



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111875615 A

(43) 申请公布日 2020.11.03

(21) 申请号 202010678532.6 *A61K 31/428* (2006.01)  
(22) 申请日 2020.07.15 *A61K 31/4365* (2006.01)  
(71) 申请人 济南大学 *A61K 31/397* (2006.01)  
地址 250022 山东省济南市市中区南辛庄 *A61P 3/10* (2006.01)  
西路336号

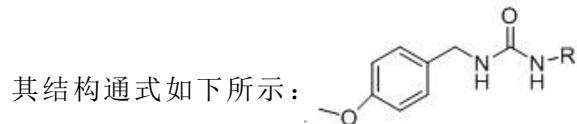
(72) 发明人 江成世 谢洪旭 葛永喜  
(74) 专利代理机构 济南誉丰专利代理事务所  
(普通合伙企业) 37240  
代理人 赵凤

(51) Int. Cl.  
*C07D 495/04* (2006.01)  
*C07D 333/68* (2006.01)  
*C07D 333/78* (2006.01)  
*C07D 277/82* (2006.01)  
*A61K 31/381* (2006.01)

权利要求书1页 说明书8页

(54) 发明名称  
一种甲氧基苄脲类化合物及其用途

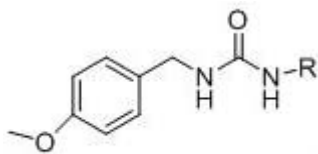
(57) 摘要  
本发明涉及药物化学领域,具体涉及一种具有抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性的齐墩果酸衍生物,



通式 I

初步活性测试证明,本发明化合物对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶具有显著抑制活性,显示出较强的抗糖尿病作用。本发明涉及的化合物植被简单,抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性能力强,为新型抗糖尿病药物的研发提供了指导。

1. 一种对甲氧基苄基脲类化合物,其特征在于,它具有如下通式I所示的结构:



通式 I

其中,R为不同的氨基化合物,包括2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯,2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲腈,2-氨基-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-3-甲腈,2-氨基-5,6,7,8-四氢-4H-环庚[b]噻吩-3-甲腈,2-氨基-6-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲腈,2-氨基-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-3-羧酸乙酯,4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-胺,2-氨基-5,6-二氢苯并[d]噻唑-7(4H)-酮,2-氨基-6-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-3-甲腈,2-氨基-6-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸乙酯。

2. 一种权利要求1所述的对甲氧基苄基脲类化合物的用途,其特征在于,用于制备抗糖尿病药物。

3. 一种用于预防和/或治疗糖尿病的药物,其特征在于,它是以权利要求1中所述的衍生物为活性成分或主要活性成分,辅以药学上可接受的辅料制成。

## 一种甲氧基苄脲类化合物及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂及其应用,对甲氧基苄基脲类化合物作为新型 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂的应用。

### 背景技术

[0002] 糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种因胰岛素作用障碍或分泌不足而导致的一类代谢性疾病,主要是由于糖、脂肪、蛋白质类物质代谢紊乱造成,以持续性血糖升高和尿糖为特征,并伴随着多系统、多脏器并发症的发生。在全世界已有17亿人患有糖尿病,糖尿病已和肿瘤、心血管疾病一起成为威胁人类健康的三大疾病。而我国的糖尿病患者正在逐年增加,其快速的发病速度已使得我国成为第二大糖尿病发病国家。

[0003] 近年来研究发现,餐后高血糖是糖尿病的发病过程中最先出现的症状,能够诱发各种并发症,提高糖尿病患者的死亡率。食物中的糖类是血糖的主要来源,而食物中的碳水化合物经过 $\alpha$ -葡萄糖苷酶水解生成单糖后才能被吸收。因此, $\alpha$ -葡萄糖苷酶是调节餐后血糖的关键酶,是治疗糖尿病的又一个有效靶点。

