



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95104932.1

[51]Int.Cl⁶

C07H 15/26

[43]公开日 1996年5月8日

[22]申请日 95.5.11

[30]优先权

[32]94.5.11 [33]JP[31]96805/94

[32]94.11.17[33]JP[31]282344/94

[71]申请人 田边制药株式会社

地址 日本大阪府

[72]发明人 辻原健二 本宫光弥 船见宜之
稻益正德 荒川健司[74]专利代理机构 北京市中原信达知识产权代理公
司

代理人 张天舒

C07H 15/20 A61K 31/70

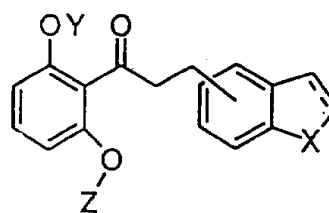
权利要求书 4 页 说明书 31 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 苯丙酮衍生物及其制备方法

[57]摘要

通式[I]的苯丙酮衍生物及其药物学上可接受的盐。

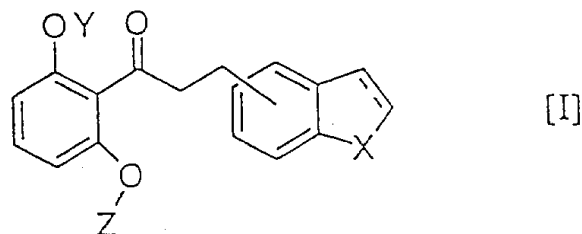
其中, X 是 O, S 或亚甲基, OY 是被保护的或未被保护的 OH, Z 是 β -D-吡喃葡萄糖基或 4-O-(α -D-吡喃葡萄糖基)- β -D-吡喃葡萄糖基或其中这些基团的一个或多个羟基被任意酰化, 虚线表示双键存在或不存在。所述的化合物具有优异的降血糖活性从而可用于糖尿病的预防和治疗。



[I]

权 利 要 求 书

1. 一种通式 [I] 的苯丙酮衍生物内及其药理学上可接受的药：



其中，X是氧原子，硫原子或亚甲基，OY 是被保护或未被保护的羟基，Z是 β -D-吡喃葡萄糖或4-O-(α -D-吡喃葡萄糖基)- β -D-吡喃葡萄糖基，且这些基团的一个或多个羟基可被任意酰化，且虚线表示双键存在或不存在。

2. 如权利要求1所述的化合物，其中Z是 β -D-吡喃葡萄糖基或4-O-(α -D-吡喃葡萄糖基)- β -D-吡喃葡萄糖基，其中这些基团中的一个或多个羟基可被选自 C_2-20 链烷酰基、低级烷氧基-低级链烷酰基、低级烷氧基羰基和苯甲酰基之一的基团任意酸化。

3. 如权利要求1所述的化合物，其中OY是一个低级链烷酰氧基或羟基，Z是 β -D-吡喃葡萄糖基，其中2-和3-羟基或6-羟基可被选自 C_2-20 链烷酰基，低级烷氧基-低级链烷酰基，低级烷氧基羰基和苯甲酰基之一的基团任意酰化，且虚线表示双键存在。

4. 如权利要求1所述的化合物，其中X是氧原子或硫原子，OY是羟基，Z是 β -D-吡喃葡萄糖基，其中2-和3-羟基或6-羟基可被选自 C_2-20 链烷酰基，低级烷氧基-低级链烷酰基，低级烷氧基羰基和苯甲酰基之一的基团任意酰化，且虚线表示双键存在。

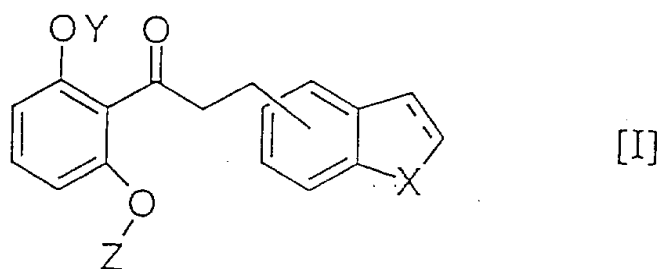
5. 如权利要求1所述的化合物，其中X是氧原子或硫原子，OY是羟基，Z是 β -D-吡喃葡萄糖基或4-O-(α -D-吡喃葡萄糖基)- β -D-吡喃葡萄糖基。

6. 如权利要求3所述的化合物, 其中X是氧原子, OY是低级链烷酰氧基或羟基, Z是2,3-二-O-(低级链烷酰基)- β -D-吡喃葡萄糖基, 2,3-二-O-(低级烷氧基-低级链烷酰基)- β -D-吡喃葡萄糖基, 6-O-(C₂₋₂₀-链烷酰基)- β -D-吡喃葡萄糖基, 6-O-(低级烷氧基-低级链烷酰基)- β -D-吡喃葡萄糖基6-O-苯甲酰基- β -D-吡喃葡萄糖基。

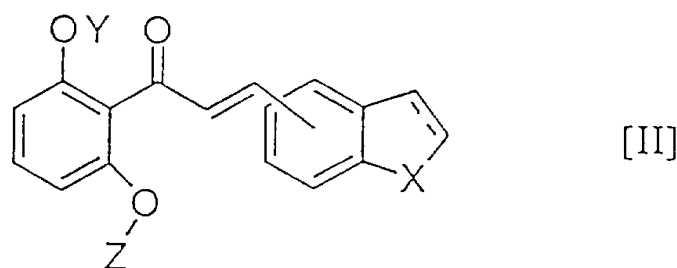
7. 如权利要求6所述的化合物, 其中X是氧原子, OY是低级链烷酰氧基或羟基, Z是2,3-二-O-(低级链烷酰基)- β -D-吡喃葡萄糖基。

8. 2'-[2,3-二-O-(低级链烷酰基)- β -D-吡喃葡萄糖氧基]-6'-羟基-3-(5-苯并[b]呋喃基)苯丙酮或2'-[2,3-二-O-(低级链烷酰基)- β -D-吡喃葡萄糖氧基]-6'-(低级链烷酰氧基)-3-(5-苯并[b]呋喃)苯丙酮。

9. 制备通式[I]的苯丙酮衍生物及其药物学上可接受的盐的方法:

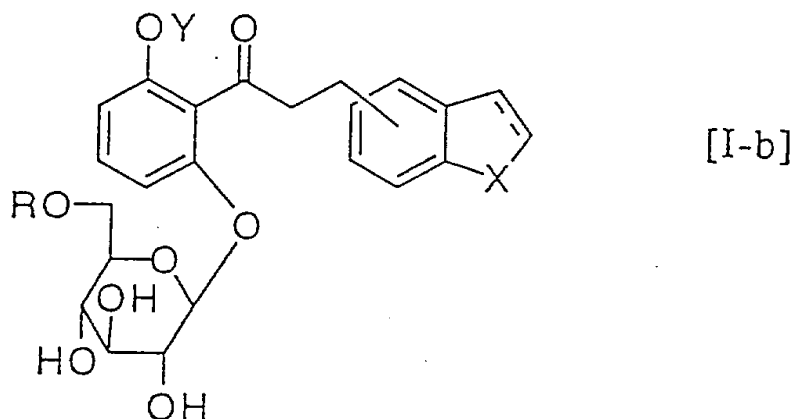


其中, X是氧原子, 硫原子或亚甲基, OY是被保护的或未被保护的羟基, Z是 β -D-吡喃葡萄糖基或4-O-(α -D-吡喃葡萄糖基)- β -D-吡喃葡萄糖基, 其中这些基团的一个或多个羟基被任意酰化, 且虚线表示双键存在或不存在, 包括将通式[II]的化合物还原

