



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104395333 B

(45)授权公告日 2018.01.02

(21)申请号 201380034397.X
(22)申请日 2013.04.24
(65)同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 104395333 A
(43)申请公布日 2015.03.04
(30)优先权数据
 2012902119 2012.05.23 AU
 2013204005 2013.04.11 AU
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
 2014.12.26
(86)PCT国际申请的申请数据
 PCT/AU2013/000416 2013.04.24
(87)PCT国际申请的公布数据
 W02013/173862 EN 2013.11.28
(73)专利权人 肿瘤学研究国际有限公司
 地址 澳大利亚西澳大利亚州
(72)发明人 安德鲁·克莱夫·穆斯克罗夫-泰勒
 菲利普·安德鲁·马歇尔
 珍妮弗·玛丽·马松
 大卫·米拉尔·沃克
(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
 代理人 郑斌 彭鲲鹏

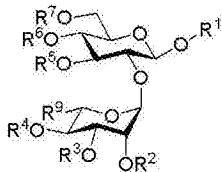
(51)Int.Cl.
 C07J 75/00(2006.01)
 C07J 71/00(2006.01)
 A61K 31/704(2006.01)
 A61K 31/7048(2006.01)
(56)对比文件
 CN 1293199 A,2001.05.02,全文.
 CN 101130568 A,2008.02.27,全文.
 CN 101635335 A,2011.01.05,全文.
 WO 2009126737 A2,2009.10.15,全文.
 Juan C. Hernandez 等.Synthesis of novel spirostanic saponins and their cytotoxic activity.《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2007,第16卷(第4期),第2063-2076页,尤其是第2065页图1中化合物4a的制备以及第2066页表1中化合物18的制备.
 任丽 等.一种天然三萜皂苷的化学合成和抗肿瘤活性研究.《中国药物化学杂志》.2011,第21卷(第4期),第280-285页.
 Haixing Wang 等.Synthesis and cytotoxicities of icogenin analogues with disaccharide residues.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2009,第19卷(第10期),第2796-2800页.
 审查员 蒋薇薇
 权利要求书4页 说明书49页

(54)发明名称
 改进的合成

(57)摘要
 本发明提供了一类甾体皂苷的改进的合成。此外,本发明提供了选择性区分单糖基化甾体皂苷的C2和C3羟基的方法——制备该类化合物的关键步骤。另外,本发明提供了一系列甾体皂苷衍生物及其制备方法。

CN 104395333 B

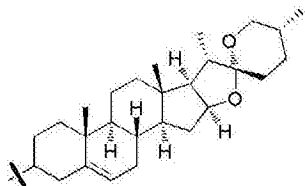
1. 一种用于制备式X化合物的方法



式 X

其中

R¹为下式基团：



R²、R³和R⁴各自独立地为氧保护基；

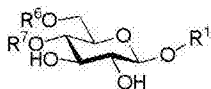
R⁵为酰基，其选自丙酰基、苯甲酰基、2-氯苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基和4-甲氧基苯甲酰基；

R⁶和R⁷为H；

R⁹选自H、CH₃和被氧保护基保护的氧；

所述方法包括：

(i) 在吡啶存在下使式A化合物与酰化剂在酰化反应中反应，所述酰化剂选自丙酰氯、苯甲酰氯、2-氯苯甲酰氯、4-氯苯甲酰氯、4-硝基苯甲酰氯和4-甲氧基苯甲酰氯，其中酰化剂与式A化合物之比为2:1至1:1，并且另外其中反应在二氯甲烷中进行；



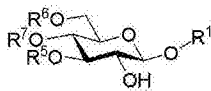
式 A

其中

R¹如上定义；

R⁶和R⁷各自独立地为氧保护基，或者一起形成环状双氧保护基；

以提供式B化合物



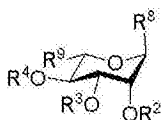
式 B

R¹如上定义；

R⁵为酰基，其选自丙酰基、苯甲酰基、2-氯苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基和4-甲氧基苯甲酰基；

R⁶和R⁷各自独立地为氧保护基，或者一起形成环状双氧保护基；

(ii) 使式B化合物与式C化合物在偶联条件下反应



式 C

其中

R²、R³和R⁴各自独立地为氧保护基；

R⁸为离去基团；并且

R⁹选自H、CH₃和被氧保护基保护的氧；

(iii) 选择性除去R⁶和R⁷上的所述氧保护基以提供式X化合物。

2. 根据权利要求1所述的方法，其中步骤(i)在-100℃至80℃的温度下进行。

3. 根据权利要求1所述的方法，其中步骤(i)在-85℃至40℃的温度下进行。

4. 根据权利要求1所述的方法，其中步骤(i)在-80℃至25℃的温度下进行。

5. 根据权利要求1所述的方法，其中步骤(i)的温度最初为-10℃至20℃，然后随所述反应的进程升高至10℃至25℃的温度。

6. 根据权利要求1所述的方法，其中所述酰化剂是苯甲酰氯。

7. 根据权利要求1所述的方法，其中酰化剂与式A化合物之比为1.3:1至1:1。

8. 根据权利要求1所述的方法，其中酰化剂与式A化合物之比为1.2:1至1:1。

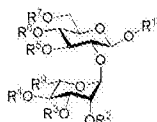
9. 根据权利要求1所述的方法，其中式A的R⁶和R⁷合起来形成选自 的环状基团。

10. 根据权利要求1所述的方法，其中R²、R³和R⁴各自独立地为乙酰基或苯甲酰基。

11. 根据权利要求1所述的方法，其中R⁸选自-SEt、-Br、 和 。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的方法，其还包括以下步骤：

(iv) 将式X化合物转化为式Y化合物、其可药用盐



式 Y

其中

R¹如上所述；

R²、R³、R⁴、R⁵和R⁷各自为H；

R⁶为H或糖，

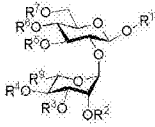
R⁹选自H、OH和CH₃。

13. 根据权利要求12所述的方法，其中步骤(iv)包括除去任何保护基以提供式Y化合物。

14. 根据权利要求12所述的方法，其中步骤(iv)包括：

(a) 在R⁷处选择性引入氧保护基；

(b) 在偶联条件下偶联合适的糖以使得R⁶是糖；
以提供式X' 化合物



式 X'

其中

R¹如上所述；

R²、R³、R⁴和R⁷各自独立地为氧保护基；

R⁵为酰基；

R⁶为糖；

R⁹选自H、CH₃和被氧保护基保护的氧；以及

(c) 将式X' 化合物转化为式Y化合物、其可药用盐。

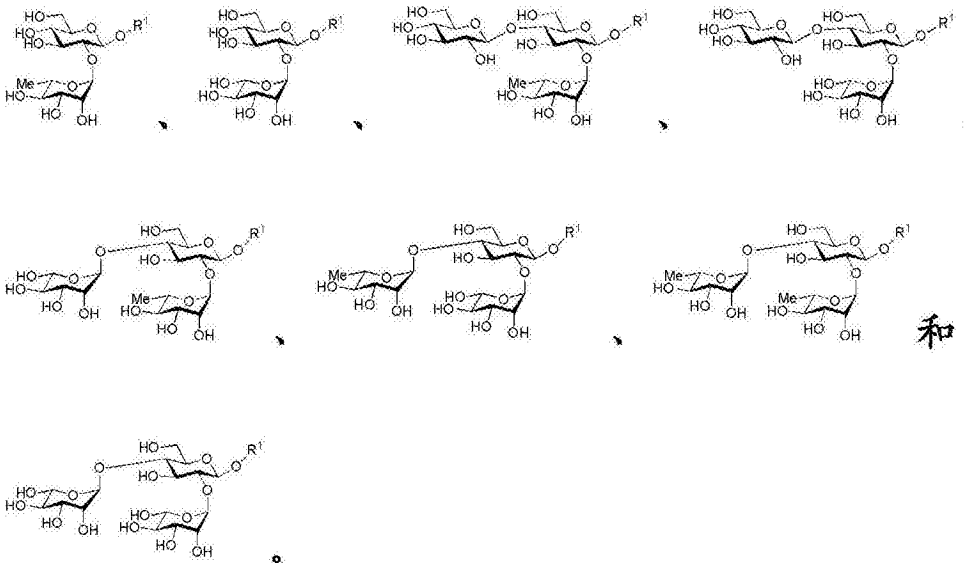
15. 根据权利要求12所述的方法，其中步骤 (iv) 包括：

(a) 在R⁷处选择性引入氧保护基；

(b) 在偶联条件下偶联合适的糖以使得R⁶是糖，以提供如权利要求14所限定的式X' 化合物；以及

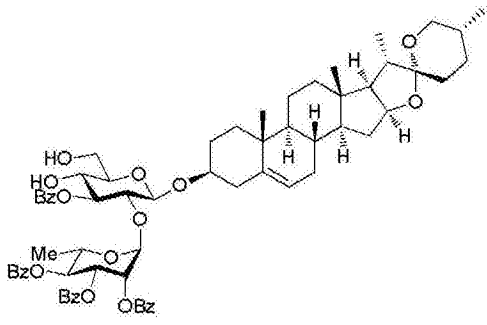
(c) 除去任何保护基以提供式Y化合物。

16. 根据权利要求12所述的方法，其中所述式Y化合物选自：



17. 根据权利要求12所述的方法，其中所述式Y化合物是选自以下的可药用盐：盐酸、硫酸、磷酸、甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、烷基磺酸和芳基磺酸的盐；锂、钠、钾、镁、钙、铝、锌、苄星青霉素、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、普鲁卡因、丙氨酸、甘氨酸、赖氨酸、组氨酸、精氨酸的盐；以及铵盐。

18. 根据权利要求1所述的方法，其中所述式X化合物是



改进的合成

技术领域

[0001] 本发明提供了一类甾体皂苷的改进的合成。此外,本发明提供了选择性区分单糖基化甾体皂苷的C2和C3羟基的方法——制备该类化合物的关键步骤。另外,本发明提供了一系列甾体皂苷衍生物及其制备方法。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本发明涉及以下两个转让给本申请人的国际专利申请,其公开内容通过交叉引并入本文:PCT/AU2007/001091和PCT/AU2007/001092。上述申请描述了可使用本发明方法合成的一些甾体皂苷的有利的治疗应用、组合物和用途。

背景技术

[0004] 仍然非常需要新的化合物和疗法来治疗各种各样的病原性、缺陷性、遗传性和生理学疾病。特别地,随着预期寿命增加,非传染性的年龄相关疾病(如癌症)的发病率显著升高。

[0005] 此外,首要的是开发得到这些活性剂的新的有效方法,以提供以足够量获得活性剂的途径,从而提供其新型疗法宽泛的可用性。

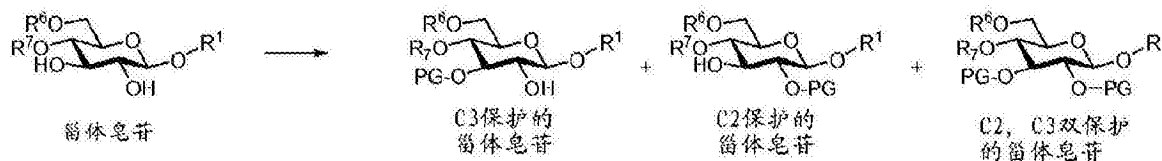
[0006] 甾体皂苷,一类来源于多种植物和海洋物种的次级代谢物,因其卓越的生物活性而作为新型活性剂引起了特别的兴趣。一些皂苷显示出结合并穿过细胞膜,另一些被用作表面活性剂,还有一些被用作疫苗的佐剂。皂苷还用于中药中并因此作为膳食补充剂得到推广。此外,已知一些甾体皂苷可增强多种化学治疗剂和抗癌剂的活性,最终抑制癌细胞的生长。另一些甾体皂苷被证明能够抑制多个体内和离体模型系统中的血管生成。因此,甾体皂苷提供了一类具有不同生物活性的有趣的分子。

[0007] 一些天然甾体皂苷提取自植物来源。然而,可通过提取由植物来源得到的该化合物的量较小且有季节性变化,限制了该类化合物及其生理活性类似物和衍生物作为治疗剂的潜在商业开发。因此,通过合成路线获得甾体皂苷的途径对于其作为药剂的进一步开发是首要的。

[0008] 然而,这些复杂分子的合成仍然具有挑战性。广义地说,与实现有效合成相关的一些问题包括:大量的立体中心;亲脂的皂苷配基/糖苷配基部分与更为亲水的糖苷部分差异较大的物理化学性质;以及其较高的分子量。

[0009] 更具体地,已证明特别难实现二糖苷和/或多糖苷部分的构建。特别地,已证明难以区分单糖苷皂苷的C2/C3羟基,但是虽然如此,其也是在C2或C3位置之一上用另外的糖苷或其他部分选择性且有效地功能化衍生皂苷的关键步骤。

[0010]

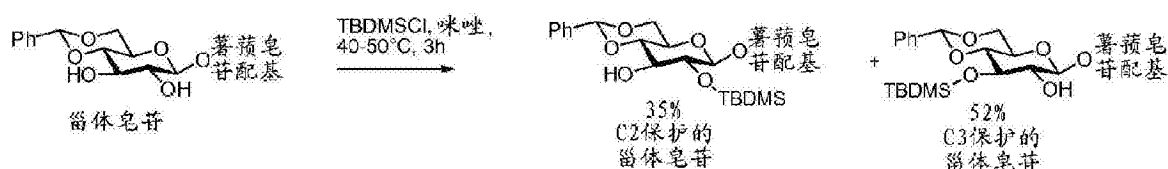


[0011] 单糖基化甾体皂苷的C2和C3羟基具有相似的物理化学性质,并因此具有基本上相

似的反应性(Journal of Organic Chemistry (1997), 62, 第8406-8418页)。因此,在这些位置中的一个或另一个处实现区域选择性都具有挑战性。鉴于此,之前对于甾体皂苷衍生物的合成利用了包括多个步骤的复杂且效率低的保护基策略来区分这两种基团。替代合成利用了非选择性或半选择性条件来获得区域异构体的混合物,其随后需要复杂的分离和纯化技术以得到一种或另一种优选区域异构体。然而,C2单保护化合物和C3单保护化合物的分离因其相似的物理化学性质而通常是困难的。所有的这些策略是效率低的,需要分离复杂混合物和/或必须除去污染副产物并因此最终导致期望甾体皂苷的产率降低。这在需要得到商业规模量的活性剂时明显是不期望的。

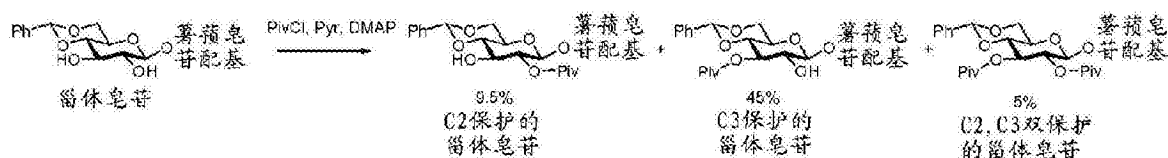
[0012] 先前描述的尝试提供了不管哪一种区域异构体的低产率和/或不良选择性。例如,先前用硅烷基保护基(即,叔丁基二甲基氯硅烷)选择性保护甾体皂苷的C3羟基的尝试,提供了35%不期望的C2保护甾体皂苷和52%期望的C3甾体皂苷。该产物混合物最终需要彻底的分离和纯化以得到一种或另一种优选区域异构体(Carbohydrate Research, (1998) 306, 第189-195页)。

[0013]



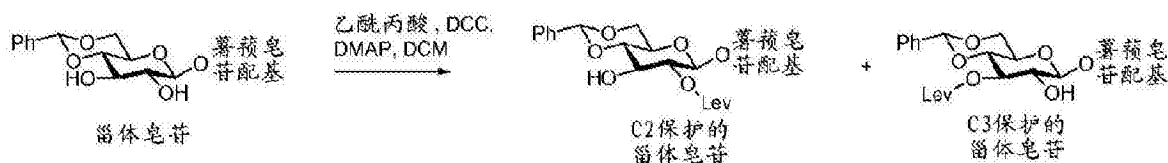
[0014] 报道了关于另一些保护基(如特戊酰氯)的相似的不良选择性,其中获得了9.5%不期望的C2保护甾体皂苷、45%期望的C3甾体皂苷和5%的C2,C3双保护的甾体皂苷(Bioorganic&Medicinal Chemistry (2008), 16, 第2063-2076页)。

[0015]



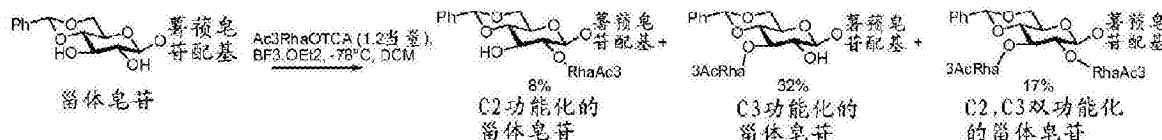
[0016] 此外,据报道,使用已知偶联试剂选择性制备C3保护的甾体皂苷的尝试也产生了产物混合物。例如,使用乙酰丙酸以及DCM中的N,N'-二环己基碳二亚胺和DMAP提供了产率为75%且比率为2:1的C3保护材料和C2保护材料(Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters (2006), 16, 第2454-2458页)。

[0017]



[0018] 在C2或C3上均未保护的情况下,随后功能化相似甾体皂苷的又一些尝试,导致了例如无选择性以及包含以下的复杂混合物:起始甾体皂苷(43%)、C2单功能化的化合物(8%)、C3单功能化的化合物(32%)和C2,C3双功能化的化合物(17%)(Journal of Carbohydrate Chemistry (1999), 18, 第1107-1120页)。

[0019]



[0020] 鉴于本领域中描述的低效的合成,开发有效和选择性区分C2/C3羟基尤其是单糖基化皂苷的C2/C3羟基的新方法是首要的。

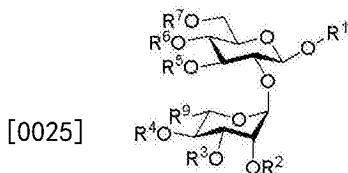
[0021] 文献、行为、材料、装置、制品等的讨论包括在本说明书内仅仅是出于提供本发明背景的目的。并不暗示或表示因为其存在于该申请每个权利要求的优先权日之前,因此任何或所有的这些素材构成现有技术基础的一部分或者是本发明相关领域中的公知常识。

[0022] 在本说明书(包括权利要求书)中使用术语“包含(comprise)”、“包括(comprises)”、“含有(comprised)”或“具有(comprising)”时,其应被理解为说明存在所述特征、整数、步骤或组分,但是并不排除存在一种或更多种其他特征、整数、步骤或组分或者其组合。

发明内容

[0023] 在寻找一系列活性剂(特别是甾体皂苷)的新的有效合成时,本申请人出乎意料地发现了区分单糖基皂苷的C2/C3羟基的方法。该新方法有利地提供了得到该类化合物的有效的区域选择且立体选择的途径。此外,该方法还提供了得到一系列先前未知或未表征的新皂苷衍生物的途径。因此,本申请人描述的方法以优异的选择性提供了期望的C3保护的单糖基化皂苷。在一些实施方案中,没有观察到不期望的C2保护的单糖苷。鉴于这个出乎意料且预想不到的结果,本申请人的方法有利地提供了得到该类活性剂的更有效的途径,并因此提供了得到其一系列新型生理活性类似物和衍生物的途径。本发明因此延伸至这样的新型甾体皂苷类似物和衍生物。

[0024] 因此,在一个方面中,本发明提供了用于制备式X化合物的方法



式 X

[0026] 其中R¹为皂苷配基;

[0027] R²、R³和R⁴各自独立地为氧保护基;

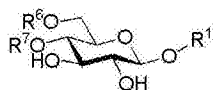
[0028] R⁵为酰基;

[0029] R⁶和R⁷为H;

[0030] R⁹选自H、CH₃和被氧保护基保护的氧;

[0031] 所述方法包括:

[0032] (i) 在碱存在下使式A化合物与酰化剂在酰化反应中反应;



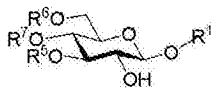
[0033]

式 A

[0034] 其中

[0035] R^1 为皂苷配基；[0036] R^6 和 R^7 各自独立地为氧保护基，或者一起形成环状双氧保护基；

[0037] 以提供式B化合物

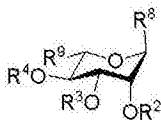


[0038]

；

式 B[0039] R^1 为皂苷配基；[0040] R^5 为酰基；[0041] R^6 和 R^7 各自独立地为氧保护基，或者一起形成环状双氧保护基；

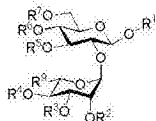
[0042] (ii) 使式B化合物与式C化合物在偶联条件下反应



[0043]

式 C[0044] 其中 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地为氧保护基；[0045] R^8 为离去基团；并且[0046] R^9 选自H、 CH_3 和被氧保护基保护的氧；[0047] (iii) 选择性除去 R^6 和 R^7 上的氧保护基以提供式X化合物。

[0048] 在另一个方面中，本发明提供了用于制备式Y化合物、其可药用盐、异构体、水合物和溶剂合物的方法

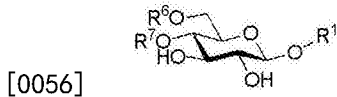


[0049]

式 Y[0050] 其中 R^1 为皂苷配基；[0051] R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^7 各自为H，[0052] R^6 为H或糖，[0053] R^9 选自H、OH和 CH_3 ；

[0054] 所述方法包括：

[0055] (i) 在碱存在下使式A化合物与酰化剂在酰化反应中反应；



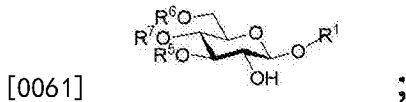
式 A

[0057] 其中

[0058] R¹为皂苷配基；

[0059] R⁶和R⁷各自独立地为氧保护基，或者一起形成环状双氧保护基；

[0060] 以提供式B化合物



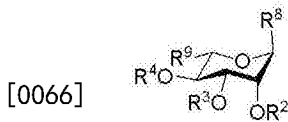
式 B

[0062] R¹为皂苷配基；

[0063] R⁵为酰基；

[0064] R⁶和R⁷各自独立地为氧保护基，或者一起形成环状双氧保护基；

[0065] (ii) 使式B化合物与式C化合物在偶联条件下反应



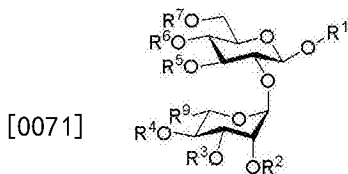
式 C

[0067] 其中R²、R³和R⁴各自独立地为氧保护基；

[0068] R⁸为离去基团；并且

[0069] R⁹选自H、CH₃和被氧保护基保护的氧；

[0070] (iii) 选择性除去R⁶和R⁷上的氧保护基以提供式X化合物



式 X

[0072] 其中R¹为皂苷配基；

[0073] R²、R³和R⁴各自独立地为氧保护基；

[0074] R⁵为酰基；

[0075] R⁶和R⁷为H；

[0076] R⁹选自H、CH₃和被氧保护基保护的氧；

[0077] (iv) 将式X化合物转化为式Y化合物、其可药用盐、异构体、水合物或溶剂合物。

[0078] 发明详述

[0079] 贯穿本说明书将使用的多个术语具有本领域技术人员所理解的含义。然而，为了便于引用，现在将定义这些术语中的一些。

[0080] 在任何化合物、残基或官能团的背景下,贯穿本说明书使用的术语“保护的”,除非上下文另有要求,否则被视为指使用可除去的保护基来防止各化合物、残基或官能团的不期望反应。应当相应地理解表述“保护基”和类似表述。保护基,如果存在的话,可在需要时以常规方式同时或先后除去。使用和除去适当的保护基完全在本领域技术人员能力范围内。

[0081] 贯穿本说明书使用的术语“氧保护基”意指可防止氧部分在被保护化合物进一步衍生化期间反应并且可在需要时容易地除去的基团。氧保护基的实例包括但不限于:酰基(如乙酰基和苯甲酰基)、任选取代的烷氧基(如甲氧基甲基醚(MOM)、对甲氧基乙氧基甲基醚(MEM)、对甲氧基苄基醚(PMB)、甲硫基甲基醚、特戊酰基(Piv)、四氢吡喃(THP))和硅醚(如三甲基硅烷基(TMS)、叔丁基二甲基硅烷基(TBDMS)和三异丙基硅烷基(TIPS))。

