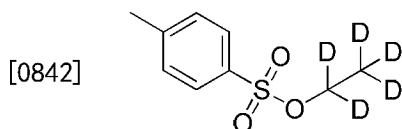
[0838] 4-((5-溴-2-氯苯基)甲基-d₂)酚(12)的制备



[0840] 使4-溴-1-氯-2-((4-乙氧基)甲基-d₂)苯(144克, 306.7mmol, 粗制物)溶于二氯

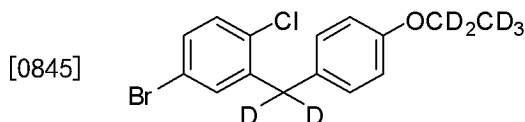
甲烷(500mL)中,并冷却至 -60°C ,然后,将三溴化硼(38mL,402mmol)添加至溶液中。使混合物慢慢温热至 25°C ,且搅拌3小时。将上述混合物倒入冰水中,并以二氯甲烷萃取。将有机层相继以饱和碳酸氢钠水溶液、水及盐水洗涤。接着,使有机层以硫酸钠干燥,及浓缩,而得黄色固体。使固体悬浮于500mL己烷中,且将溶液搅拌1小时。过滤此悬浮液,而得白色固体。使产物再一次悬浮于500mL己烷中,并重复上述步骤,而得纯产物(86克,85%产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (氯仿- d ,400MHz): δ 7.24–7.32(m,3H),7.07–7.09(m,2H),6.79–6.82(m,2H),4.77(s,1H),4.02(s,0.03H);纯度(HPLC)99.7%(UV)。

[0841] 4-甲基苯磺酸乙基- d_5 酯(ethyl- d_5 4-methylbenzenesulfonate)的制备



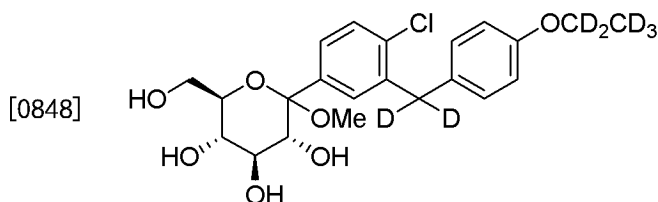
[0843] 将已溶于四氢呋喃(20mL)中的乙醇- d_6 (6克,115mmol,99.5原子%D,Aldrich)慢慢添加至4.6N氢氧化钠的经冷却溶液(75mL)中,并保持在低于 5°C 的温度下。然后,将四氢呋喃(20mL)中的4-甲苯-1-磺酰氯(26.3克,138mmol)慢慢添加至上述溶液中,同时保持温度低于 5°C 。将混合物搅拌1小时。接着,分离反应混合物,且以乙酸乙酯萃取。将合并的有机层以饱和氯化铵与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,及浓缩,而得无色油(18克,~78%产率)。

[0844] 4-溴-1-氯-2-((4-(乙氧基- d_5)苯基)甲基- d_2)苯(13)的制备



[0846] 于 25°C 下,使4-((5-溴-2-氯苯基)甲基- d_2)酚(25克,83.4mmol)、4-甲基苯磺酸乙基- d_5 酯(15克,73mmol)及碳酸钾(30克,219mmol)溶于丙酮(100mL)中,然后回流16小时。在减压下蒸发挥发性物质。添加氯化铵,并以乙酸乙酯萃取混合物。将合并的有机层以氯化铵与盐水洗涤,以硫酸钠干燥,接着浓缩,获得残留物。使残留物通过柱层析纯化,而得白色固体(22克,92.8%产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (氯仿- d ,400MHz): δ 7.24–7.29(m,3H),7.10–7.13(m,2H),6.85–6.87(m,2H)。

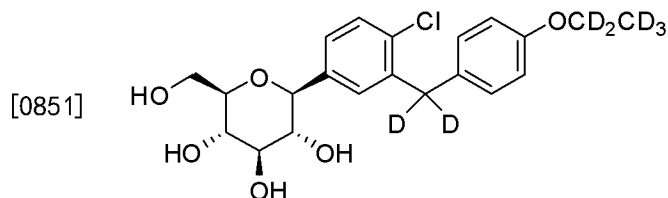
[0847] (3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(乙氧基- d_5)苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(14)的制备



[0849] 于5L的4颈烧瓶中,装填4-溴-1-氯-2-((4-(乙氧基- d_5)苯基)甲基- d_2)苯(22.6克,0.068mmol)、无水甲苯(80mL)及四氢呋喃(40mL)。在氩气下搅拌10分钟及冷却至 -65°C 后,滴加正丁基锂(35.4mL,2.5M),且保持反应温度,以致不超过 -60°C 。在添加完成后,将反应物于 -60°C 至 -65°C 下再搅拌1小时。将(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(34.9克,0.074mmol)在无水甲苯(120mL)中的冷(-65°C)溶液转移至上述反应溶液。在添加完成后,将反应物于 -60°C 至 -65°C 下再搅拌2小时,接着,通过添加甲烷磺酸(13.2mL)在甲醇(265mL)中的溶液使反应淬灭。在淬灭期间,保

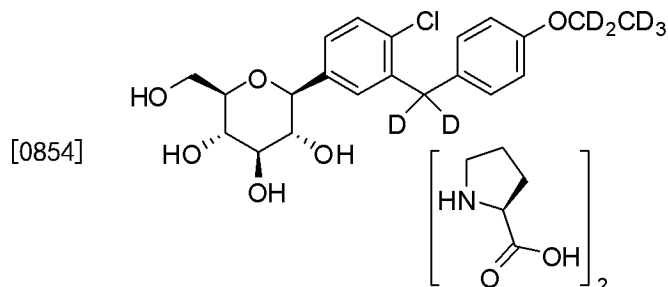
持温度,以致不超过 -30°C 。于添加完成后,将反应物再搅拌24小时。以饱和碳酸钠水溶液使反应物中和至 $\text{pH } 8.0$ 。以乙酸乙酯($3 \times 500\text{mL}$)萃取水层,并将合并的有机层以盐水($2 \times 500\text{mL}$)洗涤,且以无水硫酸钠干燥。使试样在减压下浓缩,以提供标题化合物,为褐色油。将此粗产物使用于下一步骤,无需纯化。HPLC-MS方法:方法2,保留时间2.99分钟,纯度:80%;MS $\text{ES}^{-}(\text{m/z})$:490 ($\text{M}+45$) $^{-}$ 。

[0850] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(乙氧基- d_5)苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(16)的制备



[0852] 于上述粗产物(30.3克,68.1mmol)在二氯甲烷/乙腈(500mL,1:1)中的溶液内,在 -40°C 及氩气下,添加三乙基硅烷(43.5mL,272.4mmol),接着添加三氟化硼乙醚化物(25.9mL,204.3mmol)。在低于 -15°C 搅拌2小时后,通过添加饱和碳酸钠使反应淬灭至 $\text{pH } 7.5$ 。蒸发反应混合物,并使残留物溶于乙酸乙酯(400mL)与水(400mL)中。将有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,及在减压下浓缩,以提供黄色固体(24克)。将此粗产物用于下一步骤,无需纯化。HPLC-MS方法:方法2,保留时间2.86分钟,纯度:70%;MS $\text{ES}^{-}(\text{m/z})$:460 ($\text{M}+45$) $^{-}$ 。

[0853] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(乙氧基- d_5)苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,双(L-脯氨酸)复合物(86)的制备



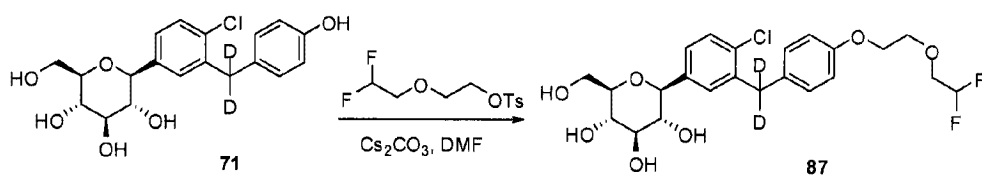
[0855] 将L-脯氨酸(13.3克,106mmol)与上述粗产物(24克)在乙醇与水(232mL,20:1)中的溶液加热至 80°C 。30分钟后,添加己烷(232mL)。在添加完成后,使反应混合物冷却至 25°C ,并搅拌3小时。然后,将其过滤,且将滤饼以乙醇与己烷(100mL,20:1)洗涤,并于真空及 40°C 下干燥,以提供白色固体(18克)。使固体在 75°C 下溶于乙醇与水(60mL,20:1)中。在溶液变成透明后,添加己烷(60mL)。伴随着搅拌,使混合物慢慢冷却至 25°C ,且搅拌16小时。过滤反应混合物。将滤饼以预冷却的乙醇/水(95%,10mL)洗涤,并在真空及 45°C 下干燥,而得15克白色固体。HPLC-MS方法:方法2,保留时间2.86分钟,纯度:95%。 $^1\text{H-NMR}$ (甲醇- d_4 ,400MHz): δ 7.30-7.37(m,3H),7.10-7.12(d, $J=8.0\text{Hz}$,2H),6.80-6.82(d, $J=8.0\text{Hz}$,2H),4.09-4.11(m,1H),3.97-4.0(m,2H),3.87-3.91(m,1H),3.71-3.72(m,1H),3.22-3.47(m,9H),2.30-2.35(m,2H),2.11-2.16(m,2H),1.98-2.03(m,4H);MS $\text{ES}^{-}(\text{m/z})$:460 ($\text{M}+45$) $^{-}$ 。

[0856] 实施例35

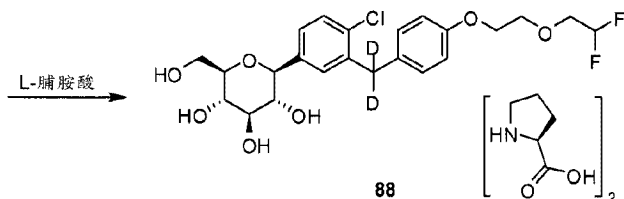
[0857] 此实施例说明了根据图解29中所提供方法的化合物87与88的制备。一般方法可应

用于本发明的其它化合物。

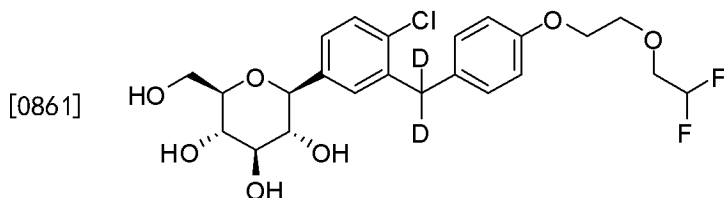
[0858] 图解29



[0859]

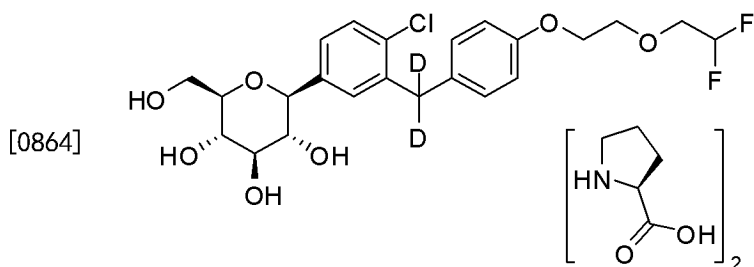


[0860] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(2-(2,2-二氟乙氧基)乙氧基)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(87)的制备



[0862] 于(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-羟苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(100mg,0.3mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)与碳酸铯(211mg,0.7mmol)中的搅拌悬浮液内,添加4-甲基苯磺酸2-(2,2-二氟乙氧基)乙酯(900mg,0.3mmol)。将混合物于80℃下搅拌2小时。将溶液以水稀释,并以乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层以盐水洗涤,然后以硫酸钠干燥,及浓缩。使残留物通过制备型HPLC-MS纯化,而得60mg白色固体(47%产率)。HPLC-MS方法:方法2,保留时间2.61分钟,纯度:95%。¹H-NMR(甲醇-d₄,400MHz): δ 7.24-7.34(m,3H),7.09-7.11(d,J=8.8Hz,2H),6.76-6.80(d,J=8.8Hz,2H),5.80-6.10(m,1H),4.05-4.09(m,3H),3.85-3.87(m,3H),3.65-3.78(m,3H),3.36-3.46(m,3H),3.25-3.27(1H,m);MS ES⁻(m/z):535(M+45)⁻。

[0863] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(2-(2,2-二氟乙氧基)乙氧基)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,双(L-脯氨酸)复合物(88)的制备



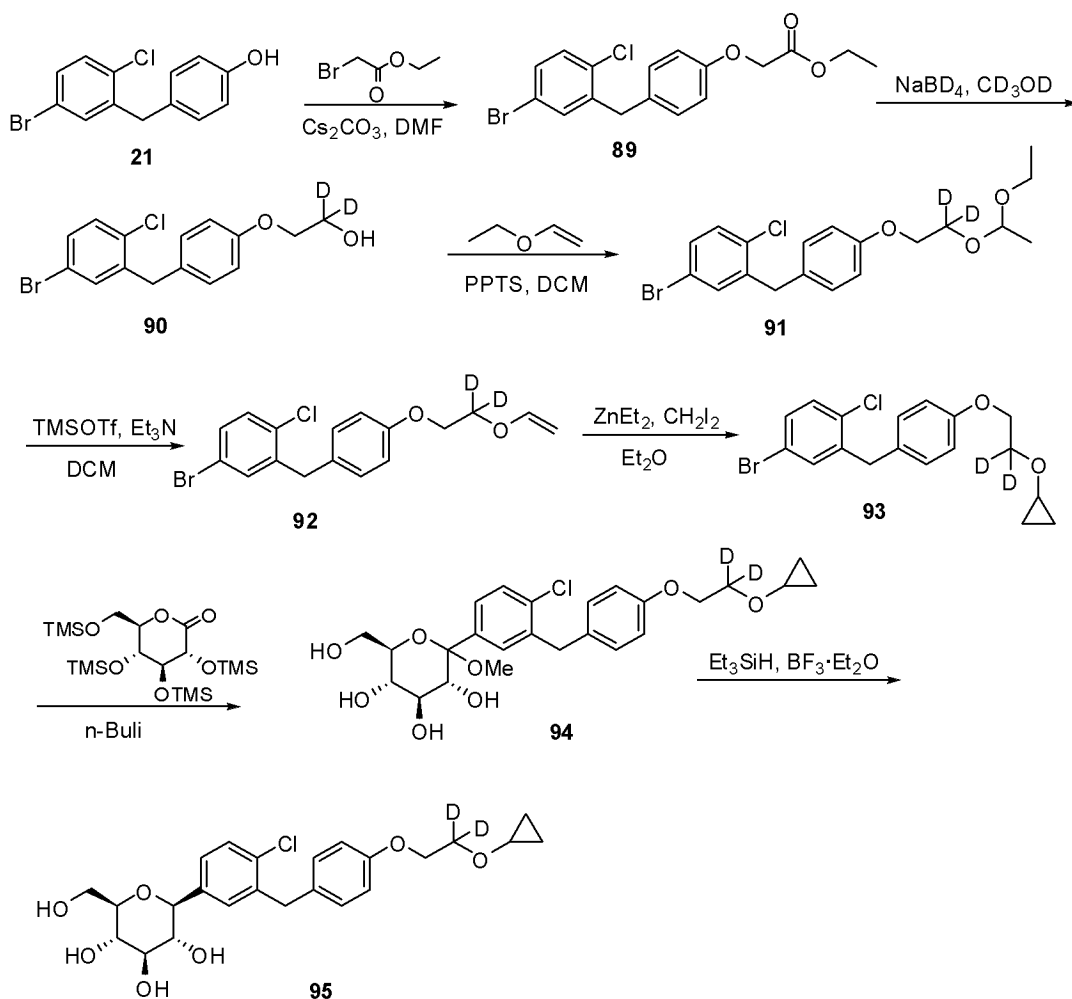
[0865] 将L-脯氨酸(15.6克,135mmol)与(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(2-(2,2-二氟乙氧基)乙氧基)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(35克,68mmol)在乙醇与水(200mL,20:1)中的溶液加热至80℃。30分钟后,添加己烷(200mL)。在添加完成后,使反应混合物冷却至25℃,并搅拌3小时。过滤反应物。将滤饼以乙醇与己烷(200mL,20:1)洗涤,且于真空及40℃下干燥,以提供白色固体(39克)。使试样在75℃下溶于

乙醇与水(200mL, 20:1)中。在溶液变成透明后,添加己烷(200mL)。伴随着搅拌,使混合物慢慢冷却至25℃,并搅拌16小时。过滤反应混合物,且将滤饼以预冷却的乙醇/水(20mL, 95%)洗涤,并于真空及45℃下干燥,而得20克白色固体。¹H-NMR(甲醇-d₄, 400MHz): δ7.28-7.37(m, 3H), 7.13-7.15(m, 2H), 6.85-6.87(m, 2H), 5.82-6.11(tt, J=4.0Hz, J=55.6Hz, 1H), 4.10-4.12(m, 3H), 3.97-4.00(m, 2H), 3.89-3.91(m, 3H), 3.68-3.82(m, 3H), 3.37-3.47(m, 5H), 3.21-3.31(m, 3H), 2.27-2.36(m, 2H), 2.09-2.18(m, 2H), 1.96-2.03(m, 4H)。HPLC-MS方法:方法2,保留时间2.61分钟,纯度:97%;MS ES⁻(m/z):535(M+45)⁻。

[0866] 实施例36

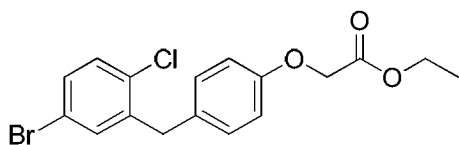
[0867] 此实施例说明了根据图解30中所提供方法的化合物95的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

[0868] 图解30



[0870] 2-(4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)乙酸乙酯(89)的制备

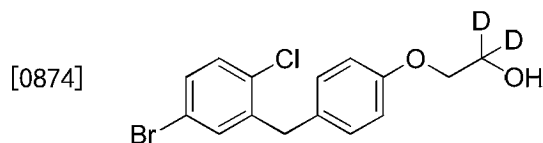
[0871]



[0872] 于4-(5-溴-2-氯苄基)酚(5.0克, 16.8mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)与碳酸铯(11.0克, 33.6mmol)中的搅拌悬浮液内,添加2-溴乙酸乙酯(2.8mL, 25.2mmol)。将混合物在80℃下搅拌过夜。以水稀释溶液,并以乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层以盐水洗涤,然

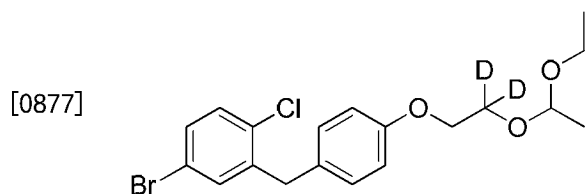
后以硫酸钠干燥,及在减压下浓缩。使残留物通过柱层析纯化,而得5.0克白色固体(78%产率)。

[0873] 2-(4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)乙-1,1-d₂-醇(90)的制备



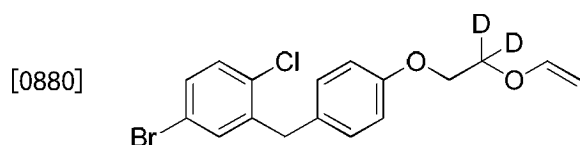
[0875] 于65℃下,将甲醇-d₄(0.3mL,6.5mmol,Aldrich,99.8原子%D)慢慢添加至2-(4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)乙酸乙酯(1.0克,2.6mmol)与硼氢化钠-d₄(0.3克,6.5mmol,Isotec,98原子%D)在四氢呋喃(20mL)中的溶液内。将溶液于65℃下搅拌1.5小时,然后以饱和氯化铵溶液使混合物淬灭。以乙酸乙酯萃取水层。合并有机相,并以盐水洗涤,然后以硫酸钠干燥。在去除挥发性物质后,获得0.8克无色油(89%产率)。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):δ7.27-7.32(m,3H),7.12-7.14(d,J=8.4Hz,2H),6.89-6.91(d,J=8.4Hz,2H),4.09(s,2H),4.02(s,2H)。

[0876] 4-溴-1-氯-2-(4-(2-(1-乙氧基乙氧基)乙氧基-2,2-d₂)-苄基)苯(91)的制备



[0878] 将乙基乙烯基醚(1.1mL,11.6mmol)与对-甲苯磺酸吡啶鎓(23.3mg,0.1mmol)添加至2-(4-(5-溴-2-氯苄基)-苯氧基)乙-1,1-d₂-醇(0.8克,2.3mmol)在无水二氯甲烷(23mL)中的溶液内,并将混合物于室温下搅拌2.5小时。添加固态碳酸氢钠(6克),并搅拌30分钟。滤出不溶性物质,且使滤液以硫酸钠干燥,及浓缩。使残留物通过制备型TLC纯化,而得0.8克无色油(84%产率)。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):δ7.27-7.32(m,3H),7.12-7.14(d,J=8.4Hz,2H),6.89-6.91(d,J=8.4Hz,2H),4.82-4.87(q,J=5.2Hz,1H),4.09(s,2H),4.02(s,2H),3.68-3.76(m,1H),3.50-3.58(m,1H),1.37-1.38(d,J=5.2Hz,3H),1.22-1.26(t,J=7.2Hz,3H)。

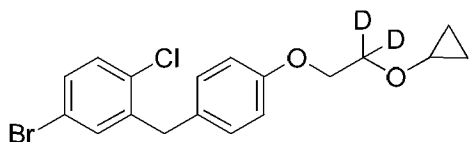
[0879] 4-溴-1-氯-2-(4-(2-(乙烯基氧基)乙氧基-2,2-d₂)-苄基)苯(92)的制备



[0881] 于4-溴-1-氯-2-(4-(2-(1-乙氧基乙氧基)乙氧基-2,2-d₂)-苄基)苯(360mg,2.5mmol)在无水二氯甲烷(10mL)中的溶液内,在0℃及氮气下,添加刚蒸馏的三乙胺(0.14mL,1.0mmol),接着为三氟甲烷磺酸三甲基硅烷基酯(0.2mL,1.0mmol),历经5分钟。1小时后,添加1.0M氢氧化钠(1.4mL),接着为乙酸乙酯(10mL)。分离有机层,然后以硫酸钠干燥,及浓缩,而得油状物。使残留物通过制备型TLC纯化,而得0.3克无色油(83%产率)。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):δ7.27-7.32(m,3H),7.12-7.14(d,J=8.4Hz,2H),6.89-6.91(d,J=8.4Hz,2H),6.50-6.60(m,1H),4.20-6.30(m,1H),4.08-4.09(m,1H),4.09(s,2H),4.02(s,2H)。