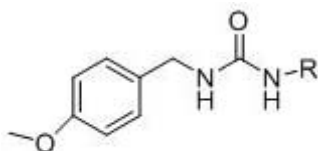
[0004]  $\alpha$ -葡萄糖苷酶( $\alpha$ -glucosidase)主要包括麦芽糖酶、蔗糖酶、异构麦芽糖酶、乳糖酶等酶类,广泛分布在机体小肠绒毛粘膜细胞刷状缘中,参与了人体对碳水化合物、淀粉、糖蛋白的消化和吸收,与多种代谢紊乱的疾病相关。 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂能够抑制 $\alpha$ -葡萄糖苷酶的活性,减少血糖的生成,具有降血糖的临床应用价值。综上所述,开发出新型的 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂已成为近年来新药研发的热点。

### 发明内容

[0005] 本发明人经过将4-甲氧基苄胺制成盐酸盐,再与N,N'-羰基二咪唑反应形成酰胺键,最后与不同的氨基化合物进行反应,取代掉中间体上的咪唑基团形成新的酰胺键,得到了一类结构类似、具有 $\alpha$ -糖苷酶抑制活性的通式I所示的新化合物,由此可能对糖尿病具有治疗作用,从而在制备治疗糖尿病药物领域具有潜在的用途。

[0006] 本发明的第一方面,提供式I所示的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药。

[0007] 该类化合物的结构如通式I所示

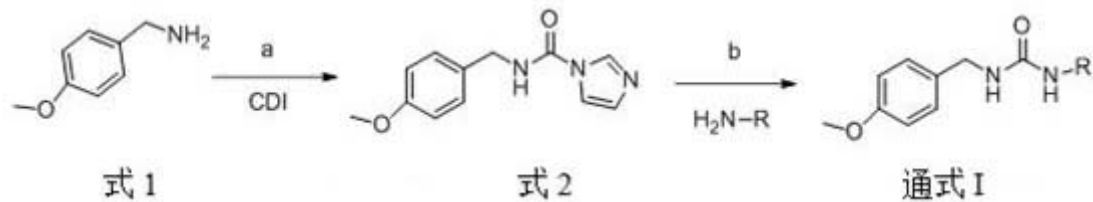


通式 I

其中R为不同的氨基化合物,包括2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯,2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲腈,2-氨基-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-3-甲腈,2-氨基-5,6,7,8-四氢-4H-环庚[b]噻吩-3-甲腈,2-氨基-6-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻

吩-3-甲脞,2-氨基-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-3-羧酸乙酯,4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-胺,2-氨基-5,6-二氢苯并[d]噻唑-7(4H)-酮,2-氨基-6-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-3-甲脞,2-氨基-6-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸乙酯。

[0008] 上述通式I所示的对甲氧基苄基脲类化合物的制备方法,它包括以下步骤:



a) 将式1化合物与N,N'-羰基二咪唑(CDI)反应得到式2化合物,其中,反应溶剂为N,N'-二甲基甲酰胺、丙酮、二甲基亚砷、1,4-二氧六环、四氢呋喃、甲醇、乙醇、二氯甲烷、异丙醇、吡啶及水中至少一种;该反应温度为0℃~140℃;反应时间为8~24小时。

[0009] b) 将式2化合物与对应胺类化合物反应,在催化剂作用下得到目标通式I化合物;所用的催化剂为N,N'-二环己基碳二亚胺、N,N'-二异丙基碳二亚胺、1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐、氢化钠、偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二异丙酯、1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑、1-羟基苯并三氮唑、0-(7-氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯中的一种或两种以上的组合;所用溶剂为甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、乙腈、1,4-二氧六环、二氯乙烷、N,N'-二甲基甲酰胺、N,N'-二异丙基乙胺、水中的一种或两种以上的组合;反应温度为0℃~130℃;反应时间为6~24小时;所用胺类化合物为2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯,2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲脞,2-氨基-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-3-甲脞,2-氨基-5,6,7,8-四氢-4H-环庚[b]噻吩-3-甲脞,2-氨基-6-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲脞,2-氨基-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-3-羧酸乙酯,4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-胺,2-氨基-5,6-二氢苯并[d]噻唑-7(4H)-酮,2-氨基-6-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-3-甲脞,2-氨基-6-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸乙酯。