[0082] 术语“醇”或“羟基”都应被理解为是指式-OH的官能团,并且贯穿本说明书可交换使用。当分子或化合物包含多于一个式-OH的官能团时,其可基于与所述分子或化合物的连接顺序或其系统编号进行区分。如果可能,则连接顺序由标准的国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)命名法确定。例如,提及单糖苷皂苷的C2羟基是指糖苷环2位上的仲醇。类似地,提及单糖苷皂苷的C3羟基是指糖苷环3位上的仲醇。

[0083] 贯穿本说明书使用的“酰基”应理解为是指下式的基团: $R'-C(=O)-$;其中R'独立地选自:H、卤素、任选地取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选地取代的 C_2-C_{12} 烯基、任选地取代的 C_2-C_{12} 炔基、任选地取代的 C_2-C_{10} 杂烷基、任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选地取代的双环烷基、任选地取代的 C_3-C_{12} 环烯基、任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烷基、任选地取代的 C_2-C_{12} 杂环烯基、任选地取代的 C_6-C_{18} 芳基、任选地取代的 C_1-C_{18} 杂芳基、任选地取代的芳酰基、任选地取代的苯基、任选地取代的 C_1-C_{10} 烷氧基苯基、任选地取代的 C_1-C_{10} 二烷氧基苯基、任选地取代的 C_1-C_{10} 烷基苯基或任选地取代的 C_1-C_{10} 二烷基苯基。合适的酰基的实例包括乙酰基、丙酰基、三氯乙酰基、苯甲酰基、2-氯苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基和4-甲氧苯甲酰基。

[0084] 贯穿本说明书使用的术语“酰化剂”应理解为意指在与亲核体反应后提供酰基的试剂或化合物。在一些实施方案中,亲核体是作为醇官能团一部分的氧。

[0085] 术语“离去基团”是在异裂(heterolytic bond cleavage)期间被取代并带走成键电子对的任何原子、原子团或分子片段。离去基团可以是带电荷或不带电荷的,但是一般是稳定的。因此,在任何情况下,离去基团的选择都将取决于特定基团被即将进入的化学部分取代的能力。合适的离去基团在本领域中是公知的,参见例如“Advanced Organic Chemistry”Jerry March第4版,第351-357页,Oak Wick and Sons NY(1997)。合适的离去基团的实例包括但不限于:卤素、烷氧基(如乙氧基、甲氧基)、磺酰氧基、任选地取代的芳基磺酰基、任选地取代的硅烷基、和任选地取代的酰基(如乙酰基和三氯乙酰基)、任选地取代的烷基硫基和任选地取代的芳基硫基。

[0086] 贯穿本说明书使用的术语“偶联反应”、“偶联条件”等应理解为意指这样的反应和/或条件,其可用于使一个糖分子与另一个糖分子(可以为相同或不同的糖)偶联以组装成较大多糖;或者使糖与皂苷配基偶联以形成单糖苷甾体皂苷;或者类似地偶联另外的糖以形成二糖皂苷或多糖皂苷;或者使糖与式A、B、C、X、Y、Y^A、Y^B、Y^C、E、F和G中任何一个的化合物偶联。

[0087] 作为基团或基团一部分的“烯基”表示包含至少一个碳碳双键的脂肪族烃基,并且

其可以是正链中具有2至12个碳原子,通常2至10个碳原子,通常2至6个碳原子的直链或支链。该基团可在正链中包含多个双键并且其各自的定向独立地为E或Z。烯基通常为1-烯基。示例性烯基包括但不限于:乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基和壬烯基。

[0088] 除非另有注释,否则作为基团或基团一部分的贯穿本说明书使用的“烷基”是指例如1至20个碳原子的直链或支链脂肪族烃基,通常为 C_1-C_{10} 烷基,通常为 C_1-C_6 烷基。合适的直链和支链 C_1-C_6 烷基取代基的实例包括甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、己基等。

[0089] 贯穿本说明书使用的“烷氧基”是指烷基-O-基团,其中烷基如本文所定义。实例包括但不限于甲氧基和乙氧基。

[0090] 作为基团或基团一部分的“芳基”表示 (i) 任选地取代的单环或稠合多环的芳香族碳环(具有环原子都为碳的环结构),优选每个环具有5至12个原子。芳基的实例包括苯基、萘基等;(ii) 任选地取代的部分饱和的双环芳香族碳环部分,其中苯基与 C_5-C_7 环烷基或 C_5-C_7 环烯基稠合在一起形成环结构,例如四氢萘基、茛基或茛满基。通常,芳基为 C_6-C_8 芳基并且最优选为苯基。

[0091] “芳基烷基”意指芳基-烷基-基团,其中芳基和烷基部分如本文所定义。优选的芳基烷基包含 C_1-C_5 烷基部分。示例性芳基烷基包括苄基、苯乙基、1-萘甲基和2-萘甲基。

[0092] 除非有规定,否则“芳基氨基”包括单芳基氨基和二芳基氨基。单芳基氨基意指式芳基NH-的基团,其中芳基如本文所定义;二芳基氨基意指式(芳基)₂N-的基团,其中每个芳基可相同或不同并且各自如本文关于芳基所定义。

[0093] “芳氧基”是指芳基-O-基团,其中芳基如本文所定义。优选地,芳氧基是 C_6-C_{18} 芳氧基,更优选 C_6-C_{10} 芳氧基。

[0094] “键”是化合物或分子中原子之间的共价连接。键可以为单键、双键或三键。

[0095] “环烯基”意指包含至少一个碳碳双键并优选每个环具有5至10个碳原子的非芳香族单环或多环体系。示例性单环环烯基环包括环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。环烯基可被一个或更多个取代基取代。环烯基通常为 C_3-C_{12} 烯基。

[0096] 除非另有规定,否则“环烷基”是指饱和的单环或稠合或螺多环的碳环,优选每个环包含3至9个碳,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。其包括单环体系(如环丙基和环己基)、双环体系(如萘烷)和多环体系(如金刚烷)。环烷基通常为 C_3-C_{12} 烷基。

[0097] “卤代烷基”是指其中一个或更多个氢原子被选自氟、氯、溴和碘的卤素原子取代的如本文所定义的烷基。卤烷基通常具有式 $C_nH_{(2n+1-m)}X_m$,其中每个X独立地选自F、Cl、Br和I。在该类型基团中,n通常为1至10,更优选1至6,最优选1至3。m通常为1至6,更优选为1至3。卤烷基的实例包括氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。

[0098] “卤代烯基”是指其中一个或更多个氢原子被独立地选自F、Cl、Br和I的卤素原子取代的如本文所定义的烯基。

[0099] “卤素”或“卤代”表示氯、氟、溴或碘。

[0100] “杂烷基”是指优选地在链中具有2至12个碳、通常2至6个碳的直链或支链烷基,其中一个或更多个碳原子(及任何相关的氢原子)各自独立地被杂原子取代,所述杂原子选自S、O、P和NR',其中R'选自H、任选地取代的 C_1-C_{12} 烷基、任选地取代的 C_3-C_{12} 环烷基、任选地取

代的C₆-C₁₈芳基和任选地取代的C₁-C₁₈杂芳基。示例性杂烷基包括烷基醚、仲烷基胺和叔烷基胺、酰胺、烷基硫醚等。杂烷基的实例还包括羟基C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷基、氨基C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基氨基C₁-C₆烷基和二(C₁-C₆烷基)氨基C₁-C₆烷基。

[0101] 单独或作为基团一部分的“杂芳基”是指包含芳香环(优选5或6元芳香环)的基团,其在芳香环中具有一个或更多个杂原子作为环原子,并且剩余的环原子为碳原子。合适的杂原子包括氮、氧和硫。杂芳基的实例包括噻吩,苯并噻吩,苯并呋喃,苯并咪唑,苯并噻唑,苯并噻唑,苯并异噻唑,萘并[2,3-bi]噻吩,呋喃,异吡啶嗪,xantholene,phenoxatine,吡咯,咪唑,吡唑,吡啶,吡嗪,嘧啶,哒嗪,四唑,吡啶,异吡啶,1H-吡啶,嘌呤,喹啉,异喹啉,酞嗪(phthalazine),萘啶,喹啉,噌啉,咪唑,菲啶,吡啶,吩嗪,噻唑,异噻唑,吩嗪,咪唑,异咪唑,imidazole,吩嗪,2-、3-或4-吡啶基,2-、3-、4-、5-或8-喹啉基,1-、3-、4-或5-异喹啉基,1-、2-或3-吡啶基,以及2-或3-噻吩基。杂芳基通常为C₁至C₁₈杂芳基。

[0102] “杂环”是指饱和的,部分不饱和的或完全不饱和的单环、双环或多环体系,其包含至少一个选自氮、硫和氧的杂原子作为环原子。杂环部分的实例包括杂环烷基、杂环烯基和杂芳基。

[0103] “杂环烷基”是指饱和的单环、双环或多环,其在至少一个环中包含至少一个选自氮、硫或氧的杂原子,优选1至3个杂原子。每个环优选为3至10元环,更优选为4至7元环。合适的杂环烷基取代基的实例包括吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基(tetrahydrothiofuranyl)、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉代、1,3-二氮杂环庚烷、1,4-二氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷(1,4-oxazepane)和1,4-氧杂硫杂环庚烷(1,4-oxathiapane)。杂环烷基通常为C₂-C₁₂杂环烷基。

[0104] 贯穿本说明书使用的术语“糖苷”应理解为意指包含与三萜烯或甾体或甾体生物碱糖苷配基(非糖)组分连接的糖(sugar)部分(单糖、双糖或多糖)的化合物。在大多数情况下,糖部分与糖苷配基的C3位连接,但是本发明范围内考虑了其他连接。例如,包含与C-26位连接的糖的呋喃甾醇糖苷,以及螺甾醇糖苷均是甾体皂苷的子类。

[0105] 除非另有规定,否则作为基团的“低级烷基”意指可以为在链中具有1至6个碳原子、更优选1至4个碳原子的可以为直链或支链的脂肪族烃基,例如甲基、乙基、丙基(正丙基或异丙基)或丁基(正丁基、异丁基或叔丁基)。

[0106] 贯穿本说明书使用的术语“皂苷”应理解为意指包含与糖苷配基连接的糖的糖苷,一般通过糖苷配基的C-3位连接。

[0107] 贯穿本说明书使用的术语“甾体皂苷”应理解为意指这样的糖苷,其包含一个或更多个与不包含氮原子的糖苷配基连接的糖单元(包括一个或更多个单糖、双糖或多糖单元)。

[0108] 在这一点上,应理解,术语“甾体皂苷”在其范围内包括功能相当的化合物(特别是关于治疗活性剂)的任意盐或任意其他衍生物。因此,其可以是可药用盐。此外,其可以是天然的或合成的甾体皂苷。

[0109] 贯穿本说明书使用的术语“可药用盐”应理解为意指保留上述化合物的期望生物活性的盐,并且包括可药用酸加成盐和碱加成盐。本发明化合物的合适的可药用酸加成盐可由无机酸或有机酸制备。这些无机酸的实例为盐酸、硫酸和磷酸。适当的有机酸可选自脂

肪族、脂环族、芳香族、杂环羧酸和磺酸类的有机酸,其实例为甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、烷基磺酸、芳基磺酸。合适的可药用碱加成盐包括由锂、钠、钾、镁、钙、铝和锌制得的金属盐,以及由有机碱(如苄星青霉素、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙醇胺、乙二胺、葡甲胺和普鲁卡因)制得的有机盐。有机盐的其他实例为:铵盐、季盐(如四甲基铵盐);氨基酸加成盐,如与组氨酸、甘氨酸、赖氨酸和精氨酸形成的盐。可药用盐的其他信息可在Stahl and Wermuth's Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts,第2版,Wiley-VCH,2002中找到。在固体试剂情况下,本领域技术人员应理解,本发明化合物、试剂和盐类可以以不同的非晶型、晶型或多晶型形式存在,所有这些形式都旨在包括在本发明及所列化学式的范围内。

[0110] 所公开实施方案的化合物中的一些可作为单一立体异构体、外消旋体和/或对映体和/或非对映体的混合物存在。所有的这些单一立体异构体、外消旋体及其混合物旨在包括在所描述且要求保护的主体范围内。

[0111] 另外,本文所提及的化合物旨在涵盖化合物的溶剂化形式以及非溶剂化形式(适用时)。因此,各化学式包括具有指示结构的化合物,包括溶剂化形式和非溶剂化形式。因此,在溶剂是水的情况下,各式包括具有指示结构的化合物,包括水合形式和非水合形式。

[0112] 甾体“糖苷配基”也称为“配基”或“皂苷配基”并且贯穿本说明书这些术语可交换使用,并且都应被理解为意指皂苷分子的非糖部分。

[0113] 贯穿本说明书使用的术语“未取代的”意指没有取代基或者取代基仅为氢。

[0114] 贯穿本说明书使用的术语“任性地取代的”表示基团可能有或可能没有被一个或更多个非氢取代基进一步取代或与其稠合(以形成缩合多环体系)。在某些实施方案中,取代基是一个或更多个独立地选自以下的基团:卤素、=O、=S、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、杂烷基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、环烷基烯基、杂环烷基烯基、芳基烯基、杂芳基烯基、环烷基杂烷基、杂环烷基杂烷基、芳基杂烷基、杂芳基杂烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基环烷基、烷氧基杂环烷基、烷氧基芳基、烷氧基杂芳基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、烯氧基、炔氧基、环烷氧基、环烯氧基、杂环烷氧基、杂环烯氧基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、杂芳氧基、芳基烷氧基、氨基、烷基氨基、酰氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰氨基、亚磺酰氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、氨基亚磺酰基氨基烷基、-C(=O)OH、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、C(=O)NR^aR^b、C(=NOH)R^a、C(=NR^a)NR^bR^c、NR^aR^b、NR^aC(=O)R^b、NR^aC(=O)OR^b、NR^aC(=O)NR^bR^c、NR^aC(=NR^b)NR^cR^d、NR^aSO₂R^b、-SR^a、SO₂NR^aR^b、-OR^a、OC(=O)NR^aR^b、OC(=O)R^a和酰基,

[0115] 其中R^a、R^b、R^c和R^d各自独立地选自:H、任性地取代的C₁-C₁₂烷基、任性地取代的C₁-C₁₂卤代烷基、任性地取代的C₂-C₁₂烯基、任性地取代的C₂-C₁₂炔基、任性地取代的C₂-C₁₀杂烷基、任性地取代的C₃-C₁₂环烷基、任性地取代的C₃-C₁₂环烯基、任性地取代的C₂-C₁₂杂环烷基、C₂-C₁₂杂环烯基、任性地取代的C₆-C₁₈芳基、任性地取代的C₁-C₁₈杂芳基和酰基,或者R^a、R^b、R^c和R^d中的任意两个或更多个同与其连接的原子合起来形成具有3至12个环原子的杂环体系。

[0116] 认识到,本发明的甾体皂苷是治疗疾病有利的治疗剂。在使用本发明化合物时,其可以以使得化合物可用于提供生物作用的任何形式或模式施用。根据所选化合物的特定特

征、待治疗病症、待治疗病症的阶段和其他相关情况,制剂制备领域中的技术人员可容易地选择恰当的施用形式和模式。如前所述,并且考虑到有利的治疗作用,本文所提及的化合物旨在涵盖其任何形式、异构体、可药用盐、水合物、溶剂合物和前药(在适当情况下),其可有利地提供或改善生物利用度和/或本发明化合物的施用,从而获得期望的治疗作用。

[0117] 皂苷通常分为三个主要类别:(i) 三萜烯糖苷;(ii) 甾体糖苷和(iii) 甾体生物碱糖苷。它们的共同之处都在于一个或多个糖单元与糖苷配基连接,一般在C-3位上连接。甾体皂苷一般如Hostettmann K and Marston A(2005).Chemistry&pharmacology of natural products:Saponins.Cambridge University Press所述。

[0118] 如本文之前所讨论的,甾体皂苷在糖苷配基部分不包含氮原子。

[0119] 应理解,本发明多个实施方案中的甾体皂苷包括天然甾体皂苷和非天然甾体皂苷(即,化学合成的甾体皂苷)。此外,还应理解,本发明多个实施方案中的甾体皂苷还包括甾体皂苷的前药、甾体皂苷的衍生物,包括例如任何酯、酮、羧酸、盐、取代形式、卤化形式或其他含杂原子的形式、不饱和形式或任何其他的功能衍生物。

[0120] 本发明多个实施方案中的甾体皂苷的糖部分可包含一个或多个糖单元,例如单糖、二糖单元或多糖单元。

[0121] 还应理解,本发明多个实施方案的甾体皂苷还可包含这样的糖苷配基,在所述糖苷配基部分的一个或多个位置上连接有糖。

[0122] 在一个实施方案中,甾体皂苷包含与甾体皂苷的皂苷配基组分的单一位置连接的糖。

[0123] 如上所讨论的,糖单元可以是单糖、二糖或多糖。糖可由合适的单糖构成,如D-葡萄糖(Glc)、L-鼠李糖(Rha)、D-半乳糖(Gal)、D-葡萄糖醛酸(GlaA)、D-木糖(Xyl)、L-阿拉伯糖(Ara)、D-海藻糖(Fuc)、D-半乳糖醛酸(GalA)。糖单元也可以是被取代的糖,例如氨基糖、硫酸化糖、酰化糖和N-酰化氨基糖、以及任何上述单糖的功能衍生物。

[0124] 类似地,二糖可以是两个如上所述的单糖的任意组合。

[0125] 本发明多个实施方案中的多糖可以是直链或支链的,并且包括两个或多个单糖(包括之前本文所述的单糖)的任意组合。

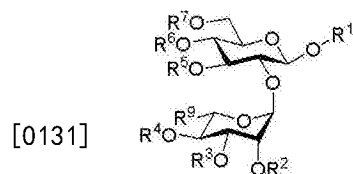
[0126] 在一个实施方案中,多糖由1至6个单糖单元构成。

[0127] 在这一点上,并且如之前本文所述,多糖一般在组分单糖排列的背景下进行描述。

[0128] 本发明方法可以以实验室到试验工厂到商业(千克)规模的任意规模实施。

[0129] 如前所述,在一些方面中,本发明提供了用于得到一系列式甾体皂苷的新方法。

[0130] 关于本文所述的新方法,本发明提供了用于制备式X化合物的方法

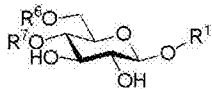


式 X

[0132] 其中R¹为皂苷配基;

[0133] R²、R³和R⁴各自独立地为氧保护基;

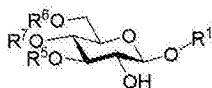
- [0134] R⁵为酰基;
- [0135] R⁶和R⁷为H;
- [0136] R⁹选自H、CH₃和被氧保护基保护的氧;
- [0137] 所述方法包括:
- [0138] (i) 在碱存在下使式A化合物与酰化剂在酰化反应中反应;



[0139]

式 A

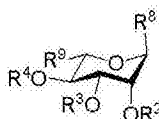
- [0140] 其中
- [0141] R¹为皂苷配基;
- [0142] R⁶和R⁷各自独立地为氧保护基,或者一起形成环状双氧保护基;
- [0143] 以提供式B的化合物



[0144]

式 B

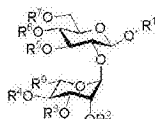
- [0145] R¹为皂苷配基;
- [0146] R⁵为酰基;
- [0147] R⁶和R⁷各自独立地为氧保护基,或者一起形成环状双氧保护基;
- [0148] (ii) 在偶联条件下使式B化合物与式C化合物反应



[0149]

式 C

- [0150] 其中R²、R³和R⁴各自独立地为氧保护基;
- [0151] R⁸为离去基团;并且
- [0152] R⁹选自H、CH₃和被氧保护基保护的氧;
- [0153] (iii) 选择性除去R⁶和R⁷上的氧保护基以提供式X化合物。
- [0154] 在另一个方面中,本发明提供了用于制备式Y化合物、其可药用盐、异构体、水合物和溶剂合物的方法



[0155]

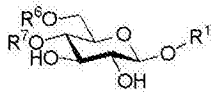
式 Y

- [0156] 其中R¹为皂苷配基;
- [0157] R²、R³、R⁴、R⁵和R⁷各自为H,
- [0158] R⁶为H或糖,

[0159] R^9 选自H、OH和 CH_3 ;

[0160] 所述方法包括:

[0161] (i) 在碱存在下使式A化合物与酰化剂在酰化反应中反应;



[0162]

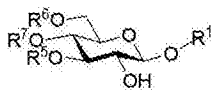
式 A

[0163] 其中

[0164] R^1 为皂苷配基;

[0165] R^6 和 R^7 各自独立地为氧保护基,或者一起形成环状双氧保护基;

[0166] 以提供式B化合物



[0167]

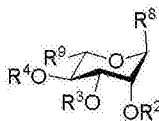
式 B

[0168] R^1 为皂苷配基;

[0169] R^5 为酰基;

[0170] R^6 和 R^7 各自独立地为氧保护基,或者一起形成环状双氧保护基;

[0171] (ii) 使式B化合物与式C化合物在偶联条件下反应



[0172]

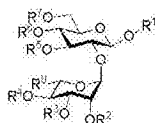
式 C

[0174] 其中 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地为氧保护基;

[0175] R^8 为离去基团;并且

[0176] R^9 选自H、 CH_3 和被氧保护基保护的氧;

[0177] (iii) 选择性除去 R^6 和 R^7 上的氧保护基以提供式X化合物



[0178]

式 X

[0179] 其中 R^1 为皂苷配基;

[0180] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地为氧保护基;

[0181] R^5 为酰基;

[0182] R^6 和 R^7 为H;

[0183] R^9 选自H、 CH_3 和被氧保护基保护的氧;

[0184] (iv) 将式X化合物转化为式Y化合物、其可药用盐、异构体、水合物或溶剂合物。

[0185] 在一些实施方案中,由于 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 上的保护基、可为 R^9 组分的氧保护基以及

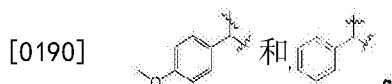
R⁵上的酰基的性质,步骤(III)和(IV)可同时进行,因为所有的保护基可在单一操作中被除去。在这些实施方案中,不分离式X化合物,因为单一操作除去了所有保护基。

[0186] 在R²、R³和R⁴各自为氧保护基的情况下,其可以是任意合适的氧保护基。在式C的一些实施方案中,R²、R³和R⁴各自独立地为酰基。在另一些实施方案中,式C的R²、R³和R⁴各自独立地选自任一地取代的苯甲酰基和乙酰基;在另一些实施方案中,R²、R³和R⁴各自独立地为任一地取代的苯甲酰基。

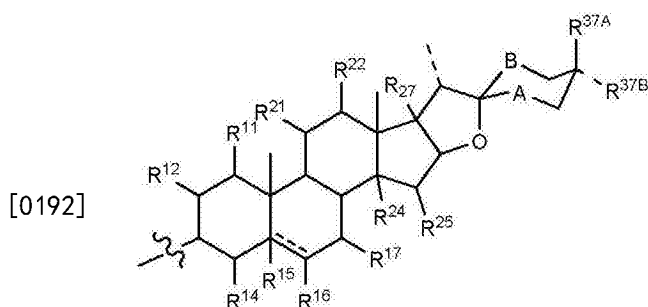
[0187] 式B的R⁵可以为酰基。在一些实施方案中,式B的R⁵为选自以下的酰基:任一地取代的C₁-C₁₂烷基酰基、任一地取代的C₃-C₁₂环烷基酰基、任一地取代的C₆-C₁₈芳基酰基或任一地取代的C₅-C₁₂杂芳基酰基。在一些实施方案中,R⁵的酰基可选自乙酰基、丙酰基、苯甲酰基、2-氯苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基和4-甲氧基苯甲酰基。在又一些实施方案中,R⁵的酰基是任一地取代的苯甲酰基。在另一些实施方案中,R⁵的酰基是苯甲酰基。

[0188] 在一些实施方案中,R⁸上离去基团的选择会取决于特定基团被即将进入的化学部分取代的能力。在一些实施方案中,选择离去基团以使得式C成为活化的供体。合适的离去基团的实例是:卤素、任一地取代的酰基(如乙酸酯)、任一地取代的烷氧基(如乙氧基、甲氧基)、任一地取代的乙酰亚胺酯(如三氯乙酰亚胺酯或N-(苯基)三氟乙酰亚胺酯)、磺酰基氧基、任一地取代的芳基磺酰基、任一地取代的硅烷基、任一地取代的烷基硫基、任一地取代的芳基硫基。在一些实施方案中,式C的R⁸选自氯、碘、溴、氟、乙氧基、甲氧基、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、三甲基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、甲基硫基、乙基硫基、叔丁基硫基、三氯乙酰基、三氯乙酰亚胺酯和N-(苯基)三氟乙酰亚胺酯。在另一些实施方案中,R⁸是三氯乙酰亚胺酯或N-(苯基)三氟乙酰亚胺酯。

