

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610093189.9

[51] Int. Cl.

C07H 15/203 (2006.01)  
A61K 31/70 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)  
A61P 9/12 (2006.01)  
A61P 7/02 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)

[43] 公开日 2007年1月17日

[11] 公开号 CN 1896088A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

[22] 申请日 2000.10.2

[21] 申请号 200610093189.9

分案原申请号 00816741.9

[30] 优先权

[32] 1999.10.12 [33] US [31] 60/158,773

[32] 2000.4.5 [33] US [31] 60/194,615

[71] 申请人 布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 B·埃尔斯沃斯 W·N·瓦斯博恩

P·M·舍尔 G·吴 W·蒙

[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 赵蓉民 路小龙

权利要求书 8 页 说明书 87 页

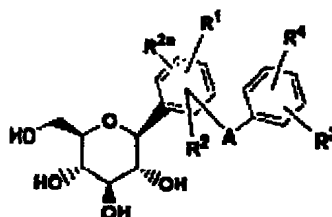
[54] 发明名称

C-芳基葡糖苷 SGLT2 抑制剂

[57] 摘要

提供了具有式 I 的抑制 SGLT2 的化合物, 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>2a</sup> 独立为氢、OH、OR<sup>5</sup>、低级烷基、CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、SR<sup>5i</sup> 或卤素, 或 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>2a</sup> 中的两个可与它们所连接的碳一起形成增环的 5、6 或 7 元碳环或杂环; R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 独立为氢、OH、OR<sup>5a</sup>、O 芳基、OCH<sub>2</sub> 芳基、低级烷基、环烷基、CF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、卤素、-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、-CO<sub>2</sub>H、COR<sup>6b</sup>、-CH(OH)R<sup>6c</sup>、-CH(OR<sup>5h</sup>)R<sup>6d</sup>、-CONR<sup>6</sup>R<sup>6a</sup>、-NHCOR<sup>5a</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>5d</sup>、-NHSO<sub>2</sub> 芳基、芳基、-SR<sup>5e</sup>、-SOR<sup>5f</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5g</sup>、-SO<sub>2</sub> 芳基, 或 5、6 或 7 元杂环; 或者 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们所连接的碳一起形成增环的 5、6 或 7 元碳环或杂环; R<sup>5</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>、R<sup>5d</sup>、R<sup>5e</sup>、R<sup>5f</sup>、R<sup>5g</sup>、R<sup>5h</sup> 和 R<sup>5i</sup> 独立为低级烷基; R<sup>6</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6c</sup> 和 R<sup>6d</sup> 独立为氢、烷基、芳基、烷芳基或环烷基, 或 R<sup>6</sup> 和 R<sup>6a</sup> 与

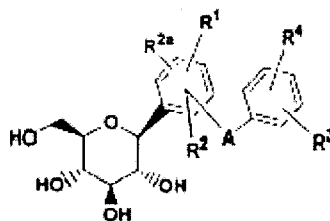
它们所连接的氮一起形成增环 5、6 或 7 元杂环; A 为 O、S、NH 或 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 其中 n 是 0-3。也提供了使用抑制 SGLT2 量的上述化合物治疗糖尿病和相关疾病的方法, 本发明化合物可以单独给予或与另一种抗糖尿病药物或者其它治疗剂联合使用。



(I)

1. 药物组合，其包括钠依赖性葡糖转运蛋白抑制剂化合物和非钠依赖性葡糖转运蛋白抑制剂的抗糖尿病药物、治疗糖尿病并发症的药物、抗肥胖症药物、抗高血压药物、抗血小板药物、抗动脉粥样硬化药物和/或降血脂药；

其中所述钠依赖性葡糖转运蛋白抑制剂化合物为具有下面的结构的化合物或其药学上接受的盐或立体异构体：



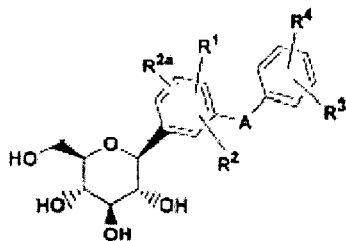
其中

- 10  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^{2a}$  独立为氢、OH、 $OR^5$ 、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基或卤素；  
 $R^3$  和  $R^4$  独立为氢、OH、 $OR^{5a}$ 、O 芳基、 $OCH_2$  芳基、 $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、卤素、 $-CO_2R^{5b}$ 、 $-CO_2H$ 、 $COR^{6b}$ 、 $-CH(OH)R^{6c}$ 、 $-NHCOR^{5c}$ 、 $-NHSO_2R^{5d}$ 、 $-NHSO_2$  芳基、芳基、 $-SR^{5e}$ 、 $-SOR^{5f}$ 、 $-SO_2R^{5g}$  或  $-SO_2$  芳基；
- 15  $R^5$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$  和  $R^{5g}$  独立为  $C_1$ - $C_{10}$  烷基；  
 $R^{6b}$  和  $R^{6c}$  独立为  $C_1$ - $C_{10}$  烷基；  
A 为 O、S 或  $(CH_2)_n$ ，其中 n 是 1-3；  
条件是当 A 为  $(CH_2)_n$ ，其中 n 是 1、2 或 3 或者 A 为 O，且  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^{2a}$  中的至少一个为 OH 或  $OR^5$  时，则  $R^3$  和  $R^4$  中的至少一个为  $CF_3$ 、  
20  $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CO_2R^{5b}$ 、 $-CH(OH)R^{6c}$ 、 $COR^{6b}$ 、 $-NHCOR^{5c}$ 、 $-NHSO_2R^{5d}$ 、  
 $-NHSO_2$  芳基、芳基、 $-SR^{5e}$ 、 $-SOR^{5f}$ 、 $-SO_2R^{5g}$  或  $-SO_2$  芳基。

2. 权利要求 1 的药物组合，条件是当 A 为  $(CH_2)_n$ ，其中 n 是 1、2 或 3 或者 A 为 O，且  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^3$  和  $R^4$  中的至少一个为 OH 或  $OR^5$   
25 时，则  $R^3$  和  $R^4$  中的至少一个为  $CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CO_2R^{5b}$ 、  
 $-NHCOR^{5c}$ 、 $-NHSO_2R^{5d}$ 、 $-NHSO_2$  芳基、芳基、 $-SR^{5e}$ 、 $SOR^{5f}$ 、 $-SO_2R^{5g}$ 、  
 $-SO_2$  芳基或卤素；其中  $R^5$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^{5c}$ 、 $R^{5d}$ 、 $R^{5e}$ 、 $R^{5f}$  和  $R^{5g}$  独立为  $C_1$ - $C_{10}$

烷基。

3. 权利要求1的药物组合,其中所述钠依赖性葡糖转运蛋白抑制剂化合物具有下面的结构



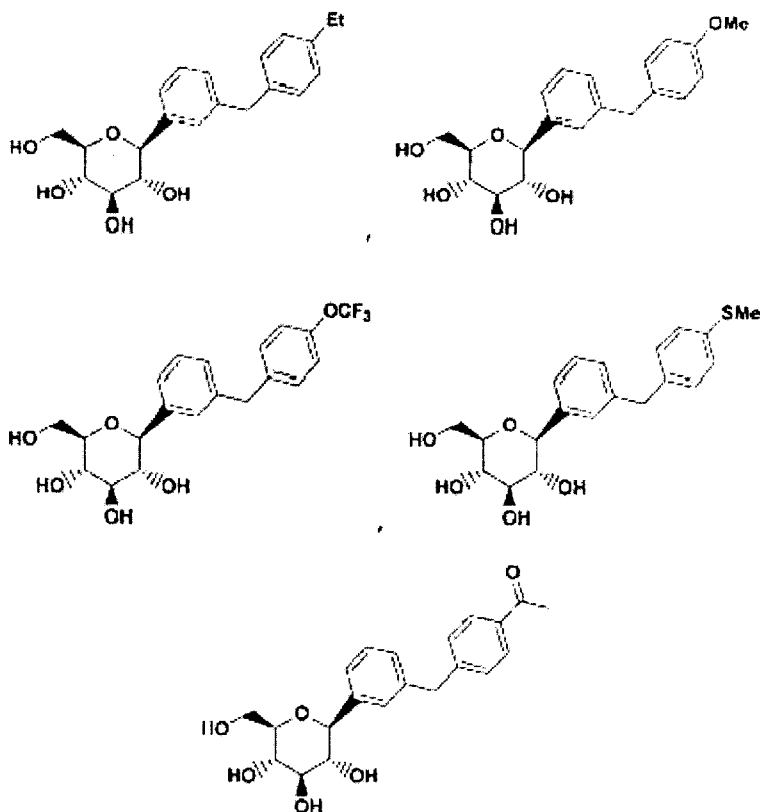
5

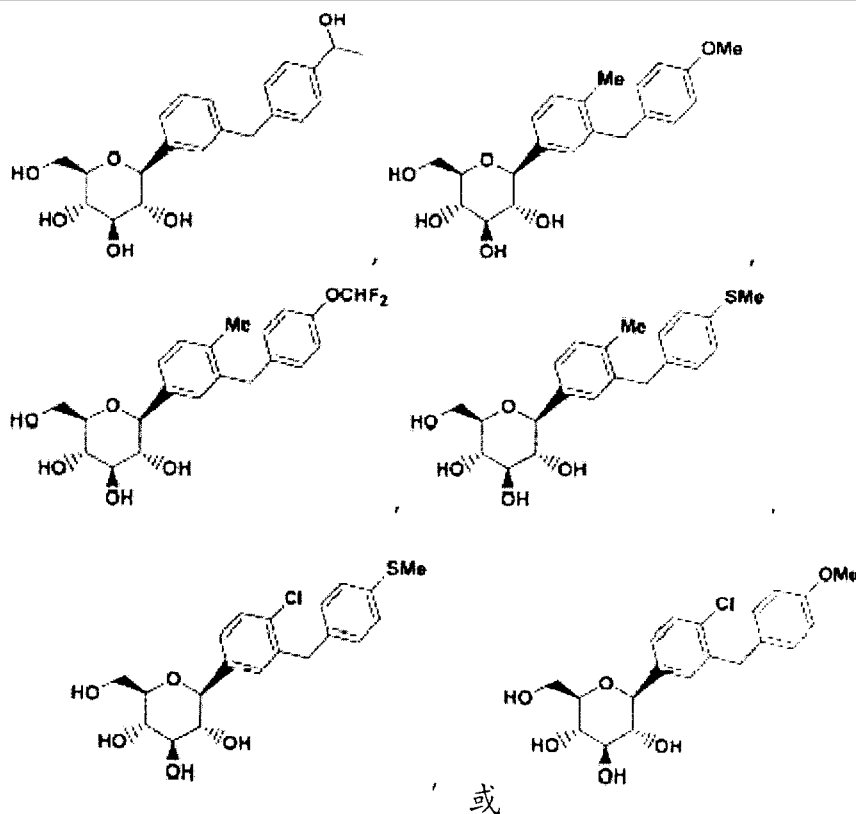
其中  $R^1$ - $R^4$ 、 $R^{2a}$  和 A 如权利要求1中所定义。

4. 权利要求3的药物组合,其中 A 为  $CH_2$  或 O 或 S。

10

5. 权利要求3的药物组合,其中所述钠依赖性葡糖转运蛋白抑制剂化合物具有以下的结构





6. 权利要求1的药物组合, 其中A为 $(\text{CH}_2)_n$ ,  $n$ 如权利要求1中  
5 所定义。

7. 权利要求1的药物组合, 其中A为 $\text{CH}_2$ 或O或S;

$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^{2a}$ 独立选自H、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ 烷基、卤素或 $\text{OR}^5$ , 或者 $\text{R}^1$ 、  
10  $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^{2a}$ 中的两个为H, 而另一个为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ 烷基、卤素或 $\text{OR}^5$ ;

$\text{R}^3$ 和 $\text{R}^4$ 独立选自 $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ 烷基、 $\text{OR}^{5a}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{SR}^{5e}$ 、OH、 $\text{CO}_2\text{R}^{5b}$ 、  
15  $-\text{COR}^{6b}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{6c}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $-\text{NHCOR}^{5c}$ 、 $-\text{SOR}^{5f}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{5g}$ 、芳基、 $-\text{NHSO}_2$   
芳基、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{5d}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{OCH}_2$ 芳基、 $-\text{OCF}_3$ 、O芳基或H;

其中 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{R}^{5c}$ 、 $\text{R}^{5d}$ 、 $\text{R}^{5e}$ 、 $\text{R}^{5f}$ 、 $\text{R}^{5g}$ 、 $\text{R}^{6b}$ 和 $\text{R}^{6c}$ 如权利要  
求1中所定义。

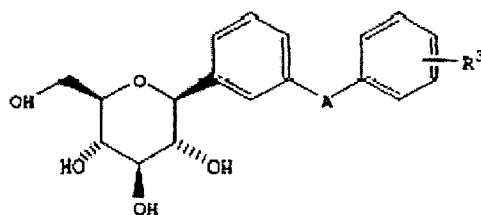
8. 权利要求7的药物组合, 其中A为 $\text{CH}_2$ ;  $\text{R}^1$ 为氢、卤素或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$   
20 烷基;  $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^{2a}$ 各为H;  $\text{R}^3$ 为H;  $\text{R}^4$ 为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ 烷基、 $-\text{COR}^{6b}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{6c}$ 、  
 $\text{OR}^{5a}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 或 $-\text{SR}^{5e}$ ;

其中 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5e}$ 、 $\text{R}^{6b}$ 和 $\text{R}^{6c}$ 如权利要求1中所定义。

9. 权利要求8的药物组合,其中A为 $\text{CH}_2$ ;  $\text{R}^1$ 为氢、卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基;  $\text{R}^4$ 为 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{OR}^{5a}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{SR}^{5e}$ ,其中 $\text{R}^{5a}$ 和 $\text{R}^{5e}$ 如权利要求1中所定义。

5 10. 权利要求8的药物组合,其中 $\text{R}^4$ 为 $4\text{-C}_2\text{H}_5$ 。

11. 权利要求1的药物组合,其中所述钠依赖性葡萄糖转运蛋白抑制剂化合物具有以下的结构:

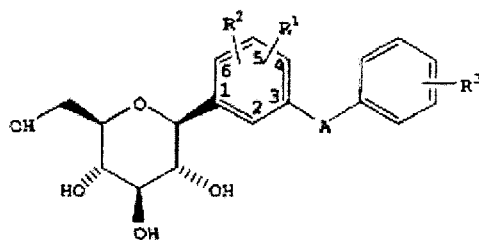


10 其中

- (1) A 为 $(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{R}^3$  为 H;
- (2) A 为 $(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{R}^3$  为 4-Me;
- (3) A 为 $(\text{CH}_2)_3$ ,  $\text{R}^3$  为 H;
- (4) A 为 $(\text{CH}_2)_3$ ,  $\text{R}^3$  为 4-Me;
- 15 (5) A 为 $(\text{CH}_2)_3$ ,  $\text{R}^3$  为 3-Me;
- (6) A 为  $\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^3$  为 H;
- (7) A 为  $\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^3$  为 4-Et;
- (8) A 为 O,  $\text{R}^3$  为 4-Me; 或
- (9) A 为 S,  $\text{R}^3$  为 4-Me。

20

12. 权利要求1的药物组合,其中所述钠依赖性葡萄糖转运蛋白抑制剂化合物具有下面的结构:



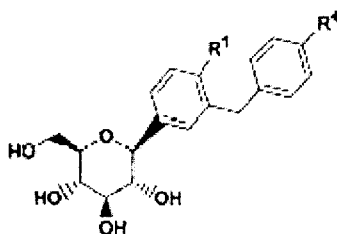
其中

- 25 (1) A 为  $\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^1$  为 2-Me,  $\text{R}^2$  为 H,  $\text{R}^3$  为 4-Et;
- (2) A 为  $\text{CH}_2$ ,  $\text{R}^1$  为 4-Me,  $\text{R}^2$  为 H,  $\text{R}^3$  为 4-Et;

- (3) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 4-Me, R<sup>2</sup> 为 H, R<sup>3</sup> 为 4-SO<sub>2</sub>Me;
- (4) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 4-Me, R<sup>2</sup> 为 H, R<sup>3</sup> 为 4-OH;
- (5) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 4-Me, R<sup>2</sup> 为 H, R<sup>3</sup> 为 4-S(O)Me;
- (6) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 4-Me, R<sup>2</sup> 为 H, R<sup>3</sup> 为 4-F;
- 5 (7) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 4-Me, R<sup>2</sup> 为 H, R<sup>3</sup> 为 4-Cl;
- (8) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 4-Me, R<sup>2</sup> 为 H, R<sup>3</sup> 为 4-Me;
- (9) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 4-Me, R<sup>2</sup> 为 H, R<sup>3</sup> 为 H;
- (10) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 4-Me, R<sup>2</sup> 为 6-Me, R<sup>3</sup> 为 4-OMe;
- (11) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 4-F, R<sup>2</sup> 为 H, R<sup>3</sup> 为 4-OMe;
- 10 (12) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 4-Cl, R<sup>2</sup> 为 H, R<sup>3</sup> 为 4-SOMe;
- (13) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 4-Cl, R<sup>2</sup> 为 H, R<sup>3</sup> 为 4-SO<sub>2</sub>Me;
- (14) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 4-Cl, R<sup>2</sup> 为 H, R<sup>3</sup> 为 4-OCHF<sub>2</sub>;
- (15) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 4-Et, R<sup>2</sup> 为 H, R<sup>3</sup> 为 4-OMe;
- (16) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 4-iPr, R<sup>2</sup> 为 H, R<sup>3</sup> 为 4-OMe;
- 15 (17) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 4-iPr, R<sup>2</sup> 为 H, R<sup>3</sup> 为 4-SMe;
- (18) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 4-iPr, R<sup>2</sup> 为 H, R<sup>3</sup> 为 4-SO<sub>2</sub>Me;
- (19) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 5-Me, R<sup>2</sup> 为 H, R<sup>3</sup> 为 4-Et;
- (20) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 5-Me, R<sup>2</sup> 为 6-Me, R<sup>3</sup> 为 4-OMe; 或
- (21) A 为 CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> 为 6-Me, R<sup>2</sup> 为 H, R<sup>3</sup> 为 4-Et。

20

13. 权利要求 1 的药物组合, 其中所述钠依赖性葡萄糖转运蛋白抑制剂化合物具有下面的结构:

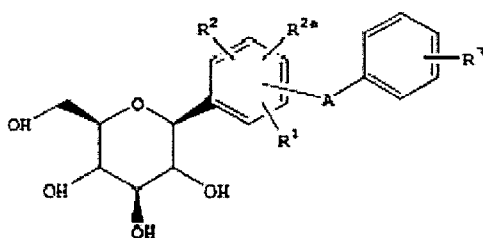


其中, R<sup>1</sup> 和 R<sup>4</sup> 如权利要求 1 中所定义。

25

14. 药物组合, 其包括钠依赖性葡萄糖转运蛋白抑制剂化合物和非钠依赖性葡萄糖转运蛋白抑制剂的抗糖尿病药物、治疗糖尿病并发症的药物、抗肥胖症药物、抗高血压药物、抗血小板药物、抗动脉粥样硬化药物和/或降血脂药;

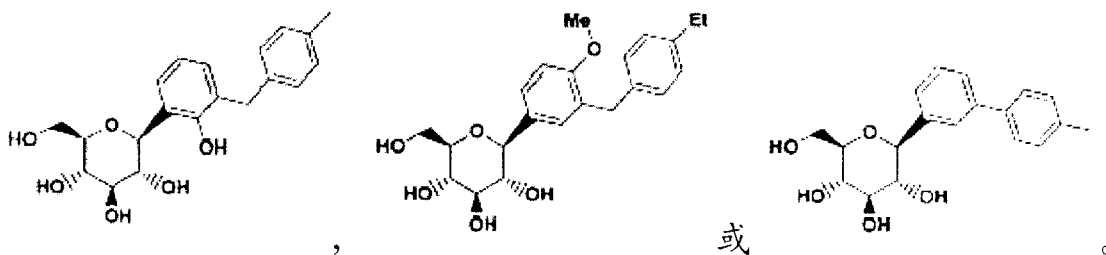
其中所述钠依赖性葡糖转运蛋白抑制剂化合物为具有下面的结构的化合物或其药学上接受的盐或立体异构体：



- 其中 A 为 CH<sub>2</sub> 并相对于葡萄糖苷为间位，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>2a</sup> 各为 H，和 R<sup>3</sup> 为
- 5 以下基团：
- 4-Me、4-OH、3-Me、H、3-OMe、4-CO<sub>2</sub>Me、4-CF<sub>3</sub>、4-NHAc、4-SO<sub>2</sub>Me、4-Ph、4-NHSO<sub>2</sub>Ph-4'-Me、4-NHSO<sub>2</sub>Me、4-CO<sub>2</sub>H、4-噻二唑、4-四唑、4-OCH<sub>2</sub>Ph-4'-CN、4-OCHF<sub>2</sub>、4-异丙基、2-异丙基、4-O-正丙基、4-四唑-2'-Me、4-四唑-1'-Me、4-OPh、4-正丙基、4-正丁基、4-SO<sub>2</sub>Et、4-SO<sub>2</sub>-
- 10 正丙基、4-SO<sub>2</sub>Ph 或 4-SOMe。

15. 药物组合，其包括钠依赖性葡糖转运蛋白抑制剂化合物和非钠依赖性葡糖转运蛋白抑制剂的抗糖尿病药物、治疗糖尿病并发症的药物、抗肥胖症药物、抗高血压药物、抗血小板药物、抗动脉粥样硬化药物和/或降血脂药；

- 15 其中所述钠依赖性葡糖转运蛋白抑制剂化合物为具有下面的结构的化合物或其药学上接受的盐或立体异构体：



16. 权利要求 1、14 或 15 中任何一项所述的药物组合，其包括所述钠依赖性葡糖转运蛋白抑制剂化合物和抗糖尿病药物。
- 20

17. 权利要求 16 的药物组合，其中所述抗糖尿病药物为双缩脲、磺酰脲、葡糖苷酶抑制剂、过氧化物酶体增殖蛋白激活性受体(PPAR)

5  $\gamma$  激动剂、过氧化物酶体增殖蛋白激活性受体 $\alpha/\gamma$  双重激动剂、脂细胞脂肪酸结合蛋白(aP2)抑制剂、二肽基肽酶 IV(DP4)抑制剂、胰岛素增敏剂、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、胰岛素、氯茴苯酸、蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B(PTP1B)抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂和/或葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂中的 1、2、3 或 3 种以上的药物。

18. 权利要求 17 的药物组合,其中所述抗糖尿病药物为二甲双胍、格列本脲、格列美脲、glipyrider、格列吡嗪、氯磺丙脲、格列齐特、阿卡波糖、米格列醇、吡格列酮、曲格列酮、罗西格列酮、胰岛素、  
10 GI-262570、isaglitazone、JTT-501、NN-2344、YM-440、R-119702、AJ9677、瑞格列奈、那格列奈、KAD1129、AR-H039242、KRP297、AC2993、LY315902 和/或 NVP-DPP-728A 中的 1、2、3 或 3 种以上的药物。

15 19. 权利要求 16 的药物组合,其中所述钠依赖性葡萄糖转运蛋白抑制剂化合物与抗糖尿病药物的重量比在 0.1-300:1 的范围内。

20. 权利要求 1、14 或 15 中任何一项所述的药物组合,其中所述抗肥胖症药物为 $\beta$ -3 肾上腺素能激动剂、脂酶抑制剂、血清素和多巴  
20 胺重摄取抑制剂、甲状腺 $\beta$  受体化合物和/或减食欲剂。

21. 权利要求 20 的药物组合,其中所述抗肥胖症药物为奥利司他、ATL-962、AJ9677、L750355、CP331648、西布曲明、托吡酯、axokine、右苯丙胺、芬特明、苯丙醇胺和/或马咧啉。  
25

22. 权利要求 1、14 或 15 中任何一项所述的药物组合,其中所述降血脂药为微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)抑制剂、羟甲基戊二酰基辅酶 A(HMG CoA)还原酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、fibrin acid 衍生物、低密度脂蛋白(LDL)受体活性的上调物、脂氧化酶抑制剂或酰基辅  
30 酶 A:胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂。

23. 权利要求 22 的药物组合,其中所述降血脂药为普伐他汀、洛



---

伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、尼伐他汀、visastatin、atavastatin、罗苏伐他汀、非诺贝特、吉非贝齐、氯贝丁酯、阿伐麦布、TS-962、MD-700 和/或 LY295427。

5        24. 权利要求22 的药物组合,其中所述钠依赖性葡糖转运蛋白抑制剂化合物与降血脂药的重量比在 0.1-300:1 的范围内。

25. 权利要求 1、14 或 15 中任何一项所述的组合在制造用于治疗 II 型糖尿病的药物中的应用。

## C-芳基葡糖苷 SGLT2 抑制剂

本申请是申请日为 2000 年 10 月 2 日、申请号为 00816741.9、名称为“C-芳基葡糖苷 SGLT2 抑制剂”的专利申请的分案申请。

## 5 发明领域

本发明涉及 C-芳基葡糖苷，它们为在肠和肾中发现的钠依赖性葡糖转运蛋白(SGLT2)的抑制剂，并涉及单独使用 C-芳基葡糖苷或与一种、两种或更多种其它类型的抗糖尿病药物和/或一种、两种或更多种其它类型的治疗剂如降血脂药(hypolipidemic agents)联合用药治疗糖尿病，尤其是 II 型糖尿病，以及高血糖、高胰岛素血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合征、糖尿病并发症、动脉粥样硬化及相关疾病的方法。

## 发明背景

15 全世界大约有 1 亿人患有 II 型糖尿病(NIDDM)，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，但其根本原因尚不清楚。高血糖被认为是形成糖尿病并发症的主要危险因素，并且可能与见于晚期 NIDDM 的胰岛素分泌受损直接相关。可以预料，NIDDM 患者中的血糖的正常化将改善胰岛素的作用，并抵销糖尿病并发症的发展。期望钠-依赖性葡糖转运蛋白 SGLT2 的抑制剂在肾中将有助于  
20 通过增加葡萄糖的排泄而使血浆葡萄糖水平正常化，或许还有体重的正常化。

同时需要开发新的、安全和口服有效的抗糖尿病药物，以补充现有的疗法，包括磺酰脲类、噻唑烷二酮、二甲双胍和胰岛素，并避免  
25 与使用这些其它药物有关的潜在副作用。

高血糖为 II 型糖尿病(NIDDM)的标志；在糖尿病中，血浆葡萄糖水平的持续控制可抵销见于晚期糖尿病的糖尿病并发症的发展和β细胞衰退。血浆葡萄糖通常在肾的肾小球中过滤并在近端小管被主动重

吸收。SGLT2 似乎是负责该部位葡萄糖的重摄取的主要转运蛋白。SGLT 特异性抑制剂根皮苷或密切相关的类似物通过促进葡萄糖的排泄(但无低血糖的副作用)而抑制糖尿病的啮齿动物和狗的这种重摄取过程, 导致血浆葡萄糖水平的正常化。已有报道, 用 SGLT2 抑制剂对

5 Zucker 糖尿病大鼠进行长期(6个月)治疗, 可改善胰岛素对糖血的反应, 提高胰岛素的敏感性, 并延迟这些动物的肾病和神经病的发病, 而在肾中无可检测的病理学变化且无血浆中的电解质失衡。在糖尿病患者中, SGLT2 的选择性抑制将有望通过增加葡萄糖在尿中的排泄, 使血浆葡萄糖正常化, 由此增加胰岛素的敏感性, 并延迟糖尿病并发症的发展。