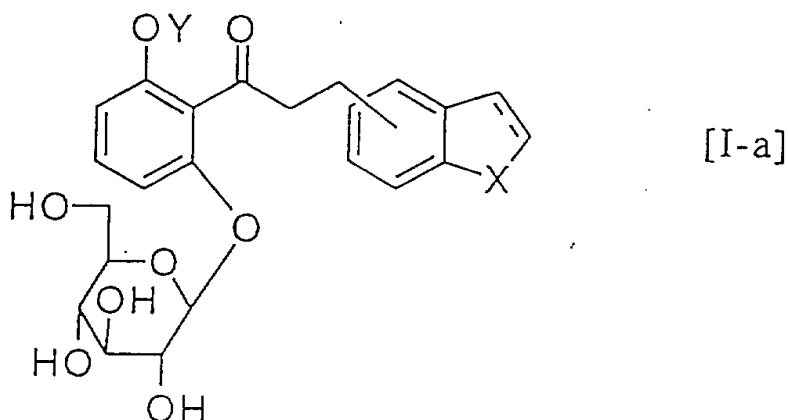


其中X, OY和Z具有与上述相同的定义, 如果必要, 进一步将产物转化成为其药理学上可接受的盐。

10. 制备通式 [I-b] 的苯丙酮衍生物及其药理学上可接受的盐的方法,

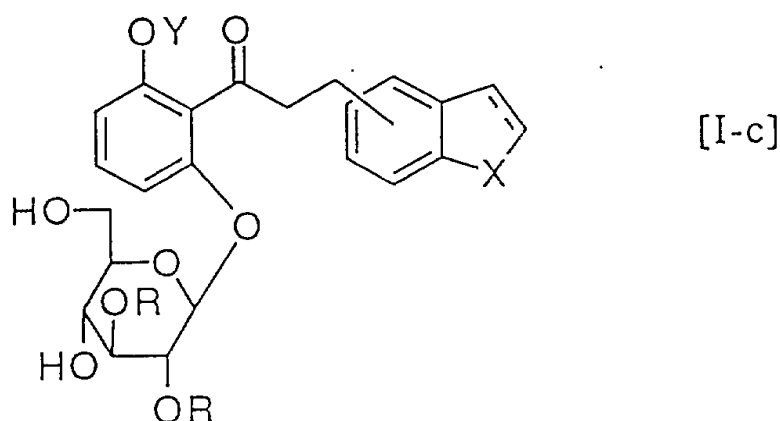


其中, X是氧原子, 硫原子或亚甲基, OY 是被保护的或未被保护的羟基, R是酰基, 虚线表示双键存在或不存在, 包括将通式 [I-a] 的化合物酰化,

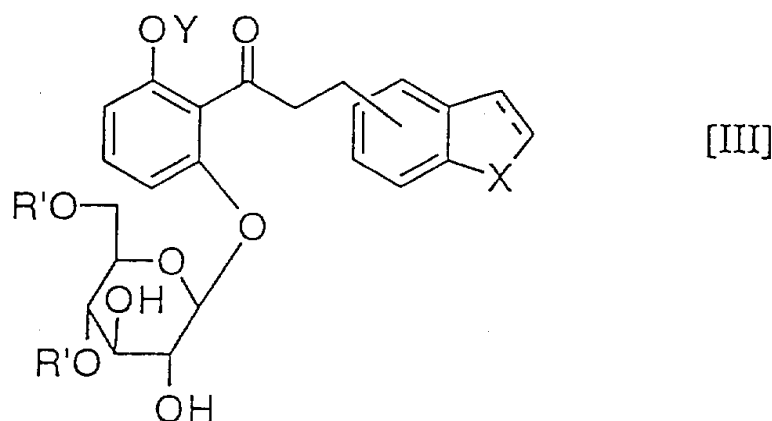


其中, X, OY和虚线具有与上述相同的定义, 如果必要, 将产物转化成为其药理学上可接受的盐。

11. 制备通式 [I-c] 的苯丙酮衍生物及其药理学上可接受的盐的方法



其中，X是氧原子，硫原子或亚甲基，OY 是被保护或未被保护的羟基，R是酰基，且虚线表示双键存在或不存在，包括将通式 [III] 的化合物酰化，



其中R' 是保护基团，X，OY和虚线具有与上述相同的定义，除去保护基，如有必要，进一步将产物转换成其药物式上可接受的盐。

12. 包含在常规的药物学上可接受的载体或稀释剂的混合物中的治疗有效量的前述如权利要求1—8之一的通式 [I] 的化合物的药物组合物。

13. 包含在常规的药物学上可接受的载体或稀释剂的混合物中的治疗有效量的前述如权利要求1—8之一的通式 [I] 的化合物的抗糖尿病药物。

14. 前述权利要求1—8之一的通式 [I] 的化合物在预防和治疗糖尿病中的应用。

说明书

苯丙酮衍生物及其制备方法

本发明涉及具有降血糖活性的新型苯丙酮衍生物及其制备方法。

虽然，饮食疗法对于糖尿病的治疗是必要的，但当饮食疗法不足以控制病人的病情时，需另外使用胰岛素或口服的抗糖尿病药。已经有作为抗糖尿病药的双胍化合物和磺脲化合物，然而，这些抗糖尿病药具有不同的副作用，例如，双胍化合物产生乳酸中毒，磺脲化合物产生显著的降血糖作用。在这种情况下，需要开发一种新型的治疗糖尿病又不具有这些副作用的新药。

最近，已报道高血糖参予其突发和进行性损害，即葡萄糖毒力理论，那就是，慢性高血糖导致胰岛素分泌减少并对胰岛素抗性的增强有作用，其结果是，血糖浓度升高使得糖尿病患者的病情自加重，参见Diabetologia, Vol. 28, p. 119 (1985); Diabetes Care, Vol. 13, p. 610 (1990)，等等。因此，通过治疗高血糖，上述自加重周期(self-exacerbating cycle)中断使得糖尿病的预防和治疗成为可能。

作为治疗糖尿病的一种方法，考虑将超额量的葡萄糖直接排泄到尿中使得血糖浓度正常化。

根皮苷是一种糖甙，其存在于蔷薇科植物（如，苹果、梨等）的皮和茎中。最近，发现根皮苷是 Na^+ -葡萄糖共运送体(co-transporter)的一种抑制剂，该共运送体只存在于肠和肾的绒毛膜上，通过根皮苷对肾小球葡萄糖重吸收的抑制来促进葡萄糖的排泄从而对血糖起到控制作用。基于根皮苷的这种作用，通过每天皮下注射根皮苷而不使用胰岛素，当糖尿病动物的血糖浓度在长时间内控制在正常水平时，糖尿病动物的状况被改善成为正常[参见Journal of Clinical Investigation, Vol. 79, p. 1510 (1987), Vol. 80, p. 1037 (1987), Vol. 87,

p. 561 (1991) 等]。

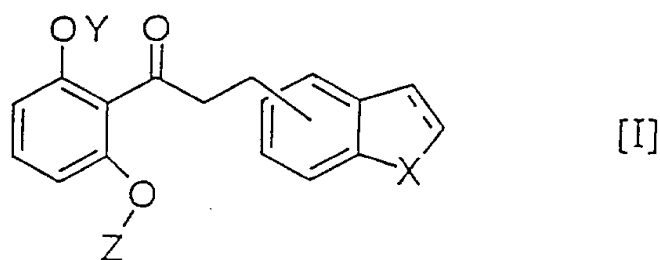
然而，当根皮苷以口服方式给药时，其中的大部分被水解成葡萄糖和根皮素，它是根皮苷的糖苷配基，由此，被吸收的根皮苷量太小以至于根皮苷的尿糖排泄作用非常弱。除此以外，已知根皮素，根皮苷的糖苷的基，强烈地抑制一种被助长的扩散型葡萄糖运送体 (a facilitated diffusion-type glucose transporter)。因此，当给大鼠脑中的葡萄糖浓度下降[参见Stroke, Vol. 14, p. 388 (1983)]。因此，长期使用根皮素会在各种组织中产生不利影响，故而，根皮苷尚未被作为抗糖尿病药物使用。

本发明的目的是提供一种新型的苯丙酮衍生物，通过它所具有的升高尿糖活性、降血糖活性、且进而其糖苷配基只具有微弱的对被助长的扩散型葡萄糖运送体的抑制活性，来抑制肾小球葡萄糖的重吸收。

本发明的另一目的在于提供含有作为活性组分的本发明的苯丙酮衍生物或其药物学上可接受的盐的降血糖药物。

本发明进一步的目的在于提供本发明苯丙酮衍生物的制备方法。

本发明涉及通式 [I] 的苯丙酮衍生物或其药物学上可接受的盐：



其中，X是氧原子、硫原子或亚甲基；OY是被保护的或未被保护的羟基；Z是β-D-吡喃葡萄糖基 (glucopyranosyl group) 或4-O-(α-D-吡喃葡萄糖基)-β-D吡喃葡萄糖基，其中，这些基团中的一个

或多个羟基被任意酰化；虚线表示双键的存在或不存在。

在化合物[I]中，当OY是被保护的羟基时，保护基可以是能够作为酚羟基的保护基的任意一种，例如，低级烷氧-低级烷基，如甲氧甲基；酰基，如低级链烷酰基；低级烷氧-低级链烷酰基，低级烷氧羰基，苯甲酰基；苄基等。

在化合物[I]中，优选在苯丙酮部分3位上的碳原子与苯并呋喃、茚、苯并噻吩环或这些基团的二水合物（这些基团以下称为“苯并呋喃环，等”）的5位或6位特别是5位碳原子之间将苯丙酮部分与“苯并呋喃环等”连接在一起。

在化合物[I]中，当Z是 β -D-吡喃葡萄糖基或4-O-(α -D-吡喃葡萄糖基)- β -D-吡喃葡萄糖基，且其中这些基团的一个或多个羟基被酰化时，其酰化基团是，例如， C_{2-20} 的链烷酰基，低级烷氧-低级链烷酰基，低级烷氧羰基，苯甲酰基或氨基酸残基，该氨基酸残基是将羟基从对应的氨基酸的羧基上去除而获得的（其中，所述残基中的氨基和/或羧基可被常规的保护基所保护）。所述的氨基酸残基包括从天然氨基酸的羧基上去除了羟基而获得的基团，这些天然氨基酸为，例如，谷氨酸，谷氨酰胺，丝氨酸，肌氨酸，脯氨酸，苯丙氨酸，亮氨酸，异亮氨酸，甘氨酸，色氨酸，半胱氨酸，组氨酸，酪氨酸，或缬氨酸，或其对映体，或其外消旋化合物。

本发明苯丙酮衍生物[I]合适的实例是通式[I]的化合物，其中Z是 β -D-吡喃葡萄糖基或4-O-(α -D-吡喃葡萄糖基)- β -D-吡喃葡萄糖基，其中，这些基团中的一个或多个羟基被选自 C_{2-20} 的链烷酰基，低级烷氧-低级链烷酰基，低级烷氧羰基和苯甲酰其中的一种基团酰化。

本发明优选的化合物是具有通式[I]的化合物，其中OY是低级链烷酰氧基或羟基，Z是 β -D-吡喃葡萄糖基，其中2-和3-羟基或6-羟基被选自 C_{2-20} 链烷酰基，低级烷氧-低级链烷酰基，低级烷氧羰基和苯甲酰基中的一种基团酰化，虚线表示双键存在，在这些化合物中，特别优选那些X是氧原子或硫原子，OY是羟

基的化合物。

本发明的药理学上优选的化合物是通式[I]的化合物，其中X是氧原子或硫原子，OY是羟基，Z是 β -D-吡喃葡萄糖基或4-O-(α -D-吡喃葡萄糖基)- β -D-吡喃葡萄糖基。

本发明的其他药理学上优选的化合物是通式[I]的化合物，其中X是氧原子，OY是低级链烷酰氧基或羟基，Z是2,3-二-O-(低级链烷酰基)- β -D-吡喃葡萄糖基，2,3-二-O-(低级烷氧-低级链烷酰基)- β -D-吡喃葡萄糖基，6-O-(C₂₋₂₀-链烷酰基)- β -D-吡喃葡萄糖基，6-O-(低级烷氧-低级链烷酰基)- β -D-吡喃葡萄糖基或6-O-苯甲酰基- β -D-吡喃葡萄糖基。

