



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104109179 A

(43) 申请公布日 2014. 10. 22

(21) 申请号 201310134087. 7

A61P 3/10(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 04. 16

(71) 申请人 杭州华东医药集团生物工程研究所
有限公司

地址 310011 浙江省杭州市文二路 391 号西
湖国际科技大厦 C910

(72) 发明人 胡祖耀 白海波 柴舍杰 郭家强
张华玲

(51) Int. Cl.

C07H 13/08(2006. 01)

C07H 13/12(2006. 01)

C07H 13/06(2006. 01)

C07H 13/04(2006. 01)

C07H 1/00(2006. 01)

A61K 31/7024(2006. 01)

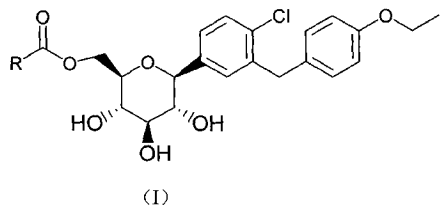
权利要求书4页 说明书19页 附图2页

(54) 发明名称

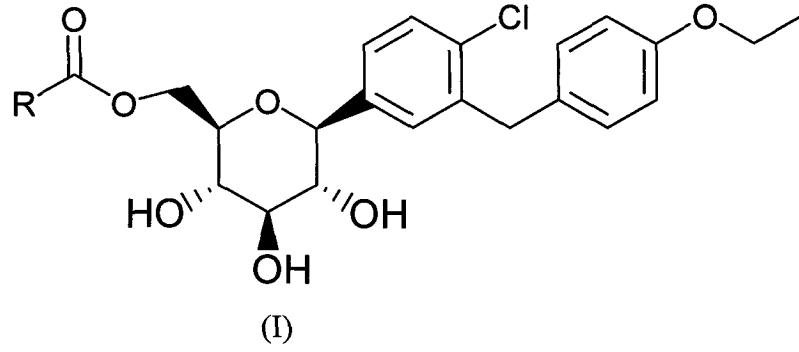
一类 C- 芳基葡萄糖苷衍生物、制备方法及其用途

(57) 摘要

本发明名称为一类 C- 芳基葡萄糖苷衍生物、制备方法及其用途。本发明涉及与糖尿病相关的药物领域。具体而言,本发明涉及一类含 C- 芳基葡萄糖苷结构的 2 型钠依赖性葡萄糖转运蛋白 (SGLT-2) 抑制剂、其制备方法、及其在制备糖尿病药物中的应用,其中通式 (I) 中的各取代基的定义与说明书中的定义相同。



1. 具有通式 (I) 结构的化合物及其药学上可以接受的盐,



其中:

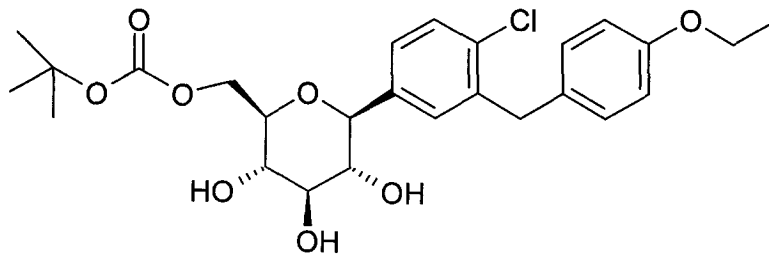
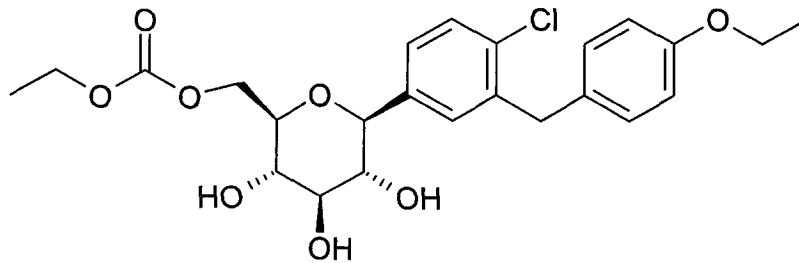
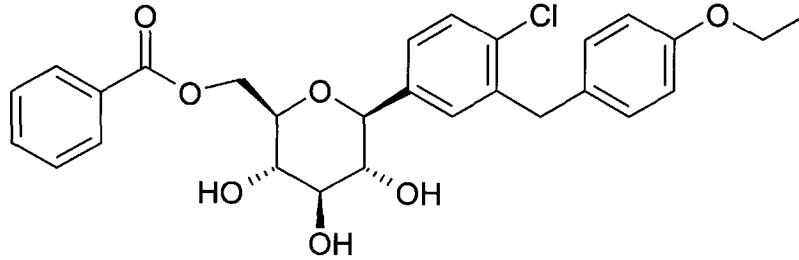
R 选自如下基团:

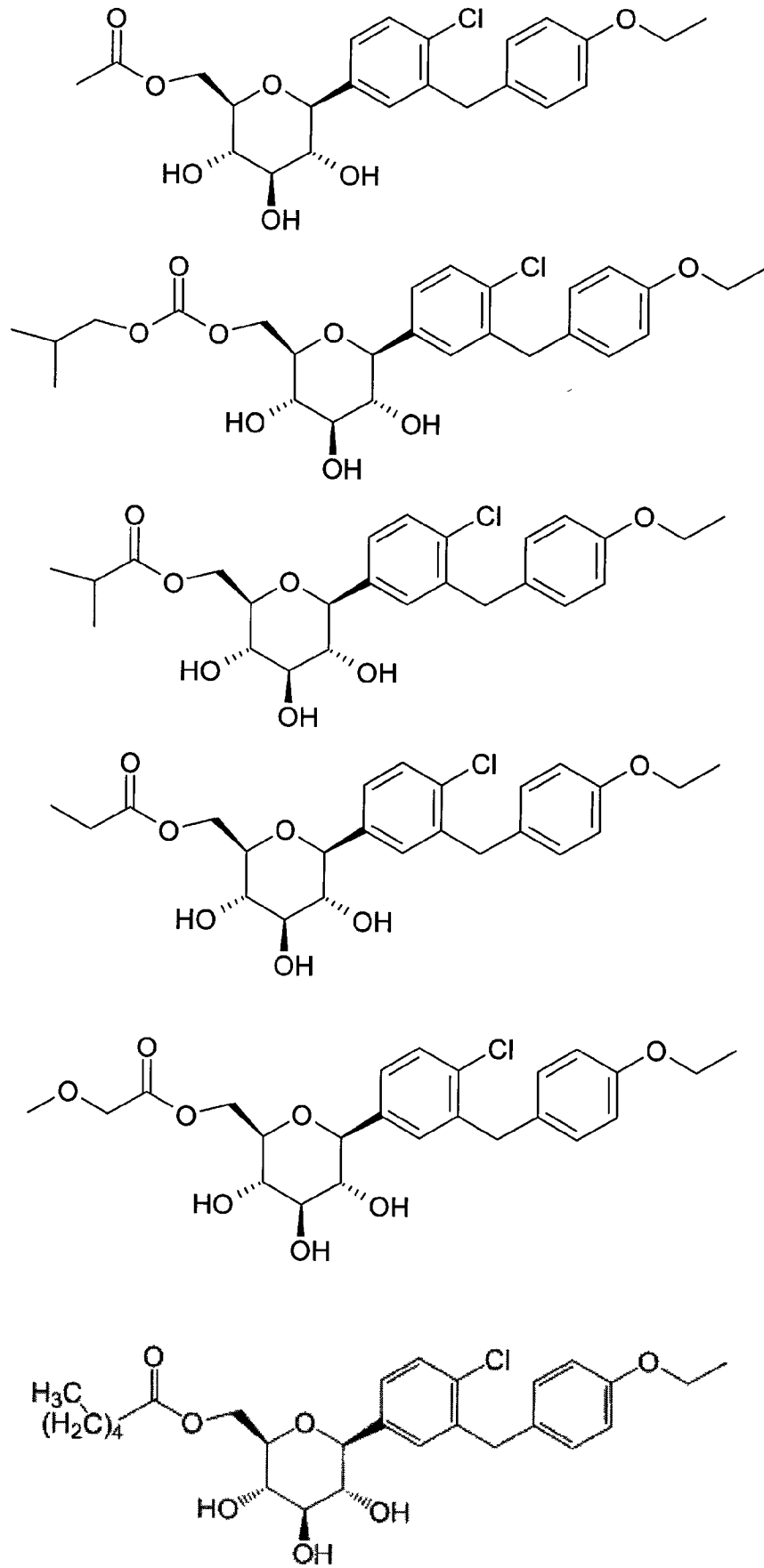
苯基; C_1-C_7 的烷基; $-CH_2CH_2COOH$;

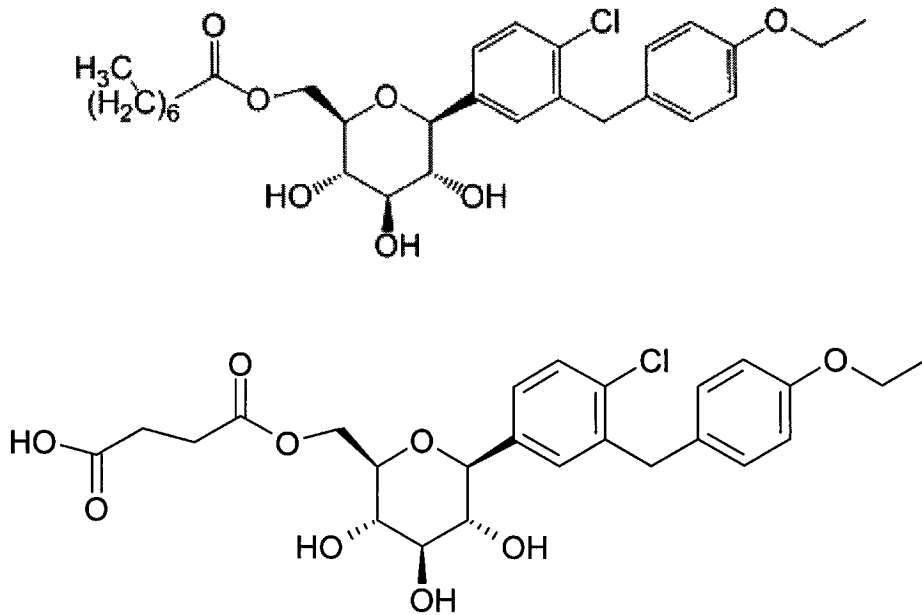
$-OR_1$; 其中 R_1 为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、异丁基

$-R_2OCH_3$; 其中 R_2 为 C_1-C_4 的烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物选自:







3. 一种药物组合物,其特征在于,它含有药学上可接受的赋形剂或载体,以及作为活性成分的权利要求 1-2 所述的化合物、或其各光学异构体、各晶型、药学上可接受的共结晶复合物、水合物或溶剂合物。

