



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102408459 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 23

(21) 申请号 201110293407. 4

CN 1896088 A, 2007. 01. 17, 全文.

(22) 申请日 2011. 09. 29

CN 101065391 A, 2007. 10. 31, 说明书第 31 页, “D”.

(73) 专利权人 天津药物研究院
地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

CN 101193903 A, 2008. 06. 04, 全文.

Ralph P. Robinson, 等. C-Aryl glycoside inhibitors of SGLT2: Exploration of sugar modifications including C-5 spirocyclization. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》. 2010, 第 20 卷第 1569-1572 页.

(72) 发明人 赵桂龙 吴疆 邵华 徐为人
汤立达 邹美香 王玉丽 龚珉
付刚 谭初兵 周植星

审查员 贾丹

(51) Int. Cl.

C07H 7/04 (2006. 01)

C07H 1/00 (2006. 01)

A61K 31/7004 (2006. 01)

A61K 31/70 (2006. 01)

A61P 3/10 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1756759 A, 2006. 04. 05, 说明书第 34 页
实施例 2.

CN 1802366 A, 2006. 07. 12, 全文.

WO 2010022313 A2, 2010. 02. 25, 说明书第
37-45 页实施例 1C, 3A, 4E.

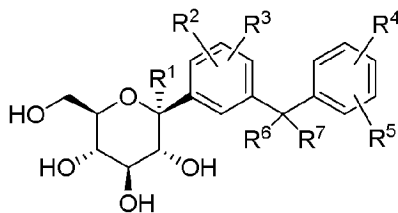
权利要求书 4 页 说明书 17 页

(54) 发明名称

一类含异头位烷基的苯基 C- 葡萄糖苷衍生物、其制备方法和用途

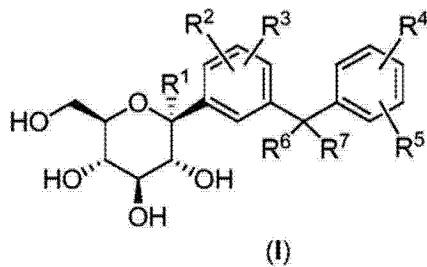
(57) 摘要

本发明涉及与糖尿病相关的药物领域。具体而言, 本发明涉及一类在异头位含有烷基的苯基 C- 葡萄糖苷结构的 2 型钠半乳糖转运子 (SGLT2) 抑制剂、其制备方法、及含有它们的药物组合物以及它们在制备糖尿病药物中的应用。



(I)

1. 具有通式 (I) 结构的化合物,



其中,

R^1 选自 C_1-C_5 的烷基;

R^2 和 R^3 独立选自 H、OH、 C_1-C_5 的烷基、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、CF₃、CHF₂、CH₂F、OR⁸、SMe, 其中 R^8 选自 C_1-C_5 的烷基;

R^4 和 R^5 独立选自 H、 C_1-C_5 的烷基、OR⁸, 其中 R^8 选自 C_1-C_5 的烷基;

R^6 和 R^7 独立选自 H 和 C_1-C_5 的烷基。

2. 权利要求 1 所定义的具有通式 (I) 的化合物,

其中,

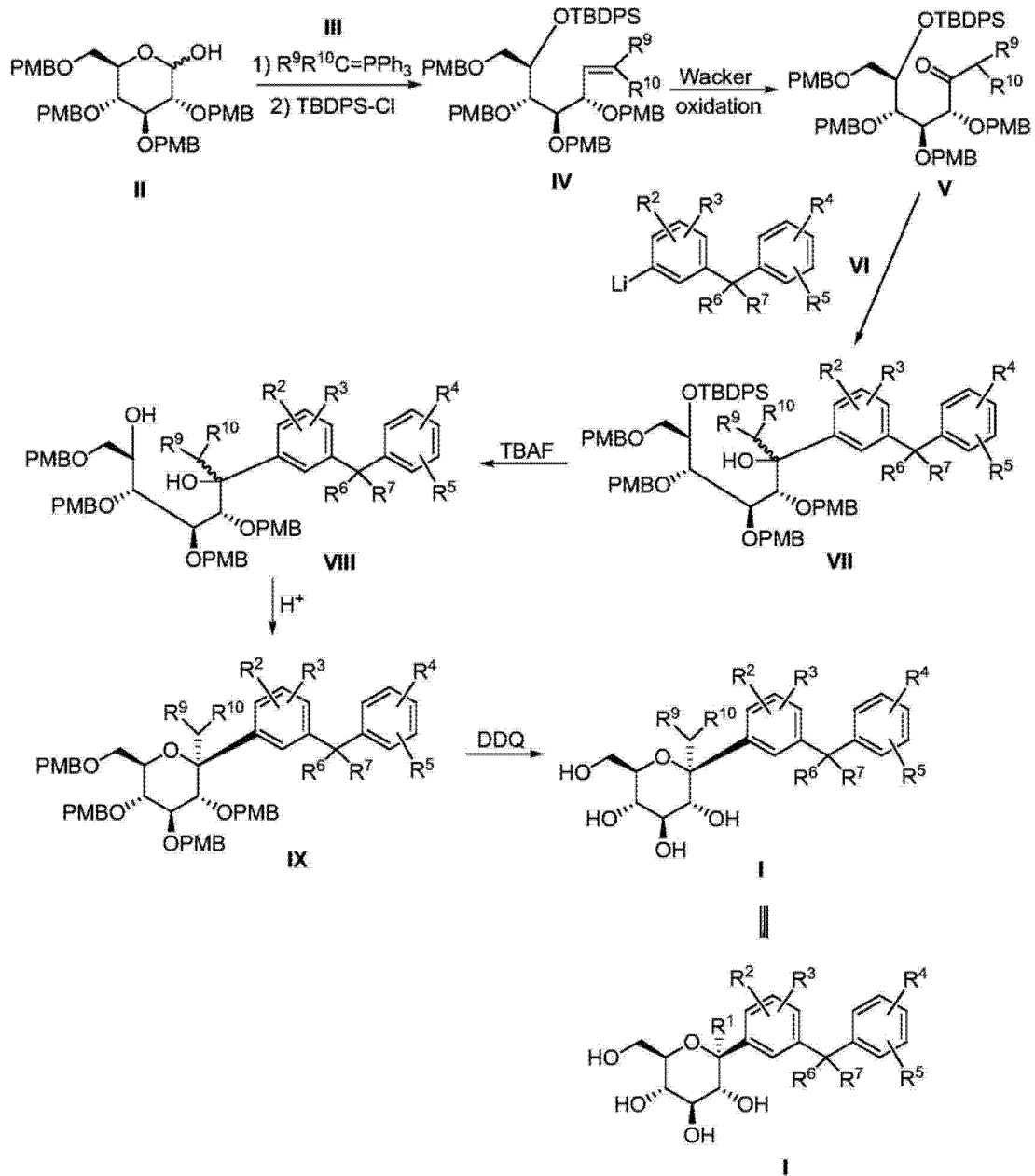
R^1 选自 C_1-C_3 的烷基;

R^2 和 R^3 独立选自 H、OH、 C_1-C_3 的烷基、F、Cl、CN、NO₂、CF₃、OR⁸、SMe, 其中 R^8 选自 C_1-C_3 的烷基;

R^4 和 R^5 独立选自 H、 C_1-C_3 的烷基、OR⁸, 其中 R^8 选自 C_1-C_3 的烷基;

