

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07J 41/00

A61K 31/58

A61P 25/28

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94119256.3

[45]授权公告日 2000 年 9 月 6 日

[11]授权公告号 CN 1056152C

[22]申请日 1994.12.24 [24]颁证日 2000.4.28

[21]申请号 94119256.3

[30]优先权

[32]1993.12.24 [33]JP [31]328454/1993

[73]专利权人 三菱化学株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 茶木晴幸 安藤直子 盛中泰洋

斋藤健一 由上智子 吉田理惠

[56]参考文献

EP-502827 1992.9.9 CO7H1504

审查员 贾书瑾

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

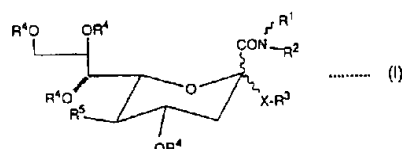
代理人 罗宏 杨丽琴

权利要求书 6 页 说明书 155 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 唾液酸衍生物

[57]摘要

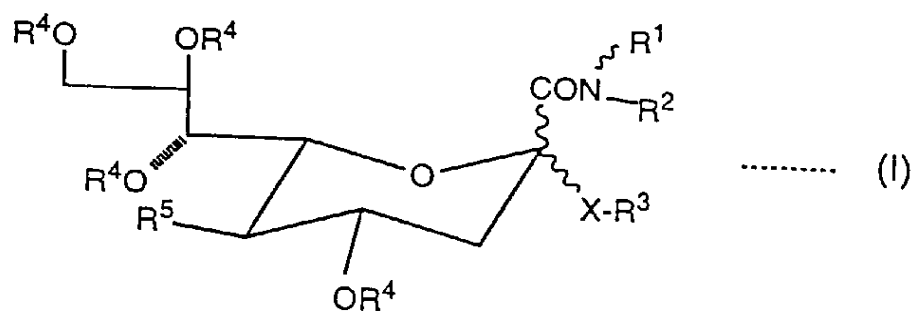
用下式通式(1)表示的唾液酸衍生物或其盐(其中各代号意义见说明书),所述唾液酸衍生物由于可以激活胆碱能神经细胞中的 ChAT 活性,所以可以制成对包括阿欠茨海默病在内的老年痴呆症有效的治疗药。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

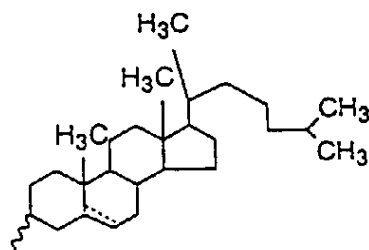
1. 用下述通式(1)表示的唾液酸衍生物、或其可药用的盐或它们的水合物或它们的溶剂化物,



式中,

X 表示氧原子或硫原子;

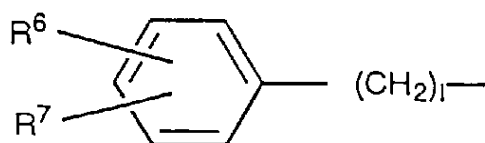
R^1 是下式表示的甾族化合物残基



其中, 虚线表示无键或键;

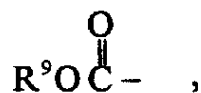
R^2 表示氢原子或 C_1-C_4 烷基;

R^3 表示 C_1-C_{15} 烷基.

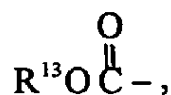
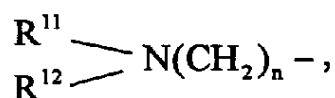


其中, 1 表示 0-6 的整数,

R^6 及 R^7 分别独立地表示氢原子、卤原子、 C_1 - C_4 烷基、羟基、硝基、氨基、 C_1 - C_4 烷氨基、 C_2 - C_8 二烷基氨基或 $R^{80}-$,



$R^{10} (CH_2)_m - ,$



R^8 表示 C_1 - C_4 烷基、苯基或苯基- C_1 - C_3 烷基,

R^9 表示氢原子、 C_1 - C_4 烷基、苯基或苯基- $(C_1$ - $C_3)$ 烷基,

R^{10} 表示氢原子、 C_1 - C_4 烷基、可具有 1 个以上选自 C_1 - C_4 烷基、卤原子、羟基、硝基、氨基及羧基的取代基的苯基或者可具有 1 个以上选自 C_1 - C_4 烷基、卤原子、羟基、硝基、氨基及羧基的取代基的苯基- C_1 - C_3 烷基,

m 表示 2-6 的整数,

R^{11} 表示氢原子或 C_1 - C_4 烷基,

R^{12} 表示氢原子、 C_1 - C_4 烷基 C_2 - C_7 烷酰基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基、可具有 1 个以上选自 C_1 - C_4 烷基、卤原子、羟基、硝基、氨基及羧基的取代基的苯磺酰基,

R^{13} 表示 C_1 - C_4 烷基、苯基或苯基- $(C_1$ - $C_3)$ 烷基,

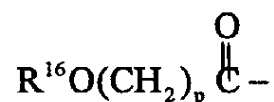
n 表示 2-6 的整数;

R^4 表示氢原子或 C_2 - C_7 酰基;

R^5 表示 $R^{14}O-$ 或 $R^{15}NH-$,

其中, R^{14} 表示氢原子或 C_2 - C_7 酰基,

R^{15} 表示 C_2-C_7 酰基,



可具有 1 个以上选自 C_1-C_4 烷基、卤原子、羟基、硝基、氨基及羧基的取代基的 C_7-C_{11} 芳酰基,

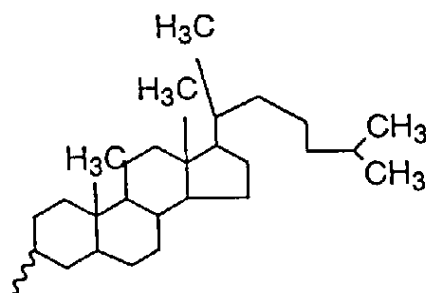
可具有 1 个以上选自 C_1-C_4 烷基、卤原子、羟基、硝基、氨基及羧基的取代基的苯基(C_1-C_3)烷羰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基, 或者,

可具有 1 个以上选自 C_1-C_4 烷基、卤原子、羟基、硝基、氨基及羧基的取代基的苯磺酰基,

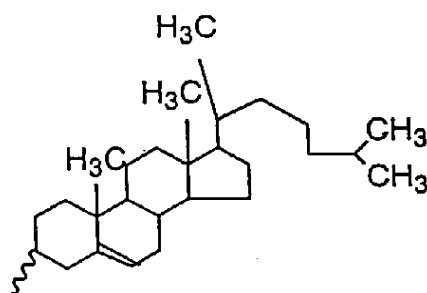
R^{16} 表示氢原子、 C_1-C_6 烷基、苯基或苯基- (C_1-C_3) 烷基,

P 表示 0-4 的整数。

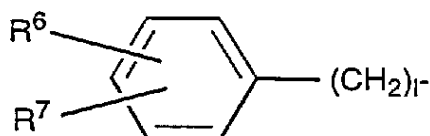
2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 是



3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 是



- 4.根据权利要求1所述的化合物, 其中, R^2 是氢或甲基。
- 5.根据权利要求1所述的化合物, 其中, R^2 是氢。
- 6.根据权利要求1所述的化合物, 其中, R^3 表示 C_1 - C_8 烷基。



式中,

1 表示 0-3 的整数,

R^6 及 R^7 分别独立地表示氢原子、卤原子或 $R^9O\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$, $R^{10}O(CH_2)_m-$,

或 $\begin{matrix} R^{11} \\ R^{12} \end{matrix} \text{---} N(CH_2)_n-$,

其中, R^9 表示氢原子或 C_1 - C_4 烷基,

R^{10} 表示氢原子、 C_1 - C_4 烷基、苯基或苯基- $(C_1$ - $C_3)$ 烷基,

m 表示 2-4 的整数,

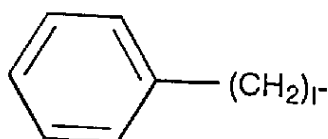
R^{11} 表示氢原子,

R^{12} 表示氢原子、 C_2 - C_7 酰基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基或 $R^{13}O\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$

其中, R^{13} 表示苯基- $(C_1$ - $C_3)$ 烷基,

n 表示 2-4 的整数。

- 7.根据权利要求1所述的化合物, 其中, R^3 是 C_1 - C_8 烷基或



式中, 1 表示 0-3 的整数。

8.根据权利要求1所述的化合物, 其中, R^3 是 C_1-C_3 烷基。

9.根据权利要求1所述的化合物, 其中, R^4 是氢或乙酰基。

10.根据权利要求1所述的化合物, 其中, R^4 是氢。

11.根据权利要求1所述的化合物, 其中, R^5 是 $R^{14}O-$ 或 $R^{15}NH-$ 或 C_7-C_{11} 芳酰基、 C_1-C_3 烷基磺酰基或苯磺酰基,

其中, R^{14} 表示氢或乙酰基,

R^{15} 表示 C_2-C_7 酰基、 $R^{16}O(CH_2)_p \overset{\text{O}}{\parallel} C-$,

其中, R^{16} 表示氢、 C_1-C_4 烷基或苯基(C_1-C_3)烷基,

p 表示 0-4 的整数。

12.根据权利要求1所述的化合物, 其中, R^5 是 $R^{14}O-$ 或 $R^{15}NH-$,

其中, R^{14} 表示氢,

R^{15} 表示 C_2-C_3 酰基或 $R^{16}O(CH_2)_p CO-$

R^{16} 表示氢原子,

p 表示 1。

13.根据权利要求1所述的化合物, 其中, R^5 是 $R^{15}NH-$, 式中,
 R^{15} 表示乙酰基。

14.根据权利要求1所述的化合物, 其中, X 是氧。

15.根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物为 3α -[N-(3-脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖基氨基)]胆甾烷, 它的水合物或溶剂化物。

16.根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物为 3α -[N-(3-脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖基氨基)]-5-胆甾烯, 它的水合物或溶剂化物。

17.根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物为 3α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖基氨基)胆甾烷, 它的水合物或它的溶剂化物。

18.根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物为 3α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-苄基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖基氨基)胆甾烷, 它的水合物或它的溶剂化物。

19.根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物为 3α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-苄基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖基氨基)胆甾烷, 它的水合物或它的溶剂化物。

20.根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物为 3α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖基氨基)-5-胆甾烯, 它的水合物或它的溶剂化物。

21.根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物为 3α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-S-苄基-2-硫代- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖基氨基)胆甾烷, 它的水合物或它的溶剂化物。

22.根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物为 3α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖基氨基)胆甾烷, 它的水合物或它的溶剂化物。

23.根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物为 3α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-苄基- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖基氨基)胆甾烷, 它的水合物或它的溶剂化物。

24.用于治疗痴呆、记忆障碍或这些疾病伴随的症状或治疗末梢性神经障碍的药用组合物, 所述组合物包含权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的载体。

说明书

唾液酸衍生物

本发明涉及可用于治疗因胆碱能神经细胞障碍而引起的各种疾病的带酰氨键的新型唾液酸衍生物或其盐。

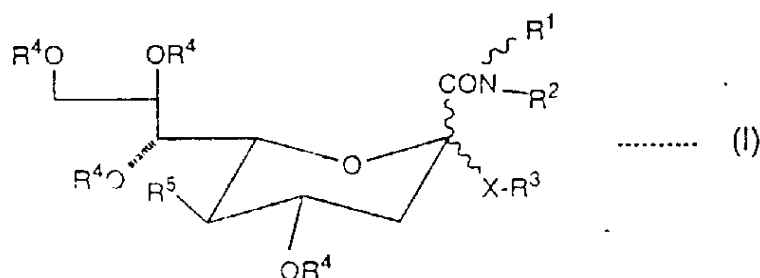
包括阿尔茨海默综合症的老年痴呆是表现进行性记忆和认识障碍的疾病。在这些疾病中可见从前脑基底核投射到大脑皮质和海马的胆碱能神经系统的显著故障。由于这些神经元表现出乙酰胆碱合成酶即胆碱乙酰转移酶（以下简称为“ChAT”）的显著下降，因此能够激活“ChAT”活性的药剂被认为可有效作为包括阿尔茨海默综合症在内的老年痴呆的治疗药，进而具有这种活性的药剂也被认为可用作末梢性神经障碍的治疗药。

另一方面，含有唾液酸的鞘糖脂即神经节苷脂是生物膜的构成成分，大量包含在高等动物的脑中。关于神经节苷脂，近年来有关于其各种机能的报告，但特别是由于它以相当特异的方式存在于神经系统的膜中，故它在神经系统所起的作用颇受重视。唾液酸是神经节苷脂的重要构成成分，从它与神经节苷脂机能的关连以及从它在医学方面的应用观点出发合成了各种衍生物（特开昭55-89298、61-243096、61-282390、63-41492、63-41494、63-63697、63-68526、64-52794、特开平1-190693、3-151398、WO 93/10134、WO 94/03469各公报等），关于其衍生物的活性也有一些报告（特开昭62-265229、特开平1-93529、3-77898、3-81287各公报、Brain Research, 438, 277-285 (1988)），

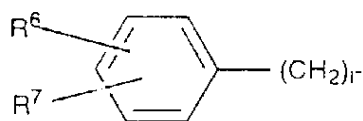
但是能够充分激活ChAT活性的衍生物到目前为止尚属未知。

本发明者们以提供包括阿尔茨海默综合症在内的老年痴呆等中枢神经系统障碍和末梢神经系统障碍的治疗药为目的，反复进行了多次研究，结果发现具有特定酰氨键的唾液酸衍生物通过激活胆碱能神经细胞中的ChAT活性，可以成为改善包括阿尔茨海默综合症在内的老年痴呆等中枢神经系统疾病、糖尿病性神经疾病等末梢神经系统疾病的药剂，从而完成了本发明。

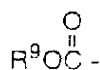
也就是说，本发明的要点在于下述通式(I)表示的唾液酸衍生物、它们的盐、它们的水合物或者它们的溶剂化物，



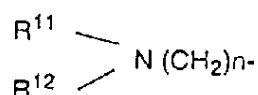
其中， R^1 表示甾族化合物残基， R^2 表示氢原子或 $C_1 \sim C_4$ 烷基， R^3 表示 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基、



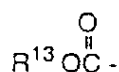
[其中， R^6 及 R^7 分别独立地表示氢原子、卤原子、 $C_1 \sim C_4$ 烷基、羟基、 $R^8 O-$ (其中， R^8 表示 $C_1 \sim C_4$ 烷基、苯基或苯基- $C_1 \sim C_3$ 烷基)、硝基、氨基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氨基、 $C_2 \sim C_8$ 二烷基氨基或



(其中, R^9 表示氢原子、 $C_1 \sim C_4$ 烷基、苯基或苯基- ($C_1 \sim C_3$ 烷基), l 表示 $0 \sim 6$ 的整数]、 $R^{10}O(CH_2)_m-$ 【其中, R^{10} 表示氢原子、 $C_1 \sim C_4$ 烷基、可具有 1 个以上选自 $C_1 \sim C_4$ 烷基、卤原子、羟基、硝基、氨基及羟基的取代基的苯基或者可具有 1 个以上选自 $C_1 \sim C_4$ 烷基、卤原子、羟基、硝基、氨基及羟基的取代基的苯基- $C_1 \sim C_3$ 烷基, m 表示 $2 \sim 6$ 的整数】或者



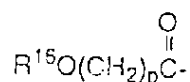
[其中, R^{11} 表示氢原子或 $C_1 \sim C_4$ 烷基; R^{12} 表示氢原子、 $C_1 \sim C_4$ 烷基、 $C_2 \sim C_7$ 酰基、 $C_1 \sim C_4$ 烷基磺酰基, 可具有 1 个以上选自 $C_1 \sim C_4$ 烷基、卤原子、羟基、硝基、氨基及羟基的取代基的苯磺酰基, 或者



(其中, R^{13} 表示 $C_1 \sim C_4$ 烷基、苯基或苯基- $C_1 \sim C_3$ 烷基)、 n 表示 $2 \sim 6$ 的整数];

R^4 表示氢原子或 $C_2 \sim C_7$ 酰基;

R^5 表示 $R^{14}O-$ (其中, R^{14} 表示氢原子或 $C_2 \sim C_7$ 酰基) 或者 $R^{15}NH-$ [其中, R^{15} 表示 $C_2 \sim C_7$ 酰基,



(其中, R^{16} 表示氢原子、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、苯基或苯基- ($C_1 \sim C_3$) 烷基、 p 表示 $0 \sim 4$ 的整数), 可具有 1 个以上选自 $C_1 \sim C_4$ 烷基、卤原子、羟基、硝基、氨基及羧基取代基的 $C_7 \sim C_{11}$ 芳酰基, 可具有

1个以上选自 $C_1 \sim C_4$ 烷基、卤原子、羟基、硝基、氨基及羧基的取代基的苯基($C_1 \sim C_3$)烷基、 $C_1 \sim C_4$ 烷基磺酰基,或者可具有1个以上选自 $C_1 \sim C_4$ 烷基、卤原子、羟基、硝基、氨基及羧基的取代基的苯磺酰基];和

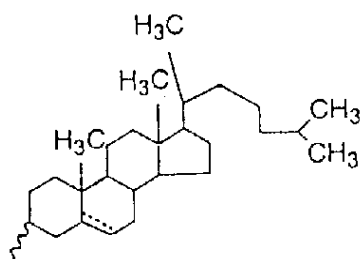
X表示氧原子或硫原子。

以下详细说明本发明。本发明的唾液酸衍生物用式(I)表示。

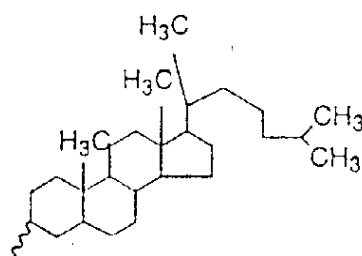
作为上述通式(I)中定义的 $C_1 \sim C_4$ 烷基,可举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基等,作为 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基,可举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正癸基、正十五烷基, $C_1 \sim C_6$ 烷基,可列举前述 $C_1 \sim C_{15}$ 烷基中的 $C_1 \sim C_6$ 烷基等。作为卤原子,可举出氟原子、氯原子、溴原子等,作为苯基-($C_1 \sim C_3$)烷基,可以举出苄基、苄乙基等。作为 $C_2 \sim C_7$ 酰基,可以举出乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、苯甲酰基,作为 $C_1 \sim C_4$ 烷基磺酰基,可以举出甲磺酰基、乙磺酰基、正丙磺酰基、正丁磺酰基等。另外,作为 $C_1 \sim C_4$ 烷氨基,可以举出甲氨基、乙氨基、丁氨基,作为 $C_2 \sim C_8$ 二烷基氨基,可以举出二甲氨基、二乙氨基、二丁氨基等。作为 $C_7 \sim C_{11}$ 芳酰基,可以举出苯甲酰基、甲苯酰基、萘酰基等,作为苯基($C_1 \sim C_3$)烷基羧基,可以举出苄羧基、苄乙基羧基、苄丙基羧基等。

另外,对于上述基中没有具体记载的基团,可以用已举出的原子及基团任意组合,或者按一般的常识进行选择。

在式(I)中,作为用 R^1 定义的留族化合物残基,具体的可举出用下式表示的基团,

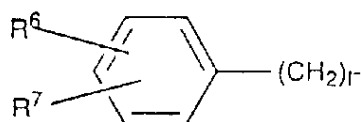


(虚线表示无键或键。)(甾族骨架的3位的立体构型有 α 型及 β 型), 优选的 R^1 如下,



作为 R^2 优选的是氢或甲基, 最优选的是氢。

作为 R^3 优选的是 $C_1 \sim C_8$ 烷基,



[其中, R^6 及 R^7 分别独立地表示氢、卤原子或 $\text{R}^9\text{OC}(=\text{O})$ (其中, R^9 表示氢或 $C_1 \sim C_4$ 烷基), l 表示 $0 \sim 3$ 的整数]、 $\text{R}^{10}\text{O}(\text{CH}_2)_m-$ (其中, R^{10} 表示氢、 $C_1 \sim C_4$ 烷基、苯基或苯基

$-C_1 \sim C_3$ 烷基, m 表示 $2 \sim 4$ 的整数) 或者 $\begin{matrix} \text{R}^{11} \\ \text{R}^{12} \end{matrix} \text{N}(\text{CH}_2)_n$ [其中, R^{11}

表示氢、 R^{12} 表示氢、 $C_2 \sim C_7$ 酰基、 $C_1 \sim C_4$ 烷基磺酰基或者

$R^{13}OC(=O)-$ (其中 R^{13} 表示苯基-($C_1 \sim C_3$)烷基), n 表示2~4的

整数], 更优选 R^3 是($C_1 \sim C_8$)烷基或 -(CH_2) $_I$ (其中 I 表

示0~3的整数), 最优选 R^3 是 $C_1 \sim C_3$ 烷基。

作为 R^4 优选的是氢或乙酰基, 最优选的是氢。

作为 R^5 优选的是 $R^{14}O-$ (其中, R^{14} 表示氢或乙酰基), 或

者 $R^{15}NH-$ [其中, R^{15} 表示 $C_2 \sim C_5$ 酰基, $R^{16}O(CH_2)_pC(=O)-$ (其中, R^{16} 表示氢、 $C_1 \sim C_4$ 烷基或苯基-($C_1 \sim C_3$)烷基, p 表示0~4的整数)、 $C_7 \sim C_{17}$ 芳酰基、 $C_1 \sim C_3$ 烷基磺酰基或者苯磺酰基], 更优选 R^5 是 $R^{14}O-$ (其中, R^{14} 表示氢) 或 $R^{15}NH-$ [其中, R^{15} 表示 $C_2 \sim C_5$ 酰基,

$R^{16}O(CH_2)_pC(=O)-$ (其中, R^{16} 表示氢, p 表示1)], 最优选 R^5 是 $R^{15}NH-$ (其中, R^{15} 表示乙酰基)。

作为 X 最优选的是氧。

此外, 作为最优选的化合物, 可以举出3 α -[N-(3-脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基(nonulopyranosonyl))氨基]胆甾烷(表5化合物NO. 367的 α 体),

3 α -[N-(3-脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]-5-胆甾烯(表7化合物NO. 507的 α 体),

3 α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表1化合物NO. 4的 α 体),

3 α - [N- (5 - 乙酰氨基 - 3 , 5 - 二脱氧 - 2 - O - 苯基 - α - D - 甘油基 - D - 半乳 - 2 - 吡喃壬糖酰基) 氨基] 胆甾烷 (表1化合物NO.19的 α 体) ,

3 α - [N- (5 - 乙酰氨基 - 3 , 5 - 二脱氧 - 2 - O - 苄基 - α - D - 甘油基 - D - 半乳 - 2 - 吡喃壬糖酰基) 氨基] 胆甾烷 (表1化合物NO.21的 α 体) ,

3 α - [N- (5 - 乙酰氨基 - 3 , 5 - 二脱氧 - 2 - O - 甲基 - α - D - 甘油基 - D - 半乳 - 2 - 吡喃壬糖酰基) 氨基] - 5 - 胆甾烯 (表7化合物NO.234的 α 体) ,

3 α - [N- (5 - 乙酰氨基 - 3 , 5 - 二脱氧 - 2 - S - 苯基 - 2 - 硫代 - α - D - 甘油基 - D - 半乳 - 2 - 吡喃壬糖酰基) 氨基] 胆甾烷 (表2化合物NO.260的 α 体) ,

3 α - [N- (5 - 乙酰氨基 - 3,5 - 二脱氧 - 2 - O - 甲基 - β - D - 甘油基 - D - 半乳 - 2 - 吡喃壬糖酰基) 氨基] 胆甾烷 (表3化合物NO.268的 α 体) ,
以及

3 α - [N- (5 - 乙酰氨基 - 3,5 - 二脱氧 - 2 - O - 苄基 - β - D - 甘油基 - D - 半乳 - 2 - 吡喃壬糖酰基) 氨基] 胆甾烷 (表3合物NO.281的 α 体) 。

上述通式(1)表示的优选化合物的具体例表示在下述表1,2,3,4,5,6,7及8中。

表 1 (续)

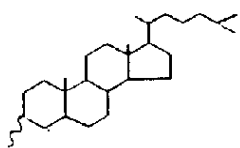
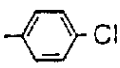
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
12		H	$\text{-(CH}_2)_2\text{CH}_3$	H
13	"	H	$\text{-(CH}_2)_3\text{CH}_3$	H
14	"	H	$\text{-(CH}_2)_5\text{CH}_3$	-COCH ₃
15	"	H	$\text{-(CH}_2)_5\text{CH}_3$	H
16	"	H	$\text{-(CH}_2)_9\text{CH}_3$	H
17	"	H	$\text{-(CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	H
18	"	H		-COCH ₃
19	"	H		H
20	"	H	$\text{-CH}_2\text{-}$ 	-COCH ₃
21	"	H	$\text{-CH}_2\text{-}$ 	H
22	"	H	$\text{-(CH}_2)_2\text{-}$ 	H
23	"	H	$\text{-(CH}_2)_4\text{-}$ 	H
24	"	H	$\text{-(CH}_2)_6\text{-}$ 	H
25	"	H		-COCH ₃

表 1 (续)

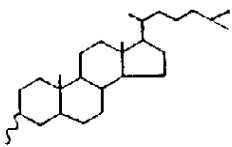
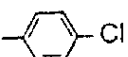
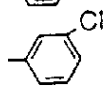
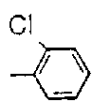
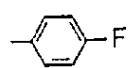
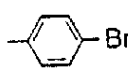
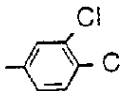
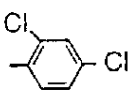
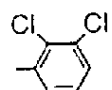
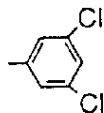
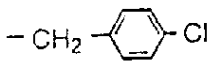
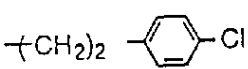
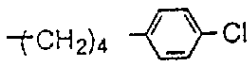
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
26		H		H
27	"	H		H
28	"	H		H
29	"	H		H
30	"	H		H
31	"	H		H
32	"	H		H
33	"	H		H
34	"	H		H
35	"	H		H
36	"	H		H
37	"	H		H

表 1 (续)

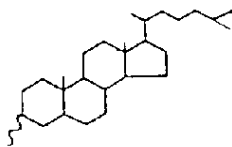
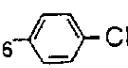
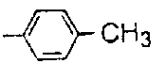
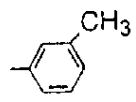
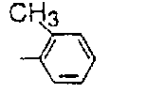
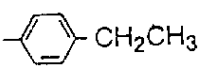
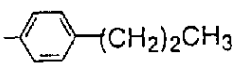
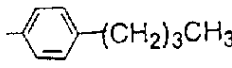
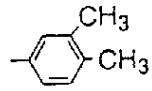
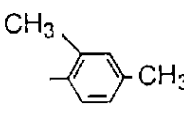
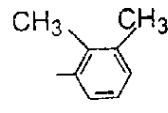
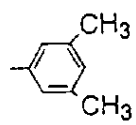
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
38		H	$(\text{CH}_2)_6$ - 	H
39	"	H		H
40	"	H		H
41	"	H		H
42	"	H		H
43	"	H		H
44	"	H		H
45	"	H		H
46	"	H		H
47	"	H		H
48	"	H		H

表 1 (续)

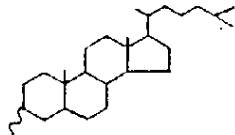
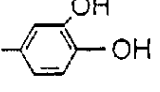
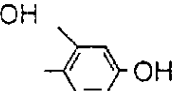
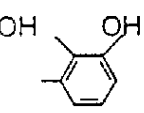
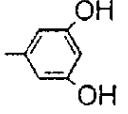
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
49		H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	H
50	"	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	H
51	"	H	$-(\text{CH}_2)_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	H
52	"	H	$-(\text{CH}_2)_6-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	H
53	"	H	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	H
54	"	H		H
55	"	H		H
56	"	H		H
57	"	H		H
58	"	H		H
59	"	H		H

表 1 (续)

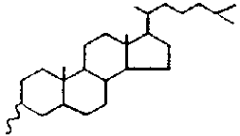
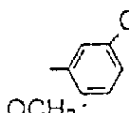
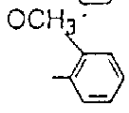
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
60		H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	H
61	"	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	H
62	"	H	$-(\text{CH}_2)_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	H
63	"	H	$-(\text{CH}_2)_6-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	H
64	"	H	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$	H
65	"	H		H
66	"	H		H
67	"	H	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{CH}_3$	H
68	"	H	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	H
69	"	H	$-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	H

表 1 (续)

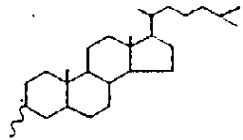
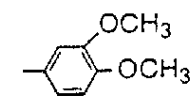
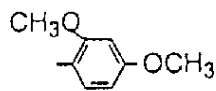
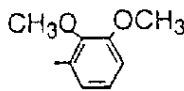
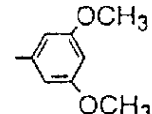
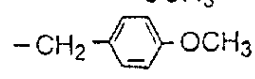
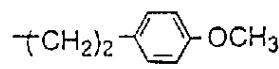
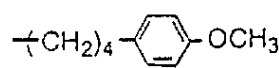
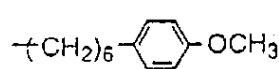
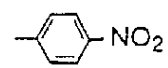
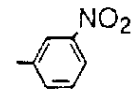
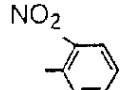
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
70		H		H
71	"	H		H
72	"	H		H
73	"	H		H
74	"	H		H
75	"	H		H
76	"	H		H
77	"	H		H
78	"	H		H
79	"	H		H
80	"	H		H

表 1 (续)

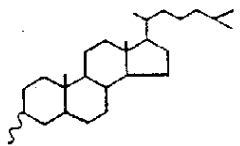
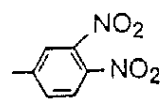
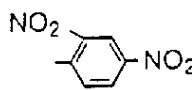
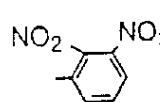
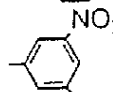
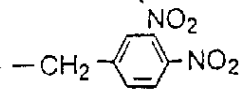
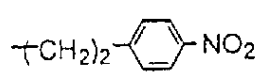
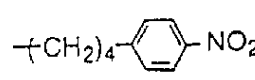
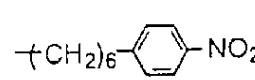
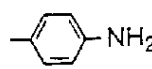
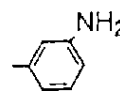
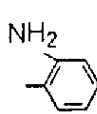
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
81		H		H
82	"	H		H
83	"	H		H
84	"	H		H
85	"	H		H
86	"	H		H
87	"	H		H
88	"	H		H
89	"	H		H
90	"	H		H
91	"	H		H

表 1 (续)

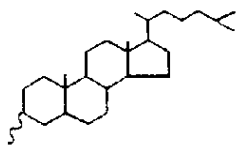
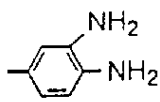
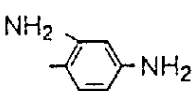
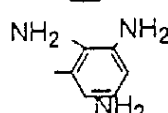
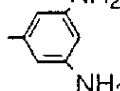
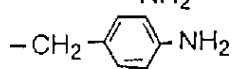
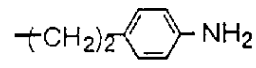
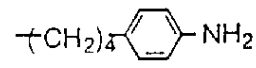
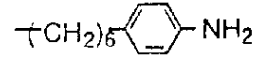
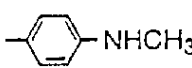
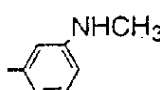
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
92		H		H
93	"	H		H
94	"	H		H
95	"	H		H
96	"	H		H
97	"	H		H
98	"	H		H
99	"	H		H
100	"	H		H
101	"	H		H
102	"	H		H

表 1 (续)

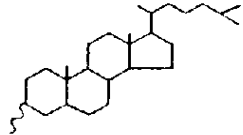
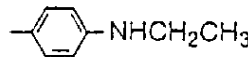
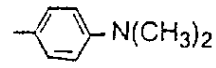
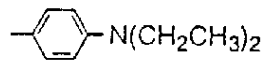
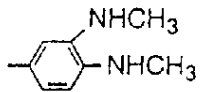
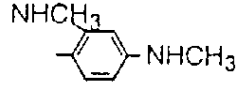
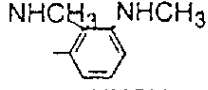
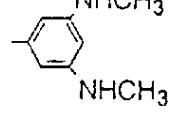
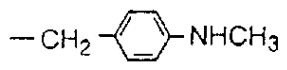
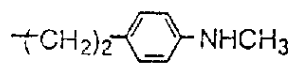
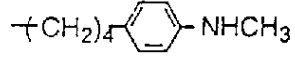
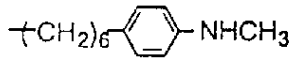
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
103		H		H
104	"	H		H
105	"	H		H
106	"	H		H
107	"	H		H
108	"	H		H
109	"	H		H
110	"	H		H
111	"	H		H
112	"	H		H
113	"	H		H