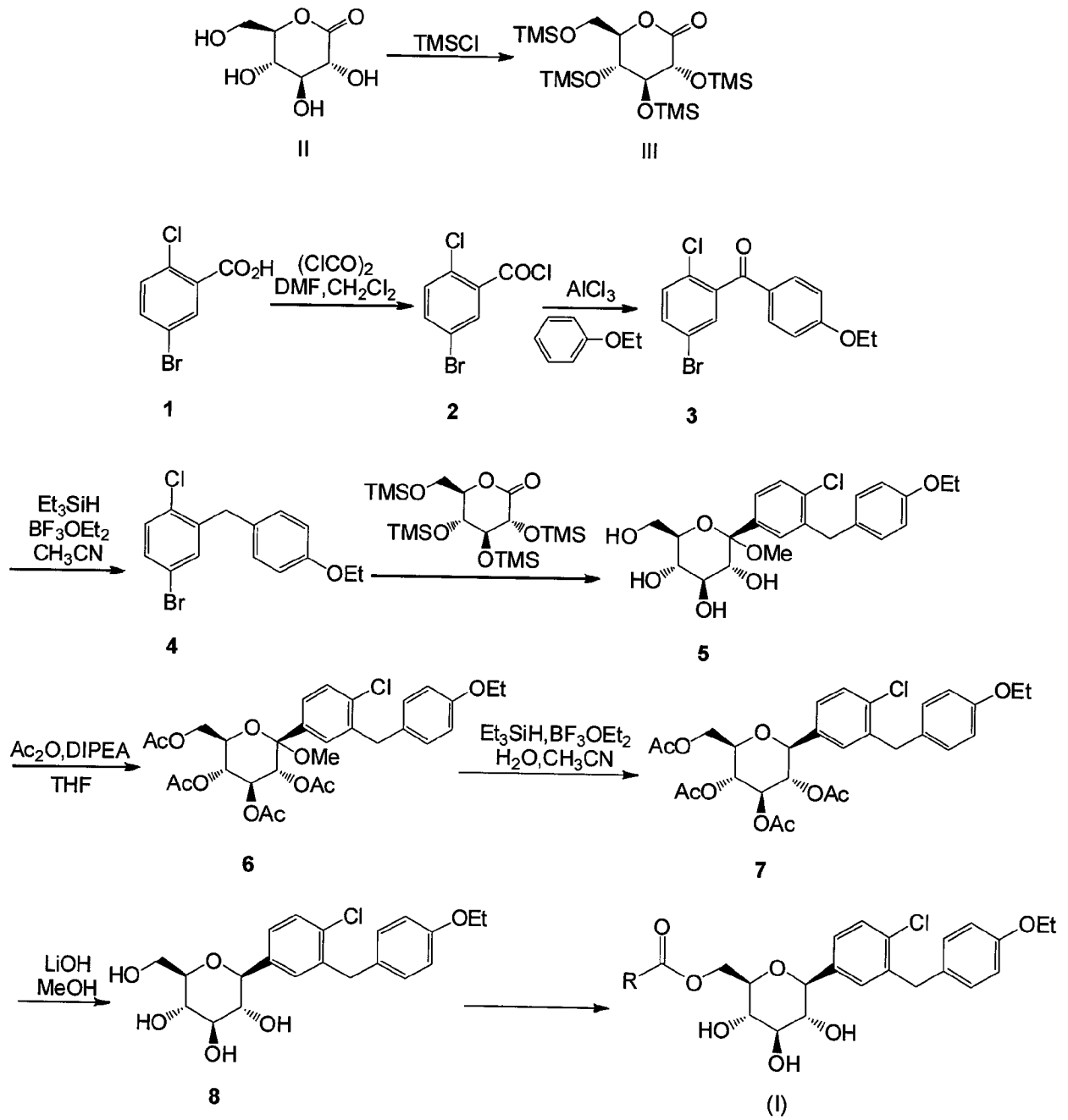
4. 一种权利要求 1-2 所述的化合物、或其各光学异构体、各晶型、药学上可接受的共结晶复合物、水合物或溶剂合物的用途,其特征在于,用于制备预防或治疗高血糖相关疾病的组合物。

5. 一种权利要求 1-2 所述的化合物或其各光学异构体、各晶型、药学上可接受的共结晶复合物、水合物或溶剂合物的用途,其特征在于,用于制备含 C-芳基葡萄糖苷结构的 2 型钠依赖性葡萄糖转运蛋白 (SGLT-2) 的抑制剂。

6. 权利要求 4 所述的药物组合物,其中,所述的组合物为固体口服制剂、液体口服制剂或注射剂。

7. 根据权利要求 6 所述固体及液体口服制剂包括:片剂、分散片、肠溶片、咀嚼片、口崩片、胶囊、颗粒剂、口服溶液剂,所述注射剂制剂包括注射用水针、注射用冻干粉针、大输液、小输液。

8. 一种制备通式 (I) 所示化合物的方法,其特征在于,所述方法包括如下步骤:



一类 C- 芳基葡萄糖苷衍生物、制备方法及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及与糖尿病相关的药物领域。具体而言,本发明涉及对糖尿病有治疗作用的含 C- 芳基葡萄糖苷结构的 2 型钠依赖性葡萄糖转运蛋白 (SGLT-2) 抑制剂及其制备方法,含有它们的药物组合物及其用途。

背景技术

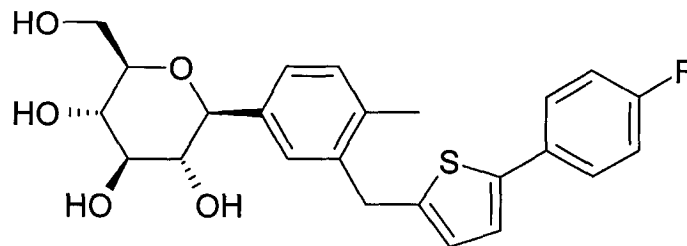
[0002] 糖尿病已成为全球严重的公共卫生问题之一,数据显示,目前全球糖尿病患者为 3.66 亿,预计到 2030 年全球将达到 5.52 亿,相当于每 10 秒增加一名糖尿病患者,或每年增加 1000 万名患者,其中绝大多数为 II 型(即非胰岛素依赖性)糖尿病患者。目前,现有的药物包括双胍类化合物,磺酰脲类化合物,胰岛素抵抗改善剂、列奈类、 α - 葡糖糖苷酶抑制剂以及最近上市的 DPPIV 抑制剂等。但是,所有的这些抗糖尿病药物均存在着方方面面的副作用。例如,双胍类化合物易引起乳酸性酸中毒,磺酰脲类化合物会引起显著性低血糖,胰岛素抵抗改善剂易造成水肿及心脏衰竭,还有 α - 葡糖糖苷酶抑制剂会引起腹痛、腹胀、腹泻,DPPIV 抑制剂需要和二甲双胍合用才能达到理想的降糖效果。鉴于上述情况,人们迫切希望开发出一种新型的、没有这些副作用且能够有效治疗糖尿病的药物。其中,以 2 型钠依赖性葡萄糖转运蛋白 (SGLT-2) 为靶点的药物成为目前研究的重点。

[0003] SGLT-2 由 672 个氨基酸组成。血浆葡萄糖在肾小球中被过滤,并在近端小管被主动再吸收返回到血液中。SGLT-2 分布在肾脏,是控制这一过程的主要蛋白,其作用是吸收原尿中的葡萄糖,并将其返回到血液中。因此抑制 SGLT-2 的活性就能够增加尿中葡萄糖的排泄从而降低血糖浓度,这个方法从与以往不同的途径降低了血糖水平。由于 SGLT-2 抑制剂不介入葡萄糖代谢,它可以作为一种新颖的血糖控制方法。临床研究数据表明:即使在大剂量胰岛素和二甲双胍和(或)噻唑烷二酮类药物联合治疗已失效的情况下,加用 SGLT-2 抑制剂仍可有效地降低血糖,减轻体重,为中、晚期患者的有效治疗带来了新希望。

[0004] 以下参考文献公开了用于治疗糖尿病的 C- 芳基葡萄糖苷衍生物 SGLT-2 抑制剂:

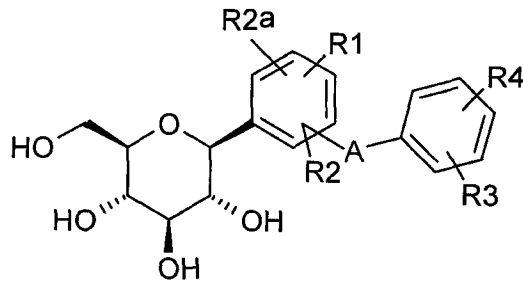
[0005] W02005012326 公开了下列结构的化合物作为 SGLT-2 抑制剂:

[0006]



[0007] 中国专利 CN200610093189.9 公开了下列结构的化合物作为 SGLT-2 抑制剂:

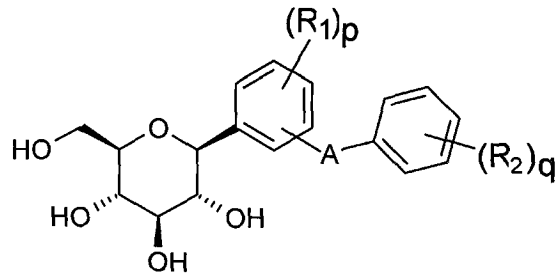
[0008]



[0009] 其中:A 为 O, S, NH, $(\text{CH}_2)_n$, $n = 0-3$ 。

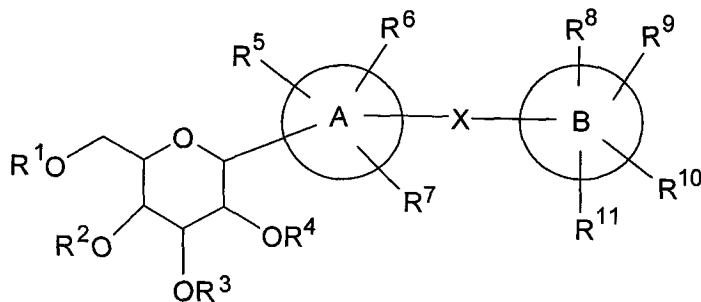
[0010] 中国专利 CN200380110040.1 公开了下列结构的化合物作为 SGLT-2 抑制剂:

[0011]



[0012] 其中 A 为共价键, O, S, NH, $(\text{CH}_2)_n$, $n = 1-3$ 。

[0013] 中国专利 CN200480006761.2 公开了下列结构的化合物作为 SGLT-2 抑制剂:



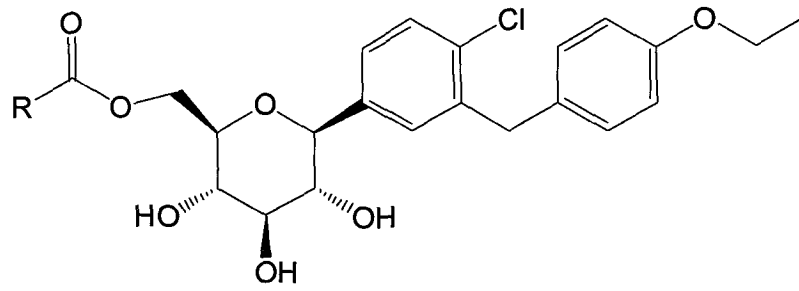
[0014] 其中, X 为共价键或低级亚烷基。

[0015] 本发明提供了一类 C-芳基葡萄糖苷衍生物作为新型的 SGLT-2 抑制剂,这些抑制剂为进一步可以用于治疗糖尿病,特别是非胰岛素依赖型糖尿病的药物打下了基础。

发明内容

[0016] 为了克服 dapagliflozin 原料易吸潮,制成的片剂不易储存等现有技术的不足之处,本发明特提供一种通式 (1) 所示的一类含 C-芳基葡萄糖苷结构的 2 型钠依赖性葡萄糖转运蛋白 (SGLT-2) 抑制剂、制备方法、含有它们的药物组合物及其用途。