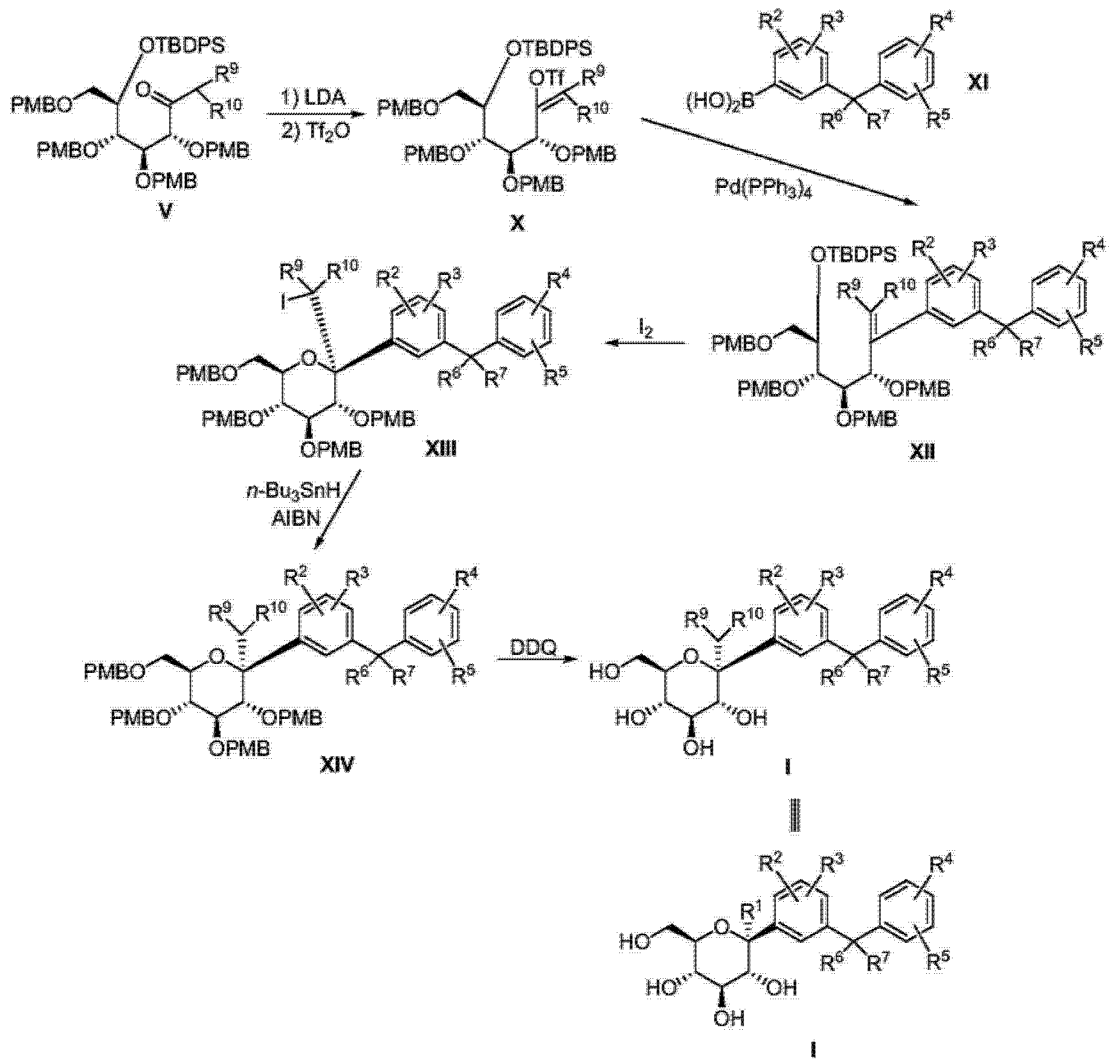
R^6 和 R^7 独立选自 H 和 C_1-C_3 的烷基。

3. 一种化合物, 选自:



化合物 II 与 Wittig 试剂 III 反应后再与 TBDS-Cl 反应, 最终转化为 IV; 化合物 IV 经过 Wacker 氧化转化为 V; 化合物 V 与芳基锂化合物 VI 反应得到化合物 VII; 化合物 VII 中的 TBDS-Cl 保护基用四丁基氟化铵处理除去得到化合物 VIII; 化合物 VIII 经过酸催化环化得到化合物 IX; 化合物 IX 用 DDQ 脱去其中的 -对甲氧基苄基- 保护基, 得到目标化合物 I; 其中的 R^1-R^7 的定义如权利要求 1 所述, R^9 和 R^{10} 独立选自 H 和 C_1-C_4 的烷基。

5. 合成权利要求 1-2 任一所定义的通式 (I) 的化合物的方法,



化合物 V 用强碱 LDA 处理后再与 Tf_2O 反应, 得到化合物 X; 化合物 X 与芳基硼酸 XI 在 Pd 催化剂 $Pd(PPh_3)_4$ 的催化下偶合得到化合物 XII; 化合物 XII 用 I_2 处理而发生环化得到化合物 XIII; 化合物 XIII 用 $n-Bu_3SnH$ 和 AIBN 处理脱去碘, 得到化合物 XIV; 化合物 XIV 用 DDQ 处理脱去 PMB 保护基, 得到化合物 I; 其中的 R^1-R^7 的定义如权利要求 1 所述, R^9 和 R^{10} 独立选自 H 和 C_1-C_4 的烷基。

6. 权利要求 1-2 之一所定义的通式 (I) 化合物在制备治疗糖尿病药物方面的应用。
7. 一种药物组合物, 含有权利要求 1-2 之一的通式 (I) 化合物, 以及载体或赋形剂。
8. 权利要求 7 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。
9. 权利要求 8 所述固体及液体口服制剂包括: 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。

一类含异头位烷基的苯基 C- 葡萄糖苷衍生物、其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属于与糖尿病相关的医药技术领域。具体而言,本发明涉及对糖尿病有治疗作用的在异头位含有烷基的苯基 C- 葡萄糖苷结构的 2 型钠葡萄糖共转运子 (SGLT2) 抑制剂及其制备方法,以及含有它们的药物组合物。

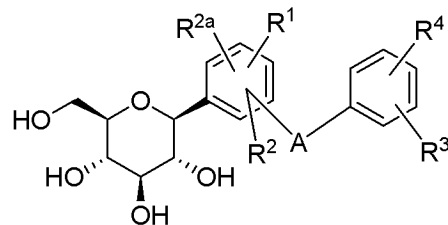
背景技术

[0002] 全球糖尿病患者目前大约有 1.7 亿左右,其中约绝大多数为 II 型(即非胰岛素依赖型)糖尿病患者。目前在临床使用的抗糖尿病药物主要有二甲双胍类、磺酰脲类、胰岛素类、噻唑烷二酮类、 α - 葡糖苷酶抑制剂类和二肽基肽酶 -IV 抑制剂类药物,这些药物具有良好的治疗效果,但长期治疗存在安全性问题,如:肝毒性,部分药物尚有体重增加等诸多问题。

[0003] 2 型钠葡萄糖共转运子 (SGLT2) 是近年来发现的治疗糖尿病的新靶点。SGLT2 主要分布在肾脏近端小管,其作用是吸收尿中的葡萄糖,并将其返回到血液中,因此抑制 SGLT2 的就能够降低血液中葡萄糖浓度,这个方法从以往不同的途径降低了血糖水平。当 SGLT2 功能受阻时,尿液中将分泌更多的葡萄糖,这将有助于糖尿病患者保持正确的血糖水平。由于 SGLT2 抑制剂不介入葡萄糖代谢,它可以作为血糖控制主流方法的补充手段。

[0004] 中国专利 CN200610093189.9 公开了下列结构的化合物作为 SGLT2 抑制剂:

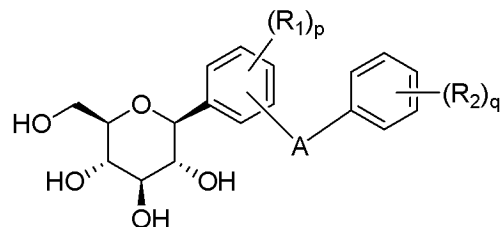
[0005]



[0006] 其中, A 为 O, S, NH, $(CH_2)_n$, $n = 0-3$ 。

[0007] 中国专利 CN200380110040.1 公开了下列结构的化合物作为 SGLT2 抑制剂:

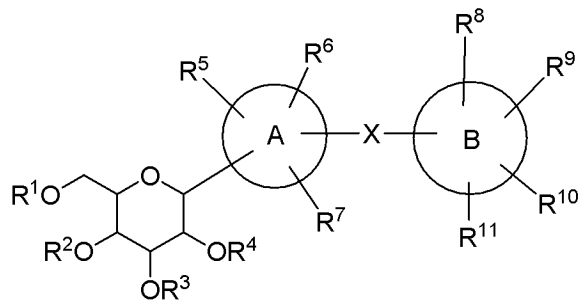
[0008]



[0009] 其中, A 为共价键, O, S, NH, $(CH_2)_n$, $n = 1-3$ 。

[0010] 中国专利 CN200480006761.2 公开了下列结构的化合物作为 SGLT2 抑制剂:

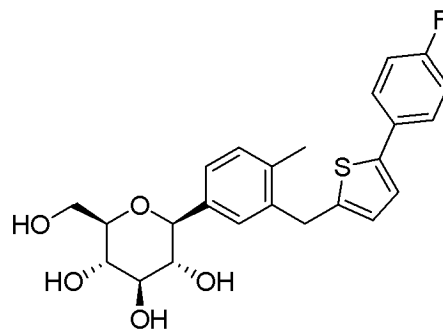
[0011]



[0012] 其中, X 为共价键或低级亚烷基。

[0013] W02005/012326 公开了下列结构的化合物作为 SGLT2 抑制剂:

[0014]



[0015] 本发明公开了一类异头位含烷基的苯基 C-葡萄糖苷类衍生物作为新型的 SGLT2 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] 本发明的一个目的是克服现有技术的缺点和不足,提供一种具有良好活性,具有通式 I 的化合物及其药学上可以接受的盐和前药酯。

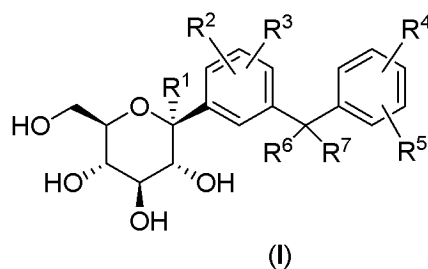
[0017] 本发明的另一个目的是提供制备具有通式 I 的化合物及其药学上可以接受的盐和前药酯的方法。

[0018] 本发明的再一个目的是提供含有通式 I 的化合物及其药学上可以接受的盐和前药酯作为有效成分,以及一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药用组合物,及其在治疗糖尿病方面的应用。

[0019] 现结合本发明的目的对本发明内容进行具体描述。

[0020] 本发明具有通式 (I) 的化合物具有的下述结构式:

[0021]



[0022] 其中,

[0023] R¹ 选自 C₁-C₅ 的烷基,这些烷基可以被一个或者多个 F、Cl、Br、I、OH 取代;

[0024] R^2 和 R^3 独立选自 H、OH、 C_1-C_5 的烷基、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 OR^8 、SMe、含 3-5 个碳原子的环烷基，其中 R^8 选自 C_1-C_5 的烷基，上述烷基或者环烷基均可以被一个或多个 F、Cl 原子取代；

[0025] R^4 和 R^5 独立选自 H、 C_1-C_5 的烷基、 OR^8 ，其中 R^8 选自 C_1-C_5 的烷基或环烷基，上述烷基或者环烷基均可以被一个或多个 F、Cl 原子取代；

[0026] R^6 和 R^7 独立选自 H 和 C_1-C_5 的烷基或环烷基；

[0027] 优选以下通式 (I) 化合物，

[0028] 其中，

[0029] R^1 选自 C_1-C_3 的烷基，这些烷基可以被一个或者多个 F 和 OH 取代；

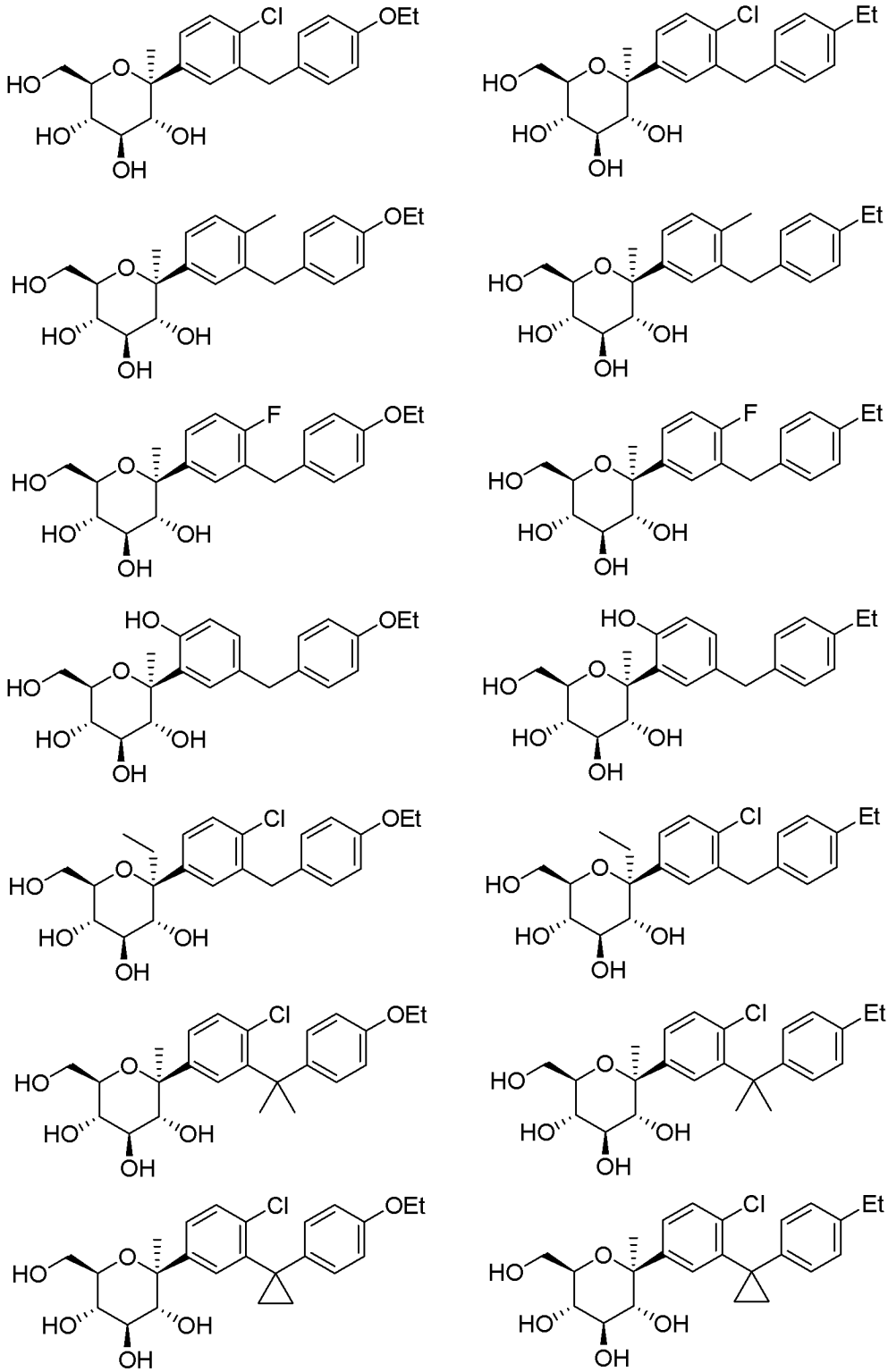
[0030] R^2 和 R^3 独立选自 H、OH、 C_1-C_3 的烷基、F、Cl、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OR^8 、SMe、环丙基，其中 R^8 选自 C_1-C_3 的烷基，上述烷基或者环烷基均可以被一个或多个 F 原子取代；