[0882] 4-溴-1-氯-2-(4-(2-环丙氧基(乙氧基-2,2-d₂))-苄基)苯(93)的制备

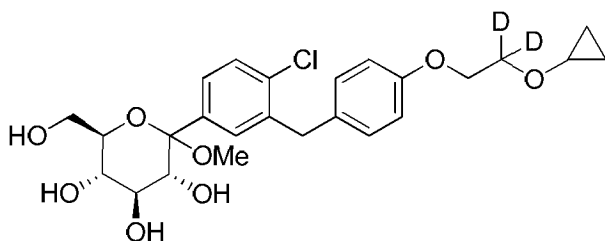
[0883]



[0884] 将二乙锌(2.5mL, 1N, 在己烷中, 2.5mmol)添加至乙氧基乙烷(10mL)中, 并冷却至0℃。将二碘甲烷(1.2mL, 2.5mmol)滴加至上述溶液中。将混合物在0℃下搅拌30分钟, 然后滴加4-溴-1-氯-2-(4-(2-(乙烯基氧基)乙氧基-2,2-d₂))-苄基)苯(370mg, 1.0mmol)在乙氧基乙烷(5mL)中的溶液。接着, 使混合物慢慢温热至25℃, 并搅拌过夜。然后, 以饱和氯化铵溶液使混合物淬灭, 且使有机层通过制备型TLC纯化, 而得0.1克无色油(33%产率)。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ7.27-7.32 (m, 3H), 7.12-7.14 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.89-6.91 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.30-3.50 (m, 1H), 0.63-0.65 (m, 2H), 0.51-0.52 (m, 1H)。

[0885] (3R, 4S, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基(乙氧基-2,2-d₂)))苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(94)的制备

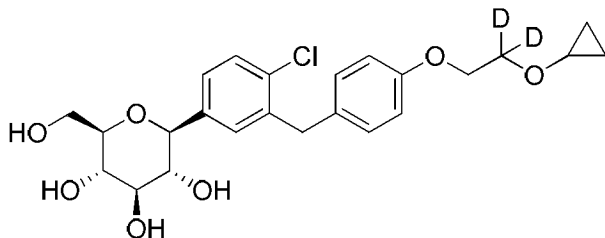
[0886]



[0887] 于4-溴-1-氯-2-(4-(2-环丙氧基(乙氧基-2,2-d₂)))苄基)苯(100mg, 0.26mmol)在无水甲苯/四氢呋喃(3mL, v/v=2:1)中的冷(-65℃)溶液内, 滴加正丁基锂(2.5M, 在己烷中, 0.13mL), 并将淡黄色混合物在-65℃下搅拌30分钟。将混合物转移至(3R, 4S, 5R, 6R)-3,4,5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(158mg, 0.34mmol)在甲苯(2mL)中的冷(-65℃)溶液。将混合物于-65℃下搅拌2小时。以甲醇(0.5mL)中的甲烷磺酸(0.03mL, 0.55mmol)使反应淬灭, 且使混合物温热至20℃, 并搅拌过夜。然后, 以饱和碳酸氢钠进一步使反应淬灭。分离有机相, 及以乙酸乙酯萃取水相。合并有机相, 并以饱和碳酸氢钠、水及盐水洗涤, 然后以硫酸钠干燥。在去除挥发性物质后, 获得150mg粗制固体产物。

[0888] (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基(乙氧基-2,2-d₂)))苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(95)的制备

[0889]



[0890] 向得自前一步骤的粗产物(150mg, ~0.26mmol)在1:1无水乙腈/二氯甲烷(2mL)中的冷(-15℃)溶液内, 添加三乙基硅烷(0.16mL, 1.0mmol)。滴加三氟化硼乙醚化物(0.12mL, 0.91mmol), 并在添加完成后, 将混合物于-10℃下搅拌4小时。以饱和碳酸氢钠水溶液使反

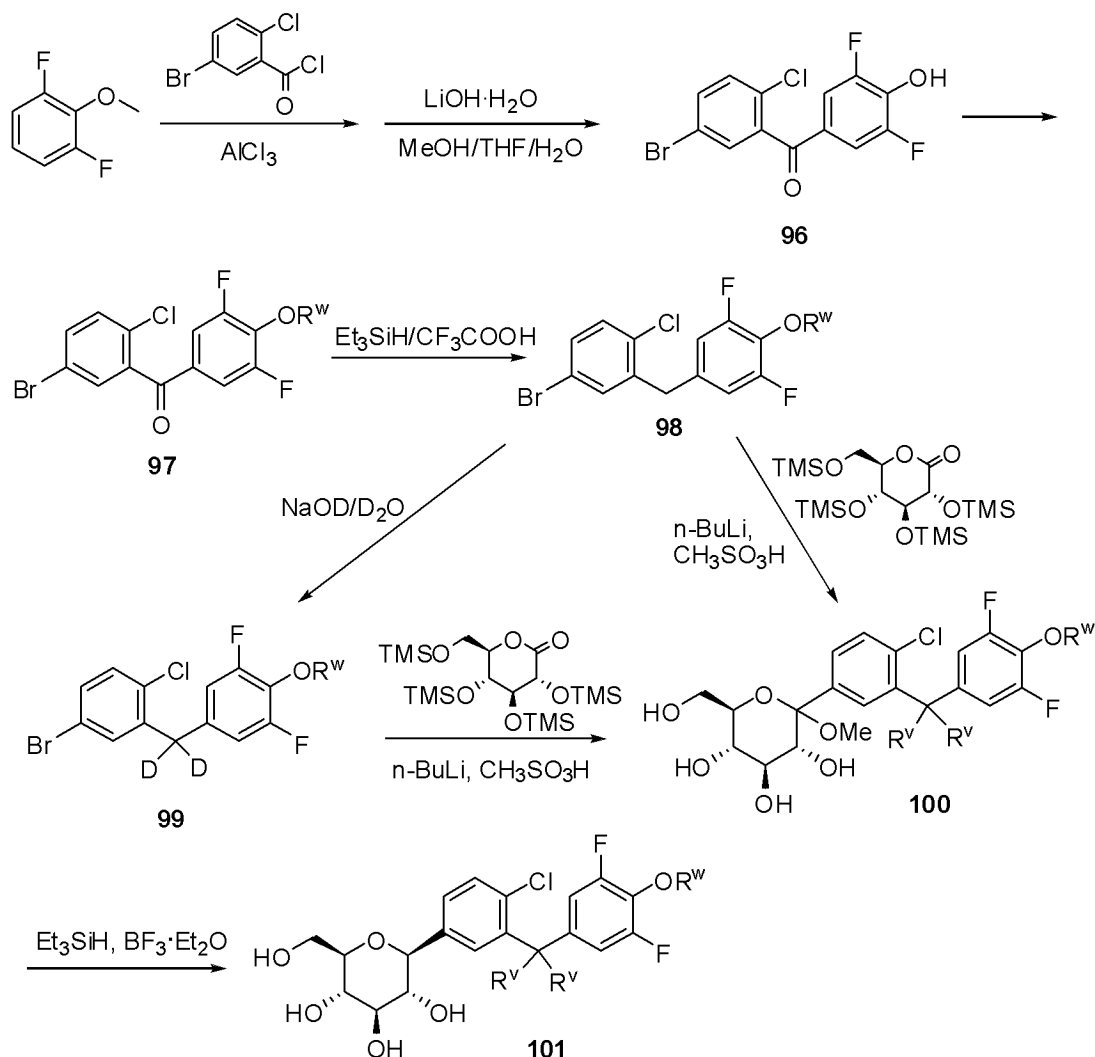
应淬灭。在减压下去除挥发性物质,且将残留物以乙酸乙酯萃取,并以水,接着以盐水洗涤,然后以硫酸钠干燥。过滤产物,浓缩成固体,及通过制备型HPLC-MS纯化(HPLC-MS方法:方法2,保留时间3.0分钟),而得20mg纯产物(纯度:95%)。¹H-NMR(甲醇-d₄,400MHz): δ 7.24-7.34(m,3H),7.11-7.13(d,J=8.4Hz,2H),6.84-6.86(d,J=8.4Hz,2H),4.04-4.11(m,4H),3.80-3.85(m,1H),3.62-3.70(m,1H),3.31-3.43(m,6H),0.50-0.58(m,4H);MS ES⁻(m/z):511(M+45)⁻。

[0891] 实施例37

[0892] 此实施例说明了根据图解31中所提供方法的化合物101a的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。在此实施例中,R^v为H,且R^w为CD₃。

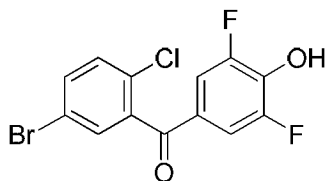
[0893] 图解31

[0894]



[0895] (5-溴-2-氯苯基)(3,5-二氟-4-羟苯基)-甲酮(96)的制备

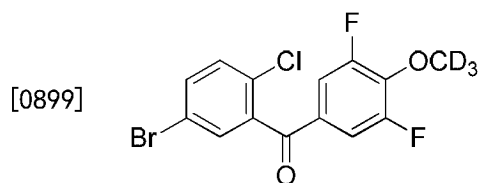
[0896]



[0897] 于5-溴-2-氯苯甲酸(3.2克,13.5mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液内,添加草酰

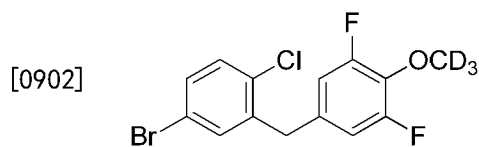
氯 (1.7mL, 27.1mmol)。然后滴加N,N-二甲基甲酰胺 (50μL)。在激烈气体释出停止后,将混合物于25℃下搅拌过夜,接着在减压下去除挥发性物质。使残留物溶于二氯甲烷 (20mL) 中,并冷却至0℃。分次添加三氯化铝 (2.7克, 20.4mmol), 且将混合物搅拌10分钟。然后添加1,3-二氟-2-甲氧基苯 (2.0克, 13.8mmol), 并将混合物在0℃下搅拌2小时。接着,使反应物温热至25℃过夜。以冰水 (30mL) 使反应淬灭, 及以二氯甲烷 (2x20mL) 萃取。将合并的有机层以氢氧化钠 (2M)、水、盐酸 (10%) 及盐水洗涤, 然后以硫酸钠干燥。在减压下去除二氯甲烷的后, 获得粗产物。使试样溶于四氢呋喃/甲醇/水 (30mL, v/v/v=2:3:1) 中, 并添加氢氧化锂单水合物 (700mg)。将混合物在25℃下搅拌1小时。于减压下去除溶剂。以乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取水层, 且将萃液以盐水洗涤, 以硫酸钠干燥, 及在减压下浓缩成粗产物。使残留物通过硅胶柱层析纯化, 而得1.46克白色固体 (30%产率, 纯度: 95%)。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ7.59-7.62 (m, 1H), 7.49-7.50 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 3H); HPLC-MS方法: 方法2, 保留时间3.81分钟; MS ES⁻ (m/z): 345 (M-1)⁻。

[0898] (5-溴-2-氯苯基) (3,5-二氟-4-(甲氧基-d₃) 苯基)-甲酮 (97a) 的制备



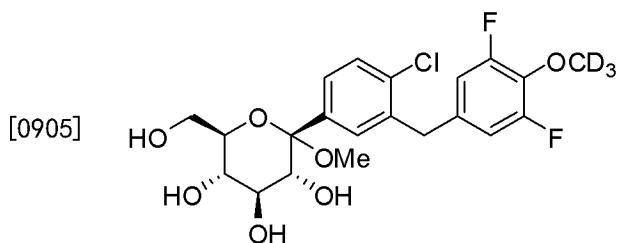
[0900] 于 (5-溴-2-氯苯基) (3,5-二氟-4-羟苯基) 甲酮 (500mg, 1.4mmol) 在丙酮 (5mL) 中的溶液内, 添加4-甲基苯磺酸甲基-d₃酯 (314mg, 1.5mmol) 与碳酸钾 (580mg, 4.1mmol), 并将混合物在25℃下搅拌过夜。在减压下去除溶剂, 并使残留物溶于N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中, 且加热至70℃。2小时后, 添加水 (10mL) 与乙酸乙酯 (20mL)。分离乙酸乙酯层, 并以乙酸乙酯 (2x 20mL) 萃取水层。将合并的有机层以盐水洗涤, 及浓缩, 而得1.3克粗产物, 将其使用于下一步骤, 无需进一步纯化。

[0901] 5-(5-溴-2-氯苯基)-1,3-二氟-2-(甲氧基-d₃) 苯 (98a) 的制备



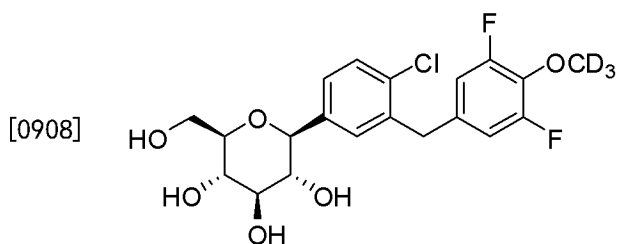
[0903] 于 (5-溴-2-氯苯基) (3,5-二氟-4-(甲氧基-d₃) 苯基)-甲酮 (1.3克, 3.5mmol) 在三氟乙酸 (10mL) 中的溶液内, 添加三乙基硅烷 (1.3mL, 8.1mmol), 并将混合物在25℃下搅拌10分钟。添加三氟甲烷磺酸 (50μL, 催化剂), 且反应物短暂地起泡。将混合物于25℃下搅拌过夜, 并在减压下去除挥发性物质。使残留物溶于乙酸乙酯 (20mL) 中, 以饱和碳酸钠, 然后以盐水洗涤, 以硫酸钠干燥, 及浓缩, 而得粗产物。使粗产物通过急骤柱层析法纯化, 获得669mg产物。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ7.27-7.37 (m, 3H), 6.70-6.75 (m, 2H), 3.95 (s, 2H)。

[0904] (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(3,5-二氟-4-(甲氧基-d₃) 苄基) 苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (100a) 的制备



[0906] 于5-(5-溴-2-氯苄基)-1,3-二氟-2-(甲氧基-d₃)苯(200mg, 0.57mmol)在无水甲苯/四氢呋喃(3mL, v/v=1:2)中的冷(-65℃)溶液内,滴加正丁基锂(2.5M,在己烷中, 0.3mL, 0.8mmol),并将橘色溶液搅拌30分钟。将混合物转移至(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(373mg, 0.8mmol)在甲苯(3mL)中的冷(-65℃)溶液。将混合物在-65℃下搅拌2小时,并以甲醇(1.6mL)中的甲烷磺酸(80μL)使反应淬灭。使混合物温热至20℃,且搅拌过夜。以饱和碳酸氢钠使反应淬灭,分离有机层,并以乙酸乙酯(2x20mL)萃取水层。将合并的有机层以饱和碳酸氢钠、水及盐水洗涤,然后以硫酸钠干燥,在去除挥发性物质后,获得粗制固体(200mg)。HPLC-MS方法:方法2,保留时间2.97分钟,纯度:40%;MS ES⁻(m/z):508(M+45)⁻。

[0907] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(3,5-二氟-4-(甲氧基-d₃)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(101a)的制备

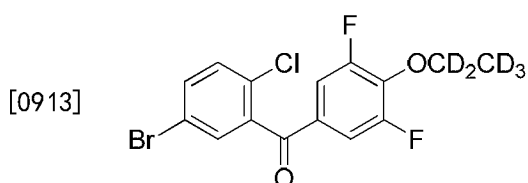


[0909] 于(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(3,5-二氟-4-(甲氧基-d₃)苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(200mg, ~0.4mmol, 得自前一步骤的粗产物)在乙腈/二氯甲烷(4mL, v/v=1:1)中的冷(-78℃)溶液内,添加三乙基硅烷(0.3mL, 1.6mmol),接着添加三氟化硼乙醚化物(0.2mL, 1.2mmol)。在添加期间,使温度保持在-60℃与-40℃的间。使搅拌溶液慢慢温热至25℃,历经1小时。以饱和碳酸氢钠水溶液(1mL)使反应淬灭。在减压下去除挥发性物质,且将残留物以乙酸乙酯(2x20mL)萃取,以水与盐水洗涤,以硫酸钠干燥,过滤,及浓缩成固体。然后,使固体通过制备型HPLC-MS纯化(HPLC-MS方法:方法2,保留时间2.80分钟),获得4mg纯产物(纯度:95%)。¹H-NMR(甲醇-d₄, 400MHz):δ7.33-7.41(m, 3H), 6.78-6.84(m, 2H), 4.03-4.16(m, 3H), 3.88-3.91(m, 1H), 3.70-3.74(m, 1H), 3.42-3.51(m, 3H), 3.29-3.33(1H, m);MS ES⁻(m/z):478(M+45)⁻。

[0910] 实施例38

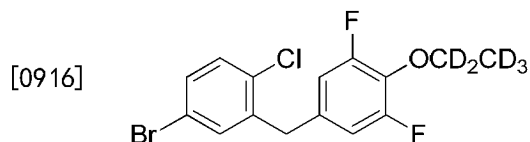
[0911] 此实施例说明了根据图解31中所提供方法的化合物101b的制备。在此实施例中, R_v为H, 且R_w为CD₂CD₃。

[0912] (5-溴-2-氯苄基)(3,5-二氟-4-(乙氧基-d₅)-苯基)甲酮(97b)的制备



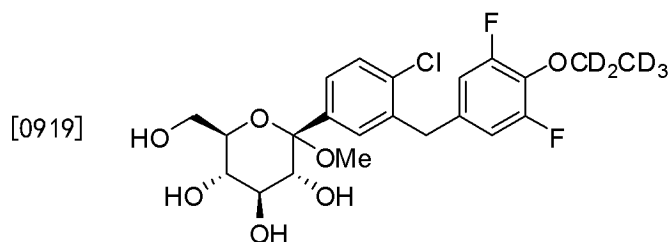
[0914] 于(5-溴-2-氯苄基)(3,5-二氟-4-羟苯基)甲酮(300mg,0.9mmol)在丙酮(5mL)中的溶液内,添加4-甲基苯磺酸乙基-d₅酯(184mg,0.9mmol)与碳酸钾(348mg,2.5mmol),并将混合物加热至70℃过夜。在减压下去除挥发性物质,并使残留物溶于乙酸乙酯(15mL)中。将有机层以盐水洗涤,及浓缩,而得385mg粗产物,将其使用于下一步骤,无需进一步纯化。

[0915] 5-(5-溴-2-氯苄基)-2-(乙氧基-d₅)-1,3-二氟苯(98b)的制备



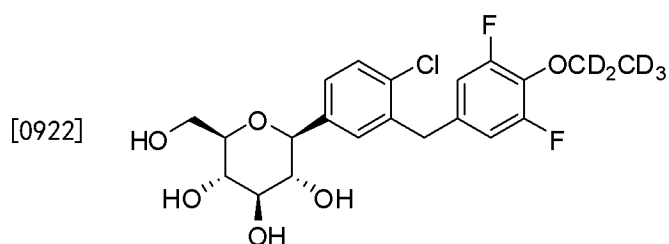
[0917] 于(5-溴-2-氯苄基)(3,5-二氟-4-(乙氧基-d₅)苯基)-甲酮(385mg,1.0mmol)在三氟乙酸(3mL)中的溶液内,添加三乙基硅烷(0.3mL,2.0mmol),并将混合物在25℃下搅拌10分钟。添加三氟甲烷磺酸(50μL,催化剂),且反应物短暂地起泡。将混合物于25℃下搅拌过夜。在减压下去除挥发性物质,并使残留物溶于乙酸乙酯(20mL)中。将乙酸乙酯层以饱和碳酸钠与盐水洗涤,以硫酸钠干燥,及浓缩,而得粗产物。235mg纯产物通过硅胶柱层析获得,为无色油(74%,两步骤产率)。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):δ7.27-7.37(m,3H),6.70-6.75(m,2H),3.95(s,2H)。

[0918] (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(3,5-二氟-4-(乙氧基-d₅)-苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(100b)的制备



[0920] 于5-(5-溴-2-氯苄基)-2-(乙氧基-d₅)-1,3-二氟苯(230mg,0.6mmol)在无水甲苯/四氢呋喃(3mL,v/v=1:2)中的冷(-65℃)溶液内,滴加正丁基锂(2.5M,在己烷中,0.3mL,0.8mmol),并将橘色溶液搅拌30分钟。将混合物转移至(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(353mg,0.8mmol)在甲苯(3mL)中的冷(-65℃)溶液。将混合物于-65℃下搅拌2小时。以甲醇(1.6mL)中的甲烷磺酸(80μL)使反应淬灭,并使混合物温热至20℃,且搅拌过夜。以饱和碳酸氢钠使反应淬灭。分离有机层,并以乙酸乙酯(2x20mL)萃取水层。合并有机相,且以饱和碳酸氢钠、水及盐水洗涤,然后以硫酸钠干燥。在去除挥发性物质后,获得393mg粗制固体产物。HPLC-MS方法:方法1,保留时间1.83分钟,纯度:60%;MS ES⁻(m/z):524(M+45)⁻。

[0921] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(3,5-二氟-4-(乙氧基-d₅)-苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(101b)的制备

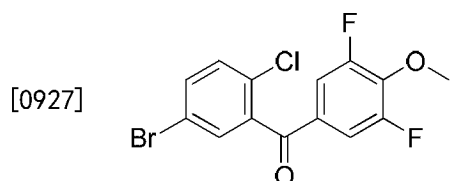


[0923] 于 (2S,3R,4S,5S,6R) -2-(4-氯-3-(3,5-二氟-4-(乙氧基-d₅) 苄基) 苯基) -6-(羟甲基) -2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (393mg, ~0.8mmol, 得自前一步骤的粗产物) 在乙腈/二氯甲烷 (4mL, v/v=1:1) 中的冷 (-78℃) 溶液内, 添加三乙基硅烷 (0.5mL, 3.1mmol), 接着添加三氟化硼乙醚化物 (0.3mL, 8.1mmol)。于添加期间, 使温度保持在 -60℃ 与 -40℃ 的间。使搅拌溶液慢慢温热至 25℃, 历经 1 小时。以饱和碳酸氢钠水溶液使反应淬灭。在减压下去除挥发性物质, 且将残留物以乙酸乙酯 (2x20mL) 萃取, 以水, 然后以盐水洗涤, 以硫酸钠干燥, 过滤, 及浓缩成固体。使固体通过制备型 HPLC-MS 纯化 (HPLC-MS 方法: 方法 2, 保留时间 3.05 分钟, 纯度: 95%), 而得 85mg 纯产物 (64% 产率)。¹H-NMR (甲醇-d₄, 400MHz): δ 7.33-7.41 (m, 3H), 6.78-6.84 (m, 2H), 4.03-4.16 (m, 3H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.70-3.74 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.29-3.33 (m, 1H); MS ES⁻ (m/z): 494 (M+45)⁻。