[0017]



(I)

[0018] 其中：

[0019] R 选自如下基团：

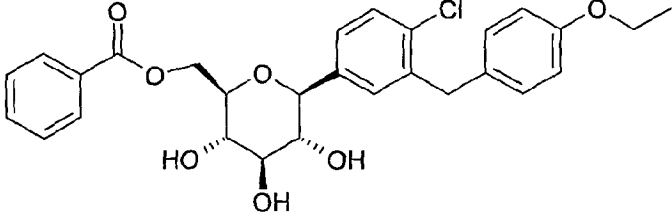
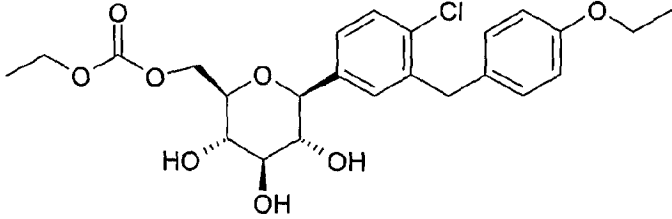
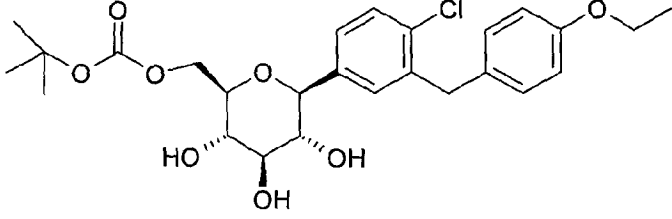
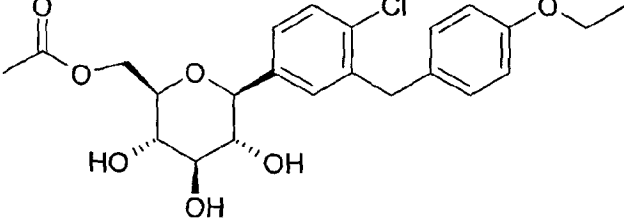
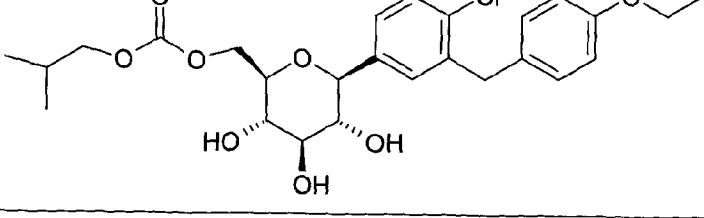
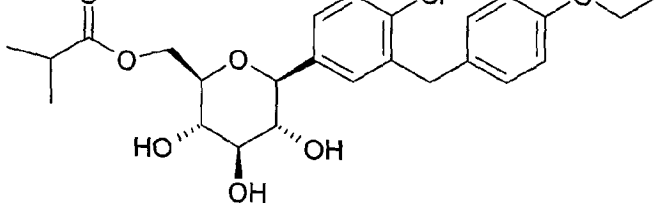
[0020] 苯基；C₁-C₇ 的烷基；-CH₂CH₂COOH；

[0021] -OR₁；其中 R₁ 为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、异丁基

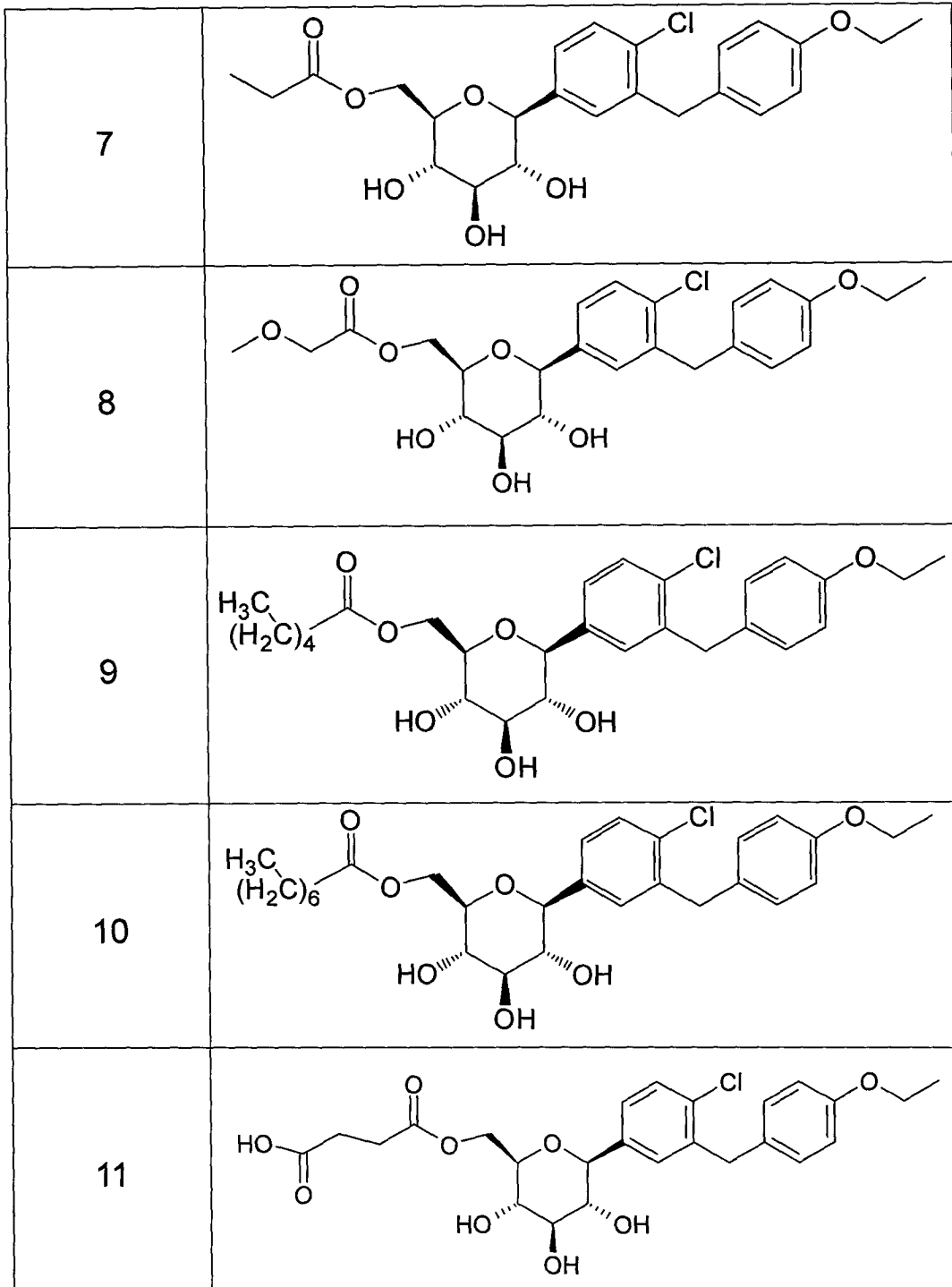
[0022] -R₂OCH₃；其中 R₂ 为 C₁-C₄ 的烷基。

[0023] 本发明通式 (1) 所示的优选化合物包括，但不限于：

[0024]

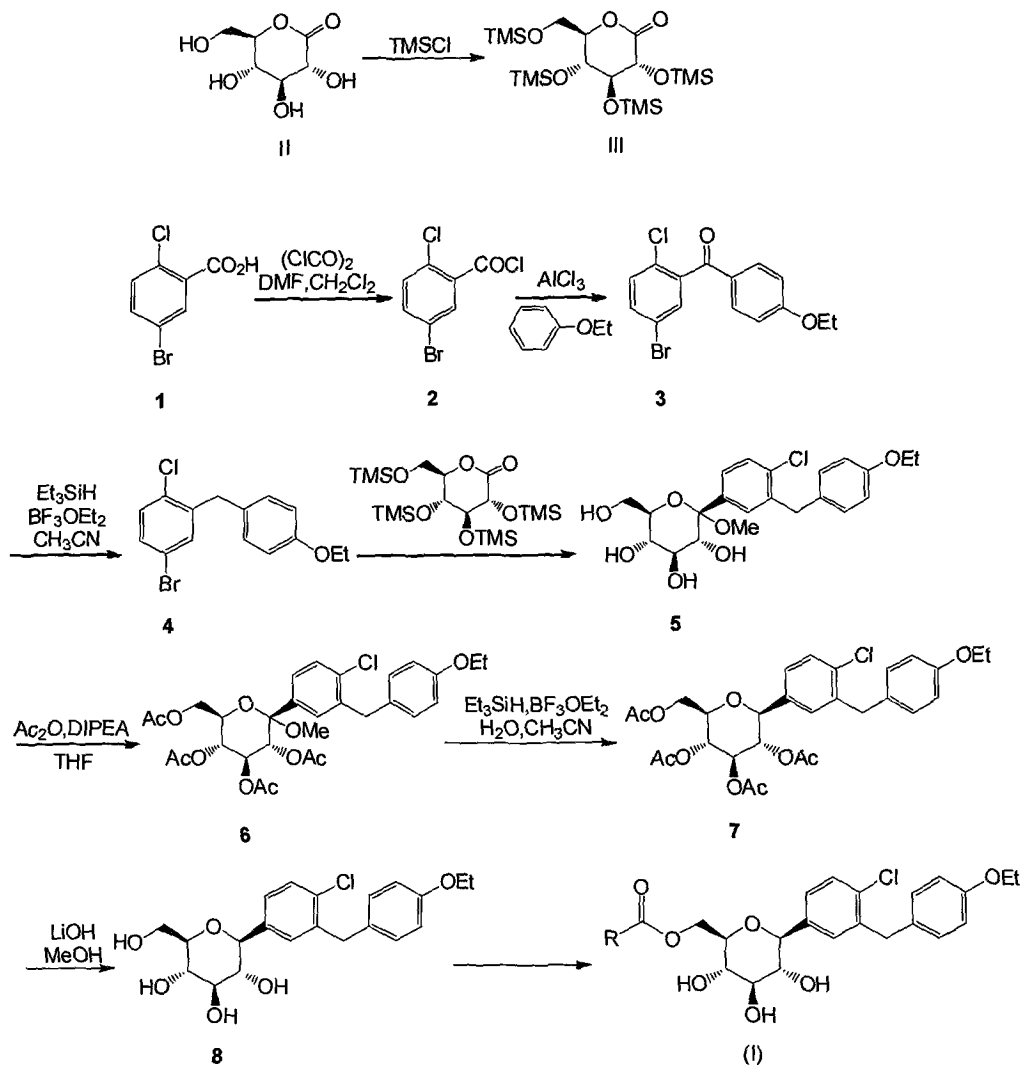
实施例编号	结构
1	
2	
3	
4	
5	
6	

[0025]



[0026] 本发明所述通式 (1) 化合物通过以下步骤合成：

[0027]