[0031] R^4 和 R^5 独立选自 H、 C_1-C_3 的烷基、 OR^8 ，其中 R^8 选自 C_1-C_3 的烷基或环烷基，上述烷基或者环烷基均可以被一个或多个 F 原子取代；

[0032] R^6 和 R^7 独立选自 H 和 C_1-C_3 的烷基或环烷基；

[0033] 更优选通式 (I) 的化合物具有以下结构：

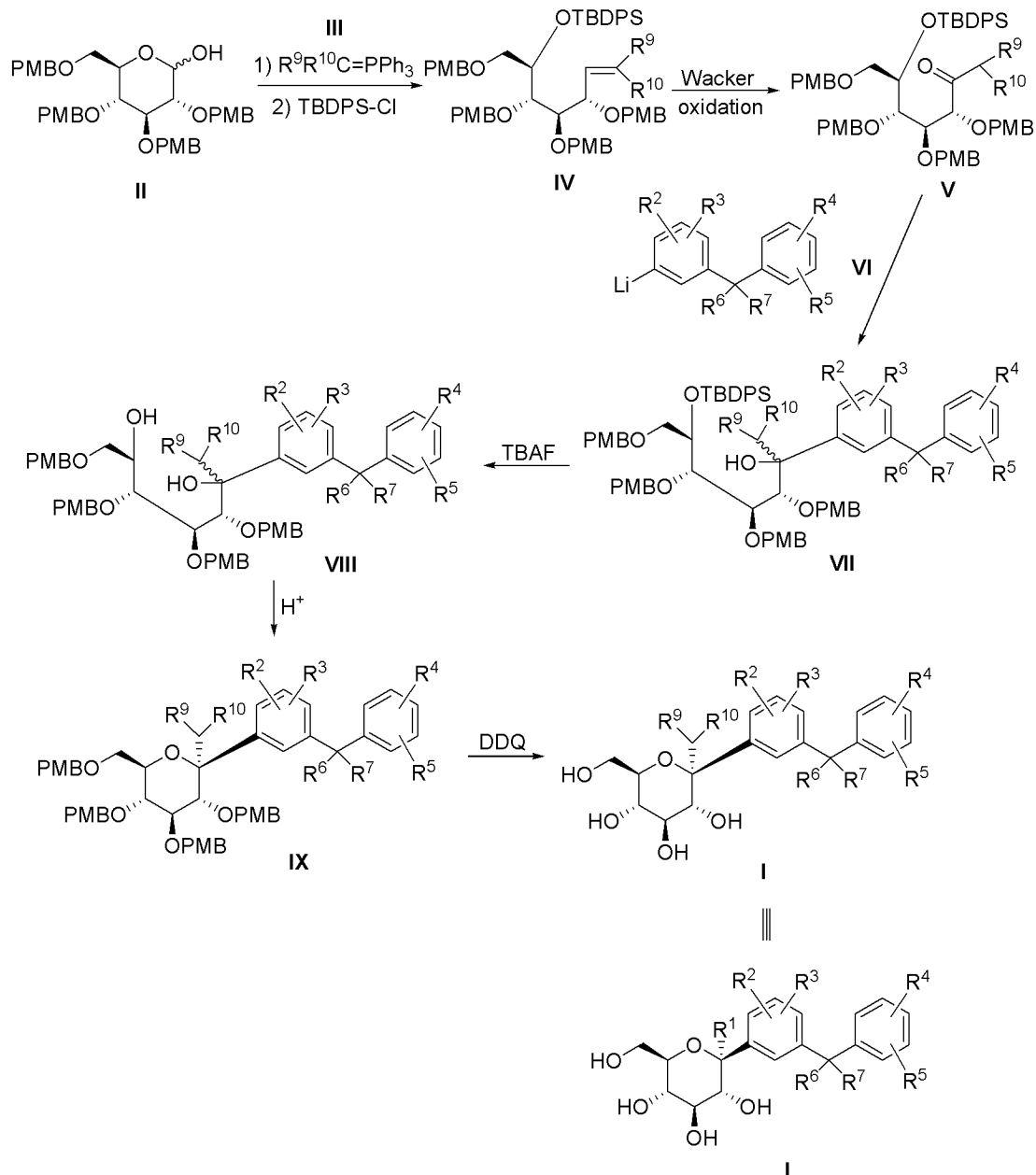
[0034]



[0035] 本发明所述通式 (I) 化合物通过以下两条路线合成：

[0036] 路线一：

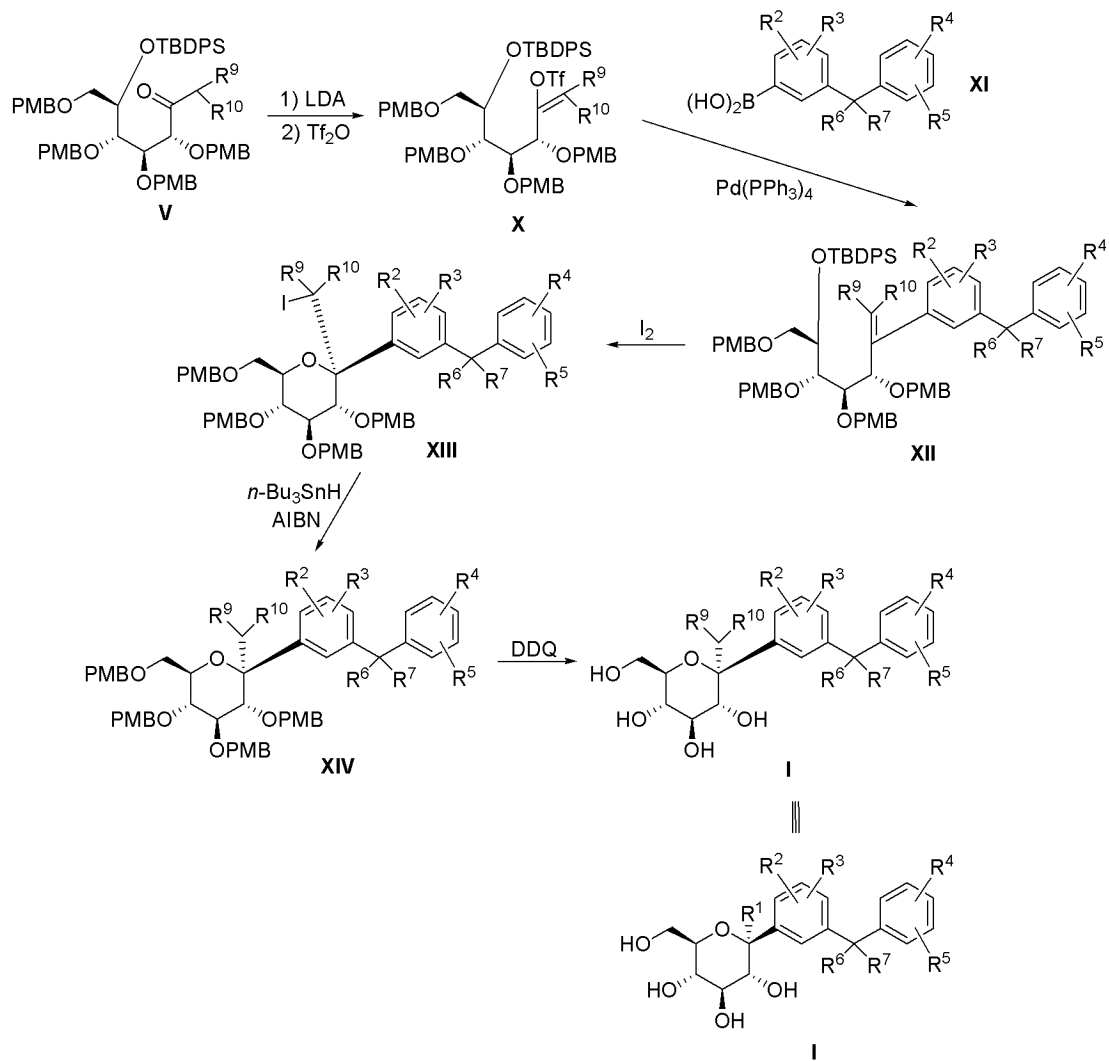
[0037]



