



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103254119 B

(45) 授权公告日 2016. 07. 06

(21) 申请号 201310082020. 3

A61P 9/12(2006. 01)

(22) 申请日 2008. 04. 02

A61P 3/04(2006. 01)

(30) 优先权数据

60/948, 780 2007. 07. 10 US

(62) 分案原申请数据

200810090073. 9 2008. 04. 02

(73) 专利权人 莱西肯医药有限公司

地址 美国得克萨斯州

(72) 发明人 尼克勒·C·古德温

布赖斯·A·哈里森

斯彭尼尔·D·金博尔

罗斯·玛博恩 大卫·B·拉瓦琳斯

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限

责任公司 11219

代理人 刘慧 杨青

(51) Int. Cl.

C07D 211/46(2006. 01)

C07D 211/54(2006. 01)

A61K 31/451(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

A61P 9/10(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1930141 A, 2007. 03. 14, 全文.

CN 1802366 A, 2006. 07. 12, 全文.

CN 1756759 A, 2006. 04. 05, 全文.

CN 1407990 A, 2003. 04. 02, 全文.

WO 2006089872 A1, 2006. 08. 31, 全文.

WO 2006018150 A1, 2006. 02. 23, 全文.

WO 02083066 A2, 2002. 10. 24, 全文.

刘耀文. 以钠-葡萄糖同向转运体为靶标的糖尿病治疗药物. 《国外医学·药学分册》. 2005, 第32卷(第02期), 第109-111页.

关秋华, 等. 葡萄糖转运蛋白与2型糖尿病. 《中国实验动物学杂志》. 2000, 第10卷(第03期), 第175-182页.

Joseph Dudash, Jr., 等. Glycosylated dihydrochalcones as potent and selective sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. 《Bioorg. Med. Chem. Lett. 》. 2004, 第14卷(第20期), 第5121-5125页.

审查员 陈昊

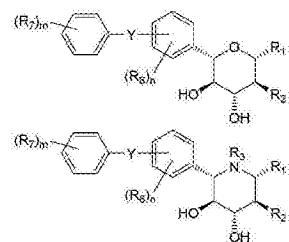
权利要求书2页 说明书51页 附图1页

(54) 发明名称

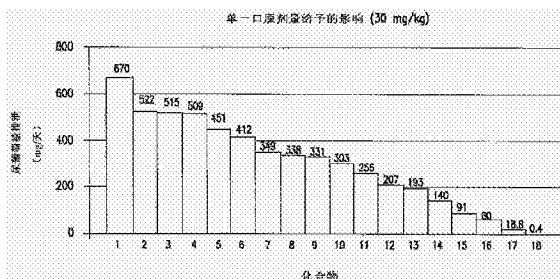
钠-葡萄糖协同转运蛋白2的抑制剂及其用法

(57) 摘要

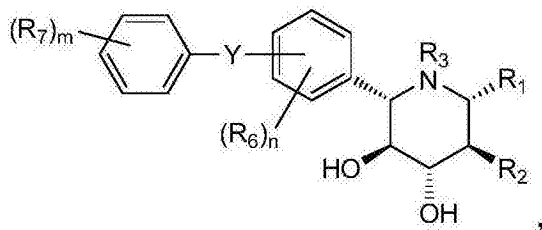
本法涉及钠-葡萄糖协同转运蛋白2的抑制剂及其用法。具体地, 本发明公开了化合物和包括所述化合物的药物组合物, 其可用于治疗疾病和病症例如糖尿病和肥胖症。



CN 103254119 B



1. 下式的化合物:



或其可药用的盐,其中:

Y为(C(R₅)₂)_p;

R₁为R_{1A};

每个R_{1A}独立地为氢;

R₂为OR_{2A};

R_{2A}为氢;

R₃为氢或C₁₋₄烷基;

R₅为氢;

R₆为氢或卤素;

R₇为氢或OR_{7A};

R_{7A}为C₁₋₄烷基;

m为1;

n为1;和

p为1。

2. 化合物,其选自:

(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-羧酸苄基酯;

(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-羧酸烯丙基酰胺;

(2S,3S,4S,5R)-1-苄基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-哌啶-3,4,5-三醇;

2-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-基)-乙酰胺;

(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-1-异丁基-哌啶-3,4,5-三醇;

(3S,4R,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-羟基甲基-哌啶-3,4,5-三醇;

(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-羧酸甲基酯;

(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-1-甲基-哌啶-3,4,5-三醇;和

(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-哌啶-1-羧酸甲基酰胺。

3. 药物制剂,包括权利要求1或2的化合物以及可药用的稀释剂或赋形剂。

4. 有效量的权利要求1或2的化合物在制备用于抑制SGLT2活性的药物中的应用。

5. 有效量的权利要求1或2的化合物在制备用于降低患者血糖的药物中的应用。

6. 有效量的权利要求1或2的化合物在制备用于增加患者尿中葡萄糖排泄的药物中的

应用。

7. 有效量的权利要求1或2的化合物在制备用于恢复患者的胰岛素敏感性的药物中的应用。

8. 治疗或预防有效量的权利要求1或2的化合物在制备用于治疗、应对或预防患者的疾病或病症的药物中的应用,其中所述疾病或病症为心血管疾病、1型或2型糖尿病或肥胖症。

9. 权利要求8的应用,其中疾病或病症为动脉粥样硬化、高血糖症、高血压、脂质异常或X综合症。

10. 权利要求8的应用,其中疾病或病症为2型糖尿病。

钠-葡萄糖协同转运蛋白2的抑制剂及其用法

[0001] 本申请是2008年4月2日提交的题目为“钠-葡萄糖协同转运蛋白2的抑制剂及其用法”的中国专利申请200810090073.9的分案申请。

[0002] 本申请要求2007年7月10日提交的美国临时申请60/948,780的优先权,其全部内容被并入本文作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及治疗代谢性疾病和病症例如糖尿病的方法,并且涉及用于所述方法的化合物和药物组合物。

背景技术

[0004] 钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)是从肾滤液再吸收葡萄糖并防止葡萄糖在尿中损失的转运蛋白。因为SGLT2的竞争性抑制剂引起葡萄糖的肾排泄,它们可使与疾病例如糖尿病相关的高血糖水平正常化。Handlon, A.L., Expert Opin. Ther. Patents15(11):1531-1540(2005)。

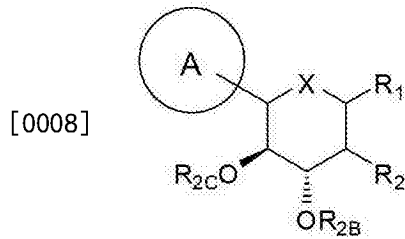
[0005] 已经公开了许多SGLT2抑制剂。参见例如,Handlon, 出处同上;美国专利6,515,117;美国专利申请US2006/0035841、US2004/0138439。至少一种抑制剂处于临床开发阶段,用于治疗2型糖尿病。参见例如,Komoroski, B. 等人,“Dapagliflozin(BMS-512148), a Selective Inhibitor of the Sodium-Glucose Uptake Transporter2(SGLT2), Reduces Fasting Serum Glucose and Glucose Excursion in Type2Diabetes Mellitus Patients Over14Days” American Diabetes Assn. 67th Scientific Sessions, Abstract0188-OR(2007)。

[0006] 第一个已知的SGLT2抑制剂是天然产物根皮昔(葡萄糖,1-[2-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-4,6-二羟基苯基]-3-(4-羟基苯基)-1-丙酮),并且“所有随后的SGLT2抑制剂都是衍生自其结构的糖苷类”。Handlon, 出处同上,在第1533页。根皮昔包括葡萄糖部分和通过丙酮间隔部分连接的两个羟基化的芳环。Ehrenkranz, J.R.L. 等人, Diabetes Metab. Res. Rev.21:31-38(2005)。关于专利文献的综述没有显示有任何合成的SGLT2抑制剂不含糖苷部分或其衍生物。Handlon, 出处同上。事实上,“由于SGLT2专利文献中糖苷的相对一致性,对于可能的药物发明人发现未被研究的化学空间变得愈加困难”。出处同上,在第1537页。但是,仍在进行各种尝试。参见例如,Eckhardt等人的标题为“D-Xylopyranosyl-Substituted phenyl Derivatives, Medicaments Containing Such Compounds, Their Use and Process for Their Manufacture”的美国专利申请11/168,905; Eckhardt等人标题为“methylidene-D-Xylopyranosyl-and Oxo-D-Xylopyranosyl-Substituted phenyl Derivatives, Medicaments Containing Such Compounds, Their Use and Process for Their Manufacture”的美国专利申请11/182,986; 和Eckhardt等人的标题为“D-Xylopyranosyl-phenyl-Substituted Cycles, Medicaments Containing Such Compounds, Their Use and Process for Their Manufacture”的美国专利申请11/199,

962。

发明内容

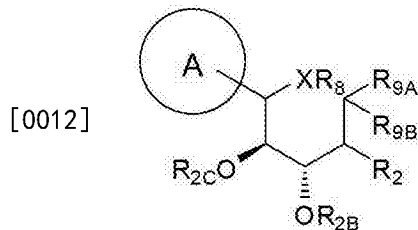
[0007] 本发明涉及新型的SGLT2抑制剂。本发明的一个实施方案包括下式的化合物：



[0009] I

[0010] 及其可药用的盐和溶剂化物，其中：A为任选被取代的芳基、环烷基、或杂环；X为O、S或NR₃；当X为O时，R₁为OR_{1A}、SR_{1A}、SOR_{1A}、SO₂R_{1A}或N(R_{1A})₂；当X为S时，R₁为氢、OR_{1A}、SR_{1A}、SOR_{1A}、或SO₂R_{1A}；当X为NR₃时，R₁为OR_{1A}、SR_{1A}、SOR_{1A}、SO₂R_{1A}、或R_{1A}；每个R_{1A}独立地为氢或任选被取代的烷基、芳基或杂环；R₂为氟或OR_{2A}；R_{2A}、R_{2B}、和R_{2C}中每个独立地为氢、任选被取代的烷基、C(O)烷基、C(O)芳基或芳基；R₃为氢、C(O)R_{3A}、CO₂R_{3A}、CON(R_{3B})₂、或任选被取代的烷基、芳基或杂环；每个R_{3A}独立地为任选被取代的烷基或芳基；和每个R_{3B}独立地为氢或任选被取代的烷基或芳基。

[0011] 另一个实施方案包括下式的化合物：



[0013] II

[0014] 及其可药用的盐和溶剂化物，其中：A为任选被取代的芳基、环烷基、或杂环；X为O或NR₃；R₂为氟或OR_{2A}；R_{2A}、R_{2B}、和R_{2C}中每个独立地为氢、任选被取代的烷基、C(O)烷基、C(O)芳基或芳基；R₃为氢或任选被取代的烷基、芳基或杂环；R₈为氢或C(O)R_{8A}；R_{8A}为氢或任选被取代的烷基、烷氧基或芳基；R_{9A}和R_{9B}各自独立地为OR_{9C}或SR_{9C}、或合在一起形成O、S或NR_{9C}；和每个R_{9C}独立地为任选被取代的烷基、芳基或杂环。

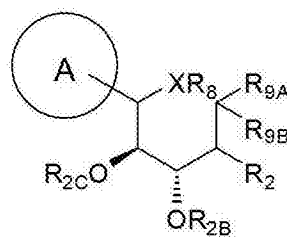
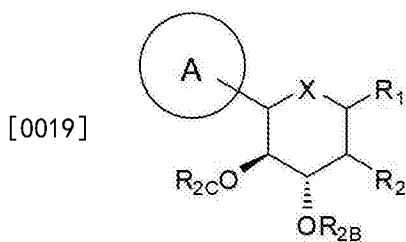
[0015] 本发明包括药物组合物，该药物组合物包括本文公开的化合物。本发明还包括抑制SGLT2活性的方法，以及治疗、预防、和应对各种疾病和病症的方法。

附图说明

[0016] 可以参考图1理解本发明的某些方面，图1表示本发明的各种化合物对小鼠的尿葡萄糖排泄的影响。化合物以30mg/kg口服给药。

[0017] 发明详述

[0018] 本发明部分地基于下式化合物可以抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)的发现：



[0020] I

II

[0021] 其中的取代基如下定义。

[0022] 定义

[0023] 除非另有说明,术语“烯基”是指直链、支链和/或环状的烃,具有2到20(例如,2到10或2到6)个碳原子,并且包括至少一个碳碳双键。代表性的烯基包括乙烯基、烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、异丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-甲基-1-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、1-辛烯基、2-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、2-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、2-癸烯基和3-癸烯基。

[0024] 除非另有说明,术语“烷氧基”是指-O-烷基基团。烷氧基的实例包括但不限于-OCH₃、-OCH₂CH₃、-O(CH₂)₂CH₃、-O(CH₂)₃CH₃、-O(CH₂)₄CH₃、和-O(CH₂)₅CH₃。

[0025] 除非另有说明,术语“烷基”是指直链、支链和/或环状的(“环烷基”)烃,具有1到20(例如,1到10或1到4)个碳原子。具有1到4个碳的烷基称为“低级烷基”。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、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、十一烷基和十二烷基。环烷基部分可为单环的或多环的,并且其实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、和金刚烷基。烷基的另外的实例具有直链、支链和/或环状部分(例如,1-乙基-4-甲基-环己基)。术语“烷基”包括饱和烃以及烯基和炔基。

[0026] 除非另有说明,术语“烷基芳基”或“烷基-芳基”是指结合于芳基部分的烷基部分。

[0027] 除非另有说明,术语“烷基杂芳基”或“烷基-杂芳基”是指结合于杂芳基部分的烷基部分。

[0028] 除非另有说明,术语“烷基杂环”或“烷基-杂环”是指结合于杂环部分的烷基部分。

[0029] 除非另有说明,术语“炔基”是指直链、支链和/或环状的烃,具有2到20(例如,2到20或2到6)个碳原子,并且包括至少一个碳碳三键。代表性的炔基部分包括乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、5-己炔基、1-庚炔基、2-庚炔基、6-庚炔基、1-辛炔基、2-辛炔基、7-辛炔基、1-壬炔基、2-壬炔基、8-壬炔基、1-癸炔基、2-癸炔基和9-癸炔基。

[0030] 除非另有说明,术语“芳基”是指由碳和氢原子组成的芳香环或芳香性或部分芳香性环状系统。芳基部分可以包括结合或稠合在一起的多个环。芳基的实例包括但不限于蒎基、萹基、联苯基、茛基、茛满、茛基、萘基、菲基、苯基、1,2,3,4-四氢化萘、和甲苯基。

[0031] 除非另有说明,术语“芳基烷基”或“芳基-烷基”是指结合于烷基部分的芳基部分。

[0032] 除非另有说明,术语“卤素”和“卤代”包括氟、氯、溴、和碘。

[0033] 除非另有说明,术语“杂烷基”是指至少一个碳原子被杂原子(例如,N,O或S)代替的烷基部分(例如,直链、支链或环状的)。

[0034] 除非另有说明,术语“杂芳基”是指其中至少一个碳原子被杂原子(例如,N,O或S)

代替的芳基部分。实例包括但不限于吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑啉基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噻唑基、2,3-二氮杂萘基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基(pyrimidinyl)、嘧啶基(pyrimidyl)、吡咯基、噻唑啉基、噻啉基、四唑基、噻唑基、和三嗪基。

[0035] 除非另有说明,术语“杂芳基烷基”或“杂芳基-烷基”是指结合于烷基部分的杂芳基部分。

[0036] 除非另有说明,术语“杂环”是指由碳、氢和至少一个杂原子(例如,N,O或S)组成的芳香性、部分芳香性或非芳香性的单环或多环的环或环状系统。杂环可以包括稠合或结合在一起的一个或多个(即,两个或更多个)环。杂环包括杂芳基。实例包括但不限于苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂芑基、1,2-二氮杂萘基、呋喃基、乙内酰脲基(hydantoinyl)、吗啉基、氧杂环丁基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、和戊内酰胺基(valerolactamyl)。

[0037] 除非另有说明,术语“杂环基烷基”或“杂环-烷基”是指结合于烷基部分的杂环部分。

[0038] 除非另有说明,术语“杂环烷基”是指非芳香性杂环。

[0039] 除非另有说明,术语“杂环烷基烷基”或“杂环烷基-烷基”是指结合于烷基部分的杂环烷基部分。

[0040] 除非另有说明,术语“体内抑制SGLT2”是指使用以下实施例中所所述的体内试验测定的SGLT2抑制。

[0041] 除非另有说明,术语“应对”和“处理”包括预防所述疾病或病症在已经患有该疾病或病症的患者中复发、和/或延长已经患有该疾病或病症的患者的症状缓解的时间。该术语包括调节疾病或病症的阈值、发展和/或持续时间,或改变患者对该疾病或病症的响应方式。

[0042] 除非另有说明,术语“可药用的盐”是指从可药用的无毒的酸或碱(包括无机的酸和碱和有机的酸和碱)制备的盐。适合的可药用的碱加成盐包括但不限于由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌形成的金属盐,或由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因形成的有机盐。适当的无毒酸包括但不限于无机酸和有机酸,例如乙酸、藻酸、氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、呋喃甲酸、半乳糖醛酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、苯基乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、硫酸、酒石酸、和对甲苯磺酸。具体的无毒酸包括盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、和甲磺酸。因此,特定的盐的实例包括盐酸盐和甲磺酸盐。其它的盐是本领域中公知的。参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,18th ed.(Mack Publishing,Easton PA:1990)和Remington:The Science and Practice of Pharmacy,19th ed.(Mack Publishing,Easton PA:1995)。

[0043] 除非另有说明,“强力的SGLT2抑制剂”是指SGLT2IC₅₀低于约500nM的化合物。

[0044] 除非另有说明,术语“预防”和“防止”考虑了在患者患有所述疾病或病症之前发生的行为,其抑制或降低该疾病或病症的严重程度。在其它单词中,该术语包括防病。

[0045] 除非另有说明,化合物的“预防有效量”是足以预防疾病或状况、或与该疾病或状况相关的一种或多种症状、或防止其复发的量。化合物的“预防有效量”是指治疗剂单独或与其它药物组合,提供预防疾病的预防性益处的量。术语“预防有效量”可以包括改善全面防病或提高另一种预防性药物的预防性效力的量。

[0046] 除非另有说明,“选择性SGLT2抑制剂”为SGLT1IC₅₀比其SGLT2IC₅₀大至少10倍的化合物。

[0047] 除非另有说明,术语“SGLT1IC₅₀”为使用以下实施例中所所述的体外人SGLT1抑制试验测定的化合物IC₅₀。

[0048] 除非另有说明,术语“SGLT2IC₅₀”为使用以下实施例中所所述的体外人SGLT2抑制试验测定的化合物IC₅₀。

[0049] 除非另有说明,术语“立体异构混合物”包括外消旋混合物以及立体异构富集的混合物(例如,R/S=30/70、35/65、40/60、45/55、55/45、60/40、65/35和70/30)。

[0050] 除非另有说明,术语“立体异构纯”是指组合物包括化合物的一种立体异构体并且基本上不含该化合物的其它立体异构体。例如,具有一个立构中心的化合物的立体异构纯组合物基本上不含该化合物的相反立体异构体。例如,具有二个立构中心的化合物的立体异构纯组合物基本上不含该化合物的其它非对映异构体。典型的立体异构纯化合物包括超过约80重量%的该化合物的一种立体异构体和少于约20重量%的该化合物的其它立体异构体,超过约90重量%的该化合物的一种立体异构体和少于约10重量%的该化合物的其它立体异构体,超过约95重量%的该化合物的一种立体异构体和少于约5重量%的该化合物的其它立体异构体,超过约97重量%的该化合物的一种立体异构体和少于约3重量%的该化合物的其它立体异构体,或超过约99重量%的该化合物的一种立体异构体和少于约1重量%的该化合物的其它立体异构体。

[0051] 除非另有说明,术语“取代的”,在描述化学结构或部分时,是指该结构或部分的衍生基团,其中所述结构或部分中的一个或多个其氢原子被化学部分或官能团代替,所述化学部分或官能团例如但不限于醇、醛、烷氧基、烷酰氧基、烷氧基羰基、烯基、烷基(例如,甲基、乙基、丙基、叔丁基)、炔基、烷基羰基氧基(-OC(O)烷基)、酰胺(-C(O)NH-烷基-或-烷基NHC(O)烷基)、脒基(amidiny1)(-C(NH)NH-烷基-或-C(NR)NH₂)、胺(伯胺、仲胺和叔胺,例如烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基)、芳酰基、芳基、芳基氧基、偶氮、氨基甲酰基(carbamoy1)(-NHC(O)O-烷基-或-OC(O)NH-烷基)、氨基甲酰基(carbamyl)(例如,CONH₂、以及CONH-烷基、CONH-芳基、和CONH-芳基烷基)、羰基、羧基、羧酸、羧酸酐、羧酰氯、氰基、酯、环氧化物、醚(例如,甲氧基、乙氧基)、胍基、卤代、卤代烷基(例如,-CCl₃、-CF₃、-C(CF₃)₃)、杂烷基、半缩醛、亚胺(伯亚胺和仲亚胺)、异氰酸酯、异硫氰酸酯、酮、腈、硝基、氧代、磷酸二酯、硫化物、胺磺酰基(例如,SO₂NH₂)、砜、磺酰基(包括烷基磺酰基、芳基磺酰基、和芳基烷基磺酰基)、亚砜、硫醇(例如,巯基、硫醚)、和脲(NHCONH-烷基)。

[0052] 除非另有说明,化合物的“治疗有效量”是化合物的足以在疾病或状况的治疗或应对中提供治疗益处、或延迟与该疾病或状况相关的一种或多种症状或使其最小化的量。化合物的“治疗有效量”是指治疗剂单独或与其它治疗组合,在疾病或状况的治疗或应对中提