附图说明

图 1 是化合物灌胃 10 天后对糖尿病小鼠降血糖作用图；

图 2 是化合物灌胃 60 天后对糖尿病小鼠降血糖作用图。

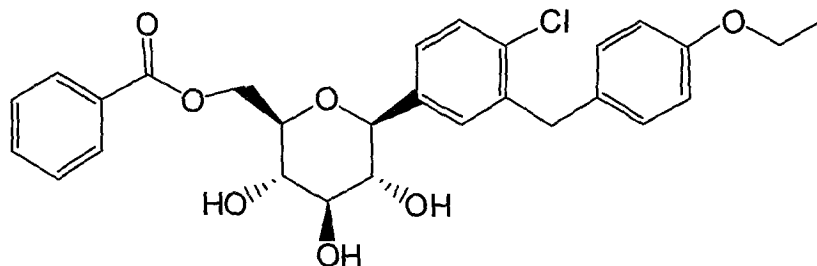
具体实施方式：

[0028] 下面结合实施例对本发明作进一步的说明。需要说明的是，下述实施例仅是用于说明，而非用于限制本发明。本领域技术人员根据本发明的教导所做出的各种变化均应在本申请权利要求所要求的保护范围之内。

[0029] 实施例 1

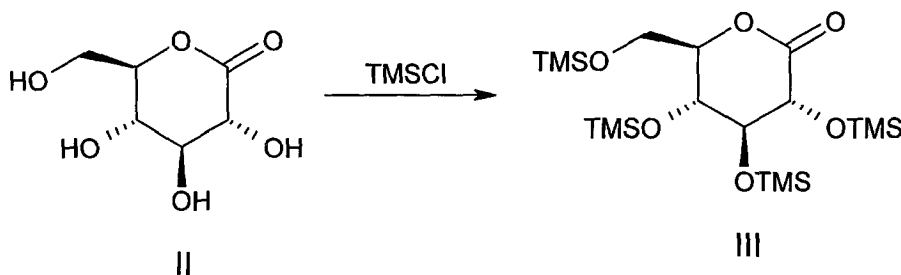
[0030] 6-O-苯甲酰基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}-β-D-吡喃葡萄糖

[0031]



[0032] A. 制备 2,3,4,6-四-O-三甲基硅烷基-D-葡萄糖酸内酯 (III)

[0033]

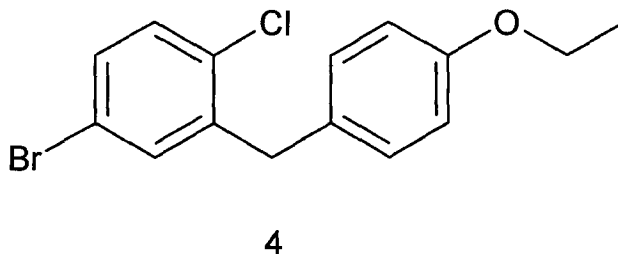


[0034] 在 2L 的三颈瓶中加入 70g D-葡萄糖酸-1,5-内酯, 700ml THF(重蒸)。搅拌下加入 360g N-甲基吗啉, 冷却至 5°C, 然后加入 296g 三甲基氯硅烷, 搅拌浆状物 15 分钟, 升温至 35°C, 过夜。

[0035] 将反应物冷却至 5°C 以下, 加入 1L 甲苯, 然后加入 1400ml 水淬灭反应。分液, 加 26g NaH_2PO_4 , 520g 的水溶液。分去水相, 再用水洗涤, 盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到 200g 油状物。

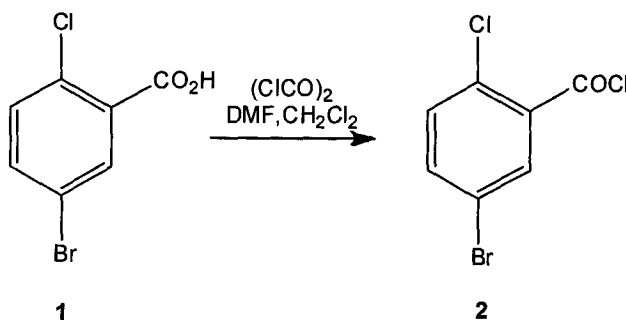
[0036] B. 制备 2-氯-5-溴-4'-乙氧基二苯基甲烷

[0037]



[0038] 1. 制备 2-氯-5-溴苯甲酰氯

[0039]

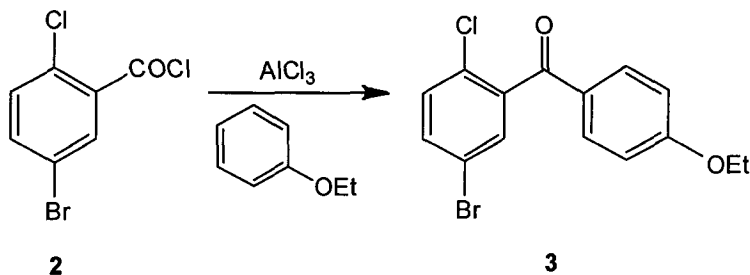


[0040] 3L 三颈瓶中加入 224g 2-氯-5-溴苯甲酸, 2. 2L 二氯甲烷(用分子筛处理), 1ml DMF。搅拌下缓慢滴加 200ml 草酰氯, 使内部温度保持在 25°C 左右。反应略微放热, 有气体放出。25°C 左右反应 20h, 得到澄清溶液。将该溶液真空浓缩, 得到无色透亮油状产物

2-氯-5-溴苯甲酰氯 242g (0.95mol, 收率 100%)

[0041] 2. 制备 2-氯-5-溴-4'-乙氧基二苯酮

[0042]

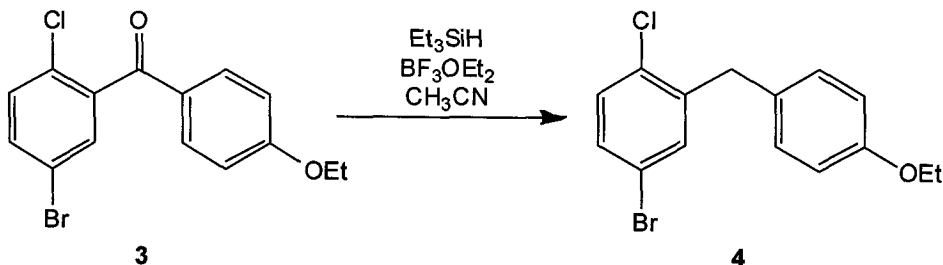


[0043] 2L 三颈瓶中加入 1L 二氯甲烷, 然后加入 128g 无水 AlCl_3 , 将反应混合物冷却至 0°C , 搅拌下缓慢加入 118g 苯乙醚, 使内温保持在 5°C 以下。加完后, 将混合物冷却至 0°C , 待用。

[0044] 在另一个三颈瓶中加入 242g 2-氯-5-溴苯甲酰氯和 400ml 二氯甲烷。将该溶液加入到上述制备待用的混合物中, 使内温保持在 $0-5^\circ\text{C}$ 。溶液变深红色。在 $0-5^\circ\text{C}$ 下搅拌, 反应 6h, TLC 监测反应完全。将该混合物加入到剧烈搅拌下的 560ml 2M 盐酸和 280g 冰的混合物中, 淬灭反应。有机相用 400ml 2M 盐酸洗涤, 合并的水相用 200ml 二氯甲烷萃取一次。合并有机相, 分别用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤两次。真空浓缩有机相至干, 加入 600ml 乙醇加热溶解残余物, 慢慢滴加 300ml 水, 开始结晶。搅拌 2h, 过滤, 滤饼用预冷的水/乙醇 (2:1) 洗涤 2-3 次。干燥得到淡黄色固体产物 234g。

[0045] 3. 制备 2-氯-5-溴-4'-乙氧基二苯基甲烷

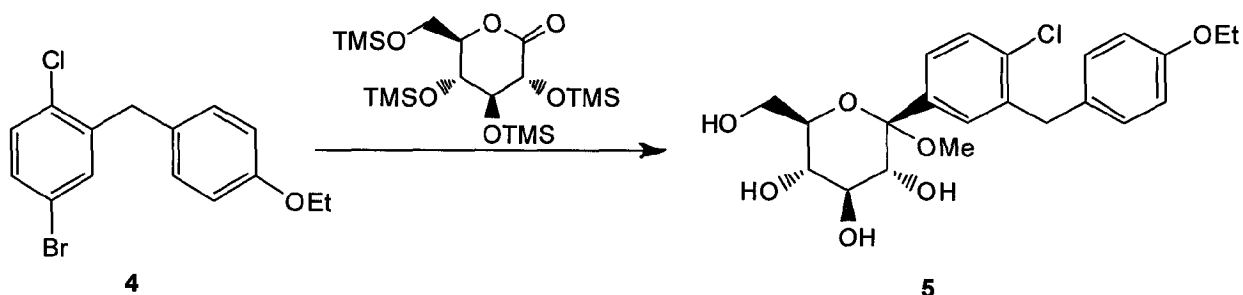
[0046]



[0047] 3L 的三颈瓶中加入 180g (0.53mol) 化合物 3 溶于 1.6L 乙腈, 将溶液冷却至 10°C 。加入 170g 三乙基硅烷, 然后慢慢滴加 201g 三氟化硼乙醚, 使内温保持在 20°C 以下, 滴加完后, 使反应温度保持在 25°C 左右。反应 5h 后 HPLC 监测显示原料已反应完全。向该反应混合物中加入 700ml 甲基叔丁基醚 (MTBE), 搅拌 15min, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次, 水相用 MTBE 萃取, 合并有机相, 并用盐水洗涤两次, 真空浓缩至干。加入 360ml 乙醇加热溶解残余物, 冷却结晶, 收集沉淀, 滤饼用少量预冷的乙醇洗涤两次, 真空干燥产物至恒重, 得到 128g 化合物 4。

[0048] C. 制备甲基-1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- α -D-吡喃葡萄糖

[0049]

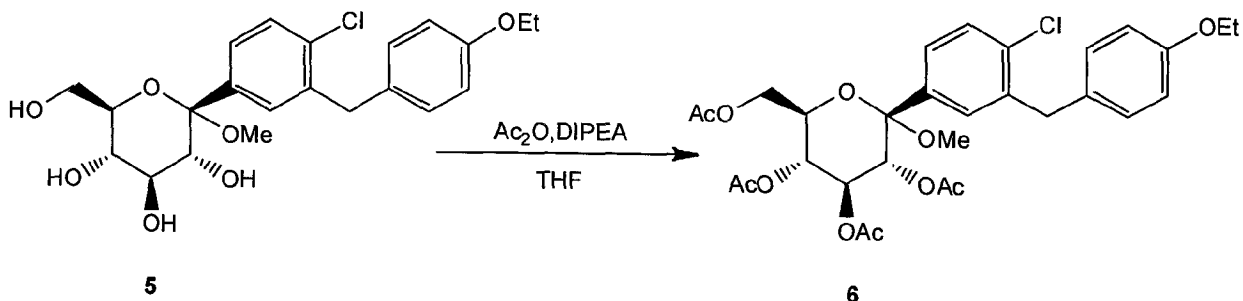


[0050] 在 1L 的三颈瓶（反应器一）中加入 60g 2-氯-5-溴-4'-乙氧基二苯基甲烷, 600ml THF (重蒸), 冷却至 -78°C , 然后慢慢滴加 210g 仲丁基锂, 保持反应温度不超过 -68°C 。滴加完后再反应 1.5h。

