

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07C233/30

C07D285/01

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 95101511.7

[45]授权公告日 2000 年 4 月 12 日

[11]授权公告号 CN 1051298C

[22]申请日 1995.2.14 [24]颁证日 2000.1.22

[21]申请号 95101511.7

[30]优先权

[32]1994.2.16 [33]DE [31]P4404848.3

[73]专利权人 赫彻斯特股份公司

地址 联邦德国法兰克福

[72]发明人 H·亨默尔 G·舒伯特 P·贝洛

A·赫林 H-J·伯格

[56]参考文献

EP-A-587087 1994.3.16 A61KD31/215

EP-A-587088 1994.3.16 C07C69/757

审查员 刘桂明

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 黄泽雄

权利要求书 12 页 说明书 38 页 附图页数 0 页

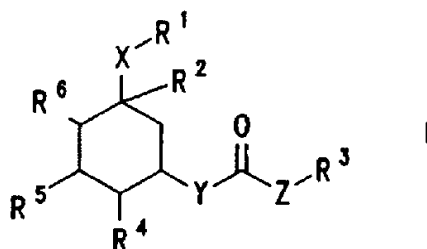
[54]发明名称 取代的环己醇酯、其治疗疾病的用途和药物制剂

[57]摘要

本说明书叙述了式 I 的环己醇酯,

式中基团的含义见正文所述。

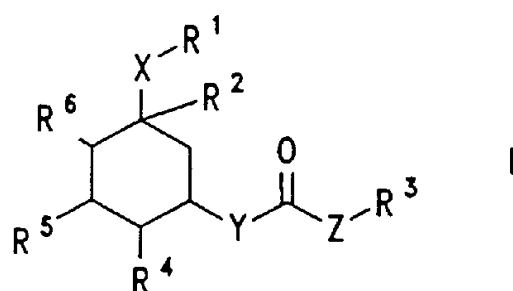
这些化合物具有药理作用,可以作为药物,特别是用于治疗糖尿病和其它疾病,这些疾病的特征是肝脏葡萄糖的释放量增加或葡萄糖-6-磷酸酶系统活性提高。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种式 I 的环己醇酯及式 I 化合物的药用盐

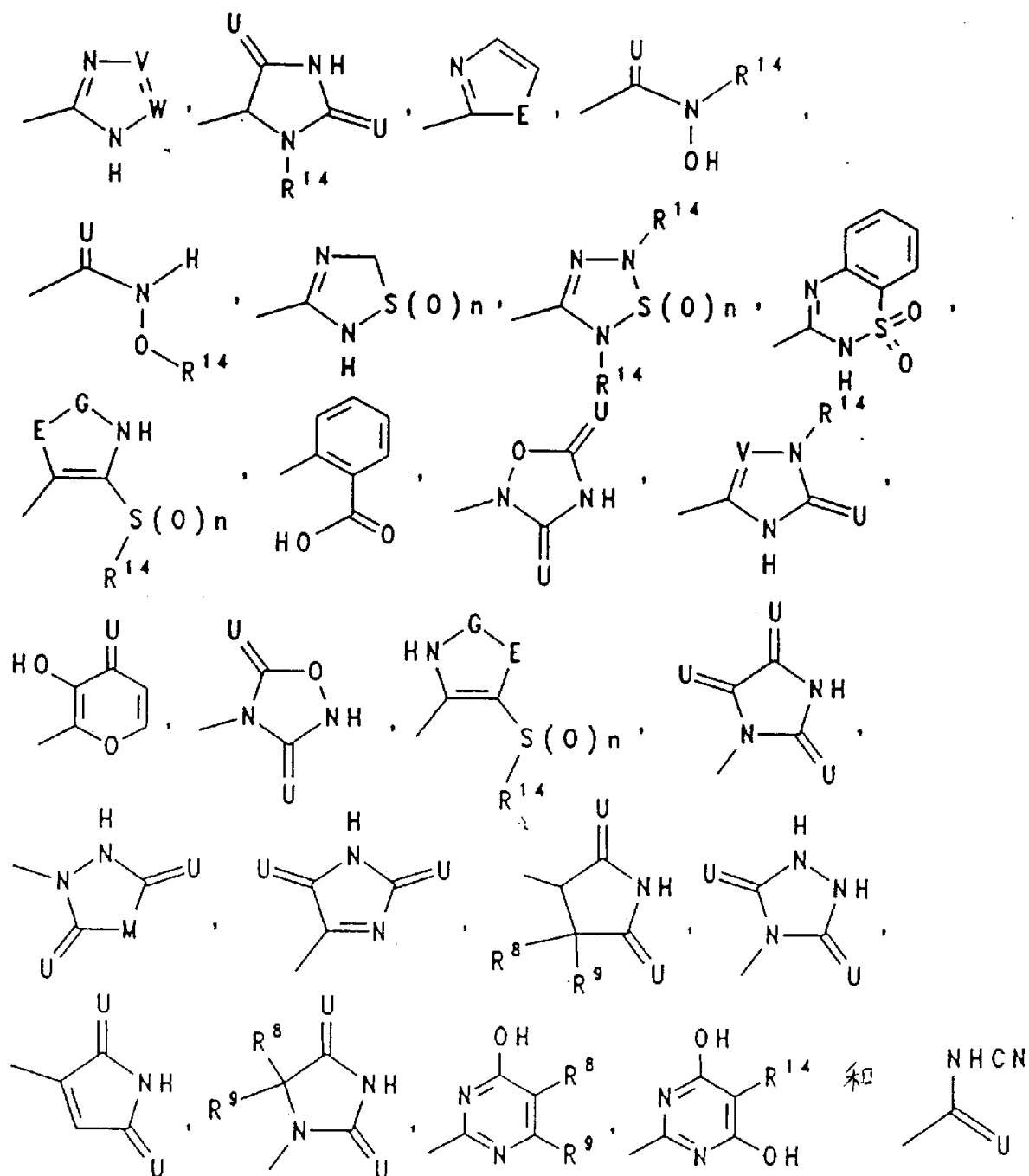


式中基团的意义如下

R^1 : CONHCOR^{15} , CSNHR^{15} , CONHSO_2R^{14} , CSNHSO_2R^{14} ,
 $\text{CH}_2\text{NHSO}_2R^{14}$

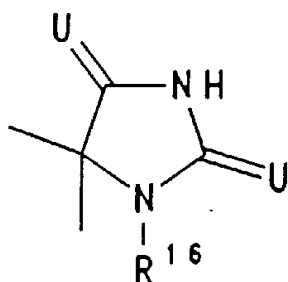
或 R^1 是下式中选择的基团

99 07 30



式中 $V=N$ 或 CH , $W=N$ 或 CH , $U=O$ 或 S , $E=NR^{14}$, O , S 或 NH , $G=-N=$, $-O-$, $-S-$, $-\overset{O}{\underset{||}{C}}-$, $M=NR^{14}$, NH , CH_2 , 或 CR^8R^9 , 以及被如下基团作单或多取代的芳香环: F , Cl , Br , I , OH , $O-C_1-C_4$ -烷基, C_1-C_4 -烷基, CF_3 , NO_2 或 CN ,

或 R^1 与 R^2 共同形成环:



R^2 : C_1-C_{10} -烷基(R^{11}) $_n$, $O-C_1-C_{10}$ -烷基(R^{11}) $_n$, C_2-C_{10} -烯基(R^{11}) $_n$, $O-C_3-C_{10}$ -烯基(R^{11}) $_n$,

C_2-C_{10} -炔基(R^{11}) $_n$, $-O-C_3-C_{10}$ -炔基(R^{11}) $_n$, $S-C_1-C_{10}$ -烷基(R^{11}) $_n$, $S-C_3-C_{10}$ -烯基(R^{11}) $_n$, $S-C_3-C_{10}$ -炔基(R^{11}) $_n$, $NH-C_3-C_{10}$ -烷基(R^{11}) $_n$, $NH-C_3-C_{10}$ -烯基(R^{11}) $_n$, $NH-C_3-C_{10}$ -炔基(R^{11}) $_n$, 其中 R^{11} 任选地被 R^{12} 取代;

R^3 , R^{11} 和 R^{13} : 1—10 个碳原子的烷基, 3—8 个—环碳原子的环烷基, 苯基、萘基、菲基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、香豆素基、苯二甲酰亚氨基、喹啉基、哌嗪基、四唑基、三唑

基噁唑基或它们的噻吩并、吡啶并、嘧啶并或苯并稠合的衍生物，在芳环或杂环上可被 1 个或多个相同或不同的如下基团取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 $-NO_2$ 、 CN 、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基、 NR^8R^9 ，苯基、苄基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、 O -苯基、或 O -苄基，并且 R^3 、 R^{11} 和 R^{13} 可以相同或不相同；

R^4 、 R^5 和 R^6 ： H 、 OH ，用常规醇保护基保护的羟基、 F 、 Cl 、 Br 或 R^2 给定的含义，其中 R^4 、 R^5 和 R^6 可相同或不相同；

R^7 ： C_1-C_4 -烷基、苯基或苄基；

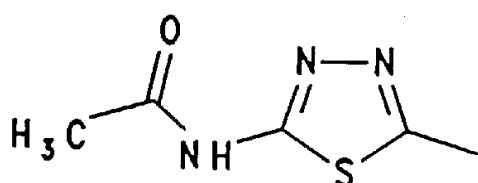
R^8 和 R^9 ： H 、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷酰基、苯基，可任选用如下基团取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 $O-C_1-C_4$ -烷基、 CF_3 、 $-NO_2$ 或 CN ， R^8 和 R^9 可相同或不相同，或者 R^8 与 R^9 与氮原子一起形成 4-10 元饱和杂环，环上的 CH_2 基可任选地被 O 、 S 、或 NR^{10} 代替，

R^{10} ： H 、 C_1-C_4 -烷基、苯基或苄基；

R^{12} ：苯基、萘基、菲基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、嘧啶基、吡咯基、咪唑基、香豆素基、苯二甲酰亚氨基、喹啉基、哌嗪基、四唑基、三唑基噁唑基、或它们的噻吩并-或苯并稠合的衍生物，在芳环或杂芳环上可被一个或多个、相同或不同的如下基团取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 $-NO_2$ 、 CN 、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基、 NR^8R^9 、苯基、苄基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、 O -苯基、或 O -苄基；

R^{14} ：氢、 C_1-C_{10} -烷基、苯基、萘基、菲基、吡啶基、噻吩基、呋喃

基、噻唑基、嘧啶基、吡啶基、咪唑基、香豆素基、苯二甲酰亚氨基、喹啉基、哌嗪基、四唑基、三唑基、恶唑基，或它们的噻吩并—或苯并稠合衍生物，其中的芳环或芳杂环可被 1 个或多个、相同或不不同的如下基团取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 $-NO_2$ 、 CN 、 C_1-C_4 —烷氧基、 C_1-C_4 —烷基、 NR^8R^9 ，苯基、苄基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、 O —苯基、 O —苄基，或者 R^{14} 是下式的基团：



R^{15} : C_3-C_{10} —链烯酰基， C_3-C_{10} —链烯酰(R^{12})基， C_1-C_{10} —链烷酰(R^{12})基，苯基、萘基、菲基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、嘧啶基、吡啶基、咪唑基、香豆素基、苯二甲酰亚氨基、喹啉基、哌嗪基、四唑基、三唑基、恶唑基或它们的噻吩并—或苯并稠合衍生物，在芳环或杂芳环上可任选地被 1 个或多个、相同或不不同的如下基团取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 $-NO_2$ 、 CN 、 C_1-C_4 —烷氧基、 C_1-C_4 —烷基、 NR^8R^9 ，苯基、苄基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、 O —苯基或 O —苄基；

R^{16} : C_1-C_{10} —烷(R^{11}) $_n$ 基、 C_3-C_{10} —烯(R^{11}) $_n$ 基、或 C_3-C_{10} —炔(R^{11}) $_n$ 基，其中 R^{11} 任选地被 R^{12} 取代；

$X: (CH_2)_m, -CH=CH-, -C\equiv C-, -CH_2OCH_2-, -CH_2SCH_2,$ 或 $-CH_2-\underset{\substack{| \\ R^8}}{N}-CH_2-,$

$Y: (CH_2)_m, O, S$ 或 $NR^8,$

$Z: (CH_2)_m, S, O, S-C_1-C_{10}-\text{烷基}, O-C_1-C_{10}-\text{烷基}, CH=CH, CH=CF, CH=CCl, CH=CBr, CH_2-CO, CH_2-CHF, CH_2-CHCl, CH_2CHBr, CH_2CHI, C_3-C_{10}$ 亚环烷基, C_3-C_{10} 亚环烯基, 其中环上 1-3 个碳原子可被硫、氧或氮原子替代, $COOR^7, C\equiv C, CH=C(C_1-C_4-\text{烷基}), CH=C(CN), CH=C(NR^8R^9), CH=C(C_1-C_4-\text{烷酰基}), CH=C(R^{13}),$ 或 $NR^8,$ 以及当 Y 是氧时, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}Z-R^3$ 可共同为氨基酸残基, 为如下的基团: *Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Phe, Pro, Ser, Thr,*