本发明的药理学上特别优选的化合物是通式[I]的化合物，其中，X是氧原子，OY是低级链烷酰氧基或羟基，Z是2,3-二-O-(低级链烷酰基)- β -D-吡喃葡萄糖基，特别优选的是2'-[2,3-二-O-(低级链烷酰基)- β -D-吡喃葡萄糖氧(glucopyranosyloxy)-6'-羟基-3-(5-苯并[b]呋喃基)苯丙酮和2'-[2,3-二-O-(低级链烷酰基)- β -D-吡喃葡萄糖氧基]-6'-(低级链烷酰氧基)-3-(5-苯并[b]呋喃基)苯丙酮。

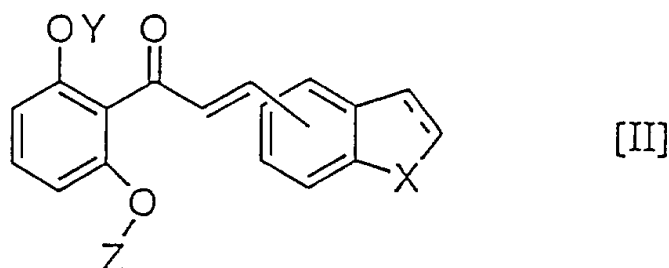
本发明的苯丙酮衍生物[I]可以单体或药理学上可接受的盐的形式用于临床。该药理学上可接受的盐可以是碱金属盐，等。

本发明的化合物[I]或其药理学上可接受的盐既可以口服也可以非肠道形式给药，或者，以与药理学上可接受的、适合口服或非肠道给药的载体或稀释剂的混合物的药物制剂形式口服或非肠道给药。所说的药理学上可接受的载体或稀释剂可以是，例如，粘合剂（如，糖浆，阿拉伯树胶，明胶，山梨糖醇，西黄蓍胶，聚乙烯吡咯酮，等），赋形剂（如，乳糖，蔗糖，玉米淀粉，磷酸钾，山梨糖醇，苷氨酸，等），润滑剂（如，硬脂酸镁，滑石，聚乙二醇，硅石，等），崩解剂（如，马铃薯淀粉，等），湿润剂（如，十二烷基硫酸钠，等），等等。当以口服形式给药时，这些药物制剂可以是固体制剂的形式，

如，片剂，胶囊剂，粉剂，颗粒剂等，或以液体制剂的形式，如，溶液，悬浮液，乳剂等。当以非肠道形式给药时，这些药物制剂可以是用水稀释的注射剂或静脉滴注制，等渗氯化钠溶液，葡萄糖水溶液等。

本发明化合物[I]的用量随年龄、体重、患者病情，或要治愈的病情程度的不同而不同，但在口服时一般在0.1至100mg/kg/天的范围内，优选在1至40mg/kg/天的范围内。在非肠给药的情况下，本发明化合物[I]的用量在0.01至50mg/kg/天的范围内，优选在0.1至10mg/kg/天的范围内。

本发明所需的化合物[I]或其药物学上可接受的盐可以通过将如通式[II]的苯丙烯酮(acrylophenone)化合物还原制备，如果需要，再将其产物转化成为其药物学上可接受的盐，



其中，X, OY, Z和虚线同上述定义。

该还原反应可通过常规的方法进行，例如，通过与金属氢化物发生还原反应，催化还原等。例如，通过采用金属氢化物，使与金属氢化物的还原反应在溶剂中进行，以及通过采用催化剂，在大气压的氢气氛下、在溶剂中进行催化还原反应。

在该催化还原反应中，催化剂可以是任何常规的催化剂，但优选钨-碳，铂-碳，氧化铂，等等。

在与金属氢化物的还原反应中，金属氢化物可以是能够还原一个双键的任一种金属氢化物，但优选的是不还原酮的金属氢化物，例如，氢化钠碲(sodium tellurium hydride, NaTeH)，它是根据Synthesis, p. 545(1978)中公开的方法制备的。对

1摩尔当量的化合物[II]而言, 氯化钠碲通常使用1至3摩尔当量的用量, 优选1至1.5摩尔当量的用量。

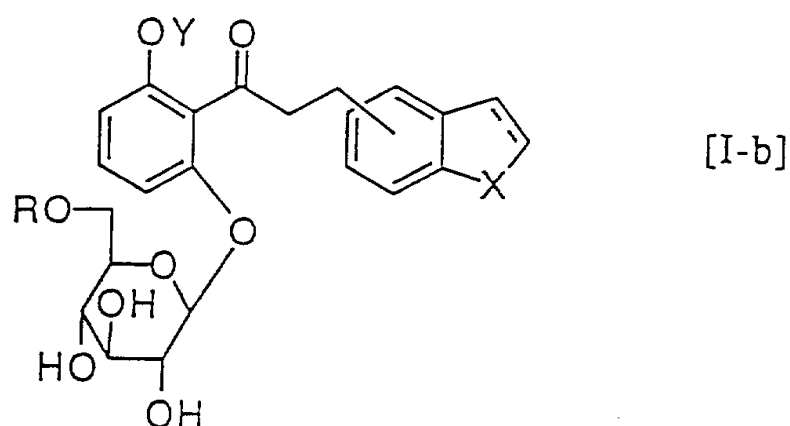
溶剂可以是不影响反应的任何一种溶剂, 例如有机溶剂(如, 甲醇, 乙醇, 四氢呋喃, 乙酸乙酯, 乙酸等), 或这些有机溶剂与水的混合物。

反应可在冷却至加热的温度范围内进行, 特别是在10℃至30℃的温度范围内进行。

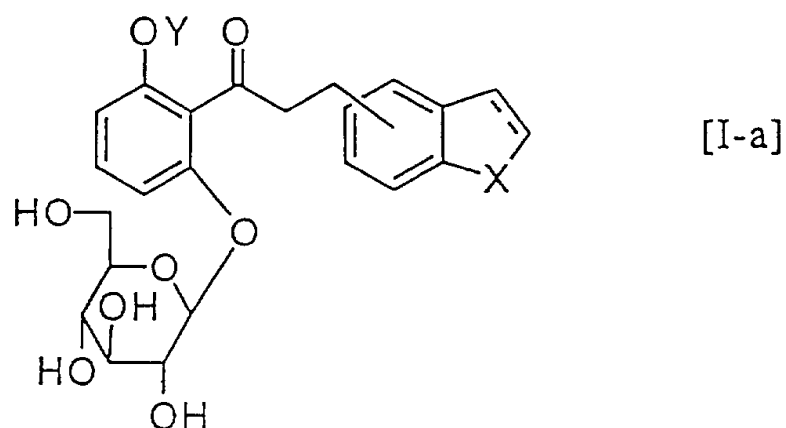
当起始化合物[II]的虚线表示双键存在时, 所述的双键也可能通过还原反应而被还原, 本发明也包括因此而获得的化合物。

此外, 由此获得的本发明的化合物可转化成为以下的本发明的其他化合物。

在本发明的化合物[I]中, Z为 β -D-吡喃葡萄糖基且其中的6-羟基并酰化了的通式[I]的化合物, 即通式[I-b]的化合物

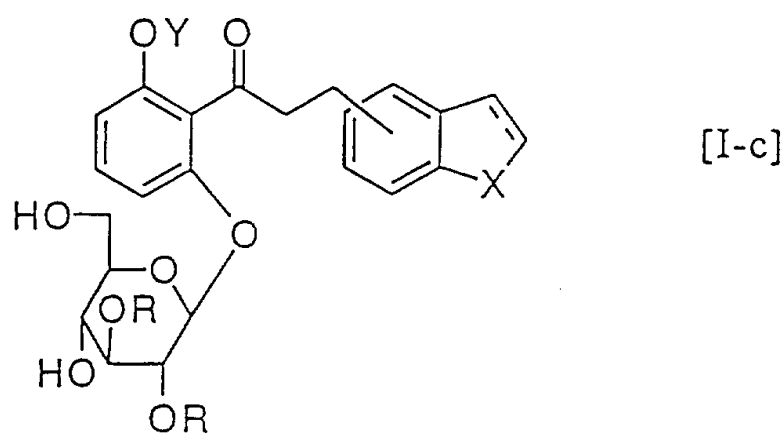


其中, R为酰基, 其他符号具有同上述相同的定义, 可以通过使Z为 β -D-吡喃葡萄糖基, 即通式为[I-a]的化合物



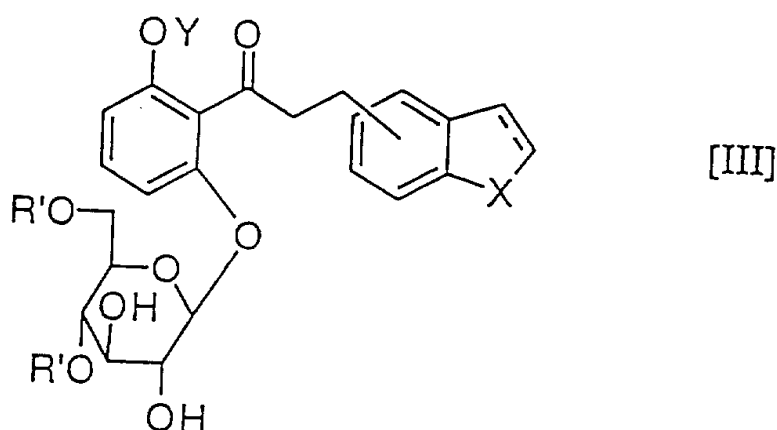
酰化制备, 其中每个符号都与上述具有相同的定义。

在本发明的化合物 [I] 中, Z 为 β -D-吡喃葡萄糖基且其中 2-和 3-羟基被酰化的化合物, 即通式为 [I-c] 的化合物



其中, 每个符号都与上述具有相同的定义,

可以通过保护化合物 [I-a] 的 β -D-吡喃葡萄糖基的 4-和 6-羟基给出通式 [III] 的化合物



其中, R' 是保护基, 其他符号与上述具有相同的定义, 酰化化合物 [III] 的 β -D-吡喃葡萄糖基的 2-和 3-羟基, 再除去保护基来制备。

在化合物 [III] 中, 保护基可以是任意的常规保护基团, 但优选这两个保护基组合在一起形成亚苄基或亚烷基, 例如, 异亚丙基。

起始化合物 [I-a] 或化合物 [III] 的酰化反应可通过将对应于所需酰基的有机酸 (例如, C_{1-19} 烷基羧酸, 低级烷氧-低级烷基羧酸, 低级烷氧羧酸, 苯甲酸, 等), 或其盐, 或其反应衍生物 (后面称之为酰化剂) 与起始化合物反应来进行。

