

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380105709.8

[51] Int. Cl.

C07H 17/00 (2006.01)

C07H 17/02 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[43] 公开日 2006年1月18日

[11] 公开号 CN 1723214A

[22] 申请日 2003.11.28

[21] 申请号 200380105709.8

[30] 优先权

[32] 2002.12.12 [33] DE [31] 10258008.1

[86] 国际申请 PCT/EP2003/013455 2003.11.28

[87] 国际公布 WO2004/052903 德 2004.6.24

[85] 进入国家阶段日期 2005.6.10

[71] 申请人 安万特医药德国有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 W·弗里克 H·格隆比克

W·克拉默 H·霍耶尔

H·布鲁莫霍普 O·普来登伯格

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

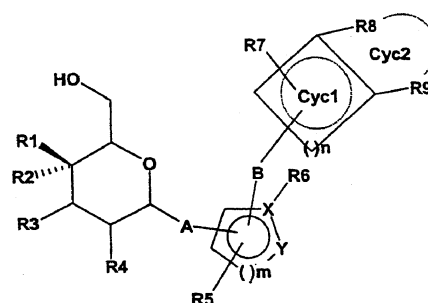
权利要求书 8 页 说明书 42 页

[54] 发明名称

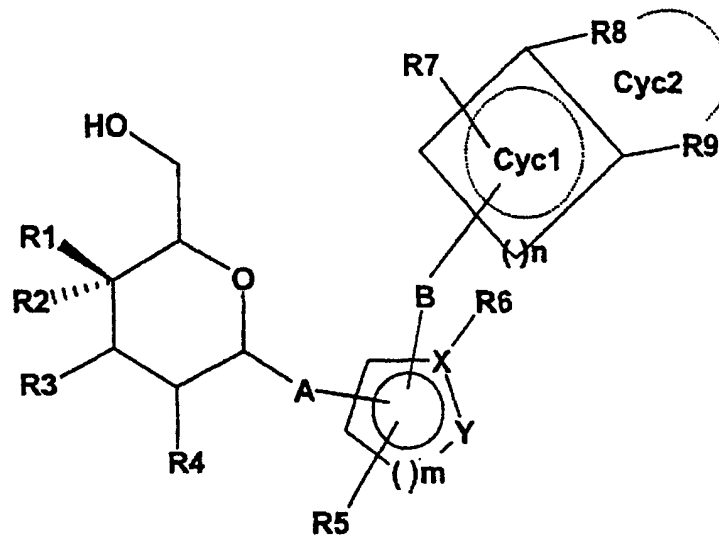
新的氟代糖苷杂环衍生物、包含所说化合物的药品及其应用

[57] 摘要

本发明涉及其中的基团具有预定义键的式(I)的取代的氟代糖苷杂环衍生物、其生理学可耐受的盐以及其制备方法。所说的化合物可以用作例如抗糖尿病药。



1. 式 I 的化合物以及其可药用的盐:



其中

- R1 和 R2 彼此独立地是 F、H 或 R1 或 R2 中的一个 OH;
- R3 是 OH 或 F, 其中 R1、R2、R3 中至少有一个必需是 F;
- R4 是 OH;
- A 是 O、NH、CH₂、S 或一个键;
- X 是 C、O、S 或 N, 其中当 Y 是 O 或 S 时 X 必需是 C;
- Y 是 N、O 或 S;
- m 是 1 或 2;
- R5 是氢、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、COOH、CO(C₁-C₆)-烷基、COO(C₁-C₆)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₆)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基、苯基、苄基、(C₁-C₆)-烷氧基羰基, 其中烷基、烷氧基、链烯基或炔基中的一个、一个以上或所有氢都可以被氟代替;
- SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂、S-(C₁-C₆)-烷基、S-(CH₂)₀-苯基、SO-(C₁-C₆)-烷基、

- SO-(CH₂)₀-苯基、SO₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-(CH₂)₀-苯基，其中 0 可以为 0-6，并且苯基可以被 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂ 取代最多两次；
- NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、NH(C₁-C₇)-酰基、苯基、O-(CH₂)₀-苯基，其中 0 可以是 0-6，其中该苯环可以被 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代 1 至 3 次；
- 或当 Y 是 S 时，R₅ 和 R₆ 与携带其的 C 原子一起是苯基；
- R6** 任选地是 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-链烯基、(C₃-C₆)-环烷基、或可以任选地被卤素或(C₁-C₄)-烷基取代的苯基；
- B** 是(C₀-C₁₅)-链烷烃二价基，其中所说的链烷烃二价基中的一个或多个 C 原子可以彼此独立地被-O-、-(C=O)-、-CH=CH-、-C≡C-、-S-、-CH(OH)-、-CHF-、-CF₂-、-(S=O)-、-(SO₂)-、-N((C₁-C₆)-烷基)-、-N((C₁-C₆)-烷基-苯基)-或-NH-代替；
- N** 是 0 至 4 的数字；
- Cycl** 是 3 至 7 元饱和、部分饱和或不饱和的环，其中 1 个 C 原子可以被 O、N 或 S 代替；
- R7、R8、R9** 是氢、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-烷基、CO(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₈)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基、烷氧基、链烯基或炔基中的一个、一个以上或者所有氢都可以被氟代替；

SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂、S-(C₁-C₆)-烷基、S-(CH₂)₀-苯基、SCF₃、SO-(C₁-C₆)-烷基、SO-(CH₂)₀-苯基、SO₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-(CH₂)₀-苯基，其中 0 可以是 0-6 并且所说的苯基可以被 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂ 取代最多两次；

NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、NH(C₁-C₇)-酰基、苯基、O-(CH₂)₀-苯基，其中 0 可以是 0-6，其中所说的苯环可以被 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、(C₁-C₈)-烷氧基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代 1 至 3 次；或

R8 和 R9

与携带其的 C 原子一起是 5 至 7 元饱和、部分或完全不饱和环 Cyc2，该环中的 1 或 2 个 C 原子还可以被 N、O 或 S 代替，并且 Cyc2 可以任选地被(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₅)-链烯基、(C₂-C₅)-炔基取代，其中在各种情况中有一个 CH₂ 可以被 O 代替或被 H、F、Cl、OH、CF₃、NO₂、CN、COO(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₄)-烷基、OCF₃ 代替。

2. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物，其中

- R1 和 R2 彼此独立地是 F 或 H 或 R1 或 R2 中的一个为 OH，其中 R1 或 R2 中的一个必需是 F；
- R3 是 OH；
- R4 是 OH；
- A 是 O 或 NH；
- X 是 C、O 或 N，其中当 Y 是 S 时 X 必需是 C；
- Y 是 N 或 S；

- m** 是 1 或 2;
- R5** 是氢、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、COOH、CO(C₁-C₆)-烷基、COO(C₁-C₆)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₆)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基、苯基、苄基、(C₁-C₄)-烷基羧基、SO-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基或烷氧基中的一个、一个以上或所有氢都可以被氟代替；或当 Y 是 S 时，R5 和 R6 与携带其的 C 原子一起形成苯基；
- R6** 任选地是 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-链烯基、(C₃-C₆)-环烷基、或可任选地被卤素或(C₁-C₄)-烷基取代的苯基；
- B** 是(C₀-C₁₅)-链烷烃二价基，其中所说的链烷烃二价基中的一个或多个 C 原子可以彼此独立地被-O-、-(C=O)-、-CH=CH-、-C≡C-、-S-、-CH(OH)-、-CHF-、-CF₂-、-(S=O)-、-(SO₂)-、-N((C₁-C₆)-烷基)-、-N((C₁-C₆)-烷基-苯基)-或-NH-代替；
- n** 是 0 至 4 的数字；
- Cyc1** 是 3 至 7 元饱和、部分饱和或不饱和环，其中 1 个 C 原子可以被 O 或 S 代替；
- R7、R8、R9** 是氢、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-烷基、CO(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₈)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、SCF₃、SO-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基或烷氧基中的一个、一个以上或所有氢都可以被氟代替；或
- R8 和 R9** 与携带其的 C 原子一起形成 5 至 7 元饱和、部分或完全不饱和的环 Cyc2，所说环中的 1 或 2 个碳原子还可以被 N、

O 或 S 代替, 并且 Cyc2 环可以任选地被(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₅)-链烯基、(C₂-C₅)-炔基取代, 其中在各种情况中有一个 CH₂ 基可以被 O 代替, 或者可以被 H、F、Cl、OH、CF₃、NO₂、CN、COO-(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₄)-烷基、OCF₃ 取代。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中所说的糖残基是 β-连接的并且所说糖残基 2-、3-和 5-位的立体化学具有 D-葡萄糖构型。

4. 如权利要求 1 至 3 所述的式 I 的化合物, 其中:

- R1 和 R2 彼此独立地是 F、H 或 R1 或 R2 中的一个 OH, 其中 R1 或 R2 中至少有一个必需是 F;
- R3 是 OH;
- R4 是 OH;
- A 是 O;
- X 是 C、O 或 N, 其中当 Y 是 S 时 X 必需是 C;
- Y 是 N 或 S;
- m 是 1;
- R5 是氢、(C₁-C₅)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、HO-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基、F、Cl、CF₃、OCF₃、OCH₂CF₃、(C₁-C₄)-烷基-CF₂-、苯基、苄基、(C₁-C₄)-烷基羧基、(C₂-C₄)-链烯基、(C₂-C₄)-炔基、COO(C₁-C₄)-烷基; 或当 Y 是 S 时, R5 和 R6 与携带其的 C 原子一起形成苯基;
- R6 任选地是 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-链烯基、(C₃-C₆)-环烷基、或任选地被卤素或(C₁-C₄)-烷基取代的苯基;
- B 是(C₁-C₄)-链烷烃二价基, 其中 1 个 CH₂ 还可以被-(C=O)-、-CH(OH)-、-CO-NH-、-CHF-、-CF₂-、-O-代替;

- n 是 2 或 3;
- Cycl 是不饱和的 5-或 6-元环, 其中 1 个 C 原子可以被 O 或 S 代替;
- R7、R8、R9 是氢、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷氧基、S-(C₁-C₄)-烷基、SCF₃、F、Cl、Br、I、OCF₃、OCH₂CF₃、OH、HO-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基, 或
- R8 和 R9 一起是 -CH=CH-O-、-CH=CH-S-、-CH=CH-CH=CH-, 其可任选地被(C₁-C₄)-烷氧基取代, 或是 -O-(CH₂)_p-O-, 其中 p=1 或 2 且
- R7 是氢。

5. 如权利要求 1 至 4 所述的式 I 的化合物, 其中

- R1、R2 是 F 或 H, 其中 R1、R2 中的一个必需是 F;
- R3 是 OH;
- R4 是 OH;
- A 是 O;
- X 是 C 并且 Y 是 S, 或
- X 是 O 并且 Y 是 N, 或
- X 是 N 并且 Y 是 N;
- m 是 1;
- R5 是氢、CF₃、(C₁-C₆)-烷基, 或当 Y 是 S 时, R5 和 R6 与携带其的 C 原子一起形成苯基,
- R6 任选地是 H、(C₁-C₄)-烷基或苯基;
- B 是 -CH₂-、-C₂H₄-、-C₃H₆-、-CO-NH-CH₂-或 -CO-CH₂-CH₂-;
- n 是 2 或 3;
- Cycl 是不饱和的 5 至 6 元环, 其中 1 个 C 原子可以被 S 代替;
- R7、R8、R9 是氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、S-(C₁-C₄)-烷基、SCF₃、F、Cl、Br、I、OCF₃, 或

- R8 和 R9 一起是 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ，其可任选地被 (C_1-C_4) -烷氧基取代，且
- R7 是氢。
6. 如权利要求 1 至 5 所述的式 I 的化合物，其中
- R1、R2 是 F 或 H，其中 R1、R2 中的一个必需是 F；
- R3 是 OH；
- R4 是 OH；
- A 是 O；
- X 是 C 并且 Y 是 S 或
- X 是 N 并且 Y 是 N；
- m 是 1；
- R5 是氢、 (C_1-C_4) -烷基或 CF_3 或当 Y 是 S 时，R5 和 R6 与携带其的 C 原子一起形成苯基；
- R6 任选地是 H 或 (C_1-C_4) -烷基；
- B 是 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ；
- n 是 2 或 3；
- Cycl 是苯基或噻吩；
- R7 是氢、甲氧基、F、Cl、Br、I、 (C_1-C_4) -烷基、 OCF_3 ；
- R8、R9 是氢或 Cl 或
- R8 和 R9 与携带其的碳原子一起形成可任选地被甲氧基取代的苯基，或呋喃，且
- R7 是氢。