[0189] 在一些实施方案中,式A的R⁶和R⁷可各自独立地为任何氧保护基。合适的氧保护基已如以上对于R²、R³和R⁴所讨论地进行描述,并且同样地适用于R⁶和R⁷。在一些实施方案中,式A的R⁶和R⁷各自独立地为酰基或烷氧基保护基。在另一些实施方案中,R⁶和R⁷为缩醛,或者一起形成环状缩醛。在又一些实施方案中,R⁶和R⁷合起来形成选自以下的环状基团:



[0191] 在一些方面中,式A、式X和式Y的R¹上的皂苷配基可以是如下的式E、F或G化合物:



式 E

[0193] 或者其可药用盐或衍生物;

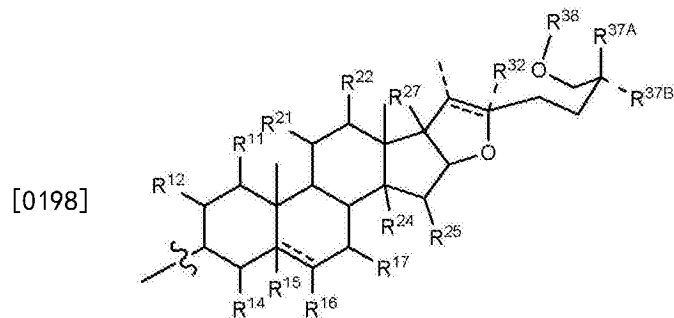
[0194] 其中

[0195] R¹¹、R¹²、R¹⁴、R¹⁶、R¹⁷、R²¹、R²²、R²⁴、R²⁵和R²⁷独立地为H、OH、=O、可药用酯基或可药用

醚基；

[0196] R^{15} 在C-5、C-6为单键时为H,并且在C-5、C-6为双键时不存在;A为O同时B为 CH_2 ,或者B为O同时A为 CH_2 ;

[0197] R^{37A} 为H同时 R^{37B} 为 CH_3 ,或者 R^{37A} 为 CH_3 同时 R^{37B} 为H。



式 F

[0199] 或者其可药用盐或衍生物；

[0200] 其中

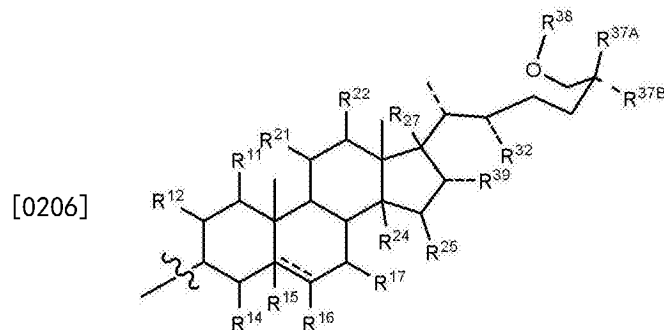
[0201] R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{24} 、 R^{25} 和 R^{27} 独立地为H、OH、=O、可药用酯基或可药用醚基；

[0202] R^{15} 在C-5、C-6为单键时为H,并且在C-5、C-6为双键时不存在；

[0203] R^{32} 在C-20、C-22为单键时为羟基或烷氧基,并且在C-20、C-22为双键时不存在；

[0204] R^{37A} 为H同时 R^{37B} 为 CH_3 ,或者 R^{37A} 为 CH_3 同时 R^{37B} 为H；

[0205] R^{38} 为H或糖;或者其可药用盐或衍生物。



式 G

[0207] 或者其可药用盐或衍生物；

[0208] 其中

[0209] R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{24} 、 R^{25} 和 R^{27} 各自独立地为H、OH、=O、可药用酯基或可药用醚基；

[0210] R^{15} 在C-5、C-6为单键时为H,并且在C-5、C-6为双键时不存在；

[0211] R^{32} 和 R^{39} 各自独立地为H、OH、=O、可药用酯基或可药用醚基；

[0212] R^{37A} 为H同时 R^{37B} 为 CH_3 ,或者 R^{37A} 为 CH_3 同时 R^{37B} 为H；

[0213] R^{38} 为H或糖;或者其可药用盐或衍生物。

[0214] 在一些方面中,式A的 R^1 的皂苷配基选自螺甾烷醇糖苷配基和呋喃甾醇糖苷配基。

在另一些方面中,式A的R¹是选自以下的螺甾烷醇糖苷配基或呋喃甾醇糖苷配基:薯蓣皂苷配基、雅姆皂苷配基(yamogenin)(新薯蓣皂苷配基(neodiosgenin))、丝蓝皂苷配基(yuccagenin)、知母皂苷配基(sarsasapogenin)、剑麻皂苷配基(tigogemn)、菝葜皂苷配基(smilagenin)、海柯皂苷配基(hecogenin)、支脱皂苷配基(gitogemn)、铃兰皂甙元(convallamarogenin)、新鲁斯可皂苷配基(neoruscogenin)、羟基螺甾酮(solagenin)、原薯蓣皂苷配基(protodiosgenin)、伪原薯蓣皂苷配基(pseudoprotodiosgenin)、甲基原薯蓣皂苷配基(methyl protodiosgenin)、原雅姆皂苷配基(protoyamogenin)、甲基原雅姆皂苷配基(methyl protoyamogenin)、及其可药用盐、异构体和水合物。

[0215] 应理解,本文提及的化合物旨在包括其可药用盐、水合物和溶剂合物。因此,在一些方面中,本发明化合物可以是保留上述化合物的期望生物活性的任何可药用盐。在一些方面中,可药用盐包括酸加成盐和碱加成盐。当所述盐是酸加成盐时,所述盐可由无机酸或有机酸制备。类似地,当所述盐是碱加成盐时,其可通过添加有机碱或无机碱制备。在一些方面中,本发明化合物可由无机酸(如盐酸、硫酸和磷酸)制备。在另一些方面中,本发明的可药用盐可由有机酸制备,如脂肪族、脂环族、芳香族、杂环羧酸和磺酸类的有机酸,其实例为甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、烷基磺酸和芳基磺酸。此外,在另一些方面中,本发明化合物可通过添加由包括锂、钠、钾、镁、钙、铝和锌制得的金属盐制备,或者通过添加有机碱(如苄星青霉素、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙醇胺、乙二胺、葡甲胺和普鲁卡因)制备。在另一些方面中,本发明化合物可以是有机盐,包括铵盐、季盐(如四甲基铵盐);氨基酸加成盐,如与组氨酸、甘氨酸、赖氨酸和精氨酸形成的盐。在另一些方面中,本发明化合物可以是选自钠、钾、铵、四烷基铵、乙醇胺、二乙醇胺、磷酸盐和胆碱的盐。

[0216] 步骤(i)中的碱可选自任何亲核碱或非亲核碱,包括有机碱和无机碱。合适的无机碱的实例包括碱土金属碳酸盐、碱土金属乙酸盐、碱土金属氢氧化物和碱土金属烷氧化物。合适的无机碱的具体实例包括碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸氢钾、乙酸钠、乙酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠和乙醇钠。合适的有机碱包括烷基碱和芳香族碱,尤其是含氮的烷基碱和芳香族碱。在一些实施方案中,碱是叔胺或芳香族胺,尤其是具有位阻的叔胺。合适的有机碱的实例包括三烷基胺,如三甲胺、三乙胺和二异丙基乙胺;杂芳香族碱,通常为含氮的杂芳香族碱,如任选地取代的咪唑、任选地取代的吡啶(如吡啶、4-二甲基氨基吡啶和2,6-卢剔啶(2,6-lutidine));以及环状和多环的含氮碱,如任选地取代的哌啶,包括N-甲酰基哌啶、2,2,6,6-四甲基哌啶,和1,8-二氮杂双环十一碳-7-烯。在一些实施方案中,碱是吡啶或任选地取代的吡啶衍生物,如4-二甲基氨基吡啶。

[0217] 所选碱的量会取决于甾体皂苷、酰化剂、溶剂(如果有的话)、温度、和期望的反应速度;但是选择其以确保所述方法提供期望的区域异构体。通常,使用分子当量过量的碱。在一些实施方案中,碱的量为1至3摩尔当量。在另一些实施方案中,该量为1至2摩尔当量。在又一些实施方案中,碱的量为1至1.5摩尔当量。在另一些实施方案中,碱的量为1.2摩尔当量。

[0218] 此外,方法步骤(i)可在合适溶剂存在下进行或者可在无溶剂下进行。在一些情况中,步骤(i)的碱也可以是溶剂,例如,在碱是任选地取代的吡啶或任选地取代的哌啶的情况下。在一些实施方案中,合适的溶剂是能够使糖基化甾体皂苷溶剂化的溶剂。在另一些实

施方案中,合适的溶剂是能够使式A化合物溶剂化的溶剂。在另一些实施方案中,合适的溶剂选自烃溶剂、卤化溶剂或其混合物。合适的溶剂的实例包括但不限于,乙腈、丙酮、苯、苯腈、1-丁醇、2-丁醇、叔丁醇、乙酸丁酯、四氯化碳、氯苯、氯仿、环己烷、环戊烷、1,2-二氯苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、二乙胺、乙醚、二乙基酮、二甲氧基乙烷二甘醇、二乙二醇二甲醚、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、1,4-二噁烷、乙二醇、乙酸乙酯、己烷、庚烷、2-甲氧基乙醇、2-甲氧基乙酸乙酯、乙酸甲酯、1-辛醇、异丙醇、1-丙醇、乙醇、甲醇、四氯乙烯、1,1,2-三氯三氟乙烷、2,2,2-三氟乙醇、四氢呋喃、甲苯、三乙胺、戊烷、石油醚、吡啶、水、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯及其混合物。在另一些实施方案中,合适的溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳和吡啶及其混合物。在一些实施方案中,溶剂是卤化试剂。在一些实施方案中,溶剂是二氯甲烷。在另一些实施方案中,溶剂是干燥溶剂,或基本上不含水。

[0219] 方法步骤(i)可在任意合适的温度下进行,但是其通常在 -100°C 至 80°C 下进行。在另一些实施方案中,进行方法步骤(i)的合适温度可以为 -85°C 至 40°C 。在另一些实施方案中,进行方法步骤(i)的合适温度为 -80°C 至 25°C 。在一些实施方案中,所述方法在一系列温度下进行,尤其是在温度随反应进程增加的情况下。在一些优选的实施方案中,方法步骤(i)中的反应温度最初为 -85°C 至 -70°C ,而随后温度随反应的进程升高至 10°C 至 25°C 的温度。在一些实施方案中,方法步骤(i)中的反应温度最初为 -10°C 至 20°C ,而随后温度随反应的进程升高至 10°C 至 25°C 的温度。在一些实施方案中,方法步骤(i)中的反应温度为 0°C 至 20°C 。在一些实施方案中,方法步骤(i)中的反应温度为 5°C 至 15°C 。在一些实施方案中,方法步骤(i)中的反应温度为 8°C 至 13°C 。

[0220] 方法步骤(i)可在大气压力下进行或者可在大于或小于大气压力的压力下进行。

[0221] 在一些实施方案中,方法步骤(i)可在惰性气氛下进行。当方法步骤(i)在惰性气氛下进行,所述气氛可以为氮气(N_2)或氩气(Ar)。

[0222] 本发明的方法步骤(i)通常花费小于1分钟至6小时,更通常为10分钟至3小时,最通常为30分钟至2.5小时。在一些方面中,本发明方法进行1至2小时。然而,如所理解的,监测所述反应对于技术人员来说是非常容易的。

[0223] 此外,步骤(i)的酰化剂可以为任何酰化剂。在一些实施方案中,酰化剂是酸酐或酰卤。在另一实施方案中,酰化剂是酰氯。在一些实施方案中,酰化剂是任选地取代的苯甲酰化试剂。在一些实施方案中,酰化剂选自乙酰氯、丙酰氯、苯甲酰氯、2-氯苯甲酰氯、4-氯苯甲酰氯、4-硝基苯甲酰氯和4-甲氧基苯甲酰氯。在另一些实施方案中,酰化剂是苯甲酰氯。

[0224] 酰化剂与式A化合物可以以多种比例中的任意一种反应,但是所述比例通常为5:1至0.8:1。在另一些方面中,酰化剂与式A化合物之比为3:1至1:1。在另一些方面中,酰化剂与式A化合物之比为2:1至1:1。在另一些方面中,酰化剂与式A化合物之比为1.3:1至1:1。在另一些方面中,酰化剂与式A化合物之比为1.2:1至1:1。在又一些方面中,酰化剂与式A化合物之比为1.1:1至1:1。

[0225] 如之前所述,在一些方面中,本发明部分地提供了用于使一个糖分子与另一个糖分子(可以为相同或不同的糖)偶联以组装成较大糖分子的方法;或者使糖与皂苷配基偶联

以形成单糖苷甾体皂苷,或类似地偶联另外的糖以形成二甾体皂苷或多甾体皂苷,或使糖与式A、B、C、X、Y、Y^A、Y^B、Y^C、E、F和G中任何一个的化合物偶联的方法。

[0226] 根据待偶联糖部分如何被活化,糖偶联反应一般分成两类。

[0227] 第一大类反应使用糖三卤代乙酰亚胺酯(例如,三氯乙酰亚胺酯)作为被活化的糖部分用于偶联。被活化的糖通过被活化的碳中心与糖苷受体(即,另一个糖分子)(通过其未保护的OH基团)或二酮(通过其未保护的OH基团,包括二酮糖部分未保护的OH基团)偶联。在一些实施方案中,也可使用合适的催化剂。

[0228] 第二大类反应在合适的催化剂(如催化量的N-碘代琥珀酰亚胺(NIS)和碘、硅烷基或银助催化剂)存在下,使用硫代糖苷(例如,硫代乙基糖或硫代-2-丙基糖)作为被活化的糖部分用于偶联。

[0229] 本发明方法涵盖偶联反应的每个大类。

[0230] 首先可组装二糖或更高级多糖,然后随后使二糖或更高级多糖与甾体或皂苷配基分子偶联。或者,可首先组装单糖苷皂苷,然后偶联另外的糖以形成本发明的二糖苷皂苷或多糖苷皂苷。这些方法中的任一种都适用于本发明。通常,本发明提供了单糖苷皂苷的初始组装,然后随后偶联另外的糖以形成期望的二糖苷皂苷或多糖苷皂苷。

[0231] 合适的糖的实例包括具有5或6个碳原子的单醛糖或酮糖,优选地为环化呋喃糖或吡喃糖形式,为 α -或 β -反构体并且具有D或L光学异构性。合适的糖的实例包括:葡萄糖、甘露糖、果糖、半乳糖、麦芽糖、纤维二糖、蔗糖、鼠李糖、木糖、阿拉伯糖、海藻糖、异鼠李糖、芹菜糖、乳糖、半乳糖-葡萄糖、葡萄糖-阿拉伯糖、海藻糖-葡萄糖、鼠李糖-葡萄糖、鼠李糖-半乳糖、葡萄糖-葡萄糖-葡萄糖、葡萄糖-葡萄糖-半乳糖、葡萄糖-鼠李糖、甘露糖-葡萄糖、鼠李糖-(葡萄糖)-葡萄糖、鼠李糖-(鼠李糖)-葡萄糖、葡萄糖-(鼠李糖)-葡萄糖、葡萄糖-(鼠李糖)-半乳糖、葡萄糖-(鼠李糖)-鼠李糖、半乳糖-(鼠李糖)-半乳糖,以及其被保护的衍生物,通常为乙酰化衍生物。

[0232] 同样地,方法步骤(ii)的偶联条件可以是任意合适的偶联条件。如前所述,在一些实施方案中,方法步骤(ii)中式C化合物是被活化的糖。被活化的糖的选择将取决于期望的甾体皂苷。用于活化式C的糖的合适离去基团已与R⁸相关地进行了讨论。

[0233] 在一些实施方案中,步骤(ii)的方法使用糖三卤代乙酰亚胺酯(如三氯乙酰亚胺酯或N-(苯基)三氟乙酰亚胺酯)作为式C的被活化的糖。在另一些实施方案中,步骤(ii)的方法使用硫代糖苷作为式C的被活化的糖。在又一些实施方案中,方法步骤C使用卤代糖苷作为式C的被活化的糖。在再一些实施方案中,式C的被活化的糖可以是之前描述的任意合适的糖或其衍生物。

[0234] 此外,方法步骤(ii)可在合适溶剂存在下进行或者可在无溶剂下进行。在一些实施方案中,合适的溶剂是能够使糖基化甾体皂苷溶剂化的溶剂。在另一些实施方案中,合适的溶剂是能够使式A化合物或式C化合物溶剂化的溶剂。在另一些实施方案中,合适的溶剂选自烃溶剂、卤化溶剂或其混合物。合适的溶剂的实例包括但不限于,乙腈、丙酮、苯、苯腈、1-丁醇、2-丁醇、叔丁醇、乙酸丁酯、四氯化碳、氯苯、氯仿、环己烷、环戊烷、1,2-二氯苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、二乙胺、乙醚、二乙基酮、二甲氧基乙烷二甘醇、二乙二醇二甲醚、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、1,4-二噁烷、乙二醇、乙酸乙酯、己烷、庚烷、2-甲氧基乙醇、2-甲氧基乙酸乙酯、乙酸甲酯、1-辛醇、异丙醇、1-丙醇、乙醇、甲醇、四氯

乙烯、1,1,2-三氯三氟乙烷、2,2,2-三氟乙醇、四氢呋喃、甲苯、三乙胺、戊烷、石油醚、吡啶、水、邻二甲苯、对二甲苯、间二甲苯及其混合物。在另一些实施方案中,合适的溶剂选自二氯甲烷、四氢呋喃、1,4-二噁烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳和吡啶及其混合物。在一些实施方案中,溶剂是卤化试剂。在一些实施方案中,溶剂是二氯甲烷。在另一些实施方案中,溶剂是干燥溶剂,或基本上不含水。

[0235] 方法步骤(ii)可在任意合适的温度下进行,但是其通常在 -100°C 至 80°C 下进行。在另一些实施方案中,进行方法步骤(ii)的合适温度可以为 -85°C 至 40°C 。在另一些实施方案中,进行方法步骤(i)的合适温度可以为 -80°C 至 25°C 。在一些实施方案中,所述方法在一系列温度下进行,尤其是在温度随反应的进程降低和/或增加的情况下。在一些优选的实施方案中,方法步骤(ii)中的反应温度最初为 0°C 至 40°C ,随后温度降低至在 -80°C 至 -25°C 的温度,并随后升高至在 -25°C 至 10°C 的温度。在另一些实施方案中,方法步骤(ii)中的反应温度最初为 -50°C 至 0°C ,并且温度随后升高至在 0°C 至 40°C 的温度。

[0236] 步骤(i)的方法可在大气压力下进行或者可在大于或小于大气压力的压力下进行。

[0237] 本发明步骤(i)的方法通常花费小于1分钟至48小时,更通常为5分钟至3小时,最通常为30分钟至2.5小时。在一些方面中,本发明方法进行1至2小时。然而,如所理解的,监测所述反应对于技术人员来说是非常容易的。

[0238] 在一些实施方案中,步骤(ii)的方法可在惰性气氛下进行。当方法步骤(ii)在惰性气氛下进行,所述气氛可以为氮气(N_2)或氩气(Ar)。

[0239] 如前所述,步骤(ii)的方法可在催化剂存在下进行。催化剂可以是任何合适的催化剂。在一些实施方案中,催化剂可以是路易斯酸、路易斯碱、布忍司特酸(**Bronsted acid**)或布忍司特碱(**Bronsted base**)。在另一些实施方案中,催化剂可以是可活化糖的试剂,例如,催化剂可以是在原位形成离去基团的试剂。在一些实施方案中,催化剂可以是硅烷化剂。在另一些实施方案中,催化剂可以是路易斯酸和硅烷化剂二者。在另一些实施方案中,催化剂是三甲硅烷基三氟甲磺酸酯。

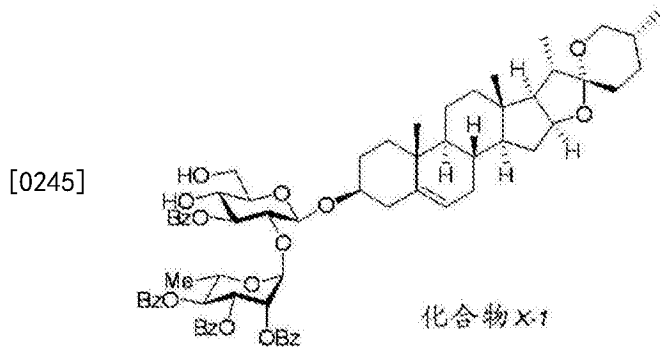
[0240] 如前所述,除去保护基可根据保护基性质以常规方式实现。在一些实施方案中,可选择性除去一个保护基,而其他保护基保持完整。使用和除去适当的保护基将完全在本领域技术人员能力范围内。

[0241] 例如,在室温下,用pH约10的含 NaOMe 的甲醇在搅拌下处理包含具有被乙酰基或苯甲酰基保护基保护的残基的糖部分的化合物一段时间,通常1至8个小时,导致了完全的去-O-乙酰化或去-O-苯甲酰化,即,除去乙酰基和/或苯甲酰基保护基。在这种情况下,这样的去保护提供了游离羟基。

[0242] 因此,如之前所讨论的,在每种情况下所选择的去保护方案将取决于位于 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 上和作为 R^9 可能组分的氧保护基以及 R^5 上酰基的精确性质。在一些情况下,可在单一操作中除去所有的氧保护剂,从而导致高制造效率。在另一些情况下,由于这些基团的性质和特性,必需在多步骤操作中操纵保护基以得到期望产物。应注意,拥有保护基化学充分工作知识的技术人员将能够容易地分析待去保护化合物并且通过保护基的特性建议去保护方案以得到期望终产物。

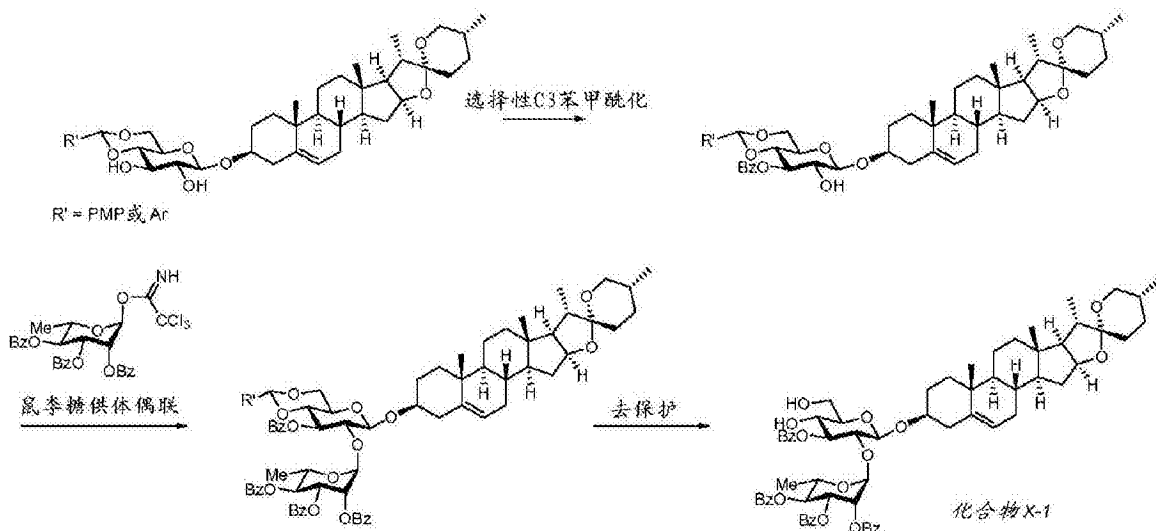
[0243] 在另一些实施方案中,例如,在甲醇和四氢呋喃中用阴离子交换树脂处理包含部分被缩醛(如对甲氧基苯基(PMP))保护的糖部分的化合物,导致了仅选择性除去对甲氧基苯基保护基。因此,在含糖部分的化合物还包含其他被保护残基(如被苯甲酰基和乙酰基保护的羟基)时,这些其他保护基保持完整。合适的阴离子交换树脂包括以名称Amberjet™、Amberlite™和Ambersep™出售的那些。

[0244] 在一些方面中,式X化合物是化合物X-1:



[0246] 当式X化合物是化合物X-1时,其可通过本发明方法得到,如下:

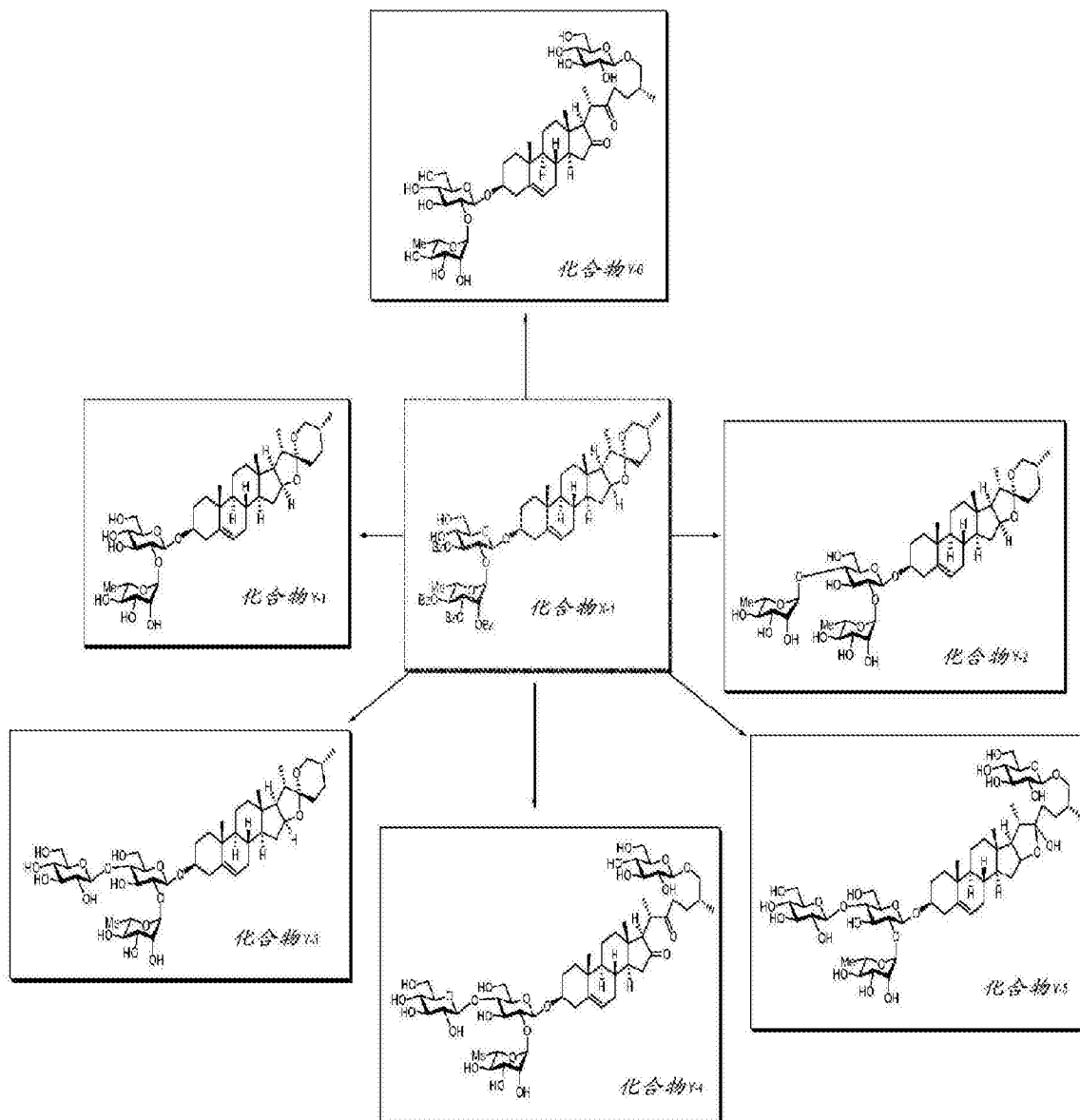
[0247]



[0248] 即,使经缩醛保护的化合物经历选择性C3苯甲酰化以得到期望的单苯甲酰化衍生物。然后使其与适当地活化的糖经历鼠李糖偶联以产生期望的偶联产物,然后使其反应以除去缩醛保护基。该产物可通过多个不同反应进行进一步加工以提供大量结构相关化合物的入口。

[0249] 有利地,本发明提供了得到一系列甾体皂苷的途径。例如,当式X化合物是化合物X-1时,本发明提供了得到以下期望甾体皂苷的途径:

[0250]



[0251] 在一些方面中,本发明提供了用于制备式Y化合物的方法。通常,本发明的式Y化合物可通过将式X化合物转化为式Y化合物来制备。式X化合物可通过本领域认可的方法转化为式Y化合物,所述方法包括但不限于官能团互换、氧化、还原、烷基化、保护、去保护以及另外的糖单元的偶联。

[0252] 例如,在一些方面中,可根据本发明方法来制备式Y化合物,其中步骤(i)至(iv)以及 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^9 均如之前关于式A、B、C、X和Y所述。

[0253] 在一些方面中,可通过除去式X化合物中的任何保护基将式X化合物转化为式Y化合物,以提供式Y化合物。在一些方面中,保护基的除去可根据保护基性质以常规方式实现。在一些方面中,用碱处理式X化合物将提供式Y化合物。碱可选自任何合适的碱。在一些实施方案中,碱可选自任何亲核碱或非亲核碱,包括有机碱和无机碱。在另一些实施方案中,碱可选自之前关于本发明步骤(i)中所述的那些碱。在又一些实施方案中,碱可与溶剂组合使用或者可在溶剂不存在下使用。当使用溶剂时,溶剂可选自任何合适的溶剂。例如,在一些实施方案中,用含 K_2CO_3 的甲醇处理式X化合物将提供式Y化合物。在另一些实施方案中,用含

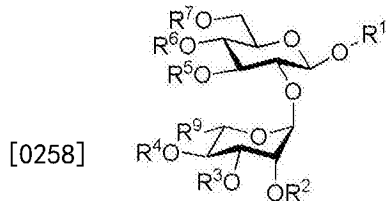
NH₃的甲醇处理式X化合物将提供式Y化合物。在再一些实施方案中,用含NaOH的二氯甲烷和/或甲醇处理式X化合物将提供式Y化合物。

[0254] 在另一些方面中,可通过以下步骤将式X化合物转化为式Y:

[0255] (a) 在R⁷处选择性引入氧保护基;

[0256] (b) 在偶联条件下偶联合合适的糖使得R⁶是糖;

[0257] 以提供式X' 化合物



式 X'

[0259] 其中R¹为皂苷配基;

[0260] R²、R³、R⁴和R⁷各自独立地为氧保护基;

[0261] R⁵为酰基;

[0262] R⁶为糖;

[0263] R⁹选自H、CH₃和被氧保护基保护的氧;以及

[0264] (c) 将式X' 化合物转化为式Y化合物、其可药用盐、异构体、水合物或溶剂合物。

[0265] 在另一些方面中,可通过以下步骤将式X化合物转化为式Y化合物:

[0266] (a) 在R⁷处选择性引入氧保护基;

[0267] (b) 在偶联条件下偶联合合适的糖使得R⁶是糖,以提供如前所定义的式X' 化合物;以及

[0268] (c) 除去任何保护基以提供式Y化合物。

[0269] 在另一些方面中,可通过以下步骤将式X化合物转化为式Y化合物:

[0270] (a) 在R⁷处选择性引入氧保护基;

[0271] (b) 在偶联条件下偶联合合适的糖使得R⁶是糖,以提供如前所定义的式X' 化合物;

[0272] (c) 将R¹上的皂苷配基转化为如前所定义的式G的皂苷配基;以及

[0273] (d) 除去任何保护基以提供式Y化合物。

[0274] 在又一些方面中,可通过以下步骤使式X化合物转化为式Y化合物:

[0275] (a) 在R⁷处选择性引入氧保护基;

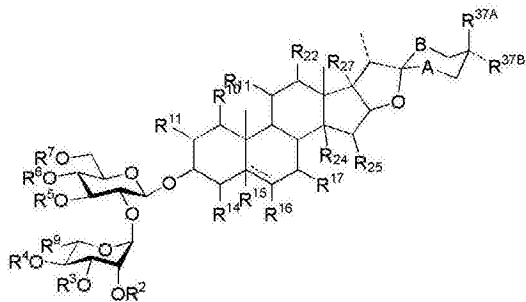
[0276] (b) 在偶联条件下偶联合合适的糖使得R⁶是糖,以提供如前所定义的式X' 化合物;

[0277] (c) 将R¹上的皂苷配基转化为如前所定义的式F的皂苷配基;以及

[0278] (d) 除去任何保护基以提供式Y化合物。

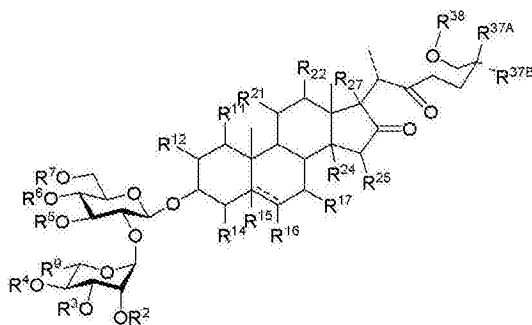
[0279] 在一些实施方案中,其中R¹是式G的皂苷配基的式Y化合物可通过氧化式Y^A化合物由式X化合物制备

[0280]

式 Y^A

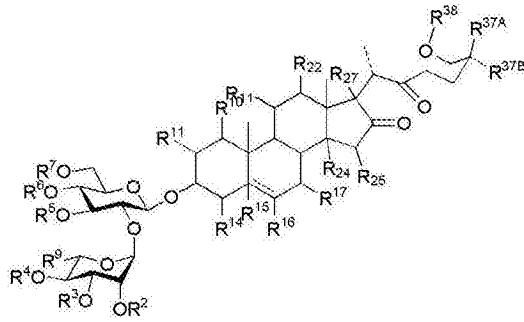
- [0281] R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^7 各自独立地为氧保护基；
- [0282] R^6 为氧保护基或糖；
- [0283] R^9 选自H、Me和被氧保护基保护的氧；
- [0284] R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{24} 、 R^{25} 和 R^{27} 独立地为H、OH、=O、可药用酯基或可药用醚基；
- [0285] R^{15} 在C-5、C-6为单键时为H，并且在C-5、C-6为双键时不存在；
- [0286] A为O同时B为 CH_2 ，或者B为O同时A为 CH_2 ；
- [0287] R^{37A} 为H同时 R^{37B} 为 CH_3 ，或者 R^{37A} 为 CH_3 同时 R^{37B} 为H；
- [0288] 以提供式Y^B化合物，

[0289]

式 Y^B

- [0290] 其中， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{27} 、 R^{37A} 和 R^{37B} 如式Y^A所定义；并且
- [0291] R^{38} 为H或糖；或者其可药用盐或衍生物；
- [0292] 然后可除去任何保护基以提供式Y化合物。
- [0293] 在另一些实施方案中，其中 R^1 是式F的皂苷配基的式Y化合物可通过选择性还原式Y^B化合物制备

[0294]



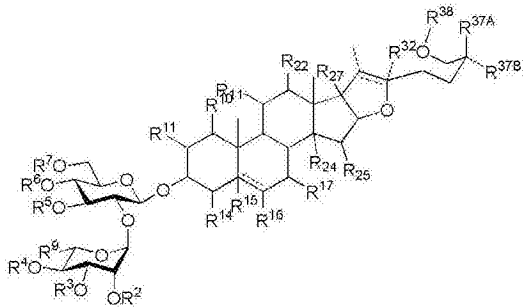
式 Y^B

[0295] R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹、R¹¹、R¹²、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁵、R¹⁷、R²¹、R²²、R²⁴、R²⁵、R²⁷、R^{37A}和R^{37B}如式Y^A所定义；

[0296] R³⁸为H或糖；或者其可药用盐或衍生物；

[0297] 以提供式Y^C化合物

[0298]



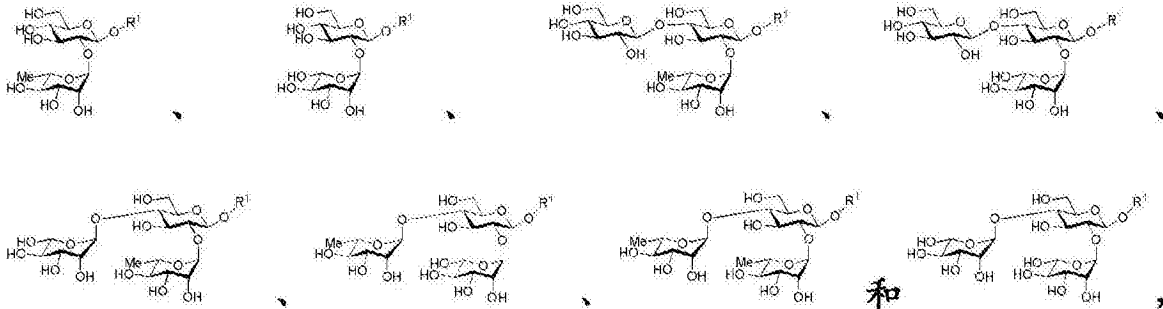
式 Y^C

[0299] R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁹、R¹¹、R¹²、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R²¹、R²²、R²⁴、R²⁵、R²⁷、R^{37A}和R^{37B}和R³⁸如式Y^B所定义；

[0300] 然后可除去任何保护基以提供式Y化合物。

[0301] 在一些实施方案中，式Y化合物选自：

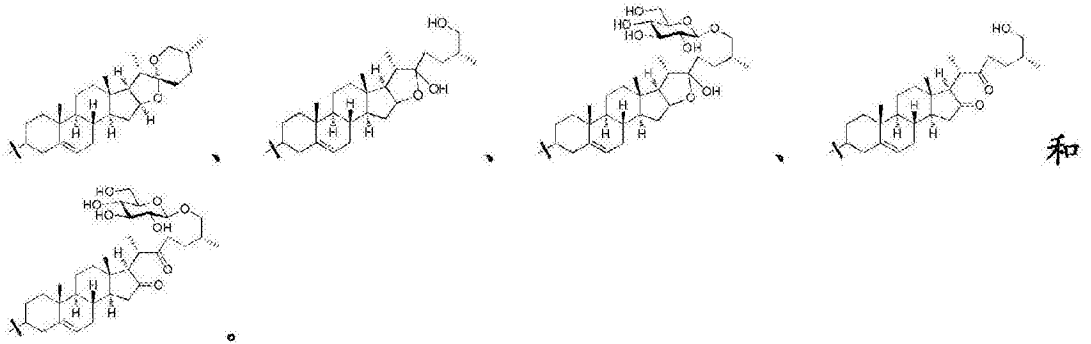
[0302]



[0303] 其中R¹为皂苷配基。

[0304] 在另一些实施方案中，R¹的皂苷配基选自：

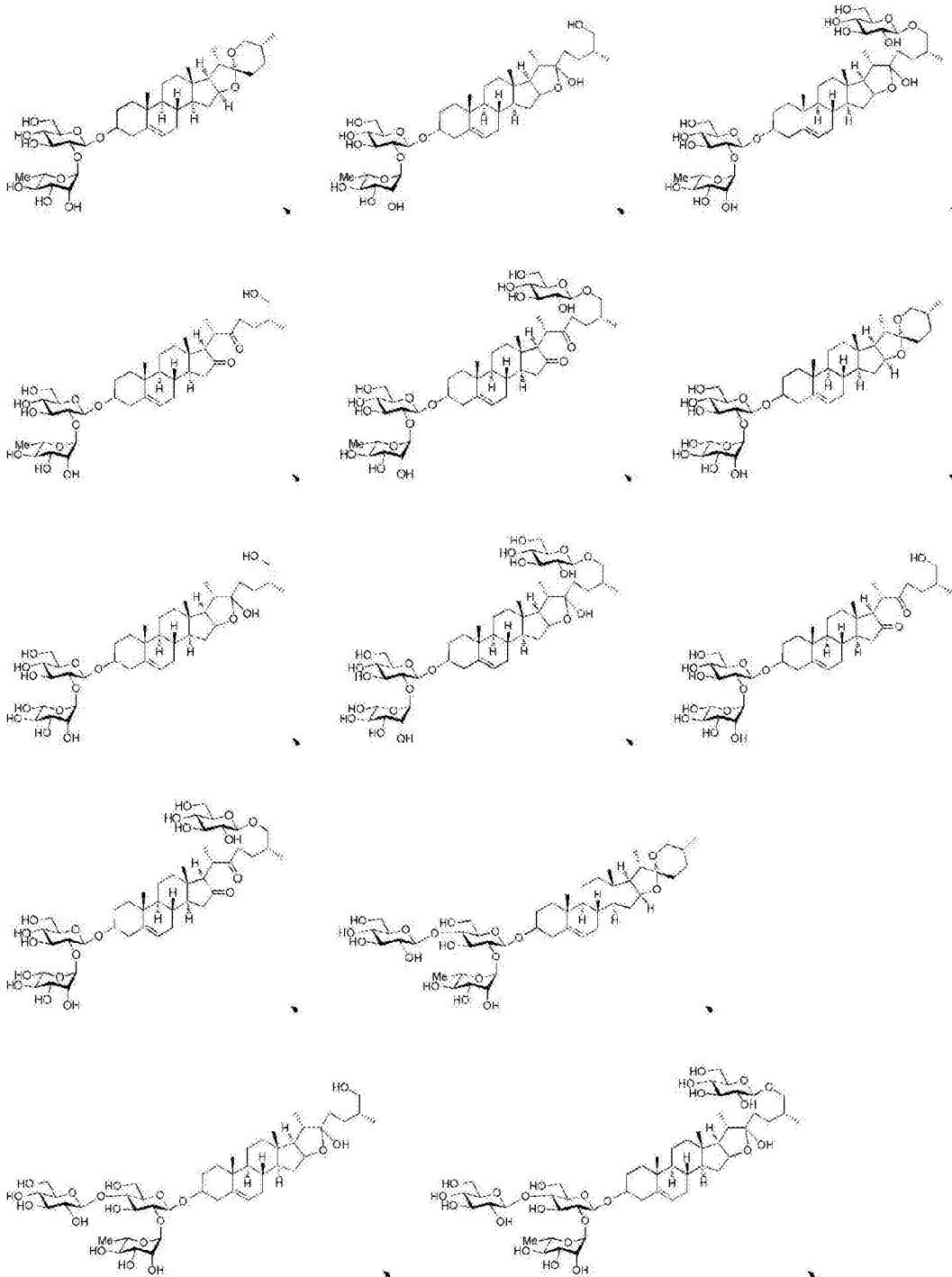
[0305]

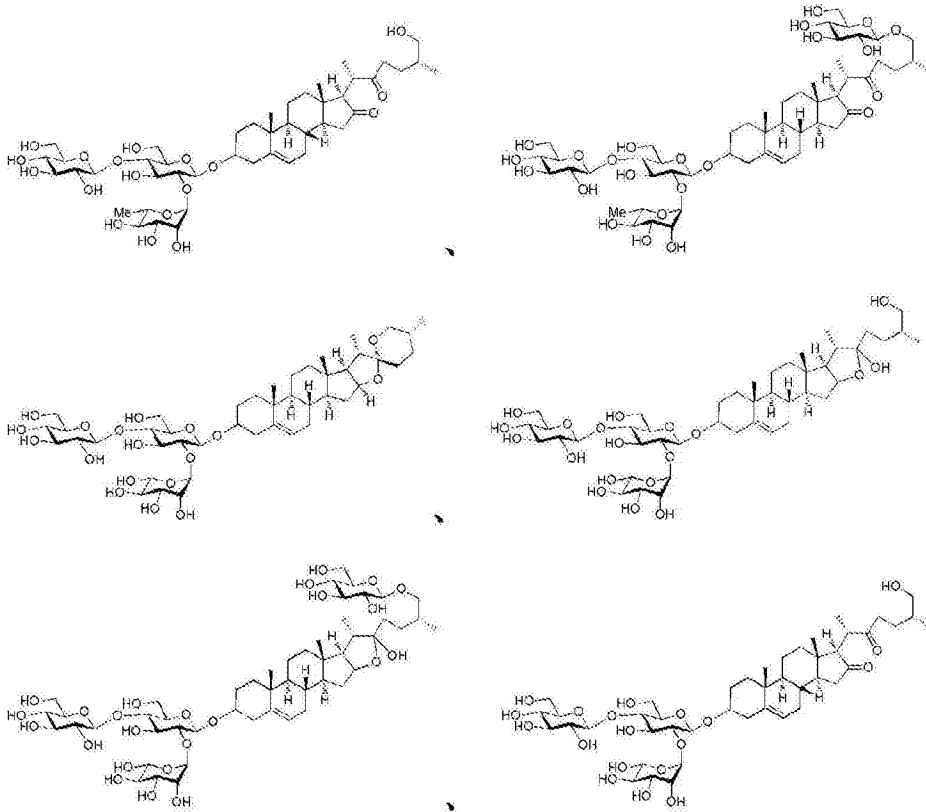


[0306]

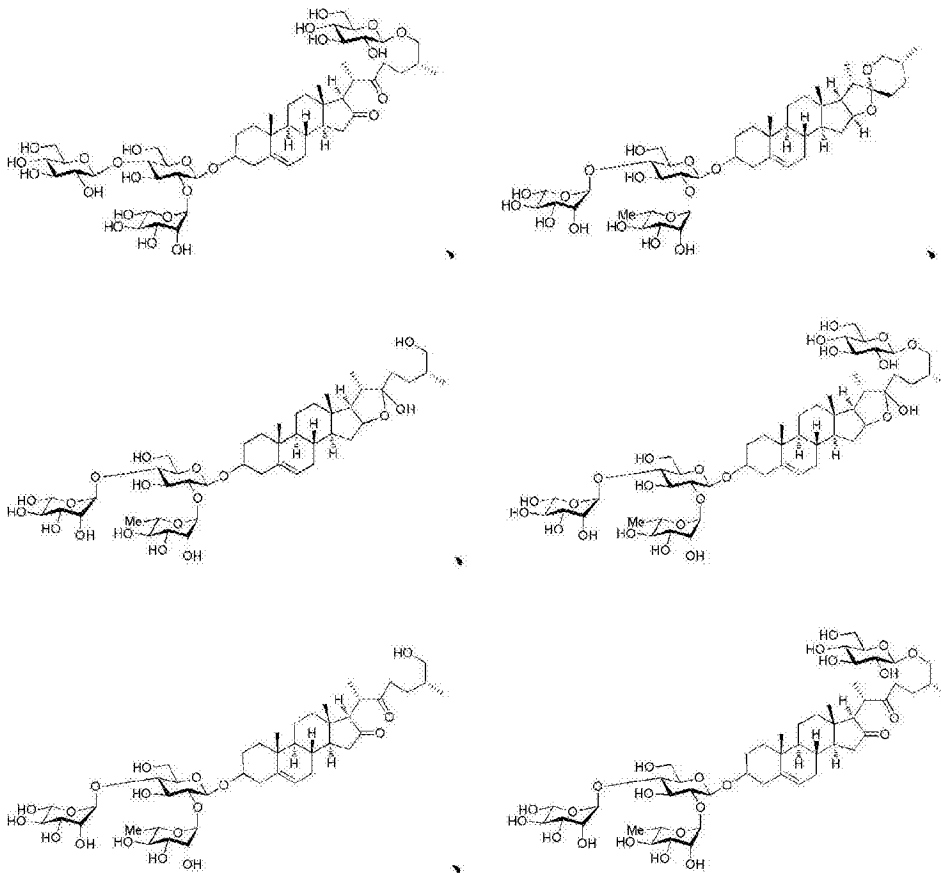
因此,在一些实施方案中,式Y化合物可选自:

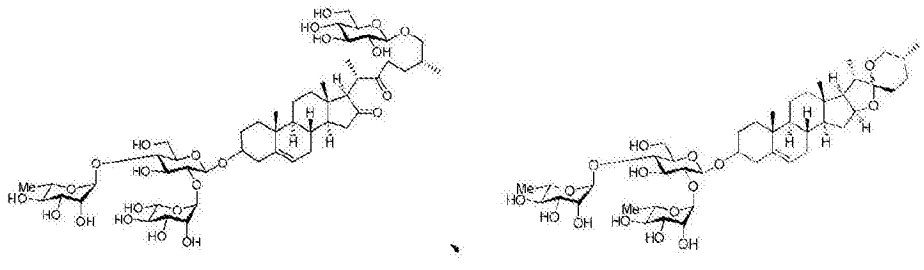
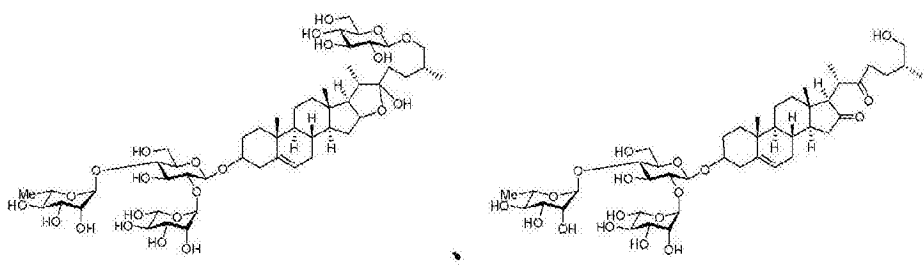
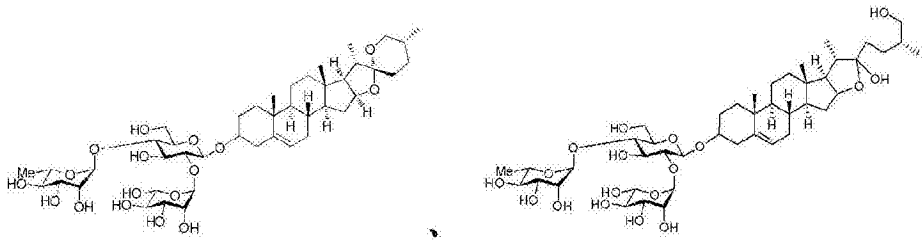
[0307]



