[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1105367A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94118232.0

[51]Int.Cl^6

C07H 5/06

[43]公开日 1995 年 7 月 19 日

[22]申请日 94.11.14

[71]申请人 田边制药株式会社

地址 日本大阪府

[72]发明人 栗田宏纪 今西泰弘 石田昭彦 恩田时男 大桥元明

[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

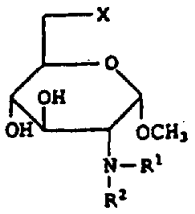
A61K 31/70

说明书页数: 附图页数:

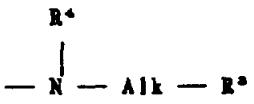
[54]发明名称 葡糖胺衍生物及该衍生物和其合成中间体的制备方法

[57]摘要

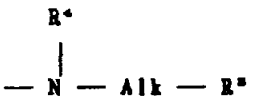
本文公开了一种式(I)表示的 D-葡糖胺衍生物及可药用盐;及它们和其合成中间体的制备方法,式(Ⅰ)中(1)X 是一个下式的基团:且 R_1 和 R 各都为氢原子,或者(2)X 是羟基或上式的基团;且 R^1 和 R^2 中的一个是式-Y-R^{11} 表示的基团或者烷基,另一个是氢原子,或者 R^1 和 R^2 中的一个是式-Y-R^{11} 表示的基团,另一个是烷基,Y 表示式: -CO-, -CS-或-SO_2-表示的基团,R^{11} 表示烷基、苯基、环烷基、三环烷基、杂环基或烷氨基;R^3 表示氢原子,苯基、苯氧基、苯硫基、苯氨基或杂环基; R^4 表示链烷酰基、链烯酰基或炔酰基;且 Alk 代表亚烷基,假定其中 X 是羟基、R^1 和 R^2 中的一个是甲基,另一个是乙酰基的化合物除外。



(I)



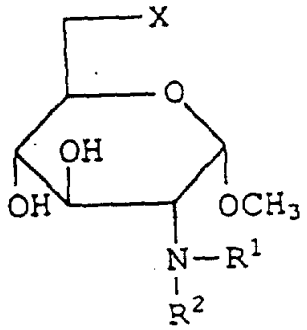
(1)X



(2)X

权 利 要 求 书

1. 一种式(I)表示的D—葡糖胺衍生物或其可药用盐，



(I)

其中(1)X是一个由下式表示的基团：

$$-\overset{\overset{\displaystyle R^4}{|}}{N}-Alk-R^3$$

且R^1和R^2各自为氢原子；或者

(2)X是羟基或由下式表示的基团：

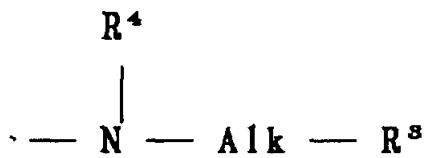
$$-\overset{\overset{\displaystyle R^4}{|}}{N}-Alk-R^3$$

且R^1和R^2中的一个是式—Y—R^{11}表示的基团或者可有取代基的烷基，另一个是氢原子；或者R^1和R^2中的一个是式—Y—R^{11}表示的基团，另一个是可有取代基的烷基；Y表示一个以式：—CO—，—CS—或—SO_2—表示的基团；R^{11}表示可有取代基的烷基、可有取代基的低级烷氧基、可以有取代基的链烯基、炔基、可有取代基苯基、环烷基、三环烷基、杂环基或烷氧基；R^3表示氢原子，苯

基，苯氧基，苯硫基，可被保护的苯氨基或杂环基；R^4表示链烷酰基，链烯酰基或炔酰基；且Alk代表五烷基，假定其中X是羟基、R^1和R^2中的一个是甲基，另一个是乙酰基的化合物除外。

2. 权利要求1所述的化合物，其中可有取代基的烷基是可被1或2个基团取代的烷基，所述取代基选自低级烷氧羰基、可被保护的氨基、羧链烷酰氨基、烷氨基、苯氨基、羧基、可被烷基取代的氨甲酰基、可被保护的羟基、含硫或氮原子的单环或双环杂环基和苯基；可有取代基的低级烷氧基是可被苯基取代的低级烷氧基；可有取代基的链烯基是可被二甲氧苯基取代的链烯基；可有取代基的苯基是可被卤素取代的苯基；杂环基是含硫或氮原子的单环或双环杂环基。

3. 权利要求2所述的化合物，其中X是由下式表示的基团：



该式中，R^3表示氢原子、苯基、苯氧基、苯硫基、可被保护的苯氨基或杂环基；R^4表示链烷酰基、链烯酰基或炔酰基；且Alk表示亚烷基。

4. 权利要求3所述的化合物，其中R^1和R^2各是氢原子。

5. 权利要求4所述的化合物，其中R^3是氢原子、苯基或可被保护的苯氨基，且R^4是链烷酰基或炔酰基。

6. 权利要求3所述的化合物，其中R^1和R^2中的一个是式：—Y—R^{11}表示的基团且另一个是氢原子，并且R^{11}表示可取代基的烷基、可有取代基的低级烷氧基、可有取代基的链烯基、炔基、可有取代基的苯基、环烷基、三环烷基、杂环基或烷氨基。

7. 权利要求6所述的化合物，其中R^3是氢原子，苯基或可被保护的苯氨基，且R^4是链烷酰基或炔酰基。

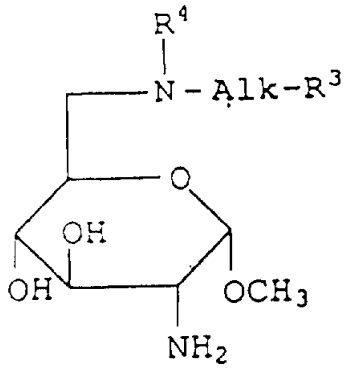
8. 权利要求7所述的化合物，其中Y是式：—CO—表示的基团，R^{11}是可有取代基的烷基，且R^3是氢原子或苯基。

9. 权利要求8所述的化合物，其中可被取代的烷基是被1或2个基团被取代的烷基，所述取代基选自低级烷氧羰基、可被保护的氨基、羧链烷酰氨基、烷氨基、苯氨基、羧基、氨甲酰基、羧基和苯基。

10. 权利要求9所述的化合物，其中R^{11}是可被可保护的氨基取代的烷基。

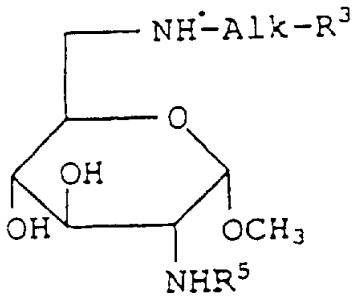
11. 权利要求8所述的化合物，其中可有取代基的烷基是通过除去天然氨基酸或其对映体上的一个羧基得到的。

12. 一种式(I-a)表示的D—葡糖胺衍生物或其可药用盐的制



(I-a)

备方法，它包括将式(Ⅱ)表示的D—葡糖胺化合物或其盐



(II)

与式(Ⅲ)表示的化合物或其盐或其反应性衍生物进行

$$R^4 - OH \qquad (III)$$

缩合反应，如果需要脱去保护基，并且如果需要将所得化合物转化

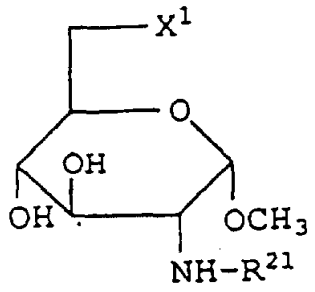
为其可药用盐，

上述式(I-a)中，R^3表示氢原子、苯基、苯氧基、苯硫基、可被保护的苯氨基或杂环基；R^4表示链烷酰基、链烯酰基或炔酰基；且Alk表示亚烷基，

上述式(Ⅱ)中，NHR^5表示可被保护的氨基并且其它符号含义同上，

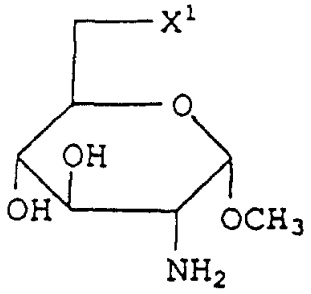
上述式(Ⅲ)中，符号含义同上。

13. 一种式(I-b)表示的D—葡糖胺衍生物或其可药用盐的制



(I-b)

备方法，它包括将式(Ⅳ)表示的D—葡糖胺化合物或其盐进行烷基化，



(IV)

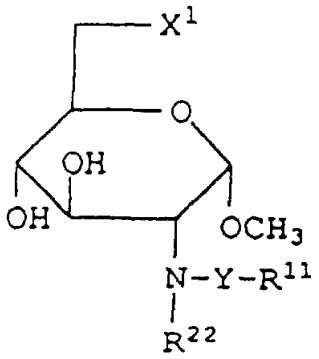
上述式(I-b)中，R^{21}表示可有取代基的烷；且X^1表示羟基或下方表示的基团：

$$-\overset{\overset{\displaystyle R^4}{|}}{N}-Alk-R^3$$

该式中R^3表示氢原子、苯基、苯氧基、苯硫基、可被保护的苯氨基或杂环基；R^4表示链烷酰基、链烯酰基或炔酰基；且Alk 表示亚烷基，

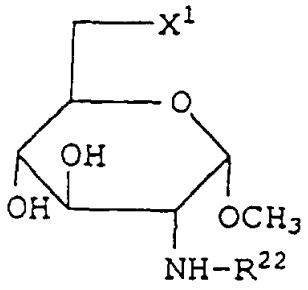
上述式(Ⅳ)中，符号含义同上。

14. 一种式(I-C)表示的D—葡糖胺衍生物或其可药用盐的制



(I-c)

