



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104761522 B

(45)授权公告日 2017.02.15

(21)申请号 201410004395.2

C07C 41/16(2006.01)

(22)申请日 2014.01.03

A61K 31/351(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61P 3/10(2006.01)

申请公布号 CN 104761522 A

A61P 5/50(2006.01)

A61P 3/04(2006.01)

(43)申请公布日 2015.07.08

(56)对比文件

(73)专利权人 山东轩竹医药科技有限公司

WO 2013/000275 A1,2013.01.03,

地址 250101 山东省济南市高新技术开  
发区天辰大街2518号

CN 103030617 A,2013.04.10,

CN 1653075 A,2005.08.10,

(72)发明人 吴永谦

WO 2013/000275 A1,2013.01.03,

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公  
司 72001

审查员 张书恩

代理人 周齐宏 杨思捷

(51)Int.Cl.

C07D 309/10(2006.01)

C07C 43/247(2006.01)

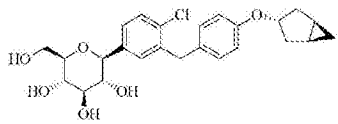
权利要求书2页 说明书20页

(54)发明名称

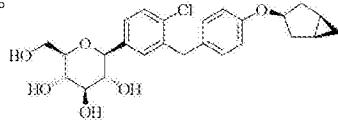
光学纯的苄基-4-氯苯基的C-糖苷衍生物

(57)摘要

本发明属于医药技术领域,具体涉及式(II)和式(III)所示的光学纯的苄基-4-氯苯基的C-糖苷衍生物,制备这些化合物及其中间体的方法,含有这些化合物的药物制剂和药物组合物,以及本发明的光学纯的苄基-4-氯苯基的C-糖苷衍生物作为钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)抑制剂在制备治疗和/或预防胰岛素依赖型的糖尿病,非胰岛素依赖型糖尿病,胰岛素抗性疾病或肥胖等各种糖尿病及其相关疾病的药物中的应

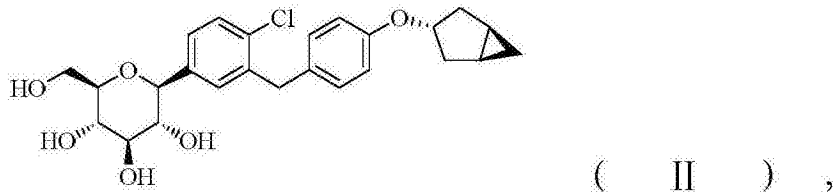


(II) 或



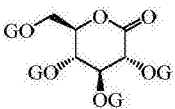
(III)

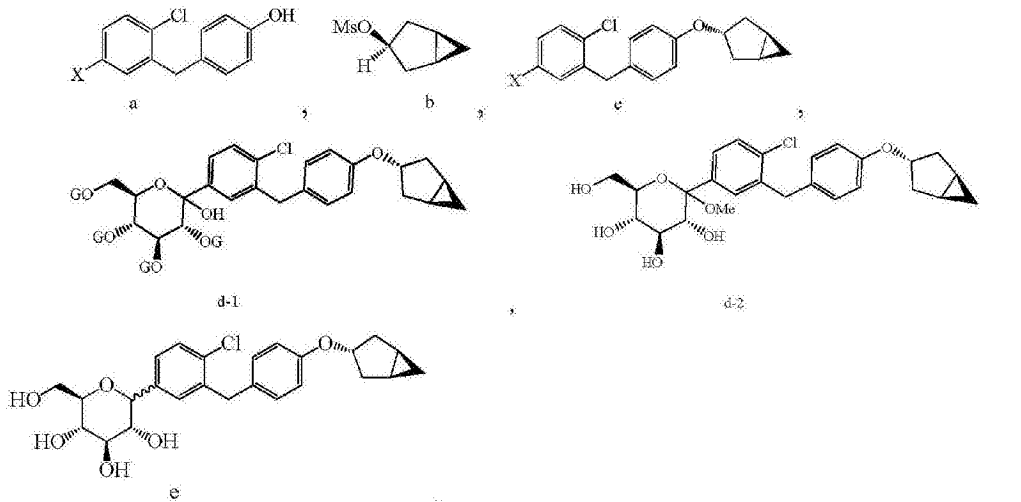
1. 式(II)所示化合物:



其名称为(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

2. 权利要求1所述的式(II)化合物的制备方法,该方法包括,将式b溶解于有机溶剂中,

加入式a,控制温度在0℃至70℃条件下反应,制备得到式c,式c与  反应得到式d-1,式d-1反应得到式d-2,将式d-2在温度-78℃至30℃范围条件下反应生成式e,式e经过纯化得到式(II)化合物,



其中,X代表氟、氯、溴或碘,

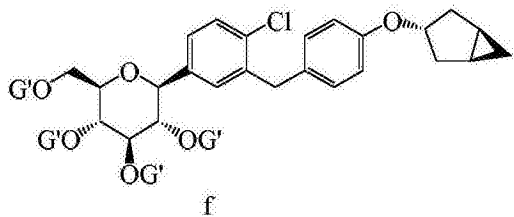
G代表羟基保护基,选自三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、特戊酰基、烯丙基、甲氧甲基、苄氧甲基或三甲基硅烷基乙基。

3. 权利要求2所述的式(II)化合物的制备方法,其中所述的G选自三甲基硅烷基。

4. 权利要求2所述的式(II)化合物的制备方法,其中所述有机溶剂选自N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氧六环和乙腈。

5. 权利要求4所述的式(II)化合物的制备方法,其中所述有机溶剂选自N-甲基吡咯烷酮。

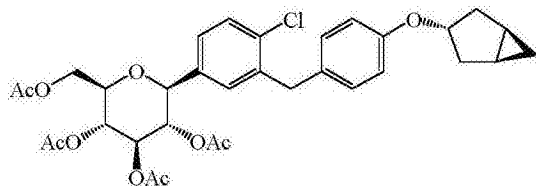
6. 权利要求2所述的式(II)化合物的制备方法,式e纯化得到式(II)化合物的纯化方法为:将式e进行羟基保护反应生成式f,式f进行脱保护反应生成式(II)化合物,



其中,G'代表羟基保护基,选自乙酰基、三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、特戊酰基、烯丙基、甲氧甲基、苄氧甲基、三甲基硅烷基乙基、丙酰基、异丁酰基或苯甲酰基。

7. 权利要求6所述的式(II)化合物的制备方法,其中所述的G'选自乙酰基、特戊酰基、丙酰基、异丁酰基或苯甲酰基。

8. 如下所示的式(II)化合物的中间体,



9. 包括权利要求1所述的式(II)化合物与一种或多种药用载体和/或稀释剂的药物组合物,为药学上可接受的任一剂型。

10. 如权利要求9所述的药物组合物,还包括一种或多种降糖药物,所述的降糖药物选自磷酸西格列汀、维格列汀、沙格列汀、苯甲酸阿格列汀、利格列汀、替格列汀、吉米格列汀、二甲双胍、苯乙双胍、依西那肽或利拉鲁肽。

11. 权利要求1所述的式(II)化合物作为钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂在制备治疗和/或预防糖尿病或糖尿病相关疾病的药物中的应用。

12. 如权利要求11所述的式(II)化合物作为钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂在制备治疗和/或预防糖尿病或糖尿病相关疾病的药物中的应用,所述糖尿病选自胰岛素依赖型的糖尿病和非胰岛素依赖型糖尿病。

13. 如权利要求11所述的式(II)化合物作为钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂在制备治疗和/或预防糖尿病或糖尿病相关疾病的药物中的应用,所述糖尿病相关疾病选自胰岛素抗性疾病和肥胖。

## 光学纯的苜基-4-氯苯基的C-糖苷衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及光学纯的苜基-4-氯苯基的C-糖苷衍生物或其药用可接受的盐,制备这些化合物及其中间体的方法,含有这些化合物的药物制剂和药物组合物,以及本发明的光学纯的苜基-4-氯苯基的C-糖苷衍生物或其药用可接受的盐作为钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)抑制剂在制备治疗和/或预防各种糖尿病(包括胰岛素依赖型的糖尿病和非胰岛素依赖型糖尿病)或各种糖尿病相关疾病(包括胰岛素抗性疾病和肥胖)的药物中的应用。

### 背景技术

[0002] 全世界大约有1亿人患有II型糖尿病,其特征在于因过量肝葡萄糖产生和外周胰岛素抗性所致的高血糖。高血糖被认为是形成糖尿病并发症的主要危险因素,并且可能与晚期II型糖尿病的胰岛素分泌受损直接相关。因此可以预计胰岛素的正常化可以改善II型糖尿病患者的血糖。目前已有的糖尿病药物大多数为促胰岛素分泌药或胰岛素增敏剂,如磺酰脲类、格列奈类、噻唑烷二酮类、和二甲双胍等,具有潜在的副作用,如易引起体重增加、低血糖、乳酸酸中毒等,因此,亟需开发作用机制新颖、安全、有效的抗糖尿病药物。

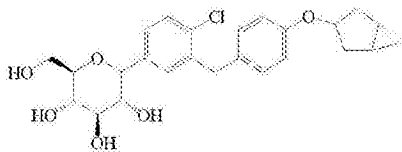
[0003] 在肾脏,葡萄糖可以自由地从肾小球滤过(约180g/天),但几乎在近曲小管主动转运而重吸收。其中两个钠-葡萄糖转运体对葡萄糖的重吸收发挥了重要作用,即SGLT-1和SGLT-2,而SGLT-2的作用尤为突出。SGLT-2是仅在近端小管的S1段特异表达的跨膜蛋白,其最主要的生理作用之一是吸收流过肾小管血液中的糖份,占重吸收作用的90%,SGLT-2以钠-葡萄糖1:1的比率进行转运,SGLT-2抑制剂能抑制血糖在肾小管的吸收,使糖份从尿中大量排出。而SGLT-1主要在远曲小管表达,占重吸收作用的10%,SGLT-1以钠-葡萄糖2:1的比率转运。另外在肠道和其他组织中也发现了SGLT-1。这些转运体通过Na<sup>+</sup>/ATP酶泵发挥作用,并且通过葡萄糖转运体2(GLUT2)转移回血液中。这表明最有可能发展成药物作用靶点的是SGLT-2转运体,一方面是它对葡萄糖的绝对重吸收作用,另一方面是它仅表达于肾脏。在对家族型肾病尿糖的研究,也证实了该途径的可行性。家族性肾病尿糖主要表现为不定量的尿糖(约10-120g/天),但患者一般状况良好,没有发现对健康不利的长期负面影响。这种良性尿糖主要是由于SGLT-2转运体基因突变所致,这表明选择性地对SGLT-2的药理抑制除了诱导糖尿外不会产生不良后果。已有证据表明SGLT-2抑制剂的一个重要的临床优势是不易引起低血糖症。而抑制SGLT-1会引起糖-半乳糖吸收不良综合征,可导致脱水,且已有证据表明SGLT-1抑制剂将延缓碳水化合物的吸收,会引起个体难以耐受的胃肠道症状,而选择高的SGLT-2抑制剂不会阻断SGLT-1在肠道转运吸收葡萄糖的作用,因此不易引起胃肠道症状。另外,SGLT-1同样高度表达于人体心肌组织,对其阻断后将可能会引起心脏功能新或器质性病变。因此,开发对SGLT-2具有高选择性的化合物对研究治疗糖尿病的药物具有重要意义。