表 1 (续)

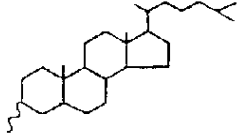
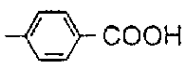
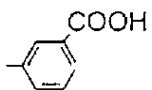
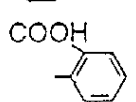
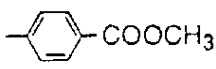
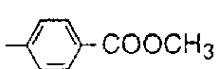
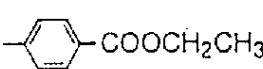
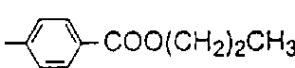
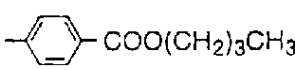
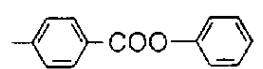
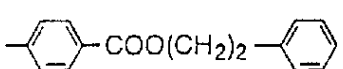
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
114		H		H
115	"	H		H
116	"	H		H
117	"	H		-COCH ₃ i
118	"	H		H
119	"	H		H
120	"	H		H
121	"	H		H
122	"	H		H
123	"	H		H
124	"	H		H

表 1 (续)

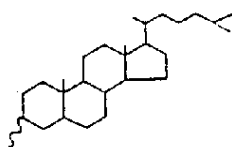
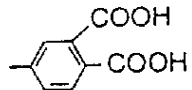
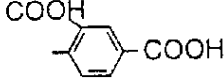
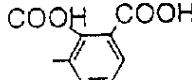
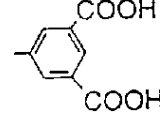
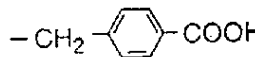
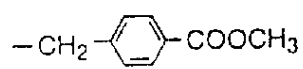
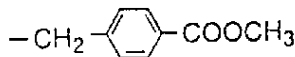
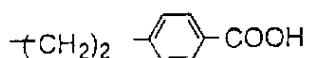
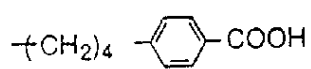
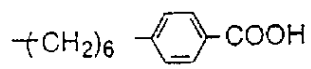
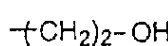
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
125		H		H
126	"	H		H
127	"	H		H
128	"	H		H
129	"	H		H
130	"	H		-COCH ₃
131	"	H		H
132	"	H		H
133	"	H		H
134	"	H		H
135	"	H		-COCH ₃

表 1 (续)

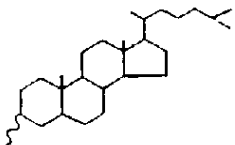
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
136		H	$-(CH_2)_2-OH$	H
137	"	H	$-(CH_2)_4-OH$	H
138	"	H	$-(CH_2)_6-OH$	H
139	"	H	$-(CH_2)_2-OCH_3$	$-COCH_3$
140	"	H	$-(CH_2)_2-OCH_3$	H
141	"	H	$-(CH_2)_2-OCH_2CH_3$	H
142	"	H	$-(CH_2)_2-O(CH_2)_2CH_3$	H
143	"	H	$-(CH_2)_2-O(CH_2)_3CH_3$	H
144	"	H	$-(CH_2)_4-OCH_3$	H
145	"	H	$-(CH_2)_6-OCH_3$	H
146	"	H	$-(CH_2)_2-O-\text{C}_6\text{H}_5$	H

表 1 (续)

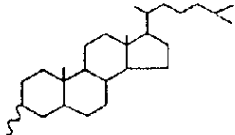
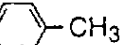
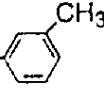
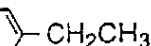
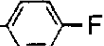
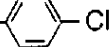
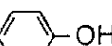
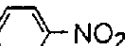
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
147		H	$\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-O-}$ 	H
148	"	H	$\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-O-}$ 	H
149	"	H	$\text{--(CH}_2\text{)}_2\text{-O-}$ 	H
150	"	H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-}$ 	H
151	"	H	$\text{--(CH}_2\text{)}_2\text{-O-}$ 	H
152	"	H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-}$ 	H
153	"	H	$\text{--(CH}_2\text{)}_2\text{-O-}$ 	H
154	"	H	$\text{--(CH}_2\text{)}_2\text{-O-}$ 	H
155	"	H	$\text{--(CH}_2\text{)}_2\text{-O-}$ 	H
156	"	H	$\text{--(CH}_2\text{)}_2\text{-O-}$ 	H
157	"	H	$\text{--(CH}_2\text{)}_2\text{-O-}$ 	H

表 1 (续)

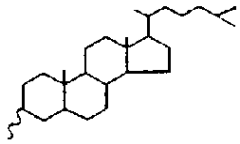
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
158		H	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$	H
159	"	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}$	H
160	"	H	$-(\text{CH}_2)_4\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	H
161	"	H	$-(\text{CH}_2)_6\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	H
162	"	H	$\text{-(CH}_2)_2\text{O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	-OCH ₃
163	"	H	$\text{-(CH}_2)_2\text{O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	H
164	"	H	$\text{-(CH}_2)_2\text{O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	H
165	"	H	$\text{-(CH}_2)_4\text{O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	H
166	"	H	$\text{-(CH}_2)_6\text{O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	H
167	"	H	$\text{-(CH}_2)_2\text{O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	H
168	"	H	$\text{-(CH}_2)_2\text{O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	H

表 1 (续)

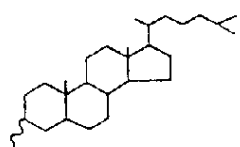
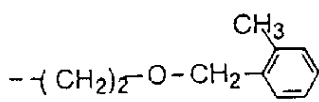
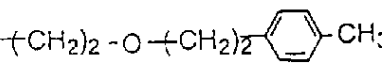
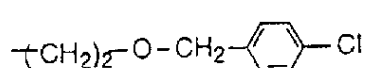
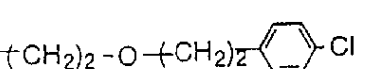
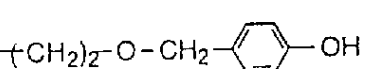
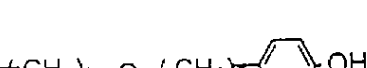
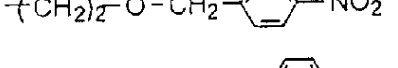
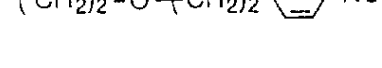
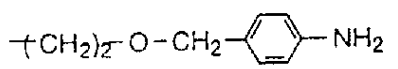
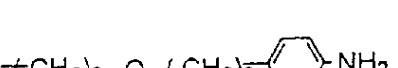
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
169		H		H
170		H		H
171		H		H
172		H		H
173		H		H
174		H		H
175		H		H
176		H		H
177		H		H
178		H		H
179		H		H

表 1 (续)

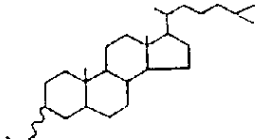
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
180		H	$-(\text{CH}_2)_6-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	H
181	"	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$	$-\text{COCH}_3$
182	"	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$	H
183	"	H	$-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$	H
184	"	H	$-(\text{CH}_2)_6-\text{NH}_2$	H
185	"	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{NHCH}_3$	H
186	"	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$	H
187	"	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	H
188	"	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	H
189	"	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H
190	"	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	H

表 1 (续)

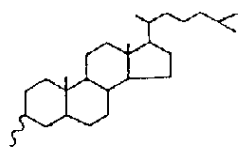
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
191		H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$	H
192	"	H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-N(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{)}_2$	H
193	"	H	$\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-NHCH}_3$	H
194	"	H	$\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-NHCH}_3$	H
195	"	H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHCOCH}_3$	-COCH ₃
196	"	H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHCOCH}_3$	H
197	"	H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHCOCH}_2\text{CH}_3$	H
198	"	H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHCO-}$ 	H
199	"	H	$\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-NHCOCH}_3$	H
200	"	H	$\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-NHCOCH}_3$	H
201	"	H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{CH}_3$	-COCH ₃

表 1 (续)

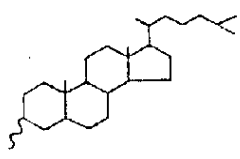
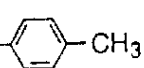
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
202		H	$-(CH_2)_2-NHSO_2CH_3$	H
203	"	H	$-(CH_2)_2-NHSO_2CH_2CH_3$	H
204	"	H	$-(CH_2)_2-NHSO_2(CH_2)_2CH_3$	H
205	"	H	$-(CH_2)_4-NHSO_2CH_3$	H
206	"	H	$-(CH_2)_6-NHSO_2CH_3$	H
207	"	H	$-(CH_2)_2-NHSO_2$ 	H
208	"	H	$-(CH_2)_4-NHSO_2$ 	H
209	"	H	$-(CH_2)_6-NHSO_2$ 	H
210	"	H	$-(CH_2)_2-NHSO_2$ 	H
211	"	H	$-(CH_2)_2-NHSO_2$ 	H
212	"	H	$-(CH_2)_2-NHSO_2$ 	H

表 1 (续)

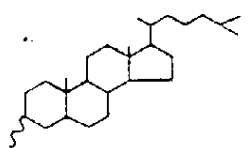
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
213		H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}$	H
214		H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$	H
215		H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$	H
216		H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NH}_2$	H
217		H	$\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$	H
218		H	$\text{-(CH}_2\text{)}_6\text{-NHSO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$	H
219		H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHCOOCH}_3$	H
220		H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHCOOCH}_2\text{CH}_3$	H
221		H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHCOO-C(CH}_3\text{)}_3$	H
222		H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHCOOCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	-COCH ₃
223		H	$\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NHCOOCH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	H

表 1 (续)

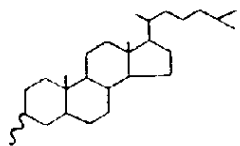
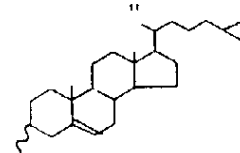
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
224		H	$-(CH_2)_4-NHCOOCH_3$	H
225	"	H	$-(CH_2)_4-NHCOOC(CH_3)_3$	H
227	"	H	$-(CH_2)_4-NHCOOCH_2-$ 	H
228	"	H	$-(CH_2)_6-NHCOOCH_3$	H
229	"	H	$-(CH_2)_6-NHCOOC(CH_3)_3$	H
230	"	H	$-(CH_2)_6-NHCOOCH_2-$ 	H
231		H	-CH ₃	-COCH ₃
232	"	H	-CH ₃	-COCH ₂ CH ₃
233	"	H	-CH ₃	-CO- 
234	"	H	-CH ₃	H
235	"	-CH ₃	-CH ₃	-COCH ₃

表 1 (续)

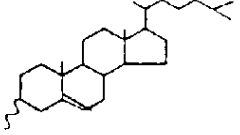
化合物	No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
236			-CH ₃	-CH ₃	H
237		"	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	H
238		"	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃	H
239		"	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₃	H
240		"	H	-CH ₂ CH ₃	H
241		"	H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	H
242		"	H	-(CH ₂) ₅ CH ₃	H
243		"	H	-(CH ₂) ₉ -CH ₃	H
244		"	H	-(CH ₂) ₁₄ -CH ₃	H
245		"	H		H
246		"	H	-CH ₂ - 	H

表 1 (续)

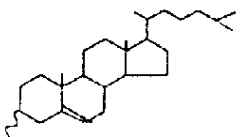
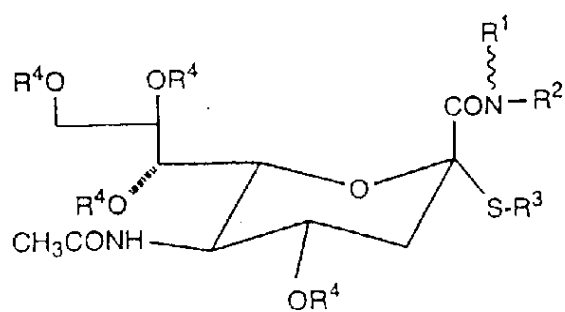
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
247		H	$-(CH_2)_2OH$	H
248	"	H	$-(CH_2)_2NH_2$	H

表 2



化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
249		H	-CH ₃	-COCH ₃
250	"	H	-CH ₃	-COCH ₂ CH ₃
251	"	H	-CH ₃	-CO-
252	"	H	-CH ₃	H
253	"	CH ₃	-CH ₃	H
254	"	H	-CH ₂ CH ₃	H
255	"	H	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	-COCH ₃
256	"	H	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	H
257	"	H	-(CH ₂) ₉ -CH ₃	H
258	"	H	-(CH ₂) ₁₄ -CH ₃	H
259	"	H		-COCH ₃

表 2 (续)

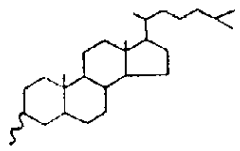
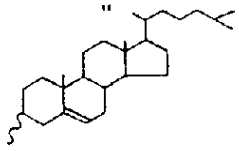
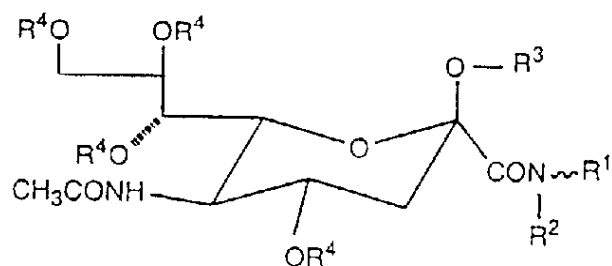
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
260		H		H
261	"	H	$-\text{CH}_2-$ 	H
262	"	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{OH}$	H
263	"	H	$-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$	H
264		H	$-\text{CH}_3$	H

表 3



化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
265		H	-CH ₃	-COCH ₃
266	"	H	-CH ₃	-COCH ₂ CH ₃
267	"	H	-CH ₃	-CO-
268	"	H	-CH ₃	H
269	"	-CH ₃	-CH ₃	-COCH ₃
270	"	-CH ₃	-CH ₃	H
271	"	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	H
272	"	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃	H
273	"	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₃	H
274	"	H	-CH ₂ CH ₃	H
275	"	H	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H

表 3 (续)

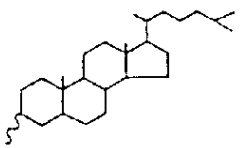
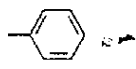
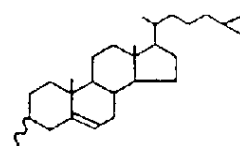
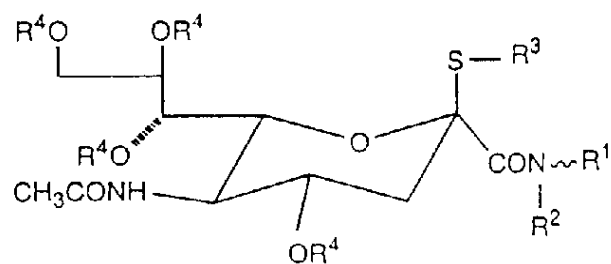
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
276		H	$-(CH_2)_5-CH_3$	H
277	"	H	$-(CH_2)_9-CH_3$	H
278	"	H	$-(CH_2)_{14}-CH_3$	H
279	"	H		H
280	"	H	$-CH_2-$ 	$-COCH_3$
281	"	H	$-CH_2-$ 	H
282	"	H	$-(CH_2)_2OH$	H
283	"	H	$-(CH_2)_2NH_2$	H
284		H	$-CH_3$	H

表 4



化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
285		H	-CH ₃	-COCH ₃
286		H	-CH ₃	-COCH ₂ CH ₃
287		H	-CH ₃	-CO-
288		H	-CH ₃	H
289		-CH ₃	-CH ₃	H
290		H	-CH ₂ CH ₃	H
291		H	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	H
292		H	-(CH ₂) ₉ -CH ₃	H
293		H	-(CH ₂) ₁₄ -CH ₃	H
294		H		-COCH ₃
295		H		H

表 4 (续)

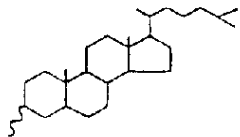
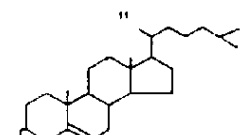
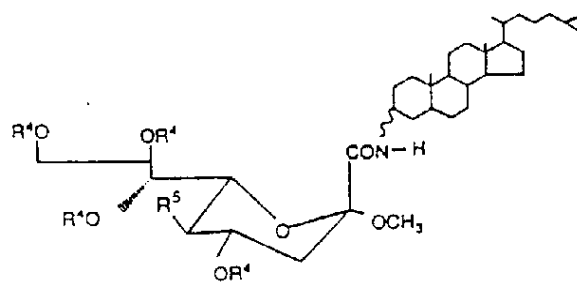
化合物 No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
296		H	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	H
297	"	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	H
298		H	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	H
299	"	H	$-\text{CH}_3$	H

表 5



化合物	R ⁴	R ⁵	化合物	R ⁴	R ⁵
300	H	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	313	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
301	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	314	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
302	H	$(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})\text{NH}-$	315	H	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$
303	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	316	H	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
304	H	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	317	H	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
305	H	$(\text{CH}_3)_3\text{CC}(=\text{O})\text{NH}-$	318	H	$\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
306	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	319	H	$\text{HO}(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
307	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	320	H	$\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$
308	H	$\text{HOCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	321	H	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$
309	H	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	322	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$
310	H	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	323	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$
311	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	324	H	$(\text{CH}_3)_3\text{COC}(=\text{O})\text{NH}-$
312	H	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_5\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$	325	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$

表 5 (续)

化合物	R ⁴	R ⁵
326	H	
327	H	
328	H	
329	H	
330	H	
331	H	
332	H	
333	H	
334	H	
335	H	
336	H	
337	H	
338	H	
339	H	
340	H	
341	H	

化合物	R ⁴	R ⁵
342	H	
343	H	
344	H	
345	H	
346	H	
347	H	
348	H	
349	H	
350	H	
351	H	
352	H	
353	H	
354	H	
355	H	
356	H	
357	H	

表 5 (续)

化合物	R ⁴	R ⁵
358	H	
359	H	
360	H	
361	H	
362	H	
363	H	
364	H	
365	H	
366	H	
367	H	HO-
368		
369		
370		
371		
372		
373		

化合物	R ⁴	R ⁵
374		
375		
376		
377		
378		
379		
380		
381		
382		
383		
384		
385		
386		
387		
388		
389		

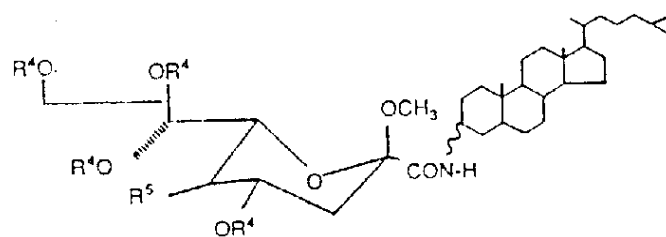
表 5 (续)

化合物	R ⁴	R ⁵
390	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCNH-C}(=\text{O})\text{-}$
391	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OCNH-C}(=\text{O})\text{-}$
392	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$(\text{CH}_3)_3\text{COCNH-C}(=\text{O})\text{-}$
393	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{OCNH-C}(=\text{O})\text{-}$
394	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_2\text{OCNH-C}(=\text{O})\text{-}$
395	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_3\text{OCNH-C}(=\text{O})\text{-}$
396	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}(=\text{O})\text{NH-}$
397	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{-C}(=\text{O})\text{NH-}$
398	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{-O=CNH-}$
399	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4\text{-C}(=\text{O})\text{NH-}$
400	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4\text{-C}(=\text{O})\text{NH-}$
401	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{-C}(=\text{O})\text{NH-}$
402	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-C}(=\text{O})\text{NH-}$
403	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-C}(=\text{O})\text{NH-}$
404	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-C}(=\text{O})\text{NH-}$
405	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-C}(=\text{O})\text{NH-}$
406	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{HO-C}_6\text{H}_4\text{-C}(=\text{O})\text{NH-}$
407	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-C}(=\text{O})\text{NH-}$
408	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-C}(=\text{O})\text{NH-}$
409	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{HOOC-C}_6\text{H}_4\text{-C}(=\text{O})\text{NH-}$
410	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH-}$
411	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH-}$
412	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-(CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{NH-}$
413	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH-}$
414	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH-}$
415	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{HO-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH-}$
416	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH-}$
417	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH-}$
418	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{HOOC-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH-}$
419	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{H}_3\text{C-S(=O)}_2\text{-NH-}$
420	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$
421	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$

表 5 (续)

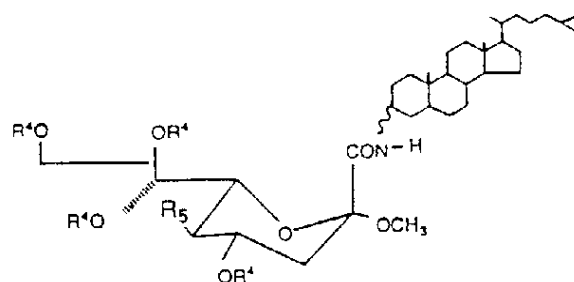
化合物	R ⁴	R ⁵
422	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$
423	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$
424	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$
425	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$
426	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$
427	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$
428	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$
429	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$
430	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{Cl-C}_6\text{H}_4\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$
431	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{HO-C}_6\text{H}_4\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$
432	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$
433	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{H}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$
434	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{HOOC-C}_6\text{H}_4\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$
435	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{CH}_3\text{CO-}$
436	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO-}$
437	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}(=\text{O})\text{-}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO-}$

表 6



化合物	R ⁴	R ⁵
438	H	HO-
439	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CO}-$

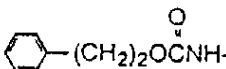
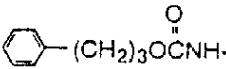
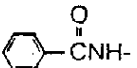
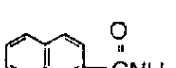
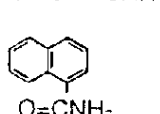
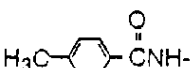
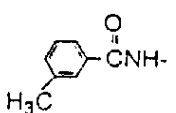
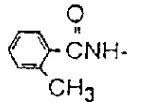
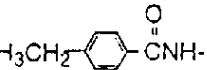
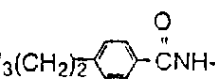
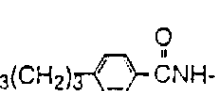
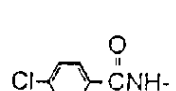
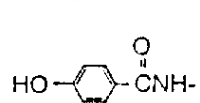
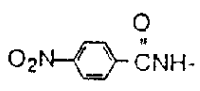
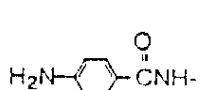
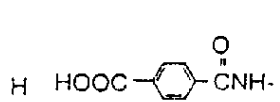
表 7



化合物	R ⁴	R ⁵
440	H	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
441	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
442	H	$(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})\text{NH}-$
443	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
444	H	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
445	H	$(\text{CH}_3)_3\text{CC}(=\text{O})\text{NH}-$
446	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
447	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
448	H	$\text{HOCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
449	H	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
450	H	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
451	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
452	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$

化合物	R ⁴	R ⁵
453	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
454	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
455	H	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$
456	H	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
457	H	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
458	H	$\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
459	H	$\text{HO}(\text{CH}_2)_4\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
460	H	$\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$
461	H	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$
462	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$
463	H	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$
464	H	$(\text{CH}_3)_3\text{COC}(=\text{O})\text{NH}-$
465	H	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$

表 7 (续)

化合物	R ⁴	R ⁵
466	H	
467	H	
468	H	
469	H	
470	H	
471	H	
472	H	
473	H	
474	H	
475	H	
476	H	
477	H	
478	H	
479	H	
480	H	
481	H	

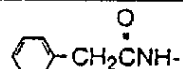
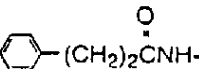
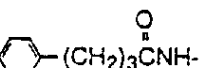
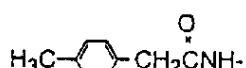
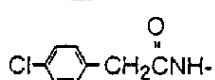
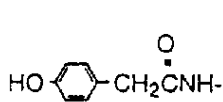
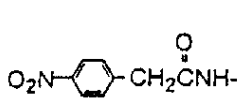
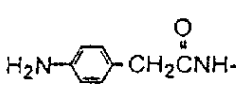
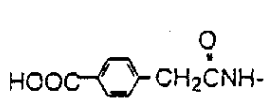
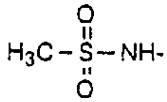
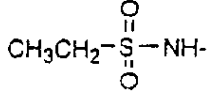
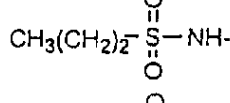
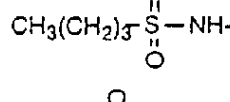
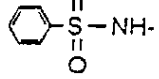
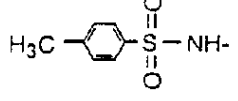
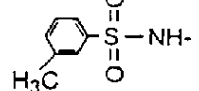
化合物	R ⁴	R ⁵
482	H	
483	H	
484	H	
485	H	
486	H	
487	H	
488	H	
489	H	
490	H	
491	H	
492	H	
493	H	
494	H	
495	H	
496	H	
497	H	

表 7 (续)

化合物	R ⁴	R ⁵	化合物	R ⁴	R ⁵
498	H		514		
499	H		515		
500	H		516		
501	H		517		
502	H		518		
503	H		519		
504	H		520		
505	H		521		
506	H		522		
507	H	HO-	523		
508			524		
509			525		
510			526		
511			527		
512			528		
513			529		

表 7 (续)

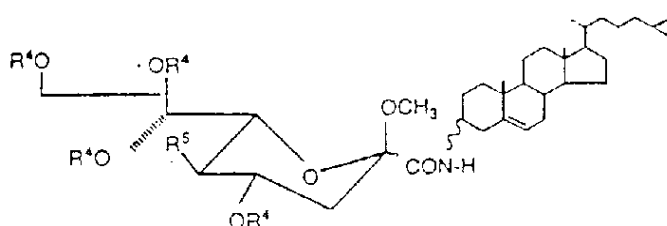
化合物	R ⁴	R ⁵
530	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCNH}-\text{C}(=\text{O})-$
531	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OCNH}-\text{C}(=\text{O})-$
532	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$(\text{CH}_3)_3\text{COCNH}-\text{C}(=\text{O})-$
533	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCNH}-\text{C}(=\text{O})-$
534	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{OCNH}-\text{C}(=\text{O})-$
535	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{OCNH}-\text{C}(=\text{O})-$
536	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
537	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
538	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}=\text{CNH}-$
539	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
540	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
541	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
542	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
543	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
544	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
545	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$

化合物	R ⁴	R ⁵
546	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
547	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
548	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
549	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$
550	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CNH}-\text{C}(=\text{O})-$
551	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2\text{CNH}-\text{C}(=\text{O})-$
552	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_3\text{CNH}-\text{C}(=\text{O})-$
553	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CNH}-\text{C}(=\text{O})-$
554	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CNH}-\text{C}(=\text{O})-$
555	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CNH}-\text{C}(=\text{O})-$
556	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CNH}-\text{C}(=\text{O})-$
557	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CNH}-\text{C}(=\text{O})-$
558	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CNH}-\text{C}(=\text{O})-$
559	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{H}_3\text{C}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-$
560	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-$
561	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-$

表 7 (续)

化合物	R ⁴	R ⁵
562	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$
563	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$
564	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$
565	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$
566	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$
567	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$
568	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$
569	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$
570	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$
571	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$
572	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$
573	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$
574	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$
575	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_3\text{CO}-$
576	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}-$
577	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{O})-$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-$

表 8



化合物	R ⁴	R ⁵
578	H	HO-
579	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{CO}- \end{array}$

与通式(I)表示的上述化合物的羧基形成的盐类，优选的是制药上可允许的盐，例如可举出钠、钾等碱金属盐；和氨、三（羟甲基）氨基甲烷、N,N-双（羟乙基）哌嗪、2-氨基-2-甲基-1-丙醇、乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺、L-葡萄糖胺等形成的有机胺的盐。

与通式(I)表示的上述化合物的氨基形成的盐类，优选的是制药上可允许的盐，例如可举出盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐等无机酸盐，以及草酸盐、马来酸盐、富马酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、樟脑磺酸盐等有机酸盐。

上述通式(I)的化合物及其盐类可以以水合物或溶剂化物的形式存在，所以这些水合物及溶剂化物也包括在本发明的范围内。作为形成溶剂化物的溶剂可以举出甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、乙酸乙酯、二氯甲烷等。

另外，上述通式(I)的化合物有一个或多个不对称的碳原子，所以有很多的异构体。这些异构体也都包括在本发明的范围内。

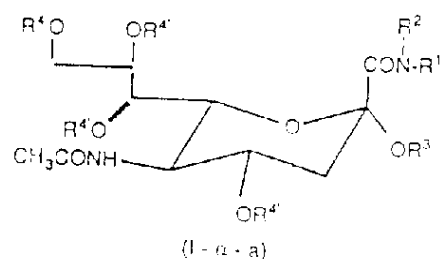
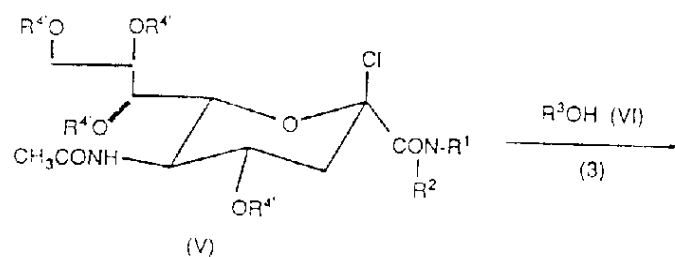
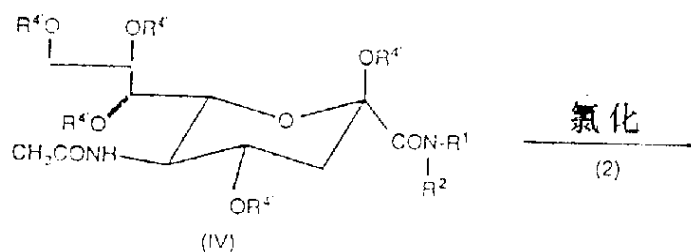
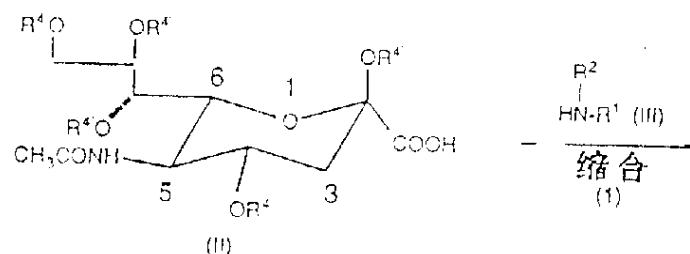
以下说明本发明化合物的制造方法。