7. 一种包含一种或多种如权利要求 1 至 6 中一项或多项所述的化合物的药物。

8. 一种包含一种或多种如权利要求1至6中一项或多项所述的化合物和一种或多种降血糖活性成分的药物。

9. 如权利要求1至6中一项或多项所述的化合物用于制备治疗1型和2型糖尿病的药物用途。

10. 如权利要求1至6中一项或多项所述的化合物用于制备降血糖药的用途。

11. 如权利要求1至6中一项或多项所述的化合物与至少一种其它降血糖活性成分联合用于制备治疗1型和2型糖尿病的药物用途。

12. 如权利要求1至6中一项或多项所述的化合物与至少一种其它降血糖活性成分联合用于制备降血糖药的用途。

13. 制备包含一种或多种如权利要求1至6中一项或多项所述的化合物的药物的方法，其包括将活性成分与适宜的药用载体混合并将该混合物转化成适于给药的形式。

新的氟代糖苷杂环衍生物、包含所述化合物的药品及其应用

本发明涉及取代的杂环氟代糖苷、其生理学可耐受的盐以及生理学功能衍生物。

在文献中已经公开了一些类型的具有 SGLT 作用的物质。所有这些结构的原型是天然产物根皮苷。尤其可以得到如下在下述文献权利要求中所述类型的物质：

-Tanabe 的苯丙酮糖苷(WO 0280936、WO 0280935、JP 2000080041 和 EP 850948)

-Kissei 的 2-(吡喃葡萄糖基氧基)苄基苯(WO 0244192、WO 0228872 和 WO 0168660)

-Kissei 和 Ajinomoto 的吡喃葡萄糖基氧基吡唑(WO 0268440、WO 0268439、WO 0236602 和 WO 0116147)

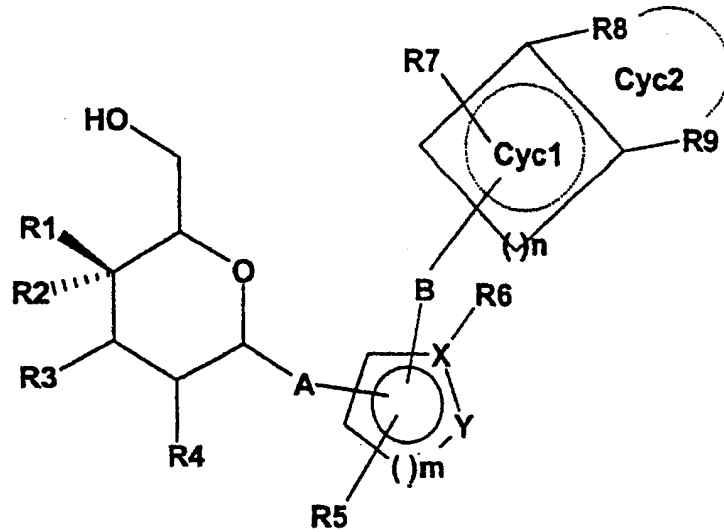
-Bristol-Myers Squibb 的 O-糖苷苯甲酰胺(WO 0174835 和 WO 0174834)

-和 Bristol-Myers Squibb 的 C-芳基糖苷(WO 0127128 和 US 2002137903)。

所有的已知结构都包含葡萄糖作为十分重要的结构元素。

本发明的目的提供能用于预防和治疗 1 型和 2 型糖尿病的新型化合物。我们现在令人吃惊地发现杂环氟代糖苷衍生物增加了对 SGLT 的作用。因此，这些化合物特别适宜用于预防和治疗 1 型和 2 型糖尿病。

因此，本发明涉及式 I 的化合物以及其可药用的盐：



其中

- R1 和 R2** 彼此独立地是 F、H 或 R1 或 R2 中的一个是 OH;
- R3** 是 OH 或 F, 其中 R1、R2、R3 中至少有一个必需是 F;
- R4** 是 OH;
- A** 是 O、NH、CH₂、S 或一个键;
- X** 是 C、O、S 或 N, 其中当 Y 是 O 或 S 时 X 必需是 C;
- Y** 是 N、O 或 S;
- m** 是 1 或 2;
- R5** 是氢、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、COOH、CO(C₁-C₆)-烷基、COO(C₁-C₆)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₆)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基、苯基、苄基、(C₁-C₆)-烷氧基羧基, 其中烷基、烷氧基、链烯基或炔基中的一个、一个以上或所有氢都可以被氟代替; SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂、S-(C₁-C₆)-烷基、S-(CH₂)₀-苯基、SO-(C₁-C₆)-烷基、SO-(CH₂)₀-苯基、SO₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-(CH₂)₀-苯基, 其中 0 可以为 0-6, 并且苯基可以被 F、Cl、Br、OH、CF₃、

- NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂取代最多两次;
- NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、NH(C₁-C₇)-酰基、苯基、O-(CH₂)₀-苯基, 其中 0 可以是 0-6, 其中该苯环可以被 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂取代 1 至 3 次;
- 或当 Y 是 S 时, R5 和 R6 与携带其的 C 原子一起是苯基;
- R6** 任选地是 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-链烯基、(C₃-C₆)-环烷基、或可以任选地被卤素或(C₁-C₄)-烷基取代的苯基;
- B** 是(C₀-C₁₅)-链烷烃二价基(Alkandiyl), 其中所说的链烷烃二价基中的一个或多个 C 原子可以彼此独立地被-O-、-(C=O)-、-CH=CH-、-C≡C-、-S-、-CH(OH)-、-CHF-、-CF₂-、-(S=O)-、-(SO₂)-、-N((C₁-C₆)-烷基)-、-N((C₁-C₆)-烷基-苯基)-或-NH-代替;
- N** 是 0 至 4 的数字;
- Cycl** 是 3 至 7 元饱和、部分饱和或不饱和的环, 其中 1 个 C 原子可以被 O、N 或 S 代替;
- R7、R8、R9** 是氢、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-烷基、CO(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₈)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基, 其中烷基、烷氧基、链烯基或炔基中的一个、一个以上或者所有氢都可以被氟代替;
- SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂、S-(C₁-C₆)-烷基、S-(CH₂)₀-苯基、SCF₃、SO-(C₁-C₆)-烷基、

SO-(CH₂)₀-苯基、SO₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-(CH₂)₀-苯基，其中 0 可以是 0-6 并且所说的苯基可以被 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂ 取代最多两次；

NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、NH(C₁-C₇)-酰基、苯基、O-(CH₂)₀-苯基，其中 0 可以是 0-6，其中所说的苯环可以被 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、(C₁-C₈)-烷氧基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂ 取代 1 至 3 次；或

R8 和 R9

与携带其的 C 原子一起是 5 至 7 元饱和、部分或完全不饱和和环 Cyc2，该环中的 1 或 2 个 C 原子还可以被 N、O 或 S 代替，并且 Cyc2 可以任选地被(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₅)-链烯基、(C₂-C₅)-炔基取代，其中在各种情况中有一个 CH₂ 可以被 O 代替或被 H、F、Cl、OH、CF₃、NO₂、CN、COO(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₄)-烷基、OCF₃ 取代。

可以没有限制地选择 A、B 和 R5 在该环上的连接点。本发明包括所得的所有式 I 化合物。

适宜的包含 X 和 Y 的中心结构单元的杂环有：噻吩、呋喃、吡咯、吡唑、异噁唑和异噻唑，优选噻吩、吡唑和异噁唑。特别优选的式 I 的化合物是那些包含噻吩或吡唑作为中心结构单元的化合物。

优选的式 I 化合物是如下化合物，其中：

- R1 和 R2 彼此独立地是 F 或 H 或 R1 或 R2 中的一个为 OH，其中 R1 或 R2 中的一个必需是 F；
- R3 是 OH；
- R4 是 OH；
- A 是 O 或 NH；

- X** 是 C、O 或 N，其中当 Y 是 S 时 X 必需是 C；
- Y** 是 N 或 S；
- m** 是 1 或 2；
- R5** 是氢、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、COOH、CO(C₁-C₆)-烷基、COO(C₁-C₆)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₆)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基、苯基、苄基、(C₁-C₄)-烷基羧基、SO-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基或烷氧基中的一个、一个以上或所有氢都可以被氟代替；或当 Y 是 S 时，R5 和 R6 与携带其的 C 原子一起形成苯基；
- R6** 任选地是 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-链烯基、(C₃-C₆)-环烷基、或可任选地被卤素或(C₁-C₄)-烷基取代的苯基；
- B** 是(C₀-C₁₅)-链烷烃二价基，其中所说的链烷烃二价基中的一个或多个 C 原子可以彼此独立地被-O-、-(C=O)-、-CH=CH-、-C≡C-、-S-、-CH(OH)-、-CHF-、-CF₂-、-(S=O)-、-(SO₂)-、-N((C₁-C₆)-烷基)-、-N((C₁-C₆)-烷基-苯基)-或-NH-代替；
- n** 是 0 至 4 的数字；
- Cycl** 是 3 至 7 元饱和、部分饱和或不饱和环，其中 1 个 C 原子可以被 O 或 S 代替；
- R7、R8、R9** 是氢、F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-烷基、CO(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-炔基、(C₁-C₈)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-烷基、S-(C₁-C₆)-烷基、SCF₃、SO-(C₁-C₆)-烷基，其中烷基或烷氧基中的一个、一个以上或所有氢都可以被氟代替；

或

R8 和 R9 与携带其的 C 原子一起形成 5 至 7 元饱和、部分或完全不饱和的环 Cyc2, 所说环中的 1 或 2 个碳原子还可以被 N、O 或 S 代替, 并且 Cyc2 环可以任选地被(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₅)-链烯基、(C₂-C₅)-炔基取代, 其中在各种情况中有一个 CH₂基可以被 O 代替, 或者可以被 H、F、Cl、OH、CF₃、NO₂、CN、COO-(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₄)-烷基、OCF₃取代。

进一步优选的式 I 的化合物是那些其中糖残基是 β-连接的并且所说糖残基 2、3 和 5 位的立体化学具有 D-葡萄糖构型的化合物。

特别优选的式 I 的化合物是那些其中取代基 A 和 B 占据毗邻位置(邻位)的化合物。

特别优选的式 I 化合物是如下化合物, 其中:

- R1 和 R2** 彼此独立地是 F、H 或 R1 或 R2 中的一个为 OH, 其中 R1 或 R2 中至少有一个必需是 F;
- R3** 是 OH;
- R4** 是 OH;
- A** 是 O;
- X** 是 C、O 或 N, 其中当 Y 是 S 时 X 必需是 C;
- Y** 是 N 或 S;
- m** 是 1;
- R5** 是氢、(C₁-C₅)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、HO-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基、F、Cl、CF₃、OCF₃、OCH₂CF₃、(C₁-C₄)-烷基-CF₂-、苯基、苄基、(C₁-C₄)-烷基羧基、(C₂-C₄)-链烯基、(C₂-C₄)-炔基、COO(C₁-C₄)-烷基;或当 Y 是 S 时, R5 和 R6 与携带其的 C 原子一起形成苯基;
- R6** 任选地是 H、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-链烯基、(C₃-C₆)-环烷基、或任选地被卤素或(C₁-C₄)-烷基取代的苯基;

- B** 是(C₁-C₄)-链烷烃二价基,其中1个CH₂还可以被-(C=O)-、-CH(OH)-、-CO-NH-、-CHF-、-CF₂-、-O-代替;
- n** 是2或3;
- Cycl** 是不饱和的5-或6-元环,其中1个C原子可以被O或S代替;
- R7、R8、R9** 是氢、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷氧基、S-(C₁-C₄)-烷基、SCF₃、F、Cl、Br、I、OCF₃、OCH₂CF₃、OH、HO-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基-O-(C₁-C₄)-烷基,或
- R8和R9** 一起是-CH=CH-O-、-CH=CH-S-、-CH=CH-CH=CH-,其可任选地被(C₁-C₄)-烷氧基取代,或是-O-(CH₂)_p-O-, p=1或2且
- R7** 是氢。
- 十分特别优选的式I化合物是如下化合物,其中:
- R1、R2** 是F或H,其中R1、R2中的一个必需是F;
- R3** 是OH;
- R4** 是OH;
- A** 是O;
- X** 是C并且Y是S,或
- X** 是O并且Y是N,或
- X** 是N并且Y是N;
- m** 是1;
- R5** 是氢、CF₃、(C₁-C₆)-烷基,或当Y是S时,R5和R6与携带其的C原子一起形成苯基,
- R6** 任选地是H、(C₁-C₄)-烷基或苯基;
- B** 是-CH₂-、-C₂H₄-、-C₃H₆-、-CO-NH-CH₂-或-CO-CH₂-CH₂-;
- n** 是2或3;
- Cycl** 是不饱和的5至6元环,其中1个C原子可以被S代替;