[0004] SGLT-2抑制剂通过作用于SGLT-2转运体抑制肾糖的重吸收来治疗高血糖,为糖尿病的治疗提供了新的途径。尽管这个途径并不能直接作用于II型糖尿病的病理生理学,但

是通过增加肾脏葡萄糖的排泄来降低血糖,会引起净能量的不足,促进体重下降并间接改善肥胖症状。研究发现这些药物和现有的降糖药物或胰岛素合用,发生低血糖的风险更低,并有潜在降低体重的作用。该类药物不依赖于 $\beta$ -细胞的功能和胰岛素抵抗,故SGLT-2抑制剂在对一般的糖尿病病人有效的情况下,同时对双胍类、DPP-4抑制剂类药物治疗失败的糖尿病患者也有很好的疗效。因此,此类药物将来也可以和双胍类、DPP-4抑制剂类等降糖药联合应用。

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

[0006] 本申请人也在专利W02013/000275A1公开了一系列C-糖苷类SGLT-2抑制剂化合物,其中化合物4对SGLT-2有较好的抑制作用和较好的选择性,其结构式为

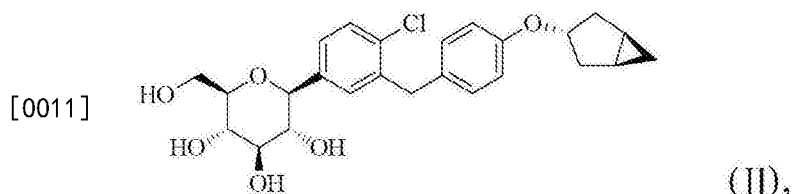
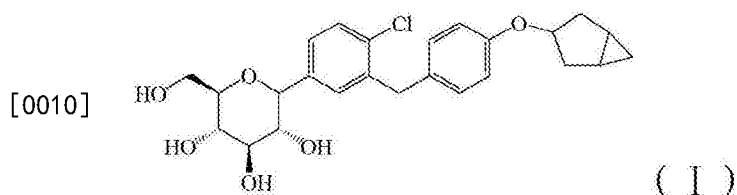


[0007] 该化合物为立体异构体的混合物,其具有不对称中心,存在多个光学异构体。考虑到现有技术中很多手性混合物药物存在易产生未知的毒副作用、降低药效和质量控制困难等潜在问题,会大大增加研发风险,而光学纯的立体异构体相对于手性混合物具有更安全、产生毒副作用的概率较低、稳定性更好和质量控制更容易的优点,且光学纯的立体异构体还具有在药效学、药代动力学和毒理学方面的潜在改善的特性,因此,开发对SGLT-2具有高选择性、起效快、高效、安全、且稳定性好的单一立体异构体,对后续的药物研发和上市后药物生产中的质量控制具有重要意义。

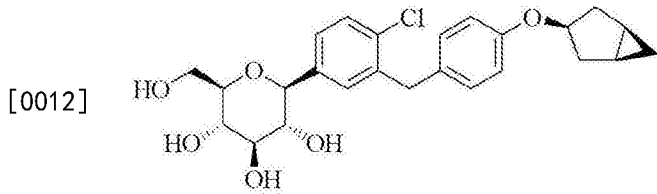
## 发明内容

[0008] 本发明的技术方案如下:

[0009] 1. 式(I)所示化合物的立体异构体化合物或其药用可接受的盐,选自式(II)、(III)、(IV)和(V):

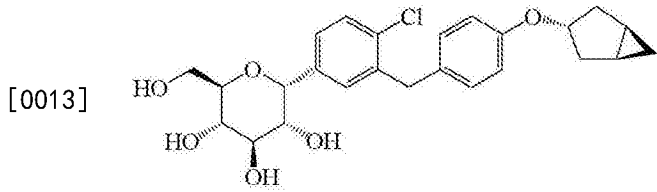


其名称为(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,



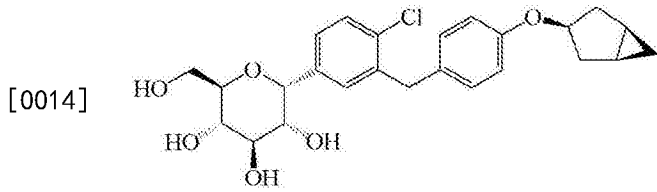
( III ) ,

其名称为(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,



( IV ) ,

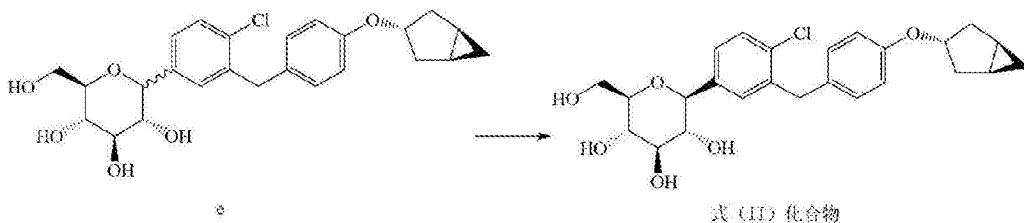
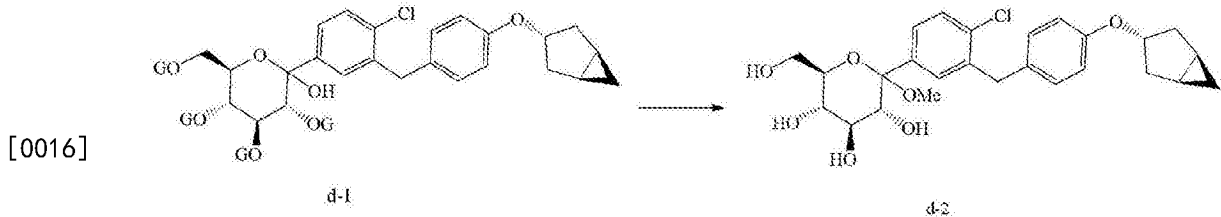
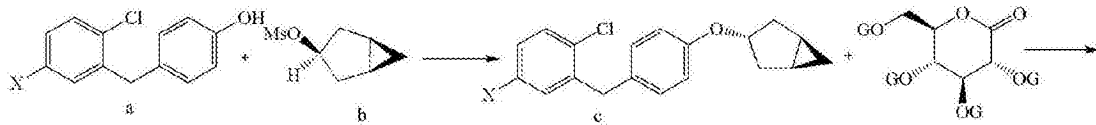
其名称为(2R,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇,



( V )

其名称为(2R,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇。

[0015] 2. 本发明进一步要求保护上述1中所述的式(II)化合物的制备方法,该制备方法反应路线为:

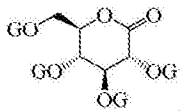


[0017] 其中,X代表氟、氯、溴或碘,

[0018] G代表羟基保护基,选自三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、特戊酰基、烯丙基、甲氧甲基、苄氧甲基或三甲基硅烷基乙基等,优选为三甲基硅烷基。

[0019] 制备过程:

[0020] 将式b,即(1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基甲磺酸酯,溶解于有机溶剂(所述有机溶剂可选自N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氧六环和乙腈,优选为N-甲基吡咯烷酮)中,加入式a,控制温度在0℃至70℃条件下反应,制备得到式c,式c与



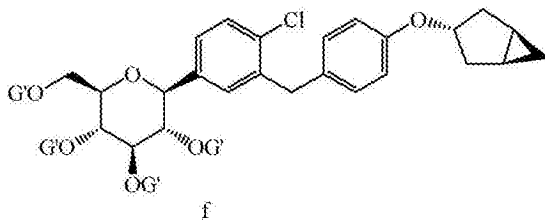
反应得到式d-1,式d-1进行脱保护得到式d-2,将式d-2在温度-78℃至30℃范

围条件下反应生成式e,式e经过纯化得到式(II)化合物。

[0021] 上述式e纯化得到式(II)化合物可以采用下述纯化方法,但不仅限于下述方法。

[0022] 纯化方法:将式e进行羟基保护反应生成式f,式f进行脱保护反应生成式(II)化合物。

[0023]

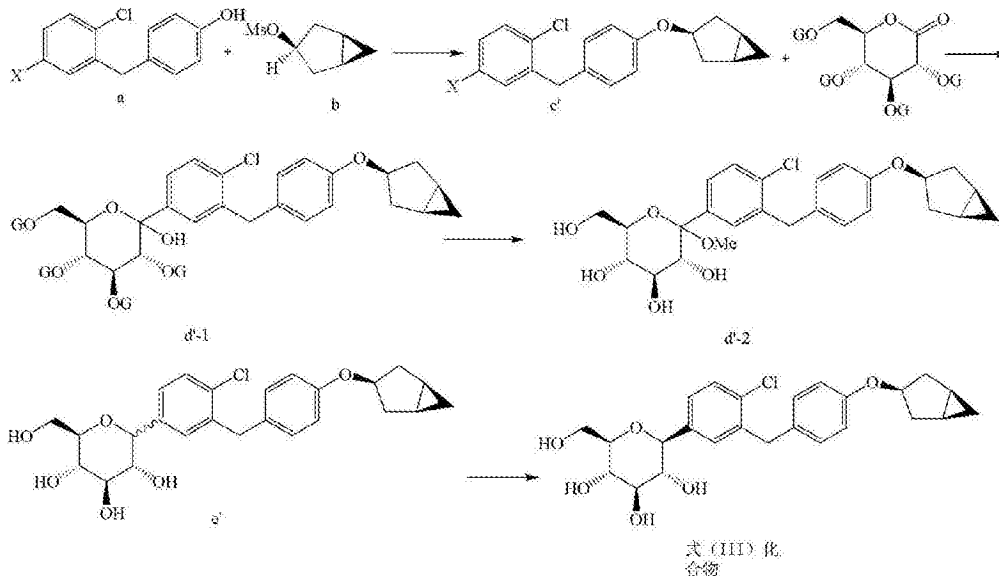


[0024] 其中,G'代表羟基保护基,选自乙酰基、三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、特戊酰基、烯丙基、甲氧甲基、苄氧甲基、三甲基硅烷基乙基、丙酰基、异丁酰基或苯甲酰基等,优选为乙酰基、特戊酰基、丙酰基、异丁酰基或苯甲酰基。

