



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101938902 A

(43) 申请公布日 2011. 01. 05

(21) 申请号 200880126441. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 12. 11

A01N 31/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/013, 517 2007. 12. 13 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 08. 09

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/086472 2008. 12. 11

(87) PCT申请的公布数据

W02009/076550 EN 2009. 06. 18

(71) 申请人 泰拉科斯有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 陈渊伟 彭坤 张丽丽 吕彬华

许百华 董佳家 杜计燕 冯焱

徐鸽 瓦桑塔库马尔·拉贾潘

布赖恩·西德

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

公司 11227

代理人 顾晋伟 张耀宏

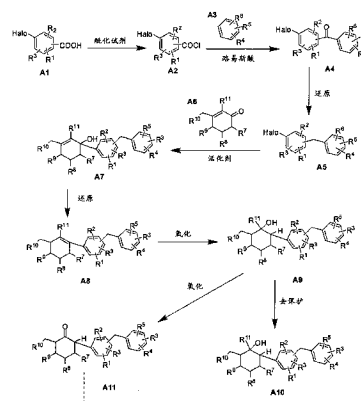
权利要求书 5 页 说明书 43 页 附图 5 页

(54) 发明名称

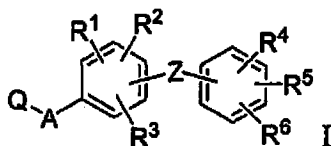
苄基苯基环己烷衍生物及使用方法

(57) 摘要

本发明提供对钠依赖性葡萄糖共转运体 SGLT 具有抑制作用的化合物。本发明还提供药物组合物、制备所述化合物的方法、合成中间体及独立地使用或与其他治疗剂联用所述化合物以治疗受 SGLT 抑制影响的疾病和病症的方法。



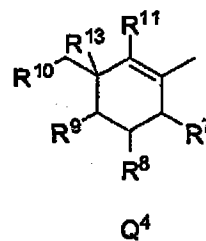
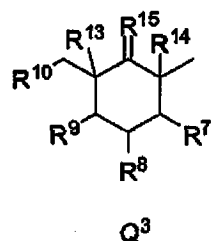
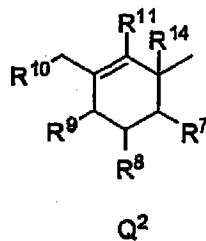
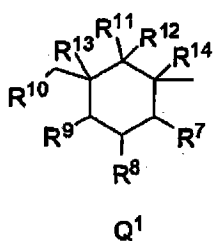
1. 一种式 I 的化合物及其药学上可接受的盐：



其中

A 选自氧、NH、亚甲基和单键；

Q 选自式 Q¹ 到 Q⁴；



Z 选自氧、硫、SO、SO₂、1,1-亚环丙基、羰基和任选被一到两个独立地选自卤素、羟基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基和 C₃-C₆ 环烷氧基的取代基所取代的亚甲基；

R¹、R² 和 R³ 各自独立地选自氢、卤素、羟基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₅-C₁₀ 环烯基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₁₀ 环烷氧基、氰基、氨基和硝基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基和环烯基基团或部分任选被部分或完全氟化并任选被选自氯、羟基、C₁-C₃ 烷氧基和 C₁-C₃ 烷基的相同或不同取代基单-或二取代，在环烷基和环烯基基团或部分中，一个或两个亚甲基任选彼此独立地被 NR^a、O、S、CO、SO 或 SO₂ 所代替，一个或两个亚甲基任选被 N 所代替，或在 R¹ 和 R² 与苯环的两个相邻 C 原子相连的情况下，R¹ 和 R² 任选连接在一起形成 C₃-C₅ 亚烷基、C₃-C₅ 亚烯基或亚丁二烯基桥，其任选被部分或完全氟化并任选被选自氯、羟基、C₁-C₃ 烷氧基和 C₁-C₃ 烷基的相同或不同取代基单-或二取代，其中一个或两个亚甲基任选彼此独立地被 O、S、CO、SO、SO₂ 或 NR^a 所代替，一个或两个亚甲基任选可被 N 所代替；

R⁴ 选自氢、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₅-C₁₀ 环烯基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₁₀ 环烷氧基、(C₁-C₆ 烷氧基)C₁-C₆ 烷氧基、C₅-C₇ 环烯氧基、芳基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、(C₂-C₄ 烯基)C₁-C₃ 烷氧基、(C₂-C₄ 炔基)C₁-C₃ 烷氧基、(芳基)C₁-C₃ 烷氧基、(杂芳基)C₁-C₃ 烷氧基、(C₃-C₁₀ 环烷基)C₁-C₃ 烷基、(C₃-C₁₀ 环烷基)C₁-C₃ 烷氧基、(C₅-C₁₀ 环烯基)C₁-C₃ 烷基、(C₅-C₁₀ 环烯基)C₁-C₃ 烷氧基、(C₁-C₄ 烷氧基)C₁-C₃ 烷基、(C₃-C₇ 环烷氧基)C₁-C₃ 烷基、(C₃-C₇ 环烷氧基)C₂-C₄ 烯基、(C₃-C₇ 环烷氧基)C₂-C₄ 炔基、(C₃-C₇ 环烷氧基)C₁-C₃ 烷氧基、(C₁-C₄ 烷基氨基)C₁-C₃ 烷基、二-(C₁-C₃ 烷基氨基)C₁-C₃ 烷基、三-(C₁-C₄ 烷基)甲硅烷基-C₁-C₆ 烷基、三-(C₁-C₄ 烷基)甲硅烷基-C₂-C₆ 烯基、三-(C₁-C₄ 烷基)甲硅烷基-C₂-C₆ 炔基、三-(C₁-C₄ 烷基)甲硅烷基-C₁-C₆ 烷氧基、(C₃-C₇ 环

烷基) C_2-C_5 烯基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 烯氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 炔氧基、(C_5-C_8 环烯基) C_3-C_5 烯氧基、(C_5-C_8 环烯基) C_3-C_5 炔氧基、 C_3-C_6 亚环烷基甲基、(C_1-C_4 烷基)羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、氨基羰基、(C_1-C_4 烷基)氨基羰基、二-(C_1-C_3 烷基)氨基羰基、羟基羰基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基、 C_1-C_4 烷基氨基、二-(C_1-C_3 烷基)氨基、(C_1-C_4 烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、芳基磺酰氨基、 C_1-C_4 烷基硫醇基、 C_1-C_4 烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、 C_3-C_{10} 环烷基硫醇基、 C_3-C_{10} 环烷基亚磺酰基、 C_3-C_{10} 环烷基磺酰基、 C_5-C_{10} 环烯基硫醇基、 C_5-C_{10} 环烯基亚磺酰基、 C_5-C_{10} 环烯基磺酰基、芳基硫醇基、芳基亚磺酰基和芳基磺酰基,其中烷基、烯基、炔基、环烷基和环烯基基团或部分任选被部分或完全氟化并任选被选自氯、羟基、 C_1-C_3 烷氧基和 C_1-C_3 烷基的相同或不同取代基单-或二取代,在环烷基和环烯基基团或部分中,一个或两个亚甲基任选彼此独立地被 NR^a 、O、S、CO、SO或 SO_2 所代替,一个或两个亚甲基任选被N所代替;

R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_3 烷氧基或 C_3-C_{10} 环烷氧基,其中烷基、烯基、炔基、环烷基和环烯基基团或部分任选被部分或完全氟化并任选被选自氯、羟基、 C_1-C_3 烷氧基和 C_1-C_3 烷基的相同或不同取代基单-或二取代,在环烷基和环烯基基团或部分中,一个或两个亚甲基任选彼此独立地被 NR^a 、O、S、CO、SO或 SO_2 所代替,一个或两个亚甲基任选被N所代替,或

如果 R^5 和 R^6 与苯环的两个相邻C原子相连,则 R^5 和 R^6 任选连接在一起形成 C_3-C_5 亚烷基、 C_3-C_5 亚烯基或亚丁二烯基桥,其任选被部分或完全氟化并被选自氯、羟基、 C_1-C_3 烷氧基和 C_1-C_3 烷基的相同或不同取代基单-或二取代,其中一个或两个亚甲基任选彼此独立地被O、S、CO、SO、 SO_2 或 NR^a 所代替,一个或两个亚甲基任选被N所代替;

R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立地选自羟基、(C_1-C_{18} 烷基)羰氧基、(C_1-C_{18} 烷基)氧羰氧基、芳基羰氧基、芳基-(C_1-C_3 烷基)羰氧基、(C_3-C_{10} 环烷基)羰氧基、氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、(C_3-C_{10} 环烷基) C_1-C_3 烷基、(C_5-C_7 环烯基) C_1-C_3 烷基、(芳基) C_1-C_3 烷基、(杂芳基) C_1-C_3 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯氧基、 C_2-C_6 炔氧基、 C_3-C_7 环烷氧基、 C_5-C_7 环烯氧基、芳氧基、杂芳氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_1-C_3 烷氧基、(C_5-C_7 环烯基) C_1-C_3 烷氧基、(芳基) C_1-C_3 烷氧基、(杂芳基) C_1-C_3 烷氧基、氨基羰基、羟基羰基、(C_1-C_4 烷基)氨基羰基、二-(C_1-C_3 烷基)氨基羰基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基、(氨基羰基) C_1-C_3 烷基、(C_1-C_4 烷基)氨基羰基-(C_1-C_3)烷基、二-(C_1-C_3 烷基)氨基羰基-(C_1-C_3)烷基、(羟基羰基) C_1-C_3 烷基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基-(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_7 环烷氧基) C_1-C_3 烷基、(C_5-C_7 环烯氧基) C_1-C_3 烷基、(芳氧基) C_1-C_3 烷基、(杂芳氧基) C_1-C_3 烷基、 C_1-C_4 烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基、(芳基) C_1-C_3 烷基磺酰氧基、三甲基甲硅烷氧基、叔-丁基二甲基甲硅烷氧基和氰基;其中烷基、烯基、炔基、环烷基和环烯基基团或部分任选被部分或完全氟化并任选被选自氯、羟基、 C_1-C_3 烷氧基和 C_1-C_3 烷基的相同或不同取代基单-或二取代,在环烷基和环烯基基团或部分中,一个或两个亚甲基任选彼此独立地被 NR^a 、O、S、CO、SO或 SO_2 所代替;

任选地, R^{10} 和 R^{11} 可与其各自相连的碳原子结合形成五-到七-元稠合环烷烃或环烯烃环,所述环任选被部分或完全氟化并可被选自氯、羟基、 C_1-C_3 烷氧基和 C_1-C_3 烷基的相同或不同取代基单-或二取代,在环烷基和环烯基环中,一个或两个亚甲基任选彼此独立地被 NR^a 、O、S、CO、SO或 SO_2 所代替;

R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自氢、羟基、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷

基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯氧基、 C_2-C_6 炔氧基或 C_3-C_6 环烷氧基, 其中烷基、烯基、炔基和环烷基基团或部分任选被部分或完全氟化, 或

R^{11} 和 R^{12} 任选和与其相连的碳原子连接在一起形成 C_3-C_7 螺环烷烃环, 所述环任选被部分或完全氟化和任选被选自氯、羟基、 C_1-C_3 烷氧基和 C_1-C_3 烷基的相同或不同取代基单-或二取代;

其中

(i) 当 Q 为 Q^1 且 R^{11} 和 R^{12} 均为氢时, R^{10} 或 R^{14} 中的至少一个为卤素或 R^{13} 不为氢或 R^4 为 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷氧基、 C_5-C_7 环烯氧基、(C_3-C_{10} 环烷基) C_1-C_3 烷氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 烯氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 炔氧基、(C_5-C_{10} 环烯基) C_1-C_3 烷氧基、(C_5-C_8 环烯基) C_3-C_5 烯氧基或 (C_5-C_8 环烯基) C_3-C_5 炔氧基;

(ii) 当 Q 为 Q^2 且 R^{11} 为氢时, 至少 R^{10} 为卤素或 R^4 为 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷氧基、 C_5-C_7 环烯氧基、(C_3-C_{10} 环烷基) C_1-C_3 烷氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 烯氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 炔氧基、(C_5-C_{10} 环烯基) C_1-C_3 烷氧基、(C_5-C_8 环烯基) C_3-C_5 烯氧基或 (C_5-C_8 环烯基) C_3-C_5 炔氧基;

(iii) 当 Q 为 Q^4 且 R^{11} 为氢时, 至少 R^{10} 为卤素或 R^{13} 不为氢或 R^4 为 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷氧基、 C_5-C_7 环烯氧基、(C_3-C_{10} 环烷基) C_1-C_3 烷氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 烯氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 炔氧基、(C_5-C_{10} 环烯基) C_1-C_3 烷氧基、(C_5-C_8 环烯基) C_3-C_5 烯氧基或 (C_5-C_8 环烯基) C_3-C_5 炔氧基;

R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自氢、羟基、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯氧基、 C_2-C_6 炔氧基和 C_3-C_6 环烷氧基, 其中烷基、烯基、炔基和环烷基基团或部分任选被部分或完全氟化;

R^{15} 选自氧和 CR^bR^c ;

各个 R^a 独立地选自氢、 C_1-C_4 烷基和 (C_1-C_4 烷基) 羰基, 其中烷基基团或部分任选被部分或完全氟化; 和

R^b 和 R^c 各自独立地选自氢、卤素和 C_1-C_4 烷基, 其中烷基基团任选被部分或完全氟化。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 为氧或单键。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 为单键。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 Z 选自氧、硫和任选被一到两个独立地选自卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 环烷基和 C_3-C_6 环烷氧基的取代基所取代的亚甲基。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中 Z 为亚甲基。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基和氰基。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、卤素和 C_1-C_6 烷基。

8. 权利要求 6 的化合物, 其中 R^1 选自氢、卤素和 C_1-C_6 烷基, R^2 和 R^3 各自为氢。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^4 选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_{10} 环烷氧基、(C_3-C_{10} 环烷基) C_1-C_3 烷氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 烯氧基和 (C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 炔氧基。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基和氰基, 在更特别优选的实施方案中, R^5 和 R^6

均代表氢。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、卤素和 C_1-C_6 烷基。

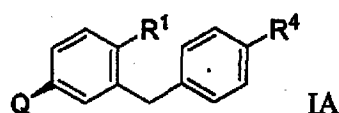
12. 权利要求 11 的化合物, 其中 R^5 和 R^6 各自为氢。

13. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立地选自羟基、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 (C_3-C_7) 环烷氧基、芳氧基和 (C_3-C_7) 环烷基- (C_1-C_3) 烷氧基, 其中烷基和环烷基基团或部分任选被部分或完全氟化。

14. 权利要求 13 的化合物, 其中 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自为羟基。

15. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{11} 选自氢和羟基。

16. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物具有式 IA:



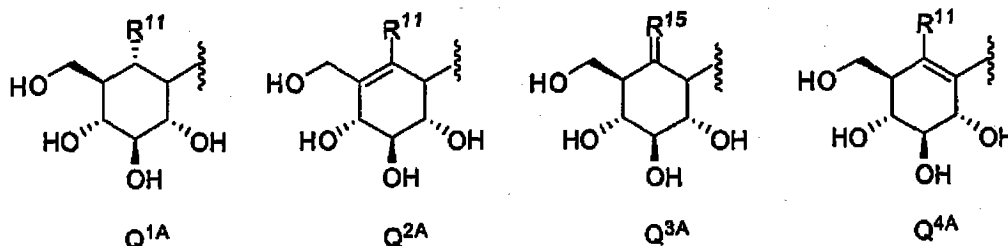
其中

R^1 选自氢、卤素和 C_1-C_6 烷基;

R^4 选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_{10} 环烷氧基、 $(C_3-C_{10}$ 环烷基) C_1-C_3 烷氧基、 $(C_3-C_7$ 环烷基) C_3-C_5 烯氧基和 $(C_3-C_7$ 环烷基) C_3-C_5 炔氧基;

和

Q 选自式 Q^{1A} 到 Q^{4A} :



其中

R^{11} 选自氢和羟基; 和

R^{15} 选自氧和 CR^bR^c , 其中 R^b 和 R^c 各自独立地选自氢和卤素;

其中当 R^{11} 为氢时, R^4 为 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷氧基、 $(C_3-C_{10}$ 环烷基) C_1-C_3 烷氧基、 $(C_3-C_7$ 环烷基) C_3-C_5 烯氧基或 $(C_3-C_7$ 环烷基) C_3-C_5 炔氧基。

17. 权利要求 16 的化合物, 其中 Q 选自 Q^{1A} 、 Q^{2A} 和 Q^{3A} 。

18. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自

(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1, 2, 3, 5-四醇;

(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1, 2, 3, 5-四醇;

(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-氯-3-(4-环丙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1, 2, 3, 5-四醇;

(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-氯-3-(4-丙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1, 2, 3, 5-四醇;

(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-氯-3-(4-环己基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1, 2, 3, 5-四醇;

(1R, 2S, 3S, 6R)-4-(4-氯-3-(4-(3-环丙基丙-2-炔氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己-4-烯-1, 2, 3-三醇;

((1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-3-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-2, 4, 5, 6-四羟基环己基)乙酸甲酯;

(1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-4-(2-(4-乙基苄基)苯氧基)-6-(羟甲基)环己烷-1, 2, 3, 5-四醇;

(1R, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)-5-亚甲基环己烷-1, 2, 3-三醇;

(4S, 5S, 6R, 7R, 8R)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-8-(羟甲基)螺[2.5]辛烷-5, 6, 7-三醇;

1-(4-(2-氯-5-((1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2, 3, 4, 6-四羟基-5-(羟甲基)环己基)苄基)苯基)乙酮;和

(1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-氯-3-(4-(1-羟乙基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1, 2, 3, 5-四醇。

19. 权利要求1的化合物,所述化合物是同位素标记的。

20. 一种权利要求1的化合物的前药酯。

21. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和权利要求1的化合物。

22. 一种治疗由SGLT介导的疾病或病症的方法,所述方法包括向需要其的对象施用治疗有效量的权利要求1的化合物。

23. 一种治疗糖尿病的方法,所述方法包括向需要其的对象施用治疗有效量的权利要求1的化合物。

24. 根据权利要求23的方法,其中所述糖尿病为1型糖尿病。

25. 根据权利要求23的方法,其中所述糖尿病为2型糖尿病。

26. 根据权利要求23的方法,其中所述化合物与第二治疗剂联合给药。

27. 根据权利要求26的方法,其中所述第二治疗剂选自抗糖尿病剂、降脂/调脂剂、用于治疗糖尿病并发症的药剂、减肥剂、抗高血压剂、抗高尿酸血症剂及用于治疗慢性心力衰竭、动脉粥样硬化或相关紊乱的药剂。

苄基苯基环己烷衍生物及使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2007 年 12 月 13 日提交的美国临时申请序号 61/013,517 的权益,其公开内容通过引用结合到本文中。

[0003] 关于按联邦资助的研究与开发取得发明的权利的声明

[0004] 不适用

[0005] 发明背景

[0006] 根据世界卫生组织的数据,全世界大约 15000 万人患有糖尿病。糖尿病的两种主要形式是 1 型糖尿病和 2 型糖尿病,在 1 型糖尿病中胰腺不能产生胰岛素,而在 2 型糖尿病中身体不能对所产生的胰岛素作出正确应答(胰岛素抵抗)。2 型糖尿病最普遍,占有糖尿病病例的约 90%。在这两种类型的糖尿病中,胰岛素作用的缺乏或对胰岛素的正确应答的缺乏导致血清葡萄糖水平升高(高血糖症)。与糖尿病相关的严重并发症包括视网膜病(导致视觉缺陷或失明)、心血管疾病、肾病、神经病、溃疡和糖尿病足病。

[0007] 患 1 型糖尿病的个体目前需要胰岛素疗法。虽然在许多情况下 2 型糖尿病可通过饮食和锻炼加以控制,但常常也需要药物干预。除胰岛素(约三分之一的 2 型糖尿病患者需要)外,当前的抗糖尿病疗法包括双胍类(其减少肝脏内葡萄糖的产生并提高对胰岛素的敏感性)、磺酰脲类和氯茴苯酸类(其刺激胰岛素的产生)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂(其减慢对淀粉的吸收和葡萄糖的产生)和噻唑烷二酮类(其提高胰岛素敏感性)。这些药物常常联用,尽管这样仍不能提供适当的血糖控制或可能产生不希望的副作用。这类副作用包括乳酸酸中毒(双胍类)、低血糖(磺酰脲类)及浮肿和体重增加(噻唑烷二酮类)。因此,非常希望提供改进的血糖控制并且没有这些不利作用的新型抗糖尿病药剂。

[0008] 糖尿病及相关紊乱的治疗干预的一个有前景的目标是肾的葡萄糖转运系统。细胞葡萄糖转运通过易化性(“被动的”)葡萄糖转运体(GLUT)或钠依赖性(“主动的”)葡萄糖共转运体(SGLT)进行。SGLT1 主要存在于肠刷状缘中,而 SGLT2 位于肾近端小管中并据报道负责肾的绝大部分葡萄糖再摄取。最近的研究表明,抑制肾的 SGLT 可以通过增加排泄到尿中的葡萄糖的量来治疗高血糖症的有用方法(Arakawa K, et al., Br J Pharmacol 132:578-86, 2001; Oku A, et al., Diabetes 48:1794-1800, 1999)。该治疗方法的潜力得到家族性肾性糖尿情况 SGLT2 基因发生突变的最近发现的进一步支持,家族性肾性糖尿是一种明显良性的综合征,其特征为正常血清葡萄糖水平下且没有肾功能不全或其他疾病存在下的尿葡萄糖排泄(Santer R, et al., J Am Soc Nephrol 14:2873-82, 2003)。因此,抑制 SGLT、特别是 SGLT2 的化合物是用作抗糖尿病药物的有前景的候选化合物。前述可用于抑制 SGLT 的化合物包括环己烷衍生物(如 W02006011469 中描述的那些)、C-糖苷衍生物(如 US6414126、US20040138439、US20050209166、US20050233988、W02005085237、US7094763、US20060009400、US20060019948、US20060035841、US20060122126 和 W02006108842 中描述的那些)、O-糖苷衍生物(如 US6683056、US20050187168、US20060166899、US20060234954、US20060247179 和 US20070185197 中描述的那些)、螺缩酮-糖苷衍生物(W02006080421 中描述的那些)和硫代吡喃葡萄糖苷衍生物(如 US20050209309 和 W02006073197 中描述的

那些)。

[0009] 发明简述

[0010] 本发明提供对钠依赖性葡萄糖共转运体 SGLT 具有抑制作用的化合物。本发明还提供药物组合物、制备所述化合物的方法、合成中间体及单独地或与其他治疗剂一起使用所述化合物以治疗受 SGLT 抑制影响的疾病和病症的方法。

[0011] 附图简述

[0012] 图 1-2 提供本发明化合物的一般合成方案。

[0013] 图 3-8 提供针对下面实施例中的化合物的更具体合成方案。

[0014] 发明详述

[0015] 定义

[0016] 本文中所用的术语“卤素”指选自氟、氯、溴和碘的一价卤素基团或原子。优选的卤素基团有氟、氯和溴。

[0017] 本文中所用的术语“合适的取代基”指化学和药学上可接受的基团,即不显著干扰本发明化合物的制备或不会使本发明化合物的功效不起作用的部分。这类合适的取代基可由本领域技术人员按常规选择。合适的取代基可选自卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烯基、(C_3-C_8 环烷基) C_1-C_6 烷基、(C_3-C_8 环烷基) C_2-C_6 烯基、(C_3-C_8 环烷基) C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_7 杂环烷基、(C_3-C_7 杂环烷基) C_1-C_6 烷基、(C_3-C_7 杂环烷基) C_2-C_6 烯基、(C_3-C_7 杂环烷基) C_1-C_6 烷氧基、羟基、羧基、氧代、硫醇基、 C_1-C_6 烷基硫醇基、芳基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、芳烷基、杂芳烷基、芳烷氧基、杂芳烷氧基、硝基、氰基、氨基、 C_1-C_6 烷基氨基、二-(C_1-C_6 烷基)氨基、氨基羰基、(C_1-C_6 烷基)羰基、(C_1-C_6 烷氧基)羰基、(C_1-C_6 烷基)氨基羰基、二-(C_1-C_6 烷基)氨基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、(C_1-C_6 烷基)磺酰基和芳基磺酰基。上面作为合适的取代基所列出的基团的定义同下文,不同之处是合适的取代基可以不再被任选地取代。