[0924] 实施例 39

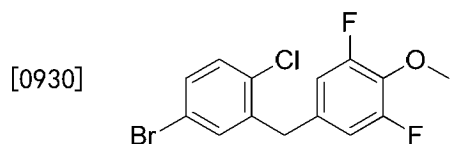
[0925] 此实施例说明了根据图解 31 中所提供方法的化合物 101c 的制备。在此实施例中, R_v 为 D, 且 R_w 为 CH₃。

[0926] (5-溴-2-氯苄基) (3,5-二氟-4-甲氧基) -甲酮 (97c) 的制备



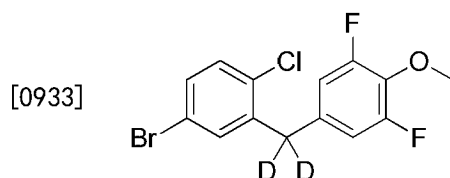
[0928] 于 (5-溴-2-氯苄基) (3,5-二氟-4-羟苄基) 甲酮 (600mg, 1.7mmol) 在丙酮 (5mL) 中的溶液内, 添加碘甲烷 (50μL, 2.6mmol) 与碳酸钾 (470mg, 3.4mmol), 并将混合物在 25℃ 下搅拌过夜。在减压下去除挥发性物质后, 使残留物溶于乙酸乙酯 (30mL) 中, 以盐水洗涤, 及浓缩, 而得 629mg 粗产物, 将其使用于下一步骤, 无需进一步纯化。

[0929] 5-(5-溴-2-氯苄基) -1,3-二氟-2-甲氧基苯 (98c) 的制备



[0931] 于 (5-溴-2-氯苄基) (3,5-二氟-4-甲氧基-苄基) 甲酮 (629mg, 1.7mmol) 在三氟乙酸 (6mL) 中的溶液内, 添加三乙基硅烷 (1.1mL, 6.9mmol), 并将混合物在 25℃ 下搅拌 10 分钟。添加三氟甲烷-磺酸 (50μL), 且反应物短暂地起泡。将混合物于 25℃ 下搅拌过夜, 然后在减压下去除挥发性物质。使残留物溶于乙酸乙酯 (20mL) 中, 并以饱和碳酸钠与盐水洗涤, 以硫酸钠干燥, 及浓缩, 而得粗产物。573mg 纯产物通过柱层析获得 (94.8% 产率)。

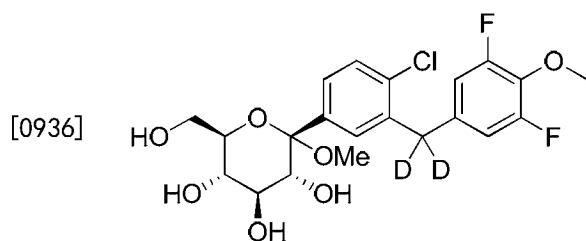
[0932] 5-((5-溴-2-氯苄基) 甲基-d₂) -1,3-二氟-2-甲氧基苯 (99c) 的制备



[0934] 于氘氧化钠 (123mg, 40%, 在氧化氘中) 与氧化氘 (41mg) 的溶液中, 添加矿油 (100mg), 接着添加四丁基铵氢硫酸盐 (20mg)。将己烷中的 5-(5-溴-2-氯苄基) -1,3-二氟-2-甲氧基苯 (1mL) 添加至上述溶液中, 并将混合物于 25℃ 下搅拌过夜。得自¹H-NMR, D 比例为

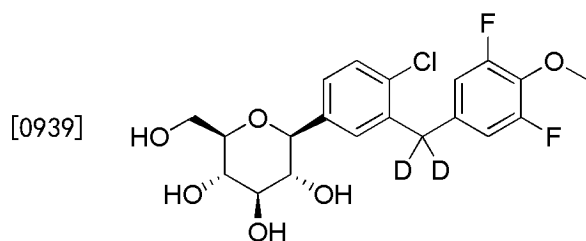
95%。将己烷层以氯化铵(水溶液)洗涤,及在减压下浓缩。71mg纯产物通过柱层析获得(70%产率)。

[0935] (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-((3,5-二氟-4-甲氧苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(100c)的制备



[0937] 于5-((5-溴-2-氯苯基)甲基-d₂)-1,3-二氟-2-甲氧基苯(71mg,0.2mmol)在无水甲苯/四氢呋喃(1.5mL,v/v=1:2)中的冷(-65℃)溶液内,滴加正丁基锂(2.5M,在己烷中,0.1mL,0.3mmol),并将淡黄色溶液搅拌30分钟。将混合物转移至(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(113mg,0.3mmol)在甲苯(1.5mL)中的冷(-65℃)溶液。将混合物在-65℃下搅拌2小时。以甲醇(0.5mL)中的甲烷磺酸(27μL)使反应淬灭,且使混合物温热至20℃,并搅拌过夜。以饱和碳酸氢钠(2mL)使反应淬灭。分离有机层,及以乙酸乙酯(2x 10mL)萃取水相。合并有机相,以饱和碳酸氢钠,然后以水,接着以盐水洗涤,然后以硫酸钠干燥。在去除挥发性物质后,获得70mg粗制固体产物。HPLC-MS方法:方法2,保留时间2.96分钟,纯度50%;MS ES⁻(m/z):507(M+45)⁻。

[0938] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((3,5-二氟-4-甲氧苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(101c)的制备

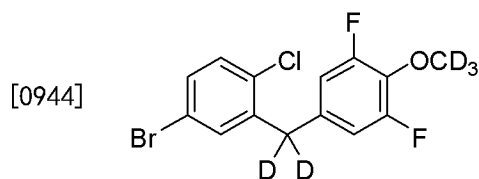


[0940] 于(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-((3,5-二氟-4-甲氧苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(70mg,~0.15mmol,得自前一步骤的粗产物)在乙腈/二氯甲烷(2mL,v/v 1:1)中的冷(-78℃)溶液内,添加三乙基硅烷(0.13mL,0.8mmol),接着添加三氟化硼乙醚化物(70μL,0.6mmol)。于添加期间,使温度保持在-60℃与-40℃的间。使反应物温热至室温,历经1小时。以饱和碳酸氢钠水溶液(0.5mL)使反应淬灭,及在减压下去除挥发性物质。将残留物以乙酸乙酯(2x20mL)萃取,以水,然后以盐水洗涤,且以硫酸钠干燥。过滤试样,及浓缩,而得白色泡沫物。使此泡沫物通过制备型HPLC-MS纯化(HPLC-MS方法:方法2,保留时间2.81分钟,95%纯),而得17mg白色固体(26%产率)。¹H-NMR(甲醇-d₄,400MHz):δ7.33-7.41(m,3H),6.78-6.84(m,2H),4.14-4.16(m,1H),3.81-3.91(m,4H),3.70-3.74(m,1H),3.39-3.51(m,3H),3.29-3.33(1H,m);MS ES⁻(m/z):477(M+45)⁻。

[0941] 实施例40

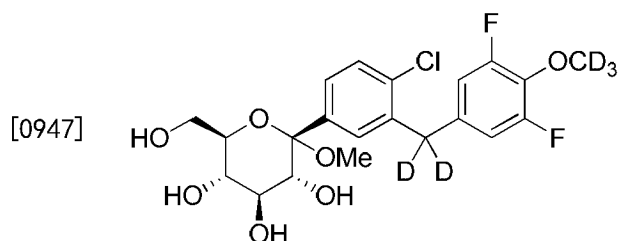
[0942] 此实施例说明了根据图解31中所提供方法的化合物101d的制备。在此实施例中,R^v为D,且R^w为CD₃。

[0943] 5-((5-溴-2-氯苯基)甲基- d_2)-1,3-二氟-2-(甲氧基- d_3)苯(99d)的制备



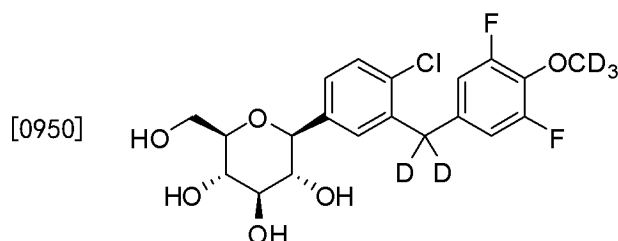
[0945] 于氘氧化钠(695mg,40%,在氧化氘中)与氧化氘(234mg)的溶液中,添加矿油(500mg),接着添加四丁基铵氢硫酸盐(100mg)。添加己烷中的5-((5-溴-2-氯苯基)甲基- d_2)-1,3-二氟-2-(甲氧基- d_3)苯(6mL),并将混合物于25℃下搅拌过夜。得自 ^1H -NMR,D比例为95%。将己烷层以氯化铵(水溶液)洗涤,及在减压下浓缩。411mg纯产物通过柱层析获得(68%产率)。

[0946] (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-((3,5-二氟-4-(甲氧基- d_3)苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(100d)的制备



[0948] 于5-((5-溴-2-氯苯基)甲基- d_2)-1,3-二氟-2-(甲氧基- d_3)苯(411mg,1.2mmol)在无水甲苯/四氢呋喃(4.5mL,v/v=1:2)中的冷(-65℃)溶液内,滴加正丁基锂(2.5M,在己烷中,0.6mL,1.5mmol),并将橘色溶液在-65℃下搅拌30分钟。将混合物转移至(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(747mg,1.6mmol)在甲苯(4.5mL)中的冷(-65℃)溶液。将混合物于-65℃下搅拌2小时。以甲醇(4mL)中的甲烷磺酸(0.2mL)使反应淬灭,且使混合物温热至20℃,并搅拌过夜。以饱和碳酸氢钠(2mL)进一步使反应淬灭。分离有机相,及以乙酸乙酯(2x20mL)萃取水相。合并有机相,相继以饱和碳酸氢钠、水及盐水洗涤,然后以硫酸钠干燥。在去除挥发性物质后,获得609mg粗制固体产物。HPLC-MS方法:方法2,保留时间2.98分钟,纯度78%。MS ES^- (m/z):510 (M+45) $^-$ 。

[0949] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((3,5-二氟-4-(甲氧基- d_3)苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(101d)的制备



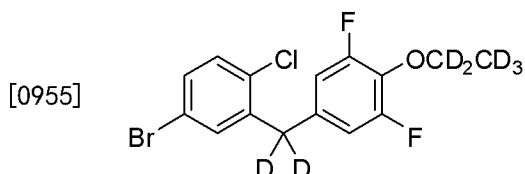
[0951] 于(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-((3,5-二氟-4-(甲氧基- d_3)苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(609mg,~1.3mmol,粗产物)在乙腈/二氯甲烷(4mL,v/v=1:1)中的冷(-78℃)溶液内,添加三乙基硅烷(0.8mL,5.2mmol),接着添加三氟化硼乙醚化物(0.5mL,4.0mmol)。于添加期间,使温度保持在-60℃与-40℃的间。使搅拌溶液慢慢温热至25℃,历经1小时。以饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)使反应淬灭。在减压下去除挥发性物质。将残留物以乙酸乙酯(2x20mL)萃取,以水与盐水洗涤,然后以硫酸钠干

燥。过滤试样,及浓缩成白色泡沫物。66.91mg纯产物通过制备型HPLC-MS获得(HPLC-MS方法:方法2,保留时间2.80分钟,纯度95%)(12%产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (甲醇- d_4 ,400MHz): δ 7.34-7.41(m,3H),6.78-6.82(m,2H),4.14-4.17(m,1H),3.89-3.92(m,1H),3.71-3.75(m,1H),3.40-3.52(m,3H),3.30-3.33(1H,m);MS ES^- (m/z):480(M+45) $^-$ 。

[0952] 实施例41

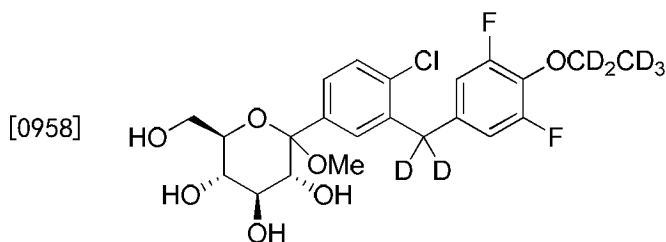
[0953] 此实施例说明了根据图解31中所提供方法的化合物101e的制备。在此实施例中, R^v 为D,且 R^w 为 CD_2CD_3 。

[0954] 5-((5-溴-2-氯苯基)甲基- d_2)-1,3-二氟-2-(乙氧基- d_5)苯(99e)的制备



[0956] 于氢氧化钠(383mg,40%,在氧化氘中)与氧化氘(96mg)的溶液中,添加矿油(200mg)与四丁基铵硫酸氢盐(34mg)。添加己烷中的5-((5-溴-2-氯苄基)-2-(乙氧基- d_5)-1,3-二氟苯(3mL),并将混合物于25℃下搅拌过夜。得自 $^1\text{H-NMR}$,D比例为95%。将己烷层以氯化铵(水溶液)洗涤,及在减压下浓缩。181mg纯产物通过硅胶柱层析获得,为无色油(74%产率)。

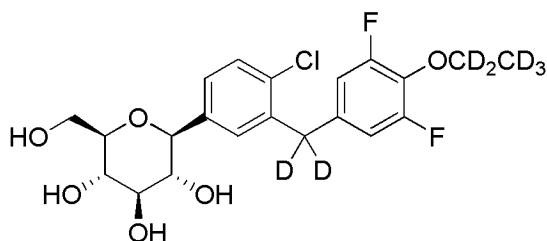
[0957] (3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-((3,5-二氟-4-(乙氧基- d_5)苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(100e)的制备



[0959] 于5-((5-溴-2-氯苯基)甲基- d_2)-1,3-二氟-2-(乙氧基- d_5)苯(181mg,0.5mmol)在无水甲苯/四氢呋喃(3mL,v/v=1:2)中的冷(-65℃)溶液内,滴加正丁基锂(2.5M,在己烷中,0.2mL,0.6mmol),并将橘色溶液在-65℃下搅拌30分钟。将混合物转移至(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(327mg,0.6mmol)在甲苯(3mL)中的冷(-65℃)溶液。将混合物于-65℃下搅拌2小时。以甲醇(1.6mL)中的甲烷磺酸(80 μL)使反应淬灭,并使混合物温热至20℃,且搅拌过夜。以饱和碳酸氢钠使反应淬灭。分离有机相,及以乙酸乙酯(2x20mL)萃取水相。合并有机相,相继以饱和碳酸氢钠、水及盐水洗涤,然后以硫酸钠干燥。在去除挥发性物质后,获得266mg粗制固体产物。HPLC-MS方法:方法2,保留时间3.19分钟,纯度53%。MS ES^- (m/z):526(M+45) $^-$ 。

[0960] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((3,5-二氟-4-(乙氧基- d_5)苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(101e)的制备

[0961]



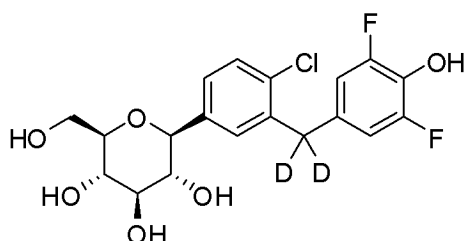
[0962] 于 (3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-((3,5-二氟-4-(乙氧基-d₅)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (266mg, ~0.6mmol, 得自前一步骤的粗产物) 在乙腈/二氯甲烷 (3mL, v/v 1:1) 中的冷 (-78℃) 溶液内, 添加三乙基硅烷 (0.4mL, 2.4mmol), 接着添加三氟化硼乙醚化物 (0.2mL, 1.6mmol)。于添加期间, 使温度保持在 -60℃ 与 -40℃ 的间。使搅拌溶液慢慢温热至 25℃, 历经 1 小时。以饱和碳酸氢钠水溶液 (1mL) 使反应淬灭。在减压下去除挥发性物质, 并以乙酸乙酯 (2x10mL) 萃取残留物。将萃液以水, 然后以盐水洗涤, 接着以硫酸钠干燥。过滤试样, 及浓缩, 而得白色泡沫物, 且 35.74mg 纯产物通过制备型 HPLC-MS 获得 (HPLC-MS 方法: 方法 2, 保留时间 3.03 分钟, 纯度 95%) (14% 产率)。¹H-NMR (甲醇-d₄, 400MHz): δ 7.33-7.41 (m, 3H), 6.78-6.84 (m, 2H), 4.14-4.16 (m, 1H), 3.89-3.92 (m, 1H), 3.70-3.74 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 3H), 3.29-3.33 (1H, m); MS ES⁻ (m/z): 496 (M+45)⁻。

[0963] 实施例 42

[0964] 此实施例说明了化合物 102 的制备。

[0965] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((3,5-二氟-4-羟苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (102) 的制备

[0966]

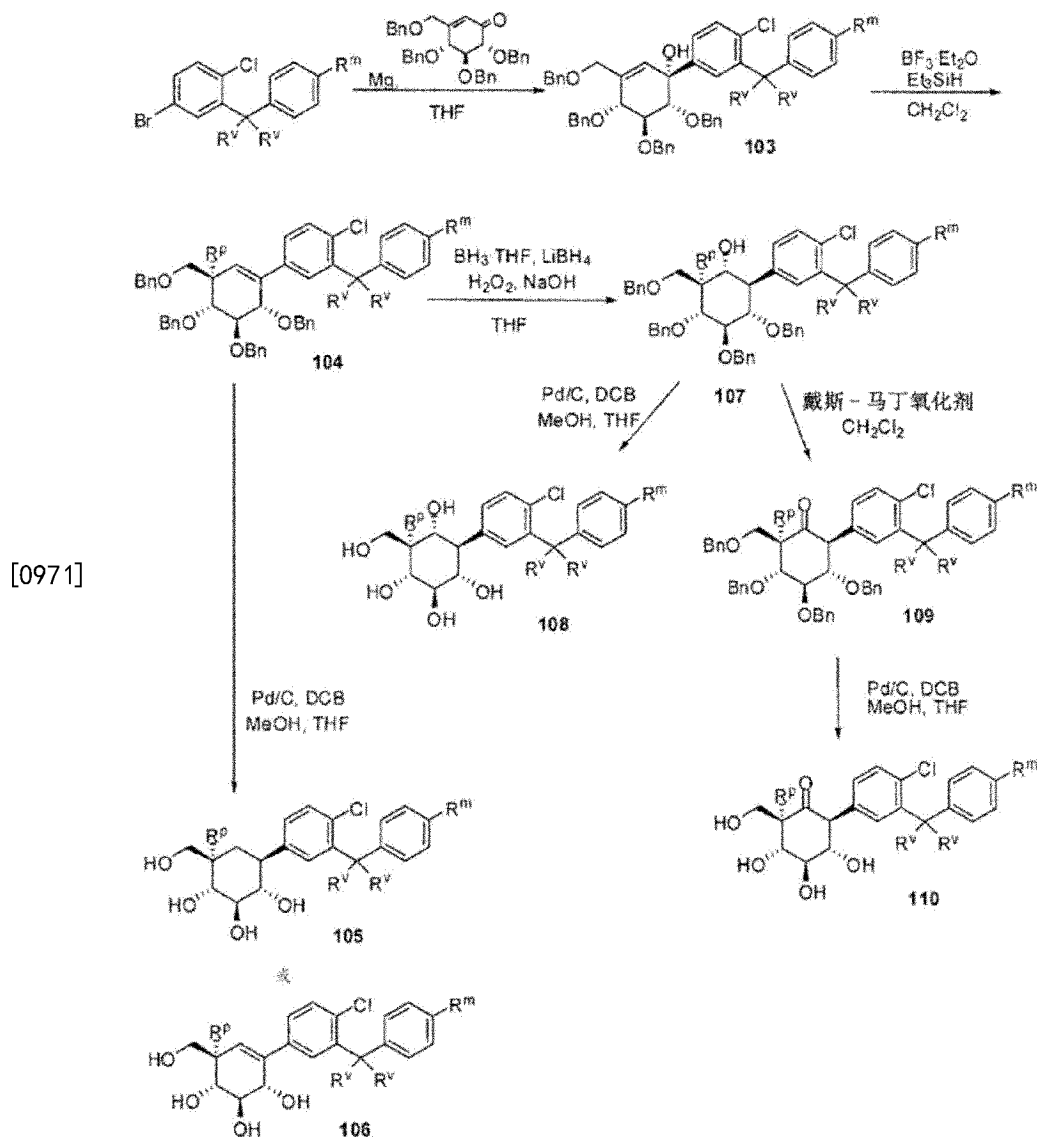


[0967] 于 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((3,5-二氟-4-(甲氧基-d₃)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (84mg, 0.19mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液内, 在 -78℃ 下, 滴加三溴化硼 (0.8mL, 2M, 在二氯甲烷中)。使混合物温热至 0℃, 历经 2 小时。然后添加碳酸钠与冰水 (10mL), 以使反应淬灭。于减压下去除挥发性物质。将水层以乙酸乙酯 (20mL) 萃取, 并以盐水洗涤, 及在减压下浓缩, 而得 230mg 粗产物。使试样通过制备型 HPLC-MS 纯化 (HPLC-MS 方法: 方法 2, 保留时间 2.24 分钟, 纯度 95%), 而得 3mg 纯产物。¹H-NMR (甲醇-d₄, 400MHz): δ 7.32-7.40 (m, 3H), 6.73-6.75 (m, 2H), 4.12-4.15 (m, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.70-3.74 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 3H), 3.29-3.33 (m, 1H); MS ES⁻ (m/z): 417 (M-1)⁻。

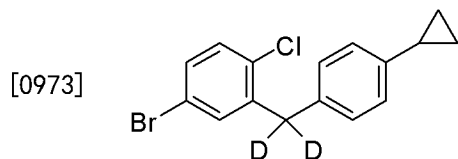
[0968] 实施例 43

[0969] 此实施例说明了根据图解 32 中所提供方法的化合物 105a 的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。在此实施例中, R^v 为 D, R^m 为环丙基, R^p 为 H。

[0970] 图解 32

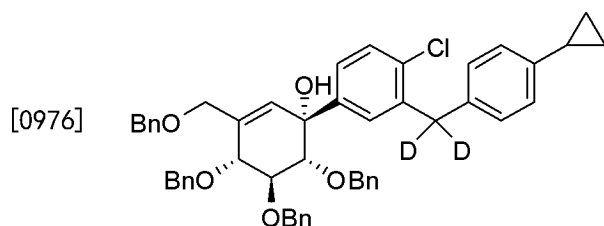


[0972] 4-溴-1-氯-2-((4-环丙基苯基)甲基-d₂)苯(52)的制备



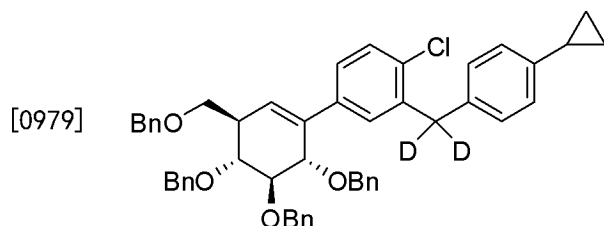
[0974] 于(5-溴-2-氯苯基)(4-环丙基苯基)甲酮(500mg, 1.50mmol)在三氟乙酸(5mL)中的搅拌溶液内,在25℃下,相继添加三乙基(硅烷-d) (500mg, 4.27mmol, Aldrich, 97原子%D)与三氟甲烷磺酸(0.01mL, 催化剂)。于搅拌约2小时后,将反应混合物倾倒在冰水上,并以二氯甲烷(3x10mL)萃取。将合并的有机层以水与盐水洗涤,以硫酸钠干燥,及浓缩,而得残留物。使残留物通过制备型TLC纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1),获得469mg标题化合物,为白色固体(97%产率)。¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): δ7.27-7.30(m, 2H), 7.23-7.25(m, 1H), 7.06(dd, J=8Hz, 4H), 1.86-1.92(m, 1H), 0.93-1.00(m, 2H), 0.67-0.71(m, 1H)。