[0051] 2L 的三颈瓶中（反应器二）加入 87g 2,3,4,6-四-O-三甲基甲硅烷基-D-葡萄糖酸内酯和 450ml 庚烷, 将其冷却至 -78°C 。然后将反应器一中的混合液转移到反应器二中, 速度控制在反应内温不超过 -68°C 。转移完毕后, 再在 -78°C 反应 3h。将混合物升温至 -40°C , 慢慢向混合物中滴加 600ml 水。分液, 水相用 150ml MTBE 萃取, 合并有机相, 用饱和盐水洗涤两遍, 40°C 真空浓缩。将油状残余物溶于 250ml 甲醇, 加入 8.8g 甲磺酸, 30°C 搅拌 12h, 然后加热至 40°C 反应 3h。加入 10ml 三乙胺, 将混合物浓缩, 然后加入 500ml 乙酸乙酯, 用水洗涤两次, 浓缩至油状残余物, 加入 110ml 甲苯将其溶解, 慢慢滴加到 1L 庚烷中, 有沉淀析出, 收集沉淀, 过滤, 滤饼用少量庚烷洗涤。 40°C 真空干燥至恒重。得到 75g 目标产物。

[0052] D. 制备 甲基-2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- α -D-吡喃葡萄糖

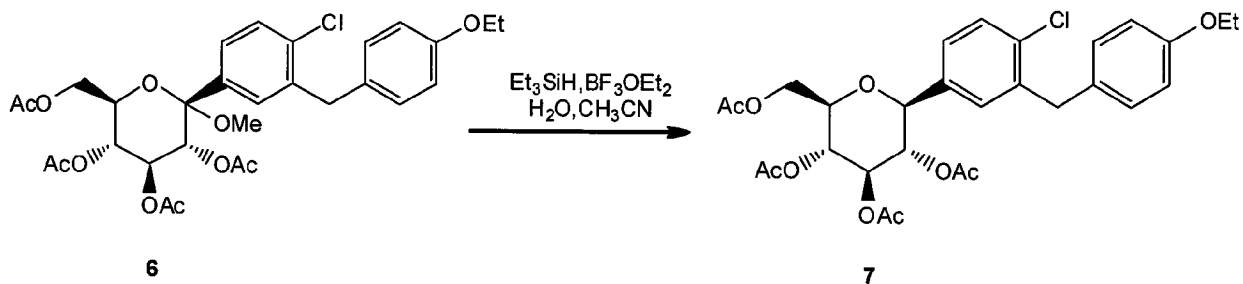
[0053]



[0054] 将 200g 甲基-1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- α -D-吡喃葡萄糖溶于 1L 的 THF, 加入到 2L 的三颈瓶中, 再加入 435g N,N'-二异丙基乙胺 (DIPEA) 和 2g 4-二甲氨基吡啶 (DMAP)。将混合物冷却至 $0-5^{\circ}\text{C}$, 慢慢滴加乙酸酐, 使内温保持在 5°C 以下, 滴加结束后继续在 $0-5^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3h。加入 1L 的 MTBE, 然后用冰水洗涤, 分液, 水层用 MTBE 萃取, 合并有机相, 有机相用 400ml 10% 磷酸水溶液洗涤, 再用饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次, 饱和盐水洗涤两次。在 40°C 下真空浓缩得到 210g 目标化合物 6。(产率 95%)

[0055] E. 制备 2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖

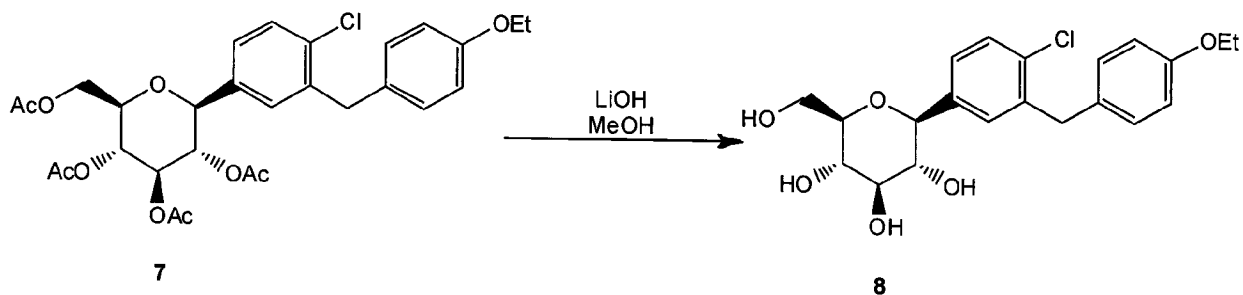
[0056]



[0057] 在 500ml 的三颈瓶中加入 52g 2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖和 250ml 乙腈。将混合物冷却至 10℃, 加入 1.5ml 纯水。加入 35g 三乙基硅烷, 然后慢慢滴加三氟化硼乙醚 30g, 保持反应内温不超过 15℃。加入完毕后, 25℃ 反应 20h。冷却至 15℃, 加入 250ml MTBE 和 150ml 碳酸氢钠溶液, 分液, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 水相用 MTBE 萃取, 有机相用盐水洗涤, 浓缩有机相, 加入 400ml 乙醇, 加入 5g 活性炭, 回流 15min, 过滤, 用 50ml 热的乙醇洗涤, 冷却至室温, 再冷却至 0℃, 搅拌 1h。过滤收集沉淀, 滤饼用冷却后的乙醇洗涤。40℃ 真空干燥产物至恒重。得到 29.3g 白色固体, 即为化合物 7。(产率 65%)

[0058] F. 制备 1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖

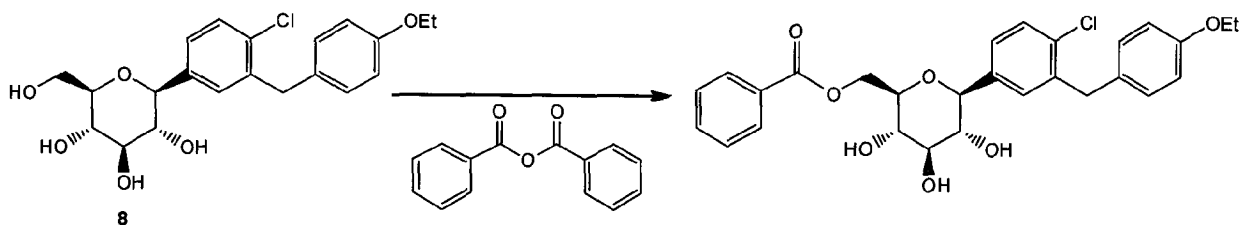
[0059]



[0060] 在 500ml 的三颈瓶中加入 2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖 (30g) 的 480ml THF/MeOH/H₂O (2 : 3 : 1) 溶液, 再加入 2.5g LiOH。20℃ 搅拌过夜, 浓缩掉有机溶剂。将残余物溶于 300ml 乙酸乙酯, 然后用盐水洗涤, 10ml 15% KHSO₄ 水溶液洗涤, 最后用盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥。浓缩, 用少量 CH₂Cl₂ 重蒸发, 得到 21g 目标产物 8。

[0061] G. 制备 6-O-苯甲酰基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}-1-脱氧- β -D-吡喃葡萄糖

[0062]



[0063] 在 250ml 圆底烧瓶中加入 5g 1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖、80ml 2-甲基四氢咪唑和 12g 苯甲酸酐, 60-70℃ 搅拌 24h。经饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次, 水洗两次, 最后用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓

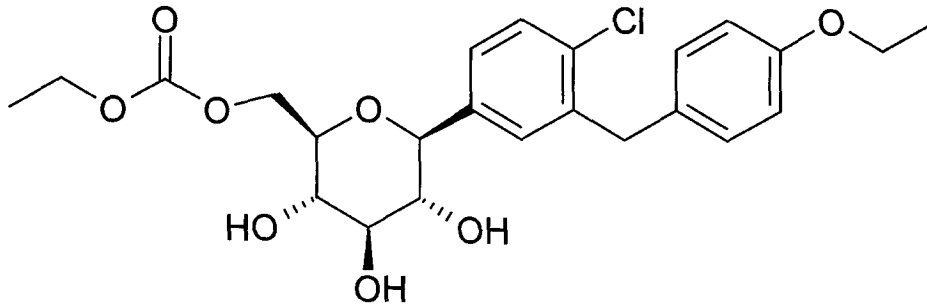
缩。通过柱层析分离（乙酸乙酯 / 正己烷 = 1 : 1）得到白色泡沫状固体为 6-O- 苯甲酰基 -1- {4- 氯 -3- [(4- 乙氧基苯基) 甲基] 苯基} - β -D- 吡喃葡萄糖。

[0064] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.35 (t, 3H), 3.37-3.51 (m, 5H), 3.59-3.66 (q, 2H), 3.90-4.09 (m, 5H), 4.52-4.64 (m, 2H), 6.76 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.99 (d, 2H)

[0065] 实施例 2

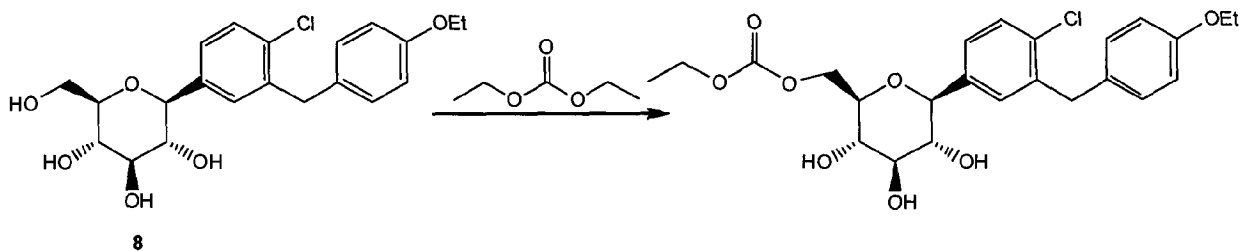
[0066] 6-O- 碳酸乙酯基 -1- {4- 氯 -3- [(4- 乙氧基苯基) 甲基] 苯基} - β -D- 吡喃葡萄糖

[0067]



[0068] 制备 6-O- 碳酸乙酯基 -1- {4- 氯 -3- [(4- 乙氧基苯基) 甲基] 苯基} -1- 脱氧 - β -D- 吡喃葡萄糖

[0069]



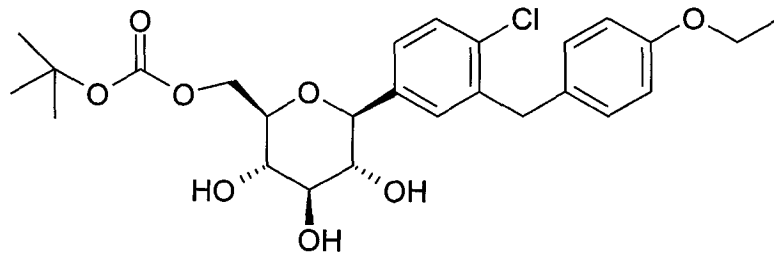
[0070] 在 250ml 圆底烧瓶中加入 5g 1-C-(2- 氯 -4' - 乙氧基二苯基甲烷 -3- 基) - β -D- 吡喃葡萄糖、80ml 2- 甲基四氢呋喃和 2g 碳酸二乙酯, 50 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 24h。经饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次, 水洗两次, 最后用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩。通过柱层析分离（乙酸乙酯 / 正己烷 = 1 : 2）得到白色泡沫状固体为 6-O- 碳酸乙酯基 -1- {4- 氯 -3- [(4- 乙氧基苯基) 甲基] 苯基} - β -D- 吡喃葡萄糖。

[0071] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.28 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 3.00 (s, 4H), 3.40-3.61 (m, 3H), 3.96-4.08 (m, 5H), 4.16 (q, 2H), 4.41 (s, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.35 (d, 1H)