[0018] 除非另有指出,否则本文中所用的术语“烷基”单独或联用指具有指定碳原子数的一价饱和脂族烃基。所述基团可以是直链或带支链的,在指出时任选被一到三个如上所定义的合适的取代基取代。烷基的示意性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、异丙基、异丁基、异戊基、戊基、仲丁基、叔丁基、叔戊基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十二烷基、正十四烷基、正十六烷基、正十八烷基、正二十烷基等。优选的烷基包括甲基、乙基、正丙基和异丙基。优选的任选合适的取代基包括卤素、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基和氨基。

[0019] 除非另有指出,否则本文中所用的术语“烯基”单独或联用指具有指定碳原子数和至少一个碳-碳双键的一价脂族烃基。所述基团可以是直链或带支链的,具有 E 型或 Z 型,在指出时任选被一到三个如上所定义的合适的取代基取代。烯基的示意性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、1,3-戊二烯基、2,4-戊二烯基、1,3-丁二烯基等。优选的烯基包括乙烯基、1-丙烯基和 2-丙烯基。优选的任选合适的取代基包括卤素、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基和氨基。

[0020] 除非另有指出,否则本文中所用的术语“炔基”单独或联用指具有指定碳原子数和至少一个碳-碳三键的一价脂族烃基。所述基团可以是直链或带支链的,在指出时任选被

一到三个如上所定义的合适的取代基取代。炔基的示意性实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-戊炔基、3-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基等。优选的炔基包括乙炔基、1-丙炔基和2-丙炔基。优选的任选合适的取代基包括卤素、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基和氨基。

[0021] 除非另有指出,否则本文中所用的术语“环烷基”单独或联用指具有三个或更多个碳形成碳环的一价脂环族饱和烃基,在指出时任选被一到三个如上所定义的合适的取代基取代。环烷基的示意性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基等。优选的任选合适的取代基包括卤素、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基和氨基。

[0022] 除非另有指出,否则本文中所用的术语“环烯基”单独或联用指具有三个或更多个碳形成碳环和至少一个碳-碳双键的一价脂环族烃基,在指出时任选被一到三个如上所定义的合适的取代基取代。环烯基的示意性实例包括但不限于环戊烯基、环己烯基等。优选的任选合适的取代基包括卤素、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氰基、硝基和氨基。

[0023] 除非另有指出,否则本文中所用的术语“亚烷基”、“亚烯基”、“亚环烷基”和“亚环烯基”分别指通过从如上所定义的烷基、烯基、环烷基或环烯基上除去一个氢原子所形成的二价烃基。

[0024] 本文中所用的术语“(C₃-C₁₀ 亚环烷基)(C₁-C₆ 亚烷基)”指通过键合如上所定义的C₃-C₁₀ 亚环烷基与C₁-C₆ 亚烷基所形成的二价烃基。

[0025] 除非另有指出,否则本文中所用的术语“芳基”单独或联用指具有六到十个碳原子形成碳环的一价芳族烃基,在指出时任选被一到三个如上所定义的合适的取代基取代。芳基的示意性实例包括但不限于苯基、萘基、四氢萘基、茚满基等。优选的芳基为任选被选自卤素、氰基、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、二氟甲基、三氟甲基、C₁-C₃ 烷氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基的相同或不同的合适的取代基单-或二取代的苯基和萘基。

[0026] 除非另有指出,否则本文中所用的术语“杂环烷基”单独或联用指其中环的一个或多个碳被选自N、S和O的杂原子替代的如上所定义的环境基。杂环烷基的示意性实例包括但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、哌嗪基、四氢吡喃基等。

[0027] 除非另有指出,否则本文中所用的术语“杂芳基”单独或联用指具有二到九个碳和一到四个选自N、S和O的杂原子形成五元到十元单环或稠合双环的一价芳族杂环基,在指出时任选被一到三个如上所定义的合适的取代基取代。杂芳基的示意性实例包括但不限于吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、苯并三嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、吲哚基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异噻唑基、吡唑基、吲唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基等。五-或六-元单环杂芳环包括:吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、异噻唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基等。具有一到四个杂原子的八-到十-元双环杂芳环包括:喹啉基、异喹啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、苯并三嗪基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、吲哚基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异噻唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基等。

基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吲唑基等。优选的任选合适的取代基包括选自卤素、氰基、 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_6 环烷基、二氟甲基、三氟甲基、 C_1-C_3 烷氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基的一个或两个相同或不同的取代基。

[0028] 除非另有指出,否则本文中所用的术语“烷氧基”和单独或联用指烷基 -O- 形式的脂族基团,其中烷基的定义同上。烷氧基的示意性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基、己氧基、异己氧基、庚氧基、辛氧基等。优选的烷氧基包括甲氧基和乙氧基。

[0029] 除非另有指出,否则本文中所用的术语“卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的上述烷基。卤代烷基的示意性实例包括但不限于氯甲基、二氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氯乙基等。

[0030] 除非另有指出,否则本文中所用的术语“卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的上述烷氧基。卤代烷氧基的示意性实例包括但不限于三氟甲氧基、二氟甲氧基等。

[0031] 除非另有指出,否则本文中所用的术语“芳烷基”指被上述芳基取代的上述具有一到六个碳的烷基。

[0032] 除非另有指出,否则本文中所用的术语“杂芳烷基”指被上述杂芳基取代的上述具有一到六个碳的烷基。

[0033] 除非另有指出,否则本文中所用的术语“芳烷氧基”指被上述芳基取代的上述具有一到六个碳的烷氧基。

[0034] 除非另有指出,否则本文中所用的术语“杂芳烷氧基”指被上述杂芳基取代的上述具有一到六个碳的烷氧基。

[0035] 除非另有指出,否则本文中所用的术语“氨甲酰基”指 $-C(O)NH(R)$ 形式的一价基团,其中 R 为氢、如上所定义的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_6 环烷基或芳基。

[0036] 除非另有指出,否则本文中所用的术语“二-(C_1-C_3 烷基)氨基”和“二-(C_1-C_6 烷基)氨基”单独或联用分别指被独立地选自 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_6 烷基的两个基团所取代的氨基。

[0037] 本文中所用的术语“治疗”指所述术语适用的疾病或病症,或这类疾病或病症的一种或多种症状的出现延迟,发展减慢或逆转,或被减轻或预防。

[0038] 本文中所用的术语“给药”指口服给药、栓剂给药、局部接触给药、静脉内给药、腹膜内给药、肌内给药、病灶部位内给药、鼻内给药或皮下给药、或为患者植入缓释装置如微型渗透泵。给药通过任何途径进行,包括肠胃外和透粘膜(如经口、经鼻、经阴道、经直肠或透皮)。肠胃外给药包括例如静脉内、肌内、小动脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内给药。其他递送方式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉输注、透皮贴剂等。

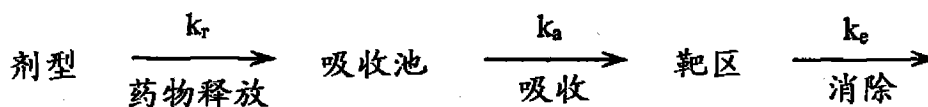
[0039] 本文中所用的术语“前药”指给药后经由某种化学或生理过程在体内释放生物活性化合物的前体化合物(例如在达到生理 pH 时或通过酶作用前药转化为生物活性化合物)。前药自身可以没有或具有所需的生物活性。

[0040] 本文中所用的术语“化合物”指通过任何途径,包括但不限于体外合成或原位或体内生成产生的分子。

[0041] 术语“控制释放”、“持续释放”、“延长释放”和“定时释放”意在可互换地指任何含

药物的制剂其中的药物不是立即释放,即采用“控制释放”制剂时,口服给药不会导致药物立即释放到吸收池中。这些术语与 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins(2003) 中定义的“非立即释放”可互换地使用。如其中所讨论的,立即释放和非立即释放动力学上可参照下式定义:

[0042]



[0043] “吸收池”代表所施用药物在特定吸收部位的溶液, k_r 、 k_a 和 k_e 分别是药物 (1) 从制剂中释放、(2) 吸收和 (3) 消除的一级速率常数。对于立即释放剂型, 药物释放速率常数 k_r 远大于吸收速率常数 k_a 。对于控制释放制剂, 情况相反, 即 $k_r \ll k_a$, 以致于药物从剂型中释放的速率为药物向靶区递送中的速率限制步骤。

[0044] 术语“持续释放”和“延长释放”常规上用来指药物制剂在延长时间例如 12 小时或更长时间内逐步释放药物, 而且虽然不是必须的但优选导致在延长时间基本恒定的血药水平。

[0045] 本文中所用的术语“延迟释放”指药物制剂完好地通过胃并在小肠中溶解。

[0046] 概述

[0047] 本发明提供对钠依赖性葡萄糖共转运体 SGLT、优选 SGLT2 具有抑制作用的化合物。根据本发明的一些化合物也对钠依赖性葡萄糖共转运体 SGLT1 具有抑制作用。由于其抑制 SGLT 的能力, 因此本发明的化合物适于治疗和 / 或预防任何受 SGLT 活性、特别是 SGLT2 活性抑制影响的病症和疾病。因此, 本发明的化合物适于预防和治疗特别是代谢紊乱的疾病和病症, 包括但不限于 1 型和 2 型糖尿病、高血糖症、糖尿病并发症 (如视网膜病、肾病 [如进行性肾病]、神经病、溃疡、微血管和大血管病变和糖尿病足病)、胰岛素抵抗、代谢综合征 (综合征 X)、高胰岛素血症、高血压、高尿酸血症、肥胖症、浮肿、异常脂肪血症、慢性心力衰竭、动脉粥样硬化和相关疾病。

[0048] 本发明还提供根据本发明化合物的药学上可接受的盐和前药。

[0049] 本发明还提供在药学上可接受的载体中包含有效量的根据本发明的化合物或化合物的混合物或其药学上可接受的盐或前药的药物组合物。

[0050] 本发明还提供合成中间体及制备本发明的化合物的方法。

[0051] 本发明还提供单独地或与其他治疗剂一起使用根据本发明的化合物治疗可以受 SGLT 抑制影响的疾病和病症的方法。

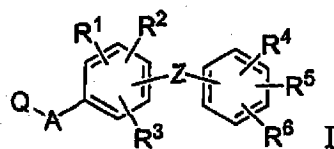
[0052] 本发明还提供使用根据本发明的化合物制备用于治疗可以受 SGLT 抑制影响的疾病和病症的药剂的方法。

[0053] 详细的实施方案

[0054] 化合物和制备方法

[0055] 在一个方面, 本发明提供式 I 的化合物:

[0056]

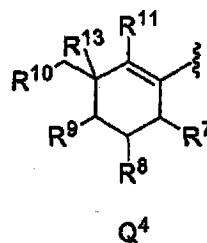
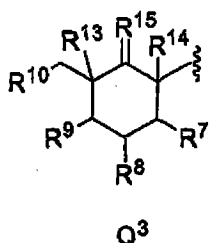
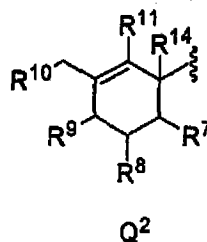
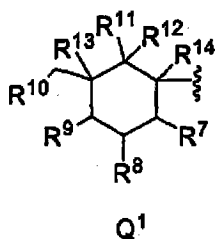


[0057] 其中

[0058] A 代表氧、NH、亚甲基或单键；

[0059] Q 选自下式 Q¹ 到 Q⁴ 中的一个：

[0060]



[0061] 其中波浪线表示与该分子其余部分的连接位置；

[0062] Z 代表氧、硫、SO、SO₂、1,1-亚环丙基、羰基或任选被一到两个独立地选自卤素、羟基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₆ 环烷基和 C₃-C₆ 环烷氧基的取代基所取代的亚甲基；

[0063] R¹、R² 和 R³ 各自独立地代表氢、卤素、羟基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₅-C₁₀ 环烯基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₁₀ 环烷氧基、氰基、氨基或硝基，其中烷基、烯基、炔基、环烷基和环烯基基团或部分任选可被部分或完全氟化并可被选自氯、羟基、C₁-C₃ 烷氧基和 C₁-C₃ 烷基的相同或不同取代基单 - 或二取代，在环烷基和环烯基基团或部分中，一个或两个亚甲基任选彼此独立地被 NR^a、O、S、CO、SO 或 SO₂ 所代替，并且一个或两个亚甲基任选可被 N 所代替，或

[0064] 在 R¹ 和 R² 与苯环的两个相邻 C 原子相连的情况下，R¹ 和 R² 可连接在一起，使得 R¹ 和 R² 一起形成 C₃-C₅ 亚烷基、C₃-C₅ 亚烯基或亚丁二烯基桥，其可被部分或完全氟化并可被选自氯、羟基、C₁-C₃ 烷氧基和 C₁-C₃ 烷基的相同或不同取代基单 - 或二取代，其中一个或两个亚甲基任选彼此独立地被 O、S、CO、SO、SO₂ 或 NR^a 所代替，其中一个或两个亚甲基任选可被 N 所代替。

[0065] R⁴ 独立地代表氢、卤素、氰基、硝基、氨基、羟基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₅-C₁₀ 环烯基、C₁-C₆ 烷氧基、C₃-C₁₀ 环烷氧基、(C₁-C₆ 烷氧基)C₁-C₆ 烷氧基、C₅-C₇ 环烯氧基、芳基、杂芳基、芳氧基、杂芳氧基、(C₂-C₄ 烯基)C₁-C₃ 烷氧基、(C₂-C₄ 炔基)C₁-C₃ 烷氧基、(芳基)C₁-C₃ 烷氧基、(杂芳基)C₁-C₃ 烷氧基、(C₃-C₁₀ 环烷基)C₁-C₃ 烷基、(C₃-C₁₀ 环烯基)C₁-C₃ 烷基、(C₅-C₁₀ 环烯基)C₁-C₃ 烷氧基、(C₁-C₄

烷氧基) C_1-C_3 烷基、(C_3-C_7 环烷氧基) C_1-C_3 烷基、(C_3-C_7 环烷氧基) C_2-C_4 烯基、(C_3-C_7 环烷氧基) C_2-C_4 炔基、(C_3-C_7 环烷氧基) C_1-C_3 烷氧基、(C_1-C_4 烷基氨基) C_1-C_3 烷基、二-(C_1-C_3 烷基氨基) C_1-C_3 烷基、三-(C_1-C_4 烷基)甲硅烷基- C_1-C_6 烷基、三-(C_1-C_4 烷基)甲硅烷基- C_2-C_6 烯基、三-(C_1-C_4 烷基)甲硅烷基- C_2-C_6 炔基、三-(C_1-C_4 烷基)甲硅烷基- C_1-C_6 烷氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_2-C_5 烯基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 烯氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 炔氧基、(C_5-C_8 环烯基) C_3-C_5 烯氧基、(C_5-C_8 环烯基) C_3-C_5 炔氧基、 C_3-C_6 亚环烷基甲基、(C_1-C_4 烷基)羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、氨基羰基、(C_1-C_4 烷基)氨基羰基、二-(C_1-C_3 烷基)氨基羰基、羟基羰基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基、 C_1-C_4 烷基氨基、二-(C_1-C_3 烷基)氨基、(C_1-C_4 烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基、 C_1-C_4 烷基磺酰氨基、芳基磺酰氨基、 C_1-C_4 烷基硫醇基、 C_1-C_4 烷基亚磺酰基、 C_1-C_4 烷基磺酰基、 C_3-C_{10} 环烷基硫醇基、 C_3-C_{10} 环烷基亚磺酰基、 C_3-C_{10} 环烷基磺酰基、 C_5-C_{10} 环烯基硫醇基、 C_5-C_{10} 环烯基亚磺酰基、 C_5-C_{10} 环烯基磺酰基、芳基硫醇基、芳基亚磺酰基或芳基磺酰基,其中烷基、烯基、炔基、环烷基和环烯基基团或部分任选可被部分或完全氟化并可被选自氯、羟基、 C_1-C_3 烷氧基和 C_1-C_3 烷基的相同或不同取代基单-或二取代,在环烷基和环烯基基团或部分中,一个或两个亚甲基任选彼此独立地被 NR^a 、O、S、CO、SO或 SO_2 所代替,一个或两个亚甲基任选可被N所代替;

[0066] R^5 和 R^6 各自独立地代表氢、卤素、氰基、硝基、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_3 烷氧基或 C_3-C_{10} 环烷氧基,其中烷基、烯基、炔基、环烷基和环烯基基团或部分任选可被部分或完全氟化并可被选自氯、羟基、 C_1-C_3 烷氧基和 C_1-C_3 烷基的相同或不同取代基单-或二取代,在环烷基和环烯基基团或部分中,一个或两个亚甲基任选彼此独立地被 NR^a 、O、S、CO、SO或 SO_2 所代替,一个或两个亚甲基任选可被N所代替,或

[0067] 如果 R^5 和 R^6 与苯环的两个相邻C原子相连,则 R^5 和 R^6 任选可连接在一起使得 R^5 和 R^6 一起形成 C_3-C_5 亚烷基、 C_3-C_5 亚烯基或亚丁二烯基桥,其可被部分或完全氟化并可被选自氯、羟基、 C_1-C_3 烷氧基和 C_1-C_3 烷基的相同或不同取代基单-或二取代,其中一个或两个亚甲基任选彼此独立地被O、S、CO、SO、 SO_2 或 NR^a 所代替,一个或两个亚甲基可被N所代替;

[0068] R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立地代表羟基、(C_1-C_{18} 烷基)羰氧基、(C_1-C_{18} 烷基)氧羰基、芳基羰氧基、芳基-(C_1-C_3 烷基)羰氧基、(C_3-C_{10} 环烷基)羰氧基、氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、(C_3-C_{10} 环烷基) C_1-C_3 烷基、(C_5-C_7 环烯基) C_1-C_3 烷基、(芳基) C_1-C_3 烷基、(杂芳基) C_1-C_3 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯氧基、 C_2-C_6 炔氧基、 C_3-C_7 环烷氧基、 C_5-C_7 环烯氧基、芳氧基、杂芳氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_1-C_3 烷氧基、(C_5-C_7 环烯基) C_1-C_3 烷氧基、(芳基) C_1-C_3 烷氧基、(杂芳基) C_1-C_3 烷氧基、氨基羰基、羟基羰基、(C_1-C_4 烷基)氨基羰基、二-(C_1-C_3 烷基)氨基羰基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基、(氨基羰基) C_1-C_3 烷基、(C_1-C_4 烷基)氨基羰基-(C_1-C_3)烷基、二-(C_1-C_3 烷基)氨基羰基-(C_1-C_3)烷基、(羟基羰基) C_1-C_3 烷基、(C_1-C_4 烷氧基)羰基-(C_1-C_3)烷基、(C_3-C_7 环烷氧基) C_1-C_3 烷基、(C_5-C_7 环烯氧基) C_1-C_3 烷基、(芳氧基) C_1-C_3 烷基、(杂芳氧基) C_1-C_3 烷基、 C_1-C_4 烷基磺酰氧基、芳基磺酰氧基、(芳基) C_1-C_3 烷基磺酰氧基、三甲基甲硅烷氧基、叔丁基二甲基甲硅烷氧基或氰基;其中烷基、烯基、炔基、环烷基和环烯基基团或部分任选可被部分或完全氟化并可被选自氯、羟基、 C_1-C_3 烷氧基和 C_1-C_3 烷基的相同或不同取代基单-或二取代,在环烷基和环烯基基团或部分中,一个或两个亚甲基任选彼此独立地被 NR^a 、O、S、CO、SO或 SO_2 所代替;

[0069] 任选地, R^{10} 和 R^{11} 可与其各自相连的碳原子结合形成五 - 到七 - 元稠合环烷烃或环烯烃环, 所述环任选被部分或完全氟化并可被选自氯、羟基、 C_1-C_3 烷氧基和 C_1-C_3 烷基的相同或不同取代基单 - 或二取代, 其中在环烷基和环烯基环中, 一个或两个亚甲基任选彼此独立地被 NR^a 、O、S、CO、SO 或 SO_2 所代替;

[0070] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地代表氢、羟基、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯氧基、 C_2-C_6 炔氧基或 C_3-C_6 环烷氧基, 其中烷基、烯基、炔基和环烷基基团或部分任选可被部分或完全氟化, 或

[0071] R^{11} 和 R^{12} 任选连接在一起使得 R^{11} 和 R^{12} 与其相连的碳原子一起形成 C_3-C_7 螺环烷烃环, 所述环任选可被部分或完全氟化并且可被选自氯、羟基、 C_1-C_3 烷氧基和 C_1-C_3 烷基的相同或不同取代基单 - 或二取代;

[0072] 其中当 Q 为 Q^1 且 R^{11} 和 R^{12} 均为氢时, 则 R^{10} 或 R^{14} 中的至少一个为卤素, 或 R^{13} 不为氢, 或 R^4 为 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷氧基、 C_5-C_7 环烯氧基、(C_3-C_{10} 环烷基) C_1-C_3 烷氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 烯氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 炔氧基、(C_5-C_{10} 环烯基) C_1-C_3 烷氧基、(C_5-C_8 环烯基) C_3-C_5 烯氧基或 (C_5-C_8 环烯基) C_3-C_5 炔氧基, 或

[0073] 当 Q 为 Q^2 且 R^{11} 为氢时, 则至少 R^{10} 为卤素, 或 R^4 为 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷氧基、 C_5-C_7 环烯氧基、(C_3-C_{10} 环烷基) C_1-C_3 烷氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 烯氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 炔氧基、(C_5-C_{10} 环烯基) C_1-C_3 烷氧基、(C_5-C_8 环烯基) C_3-C_5 烯氧基或 (C_5-C_8 环烯基) C_3-C_5 炔氧基, 或

[0074] 当 Q 为 Q^4 且 R^{11} 为氢时, 则至少 R^{10} 为卤素, 或 R^{13} 不为氢, 或 R^4 为 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷氧基、 C_5-C_7 环烯氧基、(C_3-C_{10} 环烷基) C_1-C_3 烷氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 烯氧基、(C_3-C_7 环烷基) C_3-C_5 炔氧基、(C_5-C_{10} 环烯基) C_1-C_3 烷氧基、(C_5-C_8 环烯基) C_3-C_5 烯氧基或 (C_5-C_8 环烯基) C_3-C_5 炔氧基;

[0075] R^{13} 和 R^{14} 各自独立地代表氢、羟基、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯氧基、 C_2-C_6 炔氧基或 C_3-C_6 环烷氧基, 其中烷基、烯基、炔基和环烷基基团或部分任选可被部分或完全氟化;

[0076] R^{15} 独立地代表氧或 CR^bR^c ;

[0077] R^a 独立地代表氢、 C_1-C_4 烷基或 (C_1-C_4 烷基) 羰基, 其中烷基基团或部分任选可被部分或完全氟化; 和

[0078] R^b 和 R^c 各自独立地代表氢、卤素或 C_1-C_4 烷基, 其中烷基基团任选可被部分或完全氟化。

[0079] 除非另有指出, 否则上文及下文所用的其中苯基上取代基的键示为终止于苯环中心附近的表达方式表示该取代基可连接到苯基具有氢原子的任何自由位置。

[0080] 本发明涵盖混合物或纯或基本纯形式的式 I 化合物的所有互变异构体和立体异构体。本发明的化合物可在碳原子处具有不对称中心, 因此式 I 化合物可以以非对映体或对映体形式或其混合物存在。所有构型异构体 (如顺反异构体) 和所有光学异构体 (如对映体和非对映体)、这类异构体的外消旋混合物、非对映体混合物及其他混合物以及溶剂化物、水合物、类质同晶型体、多晶型和互变异构体均在本发明的范围内。根据本发明的化合物可利用非对映体、对映体或外消旋混合物作为原料制备。此外, 非对映体和对映体产物可通过色谱、分级结晶或本领域技术人员熟知的其他方法分离。