- R7、R8、R9 是氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、S-(C₁-C₄)-烷基、SCF₃、F、Cl、Br、I、OCF₃，或
- R8 和 R9 一起是-CH=CH-O-、-CH=CH-CH=CH-，其可任选地被(C₁-C₄)-烷氧基取代，且
- R7 是氢。
- 进一步十分特别优选的式 I 化合物是如下化合物，其中：
- R1、R2 是 F 或 H，其中 R1、R2 中的一个必需是 F；
- R3 是 OH；
- R4 是 OH；
- A 是 O；
- X 是 C 并且 Y 是 S 或
- X 是 N 并且 Y 是 N；
- m 是 1；
- R5 是氢、(C₁-C₄)-烷基或 CF₃ 或当 Y 是 S 时，R5 和 R6 与携带其的 C 原子一起形成苯基；
- R6 任选地是 H 或(C₁-C₄)-烷基；
- B 是-CH₂-或-CO-NH-CH₂-；
- n 是 2 或 3；
- Cycl 是苯基或噻吩；
- R7 是氢、甲氧基、F、Cl、Br、I、(C₁-C₄)-烷基、OCF₃；
- R8、R9 是氢或 Cl 或
- R8 和 R9 与携带其的碳原子一起形成可任选地被甲氧基取代的苯基，或呋喃，且
- R7 是氢。

取代基 A 或 B 之一的键合特别优选地发生在与变量 Y 毗邻的位置上。

可提及的还十分特别优选的化合物是那些其中 Y 是 S 的化合物和其中 R1 是 H 并且 R2 是 F 的化合物。

本发明涉及其外消旋体、外消旋混合物以及纯旋光对映体和其非对映异构体以及其混合物形式的式 I 的化合物。

取代基 R₄、R₅、R₆、R₇、R₈ 和 R₉ 中的烷基可以是直链或支链的。卤素指的是 F、Cl、Br 或 I，优选 F 或 Cl。

由于它们与起始化合物或基础化合物相比在水中具有较高的溶解度，所以可药用的盐特别适用于医学应用。这些盐必需具有可药用的阴离子或阳离子。本发明化合物的适当的可药用的酸加成盐是无机酸，例如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸的盐，和有机酸，例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、羟基乙酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、对甲苯磺酸和酒石酸的盐。适当的可药用的碱盐有铵盐、碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如镁盐和钙盐)、氨基丁三醇(2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇)、二乙醇胺、赖氨酸或乙二胺的盐。

具有不可药用阴离子的盐如三氟乙酸盐也属于本发明保护范围之内，它们可用于制备或纯化可药用盐的中间体和/或用于非治疗用途，如用于体外应用。

这里所用的术语“生理学功能衍生物”用来表示本发明式 I 化合物的任意生理耐受的衍生物，例如在给予哺乳动物如人后可以(直接或间接)生成式 I 化合物或其活性代谢物的酯。

生理学功能衍生物还包括本发明化合物的前药，例如 H. Okada 等在 Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 中所述。所述前药可以在体内代谢得到本发明的化合物。这些前药本身可以具有或者不具有活性。

本发明的化合物还可以存在不同的多晶型，例如无定形和结晶多晶型。本发明化合物的所有多晶型均属于本发明的范围内且是本发明的另一方面。

在下文中，“式 I (的) 化合物”均是指上述式 I 的化合物及其盐、溶剂化物和这里描述的生理学功能衍生物。

式(I)的化合物还可以与其活性物质联合给药。

达到预期生物效应所必需的式 I 化合物的量取决于多种因素, 例如所选择的具体化合物、预期用途、给药方式和患者的临床情况。通常, 日剂量在 0.3mg 至 100mg (典型地 3mg 至 50mg)/天/kg 体重的范围内, 例如 3-10mg/kg/天。静脉内剂量可以是例如 0.3mg-1.0mg/kg, 该剂量可方便地以 10ng-100ng/kg/分钟的输注形式给药。适合此目的的输注溶液可以含有例如 0.1ng-10mg、典型地 1ng-10mg/ml。单剂量可以例如含有 1mg-10g 的活性成分。因此, 注射用安瓿剂可以例如含有 1mg-100mg, 并且经口服给药的单剂量制剂, 如片剂或胶囊, 可以例如含有 1.0mg-1000mg, 典型地 10-600mg。为了治疗上述病症, 尽管可以直接使用式 I 化合物本身, 但优选它们与可耐受的载体一起以药物组合物的形式存在。载体显然应是可耐受的, 也就是与组合物的其它组分相容并且对患者的健康无害。所述的载体可以是固体或液体或者是两者, 并且优选与所述化合物一起配制为单剂, 例如片剂, 它可以含有 0.05% -95 重量% 的活性化合物。也可以存在其它药理学活性物质, 包括其它式 I 的化合物。本发明的药物组合物可以利用一种已知的制药学方法制备, 它基本上包括将活性成分与药理学耐受的载体和/或赋形剂混合。

本发明的药物组合物是那些适合口服、直肠、局部、经口(例如舌下)和非肠道(例如皮下、肌肉内、真皮内或静脉内)给药的药物组合物, 但最适合的给药方式在各具体情况中取决于所治疗病症的性质和严重程度以及各情况中所使用的式 I 化合物的性质。包衣制剂和包衣的缓释制剂也属于本发明的范围。优选耐酸和耐胃液的制剂。适合的耐胃液包衣包括邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙烯乙酸邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯以及甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子型聚合物。

适合口服给药的药物化合物可以为分开的单元形式, 例如胶囊、扁囊剂、可吮吸的片剂或片剂, 它们均含有规定量的式 I 化合物; 散剂或颗粒剂; 如在水或非水液体中的溶液或混悬液; 或例如水包油或油包水乳液。如上所述, 这些组合物可以利用任何适当的制药方法制备, 所述方法包括将活性化合物与载体(可以由一种或多种其它组分组成)彼此接触的步骤。

通常，所述的组合物通过均相且均匀地将活性化合物与液体和/或微粉固体载体混合来制成，之后，如果需要的话，将产物成型。因此，例如，片剂可以通过将所述化合物的粉末或颗粒进行压片或模压而形成，在适宜的情况中可以与适宜的一种或多种其它成分一起进行压片或模压。可以通过在适宜的机器中将自由流动形式(如粉末或颗粒)的化合物(在适当的情况中混有粘合剂、助流剂、惰性稀释剂和/或一种或多种表面活性/分散剂)压片来制备压缩片剂。模制片剂可以通过将用惰性液体稀释剂湿润的粉状化合物在适当设备中模制来制成。

适合经口(舌下)给药的药物组合物包括可吮吸的片剂，它含有式 I 的化合物和矫味剂，通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶；和锭剂，它含有存在于惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的所述化合物。

适合非肠道给药的药物组合物优选包括式 I 化合物的灭菌含水制剂，其优选与预期接受者的血液等渗。这些制剂优选经静脉内给药，但是也可以采取皮下注射、肌肉内注射或真皮内注射的方式来进行给药。这些制剂可以优选通过将所述化合物与水混合并使所得到的溶液无菌并且与血液等渗而制得。通常，本发明的可注射组合物含有 0.1-5 重量%的活性化合物。

适合直肠给药的药物组合物优选以单剂量的栓剂存在。通过将式 I 的化合物与一种或多种常规固体载体，例如可可脂混合并模制所得混合物可以制备这些组合物。

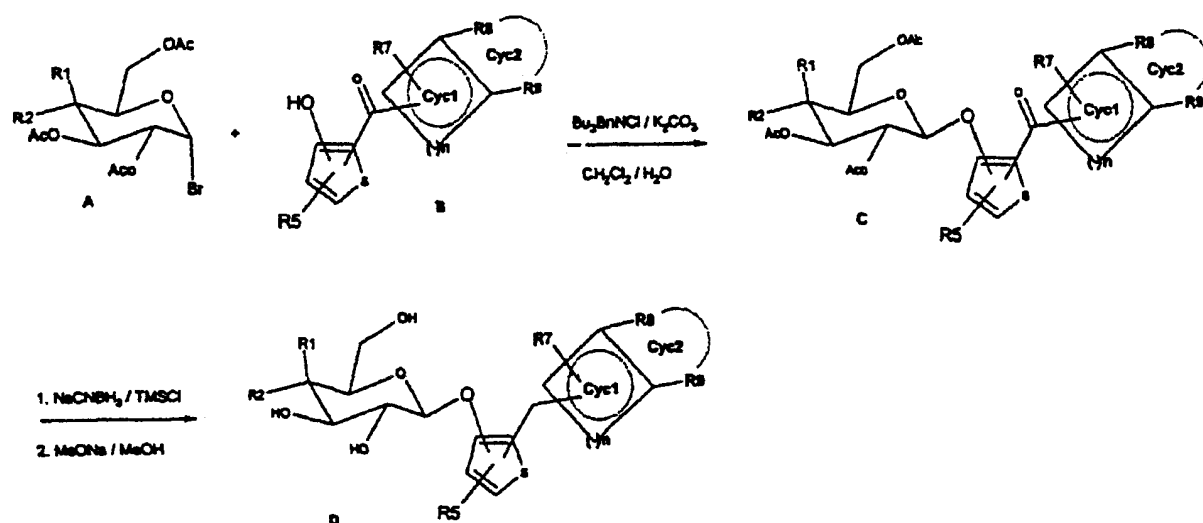
适合皮肤局部使用的药物组合物优选以软膏、霜剂、洗剂、糊剂、喷雾剂、气雾剂或油存在。可以使用的赋形剂有凡士林、羊毛脂、聚乙二醇类、醇类和这些物质中两种或多种的混合物。活性成分的浓度一般为该组合物的 0.1-15 重量%，例如 0.5-2 重量%。

透皮给药也是可行的。适合透皮使用的药物组合物可以以单独的糊剂存在，其适合与患者的表皮长时间亲密接触。所述糊剂适宜地是在被缓冲的水溶液中包含活性成分，在适宜的情况中，其被溶解和/或分散在粘合剂中或分散在聚合物中。适当的活性成分浓度为约 1%-35%，优选约 3%

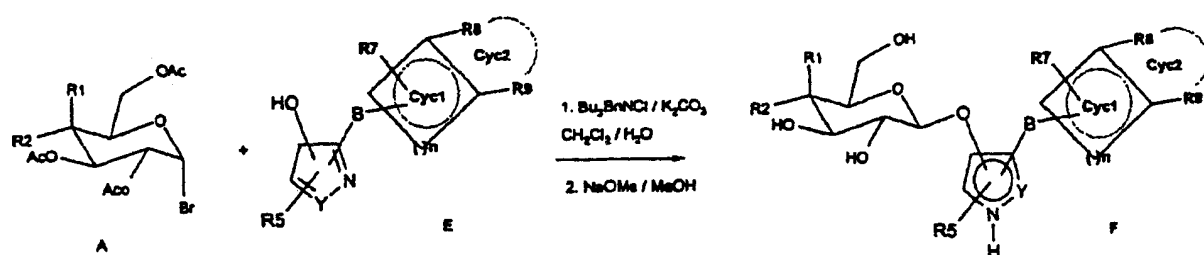
-15%。特别是可以如例如在 *Pharmaceutical Research*, 2(6) : 318 (1986) 中所述那样通过电转运或离子电渗疗法来释放活性成分。

本发明还涉及制备式 I 的化合物的方法，其可以根据下面的方法 A、B 和 C 的反应流程图来获得；

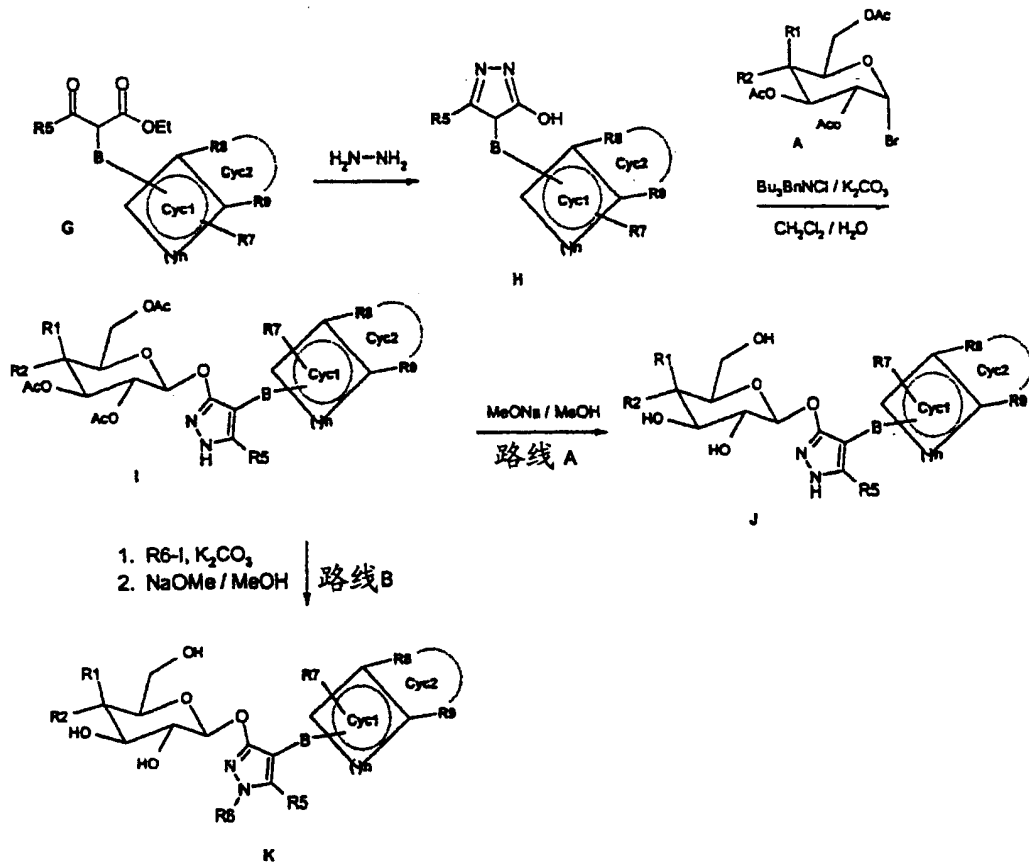
方法 A:



方法 B:



方法 C:



方法 A、B 和 C 所描述的流程图中无需加以说明，本领域技术人员完全可以照此实施这些方法。虽然如此，还是在实验部分对其进行了更详细的描述。实施例 1 至 31 的化合物是通过方法 A、B 和 C 获得的。可相应地或用已知的方法获得其它式 I 的化合物。

式 I 的化合物还可以与其它活性成分联合给药。

适于联合产品的其它活性成分有：

在 Rote Liste 2001 第 12 章提及的所有抗糖尿病药物。它们可与本发明的式 I 化合物联合，特别是用于协同地改善效果。活性化合物组合的给药可以通过将所述活性化合物分别给予患者进行给药或者以在一种药物制剂中含有数种活性化合物的联合产品的形式来进行。下列大多数的活性成分在 USAN 和 International Drug Names 的 USP 词典，美国药典，Rockville 2001 中进行了公开。抗糖尿病药物包括胰岛素和胰岛素衍生物，如例如，Lantus[®] (见 www.lantus.com) 或 HMR 1964、速效胰岛素类(见 US

6,221,633)、GLP-1 衍生物, 如例如在 Novo Nordisk A/S 的 WO 98/08871 中公开的那些物质, 和口服有效的降血糖活性成分。

口服有效的降血糖活性成分优选包括磺酰脲类、双胍类、氯茴苯酸类、噁二唑烷二酮类、噻唑烷二酮类、葡糖苷酶抑制剂、胰高血糖素拮抗剂、GLP-1 激动剂、钾通道开放剂, 如例如在 Novo Nordisk A/S 的 WO 97/26265 和 WO 99/03861 中公开的那些、胰岛素敏化剂、参与刺激糖异生和/或糖原分解的肝酶抑制剂、葡萄糖摄取的调节剂、改变脂质代谢的化合物, 如抗高脂血症活性成分和抗血脂活性成分、减少食物摄取的化合物、PPAR 和 PXR 激动剂以及作用于 β 细胞的 ATP 依赖性钾通道的活性成分。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 的化合物与 HMGCoA-还原酶抑制剂如辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、罗苏伐他汀联合给药。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 的化合物与胆固醇吸收抑制剂如, 例如依泽替米贝、替喹安、帕马昔联合给药。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 的化合物与 PPAR γ 激动剂如, 例如罗格列酮、吡格列酮、JTT-501、GI 262570 联合给药。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 的化合物与 PPAR α 激动剂如, 例如 GW 9578、GW 7647 联合给药。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 的化合物与混合的 PPAR α/γ 激动剂如, 例如 GW 1536、AVE 8042、AVE 8134、AVE 0847、AVE 0897 或如 WO 00/64888、WO 00/64876 或 WO 03/20269 中所述的物质联合给药。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 的化合物与贝特类如, 例如非诺贝特、氟贝特、苯扎贝特联合给药。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 的化合物与 MTP 抑制剂如, 例如英普他派、BMS-201038 或 R-103757 联合给药。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 的化合物与胆酸吸收抑制剂(参见, 例如 US 6,245,744 或 US 6,221,897)如, 例如 HMR 1741 联合给药。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 的化合物与 CETP 抑制剂如, 例如 JTT-705 联合给药。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与高分子胆酸吸附剂如，例如消胆胺和考来维仑联合给药。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与 LDL-受体诱导剂(参见 US 6,342,512)如，例如 HMR1171、HMR1586 联合给药。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与 ACAT 抑制剂如，例如阿伐麦布(avasimibe)联合给药。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与抗氧剂如，例如 OPC-14117 联合给药。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与脂蛋白脂酶抑制剂如，例如 NO-1886 联合给药。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与 ATP-柠檬酸裂合酶抑制剂如，例如 SB-204990 联合给药。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与角鲨烯合成酶抑制剂如，例如 BMS-188494 联合给药。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与脂蛋白(a)拮抗剂如，例如 CI-1027 或烟酸联合给药。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与脂肪酶抑制剂如，例如奥利司他联合给药。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与胰岛素联合给药。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与磺酰脲如，例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪或格列美脲联合给药。

在本发明的一个实施方案中，式 I 的化合物与双胍如，例如二甲双胍联合给药。

在又一个实施方案中，式 I 的化合物与氯茴苯酸类如，例如瑞格列奈联合给药。

在一个实施方案中，式 I 的化合物与噻唑烷二酮类如，例如曲格列酮、环格列酮、吡格列酮、罗格列酮或公开于 WO 97/41097 (Dr. Reddy's

Research Foundation)中的化合物,特别是 5-[[4-[(3,4-二氢-3-甲基-4-氧代-2-噻唑啉基甲氧基)-苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮联合给药。

在一个实施方案中,式 I 的化合物与 α -葡萄糖苷酶抑制剂如,例如米格列醇或阿卡波糖联合给药。

在一个实施方案中,式 I 的化合物与作用于 β 细胞的 ATP 依赖性钾通道的活性成分如,例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲或瑞格列奈联合给药。

在一个实施方案中,式 I 的化合物与一种以上的上述化合物联合给药如,例如与磺酰脲和二甲双胍、与磺酰脲和阿卡波糖、与瑞格列奈和二甲双胍、与胰岛素和磺酰脲、与胰岛素和二甲双胍、与胰岛素和曲格列酮、与胰岛素和洛伐他汀等联合给药。

在另一个实施方式中,式 I 的化合物与 CART 调节剂(参见“可卡因-苯丙胺调节的转录影响小鼠中的能量代谢、焦虑和胃排空”, Asakawa, A 等, M. : *Hormone and Metabolic Research* (2001), 33(9), 554-558)、NPY-拮抗剂,例如萘-1-磺酸{4-[(4-氨基噻唑啉-2-基氨基)甲基]-环己基甲基}酰胺;盐酸盐(CGP71683A)、MC4-激动剂(例如 1-氨基-1,2,3,4-四氢-萘-2-甲酸[2-(3a-苄基-2-甲基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氢吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(4-氯-苯基)-2-氧代乙基]-酰胺;(WO 01/91752))、阿立新(Orexin)拮抗剂(例如 1-(2-甲基苯并噁唑-6-基)-3-[1,5]萘啶-4-基脲;盐酸盐(SB-334867-A))、H3-激动剂(3-环己基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)丙-1-酮草酸盐(WO00/63208)); TNF-激动剂、CRF-拮抗剂(例如[2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-9H-1,3,9-三氮杂芴-4-基]二丙基胺(WO 00/66585))、CRF BP-拮抗剂(例如 Urocortin)、Urocortin 激动剂、 β 3-激动剂(例如 1-(4-氯-3-甲磺酰基甲基苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吲哚-6-基氧基)-乙基氨基]-乙醇盐酸盐(WO 01/83451))、MSH (黑素细胞刺激激素)激动剂、CCK-A 激动剂(例如 {2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基-乙基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-5,7-二甲基吲哚-1-基}-乙酸三氟乙酸盐(WO 99/15525))、血清素再摄取抑制剂(例如右芬氟拉明)、混合型血清素能和去甲肾上腺素能化合物(例如 WO 00/71549)、5HT-激动剂例如 1-(3-乙基苯并呋喃-7-基)哌嗪草酸盐(WO

01/09111)、铃蟾肽激动剂、促生长激素神经肽拮抗剂、生长激素(例如人生长激素)、生长激素释放化合物(6-苄氧基-1-(2-二异丙基氨基乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(WO 01/85695))、TRH-激动剂(参见例如 EP 0 462 884)解偶联蛋白 2-或 3-调节剂、瘦素(leptin)激动剂(参见例如 Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. 瘦素激动剂作为治疗肥胖的潜在途径。Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881)、DA-激动剂(溴隐亭、Doprexin)、脂肪酶/淀粉酶抑制剂(例如 WO 00/40569)、PPAR 调节剂(例如 WO 00/78312)、RXR 调节剂或 TR β -激动剂联合给药。

在本发明的一个实施方案中,其它的活性化合物是瘦素;参见例如“瘦素在治疗应用中的前景”, Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622。

在一个实施方案中,其它的活性化合物是右旋苯丙胺或苯丙胺。

在一个实施方案中,其它的活性化合物是芬氟拉明或右旋芬氟拉明。

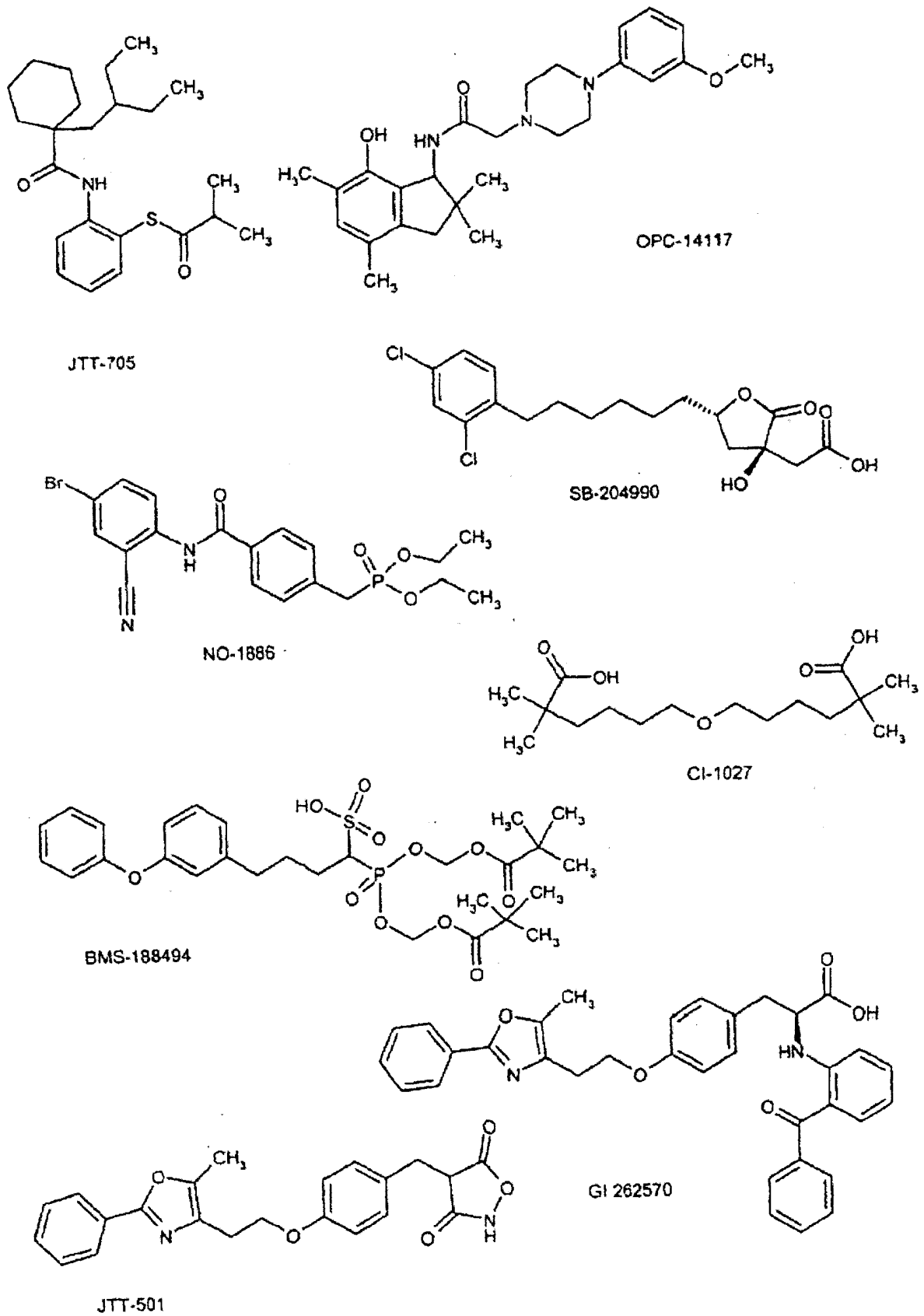
在一个实施方案中,其它的活性化合物是西布曲明。

在一个实施方案中,其它的活性化合物是奥利司他。

在一个实施方案中,其它的活性化合物是马引哚或芬特明。

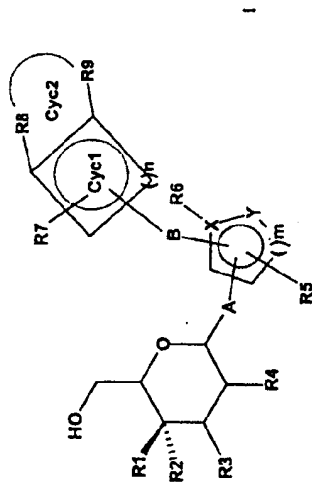
在一个实施方案中,式 I 的化合物与膨胀剂,优选不溶性膨胀剂(参见例如 Carob/Caromax® (Zunft HJ 等,治疗高胆固醇血症的角豆果肉制剂, ADVANCES IN THERAPY (2001 年 9 月-10 月), 18(5), 230-6) 联合给药。Caromax 是由 Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main 提供的含角豆胶的产品)。与 Caromax® 联用可以通过给予单一的制剂或者分别给予式 I 化合物和 Caromax® 来实现。Caromax® 还可以以食物的形式给予,例如,在面包产品或牛奶什锦早餐条中服用。