备方法，它包括将式(Ⅴ)表示的化合物或其盐与式(Ⅵ)



(V)

表示的化合物或其盐或其反应性衍生物进行缩合，

R^{11} - Y - OH (VI)

上述式(I-C)中，R^{11}表示可有取代基的烷基，可有取代基的低级烷氧基、可有取代基的链烯基、炔基、可有取代基的苯基、环烷基、三环烷基、杂环基或烷氨基；R^{22}表示氢原子或可有取代基的烷基；且X^1表示羟基或下式表示的基团：

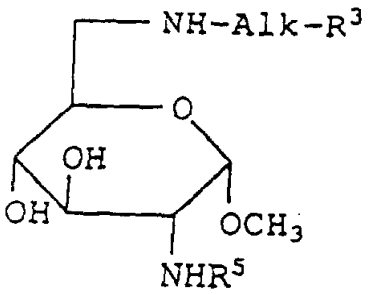
$$-\overset{\overset{\displaystyle R^4}{|}}{N}-Alk-R^3$$

该式中，R^3表示氢原子、苯基、苯氧基、苯硫基、可被保护的氨基或杂环基；R^4表示链烷酰基、链烯酰基或炔酰基；且Alk 是亚烷基，假定当X^1是羟基且R^{22}是甲基，则R^{11}—Y—不是乙酰基，

上述式(Ⅴ)中，符号含义同上，

上述式(Ⅵ)中，Y表示式：—CO—、—CS—或—SO_2—的基团；且R^{11}含义同上。

15. 一种式(Ⅱ)表示的D—葡糖胺衍生物：



(Ⅱ)

其中R^3表示氢原子、苯基、苯氧基、苯硫基、可被保护的苯氨基或杂环基；NHR^5表示可被保护的氨基；且Alk表示亚烷基。

16. 一种药物组合物，它包含治疗有效量的权利要求1所述的化合物与常规可药用载体或稀释剂的混合。

说　明　书

葡糖胺衍生物及该衍生物和其合成中间体的制备方法

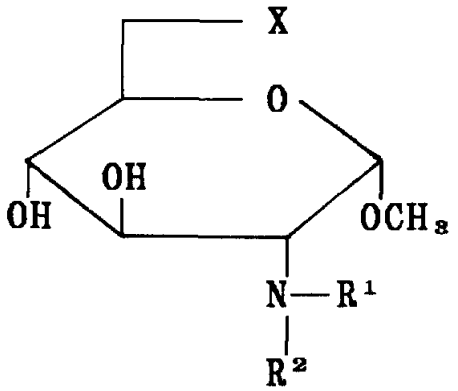
本发明涉及一种新的D-葡糖胺衍生物及该衍生物和其合成中间体的制备方法，该衍生物具有升高白细胞活性和预防感染的活性。

已知活体内的白细胞，尤其是中性白细胞、巨噬细胞和淋巴细胞具有防止细菌或真菌感染的活性、抗肿瘤活性或者通过增加它们的作用的广谱免疫活性。

具有此类活性，尤其是预防感染活性的化合物是已知的，例如糖的1位基团被N-酰基-N-烷基氨基取代的化合物（日本专利公开40036-1989）及糖的1位和2位被N-酰基-N-烷基氨基取代的化合物（日本特许公开 293991/1986和 311093/1989）。另一方面，"Carbohydrate Research", Vol. 45, pp. 62～72(1975) 中公开了6-脱氧-2,3-二-O-甲基-6-甲基-乙酰氨基-α-吡喃葡糖甲苷，及 "The Journal of Biochemistry (J. Biochem.) Vol. 78, p. 679 (1975) 中公开了2-N-甲基乙酰氨基-2-脱氧吡喃葡糖甲苷，但上述化合物的药理活性均未公开。

本发明公开了一种具有基于升白活性的极好的预防感染活性的新化合物。

式(I)表示本发明的D-葡糖胺衍生物：



(I)

其中(1)X是一个由下式表示的基团:

$$-\overset{\overset{\displaystyle R^4}{|}}{N}-Alk-R^3$$

且R^1和R^2各自为氢原子;或者

(2)X是羟基或由下式表示的基团:

$$-\overset{\overset{\displaystyle R^4}{|}}{N}-Alk-R^3$$

且R^1和R^2中的一个是式$-Y-R^{11}$表示的基团或者烷基(可有取代基),另一个是氢原子;或者R^1和R^2中的一个是式$-Y-R^{11}$表示的基团,另一个是烷基(可有取代基);Y表示一个以式-CO-,-CS-或$-SO_2-$表示的基团;R^{11}表示烷基(可有取代基)、低级烷氧基(可有取代基)、链烯基(可以有取代基)、炔基、苯基(可有取代基)、环烷基、三环烷基、杂环基或烷基氨基;R^3表示氢原子、苯基、苯氧基、苯硫基、苯氨基(可被保护)或杂环基;R^4表示链烷酰基、链烯酰基或炔酰基;且Alk代表亚烷基),假定其中X是羟基、R^1和R^2中的一个是甲基,另一个是乙酰基的化合物除外。

本发明的目的化合物(I)具有极好的升白活性和预防感染的活性,是有用的药物化合物,可作为白细胞减少治疗或预防剂、感染预防剂或者抗感染活性增强剂。

下面将详细解释本发明。

本发明的目的化合物(I)中,作为可有取代基的烷基,可列举被1或2个基团取代的烷基,这些取代基选自烷氧羰基、氨基(可被保护)、羧链烷酰氨基、烷氨基、苯氨基、羧基、氨甲酰基(可被烷基取代)、羟基(可被保护)、含硫或氮原子的单环或双环杂环基(例如吡咯烷基、噻吩基、吲哚基、咪唑基或吡啶基)和苯基

；作为有取代基的低级烷氧基，可列举被苯基取代的低级烷氧基；作为取代的链烯基，可列举被二甲氧苯基取代的链烯基；作为取代的苯基，可列举被卤素取代的苯基；并且作为杂环基，可列举如上述的含硫或氮原子的单环或双环的杂环基。

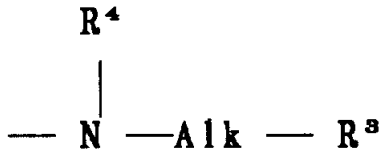
有取代基的烷基可以是通过脱除氨基酸上的羧基得到的基团，可列举例如通过脱去天然氨基酸上的羧基得到的基团，所述天然氨基酸如谷氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、肌氨酸、脯氨 酸、苯丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甘氨酸、色氨酸、赖氨酸、组氨酸、酷氨酸和缬氨酸、其一种对映体或其外消旋化合物。

作为三环烷基，可列举金钢烷基。

当有取代基的烷基是由被保护的氨基取代的烷基和/ 或当R^3是被保护的苯基氨基时，该氨基的保护基团，可列举常见的可用作氨基保护基的保护基团，便如叔丁氧羰基和苄氧羰基。 还可列举的链烷酰基如乙酰基和丁酰基作为氨基的保护基。

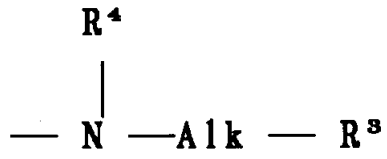
当有取代基的烷基是被保护的羟基取代的烷基时，作为羟基的保护基团可列举通常用作羟基保护基的基团。

作为药学上优选的化合物，可列举式(I)表示的化合物(其中X是由下式表示的基团：



其中的符号定义同上)。

作为药学上更优选的化合物，可列举式(I)表示的化合物（基其中X是由下式表示的基团：



R^1和R^2均为氢；R^3是氢，苯基、苯氧基、苯硫基、苯氨基（可被保护）或杂环基；且R^4是链烷酰基，链烯酰基或炔酰基）。在这些化合物中，其中R^3是氢原子、苯基或苯氨基（可被保护）；且R^4是链烷酰基或炔酰基的化合物是尤其优选的。

作为其它药学上优选的化合物，可列举式(I)表示的化合物其中X是由下式表示的基团：

$$-\overset{\overset{\displaystyle R^4}{|}}{N}-Alk-R^3$$

R^1和R^2中的一个是由式$-Y-R^{11}$表示的基团，另一个是氢原子；Y是式-CO-、-CS-或$-SO_2$表示的基团；R^{11}是烷基（可被取代）、低级烷氧基（可被取代）、链烯基（可被取代）、炔基、苯基（可被取代）、环烷基、三环烷基、杂环基或烷氨基；R^3是氢原子、苯基、苯氧基、苯硫基、苯氨基（可被保护）或杂环基；R^4是链烷酰基、链烯酰基或炔酰基）。在这些化合物中，其中R^3是氢原子、苯基或苯氨基（可被保护）；且R^4是链烷酰基或炔酰基的化合物是特别优选的。

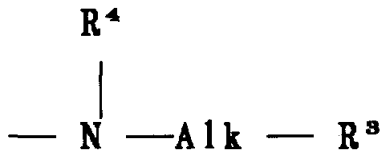
再者，作为药学上优选的化合物中，可列举式I 表示的化合物其中X是由下式表示的基团：

$$-\overset{\overset{\displaystyle R^4}{|}}{N}-Alk-R^3$$

R^1和R^2中的一个是式$-Y-R^{11}$表示的基团，另一个是氢原子；Y是式-CO-表示的基团；R^{11}是烷基（可被取代）；R^3是氢原子或苯基；且R^4是链烷酰基或炔酰基）。在这些化合物中，(i) 其中R^{11}是烷基（可被1或2个基团取代，这些取代基选自低级烷氧羰基、氨基（可被保护）、羧链烷酰氨基、烷氨基、苯氨基、羧基、氨甲酰基

