



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102875503 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 25

(21) 申请号 201210212402. 9

C07D 405/12(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 06. 25

A61K 31/351(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

(66) 本国优先权数据

201110188186. 4 2011. 06. 25 CN

201110435397. 3 2011. 12. 22 CN

(73) 专利权人 山东轩竹医药科技有限公司

地址 山东省济南市高新开发区天辰大街
2518 号

(56) 对比文件

CN 1407990 A, 2003. 04. 02,

CN US20050209166 A1, 2005. 09. 22,

CN 101790311 A, 2010. 07. 28,

审查员 石继仙

(72) 发明人 吴永谦 松山皓治

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001

代理人 周齐宏 万雪松

(51) Int. Cl.

C07D 309/06(2006. 01)

C07D 405/10(2006. 01)

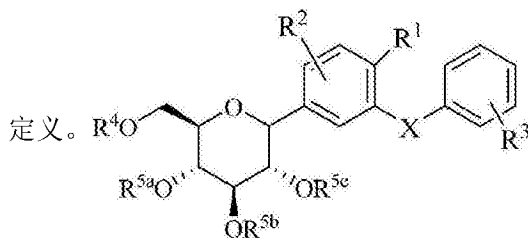
权利要求书7页 说明书43页

(54) 发明名称

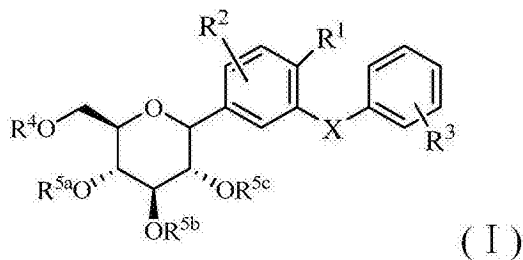
C-糖苷衍生物

(57) 摘要

本发明属于医药技术领域,具体涉及通式(I)所示的C-糖苷衍生物,其药学上可接受的盐、其易水解的酯、其立体异构体以及中间体,制备这些化合物及其中间体的方法,含有这些化合物的药物制剂和药物组合物,以及本发明的C-糖苷衍生物作为钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)抑制剂除能够用于如胰岛素依赖型的糖尿病(I型糖尿病)、非胰岛素依赖型糖尿病(II型糖尿病)等糖尿病外,还能用于包括胰岛素抗性疾病和肥胖的各种糖尿病相关疾病的治疗,以及这些疾病的预防。其中R¹、R²、R³、R⁴、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}及X如说明书中所



1. 通式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐:



其中,

R^1 代表氢原子, $-OH$, $-OR^6$, C_{1-6} 烷基, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 卤素或 $-CN$;

R^6 代表 C_{1-6} 烷基;

R^2 代表氢原子;

R^3 代表 OR^8 , 5-12元饱和或部分饱和的螺环基;

R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} 分别代表氢原子;

R^8 代表6-14元饱和或部分饱和的并环基, 或被N、O、S、SO和/或SO₂的杂原子替代一个或多个碳原子的6-14元饱和或部分饱和的并环基;

X为化学键、NH、O、S、SO、SO₂或者 C_{1-6} 亚烷基, 所述的 C_{1-6} 亚烷基可以进一步被一个或多个取代基取代, 所述的取代基包括卤素, 羟基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 被卤素取代的 C_{1-4} 烷基;

其中, 所述的 C_{1-6} 烷基, 饱和或部分饱和的螺环基, 饱和或部分饱和的并环基, 可进一步被一个或多个取代基取代, 所述的取代基包括卤素原子、羟基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、烷氧基、氨基磺酰基、氨基甲酰基、被卤素原子取代的 C_{1-4} 烷氧基、被卤素原子、羟基、氨基、羧基的取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐:

其中,

R^1 代表氢原子, $-OH$, $-OR^6$, C_{1-6} 烷基, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 卤素或 $-CN$;

R^2 代表氢原子;

R^3 代表 OR^8 , 7-12元的饱和或部分饱和的螺环基;

R^8 代表6-12元的饱和或部分饱和的并环基, 或被N、O、S、SO和/或SO₂的杂原子替代一个或多个碳原子的6-12元的饱和或部分饱和的并环基;

R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} 分别代表氢原子;

X为亚甲基;

其中, 所述的饱和或部分饱和的螺环基、饱和或部分饱和的并环基可进一步被一个或多个取代基取代, 所述的取代基包括卤素原子、羟基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、烷氧基、氨基磺酰基、氨基甲酰基、被卤素原子取代的 C_{1-4} 烷氧基、被卤素原子、羟基、氨基、羧基的取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐:

其中,

R^1 代表卤素或 $-CN$;

R^2 代表氢原子;

R^3 代表 OR^8 , 7-12元的饱和或部分饱和的螺环基;

R^8 代表6-12元的饱和或部分饱和的并环基,或被N、O、S、SO和/或SO₂的杂原子替代一个或多个碳原子的6-12元的饱和或部分饱和的并环基;

$R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}$ 分别代表氢原子;

X为亚甲基;

其中,所述的饱和或部分饱和的螺环基、饱和或部分饱和的并环基可进一步被一个或多个取代基取代,所述的取代基包括卤素原子、羟基、氨基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、氨基磺酰基、氨基甲酰基。

4.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐:

其中,

R^1 代表卤素或-CN;

R^2 代表氢原子;

R^3 代表OR⁸, 7-10元的饱和或部分饱和的螺环基;

R^8 代表6-10元的饱和或部分饱和的并环基,或被N、O、S、SO和/或SO₂的杂原子替代一个或多个碳原子的6-10元的饱和或部分饱和的并环基;

$R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}$ 分别代表氢原子;

X为亚甲基;

其中,以上所述的饱和或部分饱和的螺环基,饱和或部分饱和的并环基,可进一步被一个或多个取代基取代,所述的取代基包括卤素原子、羟基、氨基、羧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基。

5.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐:

其中,

R^1 代表卤素;

R^2 代表氢原子;

R^3 代表OR⁸, 7-10元的饱和的螺环基;

R^8 代表6-10元的饱和的并环基,或被N、O、S、SO和/或SO₂的杂原子替代一个或多个碳原子的6-10元的饱和的并环基;

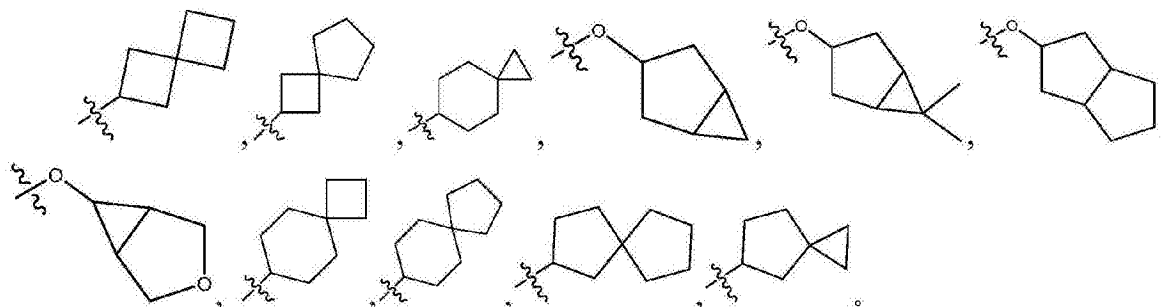
$R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}$ 分别代表氢原子;

X为亚甲基;

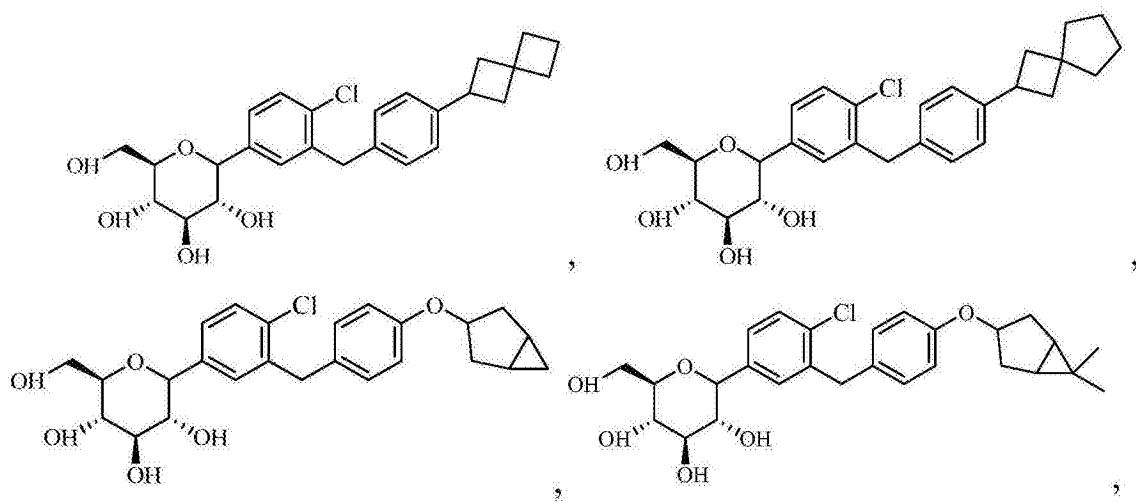
其中,以上所述的饱和的螺环基,饱和的并环基,可进一步被一个或多个取代基取代,所述的取代基包括C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基。

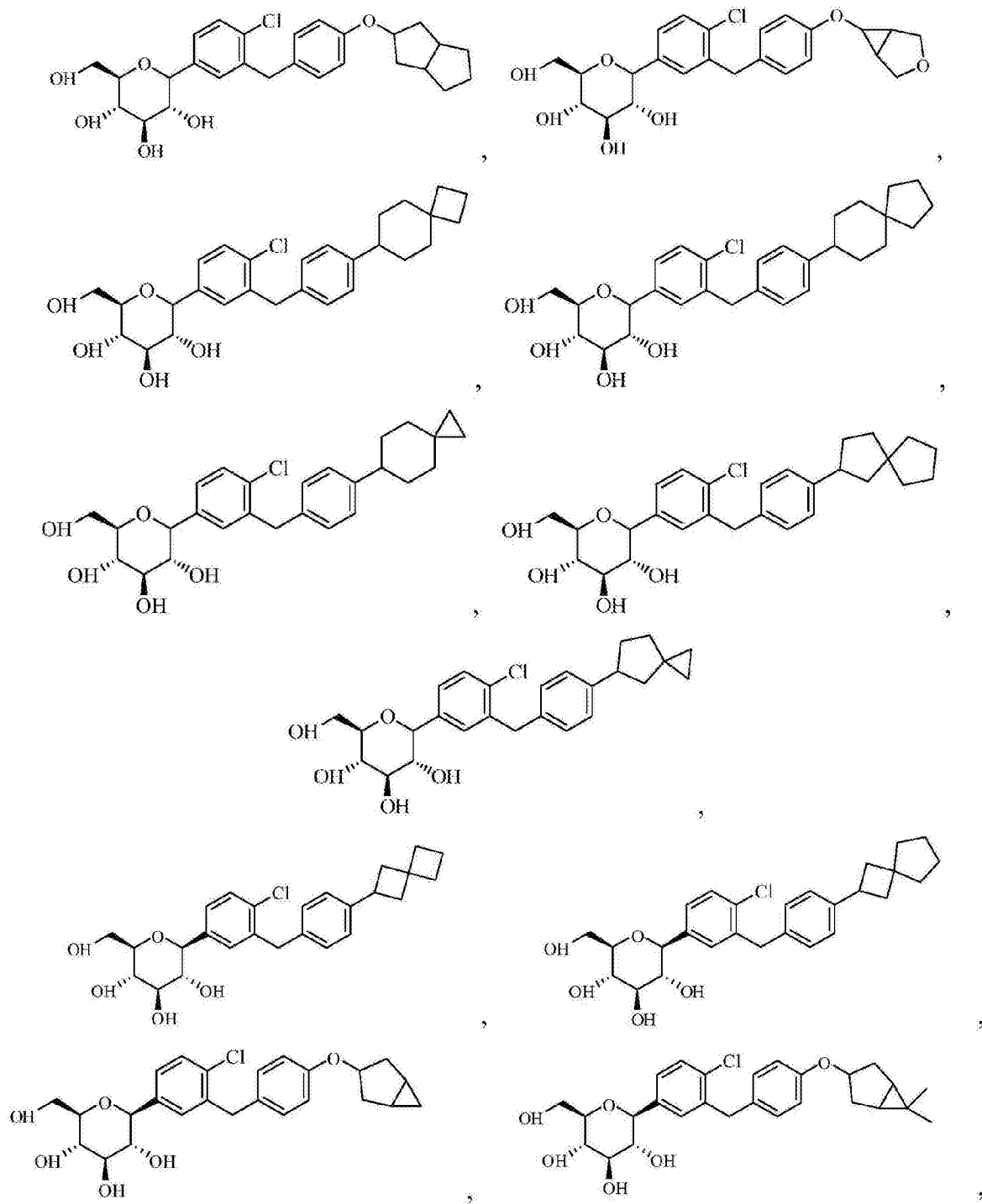
6.如权利要求1-5所述的化合物或其药学上可接受的盐:

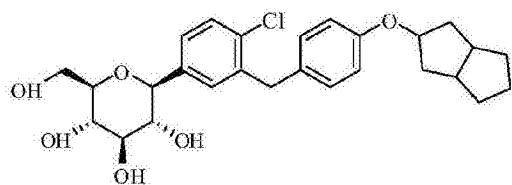
其中, R^3 选自:



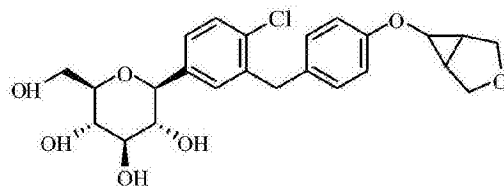
7.下述的化合物或其药学上可接受的盐,化合物选自:



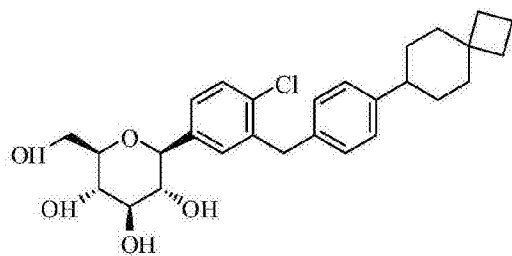




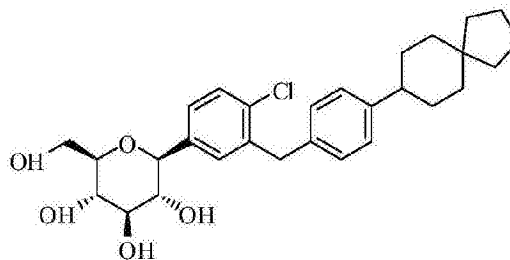
,



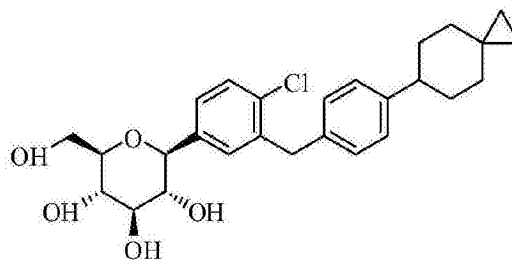
,



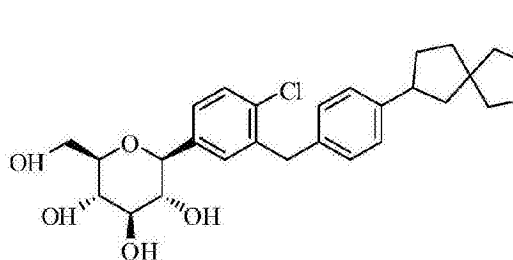
,



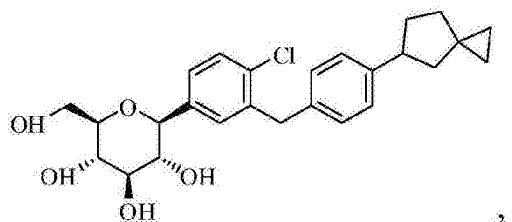
,



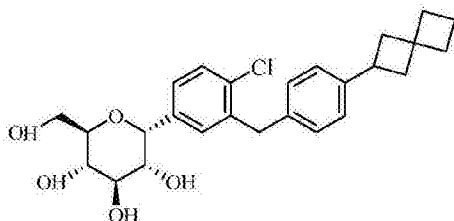
,



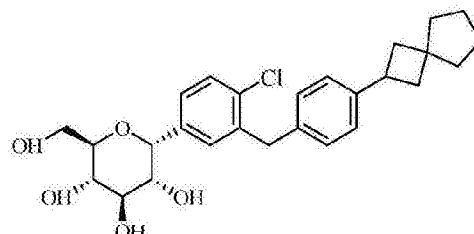
,



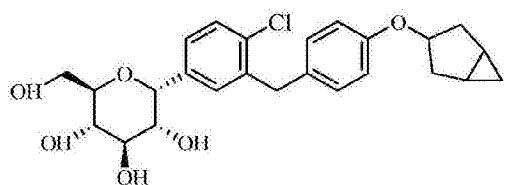
,



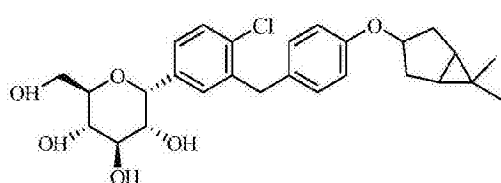
,



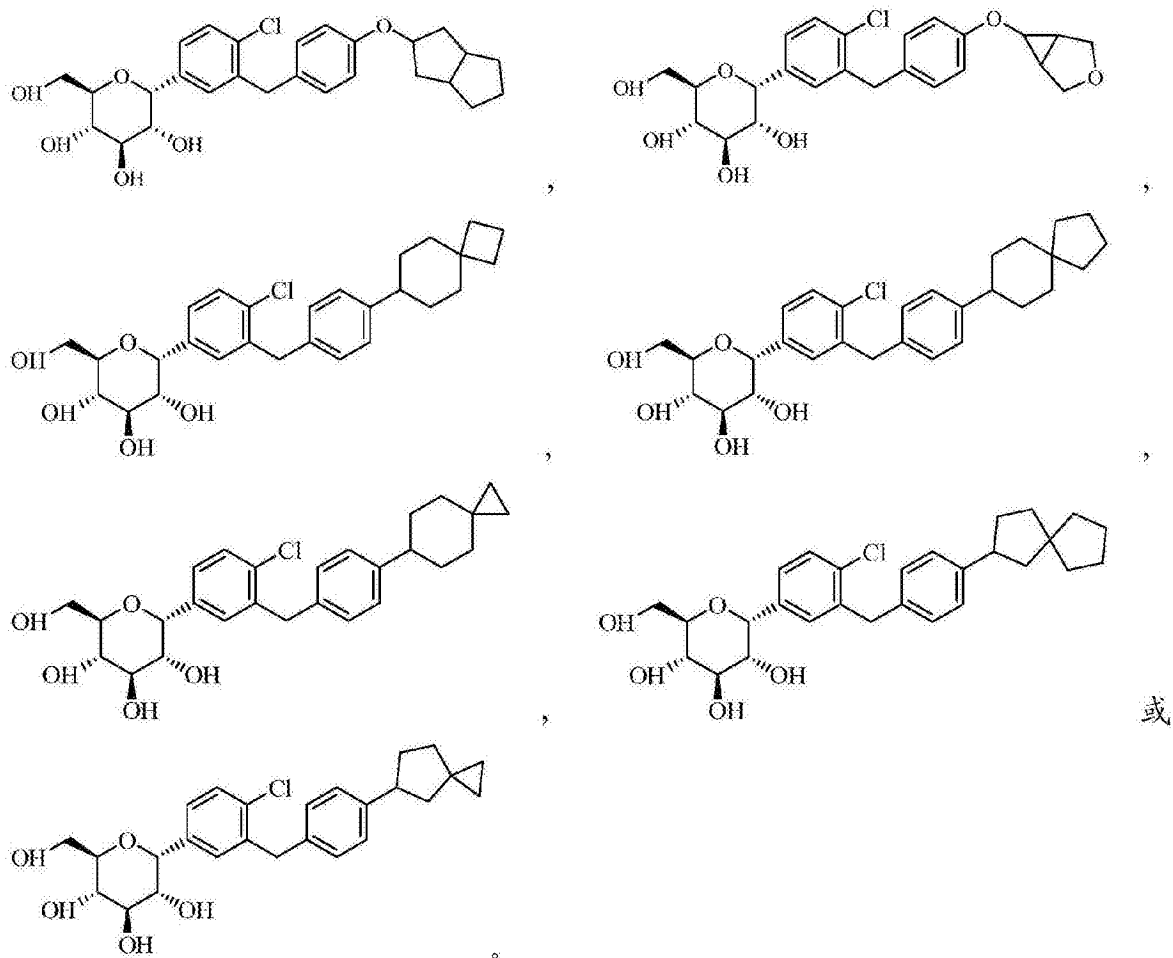
,



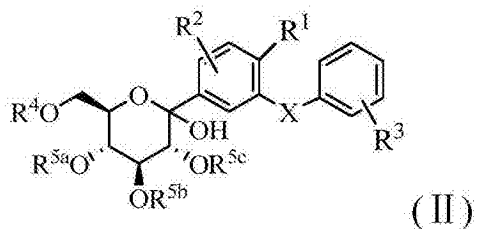
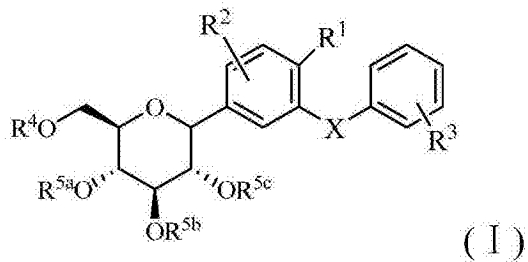
,

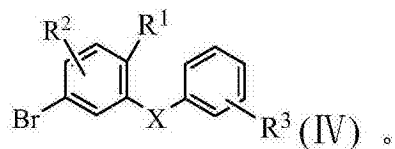
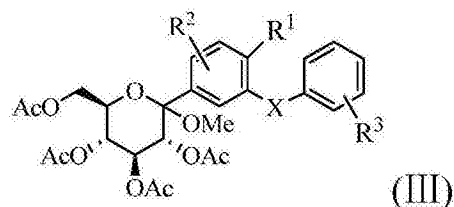


,

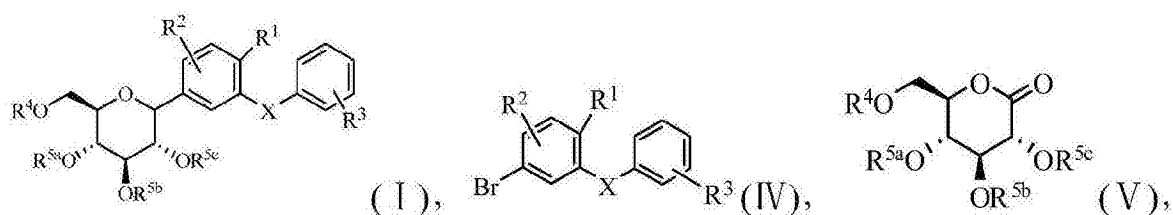


8. 在制备通式(I)所示化合物过程中的中间体,即通式(II)、(III)、(IV)所示的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和X如权利要求1中所定义





9. 制备通式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐的方法, 该方法包括使通式(IV)所示化合物或其药学上可接受的盐, 与通式(V)所示化合物或其药学上可接受的盐发生亲核反应,



其中, R¹、R²、R³、R⁴、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}和X如权利要求1中所定义。

10. 包括权利要求1-7任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药用载体和/或稀释剂的药物组合物, 为药学上可接受的任一剂型。

11. 如权利要求1-7任一权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐作为钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂在制备治疗和/或预防胰岛素依赖型的糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、胰岛素抗性疾病和肥胖的药物中的应用。

C-糖苷衍生物

1、技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及通式(I)所示的C-糖苷衍生物,其药学上可接受的盐、其易水解的酯、其立体异构体以及中间体,制备这些化合物及其中间体的方法,含有这些化合物的药物制剂和药物组合物,以及本发明的C-糖苷衍生物作为钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)抑制剂除能够用于如胰岛素依赖型的糖尿病(I型糖尿病)、非胰岛素依赖型糖尿病(II型糖尿病)等糖尿病外,还能用于包括胰岛素抗性疾病和肥胖的各种糖尿病相关疾病的治疗,以及这些疾病的预防。