[0038] 上述路线中的 $R^9R^{10}CH = R^1$ 。化合物 II 与 Wittig 试剂 III 反应后再用 TBDPSCl (叔丁基二苯基氯硅烷) 反应, 最终转化为 IV。化合物 IV 经过 Wacker 氧化转化为 V。化合物 V 与芳基锂化合物 VI 反应得到化合物 VII。化合物 VII 中的 TBDPS 保护基用 TBAF (四丁基氟化铵) 处理除去得到化合物 VIII。化合物 VIII 经过酸催化环化得到化合物 IX。化合物 IX 用 DDQ 脱去其中的 PMB (对甲氧基苄基) 保护基, 得到目标化合物 I。其中的 R^1-R^7 的定义如前所述, R^9 和 R^{10} 独立选自 H 和 C_1-C_4 的烷基。

[0039] 路线二:

[0040]



[0041] 上述路线中的 $R^9R^{10}CH = R^1$ 。化合物 V 用强碱如 LDA 等处理后再与 Tf₂O 反应, 得到化合物 X。化合物 X 与芳基硼酸 XI 在 Pd 催化剂如 Pd(PPh₃)₄ 的催化下偶合得到化合物 XII。化合物 XII 用 I₂ 处理而发生环化得到化合物 XIII。化合物 XIII 用 n-Bu₃SnH 和 AIBN 处理脱去碘, 得到化合物 XIV。化合物 XIV 用 DDQ 处理脱去 PMB 保护基, 得到化合物 I。其中的 R¹-R⁷ 的定义如前所述, R⁹ 和 R¹⁰ 独立选自 H 和 C₁-C₄ 的烷基。

[0042] 本发明所述式 I 化合物的药学上可接受的前药酯, 包括分子中的任意一个或多个羟基与乙酰基、特戊酰基、各种磷酰基、氨基甲酰基、烷氧甲酰基等形成的酯。

[0043] 本发明所述式 I 化合物, 可以与一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂共同制成药物组合物。该药物组合物可以制成固体口服制剂、液体口服制剂、注射剂等剂型。所述固体及液体口服制剂包括: 片剂、分散片、糖衣剂、颗粒剂、干粉剂、胶囊剂和溶液剂。所述的注射剂包括: 小针、大输液、冻干粉针等。

[0044] 本发明的组合物, 所述的药学或食品学上可接受辅料选自: 填充剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、泡腾剂、矫味剂、防腐剂、包衣材料、或其它赋形剂。

[0045] 本发明的组合物, 所述的药学或食品学上可接受辅料。填充剂为填充剂包括乳糖、蔗糖、糊精、淀粉、预胶化淀粉、甘露醇、山梨醇、磷酸氢钙、硫酸钙、碳酸钙、微晶纤维素的一种或几种的组合物; 所述的粘合剂包括蔗糖、淀粉、聚维酮、羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、甲基纤维素、聚乙二醇、药用乙醇、水的一种或几种的组合物; 所述的崩解

剂包括淀粉、交联聚微酮、交联羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、泡腾崩解剂的一种或几种的组合物。

[0046] 本发明所述通式 I 化合物具有 SGLT2 酶的抑制作用,可作为有效成分用于制备糖尿病方面的治疗药物。本发明所述通式 I 化合物的活性是通过体内降糖模型验证的。

[0047] 本发明的通式 I 化合物在相当宽的剂量范围内是有效的。例如每天服用的剂量约在 1mg-1000mg/人范围内,分为一次或数次给药。实际服用本发明通式 I 化合物的剂量可由医生根据有关的情况来决定。这些情况包括:被治疗者的身体状况、给药途径、年龄、体重、对药物的个体反应,症状的严重程度等。

具体实施方式

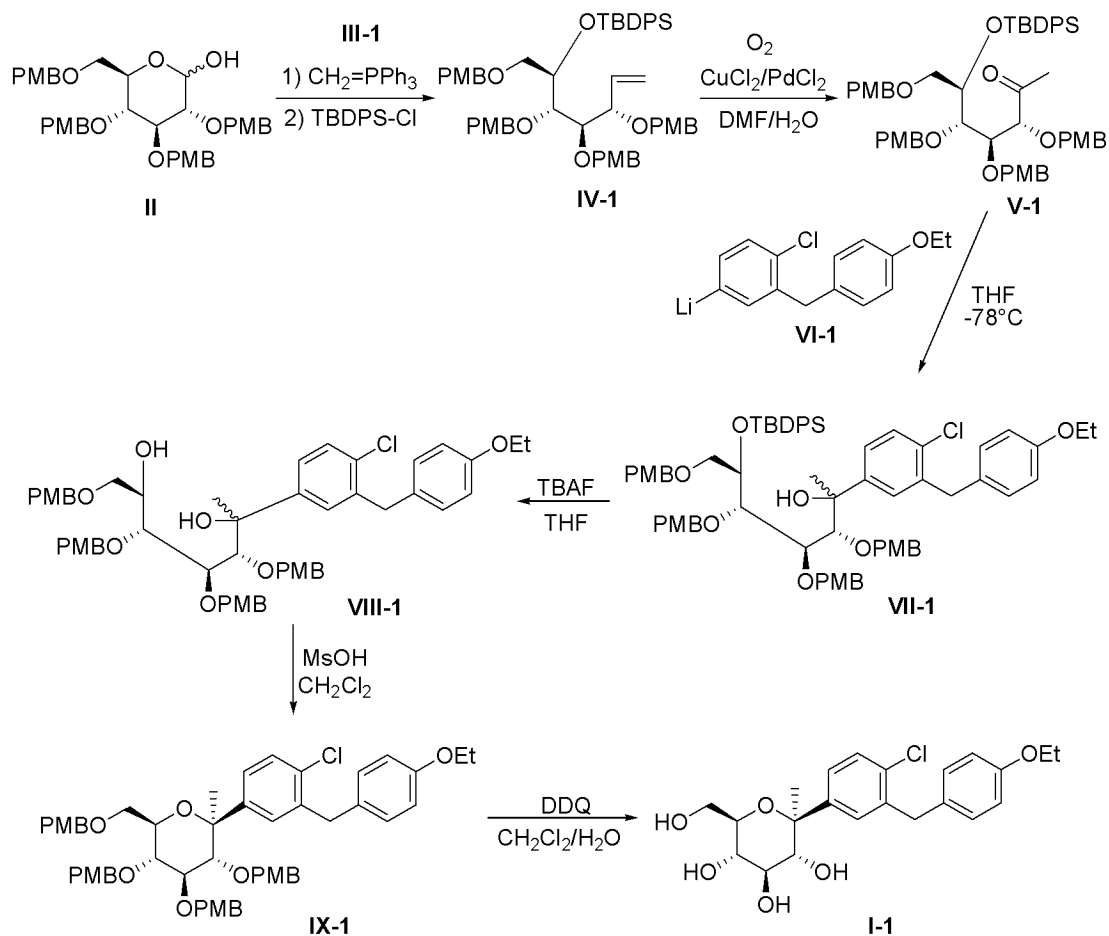
[0048] 下面结合实施例对本发明作进一步的说明。需要说明的是,下述实施例仅是用于说明,而并非用于限制本发明。本领域技术人员根据本发明的教导所做出的各种变化均应在本申请权利要求所要求的保护范围之内。