10

在肾脏中, 90%的葡萄糖重摄取发生于肾皮质近端小管前 S1 节段的上皮细胞中, 而 SGLT2 可能是负责这种重摄取的主要转运蛋白。SGLT2 是含 14 个跨膜片段的 672 个氨基酸蛋白, 其主要表达于肾近端小管前 S1 节段中。底物的特异性、钠依赖性, 及 SGLT2 的定位作用与先前概述的人肾皮质肾近端小管的高容量、低亲和力、钠-依赖性葡糖转运蛋白的特性是一致的。此外, 杂交体耗竭研究提示, SGLT2 为近端小管 S1 节段中的主要的  $\text{Na}^+$ /葡萄糖协同转运蛋白, 因为实际上编码于来自大鼠肾皮质的 mRNA 的所有钠-依赖性葡糖转运活性受对

15 大鼠 SGLT2 特异性的反义寡核苷酸的抑制。SGLT2 为某些类型的家族性糖尿, 一种其中肾葡萄糖重吸收不同程度受损的遗传异常的候补基因。迄今为止研究的这些综合征中尚未有一种作图到染色体 16 中的 SGLT2 基因座上。然而, 高度同源性的啮齿动物 SGLTs 的研究强烈提示, SGLT2 为葡萄糖的主要的肾钠-依赖性转运蛋白, 并且提示已经作图的糖尿基因座编码 SGLT2 调节剂。预料 SGLT2 的抑制将通过

20 增加糖尿病患者的葡萄糖排泄来减少血浆葡萄糖的水平。

25

SGLT1, 另一种钠-依赖性葡糖协同转运蛋白(其与 SGLT2 的氨基酸水平有 60% 的同一性)表达于小肠和肾近端小管较远端的 S3 节段中。尽管它们的序列类似, 但人 SGLT1 和 SGLT2 仍是生物化学上可

区别的。对于 SGLT1,  $\text{Na}^+$ 对转运的葡萄糖的摩尔比为 2:1, 而对于 SGLT2, 摩尔比为 1:1。对于 SGLT1 和 SGLT2 来说, 其  $\text{Na}^+$ 的  $K_m$  分别为 32 和 250-300mM。对于 SGLT1 和 SGLT2 的葡萄糖和不可代谢的葡萄糖类似物  $\alpha$ -甲基-D-吡喃葡萄糖苷(AMG)的摄取的  $K_m$  值是类似的, 即对于 SGLT1 和 SGLT2 转运蛋白, 分别为 0.8 和 1.6mM (葡萄糖) 及 0.4 和 1.6mM (AMG)。然而, 这两种转运蛋白在它们对糖如半乳糖的底物的特异性方面确实不同, 半乳糖仅为 SGLT1 的底物。

给予根皮苷, 一种 SGLT 活性的特异性抑制剂, 在几个糖尿病啮齿动物模型和在一个犬糖尿病模型中, 通过体内促进葡萄糖的排泄, 降低禁食和进食后的血浆葡萄糖, 增加葡萄糖的利用而无低血糖的副作用, 提供了更新观念的证据。当给予长达 2 周的根皮苷的治疗时, 未观察到对血浆离子平衡、肾功能或肾的形态学的不利作用。此外, 当给予正常动物根皮苷时, 不管是否存在糖尿, 未观察到低血糖或其他不利作用。有报告给予 6 个月时期的肾 SGLTs 抑制剂(Tanabe Seiyaku) 可在肥胖 NIDDM 大鼠模型中改善禁食和进食的血浆葡萄糖, 促进胰岛素的分泌和利用, 在无低血糖或肾的副作用的情况下, 抵消肾病和神经病的发展。

根皮苷本身作为口服药物是不引人注目的, 因为它是一种在肠道内水解为其糖苷配基根皮素的非特异性的 SGLT1/SGLT2 抑制剂, 其为有效的易化葡萄糖转运的抑制剂。易化的葡萄糖转运蛋白(GLUTs)的并发抑制作用是不需要的, 因为预料这样的抑制剂将会加重外周胰岛素的抗性以及促发中枢神经系统的低血糖。抑制 SGLT1 也可具有严重的不利后果, 如遗传性综合征葡萄糖/半乳糖吸收障碍(GGM)所说明的, 其中 SGLT1 协同转运蛋白的突变引起小肠的葡萄糖摄取受损, 以及威胁到生命的腹泻和脱水。SGLT2 和 SGLT1 之间的生物化学差别, 以及它们之间的序列差异程度, 使得可以鉴定选择性的 SGLT2 抑制剂。

家族性糖尿综合征为其中肠道葡萄糖转运, 以及其他离子和氨基

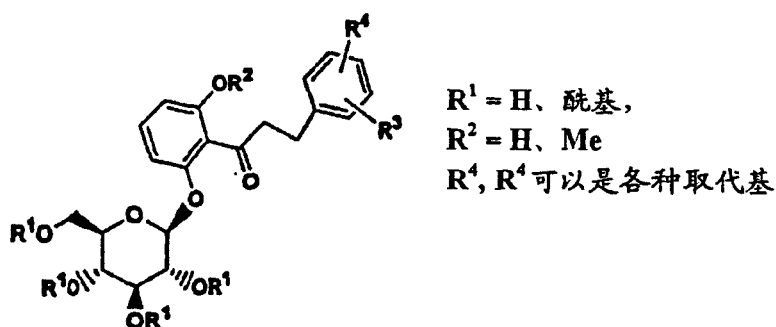
酸肾转运正常的疾病。家族性糖尿患者似乎通常发展为具有正常血浆葡萄糖水平，并且似乎不罹患作为它们的疾病后遗症的严重健康缺陷，尽管有时排泄的葡萄糖水平相当高(110-114 g/日)。这些患者中的主要明显症状包括贪食、多尿和烦渴，而肾脏在结构和功能上似乎是正常的。因此，从迄今为止可获得的证据来看，肾对葡萄糖的重摄取

5 的缺陷似乎具有在不同的正常个体中最小的长期负结果。

以下参考文献公开了用于治疗糖尿病的 O-芳基葡萄糖苷 SGLT2 抑制剂。

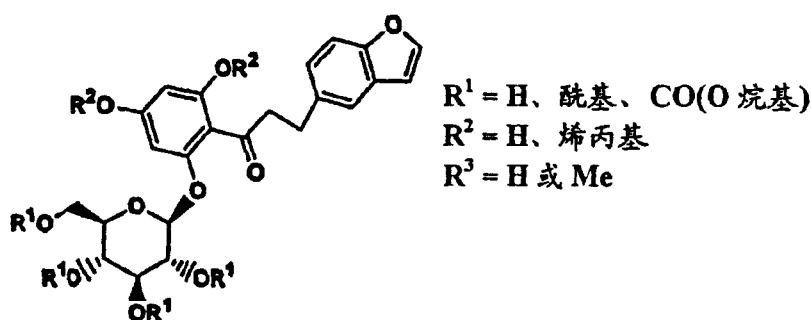
10 EP 598359A1 (也为 JP 035988) (Tanabe Seiyaku) 公开了下面结构 **A** 的化合物

**A**

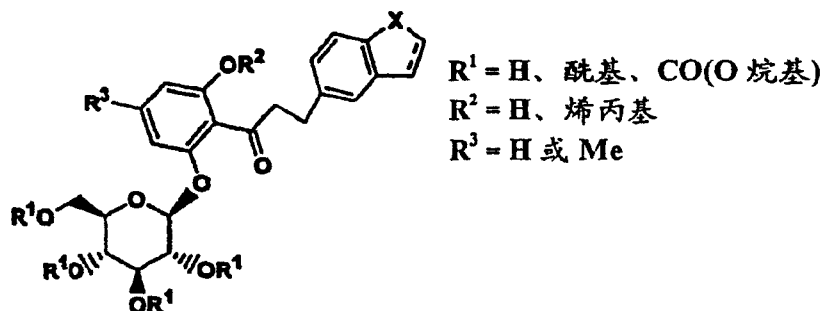


EP 0850948A1 公开了下面的 **B** 类化合物

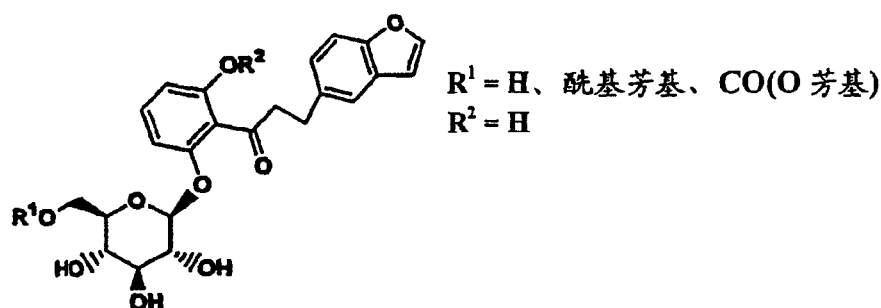
15 **B**



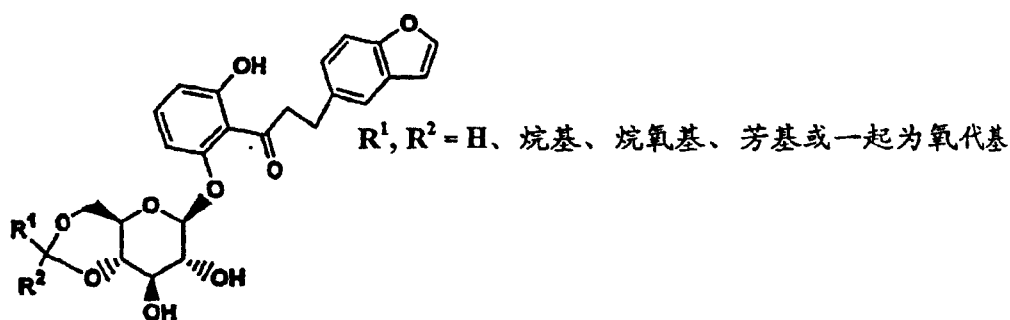
JP 09188625A 扩充了结构 **B**，以包括其中  $R^3$  为 H 和其中 5 元环为饱和的 **B** 化合物以及苯并噻吩( $\text{O} = \text{S}$ )和茚( $\text{O} = \text{CH}_2$ )的对应物。



JP 09124685A 扩充了  $R^3 = \text{H}$  的结构 **B**, 以包括一酰基化 C6 羟基的衍生物, 其中所述酰基为取代的苯甲酸或吡啶基羧酸或由相应的酚生成的尿烷。

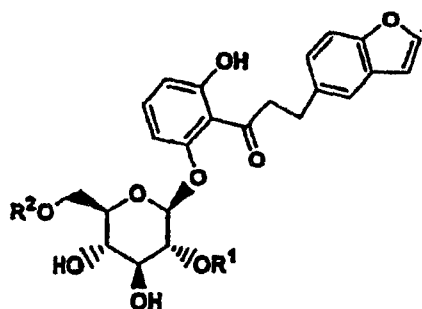


JP 09124684 公开了结构 **B** 的衍生物



10

EP 773226-A1 公开了结构 **B** 的衍生物



如果  $R^2 = H$ , 则  $R^1 =$  链烷酰基  
 如果  $R^1 = H$ , 则  $R^2 =$  烷氧基羰基

JP 08027006-A 公开了结构 **A** 的衍生物, 其中葡萄糖羟基的各种组合被酰基化并且似乎与 EP 598359A1 类似。

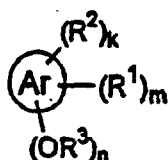
- 5 EP 684254-A1 似乎包括了公开于 JP 09188625A 中的结构 **B** 的衍生物。

公开 SGLT2 抑制剂的其他公开刊物和出版物包括以下一些:

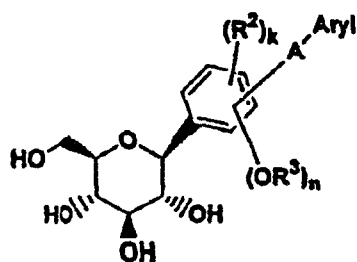
- K. Tsujihara 等, *Chem. Pharm. Bull.* **44**, 1174-1180 (1996)  
 M. Hongu 等, *Chem. Pharm. Bull.* **46**, 22-33 (1998)  
 10 M. Hongu 等, *Chem. Pharm. Bull.* **46**, 1545-1555 (1998)  
 A. Oku 等, *Diabetes.* **48**, 1794-1800 (1999)

JP 10245391 (Dainippon) 公开了作为治疗糖尿病的降血糖药的 500 个结构。这些结构为羟基化的香豆素的 O-葡糖苷。

WO 98/31697 公开了下面结构的化合物



- 15 其中 Ar 包括苯基、联苯基、二苯基甲烷、二苯基乙烷和二苯基醚, 及  $R^1$  为葡糖苷,  $R^2$  为 H、OH、氨基、卤素、羧基、烷基、环烷基或甲酰胺基,  $R^3$  为氢、烷基或酰基, 和 k、m 和 n 独立为 1-4。WO 98/31697 公开的化合物的一个亚组包括下面结构的化合物



A 为 O 或  $(CH_2)_x$ , 其中 x 为 0-3

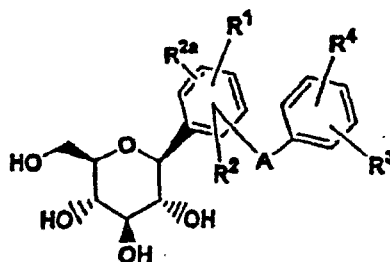
$R^3 = H$ 、烷基或酰基, 其中 n 为 1-4

$R^2 = H$ 、烷基、OH、 $NH_2$ 、卤素、 $CO_2H$   
或甲亚酰胺(carboximide), 其中 k 为 1-4

它们被公开用于治疗或预防炎性疾病、自身免疫性疾病、感染、癌症和癌症转移、再灌注疾病、血栓形成、溃疡、创伤、骨质疏松症、糖尿病和动脉粥样硬化及其他疾病。

### 发明描述

根据本发明, 提供具有下面结构 I 的 C-芳基葡萄糖苷化合物及其药学上可接受的盐、其所有的立体异构体及其所有的前药酯:



10 其中

$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^{2a}$  独立为氢、OH、 $OR^5$ 、烷基、 $CF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $OCF_3$ 、 $SR^{5i}$  或卤素, 或  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^{2a}$  中的两个可与它们所连接的碳一起形成增环的 5、6 或 7 元碳环或可在环上含有 1-4 个为 N、O、S、SO 和/或  $SO_2$  的杂原子的杂环;

15  $R^3$  和  $R^4$  独立为氢、OH、 $OR^{5a}$ 、O 芳基、 $OCH_2$  芳基、烷基、环烷基、 $CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、卤素、 $-CN$ 、 $-CO_2R^{5b}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-COR^{6b}$ 、 $-CH(OH)R^{6c}$ 、 $-CH(OR^{5h})R^{6d}$ 、 $-CONR^6R^{6a}$ 、 $-NHCOR^{5c}$ 、 $-NHSO_2R^{5d}$ 、 $-NHSO_2$  芳基、芳基、 $-SR^{5e}$ 、 $-SOR^{5f}$ 、 $-SO_2R^{5g}$ 、 $-SO_2$  芳基, 或可在环上含有 1-4 个为 N、O、S、SO 和/或  $SO_2$  的杂原子的 5、6 或 7 元杂环;

20 或者  $R^3$  和  $R^4$  与它们所连接的碳一起形成增环的 5、6 或 7 元碳环或可



在环上含有 1-4 个为 N、O、S、SO 和/或 SO<sub>2</sub> 的杂原子的杂环;

R<sup>5</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>、R<sup>5d</sup>、R<sup>5e</sup>、R<sup>5f</sup>、R<sup>5g</sup>、R<sup>5h</sup> 和 R<sup>5i</sup> 独立为烷基;

R<sup>6</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6c</sup> 和 R<sup>6d</sup> 独立为氢、烷基、芳基、烷芳基或环烷基, 或 R<sup>6</sup> 和 R<sup>6a</sup> 与它们所连接的氮一起形成可在环上含有 1-4 个为 N、

5 O、S、SO 和/或 SO<sub>2</sub> 的杂原子的增环 5、6 或 7 元杂环;

A 为 O、S、NH 或 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 其中 n 是 0-3。

如上定义的本发明的式 I 化合物也包括这样的前提条件:

当 A 为 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 其中 n 是 0、1、2 或 3 或者 A 为 O, 且 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>2a</sup> 中的至少一个为 OH 或 OR<sup>5</sup> 时, 则 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>2a</sup> 中的至少一个为 CF<sub>3</sub>、  
10 OCF<sub>3</sub> 或 OCHF<sub>2</sub> 和/或 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 中的至少一个为 CF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、  
CH(OR<sup>5h</sup>)R<sup>6d</sup>、CH(OH)R<sup>6c</sup>、COR<sup>6b</sup>、-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、-NHCOR<sup>5c</sup>、-  
NHSO<sub>2</sub>R<sup>5d</sup>、-NHSO<sub>2</sub> 芳基、芳基、-SR<sup>5e</sup>、-SOR<sup>5f</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5g</sup> 或 -SO<sub>2</sub> 芳基。

如上定义的优选的式 I 化合物包括这样的前提条件: 当 A 为  
15 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 其中 n 是 0、1、2 或 3 或者 A 为 O, 且 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup>  
中的至少一个为 OH 或 OR<sup>5</sup> 时, 则 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>2a</sup> 中的至少一个为 CF<sub>3</sub>、  
OCF<sub>3</sub> 或 OCHF<sub>2</sub> 和/或 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 中的至少一个为 CF<sub>3</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、  
-CN、-CO<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、CH(OR<sup>5h</sup>)R<sup>6d</sup>、-NHCOR<sup>5c</sup>、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>5d</sup>、-NHSO<sub>2</sub> 芳基、  
芳基、-SR<sup>5e</sup>、-SOR<sup>5f</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5g</sup>、-SO<sub>2</sub> 芳基或卤素。

式 I 化合物具有作为发现于哺乳动物的肠道和肾中的钠依赖性葡  
20 糖转运蛋白的抑制剂的活性, 因而用于治疗糖尿病和糖尿病的微血管  
和大血管并发症, 如视网膜病、神经病、肾病和伤口愈合。

本发明提供式 I 的化合物、使用这样的化合物的药用组合物和使用  
这样的化合物的方法。

此外, 根据本发明, 提供治疗或延缓下列疾病的发展或发作的方  
25 法: 糖尿病, 特别是 I 型和 II 型糖尿病, 包括糖尿病并发症(包括视网  
膜病、神经病、肾病和延迟伤口愈合), 以及相关疾病如胰岛素抗性(葡  
萄糖体内平衡受损)、高血糖、高胰岛素血症、脂肪酸或甘油的升高的  
血水平、肥胖症、高脂血症(包括高甘油三酯血症、X 综合征、动脉粥

样硬化和高血压，及用于增加高密度脂蛋白水平的方法，其中治疗有效量的结构 I 的化合物被给予需要治疗的病人。

此外，根据本发明，提供一种治疗如在此前和此后定义的糖尿病和相关疾病的方法，其中治疗有效量的结构 I 的化合物与另一类型的抗糖尿病药物和/或另一类型的治疗剂如降血脂药的组合物被给予需要治疗的病人。

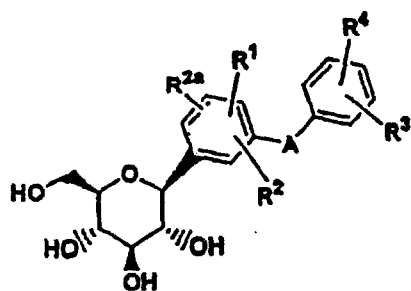
统称为“X综合征”(也称作代谢综合征)的病症、疾病和疾患详述于 Johannsson *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **82**, 727-34 (1997)中。

此处所用的术语“其他类型的治疗剂”指一种或一种以上的抗糖尿病药物(非式 I 的 SGLT2 抑制剂)、一种或一种以上的抗肥胖症药物、抗高血压药物、抗血小板药物、抗动脉粥样硬化药物和/或一种或一种以上降血脂药(包括抗动脉粥样硬化药物)。

在本发明的以上方法中，使用的本发明的结构 I 化合物与所述一种、两种或更多种的抗糖尿病药物和/或一种、两种或更多种其他类型的治疗剂(取决于其作用模式)的重量比在约 0.01:1 至约 300:1，优选约 0.1:1 至约 10:1 的范围内

优选式 IA 的化合物

IA



其中 A 为 CH<sub>2</sub> 或 O 或 S 并连接于葡糖苷的间位；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>2a</sup> 独立选自氢、低级烷基、卤素、OR<sup>5</sup> 或 OCHF<sub>2</sub>，或者 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>2a</sup> 中的两个为 H，而另一个为低级烷基、卤素、OR<sup>5</sup> 或 OCHF<sub>2</sub>；

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 独立选自低级烷基、OR<sup>5a</sup>、-OCHF<sub>2</sub>、-SR<sup>5e</sup>、OH、-CO<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、

-3,4-(OCH<sub>2</sub>O)-、-COR<sup>6b</sup>、-CH(OH)R<sup>6c</sup>、-CH(OR<sup>5h</sup>)R<sup>6d</sup>、CF<sub>3</sub>、

、-SOR<sup>5f</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5g</sup>、芳基、-NHSO<sub>2</sub>芳基、-NHSO<sub>2</sub>R<sup>5d</sup>、COOH、噻二唑、四唑、-OCH<sub>2</sub>芳基、-OCF<sub>3</sub>、O芳基或H。

更优选这样的式 I 化合物，其中 A 为 CH<sub>2</sub>；

5 R<sup>1</sup> 为氢、卤素或低级烷基；

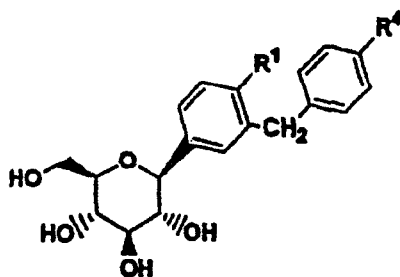
R<sup>2</sup> 和 R<sup>2a</sup> 各为 H；

R<sup>3</sup> 为 H；

R<sup>4</sup> 为低级烷基、-COR<sup>6b</sup>、-CH(OH)R<sup>6c</sup>、-CH(OR<sup>5h</sup>)R<sup>6d</sup>、R<sup>5a</sup>O、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub> 或 -SR<sup>5e</sup>。

10 最优选结构 IB 的式 I 化合物

IB



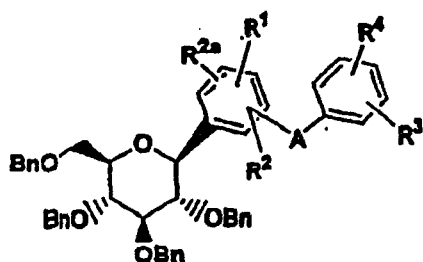
其中 R<sup>1</sup> 为氢、卤素或低级烷基和 R<sup>4</sup> 为低级烷基、R<sup>5a</sup>O、-OCHF<sub>2</sub> 或 -SR<sup>5e</sup>。优选 R<sup>1</sup> 连接于葡糖苷键对位上和 R<sup>4</sup> 取代基连接于对位上。

发明详述

15 本发明的式 I 化合物可以如下面的反应流程及其描述所示制备，其中温度以摄氏度表示。

如流程 1 所示，在催化剂如 1) Pd/C 存在下，使用溶剂如甲醇或乙醇，或者 2) 优选在氢氧化钯存在下，使用溶剂如乙酸乙酯，通过用氢气处理式 II 化合物，

II

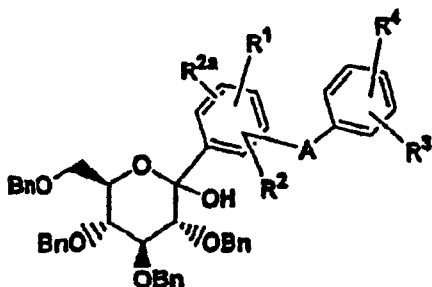


(其中 Bn = 苄基)

可以制备式 I 化合物。或者，在  $-78^{\circ}\text{C}$ ，通过用 Lewis 酸如三溴化硼、三氯化硼或  $\text{BCl}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  在溶剂如二氯甲烷中处理式 II 化合物，可以制备式 I 化合物。于  $20^{\circ}\text{C}$ ，通过在溶剂如含有  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  的 EtSH 中处理式 II 化合物，也可以制备式 I 化合物。

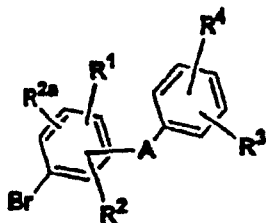
于  $-30^{\circ}\text{C}$ ，通过用硅烷如  $\text{Et}_3\text{SiH}$  或优选  $(i\text{Pr})_3\text{SiH}$  在溶剂如 MeCN 或含有 Lewis 酸如  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  的 MeCN/二氯甲烷的混合物中处理式 III 化合物，可以制备式 II 化合物(其为新的中间体)。

III



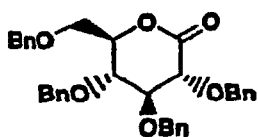
10 式 III 化合物(其为新的中间体)可以通过式 IV 化合物

IV



与式 V 化合物的偶合制备。

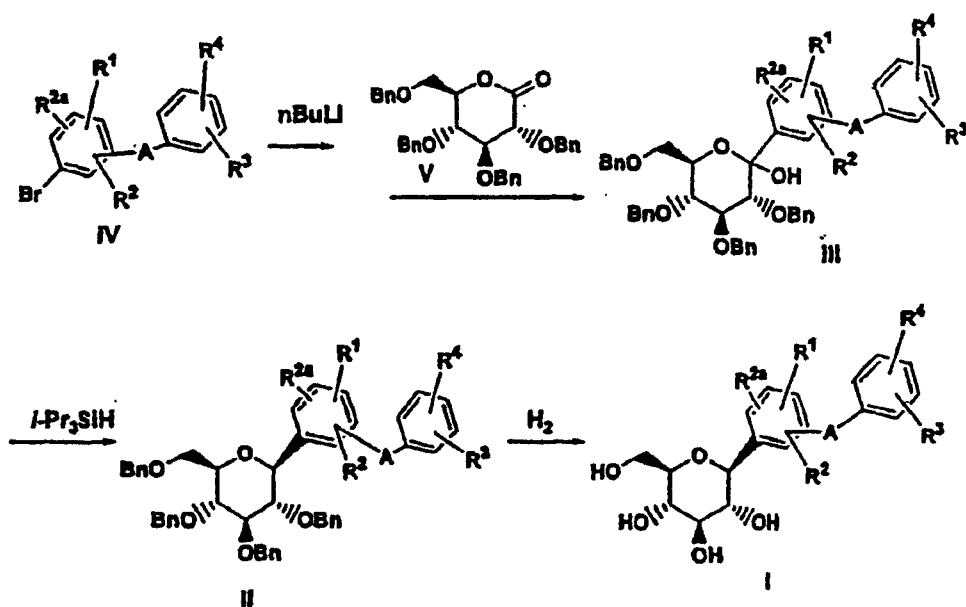
V



在加入内酯 V 前，于  $-78^{\circ}\text{C}$ ，通过用正丁基锂或叔丁基锂在溶剂如 THF 中处理，可活化用于偶合的式 IV 化合物。内酯 V 的制备描述于 R. Benhaddou, S Czernecki 等, *Carbohydr. Res.*, 260 (1994), 243-250

