

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07H 17/02

C07D231/20 A61K 31/7056

A61P 3/04 A61P 3/10

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00813772.2

[43] 公开日 2002 年 10 月 30 日

[11] 公开号 CN 1377363A

[22] 申请日 2000.8.24 [21] 申请号 00813772.2

[30] 优先权

[32] 1999.8.31 [33] JP [31] 246800/99

[86] 国际申请 PCT/JP00/05678 2000.8.24

[87] 国际公布 WO01/16147 日 2001.3.8

[85] 进入国家阶段日期 2002.4.1

[71] 申请人 橘生药品工业株式会社

地址 日本长野县松本市

[72] 发明人 藤仓秀纪 西村俊洋 胜野健次

平柝正博 伊与部亮 藤冈稔

伊佐治正幸

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

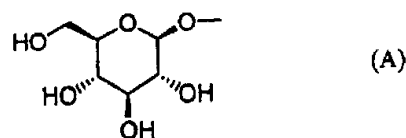
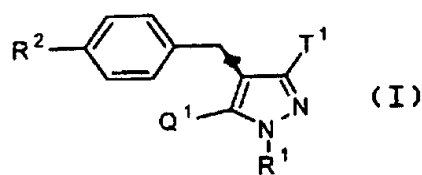
代理人 徐 迅

权利要求书 3 页 说明书 39 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物、含该衍生物的药物组合物及其制备中的中间体

[57] 摘要

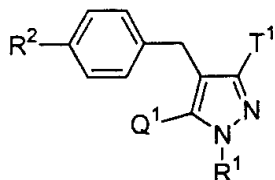
本发明涉及呈如右通式(I)的吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其药学上可接受的盐,其中 R¹代表氢原子或低级烷基;Q¹和 T¹中的一个代表右式(A)基团,另一个则代表低级烷基或卤代(低级烷基)基团;和 R²代表氢原子、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代(低级烷基)基团或卤原子,它们对人 SGLT2 具有抑制性,可用作预防或治疗糖尿病、糖尿病综合症或肥胖的药物,还公开了含有它们的药物组合物和它们的中间体。



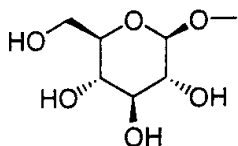
ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种如下通式所代表的吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其药学上可接受的盐：

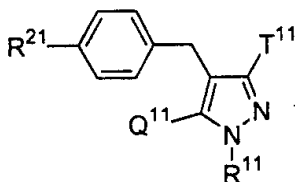


5 其特征在于，其中 R¹ 代表氢原子或低级烷基；Q¹ 和 T¹ 中的一个代表下式基团：

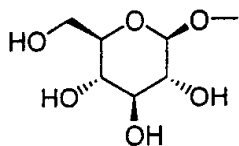


另一个则代表低级烷基或卤代(低级烷基)基团；R² 代表氢原子、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代(低级烷基)基团或卤原子。

2. 如权利要求 1 所述的吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其药学上可接受的盐，其
10 特征在于，所述的衍生物由如下通式代表：

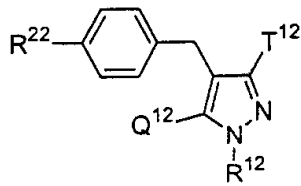


其中 R¹¹ 代表氢原子或含有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基；Q¹¹ 和 T¹¹ 中的一个代表下式的基团：

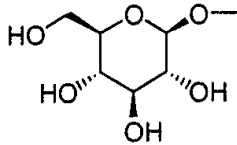


而另一个则代表含有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基；和 R²¹ 代表含有 1-4 个
15 碳原子的直链或支链烷基、含有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、或含有 1-3 个碳原子的直链或支链烷硫基。

3. 如权利要求 1 所述的吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其药学上可接受的盐，其
特征在于，所述的衍生物由如下通式代表：



其中 R^{12} 代表氢原子、乙基、丙基、或异丙基； Q^{12} 和 T^{12} 中的一个代表如下通式的基团：



而另一个则代表甲基；和 R^{22} 代表乙基、乙氧基、异丙氧基或甲硫基。

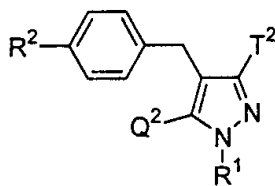
4. 一种药物组合物，其特征在于，所述的组合物含有权利要求 1、2 或 3 所述的吡喃葡萄糖氧基吡唑或其药学上可接受的盐。

5. 如权利要求 4 所述的药物组合物，其特征在于，所述的组合物是人 SGLT2 的抑制剂。

6. 如权利要求 4 所述的药物组合物，其特征在于，所述的组合物是预防或治疗糖尿病的药物。

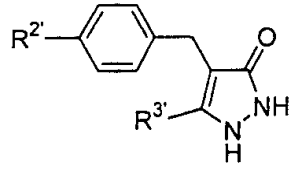
7. 如权利要求 4 所述的药物组合物，其特征在于，所述的组合物是预防或治疗肥胖的药物。

8. 一种由如下通式所代表的吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其盐：

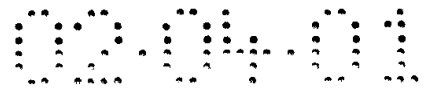


其特征在于，其中 R^1 代表氢原子或低级烷基； Q^2 和 T^2 中的一个代表 2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基，另一个则代表低级烷基或卤代(低级烷基)基团； R^2 代表氢原子、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代(低级烷基)基团或卤原子。

9. 一种由如下通式所示的苜基吡唑衍生物或其盐，



其特征在于，其中 R^2 代表低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代(低级烷基)基团或卤原子；和 R^3 代表低级烷基。



说明书

吡喃葡糖氧基吡唑衍生物、含该衍生物的药物组合物及其制备中的中间体

5 发明领域

本发明涉及用作药物的吡喃葡糖氧基吡唑(*glucopyranosyloxypyrazole*)衍生物或其药学上可接受的盐，含该衍生物的药物组合物及其中间体。

发明背景

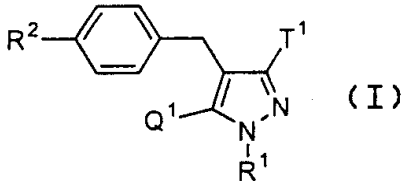
10 糖尿病是一种与饮食习惯变化和缺乏运动为背景的与生活方式有关的疾病。因此，对糖尿病患者进行了食疗和运动疗法。此外，当其充分控制和连续进行治疗有困难时，就要同时进行药物治疗。现在已用双胍、磺酰脲和胰岛素敏感增强剂作为抗糖尿病药。然而，双胍和磺酰脲偶尔表现出副作用，如分别为乳酸性酸中毒和低血糖。在用胰岛素敏感增强剂时，偶尔观察到副作用如浮
15 肿，且还认为会导致进行性肥胖。因此，为了解决这些问题，需要开发一种具有新机制的抗糖尿病药。

近几年，新型抗糖尿病药的开发已有了进展，这种药物通过防止肾中葡萄糖的过量再吸收促进尿葡萄糖排泄并降低血葡萄糖水平(*J.Clin.Invest.*,第 79 卷，第 1510-1515 页(1987))。另外，还报道了在肾近端小管的 S1 片段中存在
20 *SGLT2*(Na^+ /葡萄糖协同转运蛋白 2)且其主要参与通过肾小球过滤的葡萄糖的再吸收(*J.Clin.Invest.*,第 93 卷，第 397-404 页(1994))。因此，对人 *SGLT2* 的抑制能防止肾对过量葡萄糖的再吸收，随后促进由尿排泄过量葡萄糖，并使血液葡萄糖水平正常。因此，期望快速开发对人 *SGLT2* 有强力抑制活性且为新机制的抗糖尿病药。而且，由于这种药物促进由尿排泄过量葡萄糖并因此减少身
25 体中所聚集的葡萄糖，它们也可对肥胖有预防或减轻作用。

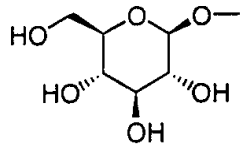
已描述了作为含有吡唑部分化合物的 WAY-123783 增加了正常小鼠排泄的葡萄糖量。但至今都未描述其对人的作用(*J.Med.Chem.*第 39 卷，第 3920-3928 页(1996))。