[0072] 实施例 3

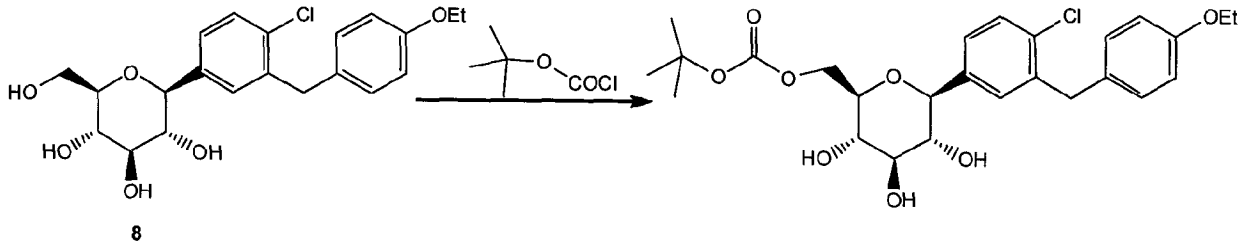
[0073] 6-O- 碳酸叔丁酯基 -1- {4- 氯 -3- [(4- 乙氧基苯基) 甲基] 苯基} - β -D- 吡喃葡萄糖

[0074]



[0075] 制备 6-O-碳酸叔丁酯基-1-(4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基)-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖

[0076]



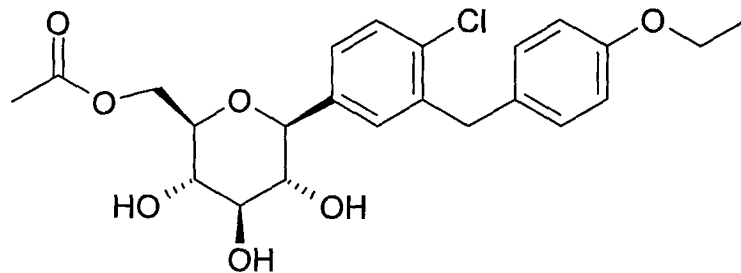
[0077] 在 250ml 圆底烧瓶中加入 5g 1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)-β-D-吡喃葡萄糖、80ml 2-甲基四氢呋喃和 2.5g 氯甲酸叔丁酯, 30℃ 搅拌 24h。经饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次, 水洗两次, 最后用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩。通过柱层析分离 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 1 : 2) 得到白色泡沫状固体为 6-O-碳酸叔丁酯基-1-(4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基)-β-D-吡喃葡萄糖。

[0078] ^1HMR (400MHz, CDCl_3) : δ 1.32 (t, 3H), 1.38 (s, 9H), 3.38-3.60 (m, 6H), 3.96 (s, 2H), 4.02-4.26 (m, 4H), 4.41 (m, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.35 (d, 1H)

[0079] 实施例 4

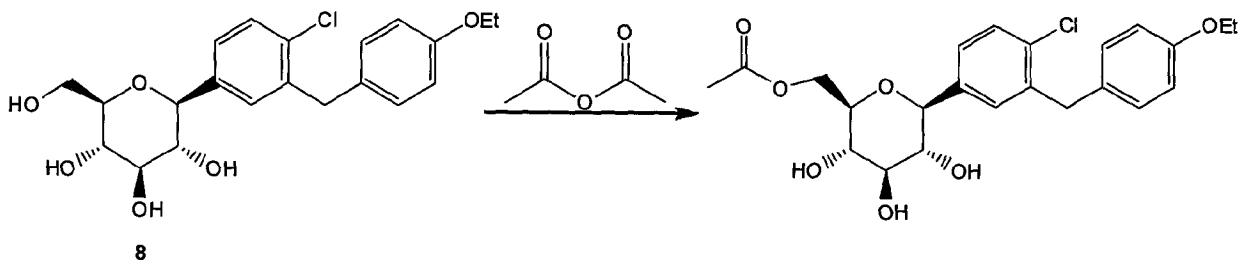
[0080] 6-O-乙酰基-1-(4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基)-β-D-吡喃葡萄糖

[0081]



[0082] 制备 6-O-乙酰基-1-(4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基)-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖

[0083]



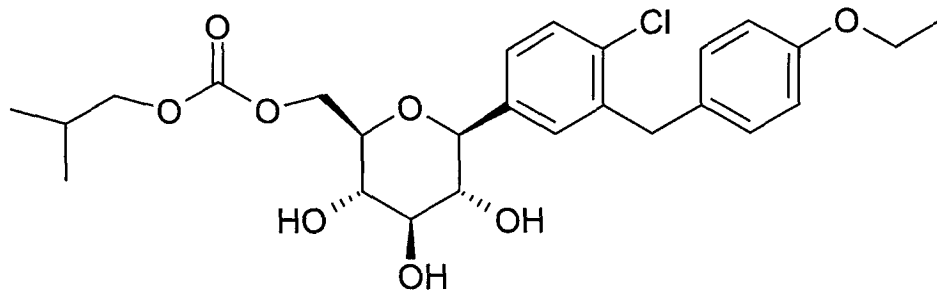
[0084] 在 250ml 圆底烧瓶中加入 5g 1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖、80ml 2-甲基四氢呋喃和 2g 乙酸酐, 30°C 搅拌 24h。经饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次, 水洗两次, 最后用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩。通过柱层析分离 (乙酸乙酯/正己烷=1:1) 得到白色泡沫状固体为 6-O-乙酰基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}- β -D-吡喃葡萄糖。

[0085] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.37 (t, 3H), 2.04 (s, 3H), 3.37 (q, 2H), 3.46-3.55 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.93-4.07 (m, 5H), 4.31 (s, 2H), 6.09 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.35 (d, 1H)

[0086] 实施例 5

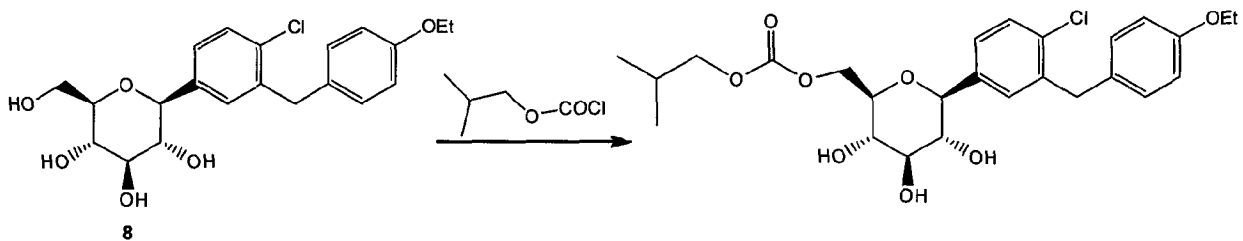
[0087] 6-O-碳酸异丁酯基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}- β -D-吡喃葡萄糖

[0088]



[0089] 制备 6-O-碳酸异丁酯基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}-1-脱氧- β -D-吡喃葡萄糖

[0090]



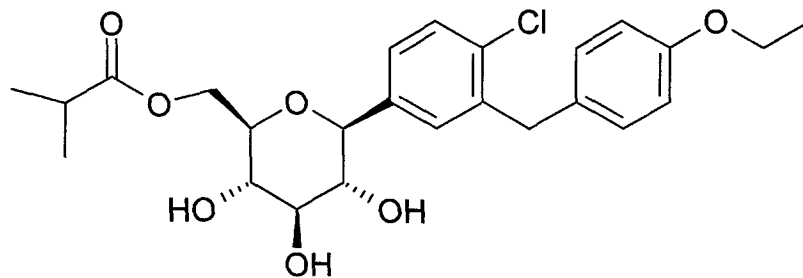
[0091] 在 250ml 圆底烧瓶中加入 5g 1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖、80ml 2-甲基四氢呋喃和 2.5g 氯甲酸异丁酯, 50°C 搅拌 24h。经饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次, 水洗两次, 最后用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩。通过柱层析分离 (乙酸乙酯/正己烷=1:1) 得到白色泡沫状固体为 6-O-碳酸异丁酯基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}- β -D-吡喃葡萄糖。

[0092] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 0.92 (d, 6H), 1.38 (t, 3H), 1.89-1.99 (m, 1H), 3.33-3.61 (m, 7H), 3.84-3.92 (m, 2H), 3.95-4.08 (m, 5H), 4.36-4.44 (m, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.35 (d, 1H)

[0093] 实施例 6

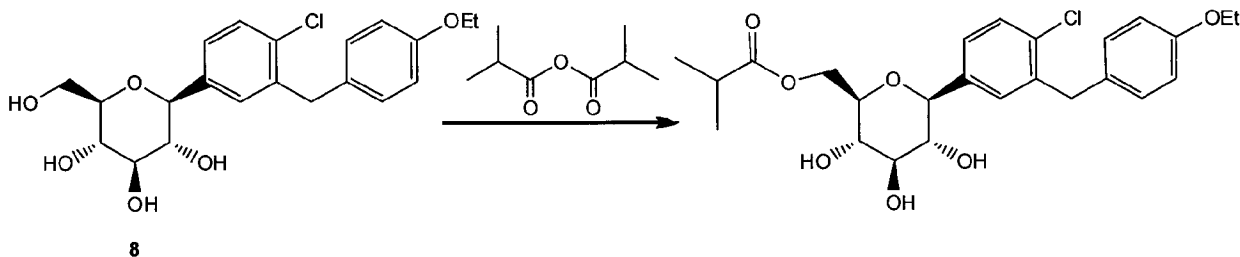
[0094] 6-O-异丁酰基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}- β -D-吡喃葡萄糖

[0095]



[0096] 制备 6-O-异丁酰基-1-(4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基)-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖

[0097]



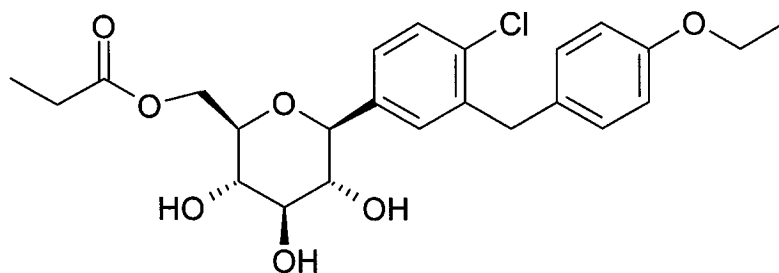
[0098] 在 250ml 圆底烧瓶中加入 5g 1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)-β-D-吡喃葡萄糖、80ml 2-甲基四氢呋喃和 2.9g 异丁酸酐，50℃ 搅拌 24h。经饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次，水洗两次，最后用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，浓缩。通过柱层析分离（乙酸乙酯/正己烷=1:1）得到白色泡沫状固体为 6-O-异丁酰基-1-(4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基)-β-D-吡喃葡萄糖。

[0099] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.16 (d, 6H), 1.39 (t, 3H), 2.54-2.65 (m, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.49-3.63 (m, 4H), 3.96-4.09 (m, 5H), 4.26-4.50 (m, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.36 (d, 1H)