供治疗性益处的量。术语“治疗有效量”可以包括改善全面治疗、减少或避免疾病或状况的症状或病因、或提高另一种治疗剂的治疗效力的量。

[0053] 除非另有说明,术语“治疗”考虑了在患者患有所述疾病或病症时发生的行为,其降低该疾病或病症的严重程度、或延迟或减缓该疾病或病症的进展。

[0054] 除非另有说明,术语“包括”与“包括但不限于”具有相同的含义。类似地,术语“例如”与术语“例如但不限于”具有相同的含义。

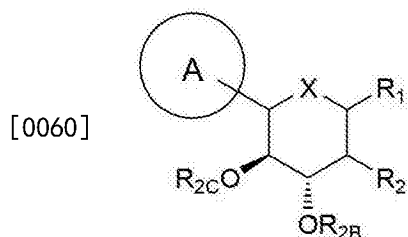
[0055] 除非另有说明,在一系列名词前面紧相连的一个或多个形容词被认为是修饰每个名词。例如,短语“任选被取代的烷基、芳基、或杂芳基”与“任选被取代的烷基、任选被取代的芳基、或任选被取代的杂芳基”具有相同的含义。

[0056] 需要指出的是,构成较大化合物的一部分的化学部分在本文中可使用当其作为单个分子存在时通常采用的名称或当其作为取代基时通常采用的名称进行描述。例如,术语“吡啶”和“吡啶基”当用于描述与其它化学部分结合的部分时具有相同含义。因此,两个词语“XOH,其中X是吡啶基”和“XOH,其中X是吡啶”具有相同含义,并且包括吡啶-2-醇、吡啶-3-醇和吡啶-4-醇。

[0057] 还需要指出的是,如果某一结构或某一结构的一部分的立体化学没有用例如粗体线或虚线表示时,则该结构或该结构的一部分可被解释为包括该结构的所有立体异构体。另外,结构中显示的具有不饱和原子价的任何原子被假设为与足够的氢原子结合从而满足原子价。另外,用与一条虚线平行的一条实线描述的化学键,如果原子价允许的话,包括单键和双键(例如芳族)。

[0058] 化合物

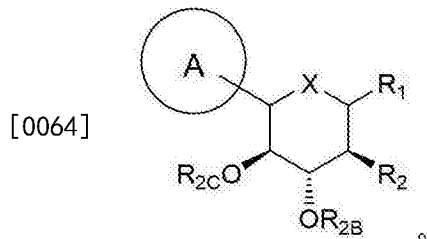
[0059] 本发明的一个实施方案包括下式的化合物:



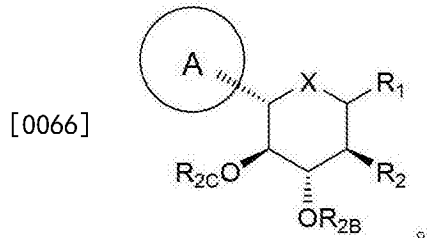
[0061] I

[0062] 及其可药用的盐和溶剂化物,其中:A为任选被取代的芳基、环烷基、或杂环;X为O、S或NR₃;当X为O时,R₁为OR_{1A}、SR_{1A}、SOR_{1A}、SO₂R_{1A}或N(R_{1A})₂;当X为S时,R₁为氢、OR_{1A}、SR_{1A}、SOR_{1A}、或SO₂R_{1A};当X为NH₃时,R₁为OR_{1A}、SR_{1A}、SOR_{1A}、SO₂R_{1A}、或R_{1A};每个R_{1A}独立地为氢或任选被取代的烷基、芳基或杂环;R₂为氟或OR_{2A};R_{2A}、R_{2B}、和R_{2C}中每个独立地为氢、任选被取代的烷基、C(O)烷基、C(O)芳基或芳基;R₃为氢、C(O)R_{3A}、CO₂R_{3A}、CON(R_{3B})₂、或任选被取代的烷基、芳基或杂环;每个R_{3A}独立地为任选被取代的烷基或芳基;和每个R_{3B}独立地为氢或任选被取代的烷基或芳基。

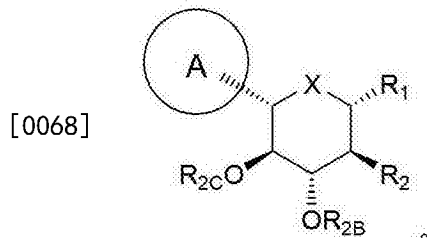
[0063] 特定的化合物由下式表示:



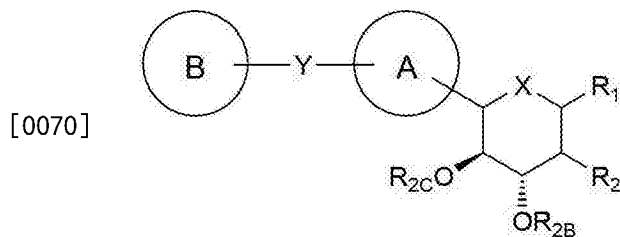
[0065] 一些化合物由下式表示:



[0067] 一些化合物由下式表示:

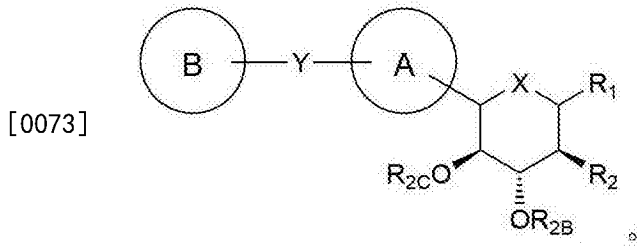


[0069] 本发明的一个实施方案包括下式的化合物:

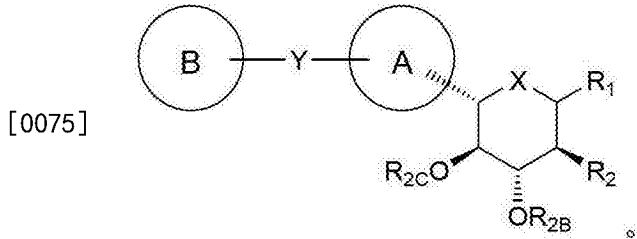


[0071] 及其可药用的盐和溶剂化物,其中:A为任选被取代的芳基、环烷基、或杂环;B为任选被取代的芳基、环烷基、或杂环;X为O、S或NR₃;Y为O、S、SO、SO₂、NR₄、(C(R₅)₂)_p、(C(R₅)₂)_q-C(O)-(C(R₅)₂)_q、(C(R₅)₂)_q-C(O)O-(C(R₅)₂)_q、(C(R₅)₂)_q-OC(O)-(C(R₅)₂)_q、(C(R₅)₂)_q-C(O)NR₄-(C(R₅)₂)_q、(C(R₅)₂)_q-NR₄C(O)-(C(R₅)₂)_q、或(C(R₅)₂)_q-NR₄C(O)NR₄-(C(R₅)₂)_q;当X为O时,R₁为OR_{1A}、SR_{1A}、SOR_{1A}、SO₂R_{1A}或N(R_{1A})₂;当X为S时,R₁为氢、OR_{1A}、SR_{1A}、SOR_{1A}、或SO₂R_{1A};当X为NH₃时,R₁为OR_{1A}、SR_{1A}、SOR_{1A}、SO₂R_{1A}、或R_{1A};每个R_{1A}独立地为氢或任选被取代的烷基、芳基或杂环;R₂为氟或OR_{2A};R_{2A}、R_{2B}、和R_{2C}中每个独立地为氢、任选被取代的烷基、C(O)烷基、C(O)芳基、或芳基;R₃为氢、C(O)R_{3A}、CO₂R_{3A}、CON(R_{3B})₂、或任选被取代的烷基、芳基或杂环;每个R_{3A}独立地为任选被取代的烷基或芳基;每个R_{3B}独立地为氢或任选被取代的烷基或芳基;每个R₄独立地为氢或任选被取代的烷基;每个R₅独立地为氢、羟基、卤素、氨基、氰基、OR_{5A}、SR_{5A}、或任选被取代的烷基;每个R_{5A}独立地为任选被取代的烷基;p为0-3;和每个q独立地为0-2。

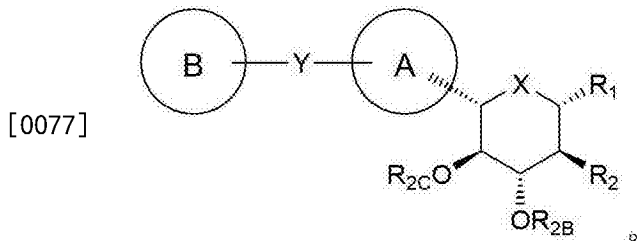
[0072] 特定的化合物由下式表示:



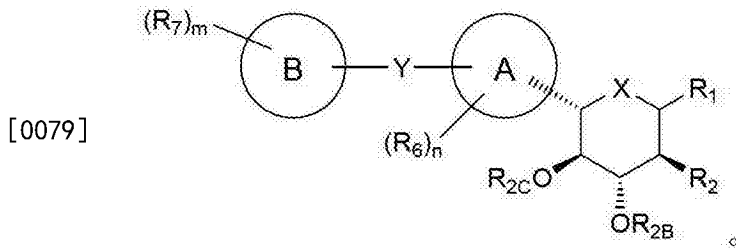
[0074] 一些化合物由下式表示:



[0076] 一些化合物由下式表示:

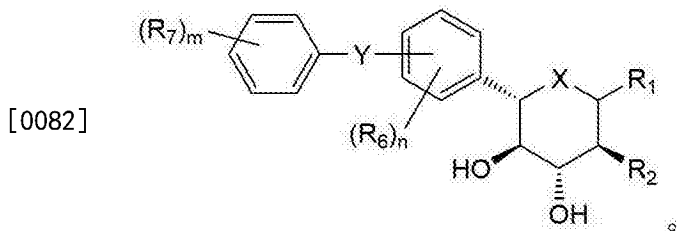


[0078] 一些化合物由下式表示:

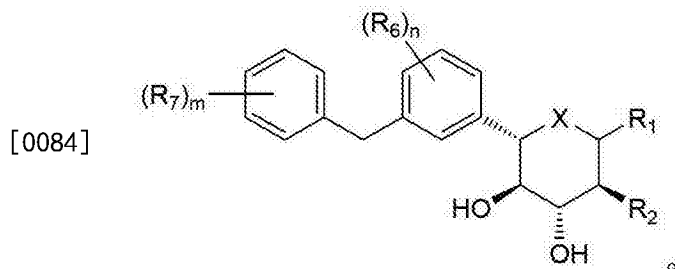


[0080] 其中:每个 R_6 独立地为氢、羟基、卤素、氨基、氰基、硝基、 $C\equiv CR_{6A}$ 、 OR_{6A} 、 SR_{6A} 、 SOR_{6A} 、 SO_2R_{6A} 、 $C(O)R_{6A}$ 、 CO_2R_{6A} 、 CO_2H 、 $CON(R_{6A})(R_{6A})$ 、 $CONH(R_{6A})$ 、 $CONH_2$ 、 $NHC(O)R_{6A}$ 、 $NHSO_2R_{6A}$ 、或任选被取代的烷基、芳基或杂环;每个 R_{6A} 独立地为任选被取代的烷基、芳基或杂环;每个 R_7 独立地为氢、羟基、卤素、氨基、氰基、硝基、 $C\equiv CR_{7A}$ 、 OR_{7A} 、 SR_{7A} 、 SOR_{7A} 、 SO_2R_{7A} 、 $C(O)R_{7A}$ 、 CO_2R_{7A} 、 CO_2H 、 $CON(R_{7A})(R_{7A})$ 、 $CONH(R_{7A})$ 、 $CONH_2$ 、 $NHC(O)R_{7A}$ 、 $NHSO_2R_{7A}$ 、或任选被取代的烷基、芳基或杂环;每个 R_{7A} 独立地为任选被取代的烷基、芳基或杂环; m 为1-3;和 n 为1-3。

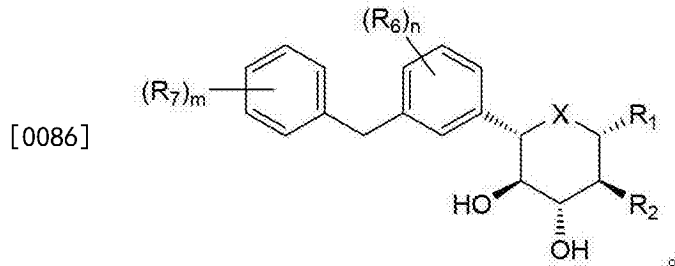
[0081] 一些化合物由下式表示:



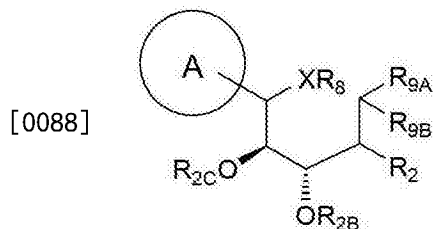
[0083] 一些化合物由下式表示:



[0085] 一些化合物由下式表示：



[0087] 本发明的一个实施方案包括下式的化合物：



[0089] II

[0090] 及其可药用的盐和溶剂化物，其中：A为任选被取代的芳基、环烷基、或杂环；X为O或NR₃；R₂为氟或OR_{2A}；R_{2A}、R_{2B}、和R_{2C}中每个独立地为氢、任选被取代的烷基、C(O)烷基、C(O)芳基或芳基；R₃为氢或任选被取代的烷基、芳基或杂环；R₈为氢或C(O)R_{8A}；R_{8A}为氢或任选被取代的烷基、烷氧基或芳基；R_{9A}和R_{9B}各自独立地为OR_{9C}或SR_{9C}，或合在一起形成O、S或NR_{9C}；和每个R_{9C}独立地为任选被取代的烷基、芳基或杂环。

[0091] 对于本文中公开的各式，在适当时，本发明的特定化合物为使得A为任选被取代的6-元的芳基或杂环。在其它情况中，A为任选被取代的5-元杂环。在一些情况中，A为任选被取代的稠合双环杂环。

[0092] 在一些情况中，B为任选被取代的6-元芳基或杂环。在其它情况中，B为任选被取代的5-元杂环。在其它的情况中，B为任选被取代的稠合双环杂环。

[0093] 在一些情况中，X为O。在其它的情况中，X为S。在其它的情况中，X为NR₃。

[0094] 在一些情况中，Y为(C(R₄)₂)_p并且，例如，p为1。在一些情况中，Y为(C(R₅)₂)_q-C(O)-(C(R₅)₂)_q和，例如，每个q独立地为0或1。

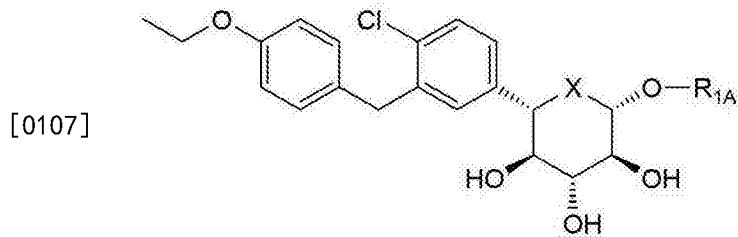
[0095] 在一些情况中，R₁为OR_{1A}。在其它的情况中，R₁为SR_{1A}。在其它的情况中，R₁为SOR_{1A}。在其它的情况中，R₁为SO₂R_{1A}。在其它的情况中，R₁为N(R_{1A})₂。在其它的情况中，R₁为氢。在其它的情况中，R₁为R_{1A}。

[0096] 在一些情况中，R_{1A}为氢。在其它的情况中，R_{1A}为任选被取代的烷基（例如，任选被取代的低级烷基）。

[0097] 在一些情况中，R₂为氟。在其它的情况中，R₂为OR_{2A}。

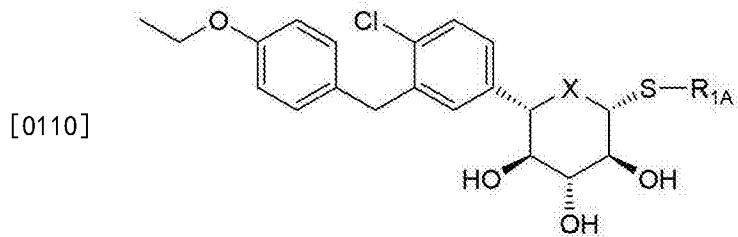
- [0098] 在一些情况中, R_{2A} 为氢。
- [0099] 在一些情况中, R_{2B} 为氢。
- [0100] 在一些情况中, R_{2C} 为氢。
- [0101] 在一些情况中, R_3 为氢。在其它的情况中, R_3 为任选被取代的低级烷基(例如, 任选被取代的甲基)。
- [0102] 在一些情况中, R_4 为氢或任选被取代的低级烷基。
- [0103] 在一些情况中, 每个 R_5 为氢或任选被取代的低级烷基(例如, 甲基、乙基、 CF_3)。
- [0104] 在一些情况中, R_6 为氢、羟基、卤素、 OR_{6A} 或任选被取代的低级烷基(例如, 任选被卤素取代的甲基、乙基、或异丙基)。在一些情况中, R_6 为氢。在一些情况中, R_6 为卤素(例如, 氯)。在一些情况中, R_6 为羟基。在一些情况中, R_6 为 OR_{6A} (例如, 甲氧基、乙氧基)。在一些情况中, R_6 为任选被取代的甲基(例如, CF_3)。
- [0105] 在一些情况中, R_7 为氢、 $C \equiv CR_{7A}$ 、 OR_{7A} 或任选被取代的低级烷基(例如, 任选被卤素取代的甲基、乙基、或异丙基)。在一些情况中, R_7 为氢。在一些情况中, R_7 为 $C \equiv CR_{7A}$ 和 R_{7A} 为, 例如, 任选被取代的(例如, 被低级烷基或卤素取代取代的)单环芳基或杂环。在一些情况中, R_7 为 OR_{7A} (例如, 甲氧基、乙氧基)。在一些情况中, R_7 为乙炔基或任选被取代的甲基或乙基。

[0106] 本发明的特定化合物由下式表示:



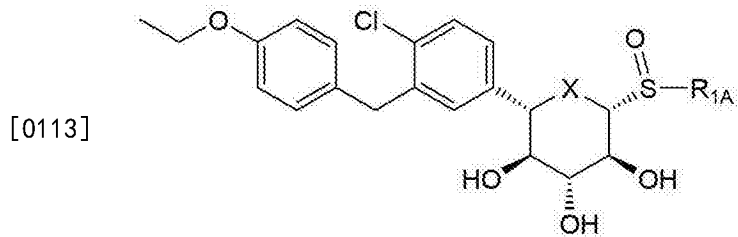
[0108] I(a)

[0109] 其它的化合物由下式表示:



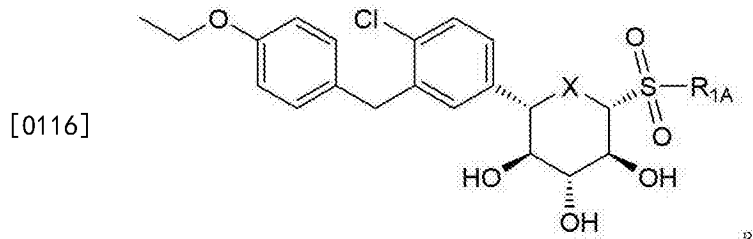
[0111] I(b)

[0112] 其它的化合物由下式表示:



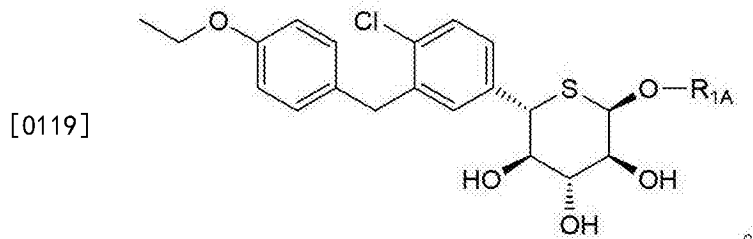
[0114] I(c)

[0115] 其它的化合物由下式表示：



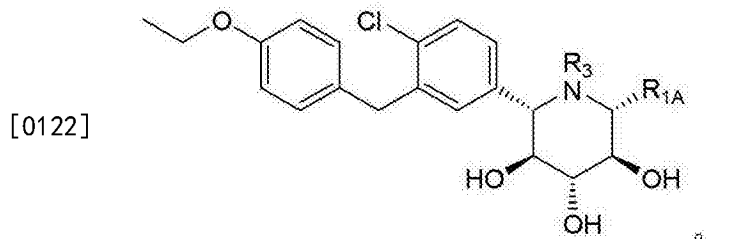
[0117] I(d)

[0118] 其它的化合物由下式表示：



[0120] I(e)

[0121] 其它的化合物由下式表示：



[0123] I(f)

[0124] 在式I(a)-(d)的特定化合物中, X为O。在其它的情况下, X为S。在其它的情况下, X为NR₃和R₃为例如氢。在式I(a)-(f)的特定化合物中, R_{1A}为氢。在其它的情况下, R_{1A}为任选被取代的甲基或乙基。