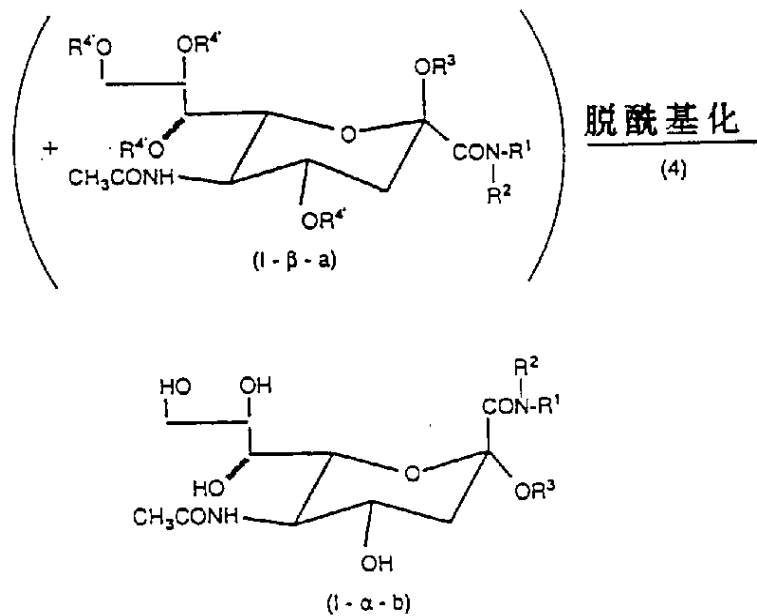
本发明的化合物可用以下的方法制造。

1. R^2 是 $\text{CH}_3\text{CNH}-\overset{\text{O}}{\parallel}$ 时

(a) 唾液酸的 2 位是 α 异构体化合物的制法,

(i) X 是氧原子时

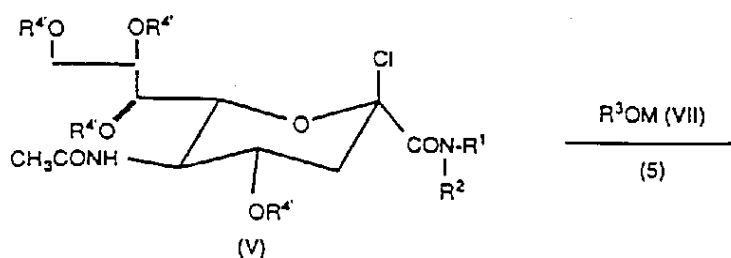


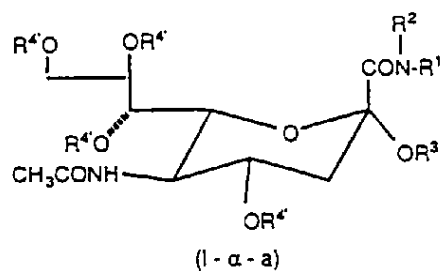


(上述式中 R^1 、 R^2 、 R^3 如上述通式(I)中的定义， R^4 表示 $C_2 \sim C_7$ 酰基。)

也就是说，首先使化合物(III)与化合物(II)反应[(1)步骤]，得到化合物(iV)，将其氯化[(2)步骤]，得到化合物(V)，接着使化合物(Vi)与其反应[(3)步骤]，制造出化合物(1-α-a)，接着将其与甲醇钠等醇盐反应脱酰基化[(4)步骤]，制造出化合物(1-α-b)。

此外，化合物(1-α-b)也可用下述方法制造。

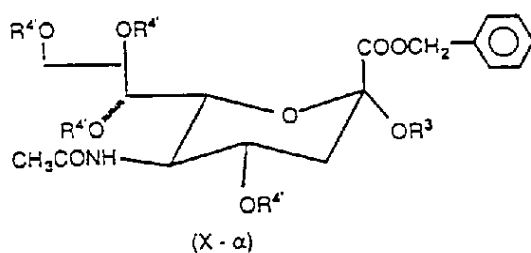
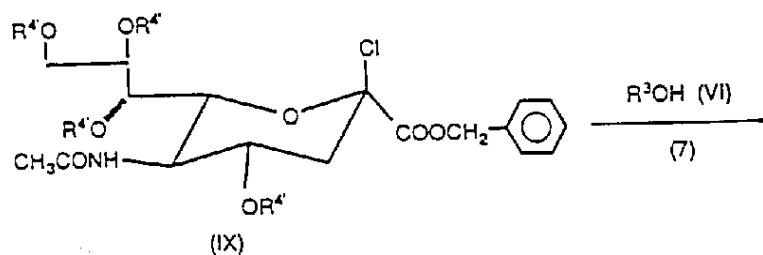
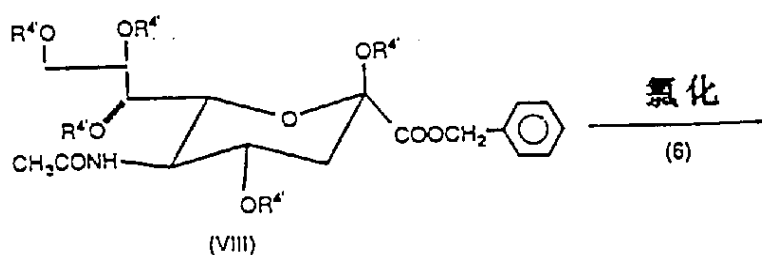


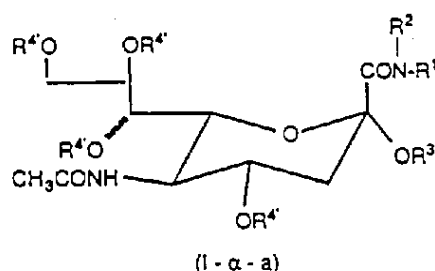
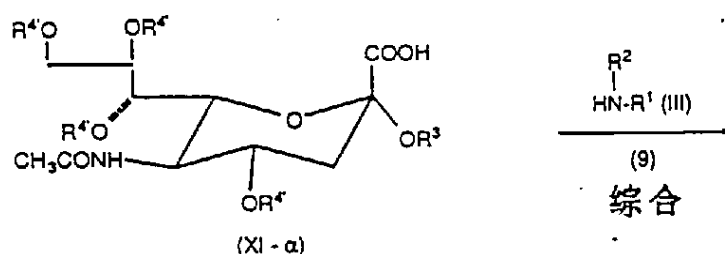
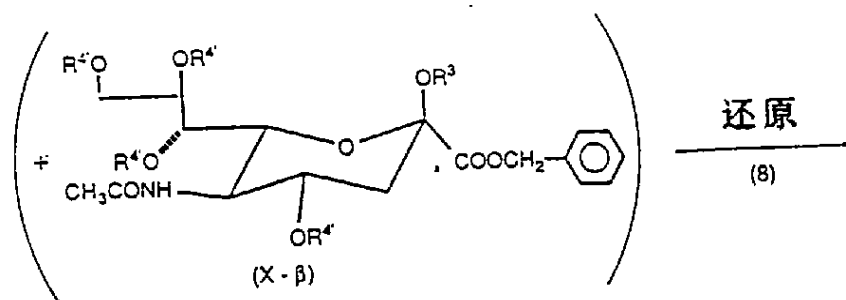


(上述式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 如上述定义，M表示碱金属或季铵离子。)

即首先使化合物(VII)与化合物(V)反应[(5)步骤]，制造化合物(1- α -a)。

另外，化合物(1- α -a)还可用下述方法制造。





(上述式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 如上所定义。)

即首先氯化化合物(V111) [(6)步骤], 得到化合物(1X), 使其与化合物(Vi)反应 [(7)步骤], 得到化合物(X-α), 接着将其还原 [(8)步骤], 得到化合物(Xi-α), 接着与化合物(III)反应 [(9)步骤], 制造出化合物(I-α-a)。

(1)步骤按如下方式进行。即, 首先在四氢呋喃、二噁烷、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷等溶剂中, 使化合物(II)与0.9~1.0当量, 优选1.0~5.0当量的氯甲酸乙酯、氯甲酸异丁酯等氯甲酸酯类和

0.9 ~ 1.0 当量, 优选 1.0 ~ 5.0 当量的N-甲基吗啉、三乙胺等叔胺类在 -50℃ ~ 50℃, 优选 -20℃ ~ 室温范围进行反应, 生成对应于化合物(II)的混合酸酐后, 接着使所得混合酸酐与 0.9 ~ 10 当量, 优选 1.0 ~ 5.0 当量的化合物(III)或化合物(III)的盐酸盐等盐类和同当量的叔胺类, 在 -50℃ ~ 50℃, 优选 -20℃ ~ 室温的温度范围内进行反应。或者是在四氢呋喃、二噁烷、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷等溶剂中, 使化合物(II)与 0.9 ~ 1.0 当量, 优选 1.0 ~ 5.0 当量的硫酰氯、五氯化磷、磷酰氯等氯化物和 0.9 ~ 2.0 当量, 优选 1.0 ~ 1.0 当量的吡啶等碱类在 -50℃ ~ 50℃, 优选 -20℃ ~ 室温的温度范围内反应, 得到对应于化合物(II)的酰氯化物后, 接着使所得酰氯化物与 0.9 ~ 1.0 当量, 优选 1.0 ~ 5.0 当量的化合物(III)或者化合物(III)的盐酸盐等盐类和 0.9 ~ 1.0 当量, 优选 1.0 ~ 5.0 当量的叔胺在 -50℃ ~ 50℃, 优选 -20℃ ~ 室温的温度范围进行反应。此反应过程优选在无水条件下进行。

(2)步骤是在乙酰氯、丙酰氯、丁酰氯、戊酰氯、苯甲酰氯等酰氯化物中, 在 -20℃ ~ 50℃, 优选 0℃ ~ 室温的温度范围进行反应。此时, 优选用氯化氢气体将反应液饱和, 因这样可进一步提高收率。另外, 反应优选在无水条件下进行。

(3)步骤是在苯、甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷等溶剂中, 在 0.1 ~ 1.0 当量, 优选 0.9 ~ 5.0 当量的三氟甲磺酸银、水杨酸银、碳酸银、氧化银等催化剂的存在下, 使用 0.9 ~ 2.0 当量, 优选 1.0 ~ 1.0 当量的化合物(Vi), 在 0℃ ~ 50℃, 优选在 0℃ ~ 室温的温度范围内进行反应。此时, 优选共存有 0.1 ~ 1.0 当量,

优选 0.9 ~ 5.0 当量的 2, 4, 6, -三甲基吡啶、吡啶等碱类, 因这样可进一步提高收率。另外, 反应优选在无水条件下进行。

(4) 步骤是在甲醇等溶剂中, 使用 0.05 ~ 5.0 当量, 优选 0.1 ~ 2.0 当量的醇盐, 在 0 °C ~ 50 °C, 优选 0 °C ~ 室温的温度范围内进行反应。此时, 反应优选在无水条件下进行。

(5) 步骤在乙腈、四氢呋喃、二噁烷、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜等溶剂中, 使用 0.9 ~ 200 当量, 优选 1.0 ~ 100 当量的化合物(Ⅷ), 在 0 °C ~ 50 °C, 优选 0 °C ~ 室温的温度范围内进行反应。此时, 优选共存有三氟甲磺酸银、水杨酸银、碳酸银、氧化银等银催化剂, 因这样可进一步提高收率。另外, 反应优选在无水条件下进行。

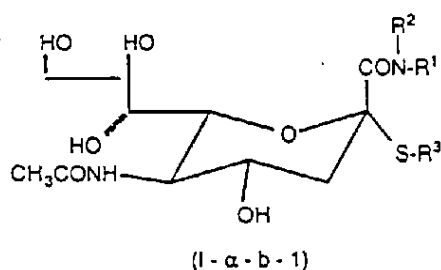
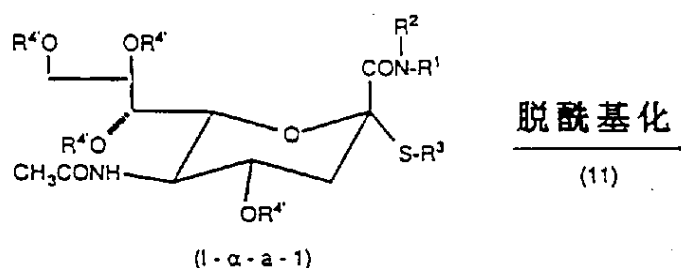
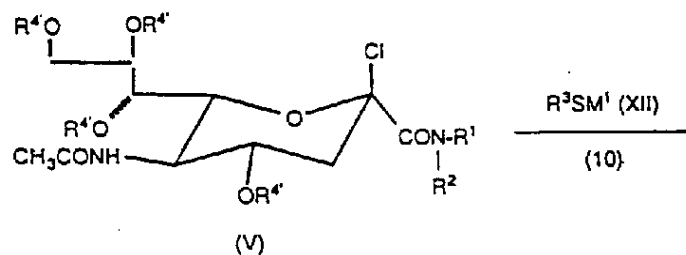
(6) 步骤在与(2)工序相同的条件下进行。

(7) 步骤是在苯、甲苯、二氯甲烷、二氯乙烷等溶剂中, 或者无溶剂条件下, 在 0.1 ~ 10 当量, 优选 0.9 ~ 5.0 当量的三氟甲磺酸银、水杨酸银、碳酸银、氧化银等银催化剂存在下, 使用 0.9 ~ 500 当量, 优选 1.0 ~ 200 当量的化合物(Ⅵ), 在 0 °C ~ 50 °C, 优选 0 °C ~ 室温的温度范围内进行反应。此时, 优选共存 0.1 ~ 10 当量, 优选 0.9 ~ 5.0 当量的 2, 4, 6 -三甲基吡啶、吡啶等碱类, 因这样可进一步提高收率。另外, 反应优选在无水条件下进行。

(8) 步骤是在甲醇、乙醇、四氢呋喃、二噁烷等溶剂中, 在 0.1 ~ 200 wt% (重量)、优选 1.0 ~ 100 wt% 的钨黑、钨-碳等催化剂存在下, 在氢气氛中, 于 0 °C ~ 50 °C, 优选 0 °C ~ 室温的温度范围内进行。

(9)步骤在与(1)步骤同样的条件下进行。

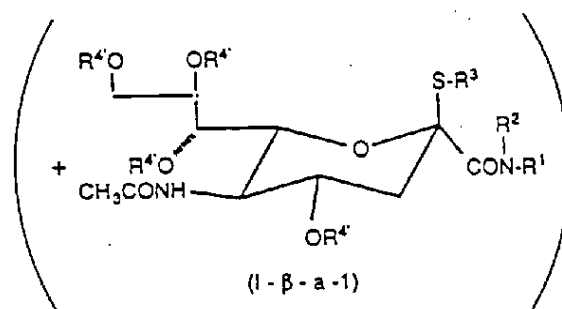
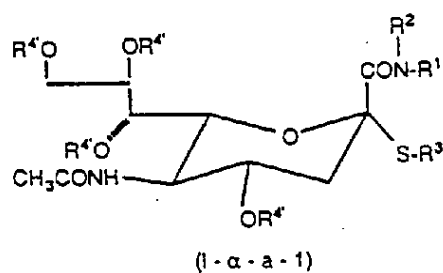
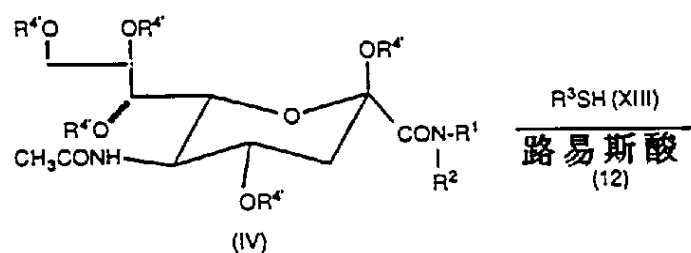
(ii)X 是硫原子时，



(上述式中， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 如以上定义， M^1 表示碱金属。)

即首先使化合物(V)与化合物(XII)反应[(10)步骤]，制造化合物(1-α-a-1)，再使它与甲醇钠等醇盐反应脱酰基化[(11)工序]，制得化合物(1-α-b-1)。

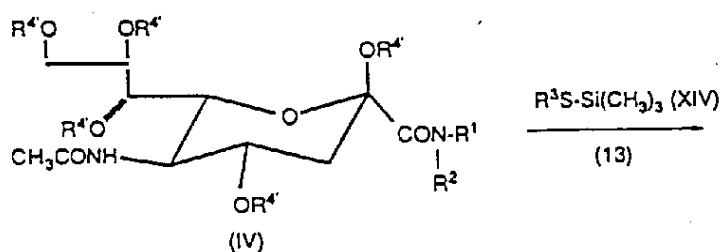
此外，化合物(1-α-a-1)也可用下述方法制造。

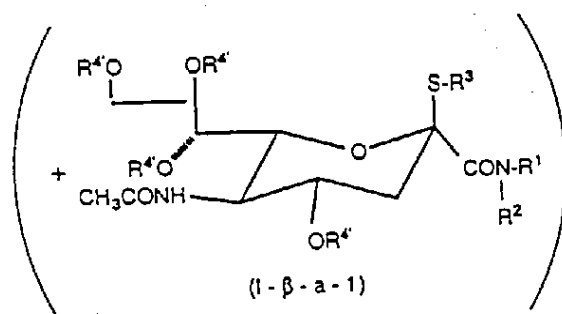
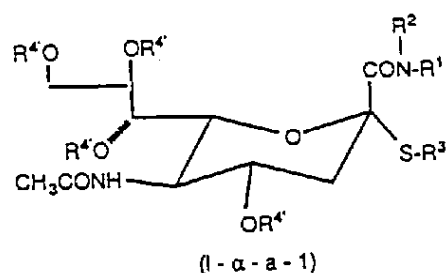


(上述式中, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 如上述所定义。)

也就是说, 使化合物(IV)在路易斯酸催化剂存在下, 与化合物(XIII)反应[(12)步骤], 制造化合物(1- α -a-1)。

另外, 化合物(1- α -a-1)也可用下述方法制造。





(上述式中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， $R^{4'}$ 如以上所定义)

也就是说，使化合物(IV)与化合物(XIV)反应[(13)步骤]，制造化合物(1-α-a-1)。

(10)步骤是在乙腈、四氢呋喃、二噁烷、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷等溶剂中，使用0.9~200当量，优选1.0~100当量的化合物(XII)，在0℃~50℃，优选0℃~室温的温度范围内进行。此时优选共存0.1~10当量，优选0.9~5.0当量的三氟甲磺酸银、水杨酸银、碳酸银、氧化银等银催化剂，因这样可进一步提高收率，另外，反应优选在无水条件下进行。

(11)步骤在与(4)步骤相同的条件下进行。

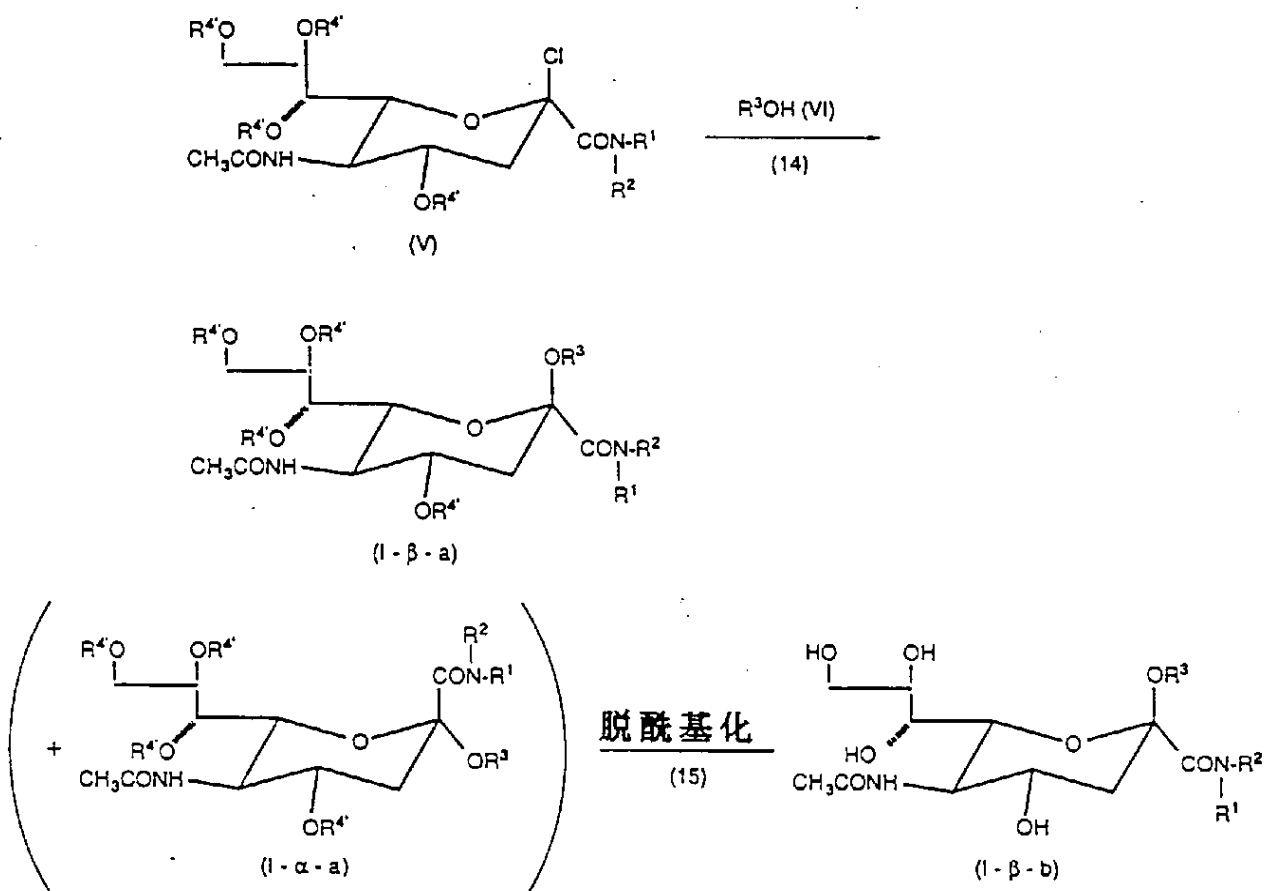
(12)步骤在二氯甲烷、二氯乙烷、二噁烷、乙醚等溶剂中，在0.9~10当量，优选1.0~5.0当量的 BF_3 、 $ZnCl_2$ 、 $AlCl_3$ 等路易斯酸催化剂存在下，使用0.9~10当量，优选1.0~5.0

当量的化合物(XIII)，在 0℃～50℃，优选 0℃～室温的温度范围内进行。此时，反应优选在无水条件下进行。

(13)步骤在二氯甲烷、二氯乙烷、乙醚等溶剂中，在 0.1～1.0 当量，优选 1.0～5.0 当量的三甲基硅烷基三氟甲磺酸酯等催化剂存在下，使用 0.9～1.0 当量，优选 1.0～5.0 当量的化合物(XIV)，在 0℃～50℃，优选 0℃～室温的温度范围内进行。此时，反应优选在无水条件下进行。

(b) 唾液酸的 2 位是 β 异构体的化合物的制造

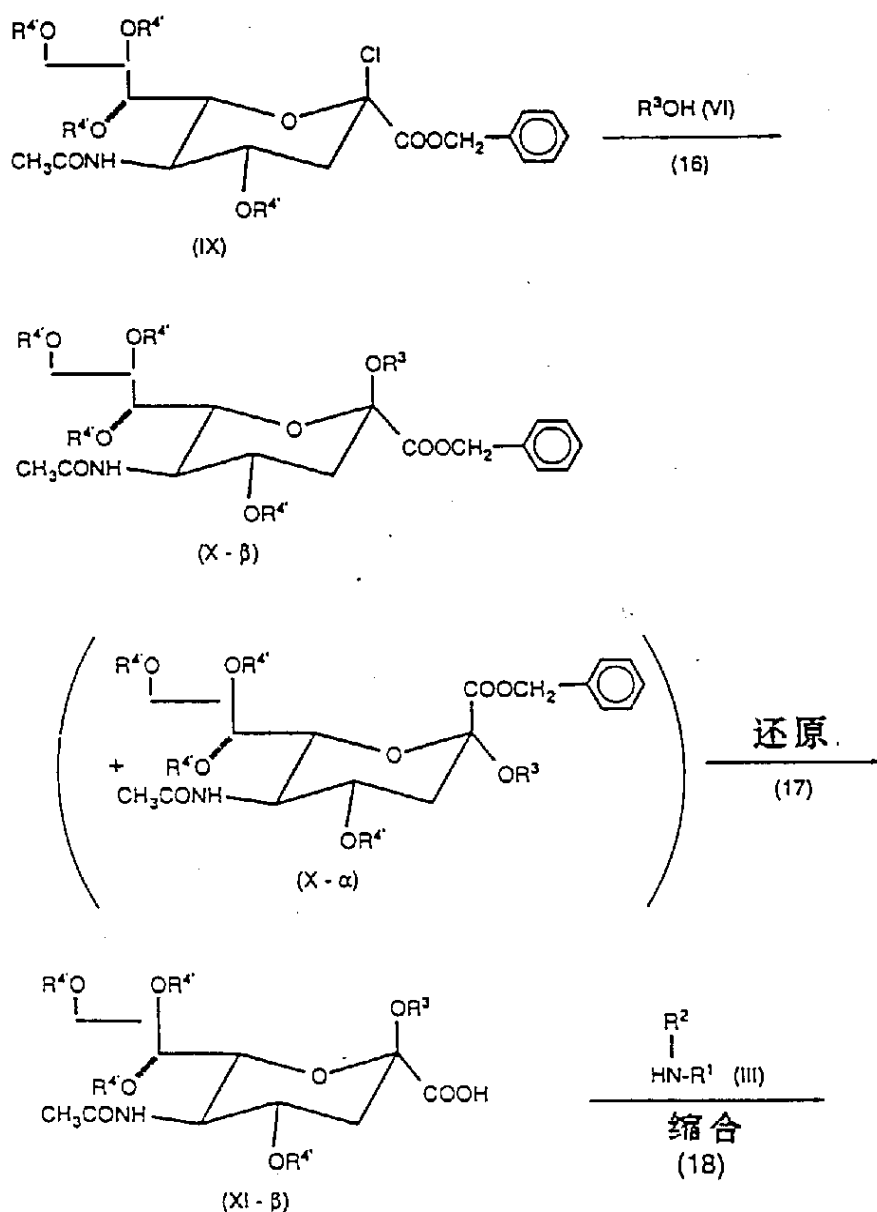
(i) X 是氧原子时

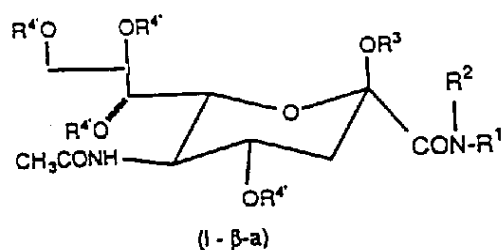


(上述式中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 如以上定义)

也就是说使化合物(V)与化合物(IV)反应[(14)步骤]，制造化合物(1- β -a)。接着，使其与甲醇钠等醇盐反应脱酰基化[(15)步骤]，制造(1- β -b)。

此外，化合物(1- β -a)也可用下述方法制造。



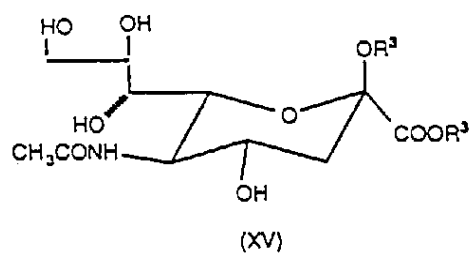


(上述式中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， $R^{4'}$ 如以上所定义)

首先使化合物(IX)与化合物(VI)反应[(16)步骤]，制得化合物($X-\beta$)，使其还原[(17)步骤]，制造化合物($XI-\beta$)，接着，使其与化合物(III)反应[(18)步骤]，制造化合物($I-\beta-a$)。

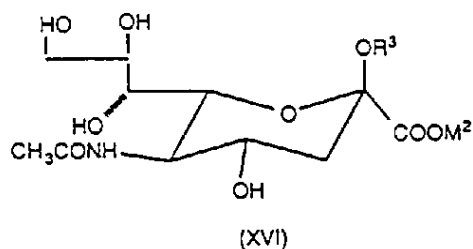
此外，化合物($X-\beta$)可用下述方法制造。

P66



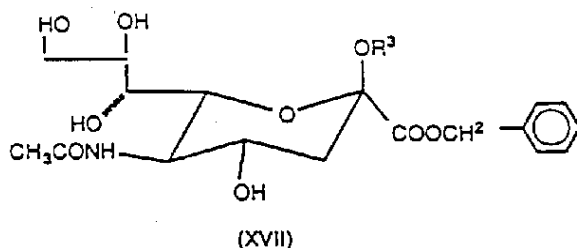
水解

M^2OH
(19)



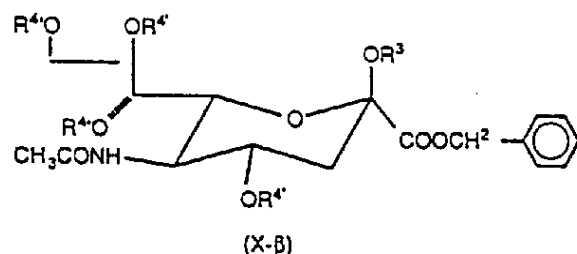
苯基化

(20)



酰基化

(21)



(上述式中 R^3 和 $R^{4'}$ 如以上所定义, M^2 表示碱金属)

即首先使化合物(XV)与氢氧化钠等碱进行反应水解[(19)步骤], 制得化合物(XVI), 再使其与苄基溴等反应[(20)步骤], 得到化合物(XVII), 接着将其酰基化[(21)步骤], 制造化合物(X-β)。

(14)步骤在与(3)步骤相同的条件下进行。

(15)步骤在与(4)步骤相同的条件下进行。

(16)步骤在与(3)步骤相同的条件下进行。

(17)步骤在与(8)步骤相同的条件下进行。

(18)步骤在与(1)步骤相同的条件下进行。

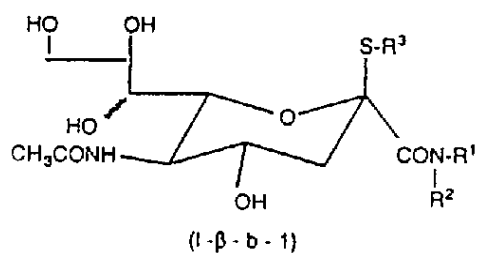
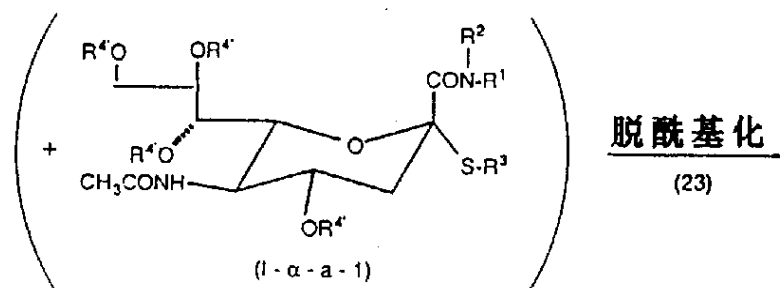
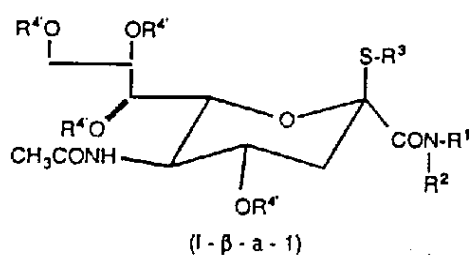
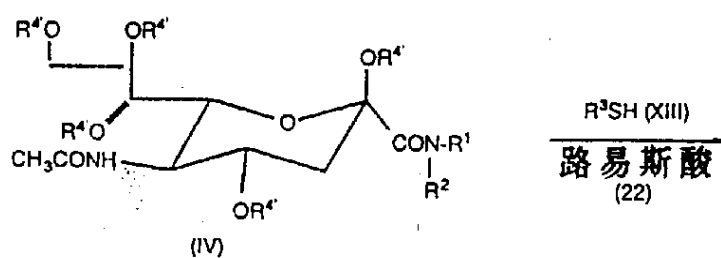
(19)步骤是在水、甲醇、乙醇等溶剂中, 使用0.9~1.0当量, 优选1.0~5.0当量的氢氧化钠、氢氧化钾等碱, 在0℃~50℃, 优选0℃~室温的温度范围内进行。

(20)步骤是在二甲基甲酰胺、四氢呋喃等溶剂中, 使用0.9~1.0当量, 优选1.0~5.0当量的苄基氯、苄基溴等, 在0℃~室温的温度范围内进行。此时反应优选在无水条件下进行。

(21)步骤是在吡啶等溶剂中, 使用4.0~200当量, 优选4.4~100当量的醋酐等酸酐或乙酰氯、丙酰氯、丁酰氯、戊酰氯、苯甲酰氯等酰氯, 在0~80℃, 优选0℃~50℃的温度范围

内进行。此时，优选共存 0.1 ~ 1 当量，优选 0.1 ~ 0.5 当量的 4-二甲基氨基吡啶等碱类，因为这样的话收率可进一步提高。另外，反应优选在无水条件下进行。

(ii) X是硫原子时



(上述式中 R^1 , R^2 , R^3 , $R^{4'}$ 如以上定义)

首先在路易斯酸催化剂存在下,使化合物(IV)与化合物(XIII)反应[(22)步骤],制造化合物(I- β -a-1),使其与甲醇钠等醇盐反应脱酰基化[(23)步骤],制造(I- β -b-1)。