2、背景技术

[0002] 全世界大约有1亿人患有II型糖尿病,其特征在于因过量肝葡萄糖产生和外周胰岛素抗性所致的高血糖。高血糖被认为是形成糖尿病并发症的主要危险因素,并且可能与晚期II型糖尿病的胰岛素分泌受损直接相关。因此可以预料II型糖尿病患者中的血糖的正常化可以改善胰岛素的作用。目前已有的糖尿病药物如磺酰脲类、噻唑烷二酮类、二甲双胍和胰岛素具有潜在的副作用,因此需要开发新的、安全和口服有效的抗糖尿病药物。

[0003] 在肾脏,葡萄糖可以自由地从肾小球滤过(约180g/天),但几乎在近曲小管主动转运而重吸收。其中两个钠-葡萄糖转运子对葡萄糖的重吸收发挥了重要作用,即SGLT1和SGLT2。而SGLT2的作用尤为突出。SGLT2仅在近曲小管的S1段特异表达的跨膜蛋白,其最主要的生理作用之一是吸收流过肾小管血液中的糖份,占重吸收作用的90%,SGLT2以钠-葡萄糖1:1的比率进行转运,SGLT-2抑制剂能抑制血糖在肾小管的吸收,使糖份从尿中大量排出。而SGLT1主要在远曲小管表达,占重吸收作用的10%,SGLT1以钠-葡萄糖2:1的比率转运。另外在肠道和其他组织中也发现了SGLT1。这些转运子通过Na⁺/ATP酶泵发挥作用,并且通过葡萄糖转运子2(GLUT2)转移回血液中。这表明最有可能发展成药物作用靶点的是SGLT2转运子,一方面是它对葡萄糖的绝对重吸收作用,另一方面是它仅表达于肾脏。在对家族型肾病尿糖的研究,也证实了该途径的可行性。家族性肾病尿糖主要表现为不定量的尿糖(约10-120g/天),但患者一般状况良好,没有发现对健康不利的长期负面影响。这种良性尿糖主要是由于SGLT-2转运子基因突变所致,这表明选择性地对SGLT-2的药理抑制除了诱导糖尿外可能不会产生不良后果。而抑制SGLT-1,则会引起糖-半乳糖吸收不良综合征,可导致脱水。

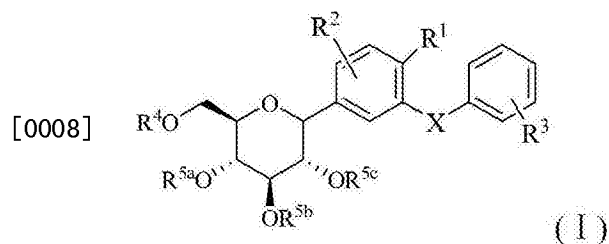
[0004] 通过作用于SGLT-2转运子抑制肾糖的重吸收来治疗高血糖,为糖尿病的治疗提供了新的途径。尽管这个途径并不能直接作用于II型糖尿病的病理生理学,但是通过增加肾脏葡萄糖的排泄来降低血糖,会引起净能量的不足,促进体重下降并间接改善肥胖症状。研究发现这些药物可以和现有的降糖药物或胰岛素合用,发生低血糖的风险更低并有潜在降低体重的作用。长期临床实验的安全性和有效性将最终决定是否SGLT-2抑制剂可以在II型糖尿病中的药物治疗中占有一席之地。

[0005] 其中,W00127128,US2005209166等专利文献公开了一系列作为SGLT-2抑制剂的化合物。

3、发明内容

[0006] 本发明的技术方案如下：

[0007] 通式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其立体异构体：



[0009] 其中，

[0010] R^1 和 R^2 彼此独立地代表氢原子， $-OH$ ， $-OR^6$ ，烷基， $-CF_3$ ， $-OCHF_2$ ， $-OCF_3$ ，卤素， $-CN$ ， C_{2-6} 炔基， C_{2-6} 烯基，环烷基， C_{2-4} 烯基- C_{1-4} 烷基， C_{2-4} 炔基- C_{1-4} 烷基， C_{2-4} 烯基- C_{1-4} 烷氧基， C_{2-4} 炔基- C_{1-4} 烷氧基， C_{3-7} 环烷基- C_{1-4} 烷基， $-NR^7R^{7a}$ ，羰基， $-COOR^{6a}$ ， $-COOH$ ， $-COR^{7b}$ ， $-CH(OH)R^{7c}$ ， $-CH(OR^{6g})R^{7d}$ ， $-CONR^7R^{7a}$ ， $-NHCOR^{6b}$ ， $-NHSO_2R^{6c}$ ， $-NHSO_2$ 芳基，芳基， $-SR^{6d}$ ， $-SOR^{6e}$ ， $-SO_2R^{6f}$ ， $-SO_2$ 芳基，或

[0011] R^1 与 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成环或含有1-4个选自N、O、S、SO和/或 SO_2 杂原子的3-14元的杂环；

[0012] R^3 代表 OR^8 ，5-12元螺环基，5-12元桥环基，6-14元并环基或被N、O、S、SO和/或 SO_2 的杂原子替代一个或多个碳原子的5-12元螺环基，5-12元桥环基，6-14元并环基；

[0013] R^4 ， R^{5a} ， R^{5b} ， R^{5c} 分别代表氢原子， $(C_{1-18}$ -烷基)羰基， $(C_{1-18}$ -烷基)氧基羰基，芳基羰基，或芳基- $(C_{1-3}$ 烷基)羰基；

[0014] R^8 代表5-12元螺环基，5-12元桥环基，6-14元并环基，或被N、O、S、SO和/或 SO_2 的杂原子替代一个或多个碳原子的5-12元螺环基，5-12元桥环基，6-14元并环基；

[0015] R^6 ， R^{6a} ， R^{6b} ， R^{6c} ， R^{6d} ， R^{6e} ， R^{6f} 分别代表烷基，环烷基，或包含被N、O、S、SO和/或 SO_2 的杂原子替代一个或多个碳原子的所述烷基、环烷基；

[0016] R^7 ， R^{7a} ， R^{7b} ， R^{7c} ， R^{7d} 分别代表氢原子，烷基，芳基，烷基芳基或环烷基，或 R^7 和 R^{7a} 与它们所连接的N一起形成含有1-4个为N、O、S、SO和/或 SO_2 杂原子的3-14元的杂环基基；

[0017] X代表化学键、NH、O、S、SO、 SO_2 或者亚烷基，所述的亚烷基可以进一步被一个或多个取代基取代，所述的取代基包括卤素，羟基， C_{1-4} 烷基，环烷基、 C_{1-4} 烷氧基，被卤素取代的 C_{1-4} 烷基；

[0018] 其中，所述的烷基，环烷基，芳基，杂环基，螺环基，桥环基，并环基，可进一步被一个或多个取代基取代，所述的取代基包括卤素原子、羟基、氨基、羧基、烷基、烷氧基、氨基磺酰基、氨基甲酰基、被卤素原子取代的 C_{1-4} 烷氧基、被卤素原子、羟基、氨基、羧基的取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0019] 优选的化合物为：

[0020] 其中，

[0021] R^1 代表氢原子， $-OH$ ， $-OR^6$ ，烷基， $-CF_3$ ， $-OCHF_2$ ， $-OCF_3$ ，卤素或 $-CN$ ；

[0022] R^2 代表氢原子；

[0023] R^3 代表 OR^8 ，5-12元螺环基，5-12元桥环基，6-14元并环基或被N、O、S、SO和/或 SO_2 的

杂原子替代一个或多个碳原子的5-12元螺环基,5-12元桥环基,6-14元并环基;

[0024] $R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}$ 分别代表氢原子, $(C_{1-18}\text{-烷基})$ 羰基, $(C_{1-18}\text{-烷基})$ 氧基羰基, 芳基羰基, 或芳基- $(C_{1-3}\text{-烷基})$ 羰基;

[0025] R^8 代表5-12元螺环基,5-12元桥环基,6-14元并环基,或被N、O、S、SO和/或SO₂的杂原子替代一个或多个碳原子的5-12元螺环基,5-12元桥环基,6-14元并环基;

[0026] X为化学键或者亚烷基,所述的亚烷基可以进一步被一个或多个取代基取代,所述的取代基包括卤素,羟基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基,被卤素取代的 C_{1-4} 烷基;

[0027] 其中,所述的烷基,环烷基,芳基,杂环基,螺环基,桥环基,并环基,可进一步被一个或多个取代基取代,所述的取代基包括卤素原子、羟基、氨基、羧基、烷基、烷氧基、氨基磺酰基、氨基甲酰基、被卤素原子取代的 C_{1-4} 烷氧基、被卤素原子、羟基、氨基、羧基的取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0028] 优选的化合物为:

[0029] 其中,

[0030] R^1 代表氢原子, -OH, -OR⁶, 烷基, -CF₃, -OCHF₂, -OCF₃, 卤素或-CN;

[0031] R^2 代表氢原子;

[0032] R^3 代表OR⁸, 7-12元的螺环基或被N、O、S、SO和/或SO₂的杂原子替代一个或多个碳原子的5-12元螺环基,5-12元桥环基,6-14元并环基;

[0033] R^8 代表7-12元螺环基,6-12元的并环基,或

[0034] 被N、O、S、SO和/或SO₂的杂原子替代一个或多个碳原子的7-12元的螺环基、6-12元的并环基;

[0035] $R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}$ 分别代表氢原子;

[0036] X为亚甲基;

[0037] 其中,所述的螺环基、并环基、杂环基可进一步被一个或多个取代基取代,所述的取代基包括卤素原子、羟基、氨基、羧基、烷基、烷氧基、氨基磺酰基、氨基甲酰基、被卤素原子取代的 C_{1-4} 烷氧基、被卤素原子、羟基、氨基、羧基的取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0038] 优选的化合物为:

[0039] 其中,

[0040] R^1 代表卤素或-CN;

[0041] R^2 代表氢原子;

[0042] R^3 代表OR⁸, 7-12元的螺环基或含有1-2个为N、O、S、SO和/或SO₂的杂原子的7-12元的螺环基;

[0043] R^8 代表7-12元螺环基,6-12元的并环基,或

[0044] 被N、O、S、SO和/或SO₂的杂原子替代一个或多个碳原子的7-12元的螺环基、6-12元的并环基;

[0045] $R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}$ 分别代表氢原子;

[0046] X为亚甲基;

[0047] 其中,所述的螺环基、并环基、杂环基可进一步被一个或多个取代基取代,所述的取代基包括卤素原子、羟基、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氨基磺酰基、氨基甲酰基。

[0048] 进一步优选的化合物为:

[0049] 其中,

[0050] R^1 代表卤素或-CN;

[0051] R^2 代表氢原子;

[0052] R^3 代表 OR^8 , 7-10元的螺环基或含有1-2个为N、O、S、SO和/或 SO_2 的杂原子的7-10元的螺环基;

[0053] R^8 代表7-10元螺环基, 6-10元的并环基, 或

[0054] 被N、O、S、SO和/或 SO_2 的杂原子替代一个或多个碳原子的7-10元的螺环基、6-10元的并环基;

[0055] $R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}$ 分别代表氢原子;

[0056] X为亚甲基。

[0057] 进一步优选的化合物为:

[0058] 其中,

[0059] R^1 代表卤素;

[0060] R^2 代表氢原子;

[0061] R^3 代表 OR^8 , 7-10元的螺环基;

[0062] R^8 代表7-10元螺环基, 6-10元的并环基, 或

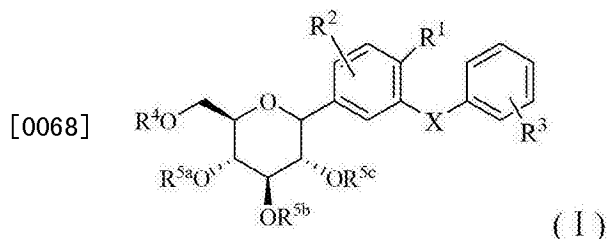
[0063] 被N、O、S、SO和/或 SO_2 的杂原子替代一个或多个碳原子的7-10元的螺环基、6-10元的并环基;

[0064] $R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}$ 分别代表氢原子;

[0065] X为亚甲基。

[0066] 本发明的技术方案另一表述如下:

[0067] 通式(I)所示的化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其立体异构体:



[0069] 其中,

[0070] R^1 和 R^2 彼此独立地代表氢原子, -OH, - OR^6 , 烷基, - CF_3 , - $OCHF_2$, - OCF_3 , 卤素, -CN, C_{2-6} 炔基, C_{2-6} 烯基, 环烷基, C_{2-4} 烯基- C_{1-4} 烷基, C_{2-4} 炔基- C_{1-4} 烷基, C_{2-4} 烯基- C_{1-4} 烷氧基, C_{2-4} 炔基- C_{1-4} 烷氧基, C_{3-7} 环烷基- C_{1-4} 烷基, - NR^7R^{7a} , 羰基, - $COOR^{6a}$, - $COOH$, - COR^{7b} , - $CH(OH)R^{7c}$, - $CH(OR^{6g})R^{7d}$, - $CONR^7R^{7a}$, - $NHCOR^{6b}$, - $NHSO_2R^{6c}$, - $NHSO_2$ 芳基, 芳基, - SR^{6d} , - SOR^{6e} , - SO_2R^{6f} , - SO_2 芳基, 或

[0071] R^1 与 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成环或含有1-4个选自N、O、S、SO和/或 SO_2 杂原子的3-14元的杂环,

[0072] $R^6, R^{6a}, R^{6b}, R^{6c}, R^{6d}, R^{6e}, R^{6f}$ 分别代表烷基, 环烷基, 或包含被N、O、S、SO和/或 SO_2 的杂原子替代一个或多个碳原子的所述烷基、环烷基;

[0073] $R^7, R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ 分别代表氢原子, 烷基, 芳基, 烷基芳基或环烷基, 或 R^7 和 R^{7a} 与它们所连接的N一起形成含有1-4个为N、O、S、SO和/或 SO_2 杂原子的3-14元的杂环基基;

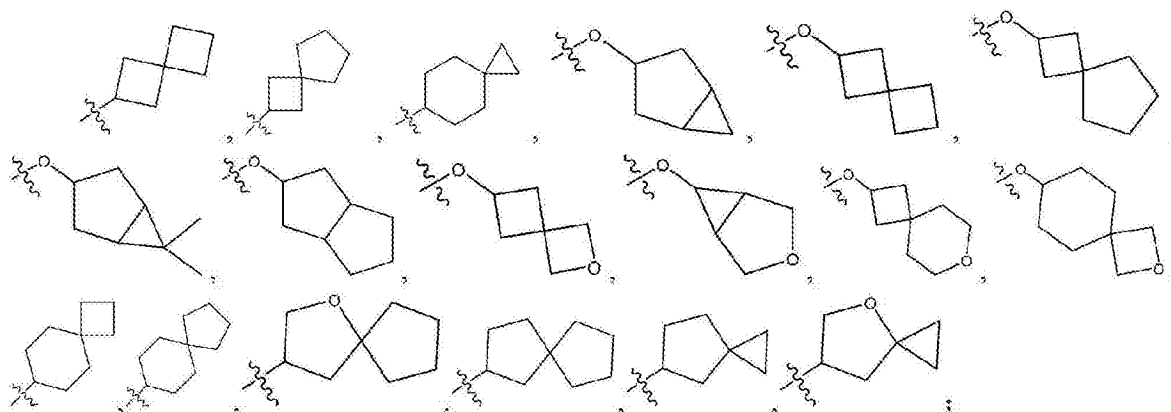
[0074] 进一步优选

[0075] R^1 代表卤素;

[0076] R^2 代表氢原子;

[0077] R^3 代表 OR^8 , 5-12元螺环基, 5-12元桥环基, 6-14元并环基或被N、O、S、SO和/或 SO_2 的杂原子替代一个或多个碳原子的5-12元螺环基, 5-12元桥环基, 6-14元并环基; 优选 R^3 代表 OR^8 , 7-12元的螺环基或被N、O、S、SO和/或 SO_2 的杂原子替代一个或多个碳原子的5-12元螺环基, 5-12元桥环基, 6-14元并环基; 进一步优选 R^3 代表 OR^8 , 7-12元的螺环基或含有1-2个为N、O、S、SO和/或 SO_2 的杂原子的7-12元的螺环基; 更进一步优选 R^3 代表 OR^8 , 7-10元的螺环基或含有1-2个为N、O、S、SO和/或 SO_2 的杂原子的7-10元的螺环基; 更进一步优选 R^3 代表:

[0078]



[0079] $R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}$ 分别代表氢原子, $(C_{1-18}\text{-烷基})$ 羰基, $(C_{1-18}\text{-烷基})$ 氧基羰基, 芳基羰基, 或芳基- $(C_{1-3}\text{-烷基})$ 羰基; 优选 $R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}$ 分别代表氢原子, $(C_{1-6}\text{-烷基})$ 羰基, $(C_{1-6}\text{-烷基})$ 氧基羰基; 优选 $R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}$ 分别代表氢原子, $(C_{1-3}\text{-烷基})$ 羰基; 进一步优选 $R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}$ 分别代表氢原子;

[0080] R^8 代表5-12元螺环基, 5-12元桥环基, 6-14元并环基, 或被N、O、S、SO和/或 SO_2 的杂原子替代一个或多个碳原子的5-12元螺环基, 5-12元桥环基, 6-14元并环基; 优选 R^8 代表7-12元螺环基, 6-12元的并环基, 或被N、O、S、SO和/或 SO_2 的杂原子替代一个或多个碳原子的7-12元的螺环基、6-12元的并环基; 进一步优选 R^8 代表7-12元螺环基, 6-12元的并环基, 或被N、O、S、SO和/或 SO_2 的杂原子替代1-2个碳原子的7-12元的螺环基、6-12元的并环基; 进一步优选 R^8 代表7-10元螺环基, 6-10元的并环基, 或被N、O、S、SO和/或 SO_2 的杂原子替代1-2个碳原子的7-10元的螺环基、6-10元的并环基;

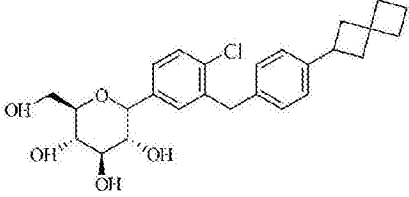
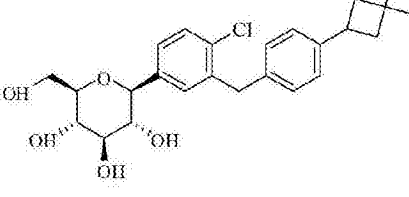
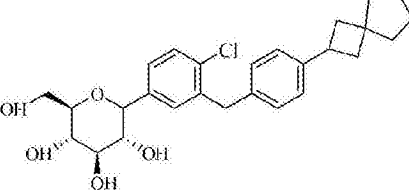
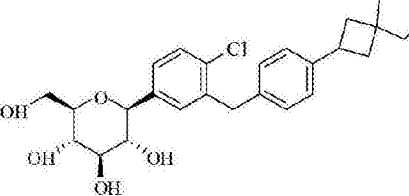
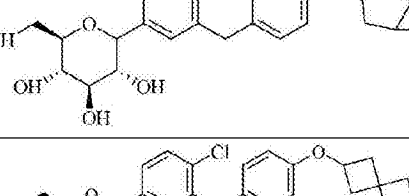
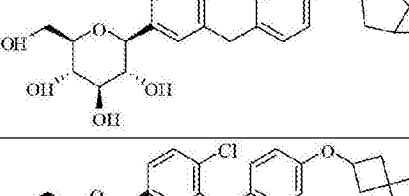
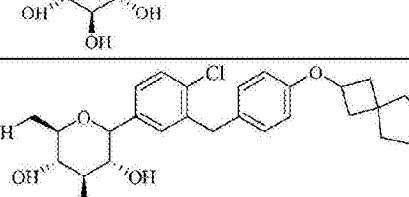
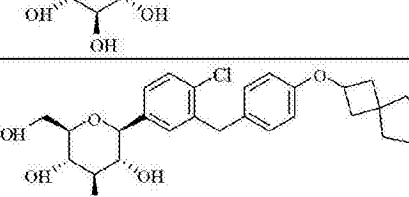
[0081] X代表化学键、NH、O、S、SO、 SO_2 或者亚烷基, 所述的亚烷基可以进一步被一个或多个取代基取代, 所述的取代基包括卤素, 羟基, C_{1-4} 烷基, 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基, 被卤素取代的 C_{1-4} 烷基; 优选X为化学键或者亚烷基, 所述的亚烷基可以进一步被一个或多个取代基取代, 所述的取代基包括卤素, 羟基, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 被卤素取代的 C_{1-4} 烷基; 进一步优选X为亚甲基;

[0082] 其中, 以上所述的烷基, 环烷基, 芳基, 杂环基, 螺环基, 桥环基, 并环基, 可进一步被一个或多个取代基取代, 所述的取代基包括卤素原子、羟基、氨基、羧基、烷基、烷氧基、氨基磺酰基、氨基甲酰基、被卤素原子取代的 C_{1-4} 烷氧基、被卤素原子、羟基、氨基、羧基的取代基取代的 C_{1-4} 烷基; 优选可进一步被1-3个取代基取代, 所述的取代基包括卤素原子、羟基、

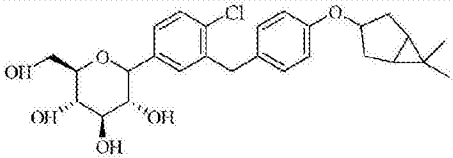
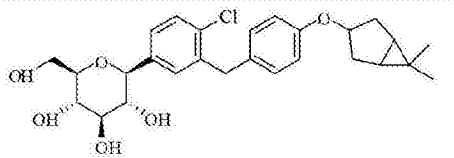
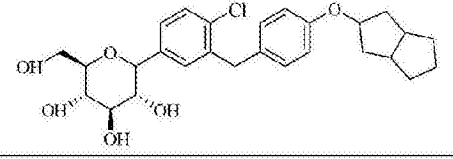
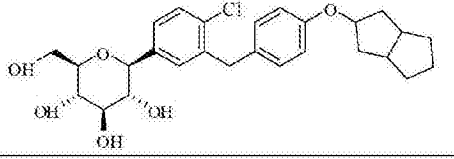
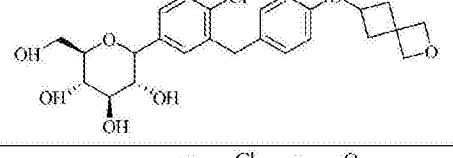
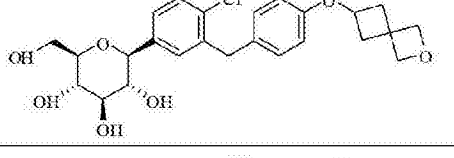
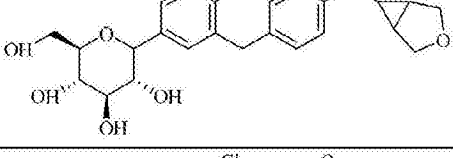
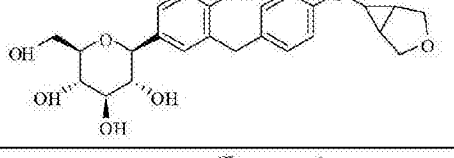
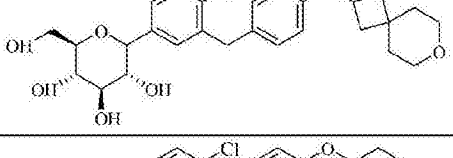
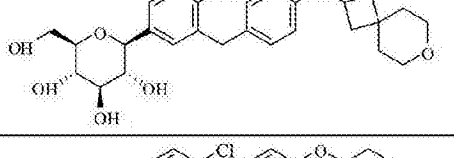
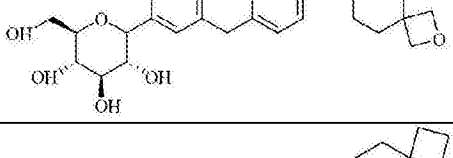
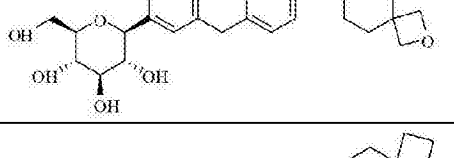
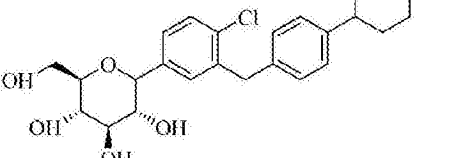
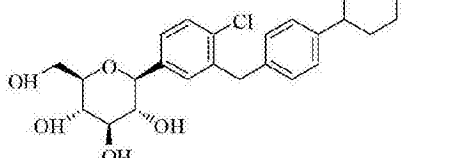
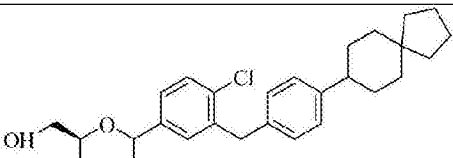
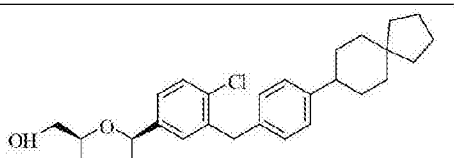
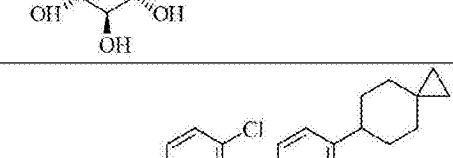
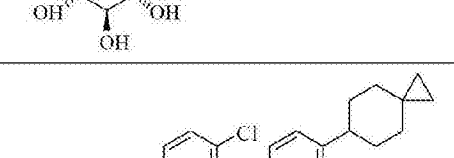
氨基、羧基、烷基、烷氧基、氨基磺酰基、氨基甲酰基、被卤素原子取代的C₁₋₄烷氧基、被卤素原子、羟基、氨基、羧基的取代基取代的C₁₋₄烷基；进一步优选被1-2个取代基取代，所述的取代基包括卤素原子、羟基、氨基、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、氨基磺酰基、氨基甲酰基、被卤素原子取代的C₁₋₄烷氧基、被卤素原子、羟基、氨基、羧基的取代基取代的C₁₋₄烷基；进一步优选被1个取代基取代，所述的取代基包括卤素原子、羟基、氨基、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、氨基磺酰基、氨基甲酰基、被卤素原子取代的C₁₋₄烷氧基、被卤素原子、羟基、氨基、羧基的取代基取代的C₁₋₄烷基。