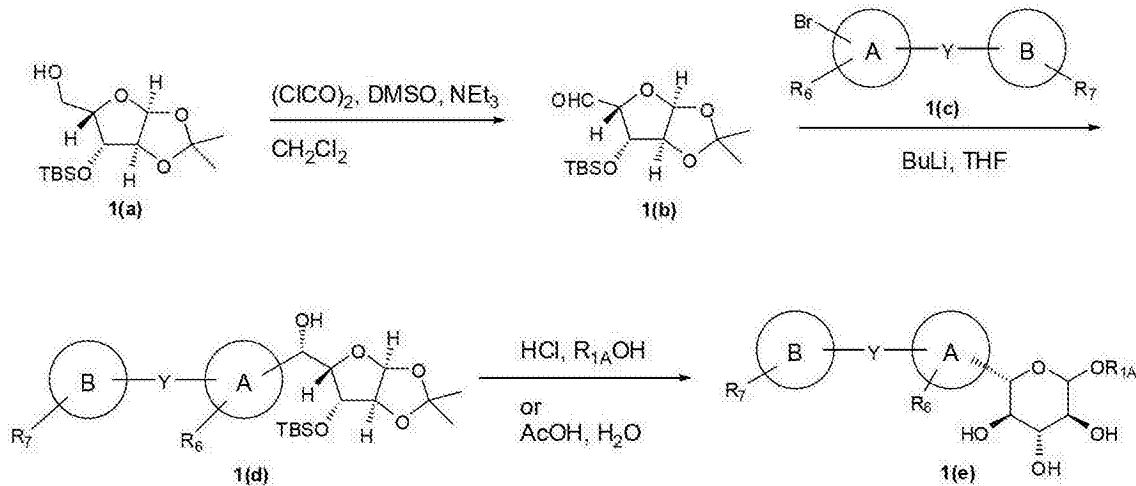
[0125] 优选的化合物是强力的SGLT2抑制剂。特定的化合物具有低于约500、400、300、250、200、150、100、75、50或25nM的SGLT2IC₅₀。

[0126] 特定的化合物是选择性的SGLT2抑制剂。例如, 某些化合物具有的SGLT1IC₅₀比它们的SGLT2IC₅₀大至少10、15、20、25、50、75或100倍。

[0127] 合成方法

[0128] 本发明的化合物可以通过本领域已知的方法或者通过本文中描述的方法制备。例如, 化合物可以通过以下反应路线1中所示的方法制备：

[0129]



[0130] 反应路线1

[0131] 在这个方法中,在适合条件下(例如,用氧化剂例如在DMSO中的草酰氯)将已知的醇**1(a)**(参见例如,*Nucleosides Nucleotides*, 20:649-652(2001))氧化形成醛**1(b)**。用试剂例如丁基锂或丁基溴化镁处理式**1(c)**的溴化物,随后加入醛**1(b)**,得到醇**1(d)**。在酸性条件下用醇或水处理该化合物,得到化合物**1(e)**。如果期望,可使用本领域公知的方法将化合物**1(e)**转化为本发明包括的各种其它化合物(例如,其中一个或多个 R_{2A} 、 R_{2B} 和 R_{2C} 不是氢,和/或 R_1 为 SR_{1A} 或 NHR_{1A} 的式I的化合物)。

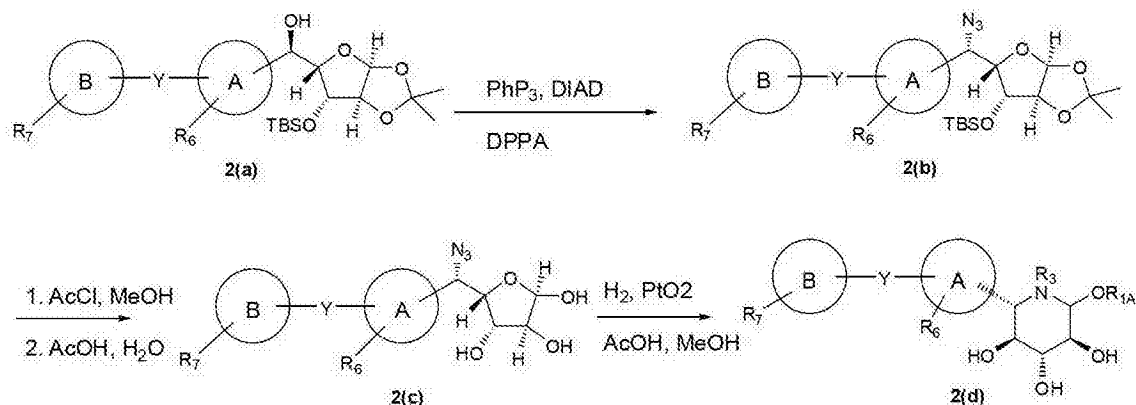
[0132] 对于反应路线1和本文中所述的其它合成方法,制备A和A-Y-B部分的方法是公知的,与它们用于制备SGLT2抑制剂的方法一样。例如,在制备物SGLT2抑制剂中合成连接的二芳基衍生物的过程在美国专利7,045,665和7,053,060;美国专利申请10/735,179、10/745,075、11/080,150、和11/182,986;和国际专利申请W02006/006496和W02006/089872中描述。

[0133] 包含连接的苯基-碳环部分的SGLT2抑制剂的合成在例如美国专利申请11/190,315和11/199,962中描述。

[0134] 连接杂环的合成和它们用于得到SGLT2抑制剂的用途在例如美国专利申请10/540,519、10/734,573、11/247,216、11/247,356、和国际专利申请W003/020737、W02004/058790、W02004/080990、W02004/089967、W02005/011592、W02005/012242、W02005/012243、W02005/012318、W02005/021566、和W02005/085265中描述。

[0135] 哌啶-基化合物可以通过以下反应路线2中所示的方法制备:

[0136]

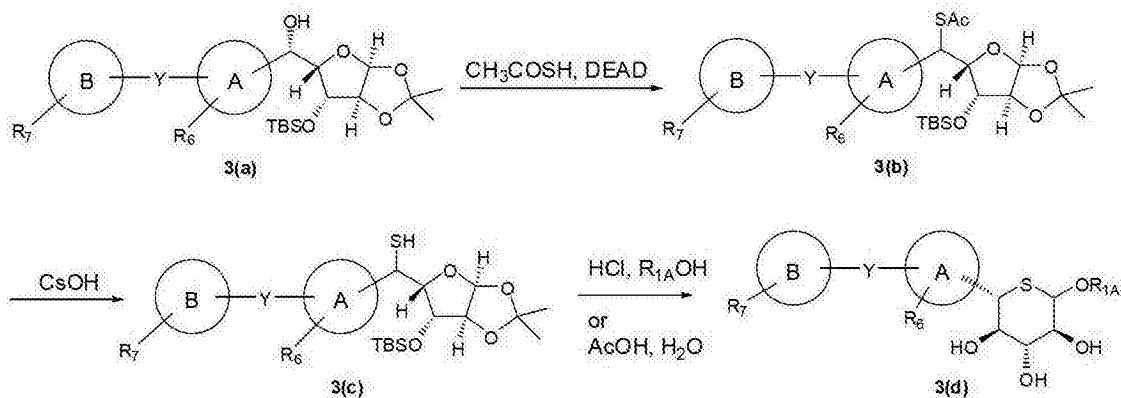


[0137] 反应路线2

[0138] 在这个方法中,使如反应路线1所示制备的化合物2(a)与叠氮化物(例如,叠氮化磷酸二苯酯)在充分得到叠氮化物2(b)的条件下接触。然后在酸性条件下处理叠氮化物,得到脱保护的呋喃2(c),随后在酸性条件下将其用还原剂(例如,在氧化铂的存在下的氢气)处理,得到化合物2(d)。如果期望,可使用本领域中公知的方法将化合物2(d)转化为本发明包括的各种其它化合物(例如,其中 R_{2A} 、 R_{2B} 和 R_{2C} 中的一个或多个不是氢、和/或 R_1 为 SR_{1A} 或 NHR_{1A} 的式I的化合物)。

[0139] 四氢噻喃-基化合物可以如以下反应路线3所示制备:

[0140]



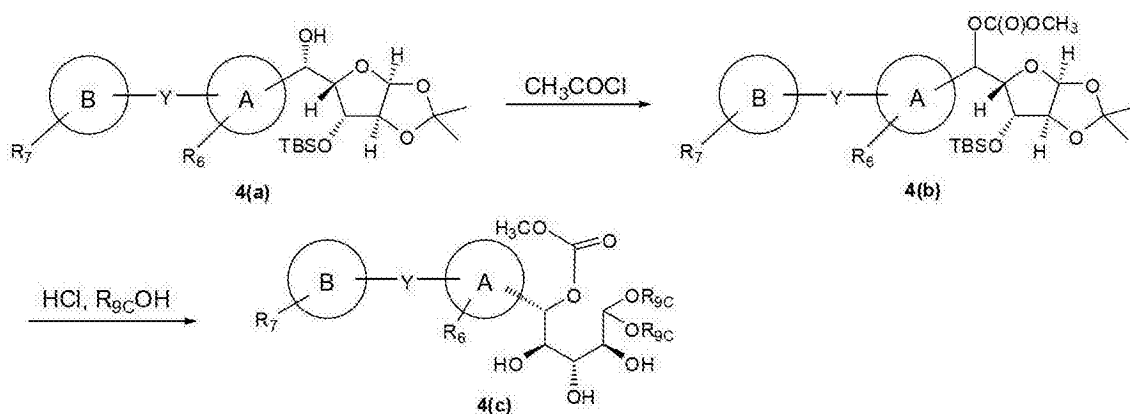
[0141] 反应路线3

[0142] 在这个方法中,使如反应路线1所示制备的化合物3(a)与适当的含硫化合物(例如,硫代乙酸酯)在适合的条件(例如,在偶氮二羧酸二乙酯的存在下)接触,得到硫代乙酸酯3(b)。然后用适合的碱(例如,氢氧化铯)处理硫代乙酸酯,得到式3(c)的硫醇,随后在酸性条件下将其用醇或水处理,得到化合物3(d)。如果期望,可使用本领域中公知的方法将化合物3(d)转化为本发明包括的各种其它化合物(例如,其中 R_{2A} 、 R_{2B} 和 R_{2C} 中的一个或多个不是氢、和/或 R_1 为 SR_{1A} 或 NHR_{1A} 的式I的化合物)。

[0143] 包括氟化的糖或糖类似物的化合物(其中 R_2 为F的式I的化合物)可以使用本领域已知的方法从相应取代的起始原料制备。参见例如,美国专利申请10/735,179。

[0144] 开环形式的化合物(例如,式II的化合物)容易地通过本领域已知的方法制备。例如,它们可以使用如以下反应路线4中所示那些方法制备:

[0145]



[0146] 反应路线4

[0147] 在这个方法中,使如反应路线1所示制备的化合物4(a)与反应性化合物(例如,氯甲酸甲酯)在适合的条件接触,得到碳酸甲酯4(b)。然后在酸性条件下将碳酸甲酯用醇处理,得到化合物4(c)。如果期望,可使用本领域中公知的方法将化合物4(c)转化为本发明包括的各种其它化合物(例如,其中R_{2A}、R_{2B}和R_{2C}中的一个或多个不是氢的式II的化合物)。

[0148] 使用本领域已知的方法,容易地改变上述的合成方法,以得到各种各样的化合物。并且可使用手性色谱法和其它公知的技术得到立体异构纯化合物。参见例如, Jacques, J. 等人, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H. 等人, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw Hill, NY, 1962); 和 Wilen, S.H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。另外,合成可以利用手性的起始原料,以得到立体异构富集或立体异构纯的产物。

[0149] 用法

[0150] 本发明包括抑制SGLT2活性的方法,该方法包括使SGLT2接触有效量的本发明化合物(即,本文中公开的新型的化合物)。在一个实施方案中,蛋白质在体内。在另一个实施方案中,其为回体的(ex vivo)。

[0151] 本发明还包括降低患者(例如,哺乳动物如人、狗或猫)血糖的方法,该方法包括对患者给用有效量的本发明的化合物。

[0152] 本发明还包括增加患者尿中葡萄糖排泄的方法,该方法包括对患者给用有效量的本发明的化合物。

[0153] 本发明还包括恢复或增加患者的胰岛素敏感性的方法,该方法包括对患者给用有效量的本发明的化合物。

[0154] 本发明还包括治疗、应对或预防患者的疾病或病症的方法,该方法包括对患者给用治疗或预防有效量的本发明的化合物。疾病和病症的实例包括动脉粥样硬化、心血管疾病、糖尿病(1和2型)、高血糖症、高血压、脂质异常(lipid disorder)、肥胖症、和X综合症。特定的疾病为2型糖尿病。

[0155] 化合物的给药量、给药途径和按剂量给药时间表可以根据多种因素而定,例如待治疗、预防或应对的特定的适应症,患者的年龄、性别和状况。这些因素的作用是本领域中公知的,并且可以通过常规的实验进行调整。

[0156] 药物制剂

[0157] 本发明包括含本发明的一种或多种化合物的药物组合物。某些药物组合物是适于对患者经口、粘膜(例如鼻、舌下、阴道、颊、或直肠)、非肠道(例如皮下、静脉内、快速浓注、肌内或动脉内)或透皮给药的单一单位剂型。剂型的例子包括但是不限于:片剂;锭剂(caplets);胶囊,如软弹性明胶胶囊;扁囊剂;锭剂(troches);菱形剂;分散剂;栓剂;膏剂;泥罨剂(泥剂);糊剂;粉剂;敷料;霜剂;膏药;溶液剂;贴片;气雾剂(例如鼻喷入剂或吸入剂);凝胶剂;适于对患者经口或粘膜给药的液体剂型,包括悬浮剂(例如水性或非水性液体悬浮剂,水包油乳剂,或油包水液体乳剂),溶液剂,和酞剂;适于对患者非肠道给药的液体剂型;和可重新构建以提供适于对患者非肠道给药的液体剂型的无菌固体(例如结晶或无

定形固体)。

[0158] 制剂应该适合于给药的方式。例如,口服给药需要肠溶包衣以避免本发明的化合物在胃肠道内被降解。同样地,制剂可以包含便于将活性成分递送到作用部位的成分。例如,化合物可以在脂质体中给用,以避免它们被降解酶所降解,促进在循环系统中的转运,和实现跨细胞膜到达胞内部位的递送。

[0159] 剂型的组成、形状、和类型根据其用途的不同而改变。例如,在紧急治疗疾病中使用的剂型,与该疾病长期治疗中使用的剂型相比,可含有更大量的一种或多种活性成分。同样地,非肠道剂型,与治疗相同疾病所使用的口服剂型相比,可包含更少量的一种或多种活性成分。本发明所包括的特定剂型彼此有差异的这些方式和其它方式对于本领域技术人员是显而易见的。参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,18th ed.(Mack Publishing,Easton PA:1990)。

[0160] 本发明的药物组合物优选口服给用。适合于口服给药的离散剂型包括片剂(例如,咀嚼片)、锭剂、胶囊、和液体剂(例如,调味糖浆剂)。这种剂型包含预定量的活性成分,并且可以通过本领域技术人员公知的药剂学方法制备。参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences,18th ed.(Mack Publishing,Easton PA:1990)。

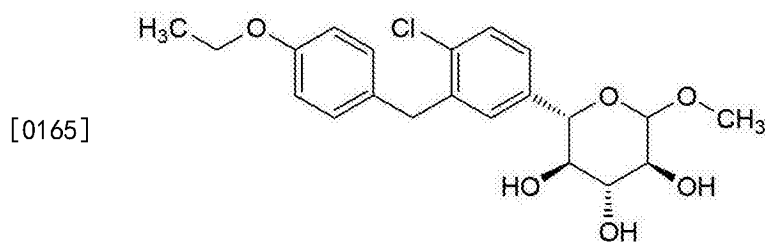
[0161] 典型的口服剂型通过将活性成分与至少一种赋形剂根据常规的制药技术密切混合制备。赋形剂根据用于给药所需的制剂形式的不同可采取不同形式。

[0162] 由于便于给药,片剂和胶囊代表了最有利的口服剂量单位形式。如果期望,可以通过标准的水性或非水性技术将片剂包衣。这种剂型可以通过常规的药剂学方法制备。通常,通过使活性成分与液体载体、细分散的固体载体或其二者均匀地和紧密地混合、然后如有必要使产物成形为期望的外观而制备药物组合物和剂型。可以在固体剂型中并入崩解剂,以促进迅速的溶出。还可以并入润滑剂,以便于剂型(例如,片剂)的生产。

实施例

[0163] 通过以下实施例理解本发明的各个方面,但是这些实施例不用于限制本发明的保护范围。

[0164] 实施例1:(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇的合成



[0166] 通过以下几个步骤制备标题化合物。

[0167] A. [(3aS,5S,6R,6aS)-6-(叔丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-2,2-二甲基-四氢-咪喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基]-甲醇的制备:这个化合物使用本领域已知的方法合成。参见例如,Nucleosides Nucleotides,20:649-652(2001)和其中的参考文献。

[0168] B. (3aS,5R,6R,6aS)-6-(叔丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-2,2-二甲基-四氢-咪喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲醛的制备:在N₂下在-78℃向草酰氯(0.76ml,8.7mmol)

的CH₂Cl₂(55ml)溶液中滴加DMSO(0.84ml, 11.8mmol)的CH₂Cl₂(5ml)溶液。在15分钟之后,滴加包含得自步骤A的醇(2.40g, 7.9mmol)的CH₂Cl₂(20ml)。在15分钟之后,缓慢加入NEt₃。使反应在105分钟内缓慢回温到室温,然后用H₂O猝灭,用Et₂O稀释并且用H₂O、饱和NaHCO₃水溶液、和盐水洗涤。合并的有机相用Et₂O反萃取,将其按照相同的顺序洗涤。将合并的有机相用MgSO₄干燥,过滤并且真空浓缩,得到(3aS, 5R, 6R, 6aS)-6-(叔丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-2,2-二甲基-四氢-咪唑并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲醛(2.4g, 约64%纯度, NMR)。产物不经纯化使用。

[0169] C. 4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基-苄基)-苯的制备:这个化合物如Deshpande等人在2003年12月23日提交的美国专利申请10/745,075中所述制备。

[0170] D. (S)-[(3aS, 5S, 6R, 6aS)-6-(叔丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-2,2-二甲基-四氢-咪唑并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基]-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-甲醇的制备:在N₂下在-78°C向得自步骤C的4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基-苄基)-苯(3.6g, 11.1mmol)的THF(60ml)溶液中滴加BuLi(2.5M, 在己烷中, 4.4ml, 11.1mmol)。在30分钟之后,滴加包含得自步骤B的醛(2.4g, 64%纯度, 5.1mmol)的THF(20ml),并将反应在-78°C搅拌30分钟,使其回温到室温并且搅拌60分钟,用饱和NH₄Cl水溶液猝灭,用Et₂O稀释并且用H₂O和盐水洗涤。合并的含水洗涤液用Et₂O反萃取,将其通过相同的顺序洗涤。合并的有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤并且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(120g SiO₂, 0-20%EtOAc:己烷, 75分钟, 85ml/min),得到干净的(S)-[(3aS, 5S, 6R, 6aS)-6-(叔丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-2,2-二甲基-四氢-咪唑并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基]-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-甲醇(0.84g, 1.5mmol, 30%),以及C5差向异构体(0.83g)和一些混合级分(0.51g)。

[0171] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δppm:7.37(d, J=8.34Hz, 1H), 7.18-7.23(m, 1H), 7.15(d, J=2.02Hz, 1H), 7.06-7.11(m, 2H), 6.80-6.84(m, 2H), 5.99(d, J=3.79Hz, 1H), 5.21(d, J=2.78Hz, 1H), 5.11(d, J=2.53Hz, 1H), 4.46(d, J=3.54Hz, 1H), 3.97-4.10(m, 5H), 3.95(t, J=2.65Hz, 1H), 1.38-1.44(m, 6H), 1.30(s, 3H), 0.84(s, 9H), 0.10(s, 3H), -0.08(s, 3H)。

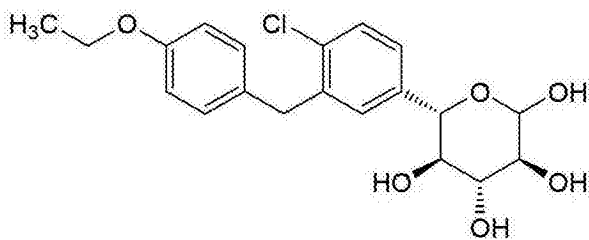
[0172] E. (2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇的制备:通过将AcCl(0.25ml, 3.5mmol)加入到MeOH(10ml)并且搅拌15分钟制备0.35M HCl的MeOH溶液。在密封的小瓶中用这个溶液处理得自步骤D的醇(0.84g, 1.5mmol),在室温进行16小时和在80°C进行2小时。将反应冷却到室温,用K₂CO₃猝灭直到呈碱性,用CH₂Cl₂稀释,过滤并且真空浓缩。产物通过快速色谱法纯化(40g SiO₂, 0-10%MeOH:CH₂Cl₂, 60分钟, 35ml/min),悬浮在H₂O中,并且冻干,得到(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇(0.46g, 1.1mmol, 75%),为白色固体。NMR显示为1.2:1比的α和β端基异构体。

[0173] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δppm:7.38-7.42(m, 1H), 7.22-7.26(m, 2H), 7.11(d, J=8.34Hz, 2H), 6.81-6.85(m, 2H), 4.86(d, J=3.79Hz, 1H_α), 4.43(d, J=9.85Hz, 1H_α), 4.34(d, J=7.58Hz, 1H_β), 4.16(d, J=9.35Hz, 1H_β), 3.99-4.12(m, 4H), 3.80-3.86(m, 1H_α), 3.64-3.72(m, 1H), 3.54(s, 3H_β), 3.46-3.54(m, 1.5H), 3.45(s, 3H_α), 2.69(d, J=2.53Hz, 1H_β), 2.62(d, J=2.27Hz, 1H_α), 2.50(d, J=2.27Hz, 1H_β), 2.12(d, J=9.85Hz, 1H_α), 2.00(d, J=3.03Hz, 1H_β), 1.98(d, J=2.78Hz, 1H_α), 1.41(t, J=6.95Hz, 3H)。MS(ES+)[M+NH₄]⁺=426。

[0174] 实施例2:(3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-四氢-吡喃-2,3,

4,5-四醇的合成

[0175]