、羟基和苯基）的化合物，或者(ii)其中R^{11}是通过脱除天然氨基酸或其一种对映体上的羧基得到的基团的化合物是特别优选的。

作为药学上最优选的化合物，可列举式I表示的化合物(其中X是由下式表示的基团：



R^1和R^2中的一个是式-Y-R^{11}表示的基团，且另一个是氢原子；Y-是式-CO-表示的基团；R^{11}是烷基(可被有保护的氨基取代)；
R^3是氢原子或苯基；并且R^4是链烷酰基或炔酰基)。

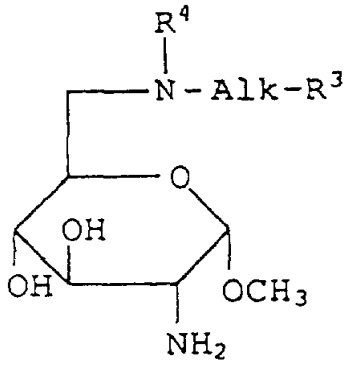
本发明的目的化合物(I)包括其光学异构体和其外消旋体。

本发明的目的化合物(I) 可以其游离形式或以其可药用盐的形式用于医疗/药学用途。作为此类盐， 可列举例如金属盐（如碱金属盐和碱土金属盐），铵盐、有机胺盐（如低级叔烷基胺）、氨基酸盐、有机酸盐（如琥珀酸盐、马来酸盐、酒石酸盐和甲磺酸盐）及无机酸盐（如盐酸盐，硫酸盐和硝酸盐）。

本发明的目的化合物(I)可口服和经非胃肠道施用，也可与适用于口服或经非胃肠道施用的载体或稀释剂结合作为药物制剂使用。该药物制剂可以是固体制剂如片剂、胶囊和粉剂，或者是液体制剂如溶液、悬浮剂和乳剂。它也可以注射形成经非胃肠道施用。

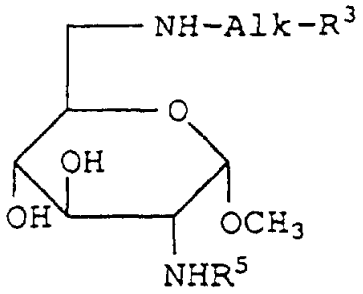
本发明目的化合物(I)的剂量依患者的年龄、 体重和自身条件或疾病的严重程度而变化，口服剂量是1～500mg/kg/日，优选10～100mg/kg/日，经非胃肠施用剂量是0.1～500mg/kg/日，优选1～100mg/kg/日。

依据本发明，(1)目的化合物(I)中，式(I-a)表示的D-葡糖胺衍生物：



(I-a)

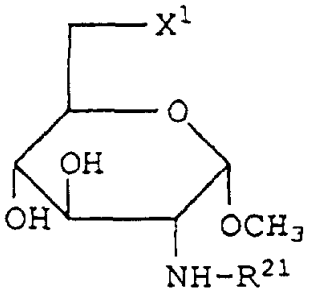
其中的符号定义同上，可通过将式(II)：



(II)

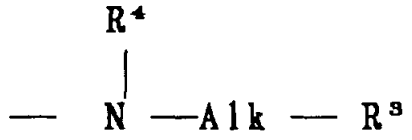
其中NHR^5表示可被保护的氨基，且其它符号定义同上，表示的D-葡糖胺化合物或其盐与式(III)：R^4-OH (III)(其中R^4定义同上)表示的化合物、其盐或其反应性衍生物缩合制得（必要时，除去保护基）。

(2)本发明的目的化合物(I)中，式(I-b)：

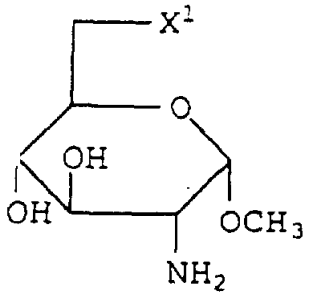


(I-b)

(其中R^{21}表示可被取代的烷基;X^1表示羟基或下式:



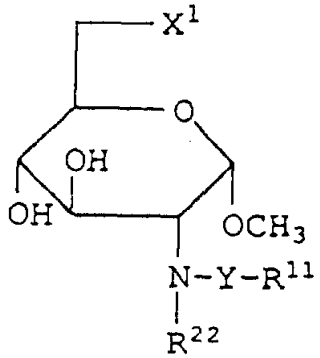
表示的基团(其中的符号定义同上))表示的D-葡糖胺可通过将式(IV)



(IV)

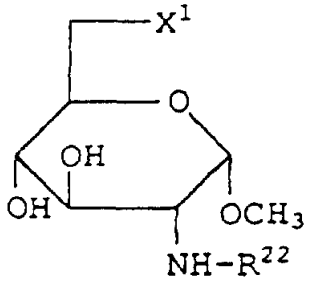
(其中的符号定义同上)表示的D-葡糖胺化合物或其盐烷基化合来制备。

(3)本发明的目的化合物(I)中,式(I-c):



(I-c)

(其中R^{22}表示氢原子或可被取代的烷基;且其它符号定义同上,假定当X^1是羟基且R^{22}是甲基时,R^{11}-Y-不是乙酰基)表示的D- 葡糖胺衍生物可通过将式(V):



(V)

(其中的符号定义同上)表示的化合物或基盐与式(VI):

$$R^{11}\text{-Y-OH} \qquad \text{(VI)}$$

(其中的符号含义同上)表示的化合物、其盐或其反应性衍生物缩合制备。

在方法(1)中,当NHR^6是被保护的氨基时,可使用通常用作氨基保护基的基团作为该氨基的保护基,优选的可列举苄氧羰基和叔丁氧羰基。

可使用常规的盐作为方法(1)至(3)中D-葡糖胺化合物(II)、(IV)、或(V)(下文称作"D-葡糖胺化合物")的盐,例如无机酸盐包括盐酸盐和有机酸盐包括甲酸盐、马来酸盐、苹果酸盐和草酸盐。

在方法(1)和(3)中,该"D- 葡糖胺化合物"或其盐与化合物(III)或(VI),或其盐的缩合反应可在脱水剂存在下在适宜的溶剂中进行。

可使常规的盐例如碱金属盐和碱土金属盐作为化合物(III)或(VI)的盐,该盐可优选作为游离化合物与D- 葡糖胺化合物反应。

作为脱水剂,可列举常规的脱水剂例如1,3-二环巳基- 碳化

二亚胺，1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺和羰基二咪唑。

在方法(1)和(3)中，该"D-葡糖胺化合物"或其盐与化合物(III)或(VI)的反应性衍生物的缩合反应可在有或没有酸受体的存在下在适宜溶剂中进行。

可使用常规用于缩合反应的衍生物作为化合物(III)或(VI)的反应性衍生物，例如酰氯、混合的酸酐和活性酯。另外，作为化合物(IV)的反应性衍生物，可列举异氰酸酯或异硫氰酸酯，该酯可与化合物(V)反应生成化合物(I-c)(其中R^{11}是烷氨基)；或者卤代甲酸酯，该酯可与化合物(V)反应生成化合物(I-c)(其中R^{11}是可被取代的低级烷氧基)。

作为酸受体，可列举碱金属碳酸盐如碳酸钾和碳酸钠；碱金属碳酸氢盐如碳酸氢钾和碳酸氢钠；碱金属氢氧化物如氢氧化钠和氢氧化钾；叔胺如低级三级烷胺包括三乙胺、二异丙基乙基胺、1,4-二氮杂双环[2、2、2]辛烷、1,5-二氮杂双环[4,3,0]-5-壬烯和1,8-二氮杂双环[5,4,0]-6-十一烯)和芳香胺如吡啶、二甲氨基吡啶、二甲基吡啶、可力丁和二甲基苯胺。

可使用不影响缩合反应的惰性溶剂作为方法(1)和(3)的反应溶剂，例如可使用水；卤化溶剂如氯仿、二氯甲烷和1,2-二氯乙烷；醚类溶剂如四氢呋喃、二恶烷和二乙醚；芳香族烃如苯、甲苯和二甲苯；酰胺类溶剂如二甲基甲酰胺、和二甲基乙酰胺；芳香胺溶剂如吡啶、二甲基吡啶和可力丁；酯类溶剂如乙酸乙酯和乙酸丁酯；酮类溶剂如丙酮和甲基乙基酮；及它们的混合溶剂。该缩合反应优选在冷至该溶剂的沸点如－30℃至150℃，特别优选在-10℃至室温下进行。

在方法(2)中，D-葡糖胺衍生物(IV)的烷基化反应例如可通过(2-a)将化合物(IV)与式(VII)：

$$R^{24}\text{-CHO} \qquad \text{(VII)}$$

(其中R^{24}表示氢原子或可被取代的烷基)表示的化合物在有还原试剂存在下在溶剂中进行还原反应或通过催化还原来进行，或者

通过(2-b)将化合物(IV)与式(VIII):

$$R^{21}-Z^{1} \qquad (VIII)$$

(其中Z^{1}表示一个反应性残基且其它符号的含义同上)表示的化合物在有或没有酸受体和反应促进剂的存在下在适宜的溶剂或不加溶剂中进行缩合。可使用常规的消除基团作为化合物(VIII)的Z^{1},例如可列举卤素原子如氯原子、溴原子和碘原子、甲磺酰氧基、苯磺酰氧基和甲苯磺酰氧基。