[0081] 本发明还提供式 I 化合物的前药。本发明化合物的前药包括但不限于羧酸酯、碳酸酯、半酯、磷酸酯、硝基酯、硫酸酯、亚砷、酰胺、氨基甲酸酯、偶氮化合物、磷酰胺、糖苷、醚、缩醛和缩酮。前药酯和碳酸酯可例如通过采用本领域技术人员熟知的方法使式 I 化合物的一个或多个羟基与烷基、烷氧基或芳基取代的酰化试剂反应以生成甲基碳酸酯、乙酸酯、苯甲酸酯、特戊酸酯等而形成。本发明化合物的前药酯的示意性实例包括但不限于具有羧基部分的式 I 化合物,其中游离氢被 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_7 烷酰氧基甲基、 $1-((C_1-C_5)$ 烷酰氧基)乙基、 $1-甲基-1-((C_1-C_5)$ 烷酰氧基)-乙基、 C_1-C_5 烷氧基羰氧基甲基、 $1-((C_1-C_5)$ 烷氧基羰氧基)乙基、 $1-甲基-1-((C_1-C_5)$ 烷氧基羰氧基)乙基、 $N-((C_1-C_5)$ 烷氧基羰基)氨基甲基、 $1-(N-((C_1-C_5)$ 烷氧基羰基)氨基)乙基、3-酞基、4-巴豆酰内酯基、 γ -丁内酯-4-基、二-N,N- (C_1-C_2) 烷基氨基 (C_2-C_3) 烷基(如 β -二甲基氨基乙基)、氨甲酰基- (C_1-C_2) 烷基、N,N-二- (C_1-C_2) 烷基氨甲酰基- (C_1-C_2) 烷基和哌啶基-、吡咯烷基-或吗啉代 (C_2-C_3) 烷基所代替。寡肽修饰物及生物可降解聚合物衍生物(如 Int. J. Pharm. 115, 61-67, 1995 中所述)在本发明的范围内。选择和制备合适前药的方法在例如如下文献中给出:T. Higuchi and V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14, ACS Symposium Series, 1975; H. Bundgaard, "Design of Prodrugs," Elsevier, 1985; 和 "Bioreversible Carriers in Drug Design," ed. Edward Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987。

[0082] 本发明还提供式 I 化合物的药学上可接受的盐及其前药。可用作试剂制备本发明碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸为形成无毒酸加成盐,即含药学上可接受的阴离子的盐(如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、糖二酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对-甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐($1,1'$ -亚甲基-双-2-羟基-3-萘甲酸盐))的那些。可用作试剂制备本发明酸性化合物的药学上可接受的碱盐的碱为与这类化合物形成无毒碱盐的那些,包括但不限于由药理学上可接受的阳离子如碱金属阳离子(如钾、锂和钠)和碱土金属阳离子(如钙和镁)得到的那些、铵或水溶性胺加成盐如 N-甲基葡糖胺(葡甲胺),以及低级链烷醇铵和药学上可接受的有机胺(如甲胺、乙胺、丙胺、二甲胺、三乙醇胺、二乙胺、叔丁胺、叔辛胺、三甲胺、三乙胺、乙二胺、羟基乙胺、吗啉、哌嗪、脱氢枞胺、赖氨酸和胍)的其他碱盐的那些。

[0083] 本发明还包括同位素标记的式 I 化合物,其中一个或多个原子被具有特定原子质量或质量数的一个或多个原子所代替。可引入本发明化合物中的同位素的实例包括但不限于氢、碳、氮、氧、氟、硫和氯的同位素(如 2H 、 3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 和 ^{36}Cl)。同位素标记的式 I 化合物及其前药以及同位素标记的式 I 化合物的药学上可接受的盐及其前药在本发明的范围内。本发明的同位素标记化合物可用于化合物及它们的前药和代谢物的组织分布的测定中;对于这类测定优选的同位素包括 3H 和 ^{14}C 。此外,在某些情况下,用较重的同位素如氘(2H)取代可提供增加的代谢稳定性,这带来治疗方面的优点如体内半衰期增长或剂量需要减少。本发明的同位素标记化合物及其前药通常可通过用同位素标记的试剂代替没有用同位素标记的试剂按本文中描述的方法来制备。

[0084] 在优选的实施方案中,A 代表氧或单键。在特别优选的实施方案中,A 代表单键。

[0085] 在优选的实施方案中, Z 代表氧、硫或任选被独立地选自卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_6 环烷基和 C_3 - C_6 环烷氧基的一到两个取代基所取代的亚甲基。在特别优选的实施方案中, Z 代表亚甲基。

[0086] 在优选的实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地代表氢、卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或氰基。在特别优选的实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地代表氢、卤素或 C_1 - C_6 烷基。在更特别优选的实施方案中, R^1 代表氢、卤素或 C_1 - C_6 烷基, R^2 和 R^3 均代表氢。

[0087] 在优选的实施方案中, R^4 代表 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷氧基、(C_3 - C_{10} 环烷基) C_1 - C_3 烷氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 烯氧基或 (C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 炔氧基。

[0088] 在优选的实施方案中, R^5 和 R^6 各自独立地代表氢、卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或氰基。在特别优选的实施方案中, R^5 和 R^6 各自独立地代表氢、卤素或 C_1 - C_6 烷基。在更特别优选的实施方案中, R^5 和 R^6 均代表氢。

[0089] 在优选的实施方案中, R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立地代表羟基、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、(C_3 - C_7) 环烷氧基、芳氧基或 (C_3 - C_7) 环烷基-(C_1 - C_3) 烷氧基, 其中烷基和环烷基基团或部分可被部分或完全氟化。在特别优选的实施方案中, R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自代表羟基。

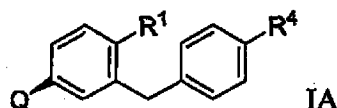
[0090] 在优选的实施方案中, R^{11} 代表氢或羟基。

[0091] 在优选的实施方案中, R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 代表氢。

[0092] 在优选的实施方案中, R^{15} 代表氧或 CR^bR^c , 其中 R^b 和 R^c 各自独立地代表氢或卤素。

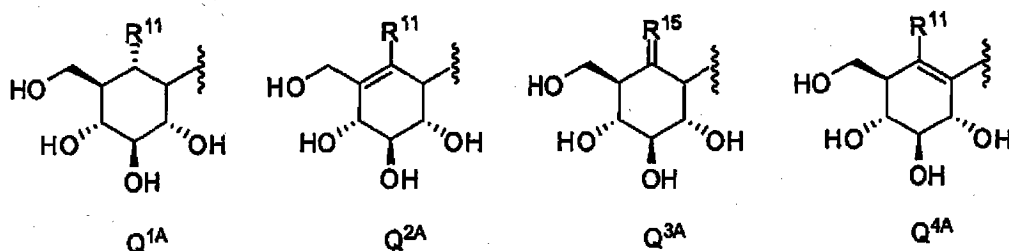
[0093] 如上所述, 式 IA 代表其他优选的实施方案:

[0094]



[0095] 其中 R^1 代表氢、卤素或 C_1 - C_6 烷基; R^4 代表 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷氧基、(C_3 - C_{10} 环烷基) C_1 - C_3 烷氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 烯氧基或 (C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 炔氧基; Q 选自下式 Q^{1A} 到 Q^{4A} :

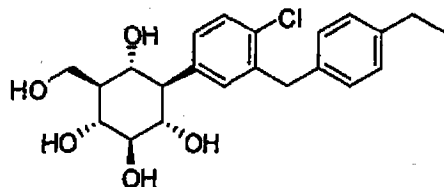
[0096]



[0097] 其中 R^{11} 代表氢或羟基; R^{15} 代表氧或 CR^bR^c , 其中 R^b 和 R^c 各自独立地代表氢或卤素; 其中当 R^{11} 为氢时, R^4 为 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷氧基、(C_3 - C_{10} 环烷基) C_1 - C_3 烷氧基、(C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 烯氧基或 (C_3 - C_7 环烷基) C_3 - C_5 炔氧基。在一些实施方案中, Q 选自式 Q^{1A} 到 Q^{3A} 。

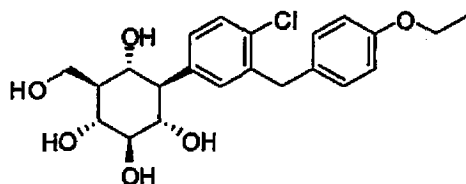
[0098] 在特别优选的实施方案中, 本发明的化合物选自:

[0099]



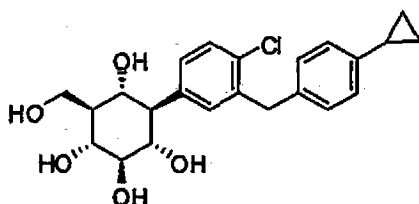
[0100] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇

[0101]



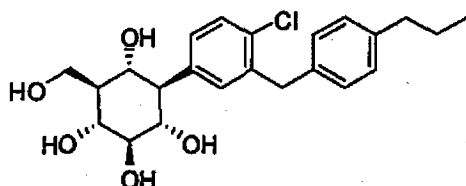
[0102] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇

[0103]



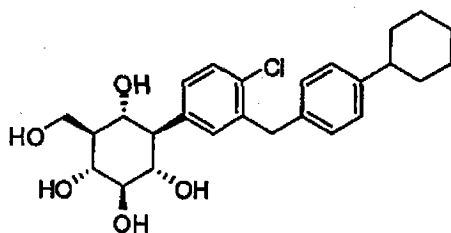
[0104] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-环丙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇

[0105]



[0106] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-丙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇

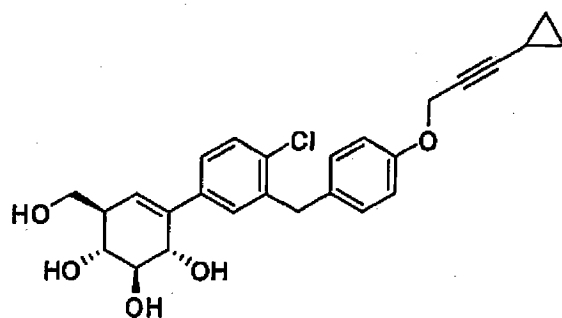
[0107]



[0108] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-环己基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己

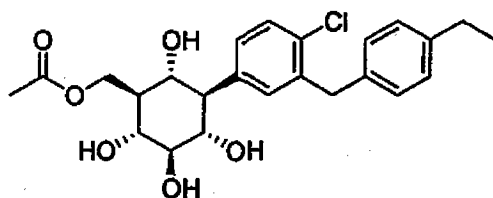
烷-1,2,3,5-四醇

[0109]



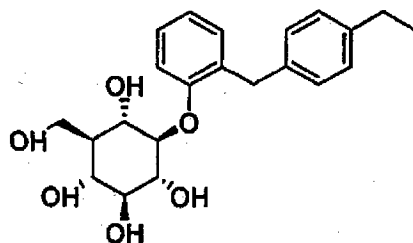
[0110] (1R,2S,3S,6R)-4-(4-氯-3-(4-(3-环丙基丙-2-炔氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己-4-烯-1,2,3-三醇

[0111]



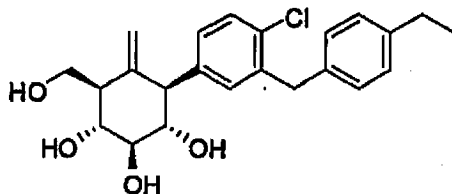
[0112] (1S,2R,3R,4S,5R,6R)-3-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-2,4,5,6-四羟基环己基)乙酸甲酯

[0113]



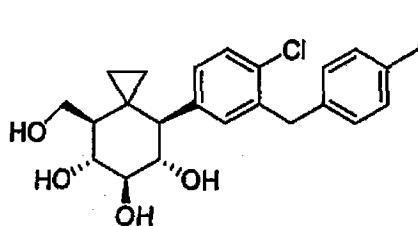
[0114] (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-4-(2-(4-乙基苄基)苯氧基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇

[0115]



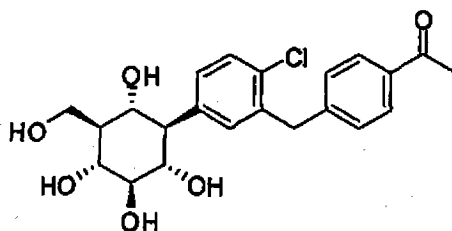
[0116] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)-5-亚甲基环己烷-1,2,3-三醇

[0117]



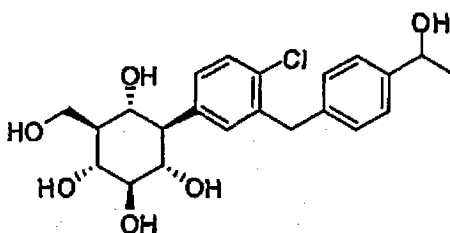
[0118] (4S,5S,6R,7R,8R)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-8-(羟甲基)螺[2.5]辛烷-5,6,7-三醇

[0119]



[0120] 1-(4-(2-氯-5-((1R,2S,3R,4R,5S,6R)-2,3,4,6-四羟基-5-(羟甲基)环己基)苄基)苯基)乙酮和

[0121]



[0122] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-(1-羟乙基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇

[0123] 在另一方面,本发明涉及式 I 化合物及其药学上可接受的盐、前药和/或同位素标记化合物,其中烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基和杂芳基基团或部分任选被一到三个如上所定义的合适的取代基取代。

[0124] 在其他方面,本发明提供中间体和可用于制备下面的中间体以及式 I 化合物及其药学上可接受的盐和前药的方法。

[0125] 这类方法概括为如下图 1 和 2 的方案中示出的通用制备方法,更详细的具体实施例在以下描述实际实施例的实验部分中给出(图 3-8)。按照下面讨论的通用制备方法或采用变化方案或替代方法,通过采用本领域技术人员熟知的化学反应和过程可容易地制得本发明的化合物。除非另有指出,否则下面描述的通用方法中表示基团的变量(如 R 基团)具有上文所定义的含义。

[0126] 本领域技术人员将认识到,一般通过采用下述通用方法的轻微方案可制备具有各所述官能团的本发明化合物。在各方法的范围内,使用适合反应条件的官能团。必要时,可能干扰某些反应的官能团以被保护的形式给出,这类保护基的移除在适当的阶段通过本领域技术人员熟知的方法完成。

[0127] 在某些情况下,本发明的化合物可由本发明的其他化合物通过所存在的官能团

的精制、转化、交换等制备。这类精制包括但不限于水解、还原、氧化、烷基化、酰化、酯化、酰胺化和脱水。这类转化在某些情况下可以按 T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition; Wiley; New York, (2007) 和 P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd Edition; Georg Thieme Verlag; Stuttgart, (2005) 中公开的方法需要使用保护基, 所述两篇文献均通过引用结合到本文中。这类方法在合成所需的化合物之后或在合成路线中的另一位置处起用, 这对于本领域技术人员来说是很明显的。

[0128] 在其他方面, 本发明提供可用于按下面讨论的一般制备方法及本领域技术人员熟知的其他方法制备式 I 化合物及其药学上可接受的盐和前药的合成中间体。

[0129] 整篇公开内容中使用的如下缩略语和简称具有如下含义: Ac_2O , 乙酸酐; AcOEt , 乙酸乙酯; AcOH , 乙酸; AlBr_3 , 溴化铝; AlCl_3 , 氯化铝; BBr_3 , 三溴化硼; $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 三氟化硼合乙醚; $n\text{-BuLi}$, 正丁基锂; $s\text{-BuLi}$, 仲丁基锂; $t\text{-BuLi}$, 叔丁基锂; $t\text{-BuOK}$, 叔丁醇钾; CaCl_2 , 氯化钙; *calc.*, 计算值; CD_3OD , 甲醇- d_4 ; CDCl_3 , 氯仿- d ; $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, 三氟甲烷磺酸; CH_2Cl_2 , 二氯甲烷; CH_2I_2 , 二碘甲烷; CH_3CN , 乙腈; $(\text{COCl})_2$, 草酰氯; DAST, (二乙基氨基)三氟化硫; DCM, 二氯甲烷; DIAD, 偶氮二甲酸二异丙酯; DMAP, 4-二甲氨基吡啶; DMEM, Dulbecco 改性的 Eagle 培养基; DMF, N,N-二甲基甲酰胺; DMP, 戴斯-马丁氧化剂; DMSO, 二甲亚砜; EA, 乙酸乙酯; *eq*, 当量; ESI, 电喷雾电离; Et, 乙基; Et_3SiH , 三乙基甲硅烷; EtOAc , 乙酸乙酯; EtOH , 乙醇; FBS, 胎牛血清; *h*, 小时; H_2 , 氢气; H_2SO_4 , 硫酸; Hepes, 4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸; ^1HMR , 质子核磁共振; HPLC, 高效液相色谱; K_2CO_3 , 碳酸钾; K_2CrO_7 , 重铬酸钾; KOH , 氢氧化钾; LC-ESI-MS, 液相色谱-电喷雾电离-质谱; LC-MS, 液相色谱-质谱; Me, 甲基; MeOH , 甲醇; MeSO_3H , 甲磺酸; Mg, 镁; MgCl_2 , 氯化镁; *min*, 分钟; MS, 质谱; MsOH , 甲磺酸; NaH , 氢化钠; NaHCO_3 , 碳酸氢钠; NaOAc , 醋酸钠; NaOH , 氢氧化钠; Na_2SO_4 , 硫酸钠; NH_4Cl , 氯化铵; Pd/C , 钯碳; PE, 石油醚; Ph, 苯基; POCl_3 , 三氯氧化磷; PPh_3 , 三苯基膦; R_f , 保持系数; *rt*, 室温; SOCl_2 , 亚硫酰二氯; TBAI, 四丁基碘化铵; TFA, 三氟乙酸; THF, 四氢呋喃; TLC, 薄层色谱; TMS, 三甲基甲硅烷基; Tris, 三羟甲基氨基甲烷 (或 2-氨基-2-(羟甲基)丙烷-1,3-二醇)。

[0130] 方案 I 的一般合成方法

[0131] 本发明的式 I 化合物可按如方案 I (图 1) 所示的反应顺序方便地制备。

[0132] 如方案 I 所示, 通过酰化剂如草酰氯、 SOCl_2 或 POCl_3 等将酸 A1 (商购或按标准文献方法制得) 转化为酰氯 A2。使酰氯 A2 与取代的苯 A3 在路易斯酸如 AlCl_3 或 AlBr_3 的存在下反应得到酮 A4。在路易斯酸如 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 或 TFA 的存在下用还原剂如 Et_3SiH 将中间体 A4 的酮基团选择性地还原为亚甲基。在合适的温度下于溶剂如 THF 中用活化剂如 $n\text{-BuLi}$ 、 $s\text{-BuLi}$ 或 $t\text{-BuLi}$ 或 Mg 处理 A5, 然后加入到中间体 A6 中, 得到中间体 A7。在路易斯酸如 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 或 TFA 的存在下用还原剂如 Et_3SiH 处理 A7, 获得中间体 A8。然后将 A8 氧化形成中间体 A9, 对其去保护得到本发明的化合物 A10。或者, 也可通过氧化中间体 A9 制备 A11。

[0133] 方案 II 的一般合成方法

[0134] 本发明的式 I 化合物也可按如方案 II (图 2) 所示的反应顺序常规地制备。

[0135] 如方案 II 所示, 通过酰化剂如草酰氯、 SOCl_2 或 POCl_3 等将酸 A12 (商购或按标准文献方法制得) 转化为酰氯 A13。使酰氯 A13 与取代的苯 A3 在路易斯酸如 AlCl_3 或 AlBr_3 的存在下反应得到酮 A14。在路易斯酸如 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 或 TFA 的存在下用还原剂如 Et_3SiH 将

中间体 A14 的酮基团选择性地还原为亚甲基,然后去保护得到中间体 A15。使 A15 与 A16 偶联,得到中间体 A17。氧化 A17 得到中间体 A18,然后对其去保护得到本发明的化合物 A19。

[0136] 药物组合物及使用方法

[0137] 本发明还提供在药学上可接受的载体中包含有效量的式 I 化合物或式 I 化合物的混合物或其药学上可接受的盐或前药的药物组合物。

[0138] 本发明的化合物可被引入到多种用于治疗性施用的制剂中。更特别地,本发明的化合物可一起或单独地通过与合适的药学上可接受的载体或稀释剂一起配制成药物组合物并可配制成固体、半固体、液体或气体形式的制剂如片剂、胶囊、丸剂、粉剂、颗粒、糖锭、凝胶、浆料、软膏、溶液、栓剂、注射剂、吸入剂和气雾剂。由此,本发明化合物的施用可以以多种方式实现,包括口服、经鼻、肠胃外、静脉内、皮内(如皮下、肌内)、透皮等施用。此外,所述化合物可以局部而非全身方式施用,例如以积存(depot)或持续释放制剂施用。

[0139] 用于本发明的合适制剂见 Remington :The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins(2003),其通过引用结合到本文中。本文中所述的药物组合物可以以本领域技术人员熟知的方式制备,即通过常规的混合、溶解、制粒、包糖衣、研磨、乳化、包封、截留(entrapping)或冻干工艺制备。下面的方法和赋形剂仅是示意性的而绝非限制性的。

[0140] 在一个优选的实施方案中,本发明的化合物制备为以持续释放、控制释放、延长释放、定时释放或延迟释放制剂递送例如在固体疏水聚合物的半透性基体中包含治疗剂的制剂。各种类型的持续释放材料已确定并为本领域技术人员所熟知。目前的延长释放制剂包括包膜片剂、多微粒或丸粒体系、采用亲水或亲脂材料的基体技术和含成孔赋形剂的蜡基片剂(参见例如 Huang, et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 29 :79(2003) ;Pearnchob, et al. Drug Dev. Ind. Pharm. 29 :925(2003) ;Maggi, et al. Eur. J. Pharm. Biopharm. 55 :99(2003) ; Khanvilkar, et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 228 :601(2002) ; 和 Schmidt, et al., Int. J. Pharm. 216 :9(2001))。根据设计,持续释放递送体系可在数小时或数天的时间内释放化合物,例如在 4、6、8、10、12、16、20、24 小时或更长时间内。通常,持续释放制剂可使用天然或合成的聚合物来制备,所述聚合物例如为乙烯基吡咯烷酮类聚合物如聚乙烯基吡咯烷酮(PVP) ;羧乙烯基亲水聚合物 ;疏水和 / 或亲水水胶体如甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素 ;和聚羧乙烯。

[0141] 持续或延长释放制剂也可利用天然成分如矿物质来制备,所述矿物质包括二氧化钛、二氧化硅、氧化锌和粘土(参见美国专利 6,638,521,通过引用结合到本文中)。可用于递送本发明化合物的示例性延长释放制剂包括美国专利 6,635,680、6,624,200、6,613,361、6,613,358、6,596,308、6,589,563、6,562,375、6,548,084、6,541,020、6,537,579、6,528,080 和 6,524,621 中描述的那些,这些专利各自通过引用结合到本文中。特别受关注的控制释放制剂包括美国专利 6,607,751、6,599,529、6,569,463、6,565,883、6,482,440、6,403,597、6,319,919、6,150,354、6,080,736、5,672,356、5,472,704、5,445,829、5,312,817 和 5,296,483 中描述的那些,这些专利各自通过引用结合到本文中。本领域技术人员将容易地想到其他适用的持续释放制剂。

[0142] 对于口服给药,可通过结合本发明的化合物与本领域熟知的药学上可接受的载体容易地配制。这类载体使得所述化合物能够配制成片剂、丸剂、糖锭、胶囊、乳剂、亲脂和亲