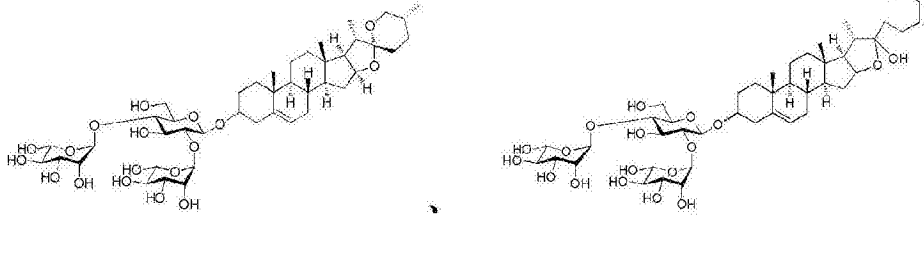
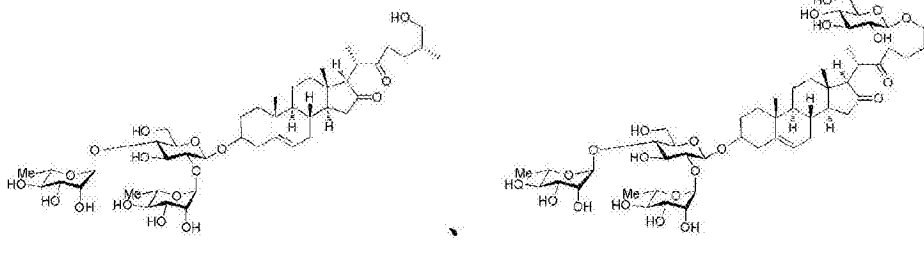
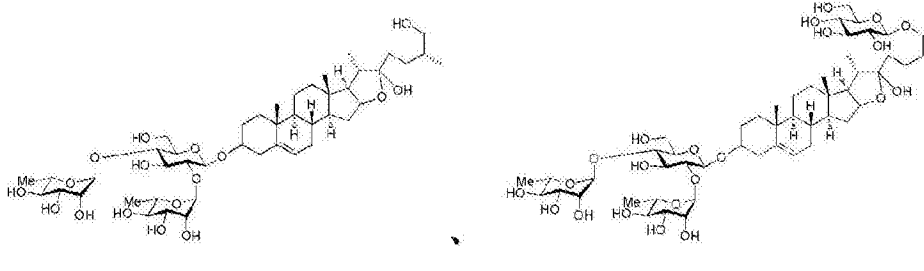


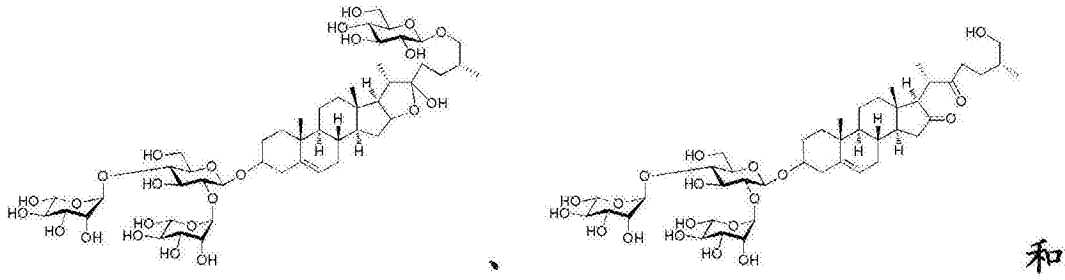
[0308]



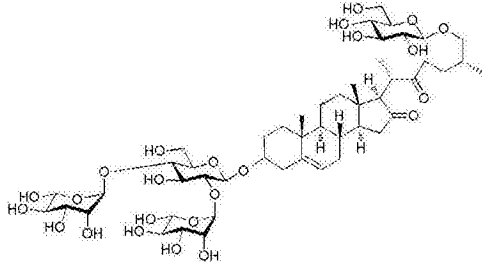


[0309]

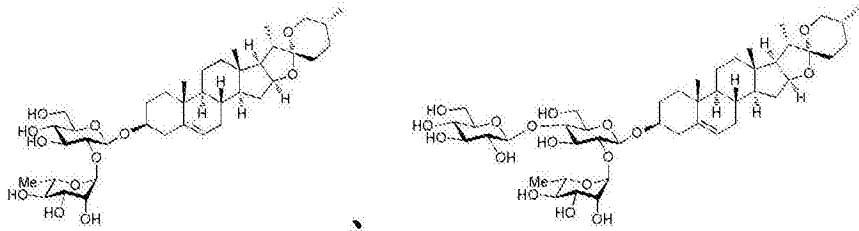




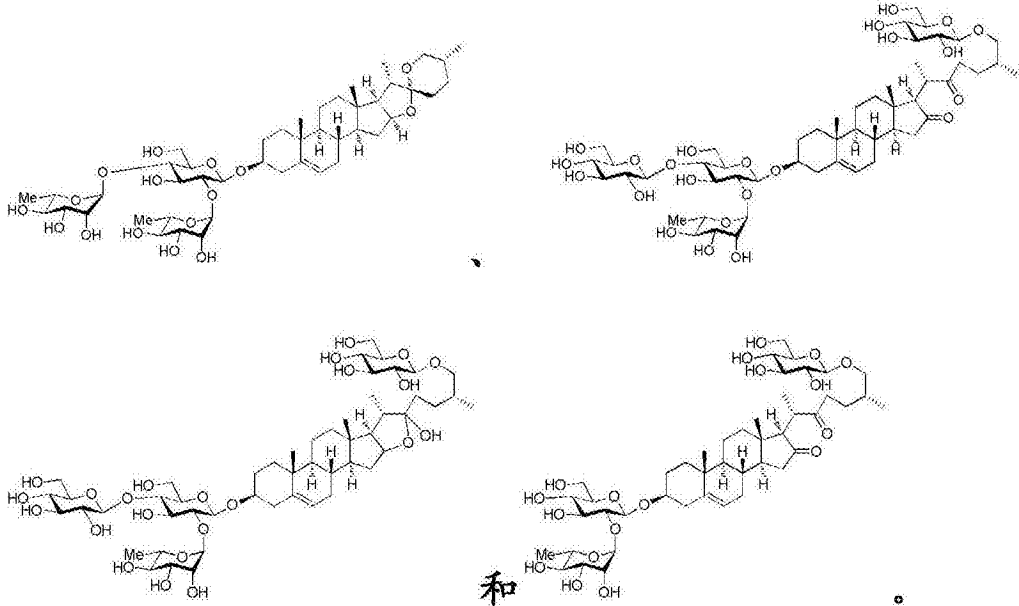
[0310]



[0311] 在另一些实施方案中,式Y化合物选自:



[0312]



[0313] 现在将借助实施例来说明本发明;然而,所述实施例不应理解为限制于此。除以下描述的那些化合物之外,可使用如本文所述的方法和合成方案或其适当的变化或修饰制备另外的化合物。

实施例

[0314] 在以下描述的实施例中,除非另有说明,否则以下描述中的所有温度都以摄氏度

为单位,并且除非另有说明,否则所有的份和百分比都是按重量计的。

[0315] 除非另有说明,否则多种起始材料和其他试剂购买自商业供应商,如Aldrich Chemical Company或Lancaster Synthesis Ltd.,并且不经进一步纯化而使用。除非另有说明,否则所有溶剂都使用本领域的标准方法进行纯化。

[0316] 在Bruker Avance III-500上在500MHZ下记录了¹H NMR谱图并且在Bruker Avance III-500上在126MHZ下记录了¹³C-NMR谱图。在报告峰多重性时,使用以下缩写:s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,m=多重峰,br=宽峰,dd=双二重峰,dt=双三重峰。偶联常数在给出时以赫兹为单位报告。

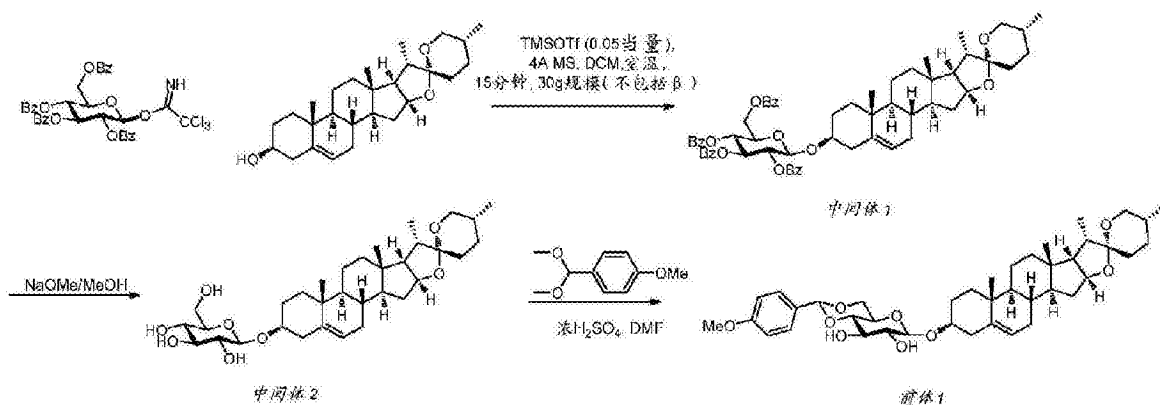
[0317] 质谱图使用具有电喷雾离子化的Waters Q-TOF Premier™串联质谱仪获得。

[0318] 实施例(1):

[0319] 制备薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(4-甲氧基苯亚甲基)-3-苯甲酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷(前体1)

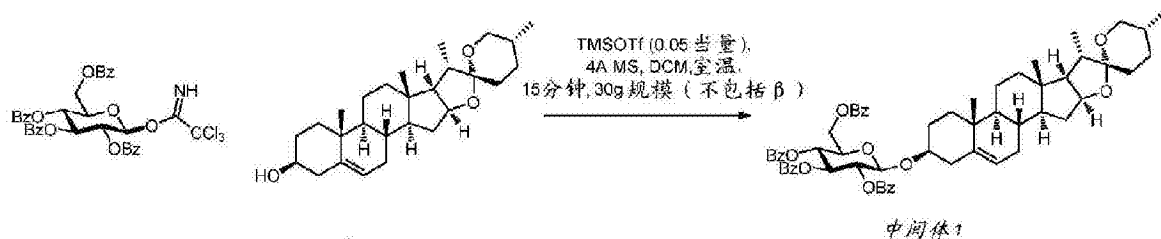
[0320] 方案1:

[0321]



[0322] 中间体1:制备2,3,4,6-四-O-苯甲酰基-β-D-吡喃葡萄糖(中间体1)

[0323]



[0324] 将2,3,4,6-四-O-苯甲酰基-D-吡喃葡萄糖苷三氯乙酰亚胺酯(50.3g,67.9mmol)和薯蓣皂苷配基(26.0g,63mmol)溶解在二氯甲烷(无水,11mL)和甲苯(无水,314mL)的混合物中并使溶液通过在40℃下旋转蒸发干燥。将产物溶解在二氯甲烷(无水,222mL)中并在干燥氮气下冷却至0℃。添加TMSOTf(0.250mL,1.38mmol),将溶液升温至环境温度并搅拌1小时。然后用N-甲基吗啉(0.343mL,3.1mmol)将反应淬灭。添加另外的DCM(20mL),通过缓慢添加甲醇(450mL)并随后缓慢添加甲醇与水的混合物(200mL的3:1甲醇:水)使产物沉淀。通过过滤收集产物,用甲醇与水的混合物(450mL的4:1甲醇:水)洗涤并在真空下干燥,以得到薯蓣皂苷配基2,3,4,6-四-O-苯甲酰基-β-D-吡喃葡萄糖(中间体1)。

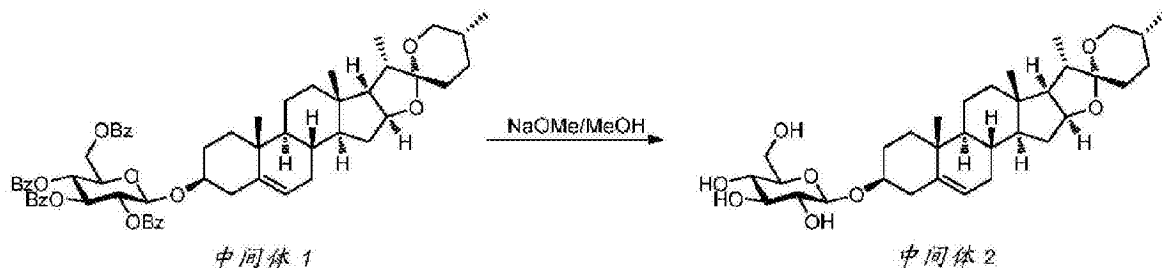
[0325] ¹H NMR500MHz (CDCl₃) δ7.81-8.03 (m, 8H), 7.23-7.56 (m, 12H), 5.89 (t, 1H, J=

9.7Hz), 5.62 (t, 1H, J=9.7Hz), 5.49 (dd, 1H, J=7.9, 9.7Hz), 5.22 (m, 1H), 4.94 (d, 1H, J=7.9Hz), 4.60 (dd, 1H, J=3.4, 12.0Hz), 4.52 (dd, 1H, J=5.9, 12.0Hz), 4.37-4.43 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 1H), 3.34-3.56 (3H, M), 0.74-2.20 (m, 36H).

[0326] ES-MS m/z $C_{61}H_{68}O_{12}Na$ 计算值: 1015.4608, 测定值: 1015.4604。

[0327] 中间体2: 制备薯蓣皂苷配基- β -D-吡喃葡萄糖苷(中间体2)

[0328]



[0329] 在氮气下, 将薯蓣皂苷配基 2,3,4,6-四-O-苯甲酰基- β -D-吡喃葡萄糖(中间体1) (59g, 59.4mmol) 溶剂在二氯甲烷(干燥, 400mL) 和甲醇(干燥, 400mL) 中。添加甲醇钠(甲醇中的30%, 1.9mL, 10.1mmol) 并将溶液搅拌过夜。如果在此期间pH降至9以下, 则添加另外的甲醇钠。用经洗涤的酸性离子交换树脂(Amberjet1200H) 中和含产物溶液。通过过滤除去树脂并用N-甲基吗啉将任何残余的酸性淬灭。通过旋转蒸发使产物干燥成糖浆, 将糖浆悬于甲醇(275mL) 中以得到可过滤固体, 然后通过过滤收集。用甲醇(165mL) 和乙酸乙酯(165mL) 洗涤固体。将产物在30℃下真空干燥以得到作为倍半水合物的薯蓣皂苷配基- β -D-吡喃葡萄糖苷(中间体2) (23.4g, 68%)。

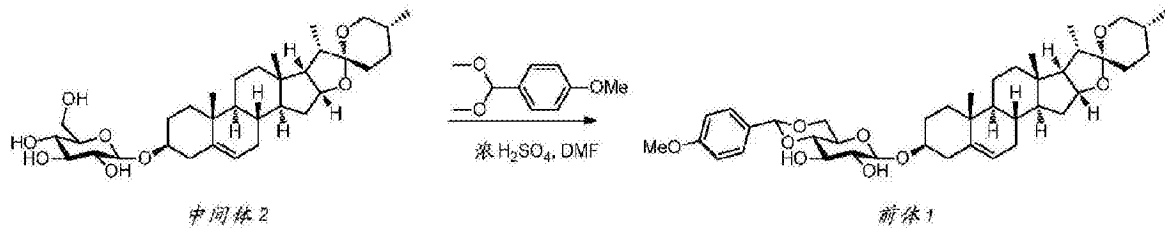
[0330] 将滤液合并, 添加乙酸乙酯(330mL) 并将混合物浓缩至约190mL。通过过滤收集第二批产物并用乙酸乙酯(100mL) 洗涤。通过柱色谱(洗脱液: 1:9甲醇: 二氯甲烷) 进一步纯化第二批产物以提供更多的薯蓣皂苷配基- β -D-吡喃葡萄糖苷(中间体2) (5.21g, 15.2%) (总产率=28.6g, 83.4%)。

[0331] 1H NMR (500MHz, 3:1 $CDCl_3/CD_3OD$): δ 55.37 (dd, J=2.1, 3.1Hz, 1H), 4.42 (q, J=7.4Hz, 1H), 4.40 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.84 (dd, J=2.9, 12.0Hz, 1H), 3.83 (dd, J=4.7, 12.0Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.47 (ddd, J=2.1, 4.2, 11.6Hz, 1H), 3.45-3.20 (m, 5H), 2.41 (ddd, J=2.1, 4.7, 13.2Hz, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.05-0.92 (m, 23H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.80 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (126MHz, 3:1 $CDCl_3/CD_3OD$): δ 141.78, 123.08, 110.95, 102.51, 82.36, 80.39, 77.87, 77.25, 74.94, 71.60, 68.22, 63.38, 63.18, 57.85, 51.49, 42.99, 41.63, 41.08, 40.00, 38.57, 38.19, 33.39, 33.02, 32.78, 32.64, 31.54, 30.89, 30.00, 22.18, 20.56, 18.25, 17.50, 15.60.

[0332] ES-MS m/z $C_{33}H_{52}O_8Na$ 计算值: 599.3560, 测定值: 599.3554。

[0333] 前体1: 制备薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(4-甲氧基苯亚甲基)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(前体1)

[0334]



[0335] 向薯蓣皂苷配基-β-D-吡喃葡萄糖苷 (35.95g, 62.3mmol) 的DMF (270mL) 溶液中添加茴香醛二甲基缩醛 (42.5mL, 249mmol) 和5滴浓H₂SO₄, pH约2.5。将溶液在室内真空下在60℃下加热8小时以除去甲醇。将反应冷却并转移至具有乙酸乙酯 (400mL) 的分液漏斗中, 在这里用H₂O (3×300mL)、0.5M HCl水溶液 (2×200mL), 然后饱和NaHCO₃水溶液 (200mL) 反复洗涤, 导致灰色物质沉淀在有机层与水层的界面处。

[0336] 这种灰色物质被鉴定为被少量DMF污染的期望产物, 在乙酸乙酯中提取并用己烷沉淀出来以获得灰色粉末 (13.89g, 32%)。

[0337] 在减压下使乙酸乙酯层蒸发以得到橙色油, 其静置后固化。将这种橙色固体溶解在乙酸乙酯中并用己烷沉淀以获得灰色粉末 (13.47g, 31%)。

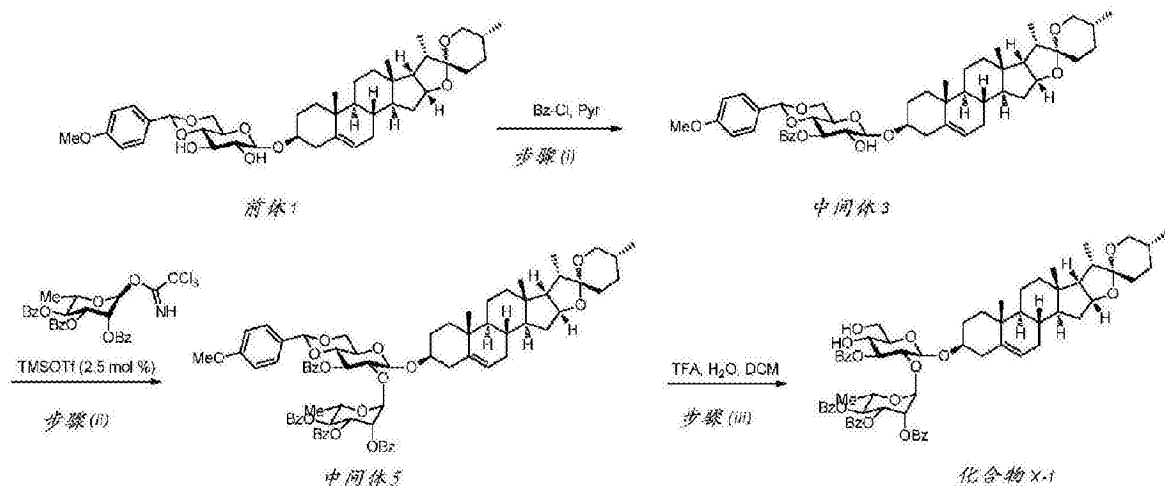
[0338] 由于充当溶剂的4-甲氧基苯甲醛的高含量, 橙色滤液不能被诱导沉淀出更多产物而是导致出油, 因此被吸附在硅藻土上, 通过短的硅胶塞, 用3:1至2:1的PE/EA, 然后3:1至1:1的甲苯/EA梯度洗脱以得到另一部分的黄色固体 (12.62g 29%; 累积为39.98g, 92%)。

[0339] 实施例2:

[0340] 制备式X化合物; 薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)-α-L-吡喃鼠李糖基-(1→2)-3-苯甲酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷 (化合物X-1)

[0341] 方案2:

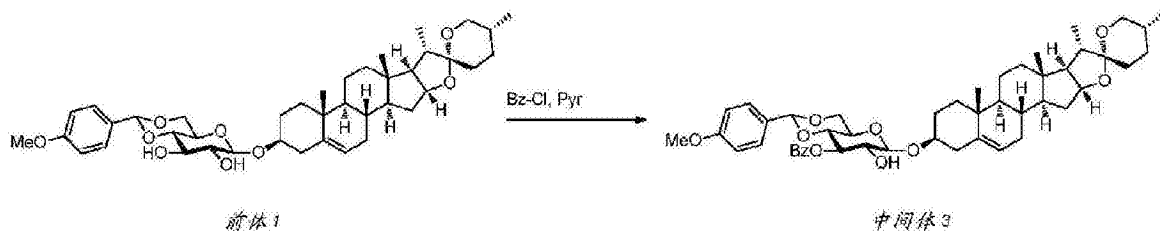
[0342]



[0343] 中间体3: 步骤(i)

[0344] 将前体1选择性苯甲酰化以提供薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(4-甲氧基苯亚甲基)-3-苯甲酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷 (中间体3)

[0345]



[0346] 向冷却至 -78°C 的溶解在吡啶(42.8mL)和二氯甲烷(68.0mL)中的薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(4-甲氧基苯亚甲基)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(18.37g, 26.4mmol)和DMAP(0.161g, 1.322mmol)的溶液中逐滴添加苯甲酰氯(3.38mL, 29.1mmol, 1.1当量)(在搅拌成反应体积之前,瞬间形成大量固体,可能是Pyr.HCl)。使溶液升温至室温并搅拌过夜。

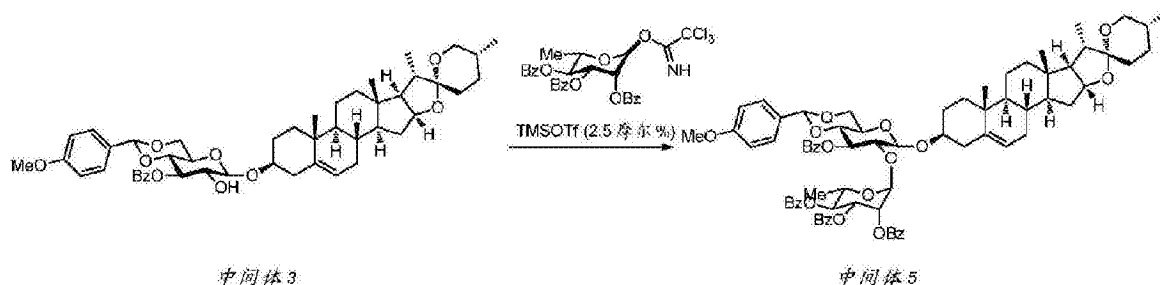
[0347] 添加MeOH(10mL)使反应淬灭,用200mL DCM稀释并用0.5NHCl(4 \times 250mL)、NaHCO₃(200mL)、盐水(200mL)洗涤,并用MgSO₄干燥。使粗材料吸附在硅藻土上,用50mL甲苯蒸发以除去残余DCM。将其作为甲苯(200mL)中的浆液加载至硅胶柱顶端并用2%EA/甲苯(二Bz洗脱)、5%EA/甲苯(中间),然后10%EA/甲苯(单Bz)的逐步梯度洗脱。