应理解,本发明的化合物与一种或多种上述化合物以及根据需求与一种或多种其它药学活性物质的各种适当联合被视为在本发明的保护范围内。



下文举出的实施例用于解释本发明而不是限定本发明。

表 1:式 I 的化合物



Ex.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	Cyc1	X	Y	m	n	MS*
1	H	F	OH	OH	H	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
2	H	F	OH	OH	-CH=CH-CH=CH-	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
3	F	H	OH	OH	OH	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
4	H	OH	F	OH	OH	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
5	H	F	OH	OH	CF ₃	H	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
6	F	H	OH	OH	CF ₃	H	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
7	H	F	OH	OH	CH ₃	H	4-F	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
8	H	F	OH	OH	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
9	H	F	OH	OH	CH ₃	CH ₃	4-F	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
10	H	F	OH	OH	CH ₃	CH ₃	2-Cl	4-Cl, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok

Ex.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9	A	B	Cycl	X	Y	m	n	MS*
11	H	F	OH	OH	H	-	4-CH ₂ -CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
12	F	H	OH	OH	H	-	4-CH ₂ -CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
13	H	F	OH	OH	H	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CONHCH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
14	H	F	OH	OH	H	-	4-O-CF ₃	H, H	O	CONHCH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
15	H	F	OH	OH	CH ₃	-	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
16	H	F	OH	OH	H	-	H	-CH=CH-CH=CH-	O	CH ₂	Ph	C	S	1	2	ok
17	H	F	OH	OH	H	-	4-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
18	H	F	OH	OH	H	-	2-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
19	H	F	OH	OH	H	-	4-I	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
20	F	F	OH	OH	CF ₃	H	4-O-CH ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
21	H	F	OH	OH	H	-	3-Me	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
22	H	F	OH	OH	H	-	4-Cl	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
23	H	F	OH	OH	H	-	4-F	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
24	H	F	OH	OH	H	-	H	-CH=CH-CH=CH-	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
25	H	F	OH	OH	H	-	4-OCF ₃	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
26	H	F	OH	OH	H	-	4-Br	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
27	H	F	OH	OH	H	-	4-CH(CH ₃) ₂	H, H	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
28	H	F	OH	OH	H	-	H	-CH=CH-C(OMe)=CH-	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
29	H	F	OH	OH	H	-	H	-CH=CH-O-	O	CH ₂	Ph	C	S	1	3	ok
30	H	F	OH	OH	CH ₃	H	2-F	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	3	ok
31	H	F	OH	OH	CH ₃	H	4-Cl	H, H	O	CH ₂	Ph	N	N	1	2	ok

指示“MS为ok”是指，测定了质谱或HPLC/MS并在该光谱中检测到了分子峰M+1 (MH⁺)和/或M+18 (MNH₄⁺)和/或M+23 (MNa⁺)。在实验部分实施例的描述中指出了该键合。

式 I 化合物的特征在于对葡萄糖代谢的有益作用；特别是，它们降低血糖水平并适合治疗 1 型和 2 型糖尿病。因此，所述的化合物可以单独使用或者与其它降血糖活性成分(抗糖尿病药物)联合。

式 I 的化合物还适合预防和治疗糖尿病的后期损伤，如，例如肾病、视网膜病、神经病和 X 综合征、肥胖、心肌梗塞、心肌梗死、外周动脉闭塞疾病、血栓形成、动脉硬化、炎症、免疫疾病、自身免疫性疾病如 AIDS、哮喘、骨质疏松症、癌症、牛皮癣、阿尔茨海默氏病、精神分裂症和感染性疾病，优选用于治疗 1 型和 2 型糖尿病和用于预防和/或治疗糖尿病的后期损伤、X 综合征和肥胖。

所述化合物的活性测试如下：

得自兔、大鼠和猪小肠的刷状缘膜囊的制备

通过所谓的 Mg^{2+} 沉淀法由小肠的肠细胞制备刷状缘膜囊。剥离小肠的粘膜，并悬浮于 60ml 冰冷的 Tris/HCl 缓冲液(pH 7.1)/300mM 甘露醇，5mM EGTA 中。用冰冷的蒸馏水稀释至 300ml，再用 Ultraturrax (18 轴, IKA Werk Staufen, FRG) 于 75% 最大功率下 2 x 1 分钟进行匀化，同时在冰中冷却。在加入 3ml 1M $MgCl_2$ 溶液(最终浓度 10mM)后，将混合物放置在 0 °C 下整整 15 分钟。加入 Mg^{2+} 使除刷状缘膜囊之外的细胞膜聚集并沉淀。在 3000xg (5000rpm, SS-34 转子) 下离心 15 分钟后，弃去沉淀物，将包含刷状缘膜囊的上清液在 26700xg (15000rpm, SS-34 转子) 下离心 30 分钟。弃去上清液，再将沉淀物重新于 60ml 12mM Tris/HCl 缓冲液(pH 7.1)/60mM 甘露醇，5mM EGTA 中匀化，采用 Potter Elvehjem 匀化器 (Braun, Melsungen, 900rpm, 冲击 10 次)。加入 0.1ml 1M $MgCl_2$ 溶液并在 0 °C 下培养 15 分钟，再在 3000 xg 下离心 15 分钟。然后，将上清液再次在 46000xg (20000 rpm, SS-34 转子) 下离心 30 分钟。将沉淀吸收于 30ml 20mM Tris/Hepes 缓冲液(pH 7.4)/280mM 甘露醇并通过在 1000rpm 下在 Potter Elvehjem 匀化器中冲击 20 次再次均匀地悬浮。在 48000xg (20000rpm, SS-34 转子) 下离心 30 分钟后，将沉淀物吸收于 0.5-2ml Tris/Hepes 缓冲液

(pH 7.4)/280mM 甘露醇(最终浓度 20mg/ml)中并用具有 27 号针头的结核菌素注射器重新悬浮。

泡囊可直接在制备后用于标记或转运研究,或者分成 4mg 的小份贮藏于-196⁰C 的液氮中。

为了由大鼠小肠制备刷状缘膜囊,通过颈部离位方法将 6-10 只雄性 Wistar 大鼠(饲养于 Kastengrund, Aventis Pharma)处死,取出小肠并用冷的等渗盐水漂洗。切割小肠,剥离粘膜。分离刷状缘膜囊的方法如前面所述。为除去细胞骨架部分,用 KSCN 作为高离液序列(chaotropic)离子处理由大鼠小肠制备刷状缘膜囊。

为了由兔小肠制备刷状缘膜囊,通过静脉注射 0.5ml 2.5mg 丁卡因 HCl、100mg m-butramide 和 25mg 碘化 mebezonium 的水溶液处死兔子。取出小肠,用冰冷的生理盐水漂洗,并在氮气氛下、在-80⁰C 下于塑料袋中冷冻并贮藏 4-12 周。为制备膜囊,将冷冻的小肠于 30⁰C 的水浴中解冻,然后剥离粘膜。如前所述进行处理获得膜囊。

为了由猪小肠制备刷状缘膜囊,将来自新屠杀猪的空肠用冰冷却的等渗盐水漂洗,并在-80⁰C 下、在氮气氛下于塑料袋中冷冻。如前所述获得膜囊。

由大鼠肾的肾皮质制备刷状缘膜囊

采用 Biber 等人的方法由大鼠肾的肾皮质制备刷状缘膜囊。从 6 至 8 只大鼠(200-250g)中取出肾,从每个肾上切下皮质,层厚为约 1mm。将肾置于 30ml 冰冷的 12mM Tris/HCl 缓冲液(pH 7.4)/300mM 甘露醇中并采用 Ultraturrax 轴(水平 180 V)匀化 4 x 30 秒,同时在冰中冷却。加入 42ml 冰冷的蒸馏水,再加入 850 μ l 1M MgCl₂ 溶液。在 0⁰C 下培养 15 分钟,然后在 4500 rpm (Sorvall SS-34 转子)下离心 15 分钟。弃去沉淀,将上清液于 16000 rpm 下离心 30 分钟。通过在 Potter-Elvehjem 匀化器(900rpm)中冲击 10 次将沉淀物重新悬浮于 60ml 6mM Tris/HCl 缓冲液(pH 7.4)/150mM 甘露醇/2.5mM EGTA 中,再加入 720 μ l 1mM MgCl₂ 溶液,然后在 0⁰C 下

培养 15 分钟。将在 4500 rpm (SS-34 转子)下离心 15 分钟后得到的上清液再在 16000 rpm 下离心 30 分钟。将上清液通过冲击 10 次在 60ml 20mM Tris/Hepes 缓冲液(pH 7.4)/280mM 甘露醇中匀化, 将形成的悬浮液再在 20000 rpm 下离心 30 分钟。采用具有 27 号针头的结核菌素注射器将沉淀重新悬浮于 20mM Tris/HCl 缓冲液(pH 7.4)/280mM 甘露醇中并调节至蛋白浓度为 20mg/ml。

测定由刷状缘膜囊摄取的葡萄糖

采用隔膜渗滤法测量摄取到刷状缘膜囊中的 $[^{14}\text{C}]$ -标记的葡萄糖。在 30℃下, 将在 10mM Tris/Hepes 缓冲液(pH 7.4)/300mM 甘露醇中的 10 μl 刷状缘膜囊悬浮液加入到 90 μl 10pM $[^{14}\text{C}]$ D-葡萄糖和适宜浓度(5-200 μM) 的相关抑制剂在 10mM Tris/Hepes 缓冲液(pH 7.4)/100mM NaCl/100mM 甘露醇中的溶液中。

在培养 15 秒后, 通过加入 1ml 冰冷的终止溶液(10mM Tris/Hepes 缓冲液(pH 7.4)/150mM KCl)停止转运过程, 在 25-35 mbar 的真空下, 立即对泡囊悬浮液抽滤, 采用硝酸纤维素膜过滤器(0.45 μm , 直径 25mM, Schleicher & Schüll)。过滤器用 5ml 冰冷的终止溶液洗涤。每次测量一式两份或一式三份地进行。为测量放射性标记的底物的摄取, 将膜过滤器溶解于 4ml 适宜的闪烁剂(Quickszint 361, Zinsser Analytik GmbH, Frankfurt am Main)中, 采用液体闪烁测量法确定放射性。在采用标准样品对仪器进行校准并对存在的任何化学发光进行校正后, 获得 dpm (每分钟衰变值)形式的测量值。

以在兔小肠刷状缘膜囊上对选定物质进行的转运试验中获得的 IC₅₀ 数据为基础, 对活性成分的活性进行比较。(绝对值可能是种属-和实验-依赖性的。)