Trp, Tyr 及它们被常规保护基保护的衍生物,

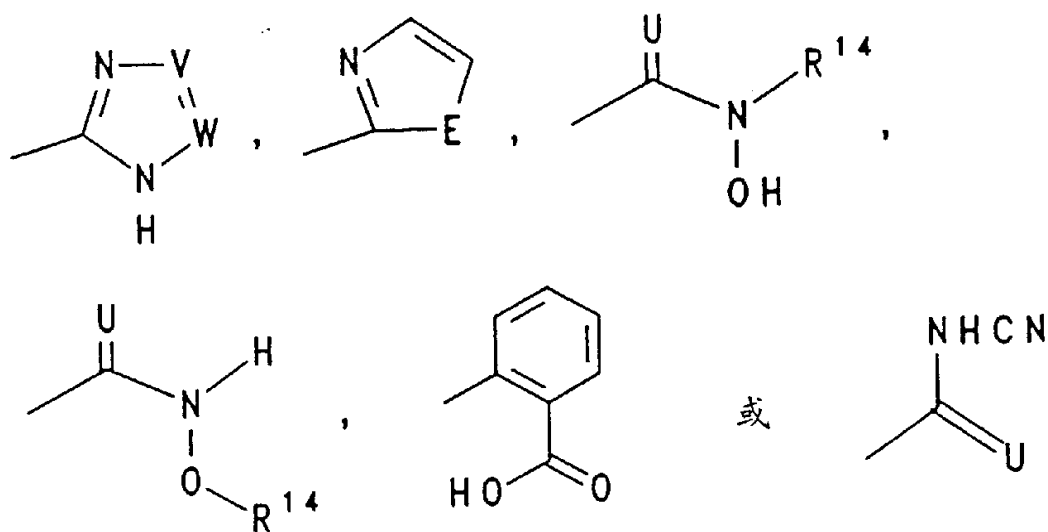
$n: 0, 1$ 或 $2,$

$m: 0, 1, 2, 3$ 或 $4。$

2. 根据权利要求 1 的环己醇酯及其药用盐, 其特征是, 式 I 中基团有有如下的含义:

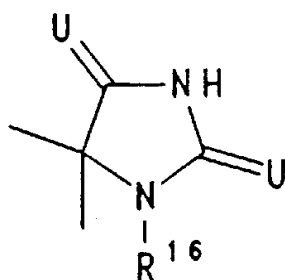
$R^1 = CONHCOR^{15}, CSNHR^{15}, CONHSO_2R^{14}, CSNHSO_2R^{14}$

或 $CH_2NHSO_2R^{14},$ 或是下式中的一个基团:



式中 $E=O$ 、 S 或 NH , $R^{14}=H$, $U=O$ 或 S , $V=N$ 或 CH , $W=N$ 或 CH , 芳环可被 1 个或多个如下基团取代: F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 $O-C_1-C_4$ -烷基, C_1-C_4 烷基、 CF_3 、 $-NO_2$ 、 CN

或 R^1 与 R^2 共同形成如下的环:



R^2 有如下含义: $O-C_1-C_{10}$ -烷基 (R^{11}) $_n$, ($n=0, 1, 2$), 式

中烷基部分可以是直链、支链或环状, R^{11} 可以被 R^{12} 取代, 并且当 $n=2$ 时, 两个 R^{11} 基可以相同或不同, R^2 为 $O-C_3-C_{10}$ -烯基 $(R^{11})_n (n=0, 1, 2)$, 式中烯基部分为直链、支链或环状, 并且为 1 个或多个不饱和键, R^{11} 可被 R^{12} 取代, R^2 可为 $O-C_3-C_{10}$ -炔基 $(R^{11})_n, (n=0, 1, 2)$, 炔基部分为直链、支链或环状, 为 1 个或多个不饱和键, R^{11} 可被 R^{12} 取代,

X, Y, Z 和 R^{16} 的含义如下:

$X: (CH_2)_m (m=0, 1, 2, 3, 4), CH=CH, C=C, CH_2OCH_2$ 或 CH_2SCH_2 ,

$Y: (CH_2)_m (m=0, 1, 2, 3, 4), O, S$ 或 NR^8 ,

$Z: (CH_2)_m (m=0, 1, 2, 3, 4), O, S, S-C_1-C_{10}$ -烷基, $CH=CH$, $CH=CF, CH-CCl, CH=CBr, CH_2-C(O), CH_2-CHF, CH_2-CHCl, CH_2CHBr, CH_2-CHI, C_3-C_{10}$ -亚环烷基, C_3-C_{10} -亚环烯基, $COOR^7, C=C, CH=C(C_1-C_4$ -烷基), $CH=C(CN), CH=C(R^{13})$ 或 NR^8 ,

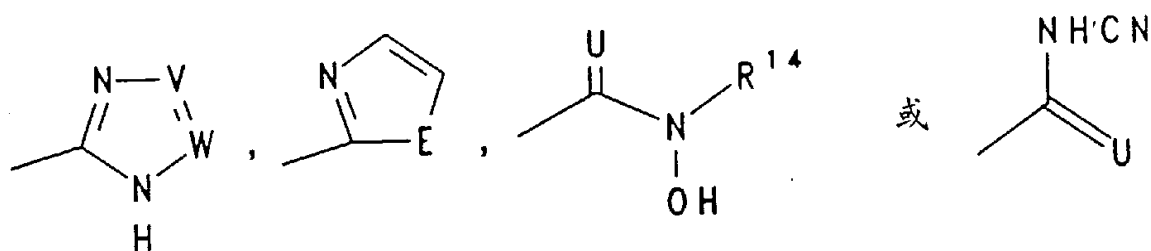
$R^{16}: C_1-C_{10}$ -烷基 $(R^{11})_n, C_3-C_{10}$ -烷基 $(R^{11})_n$ 或 C_3-C_{10} -炔基 $(R^{11})_n, n$ 各为 0 或 1,

R^3-R^{15} 的含义与权利要求 1 所述相同。

3. 根据权利要求 1 的环己醇酯及其药用盐, 其特征是, 式 I 中的基团有如下的含义:

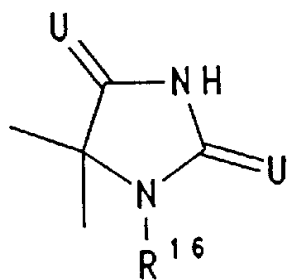
$R^1: CONHCOR^{15}, CSNHR^{15}, CONHSO_2R^{14}, CSNHSO_2R^{14}$

或是下式基团:



式中 $E=O, S$ 或 NH , $R^{14}=H$, $U=O$ 或 S , $V=N$ 或 CH , $W=N$ 或 CH , 芳环上可被 1 个或多个如下基团取代: $F, Cl, Br, I, OH, O-C_1-C_4$ -烷基, C_1-C_4 -烷基, $CF_3, -NO_2, CN$,

或 R^1 与 R^2 共同形成如下的环:



R^2 : $O-C_1-C_{10}$ -烷基(R^{11}) $_n$, ($n=0, 1, 2$), 式中烷基为直链、支链或环状, R^{11} 可被 R^{12} 取代; $O-C_3-C_{10}$ -烯基(R^{11}) $_n$, ($n=0, 1, 2$), 式中烯基为直链、支链或环状, 并含 1 个或多个不饱和键, R^{11} 可被 R^{12} 取代;

$O-C_3-C_{10}$ -炔基(R^{11}) $_n$, ($n=0, 1, 2$), 式中炔基为直链、支链或环状, 含 1 个或多个不饱和键, R^{11} 可被 R^{12} 取代,

$X: (CH_2)_m (m=0, 1, 2, 3, 4), CH=CH, C\equiv C, CH_2OCH_2,$ 或 $CH_2SCH_2,$

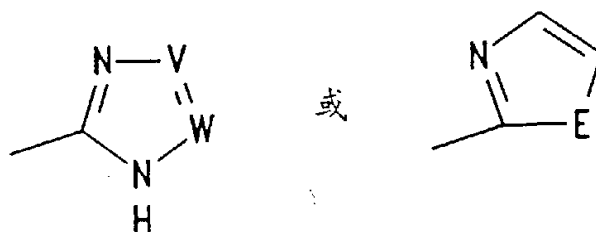
$Y: (CH_2)_m (m=0, 1, 2, 3, 4), O, S$ 或 $NR^8,$

$Z: (CH_2)_m (m=0, 1, 2, 3, 4), S, O, S-C_1-C_{10}$ —烷基(直链或支链), $CH=CH, CH=CF, CH=CCl, CH=CBr, CH_2-C(O), CH_2-CHF, CH_2-CHCl, CH_2-CHBr, CH_2-CHI, C_3-C_{10}$ —亚环烷基, C_3-C_{10} 亚环烯基, $COOR^7, C\equiv C, CH=C(C_1-C_4\text{—烷基})$ (直链或支链), $CH=C(CN), CH=C(R^{13})$ 或 $NR^8,$

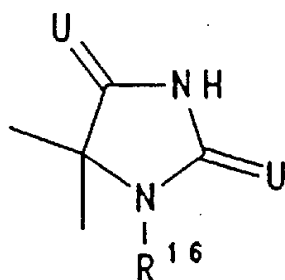
$R^{16}: C_1-C_{10}$ —烷基(R^{11}) $_n, C_3-C_{10}$ —烷基(R^{11}) $_n, C_3-C_{10}$ —炔基(R^{11}) $_n, n$ 各为 0 或 1。

4. 根据权利要求 1 的环己醇酯及其药用盐,其特征是,式 I 中的基团有如下的含义:

$R^1: CONHSO_2R^{14}$ 或如下的一个基团:



式中 $E=O, V=N, W=N,$ 或 R^1 与 R^2 共同形成如下的环



式中 U 为氧,

R^2 : $O-C_1-C_6$ -烷基(R^{11}) $_n$, ($n=1$), 烷基可为直链、支链或环状;

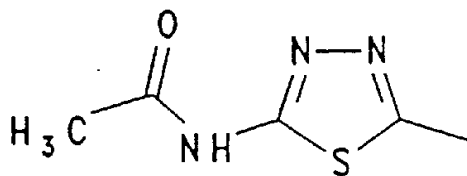
$O-C_3-C_6$ -烯基(R^{11}) $_n$, ($n=1$), 烯基直链、支链或环状,

R^3 、 R^{11} 和 R^{13} : 苯基、用 OH 或氯取代的苯基, 咪唑基, 苯并稠合的或吡啶并稠合的咪唑基, R^3 、 R^{11} 和 R^{13} 可以相同或不相同,

R^4 、 R^5 和 R^6 : 相同或不相同, 为 H 或 OH ,

R^8 和 R^9 为 C_1-C_4 -烷基,

R^{14} : C_1-C_4 -烷基, 苯基, 萘基、噻唑基或它们的苯并稠合衍生物, 在芳环或芳杂环上可被 1 个或 2 个如下基团取代: 氯、 CF_3 、 NO_2 、 C_1-C_4 -烷氧基或 NR^8R^9 , R^{14} 可以是下式基团,



99 07.30

R^{16} 、 $C_1 - C_4$ -烷基 $(R^{11})_n$, $n=1$.

5. 权利要求 1 的化合物的用途, 用于制备治疗糖尿病或其它疾病的药剂, 这些疾病的特性是肝脏葡萄糖的释放量提高或葡萄糖-6-磷酸酶系统活性提高。

说 明 书

取代的环己醇酯、其治疗疾病的 用途和药物制剂

糖尿病症候的特征是血糖值升高。胰岛素依赖性的或 I 型糖尿病的病因是产生胰岛素的胰腺 β -细胞的坏死；其治疗方法因而是补充胰岛素（代替疗法）。而非胰岛素依赖性的或 II 型糖尿病的特征是，降低了胰岛素对肌肉和脂肪组织的作用（胰岛素抗性），并增高了肝脏中葡萄糖的产生量。这些代谢紊乱的原因基本上还不清楚。同磺酰脲进行治疗是通过提高机体调节胰岛素的释放来补偿胰岛素抗性，而并非在所有情况下都会导致血糖水平正常化，而且不能阻止疾病的发展；许多 II 型糖尿病患者最终会由于 β -细胞的“耗尽”而成为胰岛素依赖性的，并有患者晚期损伤，如白内障、肾脏疾患和血管病。

因此，对 II 型糖尿病的新的治疗原则是值得探索的。

空腹状态下血中葡萄糖浓度取决于肝脏的葡萄糖产生量。许多研究组指出，II 型糖尿病血糖值的增高量与肝脏提高的葡萄糖产生量呈正比。由肝脏产生并进入到血液中的葡萄糖既可由肝糖元的分