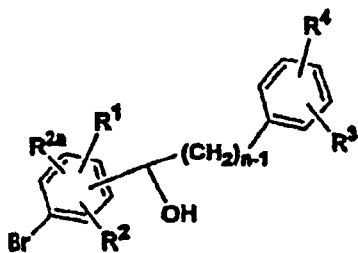
5 中。

## 流程 1



如流程 2 所示，于  $-30^{\circ}\text{C}$  至  $+60^{\circ}\text{C}$ ，在溶剂如含有 Lewis 酸如  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  或 TFA 的 MeCN 或二氯甲烷中，通过用硅烷如  $\text{Et}_3\text{SiH}$  处理式 VI 化合物

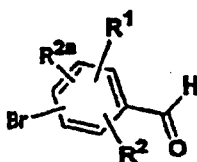
VI



可以制备式 IV 化合物，其中 A 为  $(\text{CH}_2)_n$ ，其中  $n = 1-3$ 。

采用本领域技术人员熟悉的条件，在诸如乙醚或 THF 的溶剂中，通过使可市售获得的式 VII 的溴代苯甲醛

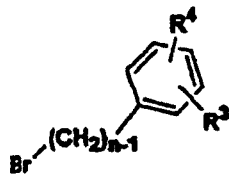
VII



5

与式 VIII 化合物的锂或镁的有机金属衍生物偶合，

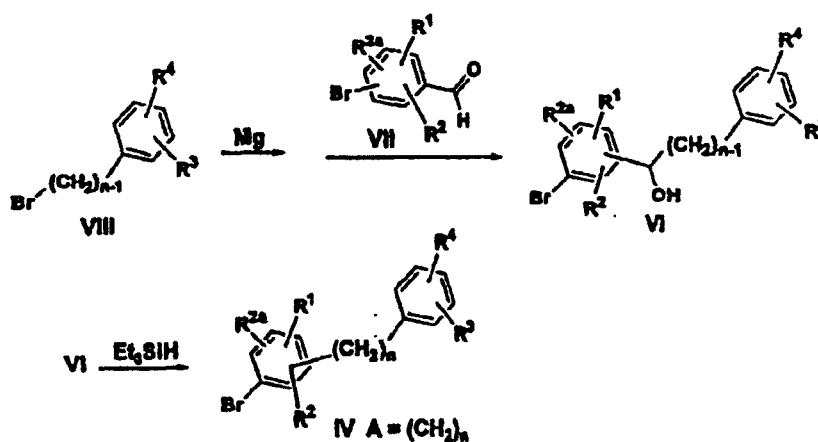
VIII



可以制备式 VI 化合物。

式 VIII 化合物或者为可市售获得的，或者可通过本领域技术人员  
10 已知的标准方法容易地制备。

## 流程 2



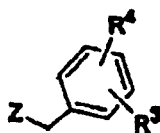
通过顺序用 1) 乙酰化剂如  $\text{Ac}_2\text{O}$  在溶剂如单纯吡啶或含有 1.5 当量的碱如三乙胺的二氯甲烷中, 2) 还原剂如硼氢化钠在溶剂如乙醇中, 3) 烷基化剂如  $\text{R}^{5h}\text{Br}$  或  $\text{R}^{5h}\text{I}$  在碱如  $\text{NaH}$  存在下, 在溶剂如 DMF 中, 和 4) 酯碱性水解条件如氢氧化锂在 THF/甲醇/水的 2:3:1 的混合物中, 处理其中  $\text{R}^4$  为  $\text{COR}^{6b}$  的式 I 化合物, 可以制备其中  $\text{R}^4$  为  $\text{CH}(\text{OR}^{5h})\text{R}^{6d}$  的式 I 化合物。

10 通过用还原剂如硼氢化钠在溶剂如乙醇中, 处理其中  $\text{R}^4$  为  $\text{COR}^{6b}$  的式 I 化合物, 可以制备其中  $\text{R}^4$  为  $\text{CH}(\text{OH})\text{R}^{6c}$  的式 I 化合物。

在  $-78^\circ\text{C}$ , 通过用 Lewis 酸如三氯化硼或三溴化硼在溶剂如二氯甲烷中处理其中  $\text{R}^4$  为  $\text{COR}^{6b}$  的式 II 化合物, 可以制备其中  $\text{R}^4$  为  $\text{COR}^{6b}$  的式 I 化合物。

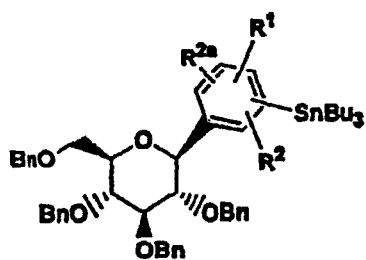
15 如流程 3 所示, 在催化剂如四(三苯膦)合钨的存在下, 通过使可市售购得的或容易获得的式 IX 化合物

IX



其中 Z 为溴或氯, 与式 X 化合物

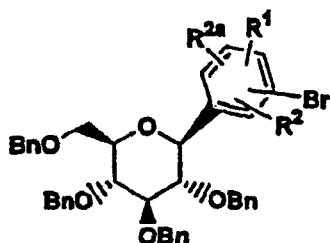
X



经在溶剂如 PhMe 中加热使这两种成分偶合，可以制备式 II 化合物，其中 A 为 CH<sub>2</sub> 和 R<sup>4</sup> 为 -COR<sup>6b</sup>。

5 通过用 (Bu<sub>3</sub>Sn)<sub>2</sub> 和催化剂如四(三苯膦)合钯在溶剂如甲苯中处理，可以由式 XI 化合物

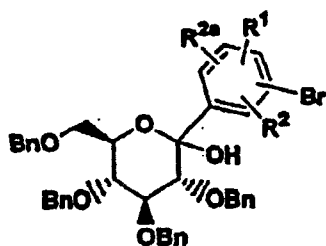
XI



制备式 X 化合物(其为新的中间体)。

于 -30℃，通过用硅烷如 iPr<sub>3</sub>SiH 或 Et<sub>3</sub>SiH 在溶剂如含有 Lewis 酸如 BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O 的 MeCN 中处理，可以由式 XII 化合物

XII



10

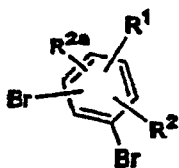
制备式 XI 化合物(其为新的中间体)。

式 XII 化合物(其为新的中间体)可以通过使式 V 化合物与有机锂偶合来制备，有机锂可通过于 -78℃，用正丁基锂或叔丁基锂在 THF

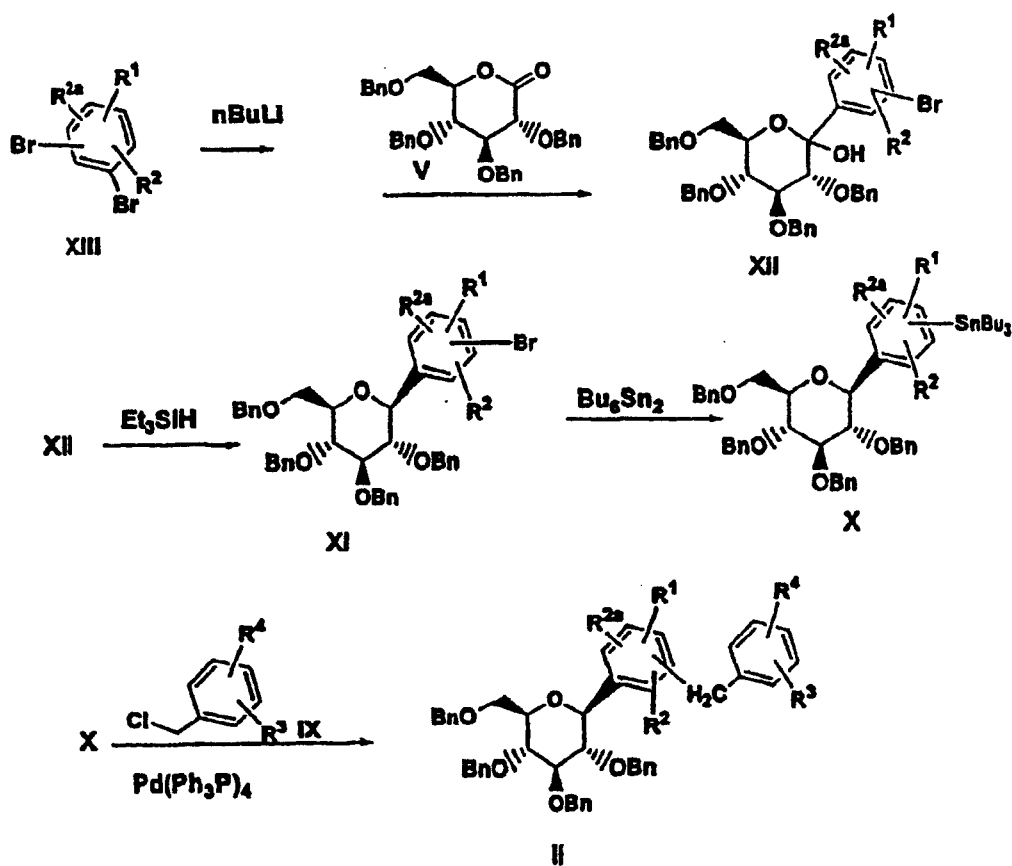


中处理式 XIII 化合物而获得

XIII



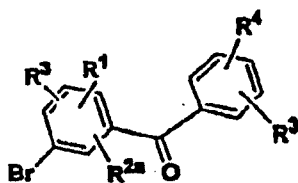
流程 3



5

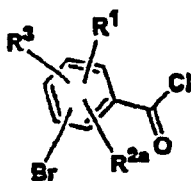
其中 A 为 CH<sub>2</sub> 的式 IV 化合物的另一种合成方法(流程 4)是用还原剂如 Et<sub>3</sub>SiH 在溶剂如含有催化剂 BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O 的 MeCN 或二氯甲烷或其混合物中还原式 XIV 化合物来进行的。

XIV



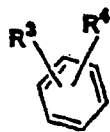
通过在诸如含 2 当量的 Lewis 酸如三氯化铝或三溴化铝的二硫化碳溶剂中，用容易获得的式 XVI 的酰氯

XVI



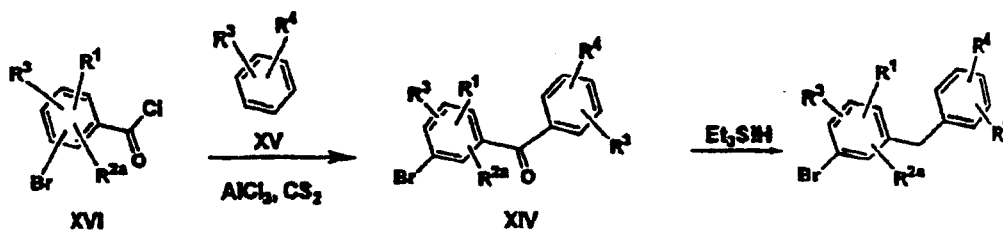
5 将可市售获得的式 XV 烃 Friedel-Craft 酰化，

XV



可以容易地制备式 XIV 化合物。

流程 4

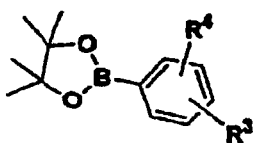


10

IV 其中 A=CH<sub>2</sub>

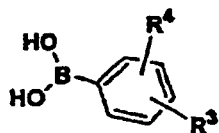
如流程 5 所示，通过使式 XI 化合物与式 XVII 化合物

## XVII



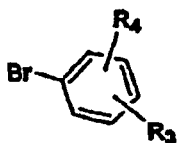
或相应的硼酸 XVIII 偶合，可以制备其中 A 为键的式 II 化合物。

## XVIII



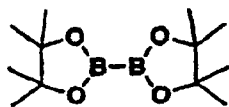
- 所述偶合使用如含碳酸钠的 PhMe/乙醇的 3:1 溶剂，在催化剂如四(三
- 5 苯膦)合钯的存在下加热进行。式 XVIII 化合物或者是可市售获得的，或者可用三氯化硼在溶剂如二氯甲烷中处理式 XVII 化合物制备。式 XVII 化合物可以通过在溶剂如含有催化剂如 PdCl<sub>2</sub>•dppf 和碱如 KOAc 的 DMSO 中加热式 XIX 化合物

## XIX

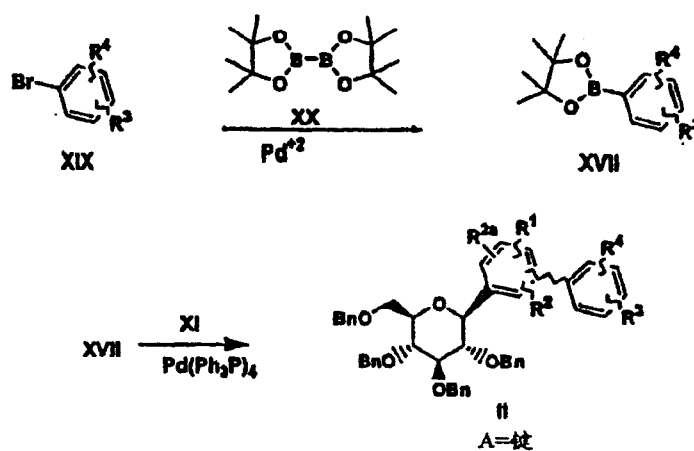


- 10 与化合物 XX 来制备。

## XX

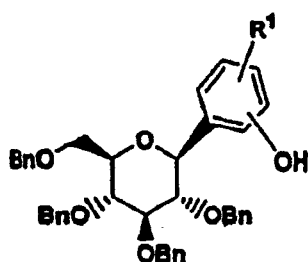


## 流程 5



如流程 6 所示，先用碱如氢氧化钠处理式 XXI 化合物

XXI

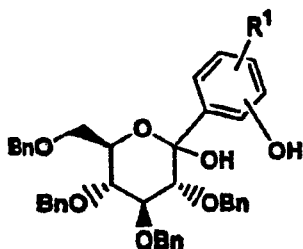


5

接着与式 IX 化合物一起在溶剂如 PhMe 中加热，可以制备式 II 化合物，其中 A = CH<sub>2</sub> 和 R<sup>2</sup> = OH。

于 -30℃，通过用硅烷如 Et<sub>3</sub>SiH 或 iPr<sub>3</sub>SiH 在溶剂如含有 Lewis 酸如 BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O 的 MeCN 中处理，可以由式 XXII 化合物

XXII

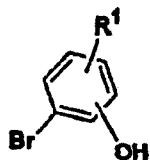


10

制备式 XXI 化合物。

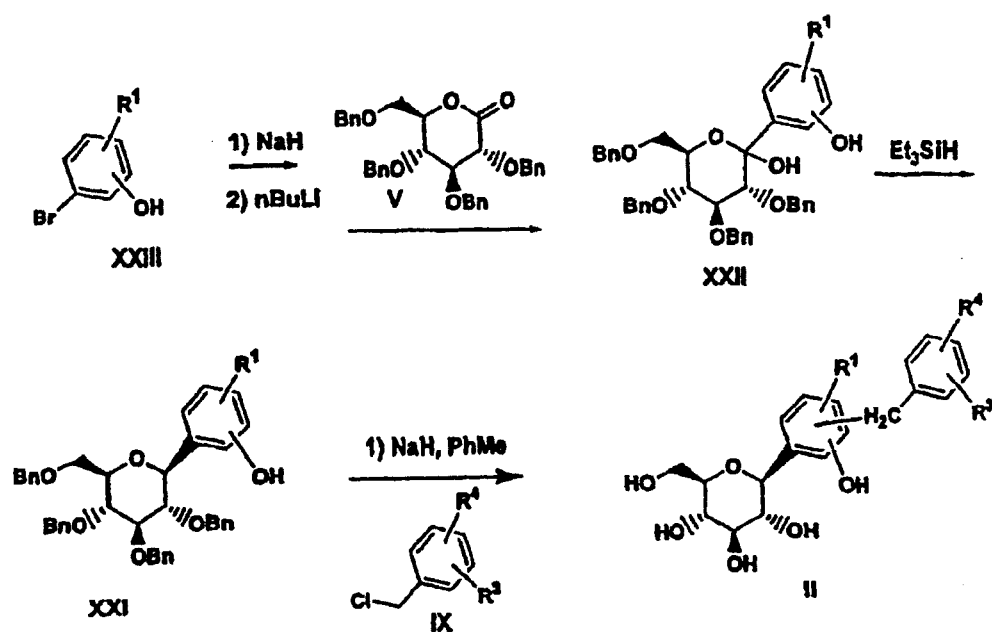
式 XXII 化合物可以通过使式 V 化合物与活化的式 XXIII 化合物的金属衍生物偶合来制备，后者可通过先用碱如氢氧化钠、氢氧化钾或叔丁醇钾处理，接着用烷基锂如正丁基锂或叔丁基锂在溶剂如无水 THF 中处理而制备。

XXIII



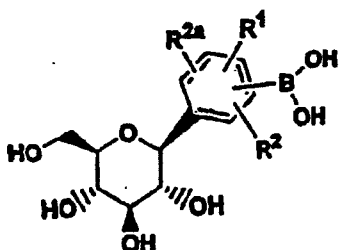
5

流程 6



如流程 7 所示，通过在溶剂如含碱如三乙胺、催化剂如  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  和分子筛的吡啶中加热，使式 XXIV 化合物

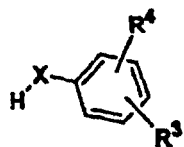
XXIV



10

与可市售获得的式 XXV 化合物偶合，

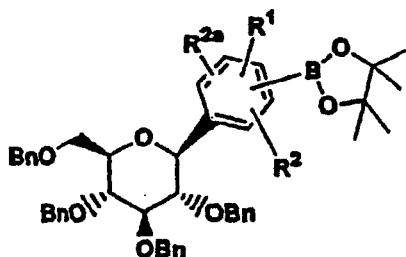
XXV



其中 X = O 或 NH，可以制备式 I 化合物，其中 A = O 或 NH。

于 -78°C，用三氯化硼在溶剂如二氯甲烷中处理式 XXVI 的化合物

XXVI



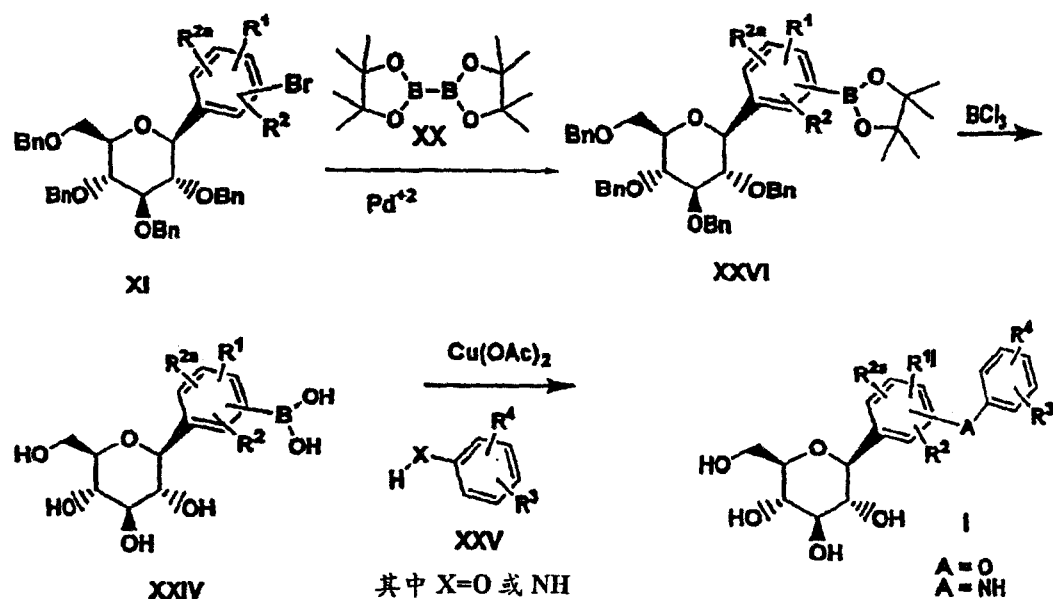
5

可以制备式 XXIV 化合物(其为新的中间体)。

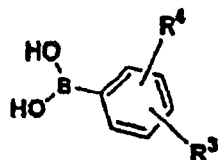
式 XXVI 化合物(其为新的中间体)可以通过在溶剂如含有催化剂如 PdCl<sub>2</sub>•dppf 和碱如 KOAc 的 DMSO 中加热式 XI 化合物与式 XX 化合物来制备。

10

## 流程 7

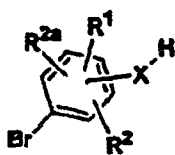


- 如流程 8 所示, 通过在溶剂如含碱如三乙胺、催化剂如  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  和分子筛的吡啶中加热, 使式 XVIII 化合物



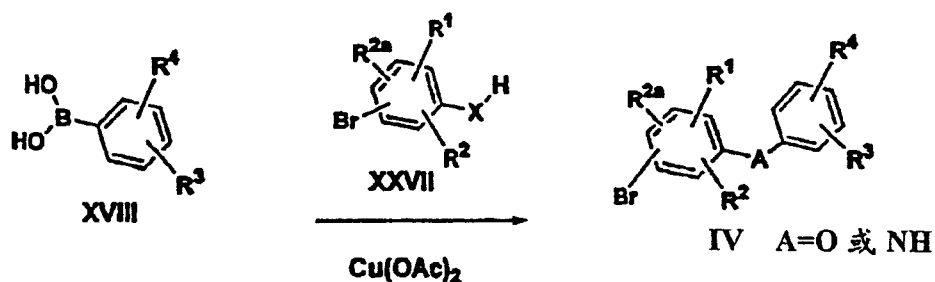
与式 XXVII 化合物偶合,

XXVII

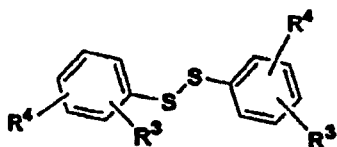


其中 X=O 或 NH, 可以制备式 IV 化合物, 其中 A = O 或 NH.

## 流程 8



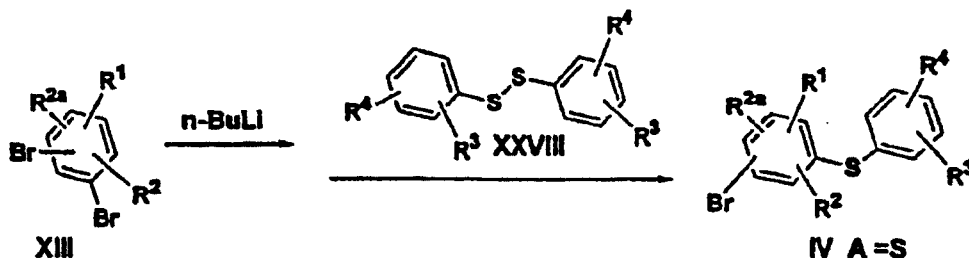
如流程 9 所示, 通过使式 XXVIII 的芳基二硫化物  
XXVIII



5

与有机锂(于-78℃, 在 THF 中用正丁基锂或叔丁基锂使式 XIII 化合物金属化获得)偶合, 可以制备式 IV 化合物, 其中 A 为 S。

## 流程 9



10

本发明的说明书中所用的各种术语的定义如下。这些定义当用于说明书全文中时, 无论是单独使用, 或作为较大基团的一部分, 均适用于所述术语(除非它们在具体的例子中另外加以限定)。

15 本文使用以下缩略语:

Ph = 苯基



- Bn = 苄基  
t-Bu = 叔丁基  
Me = 甲基  
Et = 乙基
- 5 TMS = 三甲基甲硅烷基  
TMSN<sub>3</sub> = 三甲基甲硅烷基叠氮化物  
TBS = 叔丁基二甲基甲硅烷基  
THF = 四氢呋喃  
Et<sub>2</sub>O = 乙醚
- 10 EtOAc = 乙酸乙酯  
DMF = 二甲基甲酰胺  
MeOH = 甲醇  
EtOH = 乙醇  
i-PrOH = 异丙醇
- 15 HOAc 或 AcOH = 乙酸  
TFA = 三氟乙酸  
i-Pr<sub>2</sub>NEt = 二异丙基乙胺  
Et<sub>3</sub>N = 三乙胺  
DMAP = 4-二甲基氨基吡啶
- 20 NaBH<sub>4</sub> = 硼氢化钠  
LiAlH<sub>4</sub> = 氢化铝锂  
n-Buli = 正丁基锂  
Pd/C = 披钯碳  
KOH = 氢氧化钾
- 25 NaOH = 氢氧化钠  
LiOH = 氢氧化锂  
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = 碳酸钾  
NaHCO<sub>3</sub> = 碳酸氢钠

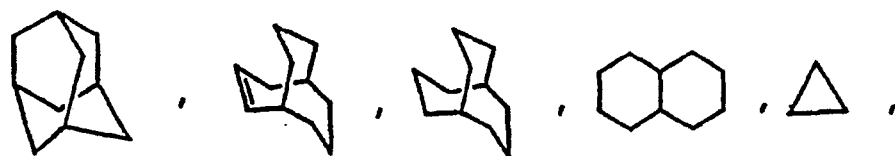
- EDC (或 EDC•HCl)或 EDCI (或 EDCI•HCl)或 EDAC = 3-乙基  
-3'-(二甲基氨基)丙基-碳二亚胺盐酸盐(或 1-(3-二甲基氨基丙基)  
-3-乙基碳二亚胺盐酸盐)
- HOBT 或 HOBT•H<sub>2</sub>O = 1-羟基苯并三唑水合物
- 5 HOAT = 1-羟基-7-氮杂苯并三唑
- Ph<sub>3</sub>P = 三苯膦
- Pd(OAc)<sub>2</sub> = 乙酸钯
- (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd<sup>0</sup> = 四(三苯膦)合钯
- Ar = 氩气
- 10 N<sub>2</sub> = 氮气
- min = 分钟
- h 或 hr = 小时
- L = 升
- mL = 毫升
- 15 μl = 微升
- g = 克
- mg = 毫克
- mol = 摩尔
- mmol = 毫摩尔
- 20 meq = 毫当量
- RT = 室温
- sat 或 sat'd = 饱和的
- aq. = 含水的
- TLC = 薄层层析
- 25 HPLC = 高效液相色谱
- LC/MS = 高效液相色谱/质谱
- MS 或 Mass Spec = 质谱
- NMR = 核磁共振

mp = 熔点

dppf = 二苯基膦酰基二茂铁(ferrocene)

除非另外指明，术语“低级烷基”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时，包括含1-8个碳原子的直链和支链烃，术语“烷基”和“alk”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时，包括含1-20个碳原子，优选1-10个碳原子，在直链中，更优选1-8个碳原子的直链和支链烃，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基，其各种支链异构体等，以及包括1-4个以下取代基的此类基团：例如卤代基如氟、溴、氯或碘或者三氟甲基、烷基、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基(芳基)或二芳基、芳烷基、芳基烷氧基、链烯基、链炔基、环烷基、环烯基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、任选取代的氨基、羟基、羟烷基、酰基、链烷酰基、杂芳基、杂芳氧基、杂环烷基、芳基杂芳基、芳烷氧基羰基、杂芳烷基、杂芳烷氧基、芳氧基烷基、芳氧基芳基、烷基氨基、链烷酰基氨基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、硫羟基、卤代烷基、三卤代烷基和/或烷硫基。