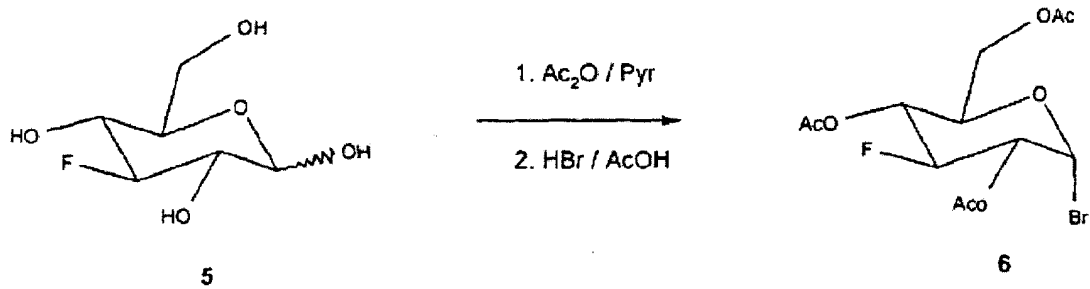
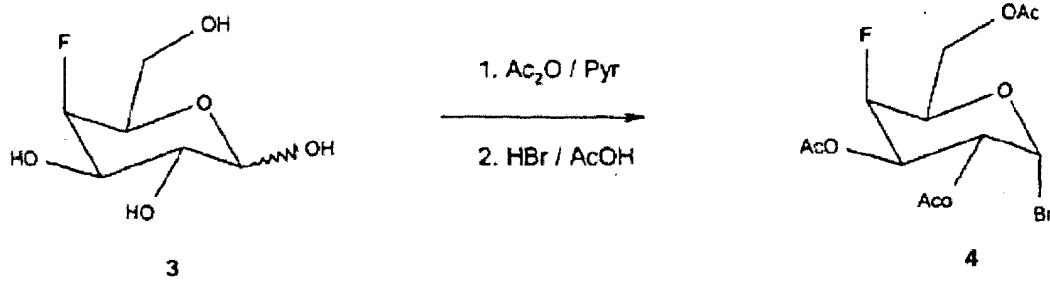
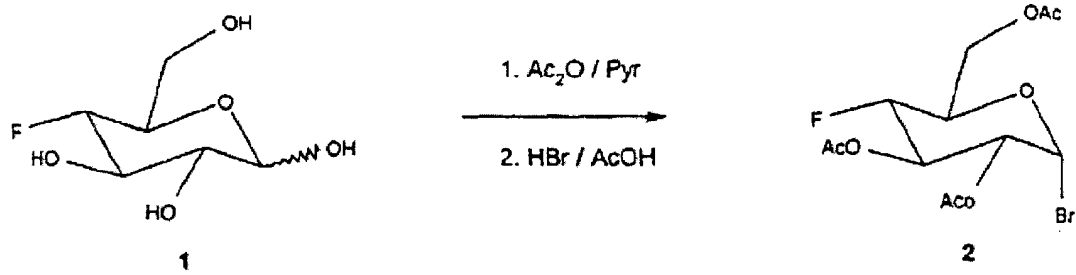
实施例序号	IC ₅₀ [μM]
根皮昔	16
1	4

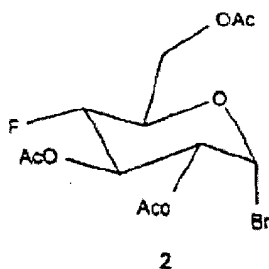
2 0.4

3 0.3

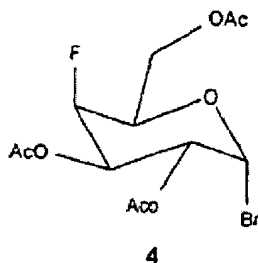
下面对各实施例的制备进行了详细描述，并且可以类似地获得其它式 I 的化合物：

实验部分：



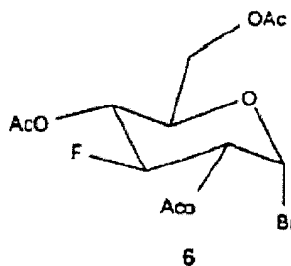
1-溴-4-脱氧-4-氟-2,3,6-三-O-乙酰基- α -D-葡萄糖 (2)

将 5g (27.5mmol) 4-脱氧-4-氟-D-吡喃葡萄糖 1 (Apollo) 悬浮于 50ml 吡啶和 50ml 乙酸酐中。将该反应溶液在 45°C 下搅拌 4 小时。得到一种澄清的反应溶液，然后将其浓缩。得到 12g 粗品。将这种粗品溶解于 160ml 33% 浓度的在冰乙酸中的 HBr 中并使之在室温下放置 2 小时。然后，将该反应溶液倾倒入 300g 冰和 300ml 乙酸乙酯的混合物中。将有机相用 NaCl 水溶液再洗涤两次，用少量硅胶过滤并浓缩。通过硅胶色谱(乙酸乙酯/庚烷=1/1)对残余物进行分离。得到 8.19g (2 步的收率为 80%) 浅黄色固体形式的 2。

1-溴-4-脱氧-4-氟-2,3,6-三-O-乙酰基- α -D-半乳糖 (4)

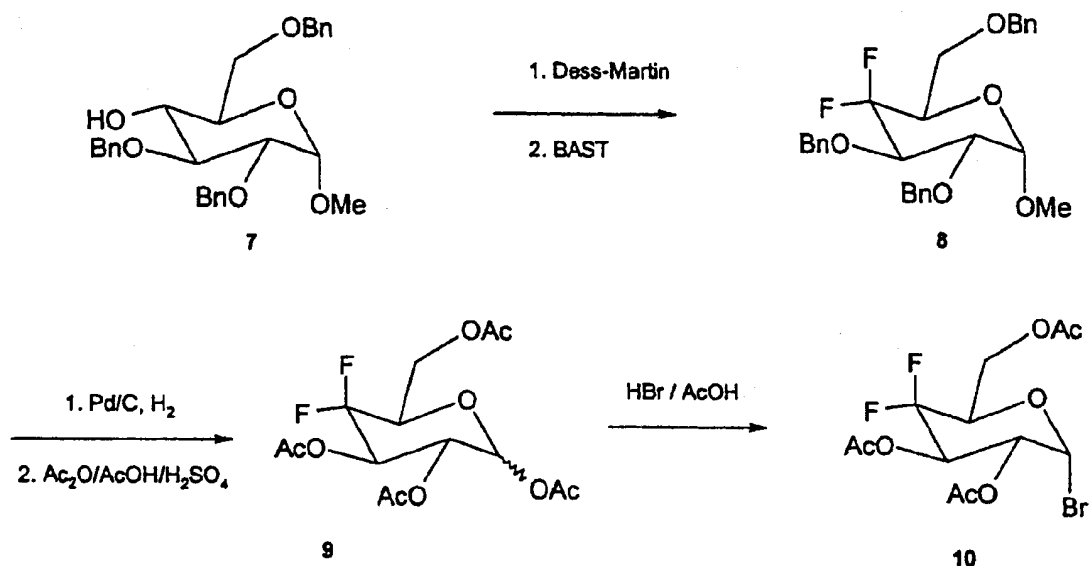
与化合物 2 的制备相似地将 100mg (0.55mmol) 3 与 3.5ml 吡啶和 3.5ml 乙酸酐进行反应。得到 89mg (44%) 无定形固体形式的 4。

1-溴-3-脱氧-3-氟-2,4,6-三-O-乙酰基- α -D-葡萄糖 (6)

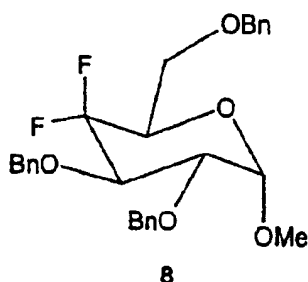


与化合物 2 的制备相似地将 335mg (1.84mmol) 5 与 10ml 吡啶和 10ml 乙酸酐反应。得到 628mg (92%) 无定形固体形式的 6。

反应流程图: α -溴代糖苷 10 的合成



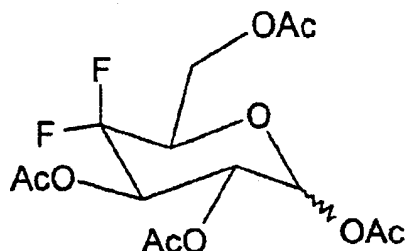
1-甲氧基-4-脱氧-4,4-二氟-2,3,6-三-O-苄基- α -D-葡萄糖 (8)



将 3.69g (7.9mmol) 1-甲氧基-2,3,6-三-O-苄基- α -D-葡萄糖 7 (Tetrahedron Asymmetry 2000, 11, 385-387) 溶解于 110ml 二氯甲烷中并在氩气气氛下向其中滴加 3.6g (8.5mmol) Dess-Martin 试剂 (Aldrich)。在室温

下 3 小时后, 将该混合物用 300ml 乙酸乙酯/正-庚烷 (1:1) 稀释并用 NaHCO_3 洗涤 1 次和用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液洗涤 1 次。将有机相用硅胶过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱(乙酸乙酯/正-庚烷 1:1)纯化。得到 2.90g (79%) 酮。将其溶解于 30ml 二氯甲烷中并在氩气气氛下向其中滴加 4.0ml BAST (三氟化[二(2-甲氧基乙基)氨基]硫, Aldrich)。在室温下 20 小时后, 将该混合物用 200ml 乙酸乙酯稀释并用冷 NaHCO_3 溶液小心洗涤(剧烈泡腾)。将有机相用硅胶过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱(乙酸乙酯/正-庚烷 1:1)纯化。得到 2.6g (85%) 无色油状物形式的 8。

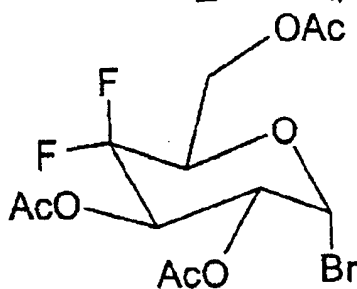
4-脱氧-4,4-二氟-1,2,3,6-四-O-乙酰基- α -D-葡萄糖 (9)



9

将 2.30g (4.7mmol) 8 和 2.0g Pd/C (10% Pd) 溶解于 150ml 甲醇和 10ml 乙酸中并在 5 巴氢气下在室温下氢化 16 小时。将该反应溶液浓缩并将残余物用快速色谱(二氯甲烷/甲醇/浓氨水, 30/5/1)进行纯化。得到 850mg (收率为 83%) 白色无定形固体形式的 1-甲氧基-4-脱氧-4,4-二氟- α -D-葡萄糖。 $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}_5$ (214.17) MS(DCI): 215.4 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

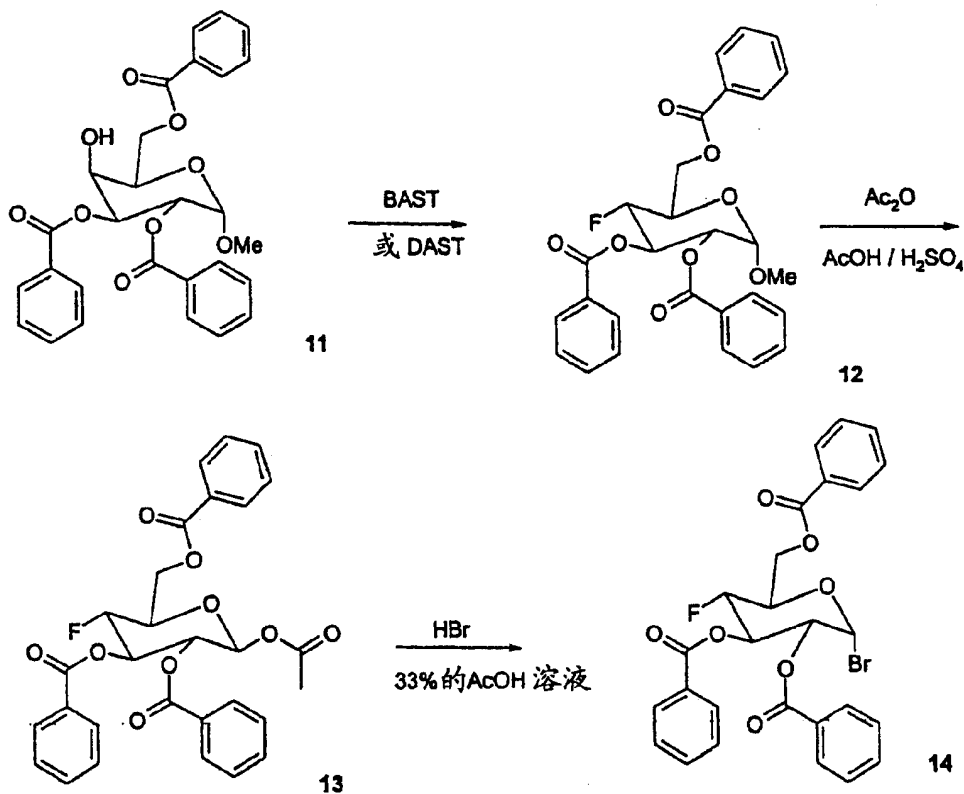
将 700mg (3.3mmol) 该物质溶解于 3.5ml 乙酸和 6.3ml 乙酸酐中。加入 0.2ml 浓 H_2SO_4 , 然后将其在 60°C 下搅拌 5 小时。然后, 将该反应溶液倾倒入 30g 冰和 30ml 乙酸乙酯的混合物中。将有机相用 NaCl 水溶液洗涤两次, 用少量硅胶过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱(乙酸乙酯/正-庚烷 1:1)分离。得到 300mg (25%) 端基异构体混合物形式的 9。 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{O}_9$ (368.29) MS(DCI): 369.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)

1-溴-4-脱氧-4,4-二氟-2,3,6-三-O-乙酰基- α -D-葡萄糖 (10)