[0025] 本发明式(II)化合物可以采用上述流程中描述的方法和/或本领域普通技术人员已知的其它技术来合成,但不仅限于上述方法。

[0026] 3.本发明进一步要求保护上述1中所述的式(III)化合物的制备方法,该制备方法反应路线为:

[0027]

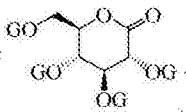


[0028] 其中,X代表氟、氯、溴或碘,

[0029] G代表羟基保护基,选自三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、特戊酰基、烯丙基、甲氧甲基、苄氧甲基或三甲基硅烷基乙基等,优选为三甲基硅烷基。

[0030] 制备过程:

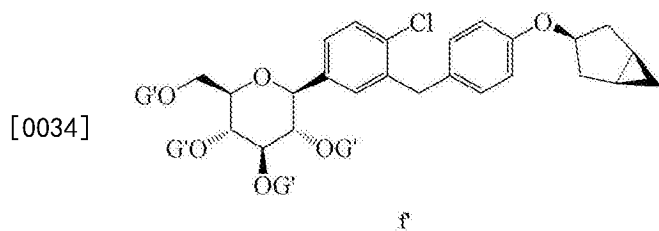
[0031] 将式a溶解于有机溶剂(所述有机溶剂可选自甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氧六环和乙腈,优选为甲苯)中,加入式b,控制温度在0℃至70℃条件下反应,制备得到式

c',式c'与  反应得到式d'-1,式d'-1进行脱保护得到式d'-2,将式d'-2在温度-

78℃至30℃范围条件下反应生成式e',式e'经过纯化得到式(I II)化合物。

[0032] 上述式e'纯化得到式(III)化合物可以采用下述纯化方法,但不仅限于下述方法。

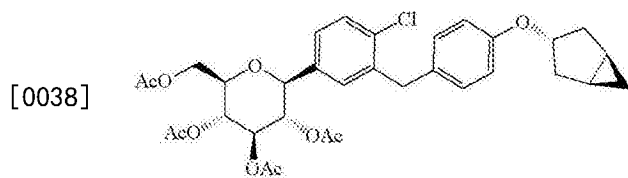
[0033] 纯化方法:将式e'进行羟基保护反应生成式f',式f'进行脱保护反应生成式(III)化合物。



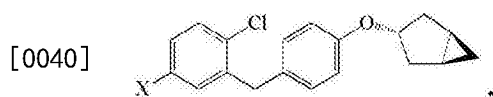
[0035] 其中,G'代表羟基保护基,选自乙酰基、三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、特戊酰基、烯丙基、甲氧甲基、苄氧甲基、三甲基硅烷基乙基、丙酰基、异丁酰基或苯甲酰基等,优选为乙酰基、特戊酰基、丙酰基、异丁酰基或苯甲酰基。

[0036] 本发明式(III)化合物可以采用上述流程中描述的方法和/或本领域普通技术人员已知的其它技术来合成,但不仅限于上述方法。

[0037] 4.本发明进一步要求保护如下所示的式(II)化合物的中间体,

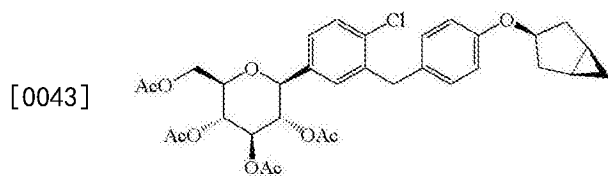


[0039] 5.本发明进一步要求保护如下所示的式(II)化合物的中间体,

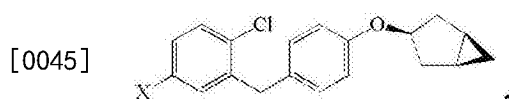


[0041] 其中,X代表溴或碘。

[0042] 6.本发明进一步要求保护如下所示的式(I II)化合物的中间体,



[0044] 7.本发明进一步要求保护如下所示的式(III)化合物的中间体,



[0046] 其中,X代表溴或碘。

[0047] 所述的“药用可接受的盐”包括碱金属盐,如钠盐、钾盐、锂盐等;碱土金属盐,如钙



盐、镁盐等；其他金属盐，如铝盐、铁盐、锌盐、铜盐、镍盐、钴盐等；无机碱盐，如铵盐；有机碱盐，如叔辛基胺盐、二苄基胺盐、吗啉盐、葡糖胺盐、苄基甘氨酸烷基酯盐、乙二胺盐、N-甲基葡糖胺盐、胍盐、二乙胺盐、三乙胺盐、二环己基胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐、氯普鲁卡因盐、普鲁卡因盐、二乙醇胺盐、N-苄基-苄乙基胺盐、哌嗪盐、四甲基胺盐、三(羟甲基)胺基甲烷盐等；氢卤酸盐，如氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐等；无机酸盐，如硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐、磷酸盐等；低级烷磺酸盐，如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐等；芳基磺酸盐，如苯磺酸盐、对苯磺酸盐等；有机酸盐，如醋酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐、马来酸盐等；氨基酸盐，如甘氨酸盐、三甲基甘氨酸盐、精氨酸盐、鸟氨酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐等。

[0048] 本发明还要求保护包括本发明的式(II)和/或式(III)化合物或其药用可接受的盐与一种或多种药用载体和/或稀释剂的药物组合物，可以制成药学上可接受的任一剂型。以口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要其的患者。用于口服给药时，可制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；也可制成口服液体剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时，可制成注射剂，包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时，可采用现有制药领域中的常规方法生产，配制注射剂时，可以不加入附加剂，也可根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时，可制成栓剂等。用于经肺给药时，可制成吸入剂或喷雾剂等。每一单位制剂中含有生理有效量的式(I)所示的化合物0.005g至10g，可以为0.005g、0.01g、0.05g、0.1g、0.125g、0.2g、0.25g、0.3g、0.4g、0.5g、0.6g、0.75g、1g、1.25g、1.5g、1.75g、2g、2.5g、3g、4g、5g、10g等。

[0049] 本发明进一步要求保护本发明的式(II)和/或式(III)化合物或其药用可接受的盐与其它药用活性成分的药物组合物，所述其它药用活性成分可以为一种或多种降糖药物，所述的降糖药物选自降糖药物选自磷酸西格列汀、维格列汀、沙格列汀、苯甲酸阿格列汀、利格列汀、替格列汀、吉米格列汀、二甲双胍、苯乙双胍、依西那肽或利拉鲁肽等。

[0050] 本发明还要求保护包括本发明的式(II)和/或式(III)化合物或其药用可接受的盐在制备治疗和/或预防各种糖尿病或各种糖尿病相关疾病的药物中的应用。所述糖尿病包括胰岛素依赖型的糖尿病(I型糖尿病)和非胰岛素依赖型糖尿病(II型糖尿病)，所述糖尿病相关疾病包括胰岛素抗性疾病和肥胖等。

[0051] 本发明进一步要求保护治疗和/或预防各种糖尿病(包括胰岛素依赖型的糖尿病和非胰岛素依赖型糖尿病)或各种糖尿病相关疾病(包括胰岛素抗性疾病和肥胖)的方法，该方法包括给需要其的包括人在内的哺乳动物施用有效剂量的本发明的式(II)和/或式(III)化合物或其药用可接受的盐。

[0052] 本发明化合物具有以下特点：

[0053] (1)本发明化合物对SGLT-2具有高度的选择性，能被安全的用于治疗 and/或预防各种哺乳动物(包括人类)的糖尿病以及由糖尿病所引起的各种疾病。

[0054] (2)本发明化合物对SGLT-2具有高效的抑制作用和显著的降血糖作用，起效快、毒副作用小、安全性高。

[0055] (3)本发明化合物显示较好的理化性质，纯度高，稳定性好，质量易控，适合进行大规模工业生产。

[0056] 4、具体实施方式

[0057] 为方便起见,本发明所使用的众所周知的缩写包括但不限于:

[0058] Me:甲基;

[0059] Et:乙基;

[0060] Ms:甲基磺酰基;

[0061] Ac:乙酰基;

[0062] TBS:叔丁基二甲基硅烷基;

[0063] THF:四氢呋喃;

[0064] DMAP:4-二甲氨基吡啶;

[0065] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺;

[0066] n-BuLi:正丁基锂;

[0067] TMS:三甲基硅烷基。

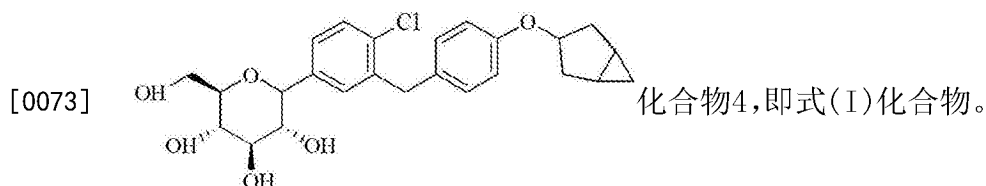
[0068] 在本发明中,室温是指10℃至30℃。

[0069] 以下通过药理实验进一步阐述本发明化合物有益效果,但不应将此理解为本发明化合物仅具有下列有益效果。

[0070] 实验例1本发明化合物的体外活性实验

[0071] 供试品:本发明式(II)、式(III)、式(IV)和式(V)化合物,其化学名称和制备方法见各化合物的制备实施例。

[0072] 对照药1:专利W02013/000275A1中化合物4,自制(制备方法参照专利W02013/000275A1),其结构式如下:



[0074] 下述中实验的缩写所代表的含义如下:

[0075] NMG N-甲基葡萄糖胺(N-methyl-glucosamine)

[0076] KRH Krebs-Ringer-Henseleit

[0077] 实验方法:把人的SGLT-2和SGLT-1序列转染到中华仓鼠卵巢细胞上稳定表达,通过抑制细胞对 $[^{14}\text{C}]$ -标记-R-甲基-D-吡喃葡萄糖苷(AMG)的钠依赖性的吸收,测得半抑制浓度IC<sub>50</sub>,进行活性测定。

[0078] Buffer A(KRH- $\text{Na}^+$ ):120mM NaCl,4.7mM KCl,1.2mM  $\text{MgCl}_2$ ,2.2mM  $\text{CaCl}_2$ ,10mM HEPES(PH7.4with1mM Tris)。

[0079] Buffer A-(KRH-NMG):120mM NMG,4.7mM KCl,1.2mM  $\text{MgCl}_2$ ,2.2mM  $\text{CaCl}_2$ ,10mM HEPES(PH7.4with1mM Tris)。

[0080] Buffer D:120mM NaCl,4.7mM KCl,1.2mM  $\text{MgCl}_2$ ,2.2mM  $\text{CaCl}_2$ ,10mM HEPES,0.5mM phlorizin(PH7.4with1mM Tris)。

[0081] 实验方法:人的SGLT-2和SGLT-1的序列在CHO细胞上稳定表达,是在96孔板上细胞培养12小时,用KRH- $\text{Na}^+$ (Buffer A)或者KRH-NMG(Buffer A-)缓冲溶液200 $\mu\text{L}$ /孔,冲洗3次。再用加入含有Buffer A或者Buffer A-plus $[^{14}\text{C}]$ -AMG(10 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$ )的缓冲液100 $\mu\text{L}$ /孔,37℃

孵育1小时。然后,加入用冰预冷的缓冲溶液(Buffer D)100 $\mu$ L停止试验,清洗5次。再加入用冰预冷的溶菌缓冲液(100mM NaOH)溶液20 $\mu$ L/孔,600rpm离心,5分钟,及Microscint40溶液80 $\mu$ L/孔,600rpm离心,5分钟。最后用闪烁计数法用MicroBeta Trilux(购自PerkinElmer公司)检测 $^{14}$ C-AMG的放射性,计算半抑制浓度IC<sub>50</sub>。

[0082] 实验结果和结论:

[0083] 表1本发明化合物的抑制作用评价结果

编号	SGLT-1 IC <sub>50</sub> (nM)	SGLT-2 IC <sub>50</sub> (nM)	选择性
对照药1	2397.69	3.63	660.52
[0084] 式(II)化合物	17217.33	2.50	6886.93
式(III)化合物	3075.36	7.83	392.77
式(IV)化合物	111470.59	1110.95	100.34
式(V)化合物	75465.18	281.83	267.77

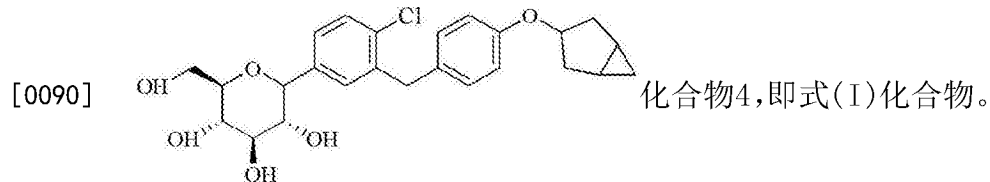
[0085] 由表1可知,本发明式(II)化合物对SGLT-2的有较好的抑制作用和较好的选择性,与对照药1相比,表现出明显的优势。

[0086] 实验例2本发明化合物的大鼠体内药代动力学实验

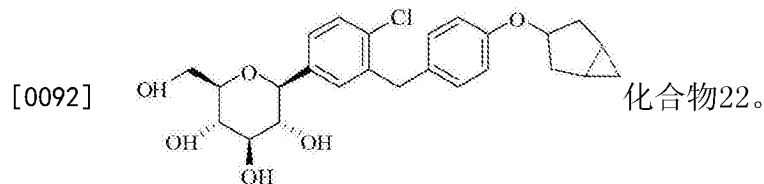
[0087] 受试动物:6-8周龄雄性SD大鼠(购自北京维通利华实验动物技术有限公司),3只/化合物,体重200-240g。

[0088] 供试品:本发明式(II)化合物,其化学名称和制备方法见以下的实施例1。

[0089] 对照药1:专利W02013/000275A1中化合物4,自制(制备方法参照专利W02013/000275A1),其结构式如下:



[0091] 对照药2:专利W02013/000275A1中化合物22,自制(制备方法参照专利W02013/000275A1),其结构式如下:



[0093] 溶剂:0.5%MC(甲基纤维素)溶液+0.1%SDS(十二烷基硫酸钠)。

[0094] 实验方法:

[0095] 灌胃给药(PO)给药方法详见表2

[0096] 表2化合物的大鼠PK(药代动力学)给药方法

动物数量	性别	给药途径	给药剂量 (mg/kg)	给药体积 (ml/kg)	样品浓度 (mg/mL)
[0097] 3	雄	PO	10	5	2

[0098] 采血:0.17小时,0.5小时,1小时,2小时,4小时,6小时,8小时,24小时,30小时,48小时,54小时,72小时,每个时间点采取200 $\mu$ L左右全血,在低温高速离心机(5415R, Eppendorf)中4 $^{\circ}$ C条件,8000转/分,离心6分钟分离血浆,血浆于-80 $^{\circ}$ C冰箱保存。

[0099] 血浆样品分析:精密移取20 $\mu$ L血浆,加入600 $\mu$ L内标MTBE(甲基叔丁基醚)溶液(含内标达格列净25ng/mL),1500转/分钟涡旋10min后,离心5min(12000转/分钟),取400 $\mu$ L上清液,氮气吹干,用200 $\mu$ L复溶液(乙腈:水=7:3)复溶,涡旋10min,使用LC-MS/MS(API4000, Applied Biosystems)分析。

[0100] 表3化合物的大鼠PK(药代动力学)评价结果(P0)

药代动力学参数 (单位)	$T_{1/2}$ (h)	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/ml)	$AUC_{last}$ (h*ng/ml)	$AUC_{inf}$ (h*ng/ml)
[0101] 对照药 1	10.26	2	4143	69582	70279
对照药 2	8.18	2	4977	69297	69392
式(II)化合物	8.98	1	6383	92064	92123

[0102]  $T_{1/2}$ 代表半衰期

[0103]  $T_{max}$ 代表药物在血浆的达峰时间

[0104]  $C_{max}$ 代表达峰时的血浆药物浓度

[0105]  $AUC_{last}$ 代表药时曲线下面积0 $\rightarrow$ t

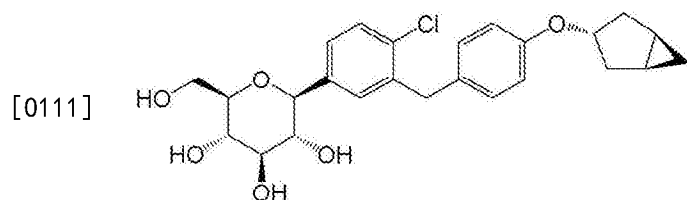
[0106]  $AUC_{inf}$ 代表药时曲线下面积0 $\rightarrow\infty$

[0107] 结论:从表3实验结果可见,本发明式(II)化合物在大鼠体内血药浓度的达峰时间较短,起效迅速,且与对照药1和对照药2相比,暴露量更高,具有显著的差异,说明本发明式(II)化合物具有明显的进步。

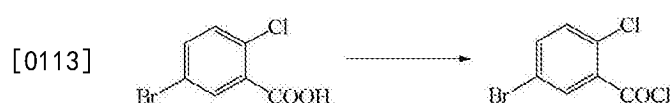
[0108] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。

[0109] 在实施例中,所使用的原料化合物是市售可得的,获自阿法埃莎(天津)化学有限公司、国药集团化学试剂有限公司、天津市富宇精细化工有限公司、上海邦成化工有限公司、天津市广成化学试剂有限公司、天津市光复精细化工有限公司、天津市科密欧化学试剂有限公司等公司。

[0110] 实施例1(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(式(II)化合物)的制备



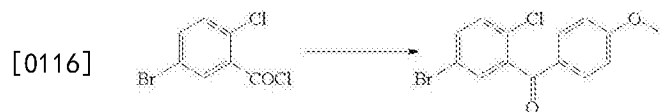
[0112] (1)5-溴-2-氯苯甲酰氯的制备



[0114] 将5-溴-2-氯苯甲酸(270g,1.15mol)悬浮于二氯甲烷(2700mL)中,加入N,N-二甲基甲酰胺(1mL),0 $^{\circ}$ C条件下滴加草酰氯(288mL,3.46mol)。滴加完毕,移至20 $^{\circ}$ C反应3h,反应

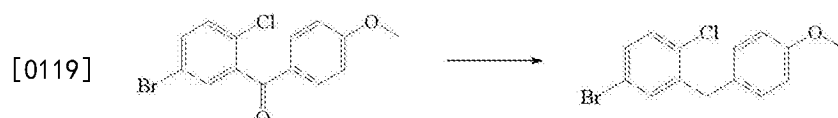
液变澄清, TLC(薄层色谱法)显示反应完成, 在30~35℃旋转蒸发得产物, 直接用于下一步反应。

[0115] (2)(5-溴-2-氯苯基)(4-甲氧基苯基)甲酮的制备



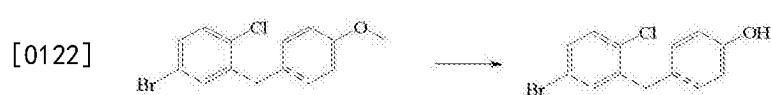
[0117] 氮气保护下, 将无水三氯化铝(155g, 1.16mol)悬浮于二氯甲烷(2050mL)中, -5℃条件下, 一次性加入苯甲醚(125mL, 1.15mol), 搅拌20min后, 滴加5-溴-2-氯苯甲酰氯的二氯甲烷溶液(300mL), -5℃反应3h。TLC显示反应完成, 倒入2N盐酸中, 分层。取有机相, 用饱和碳酸氢钠溶液洗两次、再用饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发得固体。加入乙醇(150mL)浆洗30min后, 过滤, 将滤饼烘干得产物(265g, 产率71%)。