[0010] 其中,R为2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯,2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲脞,2-氨基-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-3-甲脞,2-氨基-5,6,7,8-四氢-4H-环庚[b]噻吩-3-甲脞,2-氨基-6-甲基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-甲脞,2-氨基-5,6-二氢-4H-环戊[b]噻吩-3-羧酸乙酯,4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-胺,2-氨基-5,6-二氢苯并[d]噻唑-7(4H)-酮,2-氨基-6-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-3-甲脞,2-氨基-6-甲基-4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸乙酯所对应的氨基。

[0011] 本发明的第二方面,一种药物组合物,所述药物组合物包含第一方面所述的式I所示的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药和药学上可接受的载体。

[0012] 本发明的第三方面,提供了第一方面所述的式I所示的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或前药用途,用于:

- (i) 制备 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂;
- (ii) 制备预防和/或治疗糖尿病相关的疾病的药物。

[0013] 药学上可接受的载体必须可与配方的其他成分兼容,且不会对其接受者有害,一般为适当载剂、稀释剂及赋形剂是为本领域技术人员所公知且包括诸如碳水化合物、蜡、水

溶性及/或泡胀性聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水及类似物。所使用的特定载剂、稀释剂或赋形剂将取决于给予本发明化合物的方式及目的。溶剂通常是基于本领域技术人员所认为安全给予哺乳动物的溶剂 (GRAS) 而选择。通常,安全溶剂为无毒水性溶剂 (诸如水) 及其他可溶于水或与水可混溶的无毒溶剂。适当水性溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇 (例如 PEG400 或 PEG300) 等及其混合物。还可包括一或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助滑剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、香料、调味剂及其他提供药物 (即本发明化合物或其医学组合物) 精美外观或有助于制造药物产品 (即用于制备药剂) 的已知添加剂。

#### [0014] 有益效果

本发明的化合物,能够抑制 $\alpha$ -糖苷酶,可用于制备预防和/或治疗糖尿病等相关疾病的药物。

#### 具体实施方式

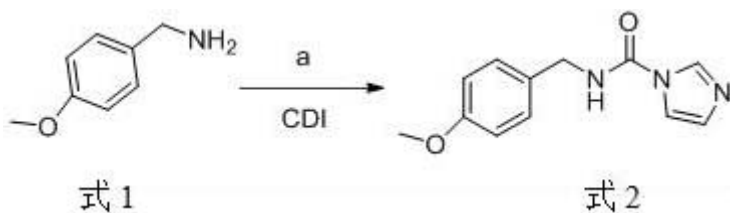
[0015] 下面对本发明的实施例作详细说明,本实施例在以本发明技术方案为前提下进行实施,给出了详细的实施方式和具体的操作过程,但本发明的保护范围不限于下述的实施例。

[0016] 经过将4-甲氧基苄胺制成盐酸盐,再与N,N'-羰基二咪唑反应形成酰胺键,最后与不同的氨基化合物进行反应,取代掉中间体上的咪唑基团形成新的酰胺键,得到了一类结构类似、具有 $\alpha$ -糖苷酶抑制活性的通式I所示的新化合物,,其能够有效抑制 $\alpha$ -糖苷酶活性。在此基础上,完成了本发明。

#### [0017] 实施实施方式

下面结合具体实施例对本发明做进一步的详细说明。这些实施例仅用于说明本发明而不用用于限制本发明的范围。

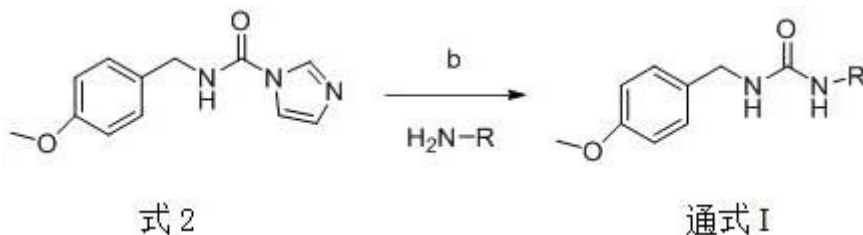
#### [0018] 实施例1式2化合物的制备



将4-甲氧基苄胺 (2.6 mL, 20 mmol, 1当量) 溶解到70 mL二氯甲烷中,慢慢向反应液中滴加盐酸的异丙醇溶液,直至出现浓稠白色液体。后用34mL DMF溶解N,N'-羰基二咪唑 (CDI, 4.99g, 28mmol, 1.4当量) 并加入到反应液中,室温反应1.5小时。用水、碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水多次萃取,保留有机相并用无水硫酸镁干燥两小时。最后经柱色谱分离得到式2化合物。