发明公开

本发明涉及呈如下通式的吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其药学上可接受的盐：

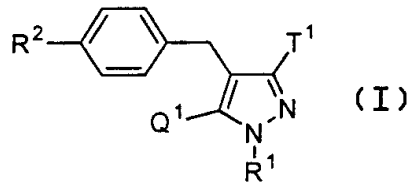


其中 R¹ 代表氢原子或低级烷基；Q¹ 和 T¹ 中的一个代表下式基团：

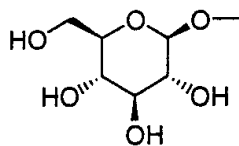


- 5 另一个则代表低级烷基或卤代(低级烷基)基团；R² 代表氢原子、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代(低级烷基)基团或卤原子。

同样，本发明还涉及含有呈如下通式的吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其药学上可接受的盐作为活性成分的药物组合物：

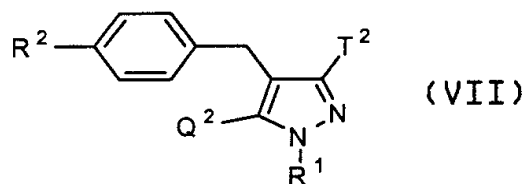


其中 R¹ 代表氢原子或低级烷基；Q¹ 和 T¹ 中的一个代表下式基团：

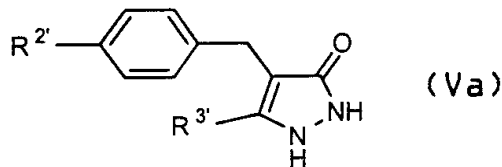


- 10 另一个则代表低级烷基或卤代(低级烷基)基团；R² 代表氢原子、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代(低级烷基)基团或卤原子。

另外，本发明还涉及呈如下通式的吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其药学上可接受的盐：



其中 R^1 代表氢原子或低级烷基； Q^2 和 T^2 中的一个代表 2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基基团，而另一个则代表低级烷基或卤代(低级烷基)基团；和 R^2 代表氢原子、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代(低级烷基)基团或卤原子，和涉及呈如下通式的苄基吡唑衍生物或其药学上可接受的盐：

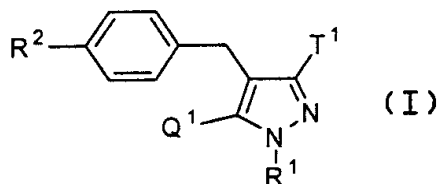


5 其中 R^2 代表低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代(低级烷基)基团或卤原子； R^3 代表低级烷基。

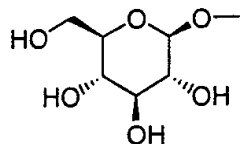
实施本发明的优选模式

10 发明者已进行了认真的研究以寻找对人 SGLT2 有抑制活性的化合物。结果，发现以通式(I)所示的吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物表现出如下的对人 SGLT2 的优异抑制活性，从而作为本发明的基础。

即，本发明涉及呈如下通式的吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物或其药学上可接受的盐、含该衍生物的药物组合物或其中间体：



其中 R^1 代表氢原子或低级烷基； Q^1 和 T^1 中的一个代表下式基团：



15 另一个则代表低级烷基或卤代(低级烷基)基团；和 R^2 代表氢原子、低级烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代(低级烷基)基团或卤原子。

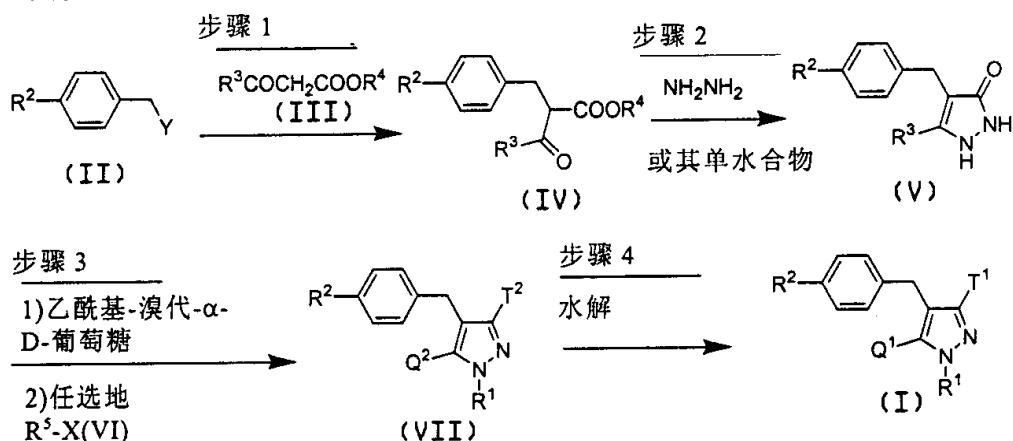
在如上通式(I)所表示的化合物中，术语“低级烷基”指含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基等；术语“低级烷氧基”指含有
20 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁



氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基、己氧基等；和术语“低级烷硫基”指含有 1-6 个碳原子的直链或支链烷硫基如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、异戊硫基、新戊硫基、叔戊硫基、己硫基等。术语“卤原子”指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子；和术语“卤代(低级烷基)基团”指被不同的或相同的 1-3 个上述卤原子取代的上述低级烷基基团。

在取代基 R¹ 中，氢原子或有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基是优选的，且氢原子、乙基、丙基或异丙基是特别优选的。在取代基 R² 中，优选的是含有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基、含有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基、含有 1-3 个碳原子的直链或支链烷硫基；且乙基、乙氧基、异丙氧基；或甲硫基是特别优选的。对取代基 Q¹ 和 T¹ 而言，优选的是它们中的任意一个是含有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基，且特别优选的是它们中的任意一个是甲基。

例如，可以按如下流程制备上述通式(I)所示的化合物：



其中 X 和 Y 代表离去基团如卤原子、甲磺酰氧基或甲苯磺酰氧基；R³ 代表低级烷基或卤代(低级烷基)基；R⁴ 代表甲基或乙基；R⁵ 代表低级烷基；Q² 和 T² 中的一个代表 2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基，而另一个则代表低级烷基或卤代(低级烷基)基；和 R¹、R²、Q¹ 和 T¹ 的定义如上。

步骤 1

存在碱如氢氧化钠或叔丁醇钾时，在惰性溶剂中将以如上通式(II)所示的苯基衍生物与如上通式(III)所示的酮基乙酸酯缩合，形成如上通式(IV)所示的化合物。用于此反应的惰性溶剂可以列举为 1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺(formamide)、它们的混合溶剂等。反应温度通常为室温至回流温度，反应时间一般为 1 小时到 1 天，取决于起始物、溶剂和反应温度。

步骤 2

将如上通式(IV)所示的化合物与胍或胍一水合物在惰性溶剂中缩合制备通式通式(V)所示的吡唑啉酮衍生物。用于此反应的惰性溶剂可以列举为甲苯、四氢呋喃、氯仿、它们的混合物等。反应温度通常为室温至回流温度，反应时间一般为 1 小时到 1 天，取决于起始物、溶剂和反应温度。在用常规方法将得到的以如上通式(V)所示的吡唑啉酮衍生物转化成其盐后也可用于步骤 3。

步骤 3

(1)当以如上通式(V)所示的吡唑啉酮衍生物中的 R^3 是低级烷基时，在碱如碳酸银存在时，在惰性溶剂用乙酰-溴代- α -D-葡萄糖将如上通式(V)所示的相应吡唑啉酮衍生物苷化，并在碳酸钾存在时，在惰性溶剂(根据实际需要)中用以如上通式(VI)所示的烷化剂将得到的化合物进行 N-烷基化，可制备如上通式(VII)所示的相应化合物。在苷化反应中所用的溶剂可以列举为四氢呋喃等。反应温度可以为室温到回流温度，反应时间通常为 1 小时到 1 天，取决于起始物、溶剂和反应温度。在 N-烷基化反应中所用的溶剂可以列举为乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、它们的混合溶剂等。反应温度可以为室温到回流温度，反应时间通常为 1 小时到 1 天，取决于起始物、溶剂和反应温度。