[0118] (3)4-溴-1-氯-2-(4-甲氧基苄基)苯的制备



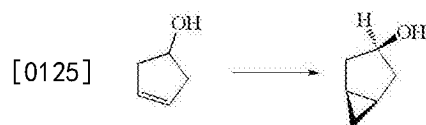
[0120] 将(5-溴-2-氯苯基)(4-甲氧基苯基)甲酮(265g, 0.81mol)溶于二氯甲烷(515mL)与乙腈(1030mL)中, 加入三乙基硅烷(352mL, 2.22mol)。氮气保护下, 0℃条件下滴加三氟化硼乙醚(273mL, 2.22mol)。滴加完毕, 搅拌20min, 移至室温反应2h。TLC显示反应完成, 加入甲基叔丁基醚(1.5L)和饱和碳酸氢钠溶液(1.5L), 搅拌30min后, 分出有机相, 用饱和碳酸氢钠溶液洗四次、饱和氯化钠溶液洗一次, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发得油状物, 加入乙醇, 室温搅拌30min, 冰浴下搅拌30min, 析出大量固体, 过滤, 将滤饼干燥得产物(226g, 产率89%)。

[0121] (4)4-(5-溴-2-氯苄基)苯酚的制备



[0123] 氮气保护下, 避光, 将4-溴-1-氯-2-(4-甲氧基苄基)苯(226g, 0.73mol)溶于二氯甲烷(2240mL)中, -78℃条件下缓慢滴加三溴化硼(357g, 1.42mol)的二氯甲烷(1416mL)溶液。滴加完毕, 移至室温反应2h。TLC显示反应完成, 冰水浴条件下缓慢滴加水, 取二氯甲烷相, 剩余水相再用二氯甲烷(1L)萃取两次, 合并有机相, 用水洗两次、饱和氯化钠溶液洗一次, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发得产物(210g, 产率97%)。

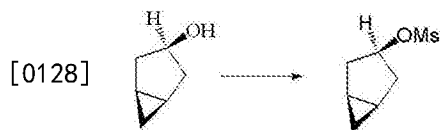
[0124] (5)(1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-醇的制备



[0126] 在0℃条件下, 将二乙基锌(7.16L, 7.14mol)滴加到二氯甲烷(9L)中, 滴加完毕, 待瓶中无白烟时, 缓慢滴加三氟乙酸(816g, 7.16mol)的二氯甲烷溶液(1L)。滴加完毕, 搅拌30min后, 滴加二碘甲烷(1918g, 7.14mol)的二氯甲烷溶液(1L)。滴加完毕, 搅拌30min后, 滴加环戊烷-3-烯-1-醇(200g, 2.38mol)的二氯甲烷溶液(800mL), 滴加完毕, 升至室温反应30min。TLC显示反应完全, 倒入饱和氯化铵中, 搅拌10min后, 分液, 取水相用二氯甲烷(2L)萃取一次, 取有机相用饱和亚硫酸钠洗、饱和碳酸氢钠洗、饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干

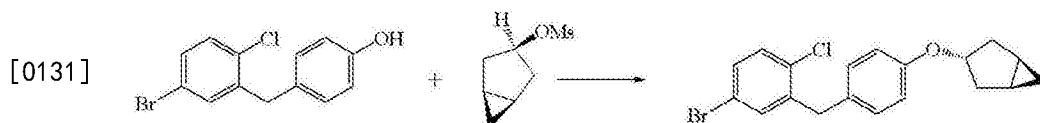
燥,剩余物经柱层析得产物(112g,产率48%)。

[0127] (6)(1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基甲磺酸酯的制备



[0129] 冰水浴条件下,将(1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-醇(112g,1.14mol)溶于二氯甲烷(1250mL)中,加入三乙胺(174g,1.69mol)后,缓慢滴加甲基磺酰氯(197g,1.72mol)。滴加完毕,0℃条件下反应30min。TLC显示反应完全,将反应液倒入水中,分液,取有机相用稀盐酸洗一次,用水洗两次,再用饱和氯化钠洗,无水硫酸钠干燥,旋转蒸发得产物(138g,产率68%)。

[0130] (7)(1R,3s,5S)-3-(4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)二环[3.1.0]己烷的制备

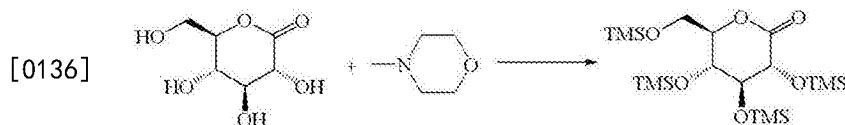


[0132] 将(1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基甲磺酸酯(138g,0.78mol)溶解到N-甲基吡咯烷酮(2.1L)中,再加入4-(5-溴-2-氯苄基)苯酚(210g,0.71mol)、碳酸铯(462g,1.42mol)、苄基三乙基氯化铵(5.46g,24mmol)。室温搅拌10min后,移至50℃条件反应过夜。TLC显示反应完全,加入水后,用石油醚和甲基叔丁基醚(石油醚:甲基叔丁基醚=1:1)的混合溶液萃取两次,合并有机相,用饱和碳酸氢钠溶液洗两次、饱和氯化钠洗两次,无水硫酸钠干燥,旋转蒸发,剩余物经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=50:1)得产物(135g,产率50%)。

[0133] 分子式: $C_{19}H_{18}BrClO$  分子量:377.71

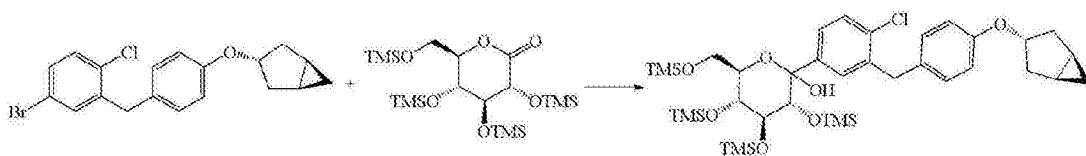
[0134]  $^1H$ -NMR(400MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ :7.28-7.21(m,3H),7.07-7.05(d,2H),6.82-6.78(m,2H),4.42-4.35(m,1H),3.98(s,2H),2.36-2.31(m,2H),1.96-1.90(m,2H),1.40-1.33(m,2H),0.47-0.44(m,1H),0.07-0.02(m,1H)。

[0135] (8)(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三((三甲基硅烷基)氧基)-6-(((三甲基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮的制备

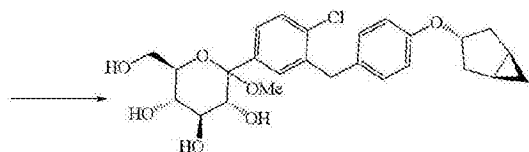


[0137] 将(D)-(+)-葡萄糖酸-1,5-内酯(85g,0.47mol)悬浮于THF(四氢呋喃)(932mL)中,加入N-甲基吗啉(405mL,4.78mol),氮气保护下,降温至-5℃,将TMSCl(三甲基氯硅烷)(360mL,4.78mol),滴加完毕,室温搅拌1h,35℃搅拌5小时,维持25℃搅拌过夜,TLC检测反应完成。加入甲苯(200mL),冰水浴下滴加水(1L),取有机相,用磷酸二氢钠洗一次、水洗一次、饱和氯化钠溶液洗一次,干燥浓缩得产物(218g,产率100%)。

[0138] (9)(3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的制备

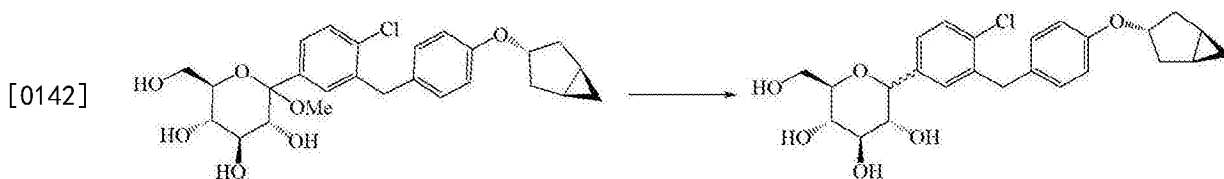


[0139]



[0140] 氮气保护下,将(1R,3s,5S)-3-(4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)二环[3.1.0]己烷(135g,0.358mol)溶于四氢呋喃(813mL)与甲苯(813mL)中,降温至 $-78^{\circ}\text{C}$ 后,滴加正丁基锂(194mL,0.465mol),滴加完毕,搅拌2h后。用注射器抽取该反应液加到(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三((三甲基硅烷基)氧基)-6-(((三甲基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(218g,0.47mol)的甲苯(950mL)溶液中,继续搅拌1h后,加入甲基磺酸(44.9mL,2.15mol)的甲醇(1.2L)溶液, $-78^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1h,升至室温反应过夜。TLC检测反应完全,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭,乙酸乙酯(2L)萃取,取有机相用水洗、饱和氯化钠溶液洗后,无水硫酸钠干燥,旋转蒸发得产物(173g,产率98%)。

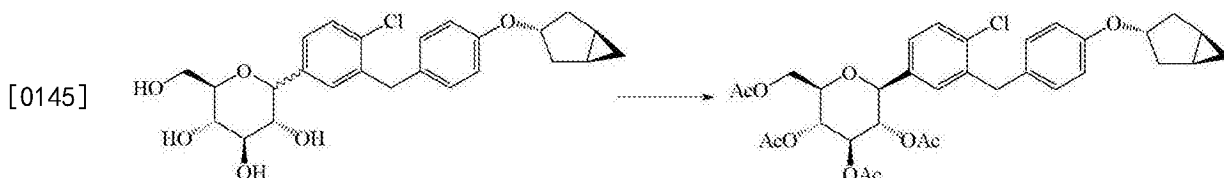
[0141] (10)(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的制备



[0142]

[0143] 在 $-78^{\circ}\text{C}$ 和氮气保护条件下,将(3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(173g,0.352mol)与三乙基硅烷(180mL,1.05mol)溶于二氯甲烷(2L)中,缓慢滴加三氯化硼乙醚(134mL,1.05mol),滴加完毕, $-78^{\circ}\text{C}$ 下反应1h,缓慢升至室温反应1h。HPLC检测反应完全,滴入饱和碳酸氢钠溶液,乙酸乙酯(1L)萃取,有机相经水、饱和氯化钠溶液洗,无水硫酸钠干燥,旋转蒸发得产物(143g,产率88%)。