在合适的溶剂中, 对应于所需酰基的有机酸, 或其盐, 与起始化合物的反应在存在或不存在缩合剂的情况下进行, 在合适的溶剂中或没有溶剂的情况下, 对应于所需酰基的有机酸的反应衍生物与起始化合物的反应在存在或不存在酸接受体的情况下进行。

有机酸的盐可以是, 例如, 碱金属盐或碱土金属盐, 例如, 钠盐, 钾盐, 钙盐, 等。当有机酸的盐用于缩合反应时, 优选在其后将它转化成为游离酸。

有机酸的反应衍生物包括, 例如, 对应于有机酸的酰基卤

，酸酐或活性酯。

缩合剂可以是任何常规的缩合剂，例如，二环己基碳二亚胺，氯基磷酸二乙酯，羰二咪唑，N,N-双(2-氧-3-噁唑烷基)膦酸氯[N,N-bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride]等。

酸接受剂可以是任意的常规酸接受剂，例如，无机碱，如碱金属的氢氧化物（如，氢氧化钠，氢氧化钾）；碱金属的碳酸盐（如，碳酸钠，碳酸钾）；碱金属的碳酸氢碱（如，碳酸氢钠，碳酸氢钾）；碱金属的氢化物（如，氢化钠，氢化钾），或有机碱，例如三低级烷基胺（如，三乙胺，二异丙基乙基胺）；吡啶；二甲氨基吡啶；苯胺；二甲苯胺，等。

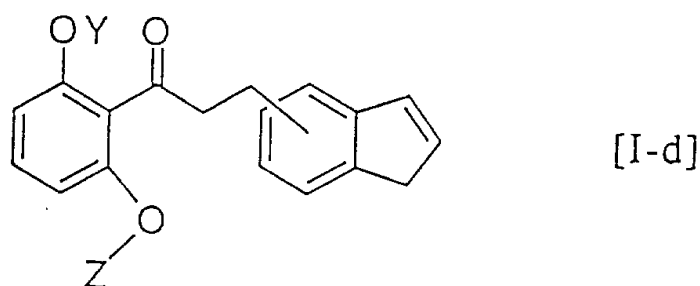
溶剂可以是任意的不影响反应的常规溶剂，例如，二氯甲烷，二甲基甲酰胺，四氢呋喃，乙腈，吡啶等。

本发明在冷却至加热的温度范围内进行，优选在-10℃至100℃的温度下，更优选在0℃至50℃的温度范围内进行。

在酰化反应中，当起始化合物的OY是游离羟基时，所述的羟基可能偶尔被酰化，本发明也包括由此获得的化合物。

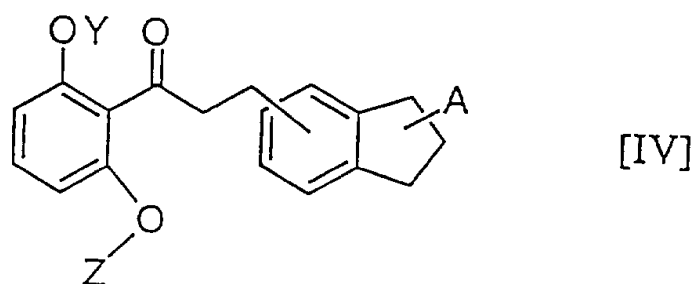
本发明的化合物[I-a]也是Z为β-D-吡喃葡萄糖基或4-O-(α-D-吡喃葡萄糖基)-β-D-吡喃葡萄糖基，且其中这些基团的一个或多个羟基被酰化的本发明苯丙酮衍生物[I]的合成中间体。

此外，在本发明化合物[I]中，通式[I]的化合物，其中X是亚甲基，虚线表示双键存在，即通式[I-d]的茚型化合物



其中各个符号与上述具有相同的定义，可通过从通式[IV]的二

氢苄上去除氢原子或离去基团A来制备,



其中,A是离去基团,且其他符号与上述具有相同的定义,该化合物可通过预先在X为亚甲基、虚线表示双键存在的通式[I]的化合物上引入离去基团A来制备。

所述的去除是在溶剂中或无溶剂下,在存在或不存在碱的情况下进行的。

离去基团A可以是任意的常规的离去基团,优选为卤原子,如氯,溴等,甲磺酰氧基, p-甲苯磺酰氧基,等。

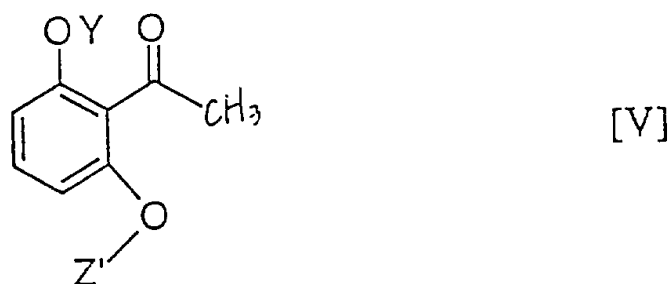
所述的碱包括,例如,有机碱,如三低级烷基胺(如,三乙胺,二异丙基乙基胺,等);吡啶;二甲氧吡啶;苯胺;二甲苯胺;等。

溶剂可以是不影响反应的任意常规溶剂,例如,二氯甲烷,二甲基甲酰胺,四氢呋喃,吡啶等。

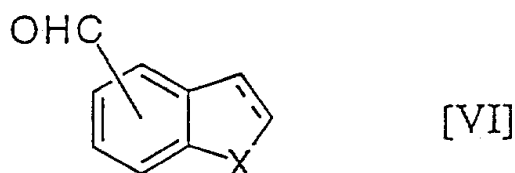
反应在冷却至加热的温度范围内进行,优选是在加热,更优选在100℃至150℃的温度范围内进行。

通过上述的去除,可能得到5-苄型化合物和6-苄型化合物的混合物,本发明还包括这种混合物。当获得了5-苄型化合物和6-苄型化合物的混合物时,如有必要,可通过色谱等手段使这两种苄型化合物中的每种分离出来。

起始化合物[II]可通过缩合通式[V]的乙酰苯



其中Z' 是β-D-吡喃葡萄糖基或4-O-(α-D-吡喃葡萄糖基)-β-D-吡喃葡萄糖基, 其中这些基团的羟基被任意保护, 且OY与上述具有相同的定义,
与通式[VI]的醛衍生物缩合,



其中, 各种符号具有与上述相同的定义,
如有必要, 去除产物的保护基, 如有必要, 再进一步酰化该产物。

当起始化合物[V]的Z' 是具有被保护羟基的β-D-吡喃葡萄糖基或具有被保护羟基的4-O-(α-D-吡喃葡萄糖基)-β-D-吡喃葡萄糖基时, 保护基可为任意的常规保护基, 例如, 低级链烷酰基, 且所述的保护基可通过常规的方法, 如水解, 去除。

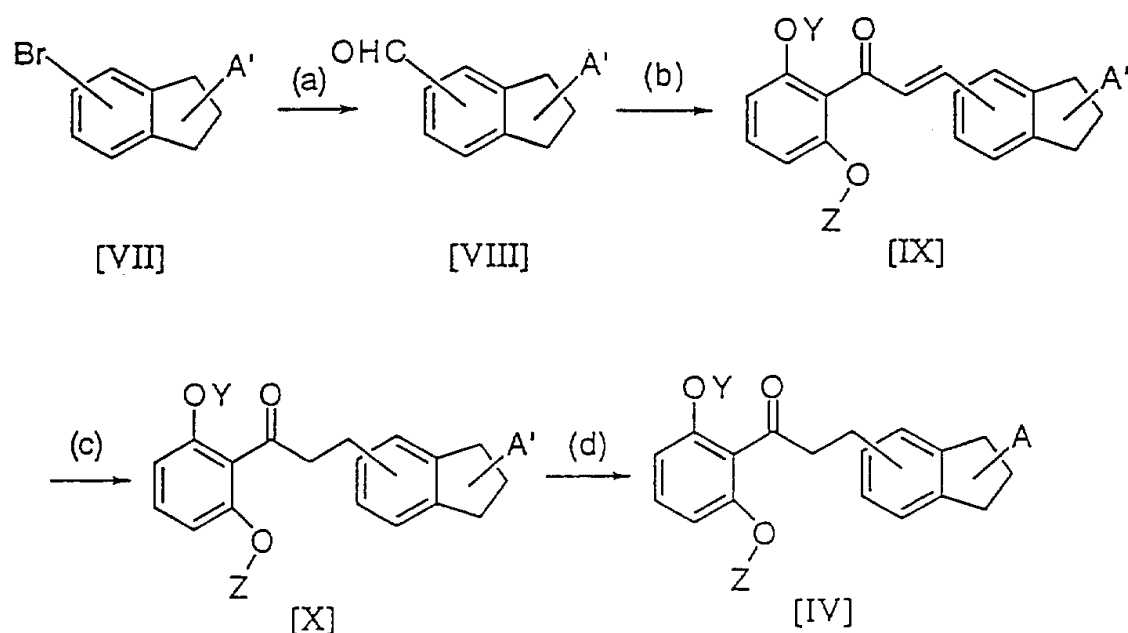
所述乙酰苯化合物[V]和所述醛衍生物[VI]的缩合反应可通过常规的方法进行例如, 在溶剂(如, 有机溶剂: 甲醇, 乙醇, 或这些有机溶剂与水的混合物)中, 在存在碱(如, 碱金属的氢氧化物, 等)的条件下, 在冷却至加热的温度范围内, 优选在10℃至30℃的温度范围内进行。