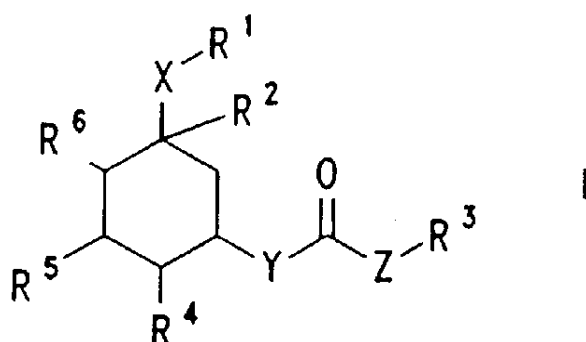
解(糖元分解),也可因葡萄糖异生作用而形成。葡糖—6—磷酸既是葡萄糖异生作用、也是糖元分解作用的共同终产物。由葡糖—6—磷酸经肝脏释放葡萄糖的最终步骤是由葡糖—6—磷酸酶(EC3. 1. 3. 9)催化。葡糖—6—磷酸酶是存在于内质网(ER)中的多酶复合体。这种酶—复合物是由存在于 ER—膜上的葡糖—6—磷酸移位酶、位于内质网内腔的葡糖—6—磷酸酶和磷酸移位酶所构成”综述见: J. Ashmore 和 G. Weber, ” 肝脏葡糖—6—磷酸酶对调节碳水化合物代谢的作用”, 于 *Vitamins und Hormons*, Vol. XV11(R. S. Harris, G. F. Mrrian, K. V. Thimann 主编), 92—132(1959); A. Burchell, I. D. Waddell”肝微粒体的葡糖—6—磷酸酶系统的分子基础”, *Biochim, Biophys Acta* 1092, 129—137(1990)]。上述材料丰富的文献指出,在所有研究的条件下,即在动物试验中导致血糖值提高,例如链佐星、阿洛克散、可的松、甲状腺素激素和饥饿等,这些多元酶复合物的活性也会提高。此外,大量的研究表明,在Ⅱ型糖尿病患者所观察到的葡萄糖产生量的增加与葡糖—6—磷酸酶的活性的提高有关。葡糖—6—磷酸酶系统对于正常的体内葡萄糖平衡作用的意义还可由 Ib 型糖元蓄积症患者的低血糖症候加以证明, Ib 型糖元蓄积症患者在葡糖—6—磷酸系统中缺少移位酶组分。用适当的有效物质(抑制剂)来降低葡糖—6—磷酸酶的活性应会减少肝脏对葡萄糖的释放量。这些有效物质应能够使肝脏产生的葡萄糖量适应外周实际的消耗。此外,在空腹状态下Ⅱ型糖尿病患者所降低的血糖值

也应对糖尿病患者的晚期损伤有预防作用。

在文献中叙述了一系列非特异的葡糖—6—磷酸酶抑制剂,例如根皮苷[J. F. Soodma, B. Legler 和 R. C. Nordlie, *J. Biol. Chem.* 242, 1955—1960(1967)], 5,5'—二硫代—双—2—硝基—苯甲酸[B. K. Wallin 和 W. J. Arion, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 48, 694—699(1972)], 2,2'—二异硫氰酸酯代—芪和 2—异硫氰酸酯代—2'—乙酰氧基芪[M. A. Zoccoli 和 M. L. Krnowski, *J. Biol. Chem.* 255, 1113—1119(1980)]。在欧洲专利申请书 No. 93114260.8 和 No. 93114261.6 中叙述了第一个有治疗价值的葡糖—6—磷酸酶系统的抑制剂。

下面将详细表征的环己烷衍生物是在化学及生物学文献中迄今未报导的新化合物。我们现在发现,某些环己醇衍生物的酯,例如实施例 4 的化合物是葡糖—6—磷酸酶系统的非常优良的抑制剂,

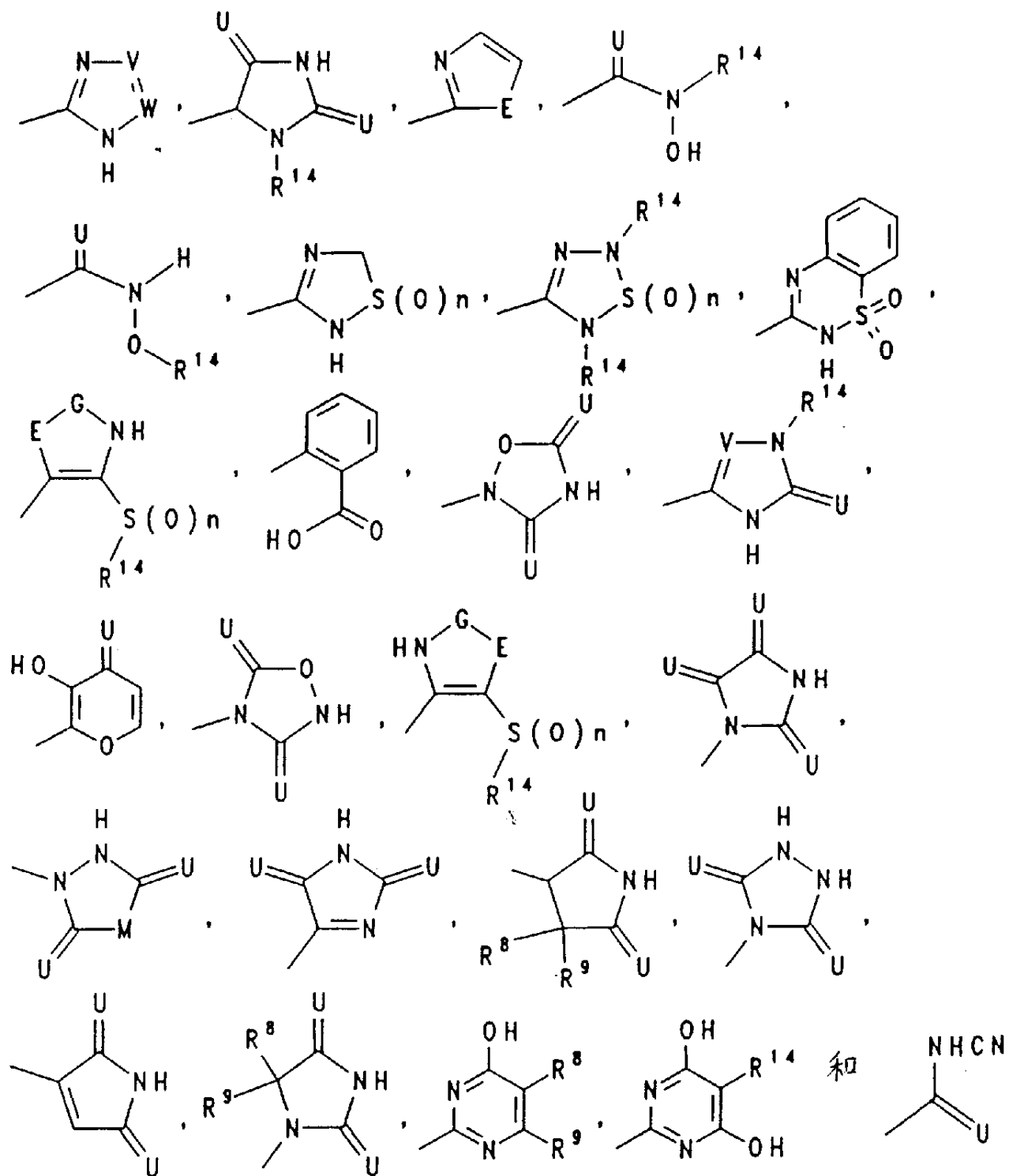
本发明涉及式 I 的环己醇酯



式中基团的意义如下

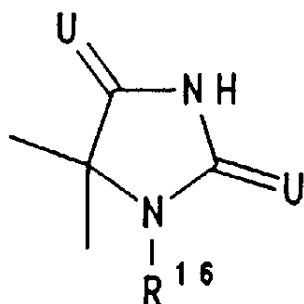
R^1 : $CONHCOR^{15}$, $CSNHR^{15}$, $CONHSO_2R^{14}$, $CSNHSO_2R^{14}$,
 $CH_2NHSO_2R^{14}$

或 R^1 是下式中选择基团



式中 $V=N$ 或 CH , $W=N$ 或 CH , $U=O$ 或 S , $E=NR^{14}$, O 、 S 或 NH , $G=-N=$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-\overset{O}{\parallel}{C}-$, $M=NR^{14}$, NH 、 CH_2 、或 CR^8R^9 , 以及被如下基团作单或多取代的芳香环: F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 O 、 $-C_1-C_4$ -烷基, C_1-C_4 -烷基, CF_3 , NO_2 或 CN ,

或 R^1 与 R^2 共同形成环:



R^2 : C_1-C_{10} -烷基(R^{11}) $_n$, $O-C_1-C_{10}$ -烷基(R^{11}) $_n$, C_2-C_{10} -烯基(R^{11}) $_n$, $O-C_3-C_{10}$ -烯基(R^{11}) $_n$,

C_2-C_{10} -炔基(R^{11}) $_n$, $-O-C_3-C_{10}$ -炔基(R^{11}) $_n$, $S-C_1-C_{10}$ -烷基(R^{11}) $_n$, $S-C_3-C_{10}$ -烯基(R^{11}) $_n$, $S-C_3-C_{10}$ -炔基(R^{11}) $_n$, $NH-C_3-C_{10}$ -烷基(R^{11}) $_n$, $NH-C_3-C_{10}$ -烯基(R^{11}) $_n$, $NH-C_3-C_{10}$ -炔基(R^{11}) $_n$, 其中 R^{11} 任选地被 R^{12} 取代;

R^3 、 R^{11} 和 R^{13} : 1—10 个碳原子的烷基, 3—8 个—环碳原子的环烷基, 苯基、萘基、菲基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、香豆素基、苯二甲酰亚氨基、喹啉基、哌嗪基、四唑基、三唑基、噁

唑基或它们的噻吩并、吡啶并、嘧啶并或苯并稠合的衍生物,在芳环或杂环上可被 1 个或多个相同或不同的如下基团取代: F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 $-NO_2$ 、 CN 、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基、 NR^8R^9 , 苯基、苄基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、 O -苯基、或 O -苄基,并且 R^3 、 R^{11} 和 R^{13} 可以相同或不相同;

R^4 、 R^5 和 R^6 : H 、 OH , 用常规醇保护基保护的羟基、 F 、 Cl 、 Br 或 R^2 给定的含义,其中 R^4 、 R^5 和 R^6 可相同或不相同;

R^7 : C_1-C_4 -烷基、苯基或苄基;

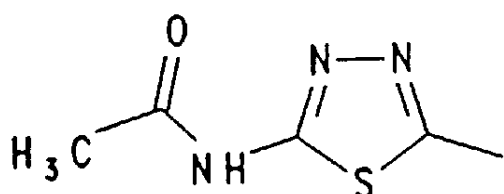
R^8 和 R^9 : H 、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷酰基、苯基,可任选用如下基团取代: F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 $O-C_1-C_4$ -烷基、 CF_3 、 $-NO_2$ 或 CN , R^8 和 R^9 可相同或不相同,或者 R^8 与 R^9 与氮原子一起形成 4-10 元饱和杂环,环上的 CH_2 基可任选地被 O 、 S 、或 NR^{10} 代替,

R^{10} : H 、 C_1-C_4 -烷基、苯基或苄基;

R^{12} : 苯基、萘基、菲基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、嘧啶基、吲哚基、咪唑基、香豆素基、苯二甲酰亚氨基、喹啉基、哌嗪基、四唑基、三唑基、噁唑基、或它们的噻吩并-或苯并稠合的衍生物,在芳环或杂芳环上可被一个或多个、相同或不同的如下基团取代: F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 $-NO_2$ 、 CN 、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基、 NR^8R^9 、苯基、苄基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、 O -苯基、或 O -苄基;

R^{14} : 氢、 C_1-C_{10} -烷基、苯基、萘基、菲基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、嘧啶基、吲哚基、咪唑基、香豆素基、苯二甲酰亚氨基、喹啉

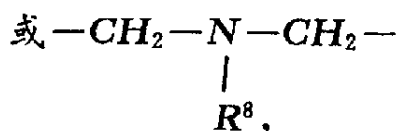
基、哌嗪基、四唑基、三唑基、恶唑基，或它们的噻吩并一或苯并稠合衍生物，其中的芳环或芳杂环可被 1 个或多个、相同或不相同的如下基团取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 $-NO_2$ 、 CN 、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基、 NR^8R^9 ，苯基、苄基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、 O -苯基、 O -苄基，或者 R^{14} 是下式的基团：



R^{15} : C_3-C_{10} -链烯酰基， C_3-C_{10} -链烯酰(R^{12})基， C_1-C_{10} -链烷酰(R^{12})基，苯基、萘基、菲基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基、嘧啶基、吲哚基、咪唑基、香豆素基、苯二甲酰亚氨基、喹啉基、哌嗪基、四唑基、三唑基、恶唑基或它们的噻吩并一或苯并稠合衍生物，在芳环或杂芳环上可任选地被 1 个或多个、相同或不相同的如下基团取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 CF_3 、 $-NO_2$ 、 CN 、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷基、 NR^8R^9 ，苯基、苄基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、 O -苯基或 O -苄基；

R^{16} : C_1-C_{10} -烷(R^{11}) $_n$ 基、 C_3-C_{10} -烯(R^{11}) $_n$ 基、或 C_3-C_{10} -炔(R^{11}) $_n$ 基，其中 R^{11} 任选地被 R^{12} 取代；

X : $(CH_2)_m$ ， $-CH=CH-$ ， $-C\equiv C-$ ， $-CH_2OCH_2-$ ， $-CH_2SCH_2-$ ，



$Y: (\text{CH}_2)_m, \text{O}, \text{S}$ 或 NR^8 ,

$Z: (\text{CH}_2)_m, \text{S}, \text{O}, \text{S}-\text{C}_1-\text{C}_{10}-\text{烷基}, \text{O}-\text{C}_1-\text{C}_{10}-\text{烷基}, \text{CH}=\text{CH},$
 $\text{CH}=\text{CF}, \text{CH}=\text{CCl}, \text{CH}=\text{CBr}, \text{CH}_2-\text{CO}, \text{CH}_2-\text{CHF}, \text{CH}_2-$
 $\text{CHCl}, \text{CH}_2\text{CHBr}, \text{CH}_2\text{CHI}, \text{C}_3-\text{C}_{10}$ 亚环烷基, C_3-C_{10} 亚环烯基,
 其中环上 1-3 个碳原子可被硫、氧或氮原子替代, $\text{COOR}^7, \text{C}\equiv\text{C},$
 $\text{CH}=\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_4-\text{烷基}), \text{CH}=\text{C}(\text{CN}), \text{CH}=\text{C}(\text{NR}^8\text{R}^9), \text{CH}=\text{C}(\text{C}_1$
 $-\text{C}_4-\text{烷酰基}), \text{CH}=\text{C}(\text{R}^{13}),$ 或 NR^8 , 以及当 Y 是氧时, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{Z}-\text{R}^3$
 可共同为氨基酸残基, 为如下的基团: *Ala*、*Arg*、*Asn*、*Asp*、*Cys*、
Gln、*Glu*、*Gly*、*His*、*Ile*、*Leu*、*Lys*、*Phe*、*Pro*、*Ser*、*Thr*、*Trp*、*Tyr* 及它
 们被常规保护基保护的衍生物,