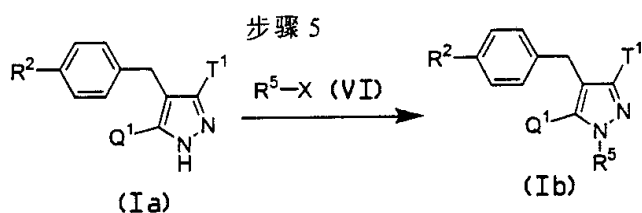
(2)当如上通式(V)所示的吡唑啉酮中的 R^3 是卤代(低级烷基)基团时，在碱如碳酸钾存在时，在惰性溶剂(根据实际需要)用乙酰-溴代- α -D-葡萄糖将如上通式(V)所示的相应吡唑啉酮衍生物苷化，并在碳酸钾存在时，在惰性溶剂(根据实际需要)中用以如上通式(VI)所示的烷化剂将得到的化合物进行 N-烷基化，制备如上通式(VII)所示的相应化合物。在苷化反应中所用的溶剂可以列举为乙腈、四氢呋喃等。反应温度可以为室温到回流温度，反应时间通常为 1 小时到 1 天，取决于起始物、溶剂和反应温度。在 N-烷基化反应中所用的溶剂可以列举为乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、它们的混合溶剂等。反应温度可以为室温到回流温度，反应时间通常为 1 小时到 1 天，取决于起始物、溶剂和反应温度。

在用常规方法将得到的如上通式(VII)所示的化合物转化成盐后，也可将其用于步骤 4。

步骤 4

可以将如上通式(VII)所示的化合物进行碱性水解，制备本发明的化合物(I)。在此反应中所用的溶剂可以是甲醇、乙醇、四氢呋喃、水和混合溶剂等，且可以将氢氧化钠、乙醇钠等用作碱。反应温度通常为 0℃到室温，反应时间通常为 30 分钟到 6 小时，取决于起始物、溶剂和反应温度。

当如上通式(I)所示的化合物中取代基 R¹ 是低级烷基时，可以按如下流程制备：



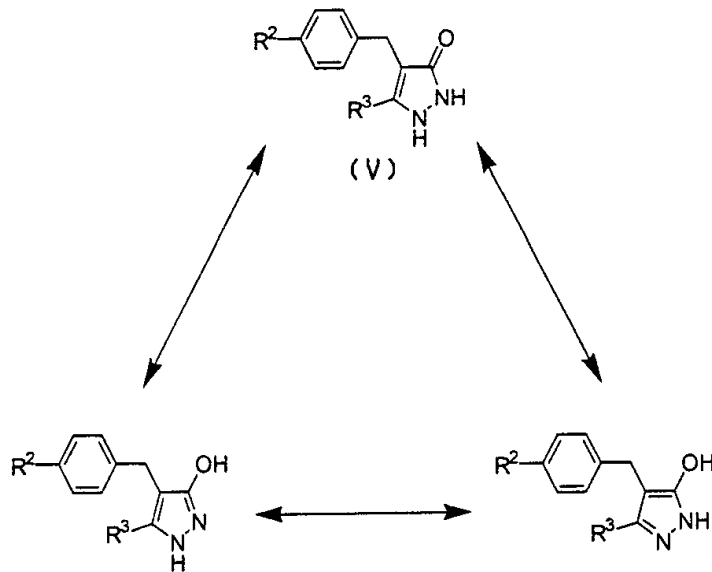
其中 Q¹、R²、R⁵、T¹ 和 X 的定义如上。

10 步骤 5

存在碱如碳酸钾或碳酸铯和偶用催化量的碘化钠时，在惰性溶剂中用如上通式(VI)所示的 N-烷化剂 N-烷基化如上通式(Ia)所示的化合物，可制备本发明如上通式(Ib)的化合物。此反应中所用的惰性溶剂可以是 N,N-二甲基甲酰胺、二甲氧基乙烷、二甲基亚砷、四氢呋喃、乙醇、它们的混合溶剂等。反应温度通常为室温到回流温度，反应时间一般为 10 分钟到 1 天，取决于起始物、溶剂和反应温度。

用于上述步骤的通式(VII)所示的化合物及其盐可用作本发明通式(I)所示化合物的中间体。在本发明如上通式(VII)所示的化合物和如上通式(I)所示的化合物中，优选取代基 Q² 和 T² 中的任意一个含有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基，且较佳地它们是甲基。

对如上通式(V)的化合物作为起始物时，可以有如下三种互变异构体，取决于反应条件的变化：



其中 R^2 和 R^3 的定义如上。用于如上生成步骤的通式(V)所示的化合物及其盐可以用作本发明如上通式(I)所示化合物的中间体。对本发明如上通式(V)所述的化合物和如上通式(I)所述的化合物而言, 较佳地取代基 R^3 是含有 1-3 个碳原子的直链或支链烷基, 且更优选的是取代基 R^3 是甲基。

5 可用常规分离方法如分级再结晶、层析纯化和溶剂提取, 分离和纯化用上述生成方法得到的本发明如上通式(I)所示的化合物。

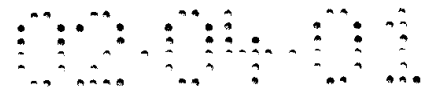
用常规方法, 可以将本发明如上通式(I)所示的吡喃葡萄糖氧基吡唑衍生物转化成其药学上可接受的盐。这些盐的例子包括与无机酸(如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等)的酸加成盐、与有机酸(如甲酸、乙酸、甲磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、丙酸、柠檬酸、琥珀酸、酒石酸、富马酸、丁酸、草酸、丙二酸、马来酸、乳酸、苹果酸、碳酸、谷氨酸、天冬氨酸等)的酸加成盐、和与无机碱(如钠盐、钾盐等)的盐。

10

本发明以如上通式(I)所示的化合物包括它们与药学上可接受的溶剂如乙醇和水形成的溶剂合物。

15 本发明以如上通式(I)所示的化合物具有优异的抑制人 SGLT2 的活性, 且特别可用于预防或治疗糖尿病、糖尿病并发症、肥胖等的药物。例如, 在如下对人 SGLT2 活性抑制作用的测试中, 本发明的化合物对人 SGLT2 产生强抑制活性。另一方面, 由于 WAY-123783 对人 SGLT2 的抑制活性极弱, 因此其不能作为人 SGLT2 的抑制剂而起到足够的作用。

20 当将本发明的药物组合物用于实际治疗时, 所用的各种剂型取决于它们的



用途。剂型的例子可以为口服或肠胃外给予的粉末、颗粒、细颗粒、干糖浆、片剂、胶囊、注射剂、溶液、药膏、栓剂、敷膏等。

可以与合适的药用添加剂如赋形剂、崩解剂、结合剂、润滑剂、稀释剂、缓冲剂、等渗剂、抗菌剂、润湿剂、乳化剂、分散剂、稳定剂、助溶剂等混合
5 或用它们稀释或溶解来制备这些药物组合物，并用常规方法配制混合物。

当将本发明的药物组合物用于实际治疗时，按各患者的年龄、性别、体重和病症程度和治疗状况，来决定作为活性成分的如上通式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐的剂量，对口服而言每个成年人每天的剂量范围约为 0.1-1,000mg，对肠胃外给药而言每个成年人每天的剂量范围约为 0.01 到 300mg，
10 而且每天的剂量可以分成每天若干次的剂量，并适当给予。

实施例

用如下参考实施例、实施例和测试实施例进一步详细描述本发明。当对本发明无任何限制。

15

实施例 1

1,2-二氢-4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3H-吡啶啉-3-酮

在 4-异丙氧基苯甲醇(0.34g)的四氢呋喃(6ml)溶液中加入三乙胺(0.28ml)和甲磺酰氯(0.16ml)，在室温搅拌此混合物 30 分钟。过滤除去得到的难溶物。将
20 得到的 4-异丙氧基苄基甲磺酸酯的四氢呋喃溶液加到氢氧化钠(60%，81mg)和乙酰乙酸甲酯(0.20ml)的 1,2-二甲氧基乙烷(10ml)悬浮液中，在 80℃ 搅拌此混合物过夜。然后将反应混合物倾倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙醚提取得到的混合物。用盐水洗涤有机层，并用无水硫酸镁干燥。减压下除去溶剂，将残留物溶解于甲苯(5ml)中。在此溶液中加入无水肼(0.19ml)，在 80℃ 搅拌此混合物过
25 夜。减压下除去溶剂，在硅胶上柱层析纯化残留物(洗脱液：二氯甲烷/甲醇=10:1)，得到 1,2-二氢-4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3H-吡啶啉-3-酮(95mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

1.22 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.99 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.40-4.60 (1H, m), 6.65-6.80 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