[0348] 合并所收集的级分以产生薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(4-甲氧基苯亚甲基)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(中间体3)(13.11, 62%)。还分离了薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(4-甲氧基苯亚甲基)-2,3-二苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷, 3.17g, 13.3%。

[0349] 中间体5:步骤(ii)

[0350] 与鼠李糖部分偶联以提供薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)-(4,6-O-(4-甲氧基苯亚甲基)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(中间体5)

[0351]



[0352] 向在 -78°C 下搅拌的薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(4-甲氧基苯亚甲基)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(中间体3)(18.4g, 23.03mmol)、2,3,4-三-O-苯甲酰基- α / β -L-吡喃鼠李糖基三氯乙酰亚胺酯(17.87g, 28.8mmol, 1.25当量)和4 Å MS筛(2g/g受体, 37g)的DCM(450mL)溶液中逐滴添加三甲硅基三氟甲磺酸酯(0.104mL, 0.576mmol),立即形成亮黄色溶液。在搅拌下使反应在冷浴(加有箔防护套)中升温至室温过夜。

[0353] 用1滴NEt₃淬灭(-黄色消失)并蒸发的小等分试样通过¹H NMR显示出起始材料的完全消耗。

[0354] 添加NEt₃(2mL)使反应淬灭并通过硅藻土床过滤以分离筛。用DCM(2 \times 50mL)洗涤固体载体。使有机溶液蒸发得到白色泡沫。用Et₂O(约200mL)使泡沫浆化,过滤并用冷Et₂O(2 \times 50mL)洗涤以得到优异纯度的作为白色粉末的薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)-(4,6-O-(4-甲氧基苯亚甲基)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷

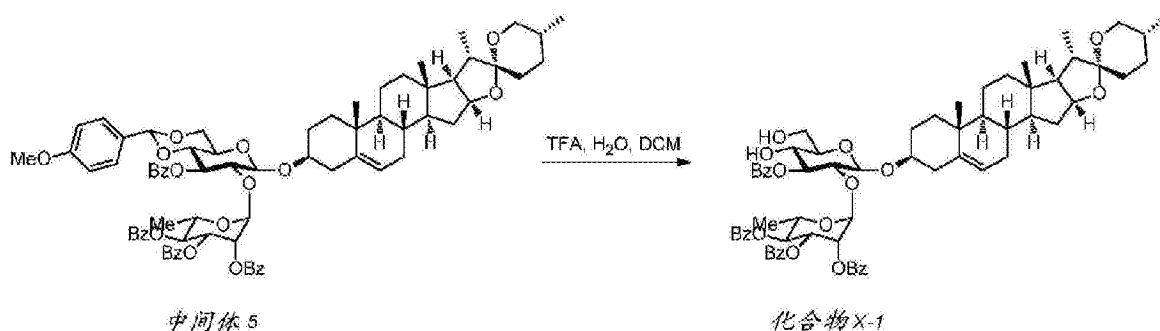
(22.75g, 79%)。

[0355] 黄色滤液确定为由分解的鼠李糖供体和少量期望产物构成。吸附到硅藻土上并通过硅胶用EA/甲苯(2%, 4%, 然后6%)的梯度洗脱得到另外的3.07g (10.6%)产物(累积产率为25.82g, 90%)。

[0356] 化合物X-1:步骤(iii)

[0357] 将中间体5去保护以提供式X化合物;薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(化合物X-1)

[0358]



[0359] 将薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)-(4,6-O-(4-甲氧基苯亚甲基)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(20g, 15.91mmol)溶解在二氯甲烷(125mL, 1943mmol)和水(45mL)中。在0℃下搅拌该双相混合物,同时添加三氟乙酸(15.91mL),形成亮黄色/绿色荧光溶液。

[0360] 将反应搅拌3.5小时。通过用水(2 \times 150mL)、NaHCO₃(2 \times 200mL)、盐水(200mL)洗涤使反应淬灭,用MgSO₄干燥并蒸发以得到白色泡沫状物。

[0361] 将粗材料溶解在最小量的热EA(约30mL)中并逐滴添加到PE(500mL)中,导致作为“粘稠”材料的白色固体沉淀。将溶液搅拌过夜,导致形成了凝胶。过滤得到白色固体,用冷的10%EA/PE洗涤。(18.202g, 100%)。

[0362] 或者,在100mL圆底烧瓶中使薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)-(4,6-O-(4-甲氧基苯亚甲基)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(1.76g, 1.43mmol)和Amberjet® 1200H(8.8g)在甲醇(24mL)和四氢呋喃(12mL)中浆化。将反应加热回流15小时。然后用三乙胺(0.2mL)将反应淬灭。通过过滤除去树脂并减压蒸发溶剂。将粗产物溶解在甲醇(25mL)中并逐滴添加水(15mL),导致白色固体结晶。通过过滤分离固体产物,并用1:1甲醇/水(2 \times 15mL),然后用石油醚60至80(2 \times 15mL)洗涤滤饼。将产物在45℃下真空干燥过夜,以得到薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(化合物X-1), 1.33g, 81%。

[0363] ¹H NMR500MHz (CDCl₃) δ 8.03 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.56 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.53 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 7.28 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.23 (t, J=7.5Hz, 2H), 5.74 (dd, J=3.6, 10.0Hz, 1H), 5.48-5.57 (m, 3H), 5.44 (dd, J=1.6, 3.6Hz, 1H), 5.16 (d, J=1.3Hz, 1H), 4.82 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.45 (q, 1H), 3.73-3.95 (m, 6H), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.38-3.41 (m, 2H), 2.64 (大致ddd, 1H), 2.45 (t, 1H), 2.03 (m, 3H), 1.09-1.93 (m, 20H), 1.34 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.95 (s,

3H), 0.81 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.80 (s, 3H). ^{13}C NMR 126MHz (CDCl₃, MeOD 3:1) δ 166.3, 165.8, 165.3, 164.7, 139.9, 133.24, 133.17, 133.0, 132.9, 129.61, 129.55, 129.5, 129.3, 129.0, 128.9, 128.23, 128.17, 128.11, 22.0, 109.4, 99.4, 97.6, 80.8, 79.0, 78.4, 75.9, 75.5, 71.8, 70.2, 69.6, 68.7, 66.7, 66.6, 61.9, 61.4, 56.3, 49.9, 41.4, 40.1, 39.5, 38.6, 37.0, 36.7, 32.0, 31.6, 31.3, 31.1, 30.0, 29.7, 28.5, 20.6, 19.0, 17.1, 16.8, 16.0.

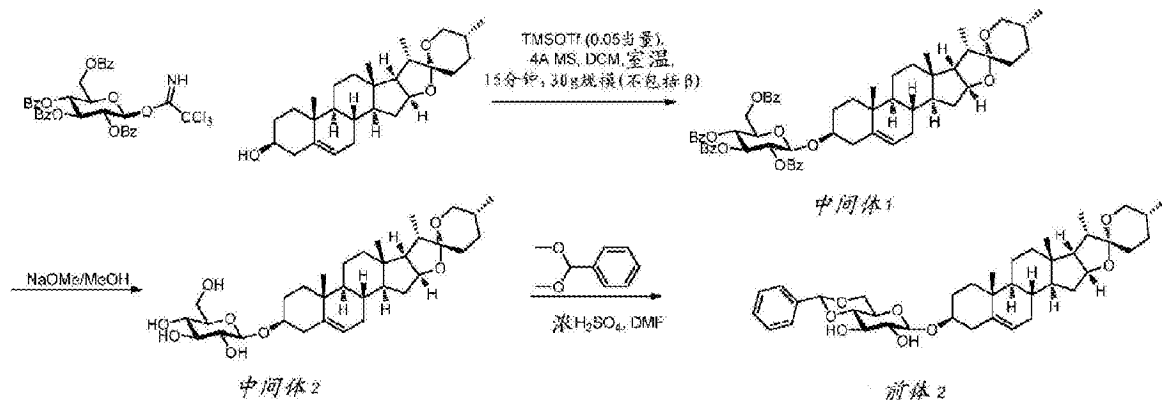
[0364] ES-MS m/z C₆₇H₇₈O₁₆Na 计算值: 1161.5188, 测定值: 1161.5186.

[0365] 实施例3:

[0366] 制备薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(苯亚甲基)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(前体2)

[0367] 方案3:

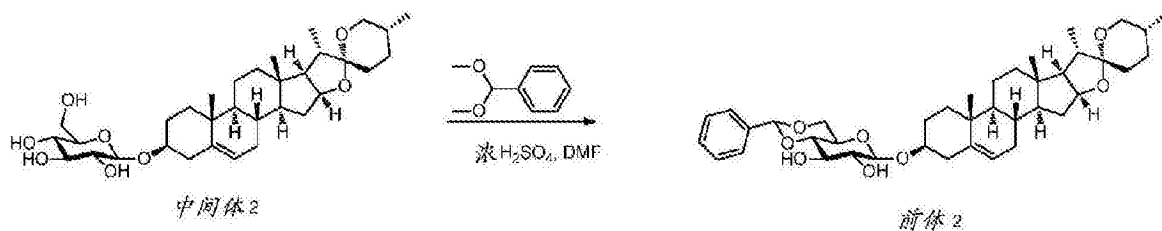
[0368]



[0369] 2,3,4,6-四-O-苯甲酰基- β -D-吡喃葡萄糖(中间体1)和薯蓣皂苷配基- β -D-吡喃葡萄糖苷(中间体2)的制备如上所述。

[0370] 前体2: 制备薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(苯亚甲基)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(前体2)

[0371]



[0372] 在DMF (142mL) 中使薯蓣皂苷配基- β -D-吡喃葡萄糖苷(中间体2) (18.97g, 31.24mmol) 浆化。添加苯甲醛二甲基缩醛(9.48mL, 62.5mmol) 并将反应混合物加热至60°C(浴温)。添加浓硫酸(180 μ L, 3.36mmol) 并将反应混合物在60°C下在真空下搅拌6.5小时。添加苯甲醛二甲基缩醛(0.95mL, 6.3mmol) 并将反应混合物在60°C下在真空下搅拌4小时。添加苯甲醛二甲基缩醛(0.95mL, 6.3mmol) 并将反应混合物在60°C下在真空下搅拌5小时。用N-甲基吗啉(1.8mL, 16mmol) 将反应淬灭。使反应混合物冷却至环境温度并用DCM(350mL) 稀释, 有机层用饱和碳酸氢钠和水的1:1混合物(300mL), 然后用饱和碳酸氢钠和饱和盐水的2:1混合物(300mL) 洗涤。干燥有机层(MgSO₄), 过滤并在真空下浓缩。使所得粗产物在乙腈(100mL) 中浆化80分钟, 过滤并用乙腈(2 \times 40mL) 洗涤, 在30°C下真空干燥16小时, 以得到作

为白色固体的薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(苯亚甲基))-β-D-吡喃葡萄糖苷(15.6g,产率75%)。

[0373] ^1H NMR(500MHz,3:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ 7.50(m,2H),7.7(m,3H),5.54(s,1H),5.38(dd, $J=2.3,3.0\text{Hz}$,1H),4.51(d, $J=7.8\text{Hz}$,1H),4.42(dt, $J=6.7,7.5\text{Hz}$,1H),4.31(dd, $J=4.8,10.5\text{Hz}$,1H),3.78(t, $J=10.5\text{Hz}$,1H),3.71(t, $J=9.1\text{Hz}$,1H),3.59(m,1H),3.52(t, $J=9.1\text{Hz}$,1H),3.46(m,2H),3.37(m,3H),2.43(ddd, $J=2.3,4.8,13.3\text{Hz}$,1H),2.29(m,1H),2.06-1.06(m,22H),1.04(s,3H),0.98(d, $J=7.0\text{Hz}$,3H),0.80(s,3H),0.79(d, $J=7.9\text{Hz}$,3H); ^{13}C NMR(126MHz,3:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ 137.70,134.48,126.45,125.51,123.59,119.10,106.90,99.16,78.31,78.09,76.66,71.82,70.55,66.07,64.19,63.65,59.34,53.81,47.44,38.95,37.59,37.04,35.95,34.53,34.16,29.36,28.99,28.74,28.60,27.50,26.90,25.96,18.15,16.54,14.23,13.47,11.58;

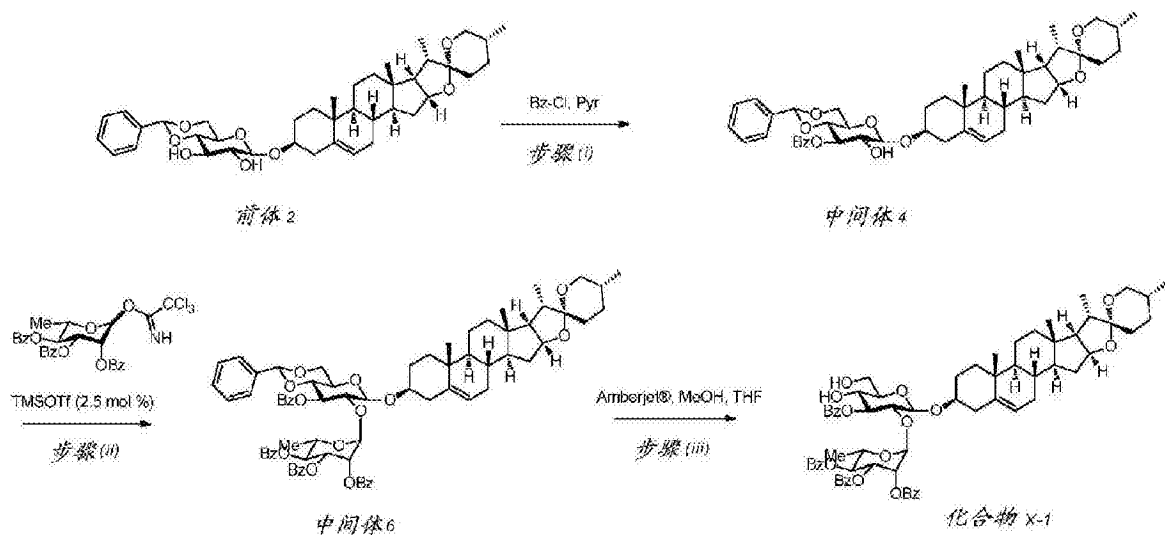
[0374] HRMS(TOF ES+) m/z 计算值: $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{O}_8\text{Na}$ 687.3873,测定值:687.3877。

[0375] 实施例4:

[0376] 制备式X化合物;薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)-α-L-吡喃鼠李糖基-(1→2)-3-苯甲酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷(化合物X-1)

[0377] 方案4:

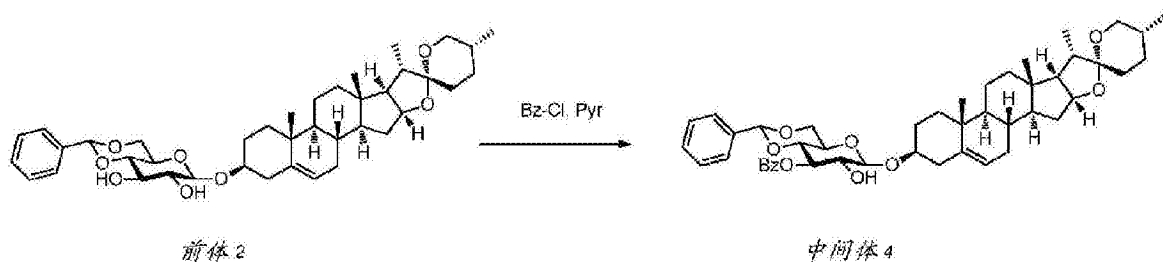
[0378]



[0379] 中间体4:步骤(i)

[0380] 将前体2选择性苯甲酰化以提供薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(苯亚甲基))-3-苯甲酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷(中间体4)

[0381]



[0382] 将薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(苯亚甲基))-β-D-吡喃葡萄糖苷(前体2)(16.0g,24.1mmol)溶解在吡啶(60mL)和DCM(60mL)中并在减压下除去溶剂以得到共沸干燥的起始

材料。在氩气下在环境温度下将所得固体溶解在吡啶 (39mL) 和DCM (62mL) 中。逐滴添加苯甲酰氯 (3.35mL, 28.8mmol), 使浴温维持在22℃以下。在环境温度下将反应混合物搅拌35分钟, 然后用甲醇 (5.0mL, 120mmol) 淬灭。在减压下除去溶剂, 并将所得粗产物溶解在DCM (200mL) 中并用5%柠檬酸溶液 (3×70mL)、水 (70mL) 和饱和碳酸氢钠 (70mL) 洗涤。干燥有机层 (MgSO₄), 过滤并在真空下浓缩。通过快速色谱 (含2%至8%乙酸乙酯的甲苯) 纯化所得粗产物以得到作为白色固体的薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(4-甲氧基苯亚甲基)-3-苯甲酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷 (中间体4) (10.12g, 产率55%)。

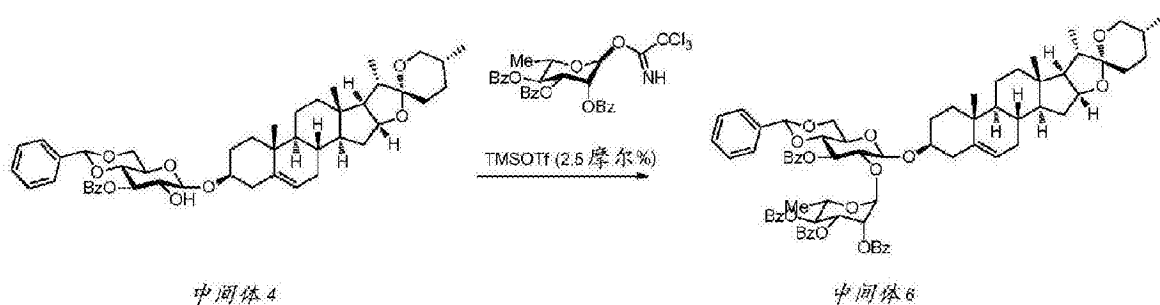
[0383] ¹H NMR (500MHz, 3:1CDCl₃/CD₃OD): δ8.07 (dd, J=1.3, 8.5Hz, 2H), 7.57 (tt, J=1.3, 7.5Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 5.52 (s, 1H), 5.46 (t, J=9.4Hz, 1H), 5.39 (dd, J=1.9, 3.4Hz, 1H), 4.66 (d, J=7.7Hz, 1H), 4.42 (q, J=7.7Hz, 1H), 4.37 (dd, J=4.9, 10.5Hz, 1H), 3.83 (t, J=10.3Hz, 1H), 3.78 (t, J=9.4Hz, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.48 (dd, J=2.0, 4.3, 10.7Hz, 1H), 3.37 (t, J=11.0Hz, 1H), 2.46 (ddd, J=2.0, 4.5, 13.2Hz, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.06-0.95 (m, 22H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (d, J=6.9Hz, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.79 (d, J=7.9Hz, 3H); ¹³C NMR (126MHz, 3:1CDCl₃/CD₃OD): δ167.91, 141.65, 138.29, 138.29, 134.52, 131.25, 131.11, 130.32, 129.69, 129.47, 127.45, 123.25, 110.95, 103.51, 102.80, 82.35, 80.95, 80.21, 75.82, 74.33, 70.10, 68.23, 67.70, 63.39, 57.85, 51.48, 43.00, 41.64, 41.09, 39.97, 38.57, 38.20, 33.41, 33.03, 32.79, 32.65, 31.55, 30.94, 30.01, 22.20, 20.59, 18.28, 17.52;

[0384] HRMS (TOF ES+) m/z 计算值: C₄₇H₆₀O₉Na 791.4135, 测定值: 791.4127。

[0385] 中间体6: 步骤 (ii)

[0386] 与鼠李糖部分偶联以提供薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)-α-L-吡喃鼠李糖基-(1→2)-(4,6-O-(苯亚甲基)-3-苯甲酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷 (中间体6)

[0387]



[0388] 使薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(4-甲氧基苯亚甲基)-3-苯甲酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷 (中间体4) (10.0g, 13.0mmol)、2,3,4-三-O-苯甲酰基-α/β-L-吡喃鼠李糖苷三氯乙酰亚胺酯 (11.0g, 17.7mmol) 和 4Å 分子筛在DCM (250mL) 中浆化并在氩气下在-40℃下冷却。逐滴添加三氟甲烷磺酸酯 (72μL, 0.4mmol) 并将反应混合物在-40℃ (浴温) 下再搅拌90分钟。添加三乙胺 (1.54mL, 11.0mmol) 并使反应混合物升温至环境温度。通过过滤除去分子筛并在减压下蒸发溶剂。用乙腈 (200mL) 研磨粗产物淡黄色油并在环境温度下浆化1小时。通过过滤分离固体产物, 用乙腈 (2×30mL) 洗涤, 在30℃下真空干燥16小时, 以获得作为白色固体的薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)-α-L-吡喃鼠李糖基-(1→2)-(4,6-O-(苯亚甲基)-3-苯甲酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷 (中间体6) (13.7g, 产率86%);

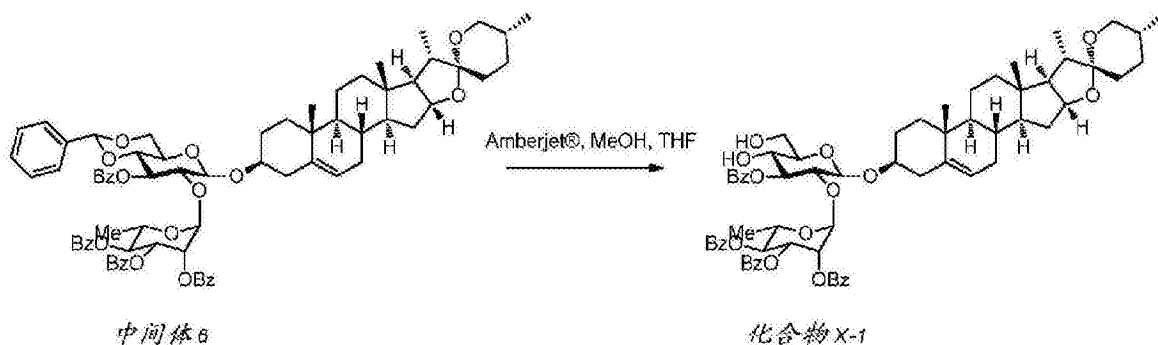
[0389] ^1H NMR (500MHz, 3:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ 8.02 (dd, $J=1.3, 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.90 (dd, $J=1.2, 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.77 (dd, $J=1.3, 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.74 (dd, $J=1.2, 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.57 (tt, $J=1.3, 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (tt, $J=1.3, 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.4- (m, 4H), 7.22-7.37 (m, 11H), 5.78 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 5.75 (dd, $J=3.5, 10.1\text{Hz}$, 1H), 5.57 (t, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.51 (m, 1H), 5.48 (dd, $J=1.7, 3.5\text{Hz}$, 1H), 5.22 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 4.92 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.04 (dd, $J=7.7, 9.3\text{Hz}$, 1H), 3.66-3.88 (m, 4H), 3.49 (m, 1H), 3.38 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 2.65 (ddd, $J=2.2, 4.5, 13.1\text{Hz}$, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.04 (m, 3H), 2.09-1.00 (m, 20H), 1.36 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.99 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.81 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H), 0.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (126MHz, 3:1 $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ 167.36; 167.04, 166.85, 166.29, 141.33, 138.16, 134.77, 134.70, 134.50, 134.47, 131.17, 131.09, 131.02, 130.91, 130.64, 130.50, 130.42, 130.33, 129.76, 129.70, 129.58, 129.47, 127.45, 123.67, 110.95, 102.83, 101.68, 99.27, 82.34, 80.88, 80.14, 77.56, 76.08, 73.29, 71.78, 71.02, 70.02, 68.27, 68.24, 67.66, 63.40, 57.79, 51.42, 43.01, 41.65, 41.03, 40.04, 38.50, 38.20, 33.48, 33.09, 32.87, 32.67, 31.55, 31.22, 30.02, 22.15, 20.56, 18.62, 18.28, 17.51, 15.63;

[0390] HRMS (TOF ES+) m/z 计算值: $\text{C}_{74}\text{H}_{82}\text{O}_{16}\text{Na}$ 1249.5501, 测定值: 1249.5505。

[0391] 化合物X-1: 步骤 (iii)

[0392] 将中间体6去保护以提供式X化合物; 薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(化合物X-1)

[0393]



[0394] 在100mL圆底烧瓶中使薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)-(4,6-0-(苯亚甲基)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(中间体6) (1.76g, 1.43mmol) 和 **Amberjet**[®] 1200H (8.8g) 在甲醇 (24mL) 和四氢呋喃 (12mL) 中浆化。将反应加热回流15小时并通过 ^1H NMR监测反应。完成后,用三乙胺 (0.2mL) 将反应淬灭。通过过滤除去树脂并在减压下蒸发溶剂。将粗产物溶解在甲醇 (25mL) 中并逐滴添加水 (15mL), 导致白色固体结晶。通过过滤分离固体产物, 并用1:1甲醇/水 (2 \times 15mL), 然后用石油醚60至80 (2 \times 15mL) 洗涤滤饼。将产物在45 $^{\circ}\text{C}$ 下真空干燥过夜, 以得到薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(化合物X-1), 1.33g, 81%。

[0395] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.03 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.56 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 7.28 (t, $J=7.5\text{Hz}$,

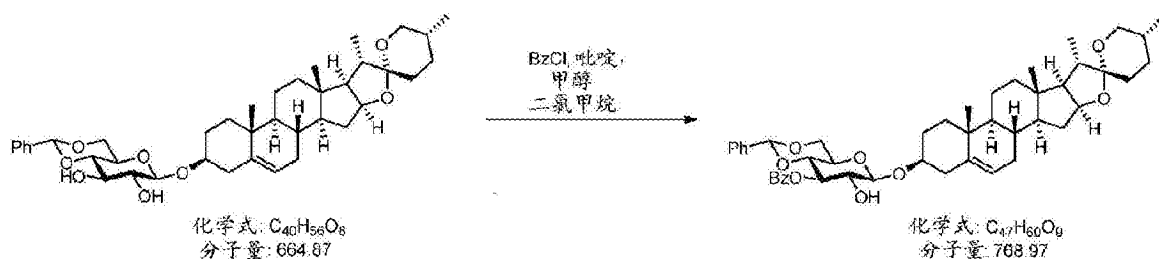
2H), 7.23 (t, J=7.5Hz, 2H), 5.74 (dd, J=3.6, 10.0Hz, 1H), 5.48-5.57 (m, 3H), 5.44 (dd, J=1.6, 3.6Hz, 1H), 5.16 (d, J=1.3Hz, 1H), 4.82 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.45 (q, 1H), 3.73-3.95 (m, 6H), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.38-3.41 (m, 2H), 2.64 (app ddd, 1H), 2.45 (t, 1H), 2.03 (m, 3H), 1.09-1.93 (m, 20H), 1.34 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.81 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.80 (s, 3H); ^{13}C NMR (126MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOD}3:1$): δ 166.3, 165.8, 165.3, 164.7, 139.9, 133.24, 133.17, 133.0, 132.9, 129.61, 129.55, 129.5, 129.3, 129.0, 128.9, 128.23, 128.17, 128.11, 122.0, 109.4, 99.4, 97.6, 80.8, 79.0, 78.4, 75.9, 75.5, 71.8, 70.2, 69.6, 68.7, 66.7, 66.6, 61.9, 61.4, 56.3, 49.9, 41.4, 40.1, 39.5, 38.6, 37.0, 36.7, 32.0, 31.6, 31.3, 31.1, 30.0, 29.7, 28.5, 20.6, 19.0, 17.1, 16.8, 16.0.