可使用常规的金属氢化物作为还原性烷基化反应(2-a)的还原试剂,可列举例如氢硼化钠、氢化铝锂、氰基氢硼化钠、二异丁基氢化铝和二氢二(2-甲氧基-乙氧基)铝钠(Sodium dihydrobis (2-methoxy-ethoxy) aluminum)。可按常规方法进行催化还原,例如在氢气流下,使用钯碳或氧化铂为催化剂。

使用不影响反应的惰性溶剂为溶剂,可列举例如水;醇类如乙醇和甲醇;芳香烃类如苯和甲苯;乙酸和醚类溶剂如四氢呋喃。

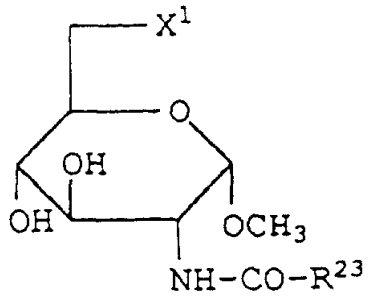
该反应温度可从冷却至加热条件下,优选从-30℃至100℃,特别优选0℃至80℃。

通过缩合使化合物(IV)烷基化的反应(2-b)可按常规方法进行。可使用在上述方法(1)和(3)中列举的酸受体作为酸受体。可列举的反应促进剂,例如碘化钠。使用不影响反应的惰性溶剂为溶剂,可使用醇类溶剂如甲醇、乙醇、丙醇、和乙二醇;卤化溶剂如氯仿、二氯甲烷和1,2-二氯乙烷;醚类溶剂如四氢呋喃、二恶烷和1,2-二甲氧基乙烷;芳香烃如苯、甲苯和二甲苯;酰胺类溶剂如二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺;二甲亚砜;及它们的混合溶剂。该缩合反应例如可在0～200℃下,优选在70～150℃下进行。

上述化合物可相互转化,例如,式(I-b)表示的化合物也可以通过下述方法制备,即化合物(IV)或其盐与式(VI-a):

$$R^{23}-COOH \qquad (VI-a)$$

(其中R^{23}表示可被取代的烷基)表示的化合物、其盐或其一种反应性衍生物缩合得到式(I-d):



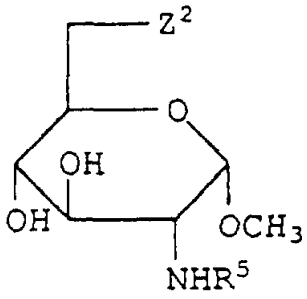
(I-d)

(其中符号含义同上)表示的化合物，然后还原该得到的化合物。

化合物(IV)与化合物(IV-a)的缩合反应可在相同于方法(1)或(3)的方式下进行。

化合物(I-d)的还原反应可以相同于方法(2)的方式在有还原剂存在下在适宜的溶剂中或通过常规的催化还原方法进行。

本发明的起始化合物(II)是一种新化合物，它可通过将式(IX)：



(IX)

(其中Z^2表示一个消除的基团且其它符号含义同上)表示的化合物与式(X)：

$$H_2N\text{-}Alk\text{-}R^3 \qquad (X)$$

(其中的符号含义同上)表示的胺化合物反应来制备。

可使用常规的消除基团作为消除基Z^2，例如可列举甲磺酰氧基和对甲苯磺酰氧基。

该取代反应可在相同于上述方法(2-a)的方式下进行。

在本发明的说明书中，作为烷基和亚烷基可分别列举具有1～30个碳原子的烷基和具有1-30个碳原子的亚烷基，而作为链烯基和炔基，可分别列举具有2～30个碳原子的链烯基和具有2-30个碳原子的炔基。作为链烷酰基，可列举具有2～30个碳原子的链烷酰基，作为链烯酰基和炔酰基，可分别列举具有3-30个碳原子的链烯酰基的3-30个碳原子的炔酰基。作为低级烷氧基，可列举具有1-6个碳原子的低级烷氧基。作为环烷基，可列举具有3-6个碳原子的环烷基，尤其是环已基。

在本发明的说明书，烷基、亚烷基、链烯基、炔基、链烷酰基、链烯酰基、炔酰基和低级烷氧基各包括直链和支链的基团。

实施例1

将溶于50ml水的6.91g碳酸钾水溶液加到溶于200ml四氢呋喃中的10.45g 2,6-二脱氧-2-苄氧羰基氨基-6-(4-苯丁氨基)-α-D-吡喃葡糖甲苷，并将溶于20ml四氢呋喃的7.60g硬脂酰氯在冷却和搅拌的同时滴加该混合物中，之后再搅拌2小时。往该反应溶液中加入2l乙酸乙酯和1l水并过滤除去不溶物。分离有机层，该有机层用水洗并干燥，蒸发除去溶剂。用硅胶柱层析纯化该残留物（溶剂：乙酸乙酯），得到14.04g 2,6-二脱氧-2-苄氧羰氨基-6-[N-硬脂酰-N-(4-苯基丁基)-氨基]-α-D-吡喃葡糖甲苷。

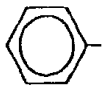
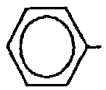
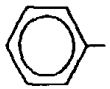
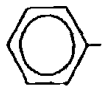
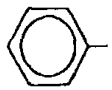
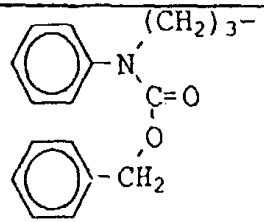
IR(液体石蜡)cm^{-1}: 3600-3100, 1720, 1620

FABMS (m/z): 725 (MH^+)

实施例2-5

用相同于实施例1的方式处理相应的起始化合物，得到表1所示的化合物。

表 1

实施例	R^{11}	R^3-Alk-	R^4	物理特性
2	 CH_2O-	H-$(CH_2)_{18}$-	$CH_3(CH_2)_{10}CO$-	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1700, 1650 FABMS(m/z): 761 (MH^+)
3	 CH_2O-	 O-$(CH_2)_4$-	$CH_3(CH_2)_{16}CO$-	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1720, 1620 FABMS(m/z): 741 (MH^+)
4	 CH_2O-	 S-$(CH_2)_3$-	$CH_3(CH_2)_{16}CO$-	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1720, 1620 FABMS(m/z): 743 (MH^+)
5	$(CH_3)_3CO$-		$CH_3(CH_2)_{16}CO$-	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1710, 1620 FABMS(m/z): 826 (MH^+)

实施例6

往溶于300ml甲醇的14.04g 2,6-二脱氧-2-苄氧羰基氨基-6-6-[N-硬脂酰-N-(4-苯丁基)-氨基]-α-D-吡喃葡糖甲苷中加入10.0g 10%钯碳在室温和氢气压下进行催化氢化还原。4小时后，过滤除去催化剂，然后蒸馏除去甲醇。残余物用硅胶柱层析（溶剂：氯仿：甲醇＝5:1）纯化，得到11.25g 2,6-二脱氧-2-氨基-6-[N-硬脂酰-N-(4-苯丁基)-氨基]-α-D-吡喃葡糖甲苷。

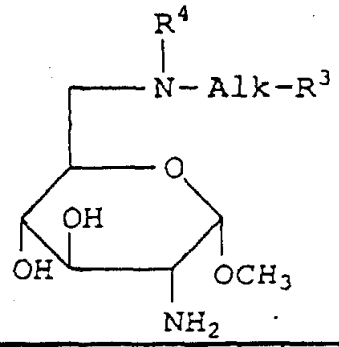
IR(液体石蜡)cm^{-1}: 3600-3100, 1640

FABMS (m/z): 591 (MH^+)

实施例7-9

用相同于实施例6的方式处理相应的起始化合物得到表2所示化合物。

表 2

实施例			
	R^3-Alk-	R^4	物理特性
7	H-$(CH_2)_{18}$-	$CH_3(CH_2)_{10}CO$-	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1650 FABMS(m/z): 649 [$(M+Na)^+$]
8	O-$(CH_2)_4$-	$CH_3(CH_2)_{16}CO$-	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1620 FABMS(m/z): 607 (MH^+)
9	S-$(CH_2)_3$-	$CH_3(CH_2)_{16}CO$-	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1620 FABMS(m/z): 609 (MH^+)

实施例10

将2ml三氟乙酸加到溶于10ml二氯甲烷的2.02g 2,6-二脱氧-2-叔丁氧羰基氨基-6-{N-硬脂酰-N-[3-(N-苯基-N-苄氧羰基氨基)-丙基]氨基}-α-D-吡喃葡糖甲苷,之后在室温下搅拌3小时,往该反应溶液中加入10%氢氧化钠水溶液,然后再加入200ml 氯仿和70ml水。将有机层取出,用水洗并干燥,并蒸发除去溶剂。该残余物用硅胶柱层析(溶剂:氯仿:甲烷=15:1) 纯化,得到1.72g 2,6-二脱氧-2-氨基-6-{N-硬脂酰-N-[3-(N-苯基-N-苄氧羰氨基)丙基}-α-D-吡喃葡糖甲苷。

IR(液晶(neat))cm^{-1}:3600-3100, 1710, 1640

FABMS (m/z): 726 (MH^+)