实施例 2

1,2-二氢-5-甲基-4-[(4-丙基苯基)甲基]-3H-吡唑啉-3-酮

用与实施例 1 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-丙基苯甲醇替代 4-异丙氧基苯甲醇。

- 5 ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm:
0.75-0.95 (3H, m), 1.45-1.65 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.40-2.55 (2H, m), 3.32 (2H, s), 6.95-7.10 (4H, m)

实施例 3

10 1,2-二氢-4-[(4-异丁基苯基)甲基]-5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮

用与实施例 1 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-异丁基苯甲醇替代 4-异丙氧基苯甲醇。

- ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm:
0.83 (6H, d, J=6.6Hz), 1.70-1.85 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.30-2.45 (2H, m),
15 3.50 (2H, s), 6.90-7.10 (4H, m)

实施例 4

1,2-二氢-5-甲基-4-[(4-丙氧基苯基)甲基]-3H-吡唑啉-3-酮

20 用与实施例 1 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-丙氧基苯甲醇替代 4-异丙氧基苯甲醇。

- ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm:
0.95 (3H, t, J=7.4Hz), 1.60-1.75 (2H, m), 1.98 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.75-3.90 (2H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

25 实施例 5

4-[(4-乙氧基苯基)甲基]-1,2-二氢-5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮

用与实施例 1 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-乙氧基苯甲醇替代 4-异丙氧基苯甲醇。

- ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm:

1.20-1.35 (3H, m), 1.98 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.85-4.05 (2H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

实施例 6

5 1,2-二氢-5-甲基-4-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-3H-吡啶啉-3-酮
用与实施例 1 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-三氟甲基苯甲醇替代 4-异丙氧基苯甲醇。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

2.02 (3H, s), 3.64 (2H, s), 7.30-7.45 (2H, m), 7.55-7.70 (2H, m)

10

实施例 7

4-[(4-叔-丁基苯基)甲基]-1,2-二氢-5-甲基-3H-吡啶啉-3-酮
用与实施例 1 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-叔-丁基苯甲醇替代 4-异丙氧基苯甲醇。

15 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

1.24 (9H, s), 2.01 (3H, s), 3.49 (2H, s), 7.00-7.15 (2H, m), 7.15-7.30 (2H, m)

实施例 8

20 4-[(4-丁氧基苯基)甲基]-1,2-二氢-5-甲基-3H-吡啶啉-3-酮
用与实施例 1 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-丁氧基苯甲醇替代 4-异丙氧基苯甲醇。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm:

0.91 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.30-1.50 (2H, m), 1.55-1.75 (2H, m), 1.98 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.80-3.95 (2H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

25

实施例 9

1,2-二氢-5-甲基-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-3H-吡啶啉-3-酮
用与实施例 1 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-(甲硫基)苯甲醇替代 4-异丙氧基苯甲醇。



$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

1.99 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.50 (2H, s), 7.05-7.20 (4H, m)

实施例 10

5 5-乙基-1,2-二氢-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-3H-吡唑啉-3-酮

用与实施例 1 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-(甲硫基)苯甲醇替代 4-异丙氧基苯甲醇并用 3-氧代戊酸甲酯替代乙酰乙酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

1.02 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.39 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 2.42 (3H, s), 3.51 (2H, s), 7.05-
10 7.20 (4H, m)

实施例 11

1,2-二氢-4-[(4-异丙基苯基)甲基]-5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮

在氢化钠(60%, 40mg)的 1,2-二甲氧基乙烷(1ml)的悬浮液中加入乙酰乙酸
15 甲酯(0.11ml)、4-异丙基苄基氯(0.17g)和催化量的碘化钠, 在 80°C 搅拌此混合物过夜。将反应混合物倾倒入饱和碳酸氢钠水溶液中, 用乙醚提取得到的混合物。用盐水洗涤有机层, 并用无水硫酸镁干燥。减压下除去溶剂, 将残留物溶解于甲苯(1ml)中。在此溶液中加入无水肼(0.094ml), 在 80°C 搅拌此混合物过夜。减压下除去溶剂, 在硅胶上柱层析纯化残留物(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 =
20 10: 1), 得到 1,2-二氢-4-[(4-异丙基苯基)甲基]-5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮(0.12g)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

1.02 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.39 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 2.42 (3H, s), 3.51 (2H, s), 7.05-
7.20 (4H, m)

25 实施例 12

4-[(4-乙基苯基)甲基]-1,2-二氢-5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮

用与实施例 11 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-乙基苄基氯替代 4-异丙基苄基氯。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm:



1.13 (3H, t, J=7.6Hz), 2.00 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 3.49 (2H, s), 7.00-7.15 (4H, m)

实施例 13

5 1,2-二氢-5-甲基-4-[(4-甲基苄基)甲基]-3H-吡啶啉-3-酮
用与实施例 11 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-甲基苄基溴替代 4-异丙基苄基氯。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

1.98 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.48 (2H, s), 6.95-7.10 (4H, m)

10

参考实施例 1

4-苄基-1,2-二氢-5-三氟甲基-3H-吡啶啉-3-酮

用与实施例 11 所述类似的方法制备标题化合物, 但用三氟乙酰乙酸替代乙酰乙酸甲酯并用苄基溴替代 4-异丙基苄基氯。

15 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

3.73 (2H, s), 7.05-7.35 (5H, m), 12.50-13.10 (1H, brs)

实施例 14

1,2-二氢-4-[(4-甲氧基苄基)甲基]-5-甲基-3H-吡啶啉-3-酮

20 用与实施例 11 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-甲氧基苄基溴替代 4-异丙基苄基氯。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

1.99 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.69 (3H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 8.70-11.70 (2H, br)

25

参考实施例 2

4-苄基-1,2-二氢-5-甲基-3H-吡啶啉-3-酮

用与实施例 11 所述类似的方法制备标题化合物, 但用苄基溴替代 4-异丙基苄基氯。

实施例 17

4-[(4-异丁基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑

5 用与实施例 15 所述类似的方法制备标题化合物，但用 1,2-二氢-4-[(4-异丁基苯基)甲基]-5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

0.87 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.70-1.85 (1H, m), 1.87 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.40 (2H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 3.56 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.63
10 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 4.14 (1H, dd, $J=2.3, 12.4\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=4.0, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.95-7.10 (4H, m)

实施例 18

15 5-甲基-4-[(4-丙氧基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑

用与实施例 15 所述类似的方法制备标题化合物，但用 1,2-二氢-5-甲基-4-[(4-丙氧基苯基)甲基]-3H-吡唑啉-3-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

20 1.01 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.70-1.85 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.53 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=15.7\text{Hz}$), 3.80-3.95 (3H, m), 4.14 (1H, dd, $J=2.3, 12.4\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=4.0, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

25 实施例 19

4-[(4-乙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑

用与实施例 15 所述类似的方法制备标题化合物，但用 4-[(4-乙氧基苯基)甲基]-1,2-二氢-5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-异丙氧基苯基)甲

基]-5-甲基-3H-吡啶啉-3-酮。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

1.38 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s),
2.10 (3H, s), 3.53 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.59 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m),
5 3.98 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.13 (1H, dd, $J=2.3, 12.4\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=4.0, 12.4$),
5.15-5.30 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m)

实施例 20

5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-三氟甲基苯基)甲
10 基]-1H-吡啶

用与实施例 15 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 1,2-二氢-5-甲基-4-
[(4-三氟甲基苯基)甲基]-3H-吡啶啉-3-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-异丙氧基苯基)甲
基]-5-甲基-3H-吡啶啉-3-酮。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

15 1.85 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.65 (1H, d,
 $J=15.9\text{Hz}$), 3.71 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 4.14 (1H, dd, $J=2.4, 12.4\text{Hz}$),
4.31 (1H, dd, $J=4.0, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.40 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.20-7.30 (2H,
m), 7.45-7.55 (2H, m)

20 实施例 21

4-[(4-叔-丁基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧
基)-1H-吡啶

用与实施例 15 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-[(4-叔-丁基苯基)
甲基]-1,2-二氢-5-甲基-3H-吡啶啉-3-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-异丙氧基苯基)甲
25 基]-5-甲基-3H-吡啶啉-3-酮。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

1.27 (9H, s), 1.84 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.14 (3H, s),
3.56 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.64 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd,
 $J=2.3, 12.4\text{Hz}$), 4.31 (1H, dd, $J=4.0, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.30 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m),