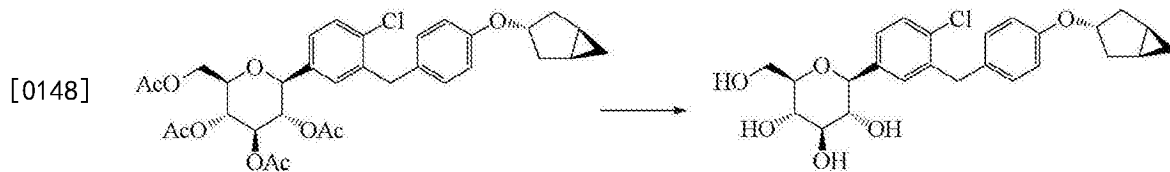
[0144] (11)(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯的制备



[0145]

[0146] 将(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(143g,0.311mol)溶于二氯甲烷(720mL)中,加入吡啶(252mL,3.11mol)与DMAP(4-二甲氨基吡啶)(1.9g,15.6mmol),然后冰水浴下滴加乙酸酐(292mL,3.11mol),室温搅拌3h后。加入水淬灭反应,乙酸乙酯(1.5L)萃取,取有机层,稀盐酸洗三次、饱和碳酸氢钠洗一次、水洗、饱和氯化钠洗,无水硫酸钠干燥,旋转蒸发,剩余物经乙醇重结晶得产物(81g,产率42%)。

[0147] (12)(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的制备

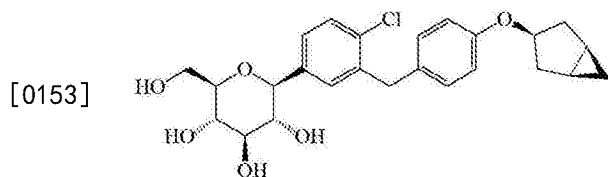


[0149] 将(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯(81g,0.129mol)溶于四氢呋喃(313mL)、甲醇(470mL)和水(156mL)的混合溶剂中,加入单水氢氧化锂(6.32g,150mmol),室温搅拌过夜。TLC显示反应完全,旋转蒸发除去溶剂,加入乙酸乙酯(400mL)溶解,有机相经饱和氯化钠水溶液、KHSO<sub>4</sub>水溶液洗、水洗两次,无水硫酸钠干燥,旋转蒸发,剩余物经C18反相制备色谱制备得终产物(54.2g,产率91%)。

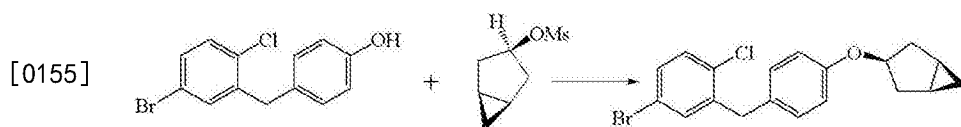
[0150] 分子式:C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>6</sub>分子量:460.95 LC-MS(m/z):478.3[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

[0151] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,MeOD)δ:7.35-7.26(m,3H),7.08-7.06(d,2H),6.76-6.74(d,2H),4.45-4.41(m,1H),4.10-4.00(m,3H),3.89-3.88(d,1H),3.71-3.69(m,1H),3.45-3.38(m,3H),3.31-3.26(m,1H),2.34-2.29(m,2H),1.87-1.81(m,2H),1.37-1.33(m,2H),0.43-0.42(m,1H),0.11-0.10(m,1H).

[0152] 实施例2:(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(式(III)化合物)的制备



[0154] (1)(1R,3r,5S)-3-(4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)二环[3.1.0]己烷的制备



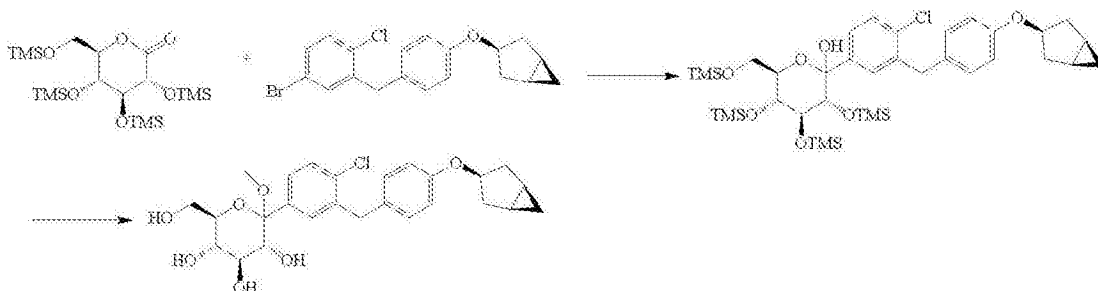
[0156] 将按照实施例1步骤(1)-(4)方法制备得到的4-(5-溴-2-氯苄基)苯酚(29.7g,0.10mol)溶解到甲苯(450mL)中,依次加入氢氧化钠(8g,0.20mol)、水(27mL)、按照实施例1步骤(5)-(6)方法制备得到的(1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基甲磺酸酯(17.6g,0.10mol)、苄基三乙基氯化铵(1.05g,4.61mmol)。70℃反应2h。TLC显示反应完全,加入乙酸乙酯500mL萃取,有机相干燥,旋转蒸发除去溶剂,剩余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=50:1)得产物(10.1g,产率27%)。

[0157] 分子式:C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BrClO 分子量:377.71

[0158] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ:7.28-7.21(m,3H),7.07-7.05(d,2H),6.76-6.72(d,2H),4.79-4.76(m,1H),3.98(s,2H),2.22-2.16(m,2H),2.05-2.01(m,2H),1.35-1.31(m,2H),0.62-0.58(m,1H),0.51-0.46(m,1H).

[0159] (2)(3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的制备

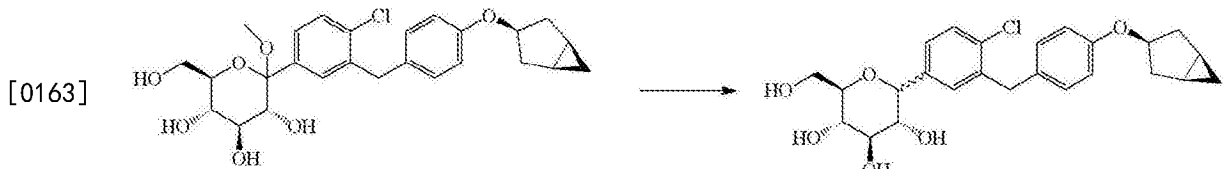




[0160]

[0161] 将(1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)二环[3.1.0]己烷(1.5g, 3.97mmol)溶解于四氢呋喃(100mL)中,在氮气保护下,冷却至-78℃。滴加正丁基锂(2mL, 4.8mmol),滴加完毕后,在-78℃条件下搅拌1h。滴加(3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三((三甲基硅烷基)氧基)-6-(((三甲基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2*H*-吡喃-2-酮(3.0g, 6.4mmol)的甲苯(25mL)溶液,保持-78℃反应1h。再加入甲磺酸(3.8g, 39.6mmol)的甲醇(50mL)溶液,保持-78℃反应0.5h后,室温反应18h。将反应液用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)淬灭,再用乙酸乙酯(100mL×3)萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,取滤液经减压浓缩除去溶剂得产物(1.5g,产率77%)。

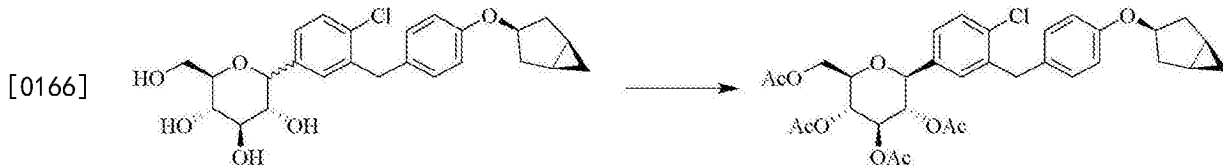
[0162] (3)(3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇的制备



[0163]

[0164] 将((3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇(1.40g, 2.86mmol)溶解于二氯甲烷(40mL)和乙腈(40mL)的混合溶液中,加入三乙基硅烷(1.0g, 8.6mmol),室温搅拌下,滴加三氟化硼乙醚(1.2g, 8.45mmol),加完后,室温反应16h。向反应体系中加入饱和碳酸氢钠水溶液(100mL),再加入乙酸乙酯(100mL×3)萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,取滤液经减压浓缩除去溶剂得粗产品(1.0g,产率76%)。

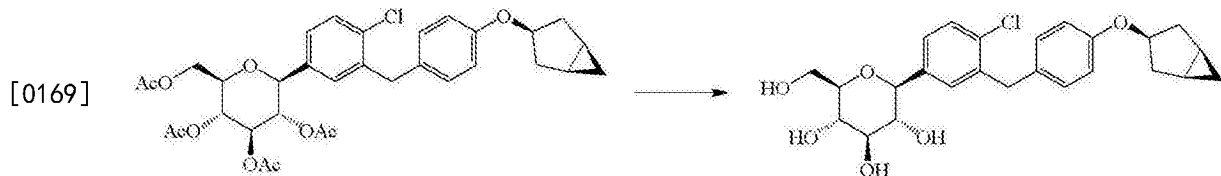
[0165] (4)(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)四氢-2*H*-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯的制备



[0166]

[0167] 将((3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇(1.0g, 2.2mmol)溶解于二氯甲烷(40mL)中,加入吡啶(1.76mL)与DMAP(13mg),冰浴条件下滴加乙酸酐(2.07mL),室温搅拌3h,加入水(10mL)淬灭反应,分层得有机相,水相用乙酸乙酯(50mL×2)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得产物(400mg,产率29%)。

[0168] (5)(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-(4-(((1*R*,3*r*,5*S*)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2*H*-吡喃-3,4,5-三醇的制备

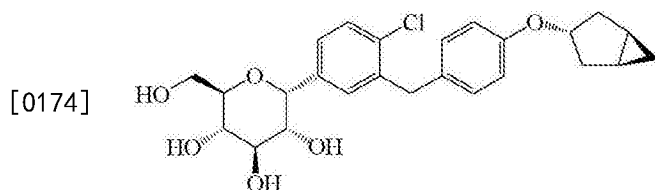


[0170] 将(2R,3R,4R,5S,6S)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-((1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯(400mg,0.64mmol)溶解于四氢呋喃(5mL)、水(5mL)和甲醇(5mL)的混合溶剂中,加入单水氢氧化锂(107.5mg,2.56mmol),室温搅拌2h,TLC显示反应完成。旋转蒸发除去溶剂后,剩余物经硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)得终产物(200mg,产率68%)。

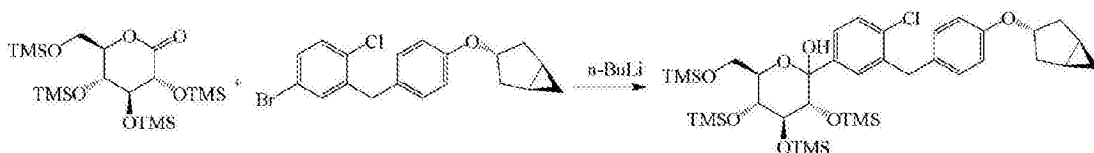
[0171] 分子式: $C_{25}H_{29}ClO_6$  分子量:460.95

[0172]  $^1H$ -NMR(400MHz,MeOD)d:7.23-7.38(m,3H),7.07(m,2H),6.69(m,2H),4.79(m,1H),4.06-4.11(m,1H),3.94-4.05(m,2H),3.87(m,1H),3.64-3.73(m,1H),3.36-3.24(m,4H),2.19(m,2H),1.88-2.02(m,2H),1.26-1.41(m,2H),0.52-0.60(m,1H),0.39-0.50(m,1H).