[0049] 实施例 1

[0050] (2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苄基]-6-羟甲基-2-甲基-2,3,5,6-四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (I-1) 的合成

[0051] 合成方法 A:

[0052]



[0053] 上述合成路线中的化合物 I-1 和 III-1 ~ IX-1 均是相应的 I 和 III ~ IX 所代表的化合物中的一个。

[0054] 1. 化合物 IV-1 的合成

[0055] 一只 100mL 的干燥圆底烧瓶中加入 6.61g 化合物 II, 以 20mL 干燥的 THF 溶解, 烧瓶用氮气吹扫后迅速用橡皮塞密封。烧瓶在 -10°C 的冰盐浴中冷却, 用注射器慢慢滴加 25mL 1.0M 的化合物 III-1 的 THF 溶液。滴加完毕后, 所得反应混合物在室温下搅拌过夜。烧瓶再次用冰水浴冷却, 用注射器慢慢滴加 2.75g TBDPSCl (叔丁基二苯基氯硅烷) 溶于 2mL 干燥 THF 制成的溶液, 滴加完毕后所得溶液在室温下搅拌 2 小时。

[0056] 反应混合物小心倾倒入 300mL 含有冰块的饱和 NH_4Cl 溶液中, 搅拌, 用 $50\text{mL} \times 3$ 的二氯甲烷萃取。合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 而后在旋转蒸发仪上蒸去溶剂。所得残余物用柱层析纯化, 得到化合物 IV-1 的纯品, 无色油状物, ESI-MS, $m/z = 897 ([\text{M}+\text{H}]^+)$ 。

[0057] 2. 化合物 V-1 的合成

[0058] 一只 100mL 的圆底烧瓶中加入上述制备的化合物 IV-1 (7.27g), 以 50mL DMF 溶解, 室温下搅拌, 而后加入 5mL 水、0.10g CuCl_2 和 0.15g PdCl_2 , 所得混合物在 O_2 的气氛下 (气球) 搅拌 24 小时, 此时 TLC 显示反应完成。

[0059] 反应混合物抽滤, 滤液倾倒入 300mL 食盐水中, 而后用 $50\text{mL} \times 3$ 的二氯甲烷萃取。合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 而后在旋转蒸发仪上蒸去溶剂。所得残余物用柱层析纯化, 得到化合物 V-1 的纯品, 无色油状物, ESI-MS, $m/z = 913 ([\text{M}+\text{H}]^+)$ 。

[0060] 3. 化合物 IX-1 的合成

[0061] 一只 100mL 的干燥圆底烧瓶中加入 3.26g (2-氯-5-溴苯基)(4-乙氧基苯基)甲烷, 以 20mL 干燥的 THF 溶解, 氮气吹扫后用橡皮塞封口。烧瓶用 -78°C 的液氮-乙醇冷却, 开动电磁搅拌, 而后用注射器慢慢滴加 10mL 1.0M 的 $n\text{-BuLi}$ 正己烷溶液。滴加完毕后反应混合物在 -78°C 搅拌 1 小时, 而后升温至 -20°C , 再用注射器慢慢滴加上述合成的 V-1 (6.95g) 溶解到 5mL 干燥的 THF 中制成的溶液, 滴加完毕后, 所得混合物在室温下搅拌 1 小时。

[0062] 室温下用注射器往上述反应混合物中慢慢加入 10mL 1.0M 的 TBAF 的 THF 溶液, 加完后室温下搅拌 5 小时。而后在冰水冷却下用注射器往烧瓶中慢慢加入 9.6g MsOH (甲磺酸)。所得混合物在室温下搅拌过夜。

[0063] 反应混合物倾倒入 300mL 食盐水中, 而后用 $50\text{mL} \times 3$ 的二氯甲烷萃取。合并萃取液, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 而后在旋转蒸发仪上蒸去溶剂。所得残余物用柱层析纯化, 得到化合物 IX-1 的纯品, 白色固体, ESI-MS, $m/z = 903 ([\text{M}+\text{H}]^+)$ 。

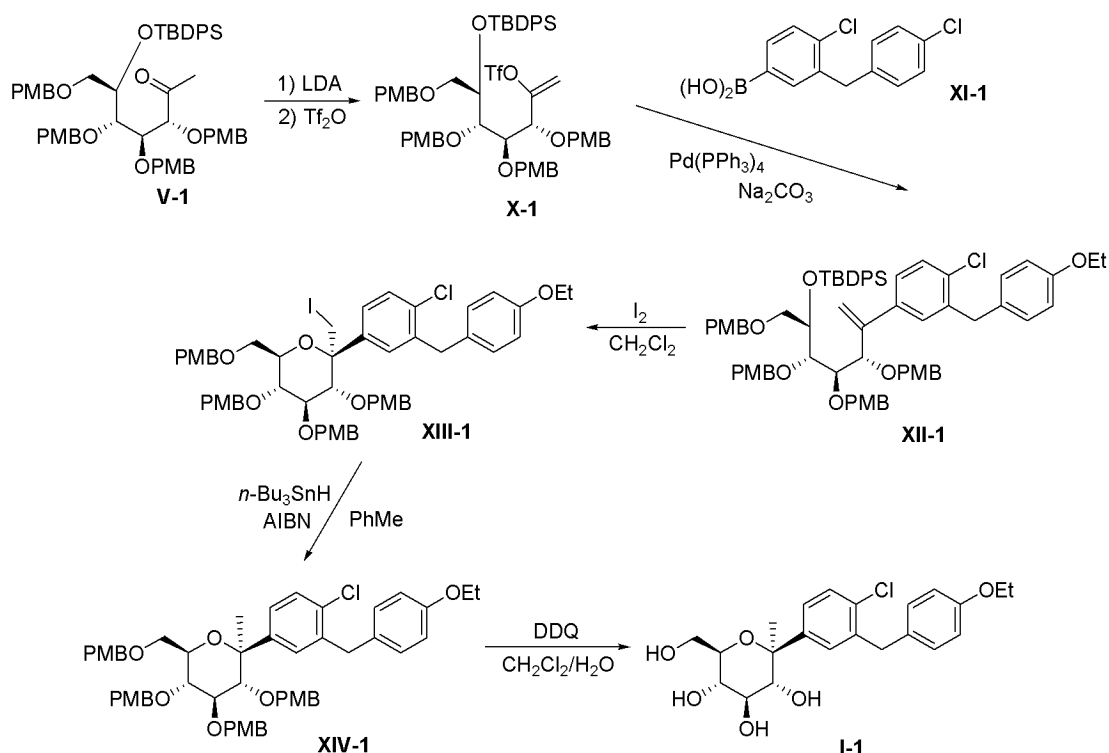
[0064] 4. 化合物 I-1 的合成

[0065] 在一只 100mL 的圆底烧瓶中加入上述制备的化合物 IX-1 (3.85g), 以 40mL 二氯甲烷溶解, 室温下搅拌, 而后依次加入 9.00g DDQ (二氯二氰对苯二醌) 和 4mL 水, 所得混合物在室温下搅拌过夜后再升温回流 3 小时。此时 TLC 显示反应完成。