$n: 0, 1$ 或 2 ,

$m: 0, 1, 2, 3$ 或 4 。

本发明式 I 化合物中若含有羧基, 可与无机或有机碱成盐。

因此本发明涉及式 I 化合物的药用盐。

本发明的式 I 化合物含有一系列立体异构中心。因而本发明涉及所有可能的对映异构体和非对映体, 都是用式 I 所表示。除非特别指出, 前述及下面叙述的都是适宜的。

$\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{R}^{12}, \text{R}^{13}, \text{R}^{15}, \text{R}^{16}$ 和 Z 表示的烷基、烷酰基或烷氧基为直链或支链基团。 R^2 和 R^{14} 表示的烷基、烯基或炔

基为直链、支链或环状,其中也可只有一部分形成环状。此外, CH_2 基可被 O 、 S 、 SO 、 SO_2 或 NR^8 代替, R^{11} 可被 R^{12} 取代,当 $n=2$ 时,两个 R^{11} 基可以相同或不相同。不饱和基团可为一个或多个不饱和基。

醇保护基团是:取代的醚如甲氧甲基、甲硫甲基、叔丁硫甲基、苄氧甲基、对-甲氧苄氧甲基、叔丁氧甲基,硅氧甲基,2-甲氧乙氧甲基、1-乙氧乙基,烯丙基,苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对-苯基苄基、2-和 4-甲基吡啶基。

氨基酸的保护基是:

α) 氨基甲酸酯类如甲酯和乙酯、9-芴甲酯,9-(2-硫代)芴甲酯、9-(2,7-二溴)芴甲酯、2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢硫代咕吨基)甲酯、4-甲氧苯甲酰甲酯,2,2,2-三氯乙酯、2-三甲基硅烷乙酯、2-苯乙酯、1-(1-金刚烷基)1-甲基乙酯、1-二甲基-2-卤乙酯、1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯、1-甲基-1-(4-联苯基)-乙酯,1-(3,5-二叔丁苯基)-1-甲基乙酯,2-(2'-和 4'-吡啶基)-乙酯,2-(N,N -二环己基碳酰胺基)乙酯,叔丁酯,1-金刚烷酯,乙烯酯,烯丙酯、1-异丙基烯丙基酯、肉桂酯、4-硝基肉桂酯、8-喹啉酯, N -羟基哌啶酯、烷硫酯、苄酯、对甲氧苄酯、对硝基苄酯、对溴苄酯、对氯苄酯、2,4-二氯苄酯、4-甲基亚磺基苄酯,9-

苧甲酯和联苯甲酯,叔戊酯,*S*-苄基硫代羧甲酸酯,对氰基苄酯,环丁酯,环己酯,环戊酯,环丙甲酯,对癸基苄酯,二异丙基甲酯,2,2-二甲氧羰基乙烯酯,0-(*N,N*-二甲基-碳酰胺基)苄酯,1,1-二甲基-3-(*N,N*-二甲基碳酰胺基)丙酯,1,1-二甲基丙炔酯,二-(2-吡啶基)甲酯,2-呋喃甲酯,2-碘乙酯,异冰片基酯,异丁基酯,异尼古丁酯,对-(对'-甲氧苄基偶氮)苄酯,1-甲基环丁酯,1-甲基环己酯,1-甲基-1-环丙甲酯,1-甲基-1-(3,5-二甲氧苄基)乙酯,1-甲基-1-(对苯偶氮苄基)乙酯,1-甲基-1-苄乙酯,1-甲基-1-(4-吡啶)乙酯,苄酯,对(苯偶氮)苄酯,2,4,6-三叔丁基苄酯,4-(三甲铵基)-苄酯和2,4,6-三甲基苄酯。

b)脲衍生物如,

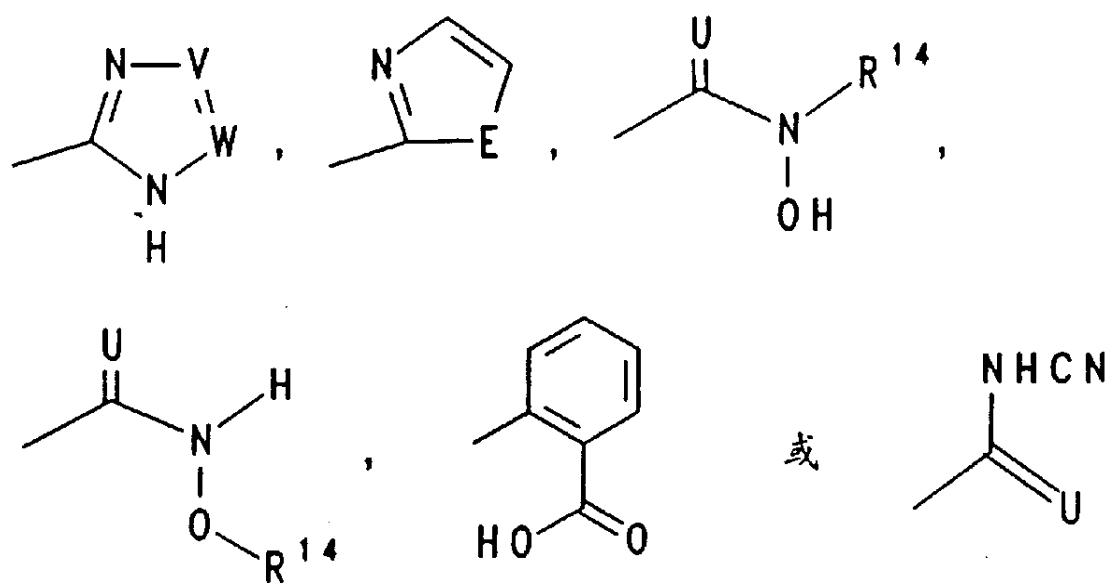
吩噻嗪-(10)-羰基衍生物,*N'*-对-甲苄磺酰氨基羰基和*N'*-苄氨基硫代羰基衍生物。

c)酰胺如

N-甲酰基、*N*-乙酰基、*N*-氯乙酰基、*N*-三氯乙酰基、*N*-三氯乙酰基、*N*-苄乙酰基、*N*-3-苄丙酰基、*N*-吡啶甲酰基、*N*-3-吡啶甲酰胺、*N*-苄甲酰苄丙氨酰衍生物、*N*-苄甲酰和*N*-对-苄基苄甲酰基。

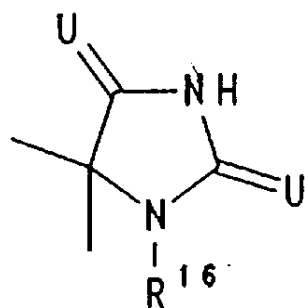
优选的式 I 化合物是:

$R^1 = \text{CONHCOR}^{15}, \text{CSNHR}^{15}, \text{CONHSO}_2R^{14}, \text{CSNHSO}_2R^{14}$ 或 $\text{CH}_2\text{NHSO}_2R^{14}$, 或是下式中的一个基团:



式中 $E=O$ 、 S 或 NH , $R^{14}=H$, $U=O$ 或 S , $V=N$ 或 CH , $W=N$ 或 CH , 芳环可被 1 个或多个如下基团取代: F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 $O-C_1-C_4$ -烷基, C_1-C_4 烷基、 CF_3 、 $-NO_2$ 、 CN

或 R^1 与 R^2 共同形成如下的环:



R^2 有如下含义: $O-C_1-C_{10}$ -烷基(R^{11}) $_n$, ($n=0, 1, 2$), 式中烷基部分可以是直链、支链或环状, R^{11} 可以被 R^{12} 取代, 并且当 $n=2$ 时, 两个 R^{11} 基可以相同或不同, R^2 为 $O-C_3-C_{10}$ -烯基(R^{11}) $_n$ ($n=0, 1, 2$), 式中烯基部分为直链、支链或环状, 并且为 1 个或多个不饱和键, R^{11} 可被 R^{12} 取代, R^2 可为 $O-C_3-C_{10}$ -炔基(R^{11}) $_n$, ($n=0, 1, 2$), 炔基部分为直链、支链或环状, 为 1 个或多个不饱和键, R^{11} 可被 R^{12} 取代,

R^3 和 R^{15} 的含义同前,

X, Y, Z 和 R^{16} 的含义如下:

$X: (CH_2)_m$ ($m=0, 1, 2, 3, 4$), $CH=CH$, $C=C$, CH_2OCH_2 或 CH_2SCH_2 ,

$Y: (CH_2)_m$ ($m=0, 1, 2, 3, 4$), O, S 或 NR^8 ,

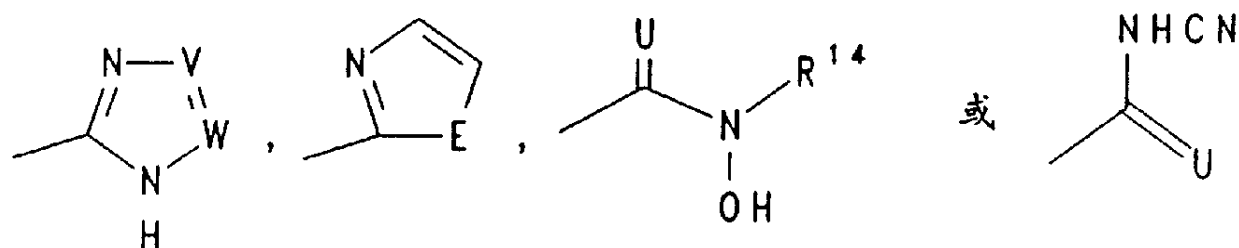
$Z: (CH_2)_m$ ($m=0, 1, 2, 3, 4$), $O, SS-C_1-C_{10}$ -烷基, $CH=CH$, $CH=CF$, $CH-CCl$, $CH=CBr$, $CH_2-C(O)$, CH_2-CHF , CH_2-CHCl , CH_2CHBr , CH_2-CHI , C_3-C_{10} -亚环烷基, C_3-C_{10} -亚环烯基, $COOR^7$, $C\equiv C$, $CH=C(C_1-C_4\text{-烷基})$, $CH=C(CN)$, $CH=C(R^{13})$ 或 NR^8 。

$R^{16}: C_1-C_{10}$ -烷基(R^{11}) $_n$, C_3-C_{10} -烷基(R^{11}) $_n$ 或 C_3-C_{10} -炔基(R^{11}) $_n$, n 各为 0 或 1。

在式 I 中尤其是基团有如下的含义:

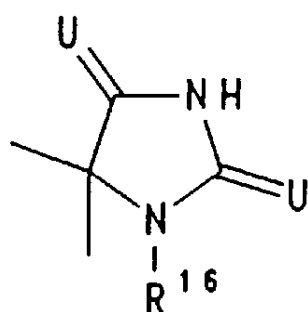
$R^1: CONHCOR^{15}$, $CSNHR^{15}$, $CONHSO_2R^{14}$, $CSNHSO_2R^{14}$ 或是下

式基团：



式中 $E=O, S$ 或 NH , $R^{14}=H$, $U=O$ 或 S , $V=N$ 或 CH , $W=N$ 或 CH , 芳环上可被 1 个或多个如下基团取代： F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 O — C_1 — C_4 —烷基， C_1 — C_4 —烷基， CF_3 ， $-NO_2$ 、 CN ，

或 R^1 与 R^2 共同形成如下的环：



R^2 ： O — C_1 — C_{10} —烷基(R^{11}) $_n$ ，($n=0, 1, 2$)，式中烷基为直链、支链或环状， R^{11} 可被 R^{12} 取代； O — C_3 — C_{10} —烯基(R^{11}) $_n$ ，($n=0, 1, 2$)，式中烯基为直链、支链或环状，并含 1 个或多个不饱和键， R^{11} 可被 R^{12} 取代；

O — C_3 — C_{10} —炔基(R^{11}) $_n$ ，($n=0, 1, 2$)，式中炔基为直链、支链

或环状,含 1 个或多个不饱和键, R^{11} 可被 R^{12} 取代,

R^3 到 R^{15} 的含义同前所述,

$X: (CH_2)_m (m = 0, 1, 2, 3, 4), CH = CH, C \equiv C, CH_2OCH_2,$ 或 $CH_2SCH_2,$

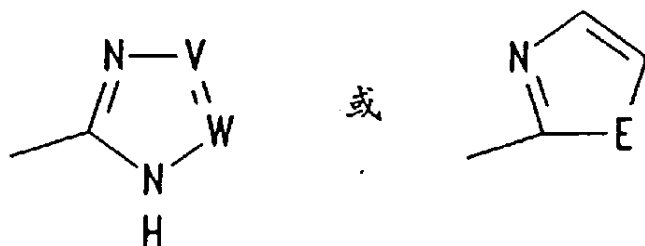
$Y: (CH_2)_m (m = 0, 1, 2, 3, 4), O, S$ 或 $NR^8,$