实施例11

以相同于实施例6的方式处理2,6-二脱氧-2-氨基-6-{N-硬脂酰-N-[3-(N-苯基-N-苄氧羰氨基)丙基]氨基}-α-D- 吡喃葡糖甲苷得到2,6-二脱氧-2-氨基-6-{N-硬脂酰-N-[3-(苯氨基)丙基]氨基}-α-D-吡喃葡糖甲苷。

IR(液体石蜡)cm^{-1}:3600-3100, 1620

FABMS (m/z): 592 (MH^+)

实施例12

在冰浴冷却和搅拌的同时,往溶于10ml四氢呋喃的478mg 2,6-二脱氧-2-氨基-6-[N-硬脂酰-N-(4-苯丁基)氨基]-α-D- 吡喃葡糖甲苷中加入溶在2ml水中的225mg碳酸钾,然后将溶在2ml四氢呋喃中的269mg硬脂酰氯加到该混合物中,随后搅拌1小时。 往该反应溶液中加入50ml乙酸乙酯和10ml水,分出有机层,用水洗并干燥,再蒸除溶剂。 该残余物经硅胶柱层析(溶剂:氯仿:甲醇=20:1)纯化得到645mg 2,6-二脱氧-2-硬脂酰氨基-6-[N-硬脂酰-N-(4-苯丁基)-氨基]-α-D-吡喃葡糖甲苷。

m.p.:51℃～52℃

IR(液体石蜡)cm^{-1}:3600-3100, 1640

FABMS (m/z): 858 (MH^+)

实施例13-35

以相同于实施例12的方式处理相应的起始化合物得到表3-5所示化合物。

表 3

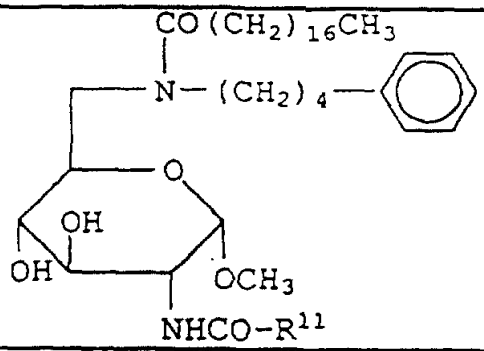
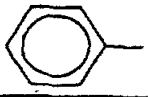
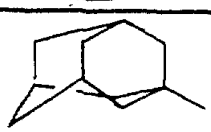
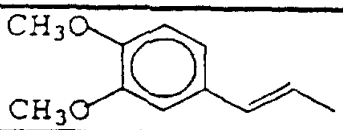
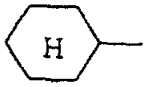
实施例		
	R^{11}	物理特性
13	$CH_3(CH_2)_8-$	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1630 FABMS(m/z): 746 (MH^+)
14	$CH_2=CH(CH_2)_8-$	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1640 FABMS(m/z): 757 (MH^+)
15	CH_3-	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1640 FABMS(m/z): 633 (MH^+)
16		IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1640 FABMS(m/z): 695 (MH^+)
17		IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1640 FABMS(m/z): 753 (MH^+)
18		m.p.: 50-51 °C
19	$(CH_3CH_2)_2CH-$	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1630 FABMS(m/z): 689 (MH^+)
20		m.p.: 74-76 °C
21	$(CH_3)_3C-$	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1640 FABMS(m/z): 675 (MH^+)
22	$CH_3OCO(CH_2)_4-$	IR(液体石蜡)cm^{-1}:3600-3100, 1740, 1640 FABMS(m/z): 755 [$(M+Na)^+$]

表 4

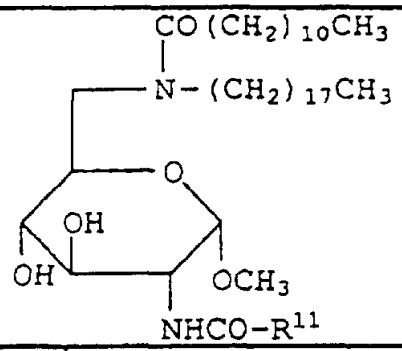
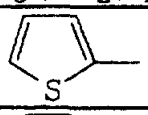
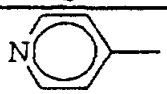
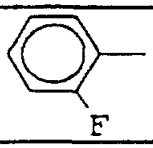
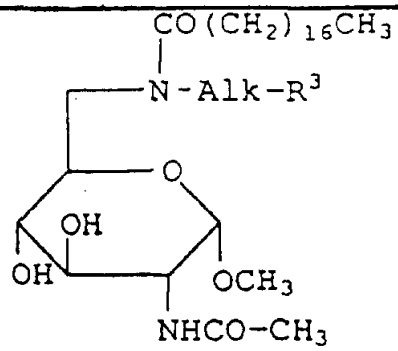
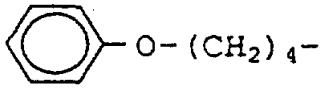
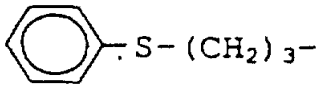
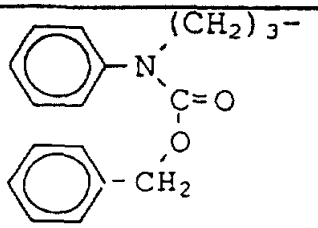
实施例		
	R^{11}	物理特性
23	CH_3-	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1650 FABMS(m/z): 669 (MH^+)
24	$CH_3(CH_2)_{10}-$	m.p.: 69-70 °C
25	$CH_3(CH_2)_{16}-$	m.p.: 78-79 °C
26	$CH_3(CH_2)_4-$	m.p.: 75-77 °C
27		IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1650 FABMS(m/z): 737 (MH^+)
28		IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1640 FABMS(m/z): 732 (MH^+)
29		IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1650, 1620 FABMS(m/z): 749 (MH^+)
30	$(CH_3)_2CH-$	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1650, 1630 FABMS(m/z): 697 (MH^+)
31	CH_3CH_2-	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1650, 1620 FABMS(m/z): 683 (MH^+)
32	$CH_3CH_2CH_2-$	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1640, 1620 FABMS(m/z): 697 (MH^+)

表 5

实施例		
	R^3-Alk-	物理特性
33		IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1640 FABMS(m/z): 649 (MH^+)
34		IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1640 FABMS(m/z): 651 (MH^+)
35		IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1710, 1650 FABMS(m/z): 768 (MH^+)

实施例36

在冰冷却下，往溶于25ml四氢呋喃中的1.54g2,6—二脱氧—2—氨基—6—[N—硬脂酰—N—(4—苯丁基)氨基]—d—D —吡喃葡糖甲苷和0.75gN—叔丁氧羰基—L—亮氨酸中加入0.49g 95%氰磷酸二乙酯和0.55三乙胺，随后搅拌1小时。该混合物于室温下继续搅拌45分钟后，经蒸发除去四氢呋喃。该残渣溶于乙酸乙酯中，该乙酸乙酰层用水洗并干燥。然后，蒸发除去溶剂。该残余物经硅胶柱层析(溶剂：乙烷：乙酸乙酯=1:3)纯化得到1.70g2.6—二脱氧—2—[N—(叔丁氧羰基)—L—亮氨酰]—氨基—6—[N—硬脂酰—N—(4—苯丁基)氨基]—d—D—吡喃葡糖甲苷。

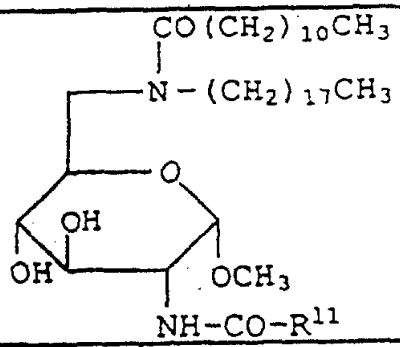
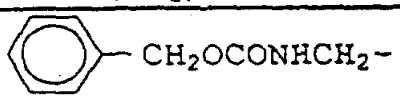
IR(液晶)cm^{-1}: 3600-3100, 1700, 1650, 1630

FABMS(m/z): 804 (MH^+)

实施例37-41

以相同于实施例36的方法处理相应的起始化合物得到表6 所示化合物。

表 6

实施例		
	R^{11}	物理特性
37		IR(液体石蜡)cm^{-1}:3600-3100, 1720, 1650 FABMS(m/z): 818(MH^+)
38	$(CH_3)_2CHCH-$ | (L) $NHOCOC(CH_3)_3$	IR(液体石蜡)cm^{-1}:3600-3100, 1700, 1650 FABMS(m/z): 826(MH^+)
39	CH_3CH- | (L) $NHOCOC(CH_3)_3$	IR(液体石蜡)cm^{-1}:3600-3100, 1720, 1650 FABMS(m/z): 798(MH^+)
40	$(CH_3)_2CHCH_2CH-$ | (D) CH_2OCONH	IR(液体石蜡)cm^{-1}:3600-3100, 1720, 1650 FABMS(m/z): 874(MH^+)
41	$(CH_3)_2CHCH_2CH-$ | (L) $(CH_3)_3COCONH$	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1620 FABMS(m/z): 592(MH^+)

实施例42

往溶于10ml二氯甲烷中的1.70g 2,6—二脱氧—2—[N—(叔丁氧羰基)—L—亮氨酰]—氨基—6—[N—硬脂酰—N—(4 —苯丁基)氨基]—d—D—吡喃糖甲苷中加入2ml三氟乙酸，之后于室温搅拌5小时。 往该反应溶液中加入10% 氢氧化钠水溶液，然后加入