[0083] 特别优选化合物为：

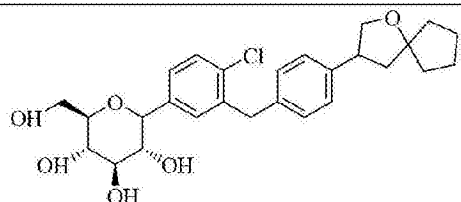
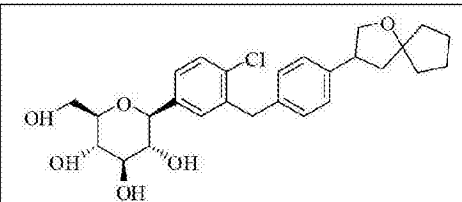
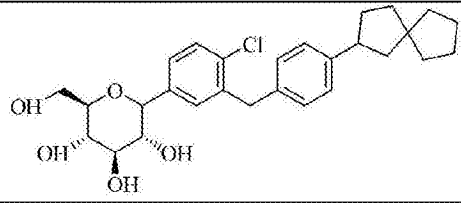
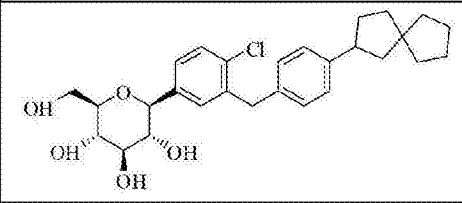
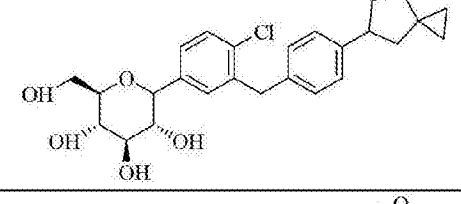
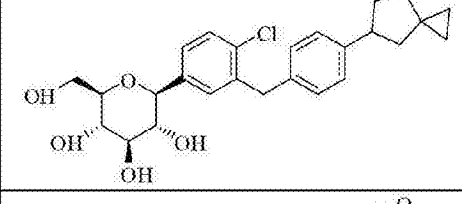
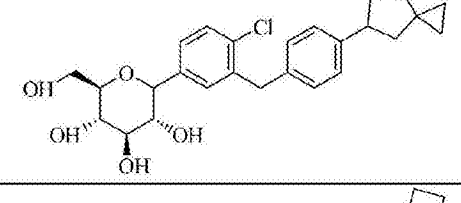
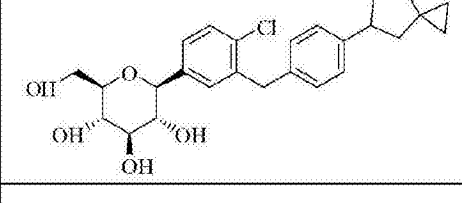
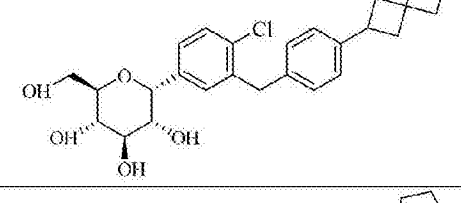
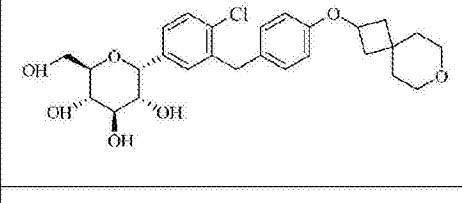
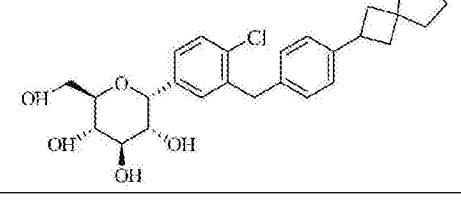
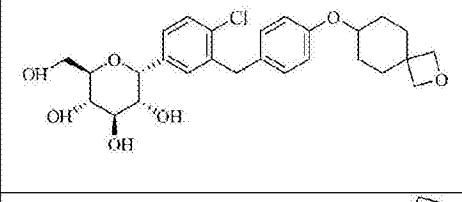
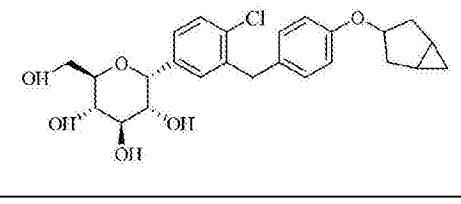
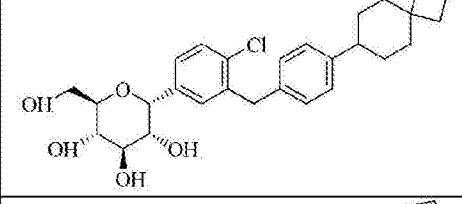
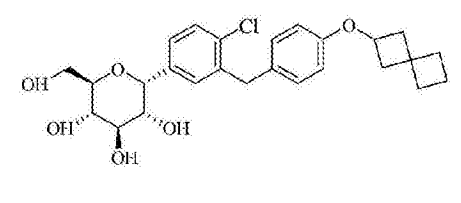
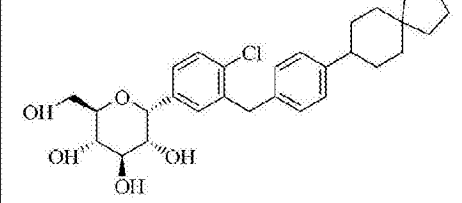
[0084]

编号	化学结构	编号	化学结构
1		20	
2		21	
4		22	
5		23	
6		24	

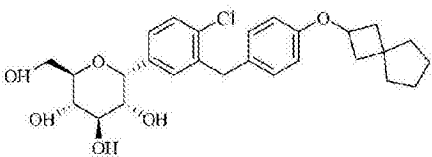
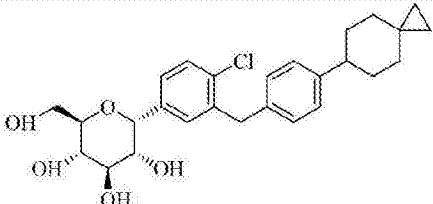
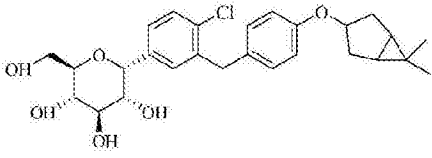
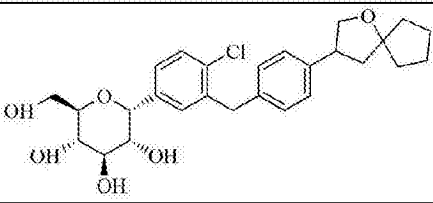
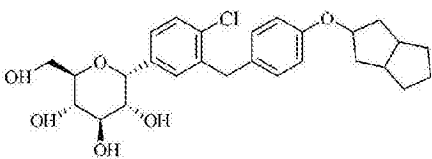
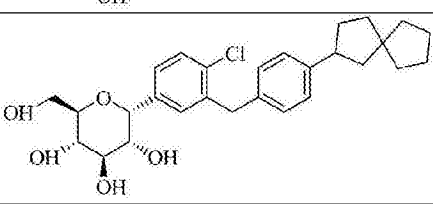
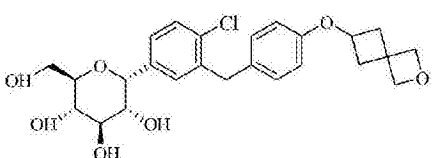
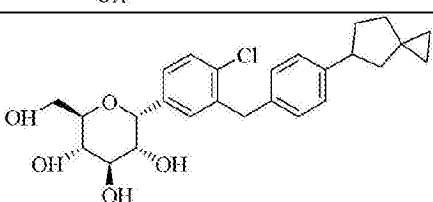
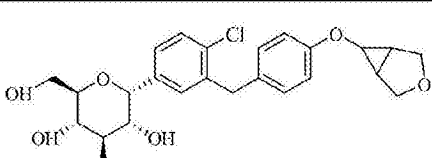
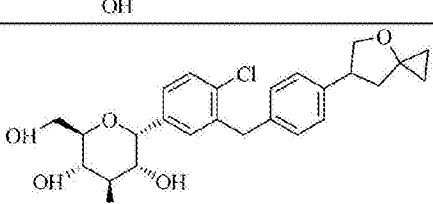
[0085]

7		25	
8		26	
9		27	
10		28	
11		29	
12		30	
13		31	
14		32	
15		33	

[0086]

16		34	
17		35	
18		36	
19		37	
38		47	
39		48	
40		49	
41		50	

[0087]

42		51	
43		52	
44		53	
45		54	
46		55	

[0088] 发明详述

[0089] 本发明所述的“卤素原子”包括氟原子、氯原子、溴原子、碘原子,优选氟原子和氯原子。

[0090] 本发明所述“烷基”指含有1-18个碳原子的烷烃部分去除一个氢原子衍生的直链或支链的烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1-乙基丙基、正己基、异己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基和1-乙基-2-甲基丙基。优选C₁₋₆烷基,更优选C₁₋₄烷基、C₁₋₃烷基,术语“C₁₋₁₈烷基”、“C₁₋₆烷基”、“C₁₋₄烷基”、“C₁₋₃烷基”指上述实例中的含有1-18个、1-6个、1-4个、1-3个碳原子的具体实例。

[0091] 本发明所述“亚烷基”指上述烷基去除两个氢原子衍生的直链或支链烷烃,包括-(CH₂)_t-(t为1-18的整数),如亚甲基、亚乙基、亚丙基等。

[0092] 本发明所述的“C₂₋₆烯基”是指含有双键的碳原子数为2-6的直链或支链的烯基,如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、

2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1,2-二甲基-1-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、4-甲基-1-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、3-甲基-3-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基、4-甲基-4-戊烯基、1,1-二甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-3-丁烯基、1,2-二甲基-1-丁烯基、1,2-二甲基-2-丁烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、1,3-二甲基-1-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、1,3-二甲基-3-丁烯基、2,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-1-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-3-丁烯基、3,3-二甲基-1-丁烯基、3,3-二甲基-2-丁烯基、1-乙基-1-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、2-乙基-2-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基、1,1,2-三甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-甲基-1-丙烯基、1-乙基-2-甲基-2-丙烯基、1,3-丁二烯、1,3-戊二烯、1,4-戊二烯、1,4-己二烯基等。优选C₂₋₄烯基。术语“C₂₋₄烯基”指上述实例中的含有2-4个碳原子的具体实例。

[0093] 本发明所述的“C₂₋₆炔基”是指含有三键的碳原子数为2-6的直链或支链的炔基,如乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1,1-二甲基-2-丙炔基、1-乙基-2-丙炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-甲基-2-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、3-甲基-4-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、1,1-二甲基-2-丁炔基、1,1-二甲基-3-丁炔基、1,2-二甲基-3-丁炔基、2,2-二甲基-3-丁炔基、1-乙基-2-丁炔基、1-乙基-3-丁炔基、2-乙基-3-丁炔基、1-乙基-1-甲基-2-丙炔基等。优选C₂₋₄炔基。术语“C₂₋₄炔基”指上述实例中的含有2-4个碳原子的具体实例。

[0094] 本发明所述“C₁₋₄烷氧基”指术语“C₁₋₄烷基”通过氧原子与其他结构相连接的基团,如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基等。

[0095] 本发明所述“C₁₋₆烷基羰基”指术语“C₁₋₆烷基”通过羰基与其他结构相连接的基团,如甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基、异丙基羰基、丁基羰基、异丁基羰基、叔丁基羰基、仲丁基羰基、戊基羰基、新戊基羰基、己基羰基等。

[0096] 本发明所述“C₁₋₆烷氧羰基”为术语“C₁₋₆烷氧基”通过羰基与其他结构相连接的基团,如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、叔丁氧羰基、仲丁氧羰基、戊氧羰基、新戊氧羰基、己氧羰基等。

[0097] 本发明所述的“环烷基”是指3-14个碳原子的烷烃部分去除一个氢原子衍生的环状烷基,包括3-8元单环环烷基、6-14元并环环烷基、7-12元桥环基和7-12元饱和螺环。优选C₃₋₈环烷基、C₃₋₆环烷基和C₅₋₆环烷基。术语“C₃₋₈环烷基”、“C₃₋₆环烷基”、“C₅₋₆环烷基”分别为上述实例中含有3-8个、3-6个、5-6个碳原子的具体实例。

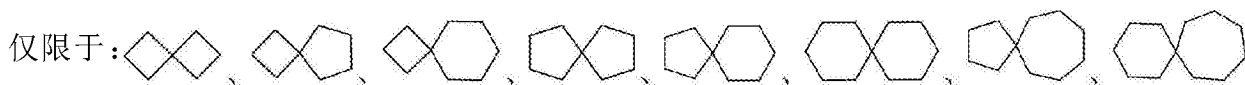
[0098] 3-8元单环环烷基,包括3-8元饱和单环环烷基和3-8元部分饱和单环环烷基。3-8元饱和单环环烷基,是指该单环为全部饱和的碳环,其实例包括但不限于:环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、环辛烷基、甲基环丙烷基、二甲基环丙烷基、甲基环丁烷基、二甲基环丁烷基、甲基环戊烷基、二甲基环戊烷基、甲基环己烷基、二甲基环己烷基等。3-8元部分饱和单环环烷基,是指该单环为部分饱和的碳环,其实例包括但不限于环

丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、1,4-环己二烯基、环庚烯基、1,4-环庚二烯基、环辛烯基、1,5-环辛二烯基等。

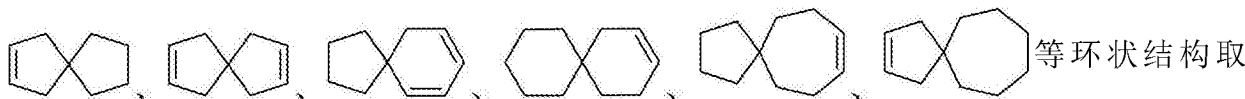
[0099] 并环基,是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的碳原子所形成的6-14元环状基团,包括6-14元饱和并环基和6-14元部分饱和并环基。优选6-12元并环基,6-10元并环基。6-14元饱和并环环烷基,是指该并环基为全部饱和的碳环,其实例包括但不限于:二环[3.1.0]己烷基、二环[4.1.0]庚烷基、二环[2.2.0]己烷基、二环[3.2.0]庚烷基、双环[3.3.0]辛烷基、二环[4.2.0]辛烷基、双环[4.3.0]壬烷基、八氢并环戊二烯基、八氢-1H-茛基、十氢化萘基、十四氢菲基、4-氮杂双环[5.3.0]癸烷基等。6-14元部分饱和并环环烷基,是指该并环中至少一个环为部分饱和的碳环,其实例包括但不限于:二环[3.1.0]己-2-烯基、双环[4.1.0]庚-3-烯基、双环[3.2.0]庚-3-烯基、双环[4.2.0]辛-3-烯基、1,2,3,3a-四氢并环戊二烯基、2,3,3a,4,7,7a-六氢-1H-茛基、1,2,3,4,4a,5,6,8a-八氢化萘基、1,2,4a,5,6,8a-六氢化萘基、1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-十氢菲基、双环[4.3.0]壬-5-烯基等。

[0100] 本发明所述的“桥环基”是指任意两个环共用两不直接相连的原子形成的含有5-12个碳原子的结构,“5-12元桥环”包括5-12元饱和桥环基、5-12元部分饱和桥环基。5-12元饱和桥环基,优选6-10元饱和桥环基,包括但不限于双环[2.1.1]己烷基、双环[2.2.1]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基、双环[3.2.1]辛烷基、双环[3.3.1]壬烷基等。7-12元部分饱和桥环基,是指该桥环中有至少有一个环为不饱和的环状基团,优选为6-10元部分饱和桥环基,具体实例包括但不限于双环[2.2.1]庚-5-烯基、双环[3.2.1]辛-6-烯基、双环戊二烯基等。

[0101] 本发明所述“螺环基”是指一类至少有两个环共享一个原子形成的5-12元稠环结构。5-12元饱和螺环基,是指该螺环基中的所有环均为饱和的环状基团,具体实例包括但不限于:



等环状结构取代任意可取代的氢原子所形成的基团。5-12元部分饱和螺环基,是指该螺环基中至少有一个环为不饱和的环状基团,具体实例包括但不限于:



等环状结构取代任意可取代的氢原子所形成的基团。优选7-10元螺环基,包括“7-10元饱和螺环基”及“7-10元不饱和螺环基”。

[0102] 本发明所述的“C₃₋₈环烷氧基”是指术语“C₃₋₈环烷基”通过氧原子与其他结构相连接的基团,如环丙氧基、环丁氧基、1-甲基环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基、环辛氧基等。

[0103] 本发明所述的“芳基”是指环原子为6-14元碳原子的环状芳香基团,包括6-8元单环芳基和8-14元稠环芳基。6-8元单环芳基是指全部不饱和的芳基,例如苯基、环辛四烯基等。8-14元稠环芳基是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的碳原子所形成的,至少有一个环为全部不饱和的芳香环的环状基团,包括8-14元全部不饱和稠环芳基,萘基、蒽基和菲基等,还包括8-14元部分饱和稠环芳基,例如苯并3-8元饱和单环环烷基、苯并3-8元部分饱和单环环烷基,具体实例如2,3-二氢-1H-茛基、1H-茛基、1,2,3,4-四氢萘基、1,4-二氢萘基等。

[0104] 本发明所述的“杂芳基”其环原子除了碳原子外,还包括一个或多个杂原子,所述“杂原子”包括但不限于氧原子、氮原子和硫原子。杂芳基可通过碳或杂环原子键合。包括具有1-4个选自N、S、O的杂原子的单环杂芳香环和饱和或不饱和的具有1-4个选自N、S、O的杂原子的稠杂环芳基。单环杂芳基包括但不限于吡咯基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、四唑基、噁三唑基、2H-1,2-噁嗪基、4H-1,2-噁嗪基、6H-1,2-噁嗪基、2H-1,3-噁嗪基、4H-1,3-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基、2H-1,4-噁嗪基、4H-1,4-噁嗪基、异噁嗪基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基等;稠杂环芳基包括但不限于苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、吡唑基、酞嗪基、喹啉基、喹唑啉基、苯并二嗪基、苯并异噁唑基、苯并噁嗪基、苯并咪唑基、吡啶并吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、嘌呤基、吡啶基和咕吨基等。术语“5-7元杂芳基”指上述“杂芳基”中环原子数为5-7的具体实例。

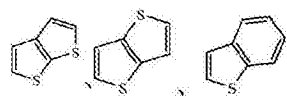
[0105] 本发明所述“杂环基”是指含有一至多个杂原子的3-14元环状基团,所述“杂原子”是指氮原子、氧原子、硫原子等。包括饱和、部分饱和、不饱和的具有1-4个选自N、S、O和/或SO₂的杂原子的3-8元单杂环基、6-14元稠杂环基。还包括上面提及的杂芳基及其二氢化及四氢化类似物。同时还包括饱和、部分饱和、不饱和的具有1-4个选自N、S、O和/或SO₂的杂原子的并环、螺环、桥环。优选5-10元杂环基,更优选5-7元杂环基。

[0106] 单杂环基,是指含有3-8个环原子(其中至少含有一个杂原子)的单环杂环基,包括3-8元不饱和单杂环基、3-8元部分饱和单杂环基、3-8元饱和单杂环基。优选5-7元不饱和单杂环基、5-7元部分饱和单杂环基、5-7元饱和单杂环基。3-8元不饱和单杂环基,是指芳香性的含有杂原子的环状基团,具体实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻二唑基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、1,4-二氧杂环己二烯基、2H-1,2-噁嗪基、4H-1,2-噁嗪基、6H-1,2-噁嗪基、4H-1,3-噁嗪基、6H-1,3-噁嗪基、4H-1,4-噁嗪基、哒嗪基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4,5-四嗪基、氧杂环庚三烯基、硫杂环庚三烯基、氮杂环庚三烯基、1,3-二氮杂环庚三烯基、氮杂环辛四烯基等。3-8元部分饱和单杂环基,是指含有双键、杂原子的环状基团,具体实例包括但不限于2,5-二氢噻吩基、4,5-二氢吡唑基、3,4-二氢-2H-吡喃基、5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪基等。3-8元饱和单杂环基,是指全部为饱和键的含有杂原子的环状基团,具体实例包括但不限于:氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环己烷基、1,3-二硫杂环己烷基、吗啉基、哌嗪基等。

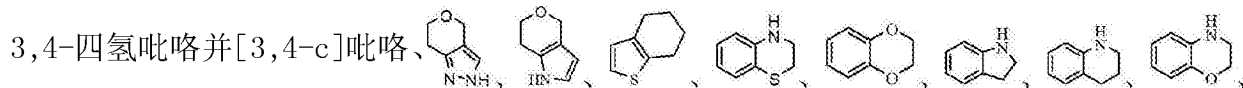
[0107] 所述具有1-4个选自N、S、O和/或SO₂的杂原子的并环、螺环、桥环是指并环、螺环、桥环中的一个非共用碳原子被N、S、O和/或SO₂的杂原子替代所形成的并杂环、螺杂环、桥杂环。

[0108] 并杂环基是指含有6-14个环原子(其中至少含有一个杂原子)由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子连接起来形成的并环结构,包括6-14元不饱和并杂环基、6-14元部分饱和并杂环基、6-10元饱和并杂环基。6-14元不饱和并杂环基,是指全部的环境均为不饱和的稠环结构,如苯并3-8元不饱和单杂环基形成的结构,3-8元不饱和单杂环

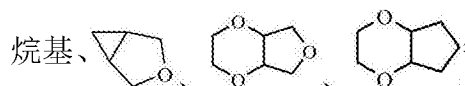
基并3-8元不饱和单杂环基形成的结构等,具体实例包括但不限于:苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并噻吩基、吡咯基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、吡唑基、苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、菲啶基、苯并哒嗪基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、酚嗪基、喋啶基、嘌呤基、茶啶基、



等环状结构取代任意可取代的氢原子所形成的基团。6-14元部分饱和并杂环基,是指至少含有一个部分饱和环的稠环结构,如苯并3-8元部分饱和单杂环基形成的结构,3-8元部分饱和单杂环基并3-8元部分饱和单杂环基形成的结构等,具体实例包括但不限于:1,3-二氢苯并呋喃基、苯并[d][1.3]二氧杂环戊烯基、异吡咯啉基、色满基、1,2,3,4-四氢吡咯并[3,4-c]吡咯、



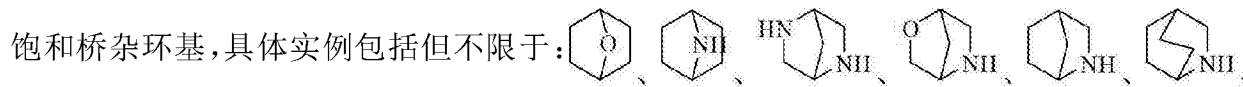
等环状结构取代任意可取代的氢原子所形成的基团。6-10元饱和并杂环基,是指全部环均为饱和的稠环结构,如3-8元饱和单杂环基并3-8元饱和单杂环基所形成的结构,具体实例包括但不限于:环丁烷并四氢吡咯基、环戊烷并四氢吡咯基、氮杂环丁烷并咪唑烷基、