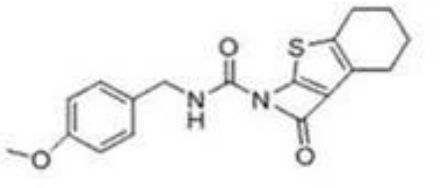
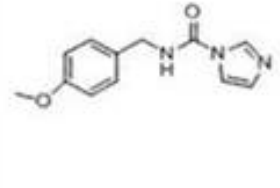
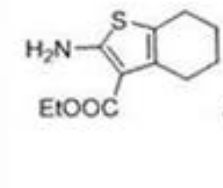
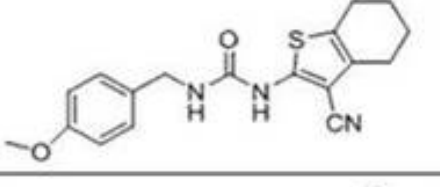
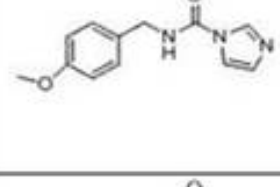
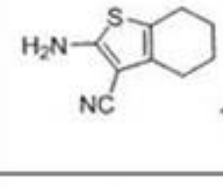
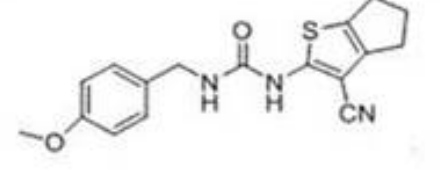
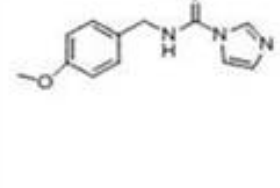
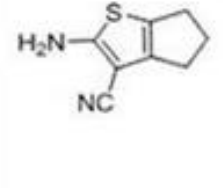
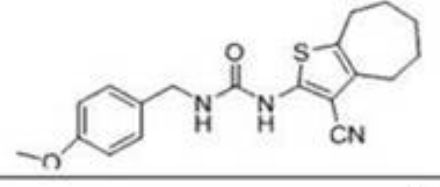
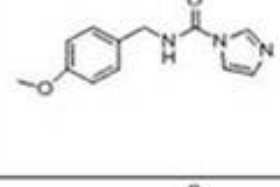
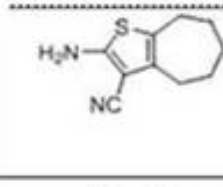
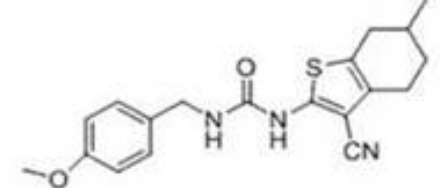
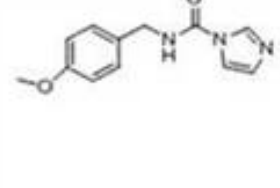
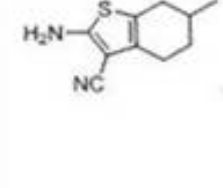
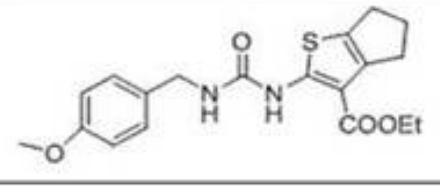
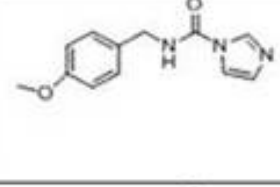
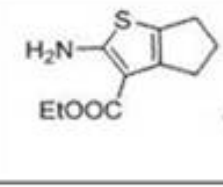
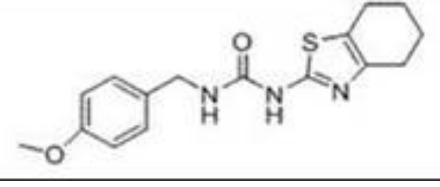
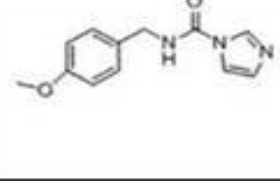
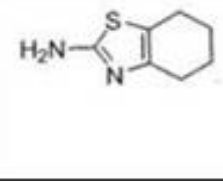
[0019] 式2化合物,白色固体,产率87%。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  8.10 - 8.04 (m, 1H), 7.39 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  159.51, 149.03, 135.93, 130.08, 129.55, 129.22, 116.41, 114.36, 55.46, 44.60. ESI-MS m/z 230.0[M-H]<sup>-</sup>.