在制备起始化合物[II]中, 当酰化反应是必要的时, 该酰化反应可以通过与化合物[I-a]或化合物[III]的酰化反应相同的步骤来进行。酰化的程度, 即酰化所有的羟基或选择酰化葡萄糖

基上特定的羟基，可以通过控制羟基周围立体结构环境的不同和/或酰化剂的量来选择。

由此获得的化合物[II]可在纯化后用于后续反应，但也可不经纯化而使用。

化合物[IV]可通过下述反应流程的方法来制备：



其中，A' 是被保护的羟基，其他基团与上述具有相同的定义，即，通过如下步骤：

a) 通过常规方式由化合物[VII]和镁制备格利雅试剂，在合适的溶剂(如，四氢呋喃)中，将该试剂与二甲基甲酰胺反应得甲醛化合物[VIII]，其中，A'的保护基可以是任意常规的保护基，该保护基能通过常规的方法去除，如四氢吡喃基；

b) 缩合化合物[VII]与化合物[V]得化合物[IX]，该反应是通过与化合物[II]的制备相同的步骤进行的；

c) 通过与化合物[I]的制备相同的步骤将化合物[IX]还原成为化合物[X]；以及，

d) 去除保护基，将羟基转化成为离去基得化合物[IV]，其

中，将羟基转化成为离去基团的步骤是通过在合适的溶剂（如，吡啶）中、在存在或不存在碱的条件下，以常规的方法与卤化剂，甲磺酰氯，p-苯甲磺酰氯等反应而进行的。

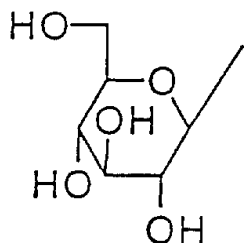
本发明的起始化合物[V]可i) 按Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Vol. 5, p. 1054 (1962) 中公开的方法，例如，将2', 6'-二羟基苯乙酮与2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖基溴在氢氧化钾水溶液中反应，如果必要，再保护酚羟基；或ii) 将2', 6'-二羟基苯乙酮与2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖基溴或2, 3, 6-三-O-乙酰基-4-O-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖基)- α -D-吡喃葡萄糖基溴在碳酸钙的甲苯溶液中加热，回流混合物，且如果必要，再保护酚羟基来制备。

在本发明的说明书和权利要求书中，所述的低级烷氧基是指具有1至6个碳原子的直链或支链烷氧基，优选具有1至4个碳原子，例如，甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，丁氧基，异丁氧基，叔丁氧基，等。

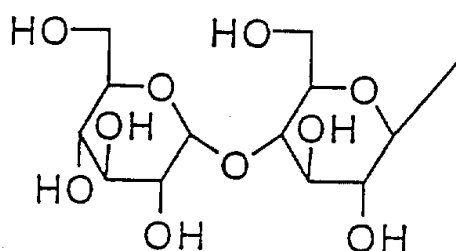
所述的C₂₋₂₀链烷酰基是指具有2至20个碳原子的直链或直链烷酰基，如，乙酰基，丙酰基，异丙酰基，丁酰基，2-甲基丙酰基，戊酰基，叔戊酰基，月桂酰基，肉豆蔻酰基，棕榈酰基，硬脂酰基，等。

在上述的链烷酰基中，低级链烷酰基是指具有2至7个碳原子，优选具有2至5个碳原子的直链或支链烷酰基。

所述的 β -D-吡喃葡萄糖基具有如下通式的结构：



所述的4-O- α -D-吡喃葡萄糖基)- β -D-吡喃葡萄糖基具有如下通式的结构:



效果

实验例:大鼠的尿糖升高活性

方法:

雄性SD-大鼠(每组3至5个,6周龄)以8小时间隔口服试验化合物溶液(用量;100mg/kg)。试验化合物溶液是以100mg/5ml的比例在试验化合物(下述实施例的化合物或根皮苷)中加入 Tween 80 (Nacalai Tesque, Ltd., Japan, 最终浓度:0.5%水溶液)制备的。对照组用0.5% Tween 80水溶液(5ml/kg)代替试验化合物。大鼠分别关在代谢产物笼中,并在该试验化合物给药之后收集24小时的尿。测量尿的体积之后,将尿离心去除杂质,用葡萄糖分析仪(Apec Co., Ltd.)测量尿糖浓度。测定基于尿体积(ml)的24小时尿糖分泌的总量,其尿糖浓度(mg/ml),大鼠体重,并表示成为mg/24小时/200g体重。结果列于表1中。

表 1

试验组 (实施例号)	尿糖量 *1) (mg/24 hr/200 g)
1	591 ± 105
3	140 ± 10
4	461 ± 29
5 *2)	326.7 ± 43.2
6	1281.9 ± 137.2
7	1198.8 ± 102.2
8	582.6 ± 18.0
9	719.9 ± 45.0
1 1	687.6 ± 47.7
1 3	727.7 ± 87.5
1 4	516.0 ± 9.4
1 5	235.8 ± 20.4
1 6	412.6 ± 33.1
1 7	331.3 ± 39.3
根皮苷	12.7 ± 6.9
对照	2.5 ± 1.3

* 1) 平均值 ± 标准差

* 2) 混合物作为试验化合物

上述结果清楚地表明，本发明的苯丙酮衍生物[I]显示出高于根皮苷约11至100倍的尿糖升高活性。

实施例

以下实施例和参考例用于更详细地说明本发明，但不构成对本发明的限制。

实施例1

向2'-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-6'-羟基苯乙酮(965mg)、苯并[b]呋喃-5-甲醛(benzo[b]furan-5-carbaldehyde)(350mg)和乙醇(10ml)的混合物中滴加50%氢氧化钾水溶液(2ml)，并将该混合物室温搅拌过夜。混合物蒸发除去溶剂，残留物中加水 and 异丙醚。搅拌该混合物，并收集水层。水层在冰冷却下用10%盐酸中和，再用乙酸乙酯萃取。所得的有机层用水洗涤、干燥，再蒸发除去溶剂，得到粗2'-β-D-吡喃葡萄糖氧基-6'-羟基-3-(5-苯并[b]呋喃基)苯乙酮。该产物加入在乙醇(15ml)中的氢化钠碲溶液中(该溶液是预先用碲(383mg)和氢硼化钠(270mg)制备的)，并将该混合物在室温下反应2.5小时。滤去不溶物，并在滤出液中加水 and 乙酸乙酯。搅拌混合物，收集有机层，用水洗涤，干燥，蒸发除去溶剂。残留物用硅胶柱色谱纯化，得到2'-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-6'-羟基-3-(5-苯并[b]呋喃基)-苯丙酮(480mg)。

NMR (DMSO-d₆) δ: 3.00 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.1-3.4 (6H, m), 3.47 (1H, m), 3.71 (1H, ddd, J=1.7, 5.1, 11.4 Hz), 4.56 (1H, t, J=5.7 Hz), 4.93 (1H, d, J=7.4 Hz), 5.03 (1H, d, J=5.2 Hz), 5.10 (1H, d, J=4.6 Hz), 5.25 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.55 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.68 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.87 (1H, dd, J=1.0, 3.2 Hz), 7.21 (1H, dd, J=1.8, 8.5 Hz), 7.24 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.46 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.53 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.92 (1H, d, J=2.2 Hz), 10.98 (1H, s)

FABMS (m/z): 467 [(M+Na)+]

实施例2

向2'-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-6'-羟基

基苯乙酮 (1500mg)、苯并 [b] 呋喃-5-甲醛 (545mg) 和乙醇 (15ml) 的混合物中滴加 50% 氢氧化钾水溶液 (15ml)，并将混合物室温搅拌过夜。在大气压下采用催化剂 10% 铂或活性碳 (303mg) 使该混合物催化加氢。滤去催化剂，滤出液减压浓缩。残留物中加入甲苯和水，搅拌混合物。过滤收集水相，在冰冷却下用 10% 盐酸酸化，用乙酸乙酯萃取。所得的有机层用水洗涤，干燥，蒸发除去溶剂。残留物用硅胶柱色谱纯化，得 2' - (β-D-吡喃葡萄糖氧基)-6'-羟基-3-(5-苯并 [b] 呋喃) 苯丙酮 (982mg)。产物的物理性质同实施例 1 的化合物。

实施例 3

以同实施例 1 相同的方式处理 2' - (2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-6'-羟基-苯乙酮 (1268mg) 和苯并-5-甲醛 (911mg)，得到粗 2' - (β-D-吡喃葡萄糖氧基)-6'-羟基-3-(5-苯并 [b] 呋喃) 苯乙酮。产物溶解于乙醇 (20ml) 和乙酸 (2ml) 的混合物中，并使该混合物在大气压下采用 10% 钨-碳 (0.5g) 催化加氢。滤去催化剂，滤出液减压浓缩。向残留物中加入乙酸乙酯和水，并搅拌该混合物。收集有机层，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，干燥，蒸发除去溶剂。残留物用氯仿-异丙醚纯化，所得的粉末用过滤收集。并干燥，获得 2' - (β-D-吡喃葡萄糖氧基)-6'-羟基-3-(2, 3-二氢-5-苯并 [b] 呋喃) 苯丙酮 (920mg)。

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.03 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.1-3.4 (6H, m), 3.47 (1H, m), 3.71 (1H, ddd, $J=1.5, 5.1, 11.7$ Hz), 4.56 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 4.93 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 5.03 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 5.10 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 5.26 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 6.55 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.26 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=1.5, 8.8$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=0.7, 5.5$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=0.7$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 11.01 (1H, s)