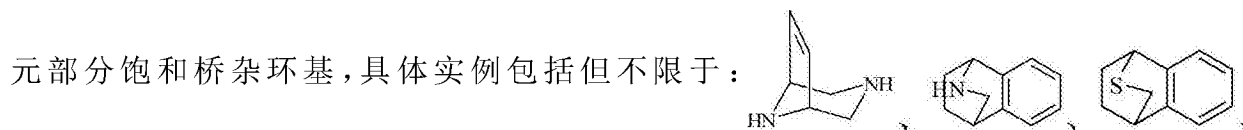
等环状结构取代任意可取代的氢原子所形成的基团。

[0109] 桥杂环基是指由5-12个环原子(其中至少含有一个杂原子)形成的桥环结构。“5-12元桥杂环基”包括5-12元饱和桥杂环基、5-12元部分饱和桥杂环基。

[0110] 5-12元饱和桥杂环基,是指该桥杂环中的所有环均为饱和的环状基团,优选为7-8元饱和桥杂环基,具体实例包括但不限于:



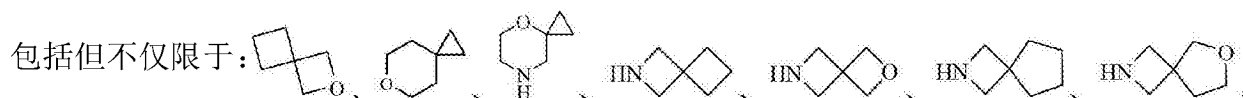
等环状结构取代任意可取代的氢原子所形成的基团。5-12元部分饱和桥杂环基,是指该桥杂环中有至少有一个环为不饱和的环状基团,优选为7-8元部分饱和桥杂环基,具体实例包括但不限于:

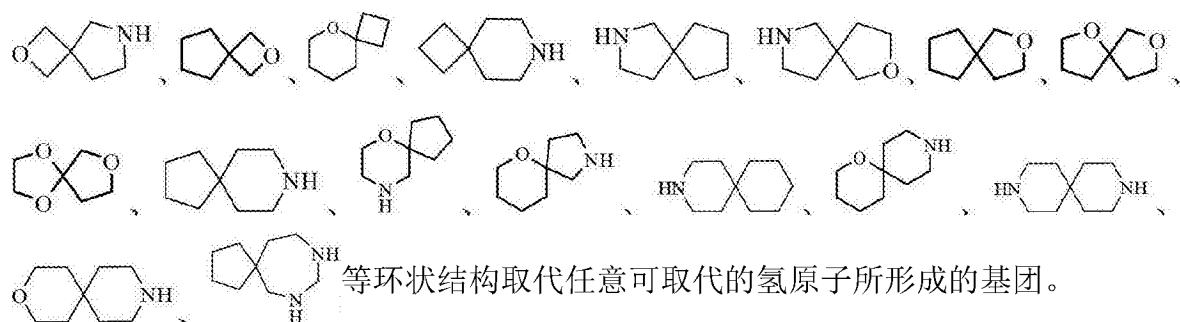


等环状结构取代任意可取代的氢原子所形成的基团。

[0111] 螺杂环基是指由5-12个环原子(其中至少含有一个杂原子)形成的螺环结构。5-12元螺杂环基包括5-12元饱和螺杂环基、5-12元部分饱和螺杂环基。

[0112] 5-12元饱和螺杂环基,是指该螺杂环中的所有环均为饱和的环状基团,具体实例包括但不限于:





[0113] 5-12元部分饱和螺杂环基,是指该螺杂环中至少有一个环为不饱和的环状基团,

具体实例包括但不限于:等环状结构取代任意可取代的氢原子所形成的基团。

[0114] 术语“3-12元杂环基”之指上述“杂环基”中环原子数为3-12的具体实例。术语“5-12元杂环基”之指上述“杂环基”中环原子数为5-12的具体实例。术语“5-7元杂环基”之指上述“杂环基”中环原子数为5-7的具体实例。

[0115] 本发明所述的“一个或多个”,包括但不限于1-4个,1-3个,1-2个等。

[0116] 本发明所述的“1-3个”是指1,2,3个。

[0117] 本发明所述的“3-8元”是指3,4,5,6,7,8元,优选5-8元。进一步优选5-7元。更进一步优选5-6元。所述的“5-8元”是指,5,6,7,8元,“5-7元”是指5,6,7元。

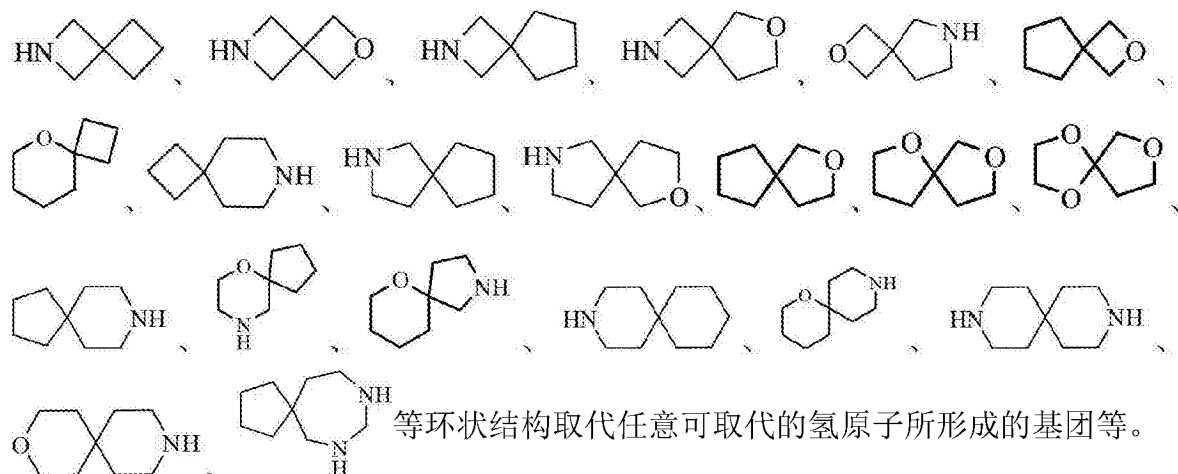
[0118] 本发明所述“7-12元螺环”是指一类至少有两个环共享一个原子形成的含有7-12个碳原子的稠环结构。进一步优选7-10元螺环基。

[0119] 本发明所述“7-12元螺环基”,是指该螺环基中的所有环均为饱和的环状基团,优选

7-10元螺环基。具体实例包括但不限于:等环状结构取代任意可取代的氢原子所形成的基团等。

[0120] 本发明所述“含有1-2个为N、O、S、SO和/或SO₂的杂原子的7-10元的螺环基”,是指是指该上述螺环基中1个或2个碳原子被N、O、S、SO和/或SO₂的杂原子所替代想成的7-10元

的螺杂环基,具体实例包括但不限于:等环状结构取代任意可取代的氢原子所形成的基团等。

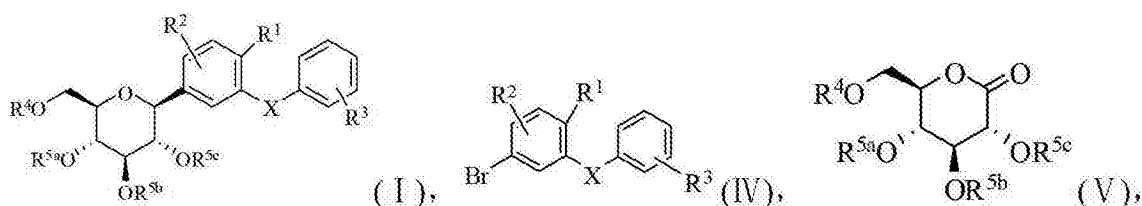


[0121] 术语“7-10元螺环”之指上述“5-12元螺环”中环原子数为7-10的具体实例。

[0122] 本发明进一步要求保护通式(I)所述化合物的制备方法。

[0123] 本发明通式(I)化合物的制备方法包括使通式(IV)所示化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其立体异构体,与通式(V)所示化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其立体异构体发生亲核反应,

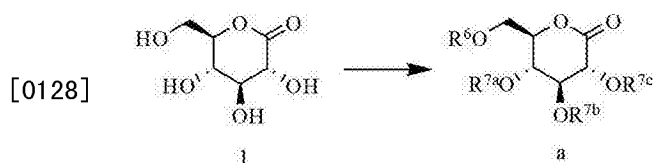
[0124]

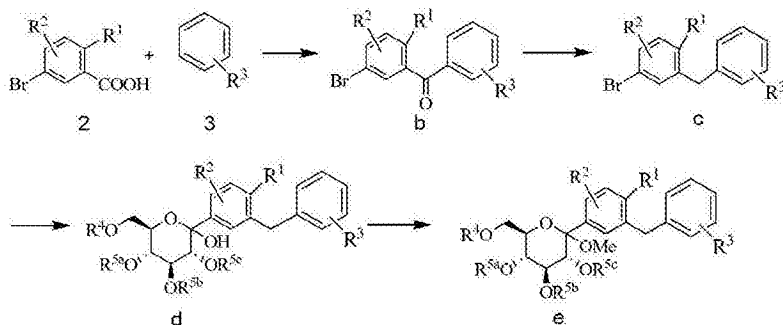


[0125] 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和X如前文所定义。

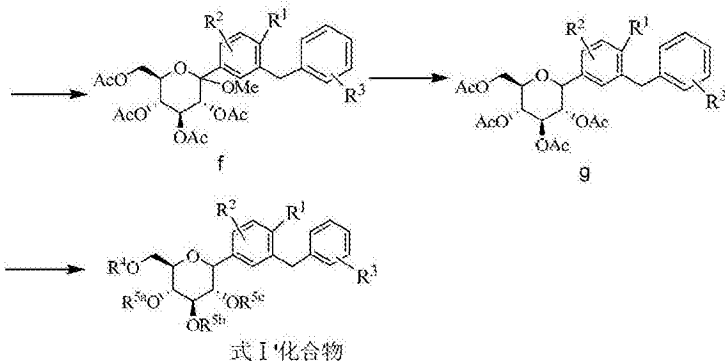
[0126] 本发明上述化合物可以采用下述流程中描述的方法和/或本领域普通技术人员已知的其它技术来合成,但不仅限于以下方法。

[0127] 当X为亚甲基时,反应路线为:





[0129]



式 I 化合物

[0130] 其中Me代表甲基；

[0131] Ac代表乙酰基；

[0132] 反应步骤：

[0133] 步骤1 化合物a的制备

[0134] 将原料1和N-甲基吗啡啉溶于THF(四氢呋喃,下同)中,氮气保护下冷却,缓慢滴加三甲基氯化硅,保持温度,完毕后升温搅拌反应,然后室温搅拌反应,加入甲苯稀释后冷却,加入水保持温度,将反应混合物的有机相分离出来,分别用磷酸二氢钠水溶液,水,饱和盐水洗涤。旋转蒸发得到浅黄色油状物a。

[0135] 步骤 2 化合物b的制备

[0136] 三氯化铝的二氯甲烷溶液冷却至0℃,缓慢加入化合物3,保持0℃搅拌1h,然后缓慢滴加化合物2的二氯甲烷溶液,检测至反应结束,将反应混合物倒入冰水中,并用二氯甲烷萃取三次,合并有机相,分别用稀盐酸,水,NaOH(1N),饱和盐水洗涤,Na₂SO₄干燥,旋转蒸发有机相,柱层析得到目标化合物b。

[0137] 步骤3 化合物c的制备

[0138] 将化合物b溶于三氟乙酸中,然后加入三乙基硅烷,将反应液加热回流,反应完毕后加入饱和碳酸钠水溶液调节pH=8,乙酸乙酯萃取得到有机相,并用饱和盐水洗涤有机相,真空干燥得到粗品化合物c。

[0139] 步骤4 化合物d的制备

[0140] 将化合物c溶于无水THF中,冷却至-78℃,氮气保护,滴加n-BuLi(正丁基锂,下同)后,滴加化合物a的正己烷溶液,保持搅拌反应,接着反应混合物饱和氯化铵水溶液淬灭,乙酸乙酯萃取水层,合并的有机相用水和饱和盐水洗涤,旋转蒸发得到油状物化合物d。

[0141] 步骤5 化合物e的制备

[0142] 将化合物d溶于绝对无水甲醇中,冷却下加入甲磺酸的无水甲醇溶液,缓慢升至室温搅拌,反应完毕后用饱和NaHCO₃溶液调节,并用乙酸乙酯萃取,合并的有机相用水洗,饱

和食盐水洗涤,干燥,旋蒸得到化合物e。

[0143] 步骤6 化合物f的制备

[0144] 将化合物e,二异丙基乙基胺和DMAP(4-二甲氨基吡啶,下同)溶于THF,冷却至零度,缓慢加入乙酸酐,搅拌,反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液调节,并用乙酸乙酯萃取,合并的有机相用水和饱和食盐水洗涤,干燥,旋转蒸发浓缩,柱层析得到化合物f。

[0145] 步骤7 化合物g的制备

[0146] 将化合物f的乙腈溶液冷却下加入三乙基硅烷和三氟化硼乙醚,检测至反应结束,饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取,合并的有机相用水和饱和食盐水洗涤,干燥,旋转蒸发浓缩,重结晶(正己烷和乙酸乙酯)得到化合物g。

[0147] 步骤8 式I'化合物的制备

[0148] 将化合物g四氢呋喃和甲醇的混合溶液中,零度下加入一水合氢氧化锂的水溶液,反应也缓慢升至室温,搅拌,检测反应结束,浓缩反应液,加入二氯甲烷萃取,将合并的有机相用水和饱和食盐水洗涤,干燥,浓缩得到式I'化合物。

[0149] 反应路线中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 如前文所定义。

[0150] 为方便起见,本发明使用众所周知的缩写代表多种化学化合物,包括但不限于

[0151] THF:四氢呋喃;

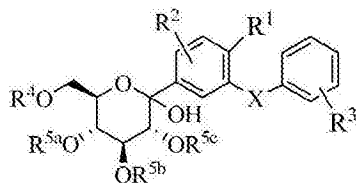
[0152] DMAP:4-二甲氨基吡啶;

[0153] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺;

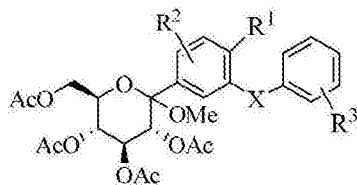
[0154] n-BuLi:正丁基锂;

[0155] TMS:三甲基硅。

[0156] 本发明进一步要求保护通式(I)所示化合物在制备过程中的中间体,即通式(II)、(III)、(IV)所示的化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其立体异构体,其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和X如前文所定义。

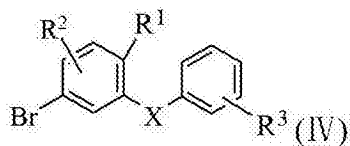


(II)



(III)

[0157]



(IV)

[0158] 本发明上述任一化合物的“药学上可接受的盐”包括碱金属盐,如钠盐、钾盐、锂盐等;碱土金属盐,如钙盐、镁盐等;其他金属盐,如铝盐、铁盐、锌盐、铜盐、镍盐、钴盐等;无机碱盐,如铵盐;有机碱盐,如叔辛基胺盐、二苄基胺盐、吗啉盐、葡糖胺盐、苯基甘氨酸烷基酯盐、乙二胺盐、N-甲基葡糖胺盐、胍盐、二乙胺盐、三乙胺盐、二环己基胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐、氯普鲁卡因盐、普鲁卡因盐、二乙醇胺盐、N-苄基-苯乙基胺盐、哌嗪盐、四甲基胺盐、三(羟甲基)胺基甲烷盐;氢卤酸盐,如氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐等;无机酸盐,如硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐、磷酸盐等;低级烷磺酸盐,如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐等;芳基磺酸盐,如苯磺酸盐、对苯磺酸盐等;有机酸盐,如醋酸盐、苹果酸盐、富马酸

盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐、马来酸盐等；氨基酸盐，如甘氨酸盐、三甲基甘氨酸盐、精氨酸盐、鸟氨酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐等。

[0159] 本发明上述任一化合物的“易水解的酯”是指那些可以在人体内水解生成母体化合物的可药用酯。对于本领域专业人员来说显而易见的是，本发明化合物的易于水解的酯可以在该化合物的游离羧基或羟基处形成，可以通过常规方法制得。

[0160] 本发明上述任一化合物的“立体异构体”包括所有差向立体异构、非对映异构及互变异构形式。当一个键用一个楔表示时，这表明在三维上该键将从纸面出来，而当一个键是阴影时，这表明在三维上该键将返入纸面中。

[0161] 本发明要求保护通式(I)所示的化合物的“立体异构体”，本发明化合物含有一个或多个不对称中心，因而可作为外消旋体和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单一非对映异构体。本发明化合物有不对称中心，这类不对称中心各自会独立的产生两个光学异构体，本发明的范围包括所有可能的光学异构体和非对映异构体混合物和纯的或部分纯的化合物。本发明包括这些化合物的所有立体异构形式。

[0162] 本发明通式(I)化合物有两个或者更多的手性中心。合成得到的是消旋体，所需要的对映体纯的化合物可以通过手性拆分的方法得到：可以通过具有手性固定相的色谱法（像高压制备液相、超临界流体色谱等）。手性填料包括但不限于：Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD-H, Chiralpak IA, Chiralpak AS-H。

[0163] 本发明进一步要求保护包括上面所述的任一化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其立体异构体与其它药用活性成分的药物组合物。

[0164] 本发明也包括上述任一化合物、其药学上可接受的盐、其易水解的酯或其立体异构体，可以用本领域已知的方式配制成临床上或药学上可接受的任一剂型，以口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者。用于口服给药时，可制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；也可制成口服液体剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时，可制成注射剂，包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时，可采用现有制药领域中的常规方法生产，配制注射剂时，可以不加入附加剂，也可根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时，可制成栓剂等。用于经肺给药时，可制成吸入剂或喷雾剂等。每一单位制剂中含有生理有效量的式(I)所示的化合物0.01g~10g，可以为0.01g、0.05g、0.1g、0.125g、0.2g、0.25g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.75g、1g、1.25g、1.5g、1.75g、2g、2.5g、3g、4g、5g、10g等。

[0165] 本发明还提供了本发明化合物在制备治疗和/或预防糖尿病的药物中的应用。本发明的C-糖苷衍生物能够用于如胰岛素依赖型的糖尿病(I型糖尿病)、非胰岛素依赖型糖尿病(II型糖尿病)等糖尿病外，还能用于包括胰岛素抗性疾病和肥胖的各种糖尿病相关疾病的治疗，以及这些疾病的预防。

[0166] 本发明化合物具有以下特点：

[0167] (1)本发明化合物对钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)的抑制作用和降血糖作用显著，能被安全的用于治疗 and/或预防各种哺乳动物(包括人类)的糖尿病以及由糖尿病所引起的各种疾病；

[0168] (2)本发明化合物显示较好的理化性质，毒性低，副作用少；

[0169] (3)本发明化合物制备工艺简单,药品纯度高、质量稳定,易于进行大规模工业生产。

[0170] 以下通过药理实验进一步阐述本发明化合物有益效果,但不应将此理解为本发明化合物仅具有下列有益效果。

[0171] 实验例本发明化合物的体外、体内药理活性

[0172] 1. 体外评价实验

[0173] 本发明的体外评价方法是把人的SGLT2和SGLT1序列转染到中华仓鼠卵巢细胞上稳定表达,通过抑制细胞对【 ^{14}C 】-标记-R-甲基-D-吡喃葡萄糖苷(AMG)的钠依赖性的吸收,测得半抑制浓度 IC_{50} 。

[0174] 供试品:本发明部分化合物,自制,其化学名称和结构式如前文所述。

[0175] Buffer A(KRH- Na^+):120mM NaCl,4.7mM KCl,1.2mM MgCl_2 ,2.2mM CaCl_2 ,10mM HEPES(PH 7.4 with 1mM Tris)。

[0176] BufferA-(KRH-NMG):120mM NMG,4.7mM KCl,1.2mM MgCl_2 ,2.2mM CaCl_2 ,10mM HEPES(PH 7.4 with 1mM Tris)。

[0177] Buffer D:120mM NaCl,4.7mM KCl,1.2mM MgCl_2 ,2.2mM CaCl_2 ,10mM HEPES,0.5mM phlorizin(PH 7.4with 1mM Tris)。

[0178] 实验方法:人的SGLT2和SGLT1的序列在CHO细胞上稳定表达,是在96孔板上进行细胞培养12小时,用KRH- Na^+ (Buffer A)或者 KRH-NMG(Buffer A-)缓冲溶液200 μl /孔,冲洗3次。再用加入含有BufferA或者BufferA-plus[^{14}C]-AMG(10 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$)的缓冲液100 μl /孔,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育1小时。然后,加入用冰预冷的缓冲溶液(Buffer D)100 μl 停止试验,清洗5次。再加入100mM NaOH溶液20 μl /孔,600rpm离心,5分钟,及Microscint 40溶液80 μl /孔,600rpm离心,5分钟。最后用闪烁计数法用MicroBeta Trilux(购自PerkinElmer公司)检测[^{14}C]-AMG的放射性,计算半抑制浓度 IC_{50} 。

[0179] 上述实验是委托上海睿智化学研究有限公司完成的。

[0180] 实验结果和结论:

[0181] 表1 本发明化合物的抑制作用评价结果如下:

[0182]	编号	SGLT1 $\text{IC}_{50}(\text{nm})$	SGLT2 $\text{IC}_{50}(\text{nm})$
	化合物 4	2397.7	3.63
	化合物 10	1885.3	3.16
	化合物 13	29085.9	3.99

[0183] 由此可知,本发明化合物对SGLT2的有较好的抑制作用和较好的选择性。

[0184] 2. 体内评价实验

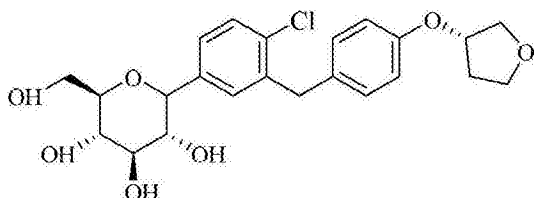
[0185] 本发明化合物的大鼠体内药代动力学实验

[0186] 受试动物:6-8周龄雄性SD大鼠(购自北京维通利华实验动物技术有限公司),6只/化合物,体重220-250g。

[0187] 供试品:本发明部分化合物,自制,其化学名称和结构式如前文所述。BI-10773,自制,

[0188] 其结构式如下:

[0189]



[0190] 用适宜的溶剂(5%DMSO+95%(6%HP-β-CD溶液)溶解。

[0191] 实验方法:

[0192] 给药 给药方法详见表2

[0193] 表2 化合物的大鼠PK(药代动力学)给药方法

[0194]

动物数量	性别	给药途径	给药剂量 (mg/kg)	给药体积 (ml/kg)	样品浓度 (mg/mL)
3	雄	IV	2	2	1
3		PO	5	5	1

[0195] 采血0小时,0.083小时,0.25小时,0.5小时,1小时,2小时,4小时,6小时,8小时,24小时,每个时间点采取100μL左右全血,在低温高速离心机(5415R,Eppendorf)中4℃条件,8000转/分,离心6分钟分离血浆,血浆于-80℃冰箱保存。

[0196] 血浆样品分析精密移取20μL血浆,加入200μl乙腈溶液(含内标KBP-120450ng/ml),1500转/分钟涡旋3min后,离心5min(12000转/分钟),取上清液,使用LC-MS/MS(API4000,Aplplied Biosystems)分析。

[0197] 计算公式绝对生物利用度F%=[AUC]INF(P0)*Dose(IV)/[AUC]INF(IV)*Dose(P0)

[0198] 表3. 化合物的大鼠PK(药代动力学)评价结果(IV)

[0199]

药代动力学参数(单位)	化合物 4	化合物 10	化合物 13	BI-10773
T _{1/2} (h)	6.81±0.74	0.88±0.21	3.75±0.60	0.70±0.07
AUC _{last} (h*ng/ml)	12398.14±731.98	971.80±163.58	6949.75±100.09	1093.35±137.68
AUC _{inf} (h*ng/ml)	13516.25±451.24	983.81±166.90	7010.28±148.14	1104.73±141.71

[0200] 表4. 化合物的大鼠PK(药代动力学)评价结果(P0)

[0201]