[0020] 实施例2通式I化合物的制备



式2化合物(0.5mmol, 1当量)与相应的氨基化合物(0.5mmol, 1当量)溶解于5mL DMF中, 然后加入氢化钠(0.7mmol, 1.4当量)。将反应液在室温下搅拌过夜直至反应完全。加入15mL 水稀释反应液, 用二氯甲烷萃取(3×15mL)。合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩得到残余物, 经硅胶色谱分离纯化得到相应的通式I化合物。化合物编号、具体结构式以及原料如下表2所示。

[0021] 表1通式I化合物具体结构式、所用原料

通式 I 化合物结构式	式 2 化合物	胺类化合物
I-1 		
I-2 		
I-3 		
I-4 		
I-5 		
I-6 		
I-7 		

式I-1化合物,白色固体,产率34.3%。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.75 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.75 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 5.9, 2.2 Hz, 1H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 158.65, 158.37, 150.35, 149.22, 130.95, 129.62, 129.20, 125.65, 113.66, 112.23, 55.06, 42.15, 25.06, 23.88, 22.68, 21.68。ESI-MS m/z 341.0[M-H]<sup>-</sup>。

[0022] 式I-2化合物,黄色固体,产率83.7%。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 8.69

(s, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 5H), 1.25 (s, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  153.60, 151.64, 130.30, 130.02, 128.86, 126.08, 113.99, 55.25, 43.77, 23.89, 23.84, 23.15, 22.15. ESI-MS m/z 339.9[M-H]<sup>-</sup>.

[0023] 式I-3化合物,橘黄色固体,产率67.9%。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  9.57 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.33 (tdd, J = 7.7, 4.8, 2.8 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  162.66, 158.82, 155.89, 153.98, 140.24, 131.48, 130.86, 128.88, 113.89, 55.25, 43.50, 36.51, 31.41, 29.33, 28.12, 27.93. ESI-MS m/z 327.1[M+Na]<sup>+</sup>.

[0024] 式I-4化合物,白色固体,产率43.8%。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  8.47 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.89 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 1.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  158.99, 153.57, 149.49, 134.65, 130.28, 129.74, 128.89, 116.40, 114.03, 91.81, 55.26, 43.82, 31.99, 29.72, 29.02, 29.00, 28.05, 27.35.

[0025] 式I-5化合物,白色固体,产率73.4%。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.93 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.62 (dd, J = 16.1, 4.9 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.12 (dd, J = 16.0, 9.6 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.33 (dq, J = 12.4, 6.4, 5.8 Hz, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.01 (d, J = 6.5 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  158.83, 153.81, 150.89, 131.56, 129.90, 129.06, 124.95, 115.35, 114.28, 88.95, 55.53, 43.01, 31.77, 30.40, 29.56, 23.76, 21.60. ESI-MS m/z 355.1[M+Na]<sup>+</sup>.

[0026] 式I-6化合物,白色固体,产率87.2%。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  10.33 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.84 (tt, J = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 2.79 (tt, J = 7.4, 1.8 Hz, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  166.57, 159.22, 155.15, 153.46, 141.01, 130.27, 129.24, 114.21, 106.01, 60.26, 55.43, 44.32, 30.58, 29.02, 27.93, 14.40. ESI-MS m/z 375.0[M-H]<sup>-</sup>.