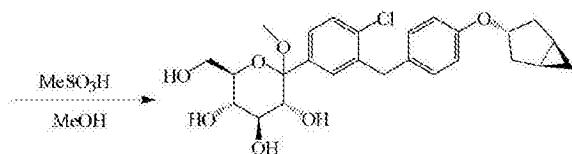
[0173] 实施例3:(2R,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(式(IV)化合物)的制备



[0175] (1)(3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的制备

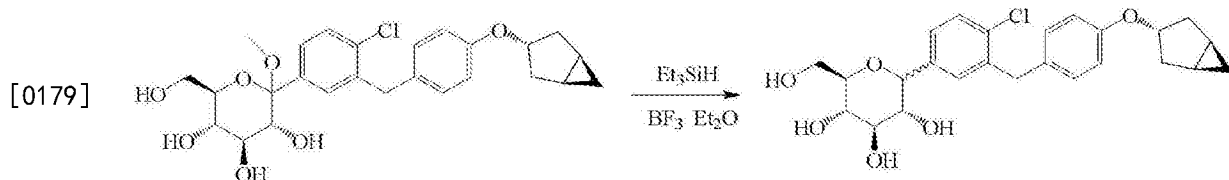


[0176]



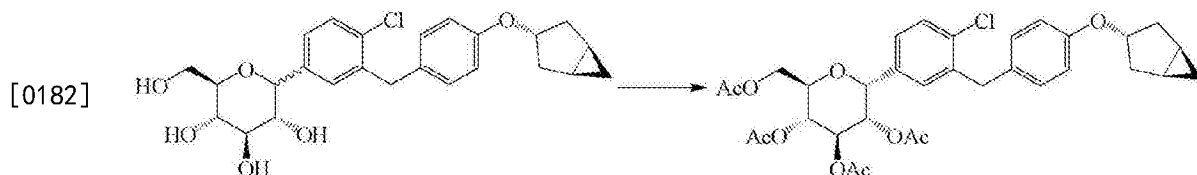
[0177] 将(1R,3s,5S)-3-(4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)二环[3.1.0]己烷(5g,13.3mmol)溶解于四氢呋喃(100mL)中,氮气保护下,冷却至 $-78^{\circ}C$ 。滴加n-BuLi(6.7mL,15.8mmol),滴加完后 $-78^{\circ}C$ 搅拌反应1小时。将(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三((三甲基硅烷基)氧基)-6-(((三甲基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(10g,21.4mmol)溶于甲苯(50mL)中,再滴加至反应体系中,保持 $-78^{\circ}C$ 反应1小时。再加入甲磺酸(12.7g,132mmol)溶于甲醇(60mL)溶液,室温反应18小时。将反应液用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)淬灭,再用乙酸乙酯(100mL $\times$ 3)萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去溶剂得产物(4.5g,产率69%)。

[0178] (2)(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的制备



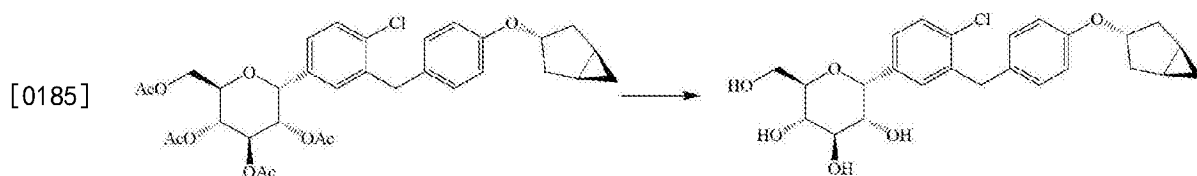
[0180] 将(3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(4g,8.16mmol)溶解于二氯甲烷(30mL)和乙腈(30mL)的混合溶液中,加入三乙基硅烷(2.86g,24.6mmol),室温搅拌下,滴加三氟化硼乙醚(3.43g,24.2mmol),加完后室温反应16小时。向反应体系中加入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL),再加入乙酸乙酯(50mL×3)萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去溶剂所得的粗产品用硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化得产物(2mg,产率53%)。

[0181] (3)(2R,3R,4R,5S,6R)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯的制备



[0183] 将(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(1.0g,2.17mmol)溶解于二氯甲烷(20mL)中,加入N,N-二异丙基乙胺(2.8g,21.7mmol)、乙酸酐(2.2g,21.7mmol)和催化量的4-二甲氨基吡啶(25mg)。室温搅拌2h,反应混合物用1N盐酸(15mL)洗涤,分层得有机相,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去溶剂所得粗品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化得产物(0.55g,产率40%)。

[0184] (4)(2R,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的制备

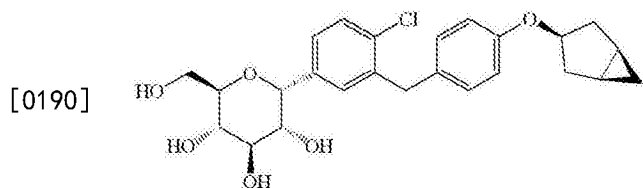


[0186] 将(2R,3R,4R,5S,6R)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-(((1R,3s,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯(0.55g,0.87mmol)溶解于水、甲醇和四氢呋喃的混合溶剂(25mL,2:2:1)中,加入单水氢氧化钾(0.37g,8.7mmol),室温搅拌过夜。旋转蒸发除去溶剂后,加入乙酸乙酯(10mL×3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩除去溶剂所得粗品用硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化得终产物(0.27mg,产率67.5%)。

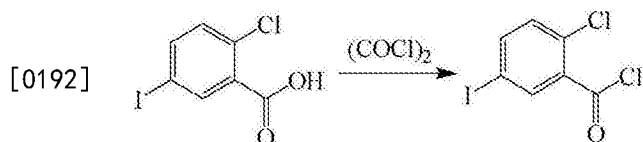
[0187] 分子式:C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>6</sub> 分子量:460.95

[0188] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,MeOD)d:7.21-7.31(m,3H),6.93-7.09(m,2H),6.74-6.79(m,2H),4.53-4.63(m,1H),4.39-4.48(m,1H),4.14-4.20(m,1H),3.89-4.11(m,5H),3.82(m,1H),3.67(m,1H),2.32(m,2H),1.84(m,2H),1.34(m,2H),0.43(m,1H),0.10(m,1H)。

[0189] 实施例4:(2R,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(式(V)化合物)的制备

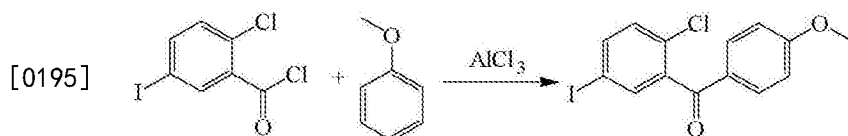


[0191] (1)2-氯-5-碘苯甲酰氯的制备



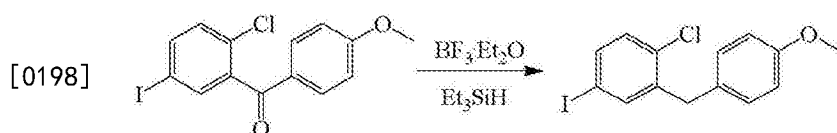
[0193] 将2-氯-5-碘苯甲酸(10.0g,35.5mmol)悬浮于二氯甲烷(200mL)中,加入N,N-二甲基甲酰胺(0.05mL),0℃下滴加草酰氯(11.3g,89.0mmol),滴加完毕后,升至室温搅拌4小时。将所得澄清溶液旋转蒸出去溶剂,得到产物(10.7g,产率100%),不经纯化直接用于下步反应。

[0194] (2)(2-氯-5-碘苯基)(4-甲氧基苯基)甲酮的制备



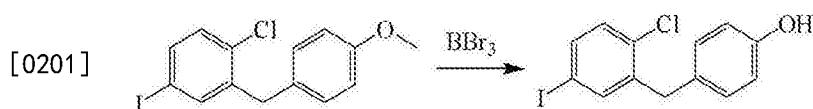
[0196] 将2-氯-5-碘苯甲酰氯(10.7g,35.5mmol)溶解于二氯甲烷(200mL)中,冰水浴冷却,加入三氯化铝(10.4g,78.2mmol)。再滴加溶有苯甲醚(4.2g,38.9mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液,滴加完毕后,升至室温,搅拌3小时。将反应液倒入冰水中淬灭,加入3mol/L盐酸,分液,水相用二氯甲烷萃取(150mL×2),有机相合并,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=0~1:100)纯化得产物(12.0g,产率91%)。

[0197] (3)1-氯-4-碘-2-(4-甲氧基苄基)苯的制备



[0199] 将(2-氯-5-碘苯基)(4-甲氧基苯基)甲酮(12.0g,32.2mmol)和三乙基硅烷(9.86g,84.8mmol)溶解于乙腈(200mL)中,0℃下加入三氟化硼乙醚络合物(13.7g,96.5mmol),滴加完毕后,升温至70℃,搅拌3小时。冷却至室温,加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭,乙酸乙酯萃取(200mL×3),有机相合并,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=0~1:100)纯化得到产物(10.0g,产率87%)。