水混悬剂、液体、凝胶、糖浆、浆料、混悬剂等,以便待治疗的患者口服摄入。口服用的药物制剂可通过混合所述化合物与固体赋形剂,任选地研磨所得混合物并在根据需要加入合适的辅料后加工颗粒混合物以得到片剂或糖锭芯而获得。特别地,合适的赋形剂为填充剂如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制剂如玉米淀粉、小麦淀粉、稻米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍树胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)。如果需要,可添加崩解剂如交联的聚乙烯基吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐如藻酸钠。

[0143] 可口服用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合(push-fit)胶囊以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的密封软胶囊。推入配合胶囊可包含与填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁和任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可溶解或悬浮在合适的液体如脂肪油、液体链烷烃或液体聚乙二醇中。此外,可添加稳定剂。所有用于口服给药的制剂均应具有适于这样给药的剂量。

[0144] 糖锭芯具有适合的包衣。为此,可使用糖的浓溶液,其可任选包含阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯基吡咯烷酮、卡波凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可向片剂或糖锭剂包衣中添加染料或颜料以识别或表征不同的活性化合物剂量组合。

[0145] 该化合物可配制为通过注射如通过推注或连续输注来肠胃外给药。对于注射,可通过将化合物溶解、混悬或乳化在水性溶剂或非水性溶剂如植物油或其他类似的油、合成脂族酸甘油酯、高级脂族酸或丙二醇的酯中而将化合物配制成制剂,并且如果需要,可添加常规添加剂如增溶剂、等渗剂、悬浮剂、乳化剂、稳定剂和防腐剂。优选地,可以在水溶液中,优选在生理学相容的缓冲液如 Hanks 溶液、Ringer 溶液或生理学盐水缓冲液中配制本发明的化合物。注射用制剂可以单位剂量形式提供,例如在安瓿中或在多剂量容器中,并添加防腐剂。组合物可采取例如在油性或水性载体中的混悬体、溶液或乳剂的形式,并可包含配方剂如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。

[0146] 用于肠胃外给药的药物制剂包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。此外,活性化合物的混悬体可制备为合适的油性注射混悬体。合适的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油(如芝麻油)或合成脂肪酸酯(如油酸乙酯或甘油三酯)或脂质体。水性注射混悬体可包含提高混悬体粘度的物质如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或右旋糖苷。任选地,混悬体还可包含合适的稳定剂或提高化合物溶解度的试剂以制备高浓溶液。作为替代方案,活性成分可呈粉末形式以便在使用前用合适的载体如无菌无热原水配制。

[0147] 也可通过透粘膜或透皮方式全身给药。对于透粘膜或透皮给药,制剂中使用适合待渗透的屏障的渗透剂。对于局部给药,试剂被配制成软膏、乳膏、药膏、粉末和凝胶。在一个实施方案中,透皮递送剂可为 DMSO。透皮递送体系可包括例如贴剂。对于透粘膜给药,制剂中使用适合待渗透的屏障的渗透剂。这样的渗透剂通常是本领域熟知的。可用于本发明中的示例性透皮递送制剂包括美国专利 6,589,549、6,544,548、6,517,864、6,512,010、6,465,006、6,379,696、6,312,717 和 6,310,177 中描述的那些,这些专利各自通过引用结合到本文中。

[0148] 对于口腔给药,组合物可采取常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0149] 除前面描述的制剂之外,本发明的化合物还可配制为积存制剂。这样的长效制剂

可通过植入（例如皮下或肌内）或通过肌内注射施用。因此，例如所述化合物可与合适的聚合物或疏水材料（例如以可接受油中的乳剂）或离子交换树脂一起配制或配制为微溶的衍生物例如微溶的盐。

[0150] 药物组合物还可包含合适的固体或凝胶相载体或赋形剂。这类载体或赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物如聚乙二醇。

[0151] 适用于本发明的药物组合物包括其中包含治疗有效量的活性成分的组合物。本发明还涵盖包含式 I 化合物与有效量的作为联用药的其他治疗剂的药物组合物，其中所述其他治疗剂特别是用于治疗可能受 SGLT 抑制影响的疾病和病症的那些，例如抗糖尿病剂、降脂 / 调脂剂、用于治疗糖尿病并发症的试剂、减肥剂、抗高血压剂、抗高尿酸血症剂及用于治疗慢性心力衰竭、动脉粥样硬化或相关病症的试剂。所述化合物和 / 或联用药的有效量当然应取决于被治疗的对象、痛苦程度及给药方式。有效量的确定完全在本领域技术人员能力范围内，尤其是按照本文提供的详细公开内容。通常，化合物的有效量通过首先低剂量或少量施用、然后逐渐增加所施用的剂量直至从被治疗的对象身上观察到所希望的治疗效果并且毒副作用极小或无毒副作用来确定。为本发明的给药确定合适剂量及给药时间表的适用方法在例如 Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed., Brunton, Lazo and Parker, Eds., McGraw-Hill(2006) 和 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins(2003) 中描述，其二者均通过引用结合到本文中。

[0152] 本发明还提供使用式 I 化合物预防和治疗疾病的方法。在一个实施方案中，本发明提供治疗 1 型和 2 型糖尿病、高血糖症、糖尿病并发症（如视网膜病、肾病、神经病、溃疡、微血管和大血管病变、痛风及糖尿病足病）、胰岛素抵抗、代谢综合征（综合征 X）、高胰岛素血症、高血压、高尿酸血症、肥胖症、浮肿、异常脂肪血症、慢性心力衰竭、动脉粥样硬化和相关疾病的方法，所述方法包括对需要其的对象施用有效量的式 I 化合物或式 I 化合物的混合物或其药学上可接受的盐或前药。在另一实施方案中，本发明提供使用式 I 化合物或式 I 化合物的混合物或其药学上可接受的盐或前药制备用于治疗 1 型和 2 型糖尿病、高脂血症、糖尿病并发症、胰岛素抵抗、代谢综合征、高胰岛素血症、高血压、高尿酸血症、肥胖症、浮肿、异常脂肪血症、慢性心力衰竭、动脉粥样硬化和相关疾病的药剂的方法。

[0153] 本发明还涵盖式 I 化合物或其药学上可接受的盐或前药与其他治疗剂的联用，其中所述其他治疗剂特别是用于治疗上面提到的疾病和病症的那些，例如抗糖尿病剂、降脂 / 调脂剂、用于治疗糖尿病并发症的药剂、减肥剂、抗高血压剂、抗高尿酸血症剂及用于治疗慢性心力衰竭、动脉粥样硬化或相关病症的药剂。本领域技术人员会认识到，下面讨论的其他治疗剂可具有多种治疗用途，而且将药剂罗列在一个特定类别中不应被理解为以任何方式限制其在与本发明化合物的联合疗法中的有用性。

[0154] 适于与本发明的化合物联用的抗糖尿病剂的实例包括胰岛素和胰岛素模拟物、磺酰脲（如醋磺己脲、氨磺丁脲、氯磺丙脲、格列本脲、格列波脲、格列齐特、谷胱甘肽、格列甲嗪、格列喹酮、格列派特、格列本脲、格列吡脲、妥拉磺脲、甲磺环己脲、甲苯磺丁脲等）、胰岛素分泌促进剂（如 JTT-608、格列丁唑等）、双胍（如二甲双胍、丁双胍、苯乙双胍等）、磺酰脲 / 双胍组合（如格列本脲 / 二甲双胍等）、氯茴苯酸（如瑞格列奈、那格列奈、米格列奈等）、噻唑烷二酮（如罗格列酮、吡格列酮、伊沙列酮、萘格列酮、利格列酮、巴格列酮、

达格列酮、CLX-0921 等)、噻唑烷二酮/双胍组合(如吡格列酮/二甲双胍等)、噻二唑烷二酮(如 YM440 等)、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)- γ 激动剂(如法格列酮、metaglidasen、MBX-2044、GI262570、GW1929、GW7845 等)、PPAR- α / γ 双重激动剂(如莫格列扎(muraglitazar)、那格列扎(naveglitazar)、替格列扎(tesaglitazar)、培利格列扎(peliglitazar)、JTT-501、GW-409544、GW-501516 等)、PPAR- α / γ / δ 泛激动剂(如 PLX204、GlaxoSmithKline 625019、GlaxoSmithKline 677954 等)、类维生素 A X 受体激动剂(如 ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、蓓萨罗丁等)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂(如阿卡波糖、米格列醇等)、胰岛素受体酪氨酸激酶兴奋剂(如 TER-17411、L-783281、KRX-613 等)、三肽基肽酶 II 抑制剂(如 UCL-1397 等)、二肽基肽酶 IV 抑制剂(如西他列汀、维达列汀、地那列汀、沙格列汀、NVP-DPP728、P93/01、P32/98、FE 99901、TS-021、TSL-225、GRC8200、美国专利 6,869,947、6,727,261、6,710,040、6,432,969、6,172,081、6,011,155 中描述的化合物等)、蛋白酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂(如 KR61639、IDD-3、PTP-3848、PTP-112、OC-86839、PNU-177496、Vats, R. K., et al., Current Science, Vol. 88, No. 2, 2005 年 1 月 25 日,第 241-249 页中描述的化合物等)、糖原磷酸化酶抑制剂(如 NN-4201、CP-368296 等)、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、果糖 1,6-二磷酸酶抑制剂(如 CS-917、MB05032 等)、丙酮酸脱氢酶抑制剂(如 AZD-7545 等)、咪唑啉衍生物(如 BL11282 等)、肝糖异生抑制剂(如 FR-225659 等)、D-手性肌醇、糖原合成酶激酶-3 抑制剂(如 Vats, R. K., et al., Current Science, Vol. 88, No. 2, 2005 年 1 月 25 日,第 241-249 页中描述的化合物等)、肠降血糖模拟物(如艾塞那肽(exenatide)等)、胰高血糖素受体拮抗剂(如 BAY-27-9955、NN-2501、NNC-92-1687 等)、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、GLP-1 类似物(如利拉鲁肽、CJC-1131、AVE-0100 等)、GLP-1 受体激动剂(如 AZM-134、LY-315902、GlaxoSmithKline 716155 等)、amylin、amylin 类似物和激动剂(如普兰林肽等)、脂肪酸结合蛋白(aP2)抑制剂(如美国专利 6,984,645、6,919,323、6,670,380、6,649,622、6,548,529 中描述的化合物等)、 β -3 肾上腺素能受体激动剂(如索拉勃隆(solabegron)、CL-316243、L-771047、FR-149175 等)和其他胰岛素增敏剂(如 reglixane、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516 等)。

[0155] 适于与本发明的化合物联用以治疗糖尿病并发症的试剂的实例包括醛糖还原酶抑制剂(如依帕司他、咪瑞司他、托瑞司他、米那司他、泊那司他、唑泊司他、非达司他、维 C 加莫酯、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、利沙司他、折那司他、甲索比尼尔、AL-1567、M-16209、TAT、AD-5467、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、lindolrestat、索比尼尔等)、晚期糖基化终产物(AGE)形成抑制剂(如吡哆胺、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、匹马吉定等)、AGE 裂解剂(如 ALT-711 等)、舒洛地特、5-羟基-1-甲基海因、胰岛素样生长因子-I、血小板衍生生长因子、血小板衍生生长因子类似物、表皮生长因子、神经生长因子、尿核苷、蛋白激酶 C 抑制剂(如鲁伯斯格(ruboxistaurin)、米哌妥林(midostaurin)等)、钠通道拮抗剂(如美西律、奥卡西平等)、核因子-kappaB(NF-kappaB)抑制剂(如 dextrilipotam 等)、脂质过氧化物酶抑制剂(如甲磺酸替拉扎特等)、N-乙酰化- α -连接-酸二肽酶抑制剂(如 GPI-5232、GPI-5693 等)和肉碱衍生物(如肉碱、乙酰

左旋肉碱、左旋肉碱、ST-261 等)。

[0156] 适于与本发明的化合物联用的抗高尿酸血症剂的实例包括尿酸合成抑制剂(如别嘌呤醇、奥昔嘌呤等)、促尿酸尿剂(如丙磺舒、磺吡酮、苯溴马隆等)和尿碱化剂(如碳酸氢钠、柠檬酸钾、柠檬酸钠等)。

[0157] 适于与本发明的化合物联用的降脂/调脂剂的实例包括羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂(如阿昔替酯、阿伐他汀、柏伐他汀、carvastatin、西伐他汀、考来酮、克伐他汀、达伐他汀、氟伐他汀、格仑伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、尼伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、利托那韦、瑞舒伐他汀、沙喹那韦、辛伐他汀、visastatin、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BMS-180431、BMY-21950、美国专利 5, 753, 675、5, 691, 322、5, 506, 219、4, 686, 237、4, 647, 576、4, 613, 610、4, 499, 289 中描述的化合物等)、纤维酸衍生物(如吉非罗齐、非诺贝特、苯扎贝特、苜氯贝特、比尼贝特、环丙贝特、克利贝特、氯贝特、依托贝特、尼可贝特、吡贝特、氯烟贝特、双贝特、羟乙茶碱安妥明、AHL-157 等)、PPAR- α 激动剂(如 GlaxoSmithKline 590735 等)、PPAR- δ 激动剂(如 GlaxoSmithKline 501516 等)、酰基-辅酶 A:胆固醇酰基转移酶抑制剂(如阿伐麦布、依鲁麦布、依达麦布、来西贝特、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、C1-1011、DUP-129、U-73482、U-76807、TS-962、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-27677、FCE-28654、YIC-C8-434、CI-976、RP-64477、F-1394、CS-505、CL-283546、YM-17E、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004 等)、普罗布可、甲状腺激素受体激动剂(如碘塞罗宁、左甲状腺素、KB-2611、GC-1 等)、胆固醇吸收抑制剂(如依折麦布、SCH48461 等)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 抑制剂(如瑞拉帕地(rilapladib)、darapladib 等)、微粒体甘油三酯转移蛋白抑制剂(如 CP-346086、BMS-201038、美国专利 5, 595, 872、5, 739, 135、5, 712, 279、5, 760, 246、5, 827, 875、5, 885, 983、5, 962, 440、6, 197, 798、6, 617, 325、6, 821, 967、6, 878, 707 中描述的化合物等)、低密度脂蛋白受体活化剂(如 LY295427、MD-700 等)、脂氧合酶抑制剂(如 WO 97/12615、WO 97/12613、W096/38144 中描述的化合物等)、肉碱棕榈酰转移酶抑制剂(如乙莫克舍等)、角鲨烯合成酶抑制剂(如 YM-53601、TAK-475、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856、美国专利 5, 712, 396、4, 924, 024、4, 871, 721 中描述的化合物等)、烟酸衍生物(如阿西莫司、尼克酸、烟酰胺、尼可莫尔、戊四烟酯、尼可地尔等)、胆汁酸螯合剂(如考来替泼、消胆胺、考来替兰、考来维仑、GT-102-279 等)、钠/胆汁酸共转运体抑制剂(如 264W94、S-8921、SD-5613 等)和胆固醇酯转移蛋白抑制剂(如托塞匹布(torcetrapib)、JTT-705、PNU-107368E、SC-795、CP-529414 等)。

[0158] 适于与本发明的化合物联用的减肥剂的实例包括五羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(如西布曲明、米那普伦、米氮平、文拉法辛、度洛西汀、去甲文拉法辛等)、去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂(如 radafaxine、安非他酮、阿米庚酸等)、五羟色胺-去甲肾上腺素-多巴胺再摄取抑制剂(如特索芬辛等)、选择性五羟色胺再摄取抑制剂(如西酞普兰、艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林等)、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(如瑞波西汀、托莫西汀等)、去甲肾上腺素释放兴奋剂(如咯利普兰、YM-992 等)、食欲抑制剂(如安非他明、甲基安非他明、右旋安非他明、芬特明、苄非他明、苯甲曲秦、芬美曲秦、安非拉酮、氯苯咪唑啉、芬氟拉明、右芬氟拉明、苯丙醇胺等)、多巴胺激动剂

(如 ER-230、doprexin、甲磺酸溴隐亭等)、H₃-组胺拮抗剂(如 impentamine、硫丙咪胺、ciproxifan、clobenpropit、GT-2331、GT-2394、A-331440 等)、5-HT_{2c} 受体激动剂(如 1-(间-氯苯基)哌嗪(m-CPP)、米氮平、APD-356(绿卡色林(lorcaserin))、SCA-136(戊卡色林)、ORG-12962、ORG-37684、ORG-36262、ORG-8484、Ro-60-175、Ro-60-0332、VER-3323、VER-5593、VER-5384、VER-8775、LY-448100、WAY-161503、WAY-470、WAY-163909、MK-212、BVT. 933、YM-348、IL-639、IK-264、ATH-88651、ATHX-105 等(参见例如 Nilsson BM, J. Med. Chem. 2006, 49 :4023-4034))、β-3 肾上腺素能受体激动剂(如 L-796568、CGP 12177、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-331648、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696 等)、胆囊收缩素激动剂(如 SR-146131、SSR-125180、BP-3. 200、A-71623、A-71378、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、GW-5823 等)、抗抑郁剂/乙酰胆碱酯酶抑制剂组合(如文拉法新/卡巴拉汀、舍曲林/加兰他敏等)、脂肪酶抑制剂(如奥利司他、ATL-962 等)、抗癫痫剂(如托吡酯、唑尼沙胺等)、瘦素、瘦素类似物和瘦素受体激动剂(如 LY-355101 等)、神经肽 Y(NPY) 受体拮抗剂和调节剂(如 SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814 等)、睫状神经营养因子(如阿索开(Axokine)等)、甲状腺激素受体-β 激动剂(如 KB-141、GC-1、GC-24、GB98/284425 等)、大麻素 CB1 受体拮抗剂(如利莫那班、SR147778、SLV 319 等(参见例如 Antel J et al., J. Med. Chem. 2006, 49 :4008-4016))、黑色素浓集激素受体拮抗剂(如 GlaxoSmithKline 803430X、GlaxoSmithKline 856464、SNAP-7941、T-226296 等(参见例如 Handlon AL and Zhou H, J. Med. Chem. 2006, 49 :4017-4022))、黑素皮质素-4 受体激动剂(包括 PT-15、Ro27-3225、THIQ、NBI 55886、NBI 56297、NBI 56453、NBI 58702、NBI 58704、MB243 等(参见例如 Nargund RP et al., J. Med. Chem. 2006, 49 :4035-4043))、选择性毒蕈碱型受体 M1 拮抗剂(如替仑西平、哌仑西平等)、阿片受体拮抗剂(如纳曲酮、甲基纳曲酮、纳美芬、纳洛酮、爱维莫潘、norbinaltorphimine、纳洛芬等)及其组合。

[0159] 适于与本发明的化合物联用的抗高血压剂和治疗慢性心力衰竭、动脉粥样硬化或相关疾病的试剂的实例包括氯吡哌醇、血管紧张素转化酶抑制剂(如卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、培哌普利、喹那普利、雷米普利等)、中性内肽酶抑制剂(如塞奥芬(thiorphan)、奥帕曲拉(omapatrilat)、MDL-100240、法西多曲、山帕曲拉、GW-660511、mixinapril、SA-7060、E-4030、SLV-306、依卡曲尔等)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(如坎地沙坦西来替昔酯、依普沙坦、厄贝沙坦、洛沙坦、奥美沙坦酯、替米沙坦、缬沙坦、他索沙坦、enoltasosartan 等)、内皮素转换酶抑制剂(如 CGS 35066、CGS 26303、CGS-31447、SM-19712 等)、内皮素受体拮抗剂(如全可利、西他生坦、安贝生坦、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、BMS-193884、达卢生坦、TBC-3711、波生坦、替唑生坦、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、恩拉生坦、BMS-207940 等)、利尿剂(如双氢氯噻嗪、苄氟噻嗪、三氯噻嗪、吲达帕胺、美托拉宗、呋喃苯胺酸、布美他尼、托拉塞米、氯噻酮、美托拉宗、环戊噻嗪、氢氟甲噻嗪、曲帕胺、美夫西特、苄氢氯噻嗪、戊氟噻嗪、甲氯噻嗪、阿佐酰胺、依

他尼酸、托拉塞米、吡咯他尼、美替克仑、坎利酸钾、螺内酯、氨苯蝶啶、氨茶碱、西氯他宁、LLU- α 、PNU-80873A、异山梨醇、D-甘露醇、D-山梨糖醇、果糖、甘油、乙酰唑胺、醋甲唑胺、FR-179544、OPC-31260、利昔伐坦、考尼伐坦等)、钙通道拮抗剂(如氨氯地平、苕普地尔、地尔硫卓、非洛地平、依拉地平、尼卡地平、尼莫地平、维拉帕米、S-维拉帕米、阿雷地平、依福地平、巴尼地平、贝尼地平、马尼地平、西尼地平、尼索地平、尼群地平、硝苯地平、尼伐地平、费乐地平、普拉地平、乐卡地平、依拉地平、依高地平、阿折地平、拉西地平、伐尼地平、来米地平、地尔硫卓、克仑硫卓、法舒地尔、苕普地尔、戈洛帕米等)、引起血管舒张的抗高血压剂(如咧达帕胺、托屈嗪、肼屈嗪、卡屈嗪、布屈嗪等)、 β 阻断剂(如醋丁洛尔、比索洛尔、艾司洛尔、普萘洛尔、阿替洛尔、拉贝洛尔、卡维地洛、美托洛尔等)、交感神经阻断剂(如氨磺洛尔、特拉唑嗪、布那唑嗪、哌唑嗪、多沙唑嗪、普萘洛尔、阿替洛尔、美托洛尔、卡维地洛、尼普洛尔、塞利洛尔、奈比洛尔、倍他洛尔、咧咪洛尔、特他洛尔、贝凡洛尔、噻吗洛尔、卡替洛尔、比索洛尔、波咧洛尔、尼普洛尔、喷布洛尔、醋丁洛尔、替利洛尔、纳多洛尔、乌拉地尔、咧咪拉明等)、 α -2-肾上腺素受体激动剂(如可乐定、甲基多巴、CHF-1035、醋酸胍那苄、胍法辛、莫索尼定、洛非西定、他利克索等)、作用于中枢的抗高血压剂(如利血平等)、血小板聚集抑制剂(如华法林、双香豆素、苯丙香豆素、醋硝香豆素、茴茛二酮、苯茛二酮、希美加群等)和抗血小板剂(如阿司匹林、氯吡格雷、氯苄匹啉、双嘧达莫、西咯他唑、二十碳五烯酸乙酯、沙格雷酯、地拉齐鲁、曲匹地尔、贝前列素等)。

[0160] 此外,在另一方面,本发明提供在药学上可接受的载体中包含有效量的式 I 化合物或式 I 化合物的混合物或其药学上可接受的盐或前药和选自上文作为联用药所列治疗剂中的至少一种的药物组合物。

[0161] 本发明的治疗法可预防性地施用以预防或延迟疾病或病症(如高血糖症)的开始或发展或治疗性地施用以持续获得所需效果(如所需的血清葡萄糖水平)较长时间。

[0162] 本发明的化合物可单独地或与联用药一起作为其药学上可接受的盐或前药或作为药物组合物以治疗有效量施用给对象如患者、家养动物如猫或狗,其中所述化合物和/或联用药与合适的载体或赋形剂混合。因此,式 I 化合物或式 I 化合物的混合物或其药学上可接受的盐或前药和待与之联用的其他活性剂可存在于单种制剂如胶囊或片剂中或存在于两种单独的制剂中,所述两种单独的制剂可相同或不同,例如以包含选定剂量的各试剂的试剂盒的形式。

[0163] 化合物的合适剂量将根据所选的给药途径、组合物的配方及其他因素如患者的应答而变化。可根据个体患者的需要随时间增减剂量。最初可给予患者低剂量,然后增至患者可耐受的有效剂量。通常,当通过口服途径给药时,成人的适用剂量可以为 1-2000mg、优选 1-200mg,当通过静脉内途径给药时,为 0.1-100mg、优选 1-30mg,每种情况下均每天施用 1-4 次。当本发明的化合物与另一治疗剂联合给药时,联用药的适用剂量可以为通常推荐剂量的 20%到 100%。