FABMS (m/z): 483 [(M+Na) $^+$]

实施例4

以与实施例1相同的方式处理相应的起始化合物，得到2'-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-6'-羟基-3-(5-苯并[b]噻吩基)苯丙酮。

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.03 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.1-3.4 (6H, m), 3.47 (1H, m), 3.71 (1H, ddd, $J=1.5, 5.1, 11.7$ Hz), 4.56 (1H, t, $J=5.7$ Hz), 4.93 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 5.03 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 5.10 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 5.26 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 6.55 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.26 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=1.5, 8.8$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=0.7, 5.5$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=0.7$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 11.01 (1H, s)

FABMS (m/z): 483 [(M+Na) $^+$]

实施例5

(1) 将6-溴二氢化茛-1-醇 (6-bromoindan-1-ol) (3.01g) 和二氢吡喃 (1.78g) 溶解于二氯甲烷 (50ml) 中，再向那里加入p-甲苯磺酸吡啶鎓 (178mg)，混合物室温下搅拌1.5小时。反应液用饱和碳酸氢钠洗涤，干燥，并蒸发除去溶剂。残留物用硅胶柱色谱 (溶剂：己烷/乙酸乙酯) 纯化，得6-溴-1-四氢吡喃氧二氢化茛 (6-bromo-1-tetrahydropyranyloxyindane) (4.10g)。

MS (m/z): 296, 298 (M^+)

(2) 将四氢呋喃 (3ml) 中的镁 (228mg) 和碘 (3mg) 的混合物在氩气氛下加热至60℃，搅拌下向其中滴加四氢呋喃 (5ml) 中的6-溴-1-四氢吡喃氧基二氢化茛。加毕，70℃下搅拌1小时。在冰冷却下，向其中滴加二甲基甲酰胺 (959mg) 的四氢呋喃溶液 (2ml)，并将该混合物在冰冷却下搅拌1小时。将反应液倾入冰-乙酸混合物中，用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤，干燥，并蒸发除去溶剂。残留物倾入硅胶柱色谱 (溶剂：己烷/乙酸乙酯) 纯化，得到1-四氢吡喃氧基二氢化茛-6-甲醛 (carbaldehyde) (1081mg)。

MS (m/z): 246 (M^+)

(3) 以与实施例1相同的方式处理2' - (2, 3, 4, 6 - 四 - O - 乙酰基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基 - 苯乙酮和1 - 四氢吡喃氧基二氢化茛 - 6 - 甲醛, 得到2' - (β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基 - 3 - (1 - 四氢吡喃氧基二氢化茛 - 6 - 基) 苯丙酮。

FABMS (m/z): 567 [(M+N_a)⁺]

(4) 将2' - (β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基 - 3 - (1 - 四氢吡喃氧基二氢化茛 - 6 - 基) 苯丙酮 (1160mg) 溶解在吡啶 (10ml) 中, 并向其中加入乙酸酐 (1.63g), 室温下搅拌过夜。蒸发该混合物除去吡啶, 残留物溶解于乙酸乙酯中, 用水洗涤, 干燥, 并蒸发除去溶剂, 得2' - (2, 3, 4, 6 - 四 - O - 乙酰基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 乙酰氧基 - 3 - (1 - 四氢吡喃氧基二氢化茛 - 6 - 基) 苯丙酮 (1438mg)。该产物溶解在乙酸 (20ml) 中, 四氢呋喃 (10ml) 和水 (5ml) 的混合物中, 搅拌该混合物。收集有机层, 用水洗涤, 干燥, 并蒸发除去溶剂。残留物用硅胶柱色谱 (溶剂: 氯仿/丙酮) 纯化, 得到2' - (2, 3, 4, 6 - 四 - O - 乙酰基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 乙酰氧基 - 3 - (1 - 羟基二氢化茛 - 6 - 基) 苯丙酮 (1071mg)。

FABMS (m/z): 693 [(M+N_a)⁺]

(5) 将2' - (2, 3, 4, 6 - 四 - O - 乙酰基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 乙酰氧基 - 3 - (1 - 羟基二氢化茛 - 6 - 基) 苯丙酮 (1054mg) 溶解于吡啶 (30ml) 中, 并向其中加入对甲苯磺酰氯 (150mg), 混合物75℃下搅拌过夜。向该混合物中加入对甲苯磺酰氯 (150mg), 并将该混合物回流2天。混合物蒸发除去吡啶, 残留物溶于乙酸乙酯中。混合物用水洗涤, 干燥, 蒸发除去溶剂。残留物用硅胶柱色谱 (溶剂: 氯仿/乙酸乙酯) 纯化, 得2' - (2, 3, 4, 6 - 四 - O - 乙酰基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基 - 3 - (茛 - 6 - 基) 苯丙酮和2' - (2, 3, 4, 6 - 四 - O - 乙酰基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基 - 3 - (茛 - 5 - 基) 苯丙酮 (1:1) (676mg)。

FABMS (m/z): 633 [(M+N_a)⁺]

(6) 将 2' - (2, 3, 4, 6 - 四 - O - 乙酰基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基 - 3 - (苄 - 6 - 基) 苯丙酮和 2' - (2, 3, 4, 6 - 四 - O - 乙酰基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基 - 3 - (苄 - 5 - 基) 苯丙酮的混合物 (660mg) 溶解于甲醇 (20ml) 中, 并向其中加入碳酸钾 (1g) 和水 (0.2ml), 混合物室温下搅拌 1 小时。反应液在冰冷却下用 10 % 盐酸中和, 并向其中加入乙酸乙酯。搅拌该混合物, 收集有机层。该有机层用水洗涤, 干燥, 蒸发除去溶剂。残留物用硅胶柱色谱 (溶剂: 氯仿 / 甲醇) 纯化, 得到 2' - (β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基 - 3 - (苄 - 6 - 基) 苯丙酮和 2' - (β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基 - 3 - (苄 - 5 - 基) 苯丙酮 (1:1) (441mg)。

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.94 (2Hx2, t, $J=7.5$ Hz), 3.1-3.4 (8Hx2, m), 3.46 (1Hx2, m), 3.70 (1Hx2, ddd, $J=1.9, 5.3, 11.7$ Hz), 4.55 (1Hx2, t, $J=5.4$ Hz), 4.93 (1Hx2, d, $J=7.2$ Hz), 5.02 (1Hx2, d, $J=5.2$ Hz), 5.09 (1Hx2, d, $J=4.7$ Hz), 5.22 (1Hx2, d, $J=5.1$ Hz), 6.53 (1H, dt, $J=5.5, 2.0$ Hz), 6.55 (1Hx2, d, $J=8.4$ Hz), 6.58 (1H, dt, $J=5.5, 2.0$ Hz), 6.68 (1Hx2, d, $J=8.1$ Hz), 6.88 (1Hx2, m), 7.07 (1H, dd, $J=1.5, 7.6$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J=1.5, 7.8$ Hz), 7.25 (1Hx2, t, $J=8.3$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.39 (1H, s), 11.02 (1Hx2, s)

FABMS (m/s): 465 [(M+Na)⁺]

实施例 6

(1) 向 2' - (β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基 - 3 - (5 - 苯并 [b] 呋喃) 苯丙酮 (4.4g) 和二氯甲烷 (80ml) 的混合物中加入苯甲醛二甲基乙缩醛 (benzaldehyde dimethyl acetal) (3.04g) 和对甲苯磺酸 (0.19g), 将该混合物在室温下搅拌 2 小时。蒸发该混合物除去溶剂, 残留物溶解于乙酸乙酯中。有机层用水洗涤, 干燥, 蒸发除去溶剂。残留物用硅胶柱色谱 (溶剂: 氯仿 / 甲醇) 纯化, 得到 2' - (4, 6 - O - 苯亚甲基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基 - 3 - (5 - 苯并 [b] 呋喃基) 苯丙酮 (5.84g)。

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.00 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.2-3.4 (6H, m), 3.5-3.6 (1H, m), 4.20 (1H, t, $J=5.1$ Hz), 5.17 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 5.47 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 5.58 (1H, s), 5.59 (1H, d, $J=5.8$ Hz), 6.57 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.72 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J=1.0, 2.2$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J=1.9, 8.5$ Hz), 7.25 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.35-7.55 (7H, m), 7.94 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 10.82 (1H, s)

FABMS (m/z): 555 [(M+Na) $^+$]

(2) 将 2' - (4, 6 - O - 苄亚甲基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基 - 3 - (5 - 苯并 [b] 呋喃) 苯丙酮 (5.78g) 溶解在吡啶 (50ml) 中, 并向其中加入乙酸酐 (6.65g), 混合物在室温下搅拌 4 小时。向反应液中加入乙酸乙酯, 再将该混合物倾入冰 - 10% 盐酸混合物中。搅拌该混合物, 收集有机层, 水洗, 干燥, 蒸发除去溶剂, 得粗 2' - (2, 3 - 二 - O - 乙酰基 - 4, 6 - O - 苄亚甲基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 乙酰氧基 - 3 - (5 - 苯并 [b] 呋喃) 乙基苯基甲酮 (7.24g)。该产物 (520mg) 溶于乙酸 (10ml), 并向其中加入水 (1.5ml) 和对甲苯磺酸 (45mg)。混合物在 50 $^{\circ}$ C 下搅拌 5 小时, 再向其中加入水和乙酸乙酯。搅拌该混合物, 收集有机层, 水洗, 干燥, 蒸发除去溶剂。残留物用硅胶柱色谱 (溶剂: 氯仿 / 甲醇) 纯化得到 2' - (2, 3 - 二 - O - 乙醇基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 乙酰氧基 - 3 - (5 - 苯并 [b] 呋喃) 苯丙酮 (360mg)。