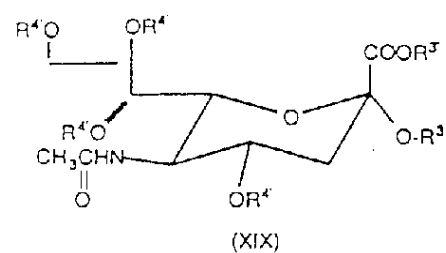
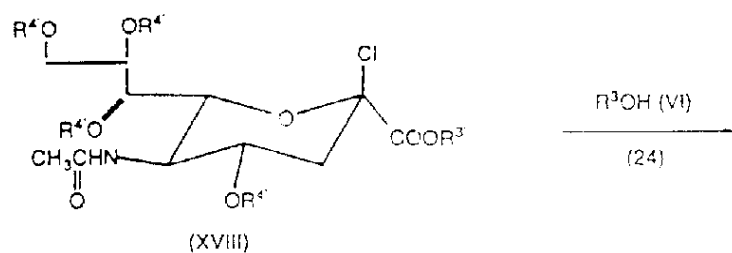
(22)步骤在与(12)步骤相同的条件下进行。

(23)步骤在与(4)步骤相同的条件下进行。

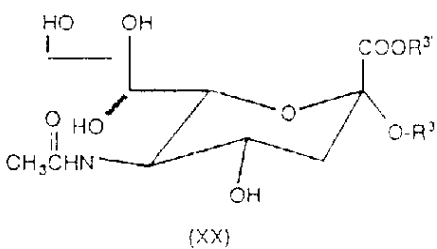
2. R^3 是 $R^{15}NH-$ (R^{15} 如上述式(1)中所定义,但是要除去 R^{15} 是 CH_3CO- 的情况)时

(a)唾液酸的2位是 α 异构体的化合物的制法

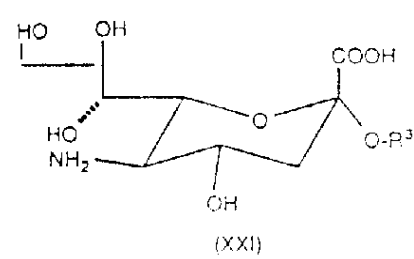
(i)X 是氧原子时



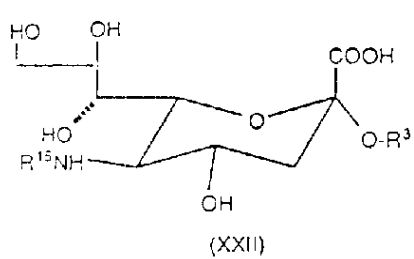
脱酰基化
(25)



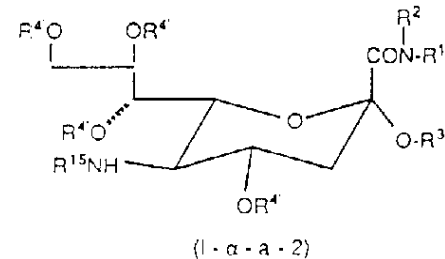
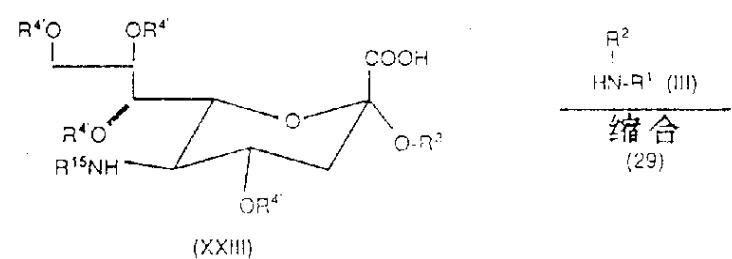
水解
 $\xrightarrow[\text{(26)}]{\text{M}^3(\text{OH})_2}$
 中和



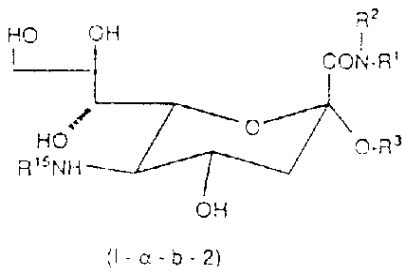
将 R¹⁵ 加至
 NH₂ 基
 (27)



酰基化
 (28)



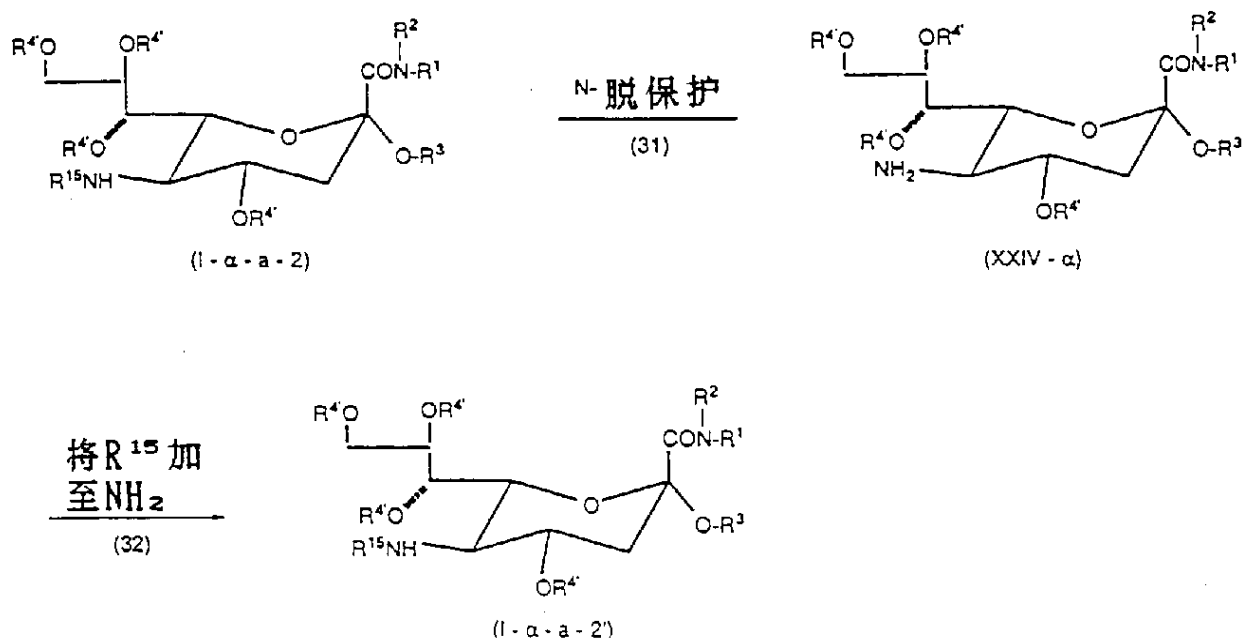
脱酰基化
(30)



(上述式中 R^1 , R^2 , R^3 , $R^{4'}$, R^{15} 如以上所定义, $R^{3'}$ 表示 $C_1 \sim C_6$ 烷基, M^3 表示碱土金属。)

首先使化合物(XVIII)与化合物(VI)反应[(24)步骤], 制造化合物(XIX), 使其与甲醇钠等醇盐反应脱酰基化[(25)步骤], 制造化合物(XX), 接着与氢氧化钡等碱反应, 水解[(26)步骤], 得到化合物(XXI), 将其N-酰基化、N-氧羰基化或N-磺酰化[(27)步骤], 得到化合物(XXII), 接着将其酰基化[(28)步骤], 得到化合物(XXIII), 再使其与化合物(III)反应[(29)步骤], 制造出化合物(I- α -a-2), 接着使其与甲醇钠等醇盐反应脱酰基化[(30)步骤], 制造化合物(I- α -b-2)。

此外, 按下述方式将化合物(I- α -a-2)15-位的胺基残基置换为其他胺基残基, 可制得化合物(I- α -a-2 $'$)。



(上述式中 R^1 , R^2 , R^3 , $R^{4'}$, R^{15} 如以上所定义, 但是(I- α -a-2 $'$)中的 R^{15} 和(I- α -a-2)中的 R^{15} 不相同。)

首先使化合物 (I- α -a-2) 进行N-脱保护[(31)步骤], 得到化合物 (XXIV- α), 接着将其N-氧羰基化或N-磺酰基化[(32)步骤], 制造出化合物 (I- α -a-2')。

(24)步骤在与(7)步骤相同的条件下进行。

(25)步骤在与(4)步骤相同的条件下进行。

(26)步骤在水、甲醇、乙醇等溶剂中, 使用 0.9 ~ 1.0 当量, 优选 1.0 ~ 5.0 当量的氢氧化钡等碱, 在 0℃ ~ 100℃, 优选 50℃ ~ 100℃ 的温度范围内进行。

(27)步骤在水、甲醇、乙醇、二噁烷、四氢呋喃等溶剂中, 使用 0.9 ~ 1.0 当量, 优选 1.0 ~ 3.0 当量的醋酐、丙酸酐等酸酐或者乙酰氯、丙酰氯、苯甲酰氯等酰氯和 0.9 ~ 1.0 当量, 优选 1.0 ~ 3.0 当量的三乙胺等叔胺类进行 N-酰基化; 也可以使用 0.9 ~ 1.0 当量, 优选 1.0 ~ 3.0 当量的二叔丁基二碳酸酯、苯酯基氯等和 0.9 ~ 1 当量, 优选 1.0 ~ 3.0 当量的三乙胺等叔胺类进行N-氧羰基化; 或者使用 0.9 ~ 1.0 当量, 优选 1.0 ~ 3.0 当量的甲磺酰氯、苯磺酰氯等和 0.9 ~ 1.0 当量, 优选 1.0 ~ 3.0 当量的三乙胺等叔胺类进行N-磺酰基化。此时, 反应在 0 ~ 80℃, 优选 0℃ ~ 50℃ 的温度范围内进行。

(28)步骤在与(21)步骤相同的条件下进行。

(29)步骤在与(1)步骤相同的条件下进行。

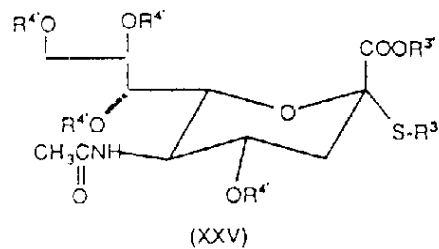
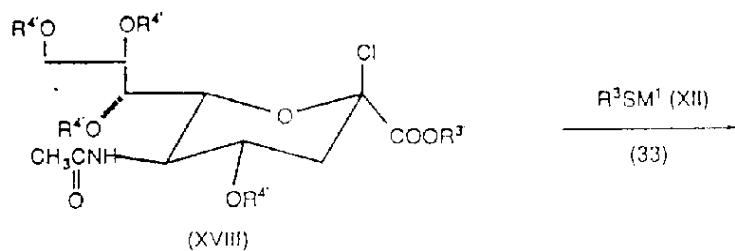
(30)步骤在与(4)步骤相同的条件下进行。

(31)步骤在甲醇、乙醇、四氢呋喃、二噁烷等溶剂中, 在 0.1 ~ 200% 重量, 优选 1.0 ~ 100% 重量的钨黑、钨-碳等催化剂存在下, 在氢气气氛中, 于 0 ~ 50℃, 优选 0℃ ~ 室温的温度范围

内进行 N-脱保护；或者在二噁烷、乙酸乙酯、乙酸等溶剂中，使用 0.9 ~ 100 当量，优选 1.0 ~ 20 当量的氯化氢、溴化氢等，在 0 ~ 50 °C，优选 0 °C ~ 室温的温度范围内进行 N-脱保护。

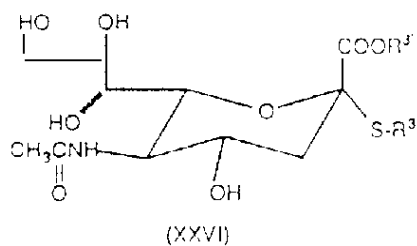
(32) 步骤使用 0.9 ~ 10 当量，优选 1.0 ~ 3.0 当量的醋酐、丙酸酐等酸酐或者乙酰氯、丙酰氯、苯甲酰氯等酰氯和 0.9 ~ 10 当量，优选 1.0 ~ 3.0 当量的三乙胺等叔胺类进行 N-酰基化；也可以使用 0.9 ~ 10 当量，优选 1.0 ~ 3.0 当量的二叔丁基二碳酸酯、苯甲氧甲酰氯和 0.9 ~ 10，优选 1.0 ~ 3.0 当量的三乙胺等叔胺类进行 N-氧羰基化；或者使用 0.9 ~ 10 当量，优选 1.0 ~ 3.0 当量的甲磺酰氯、苯磺酰氯等和 0.9 ~ 10 当量，优选 1.0 ~ 3.0 当量的三乙胺等叔胺类进行 N-磺酰基化。此时，反应在 0 ~ 80 °C，优选 0 °C ~ 50 °C 的温度范围内进行。反应优选在无水条件下进行。

(ii) X 是硫原子时



脱酰基化

(34)

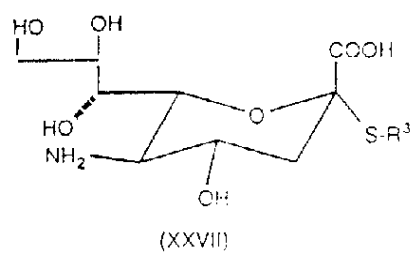


水解

中和

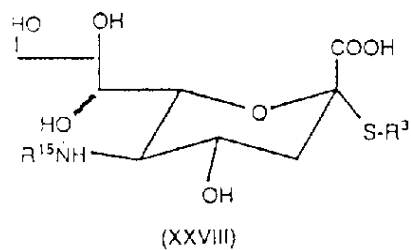
M³(OH)₂

(35)



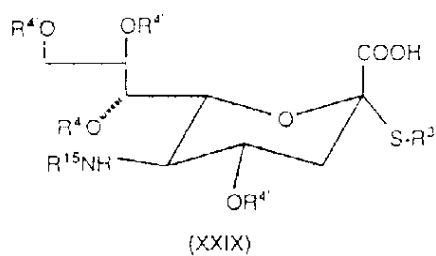
将 R¹⁵ 加
至 NH₂

(36)



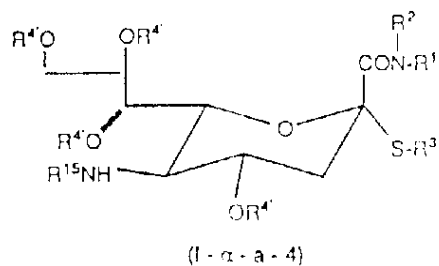
酰基化

(37)



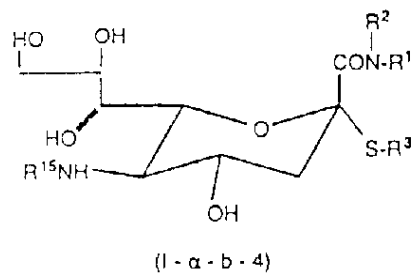
R²
HN-R¹ (III)

C 缩合 n
(38)



脱酰基化

(39)



(上述式中 R^1 , R^2 , R^3 , $R^{4'}$, R^{15} , $R^{3'}$, M^1 , M^3 如以上所定义。)

首先使化合物(XVIII)与化合物(XII)反应[(33)步骤], 制造化合物(XXV), 使其与甲醇钠等醇盐反应脱酰基化[(34)步骤], 制造(XXVI), 接着使其与氢氧化钡等碱反应, 水解[(35)步骤], 得到化合物(XXVII), 将其N-酰基化、N-氧羰基化或N-磺酰基化[(36)步骤], 得到化合物(XXIII), 接着将其酰基化[(37)步骤], 得到化合物(XXIX), 再使其与化合物(III)反应[(38)步骤], 制造出化合物(I- α -a-4), 接着使基与甲醇钠等醇盐反应脱酰基化[(39)步骤], 制造化合物(I- α -b-4)。

(33)步骤在与(40)步骤相同的条件下进行。

(34)步骤在与(4)步骤相同的条件下进行。

(35)步骤在与(26)步骤相同的条件下进行。

(36)步骤在与(27)步骤相同的条件下进行。

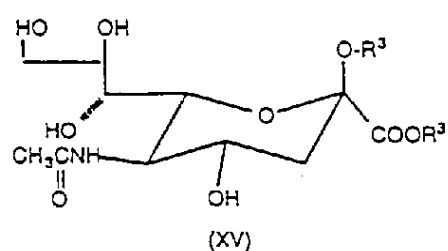
(37)步骤在与(21)步骤相同的条件下进行。

(38)步骤在与(1)步骤相同的条件下进行。

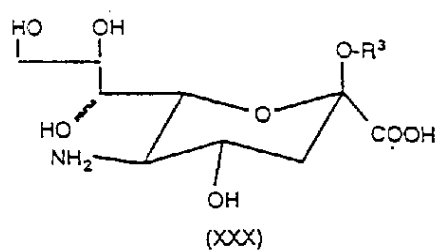
(39)步骤在与(4)步骤相同的条件下进行。

(b) 唾液酸的2位是 β 异构体的化合物的制法

(i) X是氧原子时

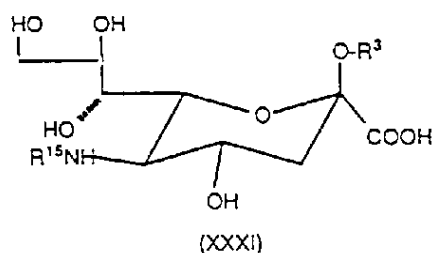


水解



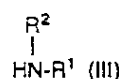
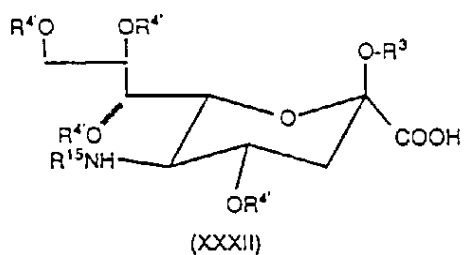
将 R^{15} 加
至 NH_2

(41)

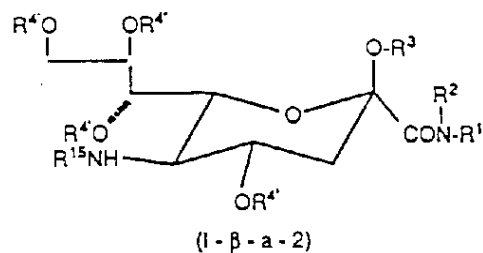


酰基化

(42)

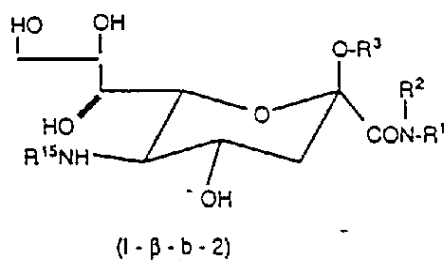


缩合
(43)



脱酰基化

(44)



(上述式中 R^1 , R^2 , R^3 , $R^{4'}$, R^{15} , M^3 如以上所定义)

即首先使化合物 (XV) 与氢氧化钡等碱进行水解反应 [(40) 步骤], 制造化合物 (XXX), 将其 N-酰基化、N-氧羰基化或 N-磺酰基化 [(41) 步骤], 得到化合物 (XXXI), 接着将其酰基化 [(42) 步骤], 得到化合物 (XXXII), 再使其与化合物 (III) 反应 [(43) 步骤], 制造出化合物 (I-β-a-2), 接着使其与甲醇钠等醇盐反应脱酰基化 [(44) 步骤],

制造化合物 (1- β -b-2)。

(40)步骤在与(26)步骤相同的条件下进行。

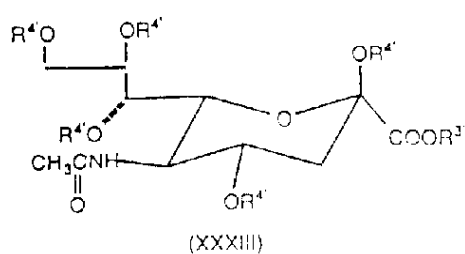
(41)步骤在与(27)步骤相同的条件下进行。

(42)步骤在与(21)步骤相同的条件下进行。

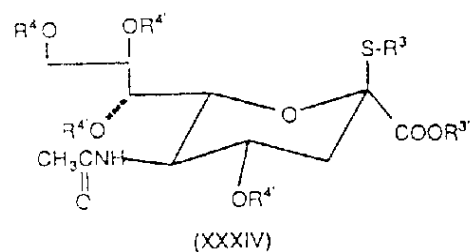
(43)步骤在与(1)步骤相同的条件下进行。

(44)步骤在与(4)步骤相同的条件下进行。

(ii) X是硫原子时

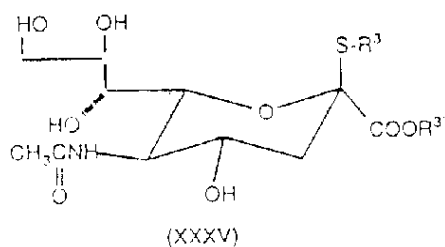


R^3SH (XIII)
路易斯酸
(45)



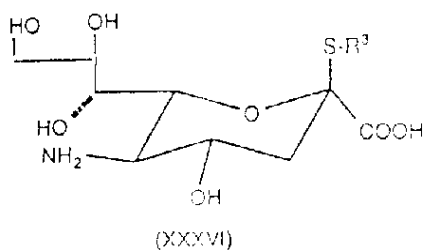
脱酰基化

(46)

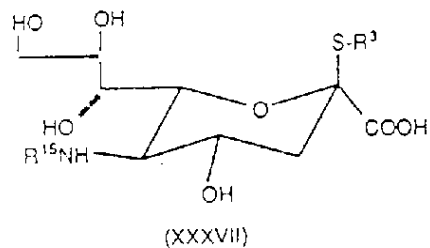


水解

$M^3(OH)_2$
(47)

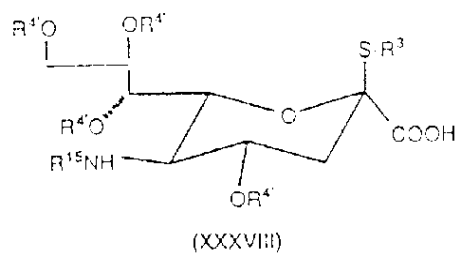


将R¹⁵加
至NH₂
(48)

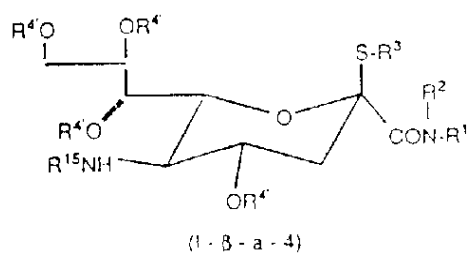


酰基化

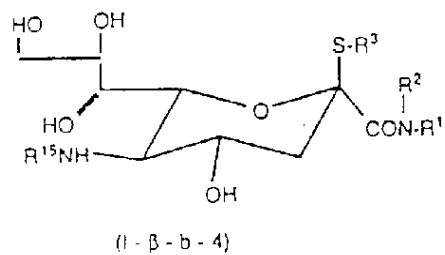
(49)



R^2
 $HN-R^1$ (III)
缩合
(50)



脱酰基化
(51)



(上述式中 R^1 , R^2 , R^3 , $R^{4'}$, R^{15} , M^3 如以上所定义)

即首先使(XXXIII)与化合物(XIII)反应[(45)步骤], 制造化合物(XXXIV), 使其与甲醇钠等醇盐反应脱酰基化[(46)步骤], 制造化合物(XXXV), 接着使其与氢氧化钡等碱反应, 水解[(47)步骤], 得到化合物(XXXVI), 将其N-酰基化、N-氧羰基化或N-磺酰基化[(48)步骤], 得到化合物(XXXVII), 接着将其酰基化[(49)步骤], 得到化合物(XXXVIII), 再使其与化合物(III)反应[(50)步骤], 制造出化合物(I- β -a-4), 接着使其与甲醇钠等醇盐反应脱酰基化[(51)步骤], 制造化合物(I- β -b-4)。

(45)步骤在与(12)步骤相同的条件下进行。

(46)步骤在与(4)步骤相同的条件下进行。

(47)步骤在与(26)步骤相同的条件下进行。

(48)步骤在与(27)步骤相同的条件下进行。

(49)步骤在与(21)步骤相同的条件下进行。

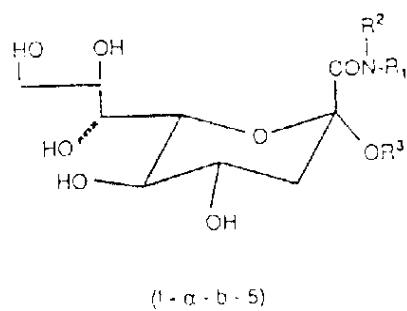
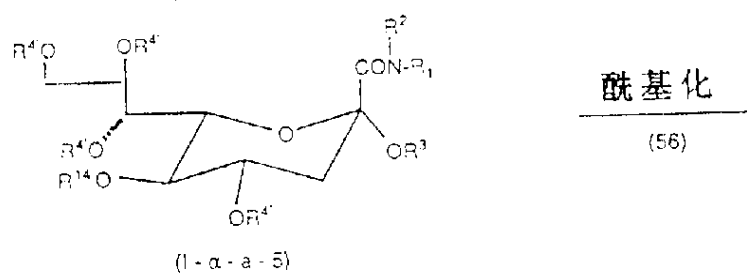
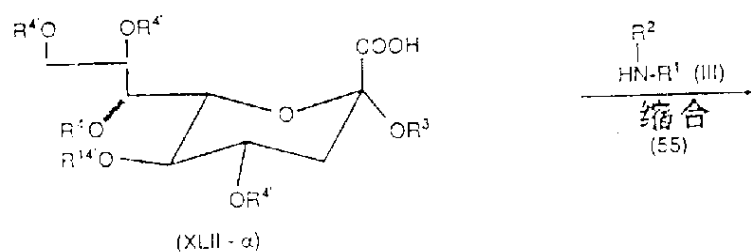
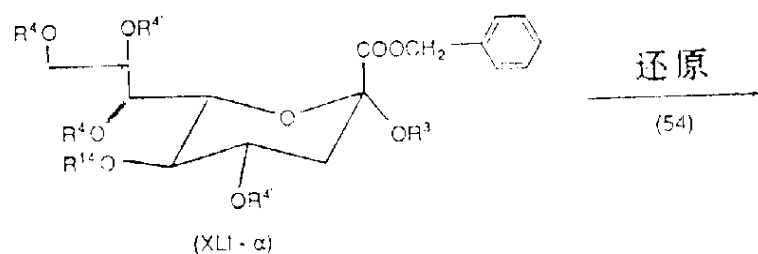
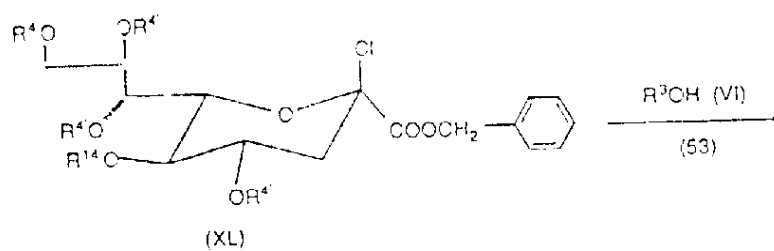
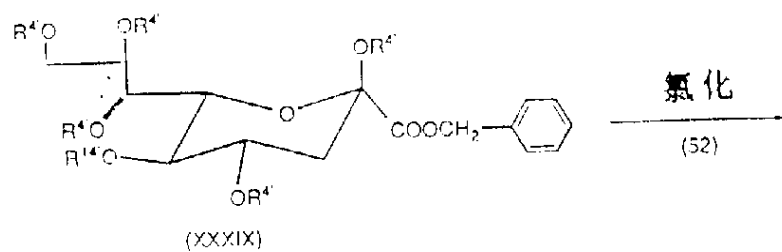
(50)步骤在与(1)步骤相同的条件下进行。

(51)步骤在与(4)步骤相同的条件下进行。

3. R^5 是 $R^{14}O-$ 时 (R^{14} 如上述通式(I)中定义)

(a) 唾液酸的2-位是 α -异构体的化合物的制法

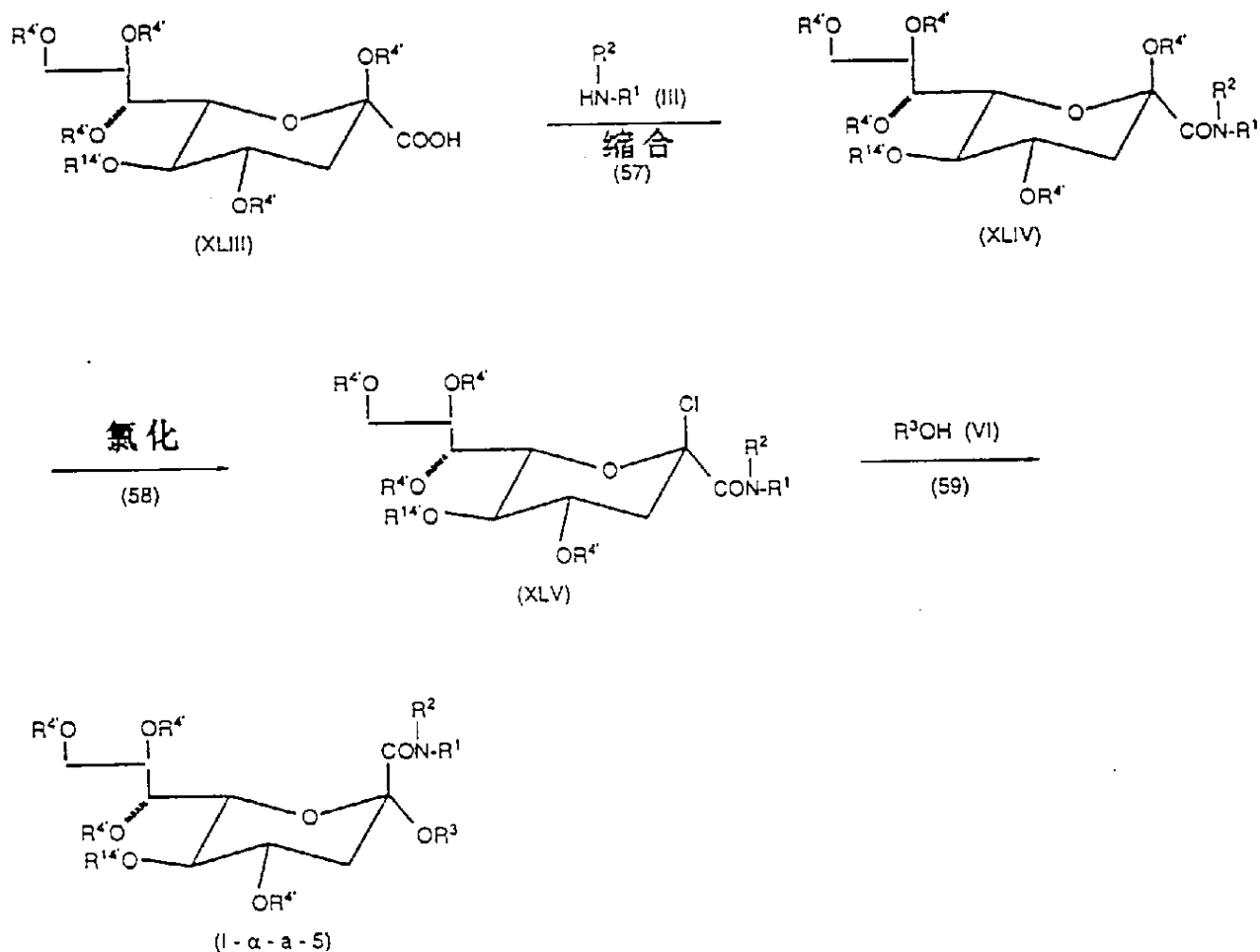
(i) X 是氧原子时



(上述式中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， $R^{4'}$ 如以上所定义， $R^{14'}$ 表示 $C_2 \sim C_7$ 酰基。)

使化合物(XXXIX)氯化[(52)步骤]，制造化合物(XL)，使其与化合物(VI)反应[(53)步骤]，制造化合物(XL-a)，接着将其还原[(54)步骤]，得到化合物(XLII-a)，使其与化合物(III)反应[(55)步骤]，制造出化合物(I-a-a-5)，接着使其与甲醇钠等醇盐反应脱酰基化[(56)步骤]，制造化合物(1-a-b-5)。