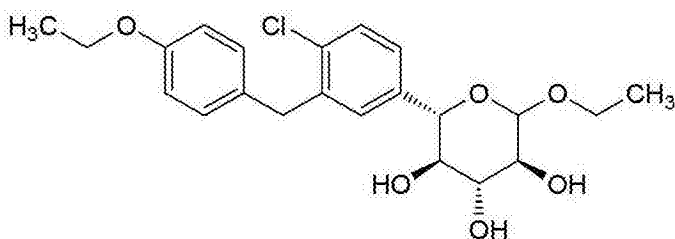


[0176] 将得自实施例1步骤D的醇(51mg, 0.093mmol)在密封小瓶中在80℃用1:1AcOH:H₂O(1ml)处理18小时。将反应冷却到室温,用EtOAc稀释以转移到烧瓶中,并且真空浓缩。将残余物溶解于CH₂Cl₂,用NaHCO₃和MgSO₄处理30分钟,过滤并且真空浓缩。产物通过快速色谱法纯化(4g SiO₂, 0-12%MeOH:CH₂Cl₂, 30分钟, 10ml/min),悬浮在H₂O中,并且冻干,得到(3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-四氢-吡喃-2,3,4,5-四醇(31mg, 0.079mmol, 85%),为白色固体。NMR显示为1:1比的α和β端基异构体。

[0177] ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄)δppm 7.34(dd, J=8.08, 4.04Hz, 1H), 7.22-7.30(m, 2H), 7.09(d, J=8.34Hz, 2H), 6.80(d, J=8.08Hz, 2H), 5.16(d, J=3.79Hz, 1H_α), 4.65(d, J=9.60Hz, 1H_α或β), 4.59(d, J=7.58Hz, 1H_α或β), 4.14(d, J=9.60Hz, 1H_α或β), 3.96-4.07(m, 4H), 3.76(t, J=9.35Hz, 1H_α或β), 3.50(dd, J=9.60, 3.79Hz, 1H_α或β), 3.43(t, J=9.09Hz, 1H_α或β), 3.23-3.29(m, 1.5H), 1.36(t, J=7.07Hz, 3H)。MS(ES+)[M+NH₄]⁺=412。

[0178] 实施例3:(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-乙氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇的合成

[0179]



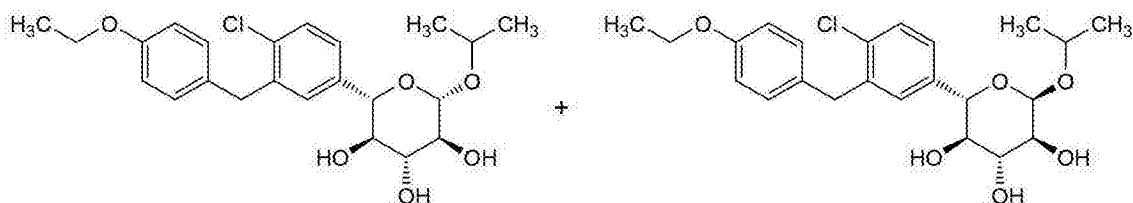
[0180] 通过将AcCl(0.025ml, 0.35mmol)加入到EtOH(1ml)中并且搅拌15分钟制备0.35M HCl的EtOH溶液。在密封的小瓶中在80℃用这个溶液处理得自实施例1步骤D的醇(61mg, 0.11mmol)2小时。将反应冷却到室温,用浓NH₄OH猝灭直到呈碱性,用NaHCO₃处理30分钟,用CH₂Cl₂稀释,过滤并且真空浓缩。产物通过快速色谱法纯化(4g SiO₂, 0-10%MeOH:CH₂Cl₂, 40分钟, 10ml/min),悬浮在H₂O中,并且冻干,得到(2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-乙氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇(40mg, 0.095mmol, 85%),为白色固体。NMR显示为1.75:1比的α和β端基异构体。

[0181] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δppm: 7.28-7.32(m, 1H), 7.14(m, 2H), 7.02(d, J=8.84Hz, 2H), 6.72-6.76(m, 2H), 4.88(d, J=4.04Hz, 1H_α), 4.37(d, J=9.60Hz, 1H_α), 4.33(d, J=7.83Hz, 1H_β), 4.06(d, J=9.35Hz, 1H_β), 3.89-4.02(m, 4H), 3.36-3.87(m, 5H), 2.62(s, 1H_β), 2.54(s, 1H_α), 2.41(d, J=1.52Hz, 1H_β), 2.02(d, J=10.36Hz, 1H_α), 1.92(d, J=2.53Hz, 1H), 1.32(t, J=6.95Hz, 3H), 1.13-1.19(m, 3H)。MS(ES+)[M+NH₄]⁺=440。

[0182] 实施例4:(2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-异丙氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇和(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-异丙

氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇的合成

[0183]



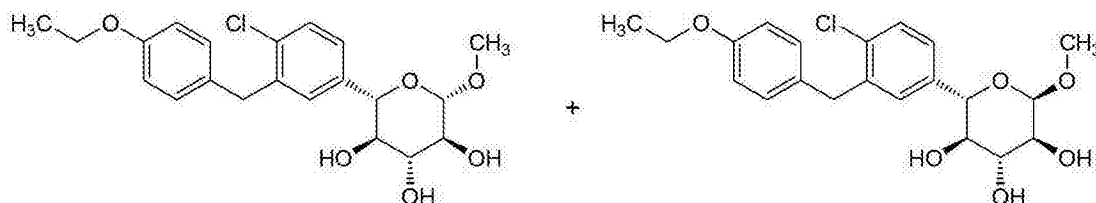
[0184] 通过将AcCl(0.025ml, 0.35mmol)加入到*i*-PrOH(1ml)中并且搅拌15分钟制备0.35M HCl的*i*-PrOH溶液。在密封的小瓶中在80℃用这个溶液处理得自实施例1步骤D的醇(68mg, 0.12mmol)2小时。将反应冷却到室温,用浓NH₄OH猝灭直到呈碱性,用NaHCO₃处理30分钟,用CH₂Cl₂稀释,过滤并且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(4g SiO₂, 0-10%MeOH:CH₂Cl₂, 40分钟, 10ml/min),得到50mg物质,将其进一步通过制备性HPLC(19x50mm C18柱, 20-70%MeCN:H₂O(10mM NH₄OAc), 14分钟, 30ml/min)纯化,得到(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-异丙氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇(β端基异构体, 7mg, 0.016mmol)和(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-异丙氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇(α端基异构体, 25mg, 0.057mmol)。

[0185] (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-异丙氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇:¹H NMR(400MHz, 氯仿-*d*)δppm:7.37-7.40(m, 1H), 7.26(m, 2H), 7.12(d, J=8.59Hz, 2H), 6.80-6.84(m, 2H), 4.48(d, J=7.83Hz, 1H), 4.15(d, J=9.35Hz, 1H), 3.95-4.10(m, 5H), 3.69(t, J=9.09Hz, 1H), 3.46-3.52(m, 2H), 2.69(br. s., 1H), 2.43(br. s., 1H), 2.05(br. s., 1H), 1.41(t, J=7.07Hz, 3H), 1.22(t, J=6.57Hz, 6H)。MS(ES+)[M+NH₄]⁺=454。

[0186] (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-异丙氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇:¹H NMR(400MHz, 氯仿-*d*)δppm:7.39(d, J=8.84Hz, 1H), 7.22(m, 2H), 7.11(d, J=8.59Hz, 2H), 6.80-6.85(m, 2H), 5.04(d, J=4.04Hz, 1H), 4.51(d, J=9.60Hz, 1H), 3.98-4.10(m, 4H), 3.93(ddd, J=12.25, 6.32, 6.19Hz, 1H), 3.82(t, J=9.22Hz, 1H), 3.62(dd, J=9.47, 3.66Hz, 1H), 3.49(t, J=9.22Hz, 1H), 2.03(br. s., 3H), 1.41(t, J=6.95Hz, 3H), 1.23(d, J=6.32Hz, 3H), 1.19(d, J=6.06Hz, 3H)。MS(ES+)[M+NH₄]⁺=454。

[0187] 实施例5:(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇和(2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*S*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇的合成

[0188]



[0189] 将得自实施例1步骤E的化合物的样品(80mg)溶解于4ml的30%乙醇/己烷中并且将400μl部分注射到ChiralPak AD-H柱(20x250mm, 5.5ml/min, 31.55%乙醇/己烷作为等浓度洗脱液, 环境温度, 运行30min),以使两种异构体彼此分离。第一个异构体(保留时间23min)确定为α异构体(6*R*, 20mg)和第二个(保留时间26分钟, 21mg)确定为β异构体(6*S*)。

[0190] (2*S*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-

3,4,5-三醇:¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δppm7.39(d, J=8.84Hz, 1H), 7.22-7.25(m, 2H), 7.11(d, J=8.59Hz, 2H), 6.83(d, J=8.59Hz, 2H), 4.85(d, J=4.04Hz, 1H), 4.42(d, J=9.60Hz, 1H), 3.99-4.11(m, 4H), 3.82(t, J=9.22Hz, 1H), 3.66(br. s., 1H), 3.42-3.48(m, 4H), 2.79(br. s., 1H), 2.23(d, J=1.26Hz, 1H), 2.12(br. s., 1H), 1.40(t, J=6.95Hz, 3H)。MS(ES+)[M+NH₄]⁺=426。

[0191] (2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇:¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δppm7.39(d, J=8.59Hz, 1H), 7.23-7.26(m, 2H), 7.11(d, J=8.84Hz, 2H), 6.80-6.84(m, 2H), 4.33(d, J=7.58Hz, 1H), 4.07-4.17(m, 2H), 3.98-4.04(m, 3H), 3.68(t, J=9.09Hz, 1H), 3.46-3.55(m, 5H), 2.89(br. s., 1H), 2.64(br. s., 1H), 2.16(br. s., 1H), 1.40(t, J=7.07Hz, 3H)。MS(ES+)[M+NH₄]⁺=426。

[0192] 还使用以下方法选择性地合成(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇:

[0193] A. 乙酸(3S,4R,5S,6S)-2,4,5-三乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-四氢-吡喃-3-基酯的制备:在100℃将得自实施例1步骤D的醇(6.80g, 12.4mmol)用3:2AcOH/H₂O(62ml)处理22小时。将反应真空浓缩,与甲苯旋转蒸发3次,并且置于高真空下。残余物用含乙酸酐(9.4ml, 99.2mmol)的吡啶(25ml)处理16小时。反应用H₂O猝灭,搅拌1小时,用Et₂O稀释,用1M NaHSO₄水溶液、H₂O、饱和NaHCO₃水溶液、和盐水洗涤(进行反萃取),用MgSO₄干燥,过滤并且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(120g SiO₂, 0-50%EtOAc/Hex),得到乙酸(3S,4R,5S,6S)-2,4,5-三乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-四氢-吡喃-3-基酯(6.10g, 10.9mmol, 87%)。

[0194] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δppm7.36(dd, J=8.08, 2.02Hz, 1H), 7.19(dt, J=8.34, 2.02Hz, 1H), 7.07-7.09(m, 1H), 7.06(dd, J=8.72, 1.64Hz, 2H), 6.83(d, J=8.59Hz, 2H), 6.44(d, J=3.54Hz, 0.5H_α), 5.84(d, J=8.08Hz, 0.5H_β), 5.55(t, J=9.98Hz, 0.5H_α), 5.33(t, J=9.71Hz, 0.5H_β), 5.20-5.27(m, 1H), 5.09(t, J=9.60Hz, 0.5H_β), 5.03(t, J=9.73Hz, 0.5H_α), 4.78(d, J=10.11Hz, 0.5H_α), 4.47(d, J=9.85Hz, 0.5H_β), 3.94-4.09(m, 4H), 2.20(s, 1.5H_α), 2.11(s, 1.5H_β), 2.06(s, 1.5H_β), 2.05(s, 1.5H_α), 2.02(s, 1.5H_α), 2.01(s, 1.5H_β), 1.74(s, 1.5H_α), 1.72(s, 1.5H_β), 1.41(t, J=6.95Hz, 3H)。MS(ES+)[M+NH₄]⁺=580。

[0195] B. 乙酸(2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-二乙酰氧基-2-溴-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-四氢-吡喃-3-基酯的制备:将得自步骤A的四乙酸酯(8.08g, 14.4mmol)用含33%HBr的AcOH(30ml)处理1小时。反应用CH₂Cl₂(60ml)稀释,搅拌30分钟,用更多的DCM稀释,用冰冷的H₂O洗涤3次并且用饱和NaHCO₃水溶液洗涤(进行反萃取),用MgSO₄干燥,过滤并且真空浓缩,得到乙酸(2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-二乙酰氧基-2-溴-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-四氢-吡喃-3-基酯。

[0196] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δppm7.37(d, J=8.34Hz, 1H), 7.17(dd, J=8.21, 2.15Hz, 1H), 7.12(d, J=2.27Hz, 1H), 7.06(d, J=8.59Hz, 2H), 6.83(d, J=8.59Hz, 2H), 6.71(d, J=4.04Hz, 1H), 5.64(t, J=9.73Hz, 1H), 5.10(t, J=9.73Hz, 1H), 4.92-4.98(m, 2H), 3.94-4.11(m, 4H), 2.13(s, 3H), 2.03(s, 3H), 1.74(s, 3H), 1.41(t, J=7.07Hz, 3H)。MS(ES+)[M+NH₄]⁺=602。

[0197] C. 乙酸(2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-二乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯

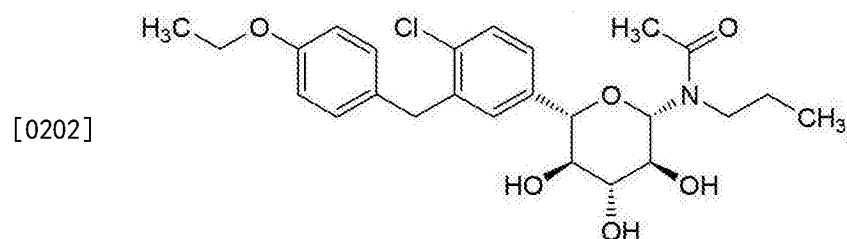
基]-2-甲氧基-四氢-吡喃-3-基酯的制备:将得自步骤B的粗的溴化物(8.4g, 14.4mmol)和ZnO(1.2g, 14.4mmol)溶解于MeOH(144ml)并且在70°C加热1小时。将反应冷却到室温,用EtOAc过滤通过硅藻土并且真空浓缩。残余物分两批从MeOH重结晶,得到乙酸(2S, 3S, 4R, 5S, 6S)-4,5-二乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-2-甲氧基-四氢-吡喃-3-基酯(5.98g, 11.2mmol, 78%)为纯的 β -端基异构体。

[0198] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.37(d, J=8.08Hz, 1H), 7.22(dd, J=8.21, 2.15Hz, 1H), 7.05-7.10(m, 3H), 6.80-6.85(m, 2H), 5.29(t, J=9.47Hz, 1H), 5.11(dd, J=9.73, 7.96Hz, 1H), 5.02(t, J=9.73Hz, 1H), 4.54(d, J=8.08Hz, 1H), 4.33(d, J=9.85Hz, 1H), 3.96-4.09(m, 4H), 3.49(s, 3H), 2.08(s, 3H), 1.99(s, 3H), 1.71(s, 3H), 1.41(t, J=6.95Hz, 3H)。MS (ES+)[M+NH₄]⁺=552。

[0199] D. (2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇的制备:在剧烈搅拌下将得自步骤C的重结晶的三乙酸酯(5.98g, 11.2mmol)用含K₂CO₃(7.7g, 56mmol)的MeOH(112ml)处理1小时。将反应过滤通过硅藻土并且真空浓缩。残余物溶解于DCM,用H₂O和盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并且真空浓缩。残余物通过硅胶短柱,使用5%MeOH:CH₂Cl₂,真空浓缩,悬浮在H₂O中,并且冻干,得到(2S, 3R, 4R, 5S, 6S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇(4.37g, 10.7mmol, 96%),为白色固体。

[0200] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.39(d, J=8.59Hz, 1H), 7.23-7.27(m, 2H), 7.11(d, J=8.59Hz, 2H), 6.82(d, J=8.59Hz, 2H), 4.33(d, J=7.83Hz, 1H), 4.15(d, J=9.35Hz, 1H), 3.98-4.12(m, 4H), 3.68(t, J=9.09Hz, 1H), 3.53(s, 3H), 3.46-3.53(m, 2H), 2.80(br. s., 1H), 2.58(br. s., 1H), 2.09(br. s., 1H), 1.40(t, J=7.07Hz, 3H)。MS(ES+)[M+NH₄]⁺=426。

[0201] 实施例6:N-((2S, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基)-N-丙基-乙酰胺的合成



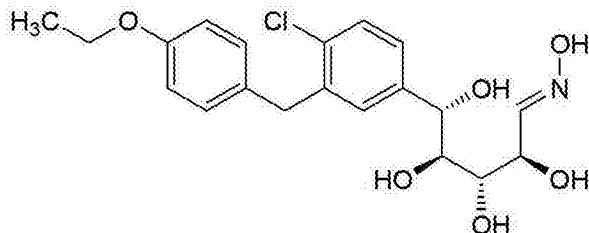
[0203] 将得自实施例5步骤B的溴化物(58mg, 0.1mmol)在40°C用含丙胺(0.1ml)的CH₂Cl₂(0.5ml)溶液处理1.5小时。反应鼓入N₂,然后鼓入CH₂Cl₂两次。残余物用含乙酸酐(78 μ l, 0.82mmol)的吡啶(1ml)处理过夜。反应用MeOH猝灭,搅拌30分钟,用Et₂O稀释,用1M NaHSO₄水溶液、H₂O、饱和NaHCO₃水溶液、和盐水洗涤(进行反萃取),用MgSO₄干燥,过滤并且真空浓缩。中间体用含K₂CO₃(14mg, 0.10mmol)的MeOH(1ml)处理1.5小时。反应过滤并且真空浓缩,残余物通过快速色谱法纯化(12g SiO₂, 0-10%MeOH:CH₂Cl₂),得到90%纯的物质。产物通过HPLC(19x50mm C18柱, 20-70%MeCN:H₂O(10mMNH₄OAc), 14分钟, 30ml/min)进一步纯化,悬浮在H₂O中,并且冻干,得到N-((2S, 3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基)-N-丙基-乙酰胺(3mg, 0.0063mmol, 15%),为2:1比的旋转异构体。

[0204] ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 7.29-7.40(m, 1H), 7.16-7.26(m, 2H), 7.08(d, J=

8.6Hz, 2H), 6.81(d, J=8.6Hz, 2H), 5.59(d, J=8.6Hz, 0.33H), 4.98(d, J=11.9Hz, 0.67H), 4.25(d, J=9.3Hz, 0.67H), 4.17(d, J=9.9Hz, 0.33H), 3.92-4.06(m, 4H), 3.46-3.64(m, 3H), 3.06-3.28(m, 2H), 2.16(s, 3H), 1.49-1.68(m, 2H), 1.36(t, J=6.9Hz, 3H), 0.93(t, J=7.5Hz, 1H), 0.87(t, J=7.5Hz, 2H)。MS(ES+)[M+H]⁺=478。

[0205] 实施例7:(2R,3S,4S,5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-2,3,4,5-四羟基-戊醛肟的合成

[0206]

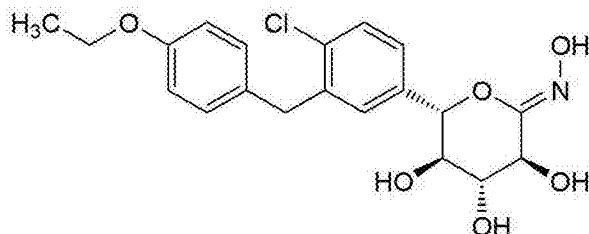


[0207] 将得自实施例2的化合物(50mg, 0.13mmol)和羟胺盐酸盐(26mg, 0.38mmol)溶解于吡啶(0.65ml)并且搅拌3小时。反应用EtOAc稀释,用1M NaHSO₄水溶液、H₂O、饱和NaHCO₃水溶液、和盐水洗涤(进行反萃取),用Na₂SO₄干燥,过滤并且真空浓缩。将残余物悬浮于H₂O中并且冻干,得到(2R,3S,4S,5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-2,3,4,5-四羟基-戊醛肟(46mg, 0.11mmol, 88%),为肟异构体的5:1混合物。

[0208] 主要的异构体¹H NMR(400MHz, MeOD)δppm7.31-7.36(m, 2H), 7.23-7.30(m, 2H), 7.10(d, J=8.8Hz, 2H), 6.80(d, J=8.6Hz, 2H), 4.63(d, J=8.1Hz, 1H), 4.28(t, J=6.8Hz, 1H), 3.96-4.03(m, 4H), 3.90-3.94(m, 1H), 3.59(dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 1.36(t, J=6.9Hz, 3H); MS(ES+)[M+H]⁺=410。

[0209] 实施例8:(3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-酮肟的合成

[0210]



[0211] A. 乙酸(3S,4R,5S,6S)-4,5-二乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-2-羟基-四氢-吡喃-3-基酯的制备:得自实施例5步骤A的四乙酸酯(200mg, 0.36mmol)用含苄基胺(39μl, 0.36mmol)的DMF(1.8ml)处理2小时。反应用Et₂O稀释,用1M NaHSO₄水溶液、H₂O、饱和水溶液NaHCO₃、和盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(12g SiO₂, 0-50%EtOAc:Hex.),得到乙酸(3S,4R,5S,6S)-4,5-二乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-2-羟基-四氢-吡喃-3-基酯(142mg, 0.27mmol, 77%),为3:1比的端基异构体。