$Z: (CH_2)_m (m = 0, 1, 2, 3, 4), S, O, S-C_1-C_{10}-\text{烷基}(\text{直链或支链}), CH = CH, CH = CF, CH = CCl, CH = CBr, CH_2-C(O), CH_2-CHF, CH_2-CHCl, CH_2-CHBr, CH_2-CHI, C_3-C_{10}-\text{亚环烷基}, C_3-C_{10}-\text{亚环烯基}, COOR^7, C \equiv C, CH = C(C_1-C_4-\text{烷基})(\text{直链或支链}), CH = C(CN), CH = C(R^{13})$ 或 $NR^8,$

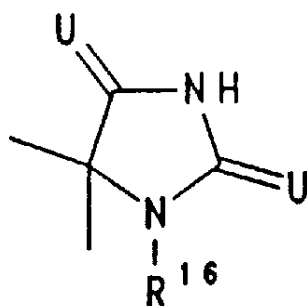
$R^{16}: C_1-C_{10}-\text{烷基}(R^{11})_n, C_3-C_{10}-\text{烷基}(R^{11})_n, C_3-C_{10}-\text{炔基}(R^{11})_n, n$ 各为 0 或 1。

式 I 中如下的基团可认为最优选:

$R^1: CONHSO_2R^{14}$ 或如下的一个基团:



式中 $E=O, V=N, W=N$, 或 R^1 与 R^2 共同形成如下的环



式中 U 为氧,

R^2 : $O-C_1-C_6$ -烷基(R^{11}) $_n$, ($n=1$), 烷基可为直链、支链或环状; O

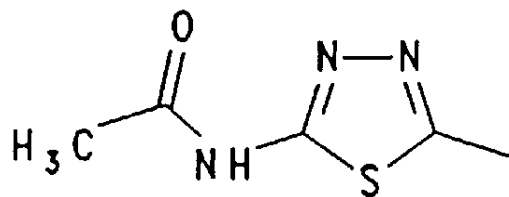
$-C_3-C_6$ -烯基(R^{11}) $_n$, ($n=1$), 烯基直链、支链或环状,

R^3 、 R^{11} 和 R^{13} : 苯基、用 OH 或氯取代的苯基, 咪唑基, 苯并稠合的或吡啶并稠合的咪唑基, R^3 、 R^{11} 和 R^{13} 可以相同或不相同,

R^4 、 R^5 和 R^6 : 相同或不相同, 为 H 或 OH 。

R^8 和 R^9 为 C_1-C_4 -烷基。

R^{14} : C_1-C_4 -烷基, 苯基, 萘基、噻唑基或它们的苯并稠合衍生物, 在芳环或芳杂环上可被 1 个或 2 个如下基团取代: 氯、 CF_3 、 NO_2 、 C_1-C_4 -烷氧基或 NR^8R^9 , R^{14} 可以是下式基团。



R^{16} : C_1-C_4 -烷基(R^{11}) $_n$, $n=1$ 。

本发明式 I 化合物中若含有羧基,可与无机或有机碱成盐。与无机碱成的盐是优选的尤其是药用碱金属盐,其中有钠盐和钾盐。

式 I 化合物抑制哺乳动物的肝脏葡糖—6—磷酸酶系统。因而该化合物可作为药物。因此本发明涉及基于式 I 化合物的药物,或任选其药用盐的药物。

本发明还涉及式 I 化合物或其盐用于治疗疾病的用途,这类疾病与葡糖—6—磷酸酶系统的活性增高有关。

本发明还涉及式 I 化合物或其盐用于治疗与肝脏产生的葡糖量增加有关的疾病。

此外,本发明还涉及式 I 化合物或其盐用于治疗 II 型糖尿病的用途(非胰岛素依赖性的或老年性糖尿病)。

本发明还涉及式 I 化合物或其盐用于制备治疗糖尿病或其它疾病的药物,这类疾病的特征是肝脏释放葡萄糖量增高或葡糖—6—磷酸酶系统的活性增高。

本发明化合物对葡糖—6—磷酸酶系统的作用可用肝微粒体的酶试验加以研究。

为了制备含有葡糖—6—磷酸酶的微粒体组分,使用雄性 Wistar 大鼠新鲜的肝脏器官,如同在文献所述的那样进行处理[W. K. Canfield 和 W. J. Arion; *J. Biol. Chem.* 263, 7458—7460(1988)]。这

种微粒体组分可于 -70°C 贮存至少2个月,活性不会有明显丧失。

葡糖—6—磷酸酶活性的测定按文献方法(W. J. Arion, 于 *Methods Enzymol.* 174, Academic 出版社, 1989, 58—67 页), 通过测定从葡糖—6—磷酸酯中释放的磷酸酯量来进行。0.1ml 试验液中含有葡糖—6—磷酸酯(1mMol/l), 受试物质, 0.1mg 微粒体组分和 100mMol/l HEPES 缓冲液(4—(2—羟乙基)哌嗪—1—乙磺酸), pH7.0。该反应通过加入酶而起动。室温下进行20分钟后, 加入0.2ml 磷酸酯试剂以终止反应。受试物于 37°C 温育30分钟, 于570nm 测定蓝色的吸光度(A)。受试物质的抑制作用可通过与无受试物质的对照反应作比较而得到, 按下式得到抑制作用活性:

$$\text{百分抑制率} = \frac{A(\text{对照}) - A(\text{受试物质})}{A(\text{对照})} \times 100$$

如若必要, 受试物质的抑制作用活性可用加入受试物质浓度的函数加以确定, 由此计算出50%酶活性被抑制时的浓度(IC_{50})。

下面所列的化合物 IC_{50} 值为:

化合物	$\text{IC}_{50} [\mu\text{m}]$:
4	0.02
9	0.3
19	0.8

本发明还涉及含有 1 个或多个本发明的式 I 化合物或其药用盐的药物制剂。

药剂按照熟悉本领域的技术人员已知的方法加以制备。作为药剂的是本发明有药理作用的化合物(=有效物质)或单独用或与适当的药用助剂合用制成片剂、包衣片剂、胶囊剂、栓剂、乳剂、悬浮剂、颗粒剂、散剂、溶液或缓释制剂,其中有效物质含量优选为 0.1—95%。

适于制成所需的药剂的助剂是本领域的技术人员所熟知的。除了溶剂、胶粘剂、栓剂基质、片剂助剂和其它有效物质的载体外,还可以用例如抗氧化剂、分散剂、乳化剂、消沫剂、矫味剂、防腐剂、助溶剂或色素。

有效物质可局部、口服、胃肠道外或静脉注射用药,优选的应用途径取决于受治疗的疾病。口服用药是优选的。

口服剂型是将活性化合物与适宜的辅料如载体、稳定剂或惰性稀释剂混合,按照常规方法制成适宜的剂型,如片剂、包衣片剂、硬胶囊剂、水性、醇性或油性悬浮剂或水性、醇性或油性溶液。惰性载体可用阿拉伯胶、氢氧化镁、碳酸镁,磷酸钾,乳糖,葡萄糖或淀粉,尤其是玉米淀粉。制片时既可用干颗粒也可用湿颗粒。油性载体或溶剂可考虑用植物油或动物油,如向日葵油或鱼肝油。

皮下或静脉注射用药时,将活性化合物或其药用盐,任选地与常

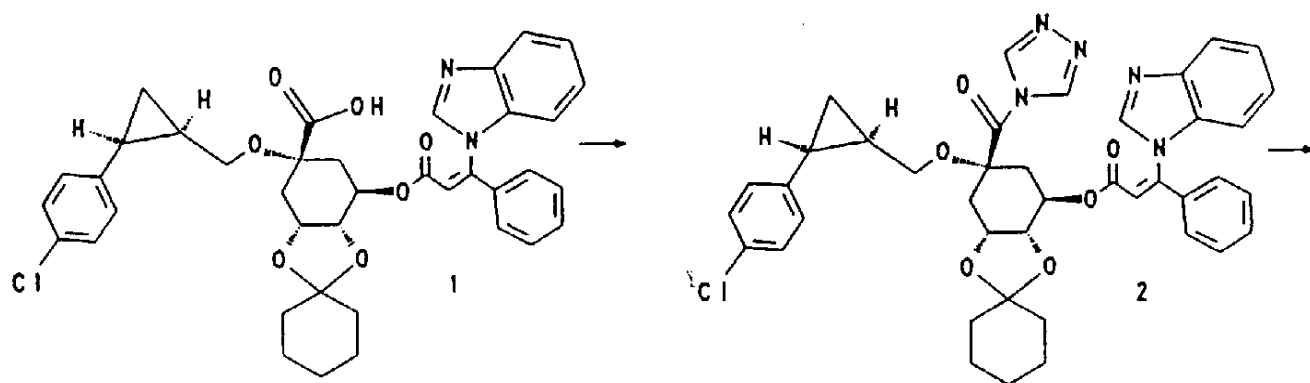
规物质如助溶剂、乳化剂或其它助剂制成溶液、悬浮液或乳剂、作为溶剂可考虑用水、生理食盐水溶液或醇类如乙醇、丙醇、甘油,此外,也可用糖溶液如葡萄糖或甘露糖醇溶液,或用不同溶剂的混合物。

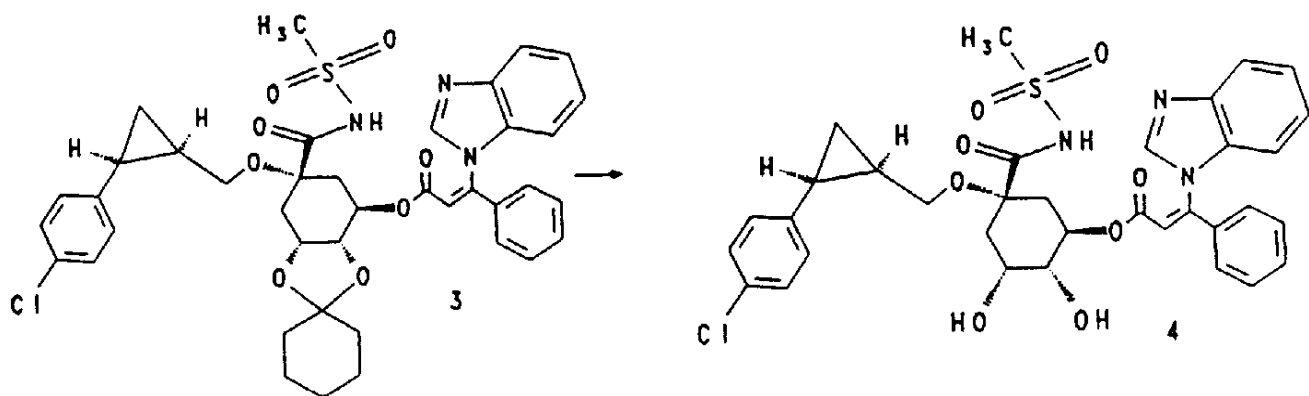
作为局部应用的药物制剂适宜的有滴眼剂,是在水性或油性溶液中含有有效物质。用于鼻腔的气雾剂和喷雾剂以及粗粉剂,是通过鼻孔迅速吸入用药,在所有当中,适宜的是含有有效化合物的水性或油性溶液的滴鼻剂。

式 I 化合物的用药剂量和给药频度,取决于所用的本发明化合物的作用强度和持续时间。此外也取决于受治患者的病情和状况,例如受治哺乳类的性别、年龄、体重和个体敏感性。平均每日本发明化合物的剂量推荐在大约 75kg 体重哺乳类动物—首先是人—的范围为约 1—500mg,优选为约 10—250mg,可根据需要每日分多次用药,必要时也可高于或低于此剂量。

本发明式 I 化合物的制法用实施例加以说明。室温是指 20—25℃。

实施例 1





自化合物 1 制备 2

3.7g(0.054mol)羧酸 1(制法参见欧洲专利申请书 93114261.6 反应流程方法 A, 结构单元 68B)溶解于 36ml 无水二甲基甲酰胺中, 室温和氩气氛下将 1.81g(0.011mol)*N,N'*-羰基-二-(1,2,4-三唑)加到上述溶液中, 于 50—60℃加热 1.5h。冷却后, 该化合物 2 的 0.15 摩尔浓度的溶液不必进一步处理用于下一步。

自化合物 2 制备 3

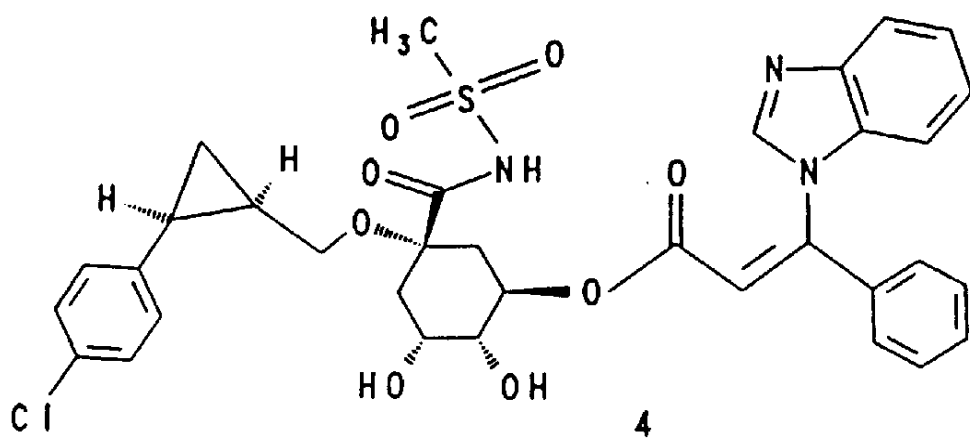
0.057g(0.006mol)甲磺酰胺溶解于 3ml 无水二甲基甲酰胺中, 室温下加入 0.02g(0.0066mol)氢氧化钠(80%油悬物)。于 50—60℃搅拌此悬浮液 45 分钟。然后在此温度下滴加 3.1ml(0.00047mol)0.15 摩尔浓度的酰三唑 2 溶液。于 60℃搅拌反应混合物 1 小时。然后将反应混合物加到饱和氯化铵溶液中, 沉出产物 3, 为无定形物。吸滤沉淀, 蒸馏水洗涤, 于 10^{-2} mmHg 40℃氯化钙上干燥得到的固体。得到 0.248g 化合物 3。