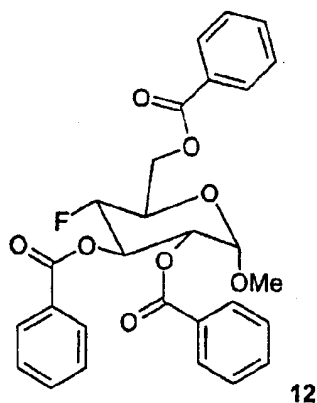
10

将 300mg (0.8mmol) 四乙酸酯 9 溶解于 13ml 33% 浓度的 HBr 的乙酸溶液中并使之在室温下放置 6 小时。然后, 将该反应溶液倾倒入 10g 冰和 10ml 乙酸乙酯的混合物中。将有机相用 NaCl 水溶液洗涤两次, 用少量硅胶过滤并浓缩。将残余物进行色谱分离(SiO_2) (乙酸乙酯/庚烷 1:1)。得到 112mg (35%) 无色固体形式的 10。 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrF}_2\text{O}_7$ (389.15) MS(DCI): 389.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

反应流程图: α -溴代糖苷 14 的合成

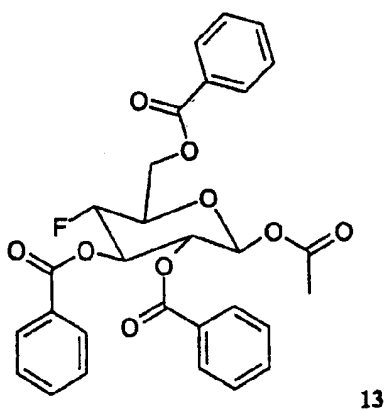


甲基-2,3,6-三-O-苯甲酰基-4-氟-4-脱氧- α -D-吡喃葡萄糖苷 (12)



将 3.0g 甲基 2,3,6-三-O-苯甲酰基- α -D-吡喃半乳糖苷(Reist 等人, J. Org. Chem 1965, 30, 2312) 加入到二氯甲烷中并将其冷却至 -30°C 。然后向其中滴加 3.06ml 三氟化[二(2-甲氧基乙基)氨基]硫(BAST)。使该反应溶液加温至室温并将其搅拌 12 小时。将该混合物用二氯甲烷稀释, 并将有机相用 H_2O 、 NaHCO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液萃取。将有机相用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将该粗品用乙酸乙酯和庚烷结晶。得到 1.95g 无色固体形式的产物 12。 $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FO}_8$ (508.51) MS (ESI^+) 526.18 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$)。或者, 该反应还可以用 2.8 当量三氟化二乙基氨基硫(DAST)来进行; 在这种情况下, 在加入后将该反应溶液回流 18 小时。与上述相似地进行后处理。

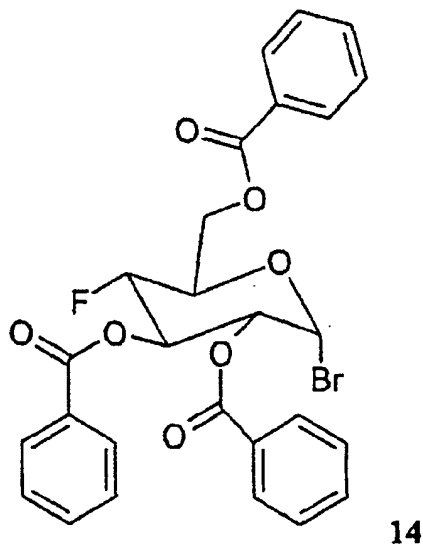
1-O-乙酰基-2,3,6-三-O-苯甲酰基-4-氟-4-脱氧-葡萄糖 (13)



将 12.0g 化合物甲基 2,3,6-三-O-苯甲酰基-4-氟-4-脱氧- α -D-吡喃葡萄糖苷悬浮于 150ml 乙酸酐中。将 8.4ml 浓硫酸与 150ml 冰乙酸混合并在冰上冷却的同时将其加入到该混合物中。将该混合物在室温下搅拌 60 小时。

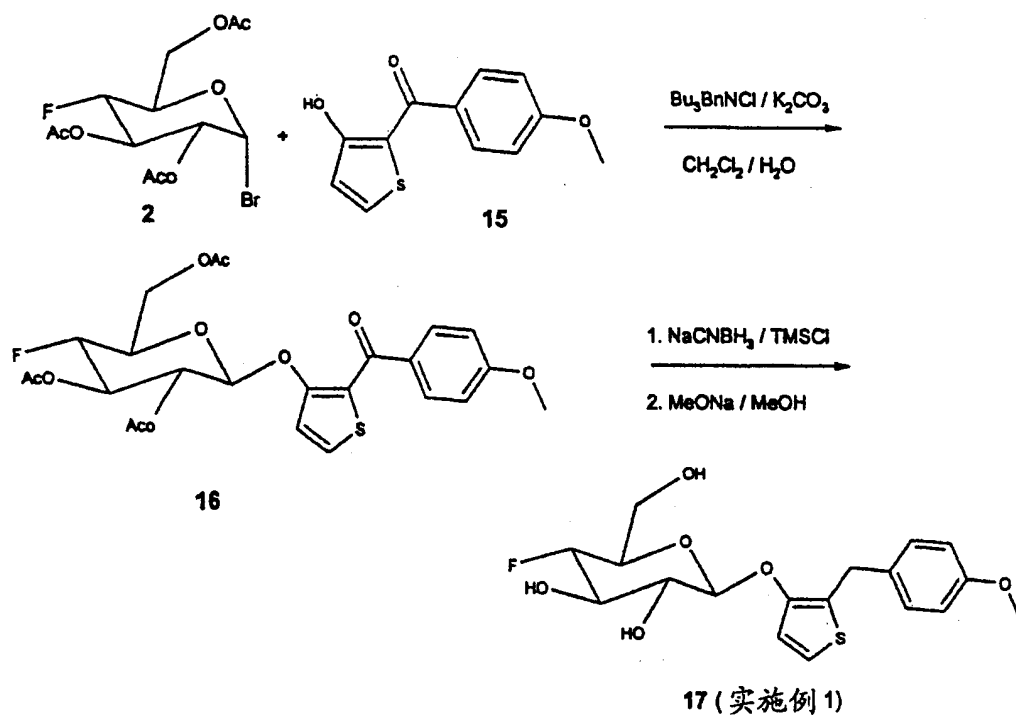
将该反应混合物倾倒入 NaHCO_3 溶液中，并将这种溶液用二氯甲烷萃取。将有机相用 NaCl 溶液洗涤，用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将残余物用乙酸乙酯和庚烷重结晶。得到 5.97g 无色固体形式的产物 13。 $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{FO}_9$ (536.52) $\text{MS}(\text{ESI}^+) 554.15 (\text{M}+\text{NH}_4^+)$ 。

1-溴-4-脱氧-4-氟-2,3,6-三-O-苯甲酰基- α -D-葡萄糖 (14)

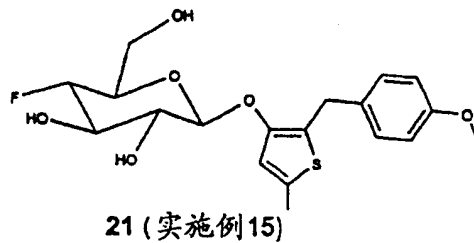
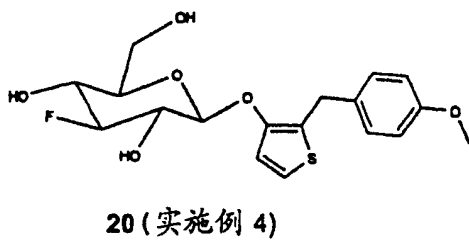
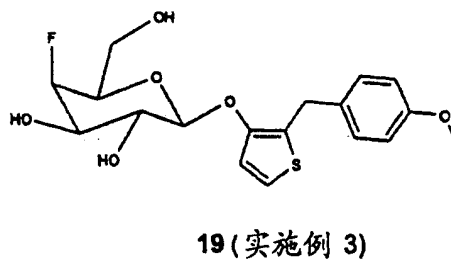
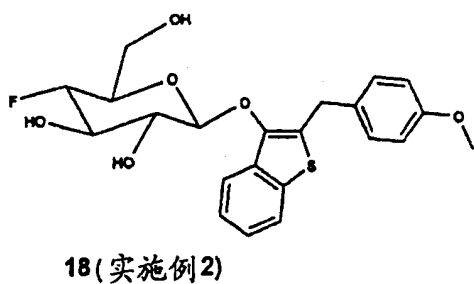


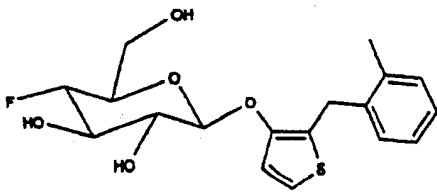
将 1.44g 1-O-乙酰基-2,3,6-三-O-苯甲酰基-4-氟-4-脱氧葡萄糖溶解于 20ml 在冰乙酸中的氢溴酸(33%)中并将其在室温下搅拌。在 5 小时后，将该混合物加入到冰水中，并将水相用二氯甲烷萃取三次。将所合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥并将其蒸发至干。用乙酸乙酯/庚烷(70:30)通过硅胶对该粗品进行过滤。得到 1.40g 无色固体形式的产物 14。 $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{BrFO}_7$ (557.37) $\text{MS}(\text{ESI}^+) 574.05/576.05 (\text{M}+\text{NH}_4^+)$ 。

反应流程图 A: 实施例 1 的合成

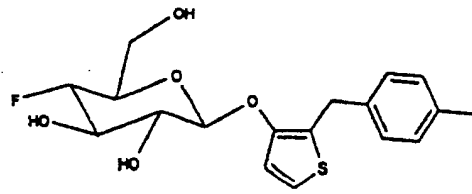


其它示例性化合物:

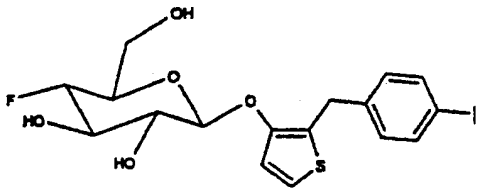




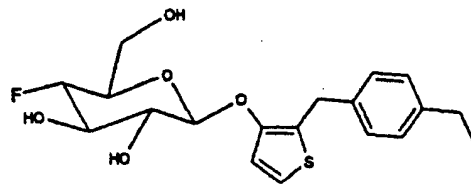
22 (实施例 18)



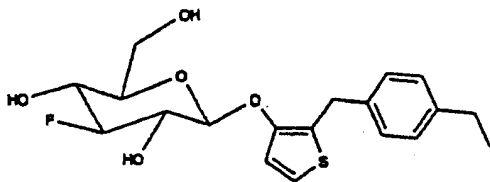
23 (实施例 17)



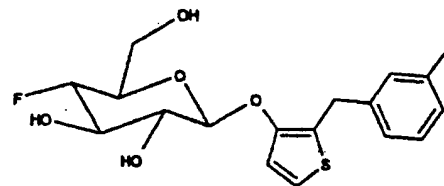
24 (实施例 19)



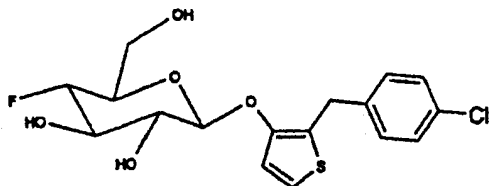
25 (实施例 11)



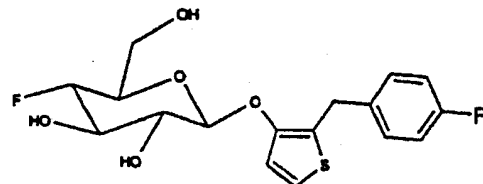
26 (实施例 12)



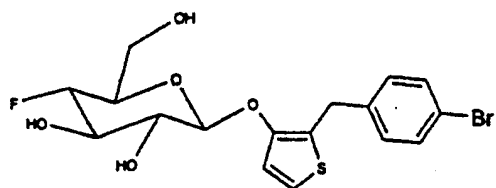
27 (实施例 21)



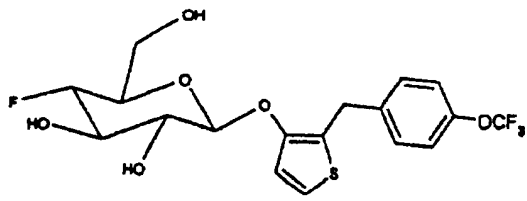
28 (实施例 22)



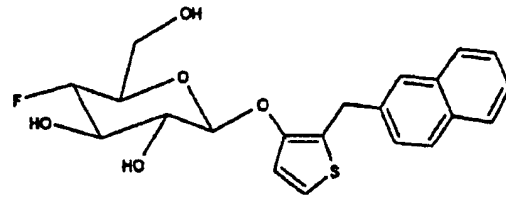
29 (实施例 23)



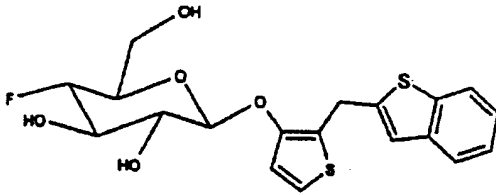
46 (实施例 26)