[0212] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δppm7.33-7.40(m, 1H), 7.18-7.23(m, 1H), 7.09-7.14(m, 1H), 7.06(d, J=8.6Hz, 2H), 6.82(d, J=8.6Hz, 2H), 5.59-5.66(m, 0.75H), 5.56(t, J=3.7Hz, 0.75H), 5.34(t, J=9.6Hz, 0.25H), 4.90-5.11(m, 2.75H), 4.86(t, J=8.2Hz, 0.25H), 4.39(d, J=9.9Hz, 0.25H), 3.93-4.10(m, 4H), 3.36(d, J=8.6Hz, 0.25H), 2.81(dd, J=3.8, 1.3Hz,

0.75H), 2.12(s, 0.75H), 2.12(s, 2.25H), 2.02(s, 0.75H), 2.01(s, 2.25H), 1.73(s, 2.25H), 1.72(s, 0.75H), 1.41(t, J=7.1Hz, 3H); MS(ES+)[M+NH₄]⁺=538。

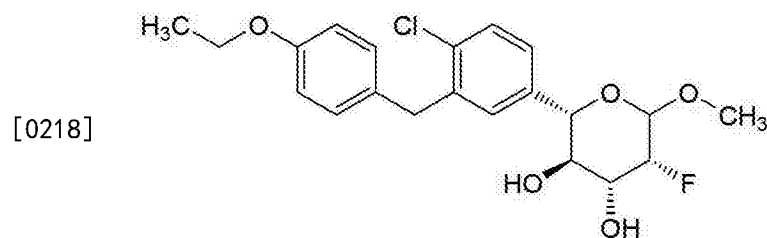
[0213] B. 乙酸(3S, 4R, 5S, 6S)-4, 5-二乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-2-[(Z)-羟基亚氨基]-四氢-吡喃-3-基酯的制备: 将得自步骤A的化合物(142mg, 0.27mmol)和羟胺盐酸盐(57mg, 0.82mmol)溶解于吡啶(1.4ml)。将反应搅拌6小时, 用EtOAc稀释, 用1M NaHSO₄水溶液、H₂O、饱和水溶液NaHCO₃、和盐水洗涤(进行反萃取), 用Na₂SO₄干燥, 过滤并且真空浓缩。残余物溶解于CH₂Cl₂, 冷却到-78℃, 并且用DBU(49μL, 0.33mmol)处理, 随后用N-氯代琥珀酰亚胺(44mg, 0.33mmol)处理。将反应在-78℃搅拌20分钟, 然后在15分钟内使其回温到室温。反应用EtOAc稀释, 用H₂O和盐水洗涤(进行反萃取), 用MgSO₄干燥, 过滤并且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(12g SiO₂, 0-50%EtOAc:Hex.), 得到乙酸(3S, 4R, 5S, 6S)-4, 5-二乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-2-[(Z)-羟基亚氨基]-四氢-吡喃-3-基酯(97mg, 0.18mmol, 67%)。

[0214] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm 7.42(d, J=8.1Hz, 1H), 7.30(dd, J=8.2, 2.1Hz, 1H), 7.18(d, J=2.3Hz, 1H), 7.07(d, J=8.6Hz, 2H), 6.83(d, J=8.6Hz, 2H), 6.64(s, 1H), 5.53(d, J=4.5Hz, 1H), 5.28(dd, J=5.8, 4.5Hz, 1H), 5.16-5.22(m, 1H), 5.10-5.15(m, 1H), 3.98-4.10(m, 4H), 2.19(s, 3H), 2.07(s, 3H), 1.78(s, 3H), 1.41(t, J=7.1Hz, 3H); MS(ES+)[M+H]⁺=534。

[0215] C. (3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3, 4, 5-三羟基-四氢-吡喃-2-酮肟的制备: 将得自步骤B的化合物(97mg, 0.18mmol)用含7.0M NH₃的MeOH(1.8ml)处理1小时。将反应真空浓缩, 并将残余物通过快速色谱法纯化(12g SiO₂, 0-12%MeOH:CH₂Cl₂), 悬浮在H₂O中, 并且冻干, 得到(3S, 4R, 5R, 6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3, 4, 5-三羟基-四氢-吡喃-2-酮肟(57mg, 0.14mmol, 77%), 为白色固体。

[0216] ¹H NMR(400MHz, MeOD) δppm 7.36-7.44(m, 2H), 7.31-7.35(m, 1H), 7.12(d, J=8.8Hz, 2H), 6.80(d, J=8.8Hz, 2H), 4.91-4.95(m, 1H), 4.14(d, J=5.6Hz, 1H), 4.03-4.10(m, 2H), 3.99(q, J=7.1Hz, 2H), 3.73-3.78(m, 1H), 3.55(dd, J=9.9, 6.6Hz, 1H), 1.36(t, J=7.1Hz, 3H); MS(ES+)[M+H]⁺=408。

[0217] 实施例9: (2S, 3R, 4R, 5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-5-氟-6-甲氧基-四氢-吡喃-3, 4-二醇的合成



[0219] A. (2S, 3R, 4S)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-3, 4-二氢-2H-吡喃-3, 4-二基二乙酸酯的制备: 向装有282mg的得自实施例5步骤A的四乙酸酯(0.5mmol)的烧瓶加入1.25ml的HBr(33%, 在HOAc中)。将反应搅拌一小时, 用50ml二氯甲烷稀释并且通过倾倒在冰水中猝灭。将有机层分离并且用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。在用硫酸镁干燥之后, 将溶剂真空浓缩。粗的残余物聚集在0.5ml二氯甲烷中并且加入到硫酸铜(II)(20mg, 0.125mmol)、Zn粉(82mg, 1.25mmol)、和乙酸钠(984mg, 12mmol)在2.5ml乙酸/水(3:2v:v)中的悬浮液。将混合物在室温搅拌4小时, 其后向反应再加入20mg的硫酸铜(II)和82mg Zn粉

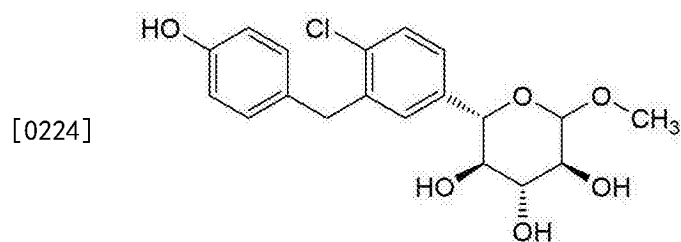
并且搅拌另外的18h。将混合物用水猝灭,用乙酸乙酯萃取。有机层用硫酸镁干燥并且真空除去。经过快速色谱法,得到(2S,3R,4S)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡喃-3,4-二基二乙酸酯(32mg,16%收率)。

[0220] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm7.36(d,J=8.08Hz,1H),7.20(dd,J=8.08,2.27Hz,1H),7.16(d,J=2.27Hz,1H),7.08(d,J=8.59Hz,2H),6.82(d,J=8.59Hz,2H),6.57(dd,J=6.06,1.52Hz,1H),5.54(ddd,J=7.07,2.53,1.52Hz,1H),5.32(dd,J=9.60,7.07Hz,1H),4.83-4.88(m,1H),4.01(q,J=6.82Hz,2H),3.96-4.10(m,2H),1.96(s,3H),1.77(s,3H),1.40(t,J=6.82Hz,3H)。MS(ES+)[M+NH₄]⁺=462。

[0221] B. (2S,3R,4R,5R,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基)-5-氟-6-甲氧基-四氢-2H-吡喃-3,4-二醇的制备:将SelectfluorTM(45mg,0.128mmol)加入到得自步骤A的化合物(38mg,0.0853mmol)在0.4mL乙腈:甲醇(1:1v:v)中的溶液。反应在环境温度下搅拌并且通过LCMS监控完成。将反应用2mL饱和NH₄Cl水溶液猝灭并且用乙醚萃取(2x5mL)。将萃取的有机物用硫酸钠干燥并且真空浓缩。经过快速色谱法(5到10%乙酸乙酯/己烷)得到氟化的产物。然后将碳酸钾(5mg)加入到这一分离的产物在0.5mL甲醇中的溶液。将反应在环境温度搅拌2小时,其后将其用2mL水猝灭并且用乙酸乙酯萃取(2x4mL)。有机层过滤通过二氧化硅垫并且浓缩,得到6.3mg的(2S,3R,4R,5R,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基)-5-氟-6-甲氧基-四氢-2H-吡喃-3,4-二醇,为澄清的油状物。

[0222] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d,3:2的 α : β 端基异构体比,2:1的直立:平伏氟结构比,由少量平伏氟结构产生的异构体以斜体表示) δ ppm7.41(dd,J=8.34,2.78Hz,1H),7.20-7.33(m,2H),7.11(d,J=8.59Hz,2H),6.83(d,J=8.59Hz,2H),4.92-5.02(m,1H),4.30-4.52(m,1H),3.96-4.27(m,6H),3.74(t,J=9.09Hz,0.66H α),3.57/3.56(s,3H),3.49(t,J=9.09Hz,0.33H β),3.42/3.41(s,3H)。MS(ES+)[M+NH₄]⁺=428。

[0223] 实施例10:(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-羟基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇的合成



[0225] A. [4-(5-溴-2-氯-苄基)-苯氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷的制备:这个化合物如2006年11月9日公布的Himmelsbach等人的美国专利申请公开2006/0251728中所述制备。

[0226] B. (S)-{3-[4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-苄基]-4-氯-苯基}-[(3aS,5S,6R,6aS)-6-(叔丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-2,2-二甲基-四氢-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基]-甲醇:在惰性环境下将0.85g(2.07mmol)得自步骤A的化合物在4.14mL乙醚中的溶液冷却到-78 $^{\circ}$ C。通过注射器在5分钟内向其中加入2.66mL的叔丁基锂(1.55M,在己烷中,4.14mmol)。将反应在-78 $^{\circ}$ C搅拌30分钟。加入0.5g(1.65mmol)得自实施例1步骤B的化合物在1.65mL乙醚中的溶液。将这个反应混合物在-78 $^{\circ}$ C搅拌30分钟,随后在0 $^{\circ}$ C搅拌1.5小时。粗的反应过滤通过硅胶垫,使用过量的乙醚,随后将其真空除去。得到的产物为在新形成的仲醇处为约1.2:1比的非对映异构体。非对映异构体容易地通过硅胶色谱法分离(4

到8%乙酸乙酯/己烷梯度)。收率:40%(期望的非对映异构体),58%(不期望的非对映异构体)。

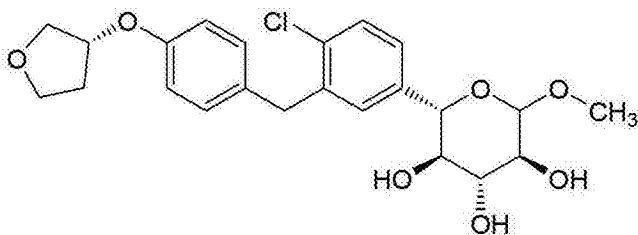
[0227] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.17(d, J=8.34Hz, 1H), 7.07-7.11(m, 1H), 7.03(d, J=1.77Hz, 1H), 6.85(d, J=8.59Hz, 2H), 6.56(d, J=8.34Hz, 2H), 5.80(d, J=3.79Hz, 1H), 4.70(d, J=4.80Hz, 1H), 4.20(d, J=3.79Hz, 1H), 4.07(dd, J=4.80, 3.03Hz, 1H), 3.97(d, J=3.03Hz, 1H), 3.85(d, J=3.03Hz, 2H), 3.16(br. s., 1H), 1.27(s, 3H), 1.13(s, 3H), 0.80(s, 9H), 0.73(s, 9H), 0.00(s, 6H), -0.06(s, 3H), -0.18(s, 3H)。

[0228] C. (2S, 3R, 4R, 5S)-2-[4-氯-3-(4-羟基-苄基)-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3, 4, 5-三醇的制备:将乙酰氯(0.17ml)加入到7ml的甲醇中并且在室温搅拌15分钟。将这一溶液转移到装有0.446g得自步骤B的化合物的小瓶,然后密封并且加热到80°C,1小时。将反应冷却到环境温度并且用50ml饱和碳酸氢钠水溶液猝灭。水层用乙酸乙酯萃取(3x50ml)。合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,并且真空除去溶剂。残余物通过硅胶色谱法纯化(0到20%甲醇/二氯甲烷梯度),得到约1:1的 α : β 端基异构体的混合物。收率:65%。

[0229] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 丙酮) δ ppm 8.12(br. s., 1H), 7.33-7.40(m, 2H), 7.29(dd, J=8.08, 1.77Hz, 1H), 7.06(d, J=8.34Hz, 3H), 6.75(d, J=8.34Hz, 2H), 4.73(d, J=3.54Hz, 0.5H α), 4.41(d, J=9.60Hz, 0.5H α), 4.33(d, J=7.58Hz, 0.5H β), 4.19(d, J=9.35Hz, 0.5H β), 4.01(t, J=3.28Hz, 2H), 3.72(t, J=9.09Hz, 0.5H), 3.44-3.55(m, 1H), 3.41(s, 1.5H β), 3.35(s, 1.5H α), 3.27-3.37(m, 1.5H)。MS(ES+)[M+NH₄]⁺=398。

[0230] 实施例11:(2S, 3R, 4S, 5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-四氢-吡喃-3, 4, 5-三醇的合成

[0231]



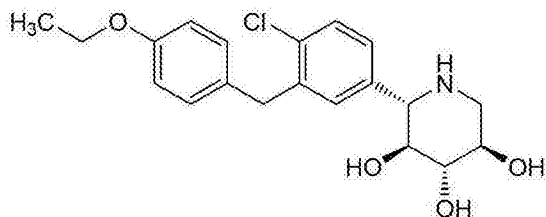
[0232] 将甲苯-4-磺酸(S)-(四氢-吡喃-3-基)酯(31mg, 0.126mmol)加入到得自实施例10步骤C的化合物(16mg, 0.042mmol)和碳酸铯(46mg, 0.126mmol)在0.22ml N,N-二甲基甲酰胺中的悬浮液。将反应容器密封并且加热到80°C,15小时。在冷却到室温之后,粗的反应混合物用2ml盐水猝灭并且用乙酸乙酯萃取(3x2ml)。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥并且真空浓缩。硅胶色谱法(0到10%甲醇/二氯甲烷梯度)得到(2S, 3R, 4S, 5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-四氢-吡喃-3, 4, 5-三醇,为粘性油状物,将其在二氯甲烷中浓缩作为白色固体得到(10mg, 55%收率)。

[0233] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 丙酮) δ ppm 7.35-7.41(m, 2H), 7.30(dd, J=8.34, 2.02Hz, 1H), 7.16(d, J=7.58Hz, 2H), 6.83(d, J=8.59Hz, 2H), 4.93-5.01(m, 1H), 4.74(d, J=3.79Hz, 0.5H α), 4.42(d, J=9.60Hz, 0.5H α), 4.33(d, J=7.58Hz, 0.5H β), 4.20(d, J=9.60Hz, 0.5H β), 4.05(t, J=2.53Hz, 2H), 4.05(d, J=5.31Hz, 2H), 3.93(dd, J=10.11, 4.80Hz, 1H), 3.75-3.89(m, 2H), 3.72(t, J=9.09Hz, 1H), 3.50(t, J=9.09Hz, 1H), 3.41(s, 1.5H β), 3.35(s, 1.5H α), 3.29-3.34(m, 3H), 2.16-2.27(m, 1H), 1.97-2.04(m, 1H)。MS(ES+)[M+NH₄]⁺=468。

[0234] 实施例12:(2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-氯-3-(4-羟基-苄基)-苄基]-哌啶-3, 4, 5-三醇

的合成

[0235]



[0236] A. ((3aS,5S,6R,6aS)-5-{叠氮基-[(S)-4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-甲基}-2,2-二甲基-四氢-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-6-基氧基)-叔丁基-二甲基-甲硅烷的制备:向得自实施例1步骤D的醇的C5差向异构体(682mg,1.24mmol)和PPh₃(489mg,1.87mmol)在THF(6.2ml)的中溶液加入DIAD(366μl,1.87mmol)随后加入叠氮化磷酸二苯酯(DPPA,323μl,1.49mmol)。将反应搅拌1.5小时,用饱和NH₄Cl水溶液猝灭,用Et₂O稀释,用H₂O和盐水洗涤(进行反萃取),用MgSO₄干燥,并且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(40g SiO₂,0-8%EtOAc:Hex.),得到((3aS,5S,6R,6aS)-5-{叠氮基-[(S)-4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-甲基}-2,2-二甲基-四氢-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-6-基氧基)-叔丁基-二甲基-甲硅烷(636mg,1.11mmol,89%),为黄色油状物。

[0237] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm7.40(d,J=8.08Hz,1H),7.16-7.20(m,1H),7.15(d,J=2.02Hz,1H),7.10(d,J=8.59Hz,2H),6.80-6.85(m,2H),5.79(d,J=3.54Hz,1H),4.58(d,J=9.85Hz,1H),4.36(d,J=3.54Hz,1H),4.30(d,J=2.53Hz,1H),4.14(dd,J=9.98,2.65Hz,1H),3.98-4.10(m,4H),1.38-1.43(m,6H),1.29(s,3H),0.96(s,9H),0.20(s,6H);MS(ES⁺)[M+NH₄]⁺=591。

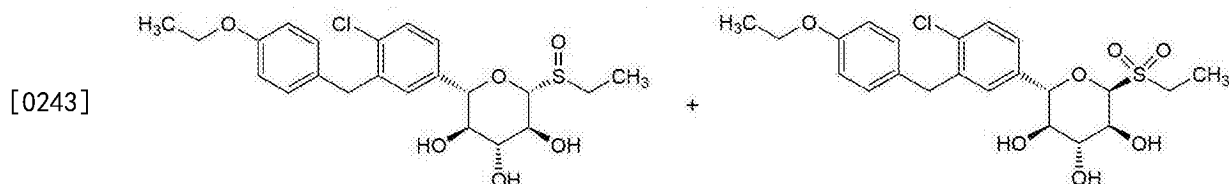
[0238] B. (2R,3S,4S,5S)-5-{叠氮基-[(S)-4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-甲基}-四氢-呋喃-2,3,4-三醇的制备:将乙酰氯(0.175ml,2.45mmol)加入到MeOH(7ml)中。将溶液搅拌15分钟,然后加入到得自步骤A的叠氮化物(392mg,0.68mmol)中。将反应搅拌16小时,然后真空浓缩,与MeOH旋转蒸发2次,并且置于高真空下,得到白色固体。在100℃将固体用1:1AcOH:H₂O(7ml)处理2.5小时。将反应真空浓缩,与甲苯旋转蒸发2次,并且置于高真空下。残余物通过快速色谱法纯化(40gSiO₂,0-6%MeOH:CH₂Cl₂),得到(2R,3S,4S,5S)-5-{叠氮基-[(S)-4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-甲基}-四氢-呋喃-2,3,4-三醇(223mg,0.53mmol,78%),为端基异构体的混合物。

[0239] ¹H NMR(400MHz,MeOD)δppm7.39(dd,J=8.46,3.41Hz,1H),7.24-7.30(m,2H),7.09(d,J=8.84Hz,2H),6.81(dd,J=8.59,1.77Hz,2H),5.33(d,J=3.54Hz,0.5H),4.98(s,0.5H),4.84(d,J=10.17Hz,0.5H),4.66(d,J=9.09Hz,0.5H),4.10-4.23(m,2H),3.97-4.05(m,4.5H),3.89(dd,J=3.66,1.89Hz,0.5H),1.36(t,J=6.95Hz,3H);MS(ES⁺)[M+NH₄]⁺=437。

[0240] C. (2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-哌啶-3,4,5-三醇的制备:在环境压力的H₂下在MeOH(5ml)中将得自步骤B的化合物(216mg,0.52mmol)在PtO₂(6mg,0.026mmol)上与AcOH(0.25ml)氢化6小时。将反应过滤,真空浓缩,用EtOAc稀释,用10%K₂CO₃水溶液和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并且真空浓缩。将一部分物质(约55mg)通过制备性HPLC(Sunfire C1830x100mm column,20-70%MeCN:H₂O(10mM NH₄OAc),15分钟,45ml/min)纯化并且冻干,得到(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-哌啶-3,4,5-三醇(27mg,0.071mmol),为白色固体。

[0241] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD) δ ppm 7.35(d, J=8.08Hz, 1H), 7.29(d, J=2.02Hz, 1H), 7.21-7.25(m, 1H), 7.10(d, J=8.34Hz, 2H), 6.79(d, J=8.59Hz, 2H), 4.02(s, 2H), 3.99(q, J=7.07Hz, 2H), 3.57(ddd, J=10.55, 8.65, 5.05Hz, 1H), 3.33-3.40(m, 2H), 3.25-3.29(m, 1H), 3.12(dd, J=12.00, 5.18Hz, 1H), 2.56(dd, J=11.87, 10.86Hz, 1H), 1.35(t, J=6.95Hz, 3H); MS(ES+)[M+H]⁺=378。

[0242] 实施例13: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-乙烷亚磺酰基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇和(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-乙烷磺酰基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇的合成



[0244] A. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-乙基硫-四氢-吡喃-3,4,5-三醇的制备: 在0℃向得自实施例5步骤B的溴化物(291mg, 0.50mmol)的EtOH(5ml)溶液加入NaSEt(84mg, 1.0mmol)。将反应搅拌30分钟, 然后用EtOAc稀释, 用稀的NaOH水溶液洗涤和用盐水洗涤(进行反萃取), 用Na₂SO₄干燥, 过滤并且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(40g SiO₂, 0-7%MeOH:CH₂Cl₂), 悬浮在H₂O中, 并且冻干, 得到(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-乙基硫-四氢-吡喃-3,4,5-三醇(126mg, 0.29mmol, 58%), 为白色粉末。