[0027] 式I-7化合物,米白色固体,产率33.1%。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 1.80 (t, J = 3.1 Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, Chloroform-d)  $\delta$  159.31, 158.81, 154.97, 144.08, 130.82, 128.69, 120.15, 113.95, 55.27, 43.39, 26.56, 23.30, 22.89, 22.88. ESI-MS m/z 317.0[M-H]<sup>-</sup>.

[0028] 式1-8化合物,白色固体,产率63.2%。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.00 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.27 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.78 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.44 (dd, J = 7.2, 5.7 Hz, 2H), 2.04 (p, J = 6.3 Hz, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 191.97, 165.48, 158.85, 153.71, 131.48, 129.16, 114.27, 55.53, 42.95, 39.57, 39.25, 37.56, 26.88, 23.09。

式I-9化合物,红棕色固体,产率47.1%。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.14 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.33 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.59 (q, J = 6.0, 4.1 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 159.02, 153.48, 152.16, 130.44, 129.01, 128.26, 123.18, 115.61, 114.25, 114.06, 88.56, 55.28, 52.61, 51.63, 45.27, 43.72, 29.71, 24.24。ESI-MS m/z 354.9[M-H]<sup>-</sup>

式I-10化合物,黄色固体,产率31.6%。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, Chloroform-d) δ 10.56 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.52 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (d, J = 4.7 Hz, 5H), 2.88 - 2.82 (m, 2H), 2.66 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, Chloroform-d) δ 166.85, 159.20, 153.55, 151.62, 129.22, 128.69, 122.35, 114.20, 60.40, 55.43, 53.36, 52.63, 50.90, 45.69, 27.11, 14.41。

#### 实施例3化合物对α-糖苷酶的抑制率与抑制活性

α-葡萄糖苷酶购自Sigma,作为底物的对硝基苯基-α-D-葡萄糖苷(PNPG)购自Aladdin,配置缓冲液以及猝灭剂所需要的钠盐、磷酸盐均购自上海麦克林生化科技有限公司。α-糖苷酶抑制活性测定参考已发表报道方法进行。96孔板每孔加入99μL的PBS磷酸缓冲液(pH=6.8),然后将20mmol的1μL待测化合物溶液或空白对照加入到对应的孔中,随后加入25μL的α糖苷酶溶液,置于37℃摇床孵育15min。加入25μL的PNPG溶液,再置于37℃摇床孵育15min,随后加入50μL的0.2 M碳酸钠溶液,酶标仪测定405nm处的吸光度,计算待测化合物对α-糖苷酶的抑制率。部分化合物配置出10中不同的梯度浓度进行再一次测定,根据抑制曲线求得化合物的IC<sub>50</sub>值(抑制酶活力50%时的抑制剂浓度),实验结果如表2所示。

[0029] 表2. 化合物对α-糖苷酶抑制率与抑制活性

化合物	$\alpha$ -糖苷酶	
	抑制率% (100 $\mu$ mol)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
I-1	87.35%	26.71 $\pm$ 0.7
I-2	73.12%	10.18 $\pm$ 0.3
I-3	49.78%	—
I-4	52.96%	—
I-5	38.24%	—
I-6	35.27%	—
I-7	21.64%	—
I-8	5.72%	—
I-9	72.91%	43.53 $\pm$ 1.1
I-10	32.28%	—

实验结果表明,上述部分化合物对 $\alpha$ -糖苷酶具有较好的抑制活性。其中,化合物I-2具有最强的 $\alpha$ -糖苷酶抑制活性,IC<sub>50</sub>值为10.18 $\pm$ 0.3 $\mu$ M。

[0030] 以上以具体的实施例来举例说明本发明化合物的制备步骤、鉴定过程和 $\alpha$ -糖苷酶抑制活性筛选,但本领域的技术人员可以对本发明进行各种改动和变型而不脱离本发明的精神和范围。这样,倘若本发明的这些修改和变型属于本发明权利要求及其等同技术的范围之内,则本发明也意图包含这些改动和变型在内。