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.88 (3H, s), 2.00 (6H, s), 2.9-3.1 (4H, m), 3.5-3.8 (4H, m), 4.75 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 4.90 (1H, dd, $J=8.0, 9.8$ Hz), 5.11 (1H, t, $J=9.2$ Hz), 5.50 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 5.59 (1H, d, $J=5.7$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.90 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=1.7, 8.5$ Hz), 7.44 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=2.2$ Hz)

FABMS (m/z): 593 [(M+Na) $^+$]

实施例7

(1) 将2' - (2, 3 - 二 - O - 乙酰基 - 4, 6 - O - 苯亚甲基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 乙酰氧基 - 3 - (5 - 苯并 [b] 呋喃) 苯丙酮 (7.20g) 溶于四氢呋喃 (40ml) 和甲醇 (40ml) 的混合物中, 向其中加入碳酸氢钠 (4.28g) 和水 (0.8ml), 并将混合物在50℃下搅拌6.5小时。滤去碳酸氢钠, 滤液减压浓缩。残留物溶于乙酸乙酯, 水洗该混合物, 干燥, 蒸发除去溶剂。残留物用硅胶柱色谱 (溶剂: 氯仿/甲醇) 纯化, 得到2' - (2, 3 - 二 - O - 乙酰基 - 4, 6 - O - 苯亚甲基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基 - 6' - 羟基 - 3 - (5 - 苯并 [b] 呋喃) 苯丙酮 (5.20g)。

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.98 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.90-3.05 (4H, m), 3.70-4.00 (3H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 5.05 (1H, dd, $J=7.9, 9.4$ Hz), 5.41 (1H, t, $J=9.4$ Hz), 5.58 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 5.63 (1H, s), 6.60 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J=1.8, 8.6$ Hz), 7.21 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.38 (5H, s), 7.45-7.55 (2H, m), 7.94 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 10.28 (1H, s)

FABMS (m/z): 639 [(M+Na) $^+$]

(2) 将2' - (2, 3 - 二 - O - 乙酰基 - 4, 6 - O - 苯亚甲基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基 - 3 - (5 - 苯并 [b] 呋喃) 苯丙酮 (1.21g) 溶于乙酸 (15ml) 中, 向其中加入水 (0.5ml) 和对甲苯磺酸 (43mg), 混合物在室温下搅拌4.5小时。向反应液中加入水和乙酸乙酯, 搅拌该混合物。收集有机层, 水洗, 干燥, 蒸发除去溶剂。残留物用硅胶柱色谱 (溶剂: 氯仿/甲醇) 纯化, 得2' - (2, 3 - 二 - O - 乙酰基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基 - 3 - (5 - 苯并 [b] 呋喃) 苯丙酮 (915mg)。

M.p. 127-129°C

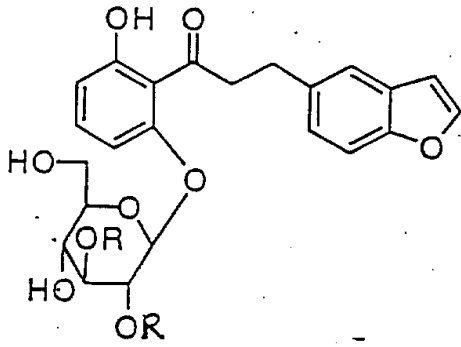
NMR (DMSO- d_6) δ : 1.92 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.85-3.05 (4H, m), 3.45-3.75 (4H, m), 4.75 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 4.87 (1H, dd, $J=8.0, 9.8$ Hz), 5.09 (1H, t, $J=9.7$ Hz), 5.36 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 5.55 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.57 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.68 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.19 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 10.28 (1H, s)

FABMS (m/z): 551 [(M+Na) $^+$]

实施例 8 - 10

用以与实施例 7 相同的方式处理相应的起始化合物，得到列于表 2 的化合物。

表 2

实施 例号		
	R	物性
8	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CO}$	M.p. 89-93°C FABMS (m/z): 639 [(M+Na)+] NMR (DMSO-d_6) δ: 1.06 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.12 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.9-3.1 (4H, m), 3.4-3.6 (7H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.95 (2H, dd, J=13.8, 16.8 Hz), 4.10 (2H, dd, J=9.8, 16.8 Hz), 4.74 (1H, t, J=5.9 Hz), 4.93 (1H, dd, J=8.0, 9.7 Hz), 5.18 (1H, t, J=9.5 Hz), 5.43 (1H, d, J=8.0 Hz), 5.62 (1H, d, J=5.5 Hz), 6.58 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.69 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.87 (1H, dd, J=1.0, 2.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.5, 8.3 Hz), 7.19 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.49 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.2 Hz), 10.28 (1H, s)
9	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CO}$	M.p. 114-116°C FABMS (m/z): 611 [(M+Na)+] NMR (DMSO-d_6) δ: 2.9-3.1 (4H, m), 3.26 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.5-3.8 (4H, m), 3.93 (2H, dd, J=12.9, 16.8 Hz), 4.07 (2H, dd, J=8.5, 16.7 Hz), 4.74 (1H, t, J=5.9 Hz), 4.94 (1H, dd, J=7.9, 9.8 Hz), 5.19 (1H, t, J=9.2 Hz), 5.44 (1H, d, J=7.9 Hz), 5.64 (1H, d, J=5.5 Hz), 6.58 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.69 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.88 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 7.19 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.49 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=2.2 Hz), 10.28 (1H, s)
10	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO}$	FABMS (m/z): 611 [(M+Na)+] NMR (DMSO-d_6) δ: 1.17 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.20 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.9-3.1 (4H, m), 3.5-3.8 (4H, m), 4.0-4.2 (4H, m), 4.70 (1H, dd, J=7.9, 9.8 Hz), 4.74 (1H, t, J=5.9 Hz), 4.95 (1H, t, J=9.6 Hz), 5.44 (1H, d, J=8.0 Hz), 5.71 (1H, d, J=5.9 Hz), 6.58 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.66 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.88 (1H, dd, J=1.0, 2.2 Hz), 7.17 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.19 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.48 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.49 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=2.2 Hz), 10.26 (1H, s)

实施例11

向2' - (β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基 - 3 - (5 - 苯并[b]呋喃基) 苯丙酮 (889mg) 和乙氧基乙酸 (250mg) 的吡啶 (25ml) 溶液中在冰冷却下加入N, N - 双 (2 - 氧 - 3 - 恶唑烷基) (phosphinic chloride) 膦酸氯 (1527mg), 室温下搅拌混合物19小时。向反应液中加入磷酸氢钠饱和水溶液和氯仿, 搅拌混合物。收集有机层, 水洗, 干燥, 蒸发除去溶剂。残留物溶于甲醇 (10ml) 和四氢呋喃 (10ml) 的混合液中, 向其中加入三乙胺 (202mg)。在50℃下搅拌该混合物40分钟, 蒸发除去溶剂。残留物溶于乙酸乙酯, 混合物水洗, 干燥, 蒸去溶剂。残留物用硅胶柱色谱 (溶剂: 氯仿/甲醇) 纯化, 得2' - (6 - O - 乙氧基乙酰基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基 - 3 - (5 - 苯并[b]呋喃) 苯丙酮 (377mg)。

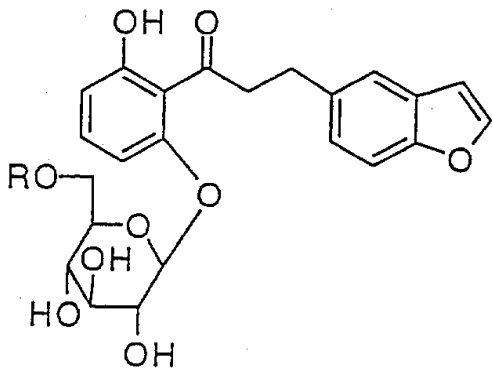
NMR (DMSO- d_6) δ : 1.06 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.99 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.1-3.3 (5H, m), 3.41 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.6-3.7 (1H, m), 3.96 (1H, d, $J=16.6$ Hz), 4.03 (1H, d, $J=16.6$ Hz), 4.1-4.2 (1H, m), 4.36 (1H, dd, $J=1.8, 11.7$ Hz), 4.98 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 5.22 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 5.31 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 5.34 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 6.56 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.64 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J=1.0, 2.2$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J=1.8, 8.1$ Hz), 7.23 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 10.87 (1H, s)

FABMS (m/z): 553 [(M+Na) $^+$]

实施例12 - 15

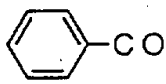
以与实施例 11相同的方式处理相应起始化合物得列于表3的化合物。

表 3

实施例号		
	R	物性
12	CH ₃ OCH ₂ CO	FABMS (m/z): 539 [(M+Na)⁺] NMR (DMSO-d₆) δ : 2.99 (2H, t, J=7.1 Hz), 3.24 (3H, s), 3.15-3.40 (5H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.94 (1H, d, J=16.6 Hz), 4.00 (1H, d, J=16.6 Hz), 4.16 (1H, dd, J=6.8, 11.9 Hz), 4.37 (1H, dd, J=1.8, 11.8 Hz), 4.98 (1H, d, J=7.4 Hz), 5.23 (1H, d, J=4.8 Hz), 5.33 (1H, d, J=4.8 Hz), 5.36 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.56 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.64 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.88 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.20 (1H, dd, J=1.8, 8.2 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.46 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.51 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.2 Hz), 10.86 (1H, s)
13	CH ₃ CO	FABMS (m/z): 509 [(M+Na)⁺] NMR (DMSO-d₆) δ : 1.95 (3H, s), 2.99 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.2-3.4 (5H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 4.07 (1H, dd, J=6.6, 11.8 Hz), 4.28 (1H, dd, J=2.0, 11.9 Hz), 4.97 (1H, d, J=7.5 Hz), 5.20 (1H, d, J=4.6 Hz), 5.29 (1H, d, J=5.5 Hz), 5.34 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.56 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.65 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.87 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.20 (1H, dd, J=1.8, 8.3 Hz), 7.24 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.46 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.51 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.2 Hz), 10.86 (1H, s)