药代动力学参数(单位)	化合物 4	化合物 10	化合物 13	BI-10773
T _{1/2} (h)	7.33±0.96	1.77±0.47	3.36±0.46	1.33±0.33
AUC _{last} (h*ng/ml)	26272.99±1791.10	429.52±165.50	6223.52±1351.38	425.91±116.07
AUC _{inf} (h*ng/ml)	29472.22±2722.24	463.50±160.32	6289.32±1363.25	456.52±114.26
F%	87.22±8.06	18.85±6.52	35.89±7.78	16.53±4.14

[0202] T_{1/2}代表半衰期

[0203] AUC_{last} 代表药时曲线下面积 $0 \rightarrow t$

[0204] AUC_{inf} 代表药时曲线下面积 $0 \rightarrow \infty$

[0205] F%代表绝对生物利用度

[0206] 结论:从实验结果可以看出:化合物4经SD大鼠灌胃给药后具有较高的绝对生物利用度,为87.22%;而BI-10773经灌胃给药后绝对生物利用度相对较差,分别为16.53%。

[0207] 正常鼠尿糖实验

[0208] 尿糖实验方法为取SPF级雄性Sprague-Dawley大鼠,6周龄,将动物禁食15h后,根据大鼠体重随机分为空白对照组、模型组、阳性药物组、受试药物组、放入代谢笼中,给水不给食,收集24h尿液。然后口服给药(10mg/Kg)后给糖(5g/kg),再放入代谢笼中,给药给糖1h后补给食物,自由饮食,收集24h尿液,记录尿量。将收集的尿液3000rpm离心15min,去掉残渣,取上清,测定其中的尿糖含量。

[0209] 尿糖含量以200g体重标准化。数据以均值±标准差表示,所得值分析采用单因素方差分析,组间比较采用单因素方差分析Dunnett检验, $p < 0.05$ 认为具有统计学意义。

[0210] 表5:化合物的尿糖实验结果:

	编号	尿液体积 (ml)	尿糖质量(mg/200g)
[0211]	化合物 4	18.50	1197.79
	化合物 10	16.25	972.99
	BI-10773	16.63	866.67

[0212] 综上所述,本发明化合物表现出较好的降糖作用。

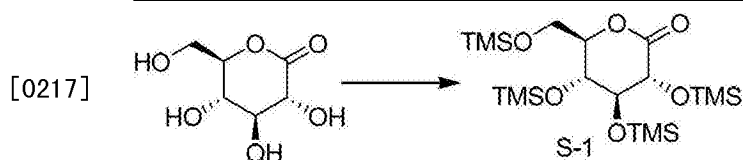
4、具体实施方式

[0213] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。

[0214] 在实施例中,所使用的原料化合物是市售可得的,获自阿法埃莎(天津)化学有限公司、国药集团化学试剂有限公司、天津市富宇精细化工有限公司、上海邦成化工有限公司、天津市广成化学试剂有限公司、天津市光复精细化工有限公司、天津市科密欧化学试剂有限公司等公司。

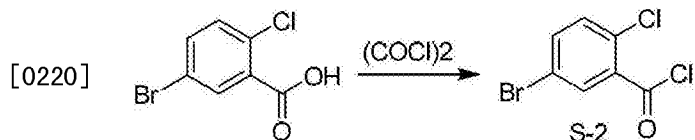
[0215] 实施例1 中间体S-1、S-2的制备

[0216] 2,3,4,6-四(三甲基硅醚)-葡萄糖酸内酯的制备(中间体S-1)的制备



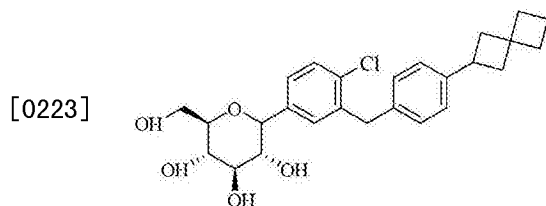
[0218] 将D-葡萄糖内酯(239g, 1.34mol)和N-甲基吗啡啉(1.18L, 10.73mol)溶于THF(2.4L)中,氮气保护下冷却至 -5°C ,缓慢滴加三甲基氯化硅烷(1022mL, 8.05mol),保持滴加过程温度不超过 5°C ,完毕后升温至 35°C 搅拌5h,然后室温搅拌15h,加入甲苯稀释后冷却至 $0-5^{\circ}\text{C}$,接着加入水保持温度不超过 10°C ,将反应混合物的有机相分离出来,分别用磷酸二氢钠水溶液,水和饱和食盐水洗涤。旋转蒸发得到浅黄色油状物2,3,4,6-四(三甲基硅醚)-葡萄糖酸内酯(中间体S-1)593.2g。

[0219] 2-氯-5-溴-苯甲酰氯的制备(中间体S-2)的制备

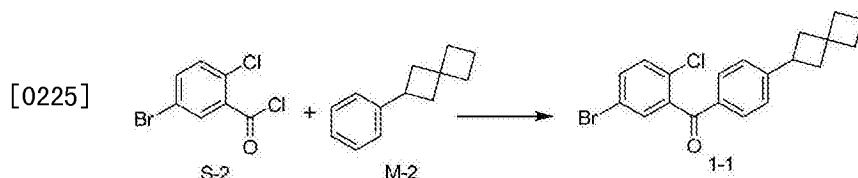


[0221] 5-溴-2-氯苯甲酸(10g, 42.64mmol)溶于20mL二氯乙烷中,于30分钟内滴加草酰氯(5g, 40mmol),完毕后继续搅拌30分钟。然后旋蒸尽可能除去溶剂得到粗品化合物中间体S-2,不处理直接用于下一步反应。

[0222] 实施例2 化合物1的制备

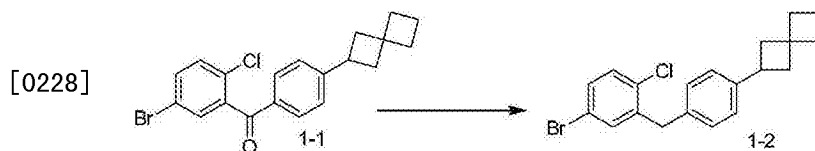


[0224] 步骤1 中间体1-1的制备



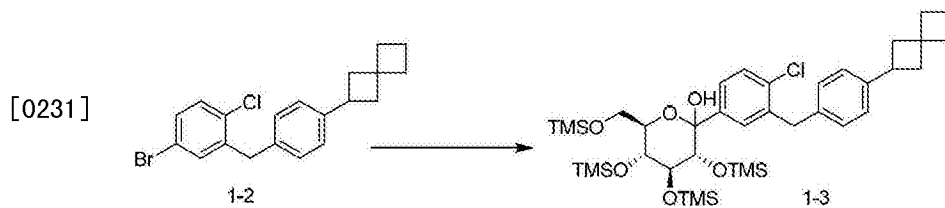
[0226] 将三氯化铝(2.8g, 21mmol)的二氯甲烷溶液(25mL)冷却至 0°C ,缓慢加入化合物2-苯基螺[3,3]辛烷(3.7g, 21.3mmol)(中间体M-2,合成方法参照实施例13步骤1-3),保持 0°C 搅拌1h,然后缓慢滴加化合物2-氯-5-溴-苯甲酰氯(5.41g, 21.3mmol)(中间体S-2)的二氯甲烷溶液(15mL),检测至反应结束,将反应混合物倒入冰水中(150mL),并用二氯甲烷萃取($3 \times 100\text{mL}$),合并有机相,分别用稀盐酸(1N),水,NaOH(1N),饱和食盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,旋转蒸发有机相,柱层析(正己烷/乙酸乙酯=1/20)得到7.9g目标化合物中间体1。

[0227] 步骤2 中间体1-2的制备



[0229] 将中间体1-1(15.56g, 39.9mmol)溶于三氟乙酸中(30mL),然后加入三乙基硅烷(7.86g, 67.6mmol),将反应液加热回流16h.加入饱和碳酸钠水溶液调节pH=8,乙酸乙酯萃取得到有机相,并用饱和盐水洗涤有机相,真空干燥得到粗品13.2g化合物中间体1-2。

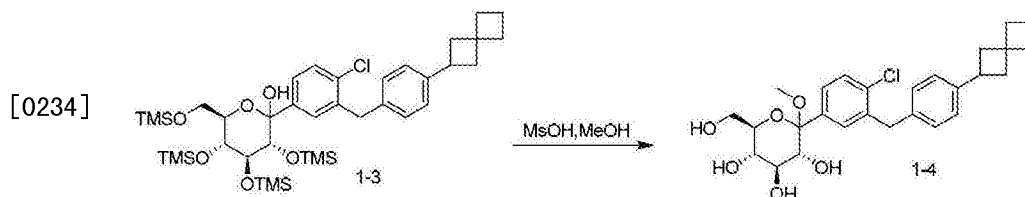
[0230] 步骤3 中间体1-3的制备



[0232] 将化合物中间体1-2(17.3g, 46mmol)溶于无水THF(150mL)中,冷却至 -78°C ,氮气保护下然后缓慢滴加n-BuLi(2.5M, 18.4mL, 46mmol),保持搅拌3h后,在 -78°C 下缓慢滴加化

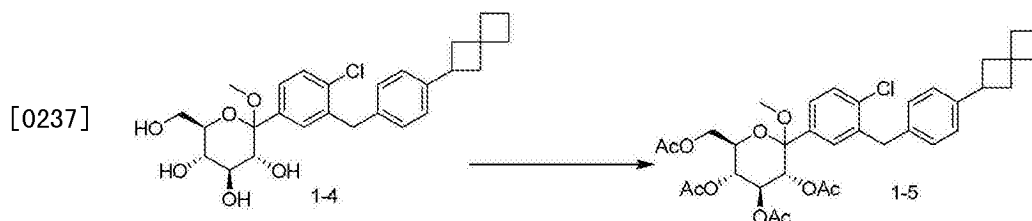
合物2,3,4,6-四(三甲基硅醚)-葡萄糖酸内酯(中间体1)的正己烷溶液(300mL),保持搅拌0.5h,接着反应混合物饱和氯化铵水溶液(100mL)淬灭,乙酸乙酯萃取水层(3×100mL),合并的有机相用水和饱和盐水洗涤,旋转蒸发得到油状物18.79g化合物中间体1-3。

[0233] 步骤4 中间体1-4的制备



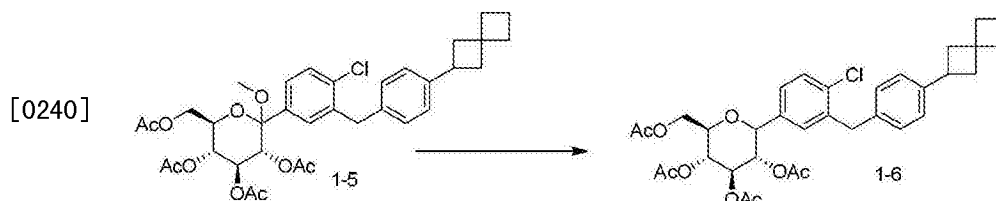
[0235] 将中间体1-3(4.75g, 10mmol)溶于绝对无水甲醇(10 mL)中,冷却至0℃,加入甲磺酸MsOH(0.4mL)的无水甲醇(10mL)溶液,缓慢升至室温搅拌16h,用饱和NaHCO₃水溶液调节pH=8,并用乙酸乙酯萃取,合并的有机相用水洗,饱和食盐水洗涤,干燥,旋蒸得到4.89g化合物中间体1-4。

[0236] 步骤5 中间体1-5的制备



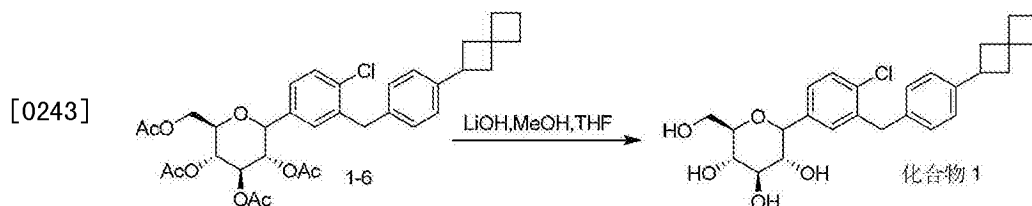
[0238] 将中间体1-4(4.45g, 9.1mmol),二异丙基乙基胺DIPEA(9.4g, 72.8mmol)和DMAP(10mg)溶于THF(100mL),冷却至零度,缓慢加入乙酸酐Ac₂O(7.43g, 72.8mmol),搅拌0.5h,反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH=8,并用乙酸乙酯萃取(3×60mL),合并的有机相用水(70mL)和饱和食盐水(70mL)洗涤,干燥,旋转蒸发浓缩,柱层析得到5.1g中间体1-5。

[0239] 步骤6 中间体1-6的制备



[0241] 将中间体1-5(10.5g, 16.0mmol)的乙腈溶液(50mL)冷却至10℃,加入三异丙基硅烷(5.1g, 32mmol)和三氟化硼乙醚(6.8g, 48mmol),检测至反应结束,饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取(3×100 mL),合并的有机相用水和饱和食盐水洗涤,干燥,旋转蒸发浓缩,重结晶(正己烷/乙酸乙酯=1/15, V/V)得到8.56g中间体1-6。

[0242] 步骤7 化合物1的制备

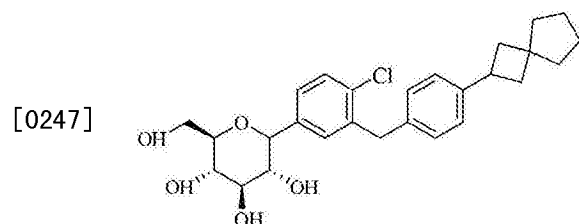


[0244] 将中间体1-6(6.29g, 10.0mmol)溶于四氢呋喃(100mL)和甲醇(100mL)的混合溶液中,零度下加入一水合氢氧化锂(4.4g, 104mmol)的水溶液(50mL),反应液缓慢升至室温,搅

拌14h,检测反应结束,浓缩反应液,加入二氯甲烷萃取,将合并的有机相用水和饱和食盐水洗涤,干燥,浓缩得到3.90g化合物1。

[0245] 分子式: $C_{26}H_{31}ClO_5$ 分子量:458.19 LC-MS(M+H)⁺:459

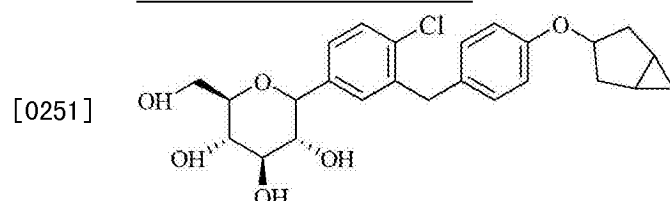
[0246] 实施例3 化合物2的制备



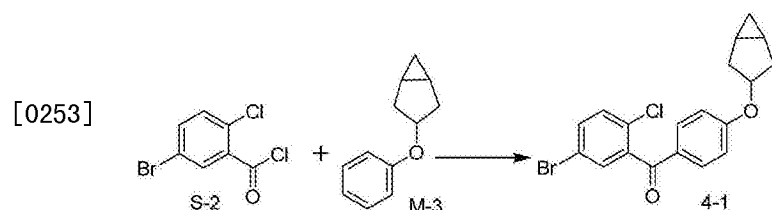
[0248] 参考实施例1得到化合物2

[0249] 分子式: $C_{27}H_{33}ClO_5$ 分子量:472.20 LC-MS(M+H)⁺:473

[0250] 实施例4 化合物4的制备

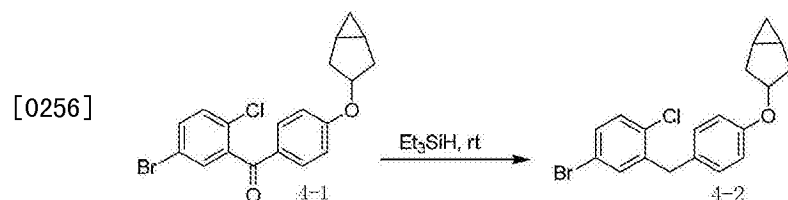


[0252] 步骤1 中间体4-1的制备



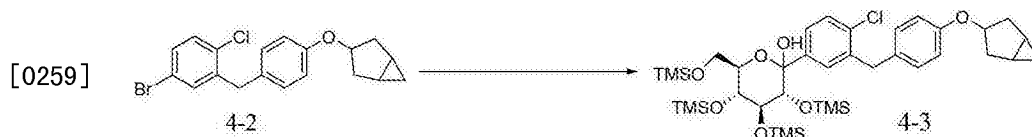
[0254] 将三氯化铝(2.8g,21mmol)的二氯甲烷溶液(25 mL)冷却至0℃,缓慢加入化合物中间体M-3(3.7g,21.3mmol)(中间体M-3,合成方法参照实施例13步骤1-3),保持0℃搅拌1h,然后缓慢滴加化合物2-氯-5-溴-苯甲酰氯(5.41g,21.3mmol)(中间体S-2)的二氯甲烷溶液(15mL),检测至反应结束,将反应混合物倒入冰水中(150mL),并用二氯甲烷萃取(3×100mL),合并有机相,分别用稀盐酸(1N),水,NaOH(1N),饱和食盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥,旋转蒸发有机相,柱层析(正己烷/乙酸乙酯=1/20)得到目标化合物8.00g中间体4-1。

[0255] 步骤2 中间体4-2的制备



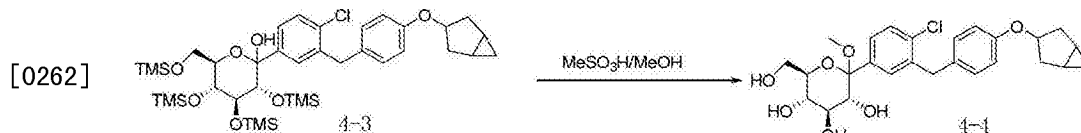
[0257] 将化合物中间体4-1(15.64g,39.9mmol)溶于三氟乙酸中(30mL),然后加入三乙基硅烷(7.86g,67.6mmol),将反应液加热回流16h.加入饱和碳酸钠水溶液调节pH=8,乙酸乙酯萃取得到有机相,并用饱和盐水洗涤有机相,真空干燥得到粗品12.8g化合物中间体4-2。

[0258] 步骤3 中间体4-3的制备



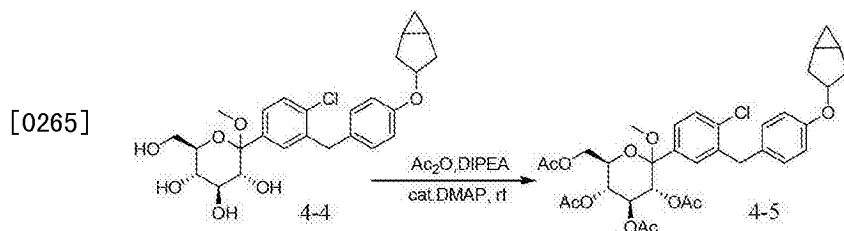
[0260] 将化合物中间体4-2(2g, 5.3mmol)溶于无水THF(10mL)中, 冷却至 -78°C , 氮气保护下然后缓慢滴加 $n\text{-BuLi}$ (2.5M, 3mL, 7.5mmol), 保持搅拌3h后, 在 -78°C 下缓慢滴加化合物2, 3, 4, 6-四(三甲基硅醚)-葡萄糖酸内酯(中间体1)(2.7g, 5.8mmol)的正己烷溶液(20mL), 保持搅拌0.5h, 接着反应混合物饱和氯化铵溶液(100mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取水层($3 \times 200\text{mL}$), 合并的有机相用水和饱和盐水洗涤, 旋转蒸发得到油状物3.2g化合物中间体4-3。

[0261] 步骤4 中间体4-4的制备



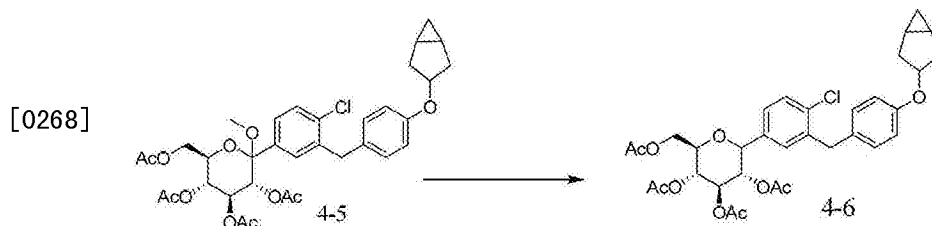
[0263] 将化合物中间体4-3(3.2g, 0.4mmol)溶于绝对无水甲醇(10mL)中, 冷却至 0°C , 加入甲磺酸(1mL)的无水甲醇(10mL)溶液, 缓慢升至室温搅拌16h, 用饱和 NaHCO_3 水溶液调节 $\text{pH}=8$, 并用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用水洗, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 旋蒸得到2.0g化合物中间体4-4。

[0264] 步骤5 中间体4-5的制备



[0266] 将化合物中间体4-4(2g, 4.9mmol), 二异丙基乙基胺(6.4g, 49mmol)和DMAP(10mg)溶于THF(100mL), 冷却至零度, 缓慢加入乙酸酐(4.9g, 49mmol), 搅拌0.5h, 反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液调节 $\text{pH}=8$, 并用乙酸乙酯萃取($5 \times 60\text{mL}$), 合并的有机相用水(100mL)和饱和食盐水(100mL)洗涤, 干燥, 旋转蒸发浓缩, 柱层析得到1.8g化合物中间体4-5。

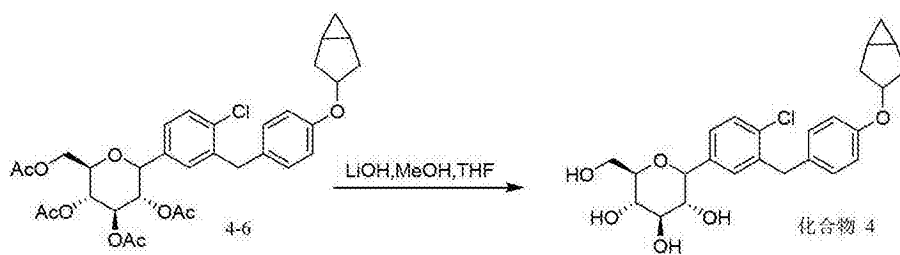
[0267] 步骤6 中间体4-6的制备



[0269] 将中间体4-5(1.8g, 2.7mmol)的乙腈溶液(10mL)冷却至 10°C , 加入三异丙基硅烷(1.1g, 7mmol)和三氟化硼乙醚(1.3g, 9mmol), 检测至反应结束, 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 并用乙酸乙酯萃取($3 \times 100\text{mL}$), 合并的有机相用水和饱和食盐水洗涤, 干燥, 旋转蒸发浓缩, 重结晶(正己烷/乙酸乙酯=1/15, V/V)得到0.5g化合物中间体4-6。

[0270] 步骤7 化合物4的制备

[0271]



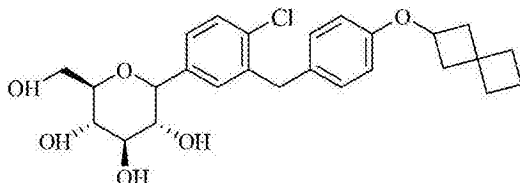
[0272] 将化合物中间体4-6)(0.5g, 0.8mmol)溶于四氢呋喃(5mL)和甲醇(5mL)的混合溶液中, 零度下加入一水合氢氧化锂(0.32g, 8mmol)的水溶液(5mL), 反应液缓慢升至室温, 搅拌14h, 检测反应结束, 浓缩反应液, 加入二氯甲烷萃取, 将合并的有机相用水和饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩得到27mg化合物4。

[0273] 分子式: $C_{25}H_{29}ClO_6$ 分子量: 460.17 MS(m/z): 461(M+H)⁺.

[0274] 1H -NMR: (MeOD, 400MHz) δ : 7.33-7.26(m, 3H), 7.08-7.05(m, 2H), 6.76-6.74(m, 2H), 4.43(quint, 1H), 4.10-3.86(m, 3H), 3.86(d, 1H), 3.71-3.66(m, 1H), 3.45-3.31(m, 4H), 2.34-2.29(m, 2H), 1.87-1.83(m, 2H), 1.36-1.34(m, 2H), 0.42(dd, 1H), 0.10(dd, 1H).