7.00-7.10 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m)

实施例 22

4-[(4-丁氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧
5 基)-1H-吡唑

用与实施例 15 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-[(4-丁氧基苯基)
甲基]-1,2-二氢-5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-异丙氧基苯基)甲
基]-5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

10 0.96 (3H, t, J=7.4Hz), 1.40-1.55 (2H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 1.88 (3H, s), 2.01
(3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.52 (1H, d, J=15.8Hz), 3.59 (1H, d,
J=15.8Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 3.91 (2H, t, J=6.5Hz), 4.13 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz),
4.31 (1H, dd, J=4.0, 12.4Hz), 5.15-5.30 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H,
m), 6.95-7.10 (2H, m)

15

实施例 23

5-甲基-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧
基)-1H-吡唑

用与实施例 15 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 1,2-二氢-5-甲基-4-
20 [(4-甲硫基苯基)甲基]-3H-吡唑啉-3-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-
5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.44 (3H, s),
3.50-3.65 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, J=2.4, 12.4Hz), 4.31 (1H, dd,
25 J=4.1, 12.4Hz), 5.15-5.30 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20
(2H, m), 8.65-8.85 (1H, brs)

实施例 24

5-乙基-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧

基)-1H-吡唑

用与实施例 15 所述类似的方法制备标题化合物，但用 5-乙基-1,2-二氢-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-3H-吡唑啉-3-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮。

5 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

1.13 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.31 (1H, dd, $J=4.0, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.35 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m), 8.80-9.20 (1H, brs)

10

实施例 25

4-[(4-异丙基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑

15 用与实施例 15 所述类似的方法制备标题化合物，但用 1,2-二氢-4-[(4-异丙基苯基)甲基]-5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

1.20 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.85 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.75-2.90 (1H, m), 3.56 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.63 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 20 3.80-3.90 (1H, m), 4.05-4.20 (1H, m), 4.31 (1H, dd, $J=4.0, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m), 8.70-9.30 (1H, brs)

实施例 26

25 4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑

在 1,2-二氢-4-[4-甲硫基苯基]-甲基]-5-三氟甲基-3H-吡唑啉-3-酮(2.0g)的乙腈(100ml)溶液中加入乙酰基溴代- α -D-葡萄糖(3.1g)和碳酸钾(1.1g)，室温搅拌此混合物过夜。在此反应混合物中加入水，用乙酸乙酯提取得到的混合物。用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机层，并用无水硫酸镁干燥。减压下除去溶剂，



在硅胶上柱层析纯化残留物(洗脱液: 己烷/乙酸乙酯=1/1), 得到 4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑 (2.0g)。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

5 1.91 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.73 (2H, s),
3.75-3.90 (1H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 5.15-5.65 (4H, m), 7.00-7.20 (4H, m)

实施例 27

4-苄基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑

10 用与实施例 26 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-苄基-1,2-二氢-5-三氟甲基-3H-吡唑啉-3-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-5-三氟甲基-3H-吡唑啉-3-酮。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

15 1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.70-3.90 (3H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 5.10-5.50 (4H, m), 7.10-7.30 (5H, m)

实施例 28

4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑

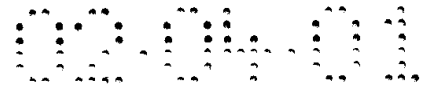
20 用与实施例 26 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 1,2-二氢-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-三氟甲基-3H-吡唑啉-3-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-5-三氟甲基-3H-吡唑啉-3-酮。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm:

25 1.93 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.65-3.75 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.75-3.90 (1H, m), 4.15-4.35 (2H, m), 5.10-5.45 (4H, m), 6.75-6.85 (2H, m),
7.00-7.15 (2H, m)

实施例 29

4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧



基)-1H-吡唑

用与实施例 26 所述类似的方法制备标题化合物，但用 1,2-二氢-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-5-三氟甲基-3H-吡唑啉-3-酮。

5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.45-3.65 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 4.11 (1H, dd, $J=2.2, 12.4\text{Hz}$), 4.30 (1H, dd, $J=4.0, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

10

实施例 30

4-苄基-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑

用与实施例 26 所述类似的方法制备标题化合物，但用 4-苄基-1,2-二氢-5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-5-三氟甲基-3H-吡唑啉-3-酮。

15

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm:

1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.11 (3H, s), 3.59 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.66 (1H, d, $J=15.8\text{Hz}$), 3.80-3.90 (1H, m), 4.11 (1H, dd, $J=2.3, 12.4\text{Hz}$), 4.30 (1H, dd, $J=4.0, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.30 (3H, m), 5.50-5.65 (1H, m), 7.05-7.30 (5H, m), 8.75-9.55 (1H, brs)

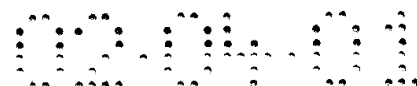
20

实施例 31

4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1,5-二甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)吡唑

25

75 $^\circ\text{C}$ ，搅拌 4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑(18mg)、碳酸钾(14mg)和碘代甲烷(4.7mg)的乙腈(2ml)悬浮液过夜。用 Celite® 过滤此反应混合物，减压下除去滤液中的溶剂。用制备型薄层层析纯化残留物(展开剂：苯/丙酮=2/1)，得到 4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1,5-二甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)吡唑(4mg)。



$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

1.90 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.45-3.60 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 4.13 (1H, dd, $J=2.4, 12.4\text{Hz}$), 4.29 (1H, dd, $J=4.1, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.30 (3H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

实施例 32

1-甲基-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基吡唑

10 75°C , 搅拌 4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑(30mg)、碳酸钾(8.0mg)和碘代甲烷(8.2mg)的乙腈(1ml)悬浮液过夜。用 Celite®过滤此反应混合物, 减压下除去滤液中的溶剂。用预备型薄层层析纯化残留物(显影剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯=5/1), 得到 1-甲基-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲

15 基吡唑(13mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.65-3.95 (6H, m), 4.14 (1H, dd, $J=2.3, 12.4\text{Hz}$), 4.29 (1H, dd, $J=4.3, 12.4\text{Hz}$), 5.15-5.35 (3H, m), 5.50-5.65 (1H, m), 7.00-7.20 (4H, m)

20

实施例 33

1-乙基-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基吡唑

用与实施例 32 所述类似的方法制备标题化合物, 但用碘乙烷替代碘代甲

25 烷。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm:

1.40 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.90 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 4.05-4.20 (3H, m), 4.27 (1H, dd, $J=4.5, 12.4\text{Hz}$), 5.10-5.35 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20

(2H, m)

实施例 34

4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-1-丙基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧
5 基)-5-三氟甲基吡唑

用与实施例 32 所述类似的方法制备标题化合物，但用碘丙烷替代碘代甲
烷。

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm:

0.92 (3H, t, J=7.4Hz), 1.75-1.90 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.04 (3H,
10 s), 2.06 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.72 (2H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 3.90-4.05 (2H, m),
4.12 (1H, dd, J=2.3, 12.4Hz), 4.27 (1H, dd, J=4.5, 12.4Hz), 5.10-5.35 (3H, m),
5.55-5.65 (1H, m), 7.00-7.10 (2H, m), 7.10-7.20 (2H, m)

实施例 35

15 3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑

在 4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖
氧基)-1H-吡唑(61mg)的乙醇(3ml)溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液(0.53ml)，室
温搅拌此混合物 2 小时。减压下除去溶剂，用 ODS 上的固相提取纯化残留物(洗
液：蒸馏水，洗脱液：甲醇)，得到 3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-异丙氧基苯基)

20 甲基]-5-甲基-1H-吡唑(39mg)。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

1.26 (6H, d, J=5.9Hz), 2.05 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m),
3.75-3.90 (1H, m), 4.45-4.60 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-
7.15 (2H, m)

25

实施例 36

3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-甲基-4-[(4-丙基苯基)甲基]-1H-吡唑

用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物，但用 5-甲基-4-[(4-丙基苯
基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑替代 4-[(4-异丙氧



基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

0.91 (3H, t, J=7.5Hz), 1.50-1.65 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m),
3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.83 (1H, d, J=11.9Hz), 5.00-5.10 (1H, m),
5 7.00-7.15 (4H, m)

实施例 37

3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-异丁基苯基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑

用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-[(4-异丁基苯基)
10 甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑替代 4-[(4-异
丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