[0245] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.39(d, J=8.08Hz, 1H), 7.18-7.26(m, 2H), 7.10(d, J=8.59Hz, 2H), 6.80-6.85(m, 2H), 4.46(d, J=9.60Hz, 1H), 4.17(d, J=9.35Hz, 1H), 3.98-4.11(m, 4H), 3.67-3.73(m, 1H), 3.49-3.57(m, 2H), 2.79(d, J=2.27Hz, 1H), 2.67-2.77(m, 2H), 2.53(d, J=1.77Hz, 1H), 2.04(d, J=2.78Hz, 1H), 1.41(t, J=6.95Hz, 3H), 1.29(t, J=7.45Hz, 3H); MS(ES+)[M+NH₄]⁺=456。

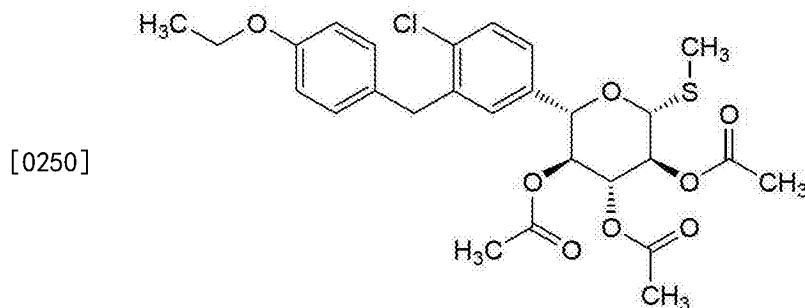
[0246] B. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-乙烷亚磺酰基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇和(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-乙烷磺酰基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇的制备: 向得自步骤A的化合物(10mg, 0.023mmol)的AcOH(0.5ml)溶液中加入H₂O₂(35wt%的H₂O水溶液, 3mg, 0.092mmol, 9 μ l)。将混合物在环境温度搅拌2小时然后真空浓缩。混合物通过硅胶色谱法(5%MeOH/CH₂Cl₂)纯化, 得到(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-乙烷亚磺酰基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇(为在硫处的非对映异构体的混合物)(2mg, 19%)和(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-乙烷磺酰基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇(5mg, 46%), 二者都是白色固体。

[0247] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-乙烷亚磺酰基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 甲醇) δ ppm 7.37(m, 3H), 7.31(m, 1H), 7.24(m, 2H), 7.10(m, 4H), 6.81(m, 4H), 4.46(d, J=9.9Hz, 1H), 4.28(d, J=9.6Hz, 1H), 4.25(d, J=9.6Hz, 1H), 4.19(d, J=9.9Hz, 1H), 4.03(m, 4H), 4.00(m, 4H), 3.85(t, J=9.6Hz, 1H), 3.76(t, J=9.6Hz, 1H), 3.57(m, 2H), 3.37(m, 2H), 3.09(m, 1H), 2.99(m, 1H), 2.91(m, 1H), 2.80(m, 1H), 1.31(m, 12H); MS(ES+)[M+H]⁺=455。

[0248] (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-乙烷磺酰基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇

喃-3,4,5-三醇:¹H NMR(400MHz, 甲醇)δppm7.28(m, 1H), 7.16(m, 2H), 6.99(d, J=8.6Hz, 2H), 6.71(d, J=8.6Hz, 2H), 4.46(d, J=9.6Hz, 1H), 4.19(d, J=9.4Hz, 1H), 3.90(m, 4H), 3.81(t, J=9.3Hz, 1H), 3.46(t, J=9.1Hz, 1H), 3.24(t, J=9.1Hz, 1H), 2.98(m, 2H), 1.26(t, J=6.8Hz, 3H), 1.18(t, J=7.6Hz, 3H); MS(ES+)[M+NH₄]⁺=488。

[0249] 实施例14: 乙酸(2R, 3S, 4R, 5S, 6S)-4,5-二乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4乙氧基-苄基)-苯基]-2-甲基硫-四氢-吡喃-3-基酯的合成



[0251] A. (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲基硫-四氢-吡喃-3,4,5-三醇的制备: 在0℃向得自实施例5步骤B的溴化物(347mg, 0.60mmol)的EtOH(6ml)溶液中加入NaSMe(70mg, 0.72mmol)。将反应搅拌30分钟, 然后用EtOAc稀释, 用稀的NaOH水溶液洗涤并且用盐水洗涤(进行反萃取), 用Na₂SO₄干燥, 过滤并且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(40g SiO₂, 0-7%MeOH:CH₂Cl₂), 悬浮在H₂O中, 并且冻干, 得到(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲基硫-四氢-吡喃-3,4,5-三醇(212mg, 0.43mmol, 72%), 为白色粉末。

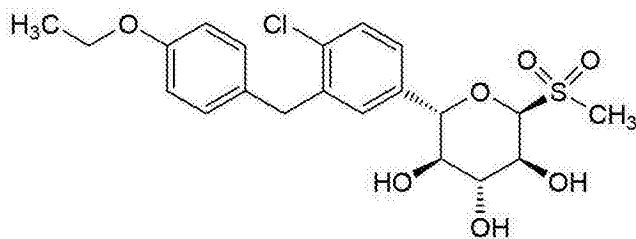
[0252] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δppm7.39(d, J=8.34Hz, 1H), 7.22(dd, J=8.08, 2.27Hz, 1H), 7.17(d, J=2.02Hz, 1H), 7.10(d, J=8.59Hz, 2H), 6.83(d, J=8.84Hz, 2H), 4.38(d, J=9.60Hz, 1H), 4.19(d, J=9.35Hz, 1H), 3.98-4.11(m, 4H), 3.67-3.73(m, 1H), 3.48-3.59(m, 2H), 2.80(d, J=2.27Hz, 1H), 2.53(d, J=2.02Hz, 1H), 2.19(s, 3H), 2.04(d, J=2.78Hz, 1H), 1.41(t, J=6.95Hz, 3H); MS(ES+)[M+NH₄]⁺=442。

[0253] B. 乙酸(2R, 3S, 4R, 5S, 6S)-4,5-二乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-2-甲基硫-四氢-吡喃-3-基酯的制备: 得自步骤A的三醇(45mg, 0.11mmol)用包含乙酸酐(60μl, 0.64mmol)的吡啶(0.5ml)处理16小时。反应用Et₂O稀释, 用1M NaHSO₄水溶液、H₂O、饱和NaHCO₃水溶液、和盐水洗涤(进行反萃取), 用MgSO₄干燥, 过滤并且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(4g SiO₂, 0-25%EtOAc/Hex), 悬浮在H₂O中, 并且冻干, 得到乙酸(2R, 3S, 4R, 5S, 6S)-4,5-二乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-2-甲基硫-四氢-吡喃-3-基酯(46mg, 0.087mmol, 79%), 为白色固体。

[0254] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d)δppm7.36(d, J=8.08Hz, 1H), 7.18(dd, J=8.21, 2.15Hz, 1H), 7.02-7.10(m, 3H), 6.83(d, J=8.59Hz, 2H), 5.27-5.34(m, 1H), 5.19(t, J=9.60Hz, 1H), 5.04(t, J=9.60Hz, 1H), 4.50(d, J=9.85Hz, 1H), 4.37(d, J=9.85Hz, 1H), 3.95-4.08(m, 4H), 2.16(s, 3H), 2.10(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.72(s, 3H), 1.41(t, J=7.07Hz, 3H); MS(ES+)[M+NH₄]⁺=568。

[0255] 实施例15: (2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲烷磺酰基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇的合成

[0256]

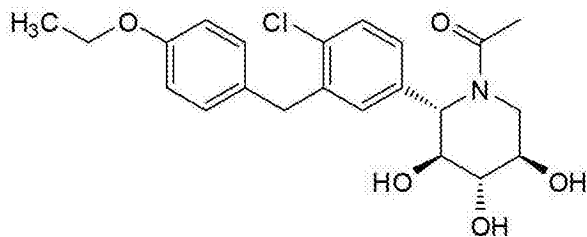


[0257] 向得自实施例14步骤A的化合物(41mg, 0.097mmol)的AcOH(0.5ml)溶液中加入H₂O₂(35wt%的H₂O溶液, 20mg, 0.58mmol, 57μl)。将混合物在环境温度搅拌18小时, 然后真空浓缩。混合物通过硅胶色谱法纯化(5%MeOH/CH₂Cl₂), 得到(2S, 3R, 4R, 5S, 6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲磺酰基-四氢-吡喃-3, 4, 5-三醇(20mg, 45%), 为白色固体。

[0258] ¹H NMR(400MHz, 甲醇)δppm 7.28(m, 1H), 7.27(m, 2H), 7.10(d, J=8.4Hz, 2H), 6.81(d, J=8.4Hz, 2H), 4.53(d, J=9.6Hz, 1H), 4.30(d, J=9.6Hz, 1H), 4.00(m, 4H), 3.88(t, J=9.1Hz, 1H), 3.55(t, J=9.1Hz, 1H), 3.35(t, J=9.1Hz, 1H), 2.92(s, 3H), 1.36(t, J=6.8Hz, 3H); MS(ES⁺)[M+NH₄]⁺=474。

[0259] 实施例16: 1-((2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3, 4, 5-三羟基-哌啶-1-基)-乙酮的合成

[0260]

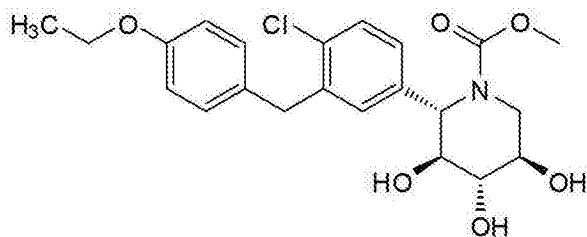


[0261] 1-((2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3, 4, 5-三羟基-哌啶-1-基)-乙酮的制备: 向得自实施例12步骤C的粗的化合物(38mg, 0.1mmol)的MeOH(1mL)溶液中加入乙酸酐(19μL, 0.2mmol)。将反应搅拌4小时, 加入更多的乙酸酐(10μL, 0.1mmol), 并且继续搅拌过夜。反应用EtOAc稀释, 用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(12g SiO₂, 0-8%MeOH:CH₂Cl₂), 悬浮在H₂O中, 并且冻干, 得到1-((2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3, 4, 5-三羟基-哌啶-1-基)-乙酮(14mg, 0.033mmol, 2步收率33%), 为白色固体。

[0262] ¹H NMR(400MHz, MeOD)δppm 7.33(d, J=8.34Hz, 1H), 7.18(dd, J=8.46, 2.15Hz, 1H), 7.11(d, J=1.77Hz, 1H), 7.07(d, J=8.84Hz, 2H), 6.81(d, J=8.84Hz, 2H), 3.96-4.03(m, 4H), 3.83-3.89(m, 1H), 3.73-3.77(m, 1H), 3.55-3.59(m, 1H), 2.09(br. s., 3H), 1.36(t, J=6.95Hz, 3H); MS(ES⁺)[M+H]⁺=420。

[0263] 实施例17: (2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3, 4, 5-三羟基-哌啶-1-羧酸甲基酯的合成

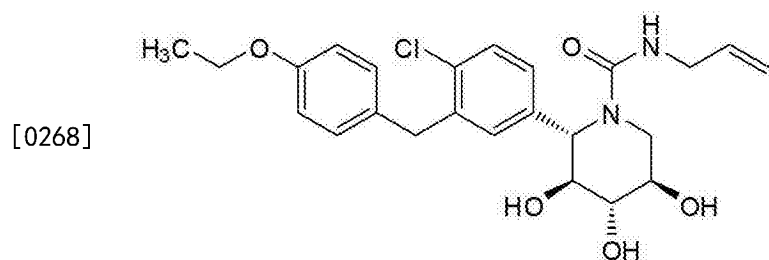
[0264]



[0265] 在0℃向得自实施例12步骤C的粗化合物(38mg, 0.1mmol)和NaHCO₃(42mg, 0.5mmol)在1:1:1的EtOAc:EtOH:H₂O(1.5mL)中的溶液加入氯甲酸甲酯(23μL, 0.3mmol)。将反应搅拌1小时, 然后用EtOAc稀释, 用H₂O和盐水洗涤(进行反萃取), 用Na₂SO₄干燥, 过滤并且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(4g SiO₂, 0-10%MeOH:CH₂Cl₂, 悬浮在中H₂O, 并且冻干, 得到(2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3, 4, 5-三羟基-哌啶-1-羧酸甲基酯(12mg, 0.026mmol, 26%, 两步收率), 为白色固体。

[0266] ¹H NMR(400MHz, MeOD) δppm 7.32(d, J=8.34Hz, 1H), 7.15(dd, J=8.34, 2.02Hz, 1H), 7.10(d, J=2.27Hz, 1H), 7.04-7.09(m, 2H), 6.81(d, J=8.59Hz, 2H), 4.80(d, J=6.06Hz, 1H), 4.00(q, J=7.07Hz, 5H), 3.81-3.86(m, 1H), 3.70-3.73(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.54-3.59(m, 1H), 3.46(dd, J=14.40, 3.28Hz, 1H), 1.36(t, J=6.95Hz, 3H); MS(ES+)[M+H]⁺=436。

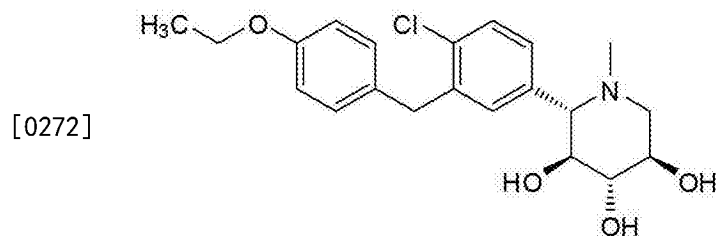
[0267] 实施例18:(2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3, 4, 5-三羟基-哌啶-1-羧酸烯丙基酰胺的合成



[0269] 向得自实施例12步骤C的粗化合物(38mg, 0.1mmol)在1:1的EtOH:EtOAc(1mL)中的溶液加入异氰酸烯丙酯(18μL, 0.2mmol)。将反应搅拌1小时, 然后真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(4g SiO₂, 0-10%MeOH:CH₂Cl₂, 悬浮在H₂O中, 并且冻干, 得到(2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3, 4, 5-三羟基-哌啶-1-羧酸烯丙基酰胺(14mg, 0.030mmol, 30%, 两步收率), 为白色固体。

[0270] ¹H NMR(400MHz, MeOD) δppm 7.32(d, J=8.1Hz, 1H), 7.16-7.20(m, 2H), 7.07(d, J=8.8Hz, 2H), 6.80(d, J=8.8Hz, 2H), 5.68-5.79(m, J=17.2, 10.2, 5.3, 5.2Hz, 1H), 4.92-5.00(m, 2H), 4.77(d, J=6.3Hz, 1H), 3.94-4.05(m, 4H), 3.86(dd, J=14.0, 3.4Hz, 1H), 3.69-3.81(m, 3H), 3.59-3.68(m, 1H), 3.56(dd, J=7.3, 5.1Hz, 1H), 3.47(dd, J=13.9, 3.5Hz, 1H), 1.36(t, J=6.9Hz, 3H); MS(ES+)[M+H]⁺=461。

[0271] 实施例19:(2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-1-甲基-哌啶-3, 4, 5-三醇的合成

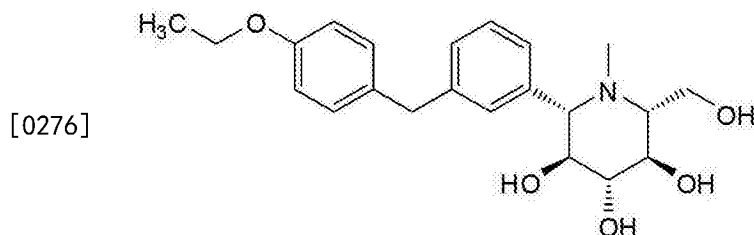


[0273] 向得自实施例12步骤C的化合物(50mg, 0.13mmol)和K₂CO₃(55mg, 0.40mmol)在DMF(0.65mL)中的溶液加入碘甲烷(10μL, 0.16mmol)。将反应搅拌3小时, 然后用EtOAc稀释, 用H₂O和盐水洗涤(进行反萃取), 用Na₂SO₄干燥, 过滤并且真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(12g SiO₂, 2-12%MeOH:CH₂Cl₂), 悬浮在H₂O中, 并且冻干, 得到(2S, 3S, 4S, 5R)-2-[4-氯-

3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-1-甲基-哌啶-3,4,5-三醇(16mg,0.040mmol,31%),为白色固体。

[0274] $^1\text{H NMR}$ (400MHz,MeOD) δ ppm 7.35(d,J=8.1Hz,1H),7.20-7.24(m,1H),7.17(dd,J=8.2,1.9Hz,1H),7.09(d,J=8.6Hz,2H),6.80(d,J=8.6Hz,2H),4.03(s,2H),3.99(q,J=7.1Hz,2H),3.64(ddd,J=10.5,9.2,4.8Hz,1H),3.33-3.37(m,1H),3.21(t,J=9.0Hz,1H),3.03(dd,J=11.1,4.8Hz,1H),2.74(d,J=9.3Hz,1H),2.15(t,J=10.9Hz,1H),1.95(s,3H),1.36(t,J=6.9Hz,3H);MS(ES+)[M+H] $^+$ =392。

[0275] 实施例20:(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-羟基甲基-1-甲基-哌啶-3,4,5-三醇的合成



[0277] A. (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-(苄基氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮的制备:将四-O-苄基-D-吡喃葡萄糖(2.07g,3.8mmol)溶解于DMSO(10.1mL)。向这个混合物加入乙酸酐(7.0mL)并且在室温搅拌过夜。向反应混合物加入冰并且搅拌1小时。将混合物用乙醚萃取(3x20mL)。萃取液用水(2x10mL)、碳酸氢钠水溶液(2x10mL)、盐水洗涤,干燥(硫酸钠)并且真空浓缩。快速硅胶色谱法,使用0-25%乙酸乙酯/己烷,得到1.712g的(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-(苄基氧基甲基)四氢-2H-吡喃-2-酮(83%)。

[0278] B. (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-(苄基氧基甲基)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苄基)四氢-2H-吡喃-2-醇的制备:将正丁基锂(2.5N,在己烷中)(1.263mL,3.16mmol)滴加到-78℃的得自实施例1步骤C的化合物(1.028g,3.16mmol)在无水THF(15mL)中的溶液。在-78℃搅拌30分钟之后,滴加得自步骤A的化合物(1.7g,3.16mmol)的无水THF(10mL)溶液并且搅拌1小时,同时使其回温到室温。将氯化铵水溶液(10mL)加入到反应混合物中,真空除去THF,并将水层用乙酸乙酯萃取(2x20mL)。合并的有机相用盐水洗涤,干燥(硫酸钠)并且真空浓缩。粗的混合物通过快速硅胶柱色谱法纯化,使用0-20%乙酸乙酯/己烷,得到712mg的(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三(苄基氧基)-6-(苄基氧基甲基)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苄基)四氢-2H-吡喃-2-醇(29%)。M+H₂O=802.1。

[0279] C. (2R,3R,4S)-2,3,4,6-四(苄基氧基)-1-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苄基)己烷-1,5-二酮的制备:向搅拌的Dess-Martin试剂(500mg,过量)的CH₂Cl₂(10mL)溶液中加入得自步骤B的化合物(500mg,0.6mmol)的无水二氯甲烷(10mL)并且搅拌过夜。反应混合物用1N氢氧化钠(3mL)猝灭,用二氯甲烷萃取(2x10mL),合并的有机萃取液用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗的产物487mg。(M+H₂O=800.1)。

[0280] D. (3R,4R,5S)-3,4,5-三(苄基氧基)-2-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苄基)哌啶的制备:将得自步骤C的化合物(400mg,0.5mmol)、7N氨的MeOH溶液(1.0mL)和新活化的4 Å分子筛(250mg)的二氯甲烷(20mL)溶液回流过夜。将反应混合物冷却到室温,然后加入氰基硼氢化钠(160mg,2.55mmol)并且回流另外的2小时。将反应混合物过滤,用二氯甲烷(20mL)稀释,用水、盐水洗涤,干燥(硫酸钠),并且减压浓缩。硅胶上的色谱法

(50到100%乙腈,含0.1%乙酸铵/水梯度),得到(3R,4R,5S)-3,4,5-三(苄基氧基)-2-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)哌啶(136mg,34%)。

[0281] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 1.41(t, J=7.07Hz, 3H)2.98(ddd, J=9.40, 8.50, 2.53Hz, 1H)3.40(t, J=9.22Hz, 1H)3.41(t, J=8.59Hz, 1H)3.43(t, J=9.09Hz, 1H)3.56(d, J=9.35Hz, 1H)3.68(t, J=8.84Hz, 1H)3.79(dd, J=8.97, 2.65Hz, 1H)3.84(d, J=10.36Hz, 1H)3.97(d, J=13.60Hz, 1H)3.99(q, J=7.07Hz, 2H)4.10(d, J=15.30Hz, 1H)4.43(d, J=10.36Hz, 1H)4.48(d, J=2.53Hz, 2H)4.56(d, J=10.86Hz, 1H)4.88(d, J=10.86Hz, 1H)4.89(d, J=11.12Hz, 1H)4.93(d, J=10.86Hz, 1H)6.77(d, J=8.59Hz, 2H)6.88(dd, J=7.71, 1.64Hz, 2H)7.07(d, J=8.59Hz, 2H)7.16-7.38(m, 21H);MS(ES+)[M+H] $^+$ =768.2。