[0275] 实施例5 化合物5的制备

[0276]

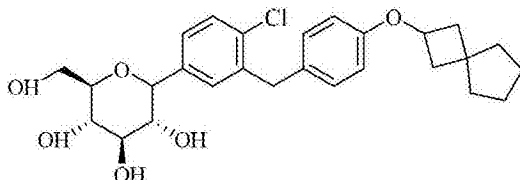


[0277] 参考实施例4得到化合物5

[0278] 分子式: $C_{26}H_{31}ClO_6$ 分子量: 474.18 LC-MS(M+H)⁺: 475

[0279] 实施例6 化合物6的制备

[0280]

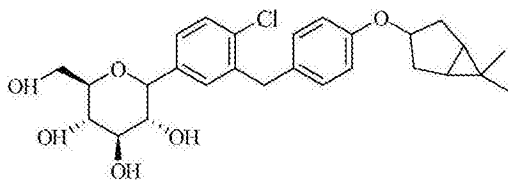


[0281] 参考实施例4得到化合物6

[0282] 分子式: $C_{27}H_{33}ClO_6$ 分子量: 488.20 LC-MS(M+H)⁺: 489

[0283] 实施例7 化合物7的制备

[0284]

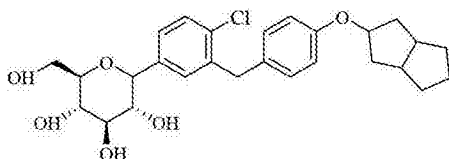


[0285] 参考实施例4得到化合物7

[0286] 分子式: $C_{27}H_{33}ClO_6$ 分子量: 488.20 LC-MS(M+H)⁺: 489

[0287] 实施例8 化合物8的制备

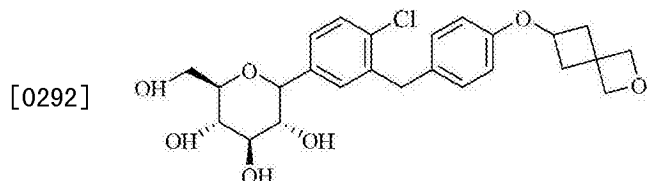
[0288]



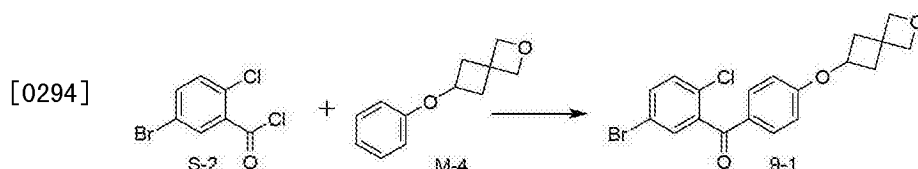
[0289] 参考实施例4 得到化合物8

[0290] 分子式: $C_{27}H_{33}ClO_6$ 分子量: 488.20 LC-MS(M+H)⁺: 489

[0291] 实施例9 化合物9的制备

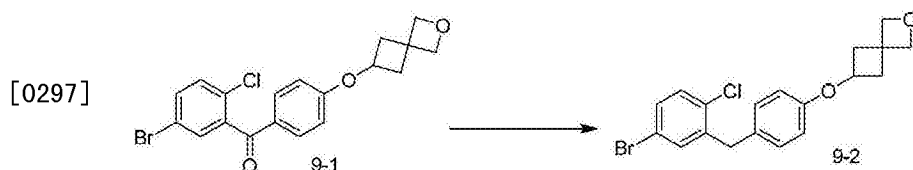


[0293] 步骤1 中间体9-1的制备



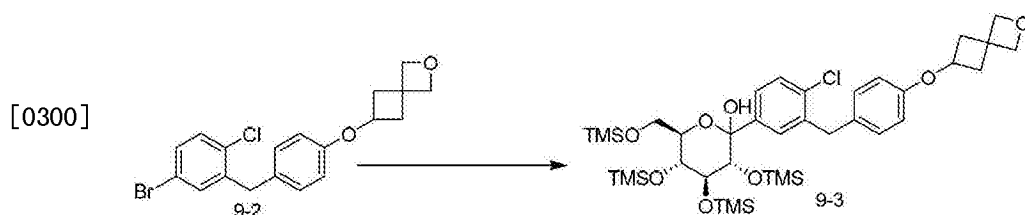
[0295] 将三氯化铝(2.8g, 21mmol)的二氯甲烷溶液(25mL)冷却至0℃, 缓慢加入化合物中间体M-4(4.07g, 21.3mmol)(中间体M-4, 合成方法参照实施例13步骤1-4), 保持0℃搅拌1h, 然后缓慢滴加化合物2-氯-5-溴-苯甲酰氯(中间体S-2)(5.41g, 21.3mmol)(中间体S-2)的二氯甲烷溶液(15mL), 检测至反应结束, 将反应混合物倒入冰水中(150mL), 并用二氯甲烷萃取(3×100mL), 合并有机相, 分别用稀盐酸(1N), 水, NaOH(1N), 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋转蒸发有机相, 柱层析(正己烷/乙酸乙酯=1/20)得到8.6g目标化合物中间体9-1。

[0296] 步骤2 中间体9-2制备



[0298] 将化合物中间体9-1(16.9g, 39.9mmol)溶于三氟乙酸中(30mL), 然后加入三乙基硅烷(7.86g, 67.6mmol), 将反应液加热回流16h。加入饱和碳酸钠水溶液调节pH=8, 乙酸乙酯萃取得到有机相, 并用饱和盐水洗涤有机相, 真空干燥得到14.0g粗品化合物中间体9-2。

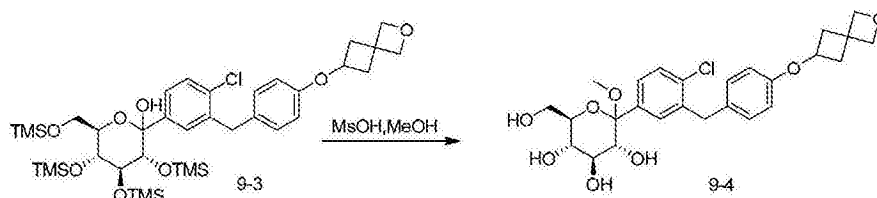
[0299] 步骤3 中间体9-3的制备



[0301] 将化合物中间体9-2(18.9g, 46mmol)溶于无水THF(150mL)中, 冷却至-78℃, 氮气保护下然后缓慢滴加n-BuLi(2.5M, 18.4mL, 46mmol), 保持搅拌3h后, 在-78℃下缓慢滴加化合物2,3,4,6-四(三甲基硅醚)-葡萄糖酸内酯(23.6g, 50.6mmol)的正己烷溶液(300mL), 保持搅拌0.5h, 接着反应混合物饱和氯化铵水溶液(100mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取水层(3×100mL), 合并的有机相用水和饱和盐水洗涤, 旋转蒸发得到油状物19.2g中间体9-3。

[0302] 步骤4 中间体9-4的制备

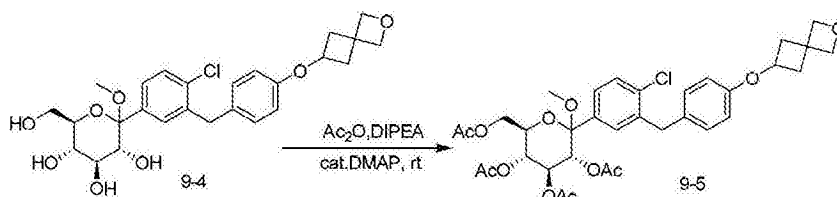
[0303]



[0304] 将中间体9-3(4.93g, 10mmol)溶于绝对无水甲醇(10mL)中, 冷却至0℃, 加入甲磺酸(0.4mL)的无水甲醇(10mL)溶液, 缓慢升至室温搅拌16h, 用饱和NaHCO₃水溶液调节pH=8, 并用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用水洗, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 旋蒸得到5.07g化合物中间体9-4。

[0305] 步骤5 中间体9-5的制备

[0306]

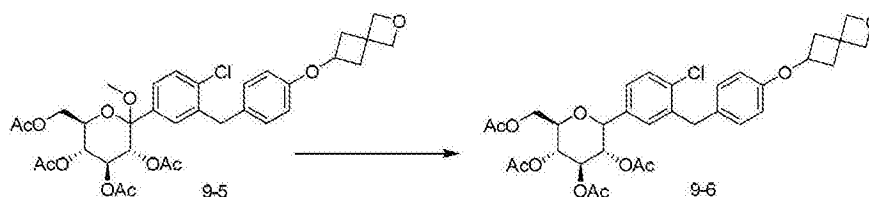


[0307] Ac=乙酰基

[0308] 将中间体9-4(4.61g, 9.1mmol), 二异丙基乙基胺(9.4g, 72.8mmol)和DMAP(10mg)溶于THF(100mL), 冷却至零度, 缓慢加入乙酸酐(7.43g, 72.8mmol), 搅拌0.5h, 反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH=8, 并用乙酸乙酯萃取(3×60mL), 合并的有机相用水(70mL)和饱和食盐水(70mL)洗涤, 干燥, 旋转蒸发浓缩, 柱层析得到4.91g化合物中间体9-5。

[0309] 步骤6 中间体9-6的制备

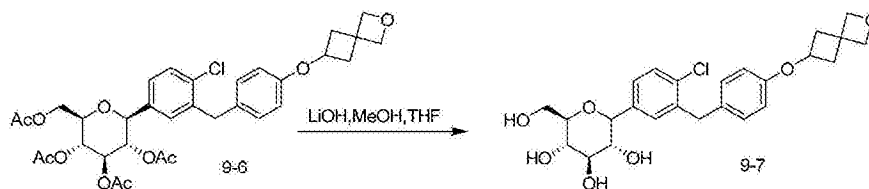
[0310]



[0311] 将中间体9-5(10.8g, 16.0mmol)的乙腈溶液(50mL)冷却至10℃, 加入三异丙基硅烷(5.1g, 32mmol)和三氟化硼乙醚(6.8g, 48mmol), 检测至反应结束, 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 并用乙酸乙酯萃取(3×100mL), 合并的有机相用水和饱和食盐水洗涤, 干燥, 旋转蒸发浓缩, 重结晶(正己烷/乙酸乙酯=1/15, V/V)得到8.38g化合物中间体9-6。

[0312] 步骤7 中间体9-7的制备

[0313]

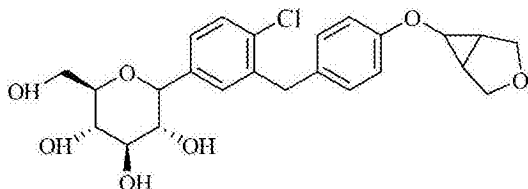


[0314] 将中间体9-6(6.47g, 10.0mmol)溶于四氢呋喃(100mL)和甲醇(100mL)的混合溶液中, 零度下加入一水合氢氧化锂(4.4g, 104mmol)的水溶液(50mL), 反应液缓慢升至室温, 搅拌14h, 检测反应结束, 浓缩反应液, 加入二氯甲烷萃取, 将合并的有机相用水和饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩得到4.10g化合物中间体9-7。

[0315] 分子式: C₂₆H₂₉ClO₇ 分子量: 476.16 LC-MS(M+H)⁺: 477

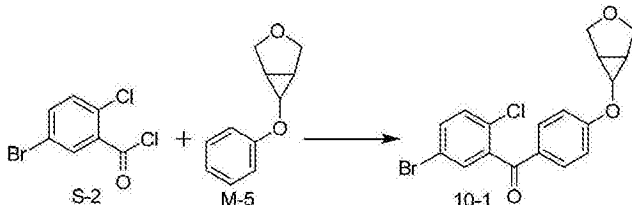
[0316] 实施例10 化合物10的制备

[0317]



[0318] 步骤1 中间体10-1的制备

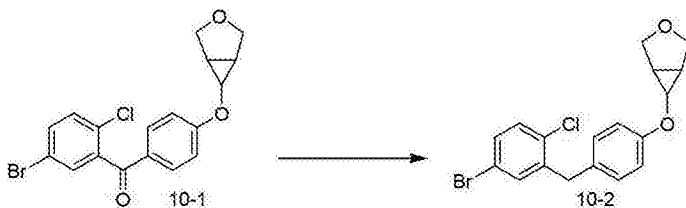
[0319]



[0320] 将三氯化铝(2.8g, 21mmol)的二氯甲烷溶液(25mL)冷却至0℃, 缓慢加入化合物中间体M-5(3.8g, 21.3mmol)(中间体M-5, 合成方法参照实施例13步骤1-3), 保持0℃搅拌1h, 然后缓慢滴加化合物2-氯-5-溴-苯甲酰氯(中间体S-2)(5.4g, 21.3mmol)的二氯甲烷溶液(15mL), 检测至反应结束, 将反应混合物倒入冰水中(150mL), 并用二氯甲烷萃取(3×100mL), 合并有机相, 分别用稀盐酸(1N), 水, NaOH(1N), 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋转蒸发有机相, 柱层析(正己烷/乙酸乙酯=1/20)得到中间体10-1共7.94g。

[0321] 步骤2 中间体10-2的制备

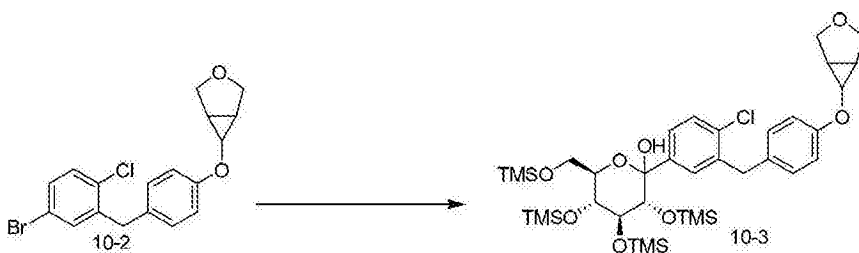
[0322]



[0323] 将中间体10-1(15.7g, 39.9mmol)溶于三氟乙酸中(30mL), 然后加入三乙基硅烷(7.86g, 67.6mmol), 将反应液加热回流16h。加入饱和碳酸钠水溶液调节pH=8, 乙酸乙酯萃取得到有机相, 并用饱和盐水洗涤有机相, 真空干燥得到13.3g粗品化合物中间体10-2。

[0324] 步骤3 中间体10-3的制备

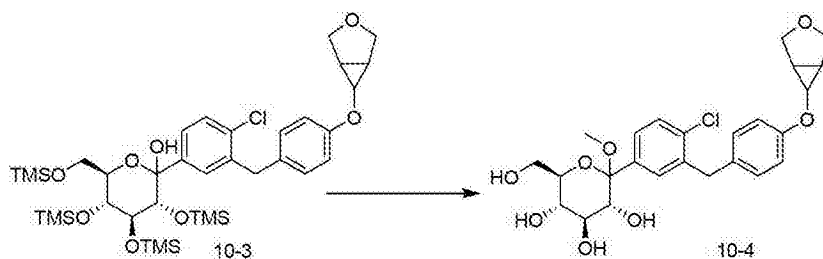
[0325]



[0326] 将中间体10-2(17.5g, 46mmol)溶于无水THF(150mL)中, 冷却至-78℃, 氮气保护下然后缓慢滴加n-BuLi(2.5M, 18.4mL, 46mmol), 保持搅拌3h后, 在-78℃下缓慢滴加化合物2, 3, 4, 6-四(三甲基硅醚)-葡萄糖酸内酯(23.6g, 50.6mmol)的正己烷溶液(300mL), 保持搅拌0.5h, 接着反应混合物饱和氯化铵水溶液(100mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取水层(3×100mL), 合并的有机相用水和饱和盐水洗涤, 旋转蒸发得到油状物化合物中间体10-3共18.7g。

[0327] 步骤4 中间体10-4的制备

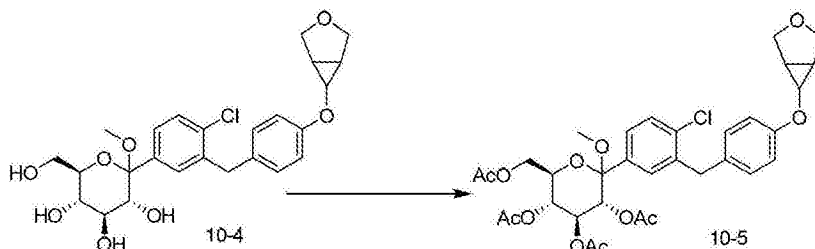
[0328]



[0329] 将中间体10-3(7.67g, 10mmol)溶于绝对无水甲醇(10mL)中, 冷却至0℃, 加入甲磺酸(0.4mL)的无水甲醇(10mL)溶液, 缓慢升至室温搅拌16h, 用饱和NaHCO₃水溶液调节pH=8, 并用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用水洗, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 旋蒸得到中间体10-4共4.93g。

[0330] 步骤5 中间体10-5的制备

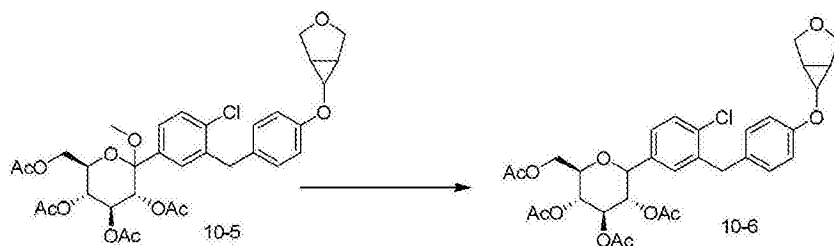
[0331]



[0332] 将中间体10-4(4.48g, 9.1mmol), 二异丙基乙基胺(9.4g, 72.8mmol)和DMAP(10mg)溶于THF(100mL), 冷却至零度, 缓慢加入乙酸酐(7.43g, 72.8mmol), 搅拌0.5h, 反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH=8, 并用乙酸乙酯萃取(3×60mL), 合并的有机相用水(70mL)和饱和食盐水(70mL)洗涤, 干燥, 旋转蒸发浓缩, 柱层析得到化合物中间体10-5共4.87g。

[0333] 步骤6 中间体10-6的制备

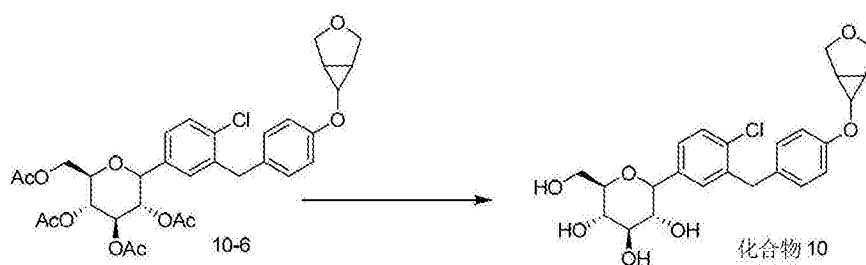
[0334]



[0335] 将化合物中间体10-5(10.6g, 16.0mmol)的乙腈溶液(50mL)冷却至10℃, 加入三异丙基硅烷(5.1g, 32mmol)和三氟化硼乙醚(6.8g, 48mmol), 检测至反应结束, 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 并用乙酸乙酯萃取(3×100mL), 合并的有机相用水和饱和食盐水洗涤, 干燥, 旋转蒸发浓缩, 重结晶(正己烷/乙酸乙酯=1/15, V/V)得到8.60g中间体10-6。

[0336] 步骤7 化合物10的制备

[0337]



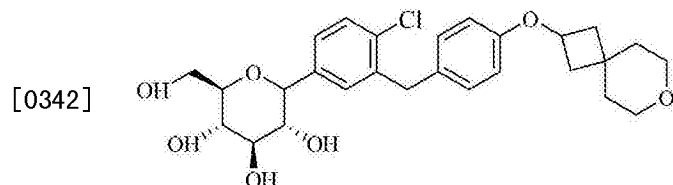
[0338] 将中间体10-6(6.33g, 10.0mmol)溶于四氢呋喃(100mL)和甲醇(100mL)的混合溶液中, 零度下加入一水合氢氧化锂(含量75%)(4.4g, 104mmol)的水溶液(50mL), 反应液缓慢

升至室温,搅拌14h,检测反应结束,浓缩反应液,加入二氯甲烷萃取,将合并的有机相用水和饱和食盐水洗涤,干燥,浓缩得到4.17g化合物10。

[0339] 分子式: $C_{24}H_{27}ClO_7$ 分子量:463 MS(m/z):463.2(M+H)⁺.

[0340] 1H -NMR:(MeOD,400MHz) δ :7.35-7.33(m,2H),7.26-7.29(d,1H),7.11-7.13(m,2H),6.87-6.89(m,2H),4.10-4.01(m,5H),3.88(d,1H),3.77-3.67(m,3H),3.45-3.38(m,5H),1.95(s,2H).

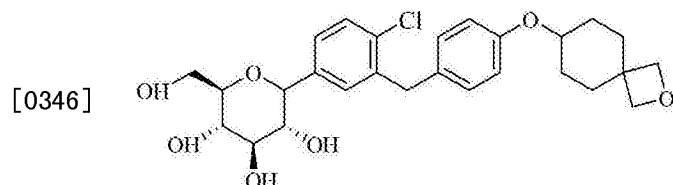
[0341] 实施例11 化合物11的制备



[0343] 参考实施例9得化合物11。

[0344] 分子式: $C_{27}H_{33}ClO_7$ 分子量:504.19 LC-MS(M+H)⁺:505

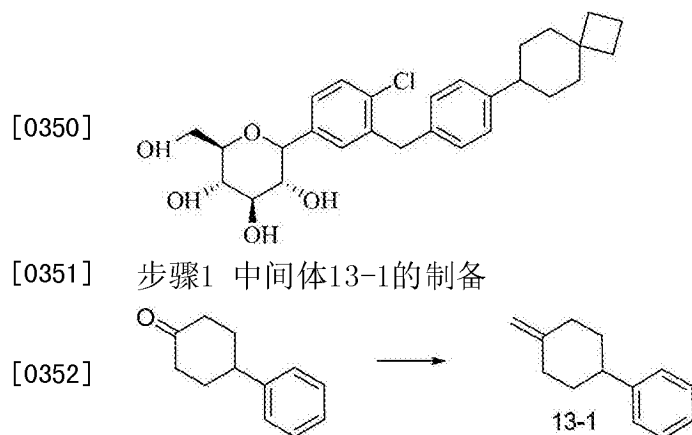
[0345] 实施例12 化合物12的制备



[0347] 参考实施例9 得化合物12。

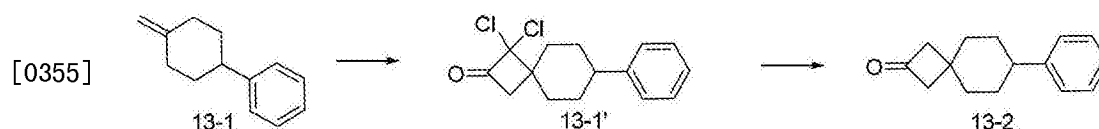
[0348] 分子式: $C_{27}H_{33}ClO_7$ 分子量:504.19 LC-MS(M+H)⁺:505

[0349] 实施例13 化合物13的制备



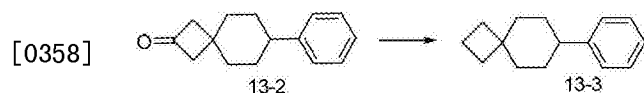
[0353] 于250mL反应瓶中,三苯基甲基溴化磷(5.7g,16.4mmol)溶于100mL四氢呋喃中,于0℃下缓慢加入叔丁醇钾(1.8g,16.4mmol),继续搅拌半小时后,将4-苯基环己酮(17.4g,10mmol)溶于30mL四氢呋喃,滴加于反应容器中,滴加完毕后于室温条件下反应12h,将反应液真空浓缩,分散于1L石油醚中后通过硅胶柱快速过滤,浓缩得目标物中间体13-1(12.7g)。

[0354] 步骤2 中间体13-2的制备



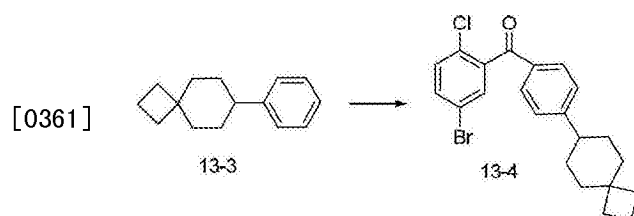
[0356] 于500mL反应瓶中,中间体13-1(7.8g,45.68mmol)和锌铜合金(22.87g,228.4mmol)分散于200mL无水乙醚中,于0℃下将分散于50mL乙二醇二甲醚的三氯乙酰氯(24.66g,137.04mmol)缓慢滴加于反应瓶中,滴加完毕后室温反应18h,将反应液缓慢倾入500mL饱和碳酸氢钠水溶液中,无水乙醚萃取(200mL×3),合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,真空浓缩后得残余物溶于200mL无水甲醇中,然后加入活化锌粉(5.36g,77.88mmol)和氯化铵(2.76g,51.00mmol),回流反应4h,过滤,浓缩后硅胶柱层析(PE/EA=1:10~1:3)得中间体13-2(5.8g)。