除非另外指明，术语“环烷基”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时，包括含1-3个环的饱和的或部分饱和的(含1或2个双键)环烃基，包括单环烷基、双环烷基和三环烷基，含有形成环的总共3-20个碳原子，优选形成环的3-10个碳原子，所述环可以稠合于1或2个如对芳基所述的芳环上，其包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基和环十二烷基、环己烯基、



25

这些基团中的任何一个可由 1-4 个以下的取代基任选取代：例如卤素、烷基、烷氧基、羟基、芳基、芳氧基、芳烷基、环烷基、烷基氨基、链烷酰基氨基、氧代基、酰基、芳基羰基氨基、氨基、硝基、氰基、硫羟基和/或烷硫基和/或任何烷基取代基。

- 5 术语“环烯基”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时，指含 3-12 个碳原子，优选 5-10 个碳原子和 1 或 2 个双键的环烃。环烯基的实例包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环己二烯基和环庚二烯基，其可如同对环烷基的定义，任选被取代。

- 10 术语“链烷酰基”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时，指与羰基连接的烷基。

- 除非另外指明，术语“低级链烯基”在此以其本身或作为另一个基团的一部分使用时，指 2-8 个碳原子的直链或支链基团，而术语“链烯基”在此以其本身或作为另一个基团的一部分使用时，指 2-20 个碳原子，优选 2-12 个碳原子，更优选在直链上有 2-8 个碳原子的直链或支链基团，其包括在直链上的 1-6 个双键，如乙烯基、2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、4-戊烯基、3-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、3-辛烯基、3-壬烯基、4-癸烯基、3-十一烯基、4-十二烯基、4,8,12-十四碳三烯基等，并且其可由以下的 1-4 个取代基任选取代：即卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、链烯基、链炔基、芳基、芳烷基、环烷基、氨基、羟基、杂芳基、杂环烷基、链烷酰基氨基、烷基酰氨基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、硫羟基、烷硫基和/或本文提出的任何烷基取代基。
- 15
- 20

- 除非另外指明，术语“低级链炔基”在此以其本身或作为另一个基团的一部分使用时，指 2-8 个碳原子的直链或支链基团，而术语“链炔基”在此以其本身或作为另一个基团的一部分使用时，指 2-20 个碳原子，优选 2-12 个碳原子，更优选在直链上有 2-8 个碳原子的直链或支链基团，其包括在直链上的 1 个三键，如 2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、2-庚炔基、3-庚
- 25

炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基、4-癸炔基、3-十一炔基、4-十二炔基等，并且其可由以下的1-4个取代基任选取代：即卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、链烯基、链炔基、芳基、芳烷基、环烷基、氨基、杂芳基、杂环烷基、羟基、链烷酰基氨基、烷基酰氨基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、硫羟基和/或烷硫基，和/或本文提出的任何烷基取代基。

术语“芳烷基”、“芳链烯基”和“芳链炔基”单独或作为另一个基团的一部分使用时，指具有芳基取代基的如上所述的烷基、链烯基和链炔基。

10 当如上定义的烷基基团具有连接两个不同的碳原子上的其他基团的单键时，它们被称作“亚烷基”并可如上对“烷基”的定义被任选取代。

当如上定义的链烯基和如上定义的链炔基分别具有连接两个不同的碳原子上的单键时，它们被分别称作“亚链烯基”和“亚链炔基”，并可如上对“链烯基”和“链炔基”的定义被任选取代。

15 如在此定义的合适的亚烷基、亚链烯基或亚链炔基 $(\text{CH}_2)_m$ 或 $(\text{CH}_2)_p$ （其中p为1-8，优选1-5，和m为1-5，优选1-3，其包括亚烷基、亚链烯基或亚链炔基）可以任选包括1、2或3个取代基，所述取代基包括烷基、链烯基、卤素、氰基、羟基、烷氧基、氨基、硫代烷基、酮基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、烷基羰基氨基或烷基羰基氧基。

20  $(\text{CH}_2)_m$ 或 $(\text{CH}_2)_p$ ，亚烷基、亚链烯基和亚链炔基的实例包括 $\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、

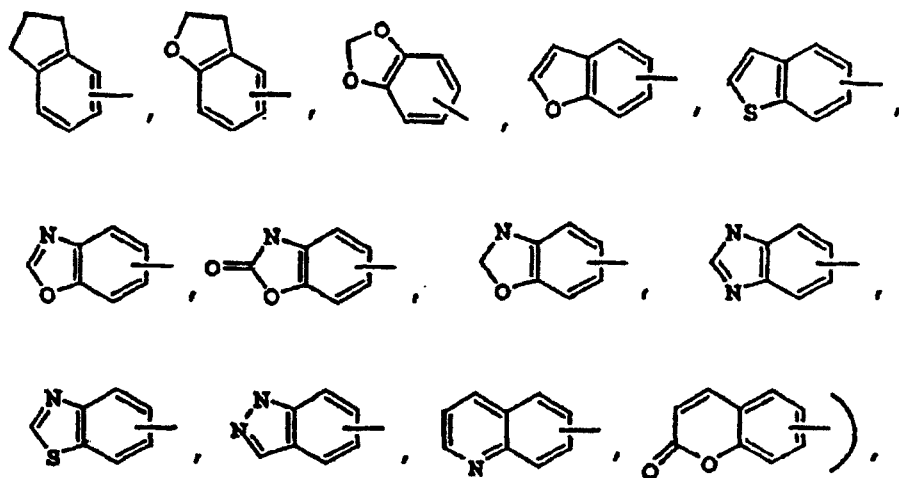


术语“卤素”或“卤代基”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时，指氯、溴、氟和碘，而氟或氯为优选。

- 5 术语“金属离子”指碱金属离子如钠、钾或锂及碱土金属离子如镁和钙以及锌和铝。

除非另外指明，术语“芳基”在此单独或作为另一个基团的一部

分使用时,指在环部分含 6-10 个碳的单环和双环芳族基团(如萘基或萘基包括 1-萘基和 2-萘基),并可任选包括稠合于碳环或杂环的 1-3 个其他的环(如芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环,例如



- 5 并且可通过可利用的碳原子由选自以下的 1、2 或 3 个基团任选取代:  
 氢、卤代基、卤代烷基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、链  
 烯基、三氟甲基、三氟甲氧基、链炔基、环烷基-烷基、杂环烷基、杂  
 环烷基烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、芳氧基、芳氧基烷基、芳烷氧  
 基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳基链烯基、氨基羰基芳基、芳硫基、  
 10 芳基亚硫酸基、芳基偶氮基、杂芳基烷基、杂芳基链烯基、杂芳基杂  
 芳基、杂芳氧基、羟基、硝基、氰基、氨基、取代的氨基,其中氨基  
 包括 1 或 2 个取代基(其为烷基、芳基或定义中提及的任何其他芳基化  
 合物)、硫羟基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳硫基烷基、烷氧基芳  
 硫基、烷基羰基、芳基羰基、烷基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷氧基  
 15 羰基、氨基羰基、烷基羰基氧基、芳基羰基氧基、烷基羰基氨基、芳  
 基羰基氨基、芳基亚硫酸基、芳基亚硫酸基烷基、芳基磺酰基氨基和  
 芳基磺酰基氨基(sulfonamino)羰基和/或在此提出的任何烷基取代基。

除非另外指明,术语“低级烷氧基”、“烷氧基”、“芳氧基”  
 或“芳烷氧基”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时,包括连  
 20 接于氧原子的任何上述烷基、芳烷基或芳基。

除非另外指明，术语“取代的氨基”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时，指由一个或两个取代基取代的氨基，这些取代基可以是相同的或不同的，例如为烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基和硫代烷基。这些取代基可以被羧酸和/或上面列出的任何烷基取代基进一步取代。此外，所述氨基取代基可以与它们连接的氮原子一起形成1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-氮杂萘基、4-吗啉基、4-硫代吗啉基、1-哌嗪基、4-烷基-1-哌嗪基、4-芳烷基-1-哌嗪基、4-二芳基烷基-1-哌嗪基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或1-氮杂萘基，任选由烷基、烷氧基、烷硫基、卤代基、三氟甲基或羟基取代。

除非另外指明，术语“低级烷硫基”、“烷硫基”“芳硫基”或“芳基烷硫基”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时，包括连接于硫原子的任何上述烷基、芳烷基或芳基。

除非另外指明，术语“低级烷基氨基”、“烷基氨基”“芳基氨基”或“芳基烷基氨基”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时，包括连接于氮原子的任何上述烷基、芳基或芳烷基。

除非另外指明，术语“酰基”在此以其本身或作为在此定义的另一基团的一部分使用时，指连接于羰基

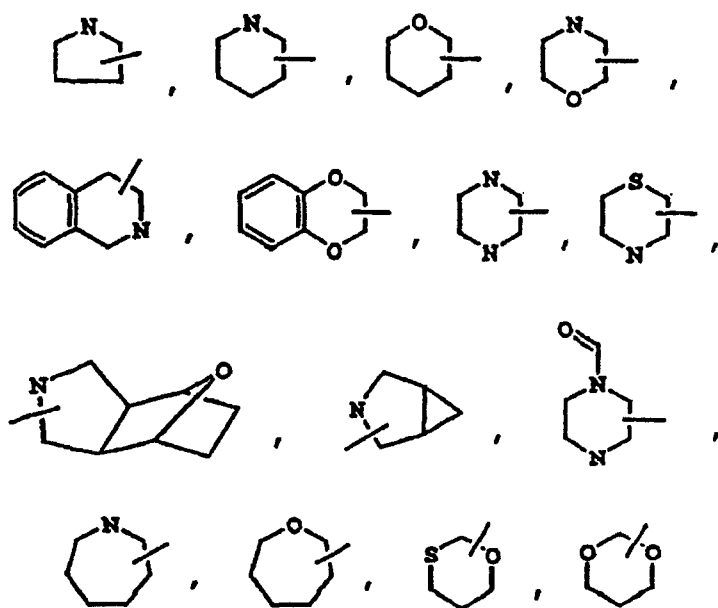


的有机基团；酰基的实例包括连接于羰基的任何烷基取代基，如链烷酰基、链烯酰基、芳酰基、芳基链烷酰基、杂芳酰基、环烷酰基、杂环烷酰基等。

除非另外指明，术语“杂环烷基”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时，指包含1-2个杂原子(如氮、氧和/或硫)的5-、6-或7-元饱和或部分不饱和的环，所述杂原子通过碳原子或杂原子，可能时

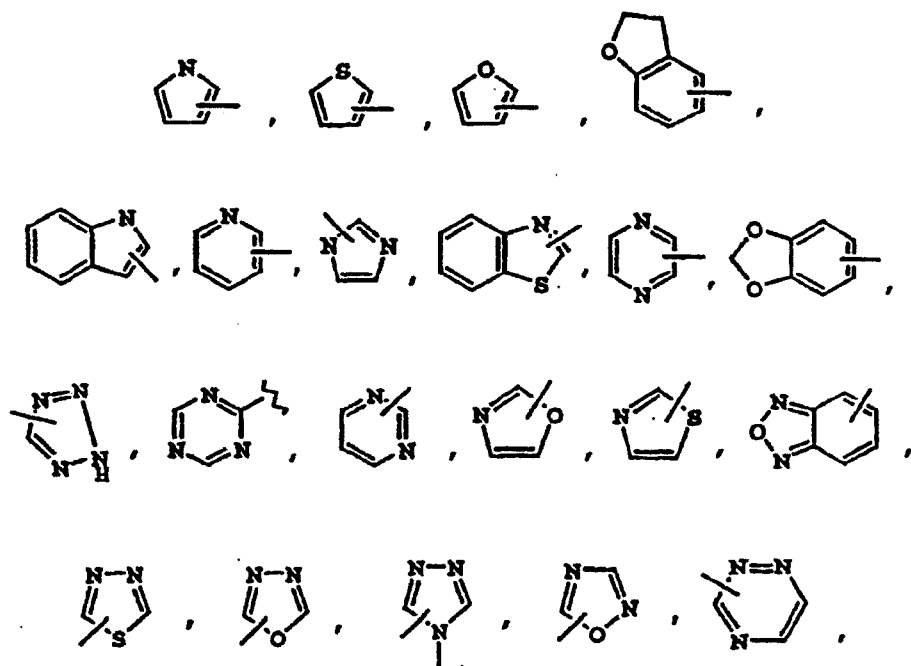
任选通过连接基团(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> (其中p为1、2或3)连接，例如





等。上面的基团可包含 1-4 个取代基，如烷基、卤代基、氧代基和/或在此列出的任何烷基取代基。此外，任何杂环烷基环可以稠合于环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基环上。

- 5 除非另外指明，术语“杂芳基”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时，指包含 1、2、3 或 4 个杂原子(如氮、氧或硫)的 5-或 6-元芳环，并且这样的环稠合于芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基环上(如苯并噻吩基或吲哚基)，并且可能包括 N-氧化物。所述杂芳基可任选包含 1-4 个取代基，如上述的任何烷基取代基。杂芳基的实例包括以下
- 10 的基团：



等。

术语“杂环烷基烷基”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时，指通过碳原子或杂原子连接于 $(\text{CH}_2)_p$ 链上的如上定义的杂环烷基。

- 5 术语“杂芳烷基”或“杂芳基链烯基”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时，指通过碳原子或杂原子连接于如上定义的 $-(\text{CH}_2)_p$ -链、亚烷基或亚链烯基上的如上定义的杂芳基。

术语“5、6或7元碳环或杂环”在此使用时，指如上定义的环境基或环烯基或者如上定义的杂芳基或杂环芳基，如噻二唑、四唑、咪唑或噁唑。

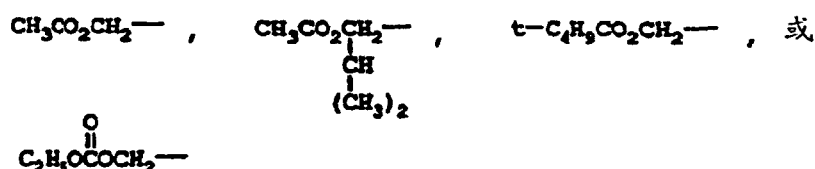
10

术语“多卤代烷基”在此使用时，指包含2-9个，优选2-5个卤代取代基，如氟或氯，优选氟的如上定义的“烷基”，如 $\text{CF}_3\text{CH}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 或 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$ 。

- 15 术语“多卤代烷氧基”在此使用时，指包含2-9个，优选2-5个卤代取代基，如氟或氯，优选氟的如上定义的“烷氧基”或“烷基氧基”，如 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{CF}_3\text{O}$ 或 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$ 。

术语“前药酯”在此使用时，包括采用本领域技术人员已知的生成乙酸酯、新戊酸酯、甲基碳酸酯、苯甲酸酯等的方法，通过使式 I 化合物的一个或一个以上的羟基与烷基、烷氧基，或芳基取代的酰化剂反应所形成的酯和碳酸酯。此外，本领域已知的前药酯有羧酸酯和磷酸酯如它们的甲酯、乙酯、苄酯等。

此类前药酯的实例包括



当结构 I 的化合物为酸的形式时，它们可以形成药学上可接受的盐如碱金属盐如锂、钠或钾盐，碱土金属盐如钙或镁盐以及锌或铝盐和其它阳离子如铵、胆碱、二乙醇胺、赖氨酸(D 或 L)、乙二胺、叔丁胺、叔-辛基胺、三-(羟甲基)氨基甲烷(TRIS)、N-甲基葡糖胺(NMG)、三乙醇胺和二氢枞胺的盐。

计划包括本发明化合物的所有立体异构体，无论是混合物形式，或是纯的形式或基本纯的形式。本发明化合物可以在任何碳原子(包括 R 取代基中的任何一个)上具有不对称中心。这样，式 I 化合物可以以对映体或非对映体形式或其混合物的形式存在。制备方法可以使用外消旋体、对映体或非对映体作为原料。当制备非对映体或对映体产物时，它们可以通过常规方法，例如，层析或分级结晶分离。

需要时，结构 I 的化合物可以用于与一种或一种以上其它类型的抗糖尿病药物和/或一种或一种以上的其它类型的治疗剂联合给药，它们可以以同一剂型、以分开的口服剂型口服给予或经注射给予。

可以任选用于与式 I 的 SGLT2 抑制剂联合给予的其它类型的抗糖尿病药物可以是 1、2、3 或更多种抗糖尿病药物或抗高血糖药物，包括胰岛素、促分泌素或胰岛素增敏剂，或其它抗糖尿病药物，优选具有与 SGLT2 抑制不同的作用机理的抗糖尿病药物，并且可包括双缩脲

类、磺酰脲类、葡糖苷酶抑制剂、PPAR  $\gamma$ 激动剂如噻唑烷二酮、 $\alpha$ 2抑制剂、PPAR  $\alpha/\gamma$ 双重激动剂、二肽基肽酶 IV (DP4)抑制剂和/或氯茴苯酸, 以及胰岛素、胰高血糖素-样肽-1 (GLP-1)、PTPIB 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂和/或葡糖-6-磷酸酶抑制剂。

- 5 可以任选用于与式 I 的 SGLT2 抑制剂联合给予的其它类型的治疗剂包括抗肥胖症药物、抗高血压药物、抗血小板药物、抗动脉粥样硬化药物和/或降血脂药。

式 I 的 SGLT2 抑制剂也可以任选用于与治疗糖尿病并发症的药物联合给予。这些药物包括 PKC 抑制剂和/或 AGE 抑制剂。

- 10 相信结构 I 的化合物与 1、2、3 或更多种其它抗糖尿病药物联合使用产生的抗高血糖效果大于单独使用这些药物的每一种可能获得的效果, 并且大于这些药物产生的联合的加和抗高血糖效果。

其他的抗糖尿病药物可以是口服抗高血糖药物, 优选双缩脲类如二甲双胍或苯乙双胍或其盐, 优选二甲双胍盐酸盐。

- 15 当其他的抗糖尿病药物为双缩脲类时, 所用的结构 I 的化合物与双缩脲类的重量比将在约 0.01:1 至约 100:1, 优选在约 0.1:1 至约 5:1 范围内。

- 其他的抗糖尿病药物也可优选为磺酰脲如格列本脲(也称为优降糖)、格列美脲(公开于美国专利 4379785 号中)、格列吡嗪、格列齐特  
20 或氯磺丙脲、其他已知的磺酰脲类或其他作用于 $\beta$ -细胞的 ATP-依赖性通道的抗高血糖药物, 优选为格列本脲和格列吡嗪, 其可以以同一或分开的口服剂型给药。

结构 I 的化合物可以以与磺酰脲的重量比在约 0.01:1 至约 100:1, 优选在约 0.2:1 至约 10:1 的范围内使用。

- 25 口服抗糖尿病药物也可以是葡糖苷酶抑制剂, 如阿卡波糖(公开于美国专利 4904769 号中)或米格列醇(公开于美国专利 4639436 号中), 其可以以同一或分开的口服剂型给药。

结构 I 的化合物可以以与葡糖苷酶抑制剂的重量比在约 0.01:1 至

约 100:1, 优选在约 0.5:1 至约 50:1 的范围内使用。

结构 I 的化合物可以与 PPAR  $\gamma$  激动剂如噻唑烷二酮口服抗糖尿病药物或其他的胰岛素增敏剂(其在 NIDDM 患者中具有增强胰岛素敏感性的作用)如曲格列酮(Warner-Lambert 的 Rezulin<sup>®</sup>, 公开于美国专利 5 4572912 中)、rosiglitazone (SKB)、吡格列酮(Takeda)、Mitsubishi 的 MCC-555 (公开于美国专利 5594016 号中)、Glaxo-Wellcome 的 GL-262570、恩格列酮(CP-68722, Pfizer)或达格列酮(CP-86325, Pfizer)、isaglitazone (MIT/J&J)、JTT-501 (JPNT/P&U)、L-895645 (Merck)、R-119702 (Sankyo/WL)、NN-2344 (Dr. Reddy/NN), 或 YM-440 10 (Yamanouchi), 优选 rosiglitazone 和吡格列酮一起联合给药。

结构 I 的化合物可以以与噻唑烷二酮的重量比在约 0.01:1 至约 100:1, 优选在约 0.2:1 至约 10:1 范围内的量使用。

磺酰脲和噻唑烷二酮可以以低于约 150mg 口服抗糖尿病药物的量与结构 I 的化合物一起掺合在一个片剂中。

15 结构 I 的化合物也可以与抗高血糖药物如胰岛素或与胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)如 GTP-1 (1-36)酰胺、GLP-1 (7-36)酰胺、GLP-1 (7-37) (如在 Habener 的美国专利 5614492 中所公开的, 这些公开的内容通过引用结合到本文中), 以及 AC2993 (Amylen)和 LY-315902 (Lilly)联合使用, 其可通过注射、鼻内, 或经皮或口腔装置给予。

20 当存在二甲双胍时, 磺酰脲如格列本脲、格列美脲、glipyride、格列吡嗪、氯磺丙脲和格列齐特以及葡糖苷酶抑制剂阿卡波糖、米格列醇或胰岛素(注射、肺、颊或口服)可以以如上所述的制剂用药, 其量和剂量如 Physician's Desk Reference (PDR)中所述。

25 当存在时, 二甲双胍或其盐可以以每日约 500-约 2000mg 范围内的量用药, 其可以单剂量或每日 1-4 次分剂量给予。

当存在时, 噻唑烷二酮抗糖尿病药物可以以约 0.01-约 2000mg/日范围内的量用药, 其可以单剂量或每日 1-4 次分剂量给予。

当存在时, 胰岛素可以以制剂使用, 其量和剂量如 Physician's Desk

Reference 中所述。

当存在时, GLP-1 肽可以以口腔颊制剂、通过鼻腔给予或胃肠外给予, 如在美国专利 5346701 号 (TheraTech)、5614492 和 5631224 中所述, 其通过引用结合到本文中。

- 5 其他的抗糖尿病药物也可以是 PPAR  $\alpha/\gamma$  双重激动剂如 AR-HO39242 (Astra/Zeneca)、GW-409544 (Glaxo-Wellcome)、KRP297 (Kyorin Merck) 以及由 Murakami 等在, “充当过氧化物酶体增殖-激活的  $\alpha$  受体 (PPAR $\alpha$ ) 和 PPAR $\gamma$  的共配体 (coligand) 的新的胰岛素增敏剂。对 PPAR $\alpha$  在 Zucker 肥胖大鼠的肝中激活异常脂质代谢的作用”, Diabetes
- 10 47, 1841-1847 (1998), 及在 1999 年 9 月 22 日提交的美国临时申请号 60/155400 (代理人档案号 LA29) 中所公开的那些抗糖尿病药物, 其公开内容通过引用结合到本文中, 这些药物可采用在此提出的剂型, 其中指定为优选的化合物在此优选使用。

- 其他的抗糖尿病药物可以是例如公开于美国申请系列号
- 15 09/391053 (1999 年 9 月 7 日提交) 和美国临时申请号 60/127745 (1999 年 4 月 5 日提交) (代理人档案号 LA27\*) 中的 ap2 抑制剂, 采用如在此提出的剂型。优选在以上申请中指定为优选的化合物。

- 其他的抗糖尿病药物可以是 DP4 抑制剂, 例如公开于
- 20 WO99/38501、WO99/46272、WO99/67279 (PROBIODRUG)、WO99/67278 (PROBIODRUG)、WO99/61431 (PROBIODRUG)、如由 Hughes 等, Biochemistry, 38 (36), 11597-11603, 1999 公开的 NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-氟基吡啶-2-基)氨基]乙基]氨基]乙酰基]-2-氟基-(S)-吡咯烷) (Novartis) (优选的)、如由 Yamada 等, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540 公开的 TSL-225 (色氨酸-1,2,3,4-四氢异喹啉-3-
- 25 甲酸)、如由 Ashworth 等, Bioorg. & Med. Chem. Lett., 第 6 卷, 22 期, 1163-1166 页和 2745-2748 页 (1996) 公开的 2-氟基 pyrrolidides 和 4-氟基 pyrrolidides, 采用以上参考文献中叙述的剂型。

可任选与本发明的式 I 化合物联合使用的氯茴苯酸可以是瑞格列

奈、nateglinide (Novartis)或 KAD1229 (PF/Kissei), 以瑞格列奈为优选。

式 I 的 SGLT2 抑制剂可以以与氯茴苯酸、PPAR $\gamma$ 激动剂、PPAR $\alpha/\gamma$  双重激动剂、ap2 抑制剂或 DP4 抑制剂的重量比在约 0.01:1 至约 100:1, 优选在约 0.2:1 至约 10:1 的范围内使用。

5 可任选与本发明的式 I 化合物联合使用的降血脂药或降脂剂包括 1、2、3 或更多种 MTP 抑制剂、HMG CoA 还原酶抑制剂, 角鲨烯合成酶抑制剂、fibrin acid 衍生物、ACAT 抑制剂、脂氧化酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、回肠 Na<sup>+</sup>/胆酸协同转运蛋白抑制剂、LDL 受体活性的上调物、胆酸螯合剂和/或烟酸及其衍生物。

10 在此所用的 MTP 抑制剂包括公开于下列专利中的 MTP 抑制剂: 美国专利 5595872 号、美国专利 5739135 号、美国专利 5712279 号、美国专利 5760246 号、美国专利 5827875 号、美国专利 5885983 号及美国申请系列号 09/175180 (1998 年 10 月 20 日提交), 现在的美国专利 5962440 号。公开于以上每一件专利和申请中的每个优选的 MTP 抑  
15 剂均是优选的。以上所有的美国专利和申请通过引用结合到本文中。

降血脂药可以是 HMG CoA 还原酶抑制剂, 其包括, 但不限于, 如公开于美国专利 3983140 号中的美伐他汀及相关化合物、如公开于美国专利 4231938 号中的洛伐他汀(mevinolin)及相关化合物、如公开于美国专利 4346227 号中的普伐他汀及相关化合物、如公开于美国专利  
20 4448784 和 4450171 号中的辛伐他汀及相关化合物。降血脂药也可以是公开于美国临时申请号 60/211594 和 60/211595 中的化合物。在此可以使用的其它 HMG CoA 还原酶抑制剂包括, 但不限于, 如公开于美国专利 5354772 号中的氟伐他汀、如公开于美国专利 5006530 和  
25 5177080 号中的 cerivastatin、如公开于美国专利 4681893、5273995、5385929 和 5686104 号中的 atorvastatin、如公开于美国专利 5011930 号中的 atavastatin (Nissan/Sankyo 的 nisvastatin (NK-104))、公开于美国专利 5260440 号中的 Shionogi-Astra/Zeneca visastatin (ZD-4522)及公开于美国专利 5753675 中的相关他汀(statin)化合物、如公开于美国专利

4613610号中的甲羟戊酸内酯(mevalonolactone)衍生物的吡唑类似物、如公开于PCT申请WO 86/03488中的甲羟戊酸内酯衍生物的茚类似物、如公开于美国专利4647576号中的6-[2-(取代的-吡咯-1-基)-烷基]吡喃-2-酮及其衍生物、Searle的SC-45355(一种3-取代的戊二酸衍生物)二氯代乙酸盐、如公开于PCT申请WO 86/07054中的甲羟戊酸内酯的咪唑类似物、如公开于法国专利2596393号中的3-羧基-2-羟基-丙烷-膦酸衍生物、如公开于欧洲专利申请号0221025中的2,3-二取代的吡咯、呋喃和噻吩衍生物、如公开于美国专利4686237号中的甲羟戊酸内酯的萘基类似物、如美国专利4499289号中公开的八氢萘、如公开于欧洲专利申请号0142146A2中的mevinolin(洛伐他汀)的酮基类似物和公开于美国专利5506219和5691322号中的喹啉和吡啶衍生物。