0.87 (6H, d, J=6.6Hz), 1.70-1.90 (1H, m), 2.04 (3H, s), 2.41 (2H, d, J=7.1Hz),
3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.95-7.15 (4H, m)
15

实施例 38

3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-甲基-4-[(4-丙氧基苯基)甲基]-1H-吡唑

用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 5-甲基-4-[(4-丙氧基
20 苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑替代 4-[(4-异丙
氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

1.02 (3H, t, J=7.4Hz), 1.65-1.80 (2H, m), 2.05 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m),
3.60-3.75 (3H, m), 3.80-3.90 (3H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.05-
7.15 (2H, m)
25

实施例 39

4-[(4-乙氧基苯基)甲基]-3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-甲基-1H-吡唑

用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-[(4-乙氧基苯基)
甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑替代 4-[(4-异



丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡啶。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

1.34 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.05 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m),
3.80-3.90 (1H, m), 3.97 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m),
5 7.05-7.15 (2H, m)

实施例 40

3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-甲基-4-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-1H-吡啶

用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物，但用 5-甲基-3-(2,3,4,6-
10 四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-三氟甲基苯基)甲基]-1H-吡啶替代 4-[(4-
异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡
啶。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

2.08 (3H, s), 3.20-3.40 (4H, m), 3.67 (1H, dd, $J=5.0, 11.9\text{Hz}$), 3.75-3.90 (3H,
15 m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.45-7.60 (2H, m)

实施例 41

4-[(4-叔-丁基苯基)甲基]-3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-甲基-1H-吡啶

用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物，但用 4-[(4-叔-丁基苯基)
20 甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡啶替代 4-[(4-异
丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡啶。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

1.28 (9H, s), 2.06 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H,
25 m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m)

实施例 42

4-[(4-丁氧基苯基)甲基]-3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-甲基-1H-吡啶

用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物，但用 4-[(4-丁氧基苯基)
甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡啶替代 4-[(4-异

丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

0.97 (3H, t, J=7.4Hz), 1.40-1.55 (2H, m), 1.65-1.80 (2H, m), 2.05 (3H, s),
 3.30-3.45 (4H, m), 3.60-3.75 (3H, m), 3.83 (1H, d, J=12.0Hz), 3.91 (2H, t,
 5 J=6.4Hz), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

实施例 43

3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-甲基-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-1H-吡唑

用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 5-甲基-4-[(4-甲硫基
 10 苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑替代 4-[(4-异丙
 氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

2.06 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.20-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.80-3.90 (1H,
 m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

15

实施例 44

5-乙基-3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-1H-吡唑

用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 5-乙基-4-[(4-甲硫基
 苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑替代 4-[(4-异丙
 20 氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

1.06 (3H, t, J=7.6Hz), 2.42 (3H, s), 2.47 (2H, q, J=7.6Hz), 3.25-3.45 (4H, m),
 3.60-3.80 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.10-7.20 (4H, m)

25

实施例 45

3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-异丙基苯基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑

用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-[(4-异丙基苯基)
 甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑替代 4-[(4-异
 丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

1.20 (6H, d, J=6.9Hz), 2.05 (3H, s), 2.75-2.90 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m),
3.55-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m)

5 实施例 46

3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-5-三氟甲基-1H-吡唑

用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑替代 4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

2.42 (3H, s), 3.25-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=4.9, 12.0Hz), 3.75-3.90 (3H, m), 4.90-5.10 (1H, m), 7.10-7.20 (4H, m)

15 实施例 47

4-苄基-3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑

用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-苄基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑替代 4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

20 ¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J=5.3, 12.0Hz), 3.80-3.95 (3H, m), 4.97 (1H, d, J=7.4Hz), 7.05-7.25 (5H, m)

实施例 48

25 3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-三氟甲基-1H-吡唑

用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑替代 4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, d, $J=5.4, 12.1\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.75-3.90 (3H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

5 实施例 49

3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑

用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-[(4-甲氧基苯基)-甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑替代 4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

10 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

2.04 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

实施例 50

15 4-苄基-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-甲基-1H-吡唑

用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-苄基-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑替代 4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

20 2.05 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.05-7.25 (5H, m)

实施例 51

3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-1,5-二甲基吡唑

25 用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-[(4-甲氧基苯基)-甲基]-1,5-二甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)吡唑替代 4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

2.06 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.70 (6H, m), 3.73 (3H, s), 3.75-3.90 (1H,

m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

实施例 52

3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1-甲基-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-5-三氟甲基吡唑

5 用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 1-甲基-4-[(4-甲硫基苯基)-甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基吡唑替代 4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

10 2.42 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, $J=4.7, 12.0\text{Hz}$), 3.75-3.90 (6H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

实施例 53

1-乙基-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-5-三氟甲基吡唑

15 用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 1-乙基-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基吡唑替代 4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

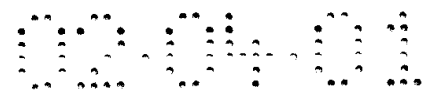
20 1.38 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.42 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.25-5.35 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

实施例 54

3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-1-丙基-5-三氟甲基吡唑

25 用与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-1-丙基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基吡唑替代 4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:



0.90 (3H, t, J=7.4Hz), 1.75-1.90 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.30-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, dd, J=4.9, 12.0Hz), 3.75-3.90 (3H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 7.05-7.20 (4H, m)

5 实施例 55

3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-甲基-4-[(4-甲基苯基)甲基]-1H-吡唑

10 以与实施例 15 所述类似的方法制备 5-甲基-4-[(4-甲基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑，但其中用 1,2-二氢-5-甲基-4-[(4-甲基苯基)甲基]-3H-吡唑啉-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮。然后，以与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物，但用 5-甲基-4-[(4-甲基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑替代 4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

15 2.04 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.95-7.15 (4H, m)

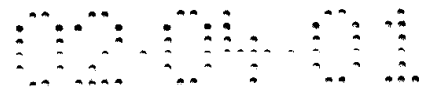
实施例 56

4-[(4-乙基苯基)甲基]-3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-甲基-1H-吡唑

20 以与实施例 15 所述类似的方法制备 4-[(4-乙基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑，但其中用 4-[(4-乙基苯基)甲基]-1,2-二氢-5-甲基-3H-吡唑啉-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3H-吡唑啉-3-酮。然后，以与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物，但用 4-[(4-乙基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑替代 4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

¹H-NMR (500MHz, CD₃OD) δ ppm:

25 1.18 (3H, t, J=7.6Hz), 2.04 (3H, s), 2.57 (2H, q, J=7.6Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.90 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.95-7.20 (4H, m)



实施例 57

3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-甲基苯基)甲基]-5-三氟甲基-1H-吡唑

5 以与实施例 26 所述类似的方法制备 4-[(4-甲基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑，但其中用 1,2-二氢-4-[(4-甲基苯基)甲基]-5-三氟甲基-3H-吡唑啉-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-5-三氟甲基-3H-吡唑啉-3-酮。然后，以与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物，但用 4-[(4-甲基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑替代 4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

10 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

2.25 (3H, s), 3.20-3.45 (4H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 6.90-7.15 (4H, m)

实施例 58

15 4-[(4-乙基苯基)甲基]-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑

以与实施例 26 所述类似的方法制备 4-[(4-乙基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑，但其中用 4-[(4-乙基苯基)甲基]-1,2-二氢-5-三氟甲基-3H-吡唑啉-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-5-三氟甲基-3H-吡唑啉-3-酮。然后，以与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物，但用 4-[(4-乙基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑替代 4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基- β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

25 1.18 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.50-2.60 (2H, m), 3.15-3.40 (4H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 6.95-7.15 (4H, m)

实施例 59

3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-异丙基苯基)甲基]-5-三氟甲基-1H-吡唑

以与实施例 26 所述类似的方法制备 4-[(4-异丙基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-



O-乙酰基-β-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑，但其中用 1,2-二氢-4-[(4-异丙基苯基)甲基]-5-三氟甲基-3H-吡唑啉-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-5-三氟甲基-3H-吡唑啉-3-酮。然后，以与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物，但用 4-[(4-异丙基苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑替代 4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

1.20 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.75-2.85 (1H, m), 3.15-3.40 (4H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.70-3.90 (3H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m)