此外，化合物(1-a-a-5)也可用下述方法制造。



(上述式中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， $R^{4'}$ ， $R^{14'}$ 如以上所定义)

即首先使化合物(XLIII)与化合物(III)反应[(57)步骤]，制造化

合物 (XLIV), 接着将其氯化 [(58) 步骤], 得到化合物 (XLV), 接着使其与化合物 (VI) 反应 [(59) 步骤], 制造化合物 (1- α -a-5)。

(52) 步骤在与 (2) 步骤相同的条件下进行。

(53) 步骤在与 (3) 步骤相同的条件下进行。

(54) 步骤在与 (8) 步骤相同的条件下进行。

(55) 步骤在与 (1) 步骤相同的条件下进行。

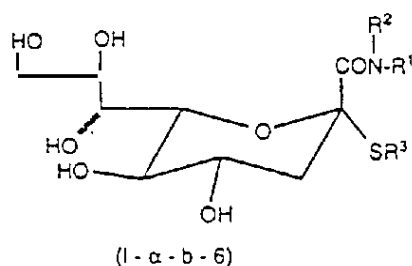
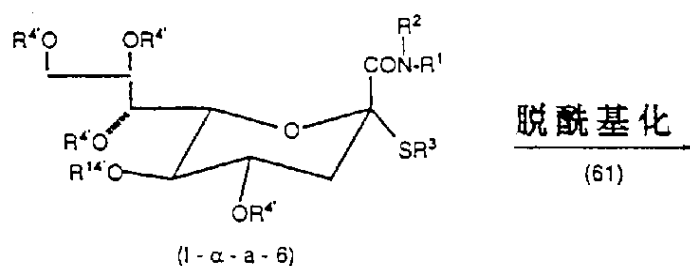
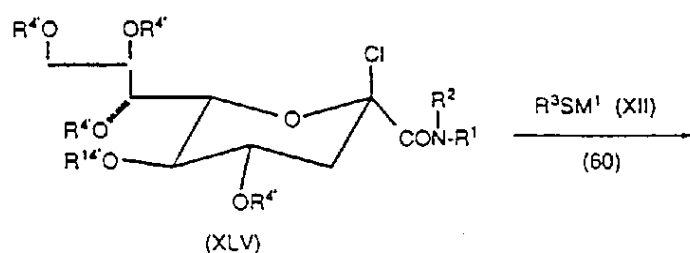
(56) 步骤在与 (4) 步骤相同的条件下进行。

(57) 步骤在与 (1) 步骤相同的条件下进行。

(58) 步骤在与 (2) 步骤相同的条件下进行。

(59) 步骤在与 (3) 步骤相同的条件下进行。

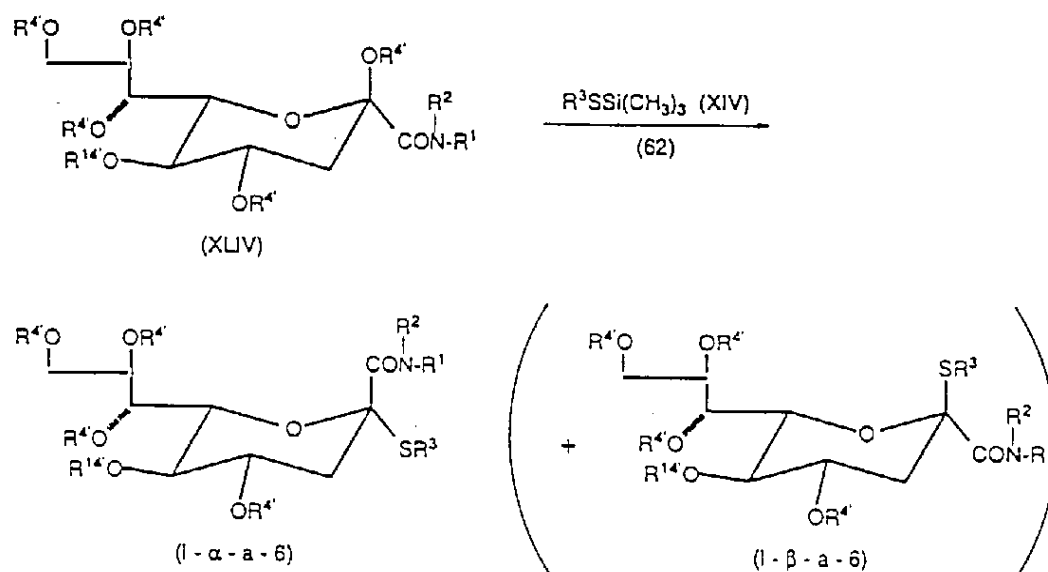
(ii) X 为硫原子时



(上述式中 R^1 , R^2 , R^3 , $R^{4'}$, $R^{14'}$, M^1 如以上所定义)

即首先使化合物(XLV)与化合物(XII)反应[(60)步骤], 制造化合物(I- α -a-6), 使其与甲醇钠等醇盐反应脱酰基化[(61)步骤], 制造化合物(I- α -b-6)。

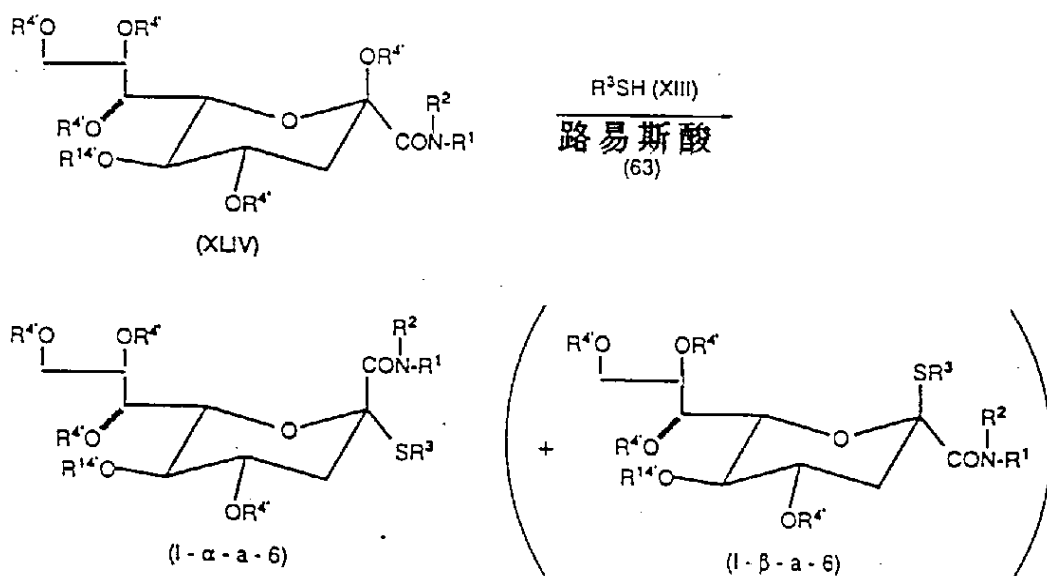
此外, 化合物(I- α -a-6)也可用下述方法制造。



(上述式中 R^1 , R^2 , R^3 , $R^{4'}$, $R^{14'}$ 如以上所定义)

使化合物(XLV)与化合物(XIV)反应[(62)步骤], 制造化合物(I- α -a-6)。

此外, 化合物(I- α -a-6)也可用下述方法制造。



(上述式中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， $R^{4'}$ ， $R^{14'}$ 如以上所定义)

即首先在路易斯酸催化剂存在下使化合物(XLIV)与化合物(XIII)反应[(63)步骤]，制造化合物(I- α -a-6)。

(60)步骤在与(10)步骤相同的条件下进行。

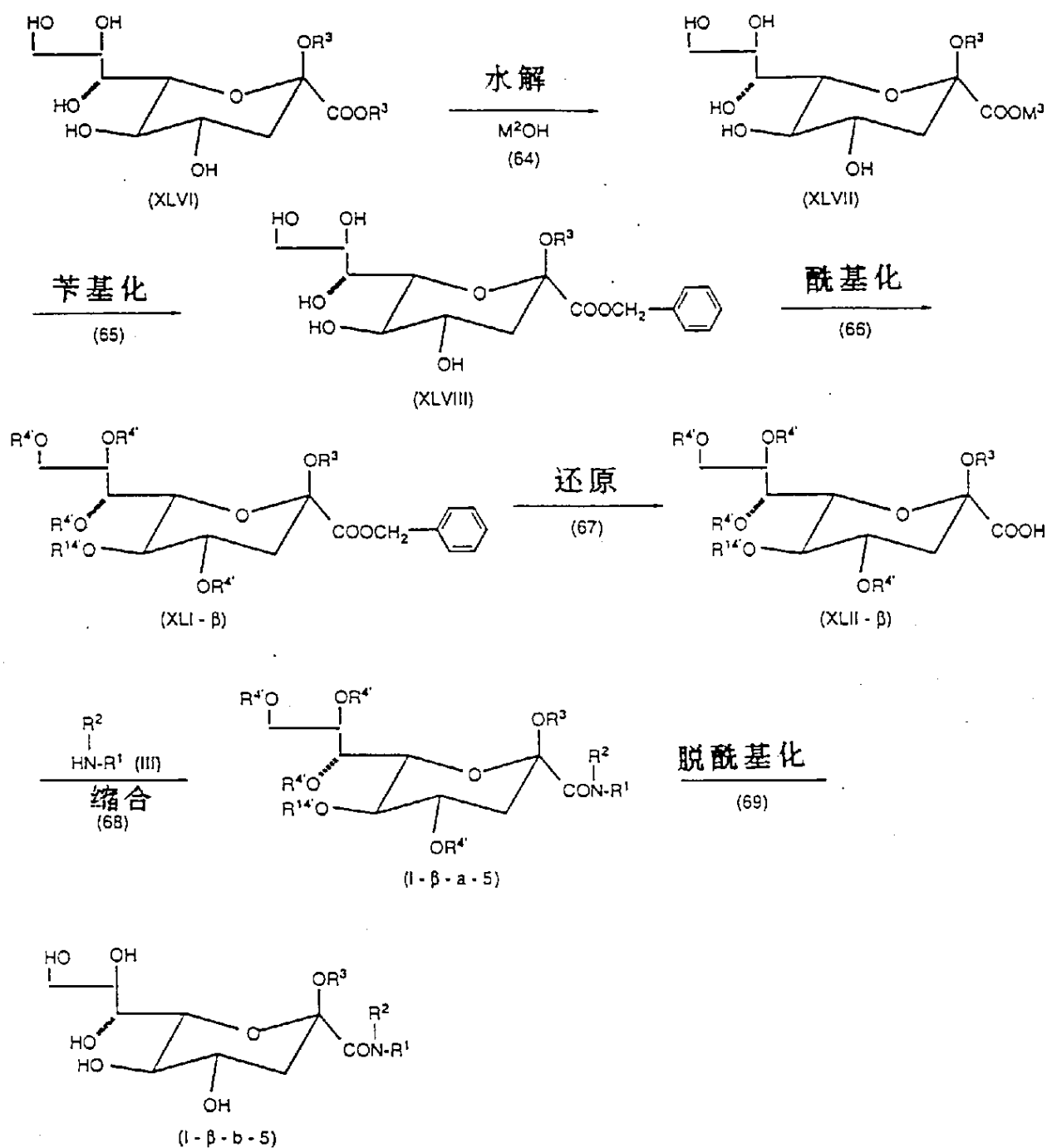
(61)步骤在与(4)步骤相同的条件下进行。

(62)步骤在与(13)步骤相同的条件下进行。

(63)步骤在与(12)步骤相同的条件下进行。

(b)唾液酸的2-位是 β -异构体的化合物的制法

(i)X是氧原子时



(上述式中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^{14} ， M^2 如以上所定义)

即首先使化合物(XLVI)与氢氧化钠等碱进行水解反应[(64)步骤]，制造化合物(XLVII)，再使其与苄基溴反应[(65)步骤]，得到化合物(XLVIII)，接着将其酰基化[(66)步骤]，得到化合物(XLI-β)，接

着将其还原[(67)步骤], 得到化合物(XLII- β), 再使其与化合物(III)反应[(68)步骤], 制造化合物(1- β -a-5), 接着使其与甲醇钠等醇盐反应脱酰基化[(69)步骤], 制造化合物(1- β -b-5)。

(64)步骤在与(19)步骤相同的条件下进行。

(65)步骤在与(20)步骤相同的条件下进行。

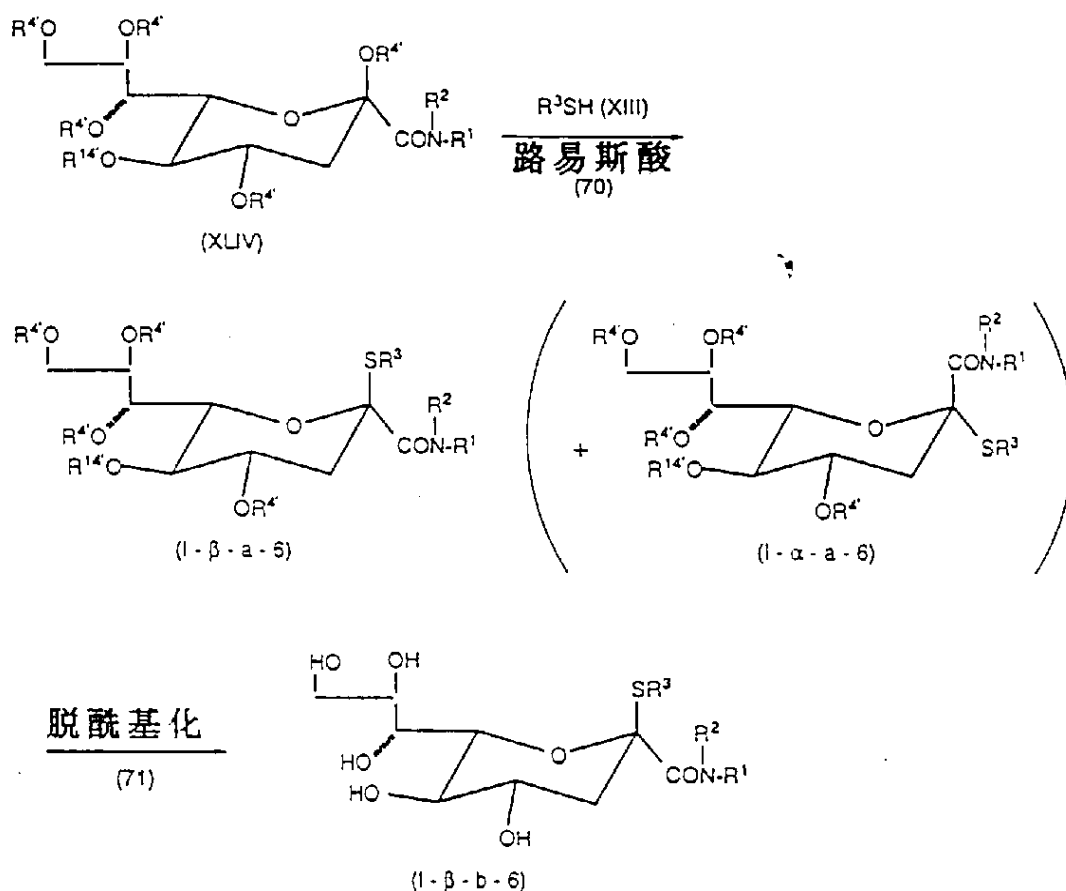
(66)步骤在与(21)步骤相同的条件下进行。

(67)步骤在与(8)步骤相同的条件下进行。

(68)步骤在与(1)步骤相同的条件下进行。

(69)步骤在与(4)步骤相同的条件下进行。

(ii)X是硫原子时



(上述式中 R^1 , R^2 , R^3 , $R^{4'}$, $R^{14'}$ 如以上所定义)

即在路易斯酸催化剂存在下使化合物(XLIV)与化合物(XIII)反应[(70)步骤], 制造化合物(I- β -a-6), 接着使其与甲醇钠等醇盐反应脱酰基化[(71)步骤], 制造化合物(I- β -b-6)。

(70)步骤在与(12)步骤相同的条件下进行。

(71)步骤在与(4)步骤相同的条件下进行。

此外, R^3 中有酯基时, 通过水解成为羧酸衍生物。 R^3 或 R^5 中有苄醚基时, 通过还原成为羟基衍生物。 R^3 中有苄氧羰氨基时, 通过还原成为氨基衍生物。此外氨基衍生物通过酰基化成为酰氨基衍生物、或通过磺酰基化成为磺酰氨基衍生物。

用公知的方法, 例如萃取、重结晶、色谱分离等, 可以将上述 1、2、3 中生成的化合物从反应混合物中容易地分离精制。

作为本发明原料的式(II)、(III)、(VIII)、(XV)、(XVIII)、(XXXIX)、(XLIII)及(XLVI)可按以下文献记载的方法合成。

即化合物(II)、(VIII)、(XV)、(XVIII)、(XXXIII)、(XXXIX)、(XLIII)及(XLVI)可按以下的方法或与之类似的方法容易地合成,

(a) Carbohydr. Res., 125, 47 - 64 (1984).

(b) Chem. Pharm. Bull., 35, 3609 - 3614 (1987).

(c) Chem. Ber., 99, 611 - 617 (1966).

(d) Chem. Pharm. Bull., 36, 4807 - 4813 (1988).

而化合物(III)可用下述文献记载的方法或与之类似的方法容易地进行合成,

(e) J. Org. Chem., 27, 2925 - 2927 (1962).

本发明的化合物作为治疗剂使用时，可单独地或与药学上可允许载体混合后给药。其组成是依化合物的溶解度、化学性质、给药途径、剂量、给药方案来确定的。例如可作成颗粒剂、细粒剂、粉剂、片剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、糖浆剂、乳剂、悬浮剂、脂质体或液剂的剂型经口给药，也可作为注射剂从静脉、肌肉内、皮下给药。

另外，也可作成注射用的粉末，在使用时配制。还可以把适于经口、经肠、非经口或局部给药的医用有机或无机的固体或液体载体与本发明的化合物共用。作为用于固型制剂的赋形剂可以举出如乳糖、蔗糖、淀粉、滑石、纤维素、糊精、高岭土、碳酸钙等。经口给药的液体制剂，即乳剂、糖浆剂、悬乳剂或液剂等，含有常用的惰性稀释剂如水或植物油。这些制剂中也可含有除惰性稀释剂以外的辅助剂如湿润剂、芳香剂、悬浮助剂、甜味剂、着色剂或防腐剂等。作为流体制剂也可以包含在明胶等可被吸收物质的胶囊中。用于非经口给药的制剂，即注射剂等制造的溶剂或悬浮剂，可举出如水、丙二醇、聚乙二醇、苜醇、油酸乙酯、卵磷脂等，制剂的配制可按常规方法进行。

关于临床给药量，经口给药时，对于成人本发明化合物使用量一般是一天为 1 ~ 1 0 0 0 mg，优选 1 ~ 2 0 0 mg，但是更优选根据年龄、病情、症状、是否有同时给药而作适当增减。上述一天量的本发明化合物可一日一次，或中间隔适当时间分成一日二次或三次给药，间断式给药也可。作为注射剂使用时，对于成人本发明化合物使用量一般是一天为 0 . 1 ~ 1 0 0 mg，优选 0 . 1 ~ 5 0 mg。

实施例

以下用实施例进一步具体说明本发明，但本发明不限定在这些实施例的范围内，再者下述实施例中提到的 α 型或 β 型是表示甾族化合

物3-位的立体异构现象。

合成例 1

3 α -[N-(5-乙酰氨基-2,4,7,8,9-五-O-乙酰基-3,5-二脱氧- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷 (3 α -[N-(5-acetamido-2,4,7,8,9-penta-O-acetyl-3,5-dideoxy- β -D-glycero-D-galacto-nonulopyranosonyl)amino]cholestone) (化合物 (IV)中R¹ : 3 α -胆甾烷, R² : 氢、R^{4'} : 乙酰基)的合成

将5-乙酰氨基-2,4,7,8,9-五-O-乙酰基-3,5-二脱氧- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸(5.5g, 11.5mmol)溶解在50ml无水四氢呋喃中,在-10℃下向其中加入N-甲基吗啉1.4ml(12.7mmol)、氯甲酸异丁酯1.6ml(12.5mmol),搅拌20分钟。接着加入3 α -氨基胆甾烷盐酸盐5.40g(12.7mmol)和N-甲基吗啉1.4ml(12.7mmol)的四氢呋喃悬浮液30ml,在-10℃下搅拌40分钟,回到室温后再搅拌15小时。

反应后减压蒸出溶剂,在得到的浆液中加入乙酸乙酯后,用饱和碳酸氢钠水溶液、0.2N盐酸、水、饱和碳酸氢钠水溶液、水洗涤,用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂后,用硅胶柱色谱[Merck 硅胶60、展开溶剂:氯仿/甲醇(250:1~25:1)]精制,得到标题化合物5.19g(收率50.4%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.61 (3H, s, 18'-CH₃), 0.79 - 0.88 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.90, 2.01, 2.03, 2.09, 2.13 (18H, sx6, Ac), 2.58 (1H, dd, J=4.9Hz, 13.6Hz, H-3eq), 3.98 - 4.18 (4H, m, H-3', 5, 6, 9), 4.36 (1H, dd, J=2.7Hz, 12.3Hz, H-9), 5.10 (1H, ddd, J=2.7Hz, 6.2Hz, 8.9Hz, H-8), 5.29 (2H, m, H-4, 7), 5.48 (1H, d, J=8.9Hz, AcNH), 6.85 (1H, d, J=8.0Hz, NH)

合成例2

3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-2-氯-2,3,5-三脱氧- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷〔化合物(V)R¹ : 3 α -胆甾烷, R² : 氢、R^{4'} : 乙酰基〕的合成

将合成例1得到的化合物6.40g(7.20mmol)溶解在用氯化氢气饱和了的乙酰氯75ml中, 盖严后在室温下放置16小时。反应后减压蒸出溶剂, 接着用苯进行共沸蒸馏, 得到标题化合物6.20g(收率99.55%)。

¹H-MNR (CDCl₃) δ (ppm): 0.63 (3H, s, 18'-CH₃), 0.79 - 0.89 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.90, 2.01, 2.02, 2.10, 2.14 (15H, sx5, Ac), 2.25 (1H, dd, J=11.4Hz, 14.3Hz, H-3ax), 2.80 (1H, dd, J=4.8Hz, 14.3Hz, H-3eq), 3.98 - 4.24 (5H, m, H-3', 5, 6, 9, 9), 5.31 - 5.45 (4H, m, H-4, 7, 8, AcNH), 6.91 (1H, d, J=7.0Hz, NH)

实施例1

3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-3,5-二脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中N0.1的 α -异构体)的合成

将合成例2得到的化合物6.20g(7.20mmol)溶解在无水苯75ml中, 在室温下加入无水硫酸钙10g, 搅拌45分钟。接着加入甲醇18.0ml(444mmol), 搅拌15分钟后, 在冰冷避光条件下, 加入三氟甲磺酸银2.60g(10.1mmol)和2,4,6-三甲基吡啶1.15ml(8.75mmol)的硝基甲烷15ml和乙醚20ml溶液, 接着回到室温, 搅拌15小时。向反应液中加入氯仿, 用硅藻土过滤后, 用0.2N硫代硫酸钠水溶液、0.1N盐酸、水、饱和碳酸氢钠水溶液、水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂后,

用硅胶柱色谱[Merck 硅胶60、展开溶剂:氯仿/甲醇(100:1~50:1)]精制残渣,得到标题化合物4.13g(收率66.9%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3380, 2940, 2870, 1750, 1690

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.62 (3H, s, 18'-CH₃), 0.77 - 0.89 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.86, 1.99, 2.01, 2.04, 2.11 (15H, sx5, Ac), 2.18 (1H, dd, J=5.3Hz, 13.0Hz, H-3eq), 3.40 (3H, s, OCH₃), 3.99 - 4.17 (3H, m, H-3', 5, 9), 4.36 (1H, dd, J=1.5Hz, 11.8Hz, H-9), 4.47 - 4.52 (1H, m, H-6), 5.25 - 5.27 (2H, m, H-7, 8), 5.31 - 5.42 (2H, m, H-4, AcNH), 5.79 (1H, d, J=7.7Hz, NH)

合成例3

5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-甲基-α-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸苄酯[化合物(X-α)中R³:甲基, R^{4'}:乙酰基]的合成

将5-乙酰氨基-2,4,7,8,9-五-O-乙酰基-3,5-二脱氧-β-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸苄酯26.5g (43.5mmol)溶解在用氯化氢气饱和了的乙酰氯200ml中,盖严后在室温下放置15小时。减压蒸出溶剂,进而用甲苯100ml进行第二次共沸蒸馏。向残渣中加入碳酸银14.6g和无水硫酸钙26g,再加入甲醇300ml,在冰冷下搅拌1小时,在室温下搅拌3小时。反应液用硅藻土过滤,真空浓缩滤液,将残渣溶解在乙酸乙酯500ml中,用水洗涤,用无水硫酸镁干燥,蒸出溶剂后,得到标题化合物25.4g(收率100%)

m. p. 97 - 103°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3290, 1750, 1660

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.87, 2.02, 2.04, 2.13, 2.15 (15H, sx5, Ac), 2.62 (1H, dd, J=4.6Hz, 12.7Hz, H-3eq), 3.26 (3H, s, OCH₃), 4.31 (1H, dd, J=2.6Hz, 12.4Hz, H-9), 4.83 (1H, m, H-4), 5.23 (2H, s, COOCH₂C₆H₅), 7.30 - 7.40 (5H, m, COOCH₂C₆H₅)

合成例4

5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-甲基-α-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸[化合物(XI-α)中, R³:甲基 R^{4'}:乙酰基]的合成

将合成例3 得到的化合物14.18g (24.38mmol)溶解在乙醇250ml中,加入5% 钯-碳1.40g,在氢气 中搅拌3小时。滤去催化剂减压蒸发溶剂,残渣用己烷-乙酸乙酯重结晶,得到标题化合物10.22g (收率85%)。

m. p. 189 - 190°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3380, 2990, 1740, 1660, 1540

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 1.79 (1H, t, J=12.4Hz, H-3ax), 1.87, 2.02, 2.04, 2.13, 2.14 (15H, sx5, Ac), 2.65 (1H, dd, J=4.7Hz, 12.4Hz, H-3eq), 3.37 (3H, s, OCH₃), 3.99 (1H, t, J=10.5Hz, H-5), 4.11 (1H, dd, J=5.0Hz, 12.4Hz, H-9), 4.26

(1H, dd, J=2.1Hz, 10.8Hz, H-6), 4.34 (1H, dd, J=2.5Hz, 12.4Hz, H-9), 4.93 (1H, m, H-4), 5.37 (1H, dd, J=2.1Hz 9.1Hz, H-7), 5.45 (1H, ddd, J=2.5Hz, 5.0Hz, 9.1Hz, H-8)

实施例2

3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中N0.1的 α -异构体)的合成

将合成例4合成的化合物10.10g(20.55mmol)溶解在四氢呋喃500ml中,冷却到-10℃,加入三乙胺3.15ml、氯甲酸异丁酯2.94ml,搅拌1小时后,在10分钟内加入溶在30ml四氢呋喃中的3 α -氨基胆甾烷7.98g(20.55mmol)的溶液。在三小时内将反应液的温度升至室温,进而搅拌12小时。过滤出析出的三乙胺盐酸盐,减压蒸出溶剂后,将残渣溶解在乙酸乙酯500ml中,依次用0.1N盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和盐水洗涤后,用无水硫酸镁干燥,减压蒸出溶剂。用硅胶柱色谱[Merck硅胶60、展开溶剂:氯仿/甲醇(100:1)]精制所得残渣,得到标题化合物15.77g(收率89%)。

实施例3

3 α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中N0.4的 α -异构体)的合成

将实施例1或实施例2得到的化合物4.13g(4.80mmol)溶解在甲醇70ml中,在冰冷下加入4.9N甲醇钠的甲醇溶液0.3ml(1.47mmol),接着回到室温,搅拌15小时。反应后减压蒸出约一半溶剂,滤出固体用甲醇洗涤。所得得到的固体用甲醇研磨得到标题化合物2.53g(收率

76.2%)。

m. p. 269 - 280°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3450, 3340, 2960, 1670, 1620

¹H-NMR [CDCl₃-CD₃OD (1 : 1)] δ (ppm): 0.69 (3H, s, 18'-CH₃), 0.84 - 0.95

(12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.04 (3H, s, Ac), 2.82 (1H, dd,

J=4.5Hz, 12.7Hz, H-3eq), 3.38 (3H, s, OCH₃), 4.02 (1H, m, H-3')

合成例5

3α-甲氨基胆甾烷的合成

将3α-氨基胆甾烷2.00g (5.15mmol)溶解在10ml甲酸(98~100%)中,在冰冷下加入醋酐3.6ml后,回至室温搅拌18小时。滤取析出的固体,用甲醇重结晶,得到N-甲酰基-3α-氨基胆甾烷1.14g(收率53%)。将其溶解在50ml四氢呋喃中,加入氢化锂铝415mg,加热回流1.5小时。反应结束后,在冰冷下加入饱和硫酸钠水溶液处理过剩的氢化锂铝,进而加入100ml乙醚,充分搅拌、静置,利用倾析器只取出有机层。向水层中进一步加入50ml乙醚,搅拌、静置后,取出乙醚层。将其与上述有机层合并,用饱和盐水洗涤后,用无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,得到的残渣溶解在50ml乙酸乙酯中,加入4 N盐酸-乙酸乙酯0.7ml,过滤取出生成的沉淀。将此沉淀悬浮在500ml乙醚中,加入40%氢氧化钾水溶100ml,激烈搅拌直至沉淀溶解为止,分液,用饱和盐水洗涤乙醚层。用无水硫酸钠干燥乙醚层后,减压蒸出溶剂,得到标题化合物1.04g(收率94%)。

m. p. 56 - 58°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3440, 2930, 1470

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.64 (3H, s, 18-CH₃), 0.79 (3H, s, 19-CH₃), 0.84 - 0.92 (9H, 21-CH₃, 26-CH₃, 27-CH₃), 2.38 (3H, s, N-CH₃), 2.70 (1H, m, H-3)

实施例 4

3α-[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-甲基-α-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中NO.5的α-异构体)的合成

将合成例4得到的化合物450mg(0.916mmol)溶解在二氯甲烷40ml中,在冰冷下加入吡啶0.29ml和亚硫酸氯0.10ml,搅拌5分钟后,加入在合成例5合成的3α-N-甲氨基胆甾烷368mg(0.916mmol)和三乙胺0.38ml,搅拌1小时。用30ml二氯甲烷稀释反应液,接着依次用0.1N盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和盐水洗涤。用无水硫酸镁干燥,减压蒸出溶剂后,用硅胶柱色谱[Merck硅胶60、展开溶剂:氯仿/甲醇(100:1)]精制所得残渣,得到标题化合物560mg(收率70%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3370, 2940, 1750, 1690, 1640

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.65 (3H, s, 18'-CH₃), 0.77 - 0.86 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.88, 2.02, 2.04, 2.11, 2.14 (15H, sx5, Ac), 2.54 (1H, dd, J=4.7Hz, 12.6Hz, H-3eq), 2.94, 3.24 (3H <1:3>, sx2, N-CH₃), 3.33, 3.35 (3H <1:3>, sx2, OCH₃), 4.52 (1H, m, H-3'), 5.09 (1H, m, H-4), 5.15 (1H, d, J=10.2Hz, NH)

实施例 5

3 α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)-N-甲氨基]胆甾烷(表-1化合物中N0.6的 α -异构体)的合成

使用合成例4 合成的化合物469mg(0.555mmol), 进行与实施例3同样的操作, 得到标题化合物206mg(收率52%)。

m. p. 222 - 228°C

IR (KBr) (cm⁻¹)

3420, 2940, 1630

¹H-NMR [CDCl₃ : CD₃OD (1 : 1)] δ (ppm): 0.68 (3H, s, 18'-CH₃), 0.84 - 0.93 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.02 (3H, s, Ac), 2.48, 2.67 (1H <1 : 4>, ddx2, J=4.8Hz, 12.6Hz, H-3eq), 2.96, 3.37 (3H <1 : 4>, sx2, N-CH₃), 3.38 (3H, s, OCH₃), 3.46 (1H, d, J=9.0Hz, H-7), 3.55 (1H, dd, J=1.4Hz, 10.5Hz, H-9), 4.48 (1H, m, H-3')

实施例 6

3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-0-乙酰基-3,5-二脱氧-2-0-乙基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中N0.10的 α -异构体)的合成