此外,适合于在此使用的用于抑制HMG CoA还原酶的次膦酸化合物公开于GB 2205837中。

15 适合于在此使用的角鲨烯合成酶抑制剂包括,但不限于,公开于美国专利5712396中的 $\alpha$ -膦酰基-磺酸酯、由Biller等, *J. Med. Chem.*, 1988, 第31卷, 10期, 1869-1871页公开的那些化合物, 包括类异戊二烯(氧膦基-甲基)膦酸酯以及其它已知的角鲨烯合成酶抑制剂, 例如, 如在美国专利4871721和4924024号以及在Biller, S.A.,  
20 Neuenschwander, k., Ponpipom, M.M.和Poulter, C.D., *Current Pharmaceutical Design*, 2, 1-40 (1996)中所公开的。

此外,适合于在此使用的其它角鲨烯合成酶抑制剂包括由P. Ortiz de Montellano等, 在 *J. Med. Chem.*, 1977, **20**, 243-249公开的焦磷酸萜类化合物、如由Corey和Volante, 在 *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98,  
25 1291-1293中公开的法呢基二磷酸酯类似物A和焦磷酸前角鲨烯(PSQ-PP)类似物、由McClard, R.W.等, 在 *J.A.C.S.*, 1987, **109**, 5544报道的氧膦基膦酸酯和由Capson, T.L., PhD dissertation, 1987年6月, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, PP 16, 17, 40-



43, 48-51, Summary 报道的环丙烷。

适合于在此使用的其它降血脂药包括,但不限于, fibric acid 衍生物, 如非诺贝特、吉非贝齐、氯贝丁酯、苯扎贝特、环丙贝特、克利贝特等, 普罗布考, 及如在美国专利 3674836 号中公开的相关化合物, 5 普罗布考和吉非贝齐为优选的, 胆酸螯合剂如考来烯胺、考来替泊和 DEAE-Sephadex (Secholex®、Policexide®), 以及 lipostabil (Rhone-Poulenc)、Eisai E-5050 (一种 N-取代的乙醇胺衍生物)、伊马昔尔 (HOE-402)、四氢 lipstatin (THL)、istigmastanyl 磷酸胆碱 (SPC, Roche)、氨基环糊精 (Tanabe Seiyoku)、Ajinomoto AJ-814 (甘菊环衍生物)、甲亚 10 油酰胺 (Sumitomo)、Sandoz 58-035、American Cyanamid CL-277082 和 CL-283546 (二取代的脲衍生物)、烟酸、阿昔莫司、阿昔吠喃、新霉素、对-氨基水杨酸、阿司匹林、如公开于美国专利 4759923 号中的聚(二烯丙基甲胺)衍生物、如公开于美国专利 4027009 号中的季胺聚(氯化二烯丙基二甲基铵)和紫罗烯, 以及其它已知的降低血清胆固醇的药物。

15 其它的降血脂药可以是例如公开于 Drugs of the Future 24, 9-15 (1999) 中的 ACAT 抑制剂, (Avasimibe); “ACAT inhibitor, Cl-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters”, Nicolosi 等, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137 (1), 77-85; “FCE 27677 的药理学模式: 一种新的具有经含 ApoB100 的脂蛋 20 白的肝分泌的选择性抑制调节的强效降低血脂活性的 ACAT 抑制剂”, Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; “RP 73163: 一种生物上可获得的烷基亚硫酸基-二苯基咪唑 ACAT 抑制剂”, Smith, C. 等, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; “ACAT 抑制剂: 在试验动物中的降血脂和抗动脉粥样硬化的活性的生理学机制”, 25 Krause 等, 编辑: Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Mennfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; “ACAT 抑制剂: 有效的抗动脉粥样硬化药物”, Sliskovic 等, Curr. Med. Chem. (1994), 1 (3), 204-25; “作为降低血胆固醇药物的酰基

-CoA: 胆固醇 O-酰基转移酶(ACAT)抑制剂。6. 具有脂调节活性的第一个水溶性 ACAT 抑制剂。酰基-CoA:胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂。7. 一系列具有增强的降低血胆固醇活性的取代的 N-苯基-N'-[(1-苯基环戊基)甲基]脲的开发”, Stout 等, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8  
5 (6), 359-62, 或 TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd).

降血脂药可以为 LD2 受体活性的上调物如 MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)和 LY295427 (Eli Lilly)。

降血脂药可以为胆固醇吸收抑制剂, 优选 Schering-Plough 的 SCH48461 以及在 Atherosclerosis 115, 45-63 (1995)和 J. Med. Chem. 41,  
10 973 (1998)中公开的那些抑制剂。

降血脂药可以是如公开于 Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999)中的回肠 Na<sup>+</sup>/胆酸共转运蛋白抑制剂。

优选的降血脂药为普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、atorvastatin、氟伐他汀、cerivastatin、atavastatin 和 rosuvastatin。

15 上述美国专利通过引用结合到本文中。使用的量和剂量应如在 Physician's Desk Reference 和/或以上列出的专利中所述使用其量和剂量。

本发明的式 I 化合物将以与降血脂药(如果存在的话)的重量比在约 500:1 至约 1:500, 优选在约 100:1 至约 1:100 的范围内使用。

20 给予的剂量必须根据患者的年龄、重量和疾病, 以及给药途径、剂型和给药方案及所需的结果小心地加以调整。

降血脂药的剂量和制剂将如同在以上讨论的各种专利和申请中公开的剂量和制剂。

25 对于要使用的其它降血脂药的剂量和制剂(可应用时) 将如同在最新版的 Physician's Desk Reference 中叙述的剂量和制剂。

对于口服给药, 采用约 0.01mg/kg-约 500mg, 优选约 0.1mg-约 100mg 范围内的量的 MTP 抑制剂, 每日 1-4 次, 可以获得满意的效果。

优选的口服剂型, 如片剂或胶囊, 将含有约 1-约 500mg, 优选约

2-约 400mg, 更优选约 5-250mg 范围内的量的 MTP 抑制剂, 每日 1-4 次。

对于口服给药, 采用 HMG CoA 还原酶抑制剂, 例如, 普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、atorvastatin、氟伐他汀或 cerivastatin, 其剂量如在 Physician's Desk Reference 中所述, 如以约 1-2000mg, 优选约 4-约 200mg 范围内的量使用, 可以获得满意的效果。

角鲨烯合成酶抑制剂可以以约 10mg-约 2000mg, 优选约 25mg-约 200mg 范围内的量的剂量使用。

10 优选的口服剂型, 如片剂或胶囊, 将含有约 0.1-约 100mg, 优选约 5-约 80mg, 更优选约 10-约 40mg 的量的 HMG CoA 还原酶抑制剂。

优选的口服剂型, 如片剂或胶囊, 将含有约 10-约 500mg, 优选约 25-200mg 量的角鲨烯合成酶抑制剂。

其它的降血脂药也可以是脂氧化酶抑制剂, 包括 15-脂氧化酶 (15-LO) 抑制剂如公开于 WO 97/12615 中的苯并咪唑衍生物、如公开于 15 WO 97/12613 中的 15-LO 抑制剂, 公开于 96/38144 中的异噻唑酮 (isothiazolones) 以及如由 Sendobry 等“用缺乏显著抗氧化剂特性的高度选择性的 15-脂氧化酶抑制剂在兔中减弱食物诱导的动脉粥样硬化”, Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206, 和 Cornicelli 等, “15-脂氧化酶及其抑制作用: 一种新的血管疾病的治疗剂”, Current 20 Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20 中公开的 15-LO 抑制剂。

式 I 化合物和降血脂药可以以同一口服剂型一起使用或在相同的时间以分开的口服剂型服用。

25 上述的组合物可以以如上所述的剂型, 以单一剂量或分剂量, 每日 1-4 次给予。开始时给予患者低剂量的组合物, 以后逐渐加大至高剂量的组合物, 可能是合理的。

优选的降血脂药为普伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、atorvastatin、氟伐他汀、cerivastatin、atavastatin 和 rosuvastatin。

当可任选与式 I 的 SGLT2 抑制剂一起使用的其它类型的治疗剂为

1、2、3或更多种抗肥胖药物时，它可包括 $\beta 3$ 肾上腺素能激动剂、脂酶抑制剂、血清素(和多巴胺)重摄取抑制剂、甲状腺 $\beta$ 受体药物、减食欲剂、NPY拮抗剂、Leptin类似物和/或MC4激动剂。

可任选与式I化合物联合使用的 $\beta 3$ 肾上腺素能激动剂可以是

- 5 AJ9677 (Takeda/Dainippon)、L750355 (Merck)或者 CP331648 (Pfizer)或其它已知的如公开于美国专利 5541204、5770615、5491134、5776983和 5488064 号中的 $\beta 3$ 激动剂，优选 AJ9677、L750355 和 CP331648。

可任选与式I化合物联合使用的脂酶抑制剂可以是奥利司他或 ATL-962 (Alizyme)，优选奥利司他。

- 10 可任选与式I化合物联合使用的血清素(和多巴胺)重摄取抑制剂可以是西布曲明、托吡酯(Johnson & Johnson)或 axokine (Regeneron)，优选西布曲明和托吡酯。

可任选与式I化合物联合使用的甲状腺 $\beta$ 受体化合物可以是如公开于 WO97/21993 (U. Cal SF)、WO99/00353 (KaroBio)和 GB98/284425

- 15 (KaroBio)，优选 KaroBio 申请中的化合物。

可任选与式I化合物联合使用的减食欲剂可以是右苯丙胺、芬特明、苯丙醇胺或马咧啉，优选右苯丙胺。

上述的各种抗肥胖药可以与式I化合物以同一剂型或以本领域或 PDR 普遍知道的不同的剂型、剂量和用药方案使用。

- 20 可任选与本发明化合物联合使用的抗-血小板药物的实例包括阿昔单抗、噻氯匹定、eptifibatide、双嘧达莫、阿司匹林、阿那格雷、tirofiban 和/或氯吡格雷。

- 可任选以本发明化合物联合使用的抗-高血压药物的实例包括 ACE 抑制剂、钙拮抗剂、 $\alpha$ -阻断剂、利尿剂、中枢作用剂、血管紧张素-II 拮抗剂、 $\beta$ -阻断剂和血管肽酶(vasopeptidase)抑制剂。
- 25

ACE 抑制剂的实例包括赖诺普利、依那普利、喹那普利、贝那普利、福辛普利、雷米普利、卡托普利、伊那普利拉、莫昔普利、群多普利和培哌普利；钙拮抗剂的实例包括氨氯地平、地尔硫草、硝苯地

平、维拉帕米、非洛地平、尼索地平、伊拉地平和尼卡地平； $\alpha$ -阻断剂的实例包括特拉唑嗪、多沙唑嗪和哌唑嗪；利尿剂的实例包括氢氯噻嗪、托拉塞米、呋塞米、螺内酯和呋达帕胺；中枢系统作用剂的实例包括可乐定和胍法辛；血管紧张素-II拮抗剂的实例包括氯沙坦、缬沙坦、irbesartan、candesartan和替米沙坦； $\beta$ -阻断剂的实例包括米托洛尔、普萘洛尔、阿替洛尔、卡维地洛和索他洛尔；以及血管肽酶抑制剂的实例包括omapatrilat和gemopatrilat。

在实施本发明的方法中，将使用含与药学上可接受的载体或稀释剂结合的结构I化合物的药用组合物，该组合物可含有或不含有另一种抗糖尿病药物和/或抗高血脂药物，或其它类型的治疗剂。使用常规的固体或液体载体或稀释剂以及适合于所需给药方式的某种类型的药用添加剂，可以配制药用组合物。该化合物可以以例如片剂、胶囊、颗粒剂或散剂的形式，通过口服途径给予哺乳动物类，包括人、猴、狗等，或者它们可以以注射剂的形式经胃肠外途径给予，或者它们可以经鼻腔或以经皮贴剂的形式给予。对于成人，剂量优选在10-2000mg/日之间，其可以单一剂量或以分开的剂量的形式，每日1-4次给予。

通过无菌操作，将250mg结构I的化合物置于管形瓶中，在无菌条件下冻干和密封，制备一般的注射制剂。为便于使用，将管形瓶中的内容物与2ml生理盐水混合，以制备注射制剂。

本发明化合物的SGLT2抑制剂活性可通过使用如下所述的测定系统测定。

#### SGLT2活性的测定

采用标准分子生物学技术，通过逆转录和扩增，从人肾mRNA克隆人SGLT2的mRNA序列(GenBank #M95549)。cDNA序列被稳定地转染至CHO细胞中，基本如Ryan等(1994)所述，对克隆物进行SGLT2活性的测定。基本如Ryan等所述，但作了以下修改，在克隆选择的细

胞系中, 进行 SGLT2 活性的抑制作用的评价。在 96-孔板上, 在 F-12 营养混合物(Ham's F-12)、10%胎牛血清、300 $\mu$ g/ml 遗传霉素和青霉素-链霉素中, 使细胞生长 2-4 天, 以达到每孔 75000 或 30000 个细胞。

汇合后, 用 10mM Hepes/Tris (pH 7.4), 137mM N-甲基-D-葡糖胺、

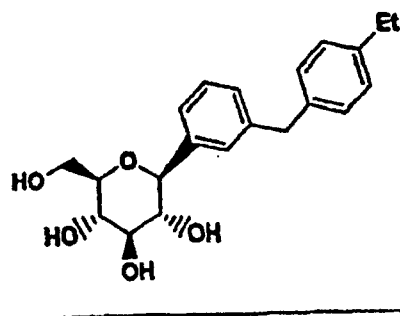
- 5 5.4mM 氯化钾、2.8mM 氯化钙、1.2mM 硫酸镁洗涤细胞两次。然后于 37 $^{\circ}$ C, 使细胞与 10 $\mu$ M [ $^{14}$ C]AMG 和 10 $\mu$ M 抑制剂(最终 DMSO = 0.5%) 在 10mM Hepes/Tris (pH 7.4), 137mM 氯化钠、5.4mM 氯化钾、2.8mM 氯化钙、1.2mM 硫酸镁中孵育 1.5 小时。用含 0.5mM 根皮苷的冰冷的 1 $\times$ PBS 猝灭摄取测定物, 然后用 0.1%氢氧化钠溶解细胞。加入
- 10 MicroScint 闪烁液体后, 使细胞振摇 1 小时, 然后在 TopCount 闪烁计数器上对 [ $^{14}$ C]AMG 定量。对照试验可在有和无氯化钠的情况下进行。对于 EC<sub>50</sub> 值的测定, 在合适的响应范围内, 以 2 log 间隔, 采用 10 个抑制剂浓度, 在测定板上对一式三份板进行平均。

- Ryan MJ, Johnson G, Kirk J, Fuerstenberg SM, Zager RA 和 Torok-Storb B. 1994. HK-2: 一种得自正常成人肾的无限增殖化近端小管上皮细胞系。Kidney International 45: 48-57。

以下工作实施例代表本发明的优选实施方案。所有的温度均用摄氏度表示, 除非另外指明。

20

### 实施例 1



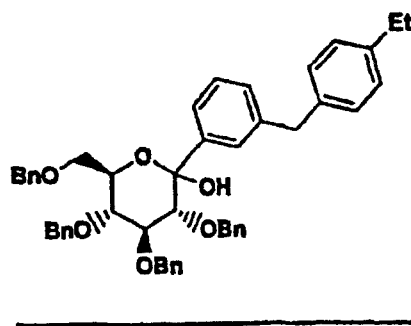
### A. 3-溴-4'-乙基二苯基甲醇(benzylhydrol)

在氩气氛下，将干燥镁屑(4.4g, 0.178mol)搅拌过夜，随后加入100ml 无水乙醚，接着用1小时加入在20ml 乙醚中的对-溴乙基苯(22g, 0.119mol)。在反应未开始的情况下，加入0.5ml 1,2-二溴乙烷。搅拌过夜后，缓慢加入在20ml 乙醚中的间-溴苯甲醛(11g, 0.06mol)。通过HPLC 监测形成的浅色溶液4-6小时，以确定反应完成。用饱和氯化铵水溶液猝灭后，用乙酸乙酯提取(3X)反应物。用盐水洗涤合并的有机层，经硫酸钠干燥，用旋转蒸发器浓缩。产生的黄色油状物经硅胶层析，用5%乙酸乙酯/己烷洗脱非极性不纯物，用7-9%乙酸乙酯/己烷洗脱，得到12.4g (71%)的3-溴-4'-乙基二苯基甲醇，为淡黄色油状物。

### B. 3-溴-4'-乙基二苯基甲烷

向-30℃的部分A的3-溴-4'-乙基二苯基甲醇(12.4g, 0.0426 mol)在120ml MeCN 的搅拌溶液中加入  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (6.04g, 0.0426 mol)，接着加入  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (9.9g, 0.852mol)。于-30℃搅拌1小时后，将深色反应物缓慢温热至-5℃。当经tlc 监测完成时，通过加入饱和碳酸钾水溶液猝灭该反应。加入100ml 水后，用乙醚提取该混合物3次。用盐水洗涤合并的有机层，经硫酸钠干燥。用旋转蒸发器浓缩后，得到为淡黄色油状物的3-溴-4'-乙基二苯基甲烷(11.17g, 95%)，其无需进一步纯化而使用。

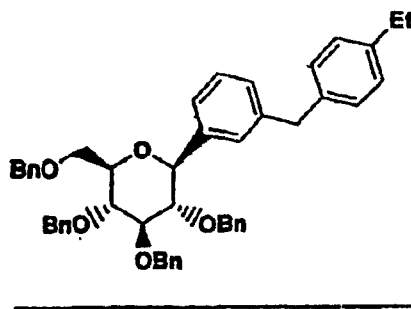
20 C.



在氩气氛下，用20分钟向-78℃的部分B的3-溴-4'-乙基二苯基甲烷(10.9g, 0.04mol)在100ml 无水 THF 的搅拌溶液中加入 25.7ml 1.7M

叔丁基锂的己烷溶液。1小时后，用15分钟加入在30ml THF中的2,3,4,6-四-O-苄基-β-D-葡萄糖酸内酯(23.5g, 0.0437mol)。于-78℃搅拌该溶液1小时，然后用饱和氯化铵水溶液猝灭。温热至20℃后，用乙酸乙酯2倍稀释该反应物，然后顺序用水和盐水洗涤。经硫酸钠干燥并用旋转蒸发器浓缩后，得到为无色浆状物的29.2g所需的标题内半缩醛，其无需进一步纯化而用于随后的步骤。

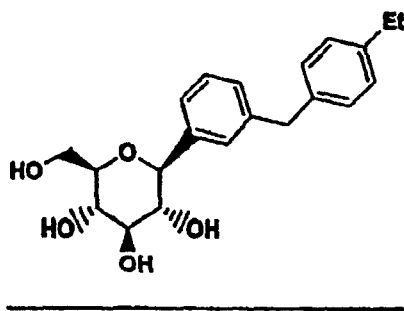
D.



向-30℃的部分C的内半缩醛(29.1g, 0.04mol)在100ml MeCN的搅拌溶液中加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (5.62g, 0.04mol)，接着加入 $\text{Et}_3\text{SiH}$  (9.21g, 0.08mol)。2小时后，当tlc显示反应将完成时，加入饱和碳酸钾水溶液，于20℃搅拌该悬浮液1小时，然后用水和乙醚稀释。用盐水洗涤得自3份乙醚提取物的合并的有机层，经硫酸钠干燥，用旋转蒸发器浓缩后，得到28.3g淡黄色浆状物。经硅胶层析，用5%乙酸乙酯/己烷洗脱非极性不纯物，接着洗脱移动较慢的所需的β端基异构体，然后为α端基异构体。通过用己烷研磨(triterating)或从乙醇中重结晶，可以进一步纯化富含β端基异构体的流分，得到6g所需的标题β四-O-苄基C-葡萄糖苷。(注意当 $\text{Et}_3\text{SiH}$ 为还原剂时，获得5:1的β/α端基异构体混合物，而当 $\text{iPr}_3\text{SiH}$ 被替代时，获得30:1的混合物)。



E.



在 1 个大气压氢气下, 将含有 10% Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0.35g) 的部分 D 的  
 四-O-苄基 C-葡糖苷(2.4g, 3.35mmol) 的乙酸乙酯(100ml) 溶液搅拌过  
 5 夜。经 HPLC 显示该反应完成后, 过滤催化剂, 用旋转蒸发器除去溶  
 剂, 获得 1.1g 所需的 β C-葡糖苷(92%), 为白色结晶固体。

HPLC 保留时间: 7.04 分钟, 100% 纯度, YMC S5 C-18 4.6x50mm 柱,  
 2.5ml/分钟, 于 220nm 检测; 0-100% B 梯度液 8 分钟, 于 100% B 保  
 持 5 分钟。溶剂 A: 10% 甲醇/水 + 0.2% 磷酸。溶剂 B: 90% 甲醇/水 +

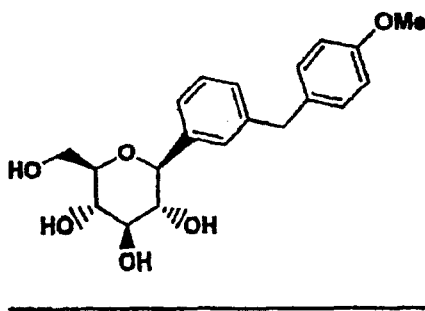
10 0.2% 磷酸。

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.27 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, J=4.95 Hz), 7.1-  
 7.0 (m, 5H), 4.08 (d, 1H, J=9.3 Hz), 3.91 (s, 2H), 3.9 (dd, 1H, J=2.2, 11  
 Hz), 3.68 (dd, 1H, J=5.5, 11.5 Hz), 3.5-3.35 (m, 4H), 2.57 (q, 2H, J=7.2  
 Hz), 1.18 (t, 3H, J=7.2 Hz)。

15 <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 143, 142.8, 141, 140, 129.9, 129.6, 129.5,  
 129.1, 128.8, 126.7, 83.8, 82.3, 79.9, 76.4, 72.0, 63.2, 42.5, 29.4, 16.2。

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub> LC-MS 的分析计算值[M+NH<sub>4</sub>] 376; 实测值 376。

## 实施例2



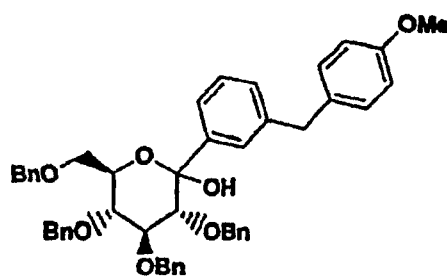
## A. 3-溴-4'-甲氧基二苯基甲醇

- 在氩气氛下，用10分钟向-78℃的间-二溴苯(70.9g, 0.3mol)在
- 5 200ml 无水 THF 的搅拌溶液中加入 117ml 2.56M 正丁基锂(0.3mol)的己烷溶液。30 分钟后，用 20 分钟加入在 50ml THF 中的对-甲氧基苯甲醛(27.2g, 0.02mol)。于-78℃搅拌该溶液 1 小时(经 tlc 监测完成)，然后用饱和氯化铵水溶液猝灭。温热至 20℃后，用乙酸乙酯 2 倍稀释该反应物，然后顺序用水和盐水洗涤。经硫酸钠干燥后，用旋转蒸发器浓缩，
- 10 得到为黄色油状物的 103g 3-溴-4'-甲氧基二苯基甲醇，其无需进一步纯化而用于随后的步骤。

## B. 3-溴-4'-甲氧基二苯基甲烷

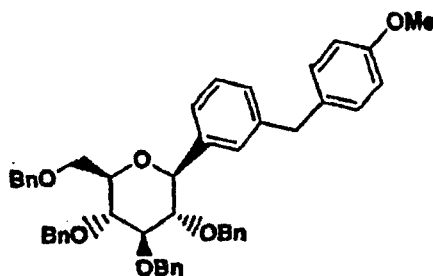
- 向-40℃的部分 A 的粗品 3-溴-4'-甲氧基二苯基甲醇(103g, 0.2mol)在 300ml MeCN 的搅拌溶液中加入 Et<sub>3</sub>SiH (64ml, 0.4mol)，接着加入
- 15 BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O (27.7g, 0.2mol)。当经 tlc 监测完成时，通过加入饱和碳酸钾水溶液(25ml)猝灭该反应。加入 100ml 水后，用乙酸乙酯提取该混合物 3 次。用盐水洗涤合并的有机层，经硫酸钠干燥。用旋转蒸发器浓缩后，粗品标题化合物 3-溴-4'-甲氧基二苯基甲烷(92g,)经硅胶层析，用 9%乙酸乙酯/己烷洗脱，得到 17g 纯净产物，随后得到不纯的流分。

C.



在氩气氛下，用5分钟向 $-78^{\circ}\text{C}$ 的部分B的3-溴-4'-甲氧基二苯基  
 甲烷(9.6g, 0.035mol)在50ml无水THF的搅拌溶液中加入14ml 2.5M正  
 5 丁基锂的己烷溶液。搅拌30分钟后，用10分钟加入在20ml THF中的  
 2,3,4,6-四-O-苄基- $\beta$ -D-葡萄糖酸内酯(12.5g, 0.023mol)。于 $-78^{\circ}\text{C}$ 搅拌该  
 溶液1小时，此时tlc分析指示该反应完成。用饱和氯化铵水溶液(25ml)  
 猝灭后，温热至 $20^{\circ}\text{C}$ ，用乙酸乙酯(200ml)稀释该反应物。顺序用水和  
 10 盐水洗涤有机层。经硫酸钠干燥并用旋转蒸发器浓缩后，所需的标题  
 内半缩醛经硅胶层析，用12.5%乙酸乙酯/己烷洗脱，得到8.1g >90%  
 的内半缩醛，随后得到9.7g >80%纯度的内半缩醛。

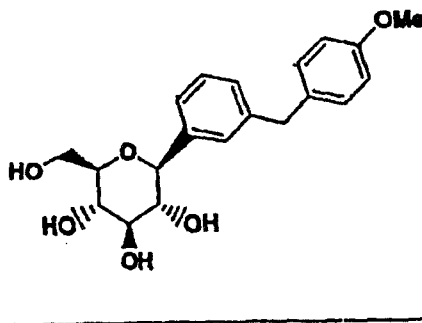
D.



向 $-40^{\circ}\text{C}$ 的部分C的内半缩醛(7.8g, 0.019mol)在100ml MeCN的搅  
 15 拌溶液中加入 $\text{Et}_3\text{SiH}$  (3.42ml, 0.04mol)，接着加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1.37ml,  
 0.02mol)。1小时后，当tlc显示反应将完成时，加入饱和碳酸钾水溶  
 液(10ml)，于 $20^{\circ}\text{C}$ 搅拌该悬浮液1小时，然后用乙酸乙酯提取3次。

用水和盐水洗涤合并的有机层，经硫酸钠干燥，用旋转蒸发器浓缩后，得到8g粗产物。经硅胶层析，用5%乙酸乙酯/己烷洗脱非极性不纯物，接着得到0.92g纯净的标题β-四-O-苄基-C-葡萄糖苷，随后得到6.5g含有两种端基异构体的混合物。

5 E.



在1个大气压氢气下，在乙酸乙酯(每克部分D的化合物12.5ml)中，经10% Pd(OH)<sub>2</sub> (2%重量)分别氢化上面两个部分的部分D.化合物过夜。过滤并除去溶剂后，用YMC S10反相柱，经制备性HPLC纯化混合部分的氢解产物。合并物质得到1.85g纯的β端基异构体，为白色固体。

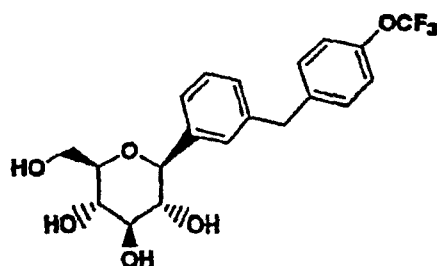
HPLC保留时间：6.04分钟，Zorbax C-18 4.6x75mm柱，2.5ml/分钟，于220nm检测；0-100%B梯度液8分钟，于100%B保持3分钟。溶剂A：10%甲醇/水+0.2%磷酸。溶剂B：90%甲醇/水+0.2%磷酸。

15 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.28 (s, 1H), 7.24 (d, 2H, J=3 Hz), 7.09 (m, 3H), 6.79 (d, 2H, J=7 Hz), 4.08 (d, 1H, J=8.8 Hz), 3.88 (s, 2H), 3.75 (d, 1H, J=12 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.65 (dd, 1H, J=12, 3 Hz), 3.4 (m, 4H).