(接下表)

(接上表)

14		FABMS (m/z): 571 [(M+Na) ⁺] NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.37 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.20-3.40 (5H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 4.28 (1H, dd, J=7.5, 11.8 Hz), 4.60 (1H, dd, J=1.8, 10.7 Hz), 5.02 (1H, d, J=7.4 Hz), 5.28 (1H, d, J=4.0 Hz), 5.40 (1H, d, J=5.2 Hz), 5.42 (1H, d, J=5.3 Hz), 6.53 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.68 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.86 (1H, dd, J=1.0, 2.2 Hz), 7.06 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.17 (1H, dd, J=1.8, 8.5 Hz), 7.44 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.52 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.67 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.95 (2H, d, J=7.0 Hz), 10.28 (1H, s)
15	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ CO	FABMS (m/z): 705 [(M+Na) ⁺] NMR (DMSO-d ₆) δ : 0.85 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.10-1.30 (24H, m), 1.40-1.50 (2H, m), 2.20 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.99 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.25-3.35 (5H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 4.06 (1H, dd, J=6.8, 11.9 Hz), 4.31 (1H, dd, J=1.6, 11.8 Hz), 4.97 (1H, d, J=7.4 Hz), 5.24 (1H, d, J=4.8 Hz), 5.31 (1H, d, J=5.5 Hz), 5.37 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.56 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.64 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.87 (1H, dd, J=1.0, 2.2 Hz), 7.20 (1H, dd, J=1.8, 8.5 Hz), 7.22 (1H, t, J=8.4 Hz), 7.45 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.51 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.93 (1H, d, J=2.2 Hz), 10.92 (1H, s)

实施例16

以与实施例1或2相同的方式处理2'-[2, 3, 6-三-O-乙酰基-4-O-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基-α-D-吡喃葡萄糖基)-β-D-吡喃葡萄糖氧基]-6'-羟基苯乙酮(1541mg)和苯并[b]呋喃-5-甲醛(350mg), 得到2'-[4-O-(α-D-吡喃葡萄糖基)-β-D-吡喃葡萄糖氧基]-6-羟基-3-(5-苯并[b]呋喃)苯丙酮(415mg)。

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.00 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.0-3.8 (14H, m), 4.4-4.6 (2H, broad), 4.90 (2H, broad), 4.99 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 5.06 (1H, d, $J=3.7$ Hz), 5.38 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 5.47 (1H, broad), 5.60 (1H, broad), 6.56 (1H, dd, $J=0.7, 8.4$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J=1.0, 2.2$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J=1.8, 8.5$ Hz), 7.24 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.46 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 10.95 (1H, s)

FABMS (m/z): 629 $[(M+Na)^+]$

实施例17

以与实施例1相同的方式处理2' - [2, 3, 6 - 三 - 0 - 乙酰基 - 4 - 0 - (2, 3, 4, 6 - 四 - 0 - 乙酰基 - α - D - 吡喃葡萄糖基) - β - D - 吡喃葡萄糖氧基] - 6' - 羟基苯乙酮 (1541mg) 和苯并 [b] 噻吩 - 5 - 甲醛 (389mg), 得到2' - [4 - 0 - (α - D - 吡喃葡萄糖基) - β - D - 吡喃葡萄糖氧基] - 6' - 羟基 - 3 - (5 - 苯并 [b] 噻吩基) 苯丙酮 (645mg)。

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.03 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.0-3.8 (14H, m), 4.51 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 4.57 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 4.88 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 4.91 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 5.00 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 5.06 (1H, d, $J=3.8$ Hz), 5.40 (1H, d, $J=5.7$ Hz), 5.47 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 5.61 (1H, d, $J=3.3$ Hz), 6.56 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 6.69 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.25 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=1.6, 8.7$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=5.5$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 10.97 (1H, s)

FABMS (m/z): 645 $[(M+Na)^+]$

实施例18

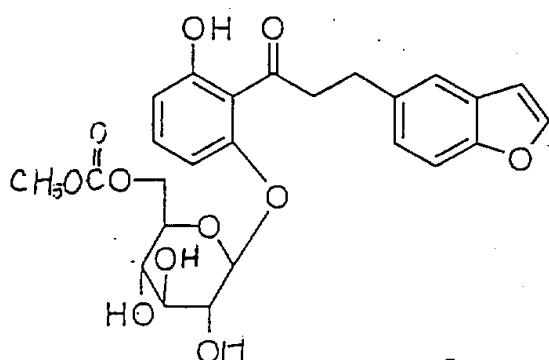
将2' - (2, 3, 4, 6 - 四 - 0 - 乙酰基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基苯乙酮 (5g) 和苯并 [b] 噻吩 - 5 - 甲醛 (1.81g) (i) 按以与实施例1相同的方式处理, 得粗品2' - (β - D - 吡喃葡

糖氧基)-6'-羟基-3-(5-苯并[b]呋喃基)苯丙烯酮(acrylophenone), 该化合物粗品被溶解于乙醇(50ml)和10%氢氧化钾水溶液(10ml)的混合物中。所得的混合物通过采用作用催化剂的氧化铂(120mg)在大气压力下进行催化加氢反应。滤去催化剂, 滤出液压冰冷却下用10%盐酸中和, 并减压浓缩。向残留物中加乙酸乙酯, 搅拌混合物, 收集有机层, (ii)按以实施例1相同的方式处理, 得粗品2'-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-6'-羟基-3-(5-苯并[b]呋喃基)苯丙烯酮, 该化合物粗品被溶于乙醇(50ml)和10%氢氧化钾水溶液(10ml)的混合物中。将4-N,N-二甲基氨基吡啶(2.5g)加入该溶液中, 并将所得的混合物通过采用作为催化剂的钨-碳(1.1g)在大气压力下进行催化加氢反应。滤去催化剂, 滤出液压冰冷却下用10%盐酸中和, 减压浓缩。残留物中加入乙酸乙酯, 搅拌混合物, 收集有机层; 或(iii)按以实施例2相同的方式处理收集有机层。

由此获得的有机层经水洗, 干燥, 蒸去溶剂。残留物用硅胶柱色谱纯化, 得2'-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-6'-羟基-3-(5-苯并[b]呋喃基)苯丙酮(3.4g)。产物的物性同实施例1化合物的物性相同。

实施例19

用与实施例11相同的方式处理相应的起始化合物, 得到2'-(6-O-甲氧基羰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-6'-羟基-3-(5-苯并[b]呋喃基)苯丙酮。



NMR(DMSO- d_6) δ : 2.99(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.1-3.4(5H, m), 3.63(1H, m), 3.64(3H, s), 4.15(1H, dd, $J=6.4, 11.6\text{Hz}$), 4.36(1H, dd, $J=2.0, 11.6\text{Hz}$), 4.98(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 5.21(1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 5.34(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 5.35(1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 6.56(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.64(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.87(1H, dd, $J=1.0, 2.2\text{Hz}$), 7.20(1H, dd, $J=1.8, 8.5\text{Hz}$), 7.22(1H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 7.46(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.51(1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.92(1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 10.88(1H, s)
FABMS(m/z): 525[($M+Na$) $^+$]

参考例1

回流2', 6'-二羟基苯乙酮(1.065g), 碳酸镉(4.83g)和甲苯(100ml)的混合物, 同时用迪安-斯达克汽水阀(Dien-Srark trap)除去溶剂。当除去30ml溶剂以后, 向该反应混合物中加入2, 3, 6-三-O-乙酰基-4-O-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖基)- β -D-吡喃葡萄糖基溴化物(11.42g), 混合物回流17小时。冷却后, 滤去不溶物, 浓缩滤出液。残留物用硅胶色谱纯化, 得2'-O-[2, 3, 6-三-O-乙酰基-4-O-(2, 3, 4, 6-四-O-乙酰基- α -D-吡喃葡萄糖基)- β -D-吡喃葡萄糖基]-6'-羟基苯乙酮(4.30g)。

IR (nujol) cm^{-1} : 1750, 1630

NMR (CDCl_3) δ : 2.01 (3H, s), 2.03 (6H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.8-4.35 (6H, m), 4.46 (1H, dd, $J=2.9, 12.2$ Hz), 4.87 (1H, dd, $J=4.2, 10.5$ Hz), 5.06 (1H, t, $J=9.8$ Hz), 5.21 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 5.32 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 5.35-5.47 (3H, m), 6.49 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.71 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.36 (1H, t, $J=8.3$ Hz), 12.96 (1H, s)

FABMS (m/z): 793 $[(M+Na)^+]$

本发明的效果

本发明所要求的苯丙酮衍生物 [I] 及其药物学上可接受的盐基于它对肾的葡萄糖重吸收的抑制活性而具有优异的降血糖活性，通过它，这些化合物可用于治疗和预防糖尿病。例如，当用于大鼠口服给药时，本发明化合物对尿糖的升高量高于根皮苷11至100倍。

另外，本发明所要求的苯丙酮衍生物 [I] 及其药物学上可接受的盐具有低毒性。例如，当2' - (β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基 - 3 - (5 - 苯并 [b] 呋喃基) 苯丙酮或2' (2, 3 - 二 - O - 乙酰基 - β - D - 吡喃葡萄糖氧基) - 6' - 羟基 - 3 - (5 - 苯并 [b] 呋喃) 苯丙酮按3000mg/kg用量一次给大鼠口服时，无大鼠死亡。由此之外，所要求的苯丙酮化合物 [I] 的糖苷配基，其水解产物，显示对被助长的扩散型葡萄糖运送体的及其微弱的抑制活性。

由此，本发明所要求的化合物可用于治疗高血糖，通过它中断了葡萄糖的自加重周期毒性，而使得苯丙酮衍生物 [I] 及其药物学上可接受的盐可用于预防和治疗糖尿病，如胰岛素依赖型糖尿病 (I - 型糖尿病)，非胰岛素依赖型糖尿病 (II - 型糖尿病)。