150ml氯仿和50ml水，分出有机相，用水洗并干燥，经蒸发除去溶剂。得到1.47g 2,6 —二脱氧—2—(L—亮氨酰)氨基—6—[N —硬脂酰—N—(4—苯丁基)氨基]—d—D—吡喃葡糖甲苷。

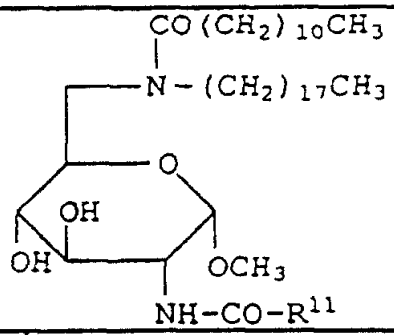
IR(液态石蜡)cm^{-1}: 3600-3100, 1650

FABMS (m/z): 750(MH^+)

实施例43-45

以相同于实施例42的方法处理相应的起始化合物得到表7 所示化合物。

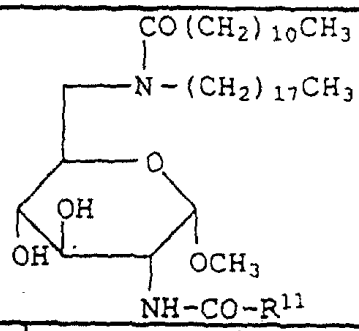
表 7

实施例		
	R^{11}	物理特性
43	$(CH_3)_2CHCH_2CH(L)NH_2$	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1650 FABMS(m/z): 740(MH^+)
44	$CH_3CH(L)NH_2$	IR(液晶) cm^{-1}:3600-3100, 1650 FABMS(m/z): 698(MH^+)
45	$(CH_3)_2CHCH(L)NH_2$	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1640 FABMS(m/z): 726(MH^+)

实施例46-47

以相同于实施例6的方法处理相应的起始化合物得到表8所示化合物。

表 8

实施例		
	R^{11}	物理特性
46	$(CH_3)_2CHCH_2CH(NH_2)$-(D)	IR(液晶) cm^{-1}:3600-3100, 1650 FABMS(m/z): 740(MH^+)
47	NH_2CH_2-	IR(液晶) cm^{-1}:3600-3100, 1650 FABMS(m/z): 684(MH^+)

实施例48

往溶于10ml乙醇中的400mg 2,6-二脱氧-2-(L-亮氨酰)氨基-6-[N-硬脂酰-N-(4-苯丁基)氨基]-α-D-吡喃葡糖甲苷中加入56mg琥珀酸酐,之后于室温搅拌1小时。蒸发除去乙醇并经硅胶柱层析(溶剂:氯仿:甲烷=10:1)纯化该残余物,得到450mg 2,6-二脱氧-2-[N-(羧丙酰)-L-亮氨酰]氨基-6-[N-硬脂酰-N-(4-苯丁基)氨基]-α-D-吡喃葡糖甲苷。

IR(液态石蜡) cm^{-1}: 3600-3100, 1720, 1650

FABMS (m/z): 826 [$(M+Na^+)$]

实施例49

用相同于实施例48的方法处理相应的起始原料,得到2,6-二脱氧-2-[(N-羧丙酰)-(L-亮氨酰)氨基-6-[N-月桂酰-N-十八烷氨基]-α-D-吡喃葡糖甲苷。

IR(液晶)cm^{-1}: 3600-3100, 1720, 1650

FABMS (m/z): 840(MH^+)

实施例50

往溶于30ml四氢呋喃中的1.50g 2,6-二脱氧-2-氨基-6-[N-硬脂酰-N-(4-苯丁基)氨基]-α-D-吡喃葡糖甲苷中加入溶于15ml水中的1.25g碳酸钾,冰冷却下,再往该混合物中滴加溶于20ml四氢呋喃中的1.90g 辛磺酰氯,之后搅拌3小时。往该反应混合物中加入150ml乙酸乙酯,该有机层用水洗并干燥。然后蒸除溶剂。该残余物经硅胶柱层析(溶析:乙烷:乙酸乙酯=1:3)纯化,得到1.56g 2,6-二脱氧-2-辛磺酰氨基-6-[N-硬脂酰-N-(4-苯丁基)氨基]-α-D-吡喃葡糖甲苷。

IR(液晶)cm^{-1}: 3600-3100, 1620

FABMS (m/z): 767 (MH^+)

实施例51

以相同于实施例50的方法处理相应的原始化合物,得到2,6-二脱氧-2-辛磺酰氨基-6-(N-月桂酰-N-十八烷氨基)-α-D-吡喃葡糖甲苷。

IR(液态石蜡)cm^{-1}: 3600-3100, 1620

FABMS (m/z): 803 (MH^+)

实施例52

用相同于实施例50的方法处理相应的起始化合物,得于2,6—二脱氧—2—甲磺酰氨基—6—(N—月桂酰—N—十八烷氨基)—α—D—吡喃葡糖甲苷。

IR(液晶)cm^{-1}: 3600-3100, 1620

FABMS(m/z): 705(MH^+)

实施例53

往溶于8ml甲醇中的300mg2,6—二脱氧—2—氨基—6—[N—硬脂酰—N—(4—苯丁基)氨基]—α—D—吡喃葡糖甲苷和226mg苯丁醛中加入2ml乙酸。该反应混合物于室温氢气压下以10mg氧化铂进行氢化。8小时,除去催化剂并蒸除溶剂。该残余物经硅胶柱层析(溶剂:氯仿二甲烷=10:1)纯化,得到320mg 2,6—二脱氧

—2—(4—苯丁基)氨基—6—(N—硬脂酰—N—(4—苯丁基)氨基]—α—D—吡喃葡糖甲苷。

IR(液晶)cm^{-1}: 3600-3100, 1620

FABMS(m/z): 723(MH^+)

实施例54

以相同于实施例53的方法处理相应的起始化合物,得到2,6—二脱氧—2—十八烷氨基—6—(N—月桂酰—N—十八烷氨基]—α—D—吡喃葡糖甲苷。

IR(液晶)cm^{-1}: 3600-3100, 1650

FABMS(m/z): 879(MH^+)

实施例55

以相同于实施例53的方法处理相应的起始化合物,得到 2,6—二脱氧—2—丙氨基—6—[N—月桂酰—N—十八烷氨基]—α—D—吡喃葡糖甲苷。

IR(液晶)cm^{-1}: 3600-3100, 1650

FABMS(m/z): 669(MH^+)

实施例56

以相同于实施例12的方法处理相应的起始化合物,得到 2,6—二脱氧—2—[N—(4—苯丁基)—N—硬脂酰氨基]—6—[N—(4—苯丁基)—N—硬脂酰氨基]—α—D—吡喃葡糖甲苷。

IR(液晶)cm^{-1}: 3600-3100, 1650, 1620

FABSM(m/E): 1011(M+Na)

实施例57-61

用相同于实施例12的方法处理相应的起始化合物,得到表9所示的化合物。

表 9

实施例	R^{11}	R^2	物理特性
57	$CH_3(CH_2)_{10}-$	$CH_3(CH_2)_{17}-$	IR(液晶) cm^{-1}:3600-3100, 1650, 1620 FABMS(m/z): 1083 [$(M+Na)^+$]
58	CH_3-	$CH_3(CH_2)_{17}-$	IR(液晶) cm^{-1}:3600-3100, 1650, 1620 FABMS(m/z): 943 [$(M+Na)^+$]
59	CH_3-	$CH_3(CH_2)_2-$	IR(液晶) cm^{-1}:3600-3100, 1650, 1620 FABMS(m/z): 711 (MH^+)
60	$CH_3(CH_2)_2-$	$CH_3(CH_2)_2-$	IR(液晶) cm^{-1}:3600-3100, 1650, 1620 FABMS(m/z): 743 (MH^+)
61	CH_3O-	$CH_3(CH_2)_2-$	IR(液晶) cm^{-1}:3600-3100, 1700, 1650 FABMS(m/z): 727 (MH^+)

实施例62

往溶于20ml 甲苯中的450mg 硬脂酸中加入0.21ml 三乙胺和0.32ml叠氮化二苯基磷酸(diphenylphosphoric acid azide)，之后加热回流。6小时后，往该混合物中加入溶于5ml甲苯的1.02g2,6—二脱氧—2—氨基—6—(N—月桂酰—N—十八烷氨基)—α—D—吡喃葡糖甲苷，而后回流过夜。冷却后，用水洗并干燥有机层，经蒸发除去溶剂。该残余物经硅胶粒层析(溶剂：乙烷：乙酸乙酯=1:4)纯化，得到1.11g2,6—二脱氧—2—十八烷酰氨基碳基—氨基—6—(N—月桂酰—N—十八烷酰氨基)—α—D—吡喃葡糖甲苷。

m.p. 89～90°

实施例63

往溶于15ml二氯甲烷的500mg2,6—二脱氧—2—丙氨基—6—(N—月桂酰—N—十八烷酰)氨基—α—D—吡喃葡糖甲苷中加入43mg异氰酸甲酯，之后在室温搅拌40分钟。经蒸发除去溶剂并将该残余物经硅胶柱层析(溶剂：氯仿：甲烷=25:1)纯化，得到430mg 2,6—脱氧—2—(N—丙基—N—甲氨基羰基)氨基—6—(N—月桂酰—N—十八烷酰氨基)—2—D—吡喃葡糖甲苷。

IR(液晶)cm^{-1}：3600-3100，1630

FABMS(m/z)：726(MH^+)