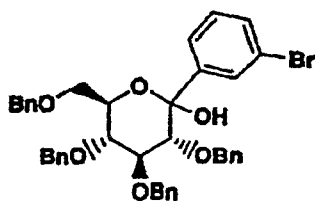
<sup>13</sup>C NMR (100MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 158.6, 142.1, 140.2, 133.8, 130.0, 128.7, 128.6, 128.3, 125.8, 82.9, 81.3, 79.0, 75.5, 71.1, 62.5, 55.1, 41.1.

20 C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> LC-MS的分析计算值[M-H] 359; 实测值 359。

## 实施例3

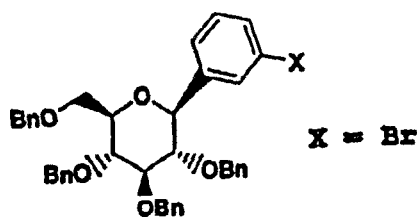


A.



- 在氩气氛下，用 10 分钟向  $-78^{\circ}\text{C}$  的间-二溴苯(12.6g, 53mmol)在 50ml 无水 THF 的搅拌溶液中加入 20ml 2.56M 正丁基锂(51mmol)的己烷溶液。40 分钟后，用 15 分钟加入在 30ml THF 中的 2,3,4,6-四-O-苄基- $\beta$ -D-葡萄糖酸内酯(12g, 22mol)。于  $-78^{\circ}\text{C}$  搅拌该溶液 1 小时(经 tlc 监测完成)，然后用饱和氯化铵水溶液(40ml)猝灭。温热至  $20^{\circ}\text{C}$  后，用乙酸乙酯 2 倍稀释该反应物，然后顺序用水和盐水洗涤。经硫酸钠干燥并用旋转蒸发器浓缩后，得到为油状物的 20g 粗品标题内半缩醛，其无需进一步纯化而用于随后的步骤。

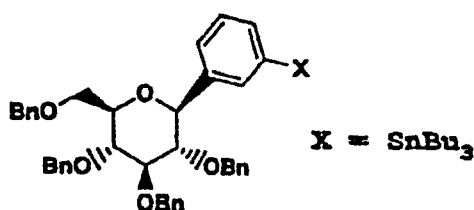
B.



向  $-45^{\circ}\text{C}$  的部分 A 的粗品内半缩醛(20g, 0.2mol)在 60ml MeCN 的搅拌溶液中加入  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (7.8ml, 45mmol)，接着用 20 分钟缓慢加入

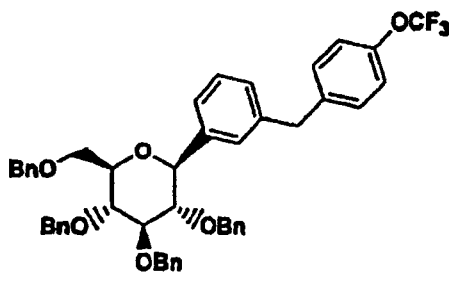
- BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O (4.2ml, 22mmol)。1 小时后, 当 tlc 显示反应完成时, 加入饱和碳酸钾水溶液(25ml)猝灭反应物, 用乙酸乙酯提取该混合物 3 次。用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 用旋转蒸发器浓缩。用 50ml 己烷研磨得到的油状物, 静置 1 小时后沉淀出固体。过滤收集该物质,
- 5 用冷己烷洗涤两次, 风干后得到 8.9g 所需的标题β-间-溴代苯基-C-葡糖苷。

C.



- 在氩气氛下, 将部分 B 的β-间-溴代苯基 C-葡糖苷(1.36g, 2mmol)、四(三苯膦)合钯(70mg, 0.06mmol)和六丁基二锡烷(2.724g, 6mmol)在无水甲苯(10ml)中的溶液于 80℃ 边加热边搅拌 15 小时。用旋转蒸发器除去甲苯后, 残留物经硅胶层析, 用 12:1 乙酸乙酯/己烷洗脱所需的标题芳基锡烷(761mg), 外加混合的部分, 将其第二次过柱后, 得到另外 92mg 纯净的标题锡烷, 总收率 48%, 接着收获 230mg 的原料部分 B 的β-间-溴代苯基-C-葡糖苷。
- 15

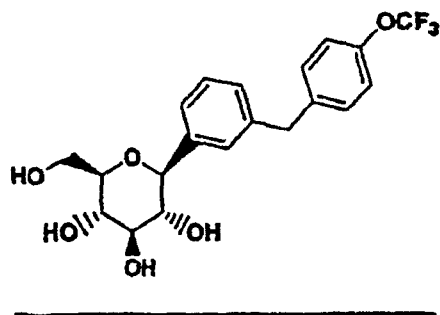
D.



在氩气氛下, 将部分 E 的锡烷(2.66g, 3mmol)、对-三氟甲氧基苯

基氟(1.04g, 6mmol)和四(三苯膦)合钨(100mg, 0.09mmol)的混合物在 THF (1ml)中回流 15 小时。用旋转蒸发器除去 THF 后, 残留物经硅胶层析, 用 10:1 己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到 1.3g 所需的标题四苄醚。

E.



5

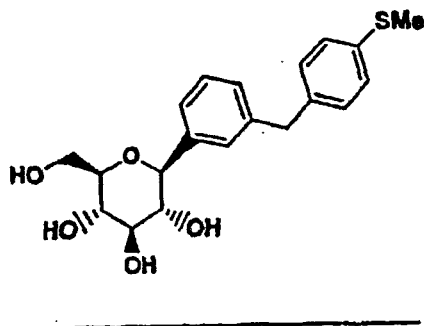
在 1 个大气压氢气下, 通过在乙酸乙酯(3ml)中搅拌 295mg 部分 D 的四苄醚和氢氧化钨(15mg)15 小时, 达到向最终游离葡萄糖苷的转化。经过滤、制备性 HPLC 并除去溶剂后, 分离出标题产物(104mg)。

HPLC 保留时间: 7.21 分钟, Zorbax C-18 4.6x75mm 柱, 2.5ml/分钟, 于 220nm 检测; 0-100% B 梯度液 8 分钟, 于 100% B 保持 3 分钟, 溶剂 A: 10% 甲醇/水 + 0.2% 磷酸。溶剂 B: 90% 甲醇/水 + 0.2% 磷酸。

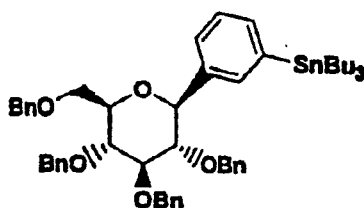
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.3 (m, 5H), 7.15 (m, 3H), 4.10 (d, 1H, J=8.8 Hz), 3.99 (s, 2H), 3.9 (d, 1H, J=12 Hz), 3.7 (dd, 1H, J=12, 3 Hz), 3.4 (m, 4H).

15 C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub> LC-MS [M-H]的分析计算值 413; 实测值 413.

#### 实施例 4

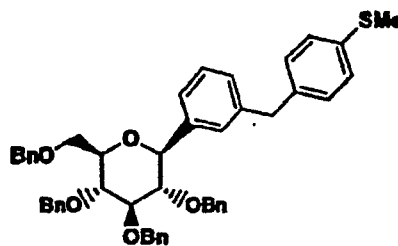


A.



在氩气氛下，将实施例3部分B的β-间-溴代苯基-C-葡萄糖苷(3.0g, 4.41mmol)、四(三苯膦)合钯(153mg, 0.13mmol)和六丁基二锡烷(6.0g, 13.2mmol)在无水甲苯(5ml)中的混合物于88℃边加热边搅拌3小时，  
5 经 tlc 分析指示 90% 的反应完成。总共 5 小时后，终止该反应。用旋转蒸发器除去甲苯后，残留物经硅胶层析，用 1:8 乙酸乙酯/己烷洗脱，得到 2.95g 所需的芳基锡烷。

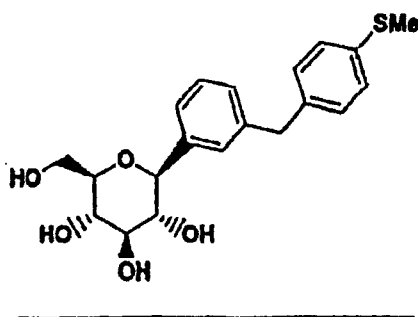
B.



10 在氩气氛下，将部分A的锡烷(2.66g, 3mmol)、对-甲硫基苄基氯(1.04mg, 6.0mmol)和四(三苯膦)合钯(100mg, 0.09mmol)的混合物在THF(5ml)中回流15小时。用旋转蒸发器除去THF后，残留物经硅胶层析，用6:1己烷/乙酸乙酯洗脱，得到1.2g所需的标题四-O-苄基醚，随后得到600mg含三苯膦的标题四-O-苄基醚。



C.



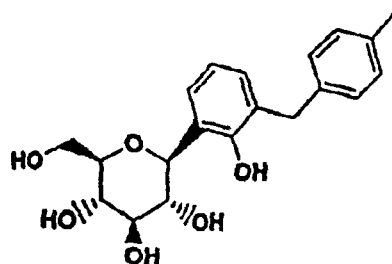
在氩气氛下，用5分钟将1M 三氯化硼/二氯甲烷(6ml, 8mmol)加入到-78℃的部分B四苄基醚(295mg, 0.4mmol)在二氯甲烷(0.25ml)中的搅拌溶液中。30分钟后，当tlc显示反应完成时，加入30ml 2:1 二氯甲烷/PhMe，接着加入2ml 甲醇。用旋转蒸发器将其体积减少一半，加入10ml 甲醇。重复该过程3次后，真空下除去所有的挥发物。残留物经硅胶层析，用5%甲醇/二氯甲烷洗脱，得到143mg所需的葡糖苷，纯度90%。该物质经反相制备性HPLC进一步纯化，得到104mg所需的最终葡糖苷。

HPLC保留时间：6.69分钟，Zorbax C-18 4.6x75mm 柱，2.5ml/分钟，于220nm检测；0-100% B 梯度液8分钟，于100% B 保持3分钟。溶剂A：10%甲醇/水+0.2%磷酸。溶剂B：90%甲醇/水+0.2%磷酸。

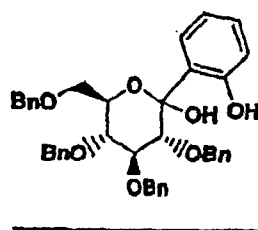
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.27 (s, 1H), 7.25 (d, 2H,  $J=2$  Hz), 7.15 (m, 5H), 4.09 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz), 3.92 (s, 2H), 3.86 (d, 1H,  $J=12$  Hz), 3.68 (dd, 1H,  $J=12, 3$  Hz), 3.4 (m, 4H), 2.43 (s, 3H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}$  LC-MS [M-H]的分析计算值 375；实测值 375。

## 实施例 5

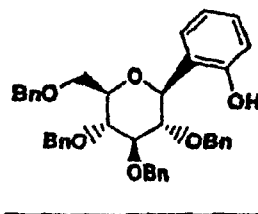


A.



- 在氩气氛下，向 60% 氢氧化钠 (180mg, 4.5mmol) 在 THF (7ml) 中的搅拌悬浮液中加入 2-溴代苯酚 (350 $\mu$ l, 3mmol)。搅拌 15 分钟后，将该反应物冷却至 -78 $^{\circ}$ C，滴加 1.4M 叔丁基锂/己烷 (2.36ml, 3.3mmol)。10 分钟后，通过导管将该溶液转移至 -78 $^{\circ}$ C 的 2,3,4,6-四-O-苄基- $\beta$ -D-葡萄糖酸内酯 (1.62g, 3.0mmol) 的 THF (5ml) 的搅拌溶液中。15 分钟后，通过缓慢加入饱和氯化铵/水猝灭该反应，然后使温热至 20 $^{\circ}$ C，此时加入 200ml 乙酸乙酯。用水和盐水顺序洗涤有机层，经硫酸镁干燥并浓缩。
- 10 经硅胶层析，用 3:1 己烷/乙酸乙酯洗脱，得到 390mg 所需的标题内半缩醛。

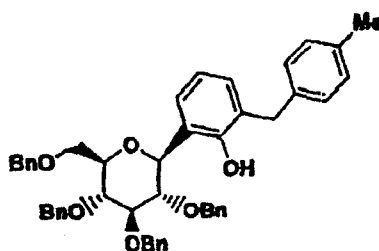
B.



在 -30 $^{\circ}$ C，向搅拌的含部分 A 的内半缩醛 (390mg, 0.62mmol) 的

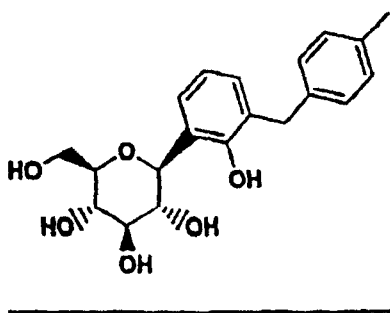
MeCN/二氯甲烷的 3:1 的混合物(4ml)中加入  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (197 $\mu\text{l}$ , 1.23mmol) 和  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (78 $\mu\text{l}$ , 0.62mmol)。1 小时后, 通过加入 1ml 饱和碳酸钾溶液猝灭反应, 温热至 20 $^\circ\text{C}$ , 用 100ml 乙酸乙酯稀释。用水和盐水顺序洗涤有机层, 经硫酸镁干燥并浓缩。经硅胶层析, 用 3:1 己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到 269mg 所需的标题酚的 C-葡萄糖苷。

C.



在氩气氛下, 向部分 B 的酚(139mg, 0.22mmol)的 PhMe 溶液(1.1ml) 中加入 60% 氢化钠(11mg, 0.27mmol)。10 分钟后, 将为固体的 4-甲基  
10 苄基溴(46mg, 0.25mmol)加入到该蓝色溶液中, 然后将其于 80 $^\circ\text{C}$  加热 3.5 小时, 直至经 tlc 分析反应完成。冷却接着加入氯化铵水溶液后, 用乙酸乙酯稀释反应物。用水和盐水顺序洗涤有机层, 经硫酸镁干燥并浓缩。经硅胶层析, 用 5:1 己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到 71mg 所需的标题四-O-苄基葡萄糖苷。

15 D.



随后, 在 1 个大气压氢气下, 在甲醇中, 经 Pd/C 氢解部分 C 的四-O-苄基葡萄糖苷, 得到最终的标题产物, 将其用 C18 反相柱通过制备

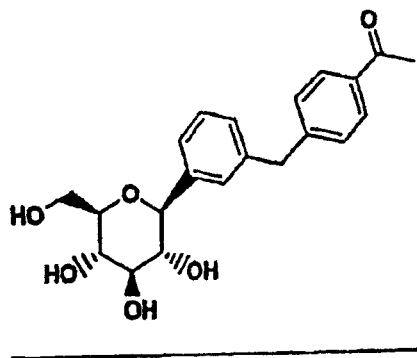
性 HPLC 纯化, 用 45-90% 甲醇/水梯度液洗脱 10 分钟, 得到所需的  $\beta$ -C-葡萄糖苷(2mg).

HPLC 保留时间: 6.754 分钟, 100% 纯度, YMC S3 ODS 4.6x50mm, 2.5ml/分钟, 于 220nm 检测; 0-100% B 梯度液 8 分钟, 于 100% B 保持 5 分钟。溶剂 A: 10% 甲醇/水 + 0.2% 磷酸。溶剂 B: 90% 甲醇/水 + 0.2% 磷酸。

$^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.15 (dd, 1H,  $J=1.1, 7.7$  Hz), 7.07 (d, 2H,  $J=8.3$  Hz), 7.02 (d, 2H,  $J=8.3$  Hz), 6.96 (dd, 1H,  $J=1.2, 7.7$  Hz), 6.77 (t, 1H,  $J=7.7$  Hz), 4.44 (d, 1H,  $J=8.8$  Hz), 3.89 (s, 2H), 3.87 (d, 1H,  $J=2.2$  Hz), 3.75 (dd, 1H,  $J=4.9, 12.1$ ), 3.49-3.41 (m, 4H), 2.26 (s, 3H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6$  LC-MS  $[\text{M}+\text{H}]$  的分析计算值 361; 实测值 361.

### 实施例 6

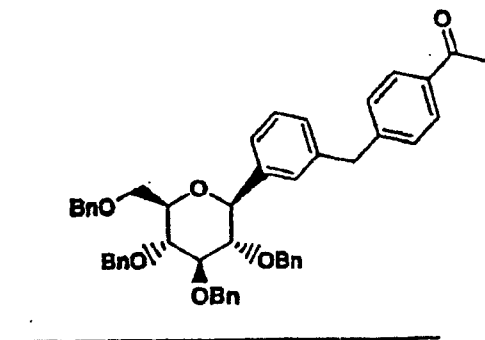


#### 15 A. 对-氯代甲基乙酰苯

在  $-20^\circ\text{C}$ 、氩气氛下, 向对-氯代甲基苯甲酰氯(390mg, 2.06mmol) 在 8ml THF 中的搅拌溶液中加入三丁基磷(406mg, 2.29mmol)。于  $-20^\circ\text{C}$  至  $-15^\circ\text{C}$  搅拌产生的黄色溶液 20 分钟后, 一次性加入在乙醚中的 0.7ml 3M 溴化甲基镁(2.1mmol), 生成红色溶液, 其随后在 10 分钟内变成橙色。通过加入 1N 盐酸水溶液猝灭该反应。用水稀释后, 用乙酸乙酯提取该混合物 3 次, 用水洗涤, 然后经硫酸钠干燥。将除去挥发物所获得的残留物经硅胶层析, 用 5% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到

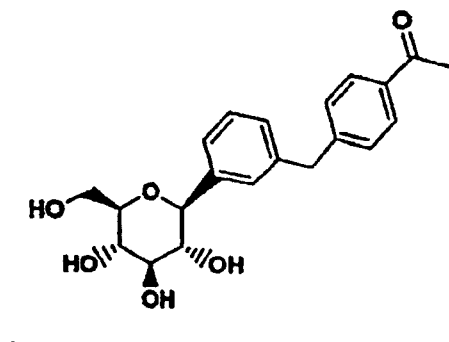
171mg (50%)对-氯代甲基乙酰苯。

B.



在 70℃、氩气氛下, 将实施例 3 部分 C 的锡烷(300mg, 0.33mmol)、  
5 对-氯代甲基乙酰苯(114mg, 0.66mmol)、四(三苯膦)合钨(20mg, 0.09  
mmol)、氧化三苯膦(180mg, 0.65mmol)、碳酸钾(75mg, 0.55mmol)的混  
合物在 THF (0.3ml)中加热 16 小时。用旋转蒸发器除去 THF 后, 残留  
物经硅胶层析, 用 20:1-10:1 的己烷/乙酸乙酯洗脱得到所需的四苄基醚  
(170mg, 70%)。

10 C.



在氩气氛下, 将部分 B 的四苄基醚(60mg, 0.08mmol)的二氯甲烷  
(5ml)溶液冷却至-78℃, 然后加入 0.8ml 1M 三氯化硼的二氯甲烷溶液。  
于-78℃搅拌 1 小时后, 将第二份 0.8ml 1M 三氯化硼加入到该搅拌的  
15 反应物中。第二个小时后, 加入 0.5ml PhMe, 接着滴加 0.5ml 的甲醇。  
用旋转蒸发器除去挥发物; 加入 3ml 二氯甲烷/甲醇的 2:1 的混合物后,  
重复该过程。产生的残留物经硅胶层析, 用 5%甲醇/乙酸乙酯洗脱,

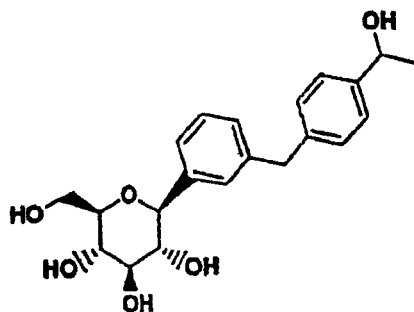
得到 20mg 四醇终产物, 收率 67%。

HPLC 保留时间: 2.35 分钟, 100%纯度, YMC S3 ODS 4.6x50mm, 2.5ml/分钟, 于 220nm 检测; 0-100% B 梯度液 4 分钟, 于 100% B 保持 4 分钟。溶剂 A: 10%甲醇/水 + 0.2%磷酸。溶剂 B: 90%甲醇/水 + 0.2%磷酸。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.88 (d, 2H), 7.27-7.34 (m, 5H), 7.13 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.85 (d, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.35-3.48 (m, 4H), 2.55 (s, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  200.3, 148.8, 141.4, 141.2, 136.3, 130.2, 129.7, 129.6, 129.3, 127.0, 83.6, 82.2, 79.8, 76.4, 71.9, 63.1, 42.7, 26.6  
 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$  LC-MS ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ )的分析计算值 390.2; 实测值 390.2。

### 实施例 7



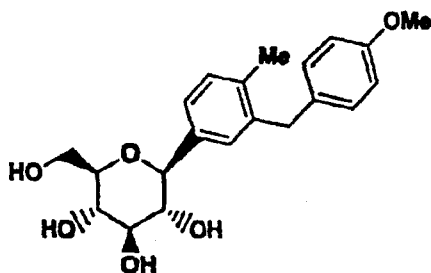
15 将实施例 6 的终产物(15mg, 0.04mmol)在 5ml 乙醇中的搅拌溶液冷却至  $-20^\circ\text{C}$ , 向其中加入硼氢化钠(5mg, 0.13mmol)。20 分钟后, 经 tlc 分析反应完成, 用几滴饱和氯化铵水溶液猝灭该反应。除去挥发物后, 残留物经硅胶层析, 用 5%甲醇/乙酸乙酯洗脱, 得到 10mg (67%)的所需产物。

20 HPLC 保留时间: 5.2 分钟, 100%纯度, YMC S3 ODS 4.6x50mm, 2.5ml/分钟, 于 220nm 检测; 0-100% B 梯度液 8 分钟, 于 100% B 保持 5 分钟。溶剂 A: 10%甲醇/水 + 0.2%磷酸。溶剂 B: 90%甲醇/水 + 0.2%磷酸。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.21-7.32 (m, 5H), 7.16 (d, 2H), 7.10-7.11 (m, 1H), 4.77 (q, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.86 (dd, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.34-3.48 (m, 4H), 1.40 (d, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  145.2, 142.5, 141.5, 140.9, 129.8, 129.6, 129.5, 129.2, 126.7, 126.6, 83.7, 82.2, 79.8, 76.4, 72.0, 63.2, 42.5, 25.5  
 $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6$  LC-MS ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ )的分析计算值 392.2; 实测值 392.1。

### 实施例 8



#### 10 A. 5-溴代-2-甲基苯甲酸

于  $0^\circ\text{C}$ , 将邻-甲基苯甲酸(28g, 206mmol)、铁粉(0.74g, 13mmol)和  $\text{Br}_2$  (42g, 260mmol)的混合物搅拌 2 小时。此时该反应已进行约 40%, 用 25ml 二氯甲烷稀释, 以便利搅拌。然后于  $45^\circ\text{C}$  将该反应物加热 16 小时, 以促使反应完成。冷却后, 用二氯甲烷稀释该反应物, 用 10% 亚硫酸氢钠洗涤 2 次, 用盐水洗涤 1 次, 然后经硫酸钠干燥。除去挥发物后, 使含 5-溴代甲基苯甲酸:3-溴代甲基苯甲酸的 2:1 混合物的残留物从 95%乙醇中重结晶, 得到 14.4g 5-溴代-2-甲基苯甲酸。

#### B. 5-溴代-2-甲基-4'-甲氧基二苯酮

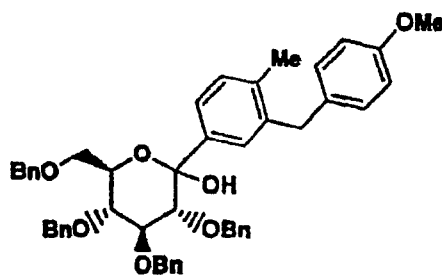
向 5-溴-2-甲基苯甲酸(1.29g, 6mmol)在 12ml 含草酰氯(8mmol)的二氯甲烷中的搅拌悬浮液中加入 2 滴 DMF。一俟气体的剧烈释放停止, 搅拌该反应物 6 小时, 然后用旋转蒸发器除去挥发物。在粗品 5-溴-2-甲基苯甲酰氯溶于 15ml 二硫化碳中后, 将搅拌的混合物冷却至  $4^\circ\text{C}$ , 然后加入苯甲醚(0.7g, 6.6mmol), 接着加入三氯化铝(1.7g, 12mmol)。温热至  $20^\circ\text{C}$  1 小时后, 将该反应物搅拌 15 小时, 然后用 1N HCl 猝灭。

随后，用 50ml 水稀释该悬浮液，搅拌至所有固体溶于溶液中。用乙酸乙酯提取该混合物 3 次。用 1N HCl、水、碳酸氢钠水溶液和盐水各洗涤合并的有机层 1 次，经硫酸钠干燥。除去挥发物后，使产生的褐色固体从 95% 乙醇中重结晶，得到 1.6g 5-溴-2-甲基-4'-甲氧基二苯酮。

5 C. 5-溴-2-甲基-4'-甲氧基二苯基甲烷

将  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (2.5ml, 15.5mmol)、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1.3ml, 10mmol) 和 5-溴-2-甲基-4'-甲氧基二苯酮 (1.6g, 5.25mmol) 在 11ml 二氯甲烷/MeCN 的 1:4 混合物中的溶液于 20℃ 搅拌过夜。由于经 HPLC 显示，有 5% 的原料酮存在，将该溶液加热至 40℃ 1 小时，然后用 10% 氢氧化钠猝灭。用水稀释后，用乙酸乙酯提取该反应物 3 次。用水洗涤合并的有机层 2 次，用盐水洗涤 1 次，然后经硫酸钠干燥。除去挥发物后，残留物经硅胶层析，用己烷洗脱，得到为无色油状物的 5-溴-2-甲基-4'-甲氧基二苯基甲烷 (1.4g, 95%)。

D.