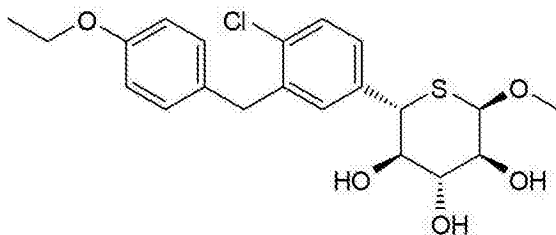
[0282] E. (3R,4R,5S)-3,4,5-三(苄基氧基)-2-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-1-甲基哌啶的制备:将得自步骤D的化合物(50mg,0.065mmol)溶解于乙腈(1mL)并且用碳酸钾(18mg,0.13mmol)处理30分钟。向这一混合物加入碘甲烷(20 μ L,0.32mmol)并且搅拌过夜。反应混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释,用水、盐水洗涤,干燥(硫酸钠),并且真空浓缩。硅胶色谱法(50到100%乙腈,含0.1%乙酸铵/水梯度),得到(3R,4R,5S)-3,4,5-三(苄基氧基)-2-(苄基氧基甲基)-6-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-1-甲基哌啶(29mg,56%)。MH+782.1。

[0283] F. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-羟基甲基-1-甲基-哌啶-3,4,5-三醇的制备:在 H_2 气氛下将在甲醇和乙酸(25 μ L)中的得自步骤E的化合物(50mg)用5%的湿的Pd-C(10mg)处理4小时。反应混合物过滤通过硅藻土垫并且浓缩。硅胶上的色谱法(10到100%乙腈,含0.1%乙酸铵/水梯度)得到(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-羟基甲基-1-甲基-哌啶-3,4,5-三醇(6mg,70%)。

[0284] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 1.40(t, J=6.95Hz, 3H)2.02(s, 3H)2.05(br. s., 3H)2.15(d, J=8.84Hz, 1H)3.01(d, J=4.55Hz, 2H)3.50(d, J=5.05Hz, 2H)3.77(br. s., 2H)3.85(d, J=8.59Hz, 2H)3.91(br. s., 2H)3.99(q, J=7.24Hz, 2H)6.81(d, J=8.59Hz, 2H)7.06(d, J=8.59Hz, 2H)7.09(br. s., 1H)7.18(br. s., 2H)7.24(d, J=7.58Hz, 1H);MS(ES+)[M+H] $^+$ =387.0。

[0285] 实施例21:(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-甲氧基四氢-2H-噻喃-3,4,5-三醇的合成

[0286]



[0287] A. (S-(1S)-((3aS,6S,6aS)-6-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2,2-二甲基四氢咪喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)甲基硫代苯甲酸酯的制备:在室温下将偶氮二羧酸二乙酯(150 μ L,0.914mmol)加入到三苯膦(240mg,0.914mmol)在1.0mL的THF中的溶液。在一小时之后,通过注射器加入在0.5mL THF中的得自实施例1步骤D的C5差向异构体(167mg,0.305mmol),随后通过注射器加入硫代苯甲酸(110 μ L,0.914mmol)。将这一橙色溶液在室温搅拌22小时。在真空除去溶剂之后,残余物通过快速

色谱法纯化(0到10%乙酸乙酯/己烷梯度),得到标题化合物,为浅黄色油状物(104mg,50%收率)。MS(ES+)[M+NH₄]⁺=566。

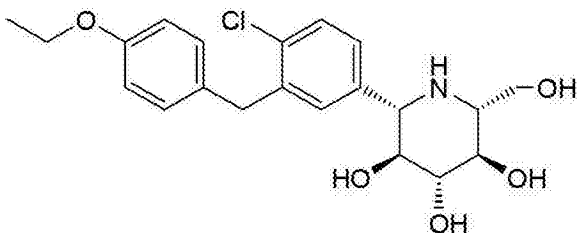
[0288] B. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-甲氧基四氢-2H-嘧啶-3,4,5-三醇的制备:将甲醇钠(0.3mL的4.3M甲醇溶液)加入到得自步骤A的化合物(104mg,0.152mmol)在6mL甲醇中的溶液。在30分钟之后,反应用20mL乙酸乙酯稀释并且用水和盐水(分别20mL)洗涤。有机层用硫酸镁干燥,过滤并且真空除去溶剂。残余物迅速地通过快速色谱法纯化(5%乙酸乙酯/己烷)并且产物直接使用以防止二硫化物形成。

[0289] 将一滴乙酰氯加入到1mL的甲醇中并且在室温搅拌15分钟。将这个酸性溶液加入到上述得到的游离硫醇中并且在80℃加热42小时。将反应冷却到室温并且真空除去溶剂。粗的残余物通过制备性HPLC纯化(30x250mm C18柱,5-75%乙腈:水(10mM乙酸铵),15分钟,45mL/min),得到标题化合物(α端基异构体,t=13.82分钟,8.7mg,13%收率,两步收率)。

[0290] ¹H NMR(400MHz,丙酮-d₆)δppm7.33(m,2H),7.25(dd,J=2.27,8.34Hz,1H),7.13(d,J=8.59Hz,2H),6.82(d,J=8.59Hz,2H),4.48(d,J=3.03Hz,1H),4.02(s,2H),3.99(q,J=7.07Hz,2H),3.91(d,J=10.36Hz,1H),3.80-3.85(m,2H),3.68(dd,J=8.37,9.35Hz,1H),3.42(s,3H),1.33(t,J=7.07Hz,3H)。MS(ES+)[M+NH₄]⁺=424。

[0291] 实施例22:(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-羟基甲基-哌啶-3,4,5-三醇的合成

[0292]



[0293] A. (2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-三-烯丙基氧基-2-烯丙基氧基甲基-6-甲氧基-四氢-吡啶的制备:向α-D-甲基葡萄糖(3g,15.45mmol)的DMF(50mL)溶液中加入NaH(60%的矿物油分散物,3.34g,0.14mol)。在加入过程中,形成稠密的悬浮液,加入额外量的DMF(15mL)以恢复为溶液。在室温搅拌30分钟之后,将混合物冷却到0℃并且缓慢加入烯丙基溴(17g,0.14mol,12mL)。然后使混合物回温到室温并且搅拌18小时。小心地向浅棕色混合物加入MeOH以猝灭过量的NaH,然后将混合物浓缩。残余物用CH₂Cl₂稀释并且用H₂O洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩,得到黄色油状物。通过硅胶色谱法纯化(20%EtOAc/己烷)得到(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-三-烯丙基氧基-2-烯丙基氧基甲基-6-甲氧基-四氢-吡啶(4.06g,11.47mmol,74%),为无色油状物。TLC:R_f=0.20,20%EtOAc/己烷。

[0294] B. (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三-烯丙基氧基-6-烯丙基氧基甲基-四氢-吡啶-2-醇的制备:将得自步骤A的化合物(10g,0.028mol)的AcOH(400mL)溶液升温到90℃。加入TfOH(2N的H₂O溶液,16.69g,0.112mol,56mL)并将混合物在90℃搅拌75分钟。将溶液冷却并且用CH₂Cl₂稀释,用H₂O(x3)、饱和NaHCO₃水溶液洗涤,干燥(MgSO₄)并且浓缩,得到黄色固体。通过硅胶色谱法纯化(20%-40%EtOAc/己烷)得到(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三-烯丙基氧基-6-烯丙基氧基甲基-四氢-吡啶-2-醇,为端基异构体的混合物(5.85g,17.2mmol,61%),为白色固体。TLC:R_f=0.40,40%EtOAc/己烷。

[0295] C. (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三-烯丙基氧基-6-烯丙基氧基甲基-四氢-吡啶-2-酮的

制备:将草酰氯(2.75g, 21.7mmol, 1.89ml)溶解于CH₂Cl₂(90ml)中并将混合物冷却到-78°C。加入在CH₂Cl₂(60ml)中的DMSO(3.39g, 43.4mmol, 3.08ml)溶液。将混合物在-78°C搅拌15分钟然后加入在CH₂Cl₂(150ml)中的得自步骤B的化合物(6.70g, 19.7mmol)的溶液。将反应混合物在-78°C搅拌另外的15分钟并且加入Et₃N(9.97g, 98.5mmol, 13.7ml)。将混合物在-78°C搅拌另外的5分钟,然后使其在30分钟内回温到室温。将反应用H₂O猝灭并且分离有机层,用H₂O洗涤两次,干燥并且浓缩,得到浅黄色油状物。通过硅胶色谱法纯化(15%EtOAc/己烷)得到(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三-烯丙基氧基-6-烯丙基氧基甲基-四氢-吡喃-2-酮(2.49g, 7.37mmol, 37%),为无色油状物。TLC:R_f=0.40, 20%EtOAc/己烷。

[0296] D. (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三-烯丙基氧基-6-烯丙基氧基甲基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-四氢-吡喃-2-醇的制备:将得自实施例1步骤C的化合物(2.37g, 7.31mmol)溶解于THF(25ml)并且冷却到-78°C。滴加n-BuLi(2.5N的己烷溶液, 0.47g, 7.31mmol, 2.92ml)并将溶液搅拌15分钟。加入在THF(25ml)中的得自步骤C的化合物(2.47g, 7.31mmol)的溶液并将反应混合物在-78°C搅拌另外的15分钟,然后使其在30分钟内回温到室温。将反应用饱和NH₄Cl溶液猝灭并且分离有机层。水层用Et₂O反萃取并将合并的有机物干燥并且浓缩,得到黄色油状物,通过硅胶色谱法纯化(10%-20%EtOAc/己烷)得到(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三-烯丙基氧基-6-烯丙基氧基甲基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-四氢-吡喃-2-醇(0.95g, 1.63mmol, 22%),为无色油状物。MS(ES+)[M+NH₄]⁺=602。

[0297] E. (2R,3R,4S)-2,3,4,6-四-烯丙基氧基-1-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-己烷-1,5-二酮的制备:向得自步骤D的化合物(0.93g, 1.59mmol)的CH₂Cl₂(25ml)溶液中加入Dess-Martin高碘化物(0.68g, 1.59mmol)。将混合物在室温搅拌1小时,然后加入第二部分的Dess-Martin高碘化物(1当量)。继续搅拌另外的1小时,然后将反应用1N NaOH(~4ml)猝灭。加入H₂O并分离有机层。水层用CH₂Cl₂反萃取,干燥并且浓缩,得到黄色蜡状固体。通过硅胶色谱法纯化(15%-20%EtOAc/己烷)得到(2R,3R,4S)-2,3,4,6-四-烯丙基氧基-1-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-己烷-1,5-二酮(0.60g, 1.03mmol, 65%),为白色固体。MS(ES+)[M+NH₄]⁺=600。

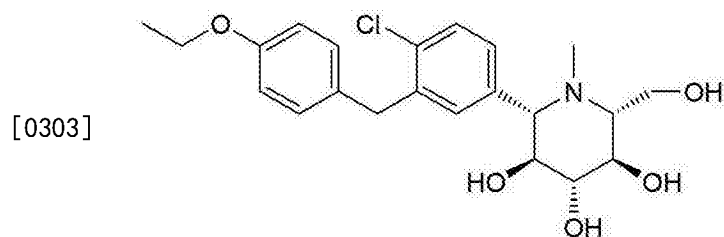
[0298] F. (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三-烯丙基氧基-2-烯丙基氧基甲基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-哌啶的制备:向得自步骤E的化合物(0.60g, 1.03mmol)的MeOH(12ml)溶液中加入4 Å MS,随后加入甲酸铵(0.13g, 2.06mmol)。然后一次性加入NaBH₃CN(0.14g, 2.3mmol)并将混合物在室温搅拌1小时30分钟。然后将反应混合物过滤并且浓缩。通过硅胶色谱法纯化(10%-20%EtOAc/己烷)得到(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三-烯丙基氧基-2-烯丙基氧基甲基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-哌啶(155mg, 0.27mmol, 27%)。MS(ES+)[M+H]⁺=568。

[0299] G. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三-[(E)-丙烯基]氧基]-6-[(E)-丙烯基]氧基甲基]-哌啶的制备:将在THF(0.3ml)中的Ir(COD)[PCH₃Ph₂]PF₆(8mg, 30μmol)在H₂气氛下搅拌,直到颜色从红色变为浅黄色(~5分钟)。然后加入在THF(0.5ml)中的得自步骤F的化合物(19mg, 0.033mmol)并将混合物在室温搅拌45分钟,然后浓缩。通过硅胶色谱法纯化(20%EtOAc/己烷)得到(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三-[(E)-丙烯基]氧基]-6-[(E)-丙烯基]氧基甲基]-哌啶(15mg, 0.026mmol, 80%),为无色油状物。MS(ES+)[M+H]⁺=568。

[0300] H. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-羟基甲基-哌啶-3,4,5-三醇的制备:将得自步骤G的化合物(15mg,0.026mmol)溶解于THF/AcOH/1N HCl溶液(0.2ml:0.3ml:0.15ml)并且加热到70℃,30分钟。将混合物浓缩,得到浅黄色油状物。通过制备性HPLC纯化(sunfire C18,30x100mm,5μm,10%-100%B,在15分钟内)得到(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-羟基甲基-哌啶-3,4,5-三醇(5mg,0.012mmol,46%),为白色固体。MS(ES+)[M+H]⁺=408。

[0301] ¹H NMR(400MHz,MeOD)δppm7.36(m,2H),7.28(m,1H),7.12(d,J=8.6Hz,2H),6.81(d,J=8.6Hz,2H),4.05(m,2H),4.00(q,J=6.8Hz,2H),3.92(dd,J=3.0Hz和10.8Hz,1H),3.58(dd,J=7.6Hz和11.1Hz,1H),3.47(m,1H),3.26-3.36(m,3H),2.70(m,1H),1.37(t,J=7.1Hz,3H)。

[0302] 实施例23:(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-羟基甲基-1-甲基-哌啶-3,4,5-三醇的合成



[0304] A. (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三-烯丙基氧基-2-烯丙基氧基甲基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-1-甲基-哌啶的制备:向得自实施例22步骤F的化合物(135mg,0.24mmol)的MeCN溶液中加入K₂CO₃(164mg,1.19mmol)。将混合物搅拌30分钟然后加入MeI(676mg,4.76mmol)。继续在室温搅拌8小时,然后将混合物过滤并且浓缩。通过硅胶色谱法纯化(10%EtOAc/己烷)得到(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三-烯丙基氧基-2-烯丙基氧基甲基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-1-甲基-哌啶(90mg,0.15mmol,65%),为无色油状物。MS(ES+)[M+H]⁺=582。

[0305] B. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-1-甲基-3,4,5-三-[(E)-丙烯基]氧基-6-[(E)-丙烯基]氧基甲基-哌啶的制备:将在THF(1ml)中的Ir(COD)[PCH₃Ph₂]PF₆(27mg,30μmol)在H₂气氛下搅拌直到颜色从红色变为浅黄色(~5分钟)。然后加入得自步骤A的化合物(62mg,0.11mmol)的THF(1.5ml)溶液并将混合物在室温搅拌45分钟然后浓缩。通过硅胶色谱法纯化(20%EtOAc/己烷)得到(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-1-甲基-3,4,5-三-[(E)-丙烯基]氧基-6-[(E)-丙烯基]氧基甲基-哌啶(62mg,0.11mmol,100%),为无色油状物。MS(ES+)[M+H]⁺=582。

[0306] C. (2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-羟基甲基-1-甲基-哌啶-3,4,5-三醇的制备:将得自步骤B的化合物(54mg,0.093mmol)溶解于THF/AcOH/1N HCl溶液(0.5ml:0.6ml:0.30ml)并且加热到70℃,30分钟。将混合物浓缩,得到浅黄色油状物。通过制备性HPLC纯化(sunfire C18,30x100mm,5μm,10%-100%B over15分钟)得到(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-羟基甲基-1-甲基-哌啶-3,4,5-三醇(22mg,0.052mmol,56%),为白色固体。MS(ES+)[M+H]⁺=422。

[0307] ¹H NMR(400MHz,MeOD)δppm7.31(m,2H),7.22(m,1H),7.07(d,J=8.8Hz,2H),6.77(d,J=8.8Hz,2H),4.00(m,2H),3.96(q,J=7.1Hz,2H),3.90(m,2H),3.52(dd,J=9.4Hz和

9.4Hz, 1H), 3.23-3.32(m, 3H), 2.88(d, J=8.8Hz, 1H), 2.00(s, 3H), 1.34(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0308] 另外的化合物

[0309] 使用本文中描述的方法和本领域已知的方法, 制备下表1中列举的另外的化合物。强力的SGLT2抑制剂用星号标记。

[0310] 表1

化合物	分子式	MS(M+H) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	C ₂₁ H ₂₆ O ₆	374
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2-羟基-乙氧基)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₇	438.1
[0311] (3S,4R,5R,6S)-2-苄基氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	C ₂₇ H ₂₉ ClO ₆	484.1
(2S,3R,4R,5S)-2-(4'-乙氧基-联苯-3-基)-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	378(M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	C ₂₂ H ₂₄ ClF ₅ O ₆	476.1

[0312]

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2-甲氧基-乙氧基)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{23}H_{29}ClO_7$	452.1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2-二甲基氨基-乙氧基)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{24}H_{32}ClNO_6$	466.1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-丙基硫-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{23}H_{29}ClO_5S$	452
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-咪唑-1-基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	$C_{23}H_{25}ClN_2O_5$	445.1
((3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基氧基)-乙酸甲基酯*	$C_{23}H_{27}ClO_8$	466.1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(4-甲基-哌啶-1-基)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	$C_{26}H_{34}ClNO_5$	475.1
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(5-甲基-噁唑-2-基氨基)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	$C_{24}H_{37}ClN_2O_5S$	491
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-苯氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{26}H_{27}ClO_6$	470.1
N-((2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基)-N-甲基-乙酰胺	$C_{23}H_{28}ClNO_6$	450
乙酸(2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-二乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-2-甲氧基-四氢-吡喃-3-基酯	$C_{27}H_{31}ClO_9$	552(M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苯氧基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	$C_{20}H_{23}ClO_7$	428(M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-甲氧基-苯基硫)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{19}H_{21}ClO_6S$	430(M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-甲氧基-苯亚磺酰基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	$C_{19}H_{21}ClO_7S$	429
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(3-羟基-丙氧基)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{23}H_{29}ClO_7$	452.2
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2-羟基-乙基硫)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{22}H_{27}ClO_6S$	472(M+NH ₃) ⁺

[0313]

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-(2-巯基-乙氧基)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{22}H_{27}ClO_6S$	456.3
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-(2,3-二羟基-丙氧基)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{23}H_{29}ClO_8$	468.2
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苄基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{22}H_{27}ClO_7$	456(M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-乙基硫-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{22}H_{27}ClO_5S$	456(M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-甲基硫-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{21}H_{25}ClO_5S$	442(M+NH ₃) ⁺
[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三羟基-6-甲氧基-四氢-吡喃-2-基)-苄基]-(4-乙氧基-苄基)-甲酰胺*	$C_{21}H_{23}ClO_7$	423
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-氯-3-[(4-乙氧基-苄基)-羟基-甲基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{21}H_{25}ClO_7$	407
(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-乙氧基-苄基)-4-甲基-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{22}H_{28}O_6$	406(M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-[4-(2-甲基硫-乙氧基)-苄基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{22}H_{27}ClO_6S$	472(M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-[4-(吡啶-4-基氧基)-苄基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{24}H_{24}ClNO_6$	458
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-氯-3-[(4-乙氧基-苄基)-[(Z)-丙基亚氨基]-甲基]-苄基)-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	$C_{24}H_{30}ClNO_6$	464
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-[4-(噻唑-2-基氧基)-苄基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{22}H_{22}ClNO_6S$	464
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-[4-(噻啶-5-基氧基)-苄基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{23}H_{23}ClN_2O_6$	459
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-[4-(2,6-二甲氧基-嘧啶-4-基氧基)-苄基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{25}H_{27}ClN_2O_8$	519

[0314]

2-((2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基硫)-乙酰胺*	C ₂₂ H ₂₆ ClNO ₆ S	468.1
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(咪喃-2-基甲基硫)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	C ₂₅ H ₂₇ ClO ₆ S	490.1
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-亚氨基-甲基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	C ₂₇ H ₂₄ ClNO ₆	422
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[3-[(4-乙氧基-苄基)-羟基-甲基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	C ₂₁ H ₂₆ O ₇	390
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-羧酸苄基酯	C ₂₈ H ₃₀ ClNO ₅	511
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-羧酸烯丙基酰胺*	C ₂₄ H ₂₉ ClN ₂ O ₅	461
N-(2-((2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基硫)-乙基)-乙酰胺*	C ₂₄ H ₃₀ ClNO ₆ S	496.1
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-(2,2,2-三氟-乙基硫)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	C ₂₇ H ₂₄ ClF ₃ O ₅ S	492.1
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-氯-3-[1-(4-乙氧基-苄基)-1-羟基-乙基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₇	438
二甲基-硫代氨基甲酸 O-[4-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-三羟基-6-甲氧基-四氢-吡喃-2-基)-苄基]-苄基]酯*	C ₂₂ H ₂₆ ClNO ₆ S	468
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[3-[1-(4-乙氧基-苄基)-乙基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	C ₂₂ H ₂₈ O ₆	406(M+NH ₃) ⁺
二乙基-二硫代氨基甲酸(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基酯	C ₂₅ H ₃₂ ClNO ₅ S ₂	526.2
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-氯-3-[4-[(R)-(四氢-咪喃-3-基)氧基]-苄基]-苄基)-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	C ₂₃ H ₂₇ ClO ₇	468(M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-乙烷亚磺酰基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	C ₂₂ H ₂₇ ClO ₆ S	455

[0315]