实施例64

用相同于实施例63的方法处理相应的起始化合物，得到2,6—二脱氧—2—[N—丙基—N—(甲氨基硫羰基)氨基]—6—(N—月桂酰—N—十八烷酰氨基)—α—D—吡喃葡糖甲苷。

IR(液晶)cm^{-1}：3600-3100，1620

FABMS(m/z)：742(MH^+)

实施例65

用相同于实施例6的方法处理相应的起始化合物，得到2,6—二脱氧—2—乙酰氨基—6—[N—硬脂酰—N—(3—苯氨基丙基)氨基]—α—D—吡喃葡糖甲苷。

m.p. :51～53℃

实施例66

用相同于实施例6的方法处理相应的起始化合物，得到2,6—二脱氧—2—乙酰氨基—6—{N—硬脂酰—N—[3—(N—苯基—N—丁酰氨基)—丙基]氨基}—α—D—吡喃葡糖甲苷。

IR(液晶)cm^{-1}: 3600-3100, 1720,1650

FABMS(m/z): 704(MH^+)

实施例67

用相同于实施例6的方法处理相应的起始化合物，得到2,6—二脱氧—2—乙酰氨基—6—{N—硬脂酰—N—[3—(N—苯基—N—乙酰氨基)—丙基]氨基}—α—D—吡喃葡糖甲苷。

IR(液晶)cm^{-1}: 3600-3100,1650

FABMS(m/z): 676(MH^+)

实施例68

往溶于20ml四氢呋喃的1.80mg 2—脱氧—2—氨基—2—D—吡喃葡糖甲苷中加入溶于20ml水的4.15g碳酸钾，并在冰冷却和搅拌下滴加溶于10ml四氢呋喃的3.0g硬脂酰氯。搅拌15分钟后，过滤沉淀的结晶，用水先并干燥，得到3.50g 2—脱氧—2—硬脂酰基—α—D—吡喃葡糖甲苷。

m.p. :154～155℃

实施例69

用相同于实施例68的方法处理相应的起始化合物，得到2—脱氧—2—(4—苯丁酰)氨基—α—D—吡喃葡糖甲苷。

m.p. :161-163℃

实施例70

往悬浮于四氢呋喃/甲苯混合溶液(30ml/30ml)的3.00g 2—脱氧—2—硬脂酰氨基—α—D—吡喃葡糖甲苷中加入18ml70%二氢二(2—甲氧基乙氧基)铝钠的甲苯溶液，之后于60℃搅拌2小时。将有机层取出并干燥，蒸除溶剂。该残余物经硅胶柱层析(溶剂: 氯仿: 甲醇=5:1)纯化，得到2.68g2—脱氧—2—十八烷酰氨基—α—D—吡喃葡糖甲苷。

m.p. :68-69℃

实施例71

用相同于实施例70的方法处理相应的起始化合物，得到2—脱氧—2—(4—苯基丁基)氨基—α—D—吡喃葡糖甲苷。

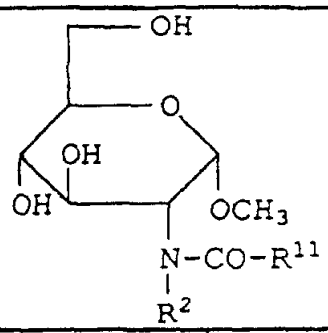
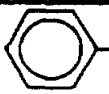
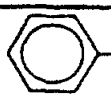
IR(液晶)cm^{-1}: 3600-3100

FABMS(m/z): 326(MH^+)

实施例72-75

用相同于实施例12的方法处理相应的起始化合物，得到表10所示化合物。

表 10

实施例			
	R^{11}	R^2	物理特性
72	$CH_3(CH_2)_{10}-$	$CH_3(CH_2)_{17}-$	m.p.: 72-73 °C
73	$CH\equiv C(CH_2)_8-$	$CH_3(CH_2)_{17}-$	m.p.: 48-49 °C
74	$CH_3(CH_2)_{16}-$	 $(CH_2)_4-$	m.p.: 71-73 °C
75	$CH_2=CH(CH_2)_8-$	 $(CH_2)_4-$	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1620 FABMS(m/z): 492(MH^+)

实施例76

往悬浮250ml甲苯的18.0g2—脱氧—2—苄氧羰氨基—6—O—甲苯磺酰基—2—D—吡喃葡糖甲苷中加入19.5g1—氨基—4—苯丁烷，随后回流过夜。该反应在溶液冷却后，过滤除去不溶性物质，并蒸除甲苯。该残余物经柱层析[Chromatorex NH-DM1020(由FUJI SILYSZA CHEMICAL CO., LTD 制造)，溶剂：四氢呋喃]纯化，得到12.5g 2,6—二脱氧—2—苄氧基—羰氨基—6—(4—苯丁基)氨基—2—D—吡喃葡糖甲苷。

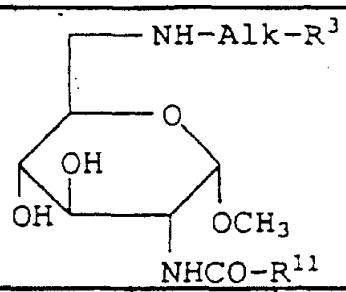
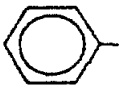
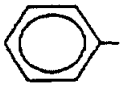
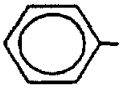
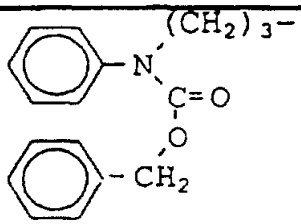
IR(液态石蜡)cm^{-1}: 3600-3100, 1720

FABMS(m/z): 459 (MH^+)

实施例77-80

用相同于实施例76的方法处理相应的起始化合物，得到表11所示化合物。

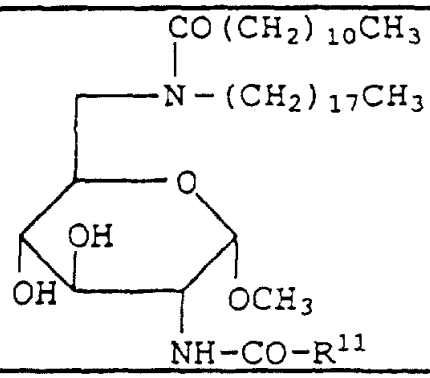
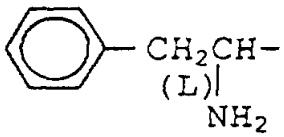
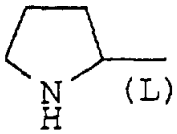
表 11

实施例			
	R^3-Alk-	R^{11}	物理特性
77	$CH_3(CH_2)_{17}$-	 CH_2-O-	m.p.: 91-93 °C
78	O-$(CH_2)_4$-	 CH_2-O-	IR(液晶)cm^{-1}: 3600-3100, 1720 FABMS(m/z): 475 (MH^+)
79	S-$(CH_2)_3$-	 CH_2-O-	IR(液体石蜡)cm^{-1}: 3600-3100, 1690 FABMS(m/z): 477 (MH^+)
80		$(CH_3)_3C$-O-	IR(液晶)cm^{-1}: 3600-3100, 1710 FABMS(m/z): 560 (MH^+)

实施例81-85

用相同于实施例36的方法处理相应的起始化合物，将得到的化合物再用相同于实施例6或实施例42的方法处理，得到表12所示化合物。

表　12

实施例	
	R^{11}
81	$HOOCCH(NH_2)CH_2CH_2-$ (L)
82	$NH_2COCH(NH_2)CH_2CH_2-$ (L)
83	$HOCH_2CH(NH_2)-$ (L)
84	
85	

实施例86-97

用相同于实施例1，实施例36和实施例6的方法处理相应的起如化合物，得到表13和表14中所示化合物。

表 13

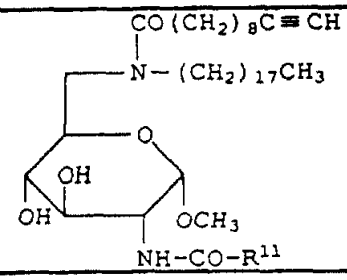
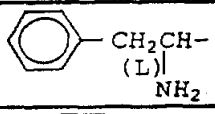
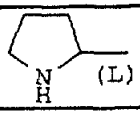
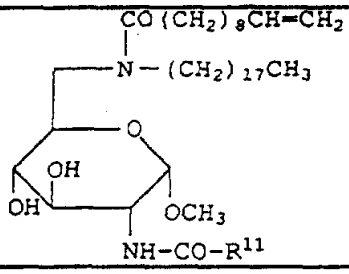
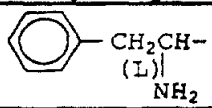
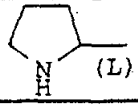
实施例	
	R^{11}
86	$HOOCCH(NH_2)CH_2CH_2-$ (L)
87	$NH_2COCH(NH_2)CH_2CH_2-$ (L)
88	$HOCH_2CH(NH_2)-$ (L)
89	CH_3NHCH_2-
90	
91	

表 14

实施例	
	R^{11}
92	$HOOCCH(NH_2)CH_2CH_2-$ (L)
93	$NH_2COCH(NH_2)CH_2CH_2-$ (L)
94	$HOCH_2CH(NH_2)-$ (L)
95	CH_3NHCH_2-
96	
97	