[0975] (1R, 4R, 5S, 6R)-4,5,6-三(苄氧基)-3-(苄氧基甲基)-1-(4-氯-3-((4-环丙基苯基)甲基-d₂)苯基)环己-2-烯醇(103a)的制备



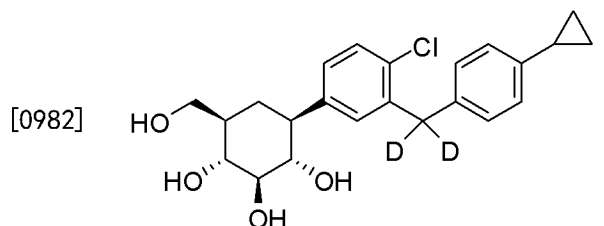
[0977] 于氩气下,将Mg粉末(89.4mg,3.73mmol)加入三颈烧瓶中,接着添加一部份4-溴-1-氯-2-((4-环丙基苯基)甲基-d₂)苯(0.3克,0.90mmol)在无水四氢呋喃(3mL)中的溶液与1,2-二溴乙烷(0.05mL)。然后,将混合物加热至回流。在反应起始(发现放热及Mg消耗)后,滴加其余4-溴-1-氯-2-((4-环丙基苯基)甲基-d₂)苯(0.7克,2.1mmol)在无水四氢呋喃(7mL)中的溶液。然后,伴随着温和回流,使混合物再反应1小时,直到大部份Mg被消耗为止。于氩气及25℃下,将上述格氏试剂滴加至(4R,5S,6R)-4,5,6-三(苄氧基)-3-(苄氧基甲基)环己-2-烯酮(1.49克,2.7mmol)在无水四氢呋喃(5mL)中的溶液内。将反应物搅拌3小时。以饱和氯化铵水溶液(10mL)使反应混合物淬灭,接着以乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并有机层,以盐水洗涤,以硫酸钠干燥,及浓缩,而得残留物,为黄色油(3.5克)。HPLC-MS方法:方法2,保留时间6.68分钟,纯度73%;MS ES⁺(m/z):796(M+18)⁺。

[0978] ((1R,2S,3S,6R)-6-(苄氧基甲基)-4-(4-氯-3-((4-环丙基苯基)甲基-d₂)苯基)环己-4-烯-1,2,3-三基)三(氧基)三(亚甲基)三苯(104a)的制备



[0980] 于(1R,4R,5S,6R)-4,5,6-三(苄氧基)-3-(苄氧基甲基)-1-(4-氯-3-((4-环丙基苯基)甲基-d₂)苯基)环己-2-烯醇(300mg,粗制物,~0.26mmol)在二氯甲烷(4mL)中的经冷却溶液(-25℃)内,慢慢滴加三乙基硅烷(90.56mg,0.78mmol),接着为三氟化硼乙醚复合物(73.8mg,0.52mmol)。将反应混合物在此温度下搅拌2小时。然后,以饱和氯化铵水溶液(5mL)使反应淬灭,并以二氯甲烷(3x20mL)萃取。合并有机层,以盐水洗涤,以硫酸钠干燥,及浓缩,而得残留物,为黄色油。使残留物通过制备型TLC纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1),获得白色固体(120mg,61%产率)。HPLC-MS方法:方法2,保留时间6.47分钟,纯度89%;MS ES⁺(m/z):763(M+1)⁺,780(M+18)⁺。

[0981] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-(4-氯-3-((4-环丙基苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3-三醇(105a)的制备



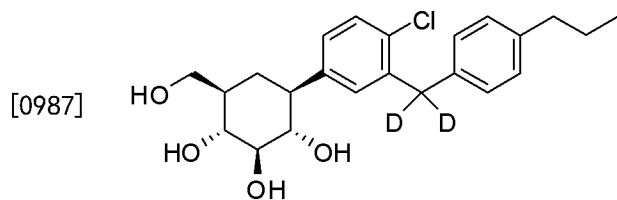
[0983] 于((1R,2S,3S,6R)-6-(苄氧基甲基)-4-(4-氯-3-((4-环丙基苯基)甲基-d₂)苯基)环己-4-烯-1,2,3-三基)三(氧基)三(亚甲基)三苯(20mg,0.026mmol)在四氢呋喃/甲醇

(v:v=2:1, 6mL) 中的溶液内, 添加钨 10%/碳 (20mg), 并在氢气氛下搅拌 1.5 小时。然后过滤混合物, 且使滤液浓缩成残留物, 为黄色油。使残留物通过制备型 HPLC-MS 纯化, 而得 6.5mg, 为白色固体 (61% 产率)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz): δ 7.29–7.33 (m, 1H), 7.07–7.15 (m, 4H), 6.97–6.99 (m, 2H), 3.75–3.79 (m, 1H), 3.57–3.62 (m, 1H), 3.43–3.48 (m, 1H), 2.39 (b, 1H), 1.84–1.89 (m, 1H), 0.90–0.95 (m, 1H), 0.62–0.65 (m, 1H)。HPLC-MS 方法: 方法 2, 保留时间 3.30 分钟, 纯度 96.5%。MS ES^+ (m/z): 405 (M+1) $^+$, 422 (M+18) $^+$; MS ES^- (m/z): 449 (M+45) $^-$ 。

[0984] 实施例 44

[0985] 此实施例说明了根据图解 32 中所提供方法的化合物 105b 的制备。在此实施例中, R^v 为 D, R^m 为正丙基, R^p 为 H。

[0986] (1R, 2R, 3S, 4S, 6R) -4-(4-氯-3-((4-丙基苯基) 甲基- d_2) 苯基) -6-(羟甲基) 环己烷-1, 2, 3-三醇 (105b) 的制备

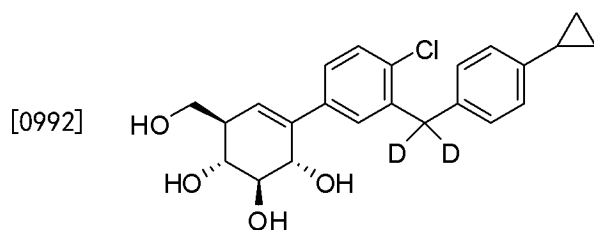


[0988] 化合物 105b 使用关于制备 105a 的实施例 43 中所述的氢化方法, 从 104a 制备, 只不过反应时间从 1.5 小时延长至 5 小时。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz): δ 7.31–7.33 (m, 1H), 7.07–7.17 (m, 6H), 3.77 (dd, J=10.6, 4Hz, 1H), 3.60–3.61 (m, 1H), 3.44–3.46 (m, 1H), 2.54–2.57 (m, 3H), 1.81–1.85 (m, 1H), 1.60–1.66 (m, 3H), 1.39–1.42 (m, 1H), 0.94 (t, J=7.6Hz, 3H)。HPLC-MS 方法: 方法 2, 保留时间 3.56 分钟, 纯度 91%。MS ES^+ (m/z): 407 (M+1) $^+$, 424 (M+18) $^+$, 429 (M+23) $^+$; MS ES^- (m/z): 451 (M+45) $^-$ 。

[0989] 实施例 45

[0990] 此实施例说明了根据图解 32 中所提供方法的化合物 106a 的制备。在此实施例中, R^v 为 D, R^m 为环丙基, R^p 为 H。

[0991] (1R, 2S, 3S, 6R) -4-(4-氯-3-((4-环丙基苯基) 甲基- d_2) 苯基) -6-(羟甲基) 环己-4-烯-1, 2, 3-三醇 (106a) 的制备



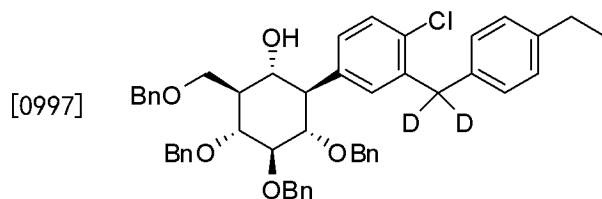
[0993] 化合物 106a 使用关于制备 105a 的实施例 43 中所述的氢化方法, 从 104a 制备, 只不过反应时间从 1.5 小时缩短至 0.5 小时。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz): δ 7.23–7.33 (m, 3H), 7.08 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.98 (d, J=8.0Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.50–4.52 (m, 1H), 3.88 (dd, J=10.4, 4.0Hz, 1H), 3.52–3.68 (m, 3H), 2.38–2.40 (m, 1H), 1.84–1.89 (m, 1H), 0.90–1.03 (m, 2H), 0.62–0.64 (m, 2H)。HPLC-MS 方法: 方法 2, 保留时间 3.32 分钟, 纯度 98.3%。MS ES^+ (m/z): 403 (M+1) $^+$, 420 (M+18) $^+$, 425 (M+23) $^+$; MS ES^- (m/z): 447 (M+45) $^-$ 。

[0994] 实施例 46

[0995] 此实施例说明了根据图解 32 中所提供方法的化合物 108c 的制备。在此实施例中,

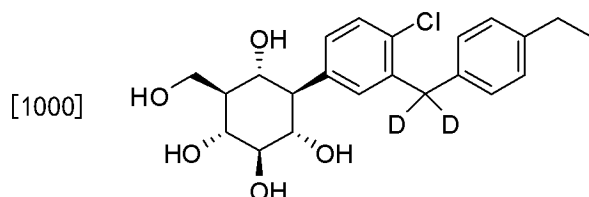
R^v 为D, R^m 为乙基, R^p 为H。

[0996] (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-3-((4-乙基苯基)甲基- d_2)苯基)环己醇(107c)的制备



[0998] 于((1R,2S,3S,6R)-6-(苄氧基甲基)-4-(4-氯-3-((4-乙基苯基)甲基- d_2)苯基)环己-4-烯-1,2,3-三基)三(氧基)三(亚甲基)三苯(80mg,0.11mmol;使用类似实施例43中所述的方法制成)在无水四氢呋喃(2mL)中的经冷却溶液(0℃)内,在氩气下,滴加硼烷-四氢呋喃复合物(1M,在四氢呋喃中,0.32mL,0.32mmol),接着为硼氢化锂(2M,在四氢呋喃中,0.05mL,0.025mmol)。然后,伴随着激烈回流,使反应混合物温热至70-80℃,历经约40分钟。在0℃下,将过氧化氢(70.9mg,2.1mmol,30%),接着为氢氧化钠水溶液(3M,在水中,0.14mL,0.41mmol)添加至混合物中。以乙酸乙酯(3x10mL)萃取混合物,并将合并的有机层以盐水(2x 10mL)洗涤,以硫酸钠干燥,及浓缩成残留物。使残留物通过制备型TLC纯化(石油醚:乙酸乙酯=6:1),而得45mg白色固体(55%产率)。HPLC-MS方法:方法2,保留时间4.82分钟,纯度33%。MS ES^+ (m/z): 769 (M+1) $^+$, 786 (M+18) $^+$ 。

[0999] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-((4-乙基苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇(108c)的制备

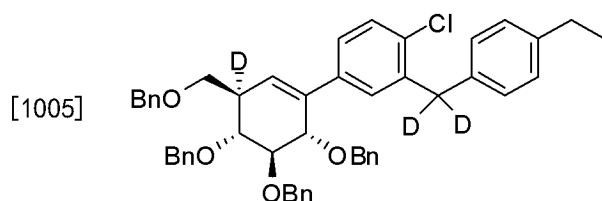


[1001] 化合物108c使用关于制备105a的实施例43中所述的氢化方法,由107c制备。 ^1H -NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.09-7.20 (m, 6H), 3.93 (d, $J=3.2$ Hz, 2H), 3.668 (m, 1H), 3.35-3.49 (m, 3H), 2.56-2.63 (m, 3H), 1.5 (m, 1H), 1.21 (t, $J=7.6$ Hz, 3H)。HPLC-MS方法:方法2,保留时间2.86分钟,纯度91%。MS ES^+ (m/z): 409 (M+1) $^+$, 426 (M+18) $^+$, 431 (M+23) $^+$; MS ES^- (m/z): 453 (M+45) $^-$ 。

[1002] 实施例47

[1003] 此实施例说明了根据图解32中所提供方法的化合物108d的制备。在此实施例中, R^v 为D, R^m 为乙基, R^p 为D。

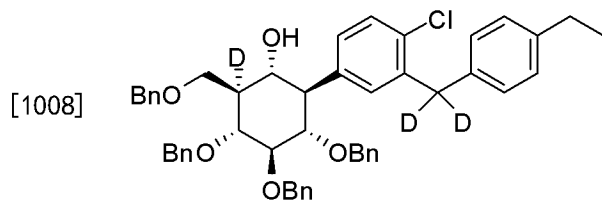
[1004] ((1R,2S,3S,6R)-6-(苄氧基甲基)-4-(4-氯-3-((4-乙基苯基)甲基- d_2)苯基)-环己-4-烯-6- d_1 ,2,3-三基)三(氧基)三(亚甲基)三苯(104d)的制备



[1006] 于(1R,4R,5S,6R)-4,5,6-三(苄氧基)-3-(苄氧基甲基)-1-(4-氯-3-((4-乙基苯基)甲基- d_2)苯基)环己-4-烯-6- d_1 ,2,3-三基)三(氧基)三(亚甲基)三苯(104d)的制备

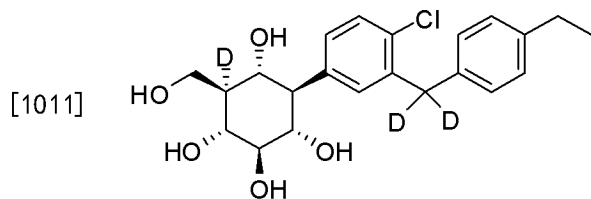
基) 甲基-d₂) 苯基) 环己-2-烯醇 (100mg, 0.13mmol; 使用类似实施例43中所述的方法制成) 在二氯甲烷 (2mL) 中的经冷却溶液 (-25℃) 内, 以缓慢逐滴方式相继添加三乙基 (硅烷-d) (45.8mg, 0.39mmol) 与三氟化硼乙醚复合物 (36.9mg, 0.26mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌2小时。然后, 以饱和氯化铵水溶液 (5mL) 使反应淬灭, 并以二氯甲烷 (3x 10mL) 萃取。合并有机层, 以盐水洗涤, 以硫酸钠干燥, 及浓缩, 而得黄色油。使残留物通过制备型TLC纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1), 获得70mg白色固体 (71%产率)。HPLC-MS方法: 方法2, 保留时间6.45分钟, 纯度69%。MS ES⁺ (m/z): 752 (M+1)⁺, 769 (M+18)⁺。

[1007] (1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -3, 4, 5-三 (苄氧基) -2- (苄氧基甲基) -6- (4-氯-3- ((4-乙基苯基) 甲基-d₂) 苯基) -环己-2-d-醇 (107d) 的制备



[1009] 化合物107d使用关于制备107c的实施例46中所述的氢硼化方法, 由104d制备。HPLC-MS方法: 方法2, 保留时间4.85分钟, 纯度28%。MSES⁺ (m/z): 770 (M+1)⁺, 787 (M+18)⁺, 792 (M+23)⁺。

[1010] (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S) -4- (4-氯-3- ((4-乙基苯基) 甲基-d₂) 苯基) -6- (羟甲基) 环己烷-6-d-1, 2, 3, 5-四醇 (108d) 的制备

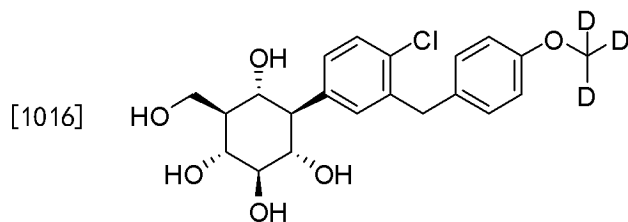


[1012] 化合物108d使用关于制备105a的实施例43中所述的氢化方法, 由107d制备。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ7.35 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09-7.20 (m, 6H), 3.93 (s, 2H), 3.66 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.41-3.50 (m, 3H), 2.56-2.63 (m, 3H), 1.62-1.64 (m, 1H), 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC-MS方法: 方法2, 保留时间2.90分钟, 纯度99%。MS ES⁺ (m/z): 410 (M+1)⁺, 427 (M+18)⁺; MS ES⁻ (m/z): 454 (M+45)⁻。

[1013] 实施例48

[1014] 此实施例说明了根据图解32中所提供方法的化合物108e的制备。在此实施例中, R^v为H, R^m为-OCD₃, R^p为H。

[1015] (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S) -4- (4-氯-3- (4- (甲氧基-d₃) 苄基) 苯基) -6- (羟甲基) 环己烷-1, 2, 3, 5-四醇 (108e) 的制备



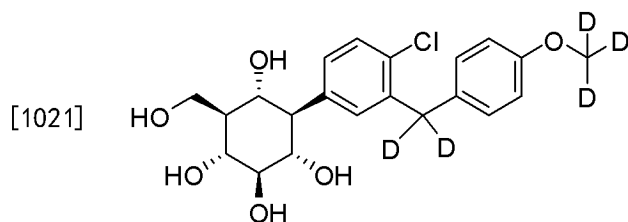
[1017] 化合物108e使用类似关于制备108c的实施例46中所述的步骤制成。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ7.24 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.14-7.18 (m, 4H), 6.82 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.04 (s, 2H),

3.93 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 2H), 3.65 (t, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 3.33–3.51 (m, 3H), 2.56 (t, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 1.55 (m, 1H)。HPLC-MS方法:方法2,保留时间2.34分钟,纯度99%。MS ES^+ (m/z): 412 ($M+1$)⁺, 429 ($M+18$)⁺, 434 ($M+23$)⁺; MS ES^- (m/z): 456 ($M+45$)⁻。

[1018] 实施例49

[1019] 此实施例说明了根据图解32中所提供方法的化合物108f的制备。在此实施例中, R^v 为D, R^m 为 $-\text{OCD}_3$, R^p 为H。

[1020] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-((4-(甲氧基- d_3)苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇(108f)的制备

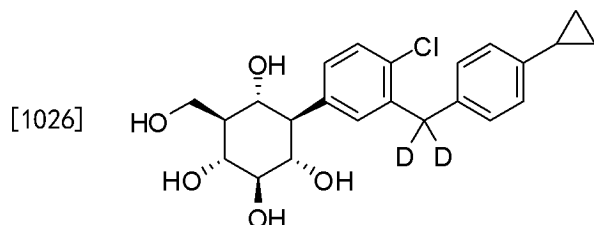


[1022] 化合物108f使用类似关于制备108c的实施例46中所述的步骤制成。获得标题化合物,为白色固体。 ^1H -NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 7.23–7.30 (m, 1H), 7.10–7.13 (m, 4H), 6.89–6.91 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.66 (t, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 3.41–3.51 (m, 2H), 2.56 (t, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 1.55 (m, 1H)。HPLC-MS方法:方法2,保留时间2.33分钟,纯度96%。MS ES^+ (m/z): 414 ($M+1$)⁺, 431 ($M+18$)⁺, 436 ($M+23$)⁺; MS ES^- (m/z): 458 ($M+45$)⁻。

[1023] 实施例50

[1024] 此实施例说明了根据图解32中所提供方法的化合物108g的制备。在此实施例中, R^v 为D, R^m 为环丙基, R^p 为H。

[1025] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-((4-环丙基苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇(108g)的制备

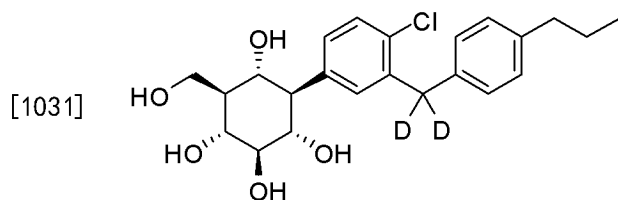


[1027] 化合物108g使用类似关于制备108c的实施例46中所述的步骤制成。获得标题化合物,为白色固体。 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 7.34 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.10–7.18 (m, 4H), 6.97 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 3.93 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 2H), 3.66 (t, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 3.41–3.51 (m, 2H), 2.55 (t, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 1.84–1.88 (m, 1H), 1.52–1.57 (m, 1H), 0.90–0.95 (m, 1H), 0.61–0.65 (m, 1H)。HPLC-MS方法:方法2,保留时间2.88分钟,纯度99%。MS ES^+ (m/z): 421 ($M+1$)⁺, 438 ($M+18$)⁺, 443 ($M+23$)⁺; MS ES^- (m/z): 465 ($M+45$)⁻。

[1028] 实施例51

[1029] 此实施例说明了根据图解32中所提供方法的化合物108h的制备。在此实施例中, R^v 为D, R^m 为正丙基, R^p 为H。

[1030] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-((4-丙基苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇(108h)的制备

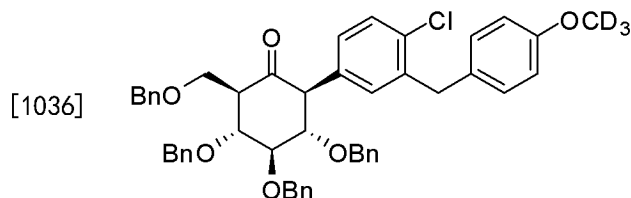


[1032] 化合物108h使用类似关于制备108c的实施例46中所述的步骤制成。获得标题化合物，为白色固体。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.35 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.14–7.20 (m, 4H), 7.08 (d, J=8.0Hz, 2H), 3.93 (d, J=3.2Hz, 2H), 3.67 (t, J=10.4Hz, 1H), 3.41–3.51 (m, 2H), 2.53–2.58 (m, 3H), 1.55–1.65 (m, 3H), 0.94 (t, J=7.2Hz)。HPLC-MS方法: 方法2, 保留时间3.16分钟, 纯度91%。MS ES⁺ (m/z): 423 (M+1)⁺, 440 (M+18)⁺, 445 (M+23)⁺; MS ES⁻ (m/z): 467 (M+45)⁻。