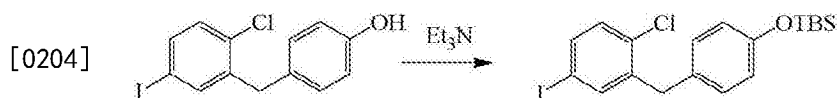
[0200] (4)4-(2-氯-5-碘苄基)苯酚的制备



[0202] 将1-氯-4-碘-2-(4-甲氧基苄基)苯(10.0g,27.9mmol)溶解于二氯甲烷(150mL)中,冰水浴冷却,滴加三溴化硼(21g,83.7mmol),滴加完毕后,升至室温,搅拌3小时。加入饱

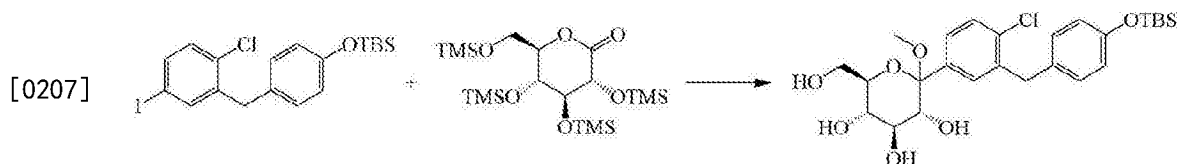
和碳酸氢钠溶液淬灭,分液,水相用二氯甲烷萃取(150mL×2),有机相合并,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=0~1:20)纯化得到产物(8.5g,产率88%)。

[0203] (5)-(4-(2-氯-5-碘苄基)苯基氧基)叔丁基二甲基硅烷的制备



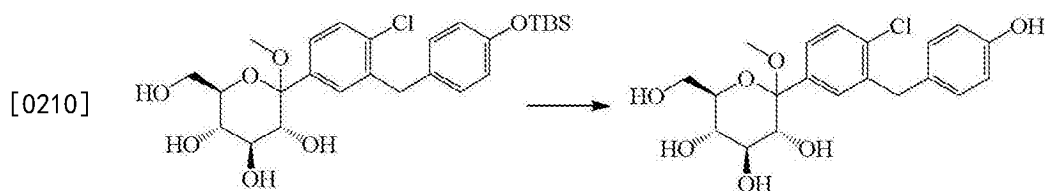
[0205] 将4-(2-氯-5-碘苄基)苯酚(8.5g,24.7mmol)和三乙胺(5.0g,49.5mmol)溶解于二氯甲烷(200mL)中,0℃下加入叔丁基二甲基氯硅烷(5.6g,37.1mmol)和4-(二甲氨基)吡啶(305mg,2.5mmol),加完后升至室温搅拌18小时。加入水(100mL),分液,水相用二氯甲烷萃取(100mL×2),有机相合并,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=0~1:100)纯化得产物(10.0g,产率88%)。

[0206] (6)-(3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的制备



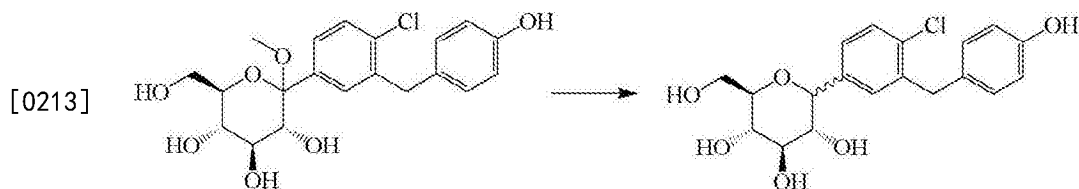
[0208] 将4-(2-氯-5-碘苄基)苯基氧基)叔丁基二甲基硅烷(10.0g,21.8mmol)溶解于无水四氢呋喃(80mL)和甲苯(80mL)的混合溶液中,冷却至-78℃,缓慢滴加正丁基锂(2.4mol/L正己烷溶液)(13.6mL,32.6mmol),-78℃反应2小时,升温至-60℃,将溶有(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三((三甲基硅烷基)氧基)-6-(((三甲基硅烷基)氧基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(15.3g,32.7mmol)的甲苯(60mL)溶液,一次性加入到反应液中,-60℃下反应2小时。滴加溶有甲基磺酸(14.6g,152.1mmol)甲醇(50mL)溶液,滴加完毕后,室温下搅拌反应17小时。加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭,分液,水相用乙酸乙酯萃取(200mL×3),合并有机相,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得粗品(9.0g),不经纯化直接用于下步反应。

[0209] (7)-(3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-羟基苄基)苄基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的制备



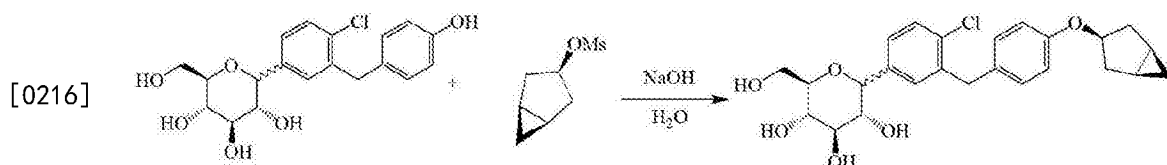
[0211] 将(3R,4S,5S,6R)-2-(3-(4-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇粗品(9.0g)溶解于四氢呋喃(70mL)中,加入三水合四丁基氟化铵(22.1g,70mmol),室温下搅拌2小时,减压浓缩,加入乙酸乙酯(400mL)和水(200mL),分液,有机相依次用水洗涤(200mL×3),饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到粗品(6.5g),不经纯化直接用于下步反应。

[0212] (8)-(3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-羟基苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的制备



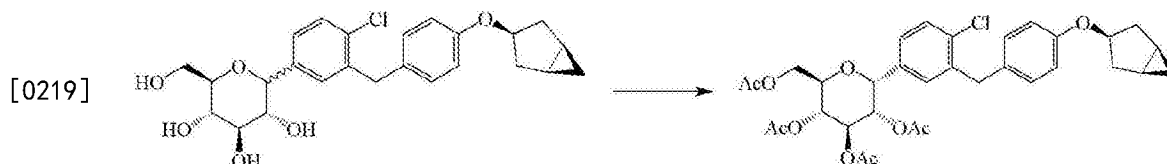
[0214] 将(3R,4S,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-羟基苄基)苯基)-6-(羟甲基)-2-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇粗品(6.5g)和三乙基硅烷(4.03g,34.7mmol)溶解于二氯甲烷(100mL)和乙腈(100mL)的混合溶剂中,0℃下滴加三氟化硼乙醚络合物(5.6g,39.5mmol),滴加完毕后,升至室温,搅拌16小时。加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭,乙酸乙酯萃取(250mL×3),有机相合并,,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,粗品经硅胶柱层析(甲醇:二氯甲烷=0~1:15)纯化得到产物(3.8g,3步产率46%)。

[0215] (9)(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的制备



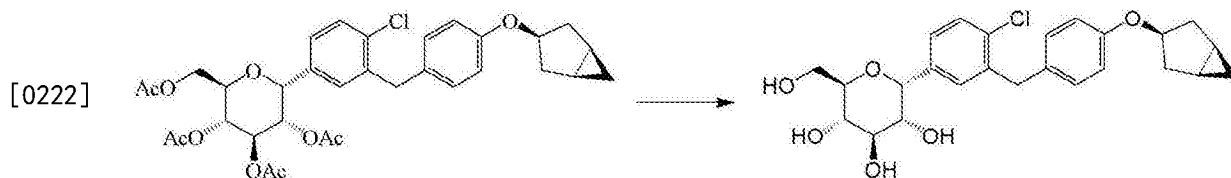
[0217] 将(3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-羟基苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇(3.8g,10mmol)和(1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基甲磺酸酯(3.5g,20mmol)悬浮于甲苯(100mL)和水(10mL)中,依次加入氢氧化钠(1.0g,25mmol)和苄基三乙基氯化铵(114mg,0.5mmol),加热至80℃反应16小时,冷却至室温,加入水(50mL),分液,水相用乙酸乙酯萃取(50mL×3),有机相合并,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得粗品(5.0g),不经纯化直接用于下步反应。

[0218] (10)(2R,3R,4R,5S,6R)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-(((1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯的制备



[0220] 将(3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇粗品(5.0g)溶解于二氯甲烷(50mL)中,加入吡啶(7.9g,100mmol)和4-(二甲氨基)吡啶(122mg,1mmol),冰浴下加入乙酸酐(10.2g,100mmol),升至室温,搅拌4小时,加入水,乙酸乙酯萃取(150mL×3),有机相合并,依次用1mol/L盐酸洗涤(150mL×3),饱和碳酸氢钠溶液洗涤(150mL),饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,粗品经硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=0~1:4)纯化得到产物(350mg,2步产率5.6%)。

[0221] (11)(2R,3R,4R,5S,6R)-2-(3-(4-(((1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇的制备



[0223] 将(2R,3R,4R,5S,6R)-2-(乙酰氧基甲基)-6-(3-(4-(((1R,3R,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)氧基)苄基)-4-氯苯基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基三乙酸酯(350mg,0.56mmol)溶解于水、甲醇和四氢呋喃的混合溶剂中(1:2:2)(25mL),加入LiOH·H<sub>2</sub>O(118mg,2.8mmol),室温搅拌16小时,减压浓缩,加入水(20mL)、乙酸乙酯萃取(30mL×3),合并有机相,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,粗品经硅胶柱层析(甲醇:二氯甲烷=0~1:15)纯化得到产物(140mg,产率54.7%)。

[0224] 分子式:C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClO<sub>6</sub> 分子量:460.95

[0225] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,MeOD)δ:7.29-7.31(m,3H),7.04-7.07(m,2H),6.68-6.71(m,2H),4.77-4.81(m,1H),4.57-4.61(m,1H),4.15-4.19(m,1H),3.98-4.05(4H,m),3.92-3.93(m,1H),3.80-3.83(m,1H),3.63-3.68(m,1H),2.16-2.21(m,2H),1.94-1.97(m,2H),1.24-1.34(m,2H),0.54-0.56(m,1H),0.39-0.49(m,1H).