[0164] 剂量和时间间隔可根据个体加以调节以提供足以保持治疗效果的血浆的活性化合物水平。优选通过每日单剂量给药达到治疗有效的血清水平,但有效的每日多剂量方案也涵盖在本发明中。在局部给药或选择性摄取的情况下,药物的有效局部浓度可以与血浆浓度无关。本领域技术人员无需过度实验即能优化治疗有效的局部剂量。

[0165] 本说明书中引用的所有公开和专利申请均通过引用结合到本文中,如同将每一个

别公开或专利申请特定且个别地通过引用结合到本文中一样。本文中引用的任何参考文献与本说明书的公开内容之间存在任何冲突时,以后者为准。同样,在字词或术语的业内公认定义与本说明书中提供的字词或术语定义之间存在任何冲突时,以后者为准。虽然为清晰理解的目的通过示意和实施例的方式相当详细地描述了本发明,但可对其作某些改变和修改而不偏离所随的权利要求书的精神或范围,这对于本领域技术人员来说将是显而易见的。下面通过特定实施例更详细地描述本发明。

[0166] 实施例

[0167] 下面的实施例为示意的目的提供,而非意在以任何方式限制本发明。本领域技术人员将容易地找出多个非关键参数,这些参数可被改变或修改但产生基本相同的结果。

[0168] 下面的实施例中所示化合物的名称根据 ChemDraw Ultra 10.0 版本中所采用的 CambridgeSoft Struct = Name 算法所示的结构得到。除非另有指出,否则下面实施例中合成的化合物的结构用如下程序确认:

[0169] (1) 利用装配有 Agilent 6890 气相色谱仪和 HP-5MS 柱 (0.25 μ m 涂层; 30m $\times$ 0.25mm) 的 Agilent 5973N 质谱仪得到气相色谱-电喷雾电离质谱 (MS ESI)。离子源保持在 230 $^{\circ}$ C 下,按 3.09 秒每次扫描从 25-500amu 扫描谱图。

[0170] (2) 利用装配有四元泵、设置在 254nm 的可变波长检测器、XB-C18 柱 (4.6 $\times$ 50mm, 5 μ m) 和 Finnigan LCQ 电喷雾电离离子阱质谱仪的 Finnigan Surveyor HPLC 得到高压液相色谱质谱 (LC-MS)。根据源中的离子数采用可变离子时间从 80-2000amu 扫描谱图。洗脱剂为 B:乙腈和 D:水。以 1.0mL/min 的流量实施 10%到 90%的 B 梯度洗脱达 8 分钟,最后在 90%的 B 下保持 7 分钟。总运行时间为 15 分钟。

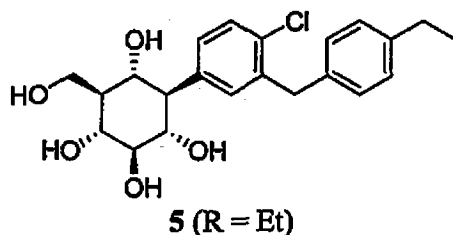
[0171] (3) 在 400MHz 或 300MHz Varian Mercury-Plus 光谱仪上进行常规一维 NMR 谱。将样品溶解在得自 Qingdao Tenglong Weibo Technology Co., Ltd. 的氘代溶剂中并转移至 5mm ID 的 NMR 管中。在 293K 下获得谱图。以 ppm 记录化学位移并以合适的溶剂信号为基准,例如对于 ^1H 谱图 DMSO- d_6 为 2.49ppm、 CD_3CN 为 1.93ppm、 CD_3OD 为 3.30ppm、 CD_2Cl_2 为 5.32ppm、 CDCl_3 为 7.26ppm。

[0172] 实施例 1

[0173] 本实施例示意按图 3 中给出的方法制备化合物 5 (R = Et)。化合物编号与图中给出的那些相对应。该一般方法适用于本发明的其他化合物。

[0174] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇的制备

[0175]



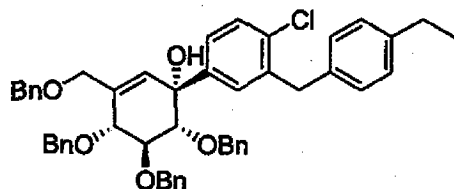
[0176] (1) 格氏试剂的制备

[0177] 在氩气中向三颈烧瓶中装入 Mg 粉 (0.216g, 8.98mmol, 1.2eq), 然后加入一部分

4-溴-1-氯-2-(4-乙基苄基)苯 8 (0.769g, 2.49mmol) 在无水 THF (6mL) 中的溶液和 1, 2-二溴乙烷 (10% 摩尔)。将混合物加热至回流。反应开始 (放热并消耗 Mg) 后, 逐滴加入剩余的 2-(4-乙基苄基)-4-溴-1-氯苯 8 (1.539g, 4.99mmol) 在无水 THF (14mL) 中的溶液。然后使混合物在温和回流下再反应一小时直至大多数 Mg 被消耗。

[0178] (2) 2 的制备

[0179]

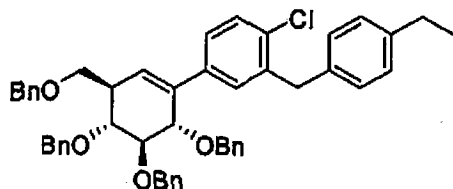


2 (R = Et)

[0180] 在室温 (约 25°C) 和氩气下向 (4R, 5S, 6R)-4, 5, 6-三(苄氧基)-3-(苄氧基甲基)环己-2-烯酮 1 (2g, 3.74mmol, 1eq) / 无水 THF (20mL) 溶液中逐滴加入上面的格氏试剂, 然后使其反应 3 小时。向混合物中加入 NH_4Cl (饱和水溶液) 以终止反应。用乙酸乙酯 (20mL $\times$ 3) 萃取混合物, 用盐水洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 将滤液蒸发至干。用硅胶色谱 (洗脱剂为石油醚: 乙酸乙酯 = 20 : 1) 纯化残余物, 得到目标化合物 2 的黄色油 (2.428g, 3.17mmol, 产率 84.8%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.42 (1H, s), 7.28-7.41 (17H, m), 7.04-7.254 (8H, m), 5.83 (1H, s), 4.74 (1H, d, $J = 11.2\text{Hz}$), 4.39-4.64 (7H, m), 4.33 (1H, d, $J = 12.4\text{Hz}$), 4.23 (1H, s), 4.08 (2H, s), 4.03 (1H, d, $J = 12.8\text{Hz}$), 3.70-3.73 (2H, m), 2.93 (1H, s), 2.58 (2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$), 1.19 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$); MS (ESI^+): 765 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 782 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 787 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0181] (3) 3 (R = Et) 的制备

[0182]

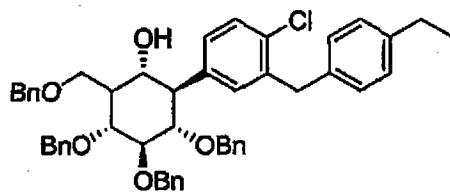


3 (R = Et)

[0183] 于氩气和 -20°C 下向 2 (1.9g, 2.48mmol, 1eq) 在 CH_2Cl_2 中的溶液中依次加入三乙基甲硅烷 (1mL, 7.44mmol, 3eq) 和三氟化硼合乙醚 (0.44mL, 4.96mmol, 2eq), 然后使其保持 -20°C 的温度反应 4 小时。加入 NaCl (饱和水溶液) 以终止反应。用 CH_2Cl_2 (20mL $\times$ 3) 萃取混合物, 用盐水洗涤有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 将滤液蒸发至干。用硅胶色谱 (洗脱剂为石油醚: 乙酸乙酯 = 20 : 1) 纯化残余物, 得到目标化合物的黄色油 (1.67g, 2.23mmol, 89.9%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.26-7.40 (16H, m), 7.15-7.25 (7H, m), 7.04-7.06 (4H, m), 6.85-6.87 (2H, m), 5.89 (1H, s), 4.85-4.98 (3H, m), 4.75-4.77 (1H, m), 4.45-4.56 (4H, m), 4.32 (1H, d, $J = 10.8\text{Hz}$), 3.97-4.09 (4H, m), 3.74 (1H, t, $J = 10.4\text{Hz}$), 3.62-3.65 (1H, m), 3.54-3.57 (1H, m), 2.63-2.71 (1H, m), 2.59 (2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$), 1.21 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$); MS (ESI^+) 749 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 766 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ 。

[0184] (4) 4(R = Et) 的制备

[0185]

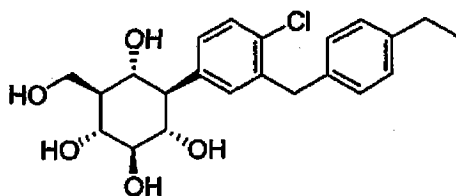


4 (R = Et)

[0186] 于氩气和 0℃ 下向 3 (250mg, 0.334mmol, 1eq) 在无水 THF (10mL) 中的溶液中加入硼烷-二甲硫醚配合物 (在 THF 中的 2M 溶液) (1.678mL, 3.34mmol, 10eq), 然后温热回流 1 小时。在 0℃ 下用 NaOH (3M 水溶液, 1mL, 3.34mmol, 10eq) 处理混合物, 然后在室温 (高于 30℃) 下用 30% 的 H₂O₂ (0.11mL, 3.34mmol, 10eq) 处理, 并使其在室温 (~25℃) 下反应过夜。向混合物中加入 NH₄Cl (饱和水溶液) 以终止反应。用乙酸乙酯 (10mL × 3) 萃取混合物, 用盐水洗滌有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 将滤液蒸发至干。用制备 TLC 纯化残余物, 得到目标化合物 4 的白色固体 (108.8mg, 0.142mmol, 42.5%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.40 (15H, m), 7.12-7.24 (7H, m), 7.03-7.07 (4H, m), 6.74 (2H, d, J = 6.8Hz), 4.94 (1H, d, J = 10.8Hz), 4.91 (2H, s), 4.46-4.58 (4H, m), 4.01-4.13 (2H, m), 3.83-3.93 (3H, m), 3.68-3.73 (2H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 2.74 (1H, t, J = 10.8Hz), 2.59 (2H, q, J = 7.6Hz), 1.89-1.96 (1H, m), 1.19 (3H, t, J = 7.6Hz); MS (ESI⁺) 767 [M+H]⁺, 784 [M+H₂O]⁺, 789 [M+Na]⁺。

[0187] (5) 5(R = Et) 的制备

[0188]



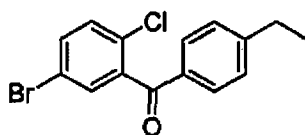
5 (R = Et)

[0189] 将 4 (12mg, 1.57 × 10⁻² mmol, 1eq) / THF : CH₃OH = 2 : 1 (9mL) 溶液用 1,2-二氯苯 (1% 摩尔) 和 Pd/C (含量 10%, 12mg, 100% 质量级) 处理并在 H₂ 气氛和室温 (高于 30℃) 下搅拌 2 小时。用 LC-MS 监测反应以确认反应完成。过滤混合物, 将滤液蒸发至干。用制备 HPLC 纯化残余物, 得到呈白色固体的目标化合物 5 (2.82mg, 0.69 × 10⁻² mmol, 产率 43.9%)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.33 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.07-7.17 (6H, m), 4.05 (2H, s), 3.91 (2H, d, J = 3.2Hz), 3.65 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.39-3.49 (2H, m), 3.31 (1H, t, J = 8.8Hz), 2.51-2.62 (3H, m), 2.53 (1H, m), 1.19 (3H, t, J = 8.0Hz); MS (ESI⁺) : 407 [M+H]⁺, 424 [M+NH₄]⁺, 448 [M+H+CH₃CN]⁺, 813 [2M+H]⁺, (ESI⁻) : 405 [M-H]⁻, 451 [M+HCOO]⁻。

[0190] 下面的工艺由 US 2006/0063722 A1 中公开的程序修改而来。

[0191] (6) (5-溴-2-氯苯基)(4-乙基苯基)甲酮 7 的制备

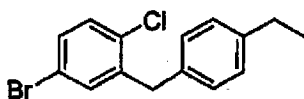
[0192]

**7 (R = Et)**

[0193] 向含有磁力搅拌下的市售 5-溴-2-氯苯甲酸 (410g, 1.74mol) / 700mL CH_2Cl_2 混悬体的 2L 圆底烧瓶中加入草酰氯 (235g, 1.85mol), 然后加入 1.5mL 的 DMF。为截留所产生的 HCl, 为该烧瓶装配管以便气体在搅拌着的 KOH 水溶液的表面上方排出。当两小时后气体的急剧放出停止时, 将均匀反应混合物搅拌过夜, 然后用旋转蒸发器真空移除挥发物。所得的油在随后的抽空过程中凝固。在将粗 5-溴-2-氯苯甲酰氯溶解在 530mL 乙苯中后, 将黄色溶液冷却至 -3°C , 然后以约 30g 为一份逐份加入 AlCl_3 (257g, 1.93mol), 60 分钟加完, 以确保温度不超过 10°C 。在加入 60% 的 AlCl_3 后开始放出的大量 HCl 气体因通入搅拌着的浓 NaOH 溶液中而被截留。如果反应混合物更浓缩, 则磁力搅拌可能已不能保持搅拌到完成 AlCl_3 的加入。搅拌 1 小时 (同时浴温热至 $\sim 15^\circ\text{C}$) 后, 将浴移开。在 20°C 下 4 小时后, 将稠浆倒到冰 (1.5kg) 上。随后, 在搅拌着的混悬体冷却后加入 H_2O (1L), 然后用 1N HCl 萃取四次、用 1M KOH 萃取三次并用盐水萃取两次, 再用 Na_2SO_4 干燥。先用旋转蒸发器、再通过 1 托下于 60°C 加热来移除挥发物。所得深色油的 $^1\text{H-NMR}$ 分析表明, 残余物为邻位 / 对位异构体的 1 : 14 混合物。溶解在己烷中并随后通过硅胶垫过滤即去除大部分颜色。浓缩洗脱液得到 560g 产物 ((5-溴-2-氯苯基)(4-乙基苯基)甲酮 / (5-溴-2-氯苯基)(2-乙基苯基)甲酮的 14 : 1 混合物的 99%)。

[0194] (7) 4-溴-1-氯-2-(4-乙基苄基)苯 8 的制备

[0195]

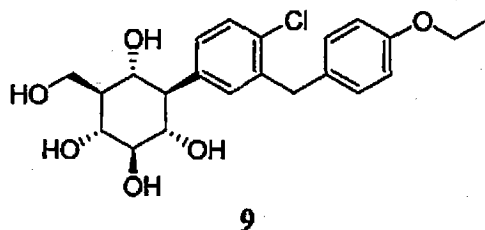
**8 (R = Et)**

[0196] 在 30°C 下向搅拌着的 Et_3SiH (400g, 3.45mol) 和含 $\sim 7\%$ 异构酮的 (5-溴-2-氯苯基)(4-乙基苯基)甲酮 (534g, 1.65mol) 在 300mL TFA 的溶液中加入 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (1.5g, 0.01mol)。数分钟内温度升高, 致使溶液剧烈回流。注意: 此中等放热需要用外部冰浴冷却。1 小时后, HPLC 表明反应完成 90%。加入另外的 Et_3SiH (20g) 并于 70°C 加热过夜后, HPLC 分析表明反应完成 $> 95\%$ 。冷却后通过减压球-球蒸馏除去挥发物。将所得 $\sim 1\text{L}$ 浅灰色油倒入 1L H_2O 中。混合物用己烷萃取三次, 用 H_2O 洗涤合并的有机层三次、用 Na_2CO_3 水溶液洗涤两次、用盐水洗涤两次, 再用 Na_2SO_4 干燥。使用旋转蒸发器浓缩后, 留下 $\sim 1\text{L}$ 澄清的亮琥珀色油。该物质经进一步浓缩, 蒸馏除去 $(\text{Et}_3\text{Si})_2\text{O}$ (450mL) 直至蒸馏头温度达到 75°C , 使残余物冷却。残余物的 $^1\text{H NMR}$ 分析表明其含二芳基甲烷与 $(\text{Et}_3\text{Si})_2\text{O}$ 的 $\sim 8 : 1$ 混合物。将产物倒到剧烈搅拌着的 85% $\text{EtOH} : \text{H}_2\text{O}$ (1.2L) 的冷 (10°C) 混合物中使该混合物结晶。搅拌数小时后, 过滤收集晶体, 用冷的 1 : 1 的 $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ 洗涤并真空干燥。得到含 $\sim 1\%$ $(\text{Et}_3\text{Si})_2\text{O}$ 的低熔点固体 4-溴-1-氯-2-(4-乙基苄基)苯 (500g), 其在使用前不经进一步纯化。

[0197] 实施例 2

[0198] 本实施例示意 (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇 (9) 的制备。

[0199]

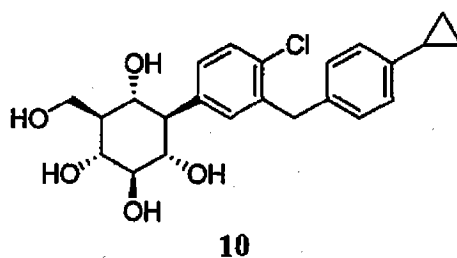


[0200] 化合物 9 按与实施例 1 中所述类似的方法制备： $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : δ 7.32 (1H, d, $J = 8.0$), 7.11-7.16 (4H, m), 6.79 (2H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.96-4.02 (4H, m), 3.91 (1H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 3.63 (1H, t, $J = 10.4\text{Hz}$), 3.39-3.47 (2H, m), 3.32 (1H, t, $J = 8.8\text{Hz}$), 2.54 (1H, t, $J = 10.4\text{Hz}$), 1.53 (1H, tt, $J = 3.2, 10.4\text{Hz}$), 1.36 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$) ; MS (ESI^+) : 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 440 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 845 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 862 $[2\text{M}+\text{NH}_4]^+$, (ESI^-) : 467 $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ 。

[0201] 实施例 3

[0202] 本实施例示意 (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-氯-3-(4-环丙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇 (10) 的制备。

[0203]

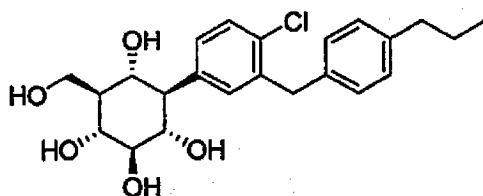


[0204] 化合物 10 按与实施例 1 中所述类似的方法制备： $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 7.33 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.16-7.12 (2H, m), 7.09 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.96 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 4.04 (2H, s), 3.91 (2H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 3.65 (1H, t, $J = 10.6\text{Hz}$), 3.48 (1H, t, $J = 10.0\text{Hz}$), 3.42 (1H, t, $J = 10.0\text{Hz}$), 3.32 (1H, t, $J = 9.0\text{Hz}$), 2.54 (1H, t, $J = 10.8\text{Hz}$), 1.87-1.82 (1H, m), 1.57-1.51 (1H, m,), 0.94-0.89 (2H, m), 0.64-0.60 (2H, m) ; MS (ESI^+) : 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 436 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 。

[0205] 实施例 4

[0206] 本实施例示意 (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-氯-3-(4-丙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇 (11) 的制备。

[0207]



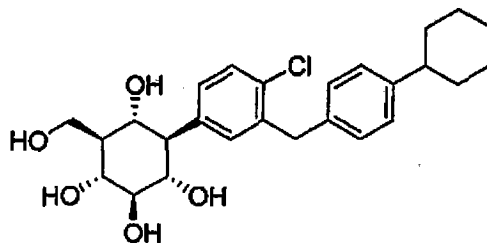
11

[0208] 化合物 11 按与实施例 1 中所述类似的方法制备： ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 7.35(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.16-7.13(3H, m), 7.08(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 4.07(2H, s), 3.93(2H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 3.67(1H, t, $J = 10.4\text{Hz}$), 3.49(1H, t, $J = 10.4\text{Hz}$), 3.43(1H, t, $J = 10.4\text{Hz}$), 3.33(1H, t, $J = 9.0\text{Hz}$), 2.58-2.53(3H, m), 1.67-1.58(2H, m), 1.58-1.52(1H, m), 0.94(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$) ;MS(ESI^+) :438 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 。

[0209] 实施例 5

[0210] 本实施例示意 (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-氯-3-(4-环己基苄基) 苄基)-6-(羟甲基) 环己烷-1, 2, 3, 5- 四醇 (12) 的制备。

[0211]



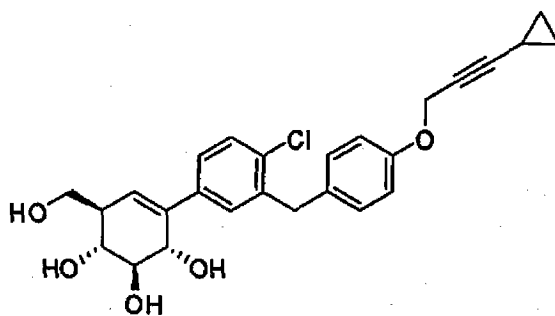
12

[0212] 化合物 12 按与实施例 1 中所述类似的方法制备： ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) : δ 7.34(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.15-7.12(3H, m), 7.09(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.05(2H, s), 3.92(2H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 3.66(1H, t, $J = 10.6\text{Hz}$), 3.48(1H, t, $J = 10.0\text{Hz}$), 3.43(1H, t, $J = 10.2\text{Hz}$), 3.32(1H, t, $J = 9.0\text{Hz}$), 2.55(1H, t, $J = 10.6\text{Hz}$), 2.48-2.42(1H, m), 1.84-1.81(4H, m), 1.76-1.73(1H, m), 1.57-1.50(1H, m), 1.47-1.36(4H, m), 1.34-1.22(1H, m) ;MS(ESI^+) :478 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 。

[0213] 实施例 6

[0214] 本实施例示意 (1R, 2S, 3S, 6R)-4-(4-氯-3-(4-(3-环丙基丙-2-炔氧基) 苄基) 苄基)-6-(羟甲基) 环己-4-烯-1, 2, 3- 三醇 (13) 的制备。

[0215]



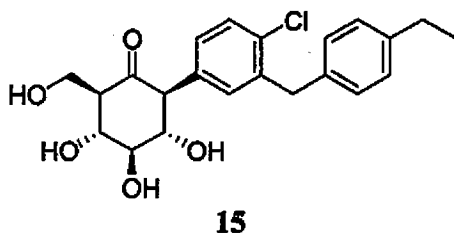
13

[0216] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : δ 7.27-7.31 (2H, m), 7.20-7.23 (1H, m), 7.09 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.82-6.84 (2H, m), 5.83-5.84 (1H, m), 4.02 (2H, dd, $J = 14.8\text{Hz}$), 3.83-3.86 (1H, m), 3.48-3.65 (3H, m), 2.36 (1H, b), 0.72-0.77 (2H, m), 0.57-0.60 (2H, m); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 472 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, 479 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, (ESI^-) : 499 $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ 。

[0217] 实施例 7

[0218] 本实施例说明采用图 4 中概述的合成方法制备 (2S,3S,4R,5R,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)环己酮 (15)。

[0219]