(2S,3R,4R,5S)-2-{4-氯-3-[4-((S)-1-甲基-吡咯烷-3-基氧基)-苄基]-苄基}-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	C ₂₄ H ₃₀ ClNO ₆	522(M-H+Ac)
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-氯-3-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苄基]-苄基}-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	C ₂₄ H ₂₉ ClO ₇	523(M-H+Ac)
(2S,3R,4R,5S)-2-(4-氯-3-[4-羟基-3-[1-(2-甲基氨基-乙基)-烯丙基]-苄基]-苄基)-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	C ₂₅ H ₃₂ ClNO ₆	478
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-氯-3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苄基]-苄基}-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	C ₂₅ H ₃₂ ClNO ₆	478
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-甲烷亚磺酰基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	C ₂₁ H ₂₅ ClO ₆ S	441
(2S,3S,4S,5R)-1-苄基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-哌啶-3,4,5-三醇*	C ₂₇ H ₃₀ ClNO ₄	468
(2S,3R,4R,5S)-2-{3-[4-(2-苄基氧基-乙氧基)-苄基]-4-氯-苄基}-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	C ₂₈ H ₃₁ ClO ₇	532(M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-{3-[4-(2-羟基-乙氧基)-苄基]-苄基}-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	C ₂₁ H ₂₆ O ₇	408(M+NH ₃) ⁺
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-氯-3-[4-(2-羟基-乙氧基)-苄基]-苄基}-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	C ₂₁ H ₂₅ ClO ₇	442(M+NH ₃) ⁺
2-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-基)-乙酰胺*	C ₂₂ H ₂₇ ClN ₂ O ₅	435
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-1-异丁基-哌啶-3,4,5-三醇*	C ₂₄ H ₃₂ ClNO ₄	492(M-H+Ac)
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-(2-甲基-四氢-呋喃-3-基硫)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	C ₂₅ H ₃₁ ClO ₆ S	512(M+NH ₃) ⁺
(R)-2-氨基-3-((2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基硫)-丙酸*	C ₂₃ H ₂₈ ClNO ₇ S	498
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-环戊基硫-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	C ₂₅ H ₃₁ ClO ₅ S	496(M+NH ₃) ⁺

	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-环己基硫-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	$C_{26}H_{33}ClO_5S$	510(M+NH ₃) ⁺
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(3-甲基-丁基硫)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{25}H_{37}ClO_5S$	498(M+NH ₃) ⁺
	(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇*	$C_{27}H_{31}ClO_9$	552(M+NH ₃) ⁺
	1-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-基)-乙酮*	$C_{22}H_{26}ClNO_5$	420
[0316]	(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-羧酸苄基酯	$C_{28}H_{30}ClNO_6$	529 [M+NH ₄] ⁺
	(2S,3S,4S,5R)-1-苄基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-哌啶-3,4,5-三醇*	$C_{27}H_{30}ClNO_4$	468
	2-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-基)-乙酰胺*	$C_{22}H_{27}ClN_2O_5$	435
	(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-1-异丁基-哌啶-3,4,5-三醇*	$C_{24}H_{32}ClNO_4$	492 [M+Ac]
	(3S,4R,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-羟基甲基-哌啶-3,4,5-三醇*	$C_{21}H_{26}ClNO_5$	408

[0317] 体外人SGLT2抑制试验

[0318] 将人钠/葡萄糖协同转运蛋白2型(SGLT2, 登记号码P31639、GI:400337)克隆到用于哺乳动物表达的pIRESpuro2载体中(构造:HA-SGLT2-pIRESpuro2)。

[0319] 将HEK293细胞用人HA-SGLT2-pIRESpuro2载体转染并在0.5μg/ml嘌呤霉素的存在下选择本体稳定(bulk stable)的细胞系。将人HA-SGLT2细胞保持在包含10%FBS、1%GPS和0.5μg/ml嘌呤霉素的DMEM培养基中。

[0320] 将表达人HA-SGLT2的HEK293细胞接种在384孔板(30,000细胞/孔)中的DMEM培养基中,DMEM培养基包含10%FBS,1%GPS和0.5μg/ml嘌呤霉素,然后在37℃、5%CO₂下培养过夜。然后将细胞用摄取缓冲液(140mM NaCl,2mM KCl,1mM CaCl₂,1mM MgCl₂,10mM HEPES,5mM Tris,1mg/ml牛血清白蛋白(BSA),pH7.3)洗涤。在有或没有试验化合物的情况下将二十微升的摄取缓冲液加入到细胞中。然后,将包含¹⁴C-AMG(100nCi)的20微升摄取缓冲液加入到细胞中。将细胞板在37℃、5%CO₂中培养1-2小时。在将细胞用摄取缓冲液洗涤之后,加入闪烁液体(40微升/孔)并且使用闪烁计数器(TopCoulter NXT;Packard Instruments)计数放射性来测量¹⁴C-AMG摄取。

[0321] 体外人SGLT1抑制试验

[0322] 将人钠/葡萄糖协同转运蛋白1型(SGLT1, 登记号码NP_000334、GI:4507031)克隆

到用于哺乳动物表达的pIRESpuro2载体中(构造:HA-SGLT1-pIRESpuro2)。

[0323] 将HEK293细胞用人HA-SGLT1-pIRESpuro2载体转染,并且在0.5 μ g/ml嘌呤霉素的存在下选择堆积稳定的细胞系。将人HA-SGLT1细胞保持在包含10%FBS、1%GPS和0.5 μ g/ml嘌呤霉素的DMEM培养基中。

[0324] 将表达人HA-SGLT1的HEK293细胞接种在384孔板(30,000个细胞/孔)中的DMEM培养基中,DMEM培养基包含10%FBS、1%GPS和0.5 μ g/ml嘌呤霉素,然后在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂下培养过夜。然后将细胞用摄取缓冲液(140mM NaCl,2mM KCl,1mM CaCl₂,1mM MgCl₂,10mM HEPES,5mM Tris,1mg/ml牛血清白蛋白(BSA),pH7.3)洗涤。在有或没有试验化合物的情况下将二十微升的摄取缓冲液加入到细胞中。然后,还将包含¹⁴C-AMG(100nCi)的20微升摄取缓冲液加入到细胞中。将细胞板在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂中培养1-2小时。在将细胞用摄取缓冲液洗涤之后,加入闪烁液体(40微升/孔)并且使用闪烁计数器(TopCoulter NXT;Packard Instruments)计数放射性来测量¹⁴C-AMG摄取。

[0325] 计算IC₅₀值

[0326] 通过使用Levenburg Marquardt算法将相关数据拟合到以下方程式测定化合物对于给定靶的IC₅₀:

[0327] $y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))$

[0328] 其中A为最小Y值;B为最大Y值;C为IC₅₀;和D为斜率。使用用于Microsoft Excel(上述方程式为该软件的205型)的XLFit4软件(ID Business Solutions Inc.,Bridge水,NJ08807)进行IC₅₀的计算。

[0329] 体内数据:四氢吡喃基化合物

[0330] 使用上述方法,测定了本发明的四氢吡喃基化合物对人SGLT1(HSGLT1)、小鼠SGLT2(M SGLT2)和人SGLT2(H SGLT2)的IC₅₀。这些数据在下表2中提供:

[0331] 表2:SGLT IC₅₀(μ M)

化合物	H SGLT1	M SGLT2	H SGLT2
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	2.5707	0.0071	0.0246
(3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-四氢-吡喃-2,3,4,5-四醇		0.1007	0.2781
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-乙氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.0194	0.058
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-异丙氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.0148	0.0334
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-异丙氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.1881	0.4211
(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.2191	1.0507

[0332]

[0333]

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	>30	2.7627	4.8448
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	1.891	0.0063	0.0141
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2-羟基-乙氧基)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.0229	0.0363
(3S,4R,5R,6S)-2-苄基氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.3315	0.6232
(2S,3R,4R,5S)-2-(4'-乙氧基-联苯-3-基)-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		1.9133	4.5827
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.1181	0.1431
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2-甲氧基-乙氧基)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.0704	0.1018
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2-二甲基氨基-乙氧基)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		2.1696	3.6008
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-丙基硫-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.0161	0.0263
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-咪唑-1-基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		5.394	7.8695
{(3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基氧基}-乙酸甲酯		0.1702	0.1835
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(4-甲基-哌啶-1-基)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.9596	0.84
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(5-甲基-噻唑-2-基氨基)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		3.0863	3.0233
(2S,3R,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.027	0.0242

[0334]

N-((2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)- 苯基]-3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基)-N-丙基-乙酰胺		6.5656	4.9291
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯 基]-6-苯氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.1879	0.2585
N-((2S,3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)- 苯基]-3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基)-N-甲基-乙酰胺		1.9611	1.6857
乙酸(2S,3S,4R,5S,6S)-4,5-二乙酰氧基-6-[4-氯 -3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-2-甲氧基-四氢-吡喃-3- 基酯		5.7364	2.9012
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苯氧基)-苯 基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		2.3769	1.8621
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-甲氧基-苯基硫)-苯 基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.1024	0.1783
(2R,3S,4S,5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯 基]-2,3,4,5-四羟基-戊醛衍		0.0651	0.1206
(3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯 基]-3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-酮衍		1.5519	2.6544
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-甲氧基-苯亚磺酰基)- 苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		3.6939	7.3743
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯 基]-6-(3-羟基-丙氧基)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.0171	0.0674
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯 基]-6-(2-羟基-乙基硫)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	0.6203	0.0026	0.0066
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯 基]-6-(2-巯基-乙氧基)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.1641	0.3957
(2S,3R,4R,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-5- 氯-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4-二醇		0.2154	0.5979

[0335]

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-(2,3-二羟基-丙氧基)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.1006	0.2751
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-(4-羟基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	2.4349	0.008	0.0324
(2S,3R,4R,5S)-2-(4-氯-3-[4-(R)-(四氢-呋喃-3-基)氧基]-苄基)-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	11.4139	0.0181	0.0373
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苄基]-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	11.4962	0.0159	0.0447
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-乙基硫-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	0.9221	0.0017	0.0047
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲基硫-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	0.1164	0.0013	0.0038
[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-三羟基-6-甲氧基-四氢-吡喃-2-基)-苄基]-[4-乙氧基-苄基]-甲酮		0.057	0.1035
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-氯-3-[(4-乙氧基-苄基)-羟基-甲基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.0471	0.0916
(2S,3R,4R,5S)-2-[3-(4-乙氧基-苄基)-4-甲基-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.0229	0.0551
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-[4-(2-甲基硫-乙氧基)-苄基]-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.0475	0.0986
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-[4-(吡啶-4-基氧基)-苄基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.2465	0.7229
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-氯-3-[(4-乙氧基-苄基)-[(Z)-丙基亚氨基]-甲基]-苄基)-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		1.8693	5.3254
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-[4-(噻唑-2-基氧基)-苄基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.0602	0.1445
(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-[4-(嘧啶-5-基氧基)-苄基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.0718	0.3012

[0336]

(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-[4-(2,6-二甲氧基-嘧啶-4-基氧基)-苄基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.0817	0.4133
2-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基硫]-乙酰胺	0.2704	0.0021	0.0097
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-(咪喃-2-基甲基硫)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	0.8544	0.0027	0.0111
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-哌啶-3,4,5-三醇	13.667	0.0594	0.1462
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-乙烷亚磺酰基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	10.591	0.0105	0.0326
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-乙磺酰基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	18.3066	0.0052	0.017
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[4-氯-3-[(4-乙氧基-苄基)-亚氨基-甲基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		1.5482	5.099
1-[(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-基]-乙酮		0.2275	0.6321
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-[3-[(4-乙氧基-苄基)-羟基-甲基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.9841	3.8879
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-羧酸苄基酯		1.4518	2.7911
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-羧酸甲基酯		0.1111	0.2905
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-羧酸烯丙基酰胺		0.1356	0.2573
N-(2-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基硫]-乙基)-乙酰胺	0.4787	0.0012	0.0039
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-(2,2,2-三氟-乙基硫)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	8.0923	0.0074	0.0179

[0337]

(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{4-氯-3-[1-(4-乙氧基-苄基)-1-羟基-乙基]-苄基}-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		1.6469	5.2368
二甲基-硫代氨基甲酸 O-{4-[2-氯-5-((2S,3R,4R,5S)-3,4,5-三羟基-6-甲氧基-四氢-吡喃-2-基)-苄基]-苄基}酯	>30	0.3331	0.7398
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-{3-[1-(4-乙氧基-苄基)-乙基]-苄基}-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.6855	2.0904
乙酸(2R,3S,4R,5S,6S)-4,5-二乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-2-甲基硫-四氢-吡喃-3-基酯		0.1694	2.4036
二乙基-二硫代氨基甲酸(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基酯		0.5968	2.4928
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-甲磺酰基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	6.5461	0.0023	0.0068
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-乙烷亚磺酰基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	6.1261	0.0058	0.0182
(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-氯-3-{4-[(R)-(四氢-呋喃-3-基)氧基]-苄基}-苄基)-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	3.8197	0.0071	0.0147
(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-乙烷亚磺酰基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.0905	0.2142
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-氯-3-[4-((S)-1-甲基-吡咯烷-3-基氧基)-苄基]-苄基}-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.092	0.1702
(2S,3R,4R,5S)-2-{4-氯-3-[4-(四氢-吡喃-4-基氧基)-苄基]-苄基}-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.0783	0.1841
(2S,3R,4R,5S)-2-(4-氯-3-{4-羟基-3-[1-(2-甲基氨基-乙基)-烯丙基]-苄基}-苄基)-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		1.1928	5.5812

	(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-[4-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苄基]-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	2.8461	0.0071	0.0417
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	5.0302	0.0038	0.0182
	(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-1-甲基-哌啶-3,4,5-三醇	>30	0.0161	0.0731
	(2S,3S,4S,5R)-1-苄基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-哌啶-3,4,5-三醇	15.1291	0.0553	0.0635
	(2S,3R,4R,5S)-2-[3-[4-(2-苄基氧基-乙氧基)-苄基]-4-氯-苯基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.0374	0.1275
	(2S,3R,4R,5S)-2-[3-[4-(2-羟基-乙氧基)-苄基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.4355	1.2564
	(2S,3R,4R,5S)-2-[4-氯-3-[4-(2-羟基-乙氧基)-苄基]-苄基]-6-甲氧基-四氢-吡喃-3,4,5-三醇	5.8047	0.0095	0.0357
[0338]	2-[(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-基]-乙酰胺		0.2551	0.9095
	(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-1-异丁基-哌啶-3,4,5-三醇	13.7971	0.0267	0.076
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-(2-甲基-四氢-呋喃-3-基硫)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.0632	0.1498
	(R)-2-氨基-3-[(2R,3S,4R,5R,6S)-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-四氢-吡喃-2-基硫]-丙酸		0.1558	0.8294
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-环戊基硫-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.0834	0.2788
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-环己基硫-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.6953	1.7862
	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-(3-甲基-丁基硫)-四氢-吡喃-3,4,5-三醇		0.054	0.1788

[0339] 体内数据:哌啶基化合物

[0340] 使用上述方法,测定本发明的哌啶基化合物对人SGLT1(H SGLT1)、小鼠SGLT2(M

SGLT2)和SGLT2(H SGLT2)的影响。这些数据在下表3中提供:

[0341] 表3:SGLT IC₅₀(μ M)

[0342]

化合物	H SGLT1	M SGLT2	H SGLT2
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-哌啶-3,4,5-三醇	13.667	0.0594	0.1462
1-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-基)-乙酮		0.2275	0.6321
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-羧酸苄基酯		1.4518	2.7911
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-羧酸甲基酯		0.1111	0.2905
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-羧酸烯丙基酰胺		0.1356	0.2573
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-1-甲基-哌啶-3,4,5-三醇	>30	0.0161	0.0731
(2S,3S,4S,5R)-1-苄基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-哌啶-3,4,5-三醇	15.1291	0.0553	0.0635
2-((2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-3,4,5-三羟基-哌啶-1-基)-乙酰胺		0.2551	0.9095
(2S,3S,4S,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-1-异丁基-哌啶-3,4,5-三醇	13.7971	0.0267	0.076
(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-羟基甲基-1-甲基-哌啶-3,4,5-三醇		0.2008	0.8183
(3S,4R,5R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苄基]-6-羟基甲基-哌啶-3,4,5-三醇		0.1361	0.4623

[0343]

(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-羟基甲基-1-甲基-哌啶-3,4,5-三醇	3.1151	0.0035	0.0079
(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-羟基甲基-哌啶-3,4,5-三醇	3.5013		0.0075
(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-哌啶-1-羧酸甲基酰胺		0.0357	0.0633
(2S,3S,4R,5R,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-哌啶-1-羧酸甲基酯		0.0751	0.2056
(2S,3S,4R,5R,6R)-1-苄基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-苯基]-6-羟基甲基-哌啶-3,4,5-三醇		0.0624	0.1452

[0344] 化合物的体内作用

[0345] 使用持续45%高脂肪饮食并且分别圈养在Nalgene代谢笼中的药物处理的和媒介物处理的c57白化病雄性小鼠测定本发明化合物的药理学作用。小鼠随意得到饮用水和高脂肪膳食的糊(2份膳食对1份水)。

[0346] 以两种方式递送化合物。首先是,在第一天为小鼠管饲5ml/kg剂量体积的药物或媒介物。在随后的24小时将全部尿量收集到代谢笼的塑料尿收集器中。每天进行小鼠的体重、饮水量、采食量(考虑了糊中的水分蒸发)、和尿量的测量。每天收集尿,离心,并且使用Cobas自动分析器评价葡萄糖浓度。从总的尿量和尿葡萄糖浓度计算每天排泄的葡萄糖毫克数的最终结果。

[0347] 在第二种方法中,化合物在膳食中被递送。这通过将试验化合物以适当的浓度混合在高脂肪饮食的糊中进行,考虑了基线体重和基线采食量。包含药物的糊也是以每天过量提供。通过计算动物体重和采食量来计算每天递送的化合物的量。

[0348] 图1表示在以30mg/kg的单一口服剂量给用时本发明的化合物对剂量给用之后24小时过程中排泄的葡萄糖的量的影响。相比之下,对照动物在24小时内排泄约1mg葡萄糖。图1中所指的化合物在下表4中说明。

[0349] 表4

[0350]

化合物	化学名称
1	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇
2	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(乙基硫)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇
3	(2S,3S,4R,5R,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(羟基甲基)-1-甲基哌啶-3,4,5-三醇
4	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(甲基磺酰基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇
5	(2S,3S,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(甲基硫)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三基 三乙酸酯
6	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(2-羟基乙基硫)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇
7	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-((S)-甲基亚磺酰基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇
8	(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇
9	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(2,2,2-三氟乙基硫)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇
10	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-(乙基磺酰基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇
11	(2S,3S,4S,5R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-1-甲基哌啶-3,4,5-三醇
12	(2R,3S,4R,5R,6S)-2-(1H-咪唑-2-基硫)-6-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇

[0351]

13	(2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-((S)-乙基亚磺酰基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇
14	(2S,3R,4R,5S)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-6-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇
15	(2S,3R,4R,5S)-2-(4-氯-3-(4-羟基苄基)苯基)-6-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇
16	(2S,3S,4S,5R)-2-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)哌啶-3,4,5-三醇
17	(2S,3R,4R,5S,6S)-2-(4-氯-3-(4-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)苄基)苯基)-6-甲氧基四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇
18	N-(2-((2R,3S,4R,5R,6S)-6-(4-氯-3-(4-乙氧基苄基)苯基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-基硫)乙基)乙酰胺

[0352] 上述引用的所有公开(例如,专利和专利申请)都被全文并入本文作为参考。

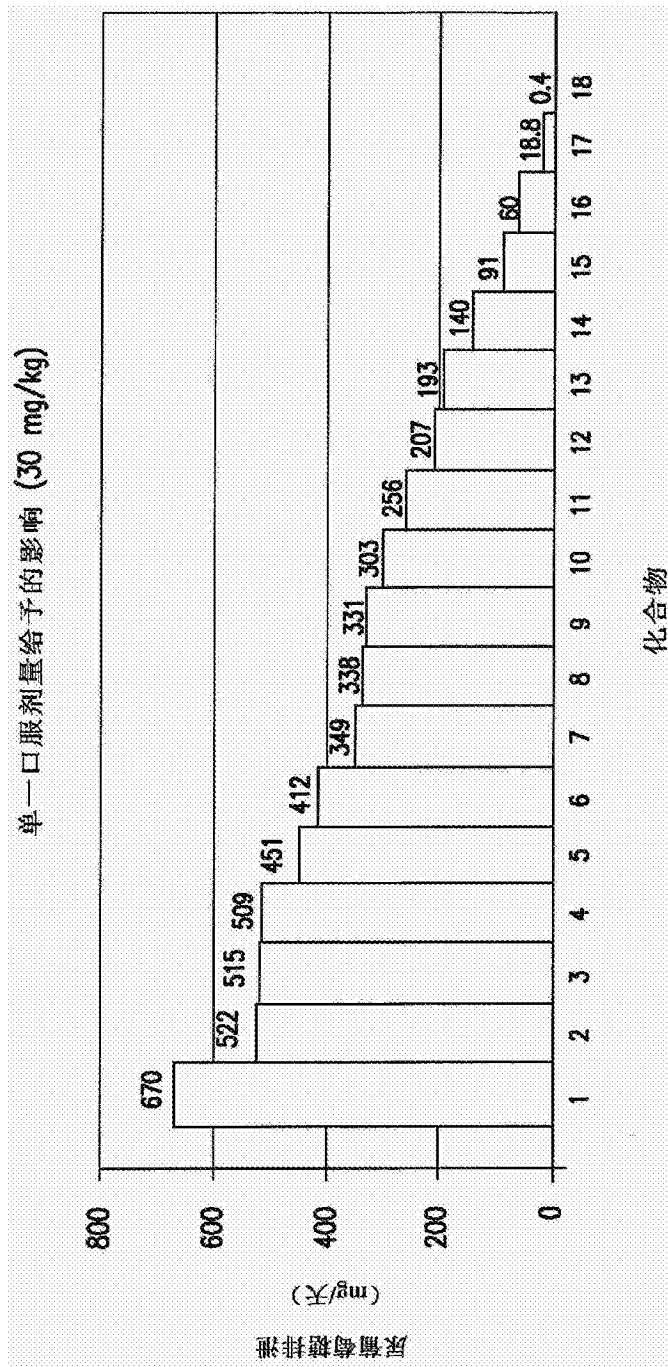


图1