[1033] 实施例52

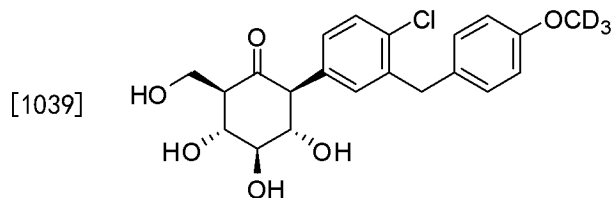
[1034] 此实施例说明了根据图解32中所提供方法的化合物110e的制备。在此实施例中，R^v为H, R^m为-³CD₃, 且R^p为H。

[1035] (2R, 3R, 4R, 5S, 6S) -3, 4, 5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-(甲氧基-d₃) 苄基) 苯基) 环己酮 (109e) 的制备



[1037] 于(1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R) -3, 4, 5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-(甲氧基-d₃) 苄基) 苯基) 环己醇 (45mg, 0.06mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的溶液内, 在0℃下, 慢慢添加戴斯-马丁 (Dess-Martin) 过碘烷 (36.8mg, 0.09mmol)。然后, 将反应物于相同温度下搅拌2小时。以1M氢氧化钠溶液使反应混合物淬灭, 以二氯甲烷 (3x10mL) 萃取, 以硫酸钠干燥, 及蒸发成残留物。使残留物通过制备型TLC纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=8:1), 而得25mg 黄色油 (56% 产率)。HPLC-MS方法: 方法2, 保留时间6.48分钟, 纯度93%。MS ES⁺ (m/z): 770 (M+1)⁺, 787 (M+18)⁺。

[1038] (2S, 3S, 4R, 5R, 6R) -2-(4-氯-3-(4-(甲氧基-d₃) 苄基) 苯基)-3, 4, 5-三羟基-6-(羟甲基) 环己酮 (110e) 的制备



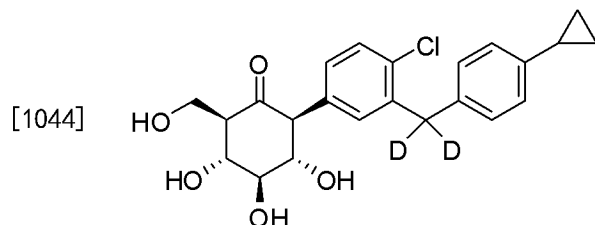
[1040] 于(2R, 3R, 4R, 5S, 6S) -3, 4, 5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-(甲氧基-d₃) 苄基) 苯基) 环己酮 (25mg, 0.032mmol) 在四氢呋喃/甲醇 (v:v=2:1, 6mL) 中的溶液内, 添加钯10%/碳 (25mg), 并在氢气氛下搅拌1.5小时。然后, 过滤混合物, 且使滤液浓缩至干, 为黄色油。使残留物通过制备型HPLC-MS纯化, 而得3.4mg 白色固体 (26% 产率)。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 2.73 (m, 1H)。HPLC-MS

方法:方法2,保留时间3.16分钟,纯度:93%。MS ES^+ (m/z): 410 ($M+1$)⁺, 427 ($M+18$)⁺, 432 ($M+23$)⁺; MS ES^- (m/z): 454 ($M+45$)⁻。

[1041] 实施例53

[1042] 此实施例说明了根据图解32中所提供方法的化合物110g的制备。在此实施例中, R^v 为D, R^m 为环丙基,且 R^p 为H。

[1043] (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(4-氯-3-((4-环丙基苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)环己酮(110g)的制备

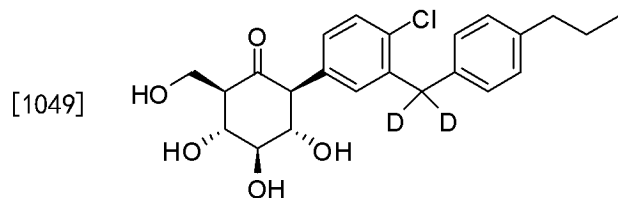


[1045] 化合物110g使用类似关于制备110e的实施例52中所述的步骤制成。获得标题化合物,为白色固体。¹H-NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 7.31 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.93–7.07 (m, 6H), 3.94–3.97 (m, 1H), 3.83–3.87 (m, 1H), 3.74–3.79 (m, 2H), 3.55–3.65 (m, 2H), 2.64 (s, 1H), 1.83 (s, 1H), 0.87–3.92 (m, 2H), 0.58–0.62 (m, 2H)。HPLC-MS方法:方法2,保留时间2.97分钟,纯度96%。MS ES^+ (m/z): 419 ($M+1$)⁺, 436 ($M+18$)⁺; MS ES^- (m/z): 463 ($M+45$)⁻。

[1046] 实施例54

[1047] 此实施例说明了根据图解32中所提供方法的化合物110h的制备。在此实施例中, R^v 为D, R^m 为正丙基,且 R^p 为H。

[1048] (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(4-氯-3-((4-丙基苯基)甲基- d_2)苯基)-6-(羟甲基)环己酮(110h)的制备

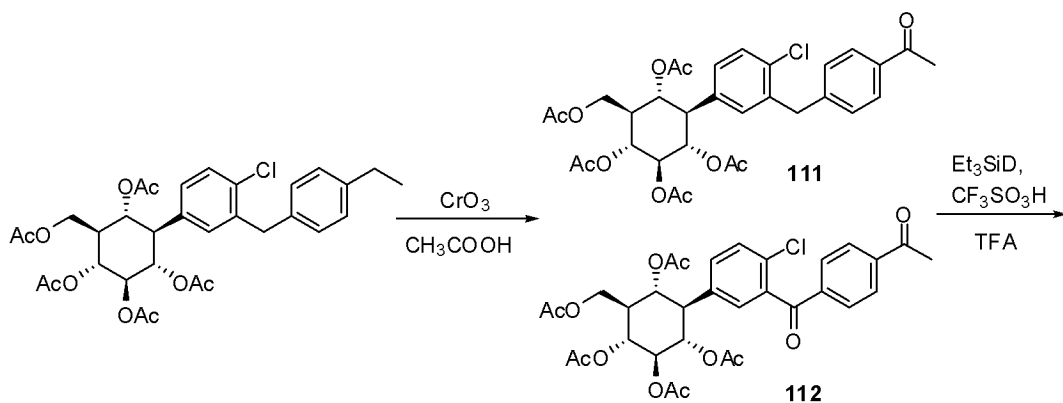


[1050] 化合物110h使用类似关于制备110e的实施例52中所述的步骤制成。获得标题化合物,为白色固体。¹H-NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.99–7.11 (m, 6H), 3.95–3.99 (m, 1H), 3.84–3.89 (m, 1H), 3.76–3.81 (m, 2), 3.56–3.66 (m, 2H), 3.70–3.74 (m, 1H), 2.51–2.55 (m, 2H), 1.58–1.64 (m, 2H), 0.90–0.94 (m, 3H)。HPLC-MS方法:方法2,保留时间3.21分钟,纯度95%。MS ES^+ (m/z): 421 ($M+1$)⁺, 438 ($M+18$)⁺; MS ES^- (m/z): 465 ($M+45$)⁻。

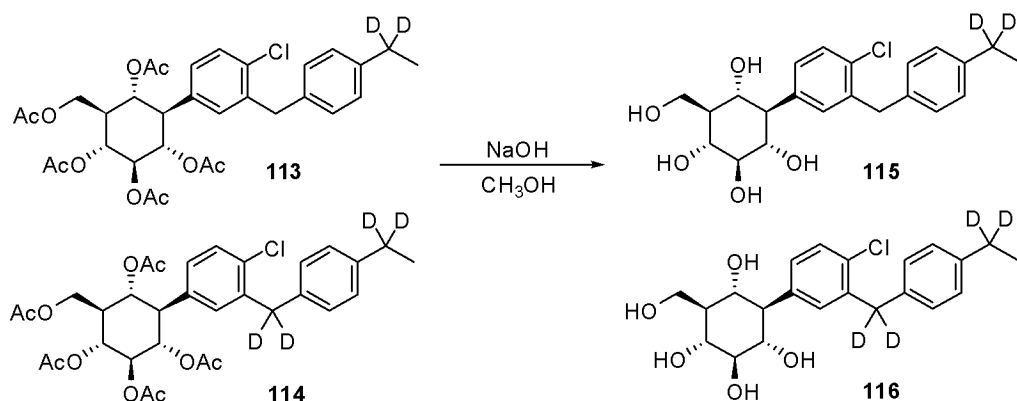
[1051] 实施例55

[1052] 此实施例说明了根据图解33中所提供方法的化合物115的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

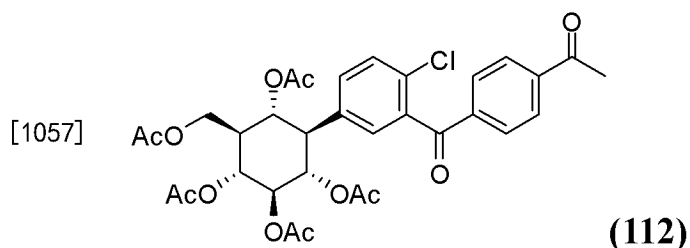
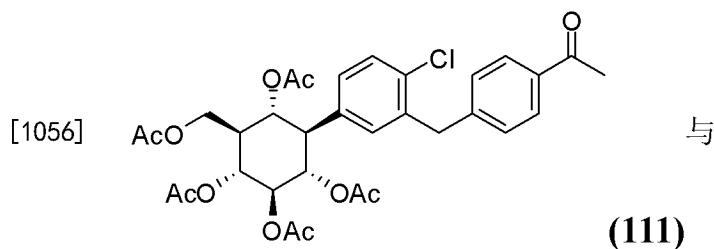
[1053] 图解33



[1054]



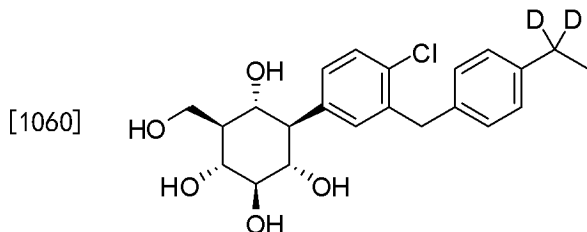
[1055] (1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-乙酰基苄基)-4-氯苯基)环己烷-1,2,3,5-四基四乙酸酯(111)与(1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-乙酰基苯甲酰基)-4-氯苯基)环己烷-1,2,3,5-四基四乙酸酯(112)的制备



[1058] 于(1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基-苄基)苯基)环己烷-1,2,3,5-四基四乙酸(600mg,0.97mmol;按US20090156516中所述制备)在乙酸(2mL)中的溶液内,在25℃下,添加氧化铬(VI)(487mg,4.87mmol)。将反应混合物搅拌6小时,并通过HPLC-MS监测。将混合物倾倒入冰水上,且以二氯甲烷(3x20mL)萃取。合并有机层,以盐水洗涤,以硫酸钠干燥,及浓缩至干。使残留物通过制备型HPLC-MS纯化,而得250mg白色固体。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.89 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.32 (m, 3H), 7.07-7.10 (m, 2H), 5.30-5.40 (m, 3H), 5.22 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.96-4.08 (m, 2H), 3.77 (s, 1H),

3.01 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.70 (s, 3H); MS ES^+ (m/z): 631 ($M+1$)⁺, 648 ($M+18$)⁺. ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.81–8.04 (m, 4H), 7.24–7.40 (m, 3H), 5.20–5.41 (m, 3H), 3.96–4.05 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.10 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.99–2.04 (m, 9H), 1.82 (s, 3H), 1.80 (s, 3H); MS ES^+ (m/z): 645 ($M+1$)⁺, 662 ($M+18$)⁺.

[1059] (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S) -4-(4-氯-3-(4-(乙基-1,1- d_2) 苄基) 苯基) -6-(羟甲基) 环己烷-1,2,3,5-四醇 (115) 的制备

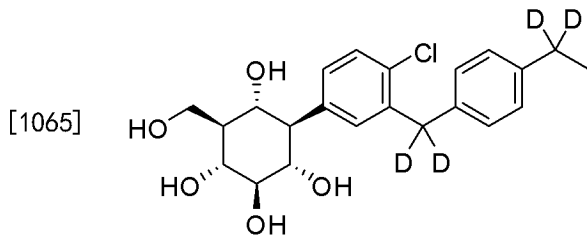


[1061] 于 (1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R) -4-(乙酰氧基甲基) -6-(3-(4-乙酰基苄基) -4-氯苯基) 环己烷-1,2,3,5-四基四乙酸 (111) (250mg, 0.40mmol) 在三氟乙酸 (2mL) 中的溶液内, 在 25℃ 下, 相继添加三乙基 (硅烷- d) (141mg, 1.20mmol, Aldrich, 97原子% D) 与三氟甲烷磺酸 (0.01mL, 催化剂)。将混合物搅拌3小时, 然后, 将混合物倾倒入冰水上, 并以乙酸乙酯 (3x10mL) 萃取。合并有机层, 以盐水洗涤, 以硫酸钠干燥, 及浓缩至干。使残留物溶于甲醇 (5mL) 中, 并添加氢氧化钠粉末 (40mg, 1mmol)。将混合物加热至回流, 历经2小时, 接着冷却至 25℃。以水稀释混合物, 且以乙酸乙酯 (3x20mL) 萃取。将有机层以盐水洗涤, 以硫酸钠干燥, 及浓缩至干涸。使残留物通过制备型HPLC-MS纯化, 而得107mg白色固体 (66%产率)。 ^1H -NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 7.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.09–7.20 (m, 6H), 4.07 (s, 2H), 3.93 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 2H), 3.67 (t, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 3.41–3.49 (m, 2H), 2.56 (t, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.20 (s, 3H)。HPLC-MS方法: 方法2, 保留时间2.88分钟, 纯度99%。MS ES^+ (m/z): 409 ($M+1$)⁺, 426 ($M+18$)⁺, 431 ($M+23$)⁺; MS ES^- (m/z): 453 ($M+45$)⁻。

[1062] 实施例56

[1063] 此实施例说明了根据图解33中所提供方法的化合物116的制备。

[1064] (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S) -4-(4-氯-3-((4-(乙基-1,1- d_2) 苄基) 甲基- d_2) 苄基) -6-(羟甲基) 环己烷-1,2,3,5-四醇 (116) 的制备

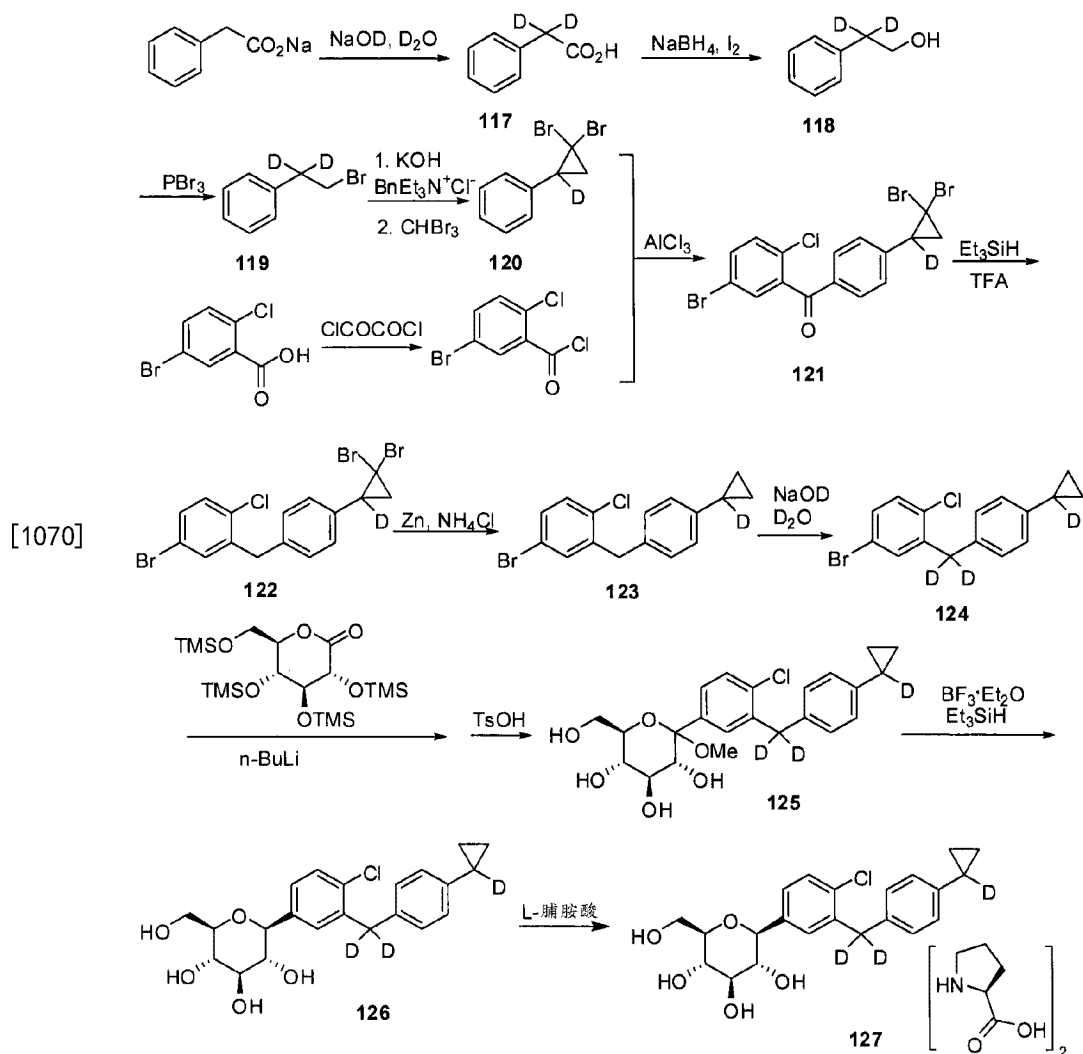


[1066] 化合物116使用关于制备115的实施例55中所述的步骤, 由 (1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R) -4-(乙酰氧基甲基) -6-(3-(4-乙酰基苄基) -4-氯苯基) 环己烷-1,2,3,5-四基四乙酸 (112) 制备。获得标题化合物, 为白色固体。 ^1H -NMR (CD_3OD , 400MHz): δ 7.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.09–7.20 (m, 6H), 3.93 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 2H), 3.67 (t, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 3.41–3.51 (m, 2H), 2.55 (t, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 1.55–1.58 (m, 1H), 1.20 (s, 3H)。HPLC-MS方法: 方法2, 保留时间2.93分钟, 纯度98%。MS ES^+ (m/z): 411 ($M+1$)⁺, 428 ($M+18$)⁺, 433 ($M+23$)⁺; MS ES^- (m/z): 455 ($M+45$)⁻。

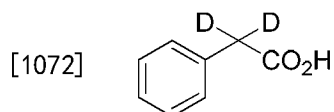
[1067] 实施例57

[1068] 此实施例说明了根据图解34中所提供方法的化合物126与127的制备。一般方法可应用于本发明的其它化合物。

[1069] 图解34

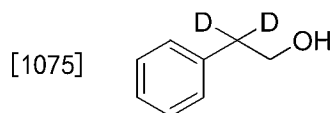


[1071] 2-苯基乙酸-2,2-d₂酸 (117) 的制备



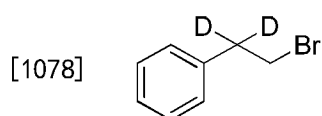
[1073] 下述步骤使用类似Carbohydr. Res., 142:165, 1985中所述的方法。使500mL三颈烧瓶中的氧化氘 (70克, 3.5mol, 99原子%D) 以冰浴冷却至约0℃。分次添加氢化钠 (17克, 在矿油中的60%分散液, 0.425mol)。于添加完成后, 使混合物温热至25℃, 并搅拌1小时。以一份添加苯基乙酸钠 (60克, 0.379mol)。然后, 使混合物温热至80℃, 且搅拌21小时。在真空中去除水, 并使所形成的残留物于80℃下在真空中干燥约4小时。¹H-NMR的分析显示D/H比例为约90%。将氧化氘 (42克, 2.1mol) 添加至上述残留物中, 并将混合物于80℃下搅拌14小时, 然后以100mL水稀释。以3M盐酸使溶液中和至pH 3~4, 且以二氯甲烷萃取混合物三次。将合并的有机层以水洗涤, 以硫酸钠干燥, 及浓缩, 而得57克粗产物, 为白色固体。¹H-NMR显示经氘化的并入比例为约97%。¹H-NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ7.34~7.23 (m, 5H), 3.59 (s, 0.06H)。

[1074] 2-苯基乙-2,2-d₂-醇 (118) 的制备



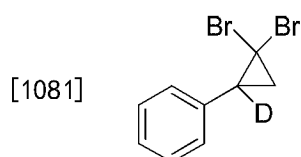
[1076] 下述步骤使用类似J.Org.Chem.69:2362-6,2004中所述的方法。于2-苯基乙酸-2,2-d₂酸(52.35克,0.379mol)与硼氢化钠(34.4克,0.91mol)在无水四氢呋喃(1L)中的经冷却(0℃)溶液内,滴加四氢呋喃(0.2L)中的碘(96.2克,0.379mol),历经2小时。在添加完成后,将混合物加热至回流,历经13.5小时。然后,使反应混合物冷却至环境温度。添加甲醇,直到溶液变成透明为止。将反应溶液搅拌30分钟,并在真空中去除溶剂。使所形成的残留物溶于900克18%氢氧化钠水溶液中。将溶液搅拌2.5小时,且以乙酸乙酯萃取。将合并的有机层以水洗涤,以无水硫酸钠干燥,及在真空中浓缩,而得55.2克粗产物。

[1077] (2-溴乙基-1,1-d₂) 苯 (119) 的制备



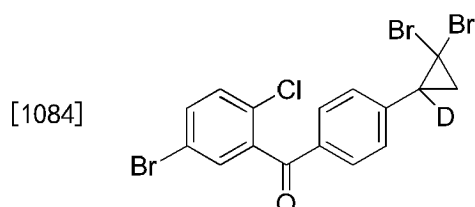
[1079] 下述步骤使用类似J.Am.Chem.Soc.128:8087-94,2006中所述的方法。于2-苯基乙-2,2-d₂-醇(52.36克,0.422mol)在甲苯(200mL)中的经冷却(0℃)混合物内,添加三溴化磷(13.6mL,0.143mol)。在添加完成后,使混合物回流2小时,然后冷却至环境温度。将有机相以次亚硫酸钠(sodium subsulfite)与碳酸氢钠的水溶液洗涤两次,以硫酸钠干燥,及蒸发溶剂,而得75克粗产物,为无色液体(95%产率)。