[0100] 实施例 7

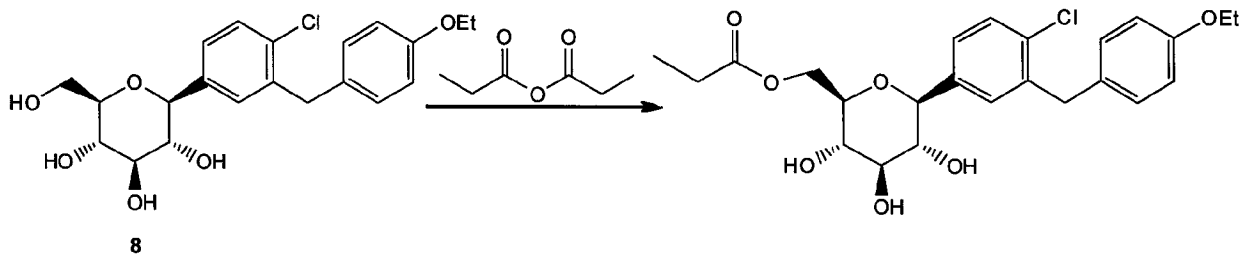
[0101] 6-O-丙酰基-1-(4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基)-β-D-吡喃葡萄糖

[0102]



[0103] 制备 6-O-丙酰基-1-(4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基)-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖

[0104]



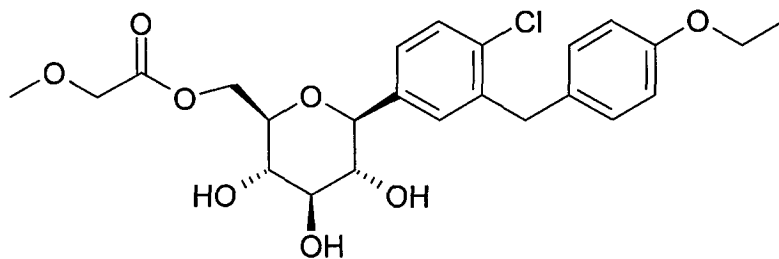
[0105] 在 250ml 圆底烧瓶中加入 4g 1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖、80ml 2-甲基四氢呋喃和 2.5g 丙酸酐, 40 $^{\circ}$ C 搅拌 24h。经饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次, 水洗两次, 最后用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩。通过柱层析分离 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 1 : 1) 得到白色泡沫状固体为 6-O-丙酰基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}- β -D-吡喃葡萄糖。

[0106] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.10 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.78-1.97 (m, 2H), 2.34 (q, 2H), 3.38 (q, 2H), 3.94-4.07 (m, 5H), 4.30-4.39 (m, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.34 (d, 2H)

[0107] 实施例 8

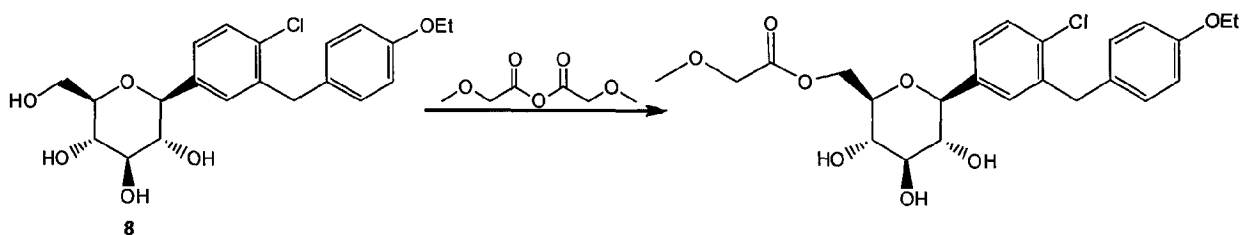
[0108] 6-O-甲氧乙酰基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}- β -D-吡喃葡萄糖

[0109]



[0110] 制备 6-O-甲氧乙酰基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}-1-脱氧- β -D-吡喃葡萄糖

[0111]

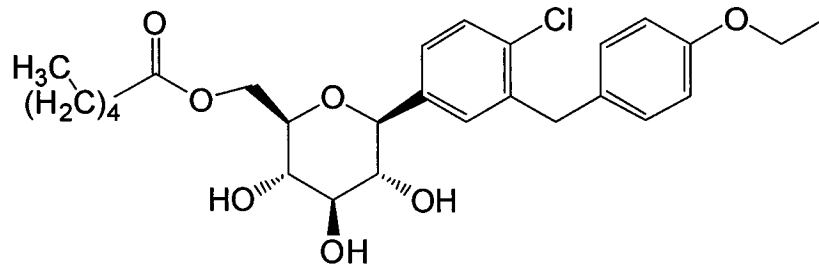


[0112] 在 250ml 圆底烧瓶中加入 4g 1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖、80ml 2-甲基四氢呋喃和 3g 甲氧基乙酸酐, 50 $^{\circ}$ C 搅拌 24h。经饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次, 水洗两次, 最后用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩。通过柱层析分离 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 1 : 1) 得到白色泡沫状固体为 6-O-甲氧乙酰基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}- β -D-吡喃葡萄糖。

[0113] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 1.38 (t, 3H), 3.34 (s, 4H), 3.39-3.53 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.94-4.07 (m, 7H), 4.40 (t, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.34 (d, 2H)

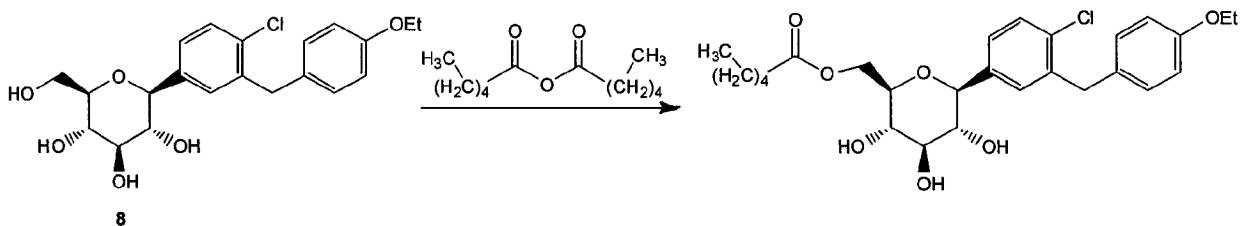
[0114] 实施例 9

[0115] 6-O-正己酰基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}-β-D-吡喃葡萄糖
[0116]



[0117] 制备 6-O-正己酰基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖

[0118]

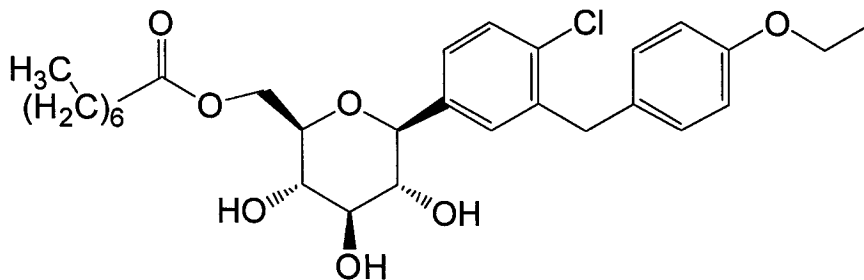


[0119] 在 250ml 圆底烧瓶中加入 4g 1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)-β-D-吡喃葡萄糖、80ml 2-甲基四氢呋喃和 4g 正己酸酐，60℃ 搅拌 24h。经饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次，水洗两次，最后用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，浓缩。通过柱层析分离（乙酸乙酯/正己烷 = 1 : 1）得到白色泡沫状固体为 6-O-正己酰基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}-β-D-吡喃葡萄糖。

[0120] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 0.87 (t, 3H), 1.20-1.31 (m, 4H), 1.38 (t, 3H), 2.31 (t, 2H), 3.33-3.58 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.93-4.05 (m, 5H), 4.30-4.37 (m, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.34 (d, 2H)

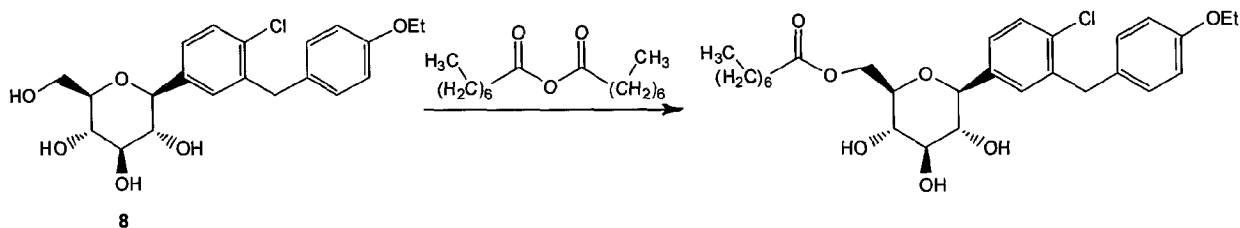
[0121] 实施例 10

[0122] 6-O-辛酰基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}-β-D-吡喃葡萄糖
[0123]



[0124] 制备 6-O-辛酰基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}-1-脱氧-β-D-吡喃葡萄糖

[0125]



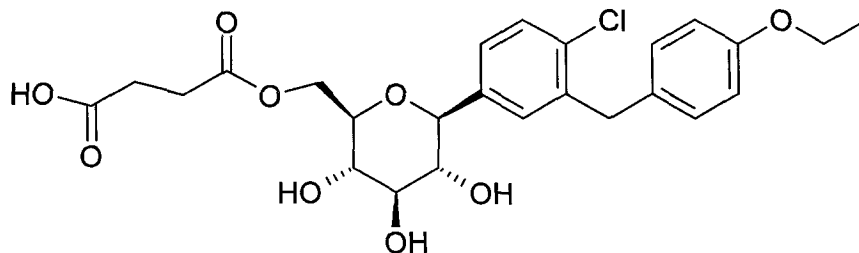
[0126] 在 250ml 圆底烧瓶中加入 4g 1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖、80ml 2-甲基四氢呋喃和 5g 辛酸酐, 60 $^{\circ}$ C 搅拌 24h。经饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次, 水洗两次, 最后用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩。通过柱层析分离 (乙酸乙酯/正己烷=1:1) 得到白色泡沫状固体为 6-O-辛酰基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}- β -D-吡喃葡萄糖。

[0127] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 0.88 (t, 3H), 1.38 (m, 4H), 1.38 (t, 3H), 2.31 (t, 2H), 3.33-3.58 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.93-4.05 (m, 5H), 4.30-4.37 (m, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.34 (d, 2H)

[0128] 实施例 11

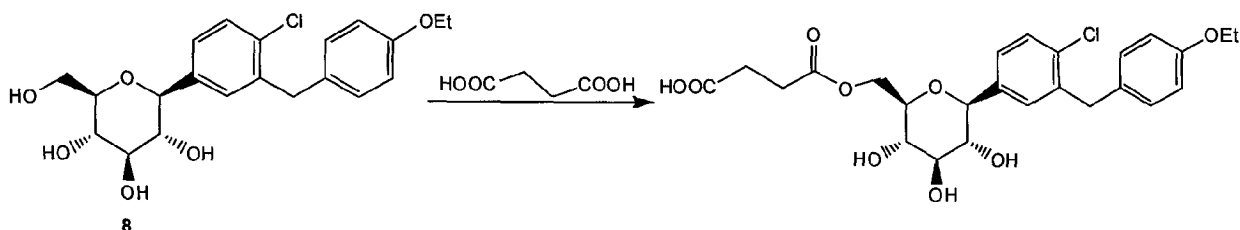
[0129] 6-O-辛酰基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}-1-脱氧- β -D-吡喃葡萄糖

[0130]



[0131] 制备 6-O-辛酰基-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}-1-脱氧- β -D-吡喃葡萄糖

[0132]