[0396] ES-MS m/z $\text{C}_{67}\text{H}_{78}\text{O}_{16}\text{Na}$ 计算值:1161.5188,测定值:1161.5186。

[0397] 实施例5

[0398] 将前体2选择性苯甲酰化以提供薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(苯亚甲基)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(中间体4)并结晶

[0399]



[0400] 在50L Buchi中,通过加热至40℃至45℃使前体2(2.642kg)溶解在二氯甲烷(DCM)(16.5kg)和吡啶(12.59kg)中。溶解后,蒸发溶剂(共沸干燥)。然后通过氮气下在环境温度下搅拌过夜使前体2溶解在干燥DCM(8.21kg, $\leq 0.01\%$ 水)和干燥吡啶(3.90kg, $\leq 0.01\%$ 水)中。然后将溶液转移至60L反应器中并在氮气下搅拌。用干燥二氯甲烷(5.26kg)和干燥吡啶(2.53kg)将碗状物(bowl)冲入反应器中。

[0401] 然后将反应器的夹套温度(jacket temperature)设定在-5℃并将苯甲酰氯(BzCl)(694g, 1.2当量)以这样的速率缓慢添加至溶液中,使得反应混合物的温度维持在12℃以下。添加完成后,将反应混合物在20℃下搅拌35分钟。对反应混合物进行取样以监测完成,并且不需要添加另外的BzCl(如果需要则可添加另外的苯甲酰氯)。

[0402] 通过添加甲醇(592g)(经约5分钟)使反应混合物淬灭并将混合物在20℃下再搅拌30分钟。然后将溶液浓缩至干。将所得粗材料溶解在DCM(33.7kg)中,并用冷的9%柠檬酸($5 \times 16.5\text{kg}$)然后用水(10.9L)洗涤所得有机层。添加另外的DCM(10.6kg)并用5%碳酸氢钠(10.4 L)洗涤有机层。碳酸氢盐洗液用DCM(10.64kg)反萃取。合并有机相并在旋转蒸发器上除去溶剂。

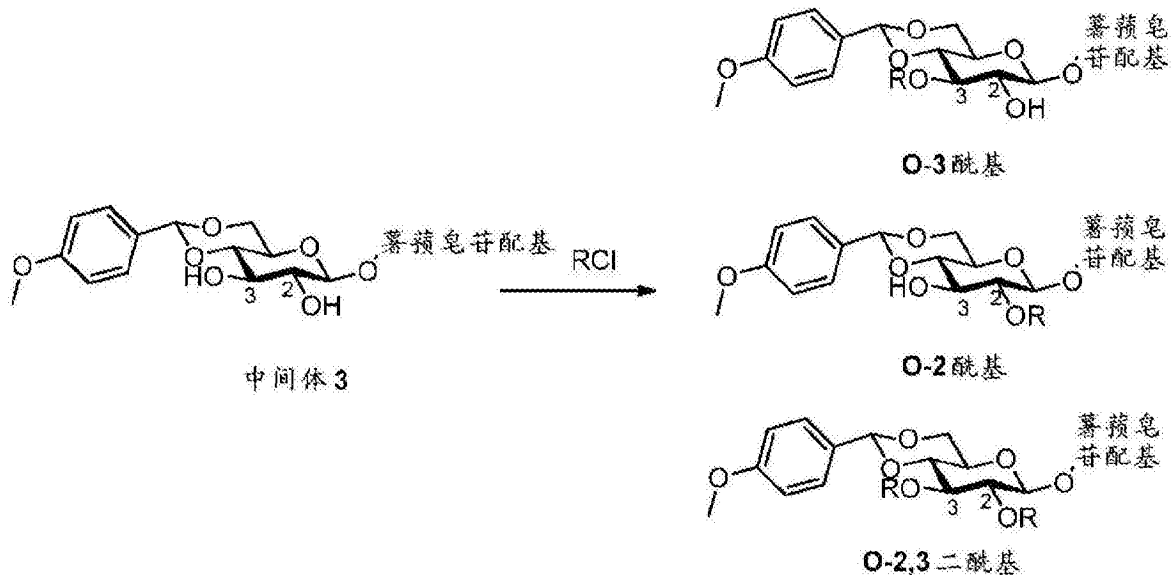
[0403] 在DCM(20.8kg)中使粗中间体4浆化。添加甲苯(13.0kg)并通过蒸发除去溶剂。用DCM(26.3kg)使残余物第二次浆化,同时升温至45℃维持30分钟。然后添加甲苯(14.1kg)并蒸发溶剂以得到净重量为14.5kg的混合物。然后添加另外的甲苯(39.4kg)并将悬液在20℃下搅拌过夜。停止搅拌并使悬液在20℃下静置2天。通过过滤回收产物并在真空下干燥(2.032kg,产率67%,通过NMR&HPLC测定的纯度为96%)。

[0404] 实施例(6)：

[0405] 用薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(4-甲氧基苄亚甲基)-3-苯甲酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷(中间体3)进行的选择性酰化(步骤i)的范围研究

[0406] 用薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(4-甲氧基苄亚甲基)-3-苯甲酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷(中间体3)检测了C3处选择性酰化的范围。具体地,检测了酰化剂、溶剂、碱、温度和时间各自对选择性的影响。结果归纳于下表1中。

[0407]



[0408] 薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(4-甲氧基苄亚甲基)-3-苯甲酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷(中间体3) (50mg) 溶解在溶剂(无水, 2mL) 中并添加碱(10当量)。使溶液到达所述温度, 除非另有规定, 否则均添加酰氯(3当量) 并将反应搅拌需要时间。添加水(0.5mL) 并在减压下除去挥发物。使残余物在乙酸乙酯与饱和碳酸氢盐水溶液之间分配, 然后用水洗涤有机相, 干燥(MgSO₄) 并在减压下浓缩。

[0409] 表1：

[0410]

实验编号和条件				产物比例		
实验	酰基 (R)	碱/溶剂	温度/时间	O-2 酰	O-3 酰	O-2,3 二

[0411]

				基	基	酰基
1	1.0 当量苯甲酰基	吡啶, DCM	-78-18°C, 然后 18°C, 1 h	0.0	4.7	1.0
2	1.2 当量苯甲酰基	吡啶, DCM	高达 25°C	0.0	4.0	1.0
3	1.2 当量苯甲酰基	吡啶, DCM	-78-18°C, 然后 18°C, 1 h	0.0	9.0	1.0
4	苯甲酰基	吡啶, DCM	-78-18°C, 然后 18°C, 1 h	1.0	27.8	1.0
5	4-氯苯甲酰基	吡啶, DCM	-78-18°C, 然后 18°C, 2 h	5.0	192.0	1.0
6	4-硝基苯甲酰基	吡啶, DCM	-78-18°C, 然后 18°C, 2 h	1.0	72.5	7.5
7	4-甲氧基苯甲酰基	吡啶, DCM	-78-18°C, 然后室温过夜	21.0	276.0	1.0
8	2-氯苯甲酰基	吡啶, DCM	-78-18°C, 然后 18°C, 2 h	1.0	22.5	4.0
9	乙酰基	吡啶, DCM	-78-18°C, 然后 18°C, 2 h	1.0	22.5	3.6
10	乙酰基	吡啶, DCM	-78-18°C, 然后 18°C, 1 h	1.0	3.5	0.0
11	丙酰基	吡啶, DCM	-78-18°C, 然后 18°C, 2 h	1.0	15.1	2.5
12	苯甲酰基	三乙胺, DCM	-78-18°C, 然后 18°C, 2 h	1.0	6.5	0.0
13	苯甲酰基	三乙胺, DCM	18°C, 5 h	24.7	178.3	1.0
14	苯甲酰基	DIPEA, DCM	-78-18°C, 然后 18°C, 2 h	1.0	2.1	0.0
15	苯甲酰基	DIPEA, DCM	室温, 24 h	1.0	1.8	0.0
16	苯甲酰基	K ₂ CO ₃	-78-18°C, 然后 18°C, 2 h	0.0	0.0	0.0
17	苯甲酰基	吡啶, DCM	18°C, 2 h	1.0	16.1	1.6

[0412]

18	苯甲酰基	吡啶, DCM	40°C, 80 分钟	1.2	12.7	1.0
19	苯甲酰基	吡啶, DCM	0°C, 3 h	3.1	51.0	1.0
20	苯甲酰基	纯吡啶	18°C, 110 分钟	0.0	2.0	1.0
21	苯甲酰基	吡啶, THF	室温, 24 h	10.3	33.4	1.0
22	苯甲酰基	吡啶, 二 噁烷	室温, 24 h	3.5	11.1	1.0
23	苯甲酰基	吡啶, DCM	18°C, 2 h	1.0	17.5	1.6
24	苯甲酰基	苯甲酸, DCC, DMAP, DCM	18°C, 2 h	1.0	3.0	1.1

[0413] 有利地, 当在作为碱之吡啶和作为溶剂之DCM的存在下, 用1.1至1.2当量的苯甲酰氯进行酰化时, 没有观察到不期望的C2苯甲酰化产物(实验编号1至3)。

[0414] 类似地, 当在既作为溶剂又作为碱之吡啶的存在下用苯甲酰氯进行酰化时(实验编号20), 没有观察到不期望的C2苯甲酰化产物。

[0415] 本发明的方法步骤(i)能够在一系列温度下进行, 通常在-78°C至40°C。

[0416] 本发明的方法步骤(i)还提供了一系列酰化剂(实验编号4至11), 通常, 任选地取代的苯甲酰化剂提供了C2保护产物相对于C3保护产物有利的比例。

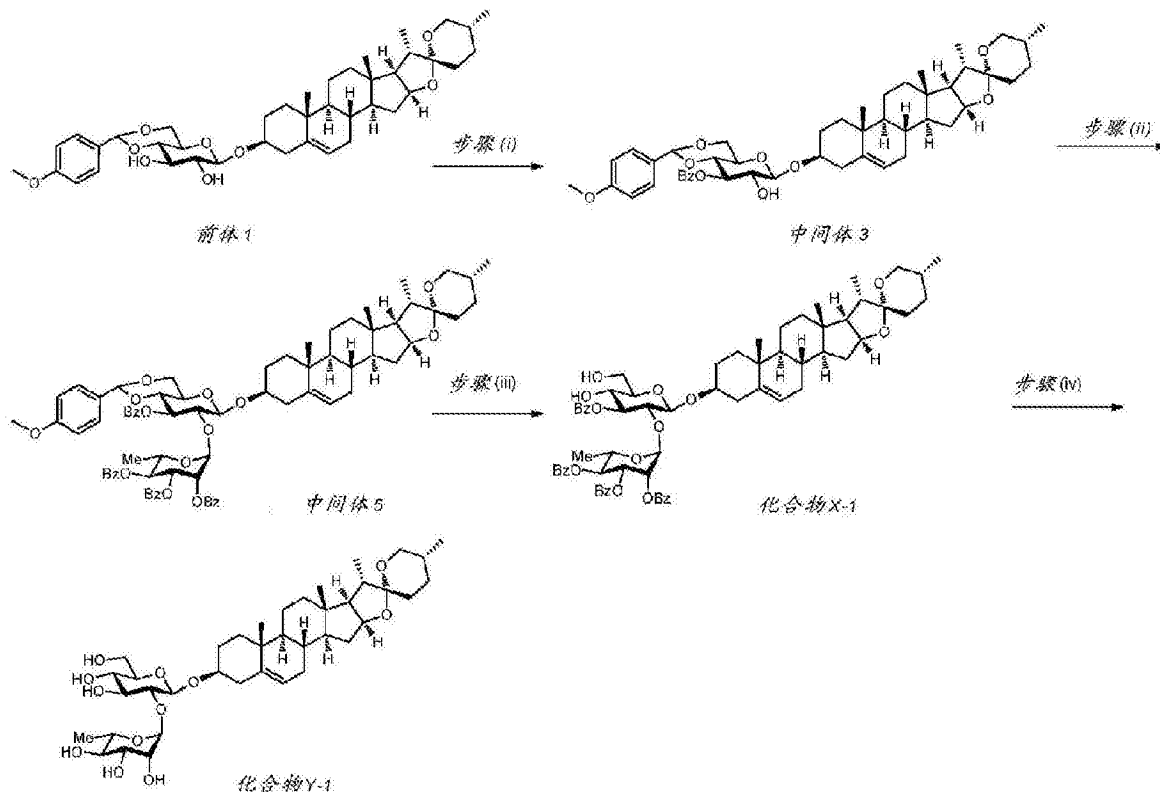
[0417] 有利地, 当分离任何不期望的0-2,3-双-二酰基产物时, 其可被再循环以通过除去C2和C3上的两个酰基回收中间体3。然后可使回收的中间体3经历选择性酰化条件以提供期望的0-3-酰基产物。

[0418] 实施例(7) :

[0419] 制备式Y化合物; 薯蓣皂苷配基- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷(化合物Y-1)

[0420] 方案5:

[0421]



[0422] 步骤(i):如上所述制备薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(4-甲氧基苯亚甲基)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(中间体3)。

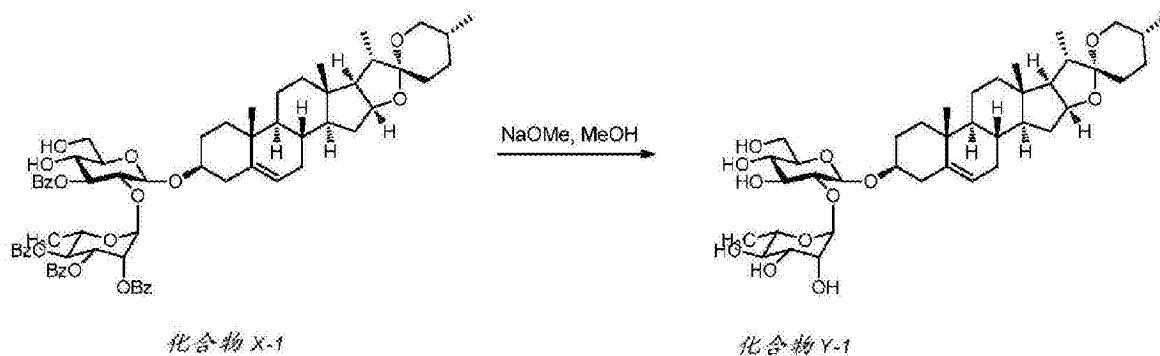
[0423] 步骤(ii):如上所述制备薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)-(4,6-O-(4-甲氧基苯亚甲基)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(中间体5)。

[0424] 步骤(iii):如上所述制备薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(化合物X-1)。

[0425] 化合物Y-1:步骤(iv)

[0426] 将式X化合物去保护以提供式Y化合物;薯蓣皂苷配基- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷(化合物Y-1)

[0427]



[0428] 向薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(化合物X-1) (16.542g, 14.52mmol) 的MeOH(125mL) 溶液中添加30滴NaOMe (MeOH中的5.4M) 并检查pH为约10.通过TLC监测混合物指示反应在90分钟内完成.添

加DOWEX50W-X400直至pH为约7使反应淬灭,导致DOWEX由奶油色变为淡黄色。用MeOH,然后用1:1MeOH/CHCl₃洗涤树脂。

[0429] 使滤液蒸发以得到干燥的白色固体,用EA洗涤(9.58g,91%)。粗材料用10%MeOH/DCM,然后用20%MeOH/DCM在硅胶上洗脱以得到化合物Y-1(8.67g,通过HPLC测定的纯度为94%)。

[0430] 或者,将薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(化合物X-1)(9.3g,8.2mmol)溶解在无水甲醇(74mL)中。添加甲醇钠(0.1mL,30%的甲醇溶液)并将反应混合物在氩气下在环境温度下搅拌22小时。添加四氢呋喃(74mL)并使用Amberjet[®] 1200H树脂将反应混合物调节至pH7。通过过滤除去树脂并用四氢呋喃(2 \times 30mL)洗涤。真空浓缩所得溶液并再溶解在甲醇(74mL)中。在环境温度下搅拌后产物结晶,并用水(15mL)稀释浆液。通过过滤分离固体产物,并用含20%水的甲醇(2 \times 30mL)、水(30mL)和乙酸乙酯(3 \times 30mL)洗涤。将固体产物在35 $^{\circ}$ C下真空干燥16小时以获得作为白色固体的薯蓣皂苷配基- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷(4.65g,产率79%)。

[0431] ¹H NMR(500MHz,3:1CDCl₃/CD₃OD): δ 5.35(dd,J=1.9,3.2Hz,1H),5.19(d,J=1.5Hz,1H),4.46(d,J=7.6Hz,1H),4.41(q,J=7.6Hz,1H),4.08(m,1H),3.94(dd,J=1.5,3.3Hz,1H),3.83(dd,J=3.0,12.0Hz,1H),3.73(dd,J=4.7,12.0Hz,1H),3.69(dd,J=3.5,9.5Hz,1H),3.58(m,1H),3.49(m,2H),3.38(m,4H),3.25(m,1H),2.41(ddd,J=1.9,4.7,13.4Hz,1H),2.28(m,1H),2.00(m,2H),1.94-0.91(m,21H),1.27(d,J=6.2Hz,3H),1.02(s,3H),0.97(d,J=7.3Hz,3H),0.80(d,J=6.1Hz,3H),0.79(s,3H);¹³C NMR(126MHz,3:1CDCl₃/CD₃OD): δ 141.80,123.05,110.94,101.93,100.92,82.35,79.97,79.09,76.97,74.19,72.66,71.93,71.80,69.69,68.23,63.38,63.19,57.86,51.53,42.99,41.63,41.09,39.71,38.60,38.21,33.40,33.03,32.78,32.65,31.54,30.89,30.01,22.17,20.47,18.55,18.28,17.51,15.62;

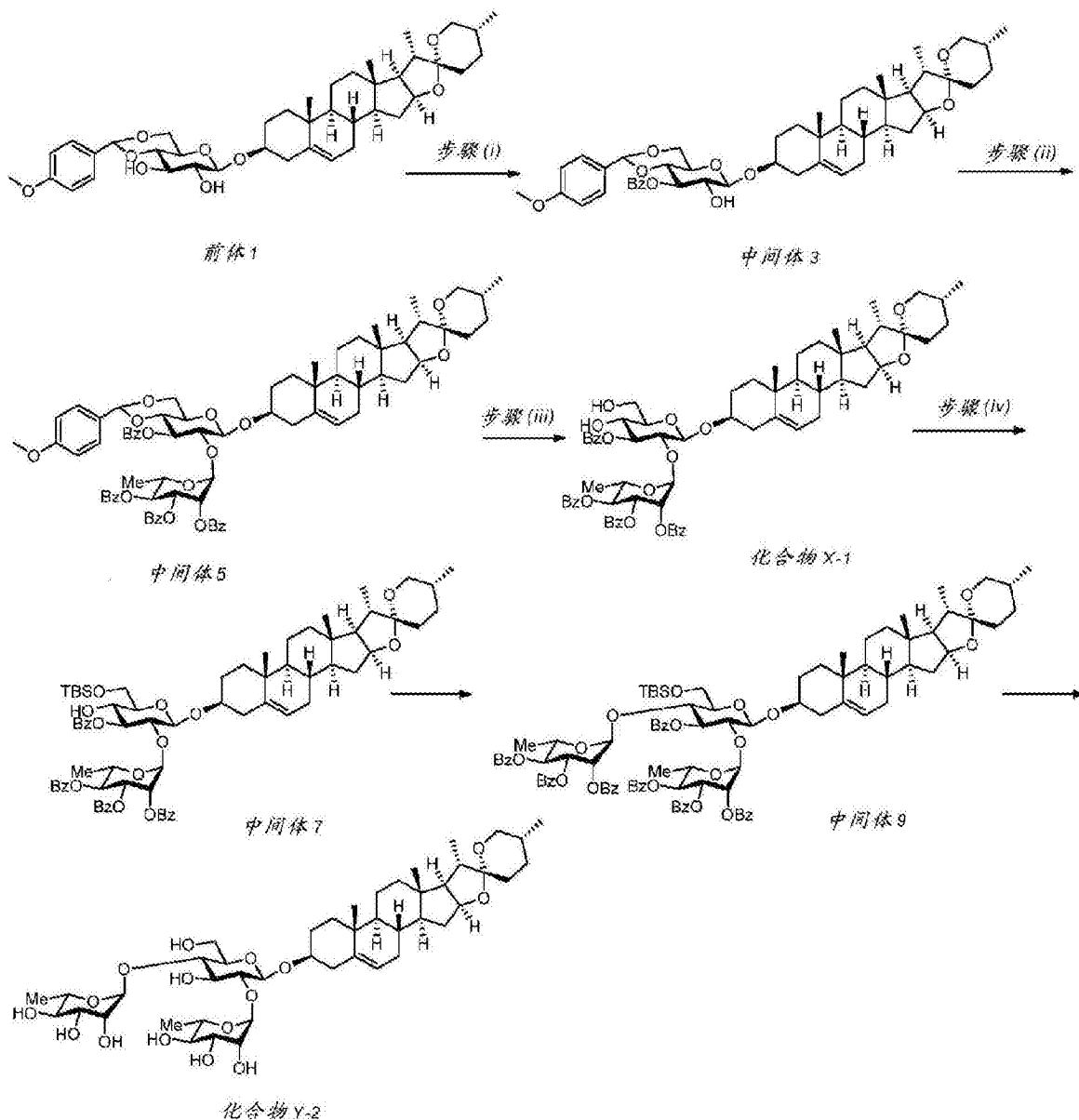
[0432] HRMS(TOF ES+) m/z计算值:C₃₉H₆₂O₁₂Na745.4139,测定值:745.4141。

[0433] 实施例(8):

[0434] 制备式Y化合物

[0435] 方案6:

[0436]