[1080] (2,2-二溴环丙基-1-d) 苯 (120) 的制备



[1082] 将(2-溴乙基-1,1-d₂) 苯(70.9克,0.379mol)、氢氧化钾(51.9克,82%)、苄基乙基氯化铵(0.86克)及二氯甲烷(350mL)的混合物于回流温度下搅拌19小时,然后添加另外的氢氧化钾(13克,82%)。于再搅拌5小时后,添加另外的氢氧化钾(26克,82%),接着添加溴仿(43.1mL,0.49mol)。在添加完成后,使反应混合物回流12小时,然后添加另一份氢氧化钾(5克,82%)。将混合物再搅拌12小时。接着,使混合物经过薄硅胶层过滤。浓缩滤液,并使所形成的残留物通过急骤层析纯化(100%石油醚),而得54克(51%产率)标题化合物,为无色油。

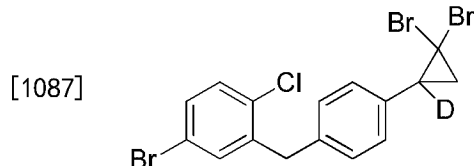
[1083] (5-溴-2-氯苯基) (4-(2,2-二溴环丙基-1-d) 苯基) 甲酮 (121) 的制备



[1085] 于3-溴-2-氯苯甲酸(50.5克,0.215mol)与草酰氯(23.9mL,0.279mol)在200mL二氯甲烷中的搅拌溶液内,添加0.3mLN,N-二甲基甲酰胺。将反应混合物搅拌16小时,然后使用回转式蒸发器,在减压下去除挥发性物质。使所形成的3-溴-2-氯苯甲酰氯溶于二氯甲烷

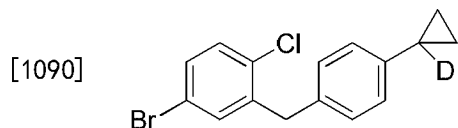
(200mL) 中, 并冷却至 0℃。然后添加 (2,2-二溴环丙基-1-d) 苯 (54克, 0.195mol), 接着添加氯化铝 (36.4克, 0.273mol), 历经 20 分钟。于添加完成后, 使混合物温热至 25℃, 搅拌 1.5 小时, 然后倾倒在冰水上。将混合物以二氯甲烷萃取三次。将合并的有机部份以 1N 盐酸、水及 1M 氢氧化钠洗涤, 以硫酸钠干燥, 及在真空中浓缩。使所形成的残留物通过急骤层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 50:1-10:1), 获得 75 克 (77% 产率) 标题化合物, 为无色油。

[1086] 4-溴-1-氯-2-(4-(2,2-二溴环丙基-1-d) 苄基) 苯 (122) 的制备



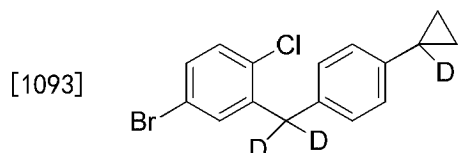
[1088] 于 (5-溴-2-氯苄基) (4-(2,2-二溴环丙基-1-d) 苄基) 甲酮 (74克, 0.15mol) 在三氟乙酸 (210mL) 中的搅拌溶液内, 添加催化量的三氟甲烷磺酸 (3滴)。将反应混合物在 25℃ 下搅拌 5 小时, 且白色固体形成。过滤白色固体, 以甲醇 (60mL) 洗涤, 及在真空中干燥, 而产生 64.1 克 (89% 产率) 标题化合物。

[1089] 4-溴-1-氯-2-(4-(环丙基-1-d) 苄基) 苯 (123) 的制备



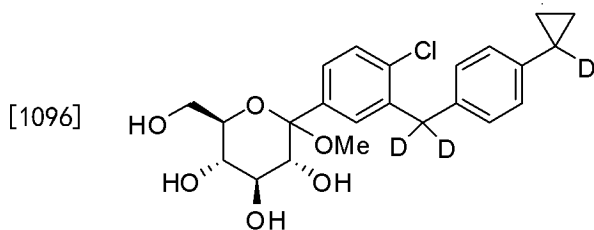
[1091] 使 4-溴-1-氯-2-(4-(2,2-二溴环丙基-1-d) 苄基) 苯 (63.6克, 0.132mol)、锌粉 (64克, 0.978mol)、氯化铵 (63.6克, 1.2mol) 及甲醇 (510mL) 的混合物温热至回流 8 小时。过滤混合物, 并以乙酸乙酯洗涤固体。在真空中浓缩滤液, 且以乙酸乙酯 (500mL) 与水 (250mL) 使所形成的白色固体溶解。分离水层, 并将有机层以水 (250mL) 洗涤, 及以硫酸钠干燥。浓缩混合物, 以获得粗产物, 使其通过急骤层析纯化 (100% 石油醚), 而得 25 克 (59% 产率) 标题化合物, 为白色固体。

[1092] 4-溴-1-氯-2-((4-(环丙基-1-d) 苄基) 甲基-d₂) 苯 (124) 的制备



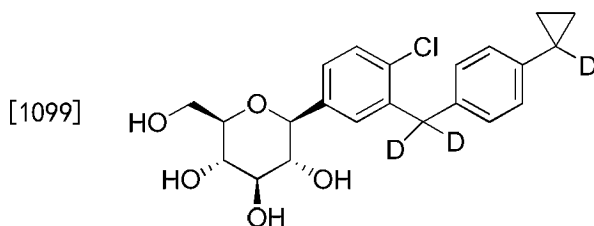
[1094] 于经冷却 (0℃) 的氧化氘 (24克, 99原子%D) 中, 分次添加氢化钠 (9克, 在矿油中的 60% 分散液, 0.225mol)。在添加完成后, 使混合物温热至 25℃, 并搅拌约 1 小时。然后添加四丁基铵硫酸氢盐 (2.16克, 6.12mmol) 与己烷 (5mL), 接着添加己烷 (30mL) 中的 4-溴-1-氯-2-(4-(环丙基-1-d) 苄基) 苯 (20克, 62mmol)。16 小时后, 将混合物以水稀释, 并以乙酸乙酯萃取。将合并的萃液以盐水洗涤, 以硫酸钠干燥, 及浓缩, 而得粗产物。上述粗产物使用如关于化合物 (123) 的相同条件, 经过第二轮操作。¹H-NMR 显示氘化比例为约 96%。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.33~7.25 (m, 3H), 7.14~7.10 (m, 2H), 7.08~7.04 (m, 2H), 4.04 (s, 0.08H), 1.10~0.97 (m, 2H), 0.74~0.70 (m, 2H)。

[1095] (3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(环丙基-1-d) 苄基) 甲基-d₂) 苄基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (125) 的制备



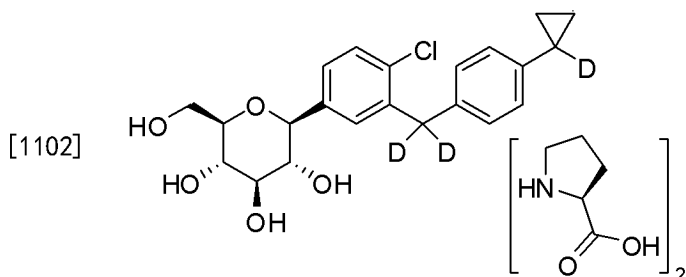
[1097] 于4-溴-1-氯-2-((4-(环丙基-1-d)苯基)甲基-d₂)苯(16克,49.3mmol)在无水四氢呋喃/甲苯(120mL,1:2)中的搅拌-78℃溶液内,在氩气下,滴加正丁基锂(23.7mL,59.3mmol,2.5M,在己烷中)。将混合物搅拌1小时,然后,于-78℃下添加甲苯(120mL)中的(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(27.6克,59.2mmol)。将反应混合物于相同温度下再搅拌1小时,接着以水(50mL)使反应淬灭。以乙酸乙酯萃取混合物。将合并的萃取液以饱和氯化铵溶液与盐水洗涤,以硫酸钠干燥,及浓缩成残留物。使所形成的残留物溶于甲醇(470mL)中,并以冰浴冷却至0℃。以数份添加对甲苯磺酸单水合物(7.06克,37.1mmol)。然后,使反应溶液温热至25℃,且搅拌18小时。接着添加饱和碳酸氢钠溶液(100mL)。在真空中浓缩混合物,并将所形成的混合物以乙酸乙酯(3x100mL)萃取三次。将合并的萃液以水洗涤,以硫酸钠干燥,及在真空中浓缩,提供22.6克粗产物,为油状物。HPLC-MS方法:方法2,保留时间3.30分钟,纯度58%。MS ES⁻(m/z):482(M+45)⁻。

[1098] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(环丙基-1-d)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(126)的制备



[1100] 于(3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(环丙基-1-d)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(14.78克,19.6mmol)在130mL1:1二氯甲烷/乙腈中的搅拌-10℃溶液内,添加三乙基硅烷(11.8mL,74mmol),接着添加三氟化硼乙醚化物(6.4mL,50.5mmol)。在-10至0℃下搅拌约4小时后,以饱和碳酸氢钠溶液使反应淬灭。以乙酸乙酯萃取混合物。将合并的有机层以盐水洗涤,以硫酸钠干燥,及浓缩。使所形成的残留物通过急骤层析纯化,而得7.4克(53%产率)标题产物。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):δ7.38-7.34(m,2H),7.30(dd,J=8.0,2.4Hz,1H),7.08(d,J=8.0Hz,2H),6.96(d,J=8.0Hz,2H),4.11(d,J=9.6Hz,1H),3.89(dd,J=12.0,1.6Hz,1H),3.72(dd,J=12.0,5.4Hz,1H),3.50-3.38(m,3H),3.33(t,J=9.0Hz,1H),0.92-0.89(m,2H),0.64-0.60(m,2H)。HPLC-MS方法:方法2,保留时间3.16分钟,纯度67%。MS ES⁺(m/z):408[M+H]⁺,430[M+Na]⁺;MS ES⁻(m/z):452[M+HCO₂]⁻。

[1101] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(环丙基-1-d)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,双(L-脯氨酸)复合物(127)的制备



[1103] 于(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-(环丙基-1-d)苯基)甲基-d₂)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(5.57克,67% HPLC纯)在乙醇(38mL)中的搅拌溶液内,添加L-脯氨酸(2.76克,24mmol),接着添加水(2mL)。在回流1小时后,添加正己烷(50mL)。然后,使混合物慢慢冷却至0到5℃。将所形成的白色固体过滤,以己烷洗涤,及在真空中干燥。

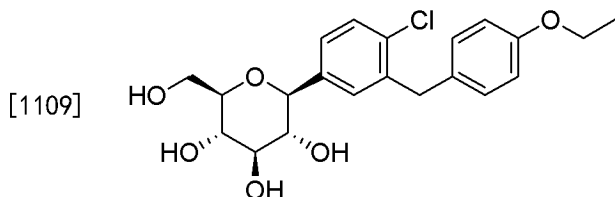
[1104] 第一次重结晶:于上述粗制共晶体在乙醇(10mL)与水(0.9mL)中的80℃搅拌溶液内,添加正己烷(10mL)。然后,使混合物冷却至25℃,并在0℃下储存16小时。将所形成的白色固体过滤,以己烷洗涤,及在真空中干燥,而得4.77克标题共晶体(93.1% HPLC纯,225nm)。

[1105] 第二次重结晶:于上述共晶体在乙醇(8mL)与水(0.72mL)中的80℃搅拌溶液内,添加正己烷(8mL)。然后,使混合物冷却至25℃,并于0℃下储存约3小时。将所形成的白色固体过滤,以己烷洗涤,及在真空中干燥,而得2.95克标题共晶体(95.9% HPLC纯,225nm)。¹H-NMR(CD₃OD,400MHz):δ7.37-7.34(m,2H),7.29(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),7.09(d,J=8.4Hz,2H),6.97(d,J=8.4Hz,2H),4.11(d,J=9.6Hz,1H),4.00(dd,J=8.8,6.4Hz,2H),3.89(dd,J=12.0,1.6Hz,1H),3.71(dd,J=12.0,5.2Hz,1H),3.50-3.36(m,5H),3.34~3.21(m,3H),2.26~2.36(m,2H),2.17~2.08(m,2H),2.02~1.94(m,4H),0.93-0.90(m,2H),0.64-0.61(m,2H)。HPLC-MS方法:方法2,保留时间3.16分钟,纯度95%。MS ES⁺(m/z):408[M+H]⁺,430[M+Na]⁺;MS ES⁻(m/z):452[M+HCO₂]⁻。

[1106] 实施例58

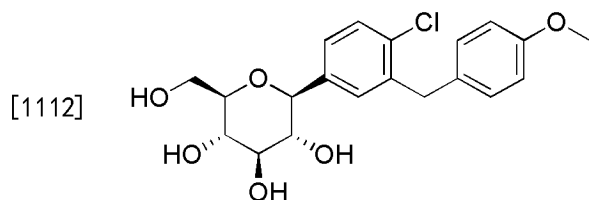
[1107] 制成下述参照化合物,有助于评估本发明化合物的生物学性质。

[1108] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(参照A)的制备



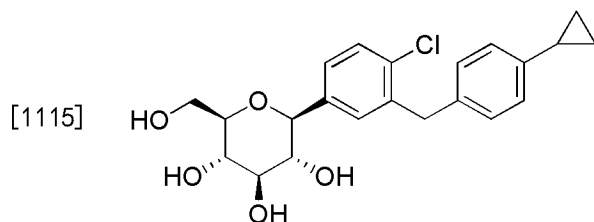
[1110] 参照化合物A根据类似实施例1中所述的方法,利用三乙基硅烷代替三乙基硅烷-d而制成。

[1111] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-甲氧基苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(参照B)的制备



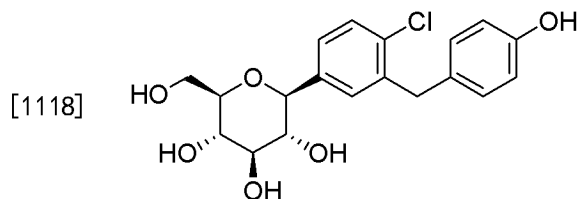
[1113] 参照化合物B根据类似上文关于参照化合物A制备所述的方法,利用乙苯代替苯乙醚作为起始原料而制成。

[1114] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-环丙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(参照C)的制备



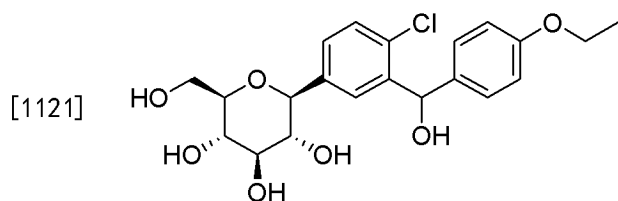
[1116] 参照化合物C根据类似实施例21中所述的方法,利用三乙基硅烷代替三乙基硅烷-d而制成。

[1117] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-羟苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(参照D)的制备



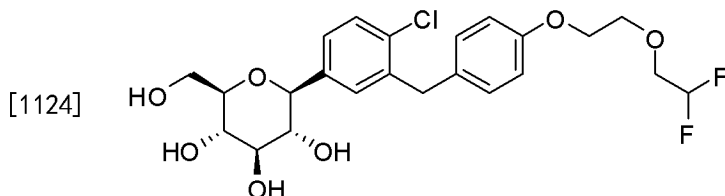
[1119] 参照化合物D根据类似实施例19中所述的方法,利用三乙基硅烷代替三乙基硅烷-d而制成。

[1120] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-((4-乙氧苄基)(羟基)甲基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(参照E)的制备



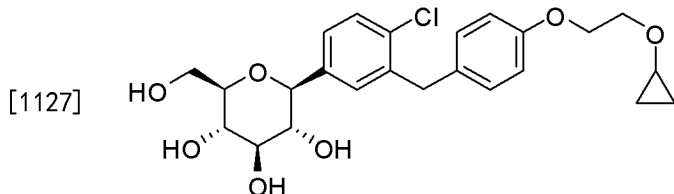
[1122] 参照化合物E在250mg/kg下服药后,自大鼠尿液通过制备型HPLC分离。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ7.80 (s, 0.75H), 7.77 (s, 0.25H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.81 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.06 (s, 0.25H), 6.04 (s, 0.75H), 4.15 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.98 (q, J=14与7.2Hz, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.47~3.37 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 1.33 (t, J=6.8Hz, 3H); MS ESI (m/z): 425 (M+H)。

[1123] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-(2-(2,2-二氟乙氧基)乙氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(参照F)的制备



[1125] 参照化合物F根据US 2009/0118201中所述的方法制成。

[1126] (2S,3R,4R,5S,6R) -2-(4-氯-3-(4-(2-环丙氧基乙氧基) 苄基) 苄基) -6-(羟甲基) 四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (参照G) 的制备



[1128] 参照化合物G根据US 2009/0118201中所述的方法制成。

[1129] 实施例59

[1130] 对体外SGLT抑制的作用

[1131] 为测试本发明化合物的SGLT抑制,采用下述体外与体内试验。

[1132] 人类SGLT2表达载体的制备

[1133] 使会表达人类SGLT2的全长cDNA克隆体 (GenScript公司) 亚克隆至pEAK15表达载体的Hind III与NotI位置中。具有cDNA插入物的克隆体通过限制分析确认。

[1134] 稳定表达人类SGLT2的细胞系的制备

[1135] 含有人类SGLT2的质粒以Nsi I线性化,并通过琼脂糖凝胶电泳纯化。使用带脂胺 (Lipofectamine) 2000转染试剂 (Invitrogen公司),使DNA转染至HEK293.ETN细胞中,并在37℃下,于5%CO₂下,在含有10%胎牛血清 (FBS) 的杜尔贝科改良高糖培养基 (Dulbecco's Modified Eagle Medium) (DMEM) 中培养24小时。转染体在补充嘌呤霉素 (Invitrogen公司) 的相同生长培养基中进行两周选择。回收嘌呤霉素-抗药性细胞,并接种在新96-孔板 (每孔单一细胞) 中,且于嘌呤霉素存在下培养,直到细胞变成融合为止。嘌呤霉素-抗药性克隆体在下文所述的甲基- α -D-[U-¹⁴C] 吡喃葡萄糖苷吸收检测中评估关于SGLT2活性。显示最高信号-背景比例的克隆体用于甲基- α -D-[U-¹⁴C] 吡喃葡萄糖苷吸收检测。

[1136] 人类SGLT1表达细胞的制备

[1137] 在pDream2.1表达载体中的全长人类SGLT1cDNA得自GenScript公司,并使用含有氨苄青霉素 (ampicillin) 的溶菌肉汤 (Luria-Bertani) (LB) 培养基,于大肠杆菌 (Escherichia coli) 菌株DH5 α 中繁殖。质粒DNA使用QIAGEN质粒Midi套件 (QIAGEN公司) 分离。使用带脂胺 (Lipofectamine) 2000转染试剂,根据制造商建议的方案,使人类SGLT1表达质粒DNA转染至COS-7细胞 (美国培养物类型收集处 (American Type Culture Collection)) 中。将经转染的细胞在-80℃下,储存于含有10%二甲亚砜 (DMSO) 的DMEM中。

[1138] 甲基- α -D-[U-¹⁴C] 吡喃葡萄糖苷吸收检测

[1139] 将表达SGLT1或SGLT2的细胞于含有10%FBS的DMEM中,接种在96-孔ScintiPlate闪烁板 (PerkinElmer公司) 中 (每孔1x10⁵个细胞,在100 μ L培养基中),于检测的前,在37℃下,于5%CO₂下培养48小时。将细胞以150 μ L钠缓冲剂 (137mM NaCl, 5.4mM KCl, 2.8mM

CaCl₂, 1.2mM MgCl₂, 10mM 三(羟甲基)胺基甲烷/N-2-羟乙基哌嗪-N'-乙烷磺酸 [Tris/Hepes], pH 7.2) 或不含钠的缓冲剂 (137mM N-甲基-葡萄糖胺, 5.4mM KCl, 2.8mM CaCl₂, 1.2mM MgCl₂, 10mM Tris/Hepes, pH 7.2) 洗涤两次。将在50μL各含有40μCi/mL 甲基-α-D-[U-¹⁴C] 吡喃葡萄糖苷 (Amersham Biosciences/GE 保健公司) 与25% 人类血清的各钠或不含钠缓冲剂中的待测化合物添加至96-孔板的每孔中, 并在37℃ 下培养, 伴随着振荡, 历经2小时 (SGLT1检测) 或1.5小时 (SGLT2检测)。将细胞以150μL 洗涤缓冲剂 (137mM N-甲基葡萄糖胺, 10mM Tris/Hepes, pH 7.2) 洗涤两次, 且甲基-α-D-[U-¹⁴C] 吡喃葡萄糖苷吸收使用TopCount 闪烁计数器 (PerkinElmer 公司) 定量。钠依赖性吡喃葡萄糖苷吸收经由将以不含钠缓冲剂所获得的数值自使用钠缓冲剂所获得的那些 (三份复制测定的平均) 扣除而测得。测得关于 SGLT2 与 SGLT1 的 IC₅₀, 而关于 SGLT2 抑制的选择性经由将 SGLT1 IC₅₀ 除以 SGLT2 IC₅₀ 计算而得。如表1 中所示, 本发明化合物相对于未经氘化的参照化合物显示关于 SGLT2 抑制的增加选择性。

[1140] 表1

[1141]

化合物	SGLT2 IC ₅₀ (μM)	SGLT1 IC ₅₀ (μM)	选择性
参照A	0.0032	3.14	981
24c	0.0025	3.17	1268
参照B	0.0019	0.54	284
19	0.0008	0.82	1025

[1142] 实施例60

[1143] 对体外细胞色素P450 (CYP) 抑制的作用

[1144] 关于CYP1A2、CYP3A4及CYP2C19的P450-GloTMCYP 筛检套件购自Promega。化合物储备溶液在乙腈中制成, 而连续稀释液于含有1% 乙腈的水中制成。检测根据制造商建议的方案, 在96-孔光板 (PerkinElmer, 目录#6005509) 中进行。发光使用Victor 3 分光光度计 (PerkinElmer) 定量。如表2 中所示, 相对于未经氘化的参考化合物本发明化合物显示出降低的CYP1A2、CYP3A4 和/或CYP2C19 抑制。

[1145] 表2

[1146]

化合物	IC ₅₀ (μM)		
	1A2	3A4	2C19
参照A	426.0	~ 400	61.1
5	500 - 1000	500 - 1000	104.3
9	~ 500	~ 1000	50 - 100
24c	500 - 1000	500 - 1000	168.2
参照B	>1000	250.0	195.1
19	> 1000	> 1000	355
24d	> 1000	~ 1000	119.9

[1147] 实施例61

[1148] 在SD大鼠中对尿葡萄糖排泄的作用

[1149] 使各待测化合物溶于30%PEG400中,并在1mg/kg的剂量水平下,通过灌食法,以经口给予已过夜断食的SD大鼠。对照大鼠仅被给予30%PEG400。于服药后一小时,葡萄糖溶液(2g/kg,10mL/kg)通过口腔灌食法给予。于服药后0至4小时,将尿液收集在代谢笼子内,且于4至24小时用于尿液体积与葡萄糖测量。在服药前16小时去除食物,接着于服药后4小时提供。无限制地供应水。尿葡萄糖的浓度在服药后4小时与24小时,使用生物化学分析器测得。记录结果,历经0-4小时、4-24小时及0-24小时期间,且以使用参照化合物A所见的尿葡萄糖排泄(UGE)的百分比表示,该化合物在所有实验中以正对照组操作。如表3中所示,相对于未经氧化的参照化合物,本发明化合物显示出在大鼠中增加的UGE。