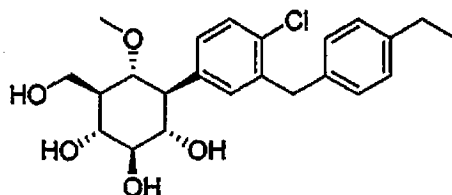
[0220] 0 °C 下向 (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己醇 (4, R = Et) (1.0g, 1.3mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (20mL) 中的溶液中加入戴斯-马丁氧化剂 (MW 424.5, 白色粉末, 1.5eq), 然后将混合物在室温下搅拌过夜。用 1N NaOH 终止反应, 分离, 并用 CH_2Cl_2 萃取水层。合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 并过滤。将滤液蒸发至干, 残余物用制备 TLC 纯化, 得到化合物 14 (0.92g, 白色固体, 纯度 95%, 产率 92.3%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 7.29-7.37 (14H, m), 7.13-7.23 (5H, m), 7.03-7.08 (4H, dd, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.97-6.99 (2H, m), 6.76 (2H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 4.91-4.95 (3H, m), 4.64 (1H, d, $J = 10.8\text{Hz}$), 4.50-4.57 (3H, m), 3.91-4.14 (6H, m), 3.74-3.76 (3H, m), 2.80 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 2.58 (2H, dd, $J = 7.6\text{Hz}$), 1.20 (3H, t, $J = 7.6$); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 765 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 782 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 787 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0221] 用 1,2-二氯苯 (0.354g, 0.3mL, 2.41mmol, 2eq) 和 Pd/C (10%, 74mg, 8 重量%) 处理 14 (0.92g, 纯度 95%, 1.20mmol, 1eq) 在 THF : CH_3OH (2 : 1) (12mL) 中的溶液并在 H_2 气氛和室温 (约 25°C) 下搅拌 4 小时。用 LC-MS 监测反应直至完成。过滤混合物, 并将滤液蒸发至干。残余物 (黄色油) 用制备 HPLC 纯化, 得到化合物 15 (450mg, 白色固体, 纯度 98%, 产率 92.6%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) : δ 7.34 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 6.99-7.12 (6H, m), 4.05 (2H, s), 3.98 (1H, dd, $J = 2.8, 10.8\text{Hz}$), 3.88 (1H, dd, $J = 5.6, 11\text{Hz}$), 3.77-3.81 (2H, m), 3.57-3.67 (2H, m), 2.65-2.79 (1H, m), 2.59 (2H, d, $J = 7.6, 15.2\text{Hz}$), 1.20 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$); $\text{MS}(\text{ESI}^+)$: 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 422 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, (ESI^-) : 403 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 449 $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ 。

[0222] 实施例 8

[0223] (1R,2R,3S,4S,5R,6R)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)-5-甲氧基环己烷-1,2,3-三醇 (16) 的制备。

[0224]



16

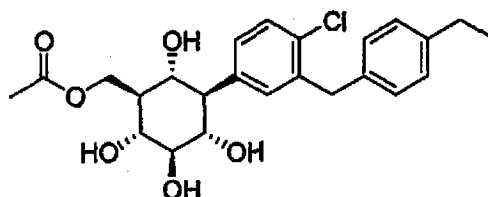
[0225] (1) 4-((1R,2S,3R,4R,5S,6R)-2,3,4-三(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-6-甲氧基环己基)-2-(4-乙基苄基)-1-氯苯的制备:

[0226] 0 °C 下向 (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己醇 (4, R = Et, 2g, 2.61mmol) 在无水 THF (10mL) 中的溶液中加入 NaH (157g, 1.5eq, 60% 含在油中)。在相同温度下搅拌 1 小时后向反应混合物中加入 TBAI (0.1eq) 和 CH₃I (760mg, 2eq), 反应混合物于室温搅拌过夜。加入 NH₄Cl 饱和和水溶液以终止反应, 所得混合物用 EtOAc 萃取。用 Na₂SO₄ 干燥合并的有机层, 过滤, 并将滤液蒸发至干。将残余物 (黄色油, 2.05g) 溶解在 THF : CH₃OH = 2 : 1 中, 用 1,2-二氯苯 (1% 摩尔比) 和 Pd/C (10%, 1/1 重量比) 处理, 并在 H₂ 气氛和室温下搅拌 2 小时。用 LC-MS 监测反应直至完成。过滤混合物, 将滤液蒸发至干并用制备 HPLC 纯化, 得到目标化合物 16 (987mg, 白色固体, 产率 90.0%)。¹H-NMR (400MHz, CD₃COCD₃) : δ 7.32-7.34 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J = 2.4, 8.0Hz), 7.12 (4H, dd, J = 8.4Hz), 4.15 (2H, s), 3.93-3.98 (1H, m), 3.70-3.75 (1H, m), 3.65-3.67 (1H, m), 3.54-3.60 (2H, m), 3.37 (1H, t, J = 10.4Hz), 3.30 (1H, t, J = 8.8Hz), 2.84 (3H, s), 2.52-2.65 (3H, m), 1.51-1.58 (1H, m), 1.17 (3H, t, J = 7.2Hz); MS (ESI⁺) : 421 [M+H]⁺, 438 [M+NH₄]⁺, 841 [2M+H]⁺, 858 [2M+NH₄]⁺, (ESI⁻) : 465 [M+HCOO]⁻。

[0227] 实施例 9

[0228] ((1S,2R,3R,4S,5R,6R)-3-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-2,4,5,6-四羟基环己基)乙酸甲酯 (17) 的制备。

[0229]



17

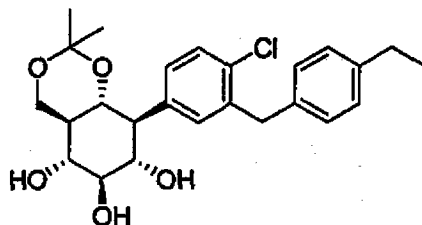
[0230] 0 °C 下向 (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇 (5, R = Et, 1g, 2.46mmol) 和 DMAP (催化剂) 在 CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液中逐滴加入 Ac₂O (377mg, 1.5eq), 然后加入吡啶 (292mg, 1.5eq), 混合物于室温下搅拌过夜。用 3N HCl 洗涤反应混合物, 合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并将滤液蒸发至干。用制备 HPLC 纯化残余物, 得到目标化合物 (566mg, 白色固体, 产率 50.4%)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 7.32 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.06-7.14 (6H, m), 4.37 (2H, ddd, J = 2.0, 10.8, 16.8Hz), 4.04 (2H, s), 3.57 (1H, t, J = 10.8Hz), 3.40-3.47 (1H, m), 2.49-2.60 (3H, m), 2.04 (3H, s), 1.60-1.66 (1H, m), 1.18 (3H, t, J = 8.0Hz); MS (ESI⁺) : 449 [M+H]⁺, 466 [M+NH₄]⁺,

897 $[2M+H]^+$, (ESI⁻): 492 $[M+HCOO]^-$, 941 $[2M+HCOO]^-$ 。

[0231] 实施例 10

[0232] (4aR, 5R, 6R, 7S, 8S, 8aR)-8-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-2,2-二甲基六氢-4H-苯并[d][1,3]二噁英-5,6,7-三醇 (18) 的制备。

[0233]



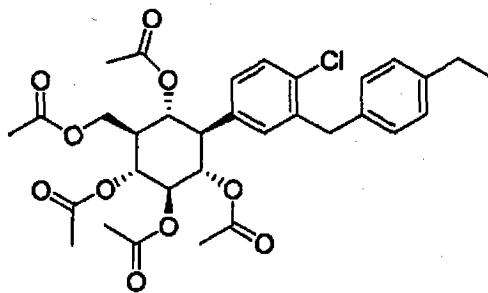
18

[0234] 向 (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇 (5, R = Et, 1g, 2.46mmol) 在 MeOH (80mL) 和 丙酮 (20mL) 中的溶液中逐滴加入 1N HCl (5mL) 并搅拌过夜, 然后将混合物蒸发至干。用制备 HPLC 纯化残余物, 得到目标化合物 (864mg, 白色固体, 产率 75.3%)。¹H-NMR (400MHz, CD₃COCD₃): δ 7.26-7.29 (2H, m), 7.10-7.16 (5H, m), 3.74-4.21 (6H, m), 3.46-3.51 (1H, m), 3.35-3.37 (1H, m), 2.56-2.66 (3H, m), 1.72-1.75 (1H, m), 1.28 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 7.6Hz), 1.13 (3H, s); MS (ESI⁺): 447 $[M+H]^+$, 488 $[M+H+CH_3CN]^+$, 910 $[2M+NH_4]^+$, 491 $[M+HCOO]^-$, 937 $[2M+HCOO]^-$ 。

[0235] 实施例 11

[0236] (1S, 2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己烷-1,2,3,5-四基四乙酸酯 (19) 的制备。

[0237]



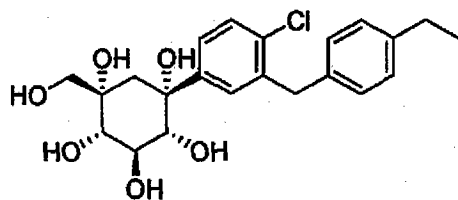
19

[0238] 化合物 19 由化合物 5 (R = Et) 按实施例 20 中所述制备。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.29 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.30-7.12 (6H, m), 5.27-5.38 (3H, m), 5.20 (1H, t, J = 9.6Hz), 4.03-4.06 (3H, m), 3.93-3.96 (1H, m), 2.98 (1H, t, J = 11.6), 2.61 (2H, q, J = 7.6Hz), 2.14-2.20 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.66 (6H, s), 1.21 (3H, t, J = 7.6Hz); MS (ESI⁺): 617 $[M+H]^+$, 934 $[M-NH_4]^+$, (ESI⁻): 661 $[M+HCOO]^-$ 。

[0239] 实施例 12

[0240] 本实施例采用图 5 中概述的合成方法制备 (1R, 2R, 3R, 4S, 5S)-1-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-5-(羟甲基)环己烷-1,2,3,4,5-五醇 (22, R = Et)。

[0241]

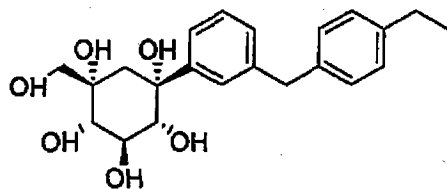
**22 (R = Et)**

[0242] 化合物 22 按与实施例 1 中所述类似的方法制备。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) : δ 7.45(1H, s), 7.32-7.33(2H, m), 7.05-7.10(4H, m), 4.05(2H, s), 3.86(1H, t, J = 9.6Hz), 3.67(1H, d, J = 9.2Hz), 3.54-3.57(2H, m), 3.31-3.35(2H, m), 2.57(2H, q, J = 8.0Hz), 2.00(1H, d, J = 15.2Hz), 1.81(1H, d, J = 15.2Hz), 1.18(3H, t, J = 8.0Hz)。

[0243] 实施例 13

[0244] (1R, 2R, 3R, 4S, 5S)-1-(3-(4-乙基苄基)苯基)-5-(羟甲基)环己烷-1, 2, 3, 4, 5-五醇 (23) 的制备。

[0245]

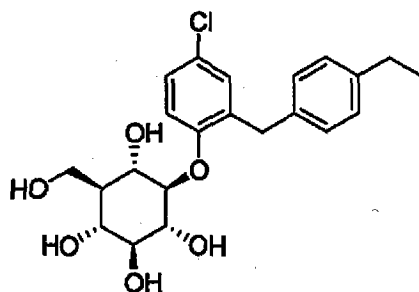
**23**

[0246] 化合物 23 按与实施例 12 中所述类似的方法制备。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) : δ 7.39(1H, s), 7.29-7.31(1H, m), 7.21-7.25(1H, m), 7.03-7.11(5H, m), 3.92(2H, s), 3.88(1H, t, J = 9.2Hz), 3.72(1H, d, J = 9.6Hz), 3.56(1H, d, J = 10.4Hz), 3.32-3.35(1H, m), 2.58(2H, q, J = 7.6Hz), 2.02(1H, d, J = 15.2Hz), 1.82(1H, d, J = 15.2Hz), 1.18(3H, t, J = 7.6Hz)。

[0247] 实施例 14

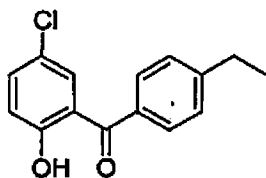
[0248] 本实施例说明如图 6 中所概述 (1R, 2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-4-(4-氯-2-(4-乙基苄基)苯氧基)-6-(羟甲基)环己烷-1, 2, 3, 5-四醇 (29) 的制备。

[0249]

**29**

[0250] (5-氯-2-羟苯基)(4-乙基苄基)甲酮

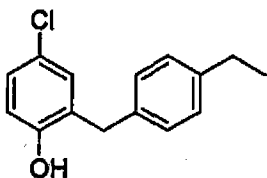
[0251]

**24**

[0252] 在室温和氩气下搅拌 2-甲氧基-5-氯苯甲酸 (2.0g, 10.5mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液。向反应混合物中逐滴加入草酰氯 (2.0g, 15.8mmol), 然后加入 DMF (0.04mL)。搅拌过夜后, 用旋转蒸发器蒸发出挥发物并在室温和氩气下将残余物溶解在无水 CH_2Cl_2 (10mL) 中。冷却到 -5°C 后, 加入乙苯 (2.57mL, 21mmol), 然后逐份加入 AlCl_3 (2.80g, 21mmol), 同时使反应温度保持在 -5°C 到 0°C 之间。反应混合物于室温下搅拌 4 小时, 然后倒入冰水中并用 CH_2Cl_2 (50mL $\times$ 2) 萃取。然后用 1N HCl (50mL)、1N NaOH (50mL)、水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤有机层并用无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩滤液, 粗产物用柱色谱 (PE : EA = 10 : 1) 纯化, 得到目标化合物 (1.944g)。

[0253] 4-氯-2-(4-乙基苄基)苯酚

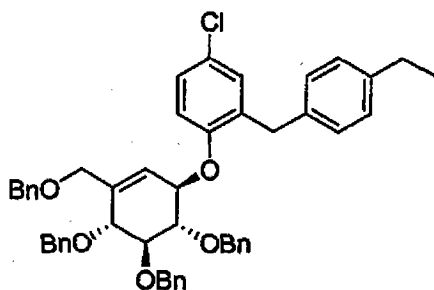
[0254]

**25**

[0255] 向 Et_3SiH (2.26mL, 14.2mmol) 和 (5-氯-2-羟苯基)(4-乙基苯基)甲酮 (1.944g, 7.08mmol) 在 10mL TFA 中的搅拌着的 0°C 溶液中以使温度保持在约 0°C 下的速率加入 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (30 μL)。加入完成后, 将混合物温热至室温并在室温下搅拌过夜。减压蒸发出挥发物后, 使残余物在乙酸乙酯和水中分配。分离有机层, 用水、 Na_2CO_3 水溶液、盐水洗涤, 然后用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。粗产物用柱色谱 (PE : EA = 10 : 1) 纯化, 得到目标化合物 (1.659g)。

[0256] ((1S, 2S, 3R, 6R)-4-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-2-(4-乙基苄基)苯氧基)环己-4-烯-1, 2, 3-三基)三(氧)三(亚甲基)三苯 (27)

[0257]

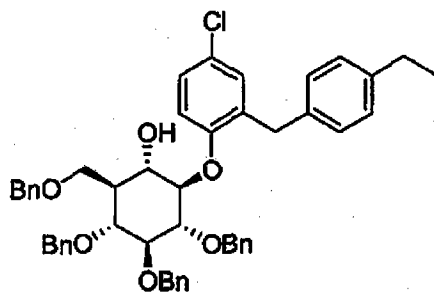
**27**

[0258] 在氩气流中于室温下向 4-氯-2-(4-乙基苄基)苯酚 (345mg, 1.400mmol) 的

THF (6mL) 溶液中加入 (1S,4R,5S,6S)-4,5,6-三(苄氧基)-3-(苄氧基甲基)环己-2-烯醇 (0.5g, 0.933mmol) 和三苯基膦 (367mg, 1.400mmol)。于相同温度下向其中加入 DIAD (0.276mL, 1.400mmol)。反应混合物搅拌 48 小时。减压浓缩反应混合物, 所得残余物用制备 LC-MS 纯化, 得到 157mg ((1S,2S,3R,6R)-4-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-2-(4-乙基苄基)苯氧基)环己-4-烯-1,2,3-三基)三(氧)三(亚甲基)三苯 (27)。

[0259] (1S,2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-2-(4-乙基苄基)苯氧基)环己醇 (28)

[0260]

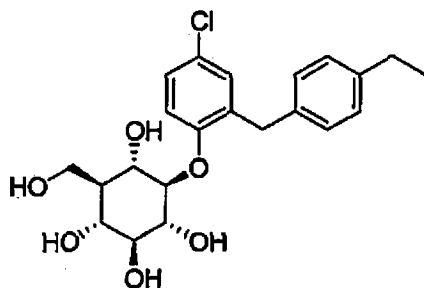


28

[0261] 向 ((1S,2S,3R,6R)-4-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-2-(4-乙基苄基)苯氧基)环己-4-烯-1,2,3-三基)三(氧)三(亚甲基)三苯 (27, 150mg, 0.196mmol) 的搅拌着的 0°C THF 溶液中逐滴加入 BH_3OEt_2 (2M, 0.98mL, 1.962mmol)。于 0°C 搅拌 2 小时后, 将混合物温热至 25°C 并搅拌过夜。加入 H_2O_2 (30%, 4.2mL), 然后在 0°C 下向反应混合物中加入 NaOH 水溶液 (1M, 3.93mL, 3.93mmol)。加入完成后, 将反应混合物温热至 25°C 并搅拌 3 小时。加入稀 HCl (1N, 10mL) 终止反应并用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。用水和盐水洗涤有机层, 然后用无水 Na_2SO_4 干燥。残余物用制备 TLC (EA : PE = 1 : 8v/v) 纯化, 得到 59mg (1S,2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-2-(4-乙基苄基)苯氧基)环己醇 (28)。

[0262] (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-4-(4-氯-2-(4-乙基苄基)苯氧基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇 (29)

[0263]



29

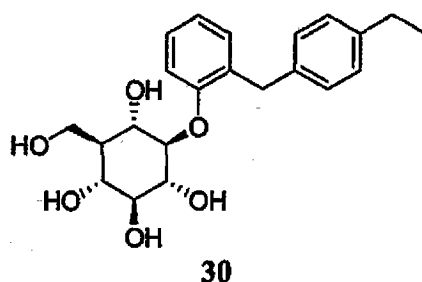
[0264] 向含有 (1S,2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-2-(4-乙基苄基)苯氧基)环己醇 (28, 55mg, 0.070mmol) 的烧瓶中加入 14mL THF 和甲醇 (1 : 1)。向反应混合物中一次性加入 55mg Pd/C (10%)。混合物用 H_2 脱

气五次,将所得混悬体在 H_2 气氛和环境温度下搅拌 3 小时。过滤反应混合物并浓缩,残余物用制备 LC-MS 纯化,得到 25mg (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-4-(4-氯-2-(4-乙基苄基)苯氧基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇 (29)。 1H -NMR(D_2O): δ 7.22 ~ 7.2 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.17 ~ 7.11 (4H, q), 7.08 ~ 7.06 (1H, dd), 6.92 ~ 6.91 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.11 ~ 4.08 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.01 (2H, s), 3.92 ~ 3.91 (2H, m), 3.69 ~ 3.665 (1H, dd, $J = 10.8, 8.8$ Hz), 3.46 ~ 3.39 (2H, m), 3.35 ~ 3.30 (1H, m), 2.66 ~ 2.58 (2H, q), 1.52 ~ 1.46 (1H, tt), 1.24 ~ 1.19 (3H, t)。

[0265] 实施例 15

[0266] (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-4-(2-(4-乙基苄基)苯氧基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇 (30) 的制备。

[0267]

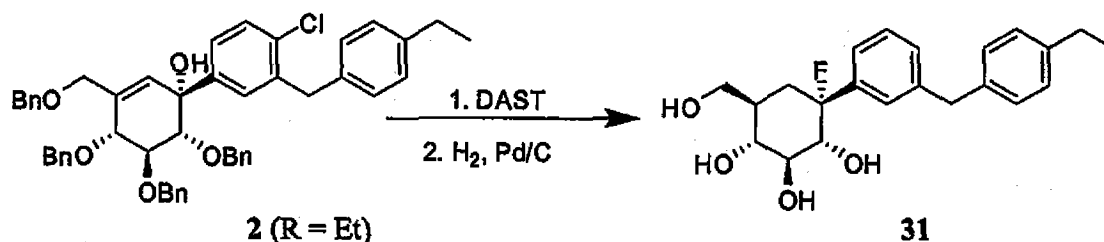


[0268] 化合物 30 按与实施例 14 中所述类似的方法制备。 1H -NMR(D_2O): δ 7.24 ~ 7.22 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.17 ~ 7.08 (5H, m), 7.02 ~ 6.99 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.83 ~ 6.79 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.14 ~ 4.09 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.03 (2H, s), 3.94 ~ 3.87 (2H, m), 3.68 ~ 3.63 (1H, dd, $J = 10.8, 9.2$ Hz), 3.46 ~ 3.38 (2H, m), 3.34 ~ 3.30 (1H, m), 2.62 ~ 2.56 (2H, q), 1.53 ~ 1.46 (1H, tt), 1.22 ~ 1.18 (3H, t)。

[0269] 实施例 16

[0270] (1R,2S,3R,4R,6R)-4-(3-(4-乙基苄基)苯基)-4-氟-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3-三醇 (31) 的制备。

[0271]



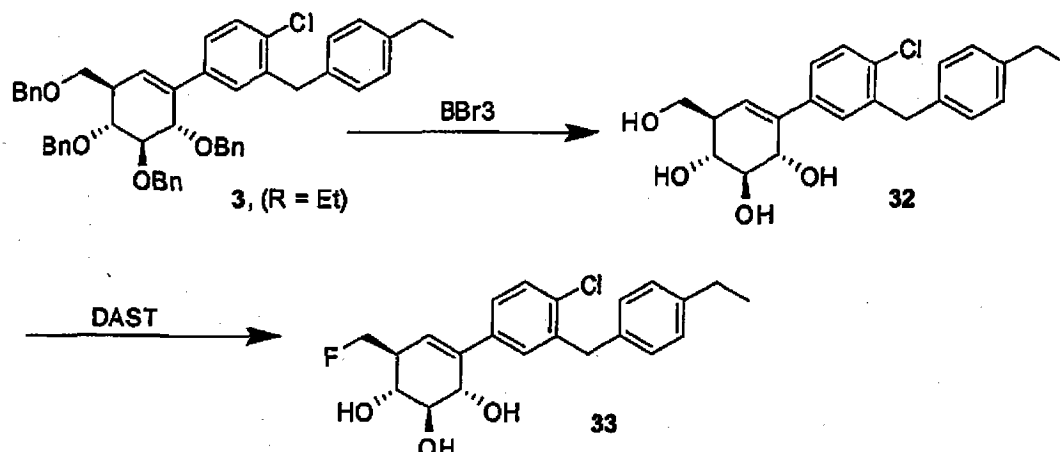
[0272] 在 $-78^\circ C$ 和 Ar 气氛下向 2 (30mg) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液中加入 DAST (7 μ L)。2 小时后向混合物中加入 MeOH (0.5mL), 然后将混合物温热至室温。向残余物中加入饱和 NaCl 水溶液 (5mL), 混合物用乙酸乙酯萃取 (3×10 mL)。蒸发合并的有机萃取物, 将残余物溶解在 MeOH/THF (1 : 1, 5mL) 中, 然后在 H_2 气氛下用 10% 的 Pd/C (10mg) 处理。4 小时后通过制备 HPLC 分离化合物 31 (1.4mg)。 1H -NMR (300MHz): δ 7.18~7.01 (8H, m), 3.90~3.86 (3H, m), 3.77~3.72 (1H, m), 3.61~3.31 (3H, m), 2.62~2.54 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.45~2.60 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.20~1.17 (3H, t, $J = 7.6$ Hz); MS (ESI $^+$): 375 [M+H] $^+$, 392 [M+H $_2O$] $^+$,

416 $[M+CH_3CN+H]^+$ 。

[0273] 实施例 17

[0274] (1R, 2S, 3S, 6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(氟甲基)环己-4-烯-1, 2, 3-三醇 (33) 的制备。

[0275]



[0276] 在 -78°C 和 Ar 下向 3 (R = Et) (122mg) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液中逐滴加入 BBr_3 (0.33mL)。搅拌 2 小时后向混合物中加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (1mL)，然后将混合物温热至室温并用乙酸乙酯 ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机萃取物，浓缩并用制备 HPLC 纯化，得到 18mg 化合物 32。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz) : δ 7.33-7.30 (2H, m), 7.25-7.23 (1H, m), 7.10 (4H, s), 5.85 (1H, d), 4.58 (2H, s), 4.51-4.49 (1H, m), 4.12-4.01 (2H, q, $J = 15.2\text{Hz}$), 3.89-3.85 (1H, dd, $J = 4, 10.4\text{Hz}$), 3.68-3.53 (3H, m), 2.63-2.57 (2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$), 1.23-1.19 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$) ; MS (ESI $^+$) : 406 $[M+H_2O]^+$ 。