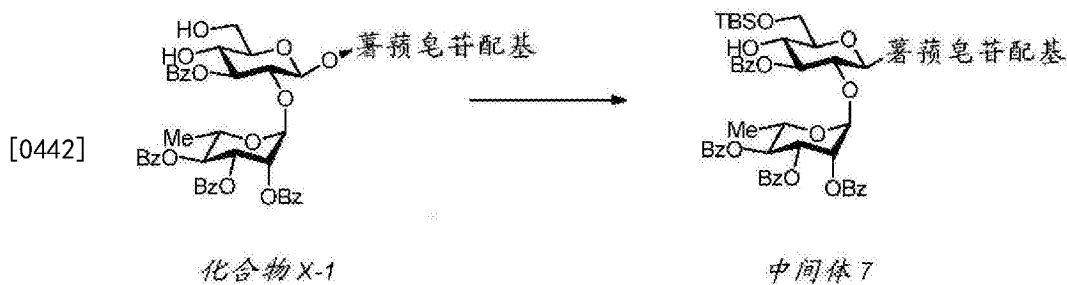
[0437] 步骤(i):如上所述制备薯蓣皂苷配基-(4,6-O-(4-甲氧基苯亚甲基)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(中间体3)。

[0438] 步骤(ii):如上所述制备薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)-(4,6-O-(4-甲氧基苯亚甲基)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(中间体5)。

[0439] 步骤(iii):如上所述制备薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)- α -L-吡喃鼠李糖基-(1 \rightarrow 2)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(化合物X-1)。

[0440] 中间体7:步骤(iv)

[0441] R⁷上的选择性保护以提供中间体7



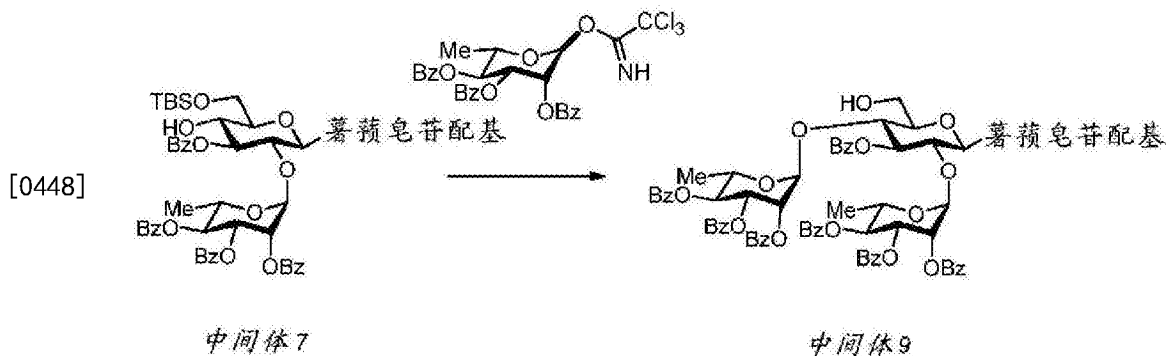
[0443] 在Ar气氛下在室温下,使薯蓣皂苷配基-(2,3,4-三苯甲酰基)- α -L-吡喃鼠李糖基-(142)-3-苯甲酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷(化合物X-1)(1.26g,1.1mmol)与咪唑(0.49g,7.2mmol)、DMAP(0.10g,0.83mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(0.29g,1.9mmol)在干燥烧瓶中组合。添加二甲基甲酰胺(5mL)以实现溶解并在Ar气氛下将反应加热至40℃维持1小时。通过添加乙酸乙酯(100mL)使反应淬灭并依次用饱和NH₄Cl水溶液(2×100mL)、蒸馏水(2×100mL)、盐水(100mL)洗涤,用MgSO₄干燥并蒸发。在硅胶上用乙酸乙酯:甲苯(5%至10%)的梯度进行柱色谱,得到中间体7,产率接近定量。

[0444] ¹H NMR500MHz(CDCl₃) δ 8.04(d,2H),7.91(d,2H),7.78(d,2H),7.74(d,2H),7.53(t,1H),7.49(t,1H),7.39(t,2H),7.35(m,1H),7.31(t,2H),7.28-7.15(m,7H),5.75(dd,J=10.2,3.5Hz),5.58(t,J=9.7Hz),5.47(m,2H),5.44(dd,J=1.6,3.4Hz,1H),5.23(d,J=1.6Hz,1H),4.75(m,2H),4.43(q,1H),3.92(m,3H),3.76(t,J=9.2Hz,1H),3.72(m,1H),3.54(dt,J=5.4,9.4Hz,1H),3.48(多重峰的d,J=10.8Hz,1H),3.39(t,J=10.8Hz,1H),3.35(s,1H),2.60(多重峰的d,J=13.1Hz,1H),2.43(t,1H),2.35(s,1H),2.03(m,3H),1.05-1.91(m,26H),1.33(d,J=6.3Hz,3H),0.98(d,J=6.8Hz,3H),0.94(s,3H),0.91(s,9H),0.79(d,J=5.6 Hz,3H),0.79(s,3H),0.11(s,3H),0.10(s,3H);¹³C NMR126MHz(CDCl₃) δ 167.1,165.8,165.4,164.7,140.3,133.30,133.25,133.0,130.1,129.9,129.9,129.8,129.5,129.4,129.1,128.4,128.4,128.33,128.26,125.4,122.2,109.4,99.9,97.9,80.9,79.43,79.41,75.4,75.2,72.1,72.0,70.6,69.7,67.0,66.9,64.5,62.3,56.6,50.2,41.8,40.4,39.9,38.9,37.3,37.0,32.3,32.0,31.7,31.6,30.4,30.3,30.0,29.8,29.0,26.0,20.9,19.4,18.4,17.5,17.3,16.4;

[0445] ES-MS m/z C₇₃H₉₂O₁₆NaSi计算值:1275.6052;测定值:1275.6040

[0446] 中间体9:步骤(iv)

[0447] 在R⁶上与另外的糖偶联以提供中间体9



[0449] 在室温下在Ar下将中间体7(116mg,0.09mmol)和4Å分子筛(0.49g)的干燥二氯甲

烷(5mL)溶液搅拌20分钟,然后冷却至-78℃(最初)反应温度。在-78℃下通过注射器添加三氟化硼乙醚(60μL,0.47mmol),然后通过插管添加2,3,4-三-O-苯甲酰基- α/β -L-吡喃鼠李糖苷三氯乙酰亚胺酯(177mg,0.29mmol)的干燥二氯甲烷(2mL)溶液。使混合物升温至室温并搅拌3小时。用三乙胺(0.2mL)中和反应,过滤以除去筛并在减压下浓缩。TLC(30%乙酸乙酯/石油醚)指示反应产物的显著去硅烷化。通过添加四丁基氟化铵(1mL,1mmol)并在室温下搅拌10小时实现完全的去硅烷化。使反应分配到饱和NH₄Cl水溶液(100mL)和乙酸乙酯(50mL)中。有机层用水(2×100mL)、盐水(100mL)洗涤,用MgSO₄干燥并蒸发至干。在硅胶上用0至15%乙酸乙酯:甲苯的梯度洗脱进行柱色谱以得到中间体9;76mg,产率69%。

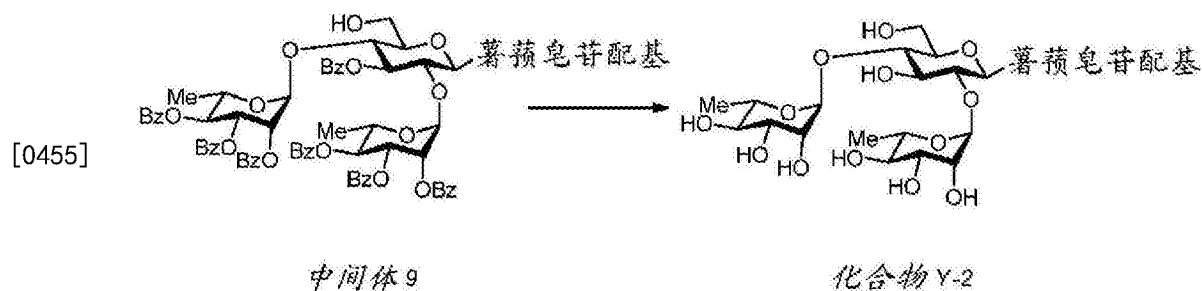
[0450] ¹H NMR500MHz (CDCl₃) δ 8.11 (d,2H), 8.07 (m,2H), 8.04 (d,2H), 7.91 (d,2H), 7.86 (d,2H), 7.83 (d,2H), 7.74 (d,4H), 7.61 (t,1H), 7.56 (t,1H), 7.34-7.54 (m,12H), 7.32 (t,2H), 7.15-7.27 (m,5H), 5.81 (t, J=9.3Hz, 1H), 5.76 (dd, J=3.6, 10.2Hz, 1H), 5.64 (dd, J=3.4, 10.4Hz, 1H), 5.58 (dd, J=2.0, 3.7Hz, 1H), 5.54 (t, J=10.4Hz, 1H), 5.51 (t, J=10.4Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.42 (dd, J=1.5, 3.4Hz, 1H), 5.23 (d, J=1.5Hz, 1H), 5.12 (d, J=1.3Hz, 1H), 4.84 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.20 (t, J=9.8Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.49 (多重峰的d, J=10.7Hz, 1H), 3.39 (t, J=10.8Hz, 1H), 2.63 (多重峰的d, J=13.2Hz, 1H), 2.44 (t, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.04 (m, 4H), 1.05-1.97 (m, 21H), 1.33 (d, J=5.8Hz, 3H), 0.99 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.80 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.73 (d, J=6.2Hz, 3H)。

[0451] ¹³C NMR 126 MHz (CDCl₃) δ TBC;ES-MS m/z C₉₄H₁₀₀O₂₃Na, 计算值:1619.6548;测定值:ES-MS低分辨率1619.7。

[0452] ¹³C NMR500MHz (CDCl₃) 165.9,165.7,165.6,165.5,165.4,165.2,164.5,140.1,133.5,133.2,133.2,133.1,133.0,132.9,130.0,130.0,129.8,129.8,129.7,129.7,129.4,129.4,129.3,129.3,129.0,128.5,128.3,128.3,128.2,128.1,122.3,109.3,99.8,98.7,98.0,80.8,79.4,76.2,76.1,76.0,75.4,72.0,71.3,71.2,70.4,69.8,69.6,67.5,66.9,62.2,61.3,56.5,50.1,41.7,40.3,39.7,38.7,37.2,36.9,32.2,31.9,31.6,31.5,30.3,29.9,28.9,20.8,19.3,17.4,17.2,17.1,16.3,14.5。

[0453] 化合物Y-2:步骤(iv)

[0454] 去保护以提供式Y化合物



[0456] 在室温下将中间物9(82mg,0.051mmol)溶解在13mL甲醇/四氢呋喃(8:5)中并添加甲醇(0.011mL,0.059mmol)中的5.4M甲醇钠以使反应为约pH10。将反应在室温下搅拌过夜,导致了起始材料的50%转化为期望产物,如通过LCMS所监测的。添加另一部分的甲醇(0.011mL,0.059mmol)中的5.4M甲醇钠并将反应在室温下搅拌过夜,导致了完全转化为产物,如通过LCMS所监测的。用Amberjet1200H树脂中和材料,过滤并蒸发以得到白色粉末。在

硅胶上用含5%至25%甲醇的二氯甲烷洗脱进行柱色谱导致分离了38mg (85%) Y2。

[0457] NMR500MHz (3:1CDCl₃/CD₃OD) δ 5.36 (dd, J=1.9, 3.0Hz, 1H), 5.23 (d, J=1.4Hz, 1H), 4.85 (d, J=1.6Hz, 1H), 4.46 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.42 (q, J=7.5Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.96 (dd, J=1.6, 3.4Hz, 1H), 3.89-3.33 (m, 15H), 3.30 (dq, J=2.2, 9.5Hz, 1H), 2.41 (ddd, J=1.9, 4.6, 13.5Hz, 1H), 2.28 (t, J=12.4Hz, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.94-0.91 (m, 21H), 1.30 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.27 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.80 (d, J=5.9Hz, 3H), 0.79 (s, 3H), ¹³C NMR500MHz (CDCl₃) δ 141.8, 123.1, 111.0, 103.2, 102.0, 100.7, 82.4, 80.8, 80.0, 78.0, 76.1, 74.2, 73.8, 72.7, 72.3, 72.2, 72.0, 70.9, 69.7, 68.2, 63.4, 62.3, 57.9, 51.5, 43.0, 41.6, 41.1, 39.7, 38.6, 38.2, 33.4, 33.0, 32.8, 32.6, 31.5, 30.9, 30.0, 22.2, 20.5, 18.5, 18.5, 18.3, 17.5, 15.6;

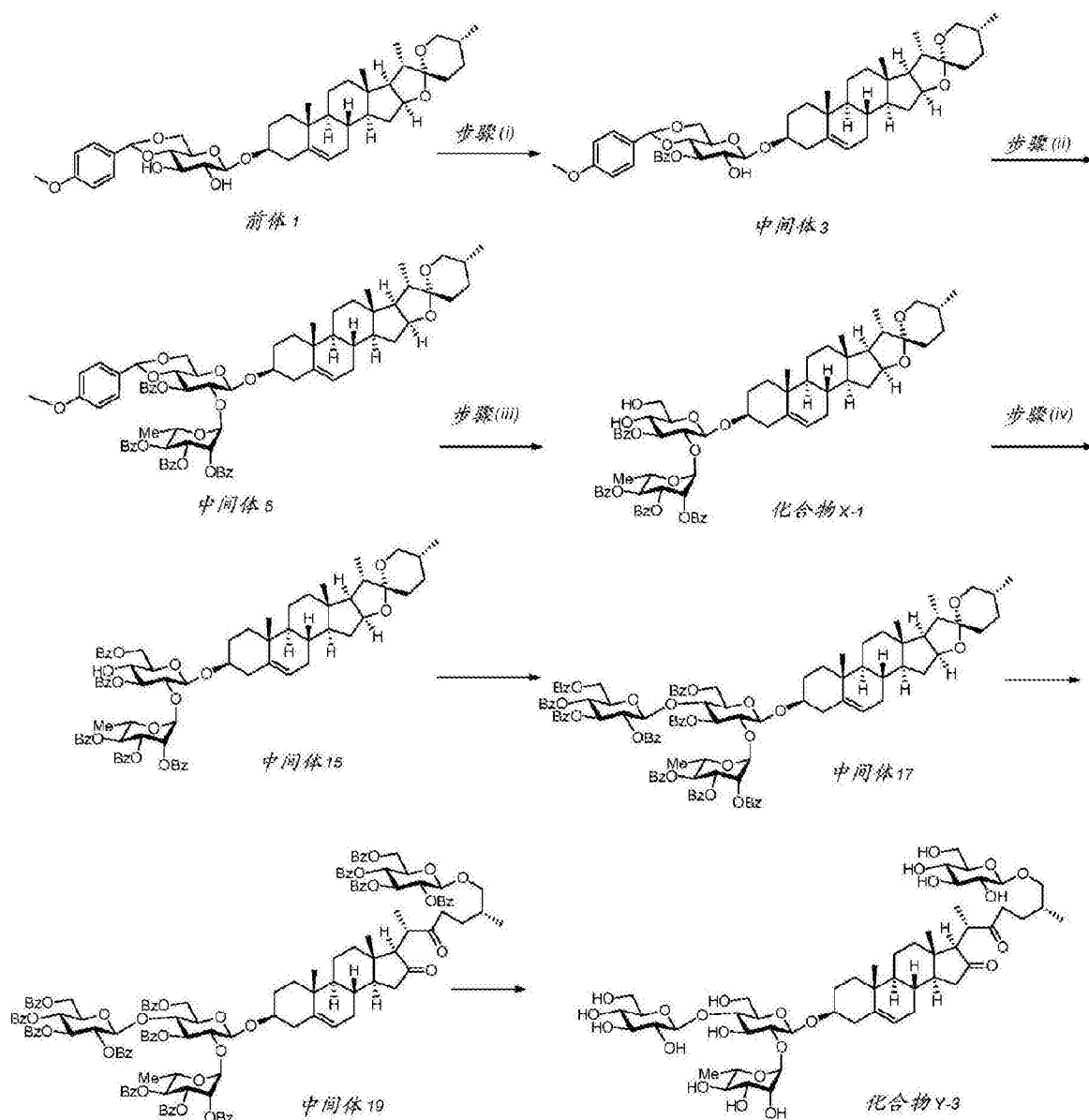
[0458] ES-MS m/z C₄₅H₇₂O₁₆Na, 计算值:891.4718;测定值:891.4719。

[0459] 实施例(9) :

[0460] 制备式Y化合物

[0461] 方案7:

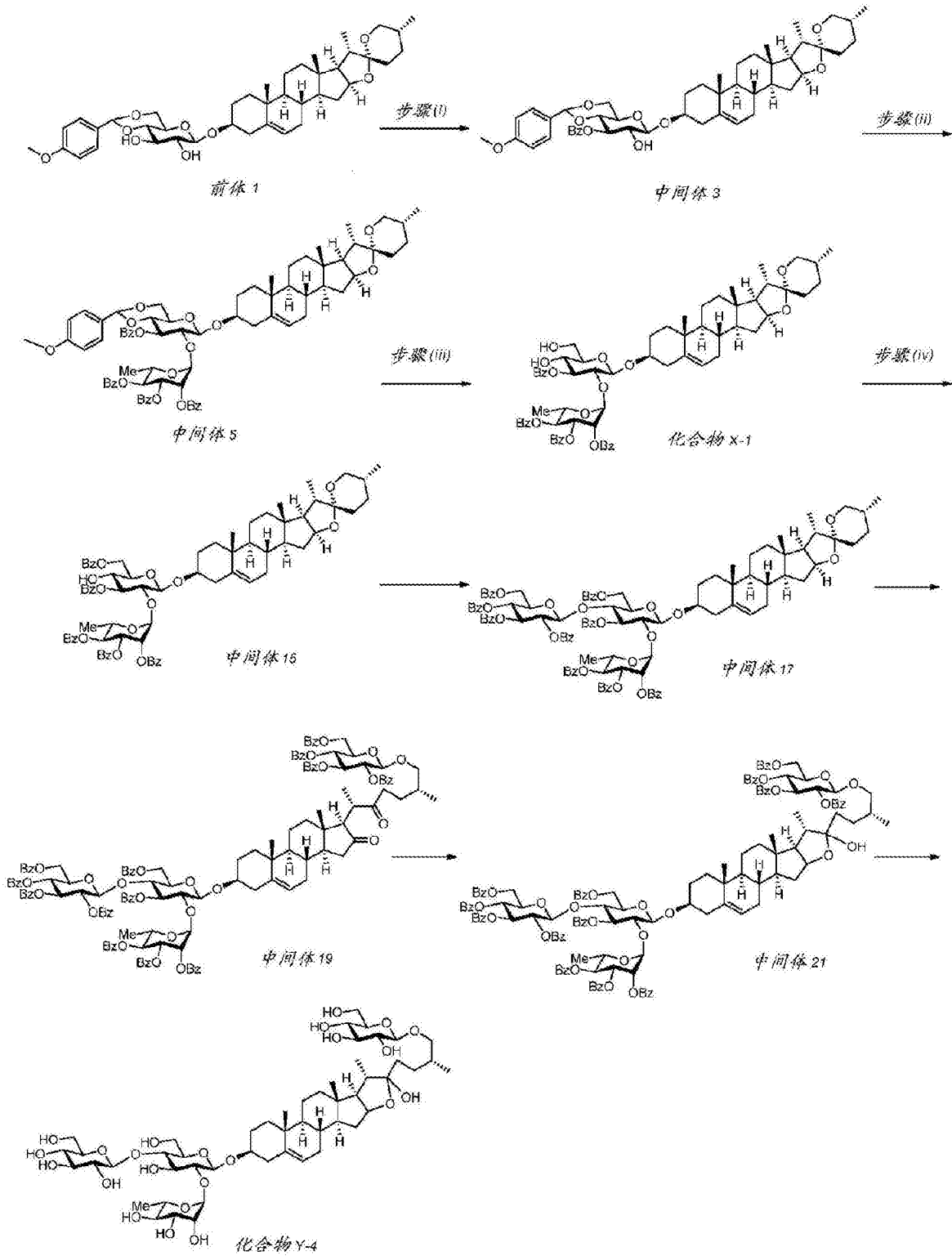
[0462]

[0463] 实施例(10):

[0464] 制备式Y化合物

[0465] 方案8:

[0466]

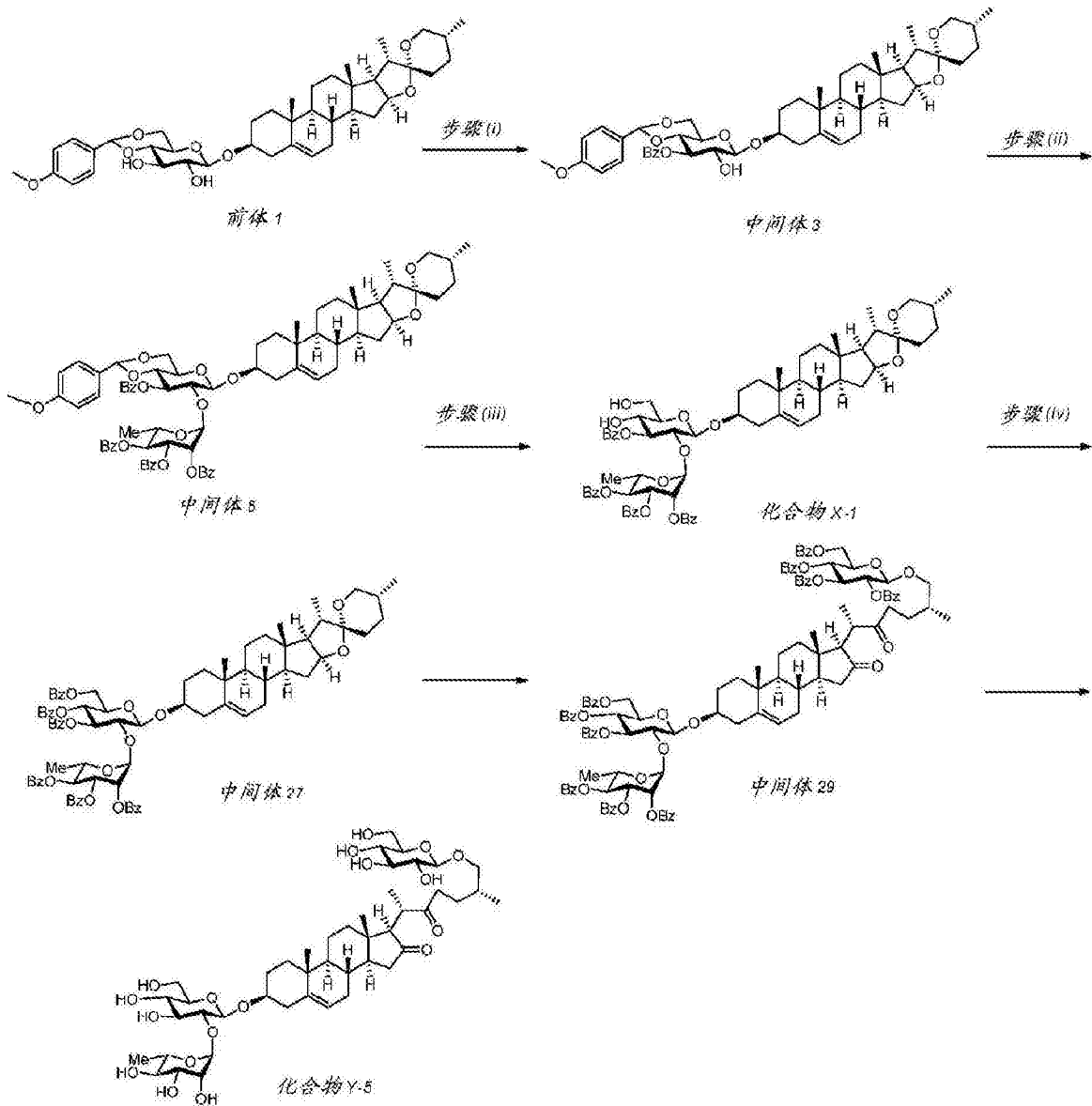


[0467] 实施例(11)：

[0468] 制备式Y化合物

[0469] 方案9：

[0470]



[0471] 实施例 (12) :

[0472] 利用前体2制备式Y化合物

[0473] 应理解, 化合物Y-1、Y-2、Y-3、Y-4和Y-5以及其他的式Y化合物可由前体2利用实施例 (3) 所述方法来制备, 以提供化合物X-1。然后, 可通过实施例6至实施例11所述的方法加工化合物X-1, 以分别提供化合物Y-1至Y-5。