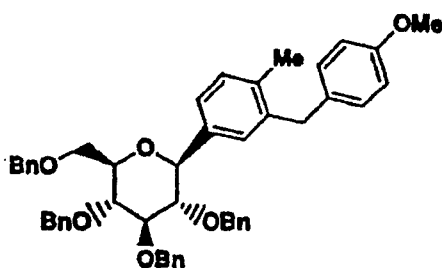


15

在氩气氛下，向 -78℃ 的部分 C 的 5-溴-2-甲基-4'-甲氧基二苯基甲烷 (0.43g, 1.5mmol) 在 7ml 无水 THF 的搅拌溶液中滴加 0.9ml 1.8M 正丁基锂的己烷溶液。2 小时后，用 1 分钟加入在 3ml THF 中的 2,3,4,6-四-O-苄基-β-D-葡萄糖酸内酯 (0.88g, 1.6mmol)。于 -78℃ 搅拌该溶液 2 小时，然后用饱和氯化铵水溶液猝灭。温热至 20℃ 后，用水 2 倍稀释该反应物，然后用乙酸乙酯提取 3 次。用盐水洗涤合并的乙酸乙酯部分，经硫酸钠干燥。用旋转蒸发器浓缩后，得到为无色浆状物的所需的标题内半缩醛，其无需进一步纯化而用于随后的步骤。

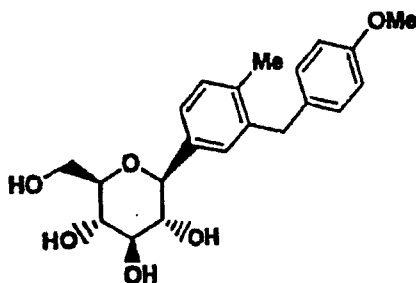


E.



向-30℃的部分 D 的内半缩醛(1.1g, 1.47mmol)在 10ml MeCN 的搅  
拌溶液中加入  $iPr_3SiH$  (0.7g, 4.5mmol), 接着加入  $BF_3 \cdot Et_2O$  (0.38g,  
5 2.6mmol)。于-40℃至-30℃3 小时后, tlc 显示反应完成。加入饱和碳酸  
钾水溶液, 于 20℃搅拌该悬浮液 1 小时, 然后用水和乙酸乙酯稀释。  
用盐水洗涤合并的得自 3 份乙酸乙酯提取物的有机层, 经硫酸钠干  
燥。用旋转蒸发器浓缩, 得到 1.2g 淡黄色浆状物。经硅胶层析, 用 10%  
乙酸乙酯/己烷洗脱非极性不纯物, 接着得到所需的 $\beta$  C-芳基葡糖苷  
10 (0.54g)。

F.



在 1 个大气压氢气下, 将部分 E 的四-O-苄基 C-葡糖苷(515mg,  
0.7mmol)在含 10%  $Pd(OH)_2/C$  (80mg)的乙酸乙酯(10ml)中的溶液搅拌  
15 过夜。经 HPLC 显示反应完成后, 过滤催化剂, 用旋转蒸发器除去溶  
剂, 获得白色玻璃状固体, 用  $C_{18}$  反相柱将其经制备性 HPLC 进一步  
纯化, 得到 220mg 为无色浆状物的所需的 $\beta$  C-葡糖苷。  
HPLC 保留时间: 6.43 分钟, 100%纯度, YMC S5 C-18 4.6x50mm 柱,

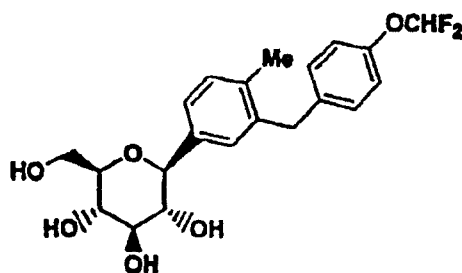
2.5ml/分钟, 于 220nm 检测; 0-100% B 梯度液 8 分钟, 于 100% B 保持 5 分钟。溶剂 A: 10% 甲醇/水 + 0.2% 磷酸。溶剂 B: 90% 甲醇/水 + 0.2% 磷酸。

$^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.20 (s, 1H), 7.18 (d, 1H,  $J=7$  Hz), 7.11 (d, 1H,  $J=7$  Hz), 6.89 (ABq, 4H), 4.07 (d, 1H,  $J=9$  Hz), 3.90 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (dd, 1H), 3.48-3.30 (m, 4H), 2.16 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (125MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  159.3, 140.3, 138.3, 137.4, 133.7, 131.0, 130.8, 130.6, 126.9, 114.7, 83.5, 82.1, 79.8, 76.3, 71.9, 63.1, 55.6, 59.6, 19.5.

10  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6$  LC-MS [M-H] 的分析计算值 373; 实测值 373.

### 实施例 9



#### A. 5-溴-2-甲基-4'-羟基二苯基甲烷

15 向  $-78^\circ\text{C}$  的 5-溴-2-甲基-4'-甲氧基二苯基甲烷 (1.0g, 3.4mmol) (见实施例 8, 部分 C 的制备) 的 10ml 二氯甲烷的搅拌溶液中加入 4.12ml 1M 三溴化硼/二氯甲烷。2 小时后, 于  $-40^\circ\text{C}$  维持该反应 20 小时, 此时 HPLC 指示无原料存在。用氢氧化钠水溶液猝灭该反应, 用二氯甲烷提取 3 次, 用盐水洗涤, 然后经硫酸钠干燥。除去挥发物后, 得到 0.84g 为

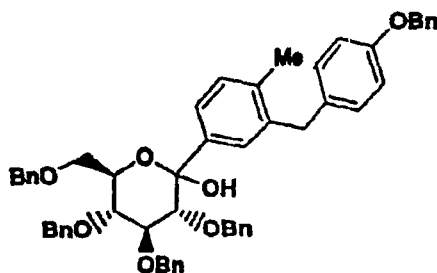
20 浆状物的 5-溴-2-甲基-4'-羟基二苯基甲烷, 其无需进一步纯化而使用。

#### B. 5-溴-2-甲基-4'-苄氧基二苯基甲烷

将含部分 A 的 5-溴-2-甲基-4'-羟基二苯基甲烷 (735mg, 2.65 mmol)、苄基溴 (548mg, 3.2mmol) 和碳酸钾 (732mg, 5.3mmol) 的 10ml DMF 溶液搅拌过夜。然后将该反应物于  $60^\circ\text{C}$  加热 6 小时, 促使 80%

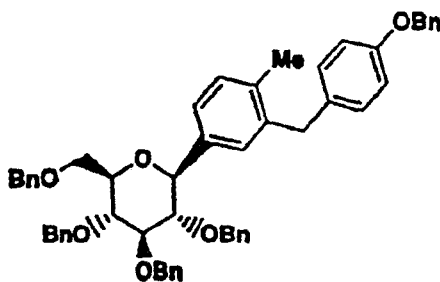
向 100% 的转化。用水稀释后，用乙酸乙酯提取该反应物 3 次。用水和盐水洗涤合并的乙酸乙酯层，然后经硫酸钠干燥。真空除去溶剂后，残留物经硅胶层析，用 3% 乙酸乙酯/己烷洗脱，得到 785mg 5-溴-2-甲基-4'-苄氧基二苯基甲烷，为无色浆状物。

5 C.



在氩气氛下，向 $-78^{\circ}\text{C}$ 的部分 B 的 5-溴-2-甲基-4'-苄氧基二苯基甲烷(0.43g, 1.2mmol)在 7ml 无水 THF 的搅拌溶液中滴加 0.68ml 1.9M 正丁基锂的己烷溶液。30 分钟后，用 1 分钟加入在 3ml THF 中的 2,3,4,6-  
10 四-O-苄基- $\beta$ -D-葡萄糖酸内酯(0.7g, 1.3mmol)。于 $-78^{\circ}\text{C}$ 搅拌该溶液 0.75 小时，然后用饱和氯化铵水溶液猝灭。温热至 $20^{\circ}\text{C}$ 后，用水 2 倍稀释该反应物，然后用乙酸乙酯提取 3 次。用盐水洗涤合并的乙酸乙酯部分，经硫酸钠干燥。用旋转蒸发器浓缩后，得到为无色浆状物的 0.96g 所需的标题内半缩醛，其无需进一步纯化而用于随后的步骤。

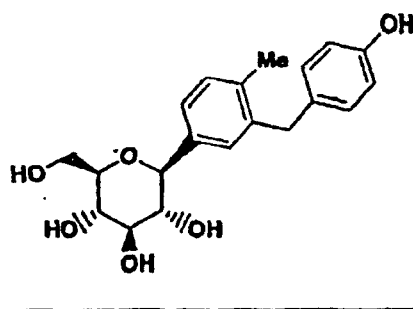
15 D.



向 $-30^{\circ}\text{C}$ 的部分 C 的内半缩醛(0.96g, 1.16mmol)在 10ml MeCN 的搅

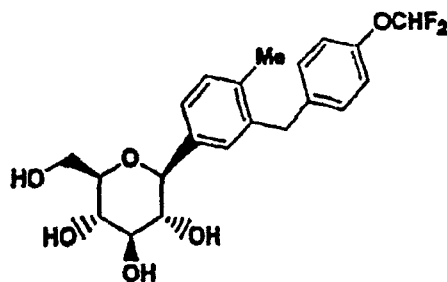
拌溶液中加入  $iPr_3SiH$  (0.37g, 2.3mmol), 接着加入  $BF_3 \cdot Et_2O$  (0.2g, 1.4mmol). 于  $-40^\circ C$  至  $-30^\circ C$  3 小时后, 加入饱和碳酸钾水溶液, 于  $20^\circ C$  搅拌该悬浮液 1 小时, 然后用水和乙酸乙酯稀释。用盐水洗涤合并的  
5 份乙酸乙酯提取物的有机层, 经硫酸钠干燥。用旋转蒸发器浓缩, 得到 1.2g 淡黄色浆状物。经硅胶层析, 用 9% 乙酸乙酯/己烷洗脱非极性不纯物; 10% 乙酸乙酯/己烷洗脱得到所需的  $\beta$ -C-芳基葡萄糖苷 (0.26g)。

E.



10 在 1 个大气压氢气下, 将部分 D 的五-O-苄基 C-葡萄糖苷(255mg, 0.31mmol)在含 10%  $Pd(OH)_2/C$  (65mg)的乙酸乙酯(10ml)中的溶液搅拌 24 小时。经 HPLC 显示反应完成后, 过滤催化剂, 用旋转蒸发器除去溶剂, 获得 115mg 白色玻璃状固体, 其无需进一步纯化而使用。

F.



15

将装有磁力搅拌器、4ml 异丙醇和部分 E 的酚的 C-葡萄糖苷(80mg, 0.16mmol)的螺纹试管冷却至  $-78^\circ C$ , 向其中加入 1.5g  $CHClF_2$  (通过冷凝该气体而成)。加入 3ml 25% 的氢氧化钠水溶液后, 用 Teflon 塞子密

封该试管，并加热至 70℃ 2 小时。经 HPLC 得到含原料酚:所需醚的 2:3 混合物的反应物。(试图通过延长反应时间促使转化的努力未获成功)。冷却后，加入足量的 1N HCl，使 pH 为 2，此后用旋转蒸发器除去大部分挥发物。使残留物溶于 2:1 的甲醇/水后，经装备有 YMC S5 C-18 反相柱(20x100mm)的制备性 HPLC 纯化，用 45%-90% 甲醇水溶液的 10 分钟的线性梯度液，以 20ml/分钟的速率洗脱，得到 40mg 所需的酚醚。

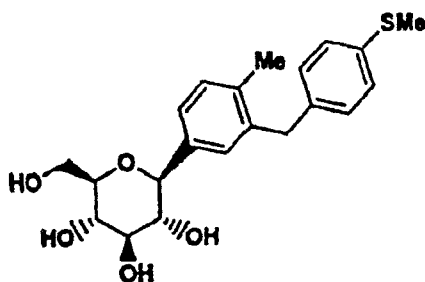
HPLC 保留时间: 6.6 分钟, 95% 纯度, YMC S5 C-18 4.6x50mm 柱, 2.5ml/分钟, 于 220nm 检测; 0-100% B 梯度液 8 分钟, 于 100% B 保持 5 分钟。溶剂 A: 10% 甲醇/水 + 0.2% 磷酸。溶剂 B: 90% 甲醇/水 + 0.2% 磷酸。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.22 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.06 (ABq, 4H), 6.73 (t, 1H, J=27 Hz), 4.09 (d, 1H, J=9 Hz), 3.98 (s, 2H), 3.89 (d, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.47-3.30 (m, 4H), 2.17 (s, 3H)。

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  138.7, 138.2, 137.7, 136.6, 130.3, 130.2, 130.1, 126.4, 119.3, 117.0, 82.7, 81.4, 79.0, 75.6, 71.1, 62.3, 49.0, 38.8, 18.6。

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{O}_6$  LC-MS [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ]的分析计算值 428; 实测值 428。

## 20 实施例 10



### A. 5-溴-2-甲基-4'-甲硫基(thiomethyl)二苯酮

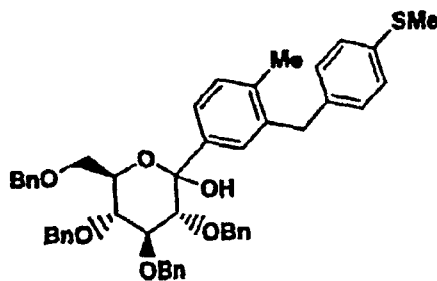
将氯化铝(535mg, 4mmol)加入到 4℃ 的粗品 5-溴-2-甲基苯甲酰氯(466mg, 2mmol) (其制备参见实施例 8 部分 B) 和苯硫基甲烷(270mg,

2.3mmol)的 5ml 二硫化碳的搅拌的溶液中。用 1 小时温热至 20℃后，将该反应物搅拌 2 小时，然后用 1N HCl 猝灭。随后，用 50ml 水稀释该悬浮液，搅拌至所有固体溶于溶液中。用乙酸乙酯提取该混合物 3 次。用 1N HCl、水、碳酸氢钠水溶液和盐水各洗涤合并的有机提取物 1 次，然后经硫酸钠干燥。除去挥发物后，残留物经硅胶层析，用 15% 乙酸乙酯/己烷洗脱得到 450mg 5-溴-2-甲基-4'-甲硫基二苯酮，为白色固体。

#### B. 5-溴-2-甲基-4'-甲硫基二苯基甲烷

将  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0.45ml, 2.85mmol),  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.3ml, 2.4mmol) 和部分 A 的 5-溴-2-甲基-4'-甲硫基二苯酮(450mg, 1.4mmol)在 3ml 二氯甲烷 / MeCN 的 1:9 混合物中的溶液于 20℃ 搅拌过夜。用 10% 氢氧化钠猝灭和用水稀释后，用乙酸乙酯提取该反应物 3 次。用水洗涤合并的有机层 2 次，用盐水洗涤 1 次，然后经硫酸钠干燥。除去挥发物后，残留物经硅胶层析，用 5% 乙酸乙酯/己烷洗脱，得到 416mg 5-溴-2-甲基-4'-甲硫基二苯基甲烷，为无色油状物。

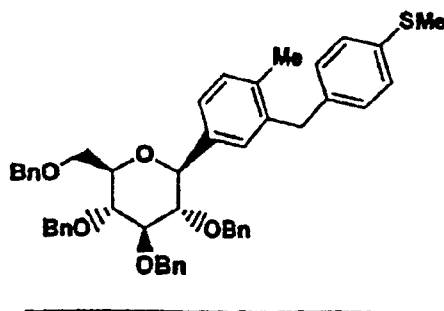
#### C.



在氩气氛下，向-78℃的部分 B 的 5-溴-2-甲基-4'-甲硫基二苯基甲烷(200mg, 0.65mmol)在 10ml 无水 THF 的搅拌溶液中滴加 0.42ml 1.8M 正丁基锂的己烷溶液。2 小时后，通过导管将该溶液转移至在 5ml THF 中的 2,3,4,6-四-O-苄基-β-D-葡萄糖酸内酯(0.88g, 1.6mmol)的-78℃的搅拌溶液中。于-78℃搅拌该溶液 2 小时，然后用饱和氯化铵水溶液猝灭。

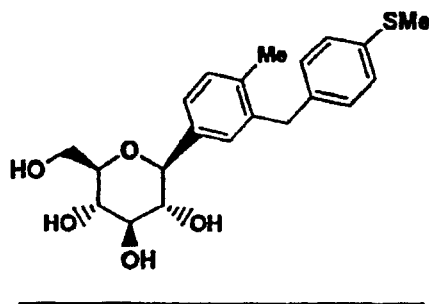
温热至 20℃ 后，用水 2 倍稀释该反应物，然后用乙酸乙酯提取 3 次。用盐水洗涤合并的乙酸乙酯部分，经硫酸钠干燥。用旋转蒸发器浓缩后，得到 550mg 为无色浆状物的所需的标题内半缩醛，其无需进一步纯化而用于随后的步骤。

5 D.



向 -40℃ 的部分 C 的内半缩醛 (550mg, 0.72mmol) 在 6ml MeCN 的搅拌溶液中加入  $i\text{Pr}_3\text{SiH}$  (0.22ml, 1.0mmol)，接着加入  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.11ml, 0.8mmol)。于 -40℃ 至 -30℃ 1.5 小时后，当 tlc 显示反应完成时，加入饱和碳酸钾水溶液，于 20℃ 搅拌该悬浮液 1 小时，然后用水和乙酸乙酯稀释，用盐水洗涤合并的得自 3 份乙酸乙酯提取物的有机层，经硫酸钠干燥。用旋转蒸发器浓缩。残留物经硅胶层析，用 9% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂，洗脱得到 240mg 所需的  $\beta$  C-芳基葡萄糖苷。

E.



15

将部分 D 的四-O-苄基 C-葡萄糖苷 (70mg, 0.1mmol) 在含  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.24ml, 2mmol) 的 EtSH (1.5ml) 中的溶液于 20℃ 搅拌 2 小时。在加入另外 0.12ml  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  随后 1 小时后，反应完成。通过缓慢加入 0.4ml 吡

猝灭该反应，然后用氯化铵水溶液稀释。用盐水洗涤合并的得自3份乙酸乙酯提取物的有机层，经硫酸钠干燥。用旋转蒸发器浓缩。用C-18反相柱，经制备性HPLC纯化残留物；冻干后得到20mg所需的 $\beta$ -C-葡萄糖苷的白色冻干产物。

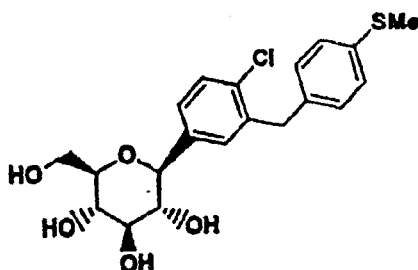
- 5 HPLC保留时间：3.8分钟，95%纯度，YMC S5 C-18 4.6x50mm柱，2.5ml/分钟，于220nm检测；0-100%B梯度液4分钟，于100%B保持4分钟。溶剂A：10%甲醇/水+0.2%磷酸。溶剂B：90%甲醇/水+0.2%磷酸。

$^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.21-7.11 (m, 5H), 7.05 (d, 2H,  $J=8.0$  Hz), 4.08 (d, 1H,  $J=9.1$  Hz), 3.98 (s, 2H), 3.87 (d, 1H,  $J=12.6$  Hz), 3.68 (dd, 1H,  $J=5.2, 12.1$  Hz), 3.49-3.30 (m, 4H), 2.41 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  139.8, 138.9, 138.4, 137.5, 137.1, 131.1, 130.9, 129.1, 130.3, 127.8, 127.1, 83.6, 82.2, 79.8, 76.4, 72.0, 63.2, 39.9, 19.5, 16.1.

- 15  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{S}$  LC-MS [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ]<sup>+</sup>的分析计算值 408；实测值 408。

### 实施例 11



#### A. 5-溴-2-氯-4'-甲硫基二苯酮

- 20 向5-溴-2-氯代苯甲酸(506mg, 2.12mmol)在含草酰氯(2.4mmol)的10ml二氯甲烷中的搅拌悬浮液中加入2滴DMF。一俟气体的剧烈释放停止，搅拌该反应物1.5小时，然后用旋转蒸发器除去挥发物。在粗品5-溴-2-氯代苯甲酰氯溶于8ml二硫化碳中后，将搅拌的混合物冷却至4 $^{\circ}\text{C}$ ，然后加入苯硫基甲烷(260mg, 2.12mmol)，接着加入三氯化铝

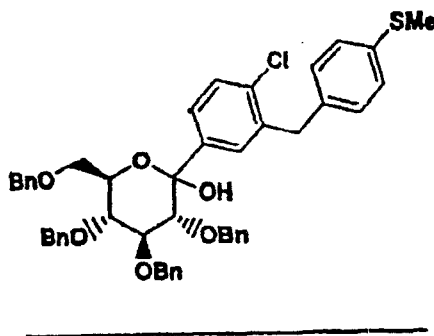


(566mg, 4.25mmol)。温热至 20℃ 1 小时后，将该反应物搅拌 20 小时，然后用 1N HCl 猝灭。随后，用 50ml 水稀释该悬浮液，搅拌至所有固体溶于溶液中。用乙酸乙酯提取该混合物 3 次。用 1N HCl、水、碳酸氢钠水溶液和盐水各洗涤合并的有机提取物 1 次，经硫酸钠干燥。除去挥发物后，710mg 粗品 5-溴-2-氯-4'-甲硫基二苯酮无需进一步纯化。

#### B. 5-溴-2-氯-4'-甲硫基二苯基甲烷

将 Et<sub>3</sub>SiH (1.4ml, 8.8mmol)、BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O (0.83ml, 6.6mmol) 和部分 A 的 5-溴-2-氯-4'-甲硫基二苯酮(710mg, 2.1mmol) 在 10ml 二氯甲烷/MeCN 的 1:4 混合物中的溶液于 20℃ 搅拌 2 小时。用 10% 碳酸氢钠猝灭和用水稀释后，用乙酸乙酯提取该反应物 3 次。用水洗涤合并的有机层 2 次，用盐水洗涤 1 次，然后经硫酸钠干燥。除去挥发物后，残留物经硅胶层析，用 5% 乙酸乙酯/己烷洗脱，得到 630mg 5-溴-2-氯-4'-甲硫基二苯基甲烷，为无色油状物。

#### C.

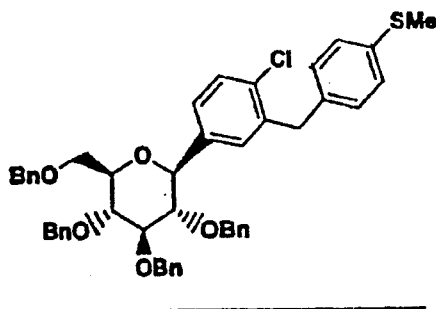


15

在氩气氛下，向-78℃的部分 B 的 5-溴-2-氯-4'-甲硫基二苯基甲烷 (200mg, 0.61mmol) 在 6ml 无水 THF 的搅拌溶液中滴加 0.48ml 1.5M 正丁基锂的己烷溶液。35 分钟后，通过导管将该溶液转移至在 5ml THF 中的 2,3,4,6-四-O-苄基-β-D-葡萄糖酸内酯(361mg, 0.67mmol)的-78℃的搅拌溶液中。于-78℃搅拌该溶液 1.5 小时，然后用饱和氯化铵水溶液猝灭。温热至 20℃ 后，用水 2 倍稀释该反应物，然后用乙酸乙酯提取 3 次。用盐水洗涤合并的乙酸乙酯部分，经硫酸钠干燥。用旋转蒸发

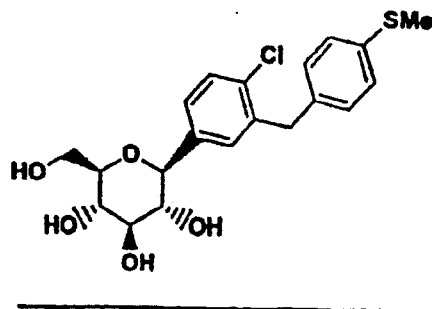
器浓缩后, 残留物经硅胶层析, 用 20% 乙酸乙酯/己烷洗脱得到 250mg 所需的标题内半缩醛。

D.



- 5 向-30℃的部分 C 的内半缩醛(250mg, 0.32mmol)在 5ml MeCN 的搅拌溶液中加入  $i\text{Pr}_3\text{SiH}$  (0.10ml, 0.56mmol), 接着加入  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.048ml, 0.38mmol)。于-30℃0.5 小时后, 当 tlc 显示反应完成时, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 于 20℃搅拌该悬浮液 1 小时, 然后用水和乙酸乙酯稀释。用盐水洗涤合并的得自 3 份乙酸乙酯提取物的有机层, 经硫酸钠干燥。
- 10 用旋转蒸发器浓缩。残留物经硅胶层析, 用 9% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂, 洗脱得到 200mg 所需的  $\beta$  C-芳基葡糖苷。

E.



- 15 将部分 D 的四-O-苄基 C-葡糖苷(60mg, 0.1mmol)在含  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.24ml, 2mmol)的 EtSH (2ml)中的溶液于 20℃搅拌 3 小时。通过缓慢加入 0.4ml 吡啶猝灭该反应, 然后用氯化铵水溶液稀释。用盐水洗涤合并的得自 3 份乙酸乙酯提取物的有机层, 经硫酸钠干燥, 用旋转蒸发器浓缩。用 C-18 反相柱, 经制备性 HPLC 纯化残留物, 冻干后得到

21.5mg 所需的 $\beta$  C-葡萄糖苷的白色冻干产物。

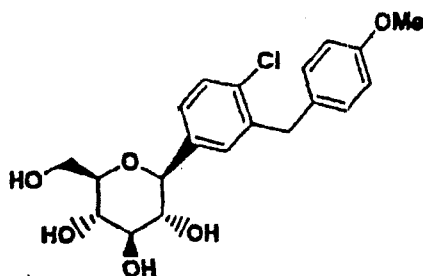
HPLC 保留时间: 3.96 分钟, 95%纯度, YMC S5 C-18 4.6x50mm 柱, 2.5ml/分钟, 于 220nm 检测; 0-100% B 梯度液 4 分钟, 于 100% B 保持 4 分钟。溶剂 A: 10% 甲醇/水 + 0.2% 磷酸。溶剂 B: 90% 甲醇/水 + 5 0.2% 磷酸。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.36-7.27 (m, 3H), 7.15 (d, 2H,  $J=8.3$  Hz), 7.11 (d, 2H,  $J=8.3$  Hz), 4.10-4.04 (m, 3H), 3.87 (d, 1H,  $J=12$  Hz), 3.70 (dd, 1H,  $J=7.1, 11.8$  Hz), 3.47-3.26 (m, 4H), 2.42 (s, 3H)。

$^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  140.1, 139.3, 138.0, 137.5, 134.5, 132.0, 10 130.4, 130.2, 128.4, 128.0, 82.9, 82.8, 82.2, 79.7, 76.5, 71.8, 63.1, 39.5, 16.1。

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_5\text{S}$  LC-MS [M-H]的分析计算值 409; 实测值 409。

### 实施例 12



15

#### A. 5-溴-2-氯-4'-甲氧基二苯酮

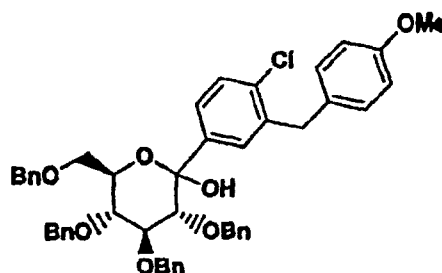
向购买得到的 5-溴-2-氯代苯甲酸(506mg, 2.12mmol)在 10ml 含草酰氯(2.4mmol)的二氯甲烷中的搅拌悬浮液中加入 2 滴 DMF。一俟气体的剧烈释放停止, 搅拌该反应物 1.5 小时, 然后用旋转蒸发器除去挥发物。在粗品 5-溴-2-氯代苯甲酰氯溶于 8ml 二硫化碳中后, 将搅拌的混合物冷却至 4 $^{\circ}\text{C}$ , 然后加入苯甲醚(240mg, 2.12mmol), 接着加入三氯化铝(566mg, 4.25mmol)。温热至 20 $^{\circ}\text{C}$  1 小时后, 将该反应物搅拌 20 小 20 时, 然后用 1N HCl 猝灭。随后, 用 50ml 水稀释该悬浮液, 搅拌至所有固体溶于溶液中。用乙酸乙酯提取该混合物 3 次。用 1N HCl、水、

碳酸氢钠水溶液和盐水各洗涤合并的有机层1次，然后经硫酸钠干燥。除去挥发物后，残留物经硅胶层析，用15%乙酸乙酯/己烷洗脱得到450mg 5-溴-2-氯-4'-甲氧基二苯酮。

B. 5-溴-2-氯-4'-甲氧基二苯基甲烷

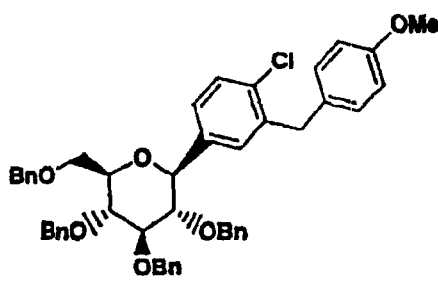
- 5 将  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0.45ml, 2.85mmol)、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.3ml, 2.4mmol) 和 5-溴-2-氯-4'-甲氧基二苯酮(450mg, 1.4mmol) 在 3ml 二氯甲烷/MeCN 的 1:9 混合物中的溶液于  $20^\circ\text{C}$  搅拌过夜。用 10% 氢氧化钠猝灭和用水稀释后，用乙酸乙酯提取该反应物 3 次。用水洗涤合并的有机层 2 次，用盐水洗涤 1 次，然后经硫酸钠干燥。除去挥发物后，残留物经硅胶层析，用 2% 乙酸乙酯/己烷洗脱得到 416mg 5-溴-2-氯-4'-甲氧基二苯基甲烷，为无色油状物。

C.