10

实施例 60

4-[(4-氯苯基)甲基]-3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑

以与实施例 26 所述类似的方法制备 4-[(4-氯苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑，但其中用 4-[(4-氯苯基)甲基]-1,2-二氢-5-三氟甲基-3H-吡唑啉-酮替代 1,2-二氢-4-[(4-甲硫基苯基)甲基]-5-三氟甲基-3H-吡唑啉-3-酮。然后，以与实施例 35 所述类似的方法制备标题化合物，但用 4-[(4-氯苯基)甲基]-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-5-三氟甲基-1H-吡唑替代 4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-3-(2,3,4,6-四-O-乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑。

20

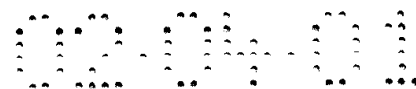
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

3.20-3.40 (4H, m), 3.55-3.70 (1H, m), 3.75-3.90 (3H, m), 4.80-4.95 (1H, m), 7.10-7.25 (4H, m)

实施例 61

3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-1H-丙基吡唑

50℃，在 3-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑 (50mg)和碳酸铯(0.20g)的 N,N-二甲基甲酰胺(1ml)的悬浮液中加入碘丙烷(0.036ml)，搅拌此混合物过夜。在此反应混合物中加入水，在 ODS 上固相提取纯化此得到的混合物(洗液：蒸馏水，洗脱液：甲醇)。在硅胶上柱层析纯化得



到的半纯化的物质(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇=8/1), 得到 3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-1H-丙基吡啶(28mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

0.87 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.26 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.65-1.80 (2H, m), 2.07 (3H, s),
5 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.95 (3H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 5.00-
5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

实施例 62

1-乙基-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-异丙基苯基)甲基]-5-甲基吡啶

10 以与实施例 61 所述类似的方法制备标题化合物, 但用碘乙烷替代碘丙烷。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

1.26 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.29 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.08 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m),
3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.90 (1H, m), 3.96 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.40-4.60 (1H, m),
5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H, m)

15

实施例 63

1-乙基-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基吡啶

以与实施例 61 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-
20 异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶替代 3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-
异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶, 并用碘乙烷替代碘丙烷。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

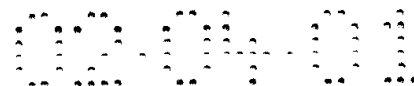
1.29 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.07 (3H, s), 3.20-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (6H, m), 3.82
(1H, dd, $J=2.0, 12.0\text{Hz}$), 3.90-4.05 (2H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m),
7.05-7.15 (2H, m)

25

实施例 64

3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-1-丙基吡啶

以与实施例 61 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-
甲氧基苯基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶替代 3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-



异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

0.87 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.65-1.80 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.35-3.45 (4H, m),
3.60-3.75 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.75-3.85 (1H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 5.00-5.10
5 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

实施例 65

1-乙基-4-[(4-乙氧基苯基)甲基]-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-甲基吡唑

10 与实施例 61 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-[(4-乙氧基苯基)
甲基]-5-甲基-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑替代 3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-
异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑, 并用碘乙烷替代碘丙烷。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

1.28 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.07 (3H, s), 3.25-3.45 (4H, m),
3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.90-4.00 (4H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-
15 6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

实施例 66

4-[(4-乙氧基苯基)甲基]-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-甲基-1-丙基吡唑

20 与实施例 61 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-[(4-乙氧基苯基)
甲基]-5-甲基-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡唑替代 3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-
异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-1H-吡唑。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

0.87 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.34 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.65-1.80 (2H, m), 2.07 (3H, s),
3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.81 (1H, dd, $J=2.1, 12.1\text{Hz}$), 3.85-4.05 (4H,
25 m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.85 (2H, m), 7.00-7.15 (2H, m)

实施例 67

1-乙基-4-[(4-乙基苯基)甲基]-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-甲基吡唑

与实施例 61 所述类似的方法制备标题化合物, 但用 4-[(4-乙基苯基)甲



基]-5-甲基-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡啶替代 3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶，并用碘乙烷替代碘丙烷。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

1.17 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.28 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.56 (2H, q,
5 $J=7.6\text{Hz}$), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.90-4.00 (2H,
m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.00-7.15(4H, m)

实施例 68

4-[(4-乙基苯基)甲基]-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-5-甲基-1-丙基吡啶

10 以与实施例 61 所述类似的方法制备标题化合物，但用 4-[(4-乙基苯基)甲
基]-5-甲基-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-1H-吡啶替代 3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-异
丙氧基苯基)甲基]-5-甲基-1H-吡啶。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

0.87 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.17 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.65-1.80 (2H, m), 2.06 (3H, s),
15 2.56 (2H, q, $J=7.6\text{Hz}$), 3.25-3.45 (4H, m), 3.60-3.95 (6H, m), 5.00-5.10 (1H, m),
7.00-7.15 (4H, m)

实施例 69

1-丁基-3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-5-甲基吡啶

20 以与实施例 61 所述类似的方法制备标题化合物，但用碘丁烷替代碘丙烷。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

0.92 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.20-1.40 (8H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 2.07 (3H, s),
3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.81 (1H, dd, $J=2.1, 12.0\text{Hz}$), 3.91 (2H, t,
25 $J=7.2\text{Hz}$), 4.45-4.55 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H,
m)

实施例 70

3-(β -D-吡喃葡萄糖氧基)-4-[(4-异丙氧基苯基)甲基]-1-异丙基-5-甲基吡啶

以与实施例 61 所述类似的方法制备标题化合物，但用 2-溴丙烷替代碘丙



烷。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ ppm:

1.26 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.30-1.40 (6H, m), 2.08 (3H, s), 3.15-3.45 (4H, m),
3.55-3.75 (3H, m), 3.78 (1H, dd, $J=2.3, 12.0\text{Hz}$), 4.35-4.45 (1H, m), 4.45- 4.55 (1H,
5 m), 5.00-5.10 (1H, m), 6.70-6.80 (2H, m), 7.00-7.10 (2H,m)

测试实施例 1

分析对人 SGLT2 活性的抑制作用

1)构建表达人 SGLT2 的质粒载体

10 用 Super Script 前置放大系统(Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES), 通过用寡 dT 作引物逆转录自人肾(Ori 基因)衍生的总 RNA, 来制备用于 PCR 扩增的 cDNA 文库。用 PCR 反应扩增编码人 SGLT2 的 DNA 片段, 其中用上述人肾 cDNA 文库作为模板, 并将分别以如下序列号 No.1 和 No.2 所述的寡核苷酸 0702F 和 0712R 作为引物。按试剂盒的标准方法, 将扩增的 DNA 片段连接到
15 pCR(Invitrogen)(一种用于克隆的载体)上。按常规方法转化大肠杆菌 HB101, 然后在含有 $50\mu\text{g/ml}$ 卡那霉素的 LB 琼脂培养基上筛选转化体。从上述一个转化体提取并纯化质粒 DNA 后, 用 PCR 反应扩增编码人 SGLT2 的 DNA 片段, 其中将分别以如下序列号 No.3 和 No.4 表示的寡核苷酸 0714F 和 0715R 作为引物。然后用限制酶 XhoI 和 Hind III 消化扩增的 DNA 片段, 然后用 Wizard 纯化
20 系统(Promega)纯化。将如此纯化的 DNA 片段插入 pcDNA3.1(-)Myc/His-B(Invitrogen)(表达融合蛋白的载体)的相应限制位点。按常规方法转化大肠杆菌 HB101, 然后在含有 $50\mu\text{g/ml}$ 氨苄青霉素的 LB 琼脂培养基上筛选转化体。在从此转化体提取和并纯化质粒 DNA 后, 分析插入到载体 pcDNA3.1(-)Myc/His-B 的多克隆位点的 DNA 片段的碱基序列。与 Wells 等人(Am.J.Physiol.,第 263 卷, 第 459-465 页(1992))所报道的人 SGLT2 相比, 这个克隆包含一个碱基取代(编
25 码异亮氨酸-433 的 ATC 被 GTC 所取代)。从而, 得到了缬氨酸替代异亮氨酸-433 的克隆。将这个表达人 SGLT2 的载体(用序列号 No.5 表示的肽融合于丙氨酸残基的羧基端)命名为 KL29。