使用合成例2 得到的化合物466mg(0.54mmol), 进行与实施例1同样的操作, 得到标题化合物355mg(收率75.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.62 (3H, s, 18'- CH_3), 0.77 - 0.89 (12H, 19'- CH_3 , 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 1.86, 1.98, 2.01, 2.04, 2.11 (15H, s, Ac), 2.23 (1H, dd, $J=5.1\text{Hz}$, 13.0Hz, H-3eq), 3.54 - 3.76 (2H, m, OCH_2CH_3), 3.95 - 4.17 (3H, m, H-3', 5, 9), 4.36 (1H, m, H-9), 4.55 (1H, m, H-6), 5.25 - 5.36 (4H, m, H-4, 7, 8, AcNH), 6.79 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$, NH)

实施例 7

3 α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-O-乙基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中N0.11的 α -异构体)的合成

使用实施例6 得到的化合物331mg(0.38mmol), 进行与实施例3 同样的操作, 得到标题化合物167mg(收率62.5%)。

m. p. 256 - 263°C

IR (KBr) (cm^{-1})

3450, 3330, 2940, 1670, 1620

$^1\text{H-NMR}$ [$\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ (1 : 1)] δ (ppm): 0.68 (3H, s, 18'- CH_3), 0.83 - 0.94 (12H, 19'- CH_3 , 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 2.04 (3H, s, Ac), 2.83 (1H, dd, $J=4.5\text{Hz}$, 12.7Hz, H-3eq), 3.99 (1H, m, H-3')

实施例 8

3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-己基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中N0.14的 α -异构体)的合成

使用合成例2得到的化合物400mg (0.462mmol)和己醇3.4ml (27.7 mmol), 进行与实施例1 同样的操作, 得到标题化合物357mg (收率83%)。

IR (KBr) (cm^{-1})

3430, 2940, 2870, 1750, 1685

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.65 (3H, s, 18'- CH_3), 0.81 - 0.95 (15H, 19'- CH_3 , 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3 , - $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.89, 2.01, 2.03, 2.06, 2.14 (15H, sx5, Ac), 2.23 (1H, dd, $J=5.4\text{Hz}$, 13.0Hz , H-3eq), 3.53 - 3.71 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.56 (1H, m, H-3'), 3.57 (1H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, 12.5Hz , H-9), 4.12 (1H, q, $J=10.5\text{Hz}$, H-5), 4.37 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 12.5Hz , H-9), 4.51 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 10.5Hz , H-6), 5.24 (1H, m, H-4), 5.27 (1H, m, H-7), 5.37 - 5.46 (2H, m, H-8, AcNH), 6.90 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$, NH)

实施例 9

3 α - [N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-己基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中N0.15 的 α -异构体)的合成

将实施例8得到的化合物337mg (0.362mmol)溶解在甲醇5.0ml中, 加入4.9N 甲醇钠的甲醇溶液0.1ml (0.49mmol), 搅拌一夜。向反应液中加入Dowex (50WX8, H^+)树脂中和后, 过滤, 用柱色谱(ODS MCIGEL, 展开溶剂: 水/甲醇)精制滤液, 得到标题化合物194mg (收率70%)。

m. p. 138 - 148°C

IR (KBr) (cm⁻¹)

3400, 2930, 1660

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.73 (3H, s, 18'-CH₃), 0.80 - 0.98 (15H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.04 (3H, s, Ac), 2.87 (1H, dd, J=4.4Hz, 12.7Hz, H-3eq), 3.97 (1H, m, H-3')

实施例 10

3 α [N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-苄基-α-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中N0.20的 α-异构体)及3 α-[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-苄基-β-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-3化合物中N0.280的 α-异构体)的合成

使用合成例2得到的化合物548mg(0.63mmol)和苄醇0.70mg(6.80mmol), 进行与实施例1 同样的操作, 得到标题化合物中表1的化合物N0.20的 α-异构体365mg(收率61.6%), 同时得到标题化合物中表3的化合物N0.280的 α-异构体35.4mg(收率6.0%)。

表1的化合物N0.20 的 α-异构体

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.61 (3H, s, 18'-CH₃), 0.73 - 0.91 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.87, 1.99, 2.01, 2.05, 2.10 (15H, sx5, Ac), 2.32 (1H, dd, J=5.2Hz, 13.1Hz, H-3eq), 3.96 - 4.05 (2H, m, H-3', 9), 4.16 (1H, m,

H-5), 4.31 (1H, m, H-9), 4.62 - 4.81

(3H, m, H-6, -CH₂),

5.27 - 5.43 (4H, m, H-4, 7, 8, AcNH), 6.87 (1H, d, J=7.9Hz, NH), 7.26 - 7.38

(5H, m, -)

表3化合物NO.280的 α - 异构体

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.62 (3H, s, 18'-CH₃), 0.79 - 0.88 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.78, 1.88, 1.99, 2.15 (15H, sx5, Ac), 2.63

(1H, dd, J=4.8Hz, 13.4Hz, H-3eq), 4.00 - 4.49

(7H, m, H-3', 5, 6, 9, 9, -CH₂),

5.24 - 5.32 (3H, m, H-4, 7, 8), 5.42 (1H, d, J=9.6Hz, AcNH), 7.05 (1H, d, J=7.7Hz, NH), 7.25 - 7.33

(5H, m, -).

实施例 11

3 α - [N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-O-苄基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表1化合物中NO.21 的 α - 异构体)的合成

使用实施例10得到的化合物中表1的化合物NO.20的 α - 异构体 363mg (0.39mmol) 进行与实施例9 同样的操作, 得到标题化合物 130mg (收率43.6%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3420, 2940, 2860, 1660

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.71 (3H, s, 18'-CH₃), 0.86 - 0.99 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.06 (3H, s, Ac), 2.95 (1H, dd, J=4.4Hz, 12.5Hz, H-3eq), 4.01 (1H, m, H-3'), 7.29 - 7.38

(5H, m, )

实施例 12

3α-[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-(甲氧羰苄基)-α-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷
(表-1化合物中N0.130的α-异构体)的合成

使用合成例2得到的化合物551mg(0.64mmol)和4-羟甲基苯甲酸甲酯258mg(1.55mmol), 进行与实施例1 同样的操作, 得到标题化合物179mg(收率28.2%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.59 (3H, s, 18'-CH₃), 0.72 (3H, s, 19'-CH₃), 0.82 - 0.91 (9H, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.88, 2.00, 2.01, 2.06, 2.08 (15H, s, Ac), 2.33 (1H, dd, J=5.3Hz, 13.1Hz, H-3eq), 3.90 (3H, s, COOCH₃), 3.93 - 3.99 (2H, m, H-3', 9), 5.26 - 5.40 (4H, m, H-4, 7, 8, AcNH), 6.82 (1H, d, J=7.7Hz, NH), 7.45

(2H, m, ) , 8.04 (2H, m, ) .

实施例 13

3 α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-(4-甲氧羰苄基)- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中N0.131的 α -异构体)的合成

使用实施例12得到的化合物179mg(0.18mmol), 进行与实施例9同样的操作, 得到标题化合物83.3mg(收率55.9%)。

m. p. 185 - 205°C

IR (KBr) (cm⁻¹)

3430, 2940, 2860, 1730, 1660

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.70 (3H, s, 18'-CH₃), 0.84 (3H, s, 19'-CH₃), 0.91 - 0.99 (9H, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.06 (3H, s, Ac), 2.96 (1H, dd, J=4.3Hz, 12.5Hz, H-3eq), 3.94 (3H, s, COOCH₃), 4.85

(2H, s, OCH₂-), 7.51 (2H, m, ), 8.04 (2H, m, ).

实施例 14

3 α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-(4-羧基苄基)- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷钠盐(表-1化合物中N0.129的 α -异构体的钠盐)的合成

将实施例13得到的化合物59.8mg(0.072mmol)溶解在四氢呋喃15ml中, 加入0.1N氢氧化钠水溶液1.5ml (0.15mmol), 在回流下搅拌5天。反应液中用Dowex (50WX8, H⁺)树脂中和后, 过滤树脂, 真空浓缩滤液。

用柱色谱(ODS MCIGEL, 展开溶剂: 水/甲醇)精制得到的浆液,

用乙醚研磨得到固体的标题化合物4.8mg(收率7.9%)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3430, 2950, 2870, 1700, 1650

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.70 (3H, s, 18'-CH₃), 0.85 (3H, s, 19'-CH₃), 0.90 - 0.98 (9H, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.06 (3H, s, Ac), 2.98 (1H, dd, J=4.3Hz, 12.5Hz, H-3eq), 3.98 (1H, m, H-3'), 4.84

(1H, d, J=5.1Hz, OCH₂-) , 7.48 (2H, m, ) , 8.03 (2H, m, ) .

实施例 15

3α-[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-(2-甲氧基乙基)-α-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中N0.139的α-异构体)的合成

使用合成例2合成的化合物400mg(0.462mmol)和2-甲氧基乙醇2.17ml(27.7mmol),进行与实施例1同样操作,得到标题化合物327mg(收率78%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3380, 2940, 2870, 1750, 1670

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.65 (3H, s, 18'-CH₃), 0.79 (3H, s, 19'-CH₃), 0.84 - 0.96 (9H, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.89, 2.01, 2.03, 2.06, 2.14 (15H, sx5, Ac), 2.25 (1H, dd, J=5.0Hz, 13.0Hz, H-3eq), 3.41 (3H, s, OCH₃), 3.58 (1H, m, OCH₂CH₂OCH₃), 3.60 (1H, d, J=8.0Hz, OCH₂CH₂OCH₃), 3.66 (1H, d, J=8.0Hz,

OCH₂CH₂OCH₃), 3.85 (1H, m, OCH₂CH₂OCH₃), 3.98 (1H, m, H-3'), 4.02 (1H, dd, J=5.9Hz, 12.2Hz, H-9), 4.14 (1H, q, J=10.5Hz, H-5), 4.27 (1H, dd, J=2.2Hz, 12.2Hz, H-9), 4.95 (1H, dd, J=2.1Hz, 10.5Hz, H-6), 5.24 - 5.35 (4H, H-4, 7, 8, AcNH), 7.13 (1H, d, J=7.5Hz, NH)

实施例 16

3 α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-(2-甲氧基乙基)- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中N0.140的 α -异构体)的合成

使用实施例15合成的化合物130mg (0.144mmol), 进行与实施例9同样的操作, 得到标题化合物56mg(收率54%)。

m. p. 218 - 220°C (分解)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3340, 2930, 2870, 1665

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.73 (3H, s, 18'-CH₃), 0.89 - 0.99 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.06 (3H, s, Ac), 2.83 (1H, dd, J=4.6Hz, 12.7Hz, H-3eq), 3.40 (3H, s, OCH₃), 4.01 (1H, m, H-3')

实施例 17

3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-0-乙酰基-2-0-(2-苄氧基乙基)-3,5-二脱氧- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中N0.162的 α -异构体)的合成

使用合成例2合成的化合物1.00g (1.16mmol)和2-苄氧基乙醇

3.30ml (23.2mmol), 进行与实施例1 同样的操作, 得到标题化合物 578mg (收率51%)。

IR (KBr) (cm^{-1})

3380, 2940, 2870, 1750, 1680

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.61 (3H, s, 18'- CH_3), 0.76 (3H, s, 19'- CH_3), 0.85 - 0.88 (9H, 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 1.89, 2.01, 2.02, 2.06, 2.12 (15H, sx5, Ac), 2.26 (1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 12.9Hz, H-3eq), 3.66 (2H, brs, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.69 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.89 (1H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.00 (1H, m, H-3'), 4.01 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 12.5 Hz, H-9), 4.13 (1H, q, $J=10.5\text{Hz}$, H-5), 4.27 (1H, dd, $J=2.1\text{Hz}$, 12.5Hz, H-9), 4.58 (1H, d, $J=12.8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.68 (1H, d, $J=12.8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.88 (1H, dd, $J=1.9\text{Hz}$, 10.5Hz, H-6), 5.23 - 5.34 (4H, H-4, 7, 8, AcNH), 7.11 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$, NH), 7.34 (5H, m, C_6H_5)

实施例 18

3 α - [N-(5-乙酰氨基-2-0-(2-苄氧基乙基)-3,5-二脱氧- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷 (表-1化合物中N0.163的 α - 异构体) 的合成

使用实施例17合成的化合物200mg (0.209mmol), 进行与实施例9 同样操作, 得到标题化合物94mg (收率57%)。

m. p. 127 - 135°C (分解)

IR (KBr) (cm^{-1})

3400, 2930, 2860, 1655 .

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0.69 (3H, s, 18'- CH_3), 0.86 (3H, s, 19'- CH_3), 0.91 - 0.97 (9H, 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 2.04 (3H, s, Ac), 2.84 (1H, dd, $J=4.3\text{Hz}$, 12.7Hz, H-3eq), 4.00 (1H, m, H-3'), 4.58 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.64 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.40 (5H, m, C_6H_5)

实施例 19

3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-(2-羟乙基)- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中N0.135的 α -异构体)的合成

将实施例17合成的化合物334mg (0.349mmol)溶解在10ml乙醇中,加入5%钨-碳30mg,在氢气中搅拌2小时。过滤催化剂后减压蒸出溶剂,得到标题化合物294mg (收率97%)。

IR (KBr) (cm^{-1})

3380, 2940, 2870, 1750, 1670

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.65 (3H, s, 18'- CH_3), 0.80 (3H, s, 19'- CH_3), 0.85 - 0.96 (9H, 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 1.88, 2.02, 2.04, 2.08, 2.15 (15H, sx5, Ac), 2.34 (1H, dd, $J=5.2\text{Hz}$, 12.9Hz, H-3eq), 3.80 (4H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.95 (1H, dd, $J=6.6\text{Hz}$, 12.3Hz, H-9), 4.03 (1H, m, H-3'), 4.15 (1H, q, $J=10.5\text{Hz}$, H-5), 4.53 (2H, ddx2, $J=2.0\text{Hz}$, 10.5Hz, 12.3Hz, H-6, 9), 5.22 - 5.37 (4H, H-4, 7, 8, NH), 7.80 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$, NH)

实施例 20

3 α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-O-(2-羟乙基)- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中NO.136的 α -异构体)的合成

使用实施例19合成的化合物248mg(0.286mmol), 进行与实施例9相同的操作, 得到标题化合物182mg(收率90%)。

m. p. 259 - 261°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3400, 2920, 2860, 1660, 1645

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.73 (3H, s, 18'-CH₃), 0.88 - 0.98 (12H, 19'-CH₃,

21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.05 (3H, s, Ac), 2.83 (1H, dd, J=4.4Hz, 12.8Hz, H-3eq), 4.03 (1H, m, H-3')

实施例 21

3 α -[N-(5-乙酰氨基-2-O-(2-苄氧羰基氨基乙基)-3,5-二脱氧- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中NO.223的 α 体-异构)的合成

使用合成例2合成的化合物1.00g(1.16mmol)和2-苄氧羰基氨基乙醇4.53g(23.2mmol), 与实施例1相同地进行操作, 得到3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-2-O-(2-苄氧羰基氨基乙基)-3,5-二脱氧- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷和唾液酸2-位的 β -环口异构糖混合物(混合比约8:2)808mg(收率67%)。取此物质352mg溶解在5ml甲醇中, 加入4.9N甲醇钠的甲醇溶液0.07ml(0.34mmol),

在室温下搅拌 4 小时。向反应液中加入Dowex (50wx8, H⁺) 树脂进行中和, 过滤后, 用柱色谱 (ODS MCIGEL, 展开溶剂: 水 / 甲醇) 精制过滤液, 得到标题化合物 40mg (收率 13%)。

m. p. 230 - 238°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3330, 2940, 2870, 1710, 1655, 1530

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.71 (3H, s, 18'-CH₃), 0.87 (3H, s, 19'-CH₃), 0.91 - 0.94 (9H, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.05 (3H, s, Ac), 2.84 (1H, dd, J=4.3Hz, 12.5Hz, H-3eq), 3.30 - 3.40 (4H, m, CH₂CH₂NH₂), 4.00 (1H, m, H-3'), 5.09 (1H, d, J=12.0Hz, OCH₂C₆H₅), 5.14 (1H, d, J=12.0Hz, OCH₂C₆H₅), 7.39 (5H, m, C₆H₅)

实施例 22

3 α - [N - (5 - 乙酰氨基 - 4, 7, 8, 9 - 四 - O - 乙酰基 - 2 - O - (2 - 氨基乙基) - 3, 5 - 二脱氧 - α - D - 甘油基 - D - 半乳 - 2 - 吡喃壬糖酰基) 氨基] 胆甾烷 (表 1 化合物 N0.181 的 α - 异构体) 的合成

将实施例 21 合成的 3 α - [N - (5 - 乙酰氨基 - 4, 7, 8, 9 - 四 - O - 乙酰基 - 2 - O - (2 - 苄氧羰基氨基乙基) - 3, 5 - 二脱氧 - α - D - 甘油基 - D - 半乳 - 2 - 吡喃壬糖酰基) 氨基] 胆甾烷和唾液酸 2 - 位的 β - 环口异构糖的混合物 500mg 进一步用柱色谱 (ODS MCIGEL、展开溶剂: 水 / 甲醇) 精制, 只得到 α - 环口异构糖 374mg (0.365mmol)。将其溶解在 10ml 乙醇中, 加入 5% 钨 - 碳 50mg, 在氢气中搅拌 4 小时。过滤除去催化剂后, 减压蒸出溶剂, 得到标题化合物 301mg (收率 69%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3380, 2940, 2870, 1750, 1670

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.65 (3H, s, 18'-CH₃), 0.80 (3H, s, 19'-CH₃), 0.82 - 0.91 (9H, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.88, 2.01, 2.03, 2.07, 2.15 (15H, sx5, Ac), 2.29 (1H, dd, J=12.8, 5.1Hz, H-3eq), 2.93 (2H, t, J=5.2Hz, CH₂CH₂NH₂), 3.56 (1H, m, CH₂CH₂NH₂), 3.73 (1H, m, CH₂CH₂NH₂), 3.94 - 4.10 (3H, m, H-9, H-3', AcNH), 4.16 (1H, q, J=10.5Hz, H-5), 4.42 (1H, d, J=12.4Hz, H-9), 4.64 (1H, d, J=10.5Hz, H-6), 5.27 (1H, d, J=2.2Hz, H-7), 5.28 - 5.41 (3H, m, H-4, 8, NH)

实施例 23

3α-[N-(5-乙酰氨基-2-O-(2-氨基乙基)-3,5-二脱氧-α-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷盐酸盐(表-1化合物NO. 182 的 α-异构体的盐酸盐)的合成

将实施例22合成的化合物54mg(0.061mmol)溶解在1ml甲醇中, 向其中加入4.9 N甲醇钠的甲醇溶液0.01ml(0.049mmol), 在室温下搅拌2.5小时。向反应液中加入Dowex(50wx8, H⁺)树脂中和后, 过滤。向滤液中加入4 N盐酸-乙酸乙酯(20 μl)后, 减压蒸出溶剂。将得到的浆液用甲醇-乙醚研磨成固体, 得到标题化合物23mg(收率50%)。

m. p. 154 - 162°C

IR (KBr) (cm⁻¹)

3380, 2920, 1650

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0.73 (3H, s, 18'- CH_3), 0.78 - 0.98 (12H, 19'- CH_3 , 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 2.07 (3H, s, Ac), 2.85 (1H, dd, $J=13.2\text{Hz}$, 4.7Hz, H-3eq), 3.17 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 4.05 (1H, m, H-3')

实施例 24

3 α - [N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-2-O-(2-乙酰氨基乙基)-3,5-二脱氧- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表1化合物N0.195的 α - 异构体)的合成

将实施例22合成的化合物130mg (0.146mmol)溶解在2ml二氯甲烷中,在冰冷下加入乙酰氯12 μl 、三乙胺24 μl ,搅拌1小时。向反应液中加入10ml氯仿,并依次用0.1 N盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥后,减压蒸出溶剂。用柱色谱[Merck硅胶60、展开溶剂:氯仿/甲醇(200:1~100:1)]精制得到的浆液,得到标题化合物91mg(收率67%)。

IR (KBr) (cm^{-1})

3380, 2940, 2870, 1750, 1670

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.65 (3H, s, 18'- CH_3), 0.81 (3H, s, 19'- CH_3), 0.84 - 0.91 (9H, 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 1.88, 2.01, 2.03, 2.04, 2.07, 2.15 (18H, sx6, Ac), 2.28 (1H, dd, $J=5.4\text{Hz}$, 13.1Hz, H-3eq), 3.52 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHAc}$), 3.76 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHAc}$), 3.94 (1H, dd, $J=6.8\text{Hz}$, 12.5Hz, H-9), 4.02 (1H, m, H-3'), 4.16 (1H, q, $J=10.5\text{Hz}$, H-5), 4.43 (1H, dd, $J=1.7\text{Hz}$, 10.5Hz, H-6), 4.51 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 12.5Hz, H-9), 5.23 (1H, m, H-4), 5.29 (1H, brs. H-7), 5.34 - 5.44 (2H, m, H-8, AcNH), 6.33 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$, AcNH), 6.93 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$, NH)

实施例 25

3 α -[N-(5-乙酰氨基-2-0-(2-乙酰氨基乙基)-3,5-二脱氧- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物NO.196的 α -异构体)的合成

使用实施例24合成的化合物85mg(0.091mmol), 进行与实施例9相同的操作, 得到标题化合物28mg(收率40%)。

m. p. 139 - 146°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3400, 2940, 1650

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.73 (3H, s, 18'-CH₃), 0.79 (3H, s, 19'-CH₃), 0.83 - 0.98 (9H, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.99 (3H, s, Ac), 2.04 (3H, s, Ac), 2.86 (1H, dd, J=12.8Hz, 4.5Hz, H-3eq), 4.02 (1H, m, H-3')

实施例 26

3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-0-乙酰基-3,5-二脱氧-2-0-(2-甲磺酰氨基乙基)- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中NO.201的 α -异构体)的合成

将实施例22合成的化合物180mg(0.202mmol)溶解在2ml二氯甲烷中, 在冰冷下加入甲磺酰氯19 μ l(0.24mmol)、三乙胺34 μ l(0.24mmol), 搅拌2小时。向反应液中加入10ml氯仿, 再用0.1 N盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 减压蒸出溶剂。用硅胶柱色谱[Mercko硅胶60、展开溶剂: 氯仿-甲醇200:1~100:]精制得到的浆液, 得到标题化合物125mg(收率64%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3400, 2930, 1750, 1670

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.65 (3H, s, 18'-CH₃), 0.80 (3H, s, 19'-CH₃), 0.85 - 0.91 (9H, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.87, 2.02, 2.07, 2.09, 2.16 (15H, sx5, Ac), 2.43 (1H, dd, J=5.2Hz, 12.7Hz, H-3eq), 2.98 (3H, s, Ms), 3.37 (2H, m, CH₂CH₂NHMs), 3.83 (2H, m, CH₂CH₂NHMs), 3.89 (1H, dd, J=8.3Hz, 12.3Hz, H-9), 4.04 (1H, m, H-3'), 4.13 (1H, q, J=10.0Hz, H-5), 4.23 (1H, dd, J=2.3Hz, 10.0Hz, H-6), 4.72 (1H, dd, J=2.0Hz, 12.3Hz, H-9), 5.18 (1H, m, H-4), 5.28 - 5.41 (4H, m, H-7, 8, NHAc, NHMs), 7.03 (1H, d, J=7.1Hz, NH)

实施例 27

3 α - [N - (5 - 乙酰氨基 - 3, 5 - 二脱氧 - 2 - O - (2 - 甲磺酰氨基乙基) - α - D - 甘油基 - D - 半乳 - 2 - 吡喃壬糖酰基) 氨基] 胆甾烷 (表-1 化合物 NO.202 的 α - 异构体) 的合成

使用实施例26合成的化合物103mg (0.16mmol), 进行与实施例9同样的操作, 得到标题化合物34mg (收率40%)。

m. p. 137 - 145°C

IR (KBr) (cm⁻¹)

3400, 2950, 2870, 1655

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.73 (3H, s, 18'-CH₃), 0.85 (3H, s, 19'-CH₃), 0.88 - 0.98 (9H, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.05 (3H, s, Ac), 2.85 (1H, dd, J=4.6Hz, 12.8Hz, H-3eq), 3.01 (3H, s, Ms), 3.29 (2H, t, J=5.3Hz, CH₂CH₂NHMs), 4.03 (1H, m, H-3')

实施例 28

3 α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-苯基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1 化合物N0.19的 α -异构体)的合成

将合成例2得到的化合物534mg(0.62mmol)溶解在10ml无水乙腈中,添加1.0g粉末分子筛4A,在室温下搅拌30分钟。接着加入苯氧四正丁基铵2.50g(3.91mmol)的乙腈溶液10ml,搅拌15分钟后,在避光下加入碳酸银270mg(0.98mmol),搅拌12小时。

向反应液中加入氯仿,用硅藻土过滤后,浓缩滤液,得到的浆液用硅胶柱色谱[Merck硅胶60,展开溶剂:氯仿/甲醇(100:1)]精制,得到油状3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-0-乙酰基-3,5-二脱氧-2-0-苯基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷。

将其溶解在10ml甲醇中,在冰冷下加入4.9 N甲醇钠的甲醇溶液0.1ml(0.49mmol),接着回到室温,搅拌23小时。用Dowex(50wx8,H⁺)树脂中和反应液后,滤出树脂,浓缩,将得到的浆液用柱色谱(ODS MCIGEL 展开溶剂:水/甲醇)精制,用甲醇-水研磨得到固状标题化合物51.0mg(收率10.9%)。

m. p. 180 -183°C

IR (KBr) (cm⁻¹)

3300, 2950, 2880, 1640

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.71 (3H, s, 18'-CH₃), 0.76 (3H, s, 19'-CH₃), 0.91 - 0.99 (9H, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.05 (3H, s, Ac), 3.11 (1H, dd, J=4.4Hz,

12.5Hz, H-3eq),

7.13 - 7.36 (5H, m, -O-)

实施例 29

3 α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-O-(4-氯苯基)- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1 化合物N0.26 的 α -异构体)的合成

将合成例2得到的化合物514mg(0.59mmol)溶解在10ml无水二甲基甲酰胺中,在冰冷下加入4-氯苯氧钠100mg(0.66mmol),接着回到室温,搅拌24小时。向反应液中加入乙酸乙酯,用水洗涤,用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂后,得到的浆液用硅胶柱色谱[Merck硅胶60,展开溶剂:氯仿/甲醇(200:1~50:1)]精制,得到油状的3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-(4-氯苯基)- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷。

将其溶解在10ml甲醇中,在冰冷下,加入4.9 N甲醇钠的甲醇溶液0.1ml(0.49mmol),接着回到室温,搅拌12小时。用Dowex (50wx8,H⁺)树脂中和反应液后,过滤出树脂,浓缩。得到的浆液用硅胶柱色谱(ODSMCGEL 展开溶剂:水/甲醇)精制,用水研磨得到固体状的标题化合物32.0mg(收率6.8%)。

m. p. 193 - 196°C

IR (KBr) (cm⁻¹)

3420, 2930, 2860, 1660

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.71 (3H, s, 18'-CH₃), 0.77 (3H, s, 19'-CH₃), 0.91 - 0.99 (9H, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.05 (3H, s, Ac), 3.11 (1H, dd, J=4.5Hz,

12.6Hz, H-3eq), 7.20 - 7.34

(4H, m, O--Cl)

实施例 30

3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-二脱氧-2-O-(4-甲氧羰基苯基)- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷
(表-1化合物N0.117的 α -异构体)的合成

将60%氢氧化钠24mg(0.60mmol)悬浮在无水二甲基甲酰胺5ml中,加入4-羟基苯甲酸甲酯0.6mg(0.60mmol),在室温下搅拌30分钟。接着在冰冷下,在20分钟内滴加合成例2得到的化合物515mg(0.60mmol)的无水二甲基甲酰胺溶液5ml后,回到室温,搅拌30分钟。向反应液中加入乙酸乙酯,用水洗涤,用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂,得到的浆液用硅胶柱色谱[Merck 硅胶60,展开溶剂:氯仿/甲醇(100:1)]精制,得到标题化合物137mg(收率23.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.60 (3H, s, 18'-CH₃), 0.70 (3H, s, 19'-CH₃), 0.82 - 0.89 (9H, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.89, 1.98, 2.01, 2.04, 2.10 (15H, s, Ac), 2.42 (1H, dd, J=5.3Hz, 13.2Hz, H-3eq), 3.87 (3H, s, COOCH₃), 3.96 (1H, m, H-3'), 4.00 - 4.16 (2H, m, H-5, 9), 5.23 - 5.44 (4H, m, H-4, 7, 8, AcNH), 6.62 (1H, d, J=7.3Hz, NH), 7.18 (2H, m, O--), 7.98 (2H, m, O--)

实施例 31

3 α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-O-(4-甲氧羰基苯基)- α -

D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1 化合物中 N0.118的 α -异构体)的合成

使用实施例30得到的化合物122mg(0.12mmol)进行与实施例9 同样的操作, 得到标题化合物85.6mg(收率84.7%)。

m. p. 173 -177°C

IR (KBr) (cm^{-1})

3400, 2950, 2860, 1730, 1660, 1610

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0.68 (3H, s, 18'- CH_3), 0.73 (3H, s, 19'- CH_3), 0.91 - 0.99 (9H, 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 2.06 (3H, s, Ac), 3.15 (1H, dd, $J=4.5\text{Hz}$, 12.6Hz, H-3eq), 3.91 (3H, s, COOCH_3),

7.34 (2H, m, O-)-, 8.02 (2H, m, O-)-

实施例 32

3 α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-(4-羧基苯基)- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷钠盐(表-1 化合物中 N0.114的 α -异构体的钠盐)的合成

使用实施例31得到的化合物66.9mg(0.082mmol)进行与实施例14 同样的操作, 得到标题化合物8.2mg(收率12.1%)。

m. p. 200 - 220°C (分解)

IR (KBr) (cm^{-1})

3420, 2940, 2860, 1660, 1600

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0.69 (3H, s, 18'- CH_3), 0.75 (3H, s, 19'- CH_3), 0.91 - 0.98 (9H, 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 2.06 (3H, s, Ac), 3.12 (1H, dd, $J=4.5\text{Hz}$, 12.6Hz, H-3eq),
7.28 (2H, m, O-) , 7.98 (2H, m, O-))

实施例 33

3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]-5-胆甾烯(表-1化合物中N0.231的 α -异构体)的合成

使用合成4合成的化合物855mg(1.74mmol)和3 α -氨基-5-胆甾烯1.01g(2.61mmol),进行与实施例2同样的操作,得到标题化合物1.21g(收率81%)。

IR (KBr) (cm^{-1})

3420, 2940, 1750, 1680

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.68 (3H, s, 18'- CH_3), 0.85 - 1.02 (12H, 19'- CH_3 , 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 1.89, 2.02, 2.03, 2.08, 2.12 (15H, sx5, Ac), 2.57 (1H, d, $J=13.7\text{Hz}$, H-7'), 3.36 (3H, s, OCH_3), 4.03 (1H, m, H-3'), 4.06 (1H, dd, $J=5.8\text{Hz}$, 12.3Hz, H-9), 4.12 (1H, q, $J=10.4\text{Hz}$, H-5), 4.28 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 12.3Hz, H-9), 4.75 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}$, 10.7Hz, H-6), 5.22 - 5.38 (5H, m, H-4, 7, 8, 6', NH), 6.48 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$, NH)

实施例 34

3 α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]-5-胆甾烯(表-1化合物中N0.234的 α -异构体)的合成

使用实施例33合成的化合物597mg(0.695mmol), 进行与实施例3同样的操作, 得到标题化合物405mg(收率84%)。

m. p. 288 - 290°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3400, 3300, 2950, 1670

¹H-NMR [DMSO-D₆-CD₃OD (1 : 1)] δ (ppm): 0.61 (3H, s, 18'-CH₃), 0.78 - 0.94 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.86 (3H, s, Ac), 2.66 (1H, dd, J=4.3Hz, 12.6Hz, H-3eq), 3.14 (3H, s, OCH₃), 3.66 (1H, dd, J=2.5Hz, 10.8Hz, H-6), 3.84 (1H, m, H-3'), 5.17 (1H, m, H-6')

合成例 6

3 β -[N-(5-乙酰氨基-2,4,7,8,9-五-O-乙酰基-3,5-二脱氧- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷[化合物(IV)的R¹:3 β -胆甾烯、R²:氢、R^{4'}:乙酰基]的合成