[0066] 反应混合物用 200mL 二氯甲烷稀释, 而后用 $100\text{mL} \times 2$ 的碳酸氢钠饱和溶液洗涤, 再用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 而后在旋转蒸发仪上蒸去溶剂。所得残余物用柱层析纯化, 得到化合物 I-1 的纯品, 白色泡沫状固体, ESI-MS, $m/z = 423 ([\text{M}+\text{H}]^+)$ 。

[0067] 合成方法 B:

[0068]



[0069] 上述合成路线中的化合物 X-1 ~ XIV-1 均是相应的 X 和 XIV 所代表的化合物中的一个。

[0070] 1. 化合物 X-1 的合成

[0071] 一只 100mL 的干燥圆底烧瓶中加入 1.01g 干燥的 *i*-Pr₂NH 和 10mL 干燥的 THF。烧瓶用氮气吹扫后迅速用橡皮塞封口，而后置于 -78℃ 的液氮 - 乙醇中冷却，开动电磁搅拌。用注射器慢慢往烧瓶中逐滴加入 6.2mL 1.6M 的 *n*-BuLi 的正己烷溶液，滴加完毕后所得溶液在该温度下搅拌 1 小时。而后再用注射器逐滴加入 9.13g 干燥的 V-1 溶于 10mL 干燥的 THF 制成的溶液。滴加完毕后，所得反应混合物在 -78℃ 下继续搅拌 1 小时，而后再用注射器慢慢滴加 2.82g Tf₂O 溶于 2mL 干燥的 THF 中制得的溶液。滴加完毕后，所得反应混合物慢慢升温至室温，继续搅拌 1 小时。

[0072] 反应混合物倾倒入冷却的 300mL 食盐水中，而后用 50mL × 3 的二氯甲烷萃取。合并萃取液，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，而后在旋转蒸发仪上蒸去溶剂。所得残余物用柱层析纯化，得到化合物 X-1 的纯品，无色油状物，ESI-MS, $m/z = 1045 ([M+H]^+)$ 。

[0073] 2. 化合物 XII-1 的合成

[0074] 一只 100mL 的圆底烧瓶中加入上步制备的化合物 X-1 (9.09g)、2.81g 4-氯-3-(4-氯苄基)苯基硼酸、2.12g 碳酸钠、0.23g Pd(PPh₃)₄、40mL 甲苯、20mL 水和 10mL 乙醇，所得混合物在氮气气氛中回流过夜，此时 TLC 显示反应完成。

[0075] 反应混合物冷却后，倾倒入 300mL 饱和食盐水中，用 100mL × 3 的二氯甲烷萃取。合并萃取液，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，而后在旋转蒸发仪上蒸去溶剂。所得残余物用柱层析纯化，得到化合物 XII-1 的纯品，白色固体，ESI-MS, $m/z = 1141 ([M+H]^+)$ 。

[0076] 3. 化合物 XIII-1 的合成

[0077] 一只 100mL 的干燥圆底烧瓶中加入上步制备的 XII-1 (7.25g)，以 30mL 干燥的二氯甲烷溶解，室温下搅拌，而后加入 2.00g I₂，室温下继续搅拌过夜。

[0078] 反应混合物倾倒入 300mL 饱和食盐水中,用 50mL×3 的二氯甲烷萃取。合并萃取液,依次用 10%的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,然后在旋转蒸发仪上蒸去溶剂。所得残余物用柱层析纯化,得到化合物 XIII-1 的纯品,白色固体,ESI-MS, $m/z = 1029 ([M+H]^+)$ 。

[0079] 4. 化合物 XIV-1 的合成

[0080] 一只 100mL 的干燥圆底烧瓶中加入上一步制备的化合物 XIII-1 (3.86g)、3.0g $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ 、0.10g AIBN (偶氮二异丁腈) 和 50mL 干燥的甲苯,所得混合物在氮气气氛中缓慢回流 3 小时,再加入 0.10g AIBN,继续回流 3 小时。此时 TLC 显示反应完成。

[0081] 反应混合物冷却后,用 200mL 二氯甲烷稀释,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,然后在旋转蒸发仪上蒸去溶剂。所得残余物用柱层析纯化,得到化合物 XIV-1 的纯品,白色固体,ESI-MS, $m/z = 903 ([M+H]^+)$ 。

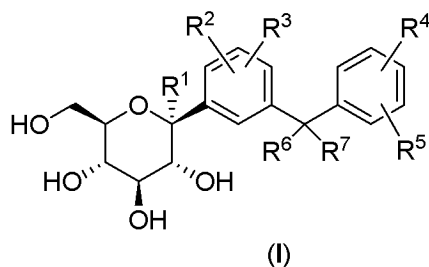
[0082] 5. 化合物 I-1 的合成

[0083] 按照方法 A 中第 4 步的操作合成 I-1。白色泡沫状固体,ESI-MS, $m/z = 423 ([M+H]^+)$ 。

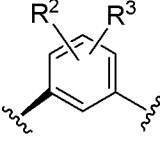
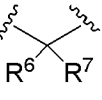
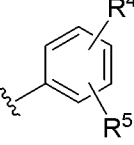
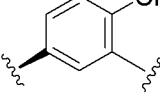
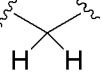
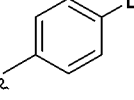
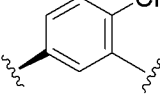
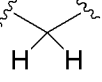
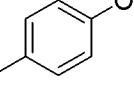
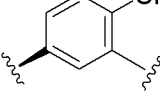
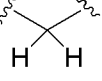
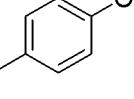
[0084] 实施例 2-18

[0085] 可以理解的是,使用实施例 1 中的方法 A 和方法 B,改变 R^1 - R^7 ,可以得到下表所列的化合物。

[0086]



[0087]

实施例	R ¹				方法	ESI-MS [M+1] ⁺
2	Me				A	407
3	Me				A	423
4	Et				A	437

5	Me				A	407
6	Et				B	405
7	Me				B	403
8	Me				B	413
9	Me				A	414
10	Me				A	415
11	Me				A	434
12	Me				A	419
13	Me				B	441
14	Me				A	401
15	Me				A	429

[0088]

[0089]

16	Me				A	481
17	Me				A	511
18	Me				B	485

[0090] 实施例 19

[0091]

	用量/片
实施例 1 样品	10 mg
微晶纤维素	80 mg
预胶化淀粉	70 mg
聚乙烯吡咯烷酮	6 mg
羧甲基淀粉钠盐	5 mg
硬脂酸镁	2 mg
滑石粉	2 mg

[0092] 将活性成分、预胶化淀粉和微晶纤维素过筛，充分混合，加入聚乙烯吡咯烷酮溶液，混合，制软材，过筛，制湿颗粒，于 50-60℃干燥，将羧甲基淀粉钠盐，硬脂酸镁和滑石粉预先过筛，然后加入到上述的颗粒中压片。