序列号 1 ATGGAGGAGCACACAGAGGC



序列号 2 GGCATAGAAGCCCCAGAGGA

序列号 3 AACCTCGAGATGGAGGAGCACACAGAGGC

序列号 4 AACAAAGCTTGGCATAGAAGCCCCAGAGGA

序列号 5 KLGPEQKLISEEDLNSAVDHHHHHHH

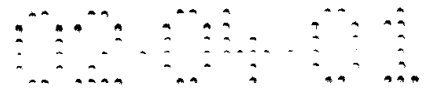
5

2)制备瞬时表达人 SGLT2 的细胞

用电穿孔将表达人 SGLT2 的质粒 KL29 转染入 COS-7 细胞(RIKEN CELL BANK RCB0539)。用 GENE PULSER II(Bio-Rad Laboratories), 在含有 500 μ l OPTI-MEM I 培养基的 0.4cm 型比色杯中, 在如下条件进行电穿孔: 0.290kV, 10 975 μ F, 2×10^6 个 COS-7 细胞和 20 μ g KL29。基因转化后, 离心收集细胞, 并悬浮于 OPTI-MEM I 培养基(1ml/比色杯)中。在 96 孔板的各孔中加入 125 μ l 该细胞悬浮液。在 37 $^{\circ}$ C 5% CO₂ 中培养过夜后, 在各孔中加入 125 μ l 含有 10% 胎牛血清 (Sanko Jyunyaku)、100 单位/ml 青霉素钠 G(Gibco-BRL:LIFE TECHNOLOGIES)、100 μ g/ml 链霉素硫酸盐 (Gibco-BRL:LIFE 15 TECHNOLOGIES)的 DMEM 培养基。培养这些细胞至次日, 然后将它们用于测定抑制甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷吸收的活性。

3)测定对甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷吸收的抑制活性

将测试化合物溶解于二甲基亚砷并用吸收缓冲液(含有 140mM 氯化钠、2mM 氯化钾、1mM 氯化钙、1mM 氯化镁、5mM 甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷、10mM 20 2-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]乙烷磺酸和 5mM 三(羟甲基)氨基甲烷, pH 为 7.4 的缓冲液)后, 将各稀释液用作测定抑制活性的测试样品。除去瞬时表达人 SGLT2 的 COS-7 细胞的培养基后, 在各孔中加入 200 μ l 预处理缓冲液(含有 140mM 氯化胆碱、2mM 氯化钾、1mM 氯化钙、1mM 氯化镁、10mM 2-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]乙烷磺酸和 5mM 三(羟甲基)氨基甲烷, pH 为 7.4 的缓冲液), 并在 37 25 $^{\circ}$ C 培养这些细胞 10 分钟。在除去预处理缓冲液后, 加入 200 μ l 相同的缓冲液, 在 37 $^{\circ}$ C 培养细胞 10 分钟。将 7 μ l 甲基- α -D-(U-14C)吡喃葡萄糖苷(Amersham Pharmacia Biotech)加到 525 μ l 制备的测试样品中, 来制备用于测定的缓冲液。就对照而言, 制备不含测试化合物的测定缓冲液。为了估计不含测试化合物和钠时的基础吸收, 类似地制备用于测定基础吸收的缓冲液, 其含有 140mM 氯化



胆碱来替代氯化钠。除去预处理缓冲液后，在各孔中加入 75 μ l 各测定缓冲液，细胞在 37 $^{\circ}$ C 培养 2 小时。除去测定缓冲液后，在各孔中加入 200 μ l 洗涤缓冲液 (含有 140mM 氯化胆碱、2mM 氯化钾、1mM 氯化钙、1mM 氯化镁、10mM 甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷、10mM 2-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]乙烷磺酸和 5mM 三(羟甲基)氨基甲烷的 pH 为 7.4 的缓冲液)，并迅速除去。再洗涤 2 次后，在各孔中加入 75 μ l 0.2N 氢氧化钠溶解细胞。将细胞裂解液移入 PicoPlate(Packard)并在各孔中加入 150 μ l MicroScint-40(Packard)后，用微量滴定板闪烁计数器 TopCount (Packard)测定放射性。减去自对照得到的基础吸收的放射性得到吸收的差值，作为 100% 值，然后用最小二乘法从浓度-抑制曲线上计算抑制 50% 吸收的浓度 (IC₅₀)。下表 1 列出了结果。

[表 1]

测试化合物	IC ₅₀ 值(nM)
实施例 35	181
实施例 36	441
实施例 37	346
实施例 38	702
实施例 39	185
实施例 43	84
实施例 44	509
实施例 45	441
实施例 46	679
实施例 48	415
实施例 49	383
实施例 52	835
实施例 55	280
实施例 56	190
实施例 58	634
WAY-123783	>100000



测试实施例 2

分析对尿葡萄糖排泄的促进作用

方法 A)

用禁食过夜的 SD 大鼠(SLC,雄性, 5 周龄, 120-150g)作为实验动物。将测试化合物(25.40mg)悬浮液 762 μ l 乙醇中, 加入 3.048ml 聚乙二醇 400 和 3.81ml 5 盐水溶解, 然后制备成 3.3mg/ml 溶液。用溶剂(盐水: 聚乙二醇 400: 乙醇=5: 4: 1)稀释部分该溶液, 然后制备浓度各为 3.3、1 或 0.33(mg/ml)的溶液。随后以 3ml/kg(10、3 和 1mg/kg)的剂量分别将这些溶液皮下给予大鼠。对对照而言, 仅以 3ml/kg 剂量皮下给予溶剂(盐水: 聚乙二醇: 乙醇=5: 4: 1)。在皮下给
10 予后, 立即让它们口服 200g/L 葡萄糖溶液(以 10ml/kg(2g/kg)的剂量)。用 26G 针和 1ml 注射器进行皮下给药。口服给药是用大鼠胃管和 2.5ml 注射器进行的。每组 3 只大鼠。在这些给药完成后, 在代谢笼内收集尿。收集尿样品的时间是在给予葡萄糖之后 4 小时。完成尿液收集后, 记录尿液的体积, 并测定尿液的葡萄糖浓度。用实验室测试用的试剂盒: Glucose B-Test WAKO(Wako Pure
15 Chemical Industries, Ltd.)测定葡萄糖浓度。自尿液体积和尿液的葡萄糖浓度计算 4 小时每个体尿液葡萄糖的排泄量。

方法 B)

用禁食过夜的 SD 大鼠(SLC,雄性, 7 周龄, 180-220g)作为实验动物。将测试化合物(10mg)悬浮或溶解于 300 μ l 乙醇中, 加入 1.2ml 聚乙二醇 400 和 1.5ml
20 盐水溶解, 然后制备成 3.3mg/ml 溶液。用溶剂(盐水: 聚乙二醇 400: 乙醇=5: 4: 1)稀释部分该溶液, 然后制备浓度各为 3.3、0.33 或 0.033(mg/ml)的溶液。测定大鼠的体重后, 以 3ml/kg(10、1 和 0.1mg/kg)的剂量分别将这些溶液静脉内注射入大鼠的尾静脉。对对照而言, 仅以 3ml/kg 剂量将溶剂(盐水: 聚乙二
25 醇: 乙醇=5: 4: 1)静脉内注射入大鼠的尾静脉。在静脉内给予后, 立即让它们口服 200g/L 葡萄糖溶液(以 10ml/kg(2g/kg)的剂量)。用 26G 针和 1ml 注射器进行静脉内给药。口服给药是用大鼠胃管和 2.5ml 注射器进行的。每组 3 只大鼠。在这些给药完成后, 在代谢笼内收集尿。收集尿样品的时间是在给予葡萄糖之后 24 小时。完成尿液收集后, 记录尿液的体积, 并测定尿液的葡萄糖浓

[表 3]

测试化合物	方法	死亡数
实施例 35	B	0/5
实施例 45	A	0/5

工业应用

5 本发明由如上通式(I)所示的吡喃葡萄糖氧基苄基苯衍生物和其药学上可接受的盐对人 SGLT2 有抑制活性，且通过防止肾的葡萄糖再吸收将过量的葡萄糖排泄入尿而起到优异的降血糖作用。因此，通过含有本发明如上通式(I)所示的吡喃葡萄糖氧基苄基苯衍生物或其药学上可接受的盐，可以提供预防或治疗糖尿病、糖尿病综合症、肥胖等的药物。

10 另外，以如上通式(V)和(VII)所示的化合物及其盐是制备如上通式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐中重要的中间体。因此，可通过这些化合物易制备本发明如上通式(I)所示的化合物和其药学上可接受的盐。