使用5-乙酰氨基-2,4,7,8,9-五-O-乙酰基-3,5-二脱氧- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸505mg(0.97mmol)和3 β -氨基胆甾烷盐酸盐460mg(1.08mmol), 进行与合成例1 同样的操作, 得到标题化合物590mg(收率68.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.62 (3H, s, 18'- CH_3), 0.80 - 0.89 (12H, 19'- CH_3 , 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 1.87, 2.00, 2.03, 2.05, 2.09, 2.13 (18H, sx6, Ac), 2.60 (1H, dd, $J=5.0\text{Hz}$, 13.6Hz, H-3eq), 3.69 (1H, m, H-3'), 3.98 - 4.14 (3H, m, H-5, 6, 9), 4.37 (1H, dd, $J=2.6\text{Hz}$, 12.5Hz, H-9), 5.08 (1H, m, H-8), 5.19 - 5.33 (2H, m, H-4, 7), 5.44 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$, AcNH), 6.41 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$, NH)

实施例 35

3 β - [N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中N0.1的 β -异构体)的合成

将合成例6得到的化合物558mg (0.63mmol)溶解在用氯化氢气饱和了的20ml乙酰氯中, 盖严后在室温下放置12小时。反应后减压蒸出溶剂, 接着用苯进行共沸蒸馏, 得到油状物3 β - [N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-2-氯-2,3,5-三脱氧- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷。

将其溶解在15ml无水苯中, 加入无水硫酸钙1.8g, 在室温下搅拌25分钟。接着加入甲醇3.0ml (74.0mmol), 搅拌40分钟后, 在冰冷避光下, 加入三氟甲磺酸银230mg (0.90mmol)和含有2,4,6-三甲基吡啶0.1ml (0.76mmol)的硝基甲烷2ml和乙醚3ml的混合溶液, 接着在室温搅拌16小时。向反应液中加入氯仿, 用硅藻土过滤后, 用0.2N硫代酸钠水溶液、0.2N盐酸、水、饱和碳酸氢钠水溶液、水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂后用硅胶柱色谱[Merck 硅胶60、展开溶剂(第一次)氯仿/甲醇(100:1), (第二次)乙酸乙酯]精制浆液二次, 用甲醇研磨得到固体标题化合物247mg (收率45.7%)。

m. p. 158 - 162°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.61 (3H, s, 18'-CH₃), 0.77 - 0.88 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.85, 1.99, 2.01, 2.05, 2.11 (15H, s, Ac), 2.30 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, 13.1Hz, H-3eq), 3.36 (3H, s, OCH₃), 3.67 (1H, m, H-3'), 3.92 (1H, dd, $J=7.0\text{Hz}$, 12.2Hz, H-9), 4.06 - 4.19 (2H, m, H-5, 6), 4.59 (1H, m, H-9), 5.19 - 5.36 (4H, m, H-4, 7, 8, AcNH), 6.73 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$, NH)

实施例 36

3 β -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-1化合物中N0.4的 β -异构体)的合成

使用实施例35得到的化合物245mg (0.28mmol), 进行与实施例3同样的操作, 得到标题化合物154mg (收率78.2%)。

m. p. 286 - 295°C (分解)

IR (KBr) (cm^{-1})

3450, 3330, 2930, 2870, 2850, 1670, 1620

$^1\text{H-NMR}$ [$\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ (1 : 1)] δ (ppm): 0.69 (3H, s, 18'-CH₃), 0.85 - 0.95 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.04 (3H, s, Ac), 2.86 (1H, dd, $J=4.4\text{Hz}$, 12.7Hz, H-3eq), 3.34 (3H, s, OCH₃)

合成例 7

3 β -甲氨基胆甾烷的合成

使用3 β -氨基胆甾烷1.33g (3.42mmol) 进行与合成例5同样的操作

得到标题化合物1.01g(收率73%)。

m. p. 77 - 79°C

IR (KBr) (cm⁻¹)

3430, 2930, 1470

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.64 (3H, s, 18-CH₃), 0.77 (3H, s, 19-CH₃), 0.84 - 0.91 (9H, 21-CH₃, 26-CH₃, 27-CH₃), 2.33 (1H, m, H-3), 2.42 (3H, s, N-CH₃)

实施例 37

3β-[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-甲基-α-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)-N-甲氨基]胆甾烷(表-1化合物中N0.5的β-异构体)的合成

使用合成例4合成的化合物450mg(0.916mmol)、合成例7合成的3β-N-甲氨基胆甾烷368mg(0.916mmol), 进行与实施例4同样的操作, 得到标题化合物621mg(收率77%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3380, 2940, 1750, 1650

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.65 (3H, s, 18'-CH₃), 0.80 - 0.91 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.88, 2.02, 2.04, 2.11, 2.15 (15H, sx5, Ac), 2.30, 2.53 (1H <1 : 3>, ddx2, J=4.4Hz, 12.4Hz, H-3eq), 2.81, 3.04 (3H <1 : 3>, sx2, N-CH₃), 3.32, 3.33 (3H, <1 : 3>, sx2, O-CH₃), 4.85, 5.07 (1H, <1 : 3>, dddx2, J=4.4Hz, 12.4Hz, 12.4Hz, H-4), 5.16 (1H, d, J=10.2Hz, NH)

实施例 38

3 β -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)-N-甲氨基]胆甾烷(表-1化合物中N0.6的 β -异构体)的合成

使用实施例37合成的化合物558mg(0.638mmol),进行与实施例3同样的操作,得到标题化合物213mg(收率47%)。

m. p. 270 - 281°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3400, 2930, 1630

¹H-NMR [CDCl₃-CD₃OD (1 : 1)] δ (ppm): 0.67 (3H, s, 18'-CH₃), 0.84 - 0.93 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.03 (3H, s, Ac), 2.47, 2.66 (1H <1 : 3>, ddx2, J=4.7Hz, 12.8Hz, H-3eq), 2.85, 3.15 (3H <1 : 3>, sx2, N-CH₃), 3.34, 3.35 (3H <1 : 3>, sx2, O-CH₃), 4.26 (1H, m, H-3')

实施例 39

3 α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-S-甲基-2-硫代- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-2化合物中N0.252的 α -异构体)的合成

将合成例1合成的化合物500mg(0.562mmol)和甲基硫代三甲基硅烷250mg(2.08mmol)溶解在6ml二氯甲烷,加入粉末分子筛4A100mg和三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸109 μ l(0.562mmol),在50°C下加热6小时。加入碳酸钠水溶液(1mol/l)10ml,搅拌5分钟后,加入10ml氯仿,分液,氯仿层用水洗涤,用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂,将得到的

浆液用硅胶柱色谱[Merck硅胶60、展开溶剂：氯仿/甲醇(100:1)]精制，得到3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-S-甲基-2-硫代- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷和唾液酸2-位的 β -环口异构糖的混合物(混合比约3:2) 276mg(收率55%)。将此混合物234mg(0.267mmol)溶解在10ml甲醇中，加入4.9N甲醇钠的甲醇溶液0.05 ml (0.25mmol)，在室温下搅拌3小时。过滤析出的固体，得到标题化合物14.8mg(收率7.8%)。

m. p. 250 - 253°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3420, 2930, 2870, 1655

¹H-NMR [CDCl₃-CD₃OD (1:1)] δ (ppm): 0.67 (3H, s, 18'-CH₃), 0.82 - 0.93

(12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.03 (3H, s, Ac), 2.21 (3H, s,

SCH₃), 2.93 (1H, dd, J=4.3Hz, 12.8Hz, H-3eq), 3.99 (1H, m, H-3')

实施例 40

3 α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-S-己基-2-硫代- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-2化合物中N0.256的 α -异构体)及3 α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-S-己基-2-硫代- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-4化合物中N0.291的 α -异构体)的合成

将合成例1合成的化合物600mg(0.675mmol)和正己硫醇239mg(2.02mmol)溶解在二氯甲烷6ml中，加入粉末分子筛4A，搅拌1小时后，加入三氟硼醚络合物0.25ml，室温下搅拌20小时。用硅藻土过滤反应液后，用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和盐水洗涤，用无水硫酸镁干

燥。减压蒸出溶剂后，将得到的浆液用硅胶柱色谱[Merck硅胶60、展开溶剂：氯仿/甲醇(100:1)]精制，得到3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-S-己基-2-硫代- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷及3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-S-己基-2-硫代- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷的混合物(混合比约1:1)558mg(收率88%)。将此混合物474mg(0.500mmol)溶解在5ml甲醇中，加入4.9 N甲醇钠的甲醇溶液0.10ml(0.49mmol)，室温下搅拌2小时。加Dowex(50WX8,H⁺)树脂中和后，减压蒸去溶剂，向残渣中加入1ml甲醇，过滤出固体，用甲醇重结晶，得到标题化合物中表-2化合物NO.256的 α -异构体50mg(收率13%)。

此外，用柱色谱(ODS MCIGEL 展开溶剂水/甲醇)精制滤液，减压蒸发将得到的固体用己烷-乙醚研磨，得到标题化合物中表-4化合物NO.291的 α -异构体39mg(收率11%)。

表-2化合物NO.256的 α -异构体

m. p. 151 - 156°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3360, 2930, 1635

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.74 (3H, s, 18'-CH₃), 0.89 - 0.98 (15H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃, SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.03 (3H, s, Ac), 2.68, 2.89 (2H, mx2, SCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2.96 (1H, dd, J=4.4Hz, 12.5Hz, H-3eq), 3.97 (1H, m, H-3')

表-4化合物NO.291 的 α -异构体

m. p. 125 - 135°C (分解).

IR (KBr) (cm^{-1})

3400, 2920, 1660

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0.74 (3H, s, 18'- CH_3), 0.91 - 0.98 (15H, 19'- CH_3 , 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3 , $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.07 (3H, s, Ac), 2.47, 2.72 (2H, mx2, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.50 (1H, dd, $J=4.7\text{Hz}$, 13.5Hz , H-3eq), 4.07 (1H, m, H-3') 4.12 (1H, m, H-4), 4.27 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$, H-6)

实施例 41

3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-S-苯基-2-硫代- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-2化合物NO.259 的 α -异构体)的合成

将合成例2得到的化合物385mg (0.44mmol)溶于10ml无水乙腈,加粉末分子筛4A540mg,在室温下搅拌20分钟。接着在冰冷下,加入硫代苯酚钠70mg (0.53mmol),然后,在避光下加入碳酸银150mg (0.54mmol),搅拌2小时。向反应液中加入氯仿,用硅藻土过滤后,浓缩滤液,用硅胶柱色谱[Merok硅胶60,展开溶剂:氯仿/甲醇(100:1)]精制,得到标题化合物95.0mg(收率22.7%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.62 (3H, s, 18'- CH_3), 0.77 - 0.92 (12H, 19'- CH_3 , 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 1.80, 1.93, 2.07, 2.10, 2.13 (15H, sx5, Ac), 2.74 (1H, dd, $J=4.7\text{Hz}$, 12.8Hz , H-3eq), 3.77 - 4.11 (4H, m, H-3', 5, 6, 9), 4.91

(1H, dd, J=2.4Hz, 12.2Hz, H-9), 5.02 (1H, m, H-4), 5.19 - 5.30 (3H, H-7, 8, AcNH), 6.88 (1H, d, J=6.8Hz, NH),
7.29 - 7.57 (5H, m,  S)

实施例 42

3 α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-S-苯基-2-硫代- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-2化合物中NO.260的 α -构体)的合成

使用实施例41得到的化合物95mg(0.10mmol), 进行与实施例9 相同的操作, 得到标题化合物21.3mg(27.3%)。

m. p. 222 - 227°C

IR (KBr) (cm⁻¹)

3400, 2930, 2860, 1640

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.71 (3H, s, 18'-CH₃), 0.78 (3H, s, 19'-CH₃), 0.91 - 0.98 (9H, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.03 (3H, s, Ac), 3.02 (1H, dd, J=4.4Hz, 12.5Hz, H-3eq),

7.36 - 7.69 (5H, m,  S)

合成例 8

5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖苷[化合物(X- β)的R³ : 甲基, R^{4'} : 乙酰基]的合成

向 5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- β -D-甘油基-D-半乳-2-

吡喃壬糖酸甲酯3.06g(9.07mmol)中，冰冷下加入0.1 N氢氧化钠水溶液100ml(10.0mmol)，接着在室温下搅拌22小时。向反应液中加入Dowex(50WX8, H⁺)树脂中和后，过滤除去树脂，浓缩滤液，得到油状5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基-β-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸钠。

将其悬浮在50ml无水二甲基甲酰胺中，加入苄基溴1.5ml(12.6 mmol)，在室温下搅拌13小时。反应后减压蒸出溶剂，得到油状5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基-β-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸苄酯。

将基溶解在30ml吡啶中，在冰冷下加入醋酐18ml(0.19mmol)，接着回到室温，搅拌17小时。反应后，冰冷下加入甲醇10ml(0.25mmol)，搅拌1小时后，减压蒸出溶剂，向得到的浆液中加入乙酸乙酯，再用0.5 N盐酸、水、饱和碳酸氢钠水溶液、水洗涤，用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂后，用硅胶柱色谱[Merck 硅胶60，展开溶剂：氯仿/甲醇(100:1~500:7.5)]精制得到的浆液，得到标题化合物4.91g(收率93%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3380, 3270, 3070, 2970, 1750, 1660

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.84, 1.97, 2.02, 2.11 (15H, sx5, Ac), 2.40 (1H, dd, J=5.0Hz, 12.9Hz, H-3eq), 3.20 (3H, s, OCH₃), 3.90 (1H, dd, J=2.2Hz, 10.5Hz, H-6), 4.02 - 4.15 (2H, m, H-5, 9), 4.74 (1H, dd, J=2.5Hz, 12.4Hz, H-9),

5.14 - 5.27 (4H, m, H-4, 8, -CH₂),

5.37 (1H, m, H-7), 5.48 (1H, d, J=10.1Hz, AcNH),

7.30 - 7.35 (5H, m, )

合成例 9

5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸 [化合物(X1- β)的R³ : 甲基、R^{4'} : 乙酰基] 的合成

将合成例8得到的化合物626mg (1.08mmol) 溶解在10ml甲醇中, 加入5%钨-碳130mg, 在氢气氛中, 室温搅拌21小时。反应后过滤出催化剂, 浓缩滤液, 得到标题化合物481mg (收率90.9%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3370, 3080, 2980, 2630, 1750, 1660

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 1.82 (1H, dd, J=11.8Hz, 12.8Hz, H-3ax), 1.89, 2.01, 2.04, 2.08, 2.15 (15H, sx5, Ac), 2.46 (1H, dd, J=5.0Hz, 12.9Hz, H-3eq), 3.33 (3H, s, OCH₃), 3.96 - 4.10 (2H, m, H-5, 6), 4.19 (1H, dd, J=6.7Hz, 12.5Hz, H-9), 4.73 (1H, dd, J=2.5Hz, 12.4Hz, H-9), 5.23 (1H, m, H-4), 5.35 (1H, m, H-8), 5.45 (1H, m, H-7)

实施例 43

3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-3化合物中NO.265的 α -异构体)的合成

使用合成例9得到的化合物481mg (0.98mmol) 和3 α -氨基胆甾烷盐酸盐471mg (1.11mmol), 进行与合成例1相同的操作, 得到标题化合

物603mg (收率71.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.62 (3H, s, 18'- CH_3), 0.79 - 0.88 (12H, 19'- CH_3 , 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 1.89, 1.99, 2.00, 2.07, 2.14 (15H, sx5, Ac), 2.49 (1H, dd, $J=4.9\text{Hz}$, 13.2Hz, H-3eq), 3.16 (3H, s, OCH_3), 3.92 (1H, dd, $J=1.7\text{Hz}$, 10.6Hz, H-6), 4.02 - 4.11 (3H, m, H-3', 5, 9), 4.41 (1H, dd, $J=2.7\text{Hz}$, 12.3Hz, H-9), 5.17 - 5.29 (2H, m, H-4, 8), 5.34 (1H, m, H-7), 5.48 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$, AcNH), 6.99 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$, NH)

实施例44

3 α - [N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-3化合物中NO.268的 α -异构体)的合成

使用实施例43得到的化合物301mg (0.35mmol), 用与实施例3相同方法, 得到标题化合物197mg (收率81.4%)。

m. p. 244 - 248°C

IR (KBr) (cm^{-1})

3410, 2930, 2870, 1660

$^1\text{H-NMR}$ [$\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ (1 : 1)] δ (ppm): 0.68 (3H, s, 18'- CH_3), 0.84 - 0.94 (12H, 19'- CH_3 , 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 2.06 (3H, s, Ac), 2.43 (1H, dd, $J=4.8\text{Hz}$, 13.0Hz, H-3eq), 3.23 (3H, s, OCH_3), 4.00 - 4.05 (2H, m, H-3', 4)

实施例45

3 α - [N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-苄基- β -D-甘油基-D-

半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-3化合物中NO.281的 α -异构体)的合成

使用实施例10得到的化合物中表-3化合物NO.280的 α -异构体33.0mg(0.035mmol), 进行与实施例9相同操作, 得到标题化合物11.0mg(收率40.6%)。

m. p. 191 - 197°C

IR (KBr) (cm^{-1})

3420, 2940, 2860, 1660

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0.73 (3H, s, 18'- CH_3), 0.90 - 0.99 (12H, 19'- CH_3 ,

21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 2.06 (3H, s, Ac), 2.52 (1H, dd, $J=4.8\text{Hz}$, 12.9Hz, H-3eq),

7.29 - 7.49 (5H, m, )

实施例46

3 β -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-3化合物中NO.265的 β -异构体)的合成

使用合成例9得到的化合物526mg(1.07mmol)和3 β -氨基胆甾烷盐酸盐460mg(1.08mmol), 进行与合成例1相同的操作, 得到标题化合物492mg(收率53.4%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.62 (3H, s, 18'- CH_3), 0.80 - 0.89 (12H, 19'- CH_3 , 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 1.86, 1.99, 2.02, 2.07, 2.14 (15H, sx5, Ac), 2.55 (1H,

dd, $J=4.9\text{Hz}$, 13.3Hz , H-3eq), 3.17 (3H, s, OCH_3), 3.74 (1H, m, H-3'), 3.93 - 4.15 (3H, m, H-5, 6, 9), 4.43 (1H, m, H-9), 5.15 - 5.30 (3H, m, H-4, 7, 8), 5.36 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$, AcNH), 6.63 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$, NH)

实施例47

3 β -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-3化合物NO.268的 β -异构体)的合成

使用实施例46得到的化合物492mg (0.57mmol), 进行与实施例3相同的操作, 得到标题化合物178mg (收率44.9%)。

m. p. 222 - 240°C (分解)

IR (KBr) (cm^{-1})

3410, 2930, 2870, 1660

$^1\text{H-NMR}$ [$\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$ (1 : 1)] δ (ppm): 0.68 (3H, s, $18'\text{-CH}_3$), 0.86 - 0.94 (12H, $19'\text{-CH}_3$, $21'\text{-CH}_3$, $26'\text{-CH}_3$, $27'\text{-CH}_3$), 2.06 (3H, s, Ac), 2.41 (1H, dd, $J=4.9\text{Hz}$, 13Hz , H-3eq), 3.21 (3H, s, OCH_3), 4.02 (1H, m, H-4)

实施例48

3 α -[N-(5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-S-苯基-2-硫代- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-4化合物NO.295的 α -异构体)的合成

将合成例1合成的化合物400mg (0.450mmol)和苯硫酚148mg (1.35 mmol)溶解在5ml二氯甲烷中, 加入粉末分子筛4A, 搅拌1小时, 加入

三氟化硼乙醚络合物0.17ml，在室温下搅拌2小时。用硅藻土过滤反应液后，用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和盐水洗涤滤液，再用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂，将得到的浆液用硅胶柱色谱[Merck硅胶60，展开溶剂：氯仿/甲醇(100:1)]精制，得到3 α -[N-(5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-S-苯基-2-硫代- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷和唾液酸2-位的 α -环口异构糖的混合物(混合比1:1)303mg(收率71%)。将此物质261mg(0.278mmol)溶解在3ml甲醇中，加入4.9N甲醇钠的甲醇溶液0.06ml(0.29mmol)，在室温下搅拌1小时。用Dowex(50WX8,H⁺)树脂中和后，减压蒸出溶剂，将得到的浆液用硅胶柱色谱[Merck硅胶60，展开溶剂：氯仿/甲醇(10:1~5:1)，接着用ODS MCGEL，展开溶剂水/甲醇]精制，得到标题化合物76mg(收率35%)。

m. p. 148 - 155°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3430, 2950, 1660

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.71 (3H, s, 18'-CH₃), 0.75 (3H, s, 19'-CH₃), 0.91 - 1.00 (9H, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.89 (1H, dd, J=11.7Hz, 13.5Hz, H-3ax), 2.10 (3H, s, Ac), 2.75 (1H, dd, J=4.6Hz, 13.5Hz, H-3eq), 4.16 (1H, dt, J=11.7Hz, 4.6Hz, H-4), 4.57 (1H, d, J=10.5Hz, H-6), 7.37, 7.74 (5H, m, C₆H₅)

合成例10

5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸甲酯[化合物(XIX)中，R³：甲基、

$R^{3'}$: 甲基, $R^{4'}$: 乙酰基]的合成

使用5-乙酰氨基-4,7,8,9-四-O-乙酰基-2-氯-2,3,5-三脱氧- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸甲酯10.4g (20.4mmol)和甲醇83ml (2.05mmol), 进行与实施例1同样的操作, 得到标题化合物9.50g (收率92.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.86, 2.00, 2.02, 2.11, 2.13 (15H, sx5, Ac), 2.55 (1H, dd, $J=4.6\text{Hz}$, 12.8Hz , H-3eq), 3.30 (3H, s, OCH_3), 3.79 (3H, s, COOCH_3), 4.00 - 4.13 (3H, m, H-5, 6, 9), 4.29 (1H, dd, $J=2.7\text{Hz}$, 12.4Hz , H-9), 4.83 (1H, m, H-4), 5.15 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$, NH), 5.30 (1H, dd, $J=1.8\text{Hz}$, 8.4Hz , H-7), 5.41 (1H, m, H-8)

合成例11

5-乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸甲酯[化合物(XX)中, R^3 : 甲基, $R^{3'}$: 甲基]的合成

将合成例10得到的化合物9.50g (18.8mmol)溶解在150ml甲醇中, 在冰冷下加入4.9N甲醇钠的甲醇溶液0.5ml (2.45mmol), 接着, 搅拌20小时。向反应液中加入Dowex (50W X8, H^+) 树脂中和后, 过滤, 浓缩滤液, 得到标题化合物5.14g (收率81.1%)。

m. p. 161 - 167°C

IR (KBr) (cm^{-1})

3460, 3235, 3055, 2920, 1730, 1645

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 1.76 (1H, dd, $J=11.7\text{Hz}$, 12.8Hz , H-3ax), 2.04 (3H,

s, Ac), 2.70 (1H, dd, $J=4.6\text{Hz}, 12.8\text{Hz}$, H-3eq), 3.38 (3H, s, OCH_3)

合成例12

5-氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸[化合物(XXI)中, R^3 : 甲基]的合成

将合成例11得到的化合物3.02g(8.95mmol)溶解在75ml水中, 加入氢氧化钡的八水合物6.22g(19.7mmol), 在90~95℃下搅拌20小时。向反应液中加入Amberlite(IRC-50, H^+)树脂中和后, 过滤, 浓缩滤液, 得到标题化合物2.52g(收率100%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD-D}_2\text{O}$) δ (ppm): 1.65 (1H, m, H-3ax), 2.80 (1H, m, H-3eq)

合成例13

4,7,8,9-四-0-乙酰基-5-苄氧乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸[化合物(XXIII)的 R^3 : 甲基, $\text{R}^{4'}$: 乙酰基, R^{15} : 苄氧乙酰基]的合成

将合成例12得到的化合物733mg(2.61mmol)悬浮在25ml甲醇中, 在冰冷下加入三乙胺0.36ml(2.60mmol)、苄氧乙酰氯0.44ml(2.79mmol), 搅拌1小时后, 回至室温搅拌20小时。反应后, 减压蒸出溶剂, 接着用苯进行共沸蒸馏, 得到5-苄氧乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸。将其悬浮在35ml吡啶中, 冰冷下加入4-二甲氨基吡啶20mg(0.16mmol)、醋酐4.0ml(42.3mmol), 搅拌3小时后, 回到室温搅拌18小时。反应后, 在冰冷下加入5ml(0.12mmol)甲醇, 搅拌1小时后, 减压蒸出溶剂, 向得到的浆液中加入氯仿, 用水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸出溶剂, 得到标题化合物1.24g

(收率79.5%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1.86 - 2.15 (13H, H-3ax, Acx4), 2.68 (1H, dd,

$J=4.6\text{Hz}$, 12.5Hz, H-3eq), 3.40 (3H, s, OCH_3), 3.86 (2H, m, OCH_2CON),

4.54 (2H, m,  CH_2O),

5.03 (1H, m, H-4), 5.34 (1H, dd, $J=2.1\text{Hz}$, 8.5Hz, H-7), 5.47 (1H, m, H-8), 6.39

(1H, d, $J=10.5\text{Hz}$, NH),

7.28 - 7.39 (5H, m, )

实施例49

3 α -[N-(4,7,8,9-四-O-乙酰基-5-苄氧乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-5化合物中NO.382的 α -异构体)的合成

使用合成例13得到的化合物1.24g(2.07mmol)和3 α -氨基胆甾烷盐酸盐890mg(2.10mmol),进行与合成例1同样的操作,得到标题化合物672mg(收率51.7%)。

IR (KBr) (cm^{-1})

3435, 3390, 2940, 2870, 1750, 1680

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.63 (3H, s, 18'- CH_3), 0.77 - 0.89 (12H, 19'- CH_3 , 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 1.96, 1.99, 2.05, 2.10 (12H, sx4, Ac), 2.23 (1H, dd, $J=5.3\text{Hz}$, 13.2Hz, H-3eq), 3.40 (3H, s, OCH_3), 3.85 (2H, m, OCH_2CON), 3.98 - 4.30 (4H, m, H-3', 5, 9, 9),

4.49 - 4.64 (3H, m, H-6, -CH₂O),

5.22 - 5.42 (3H, m, H-4, 7, 8), 6.39 (1H, d, J=10.6Hz, NH), 6.74 (1H, d, J=7.8Hz, NH),

7.30 - 7.40 (5H, m, )

实施例50.

3 α -[N-(5-苄氧乙酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-5化合物NO.314的 α -异构体)的合成

使用实施例49得到的化合物206mg(0.21mmol), 进行与实施例9相同的操作, 得到标题化合物52mg(收率30.5%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3430, 3370, 2935, 2870, 1660

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.73 (3H, s, 18'-CH₃), 0.88 - 0.98 (12H, 19'-CH₃,

21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.85 (1H, dd, J=4.3Hz, 12.8Hz, H-3eq), 3.39 (3H, s, OCH₃),

4.65 (2H, m, -CH₂O), 7.33 - 7.45 (5H, m, )

实施例51

3 α -[N-(4,7,8,9-四-0-乙酰基-3,5-二脱氧-5-羟基乙酰氨基-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-5化合物NO.376的 α -异构体)的合成

将实施例49得到的化合物410mg (0.42mmol)溶解在20ml乙醇中, 加入钨黑70mg, 在氢气中搅拌10小时。过滤出催化剂后, 减压蒸出溶剂, 将得到的浆液用硅胶柱色谱[Merck 硅胶60、展开溶剂: 氯仿/甲醇 (250:1~50:1)]精制, 得到标题化合物302mg (收率81.2%)。

IR (KBr) (cm^{-1})

3385, 2940, 2870, 1750, 1685

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.62 (3H, s, 18'- CH_3), 0.77 - 0.89 (12H, 19'- CH_3 , 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 1.98, 2.00, 2.03, 2.12 (12H, sx4 Ac), 2.22 (1H, dd, $J=5.2\text{Hz}$, 13.1Hz, H-3eq), 3.40 (3H, s, OCH_3), 3.95 - 4.02 (4H, m, HOCH_2CON , H-3', 9), 4.16 (1H, m, H-5), 4.42 (1H, m, H-9), 4.64 (1H, m, H-6), 5.27 - 5.30 (2H, m, H-7, 8), 5.40 (1H, m, H-4), 6.80 - 6.87 (2H, m, NH_2)

实施例52

3 α - [N - (3,5-二脱氧-5-羟基乙酰氨基-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷 (表5化合物NO.308的 α -异构体) 的合成

使用实施例51得到的化合物250mg (0.29mmol), 进行与实施例3相同的操作, 得到标题化合物86mg (收率42.6%)。

IR (KBr) (cm^{-1})

3425, 3320, 2935, 2870, 1660, 1620

$^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3 - CD_3OD (1:1)] δ (ppm): 0.69 (3H, s, 18'- CH_3), 0.84 - 0.95 (12H, 19'- CH_3 , 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 2.84 (1H, dd, $J=4.4\text{Hz}$, 12.9Hz, H-3eq), 3.39 (3H, s, OCH_3), 4.02 (1H, m, H-3'), 4.07 (2H, s, HOCH_2CON)

合成例14

4,7,8,9-四-0-乙酰基-5-苯甲酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸[化合物(XXIII)的R³ : 甲基, R^{4'} : 乙酰基, R¹⁵ : 苯甲酰基]的合成

使用合成例12得到的化合物450mg(1.60mmol)和苯甲酰氯0.19ml(1.64mmol), 进行与合成例13相同操作, 得到标题化合物540mg(收率61.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.91 - 2.20 (13H, H-3ax, Acx4), 2.69 (1H, dd, J=4.6Hz, 12.5Hz, H-3eq), 3.43 (3H, s, OCH₃), 5.20 (1H, m, H-4), 5.34 (1H, dd, J=1.8Hz, 8.0Hz, H-7), 5.47 (1H, m, H-8), 7.30 - 7.63 (5H, m, )

实施例53

3 α -[N-(4,7,8,9-四-0-乙酰基-5-苯甲酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-5化合物NO.396的 α -异构体)的合成

使用合成例14得到的化合物474mg(0.86mmol)和3 α -氨基胆甾烷盐酸盐440mg(1.04mmol), 进行与合成例1相同的操作, 得到标题化合物351mg(收率46.1%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3380, 2940, 2870, 1750, 1670

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.63 (3H, s, 18'-CH₃), 0.78 - 0.89 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.92, 1.97, 2.03, 2.19 (12H, sx4 Ac), 2.24 (1H, dd, J=5.4Hz, 13.1Hz, H-3eq), 3.44 (3H, s, OCH₃), 3.95 - 4.03 (2H, m, H-3', 9), 4.28 - 4.41 (2H, m, H-5, 9), 4.64 (1H, m, H-6), 5.23 - 5.34 (2H, m, H-7, 8), 5.57 (1H, m, H-4), 5.92 (1H, d, J=9.9Hz, NH), 6.81 (1H, d, J=7.7Hz, NH), 7.35 - 7.63 (5H, m, )

实施例54

3 α - [N-(5-苯甲酰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基-α-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-5化合物NO.328的 α -异构体)的合成

使用实施例53得到的化合物321mg(0.35mmol), 进行与实施例3相同的操作, 得到标题化合物156mg(收率59.3%)。

m. p. 253 - 258°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3350, 3300, 2950, 2850, 1660, 1630

¹H-NMR [CDCl₃-CD₃OD (1 : 1)] δ (ppm): 0.69 (3H, s, 18'-CH₃), 0.84 - 0.94 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.87 (1H, dd, J=4.5HZ, 12.8Hz, H-3eq), 3.41 (3H, s, OCH₃),

7.43 - 7.91 (5H, m, )

合成例15

4,7,8,9-四-0-乙酰基-5-叔丁氧羰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸[化合物(XXIII)的R³ : 甲基, R^{4'} : 乙酰基, R¹⁵ : 叔丁氧羰基]的合成

使用合成例12得到的化合物208mg(0.74mmol)和碳酸二叔丁酯200mg(0.92mmol), 进行与合成例13相同的操作, 得到标题化合物392mg(收率96.6%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.32 (9H, s, (CH₃)₃C-), 1.83 (1H, m, H-3ax), 1.96 - 2.08 (12H, Acx4), 2.62 (1H, dd, J=4.8Hz, 12.5Hz, H-3eq), 3.34 (3H, s, OCH₃), 4.91 (1H, m, H-4), 5.35 - 5.45 (2H, m, H-7, 8)

实施例55

3 α -[N-(4,7,8,9-四-0-乙酰基-5-叔丁氧羰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-5化合物NO.392的 α -异构体)的合成

使用合成例15得到的化合物392mg(0.71mmol)和3 α -氨基胆甾烷盐酸盐360mg(0.85mmol), 进行与合成例1相同的操作, 得到标题化合物485mg(收率73.9%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3435, 3380, 2940, 2870, 1750, 1680