自化合物 3 制备 4

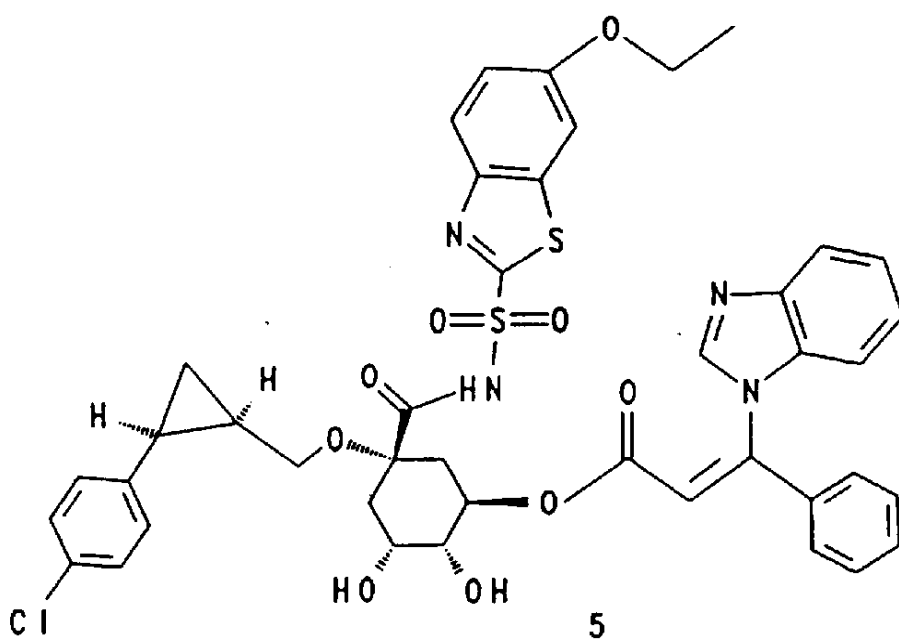
0.24g(0.000316mol)亚环己基缩酮 3 加到 10ml 二噁烷中, 室

温剧烈搅拌下加入 1.6ml (0.0032mol) 2 摩尔浓度的盐酸, 该澄清溶液于 50—60℃ 搅拌 2 小时, 冷却到 10—20℃ 并用 1 摩尔氢氧化钠溶液滴定到 pH 值为 3。用 20ml 蒸馏水稀释。真空浓缩反应混合物直到不再蒸出二噁烷。与水搅拌, 慢慢沉出结晶, 吸滤, 水洗, 40℃ 高真空干燥, 得 0.18g 化合物 4, 为无色固体。

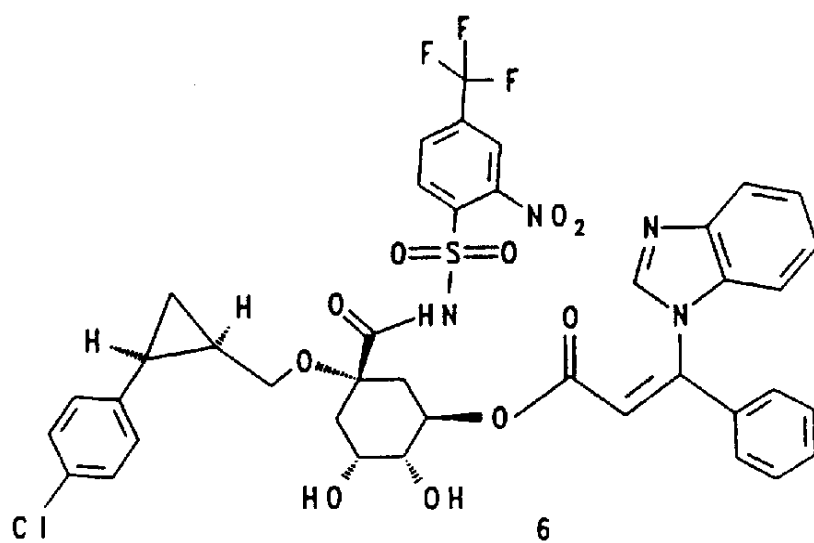
用此方法合成式 I 的如下化合物:



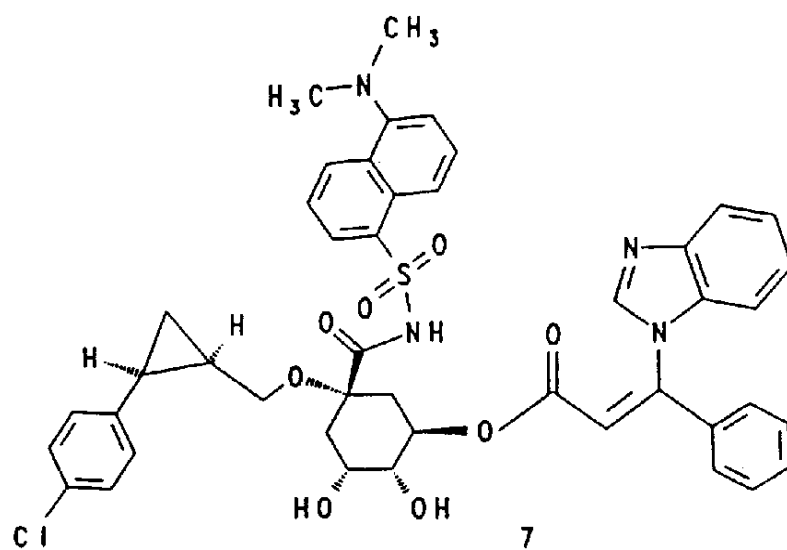
MS (FAB): $m/z = 680 (M+H^+)$



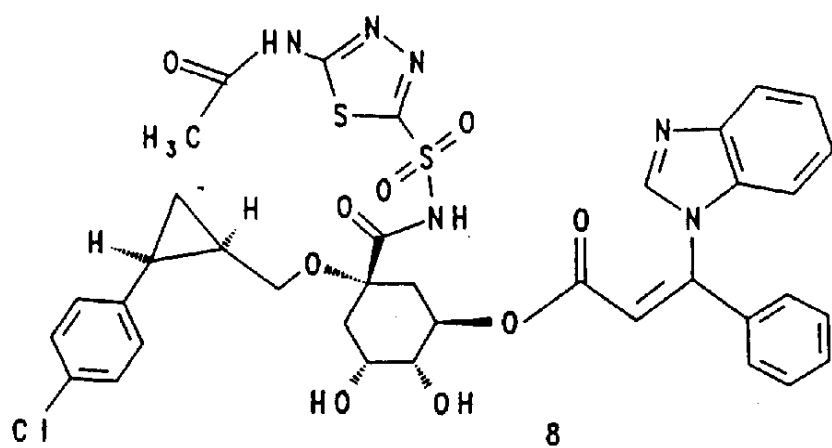
MS (FAB): $m/z = 843 (M+H^+)$



MS (FAB): $m/z = 855 (M+H^+)$

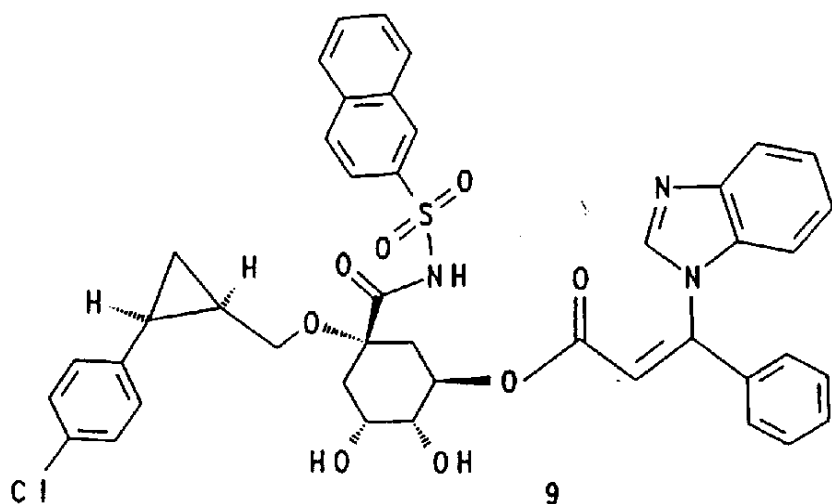


MS (FAB): $m/z = 835 (M+H^+)$, $418 (M+2H^+)$



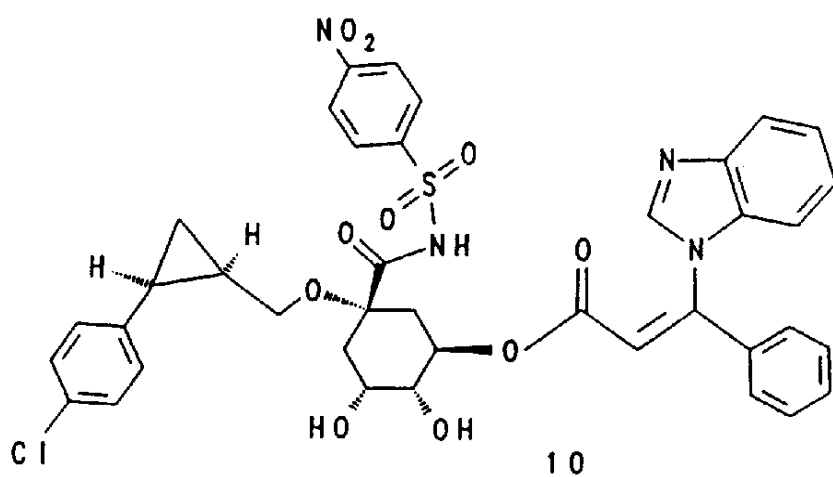
8

MS (FAB): $m/z = 807 (M+H^+)$

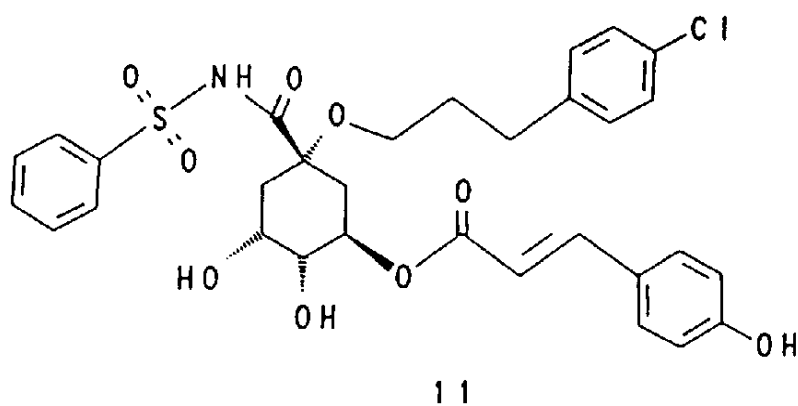


9

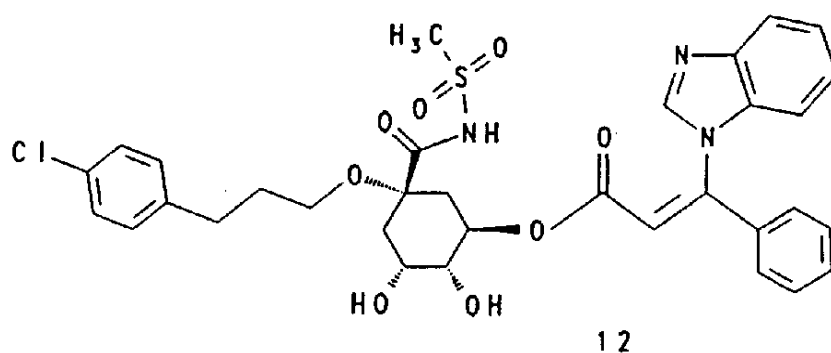
MS (FAB): $m/z = 792 (M+H^+)$



MS (FAB): $m/z = 787 (M+H^+)$



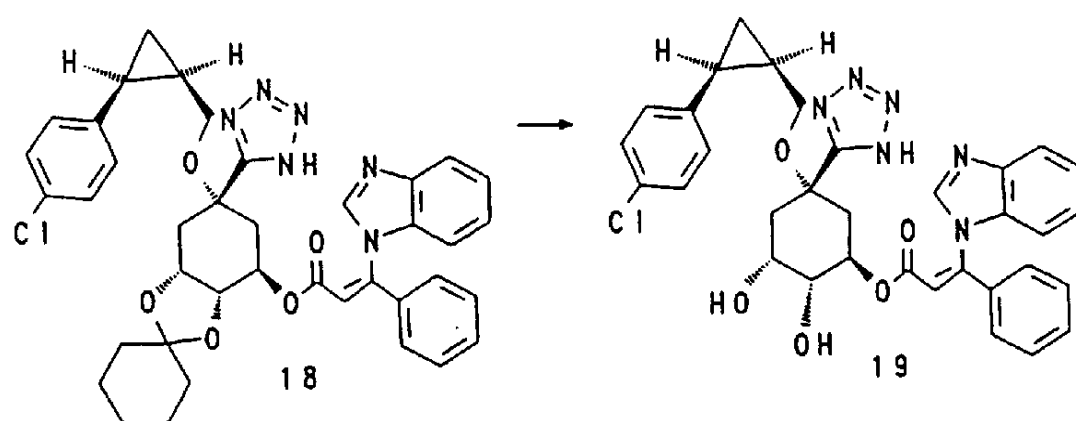
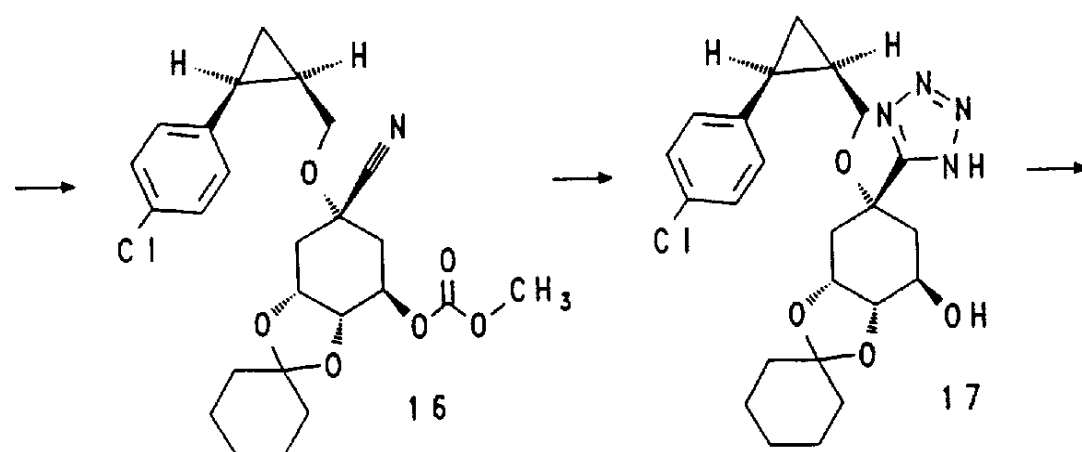
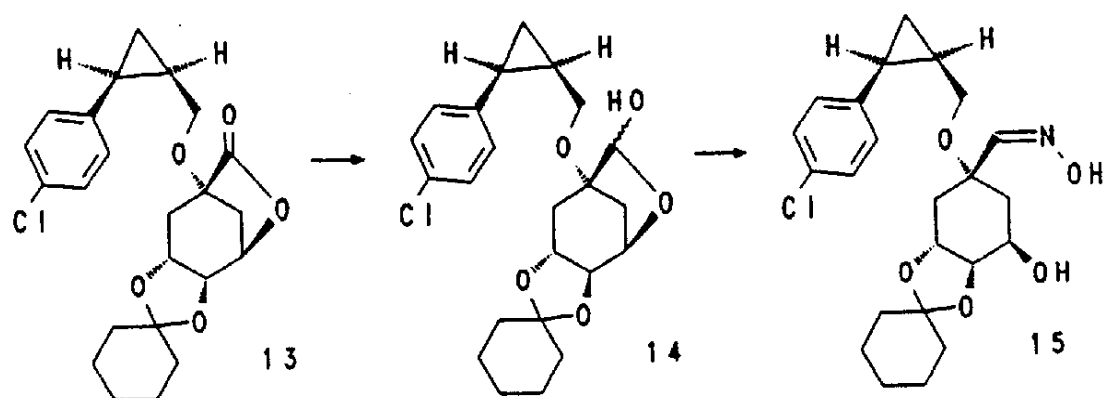
MS (FAB): $m/z = 630 (M+H^+)$



30

MS (FAB): $m/z = 668 (M+H^+)$

实施例 2



自化合物 13 制备 14

5.0g(0.012mol)内酯 13(制法见欧洲专利申请书 93114261.6, 反应流程方法 A, 结构单元 68B)溶解于 80ml 无水甲苯中, 于 -78°C 氩气氛下滴加 10ml(0.012mol)浓度为 1.2 摩尔浓度的二异丁基氢化铝于己烷的溶液, 于 -50°C 1 小时后, 用饱和氯化铵溶液水解。乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 硫酸镁干燥。真空浓缩有机层, 得到乳醇 14, 不必进一步精制用于下一步。

自化合物 14 制备 15

4.6g(0.011mol)乳醇 14 与 0.761g(0.011mol)盐酸羟胺溶解于 50ml 甲醇中, 加入 750mg(0.014mol)氢氧化钾, 室温下搅拌该溶液 1 小时。然后将 300ml 甲基叔丁醚加到该溶液中, 用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 硫酸镁干燥后, 真空下浓缩有机层。剩余物硅胶层析(洗脱剂: 乙酸乙酯/正庚烷 1:2)纯化, 得 3.6g 肟 15, 为无色油状物。

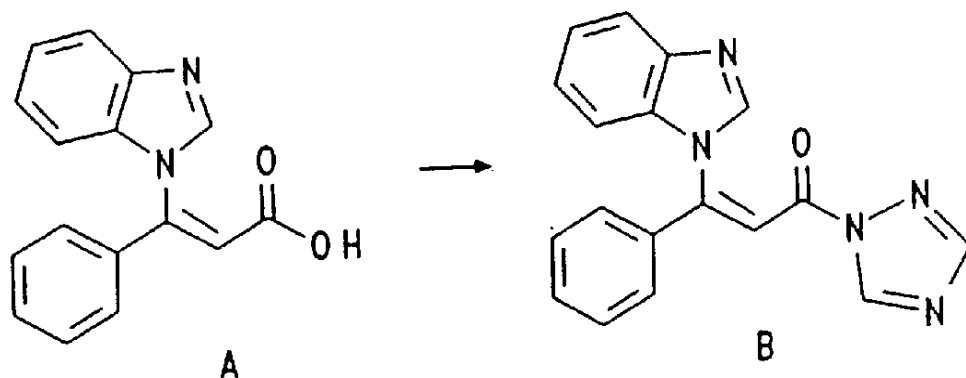
自化合物 15 制备 16

20.0g(0.046mol)肟 15 加到 200ml 无水二氯甲烷中, 加入 23.0g(0.14mol) N,N' -羰基二咪唑, 产生很多的气体并逸出。室温下 14 小时后, 向反应溶液中加入 100ml 甲醇, 加热回流 4 小时, 用旋转蒸发法将溶液浓缩至干, 剩余物用甲基叔丁醚溶解, 有机相用水/0.1M 硫酸氢钾溶液的混合液洗涤, 硫酸镁干燥, 真空浓缩。剩余物经硅胶层析(硅胶粒度 35—70 μm , 洗脱剂: 乙酸乙酯/正庚烷 1:

5,近结束时,正庚烷组分比例降到1:3)纯化,得12.9g腈16,为无色油状物。

自化合物16制备17

12.9g(0.0286mol)腈16溶解于250ml无水甲苯中,加热到110℃,于3天内间隔24小时,加入5.89g(0.0286mol)三甲基锡叠氮化物,真空浓缩,剩余物与50ml 10摩尔浓度的氢氧化钠溶液和20ml四氢呋喃剧烈搅拌。吸滤生成的17的钠盐,悬浮于蒸馏水中,用2摩尔浓度乙酸酸化,乙酸乙酯萃取,合并有机层,硫酸镁干燥,真空浓缩,得7.7g四唑17。



自A制备原料B

在氩气和室温下将274mg(0.001mol)羧酸A(制法:参见欧洲专利申请书93114261.6方法I)溶解于20ml无水二甲基甲酰胺中,加入180.4mg(0.0011mol)*N,N'*-羰基-二-(1,2,4-三唑),60℃搅拌反应液1小时,得到的化合物B的溶液不必进一步处理用

于下步反应。

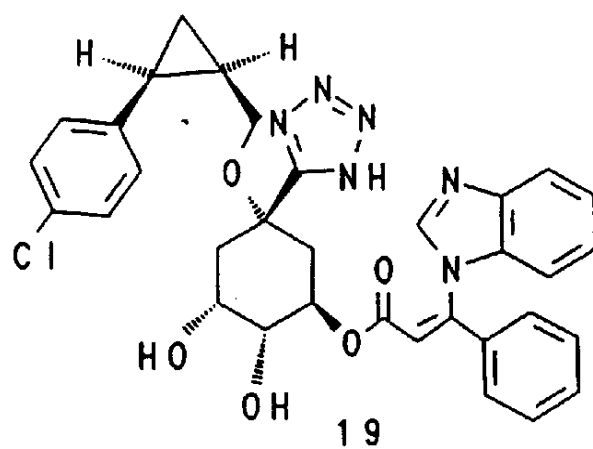
自化合物 17 制备 18

于氩气下将 3.0g(0.00652mol)化合物 17 溶解于 30ml 无水二甲基甲酰胺中,室温下加入 0.7g(0.023mol)氯化钠(80%油悬物)。于 1 小时后滴加入 157ml(0.0078mol)0.5 摩尔浓度的 B 和二甲基甲酰胺溶液,室温下搅拌 1 小时。然后将反应混合物加入饱和氯化铵溶液,乙酸乙酯萃取。合并有机层,饱和氯化钠溶液洗涤,硫酸镁干燥,真空浓缩。粗产物经层析纯化(硅胶粒度 35—70 μ m,洗脱剂:乙酸乙酯/正庚烷/甲醇/冰醋酸 30:10:2:1),得酯 18,为无定形物。

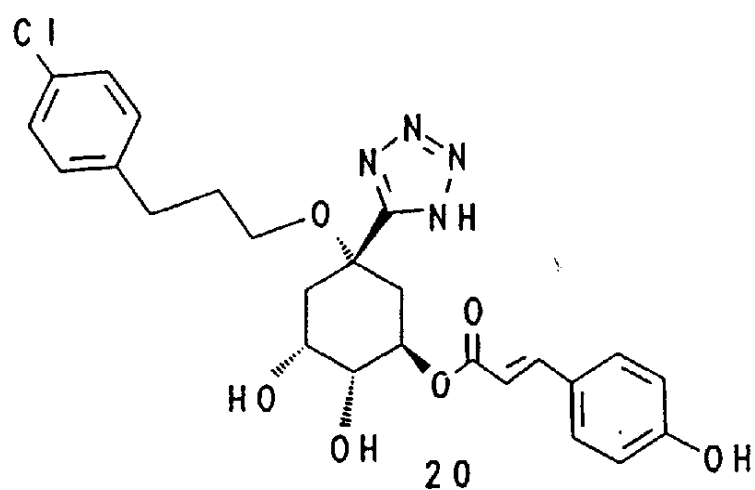
自化合物 18 制备 19

3.8g(0.0053mol)环己叉化合物 18 溶于 150ml 二噁烷中,搅拌下与 10ml(0.02mol)2 摩尔浓度盐酸混合。该溶液在 60℃下加热 2 小时。然后用 18ml 1N 氢氧化钠溶液将反应溶液的 pH 调节到 3。用旋转蒸发法除去溶剂,剩余物溶于乙酸乙酯,滤除析出的沉淀。真空浓缩滤液,剩余物经硅胶(粒度 35—70 μ m)层析(洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇/水/冰醋酸 4:1:1:0.5),得 2.5g 化合物 19,为无色无定形固体。

用这个方法可合成如下的式 I 化合物:

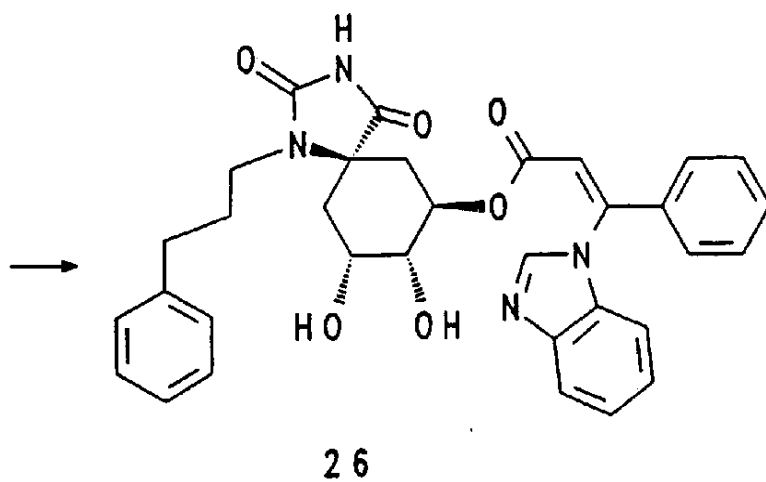
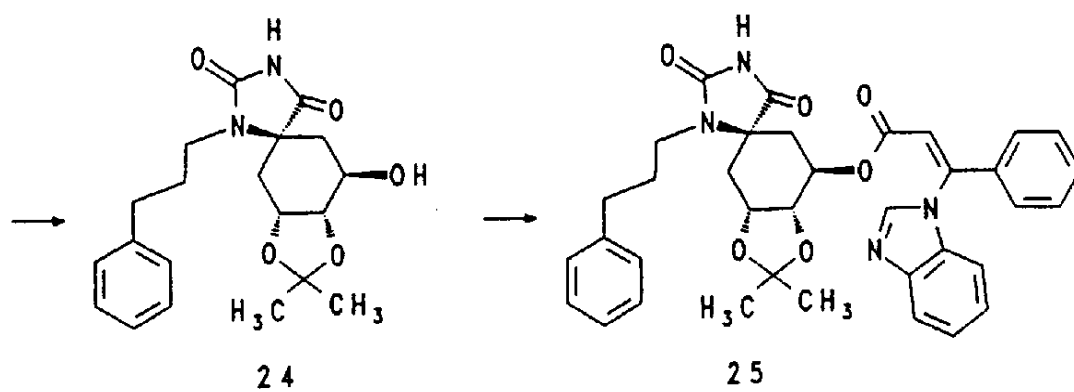
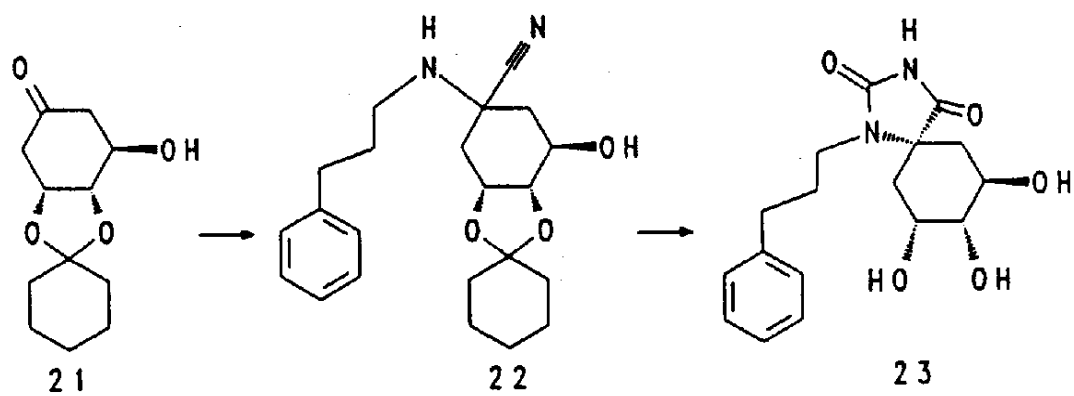


MS (FAB): $m/z = 627 (M+H^+)$



MS (FAB): $m/z = 515 (M+H^+)$

实施例 3



自化合物 21 制备 22

在氩气下将 2.26g (0.001mol) 文献已知的酮 21 (参见 J. C. Barrier 等; *Helv. Chim. Acta* 66 296 (1983)) 和 4.29g (0.025mol) 3-苯丙胺盐酸盐加到 5ml 甲醇和 3ml 蒸馏水的混合液中。混合物冷却到 0℃, 滴加入 1.63g (0.025mol) 氰化钾于 4ml 蒸馏水的溶液, 于 0℃ 下搅拌反应混合物 4 小时, 室温下搅拌 1 小时, 然后在搅拌下加入冰水, 用乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机层, 用蒸馏水洗涤 3 次, 用饱和氯化钠溶液洗涤 1 次, 硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得到 5.0g 化合物 22 的粗品, 不需进一步精制用于下一步。

自化合物 22 制备 23

在搅拌和室温下将 3.7g (0.01mol) 氰基化合物 22 溶于 8ml 冰醋酸中, 并加入与 1.62g (0.02mol) 氰酸钾于 4ml 蒸馏水的溶液。室温下搅拌 75 分钟, 然后将混合物加到冰水中, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机层, 水洗一次, 饱和氯化钠溶液洗涤 1 次, 硫酸镁干燥, 真空蒸除溶剂, 将得到的油状剩余物溶解于 4ml 二噁烷中, 搅拌下与 10ml 2N 盐酸混合, 55℃ 下搅拌 1 小时, 将反应混合物倾入到冰水中, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 用水及饱和食盐水溶液各洗涤 1 次, 硫酸镁干燥, 真空浓缩, 油状剩余物经硅胶 (粒度 35—75 μ m) 层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯/正庚烷/甲醇/冰醋酸 20 : 10 : 2 : 1) 纯化, 得 0.36g 产物 23。

自化合物 23 制备 24

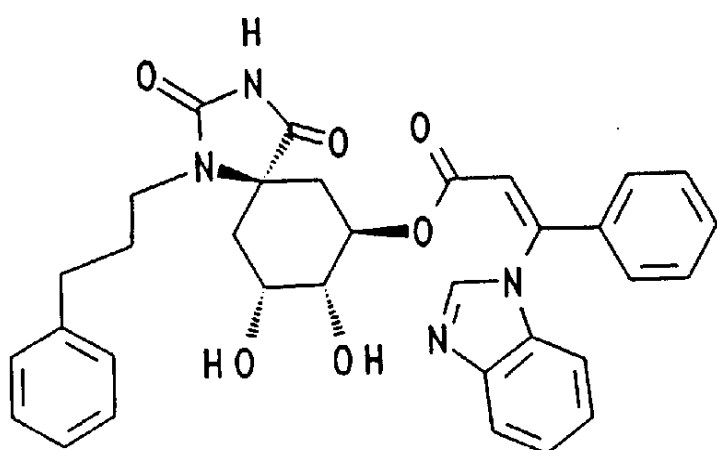
将 0.36g(0.00106mol)化合物 23 溶解于 1.09ml(0.0106mol)二甲氧丙烷和 20ml 无水二氯甲烷中,加入 26mg(10%摩尔浓度)的吡啶鎓对甲苯磺酸盐。混合物于 40℃下温热 45 分钟。然后将反应混合物加到饱和硫酸氢钠溶液中,用乙酸乙酯萃取,合并有机层,硫酸镁干燥,浓缩后,用硅胶(粒度 35—70 μ m)层析(洗脱剂乙酸乙酯/正庚烷 2:1)纯化,得 0.24g 化合物 24,为无色固体。

自化合物 24 制备 25

230mg(0.0006mol)羟基化合物 24 溶于 10ml 无水二甲基甲酰胺中,在室温和氩气下加入 55mg(0.00184mol)氯化钠(80%油悬物)。在室温 30 分钟后,滴加 22ml 0.5 摩尔浓度的化合物 B 于二甲基甲酰胺的溶液,再于此温度下加热 30 分钟后,得澄清溶液,与饱和氯化铵溶液混合,沉出产物 25,为无定形物,吸滤,真空干燥,得 310mg 化合物 25。

自化合物 25 制备 26

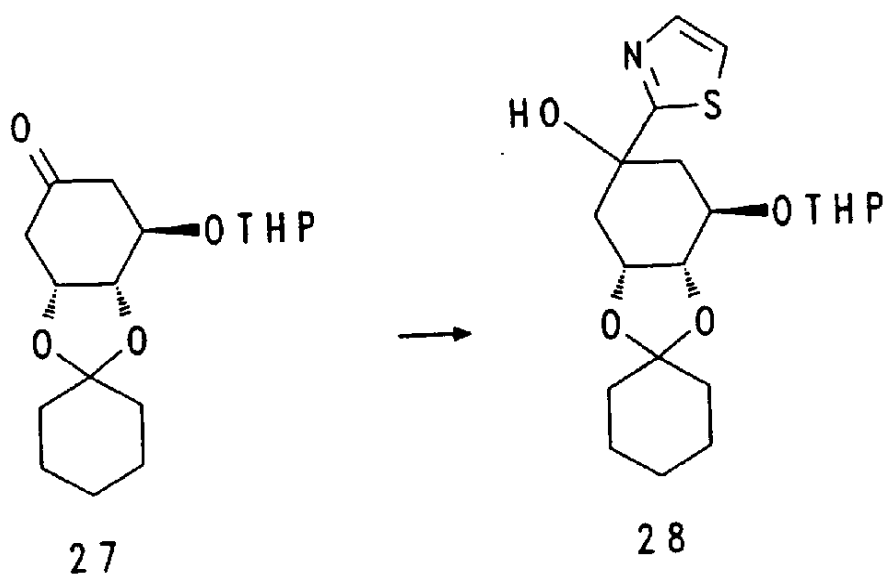
290mg(0.00047mol)化合物 25 溶解于 30ml 二噁烷中,在室温剧烈搅拌下与 4ml(0.008mol)2N 盐酸混合。于 50℃下搅拌 2 小时后,将反应溶液冷却到 10—20℃,用 1N 氢氧化钠溶液中和到 pH3。真空浓缩,油状剩余物用异丙醇处理,滤除盐沉淀,滤液真空浓缩,剩余物与甲基叔丁醚搅拌,滤集无定形沉淀。真空干燥后,得到 140mg 化合物 26(式 I 的终产物);

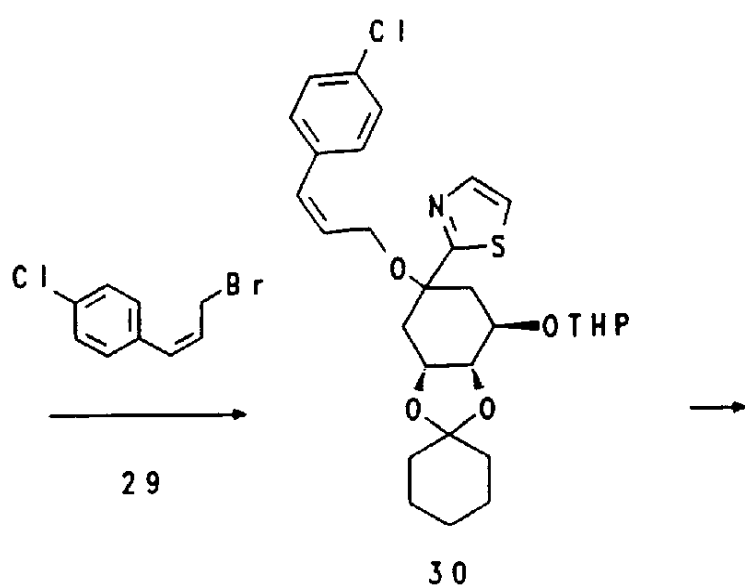


26

MS (FAB): $m/z = 581 (M+H^+)$

实施例 4





自化合物 27 制备 28

于氩气下将 26.4g(14.5ml, 0.161mol) 2-溴噻唑溶解于 500ml 无水乙醚中, 于 -78°C 下滴加 107.5ml 正丁锂于己烷的溶液(1.5 摩尔浓度), 于 -78°C 搅拌 30 分钟, 然后滴入 25.0g(0.081mol) 酮 27 (参见欧洲专利申请书 92114260.8, 反应式 4, 化合物 23B) 于 50ml 无水四氢呋喃的溶液。于 30 分钟内使反应混合物温热到 -30°C , 加入到氯化铵溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 硫酸钠干燥, 真空浓缩, 剩余物经硅胶层析(洗脱剂乙酸乙酯/庚烷 1:2, 粒度 35—70 μm) 纯化, 得 23.3g(77%) 化合物 28, 为粘稠油状物。

自化合物 28 制备 30

15.0g(0.038mol) 醇 28 溶解于 250ml 无水二甲基甲酰胺中, 于 0°C — 10°C 下加入 1.5g(0.05mol) 氢氧化钠。于 10°C 搅拌 1.5 小时, 然后冷却到 0°C , 滴入 13.2g(0.057mol) 顺式-3-(4-氯苯基-丙烯溴(29)溶解于 30ml 无水二甲基甲酰胺的溶液。将反应混合物温热到室温, 于此温度下搅拌 2 小时。然后将反应液加到氯化铵饱和溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 硫酸钠干燥, 真空浓缩有机层, 剩留物用硅胶层析(洗脱剂: 乙酸乙酯/正庚烷 1:2, 粒度 35—70 μm) 纯化, 得 19.0 噻唑 30, 为粘稠油状物。

自化合物 30 制备 31

于氩气和 0°C 下将 56.6ml 1.1 摩尔浓度的二乙锌于甲苯的溶液滴加到 250ml 无水二氯乙烷中,然后于 0°C 下加入 9.0ml (0.125mol) 氯碘甲烷。于此温度下搅拌反应液 30 分钟,然后滴加 17.0g (0.31mol) 烯 30 于 30ml 无水二氯乙烷的溶液中。慢慢使混合物温热到室温。2 小时后,将反应液倾到饱和氯化铵溶液中,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤,有机相用硫酸钠干燥,真空浓缩,剩余物与甲基叔丁醚充分搅拌,滤除沉淀(噻唑环上氢原子的甲基化作为副反应),再浓缩滤液,得 4.2g (24%) 化合物 24,为粘稠油状物。

自化合物 31 制备 32

4.2g (0.008mol) 化合物 31 溶解于 100ml 甲醇和 150ml 二氯甲烷中,室温下加入 0.7g (0.003mol) 对甲苯磺酸吡啶鎓盐。澄清溶液在室温下放置 14 小时。然后加入 20ml 1N 碳酸氢钠溶液,浓缩此混合物直到只有水相。用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩,剩余物硅胶层析(洗脱剂:乙酸乙酯/正庚烷 $1:1$,粒度 $35-70\mu\text{m}$) 纯化,得 1.82g (51%) 化合物 32,为无色油状物。

自化合物 32 制备 33

按照类似于实施例 2 所述的由化合物 17 制备 19 的方法,由化合物 32 经 2 步反应制成式 I 的化合物 33,为无定形固体。

$\text{MS}(\text{FAB}): m/z = 542(\text{M} + \text{H}^+)$ 。