[0357] 步骤3 中间体13-3的制备



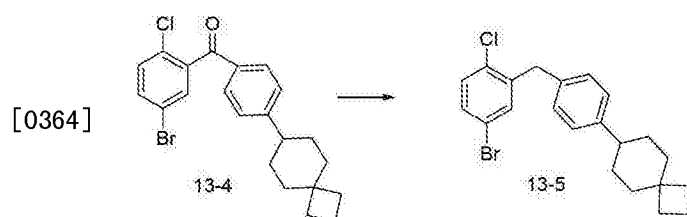
[0359] 于250mL反应瓶中,中间体13-2(5.0g,23.4mmol)、水合肼(8.10g,201mmol)和氢氧化钠(5.85g,146.4mmol)溶于100mL三甘醇中,回流反应1h,移去回流装置,反应温度上升到200℃反应3h,冷却,乙醚萃取,浓缩后硅胶柱层析得中间体13-3(4.4g)。

[0360] 步骤4 中间体13-4的制备



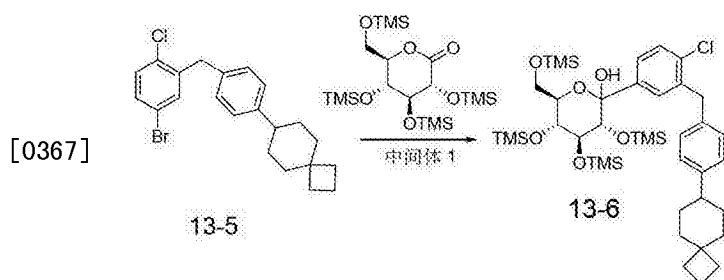
[0362] 于250mL反应瓶中,5-溴-2-氯苯甲酸(1.9g,8mmol)和0.2mL DMF混合于20mL二氯甲烷中,草酰氯(5g,40mmol)缓慢加入其中,继续搅拌反应0.5h,浓缩后重新溶于20mL二氯甲烷中,加入无水三氯化铝(1.6g,12mmol),0℃下,中间体13-3(2.4g,12mmol)溶于10mL二氯甲烷后缓慢滴加于反应瓶中,滴加完毕后室温搅拌18h,倾入50mL冰水中,二氯甲烷萃取(100mL×3),合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩后硅胶柱层析(PE/EA=10:1)得中间体13-4(2.0g)。

[0363] 步骤5 中间体13-5的制备



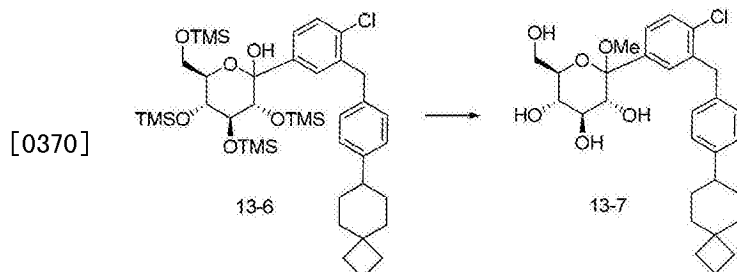
[0365] 于250mL反应瓶中,中间体13-4(2g,4.9mmol)和三乙基硅烷(1.1g,10mmol)溶于20mL乙腈中,于冰水浴条件下滴加三氟化硼乙醚(2.8mL,20mmol),滴加完毕后室温搅拌过夜,反应液倾入100mL冰水中,乙酸乙酯萃取(100mL×3)合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,硅胶柱层析(PE/EA=15:1)得1.5g中间体13-5。

[0366] 步骤6 中间体13-6的制备



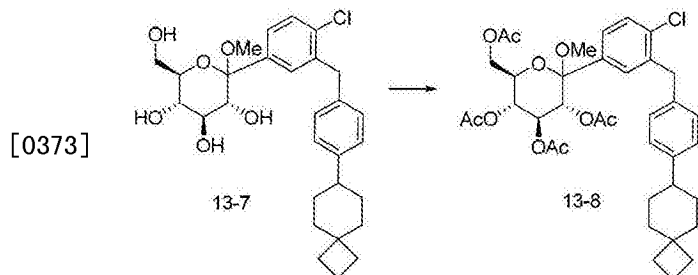
[0368] 于250mL反应瓶中,中间体13-5(0.8g,2mmol)溶于15mL无水四氢呋喃中,氮气保护.于-78°C下,将正丁基锂(2.4M,1mL,2.4mmol)在温度不高于-75°C下滴加于反应瓶中.继续低温条件下反应3h.中间体1(1g,2.1mmol)溶于5mL四氢呋喃后缓慢滴加于反应瓶中,温度自然升高到室温后继续反应1h,将100mL饱和氯化铵水溶液倾入其中,乙酸乙酯萃取(100mL×3),合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥后浓缩得中间体13-6粗品,直接下一步反应。

[0369] 步骤7 中间体13-7的制备



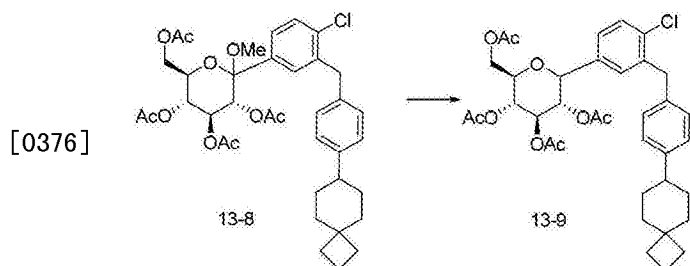
[0371] 于50mL反应瓶中,上一步中间体13-6的粗品溶于20mL无水甲醇中,冰水浴冷却,将分散于5mL甲醇中的甲磺酸(0.4mL)滴加于反应瓶中,室温反应16h,反应液滴加于100mL饱和碳酸氢钠水溶液中,乙酸乙酯萃取(100mL×3),合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥后浓缩得中间体13-7粗品,直接下一步反应。

[0372] 步骤8 中间体13-8的制备



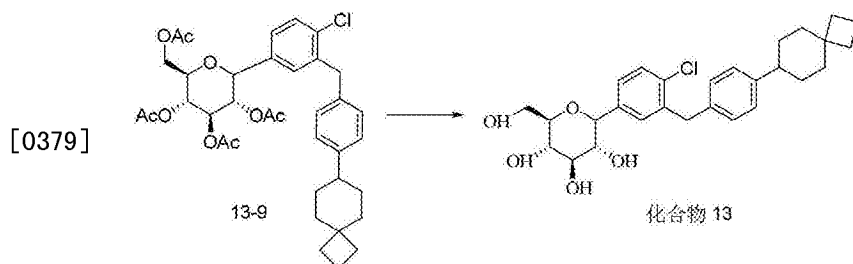
[0374] 于50mL反应瓶中,中间体13-7(1.03g,2mmol),DMAP(10mg)和DIEPA(1.3g,10mmol)溶于10mL二氯甲烷中,乙酸酐(1g,10mmol)缓慢加入其中,室温反应2h,反应液用1N的盐酸(50mL)洗涤后,分出有机相,浓缩,硅胶柱层析(PE/EA=5:2)得中间体13-8(1.0g)。

[0375] 步骤9 中间体13-9的制备



[0377] 于100mL反应瓶中,中间体13-8(1.0g, 1.5mmol)溶于10mL乙腈中,加入三乙基硅烷(0.46g, 4mmol),冷却到0°C,滴加1.2mL三氟化硼乙醚,室温搅拌16h,倾入50mL饱和碳酸氢钠水溶液,乙酸乙酯萃取(100mL×3),合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥后浓缩,硅胶柱层析(PE/EA=5:2)得油状物中间体13-9(0.91g)。

[0378] 步骤10 化合物13的制备

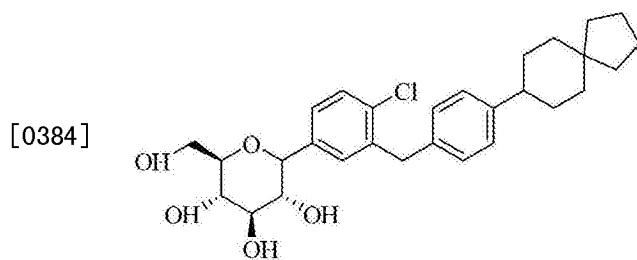


[0380] 于50mL反应瓶中,中间体13-9(0.8g, 1.2mmol)和一水合氢氧化锂(含量75%)(0.26g, 6mmol)溶于10mL甲醇,10mL水和5mL四氢呋喃的混合液中,室温搅拌过夜,浓缩反应液后用反相色谱柱分离,冷冻干燥后得67mg化合物13。

[0381] 分子式: $C_{28}H_{35}ClO_5$ 分子量:487MS(m/z):486.2/485.2(M)⁺

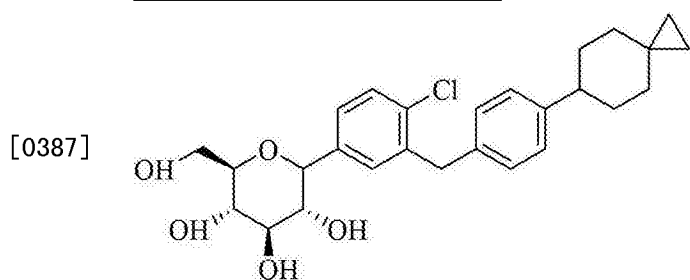
[0382] ¹H-NMR:(MeOD, 400MHz)δ:7.35-7.07(m, 7H), 4.10-4.00(m, 3H), 3.86(m, 1H), 3.69(m, 1H), 3.47-3.38(m, 4H), 2.36(m, 1H), 2.01-1.17(m, 14H)。

[0383] 实施例14 化合物14的制备



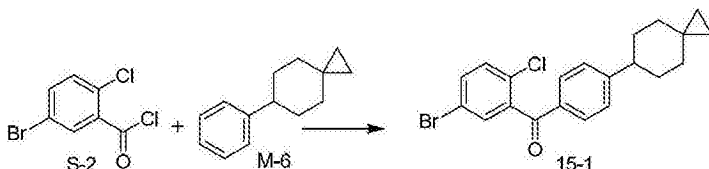
[0385] 分子式: $C_{29}H_{37}ClO_5$ 分子量:501 MS(m/z):500.2/499.2(M)⁺。

[0386] 实施例15 化合物15的制备



[0388] 步骤1 中间体15-1的制备

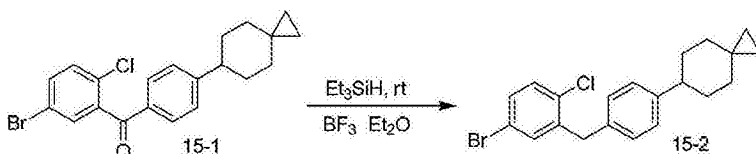
[0389]



[0390] 将三氯化铝(10.4g, 77.8mmol)的二氯甲烷溶液(100mL)冷却至0℃, 缓慢加入中间体M-6(5.8g, 31mmol)(中间体M-6, 合成方法参照实施例13步骤1-3), 保持0℃搅拌20分钟, 然后缓慢滴加化合物2-氯-5-溴-苯甲酰氯(中间体S-2)(15.8g, 62.3mmol)的二氯甲烷溶液(100mL), 检测至反应结束, 将反应混合物倒入冰水中(150mL), 并用二氯甲烷萃取(3×100mL), 合并有机相, 分别用稀盐酸(1N), 水, NaOH(1N), 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋转蒸发有机相, 柱层析(正己烷/乙酸乙酯=1/20)得到8.65g目标化合物中间体15-1。

[0391] 步骤2 中间体15-2的制备

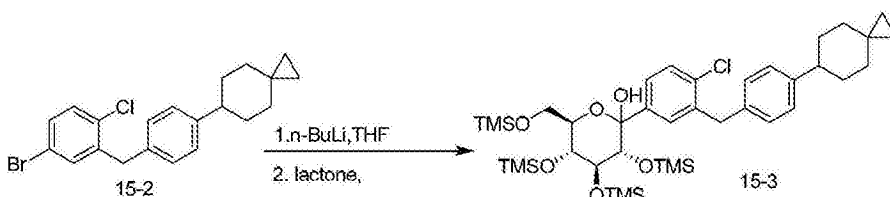
[0392]



[0393] 将化合物中间体15-1(8.5g, 21.4mmol)溶于溶于乙腈(30mL)与二氯甲烷(15mL), 冰浴下加入三乙基硅烷(10.3mL)与三氟化硼乙醚溶液(6.2mL), 室温过夜, 次日将反应液加热50℃反应3h. 加入饱和碳酸钠水溶液调节pH=8, 乙酸乙酯萃取得到有机相, 并用饱和盐水洗涤有机相, 真空干燥得到粗品5.6g化合物中间体15-2。

[0394] 步骤3 中间体15-3的制备

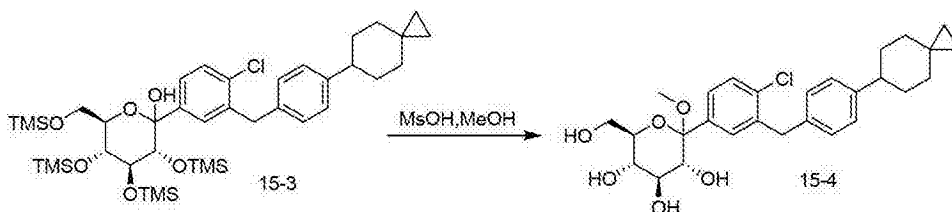
[0395]



[0396] 将化合物中间体15-2(3.5g, 9mmol)溶于无水THF(50mL)中, 冷却至-78℃, 氮气保护下然后缓慢滴加n-BuLi(2.5M, 4.7mL, 11.7mmol), 保持搅拌2h后, 在-78℃下缓慢滴加化合物2,3,4,6-四(三甲基硅醚)-葡萄糖酸内酯的四氢呋喃溶液(6.3g, 13.5mmol), 保持搅拌2h, 接着反应混合物饱和氯化铵水溶液(50mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取水层(3×50mL), 合并的有机相用水和饱和盐水洗涤, 旋转蒸发得到油状物5.8g化合物中间体15-3。

[0397] 步骤4 中间体15-4的制备

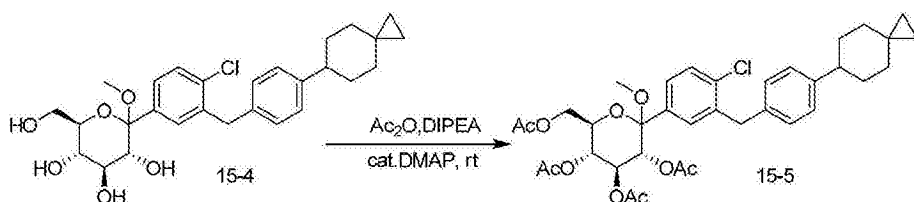
[0398]



[0399] 将化合物中间体15-3(5.6g, 7.2mmol)溶于绝对无水甲醇(50mL)中, 冷却至0℃, 加入甲磺酸(4mL)的无水甲醇(10mL)溶液, 缓慢升至室温搅拌12h, 用饱和NaHCO₃水溶液调节pH=8, 并用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用水洗, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 旋蒸得到2.8g化合物中间体15-4。

[0400] 步骤5 中间体15-5的制备

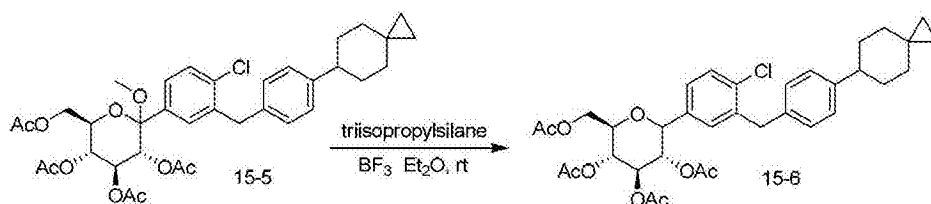
[0401]



[0402] 将化合物中间体15-4(2.8g, 5.6mmol), 二异丙基乙胺(7.2g, 56mmol)和DMAP(30mg)溶于THF(100mL), 冷却至零度, 缓慢加入乙酸酐(5.68g, 56mmol), 搅拌2h, 反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH=8, 并用乙酸乙酯萃取(3×100mL), 合并的有机相用水(100mL)和饱和食盐水(100mL)洗涤, 干燥, 旋转蒸发浓缩, 柱层析得到2.6g中间体15-5。

[0403] 步骤6 中间体15-6的制备

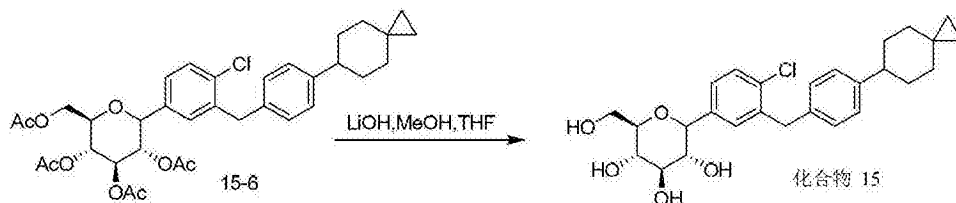
[0404]



[0405] 将中间体15-5(1.1g, 1.64mmol)的乙腈溶液(50mL)冷却至10℃, 加入三异丙基硅烷(0.78g, 4.9mmol)和三氟化硼乙醚(0.93g, 6.5mmol), 检测至反应结束, 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 并用乙酸乙酯萃取(3×100mL), 合并的有机相用水和饱和食盐水洗涤, 干燥, 旋转蒸发浓缩, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/5, V/V)得到0.7g化合物中间体15-6。

[0406] 步骤7 化合物15的制备

[0407]



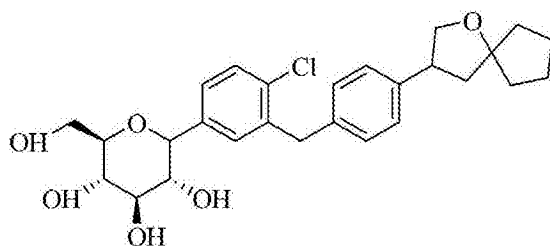
[0408] 将化合物中间体15-6(0.3g, 0.46mmol)溶于四氢呋喃(5mL)和甲醇(5mL)的混合溶液中, 零度下加入一水合氢氧化锂(1N, 1mL)的水溶液, 反应液缓慢升至室温, 搅拌3h, 检测反应结束, 浓缩反应液, 加入二氯甲烷萃取, 将合并的有机相用水和饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩得到0.088g化合物15。

[0409] 分子式: $C_{27}H_{33}ClO_5$ 分子量: 473 MS(m/z): 472.2/471.2(M)⁺.

[0410] 1H -NMR: (MeOD, 400MHz) δ : 7.53(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.36(d, 2H), 7.03-6.98(m, 3H), 4.07-3.90(m, 2H), 3.80-3.72(m, 2H), 3.49-3.35(m, 1H), 3.32-3.31(m, 1H), 3.14-3.06(m, 3H), 2.19(m, 1H), 1.85-1.78(m, 2H), 1.67-1.64(m, 3H), 1.38-1.29(m, 3H), 1.09-0.90(m, 4H).

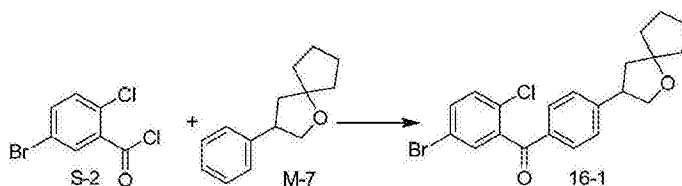
[0411] 实施例16 化合物16的制备

[0412]



[0413] 步骤1 中间体16-1的制备

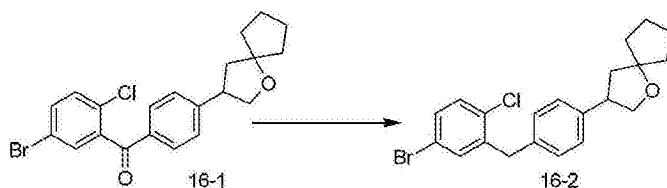
[0414]



[0415] 将三氯化铝(2.8g, 21mmol)的二氯甲烷溶液(25mL)冷却至0℃, 缓慢加入化合物1-氧杂-螺[4.4]辛基-3-苯(4.30g, 21.3mmol)(中间体M-7, 合成方法参照实施例13步骤1-3), 保持0℃搅拌1h, 然后缓慢滴加化合物2-氯-5-溴-苯甲酰氯(4.56g, 21.3mmol)的二氯甲烷溶液(15mL), 检测至反应结束, 将反应混合物倒入冰水中(150mL), 并用二氯甲烷萃取(3×100mL), 合并有机相, 分别用稀盐酸(1N), 水, NaOH(1N), 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋转蒸发有机相, 柱层析(正己烷/乙酸乙酯=1/20)得到6.78g目标化合物中间体16-1。

[0416] 步骤2 中间体16-2的制备

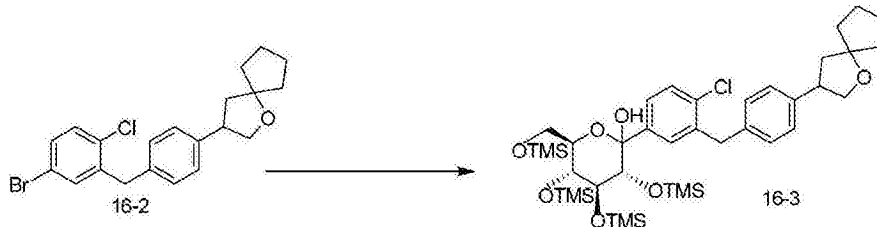
[0417]



[0418] 将中间体16-1(16.68g, 39.9mmol)溶于三氟乙酸中(30mL), 然后加入三乙基硅烷(7.86g, 67.6mmol), 将反应液加热回流16h。加入饱和碳酸钠水溶液调节pH=8, 乙酸乙酯萃取得到有机相, 并用饱和盐水洗涤有机相, 真空干燥得到10.5g粗品化合物中间体16-2。

[0419] 步骤3 中间体16-3的制备

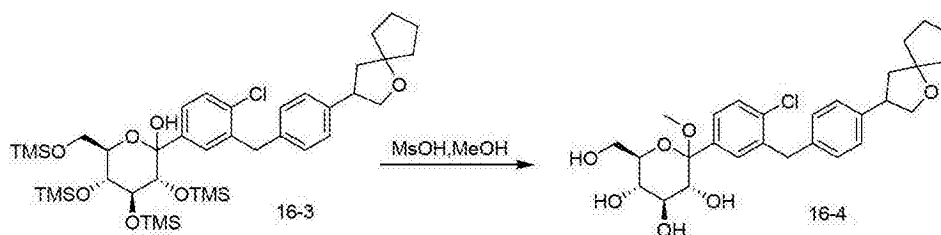
[0420]



[0421] 将化合物中间体16-2(18.6g, 46mmol)溶于无水THF(150mL)中, 冷却至-78℃, 氮气保护下然后缓慢滴加n-BuLi(2.5M, 18.4mL, 46mmol), 保持搅拌3h后, 在-78℃下缓慢滴加化合物2,3,4,6-四(三甲基硅醚)-葡萄糖酸内酯的正己烷溶液(300mL), 保持搅拌0.5h, 接着反应混合物饱和氯化铵水溶液(100mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取水层(3×100mL), 合并的有机相用水和饱和盐水洗涤, 旋转蒸发得到17.2g油状物化合物中间体16-3。

[0422] 步骤4 中间体16-4的制备

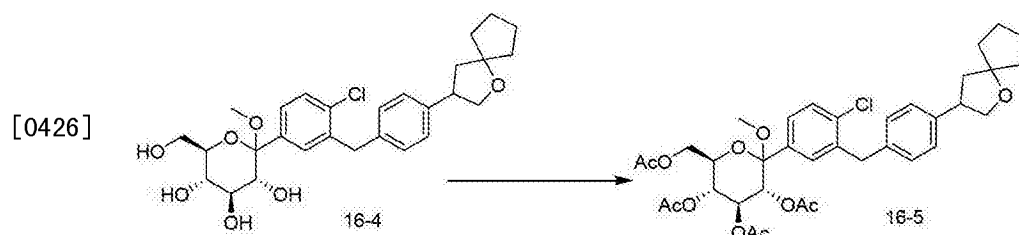
[0423]



[0424] 将化合物中间体16-3(4.90g, 10.0mmol)溶于绝对无水甲醇(10mL)中, 冷却至0℃, 加入甲磺酸(0.4mL)的无水甲醇(10mL)溶液, 缓慢升至室温搅拌16h, 用饱和NaHCO₃水溶液调节pH=8, 并用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用水洗, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 旋蒸得到