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.62 (3H, s, 18'-CH₃), 0.77 - 0.89 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.37 (9H, s, (CH₃)₃C-), 2.00, 2.01, 2.04, 2.11 (12H, sx4 Ac), 2.21 (1H, dd, J=5.4Hz, 13.1Hz, H-3eq), 3.38 (3H, s, OCH₃), 5.21 - 5.38 (3H, m, H-4, 7, 8), 6.74 (1H, d, J=7.5Hz, NH)

实施例56

3 α -[N-(5-叔丁氧羰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-5化合物N0.324的 α -异构体)的合成

使用实施例55得到的化合物293mg(0.32mmol), 进行与实施例3相同的操作, 得到标题化合物165mg(收率69.0%)。

m. p. 228 - 232°C

IR (KBr) (cm⁻¹)

3400, 2950, 2850, 1650

¹H-NMR [CDCl₃-CD₃OD (1 : 1)] δ (ppm): 0.69 (3H, s, 18'-CH₃), 0.84 - 0.95

(12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.47 (9H, s, (CH₃)₃C-), 2.79 (1H, s, dd, J=4.2Hz, 13.0Hz, H-3eq), 3.37 (3H, s, OCH₃), 4.00 (1H, m, H-3')

合成例16

4,7,8,9-四-0-乙酰基-5-苄氧羰氨基-3,5-二脱氧-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸[化合物(XXIII)的R³ : 甲基, R^{4'} : 乙酰基, R¹⁵ : 苄氧羰基]的合成

使用合成例12得到的化合物830mg(2.95mmol)和苄氧羰基氯0.52ml(3.26mmol), 进行与合成例13相同的操作, 得到标题化合物1.46g(收率84.9%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.99 - 2.15 (13H, H-3ax, Acx₄), 2.64 (1H, H-3eq), 3.39 (3H, s, OCH₃), 4.95 (1H, m, H-4), 5.40 - 5.50 (2H, m, H-7, 8),

7.27 - 7.37 (5H, m, )

实施例57

3 α -[N-(4,6,7,8-四-O-乙酰基-5-苄氧羰氨基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-5化合物NO.393的 α -异构体)的合成

使用合成例16得到的化合物1.46g(2.50mmol)和3 α -氨基胆甾烷盐酸盐1.20g(2.83mmol), 进行与合成例1相同的操作, 得到标题化合物892mg(收率61.5%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3430, 3325, 2940, 2870, 1750, 1680

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.62 (3H, s, 18'-CH₃), 0.76 - 0.89 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.80, 2.01, 2.04, 2.14 (12H, sx4, Ac), 2.19 (1H, dd, J=5.4Hz, 13.2Hz, H-3eq), 3.38 (3H, s, OCH₃),

4.90 - 5.15 (2H, -CH₂), 5.22 - 5.38 (3H, m, H-4, 7, 8),

6.72 (1H, d, J=7.8Hz, NH), 7.25 - 7.33 (5H, m, )

实施例58

3 α -[N-(5-苄氧羰氨基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-5化合物NO.325的 α -异构体)的合成

使用实施例57得到的化合物398mg(0.42mmol), 进行与实施例3相同的操作, 得到标题化合物133mg(收率40.5%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3440, 2940, 2865, 1690, 1645

¹H-NMR [CDCl₃-CD₃OD (1 : 1)] δ (ppm): 0.69 (3H, s, 18'-CH₃), 0.84 - 0.95

(12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.79 (1H, dd, J=4.0Hz, 13.0Hz, H-

3eq), 3.37 (3H, s, OCH₃), 4.00 (1H, m, H-3'),

5.13 (2H, s, -CH₂), 7.30 - 7.38 (5H, m, -)

实施例59

3α-[N-(4,6,7,8-四-乙酰基-3,5-二脱氧-2-0-甲基-5-丙酰氨基-α-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表5化合物 NO.368的 α-异构体)的合成

将实施例57得到的化合物533mg(0.56mmol)溶解在30ml乙醇中,加入 1 N盐酸0.6ml(0.60mmol)、5%钨-碳110mg,在氢气中搅拌 5 小时。过滤出催化剂后,减压蒸出溶剂,得到3α-[N-(5-氨基-4,6,7,8-四-0-乙酰基-3,5-二脱氧-2-0-甲基-α-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷盐酸盐。将此物质溶解在二氯甲烷25ml中,冰冷下加入丙酰氯0.43ml(4.97mmol)、三乙胺0.76ml(5.48mmol),搅拌 1 小时后,用水洗涤反应液,用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂,得到的浆液用硅胶柱色谱[Merck 硅胶60、展开溶剂:氯仿/甲醇(200:1)]精制,得到标题化合物382mg(收率77.9%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3435, 3375, 2940, 2870, 1750, 1685

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.62 (3H, s, 18'-CH₃), 0.77 - 0.89 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.97, 2.01, 2.04, 2.11 (12H, sx4, Ac), 2.18 (1H, dd, J=5.5Hz, 13.3Hz, H-3eq), 3.40 (3H, s, OCH₃), 5.19 - 5.27 (3H, m, H-7, 8, NH), 5.39 (1H, m, H-4), 6.77 (1H, d, J=7.7Hz, NH)

实施例60

3 α -[N-(3,5-二脱氧-2-O-甲基-5-丙酰氨基-α-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-5化合物中N0.300的 α -异构体)的合成

使用实施例59得到的化合物339mg (0.39mmol), 进行与实施例9相同的操作, 得到标题化合物101mg (收率37%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3440, 3321, 2935, 2870, 1655, 1630

¹H-NMR [CDCl₃-CD₃OD (1 : 1)] δ (ppm): 0.68 (3H, s, 18'-CH₃), 0.83 - 0.94 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.30 (2H, q, J=7.4Hz, CH₃CH₂CON), 2.80 (1H, dd, J=4.5Hz, 12.8Hz, H-3eq), 3.38 (3H, s, OCH₃), 4.01 (1H, m, H-3')

实施例61

3 α -[N-(4,6,7,8-四-O-乙酰基-3,5-二脱氧-5-甲磺酰氨基-2-O-甲基-α-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-5化

合物中N0.419的 α -异构体)的合成

使用实施例57得到的化合物400mg(0.42mmol)和甲磺酰氯0.04ml(0.52mmol)，进行与实施例59相同的操作，得到标题化合物252mg(收率71.6%)。

IR (KBr) (cm^{-1})

3435, 3270, 2940, 2870, 1750, 1680

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.62 (3H, s, 18'- CH_3), 0.77 - 0.89 (12H, 19'- CH_3 , 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 2.01, 2.05, 2.08, 2.13 (12H, sx4, Ac), 2.20 (1H, dd, $J=5.2\text{Hz}$, 13.2Hz, H-3eq), 3.01 (3H, s, CH_3SO_2), 3.38 (3H, s, OCH_3), 5.24 - 5.44 (3H, m, H-4, 7, 8), 6.75 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$, NH)

实施例62

3 α -[N-(3,5-二脱氧-5-甲磺酰氨基-2-0-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-5化合物中N0.351的 α -异构体)的合成

使用实施例61得到的化合物218mg(0.24mmol)，进行与实施例9相同的操作，得到标题化合物110mg(收率62.1%)。

IR (KBr) (cm^{-1})

3470, 3320, 2950, 2855, 1665

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0.73 (3H, s, 18'- CH_3), 0.88 - 0.99 (12H, 19'- CH_3 , 21'- CH_3 , 26'- CH_3 , 27'- CH_3), 2.82 (1H, dd, $J=4.5\text{Hz}$, 12.6Hz, H-3eq), 3.13 (3H, s, CH_3SO_2), 3.38 (3H, s, OCH_3).

实施例63

3 α -[N-(4,6,7,8-四-O-乙酰基-5-苯磺酰氨基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-5化合物中N0.423的 α -异构体)的合成

使用实施例57得到的化合物509mg(0.53mmol)和苯磺酰氯0.6ml(4.69mmol),进行与实施例59相同的操作,得到标题化合物390mg(收率76.2%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 0.62 (3H, s, 18'-CH₃), 0.76 - 0.89 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.72, 2.02, 2.05, 2.19 (12H, sx4, Ac), 3.38 (3H, s, OCH₃), 5.27 - 5.38 (3H, m, H-4, 7, 8), 6.75 (1H, d, J=7.5Hz, NH), 7.44 - 7.55 (3H, m, ) , 7.85 - 7.89 (2H, m, )

实施例64

3 α -[N-(5-苯磺酰氨基-3,5-二脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-5化合物中N0.355的 α -异构体)的合成

使用实施例63得到的化合物380mg(0.40mmol),进行与实施例9相同的操作,得到标题化合物139mg(收率44.4%)。

IR (KBr) (cm^{-1})

3425, 2935, 2870, 1655

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ (ppm): 0.73 (3H, s, 18'-CH₃), 0.88 - 0.99 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.67 (1H, dd, J=4.2Hz, 13.1Hz, H-3eq),

3.36 (3H, s, OCH₃), 4.02 (1H, m, H-3'), 7.51 - 7.62 (3H, m, ) ,

7.91 - 7.95 (2H, m, )

合成例17

3 α -[N-(2,4,5,7,8,9-六-O-乙酰基-3-脱氧- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷[化合物(XLIV)的R¹ : 3 α -胆甾烷, R² : 氢, R^{4'} : 乙酰基, R^{14'} : 乙酰基]的合成

将2,4,5,7,8,9-六-O-乙酰基-3-脱氧- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸800mg(1.54mmol)溶解在50ml四氢呋喃中,冷却到-10℃,加入氯甲酸异丁酯0.219ml(1.69mmol)、三乙胺0.236ml(1.69mmol),搅拌30分钟后,加入3 α -氨基胆甾烷盐酸盐784mg(1.85mmol)和三乙胺0.258ml(1.85mmol),30分钟后达到0℃,在0℃下搅拌3小时,而后在室温下搅拌12小时。加入乙酸乙酯100ml,用0.2 N盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂后,将得到的浆液用硅胶柱色谱[Merck硅胶60、展开溶剂:己烷/乙酸乙酯(2:1)]精制,得到标题化合物391mg(收率28%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3390, 2950, 2870, 1765, 1700

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.65 (3H, s, 18'-CH₃), 0.80 - 0.91 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.88 (1H, dd, J=11.7Hz, 13.6Hz, H-3ax), 2.01, 2.04, 2.06, 2.07, 2.13, 2.14 (18H, sx6, Ac), 2.68 (1H, dd, J=5.1Hz, 13.6 Hz, H-3eq), 4.08 (1H, m, H-3'), 4.12 (1H, dd, J=1.9Hz, 10.0Hz, H-6), 4.20 (1H, dd, J=5.4Hz, 12.5Hz, H-9), 4.34 (1H, dd, J=2.6Hz, 12.5Hz, H-9), 4.92 (1H, t, J=10.0Hz, H-5),

5.17 (1H, m, H-8), 5.33 (1H, m, H-4), 5.40 (1H, dd, J=1.9Hz, 7.6Hz, H-7), 6.87 (1H, d, J=8.0Hz, NH)

实施例65

3 α -[N-(4,5,7,8,9-五-O-乙酰基-3-脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-5化合物中 NO.435的 α -异构体)的合成

将合成例17得到的化合物352mg(0.395mmol)溶解在用盐酸气饱和了的15ml乙酰氯中,盖严后在室温下放置15小时。减压蒸出溶剂,溶解在5ml苯中,加入硫酸钙500mg搅拌1小时后,在冰冷下,加入三氟甲磺酸银142mg(0.535mmol)、含有2,4,6-三甲基吡啶62mg(0.474mmol)的硝基甲烷1ml、乙醚1.5ml溶液和甲醇0.96ml后,接着在室温下搅拌15小时。向反应液中加入氯仿30ml,用硅藻土过滤后,用0.2N硫代硫酸钠、0.2N盐酸、饱和碳酸氢钠、饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂后用硅胶柱色谱[Merck硅胶60、展开溶剂:己烷/乙酸乙酯(2:1)]精制所得浆液,得到标题化合物257mg(收率75%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3440, 2940, 2870, 1750, 1680

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.65 (3H, s, 18'-CH₃), 0.80 (3H, s, 19'-CH₃), 0.85 - 0.91 (9H, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.00, 2.02, 2.04, 2.10, 2.11 (15H, sx5, Ac), 2.32 (1H, dd, J=5.8Hz, 13.4Hz, H-3eq), 3.40 (3H, s, OCH₃), 4.06 (1H, m, H-3'), 4.09 (1H, dd, J=5.6Hz, 12.4Hz, H-9), 4.31 (1H, dd, J=2.3Hz, 12.4Hz, H-9), 4.64 (1H, dd, J=1.9Hz, 10.4Hz, H-6), 4.97 (1H, t, J=10.4Hz, H-5), 5.29 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.4Hz, H-7), 5.30 - 5.45 (2H, m, H-4, H-8), 6.75 (1H, d, J=7.5Hz, NH)

实施例66

3 α -[N-(3-脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-5化合物中NO.367的 α -异构体)的合成

使用实施例65得到的化合物164mg(0.190mmol), 进行与实施例3相同的操作, 得到标题化合物60mg(收率48.1%)。

m. p. 228 - 233°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3420, 2935, 2870, 1660

¹H-NMR [CDCl₃-CD₃OD (1 : 1)] δ (ppm): 0.67 (3H, s, 18'-CH₃), 0.83 - 0.93 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.74 (1H, dd, J=4.3Hz, 12.9Hz, H-3eq), 3.48 (3H, s, OCH₃), 4.37 (1H, m, H-3')

合成例 18

4,5,7,8,9-五-O-乙酰基-3-脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸苄酯[化合物(XLI- α)的R³ : 甲基, R^{4'} : 乙酰基, R^{14'} : 乙酰基]的合成

将4,5,7,8,9-六-O-乙酰基-3-脱氧- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸苄酯6.18g(10.12mmol)溶解于用盐酸气饱和了的75ml乙酰氯中, 盖严后在室温下放置18小时。减压蒸出溶剂, 用甲苯共沸蒸馏, 完全除去溶剂。将残渣溶解在100ml甲醇中, 在冰冷下加入碳酸银4.19g(15.18mmol)、硫酸钙6.5g, 在冰冷下搅拌1小时, 室温下搅拌3小时。反应液用硅藻土过滤后, 减压蒸出溶剂, 残渣溶解在200ml氯仿中, 用2N 硫代硫酸钠、饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸出溶剂后,

用硅胶柱色谱 [Merck硅胶60、展开溶剂：己烷/乙酸乙酯(2:1)]精制浆液，得到标题化合物2.27g(收率38%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3480, 2980, 1750

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 2.01, 2.01, 2.04, 2.11, 2.18 (15H, sx5, Ac), 2.72 (1H, dd, J=3.6Hz, 12.6Hz, H-3eq), 3.25 (3H, s, OCH₃), 4.05 - 4.20 (2H, m, H-6, H-9), 4.27 (1H, dd, J=2.3Hz, 12.5Hz, H-9), 4.80 - 4.95 (2H, m, H-4, H-5)

合成例19

4,5,7,8,9-五-O-乙酰基-3-脱氧-2-O-甲基-α-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸[化合物(XLII-α)的R³：甲基，R^{4'}：乙酰基，R^{14'}：乙酰基]的合成

将合成例18得到的化合物1.034g(1.78mmol)溶解在50ml的乙醇中，加入5%钨-碳100mg，在氢气中搅拌3小时。过滤出催化剂后，得到标题化合物845mg(收率96%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3490, 2980, 1750

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.96 (1H, dd, J=12.8Hz, 13.2Hz, H=3ax), 2.02, 2.03, 2.06, 2.12, 2.16 (15H, sx5, Ac), 2.66 (1H, dd, J=5.0Hz, 13.2Hz, H-3eq), 3.40 (3H, s, OCH₃), 4.13 (1H, dd, J=5.1Hz, 12.7Hz, H-9), 4.21 (1H, dd, J=2.0Hz, 10.0Hz, H-6), 4.31 (1H, dd, J=2.5Hz, 12.7Hz, H-9), 4.91 (1H, t, J=10.0Hz, H-5), 5.07 (1H, m, H-4), 5.35 (1H, dd, J=2.0Hz, 9.0Hz, H-7), 5.45 (1H, m, H-8)

实施例67

3 β -[N-(4,5,7,8,9-五-O-乙酰基-3-脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-5化合物中NO.435的 β -异构体)的合成

使用合成例19得到的化合物358mg(0.727mmol)和3 β -氨基胆甾烷310mg(0.800mmol),进行与实施例2同样的操作,得到标题化合物268mg(收率43%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3390, 2940, 2870, 1750, 1680

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.64 (3H, s, 18'-CH₃), 0.82 - 0.91 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.00, 2.00, 2.05, 2.11, 2.11 (15H, sx5, Ac), 2.39 (1H, dd, J=6.3Hz, 13.8Hz, H-3eq), 3.36 (3H, s, OCH₃), 3.77 (1H, m, H-3'), 4.02 (1H, dd, J=6.7Hz, 12.4Hz, H-9), 4.25 (1H, dd, J=1.8Hz, 10.4Hz, H-6), 4.51 (1H, dd, J=2.3Hz, 12.4Hz, H-9), 5.09 (1H, dd, J=9.0Hz, 10.4Hz, H-5), 5.24 - 5.31 (2H, m, H-4, H-7), 5.40 (1H, m, H-8), 6.74 (1H, d, J=8.6Hz, NH)

实施例68

3 β -[N-(3-脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-5化合物中NO.367的 β -异构体)的合成

使用实施例67得到的化合物225mg(0.261mmol),进行与实施例3相同的操作,得到标题化合物71mg(收率42%)。

m. p. 239 - 240°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3420, 2940, 2870, 1750, 1670

¹H-NMR [CDCl₃-CD₃OD (1 : 1)] δ (ppm): 0.68 (3H, s, 18'-CH₃), 0.84 - 0.93 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.77 (1H, dd, J=3.9Hz, 12.4Hz, H-3eq), 3.30 (3H, s, OCH₃)

实施例69

3α-[N-(4,5,7,8,9-五-O-乙酰基-3-脱氧-2-O-甲基-α-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]-5-胆甾烯(表-7化合物中NO.575的α-异构体)的合成

使用合成例19得到的化合物294mg(0.597mmol)和3α-氨基-5-胆甾烯253mg(0.657mmol), 进行与实施例2同样的操作, 得到标题化合物301mg(收率53%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

2940, 1750, 1685

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.68 (3H, s, 18'-CH₃), 0.85 - 0.93 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.00, 2.02, 2.04, 2.10, 2.11 (15H, sx5, Ac), 2.25 (1H, dd, J=5.4Hz, 13.2Hz, H-3eq), 2.58 (1H, d, J=13.2Hz, H-7'), 3.34 (3H, s, OCH₃), 4.08 (1H, brs, H-3'), 4.12 (1H, dd, J=5.3Hz, 12.5Hz, H-9), 4.24 (1H, dd, J=2.3Hz, 12.5Hz, H-9), 4.82 - 4.96 (2H, m, H-5, H-6), 5.25 - 5.41 (4H, m, H-4, H-7, H-8, H-6'), 6.43 (1H, d, J=7.5Hz, NH)

实施例70

3 α -[N-(3-脱氧-2-O-甲基- α -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]-5-胆甾烯(表-7化合物中NO.507的 α -异构体)的合成

使用实施例69得到的化合物258mg(0.300mmol), 进行与实施例3相同的操作, 得到标题化合物138mg(收率70%)。

m. p. 216 - 219°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3440, 3330, 2950, 2870, 1665

¹H-NMR [CDCl₃-CD₃OD (1 : 1)] δ (ppm): 0.71 (3H, s, 18'-CH₃), 0.86 - 0.95 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.29 (1H, d, J=14.5Hz, H-7'), 2.55 (1H, d, J=14.5Hz, H-7'), 2.67 (1H, dd, J=3.7Hz, 12.3Hz, H-3eq), 3.32 (3H, s, OCH₃), 4.05 (1H, brs, H-3'), 5.35 (1H, brs, H-6')

合成例20

4,5,7,8,9-五-O-乙酰基-3-脱氧-2-O-甲基- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸苄酯[化合物(XLI- β)的R³ : 甲基, R^{4'} : 乙酰基, R^{14'} : 乙酰基]的合成

将3-脱氧-2-O-甲基- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸甲酯2.43g(8.20mmol)溶解在100ml水中, 在冰冷下加入1N 氢氧化钠水溶液12.36ml(12.36mmol), 搅拌1小时后, 减压蒸出溶剂, 向残渣中加入甲醇, 研磨后, 过滤固体, 将此固体悬浮在二甲基甲酰胺50ml中, 加入苄基溴0.97ml(8.20mmol), 搅拌12小时。减压蒸出反应液溶剂, 将残渣溶解在50ml吡啶中, 在冰冷下加入4-二甲氨基吡啶100mg

(0.82mmol)、醋酐5.81ml(61.5mmol)后，回至室温，搅拌12小时，再次冰冷反应液，加入5ml甲醇，搅拌30分钟后减压蒸出溶剂，残渣溶解在100ml乙酸乙酯中，依次用0.1 N盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和盐水洗涤后，用无水硫酸镁干燥，减压蒸出溶剂。得到浆液用硅胶柱色谱[Merck 硅胶-60、展开溶剂己烷/乙酸乙酯(3:2)]精制，得到标题化合物2.14g(收率45%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

2980, 1750, 1240

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.84 (1H, dd, J=11.7Hz, 13.0Hz, H-3ax), 1.98, 2.01, 2.01, 2.05, 2.07 (15H, sx5, Ac), 2.52 (1H, dd, J=5.2Hz, 13.0Hz, H-3eq), 3.22 (3H, s, OCH₃), 4.05 (1H, dd, J=2.1Hz, 10.0Hz, H-6), 4.15 (1H, dd, J=6.8Hz, 12.5Hz, H-9), 4.68 (1H, dd, J=2.4Hz, 12.5Hz, H-9), 4.88 (1H, t, J=10.0Hz, H-5), 5.23 (2H, s, CH₂C₆H₅), 5.18 - 5.36 (2H, m, H-4, H-8), 5.41 (1H, dd, J=2.1Hz, 5.4Hz, H-7), 7.36 (5H, brs, C₆H₅)

合成例21

4,5,7,8,9-五-O-乙酰基-3-脱氧-2-O-甲基-β-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酸[化合物(XLII-β)的R³ : 甲基, R^{4'} : 乙酰基, R^{1,4'} : 乙酰基]的合成

使用合成例20得到的化合物1.956g(3.36mmol)，进行与合成例19相同的操作，得到标题化合物1.71g(定量产率)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3480, 2980, 1750

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.89 (1H, dd, J=11.7Hz, 13.4Hz, H-3ax), 2.01, 2.03, 2.06, 2.10, 2.11 (15H, sx5, Ac), 2.66 (1H, dd, J=5.0Hz, 13.4Hz, H-3eq), 3.32 (3H, s, OCH₃), 4.06 - 4.14 (2H, m, H-6, 9), 4.55 (1H, dd, J=2.2Hz, 12.7Hz, H-9), 4.93 (1H, t, J=10.0Hz, H-5), 5.21 - 5.41 (3H, m, H-4, 7, 8)

实施例71

3α-[N-(4,5,7,8,9-五-O-乙酰基-3-脱氧-2-O-甲基-β-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-6化合物中NO.439的α-异构体)的合成

使用合成例21合成的化合物426mg(0.865mmol)和3α-氨基胆甾烷369mg(0.952mmol),进行与实施例2同样的操作,得到标题化合物327mg(收率43%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3390, 2950, 2870, 1765, 1700

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.65 (3H, s, 18'-CH₃), 0.81 - 0.90 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.99, 2.04, 2.06, 2.11, 2.12 (15H, sx5, Ac), 2.60 (1H, dd, J=5.2Hz, 13.5Hz, H-3eq), 3.19 (3H, s, OCH₃), 4.09 - 4.19 (3H, m, H-6, H-9, H-3'), 4.37 (1H, dd, J=2.4Hz, 12.5Hz, H-9), 4.87 (1H, t, J=10.0Hz, H-5), 5.27 - 5.36 (2H, m, H-4, H-8), 5.41 (1H, dd, J=1.7Hz, 8.2Hz, H-7), 6.99 (1H, d, J=7.9Hz, NH)

实施例72

3 α -[N-(3-脱氧-2-O-甲基- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-6化合物中NO.438的 α -异构体)的合成

使用实施例71得到的化合物197mg(0.229mmol), 进行与实施例3相同的操作, 得到标题化合物100mg(收率67%)。

m. p. 168 - 183°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹).

3420, 2930, 2870, 1670

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.74 (3H, s, 18'-CH₃), 0.89 - 0.99 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.35 (1H, dd, J=5.0Hz, 12.9Hz, H-3eq), 3.25 (3H, s, OCH₃), 3.58 (1H, t, J=9.3Hz, H-5)

实施例73

3 β -[N-(4,5,7,8,9-五-O-乙酰基-3-脱氧-2-O-甲基- β -D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-6化合物中NO.439的 β -异构体)的合成

使用合成例21合成的化合物433mg(0.879mmol)和3 β -氨基胆甾烷375mg(0.967mmol), 进行与实施例2同样的操作, 得到标题化合物319mg(收率42%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3400, 2940, 2870, 1750, 1685

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.65 (3H, s, 18'-CH₃), 0.84 - 0.91 (12H, 19'-CH₃, 21'-

CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.99, 2.02, 2.06, 2.11, 2.13 (15H, sx5, Ac), 2.66 (1H, dd, J=5.2Hz, 13.6Hz, H-3eq), 3.37 (3H, s, OCH₃), 3.76 (1H, brs, H-3'), 4.07 (1H, dd, J=5.7Hz, 12.5Hz, H-9), 4.15 (1H, dd, J=2.0Hz, 10.0Hz, H-6), 4.39 (1H, dd, J=2.2Hz, 12.5Hz, H-9), 4.90 (1H, t, J=10.0Hz, H-5), 5.20 - 5.40 (3H, m, H-4, 7, 8), 6.58 (1H, d, J=8.4Hz, NH)

实施例74

3β-[N-(3-脱氧-2-0-甲基-β-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]胆甾烷(表-6化合物中NO.438的β-异构体)的合成

使用实施例73得到的化合物279mg(0.324mmol), 进行与实施例3相同的操作, 得到标题化合物137mg(收率65%)。

m. p. 203 - 212°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3400, 2940, 2870, 1660

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.74 (3H, s, 18'-CH₃), 0.91 - 0.98 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.32 (1H, dd, J=5.1Hz, 13.2Hz, H-3eq), 3.23 (3H, s, OCH₃), 3.52 (1H, t, J=9.3Hz, H-5)

实施例75

3α-[N-(4,5,7,8,9-五-0-乙酰基-3-脱氧-2-0-甲基-β-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]-5-胆甾烯(表-8化合物中NO.579的α-异构体)的合成

使用合成例21得到的化合物417mg(0.846mmol)和3α-氨基-5-胆

甾烯359mg(0.931mmol)，进行与实施例2同样的操作，得到标题化合物188mg(收率26%)。

IR (KBr) (cm⁻¹)

3410, 2940, 2870, 1750, 1690

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.68 (3H, s, 18'-CH₃), 0.84 - 1.09 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 1.98, 2.05, 2.06, 2.11, 2.12 (15H, sx5, Ac), 2.57 (1H, dd, J=5.2Hz, 13.3Hz, H-3eq), 3.12 (3H, s, OCH₃), 4.09 (1H, dd, J=1.7Hz, 10.0Hz, H-6), 4.16 (1H, brs, H-3'), 4.19 (1H, dd, J=4.1Hz, 12.7Hz, H-9), 4.29 (1H, dd, J=2.4Hz, 12.7Hz, H-9), 4.82 (1H, t, J=10.0Hz, H-5), 5.20 (1H, m, H-8), 5.33 (1H, m, H-4), 5.43 (1H, brs, H-6'), 5.45 (1H, dd, J=1.7Hz, 9.0Hz, H-7), 6.83 (1H, d, J=8.0Hz, NH)

实施例76

3 α-[N-(3-脱氧-2-O-甲基-β-D-甘油基-D-半乳-2-吡喃壬糖酰基)氨基]-5-胆甾烯(表-8化合物中N0.578的α-异构体)的合成

使用实施例75合成的化合物164mg(0.191mmol)，进行与实施例3同样的操作，得到标题化合物116mg(收率93%)。

m. p. 191 - 194°C (分解)

IR (KBr) (cm⁻¹)

3400, 2940, 2870, 1670

¹H-NMR (CD₃OD) δ (ppm): 0.77 (3H, s, 18'-CH₃), 0.91 - 1.10 (12H, 19'-CH₃, 21'-CH₃, 26'-CH₃, 27'-CH₃), 2.34 (1H, dd, J=5.1Hz, 13.0Hz, H-3eq), 3.23 (3H,

s, OCH₃), 3.55 (1H, t, J=10.0Hz, H-5), 5.51 (1H, d, J=4.6Hz, H-6')

试验例 1

对来自新出生白鼠的培养隔膜胆碱能神经元的乙酰胆碱合成酶
(胆碱乙酰转移酶: ChAT) 的作用

来自出生后大白鼠的隔膜神经元的初代培养可按照富中等
(H. Hatanaka 等 Dev. Brain Res. 39:85-95, 1988) 的方法进行。即从14
日龄大白鼠的脑中摘出隔膜, 切碎, 对其进行酶的 (DNase I 存在下番
木瓜蛋白酶处理) 及机械的 (pipetting) 细胞分散。将得到的单离细
胞散布在预先培育了星形神经胶质细胞滋养层的48孔板上, 约为 5×10^5
细胞/cm², 然后用含有5%准胎儿牛血清及5%纯化牛血清的DF培养基
(达尔贝克 (Dulbecco) 改性伊格尔 (Eagle) 培养基和哈姆F12 (Ham's F12)
培养基的等量混合液) 培养。星形神经胶质细胞由大白鼠胚胎E20的大
脑皮质制得, 经增殖数代后使用。培养开始后第二日和第四日, 将培
养基变为同一介质。在第一天至第七天按一定浓度加入待测化合物。
培养一周后, 洗脱细胞并在含有0.1% Triton X-100的5mM Tris-HCl 缓
冲液中用超声波粉碎。将此作为粗酶制品, 加入 [¹⁴C] 乙酰-辅酶A (0.3KBq),
混合物在37℃培养1小时。反应停止后, 将生成的 [¹⁴C] 乙酰胆碱萃取在
甲苯闪烁器中, 用液体闪烁计数器测定。对照群的ChAT的活性值通常
是1.5pmol/分钟/培养穴, 以相对于对照群活性 (以100计) 的比例 (%)
表示被测化合物的ChAT的活性。结果如表-9所示。

表 9

化合物, No.	浓度 (μM)		
	3	10	30
表1 NO.4的 α -异构体	142**	196**	230**
表1 NO.19的 α -异构体	149	123	157*
表1 NO.21的 α -异构体	163**	116	106
表1 NO.234的 α -异构体	116	177*	220**
表2 NO.260的 α -异构体	170**	183*	208*
表3 NO.268的 α -异构体	106	110*	136*
表3 NO.281的 α -异构体	101	135*	171*
表5 NO.367的 α -异构体	245**	259**	257**
表7 NO.507的 α -异构体	129**	133**	—

*P < 0.05

**P < 0.01

本发明化合物由于能够激活胆碱能神经细胞的ChAT活性，故可预期对痴呆、记忆障碍及其伴随症状有效。具体地说，可认对于包括阿尔茨海默病的老年痴呆症、伴随脑中风、脑出血、脑栓塞等的脑血管性痴呆症、伴随头部外伤、脑炎后遗症、脑性麻痹、亨廷顿氏舞蹈病、皮克病、道恩氏综合症及帕金森综合症的记忆障碍、注意力下降、语言障碍、意欲低下、情绪障碍、幻觉、妄想状态、行动异常等的预防和治疗是有用的。进而还认为，对于迟发性运动障碍、绿内障、睡眠障碍、包括外伤性或炎症性的神经等病变的运动神经、知觉神经、自律神经等末梢神经障碍、醇性神经障碍、因抗癌剂所致的药剂性神经障碍、因糖尿病等引起的代谢性神经障碍或特发性神经障碍等，末梢神经障碍、颜面神经麻痹、坐骨神经麻痹、脊髓性肌肉萎缩病、肌肉营养不良、重肌无力病、多发性硬化症、肌肉萎缩性侧索硬化症、急性散在性脑脊髓炎、格-巴二氏综合症、疫苗接种后脑炎；亚急性视神经脊髓病等的预防和治疗也是有用的。