[0093] 实施例 20

[0094]

	用量/片
实施例 2 样品	10 mg
微晶纤维素	80 mg
预胶化淀粉	70 mg

[0095]

聚乙烯吡咯烷酮	6 mg
羧甲基淀粉钠盐	5 mg
硬脂酸镁	2 mg
滑石粉	2 mg

[0096] 将活性成分、预胶化淀粉和微晶纤维素过筛,充分混合,加入聚乙烯吡咯烷酮溶液,混合,制软材,过筛,制湿颗粒,于 50-60℃干燥,将羧甲基淀粉钠盐,硬脂酸镁和滑石粉预先过筛,然后加入到上述的颗粒中压片。

[0097] 实施例 21

[0098]

	用量/粒
实施例 4 样品	10 mg
微晶纤维素	30 mg
预胶化淀粉	20 mg
聚乙烯吡咯烷酮	3 mg
硬脂酸镁	2 mg
滑石粉	1 mg

[0099] 将活性成分、预胶化淀粉和微晶纤维素过筛,充分混合,加入聚乙烯吡咯烷酮溶液,混合,制软材,过筛,制湿颗粒,于 50-60℃干燥,将硬脂酸镁和滑石粉预先过筛,然后加入到上述的颗粒中,装胶囊,即得。

[0100] 实施例 22

[0101]

	用量/粒
实施例 5 样品	10 mg
微晶纤维素	30 mg
预胶化淀粉	20 mg
聚乙烯吡咯烷酮	3 mg
硬脂酸镁	2 mg
滑石粉	1 mg

[0102] 将活性成分、预胶化淀粉和微晶纤维素过筛,充分混合,加入聚乙烯吡咯烷酮溶液,混合,制软材,过筛,制湿颗粒,于 50-60℃干燥,将硬脂酸镁和滑石粉预先过筛,然后加入到上述的颗粒中,装胶囊,即得。

[0103] 实施例 23

[0104]

	用量/50mL
实施例 8 样品	10 mg
柠檬酸	100 mg
NaOH	适量(调 pH 4.0-5.0)
蒸馏水	50 mL

[0105] 在蒸馏水中,先加入蒸馏水和柠檬酸,搅拌溶解和后,再加入样品,微热使溶解,调 pH 值为 4.0-5.0,加 0.2 克活性碳,室温下搅拌 20 分钟,过滤,滤液,中控测定溶液浓度,按每安瓶 5 毫升分装,高温灭菌 30 分钟,即得注射液。

[0106] 实施例 24

[0107]

	用量/50mL
实施例 9 样品	10 mg
柠檬酸	100 mg
NaOH	适量(调 pH 4.0-5.0)
蒸馏水	50 mL

[0108] 在蒸馏水中,先加入蒸馏水和柠檬酸,搅拌溶解和后,再加入样品,微热使溶解,调 pH 值为 4.0-5.0,加 0.2 克活性碳,室温下搅拌 20 分钟,过滤,滤液,中控测定溶液浓度,按每安瓶 5 毫升分装,高温灭菌 30 分钟,即得注射液。

[0109] 实施例 25

[0110]

实施例 10 样品	3.0g
泊洛沙姆	1.0g
氢氧化钠	0.2g
枸橼酸	QS
甘露醇	26.0g
乳糖	23.0g
注射用水	100ml

[0111] 制备工艺:取注射用水 80ml,加主药、甘露醇、乳糖、泊洛沙姆搅拌使溶解后,加 1mol/L 的枸橼酸调节 PH 至 7.0-9.0,补加水至 100ml。加入 0.5g 活性炭,在 30℃下搅拌 20 分钟,脱炭,采用微孔滤膜过滤除菌,滤液按每支 1ml 进行分装,预冻 2 小时后,冷冻下减压干燥 12 小时,至样品温度到室温后,再干燥 5 小时,制得白色疏松块状物,封口即得。

[0112] 实施例 26

[0113]

颗粒剂	100 袋
实施例 11 样品	30.0g
乳糖	55.0g
甘露醇	14.0g
阿司巴甜	0.05g
香精	0.05g
2%羟丙甲纤维素(纯水配制)	QS

[0114] 制备工艺:将主药与辅料分别过 100 目筛,充分混合,然后称取处方量辅料与主药充分混合。再加入粘合剂制软材,14 目筛制粒,55℃干燥,12 目筛整粒,测定袋重包装。

[0115] 实施例 27

[0116] 样品以 1%羧甲基纤维素钠配制成 5mg/mL 浓度的混悬液,给药容量为 0.2mL/20g 体重,相当于 10mg/kg 剂量。

[0117] 健康 ICR 小鼠,雌雄各半,体重 20-24g,符合一级标准。动物禁食 16 小时,药后 2h 腹腔注射 2g/kg 的葡萄糖盐水溶液(Dapagliflozin 药后 1.5h 注射葡萄糖),于造模后 0.5h、1.0h、1.5h、2.5h 和 3h 定时取用毛细管自小鼠球后静脉丛取血,离心分离血清,用葡萄糖氧化酶法测定各时间点血清葡萄糖含量(结果见表 1)。

[0118] 表 1 葡萄糖氧化酶法测定各时间点血清葡萄糖含量结果

组别	剂量 (mg/kg)	0.5h 血糖值 (mg/dl)	1.5h 血糖值 (mg/dl)	2h 血糖值 (mg/dl)	2.5h 血糖值 (mg/dl)	3h 血糖值 (mg/dl)
模型	-	441.1±51.5	291.1±42.6	189.2±24.3	130.6±12.6	84.6±13.4
Dapagliflozin	10	243.2±32.1	132.4±25.5	96.3±26.2	81.4±22.3	65.3±12.5
实施例 1 样品	10	241.2±42.5	143.3±14.3	94.2±21.6	76.2±12.8	61.8±12.2
实施例 2 样品	10	290.2±43.5	171.2±37.2	107.2±21.6	72.2±24.2	70.1±12.4
实施例 4 样品	10	297.2±31.4	167.2±22.5	112.3±15.2	82.2±12.3	73.5±12.1
实施例 5 样品	10	159.2±41.0	130.2±14.2	103.1±10.1	70.1±11.1	65.1±11.4
实施例 8 样品	10	292.3±34.2	201.4±23.0	140.2±21.1	103.1±12.4	80.1±12.3
[0119] 实施例 9 样品	10	220.2±32.4	165.1±22.1	113.4±15.5	91.1±14.5	70.2±21.0
实施例 10 样品	10	201.1±33.2	155.2±24.1	138.4±21.3	91.0±11.8	70.1±14.1
实施例 11 样品	10	210.3±31.3	181.1±34.5	120.1±22.7	96.0±12.7	67.0±15.2
实施例 12 样品	10	295.1±29.2	190.1±24.1	107.3±21.3	79.8±21.8	65.1±12.7
实施例 14 样品	10	152.2±22.5	147.2±28.2	92.2±11.3	69.1±20.7	65.1±12.3
实施例 16 样品	10	199.3±23.2	160.1±11.5	133.4±12.7	73.4±22.2	63.1±13.4
实施例 17 样品	10	248.4±43.4	181.1±21.7	140.1±22.3	103.1±11.7	77.1±12.1
实施例 18 样品	10	252.1±34.5	151.3±24.6	125.2±33.3	121.1±11.3	71.2±11.5

[0120] 以上结果表明,各给药均能显著降低葡萄糖引起的小鼠血糖耐受量。