[0277] 在 -78°C 和 Ar 下用 DAST (3eq, 0.02mL) 处理 32 (11mg) 在 CH_2Cl_2 (2mL) 中的溶液。2 小时后向混合物中加入 MeOH (0.5mL)，然后温热至室温。向残余物中加入饱和 NaCl 水溶液 (5mL)，水相用乙酸乙酯 ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取。蒸发合并的有机萃取物，用制备 HPLC 纯化残余物，得到 1.8mg 化合物 33。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz) δ 7.30-7.08 (7H, m), 5.85 (1H, m), 4.59-4.57 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.13-4.03 (2H, q, $J = 15.2\text{Hz}$), 3.90-3.86 (1H, dd, $J = 4, 10.4\text{Hz}$), 3.70-3.58 (3H, m), 2.60-2.55 (2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$), 1.22-1.18 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$) ; MS (ESI $^+$) : 391 $[M+H]^+$; 408 $[M+H_2O]^+$ 。

[0278] 实施例 18

[0279] 本实施例说明如图 7 中所概述 (1R, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)-5-亚甲基环己烷-1, 2, 3-三醇 (35) 的制备。

[0280] 实施例 18 和 19 中所合成的化合物的结构用如下程序确认： ^1H NMR 数据在 Varian Mercury 300 光谱仪上在 300MHz 下获得，化学位移以内标 TMS 为基准。液相色谱电喷雾电离质谱 (LC-ESI-MS) 分析在由 Shimadzu LC-10AD vp 系列 HPLC 泵和双波长 UV 检测器、Gilson 215 自动取样器、Sedex 75c 蒸发光散射 (ELS) 检测器和 PE/Sciex API 150EX 质谱仪组成的仪器上进行。ELS 检测器设置为温度 40°C 、增益调整定值 7、 N_2 压力 3.3atm。API 150 上采用 Turbo IonSpray 源，离子喷雾电压为 5kV，温度为 300°C ，孔和环电压分别为 5V

和 175V。在 Q1 中从 160 到 650m/z 扫描正离子。在 Phenomenex Gemini 5 μ m C18 柱上注射各样品 5.0 μ L。流动相由 0.05% 的甲酸 / (HPLC 级水 (A)+HPLC 级乙腈 (B)) 组成, 流量为 2mL/min, 并使用如下梯度: 0.00min, 95% A, 5% B; 4.00min, 0% A, 100% B; 5.80min, 0% A, 100% B; 6.00min, 95% A, 5% B; 7.00min, 95% A, 5% B。

[0281] (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3, 4, 5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己酮 (14) 的制备:

[0282] 向叔丁醇 (28.2 μ L, 296 μ mol) 在二氯甲烷 (4mL) 中的溶液中加入戴斯-马丁氧化剂 [1, 1, 1-三(乙酰氧基)-1, 1-二氢-1, 2-苯碘酰-3-(1H)-酮] (116mg, 274 μ mol), 所得混合物在室温和氩气下搅拌 10 分钟。向混合物中加入醇 4 (R = Et, 异构体混合物) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液并在室温下搅拌 3 小时。混合物用 4mL 乙酸乙酯稀释并与 1.5 : 1 : 1 的饱和亚硫酸钠: 饱和碳酸氢钠: 盐水水溶液 (3.5mL) 一起剧烈搅拌 1 小时。分离相, 水相用乙酸乙酯 (3mL) 再次萃取。用盐水 (2mL) 洗涤合并的有机物, 干燥 (无水 Na_2SO_4), 过滤, 并蒸发。使用二氯甲烷作为展开溶剂实施制备 TLC, 得到 91mg (52%) 呈白色固体的化合物 14。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.35-6.90 (m, 25H), 6.80 (m, 2H), 4.96 (m, 3H), 4.55 (m, 4H), 4.11 (m, 3H), 3.94 (m, 2H), 3.79 (m, 3H), 3.47 (s, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.62 (q, J = 7.8Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.5Hz, 3H)。LC-ESI-MS m/z 766 (M+H), 788 (M+Na)。

[0283] ((1S, 2R, 3R, 4R, 6S)-4-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-5-亚甲基环己烷-1, 2, 3-三基)三(氧)三(亚甲基)三苯 (34):

[0284] 向氮气氛下的小瓶中的 0.5mL 无水 THF 中加入环-二溴二- μ -亚甲基 [μ -(四氢呋喃)]三锌 [Nysted 试剂] (179mg, 151 μ L, 78 μ mol, 悬浮在 THF 中的 20 重量% 混悬体), 将所得混合物冷却至 -78 $^\circ\text{C}$ 。以逐滴方式向该混合物中加入 (2R, 3R, 4R, 5S, 6S)-3, 4, 5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己酮 (14, 40mg, 52 μ mol)/0.5mL 无水 THF, 然后加入 TiCl_4 (78 μ L, 78 μ mol, 在 DCM 中的 1M 溶液)。混合物于 -78 $^\circ\text{C}$ 搅拌 20 分钟, 然后移走冷却浴, 并将混合物在室温下搅拌 3 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (2mL), 所得混合物搅拌 30 分钟。用乙酸乙酯 (2 $\times$ 4mL) 萃取混合物, 有机层用盐水 (2mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并蒸发。制备 TLC (8 : 1H/EtOAc) 给出 25mg (63%) 化合物 34。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.34-6.99 (m, 25H), 6.63 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.53 (m, 5H), 4.2 (m, 3H), 3.78 (m, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.56 (q, J = 7.8Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.5Hz, 3H)。LC-ESI-MS m/z 764 (M+H), 786 (M+Na)。

[0285] (1R, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)-5-亚甲基环己烷-1, 2, 3-三醇 (35):

[0286] 向 -78 $^\circ\text{C}$ 且氮气氛下的小瓶中的 ((1S, 2R, 3R, 4R, 6S)-4-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-5-亚甲基环己烷-1, 2, 3-三基)三(氧)三(亚甲基)三苯 (34, 24mg, 31.4 μ mol)/无水 DCM (0.8mL) 溶液中逐滴加入 BCl_3 (在 DCM 中的 1M 溶液, 0.25mL), 15 分钟加完。所得混合物于 -78 $^\circ\text{C}$ 搅拌 30 分钟并逐步温热至 -20 $^\circ\text{C}$ 。所得混合物于 -20 $^\circ\text{C}$ 再搅拌 30 分钟。此时, LC-MS 表明反应完成。将溶液冷却至 -78 $^\circ\text{C}$ 并缓慢加入甲醇 (1mL)。将所得溶液温热至室温并减压浓缩。将残余物溶解在 0.5mL 1 : 1 的 DCM : MeOH 中并装载在制备 TLC 板上, 将其在 15 : 1 (DCM : MeOH) 中展开, 得到 9mg (71%) 呈白色固体的化合物 35。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.29-6.89 (m, 7H), 4.80 (s, 1H), 4.28 (s,

1H), 3.95 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.58 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.18 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H)。LC-E SI-MS m/z 425 (M+Na)。

[0287] 实施例 19

[0288] 本实施例说明如图 8 中所概述 (4S, 5S, 6R, 7R, 8R)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-8-(羟甲基)螺[2.5]辛烷-5,6,7-三醇 (37) 的制备。

[0289] (4R, 5R, 6R, 7S, 8S)-5,6,7-三(苄氧基)-4-(苄氧基甲基)-8-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)螺[2.5]辛烷 (36) :

[0290] 在氮气和 -10°C 下向剧烈搅拌着的 ((1S, 2R, 3R, 4R, 6S)-4-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-5-亚甲基环己烷-1,2,3-三基)三(氧)三(亚甲基)-三苯 (34, 25mg, $32.7\mu\text{mol}$) / 无水甲苯 (2mL) 溶液中逐滴加入 2M 的二甲基锌溶液 ($146\mu\text{L}$, $291\mu\text{mol}$) 并搅拌 15 分钟。逐滴加入二碘甲烷 ($47\mu\text{L}$, $583\mu\text{mol}$)，所得混合物搅拌过夜。观察到生成 40% 的产物。加入更多二甲基锌 (另外 18 当量, 分两批加入, 48 小时加完) 和二碘甲烷 (35 当量, 分两批加入, 48 小时加完)，反应 96 小时后反应完成 80%。加入饱和 NH_4Cl 溶液 (1mL)，混合物搅拌 30 分钟。用水 (1mL) 稀释混合物并用乙酸乙酯 ($3 \times 1\text{mL}$) 萃取。用 10% 的硫酸 (1.5mL)、饱和 NaHCO_3 (1.5mL) 和盐水 (1.5mL) 洗涤合并的有机萃取物，干燥 (Na_2SO_4)，过滤并蒸发。制备 TLC (9 : 1 的己烷 : 乙酸乙酯) 给出 85% 的化合物 36，其在接下来的反应中直接使用。

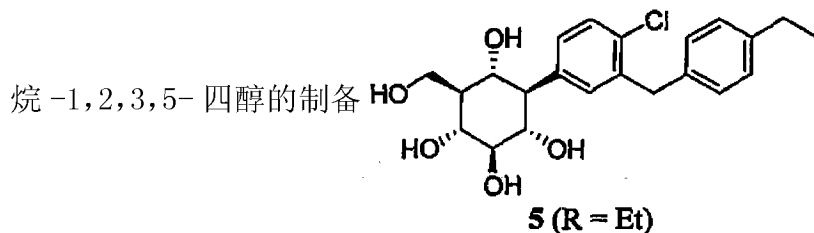
[0291] (4S, 5S, 6R, 7R, 8R)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-8-(羟甲基)螺[2.5]辛烷-5,6,7-三醇 (37) :

[0292] 向 (4R, 5R, 6R, 7S, 8S)-5,6,7-三(苄氧基)-4-(苄氧基甲基)-8-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)螺[2.5]辛烷 (36, 20mg, $25.7\mu\text{mol}$) 在 THF (0.2mL) 和甲醇 (0.8mL) 的混合物中的溶液中加入 1,2-二氯苯 ($58\mu\text{L}$, $515\mu\text{mol}$)，然后加入 14mg 钨碳催化剂 (10%)。混合物在 1 个大气压的氢气下搅拌 40 分钟。通过在 6mL 注射器中的硅藻土小垫过滤混合物并用甲醇 (1mL) 洗涤。减压蒸出溶剂，残余物在制备 TLC 板 (8 : 1 的 DCM : EtOH) 上纯化该硅藻土垫，得到 4mg (37%) 呈白色固体的化合物 37。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.27-6.85 (m, 7H), 4.01 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.63 (m, H), 3.35 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 3.02 (d, $J = 11.1\text{Hz}$, 1H), 2.62 (q, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H), 0.40 (m, 1H), 0.29 (m, 1H), 0.076 (m, 1H), -0.326 (m, 1H)。LC-ESI-MS m/z 418 (M+H), 440 (M+Na)。

[0293] 实施例 20

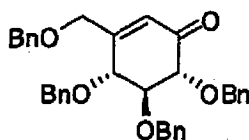
[0294] 本实施例说明化合物 5 (R = Et) 的大规模制备。

[0295] (1R, 2R, 3S, 4R, 5R, 6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己



[0296] (1) (4R, 5S, 6R)-4,5,6-三(苄氧基)-3-(苄氧基甲基)环己-2-烯酮的制备

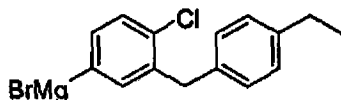
[0297]



[0298] 在室温和氩气下向 (3S,4S,5S,2R)-5-羟基-5-[(苯基甲氧基)甲基]-2,3,4-三(苯基甲氧基)环己-1-酮 (580.0g, 1.051mol) / 无水二氯甲烷 (3.6L) 溶液中加入三氟乙酸酐 (331.1g, 222mL, 1.577mol), 然后加入吡啶 (149.7g, 153mL, 1.892mol)。混合物在室温下搅拌 24 小时后加入冰水 (1.0L) 终止反应。分离有机层, 水层用二氯甲烷 (3×2L) 萃取。用碳酸氢钠 (饱和水溶液, 3×0.5L)、盐水 (饱和水溶液, 3×1.0L) 洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到黄色油 (476.7g, 纯度 90%, 产率 85%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 7.26-7.48(m, 20H), 6.26(s, 1H), 5.15(d, J = 11.2Hz, 1H), 5.05(d, J = 10.8Hz, 1H), 4.95(d, J = 10.8Hz, 1H), 4.77-4.81(m, 2H), 4.72(d, J = 11.2Hz, 1H), 4.55(s, 2H), 4.40-4.42(m, 1H), 4.31(d, J = 16Hz, 1H), 4.03-4.13(m, 3H)。

[0299] (2) (4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)溴化镁的制备

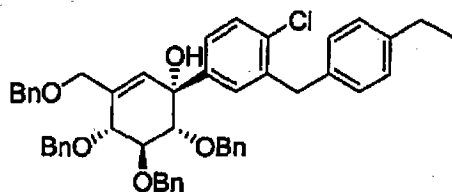
[0300]



[0301] 在氩气下向三颈烧瓶中装入镁粉 (34.7g, 1.446mol), 然后加入一部分 2-(4-乙基苄基)-4-溴-1-氯苯 (122.5g, 0.398mol) 在无水四氢呋喃 (0.4L) 和 1,2-二溴乙烷 (2.89g, 1.34mL, 0.015mol) 中的溶液。将混合物加热至回流, 反应开始 (放热并消耗镁) 后, 逐滴加入剩余的 2-(4-乙基苄基)-4-溴-1-氯苯 (245.0g, 0.796mol) 在无水四氢呋喃 (0.81L) 中的溶液。然后使混合物在温和的回流下再反应一小时直至大多数镁被消耗。

[0302] (3) (1R,4R,5S,6R)-4,5,6-三(苄氧基)-3-(苄氧基甲基)-1-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己-2-烯醇的制备

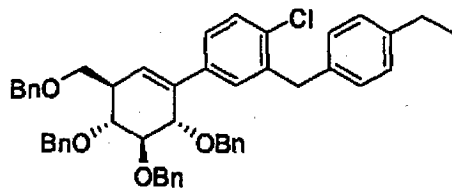
[0303]



[0304] 在氩气和室温 (约 25℃) 下向 (4R,5S,6R)-4,5,6-三(苄氧基)-3-(苄氧基甲基)环己-2-烯酮 (476.7g, 纯度 90%, 0.893mol) / 无水四氢呋喃 (1.0L) 溶液中逐滴加入来自上一步骤的格氏试剂, 混合物搅拌 3 小时。加入氯化铵 (饱和水溶液, 100mL), 混合物用乙酸乙酯萃取 (3×1L)。有机层用盐水 (3×0.5L) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到黄色油 (614g, 产率 90%)。该粗 (1R,4R,5S,6R)-4,5,6-三(苄氧基)-3-(苄氧基甲基)-1-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己-2-烯醇在下一步中直接使用。MS(ESI⁺) (m/z): 782(M+18)⁺, 787(M+23)⁺。

[0305] (4) ((1R,2S,3S,6R)-6-苄氧基甲基)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己-4-烯-1,2,3-三基)三(氧)三(亚甲基)三苯的制备

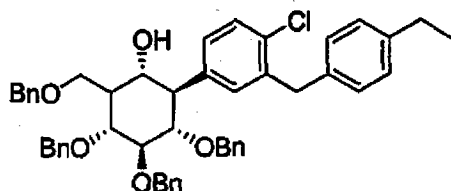
[0306]



[0307] 于氩气和 -20°C 下向 (1R,4R,5S,6R)-4,5,6-三(苄氧基)-3-(苄氧基甲基)-1-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己-2-烯醇 (614.0g, 粗, $\sim 0.723\text{mol}$, 1eq) 在二氯甲烷 (2.6L) 中的溶液中依次加入三乙基甲硅烷 (167.9g, 229.7mL, 1.446mol , 2eq) 和三氟化硼合乙醚 (205.2g, 204.1mL, 1.446mol , 2eq), 混合物于 -20°C 搅拌 1 小时。加入氯化铵 (饱和水溶液, 100mL), 混合物用二氯甲烷萃取 ($3\times 1\text{L}$), 有机层用盐水 ($3\times 0.5\text{L}$) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物通过在回流的无水乙醇/异丙醚中重结晶纯化, 得到白色固体 (513g, 纯度 95%, 产率 95%)。

[0308] (5) (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己醇的制备

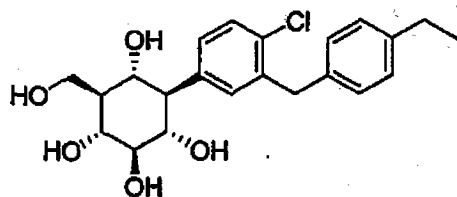
[0309]



[0310] 在高压不锈钢反应容器中于氩气和 0°C 下向 ((1R,2S,3S,6R)-6-苄氧基甲基)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己-4-烯-1,2,3-三基)三(氧)三(亚甲基)三苯 (513g, 纯度 95%, 0.651mol , 1eq) 和硼氢化锂 (7.1g, 在四氢呋喃中的 2M 溶液, 0.326mol , 0.5eq) 在无水四氢呋喃 (5L) 中的溶液中加入硼烷-四氢呋喃络合物 (在四氢呋喃中的 1M 溶液) (1.31L, 1.302mol , 2eq.), 将混合物加热至约 $70-80^{\circ}\text{C}$, 由此反应器中的压力达到约 2-2.5atm。混合物在此温度下搅拌 40 分钟。将反应容器冷却至室温, 将内容物转移至三颈烧瓶中并冷却至 -20°C 。加入冷的 (0°C) 氢氧化钠溶液 (78.1g, 在水中的 3M 溶液, 1.953mol , 3eq), 然后加入 30% 的过氧化氢 (442.8g, 438.4mL, 1.953mol , 20eq), 将混合物温热至室温过夜。用 1N 盐酸酸化反应混合物至 pH 6 并减压除去溶剂。向残余物中加入水 (5L) 并用乙酸乙酯 ($3\times 2\text{L}$) 萃取。有机层用盐水 ($3\times 1\text{L}$) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物通过在乙醚/正己烷 ($v/v = 1:10$, 10mL/g (粗)) 中重结晶纯化, 得到白色固体 (314.7g, 纯度 95%, 产率 60%)。

[0311] (6) 粗 (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇的制备

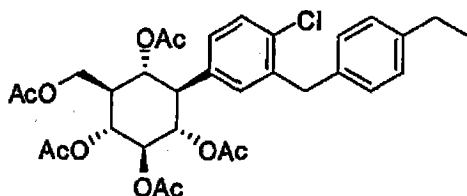
[0312]



[0313] 向 (1R,2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-三(苄氧基)-2-(苄氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己醇 (60g, 纯度 98%, 0.077mol, 1eq) 在四氢呋喃: 甲醇 (v/v = 2 : 1) (600mL) 中的溶液中加入 1,2-二氯苯 (21.5g, 16.54mL, 0.82mol, 2eq) 和钯碳 (10%, 4.8g) 并在室温 (约 25℃) 和一个大气压力的氢气下搅拌 4 小时。过滤混合物并将滤液蒸发至干, 得到黄色油 (纯度 80%)。

[0314] (7) (1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己烷-1,2,3,5-四基四乙酸酯 (19) 的制备

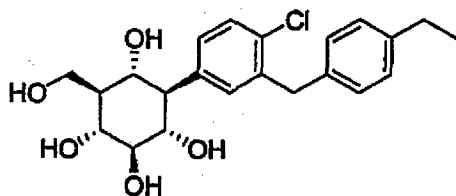
[0315]



[0316] 于 0℃ 下向上述粗油 (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(3-(4-乙基苄基)-4-氯苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇 (0.077mol, 纯度 80%) 在二氯甲烷 (300mL) 中的溶液中缓慢加入乙酸酐 (78.8g, 72.9mL, 0.77mol, 10eq)、N,N-二异丙基乙胺 (99.5g, 134.1mL, 0.77mol, 10eq) 和 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP, 0.47g, 3.85mmol, 0.05eq), 混合物在室温下搅拌过夜。用 1N 盐酸酸化混合物至 pH 6, 有机层用 1N 盐酸 (3×200mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。残余物在沸腾的乙醇/乙酸乙酯 (v/v = 3 : 1, 15mL/g (粗)) 中重结晶。第一固体在 ~58℃ 出现, 混合物于 58℃ 搅拌 2 小时。将混合物冷却至室温, 用时 2 小时, 得到白色固体 (42.2g, 纯度 99.4%, 两步产率 88.7%)。

[0317] (8) (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)-6-(羟甲基)环己烷-1,2,3,5-四醇的制备

[0318]



[0319] 向搅拌着的 (1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己烷-1,2,3,5-四基四乙酸酯 (98g, >99%, 0.158mol, 1eq)/ 甲醇 (1L) 溶液中加入氢氧化钠 (粉末, 12.6g, 0.315mol, 2eq), 混合物回流过夜。用 1N 盐酸酸化混合物至 pH 6 并减压除去挥发物。将残余物溶解在乙酸乙酯 (3L) 中, 用水 (1L)、然后用盐水 (1L) 洗

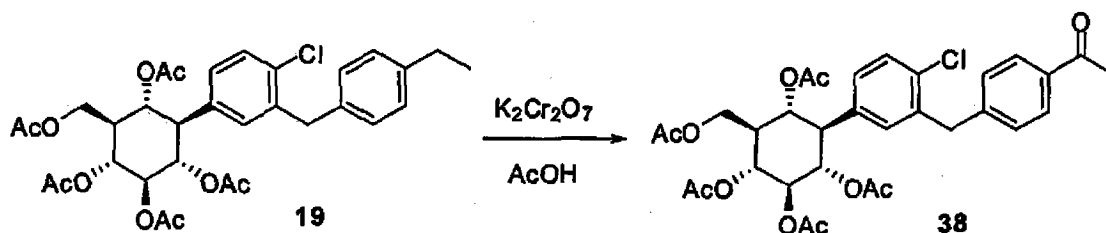
涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到白色泡沫。将此泡沫在回流的乙醇/水($v/v = 1:3$, 20mL/g(粗))中重结晶两次,得到白色固体(58g,纯度 99.3%,产率 90%)。

[0320] 实施例 21

[0321] 本实施例说明 1-(4-(2-氯-5-((1R,2S,3R,4R,5S,6R)-2,3,4,6-四羟基-5-(羟甲基)环己基)苄基)苯基)乙酮(39)的制备。

[0322] (1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-乙酰基苄基)-4-氯苯基)环己烷-1,2,3,5-四基四乙酸酯(38)的制备

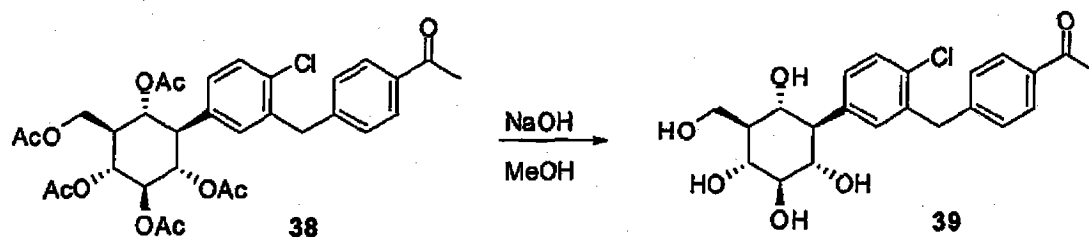
[0323]