[0133] 在 250ml 圆底烧瓶中加入 4g 1-C-(2-氯-4'-乙氧基二苯基甲烷-3-基)- β -D-吡喃葡萄糖、80ml 2-甲基四氢呋喃和 3g 丁二酸酐, 35 $^{\circ}$ C 搅拌 24h。经饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次, 水洗两次, 最后用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 浓缩。通过柱层析分离 (乙酸乙酯/正己烷=5:1) 得到淡黄色泡沫状固体为 6-O-(4-羧基丁酰基)-1-{4-氯-3-[(4-乙氧基苯基)甲基]苯基}- β -D-吡喃葡萄糖。

[0134] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.33 (t, 3H), 2.75 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.38-3.64 (m, 5H), 3.79-3.96 (m, 3H), 4.15-4.27 (m, 4H), 4.33-4.41 (m, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.36 (d, 2H)

[0135] 实施例化合物药理活性初步评价

[0136] 实施例 1 :实施例化合物对糖尿病小鼠降血糖作用的初步筛选

[0137] 一试验目的

[0138] 观察受试化合物实施例 1-11 与化合物 dapagliflozin、阳性对照二甲双胍对糖尿病小鼠模型血糖的影响,在连续灌胃给药 10 天后对血糖进行测定并加以分析,初步评价其在体内的降血糖作用。

[0139] 二受试动物及糖尿病造模方法

[0140] 种属、品系 :ICR 小鼠

[0141] 来源 :浙江省实验动物中心,许可证号 :SCXK(浙)2008-0033

[0142] 体重 :25g

[0143] 性别 :雄性

[0144] 动物数 :150 只

[0145] 饲养条件 :清洁级动物房饲养,温度 : $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$,湿度 :55-65%,光照 :12 小时暗,12 小时明。

[0146] 造模方法 :将小鼠禁食不禁水 17h 后,腹腔注射 1% STZ,剂量为 0.15ml/10g(即 150mg/kg)。造模 4 天后测定血糖水平(测定前禁食不禁水 12h)。按空腹血糖值高于 7.0mmol/L 的水平为造模成功。

[0147] 三试验方法

[0148] 3.1 配制方法 :适量被测样品与 PVP K30 按 1 : 2-1 : 5 溶解于无水乙醇中,挥干乙醇,再用水配制成混悬液,dapagliflozin、实施例 1-11 化合物浓度均为 14mg/kg。阳性药二甲双胍浓度为 200mg/kg。

[0149] 3.2 剂量设置 :口服给药,分别按 0.1ml/10g 剂量每天给药两次。

[0150] 3.3 血糖值的测定 :

[0151] 将糖尿病小鼠进行随机化分组,并开始按剂量进行给药,模型对照组给予水,分别于给药后 10days 测定血糖水平。测定前禁食不禁水 12h 后采新鲜血测定。使用 SureStep™ 稳步血糖仪进行血糖含量测定(结果见表 1 和图 1)。

[0152] 表 1 化合物灌胃 10 天对糖尿病小鼠降血糖作用

[0153]

组别	血糖值 (mmol/L)
阴性组	19.03 ± 6.66
二甲双胍阳性组	13.87 ± 6.54 **
dapagliflozin	12.71 ± 3.23 **
实施例 1	11.50 ± 3.50 *
实施例 2	14.01 ± 4.38 ***
实施例 3	19.70 ± 4.95
实施例 4	16.67 ± 3.90
实施例 5	17.68 ± 6.18
实施例 6	15.82 ± 3.22 *
实施例 7	15.24 ± 5.37 **
实施例 8	14.90 ± 4.11 **
实施例 9	16.12 ± 3.08 *
实施例 10	15.76 ± 3.11 *
实施例 11	15.33 ± 4.70 *

[0154] 注： $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.005$ vs. 阴性组

[0155] 对实施例 1-11 化合物进行降血糖作用的初步筛选, 结果表明实施例 1、实施例 2 及实施例 6-11 化合物在灌胃 10 天后均可有效降低糖尿病小鼠的血糖含量, 且具有统计学意义。

[0156] 实施例 2: 实施例化合物对糖尿病小鼠降血糖作用的初步评价

[0157] 观察受试化合物 dapagliflozin、实施例 1、实施例 2 及实施例 6-11 对糖尿病小鼠血糖的影响, 在连续给药 60 天后对血糖进行测定并加以分析, 初步评价其在体内的降血糖作用。试验动物及试验方法同实施例 1, 试验动物数量为 120 只, 化合物浓度分别为 10^{-4} mol/kg, 给药量为 0.1 ml/10g (结果见表 2 和图 2)。

[0158] 表 2 化合物灌胃 60 天对糖尿病小鼠降血糖作用

[0159]

组别	血糖值 (mmol/L)
阴性组	18.96 ± 7.24
dapagliflozin	13.43 ± 3.46 ^{**}
实施例 1	12.88 ± 3.02 ^{**}
实施例 2	13.02 ± 3.44 [*]
实施例 6	15.10 ± 3.21 [*]
实施例 7	14.96 ± 3.62 ^{**}
实施例 8	15.37 ± 4.04 [*]
实施例 9	15.66 ± 3.19 ^{**}
实施例 10	14.83 ± 4.30 ^{**}
实施例 11	14.92 ± 3.53 [*]

[0160] 注： $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, vs. 阴性组

[0161] 实施例 2 结果表明, 在给糖尿病小鼠连续灌胃 60 days 后实施例 1、2 及实施例 6-11 化合物可以有效降低小鼠血糖含量, 且具有统计学意义, 其中实施例 1、2 均优于 dapagliflozin。进一步确定以上化合物的降血糖效果。

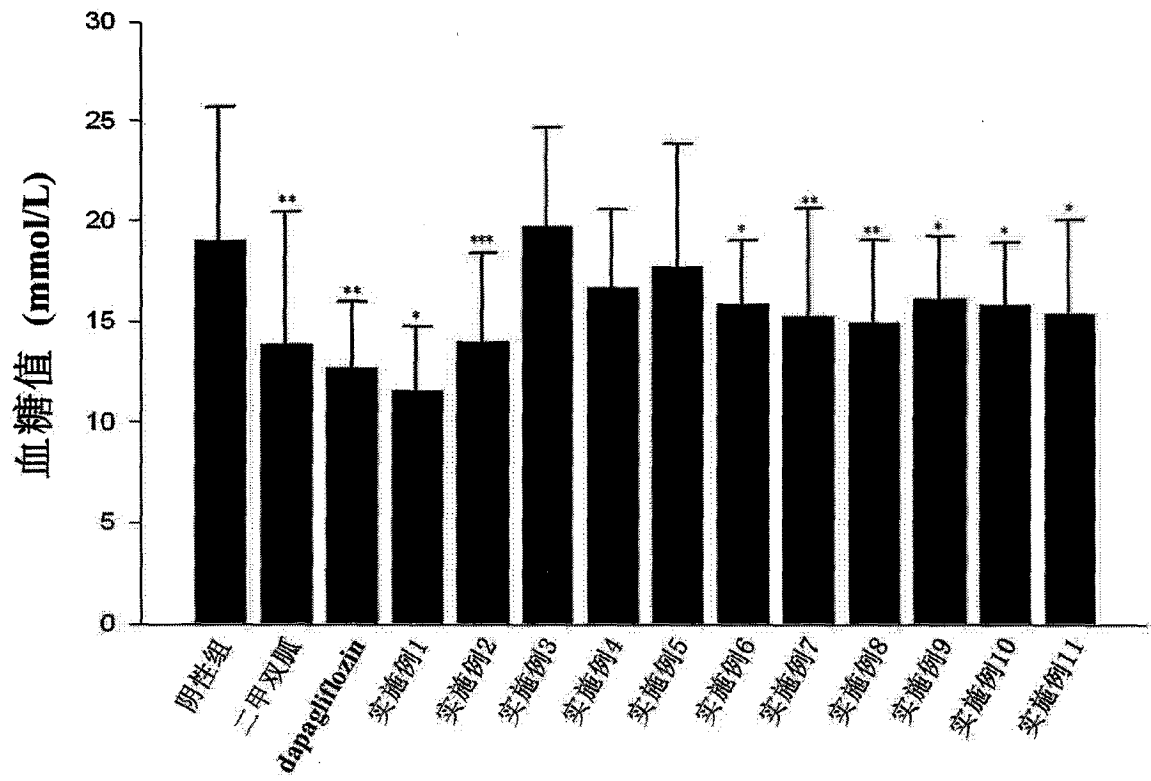


图 1

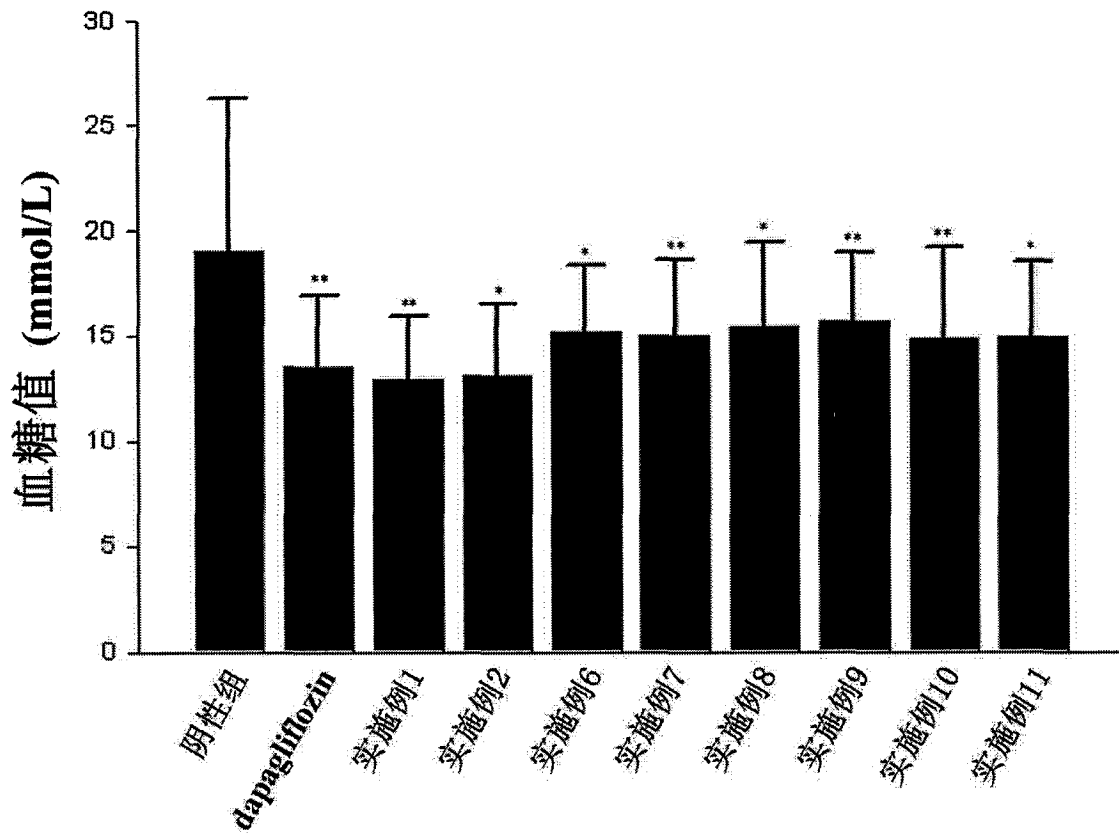


图 2