实施例98-104

用相同于实施例36的方法处理相应的起始化合物，得到表15和表16所示化合物。

表 15

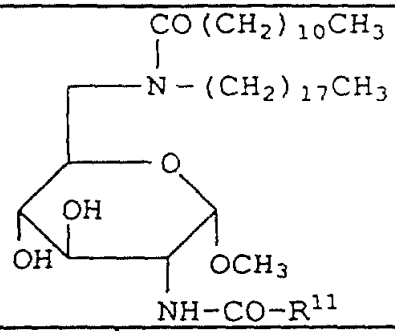
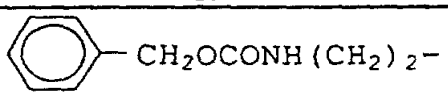
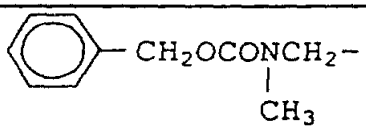
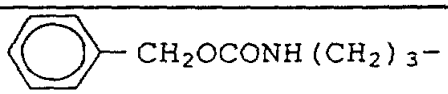
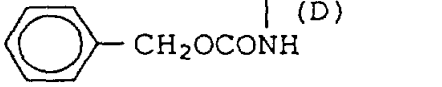
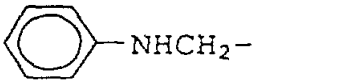
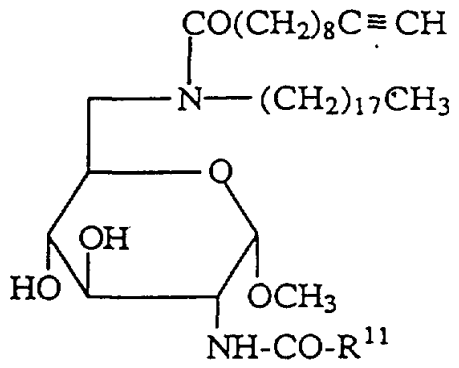
实施例		
	R^{11}	Physical properties
98		IR(液晶) cm^{-1}:3600-3100, 1720, 1650 FABMS (m/z): 832 (MH^+)
99		IR(液晶) cm^{-1}:3600-3100, 1710, 1650 FABMS (m/z): 832 (MH^+)
100		IR(液晶) cm^{-1}:3600-3100, 1700, 1630 FABMS (m/z): 868 [$(M+Na)^+$]
101		IR(液体石蜡) cm^{-1}:3600-3100, 1670, 1640 FABMS (m/z): 889 (MH^+)
102		IR(液晶) cm^{-1}:3600-3100, 1650, 1620 FABMS (m/z): 760 (MH^+)

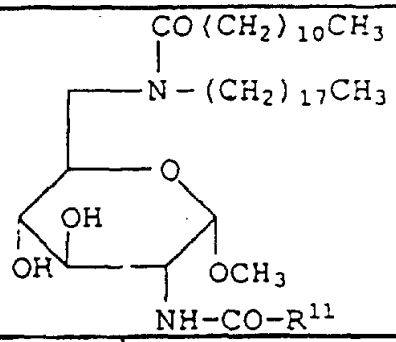
表 16

实施例		
	R^{11}	物理特性
103	$(CH_3)_3COCONHCH_2$-	IR(液晶)cm^{-1}：3600-3100,1720,1650 FABMS(m/z)：766(MH^+)
104	$(CH_3)_2CHCH_2CH$-(D) $(CH_3)_3COCONH$	IR(液晶)cm^{-1}：3600-3100,1710,1650 FABMS(m/z)：822(MH^+)

实施例105-108

用相同于实施例6的方法处理相应的起始化合物，得到表17所示化合物。

表 17

实施例		
	R^{11}	物理特性
105	$NH_2(CH_2)_2-$	m.p.: 96-97 °C
106	CH_3NHCH_2-	IR(液晶)cm^{-1}·3600-3100, 1650 FABMS(m/z): 720 [(M+Na^+)]
107	$NH_2(CH_2)_3-$	IR(液体石蜡)cm^{-1}:3600-3100, 1690, 1640 FABMS(m/z): 712(MH^+)
108	$NH_2COCH(CH_2)_2-$ | (D) NH_2	IR(液晶)cm^{-1}:3600-3100, 1640 FABMS(m/z): 755(MH^+)

实施例109-110

用相同于实施例12的方法处理相应的起始化合物，得到表18所示化合物。

表 18

实施例	R^4	R^{11}	物理特性
109	$CH{\equiv}C(CH_2)_8CO-$	CH_3-	IR(液晶) cm^{-1}:3600-3100, 1640 FABMS(m/z): 651(MH^+)
110	$CH_3(CH_2)_{10}CO-$	$CH_3CH_2OCOCH_2-$	IR(液晶) cm^{-1}:3600-3100, 1740, 1650, 1620 FABMS(m/z): 741(MH^+)

实施例111-112

用相同于实施例42的方法处理相应的起始化合物，得到表19所示化合物。

表 19

实施例	R^{11}	物理特性
111	NH_2CH_2-	IR(液晶) cm^{-1}:3600-3100, 1640 FABMS(m/z): 666(MH^+)
112	$(CH_3)_2CHCH_2CH(D)(NH_2)-$	IR(液晶) cm^{-1}:3600-3100, 1650 FABMS(m/z): 722(MH^+)

实施例113

往溶于10ml甲醇的750mg2,6—二脱氧—2 —乙氧羧基乙酰氨基—6—(N—十二烷基—N—十八烷酰氨基)—α—D —吡喃葡糖甲苷中加入溶于5ml水的290碳酸钾，然后在室温下搅拌8小时。往该反应溶液中加入10%盐酸水溶液使该溶液酸化，并用乙酸乙酯萃取该溶液。该乙酐乙酰层用水洗并干燥，再蒸除溶剂。该残余物经硅胶柱层析(溶剂：氯仿：甲醇=6:1)纯化，得到2,6—二脱氧—2—羧乙酰氨基—6—(N—十二烷酰—N—十八烷酰氨基)—α—D —吡喃葡糖甲苷。

IR(液态)cm^{-1}：3600-3100，1640

FABMS(m/z)：735[$(M+N_a^+)$]

实施例114

用相同于实施例76的方法处理相应的起始化合物，得到2,6—二脱氧—2—叔丁氧羧基氨基—6—十八烷酰氨基—α—D—吡喃葡糖甲苷。

IR(液态)cm^{-1}：3600-3100，1680

FABMS(m/z)：545[(MH^+)

实施例115

用相同于实施例1的方法处理实施例114中得到2,6 —二脱氧—2—叔丁氧羧基氨基—6—十八烷酰氨基—α—D—吡喃葡糖甲苷，得到2，6—二脱氧—2—叔丁氧羧基氨基—6—(N—10—碳炔酰基—N—十八烷酰酰基—α—D—吡喃葡糖甲苷。

IR(液态)cm^{-1}：3600-3100，1680，1650

FABMS(m/z)：709 (MH^+)

实施例116

用相同于实施例10的方法处理实施例115中得到的2,6—二脱氧—2—叔丁氧羧基氨基—6—(N—10—十—碳炔酰基—N —十八烷酰氨基)—α—D—吡喃葡糖甲苷，得到2,6—二脱氧—2 —氨基—6—(N—10—十—碳炔酰基—N—十八烷酰氨基—α—D—吡喃葡糖甲苷。

IR(液态)cm^{-1}：3600-3100，1640

FABMS (m/z): 609 (MH^+)

实施例117

用相同于实施例36的方法处理相应的起始化合物，得到2，6—二脱氧—2—苄氧羰基氨基乙酰氨基—6—[N—十八烷酰氨基—N—(4—苯丁基)氨基]—2—D—吡喃葡糖甲苷。

IR(液态) cm^{-1}: 3600-3100，1720，.1640

FABMS (m/z): 782 [(MH^+)

实施例118

用相同于实施例6的方法处理相应的起始化合物，得到2，6—二脱氧—2—氨基—乙酰氨基—6—[N—十八烷酰氨基—N—(4—苯丁基)氨基]—2—D—吡喃葡糖甲苷。

IR(液态) cm^{-1}: 3600-3100，1640

FABMS (m/z): 648 [(MH^+)

参考实施例1

往溶于100ml甲醇的5.00g2—脱氧—2—苄氧羰氨基—6—O—甲苯磺酰基—α—D—吡喃葡糖甲苷和2.73g碳酸氢二叔丁酯(di—t—butyl—bicarbonate)中加入1.0g10%钯碳，随后在室温和氢气压下进行催化还原。5小时后，除去催化剂，然后蒸除甲醇。该残余物经硅胶柱层析(溶剂：氯仿：甲醇=15:1)纯化，得到4.65 g 2—脱氧—2—叔丁氧羰氨基—6—O—甲苯磺酰基—α—D—吡喃葡糖甲苷。

m.p.: 74～75℃

本发明的目的化合物葡糖胺衍生物(I)的结构特征在于在糖的2，6—位或2—位引入酰胺基，因为它与已知化合物1,2—二取代糖相比显示生极佳的升高白细胞活性、预防感染的活性和低毒性，故是一类有用的药物化合物，可作为白细胞升高剂、感染预防剂或抗感染活性增强剂。

具体地说，本发明的化合物，表现出预防或治疗由例如放疗引起的白细胞减少的活性、预防细菌或真菌的活性和/或抗肿瘤活性，用于人类或动物感染性疾病的一般性预防，并且可优选于先天性或获得性免疫缺陷，特别是放疗或用免疫抑制活性物质治

疗后的严重暂时性病症引起的获得性免疫缺陷。由于本发明的化合物能补偿免疫缺陷，因此它可优选地与抗感染或抗肿瘤抗生素或其它的化疗药剂，或都与其它药物配伍使用。