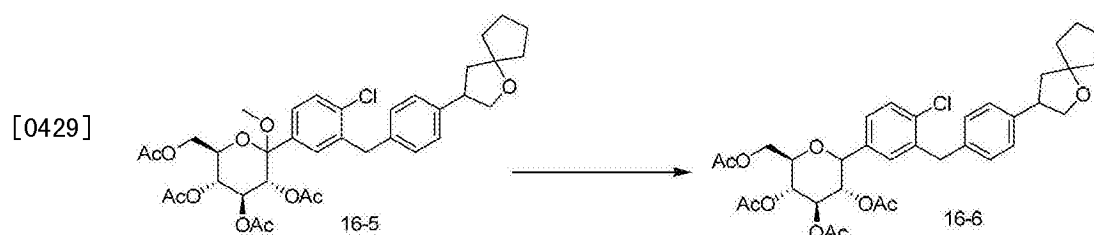
5.18g化合物中间体16-4。

[0425] 步骤5 中间体16-5的制备



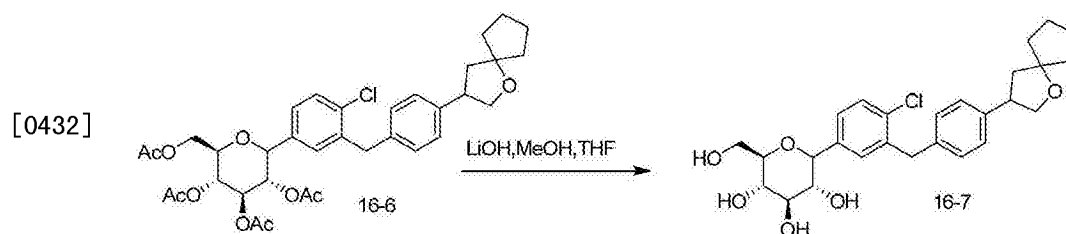
[0427] 将化合物中间体16-4(4.71g, 9.1mmol), 二异丙基乙基胺(9.4g, 72.8mmol)和DMAP(10mg)溶于THF(100mL), 冷却至零度, 缓慢加入乙酸酐(7.43g, 72.8mmol), 搅拌0.5h, 反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液调节pH=8, 并用乙酸乙酯萃取(3×60mL), 合并的有机相用水(70mL)和饱和食盐水(70mL)洗涤, 干燥, 旋转蒸发浓缩, 柱层析得到3.93g中间体16-5。

[0428] 步骤6 中间体16-6的制备



[0430] 将中间体16-5(10.98g, 16.0mmol)的乙腈溶液(50mL)冷却至10℃, 加入三异丙基硅烷(5.1g, 32mmol)和三氟化硼乙醚(6.8g, 48mmol), 检测至反应结束, 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 并用乙酸乙酯萃取(3×100mL), 合并的有机相用水和饱和食盐水洗涤, 干燥, 旋转蒸发浓缩, 重结晶(正己烷/乙酸乙酯=1/15, V/V)得到7.56g化合物中间体16-6。

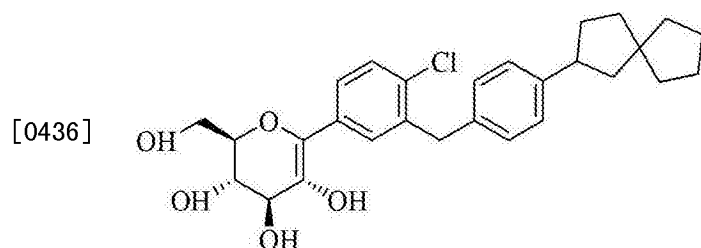
[0431] 步骤7 中间体16-7的制备



[0433] 将中间体16-6(9.77g, 14.9mmol)溶于四氢呋喃基(100mL)和甲醇(100mL)的混合溶液中, 零度下加入一水合氢氧化锂(4.4g, 104mmol)的水溶液(50mL), 反应液缓慢升至室温, 搅拌14h, 检测反应结束, 浓缩反应液, 加入二氯甲烷萃取, 将合并的有机相用水和饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩得到6.47g中间体16-7。

[0434] 分子式: $C_{27}H_{33}ClO_6$ 分子量: 488.5 LC-MS(M+H)⁺: 489.

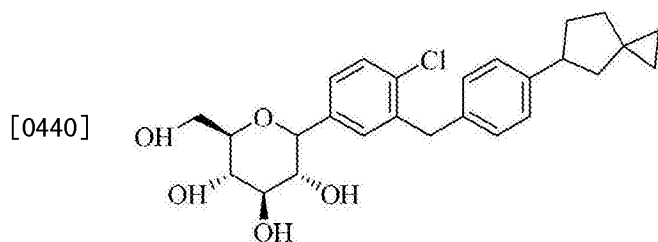
[0435] 实施例17 化合物17的制备



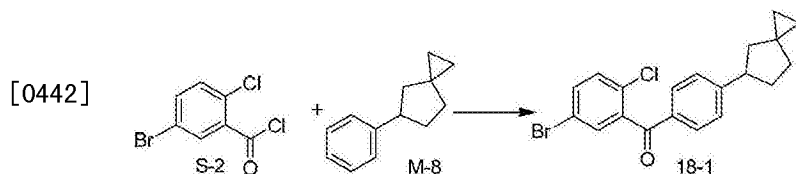
[0437] 参考实施例14得6.46g化合物17。

[0438] 分子式： $C_{28}H_{35}ClO_5$ 分子量：487 LC-MS(M+H)⁺:487.

[0439] 实施例18 化合物18的制备

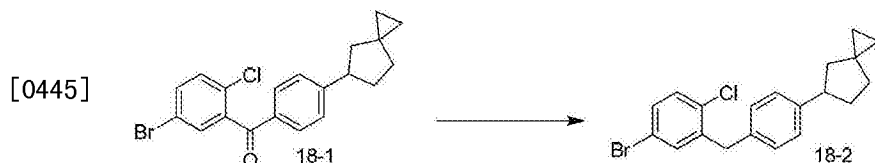


[0441] 步骤1 中间体18-1的制备



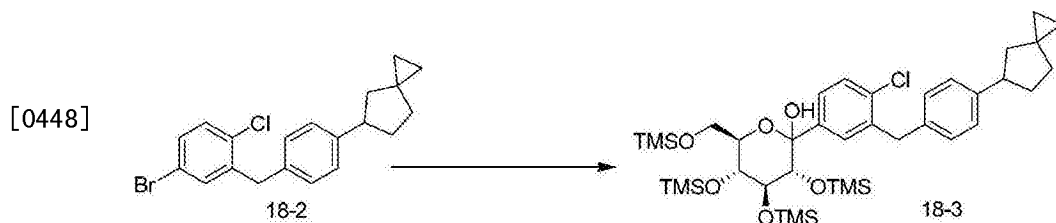
[0443] 将三氯化铝(10.4g, 77.8mmol)的二氯甲烷溶液(100mL)冷却至0℃, 缓慢加入化合物中间体M-8(5.38g, 31mmol)(合成方法参照实施例13步骤1-3), 保持0℃搅拌20分钟, 然后缓慢滴加化合物2-氯-5-溴-苯甲酰氯(11.8g, 46.8mmol)的二氯甲烷溶液(100mL), 检测至反应结束, 将反应混合物倒入冰水中(150mL), 并用二氯甲烷萃取(3×100mL), 合并有机相, 分别用稀盐酸(1N), 水, NaOH(1N), 饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 旋转蒸发有机相, 柱层析(正己烷/乙酸乙酯=1/30)得到6.25g目标化合物中间体18-1。

[0444] 步骤2 中间体18-2的制备



[0446] 将化合物中间体18-1(5.69g, 14.7mmol)溶于乙腈(30mL)与二氯甲烷(15mL), 冰浴下加入三乙基硅烷(5.12g, 43mmol)与三氟化硼乙醚溶液(4.2g, 30mmol), 室温过夜, 次日将反应液加热50℃反应3h. 加入饱和碳酸钠水溶液调节pH=8, 乙酸乙酯萃取得到有机相, 并用饱和盐水洗涤有机相, 真空干燥得到3.8g粗品化合物中间体18-2。

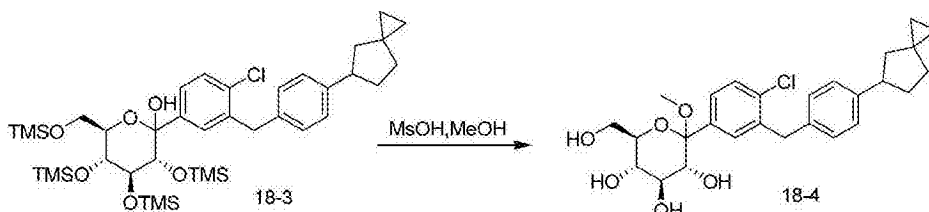
[0447] 步骤3 中间体18-3的制备



[0449] 将中间体18-2(1.5g, 3.9mmol)溶于无水四氢呋喃(30mL)中, 冷却至-78℃, 氮气保护下然后缓慢滴加n-BuLi (2.5M, 5.2mmol), 保持搅拌2h后, 在-78℃下缓慢滴加化合物2, 3, 4, 6-四(三甲基硅醚)-葡萄糖酸内酯的四氢呋喃溶液(2.8g, 5.9mmol), 保持-78℃搅拌2h, 接着反应混合物饱和氯化铵水溶液(30mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取水层(3×50mL), 合并的有机相用水和饱和盐水洗涤, 旋转蒸发得到油状物2.51g中间体18-3。

[0450] 步骤4 中间体18-4的制备

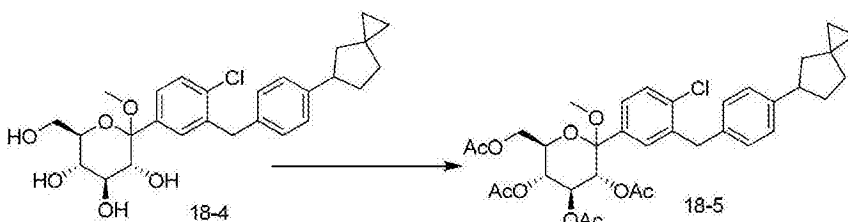
[0451]



[0452] 将中间体18-3(4.16g, 5.45mmol)溶于绝对无水甲醇(10mL)中,冷却至 0°C ,加入甲磺酸(1.5mL)的无水甲醇(10mL)溶液,缓慢升至室温搅拌12h,用饱和 NaHCO_3 水溶液调节 $\text{pH}=8$,并用乙酸乙酯萃取,合并的有机相用水洗,饱和食盐水洗涤,干燥,旋蒸得到2.1g中间体18-4。

[0453] 步骤5 中间体18-5的制备

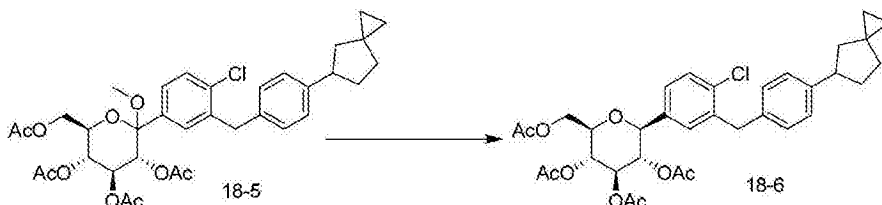
[0454]



[0455] 将中间体18-4(2.1g, 4.3mmol),二异丙基乙基胺(5.56g, 43mmol)和DMAP(30mg)溶于四氢呋喃(30mL),冷却至零度,缓慢加入乙酸酐(4.38g, 43mmol),搅拌2h,反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液调节 $\text{pH}=8$,并用乙酸乙酯萃取($3 \times 30\text{mL}$),合并的有机相用水(30mL)和饱和食盐水(30mL)洗涤,干燥,旋转蒸发浓缩,柱层析得到1.73g中间体18-5。

[0456] 步骤6 中间体18-6的制备

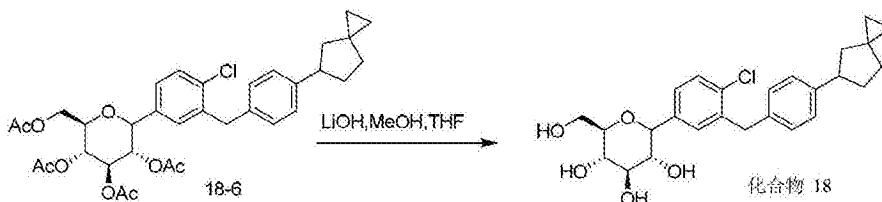
[0457]



[0458] 将中间体18-5(1.73g, 2.64mmol)的乙腈溶液(50mL)冷却至 10°C ,加入三乙基硅烷(1.26g, 7.9mmol)和三氟化硼乙醚(1.49g, 10.5mmol),检测至反应结束,饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取($3 \times 50\text{mL}$),合并的有机相用水和饱和食盐水洗涤,干燥,旋转蒸发浓缩,柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/5)得到目标化合物得到0.8g中间体18-6。

[0459] 步骤7 化合物18的制备

[0460]

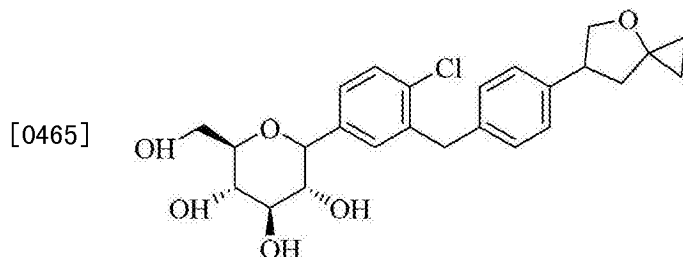


[0461] 将中间体18-6(0.8g, 1.28mmol)溶于四氢呋喃基(8mL)和甲醇(15mL)的混合溶液中,零度下加入一水合氢氧化锂水溶液(1N, 8mL),反应液缓慢升至室温,搅拌3h,检测反应结束,浓缩反应液,加入二氯甲烷萃取,将合并的有机相用水和饱和食盐水洗涤,干燥,浓缩得到0.088g化合物18。

[0462] 分子式: $C_{26}H_{31}ClO_5$ 分子量: 459 MS(m/z): 476.3(M+NH₄⁺)⁺.

[0463] ¹H-NMR: (MeOD, 400MHz) δ : 7.35(d, 2H), 7.31(d, 1H), 7.09(d, 1H), 7.03-6.98(m, 3H), 4.10-4.07(m, 3H), 3.88-3.85(m, 2H), 3.69-3.68(m, 1H), 3.48-3.38(m, 3H), 2.92-2.88(d, 1H), 1.85-1.81(m, 2H), 1.64-1.58(m, 2H), 1.44-1.41(m, 4H), 1.38-1.29(m, 2H).

[0464] 实施例19 化合物19的制备

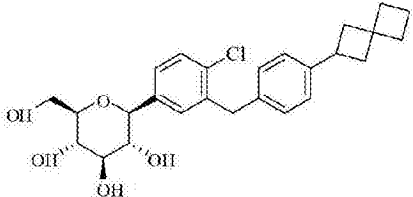
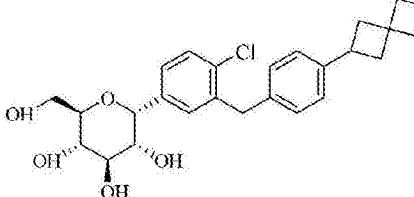
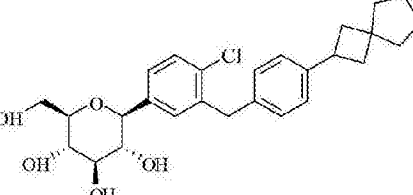
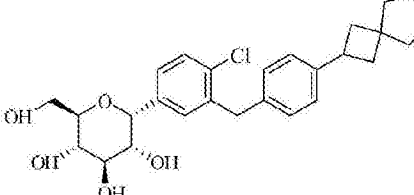
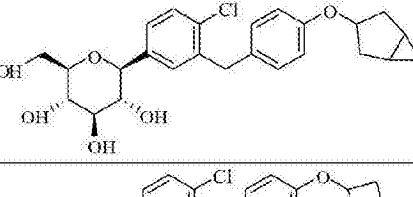
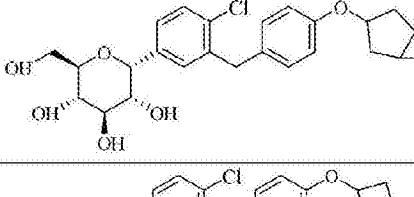
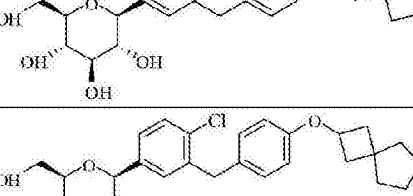
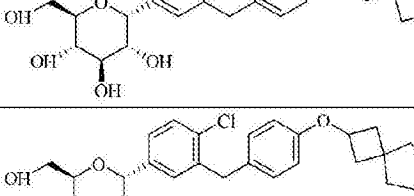
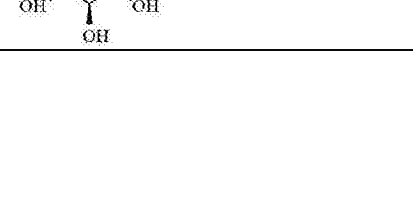
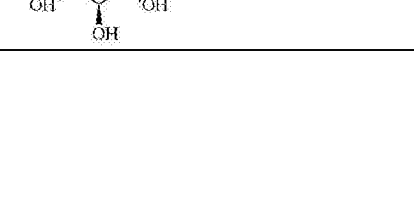


[0466] 参考实施例16得6.47g化合物19。

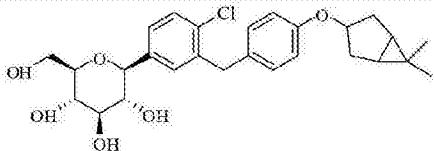
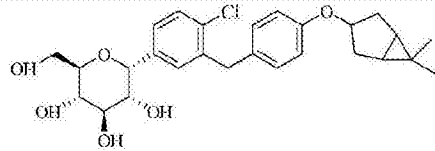
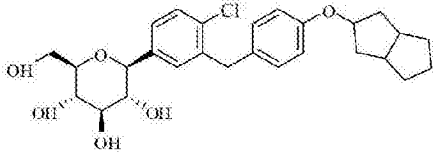
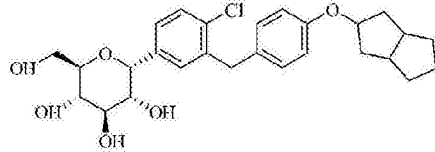
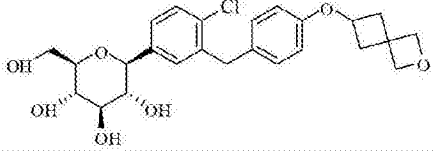
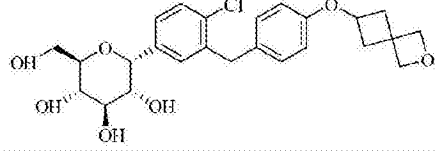
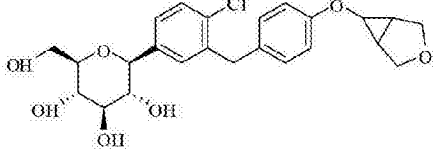
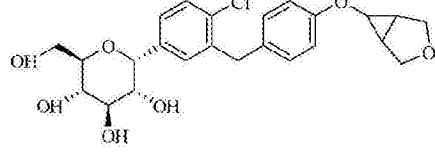
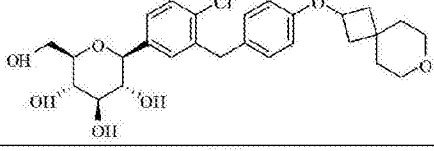
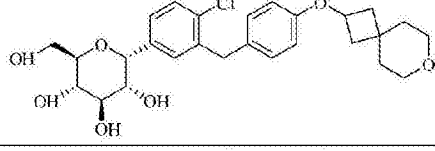
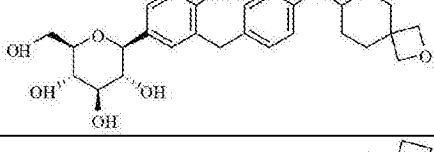
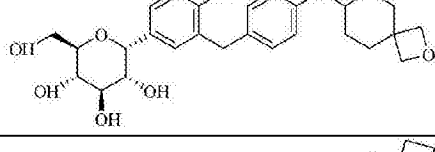
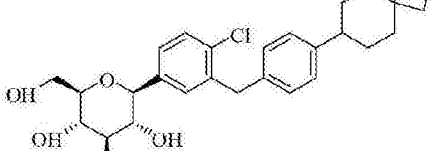
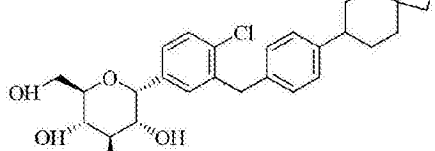
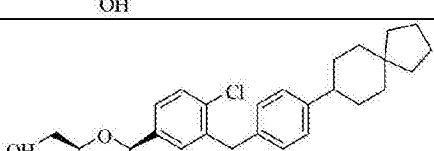
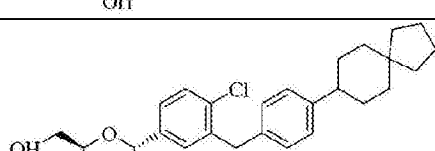
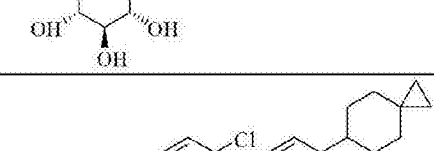
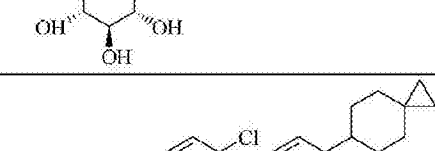
[0467] 分子式: $C_{25}H_{29}ClO_6$ 分子量: 460.5 LC-MS(M+H)⁺: 461.

[0468] 同时, 用制备HPLC梯度洗脱(C-18柱子, 洗脱剂5%-95%甲醇/水)拆分上述合成的外消旋化合物1-2及化合物4-19得到以下化合物:

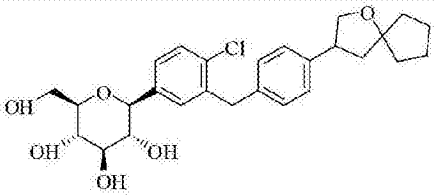
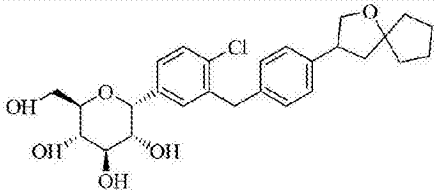
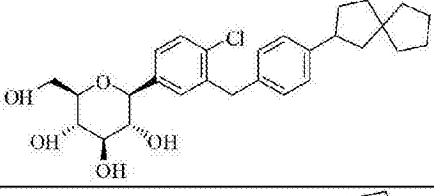
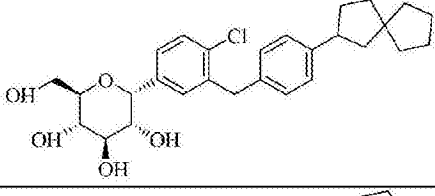
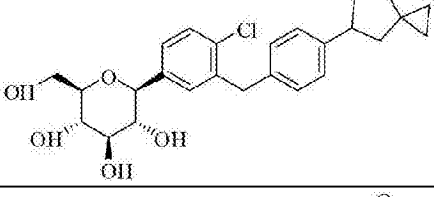
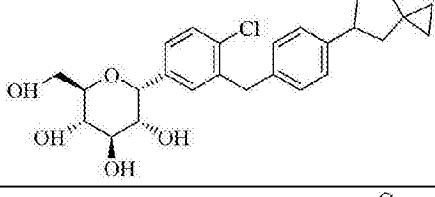
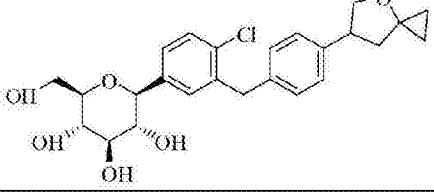
[0469]

编号	化学结构	编号	化学结构
20		38	
21		39	
22		40	
23		41	
24		42	

[0470]

25		43	
26		44	
27		45	
28		46	
29		47	
30		48	
31		49	
32		50	
33		51	

[0471]

34		52	
35		53	
36		54	
37		55	