[1150] 表3

[1151]

在大鼠中的尿葡萄糖排泄(mg) (%相对于参照A) (平均值±SD)			
化合物	0-4小时	4-24小时	0-24小时
参照A	(100%)	(100%)	(100%)
5		2457±369 (110%)	2650±385 (109%)
参照B	233±35 (122%)	1657±354 (74%)	1889±361 (78%)
19			2096±332 (83%)
24d	251±44 (131%)	1983±167 (89%)	2234±199 (92%)
24e	236±48 (162%)	2288±287 (97%)	2525±266 (101%)

[1152] 实施例62

[1153] 在小猎犬中对尿葡萄糖排泄的作用

[1154] 使各待测化合物溶于10%PEG400中,并在0.03mg/kg的剂量水平下,通过灌食法,以经口方式给予已过夜断食的小猎犬。对照狗仅被给予10%PEG400。于服药后一小时,葡萄糖溶液(2克/kg,5mL/kg)通过口腔灌食法给予。于服药后0至8小时,将尿液收集在代谢笼子内,且于8至24小时用于尿液体积与葡萄糖测量。在服药前16小时去除食物,接着于服药后3小时提供。无限制地供应水。尿葡萄糖的浓度在服药后8小时与24小时下,使用生物化学分析器测得。记录结果,历经0-8小时、8-24小时及0-24小时期间,且以使用参照化合物A所见的尿葡萄糖排泄(UGE)的百分比表示,该化合物在所有实验中以正对照组操作。如表4中所示,相对于未经氧化的参照化合物,本发明化合物显示于给药后最初0-8小时期间,在狗中实质增加UGE。

[1155] 表4

[1156]

在狗中的尿葡萄糖排泄(mg) (%相对于参照A) (平均值±SD)			
化合物	0-8小时	8-24小时	0-24小时
参照A	(100%)	(100%)	(100%)
5	3765±808 (175%)	8910±1700 (94%)	12676±2150 (109%)
9	3396±442 (158%)	6832±2555 (72%)	10228±895 (88%)
16	4362±818 (114%)	10995±1987 (95%)	15357±2514 (99%)
24c	3472±622 (161%)	8491±1569 (90%)	11964±2190 (103%)

[1157] 在表4A中所示的各实验中,相对于未经氘化的参照化合物,本发明化合物显示于投药(19)后0-8小时期间或于投药(87)后两个期间,在狗中同样增加UGE。

[1158] 表4A

[1159]

在狗中的尿葡萄糖排泄(mg) (平均值±SD)			
化合物	0-8小时	8-24小时	0-24小时
参照B	3322±464	13404±1888	16726±1507
19	3412±544	12516±485	15928±321
参照F	1927±307	11511±5327	13438±5237
87	2426±493	14432±1150	16858±674

[1160] 实施例63

[1161] 在SD大鼠中对药物动力学参数的作用

[1162] 各待测化合物的药物动力学研究在3mg/kg化合物的单次口服给药后,于4只史泊格多利(Sprague-Dawley)大鼠中进行。药剂经由使试验对象溶于30%PEG400的适当体积中而制成。血浆试样在服药后0.083、0.25、0.50、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12及24小时下,自眶神经丛(orbital plexus)收集,且血浆浓度通过已发展的LC-MS/MS方法测得。非区域药物动力学分析(WinNonlin 5.0.1,Pharsight公司,Mountain View,CA,USA)在各大鼠的血浆浓度上进行,以测定下列参数: C_{max} 、 T_{max} 、AUC、 $T_{1/2}$ 、MRT、CL/F及 V_z/F 。如表5中所示,当与未经氘化的参照化合物比较时,本发明化合物显示出在药物动力学参数上的实质改进,包括增加的 t_{max} 、 C_{max} 、AUC_{0-t}及/或 $t_{1/2}$,以及降低的清除率。

[1163] 表5

[1164]

在大鼠中的药物动力学参数(平均值±SD)					
化合物	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)
参照A	0.88±0.75	1603±425	11297±2598	4.52±0.98	270±68.1
9	1.69±0.59	1830±365	15324±2377	5.14±1.28	192±36.2
16	1.00±0.71	2683±471	21021±4372	5.70±0.63	138±28.5
24a	0.88±0.75	2923±393	20319±1614	4.56±0.64	144±13.0
24c	1.38±0.75	2285±697	21177±1885	6.05±0.85	133±10.3
参照B	0.56±0.31	1638±326	5245±715	3.55±1.80	568±75.1
24d	1.19±0.94	1494±428	6680±350	6.34±2.79	431±37.0
参照C	3.00±1.15	1049±230	9769±2184	4.28±0.80	312±81.6
54	2.00±0.00	1274±138	10588±1600	6.08±1.92	264±28.1
参照G	1.88±1.55	594±85.8	4235±405	3.39±0.68	705±69.2
95	2.13±1.44	710±76.4	5242±328	4.83±1.42	552±44.8

[1165] 实施例63A

[1166] 在小猎犬中对药物动力学参数的作用

[1167] 各待测化合物的药物动力学研究在1mg/kg化合物的单次口服给药后,于三只小猎犬中进行。药剂经由使试验对象溶于30%PEG400的适当体积中而制成。血浆试样于服药前及在服药后0.25、0.50、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12及24小时下,自头静脉收集,且血浆浓度通过已发展的LC-MS/MS方法测得。非区域药物动力学分析(WinNonlin 5.0.1,Pharsight公司,Mountain View,CA,USA)对各大鼠的血浆浓度进行,以测定下列参数: $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、 AUC 、 $T_{1/2}$ 、 MRT 、 CL/F 及 V_z/F 。如表5A中所示,当与未经氧化的参照化合物比较时,本发明化合物显示在药物动力学参数上的实质改进,包括增加的 $t_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 及降低的清除率。

[1168] 表5A

[1169]

在狗中的药物动力学参数(平均值±SD)				
化合物	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	CL/F (mL/h/kg)
参照F	0.4±0.1	889±65.4	4924±484	190±17.5
87	0.6±0.4	1578±282	8875±1435	111±19.7

[1170] 实施例64

[1171] 在SD大鼠中对新陈代谢的作用

[1172] 使各待测化合物溶于30%PEG400中,并在50mg/kg的剂量水平下(当使用共晶体时,重量计算以自由态药物(free drug)为基础),通过灌食法,以经口方式给予雄性SD大鼠,历经连续五天。对照大鼠仅被给予30%PEG400。将所有大鼠各自地收容在代谢笼子中。无限制地供应食物与水。临床观察(注意腹泻病征)每日进行两次。食物与水消耗每日测定。尿液在预定间隔下收集:服药前,服药后0-4小时、4-8小时及8-24小时。分析代谢物,且通过LC/MS确认。代谢物的结构通过再合成或从尿液分离,通过制备型HPLC与NMR分析而确认。于

第6天,使全部动物牺牲,并进行总体验尸。收集与汇集关于各待测化合物得自两只大鼠的尿液。将试样稀释(在4mL甲醇中的1mL尿液),并通过LC-MS分析:装有Waters 2996光电二极管阵列检测器与Waters Micromass ZQ检测器的Waters 2695分离模块;Waters XTerra C₁₈3.5微米,20毫米x2.1毫米柱,1.0mL/分钟,在190~400nm下检测;1.7分钟梯度液10-50% A,接着为1.8分钟梯度液50-95%A,在95%A下保持1分钟;溶剂A:100%乙腈+0.045%甲酸;溶剂B:Milli-Q水+0.1%甲酸。尿液试样于给药后0-4小时、4-8小时、8-24小时及0-24小时分析。代谢物的比例在各时间内对各大鼠均高度地一致。代谢物通过质量鉴定,然后再合成,以确认其身分,且相对分布使用HPLC检测。如自表6所证实,当与未经氧化的参照化合物比较时,本发明化合物显示母体化合物的降低转化成代谢物。亦参阅图1、2A-2C、3A-3D及-4A-4C。

[1173] 表6

[1174]

代谢物于尿液中的分布 (总计的%)			
化合物	吸收峰1 (母体)	吸收峰2 (参照E)	吸收峰3 (参照D)
参照A	40%	16%	44%
9	55%	12%	32%
24c	45%	21%	24%
参照B	72%	n.d.	28%
19	87%	n.d.	13%

[1175] 图5总结了关于化合物16、19、54以及参照化合物A、B及C的其它代谢研究。这些数据根据下述步骤获得。

[1176] 图6与7示出了质谱法也可用于获得关于本发明化合物的代谢途径的数据。这些方法按下述进行。LC-MS分析使用Waters Masslynx,在装有Waters 2996光电二极管阵列检测器(190-400nm)与Waters Micromass ZQ检测器的Waters 2695分离模块上进行。使试样(1mL)在35℃下,经过Sepax GPC₁₈5毫米,250毫米x4.6毫米内径柱洗脱,使用25分钟梯度液与5分钟保持,自5%A(在乙腈中的0.05%甲酸)与95%B(在Milli-Q水中的0.1%甲酸)至85%A与15%B。质量数据以电喷雾离子化模式(+与-)获得。总离子计数(TIC)吸收峰用以测定代谢物与母体化合物的比例。试样以下述方式制成。使SD大鼠在50mg/kg下,以在30%PEG-400中作为溶液的待测化合物经口服用,并在规则时间间隔下收集尿液,历经24小时。分析之前,汇集关于每只动物的各自时间点试样,以产生一种0至24-小时尿液试样。将定量的甲醇量添加至尿液试样中,并使试样离心;将上层清液直接注入LC-MS中。在图6中所示出的数据表示LC/MS总离子计数。图7中,数据以质量/电荷比例(m/z)表示。

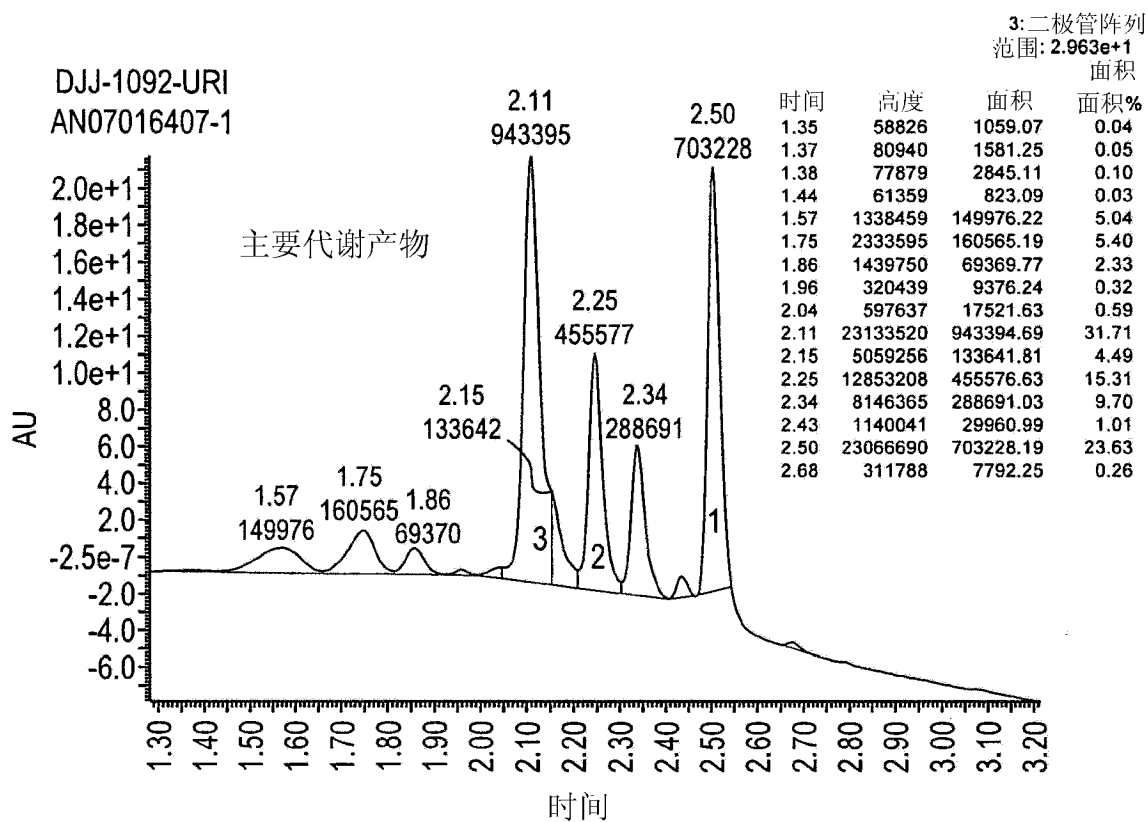
[1177] 其它具体实施例

[1178] 虽然本发明已参照目前被认为是优选实施例加以描述,但应明了的是,本发明并不限于所披露的实施例。反之,本发明旨在涵盖被包含在所附权利要求的精神与范围内的各种改变与等同设置。

[1179] 所有文献、专利及专利申请均以其全文并于本文供参考,如各单个文献、专利或专

利申请明确地且分别地显示以其全文被并于本文供参考一般的相同程度。在发现本申请中的术语在并于本文供参考的文件中不同地定义的情况下,本文中所提供的定义作为关于该术语的定义。

[1180] 其它具体实施例在权利要求中。



图例:

1 = 参照A

2 = 参照E

3 = 参照D

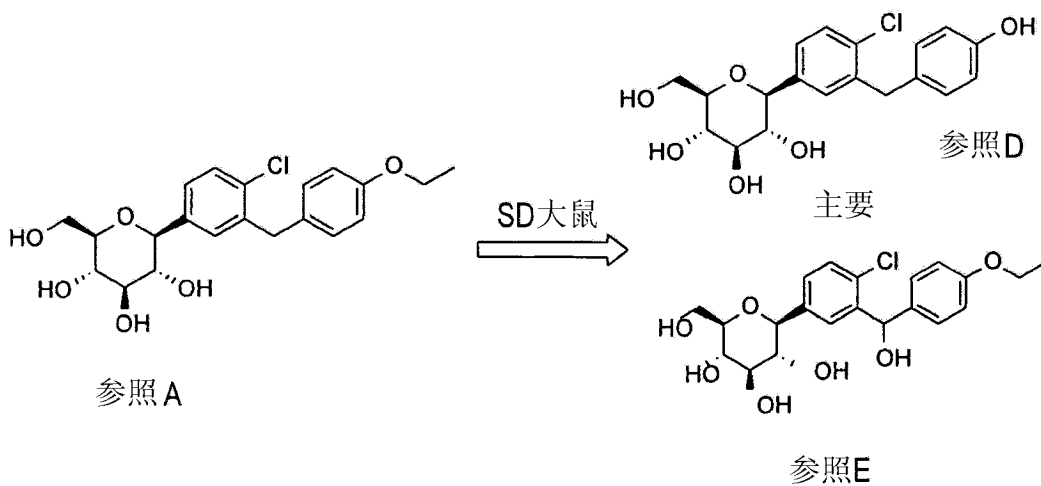


图1

化合物 (24c)、参照 A 和参照 D 的代谢途径

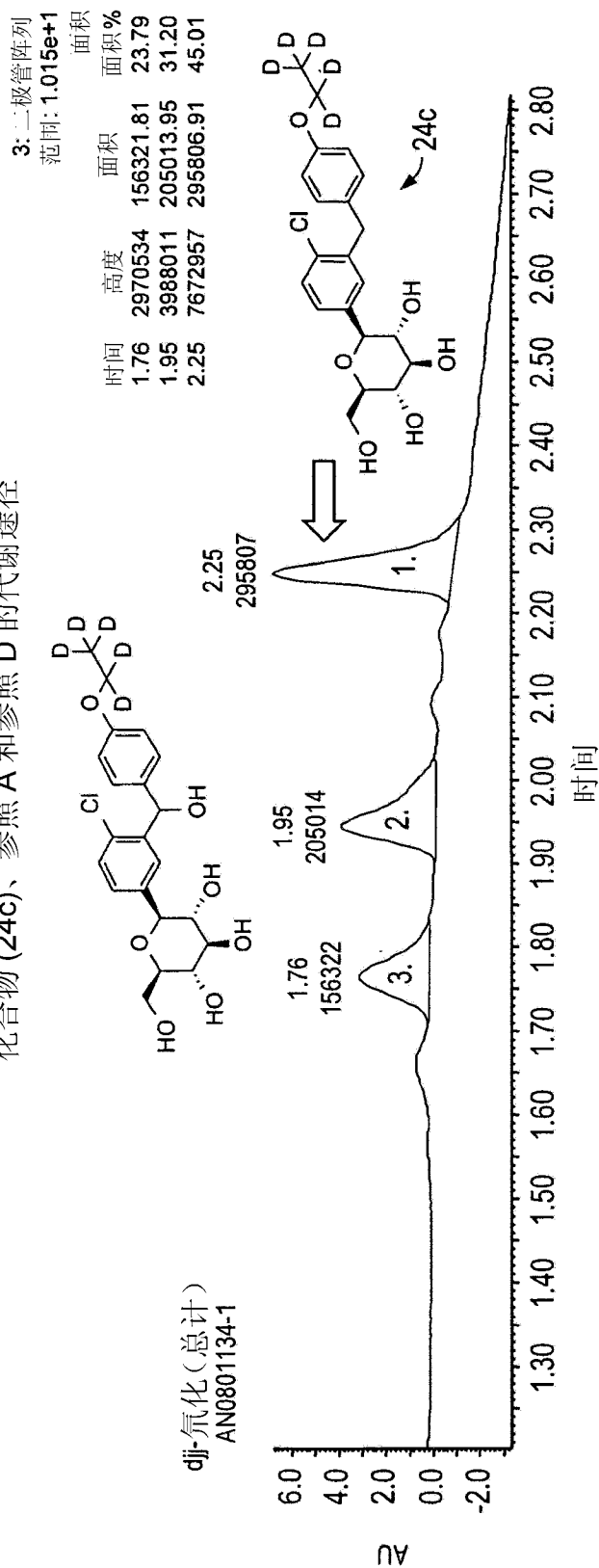


图2A

图例: 1= 化合物 (24c) 2= 参照 E-d5 3= 参照 D

化合物 (24c)、参照 A 和参照 D 的代谢途径

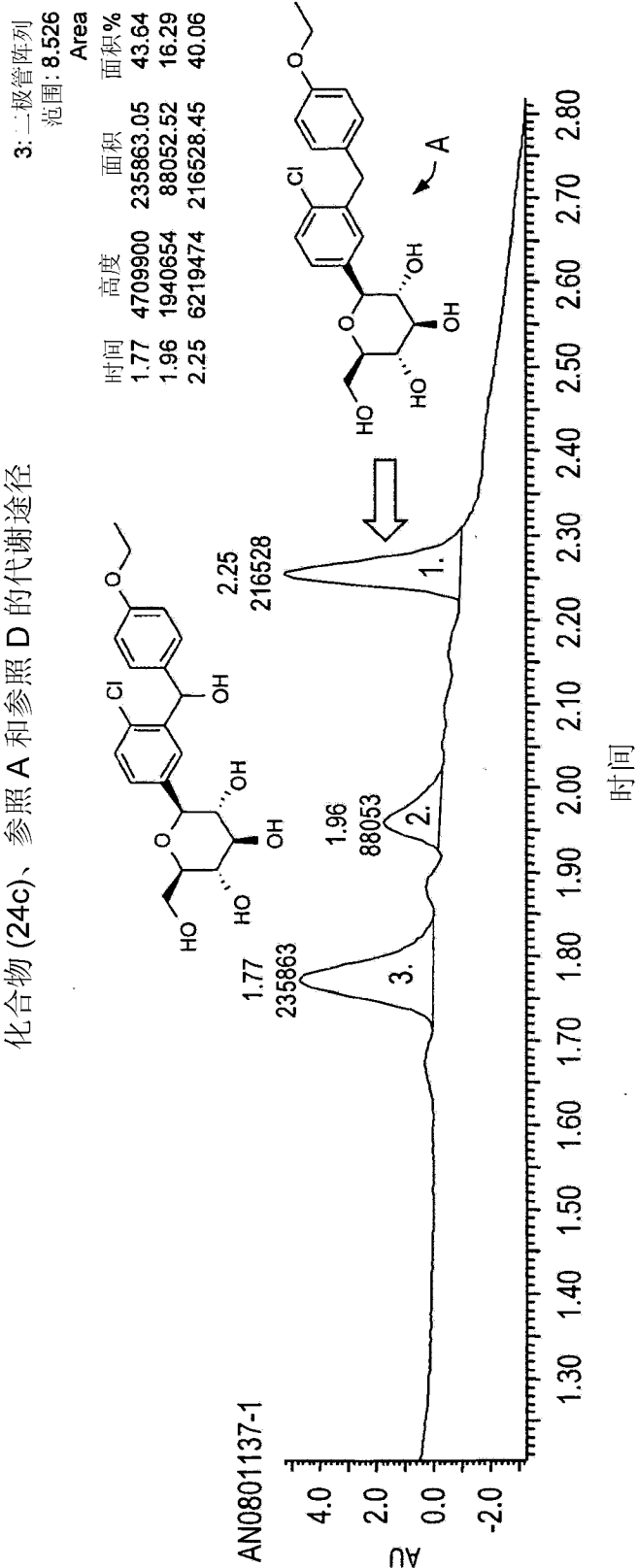


图2B

图例: 1= 参照 A 2= 参照 E 3= 参照 D

化合物 (24c)、参照 A 和参照 D 的代谢途径

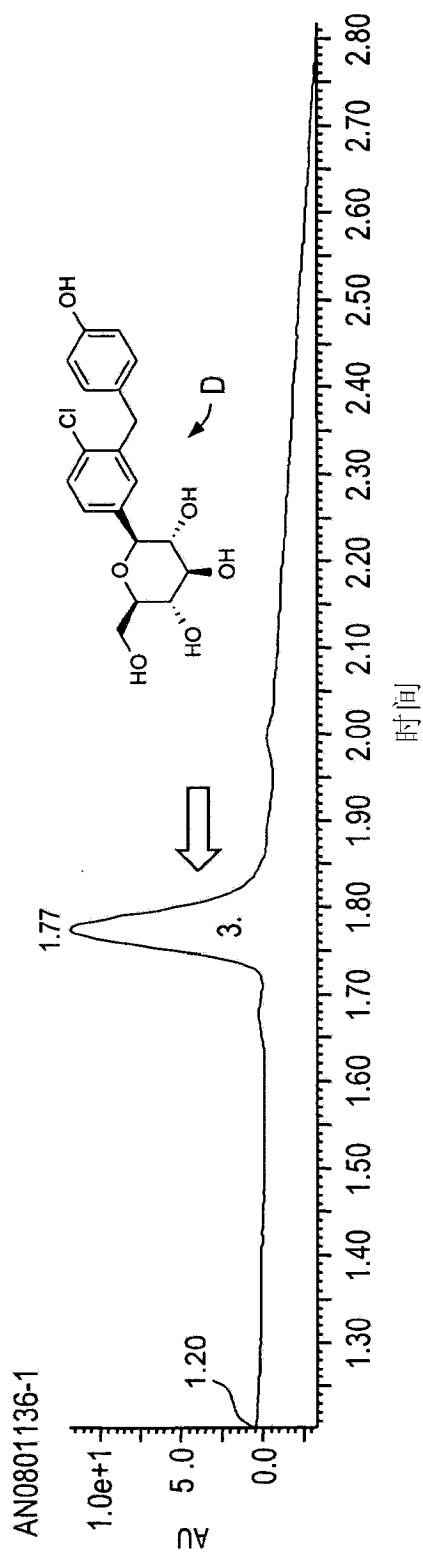
3: 二极管阵列
范围: 1.511e+1

图2C

图例: 3= 参照 D

化合物 (24d)、参照 B、参照 A 和参照 D 的代谢途径

3: 二极管阵列
范围: 2.035e+1
面积

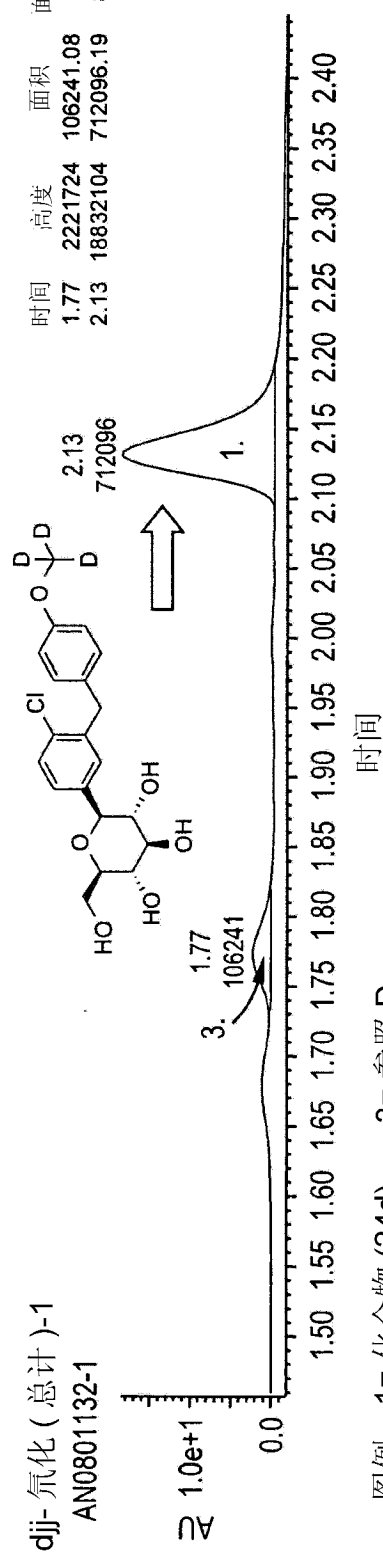


图3A

3: 二极管阵列
范围: 3.058e+1
面积

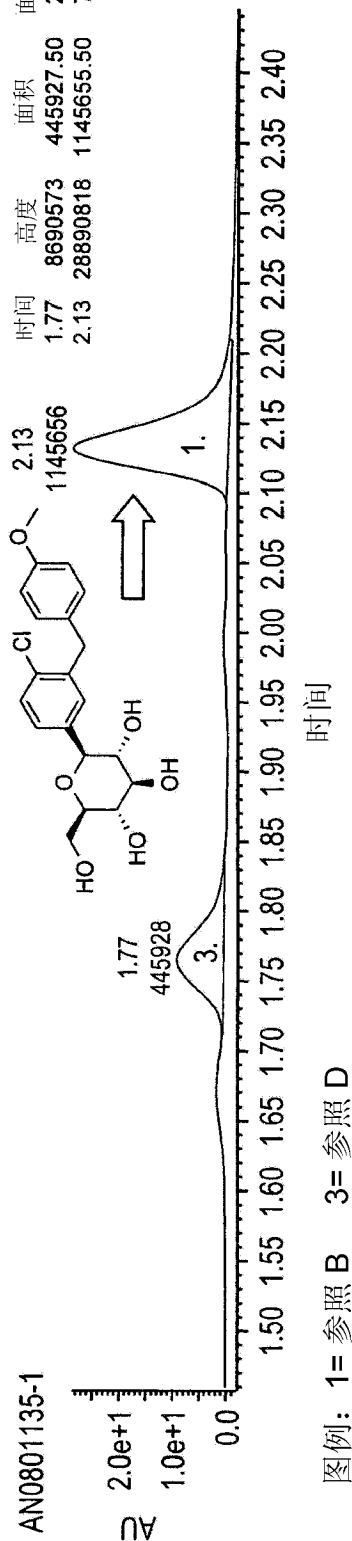


图3B

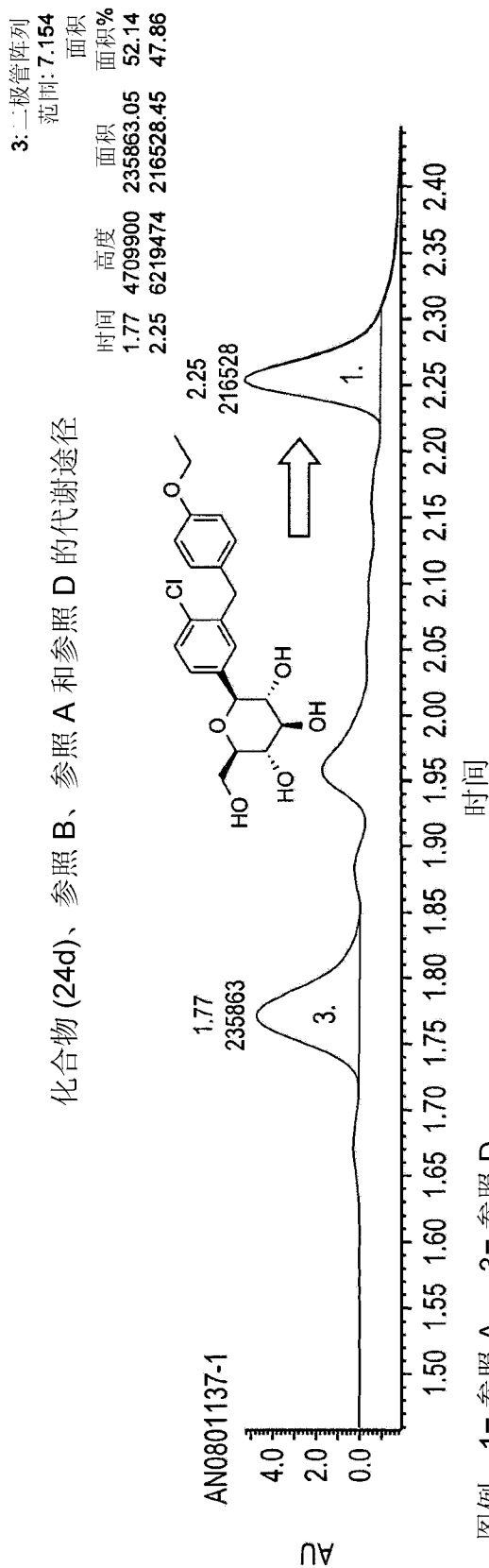


图3C

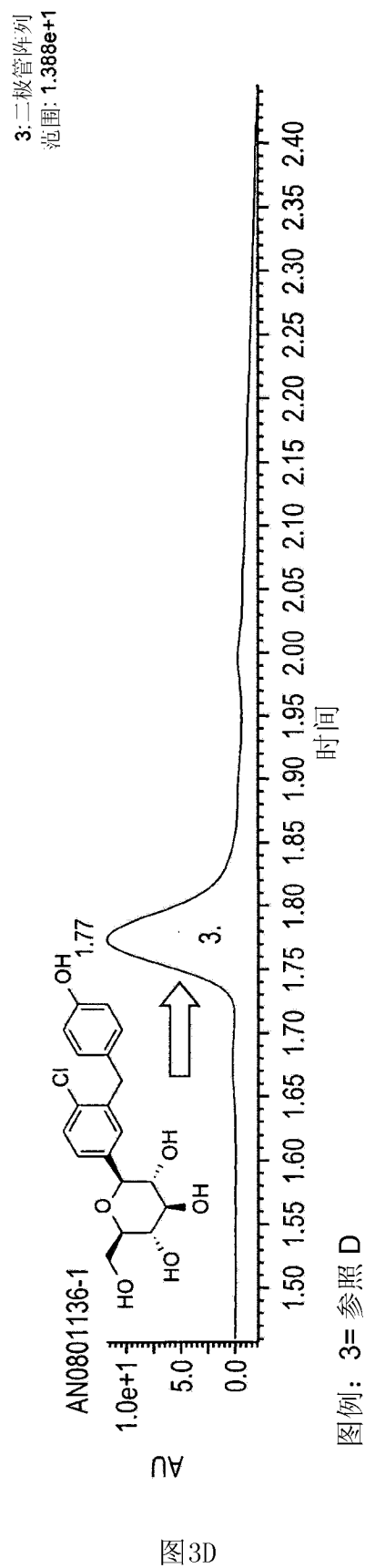
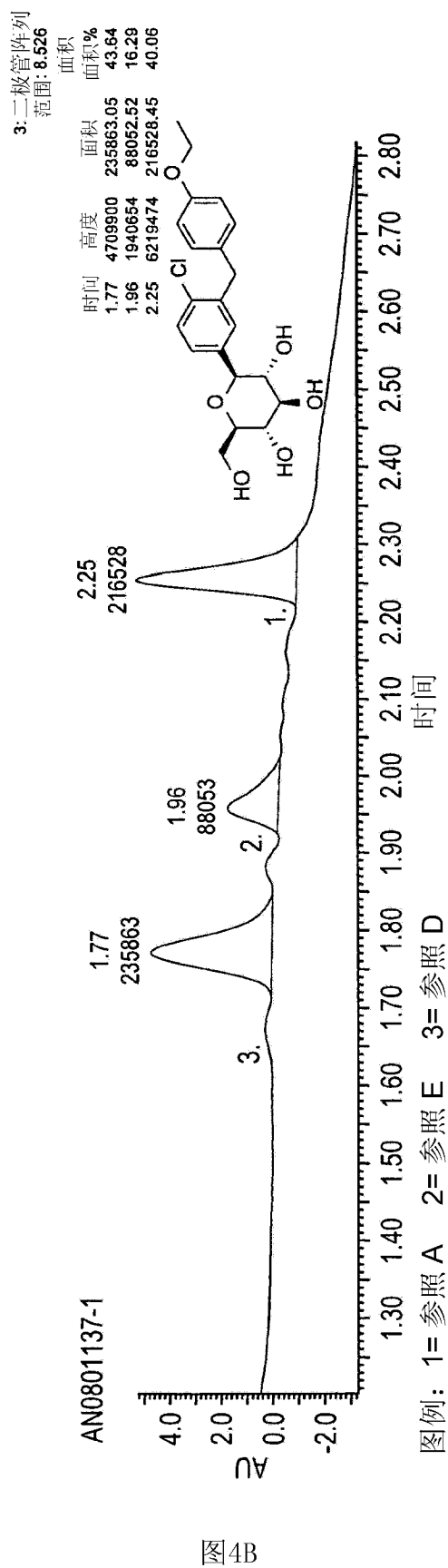
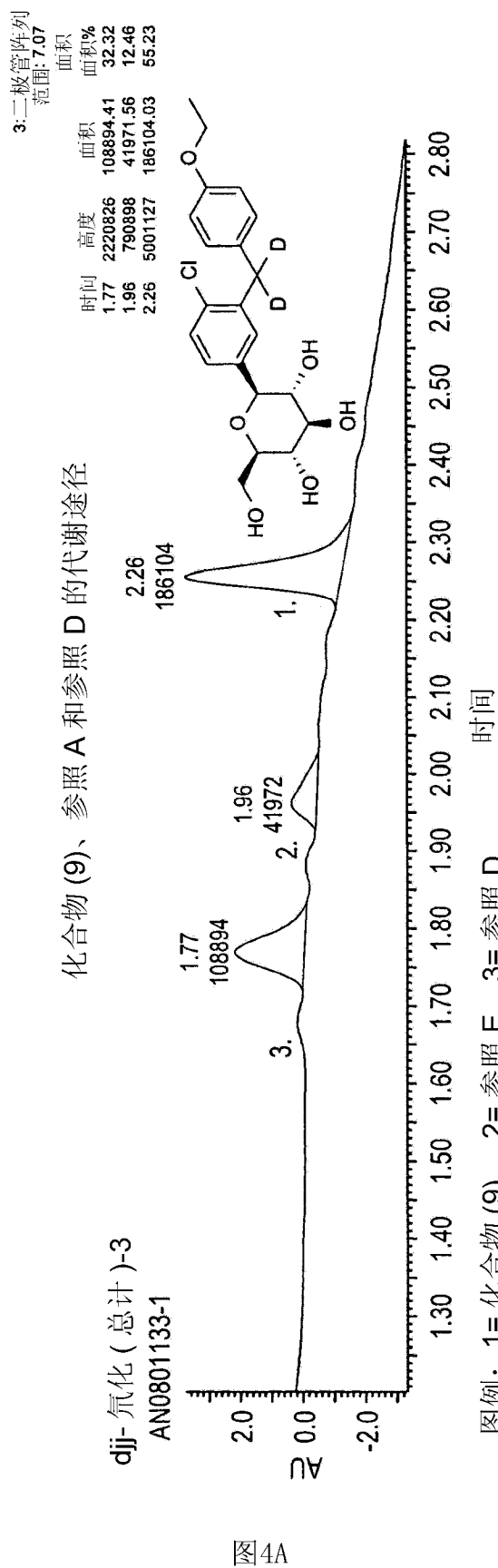


图3D



3:二极阵列
范围:1.51e+1

化合物 (9)、参照 B、参照 A 和参照 D 的代谢途径

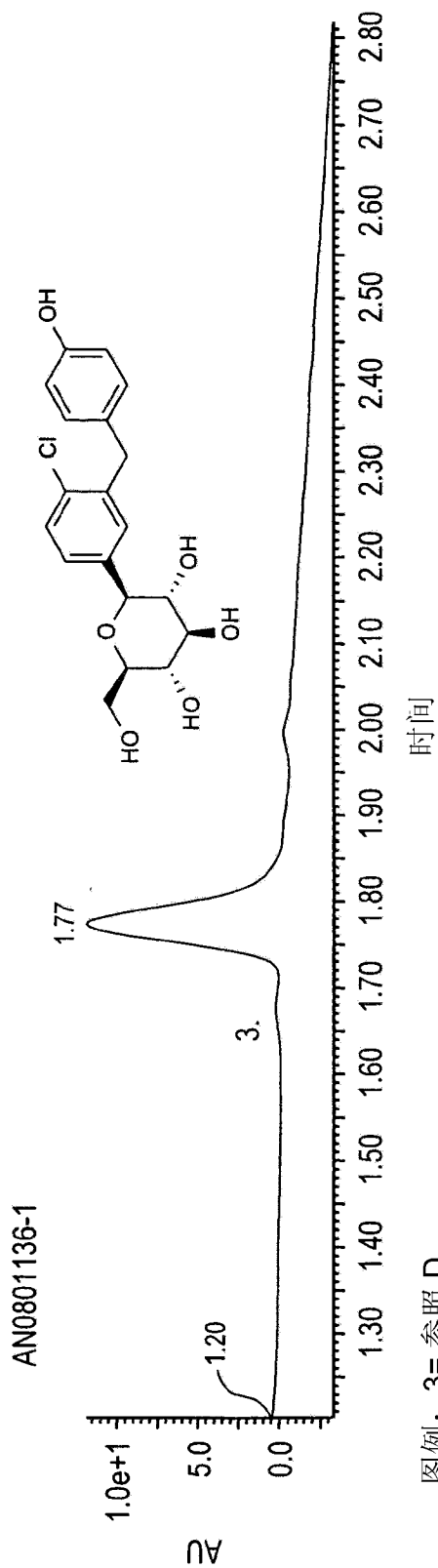


图4C

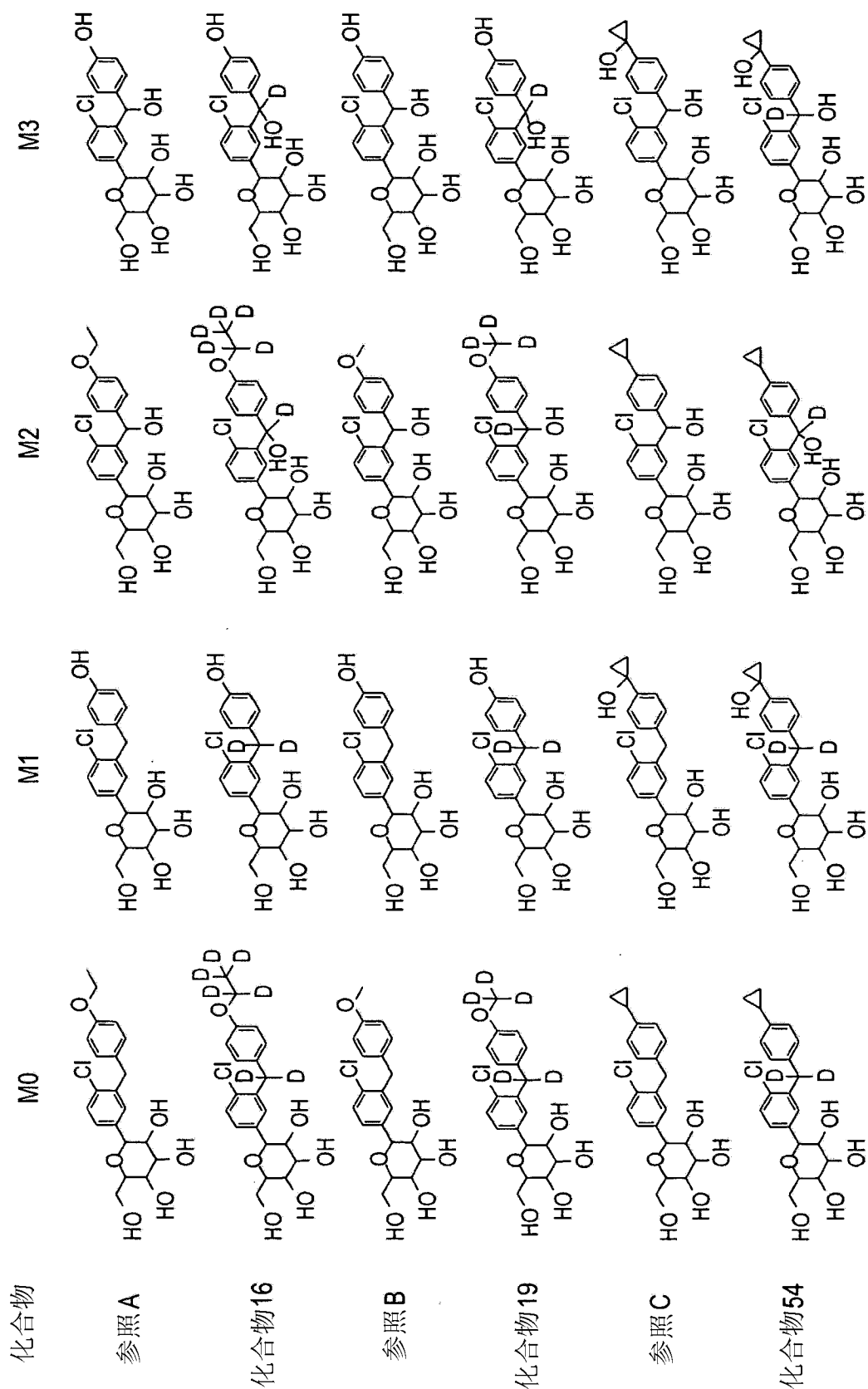


图5

基于色谱峰面积

	参照 A	化合物 16	比例
M0	1.10E+06	1.30E+06	1 : 1.2
M1	4.26E+05	2.33E+05	1.8 : 1
M2	2.15E+06	3.38E+06	1 : 1.6
M3	8.68E+05	4.43E+05	2 : 1
	参照 B	化合物 19	比例
M0	1.68E+06	1.67E+06	1 : 1
M1	3.09E+05	2.85E+05	1.1 : 1
M2	1.84E+06	1.06E+06	1.7 : 1
M3	3.17E+05	3.10E+05	1 : 1
	参照 C	化合物 54	比例
M0	2.24E+05	2.64E+05	1 : 1.2
M1	1.00E+06	1.26E+06	1 : 1.3
M2	2.76E+06	1.18E+06	2.3 : 1
M3	9.08E+05	4.54E+05	2 : 1

基于质谱响应

	参照 A	化合物 16	比例
M0	5.29E+05	7.42E+05	1 : 1.4
M1	8.88E+05	3.88E+05	2.3 : 1
M2	3.30E+05	2.14E+05	1.5 : 1
M3	1.12E+05	3.81E+04	3.0 : 1
	参照 B	化合物 19	比例
M0	2.07E+06	2.06E+06	1 : 1
M1	9.91E+05	3.70E+05	
M2			
M3	3.20E+04	1.94E+04	1.6 : 1
	参照 C	化合物 54	比例
M0	6.96E+04	1.08E+05	1 : 1.6
M1	6.35E+05	7.13E+05	1 : 1.1
M2	1.62E+05	7.50E+04	2.1 : 1
M3	2.33E+04	1.27E+05	1 : 5.5

图6

LC/MS: 大鼠尿液中六个化合物及其代谢物的质谱数据和相应的保留时间

化合物	M0 [M+Na] ⁺	M1 [M+NH ₄] ⁺ or [M+Na] ⁺ *	M2 [M-H ₂ O+H] ⁺	M3 [M-H ₂ O+H] ⁺
参照A	431 (17.7 min)	398 (13.9 min)	407 (14.7 min)	379 (10.8 min)
化合物16	438 (17.6 min)	400 (13.5 min)	413 (14.7 min)	380 (10.7 min)
参照B	417 (16.3 min)	398 (13.5 min)	393 (13.4 min)	379 (10.7 min)
化合物19	422 (16.3 min)	400 (13.5 min)	397 (13.4 min)	380 (10.8 min)
参照C	427 (19.0 min)	443 (14.7 min)	403 (15.9 min)	419 (12.3 min)
化合物54	429 (19.0 min)	445 (14.6 min)	404 (15.9 min)	420 (12.1 min)

* 基峰为参照 C 和化合物 54 的 [M+Na]⁺

图7