[0324] 向剧烈搅拌着的(1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(乙酰氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙基苄基)苯基)环己烷-1,2,3,5-四基四乙酸酯(19)(300mg, 48.7 μmol)/乙酸(5mL)溶液中加入 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (172mg, 0.58mmol),混合物于125℃搅拌22小时。将混合物冷却至室温,用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯($3 \times 20\text{mL}$)萃取。用饱和 NaHCO_3 ($3 \times 10\text{mL}$)、然后用盐水(20mL)洗涤合并的有机萃取物,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。制备TLC(2:1的己烷:乙酸乙酯)给出100mg所需化合物。MS(ESI^+):631 $[\text{M}+\text{H}]^+$,648 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ 。

[0325] 1-(4-(2-氯-5-((1R,2S,3R,4R,5S,6R)-2,3,4,6-四羟基-5-(羟甲基)环己基)苄基)苯基)乙酮(39)的制备

[0326]



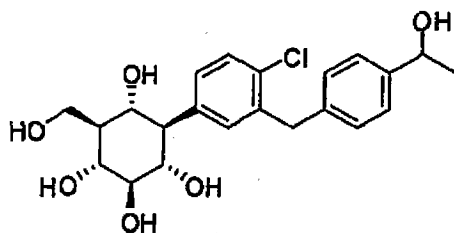
[0327] 向(1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-乙酰基苄基)-4-氯苯基)环己烷-1,2,3,5-四基四乙酸酯(38)(300mg, 47.6 μmol)/MeOH(5mL)溶液中加入氢氧化钠(29mg, 72 μmol)并在回流下搅拌1.5小时。用1N盐酸酸化混合物至pH 6并减压除去溶剂。用制备HPLC纯化残余物,得到30mg所需化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 7.90(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.35(3H, m), 7.22(H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J = 8.4$, 1.6Hz), 4.17(2H, s), 3.91(2H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 3.66(1H, t, $J = 10.4\text{Hz}$), 3.49-3.40(2H, m), 3.30(1H, m), 2.57-2.52(4H, m), 1.55-1.50(1H, m); MS(ESI^+):421 $[\text{M}+\text{H}]^+$,443 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, (ESI^-):465 $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$ 。

[0328] 实施例 22

[0329] (1R,2R,3S,4R,5R,6S)-4-(4-氯-3-(4-(1-羟乙基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)

环己烷-1,2,3,5-四醇(40)的制备

[0330]



[0331] 化合物 40 通过用过量硼氢化钠还原 (1S,2R,3R,4S,5R,6R)-4-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-乙酰基苄基)-4-氯苯基)环己烷-1,2,3,5-四基四乙酸酯(38)制备并通过制备 HPLC 纯化,得到 0.6mg 澄清膜。MS(ESI⁺):445[M+Na]⁺, (ESI⁻):467[M+HCOO]⁻。

[0332] 实施例 23

[0333] 本发明的化合物的 SGLT 抑制作用通过下面的程序验证。

[0334] 人 SGLT2 表达载体的制备

[0335] 将表达人 SGLT2 的全长 cDNA 克隆 (GenScript Corporation) 亚克隆成 pEAK15 表达载体的 Hind III 和 Not I 位点。含 cDNA 插入片段的克隆通过限制性分析识别。

[0336] 稳定表达人 SGLT2 的细胞系的制备

[0337] 含人 SGLT2 的质粒用 Nsi I 线性化并通过琼脂糖凝胶电泳纯化。使用 Lipofectamine 2000 转染试剂 (Invitrogen Corporation) 将 DNA 转染到 HEK293. ETN 细胞中并在含 10% 胎牛血清 (FBS) 的 Dulbecco 改性的 Eagle 培养基 (DMEM) 中于 37°C 和 5% CO₂ 下培养 24 小时。在添加有嘌呤霉素 (Invitrogen Corporation) 两周的相同生长培养基中筛选转染子。回收抗嘌呤霉素的细胞,接种在新鲜的 96 孔板上(每孔一个细胞),并在嘌呤霉素的存在下培养直至细胞汇合。在下面描述的甲基- α -D-[U-¹⁴C] 吡喃葡萄糖苷吸收试验中评价抗嘌呤霉素的克隆的 SGLT2 活性。使用具有最高信号背景比的克隆进行甲基- α -D-[U-¹⁴C] 吡喃葡萄糖苷吸收试验。

[0338] 人 SGLT1 表达细胞的制备

[0339] 从 GenScript Corporation 获得在 pDream2.1 表达载体上的全长人 SGLT1 cDNA 并使用含氨苄西林的 Luria-Bertani (LB) 培养基在大肠杆菌菌株 DH5 α 中增殖。用 QIAGEN 质粒中提试剂盒 (QIAGEN Inc.) 分离质粒 DNA。用 Lipofectamine 2000 转染试剂按生产商建议的程序将人 SGLT1 表达质粒 DNA 转染到 COS-7 细胞(美国模式培养物保藏所)中。将转染细胞贮存在 -80°C 的含 10% 二甲亚砜 (DMSO) 的 DMEM 中。

[0340] 甲基- α -D-[U-¹⁴C] 吡喃葡萄糖苷吸收试验

[0341] 试验前将表达 SGLT1 或 SGLT2 的细胞接种在 96 孔 ScintiPlate 闪烁板 (PerkinElmer, Inc.) 上含有 10% FBS 的 DMEM 中(每孔 100 μ l 培养基中 1×10^5 个细胞)并在 37°C 和 5% CO₂ 下培养 48 小时。用 150 μ l 钠缓冲液 (137mM NaCl, 5.4mM KCl, 2.8mM CaCl₂, 1.2mM MgCl₂, 10mM 三(羟甲基)氨基甲烷/N-2-羟乙基哌嗪-N'-乙磺酸 [Tris/Hepes], pH 7.2) 或无钠缓冲液 (137mM N-甲基-葡萄糖胺, 5.4mM KCl, 2.8mM CaCl₂, 1.2mM MgCl₂, 10mM Tris/Hepes, pH 7.2) 洗涤细胞两次。向 96 孔板的每个孔中加入各自包含在 50 μ l 含有 40 μ Ci/ml 甲基- α -D-[U-¹⁴C] 吡喃葡萄糖苷 (Amersham Biosciences/GE Healthcare) 和 25% 人血清的钠或无钠缓冲液中的试验化合物并在振摇的同时于 37°C 下

培养 2 小时 (SGLT1 试验) 或 1.5 小时 (SGLT2 试验)。用 150 μ l 洗涤缓冲液 (137mM N-甲基葡萄糖胺, 10mM Tris/Hepes, pH7.2) 洗涤细胞两次并用 TopCount 闪烁计数器 (PerkinElmer, Inc.) 测定甲基- α -D-[U- 14 C] 吡喃葡萄糖苷吸收量。钠依赖性吡喃葡萄糖苷吸收量用使用钠缓冲液所获得的值减去用无钠缓冲液所获得的值量度 (三次测定的平均值)。

[0342] 表 1

[0343]

化合物	IC ₅₀ *	
	SGLT2	SGLT1
5 (R = Et)	+	+
9	+	++
10	+	+
11	+	++
12	+	+++
13	+	+++
17	+	++
30	+	+++
35	+	++
37	+	++
39	+	++
40	+	++

*说明:
 + <1 μ M
 ++ 1 μ M 到 10 μ M
 +++ >10 μ M

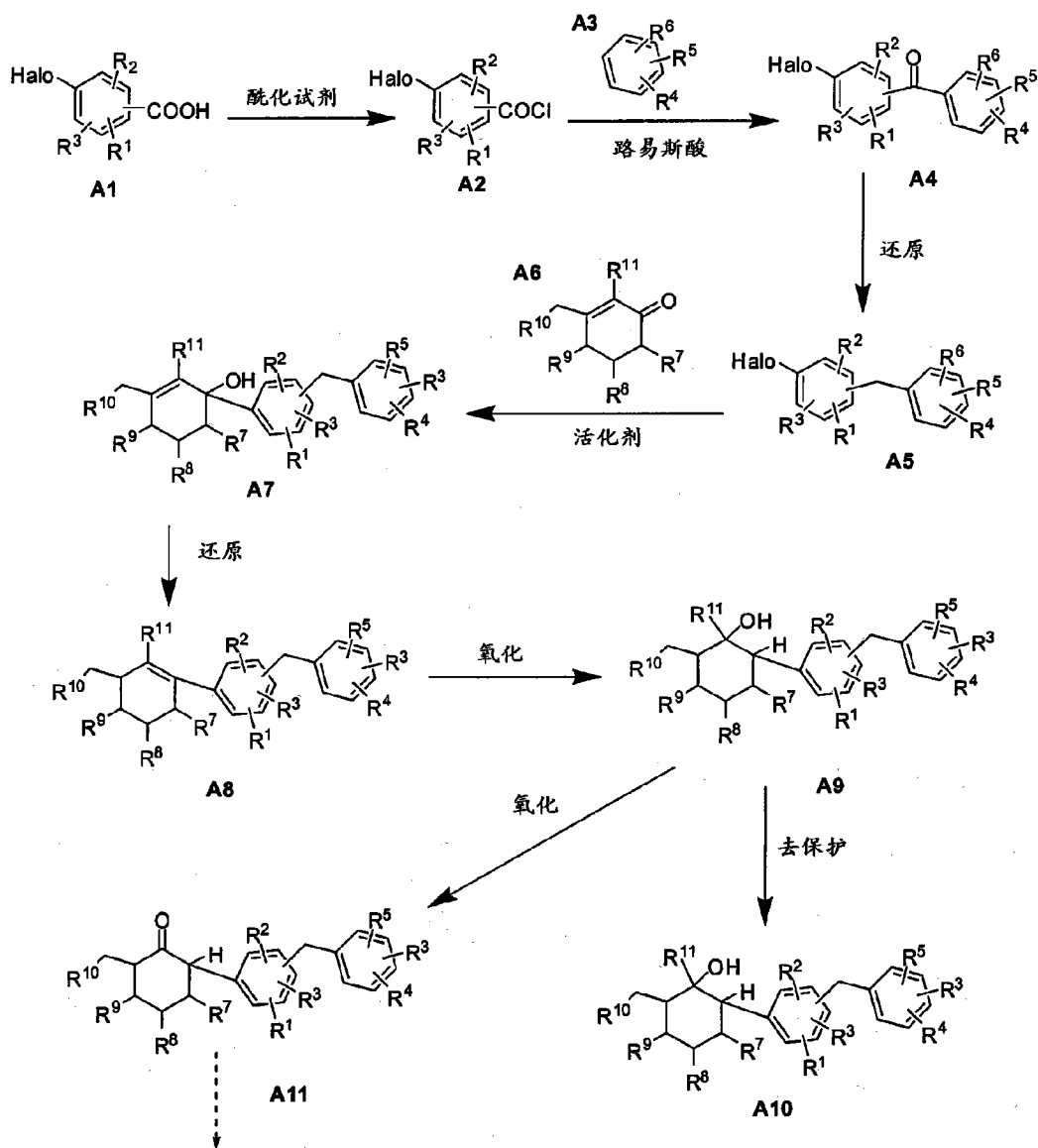


图 1

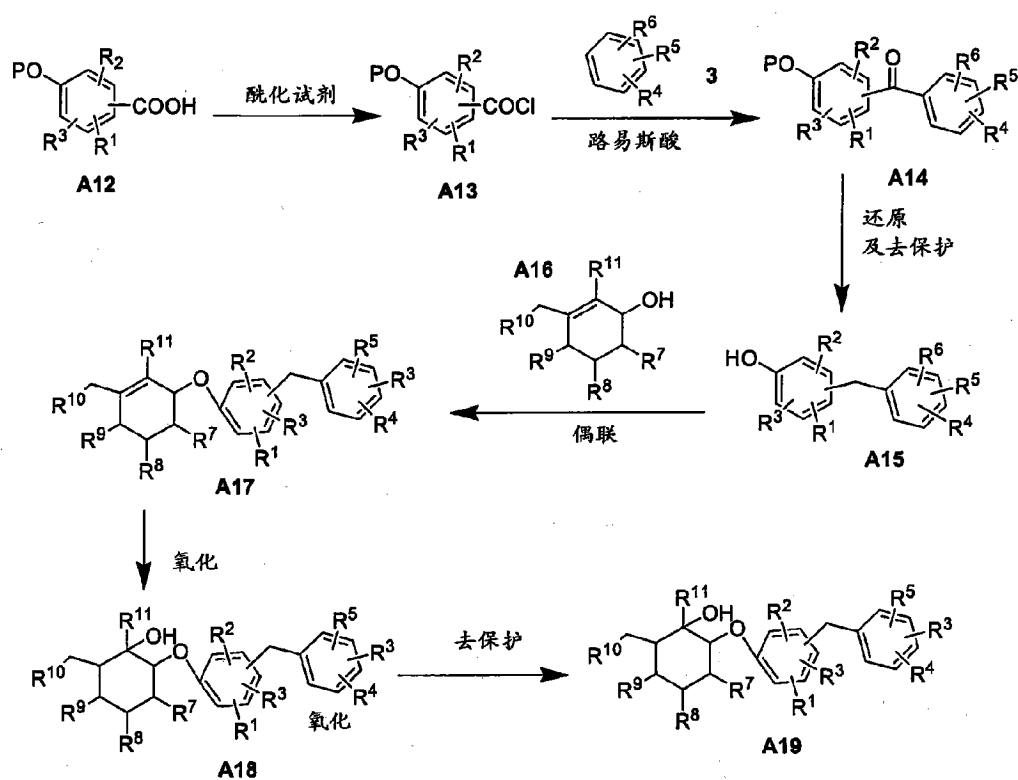


图 2

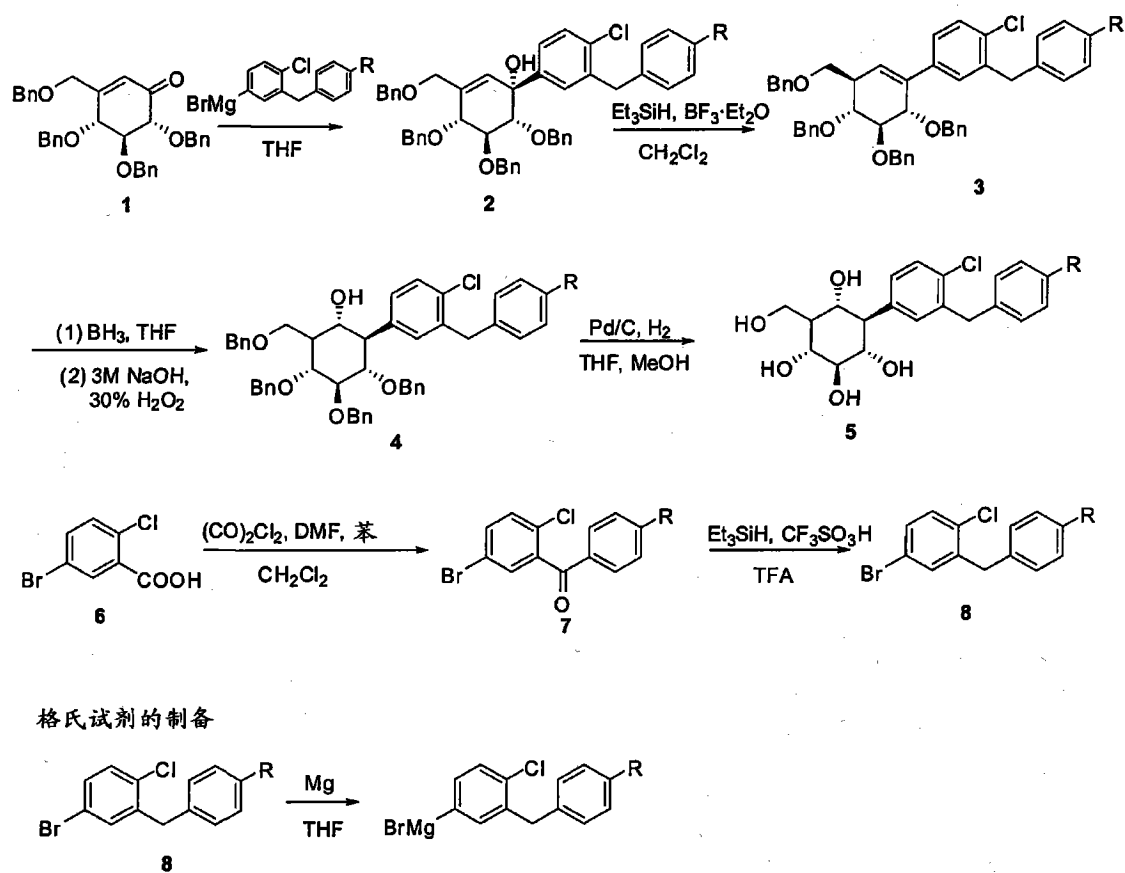


图 3

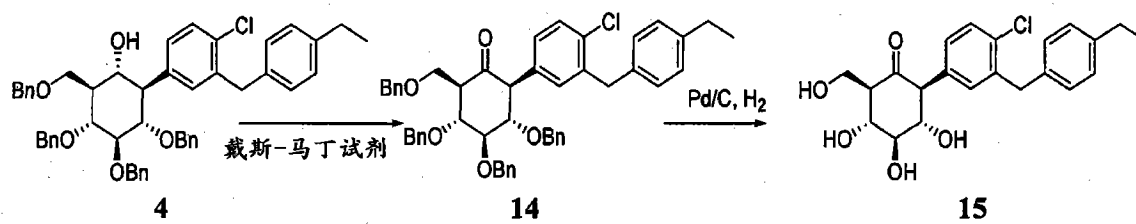


图 4

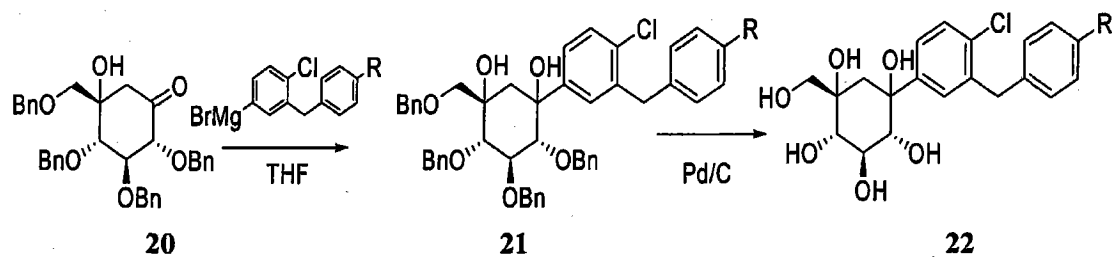


图 5

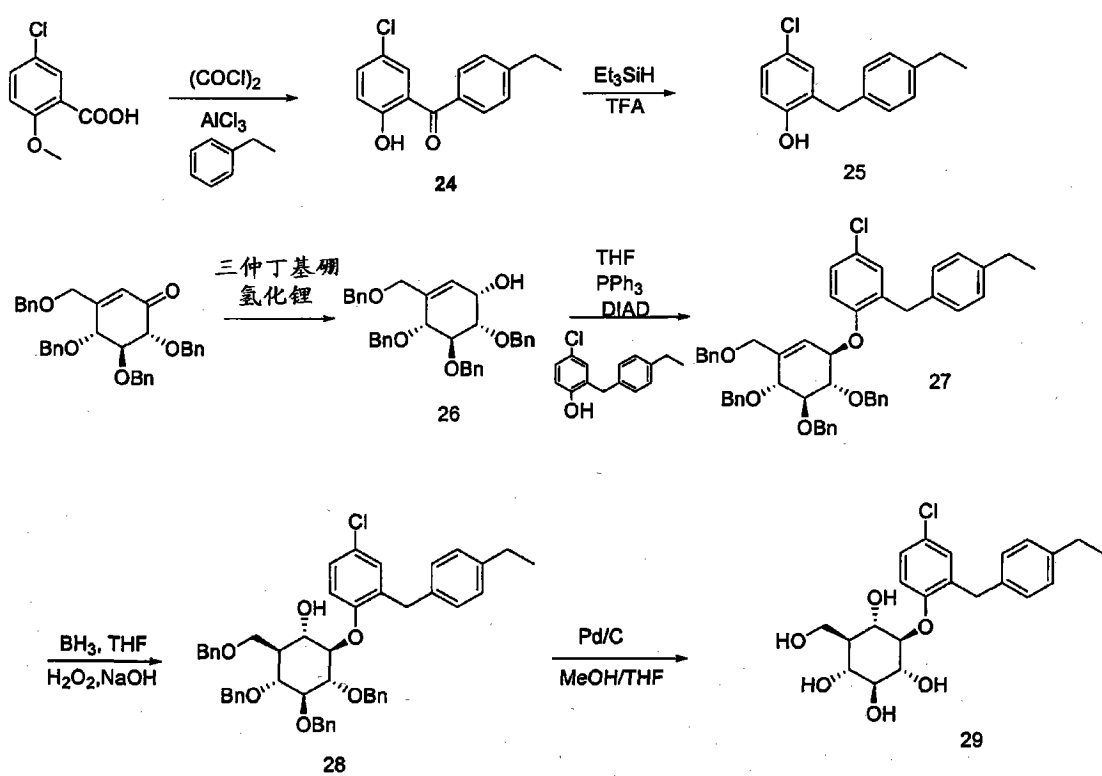


图 6

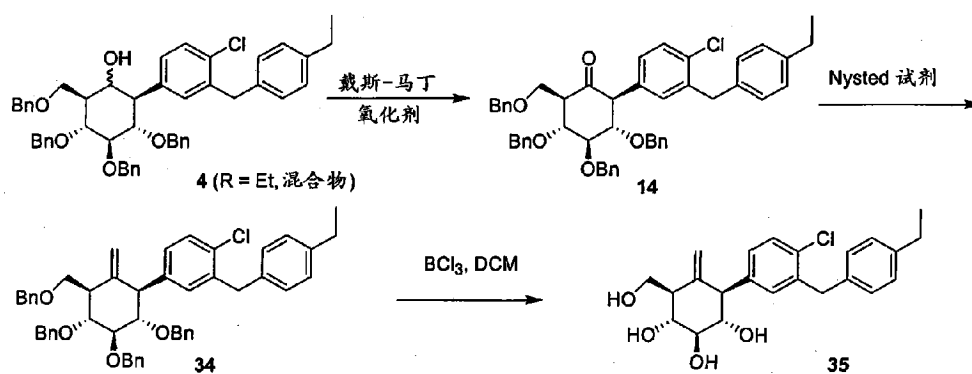


图 7

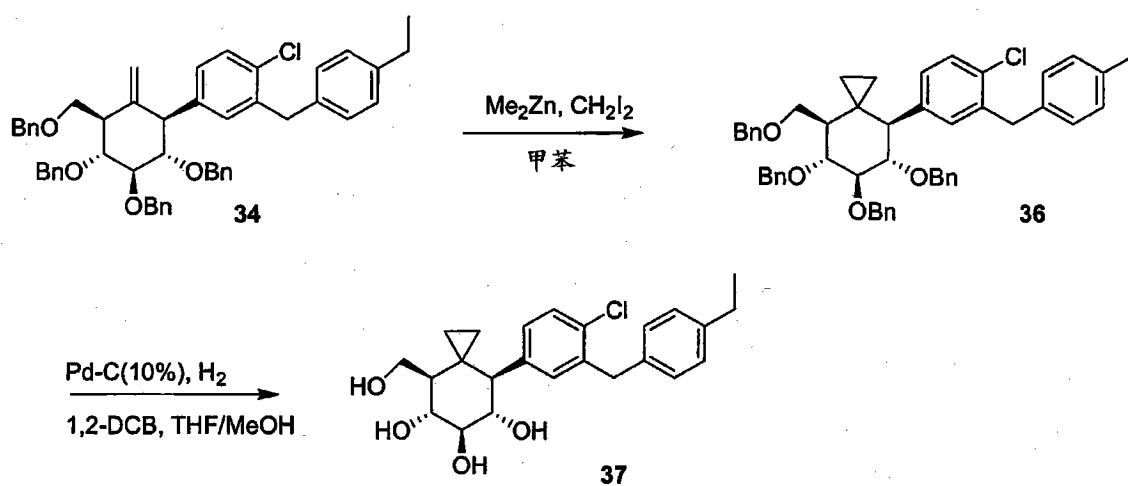


图 8