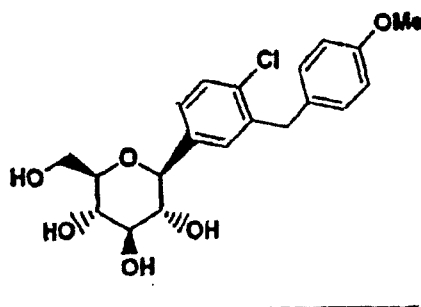
- 15 在氩气氛下，向  $-78^\circ\text{C}$  的部分 B 的 5-溴-2-氯-4'-甲氧基二苯基甲烷 (212mg, 0.68mmol) 在 8ml 无水 THF 的搅拌溶液中滴加 0.36ml 1.9M 正丁基锂的己烷溶液。30 分钟后，通过导管将该溶液转移至在 5ml THF 中的 2,3,4,6-四-O-苄基- $\beta$ -D-葡萄糖酸内酯(0.39g, 0.71mmol) 的  $-78^\circ\text{C}$  的搅拌溶液中。于  $-78^\circ\text{C}$  搅拌该溶液 2 小时，然后用饱和氯化铵水溶液猝灭。温热至  $20^\circ\text{C}$  后，用水 2 倍稀释该反应物，然后用乙酸乙酯提取 3
- 20 次。用盐水洗涤合并的乙酸乙酯部分，经硫酸钠干燥。用旋转蒸发器浓缩后，残留物经硅胶层析，用 20% 乙酸乙酯/己烷洗脱得到 142mg 所需的标题内半缩醛。

D.



- 向-40℃的部分 C 的内半缩醛(142mg, 0.18mmol)在 1.5ml MeCN 的搅拌溶液中加入  $i\text{Pr}_3\text{SiH}$  (0.041ml, 0.2mmol), 接着加入  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.026ml, 0.2mmol)。于-40℃2 小时后, 当 tlc 显示反应完成, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用水和二氯甲烷稀释。用盐水洗涤合并的得自 3 份二氯甲烷提取物的有机层, 经硫酸钠干燥, 用旋转蒸发器浓缩。残留物经硅胶层析, 用 25%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂, 洗脱得到 139mg 所需的 $\beta$  C-芳基葡萄糖苷。

10 E.



- 将部分 D 的四-O-苄基 C-葡萄糖苷(136mg, 0.18mmol)在含  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.46ml, 3.6mmol)的 EtSH (1.0ml)中的溶液于 20℃搅拌 4 小时。用二氯甲烷稀释该反应物, 然后用旋转蒸发器浓缩。在残留物溶于二氯甲烷中后, 用氯化铵水溶液、水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 用旋转蒸发器浓缩。用 C-18 反相柱, 经制备性 HPLC 纯化粗产物, 冻干后得到 26mg 所需的 $\beta$  C-葡萄糖苷, 为白色冻干产物。
- HPLC 保留时间: 3.07 分钟, 95%纯度, YMC S5 C-18 4.6x50mm 柱,

2.5ml/分钟，于 220nm 检测；0-100% B 梯度液 4 分钟，于 100% B 保持 4 分钟。溶剂 A: 10% 甲醇/水 + 0.2% 磷酸。溶剂 B: 90% 甲醇/水 + 0.2% 磷酸。

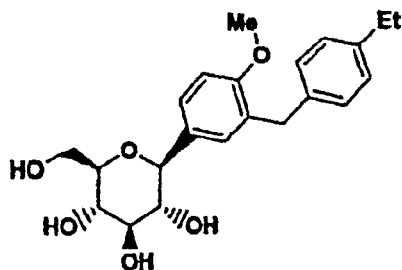
$^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.35-7.28 (m, 3H), 7.1 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz),  
5 6.8 (d, 2H,  $J=8.3$  Hz), 4.05-3.90 (m, 3H), 3.80 (d, 1H,  $J=12.3$  Hz), 3.67 (s, 3H), 3.61 (dd, 1H,  $J=4.8, 11.9$  Hz), 3.42-3.25 (m, 4H) Hz).

$^{13}\text{C NMR}$  (125MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  159.6, 140.0, 139.9, 134.5, 133.0, 131.9, 130.8, 130.1, 114.8, 82.9, 82.2, 79.8, 76.5, 71.9, 63.1, 55.6, 39.2.

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_6$  LC-MS [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ]的分析计算值 412; 实测值 412.

10

### 实施例 13



#### A. 5-溴-2-甲氧基-4'-乙基二苯基甲醇

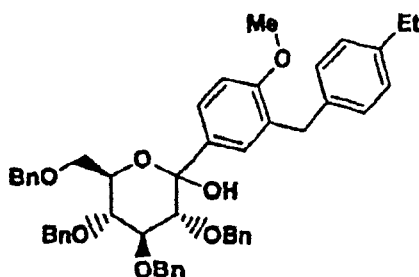
在氩气氛下，用 10 分钟向对-溴代乙基苯(2.03g, 11mmol)在 10ml  
15 无水 THF 中的 -78℃ 的搅拌溶液中加入在己烷中的 5ml 2.5M 正丁基锂 (12mmol)。使温度上升至 -10℃ 2 小时，在加入固体 5-溴-2-甲氧基苯甲醛(2.15g, 10mmol)之前，将该反应物冷却至 -78℃。于 20℃ 搅拌过夜后，用饱和氯化铵水溶液猝灭该反应，用水稀释 5 倍，然后用乙酸乙酯提取 3 次。用盐水洗涤合并的乙酸乙酯部分，经硫酸钠干燥。使用旋转  
20 蒸发器浓缩后，残留物经硅胶层析，用 10% 乙酸乙酯/己烷洗脱得到 1.44g 5-溴-2-甲氧基-4'-乙基二苯基甲醇。

#### B. 5-溴-2-甲氧基-4'-乙基二苯基甲烷

将含有部分 A 的粗品 5-溴-2-甲氧基-4'-乙基二苯基甲醇(1.44g,

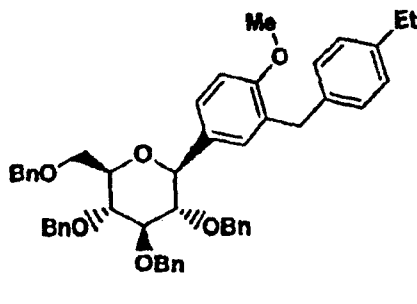
4.5mmol)、 $\text{Et}_3\text{SiH}$  (0.75ml, 5mmol)和  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (0.6ml, 6.4mmol)的 9ml 二氯甲烷/MeCN 的 1:8 的溶液于 20℃ 搅拌过夜。用饱和氢氧化钠水溶液猝灭后, 用乙酸乙酯提取该混合物 3 次。用盐水洗涤合并的乙酸乙酯部分, 经硫酸钠干燥。使用旋转蒸发器浓缩后, 残留物经硅胶层析, 5 用 2% 乙酸乙酯/己烷洗脱得到 1.28g 5-溴-2-甲氧基-4'-乙基二苯基甲烷。

C.



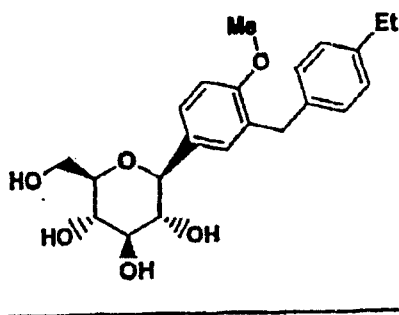
在氩气氛下, 向-78℃的部分 B 的 5-溴-2-甲氧基-4'-乙基二苯基甲  
10 烷(0.25g, 0.82mmol)在 7ml 无水 THF 的搅拌溶液中滴加 0.5ml 1.8M 正  
丁基锂的己烷溶液。2 小时后, 用 1 分钟加入在 3ml THF 中的 2,3,4,6-  
四-O-苄基-β-D-葡萄糖酸内酯(0.48g, 0.9mmol)。于-78℃搅拌该溶液 2  
小时, 然后用饱和氯化铵水溶液猝灭。温热至 20℃后, 用水 5 倍稀释  
15 该反应物, 然后用乙酸乙酯提取 3 次。用盐水洗涤合并的乙酸乙酯部  
分, 经硫酸钠干燥。用旋转蒸发器浓缩后, 获得为淡黄色浆状物的 0.67g  
所需的标题内半缩醛, 其无需进一步纯化而用于随后的步骤。

D.



向-30℃的部分 C 的内半缩醛(450mg, 0.59mmol)在 10ml MeCN 的搅拌溶液中加入  $iPr_3SiH$  (0.2ml, 0.9mmol), 接着加入  $BF_3 \cdot Et_2O$  (0.1ml, 0.7mmol)。于-40℃1.5 小时后, tlc 显示反应完成, 加入碳酸氢钠水溶液猝灭, 随后用乙酸乙酯提取 3 次。用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 用旋转蒸发器浓缩。残留物经硅胶层析, 用 10%乙酸乙酯/己烷洗脱得到 320mg 所需的  $\beta$  C-芳基葡萄糖苷。

E.



在 1 个大气压氢气下, 将部分 D 的四-O-苄基 C-葡萄糖苷(320mg, 0.7mmol)在含 10%  $Pd(OH)_2/C$  (30mg)的乙酸乙酯(15ml)中的溶液搅拌过夜。经 HPLC 显示反应完成后, 过滤催化剂, 用旋转蒸发器除去溶剂。用 C-18 反相柱, 经制备性 HPLC 进一步纯化粗产物, 冻干后得到 24mg 所需的  $\beta$  C-葡萄糖苷, 为白色固体。

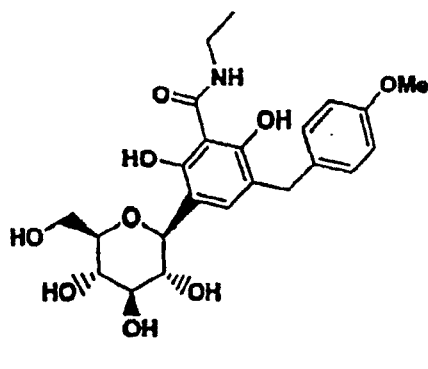
HPLC 保留时间: 3.84 分钟, 95%纯度, YMC S5 C-18 4.6x50mm 柱, 2.5ml/分钟, 于 220nm 检测; 0-100% B 梯度液 4 分钟, 于 100% B 保持 4 分钟。溶剂 A: 10%甲醇/水 + 0.2%磷酸。溶剂 B: 90%甲醇/水 + 0.2%磷酸。

$^1H$  NMR (500MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.23 (d, 1H,  $J=7$  Hz), 7.17 (s, 1H), 7.05 (ABq, 4H), 6.89 (d, 1H,  $J=7$  Hz), 4.02 (d, 1H,  $J=9$  Hz), 3.92-3.83 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (dd, 1H), 3.45-3.29 (m, 4H), 2.55 (q, 2H), 1.16 (t, 3H).

$C_{22}H_{28}O_6$  LC-MS  $[M+NH_4]$  的分析计算值 406; 实测值 406。



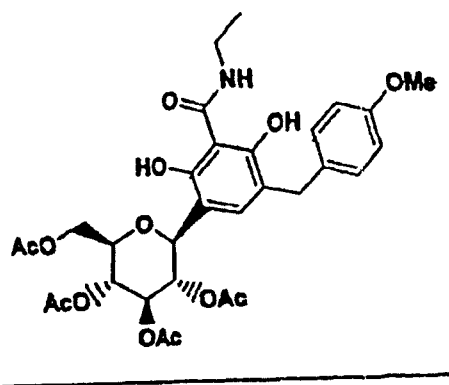
### 实施例 14



#### A. N-乙基-N-4-甲氧基苄基-2,6-二羟基苯甲酰胺

- 向 N-乙基-4-甲氧基苄胺(1.07g, 6.49mmol)的 DMF (10ml)的搅拌溶
- 5 液中加入 2,6-二羟基苯甲酸(1.0g, 6.49mmol), 接着加入 HOAt (0.97g, 7.14mmol)和 EDC (1.31g, 6.81mmol)。搅拌过夜后, 用乙酸乙酯稀释该反应物, 然后用水洗涤 3 次。用乙酸乙酯提取合并的水层 1 次。合并有机部分, 用盐水洗涤 1 次, 经硫酸钠干燥, 然后用旋转蒸发器浓缩。残留物经硅胶层析, 用 75%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂。通过硅胶层析
- 10 进一步纯化得到的有价值的部分。获得总共 631mg 的所需的 N-乙基-N-4-甲氧基苄基-2,6-二羟基苯甲酰胺。

#### B.

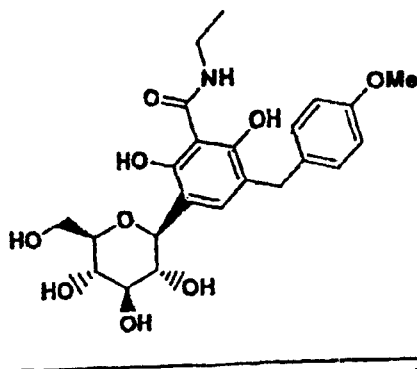


- 采用 Dean Stark 阱, 将部分 A 的酰胺(630mg, 2.09mmol)、CdCO<sub>3</sub>
- 15 (939mg, 5.44mmol)在甲苯(30ml)中的搅拌悬浮液回流 1.5 小时, 然后加

入 2,3,4,6-四-O-乙酰基- $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖基(glucosopyranosyl)溴(1.12g, 2.72mmol)。回流 15 小时后, 经 tlc 分析未有原料酰胺存在。通过硅藻土过滤热的悬浮液, 用热 PhMe 洗涤之, 然后用热氯仿洗涤 3 次。用旋转蒸发器除去挥发物后, 残留物经硅胶层析。用 1:1 乙酸乙酯/己烷

5 洗脱 O-葡萄糖苷的混合物, 然后获得所需的标题 C-葡萄糖苷的四乙酸酯, 获得 172mg 含大量杂质的所需的标题 C-葡萄糖苷。

C.



将部分 B 的不纯物酯在含氢氧化钾(140mg, 2.5mmol)的 6:1 乙醇/

10 水(1.4ml)中搅拌 16 小时。使生成的溶液冷却至 4°C, 酸化至 pH 5, 然后用乙酸乙酯提取 2 次。用盐水洗涤合并的乙酸乙酯层, 经硫酸钠干燥, 然后用旋转蒸发器浓缩。用 C-18 YMC 反相柱, 经制备性 HPLC 纯化残余物, 使用 45-90% 甲醇/水梯度液 30 分钟, 洗脱得到所需的标题 C-葡萄糖苷(7.8mg)。

15 HPLC: 99.1%; Shimadzu LC-6A, YMC S3 ODS (6.0 x 150mm); 流速 1.5ml/分钟; 于 220nm 检测; 0-100% B 梯度液 30 分钟洗脱(A = 90%水, 10%甲醇, 0.2%磷酸, 及 B = 90%甲醇, 10%水, 0.2%磷酸); 保留时间 = 23.4 分钟。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.22 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.4-3.5 (6H, m),

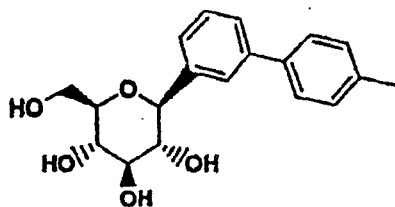
20 3.73 (3H, s), 3.74 (1H, m), 3.77 (1H, m), 3.8-3.9 (2H, m), 4.36 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 6.77 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.18 (1H, s).

$^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  14.9, 35.1, 35.1, 55.7, 62.5, 71.2, 75.8,

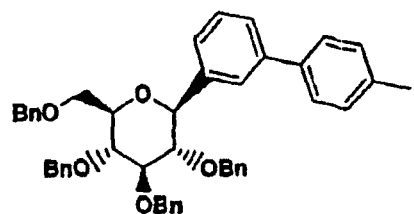
79.6, 80.3, 82.3, 104.8, 114.7, 117.1, 122.7, 130.7, 134.5, 134.6, 151,  
159.3, 161, 171.9

$C_{23}H_{29}NO_9$  LC-MS [M-H]的分析计算值 462; 实测值 462.

## 5 实施例 15

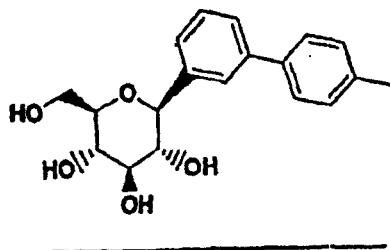


A.



于 80℃、氩气氛下, 将实施例 3 部分 B 的β-间-溴代苯基-C-葡糖苷(100mg, 0.14mmol)、对-甲基苯硼酸(59mg, 0.43mmol)、碳酸钠(46mg, 0.43mmol)和四(三苯膦)合钼(153mg, 0.13mmol)在 3:1 PhMe/EtOH 中的混合物搅拌 15 小时。用旋转蒸发器除去挥发物后, 残留物经硅胶层析, 用 10:1 己烷/乙酸乙酯洗脱所需的标题联苯基 C-葡糖苷(90mg), 为澄清油状物。

B.



15

在氩气氛下，向-78℃的部分A的四-O-苄基醚(65mg, 0.09mmol)的搅拌的二氯甲烷(0.4ml)溶液中加入在二氯甲烷中的0.37ml 1M BCl<sub>3</sub>。1小时后，用2ml 甲醇猝灭该反应，使温热至20℃。用碳酸氢钠水溶液将pH调节至约7后，用二氯甲烷提取该悬浮液2次。经硫酸镁干燥合并的有机层并浓缩。用C-18反相柱，经制备性HPLC纯化得到的残留物后，得到6.6mg最终的标题产物。(注意：甲醇猝灭三氯化硼后所产生的强酸性介质部分破坏该产物)。

HPLC 保留时间：6.353 分钟，100%纯度，Zorbax C-18 4.6x50mm柱，2.5ml/分钟，于220nm检测；0-100% B 梯度液8分钟，于100% B 保持5分钟。溶剂A：10%甲醇/水+0.2%磷酸。溶剂B：90%甲醇/水+0.2%磷酸。

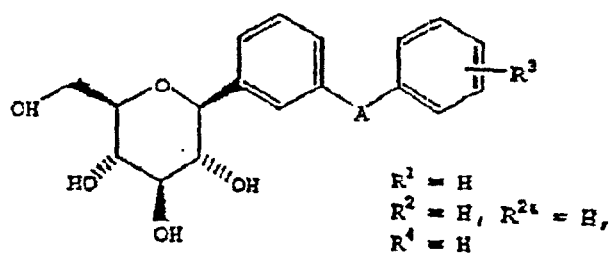
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.65 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.39-3.37 (m, 2H), 7.23 (d, 2H, J=7.9 Hz), 4.20 (d, 1H, J=9.3 Hz), 3.89 (dd, 1H, J=2.2, 11.9 Hz), 3.71 (dd, 1H, J=5.7, 11.9 Hz), 3.50-3.40 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> 低分辨 MS [M-H]的分析计算值 329; 实测值 329。

### 实施例 16-80

采用以上实施例1-15和反应流程1-9的方法制备列于以下表1和2中的实施例16-80的化合物。应该理解，采用以上实施例1-15和反应流程1-9的方法可以制备其中A可以是(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、O、NH或S中的任何一个而R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可以是如上定义的任何取代基的化合物，A可以连接在连接于葡萄糖苷的芳环的邻位、间位或对位上。

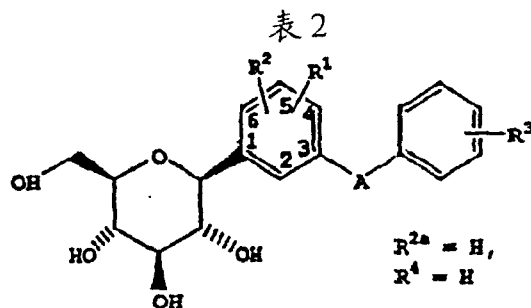
表 1



实施例	A	R <sup>3</sup>	实施例# 的方法	LC/MS 或 MS (M+H) <sup>+</sup>
16	CH <sub>2</sub>	4-Me	1	345
17	CH <sub>2</sub>	4-OH	1	347
18	CH <sub>2</sub>	3-Me	2	345
19	CH <sub>2</sub>	H	3	331
20	CH <sub>2</sub>	3-OMe	3	361
21	CH <sub>2</sub>	4-CO <sub>2</sub> Me	3	389
22	CH <sub>2</sub>	3,4-(OCH <sub>2</sub> O)	3	375
23	CH <sub>2</sub>	4-CF <sub>3</sub>	3	399
24	CH <sub>2</sub>	4-NHAc	3	388
25	CH <sub>2</sub>	4-SO <sub>2</sub> Me	3	409
26	CH <sub>2</sub>	4-Ph	3	407
27	CH <sub>2</sub>	4-NHSO <sub>2</sub> Ph-4'-Me	3	500
28	CH <sub>2</sub>	4-NHSO <sub>2</sub> Me	3	424
29	CH <sub>2</sub>	4-CO <sub>2</sub> H	3	375
30	CH <sub>2</sub>	4-噻二唑	3	415
31	CH <sub>2</sub>	4-四唑	3	399
32	CH <sub>2</sub>	4-OCH <sub>2</sub> Ph-4'-CN	1	462
33	CH <sub>2</sub>	4-OCHF <sub>2</sub>	1	397
34	CH <sub>2</sub>	4- <i>i</i> Pr	3	373

35	CH <sub>2</sub>	2-iPr	3	373
36	CH <sub>2</sub>	4-O-nPr	1	389
37	CH <sub>2</sub>	4-四唑-2'-Me	3	413
38	CH <sub>2</sub>	4-四唑-1'-Me	3	413
39	CH <sub>2</sub>	4-OPh	1	423
40	CH <sub>2</sub>	4-nPr	1	373
41	CH <sub>2</sub>	4-nBu	1	387
42	CH <sub>2</sub>	4-SO <sub>2</sub> Et	1	423
43	CH <sub>2</sub>	4-SO <sub>2</sub> -nPr	1	437
44	CH <sub>2</sub>	4-SO <sub>2</sub> Ph	3	471
45	CH <sub>2</sub>	4-SOMe	4	393
46	键	H	15	317
47	键	3-Me	15	331
48	键	4-MeO	15	347
49	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	1	343 (M-H)
50	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	4-Me	1	357 (M-H)
51	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	1	376 (M+NH <sub>4</sub> )
52	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-Me	1	390 (M+NH <sub>4</sub> )
53	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	3-Me	1	390 (M+NH <sub>4</sub> )
54	键 (对位 连接)	H	15	317
55	CH <sub>2</sub> (邻位 连接)	H	1	331
56	CH <sub>2</sub> (邻位 连接)	4-Et	1	376 (M+NH <sub>4</sub> )

57	O	4-Me	流程 8	364 (M+NH <sub>4</sub> )
58	S	4-Me	流程 9	380 (M+NH <sub>4</sub> )



实施例	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	实施例# 的方法	LC/MS 或 MS (M+H) <sup>+</sup>
59	CH <sub>2</sub>	2-Me	H	4-Et	1	371 (M-H)
60	CH <sub>2</sub>	4-Me	H	4-Et	8	371 (M-H)
61	CH <sub>2</sub>	4-Me	H	4-SO <sub>2</sub> Me	8	445 (M+Na)
62	CH <sub>2</sub>	4-Me	H	4-OH	9	359 (M-H)
63	CH <sub>2</sub>	4-Me	H	4-S(O)Me	10	407 (M+H)
64	CH <sub>2</sub>	4-Me	H	4-F	8	385 (M+NH <sub>4</sub> )
65	CH <sub>2</sub>	4-Me	H	4-Cl	8	377 (M-H)
66	CH <sub>2</sub>	4-Me	H	4-Me	8	357 (M-H)
67	CH <sub>2</sub>	4-Me	H	H	8	343 (M-H)
68	CH <sub>2</sub>	4-Me	6-Me	4-OMe	1	406 (M+NH <sub>4</sub> )
69	CH <sub>2</sub>	4-F	H	4-OMe	1	396 (M+NH <sub>4</sub> )
70	CH <sub>2</sub>	4-Cl	H	4-SOMe	11	427 (M+H)
71	CH <sub>2</sub>	4-Cl	H	4-SO <sub>2</sub> Me	11	441 (M-H)
72	CH <sub>2</sub>	4-Cl	H	4-OCHF <sub>2</sub>	9	448 (M+NH <sub>4</sub> )

73	CH <sub>2</sub>	4-Et	H	4-OMe	8	406 (M+NH <sub>4</sub> )
74	CH <sub>2</sub>	4-iPr	H	4-OMe	8	420 (M+NH <sub>4</sub> )
75	CH <sub>2</sub>	4-iPr	H	4-SMe	10	417 (M-H)
76	CH <sub>2</sub>	4-iPr	H	4-SO <sub>2</sub> Me	10	439 (M-H)
77	CH <sub>2</sub>	4,5-OCH <sub>2</sub> O	H	4-Et	1	403 (M +H)
78	CH <sub>2</sub>	5-Me	H	4-Et	1	390 (M+NH <sub>4</sub> )
79	CH <sub>2</sub>	5-Me	6-Me	4-OMe	1	406 (M+NH <sub>4</sub> )
80	CH <sub>2</sub>	6-Me	H	4-Et	8	395 (M+Na)