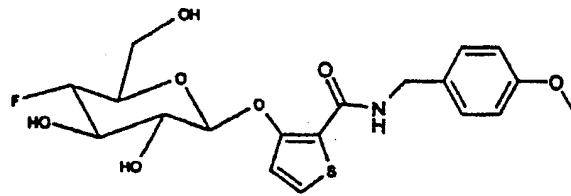
30(实施例 25)



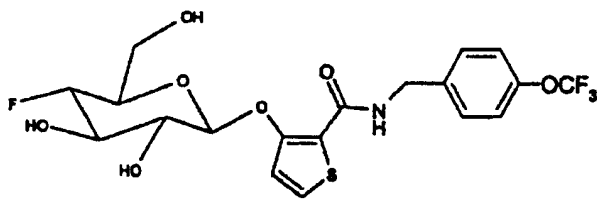
31(实施例 24)



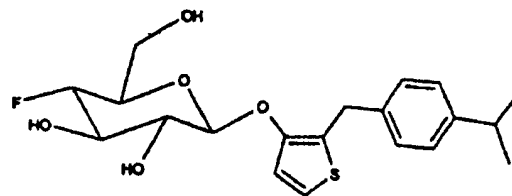
32(实施例 16)



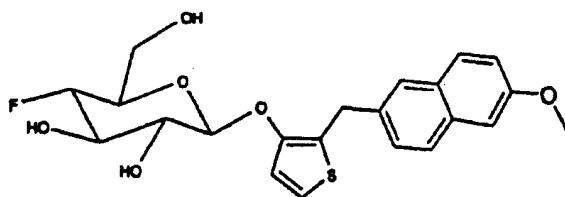
33(实施例 13)



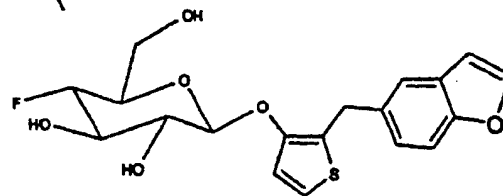
34(实施例 14)



47(实施例 27)

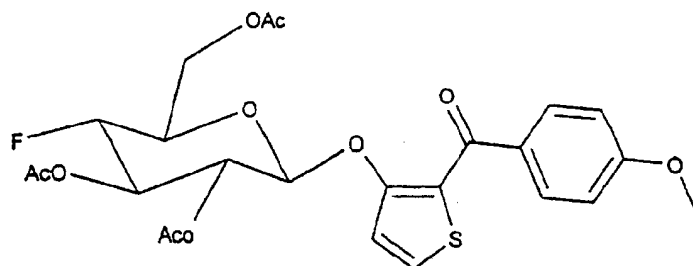


48(实施例 28)



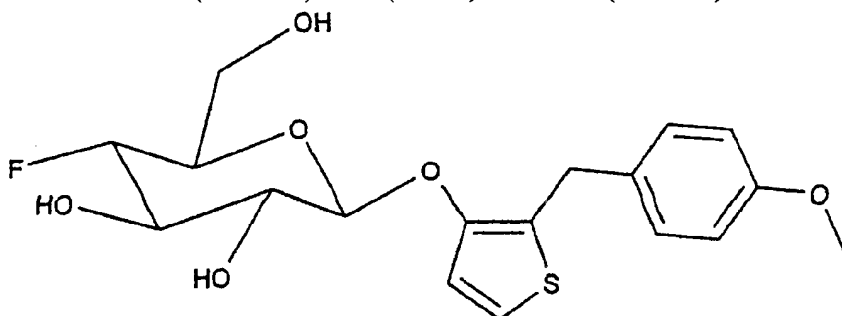
49(实施例 29)

实施例 1(化合物 17)



16

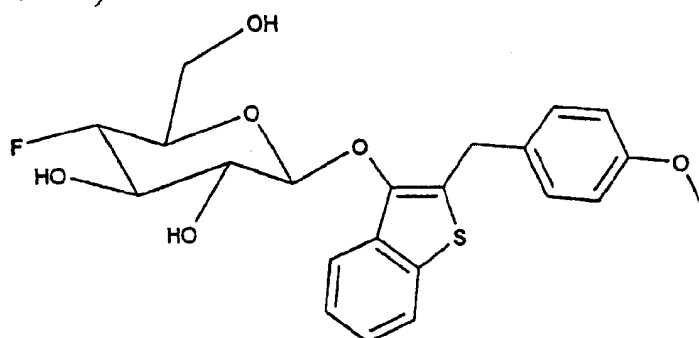
将 400mg (1.7mmol) (3-羟基噻吩-2-基)(4-甲氧基苯基)-甲酮(15) CDE 申请号 10231370.9 (2002/0049)和 200mg (0.54mmol)溴化物 2 溶解于 6ml 二氯甲烷中。相继向该溶液中加入 160mg Bu_3BnNCl (PTC=相转移催化剂)、320mg K_2CO_3 和 0.4ml 水, 然后将其在室温下搅拌 20 小时。将该反应溶液用 20ml 乙酸乙酯稀释并用硅胶过滤。将滤液浓缩并将残余物通过硅胶色谱(乙酸乙酯/庚烷=1/1)进行分离。得到 160mg (56%)无色固体形式的 16。 $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FO}_{10}\text{S}$ (524.52) MS(ESI⁺) 525.12 (M+H⁺)。



17

将 150mg (0.29mmol)化合物 16 溶解于 4ml 乙腈中。将该溶液在冰浴上冷却, 然后向其中加入 150mg NaCNBH_3 和 0.2ml TMSCl 。然后, 除去冷却并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将该反应溶液用 20ml 乙酸乙酯稀释并用硅胶过滤。将滤液浓缩, 得到 150mg 粗品。将这种粗品用 4ml 甲醇吸收, 并向其中加入 1ml 1M NaOMe 的 MeOH 溶液。1 小时后, 将该混合物用 HCl 的甲醇溶液中和并浓缩, 然后将残余物通过硅胶色谱进行纯化(二氯甲烷/甲醇/浓氨水, 30/5/1)。得到 76mg (2 步的收率为 69%)无色固体形式的 17。 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FO}_6\text{S}$ (384.43) ME(ESI⁺) 403.21 (M+H₂O+H⁺)。

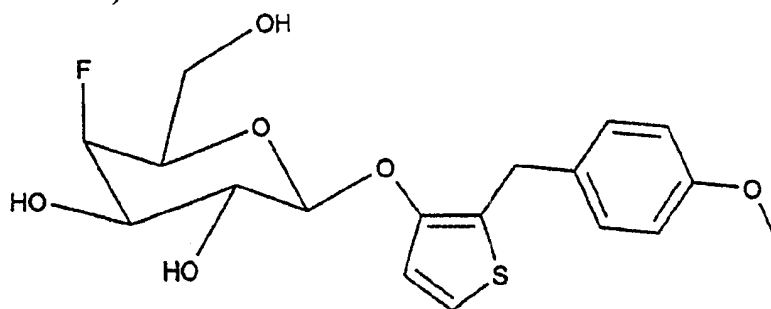
实施例 2(化合物 18)



18

将 100mg (0.47mmol) (3-羟基苯并噻吩-2-基)(4-甲氧基苯基)-甲酮 (Eur. J. Med. Chem. 1985,20,187-189)和 300mg (0.80mmol)溴化物 2 溶解于 10ml 氯仿中。相继向该溶液中加入 120mg Bu_3BnNCl (PTC=相转移催化剂)和 1.5ml 1 N 氢氧化钠水溶液, 然后将其在回流下煮沸 4 小时。将该反应溶液用 20ml 乙酸乙酯稀释并用硅胶过滤。将滤液浓缩并通过硅胶色谱(乙酸乙酯/庚烷=1/1)对残余物进行分离。得到 135mg (51%)浅黄色固体。用 100mg NaCNBH_3 和 0.2ml TMSCl , 然后用 NaOMe/MeOH 与化合物 17 的制备相似地将其转化成化合物 18。得到 46mg 18。 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FO}_6\text{S}$ (434.49) MS(ESI) 479.18 ($\text{M}+\text{CHO}_2^-$)。

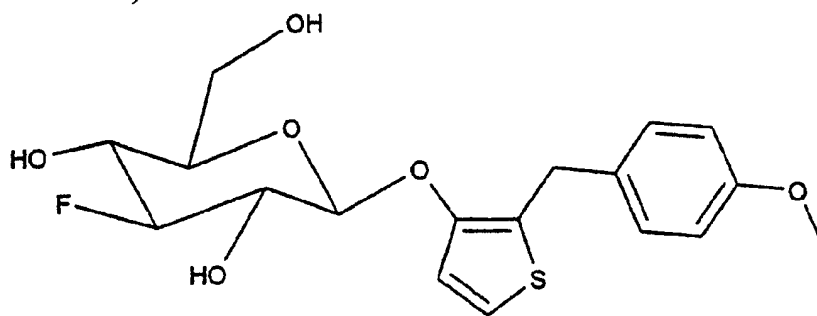
实施例 3(化合物 19)



19

将 178mg (3-羟基噻吩-2-基)(4-甲氧基苯基)甲酮 (15)和 90mg 溴化物 4 与实施例 1 的合成相似地进行反应, 得到 49mg 无色固体形式的 19。 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FO}_6\text{S}$ (384.43) MS(ESI⁺) 403.21 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}^+$)。

实施例 4(化合物 20)



20

将 200mg (3-羟基噻吩-2-基)(4-甲氧基苯基)甲酮 15 和 100mg 溴化物 6 与实施例 1 的合成相似地进行反应, 得到 59mg 无色固体形式的 20。

$C_{18}H_{21}FO_6S$ (384.43) MS(ESI⁺) 403.21 (M+H₂O+H⁺)。

由适宜的羟基噻吩和溴化物 2 开始与实施例 1 的合成相似地合成实施例 11(化合物 25)和 15 (化合物 21)。

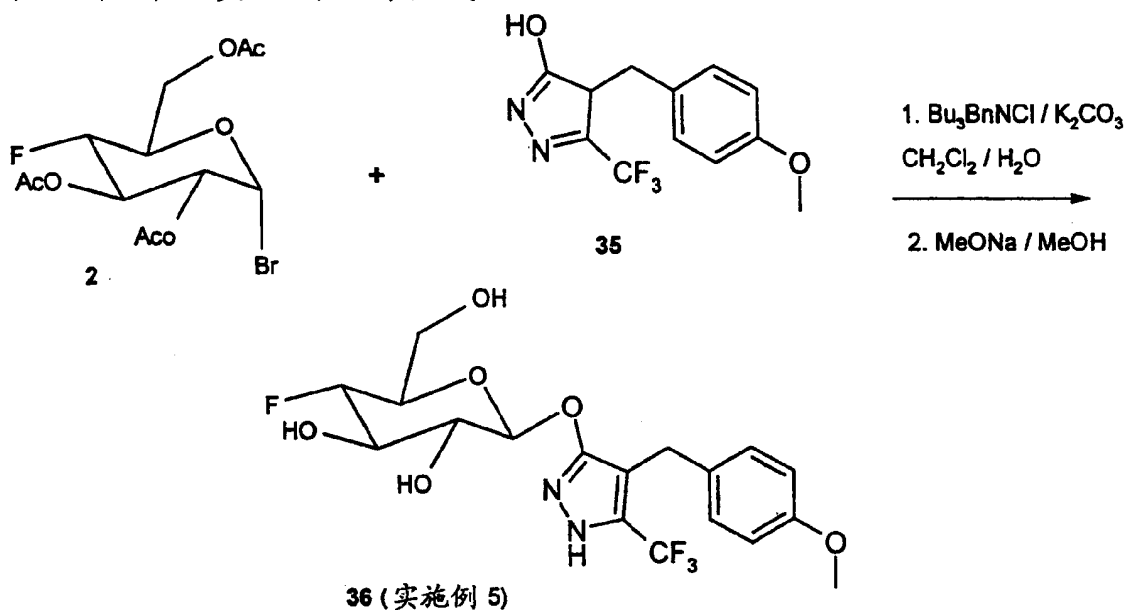
实施例 16 (化合物 32)、17 (化合物 23)、18 (化合物 22)、19 (化合物 24)、21 (化合物 27)、22 (化合物 28)、23 (化合物 29)、24 (化合物 31)、25 (化合物 30)、26 (化合物 46)、27 (化合物 47)、28 (化合物 48)和 29 (化合物 49)是与实施例 1 的合成相似地由适宜的羟基噻吩和溴化物 14 开始来合成的。

实施例 12 (化合物 26)是与实施例 4 的合成相似地由适宜的羟基噻吩和溴化物 6 开始来合成的。

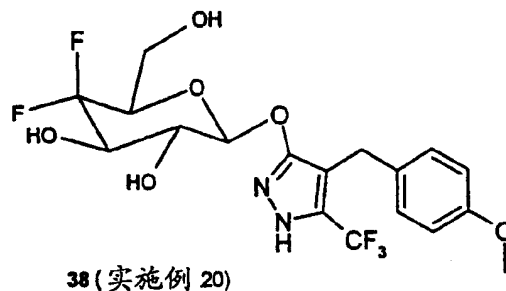
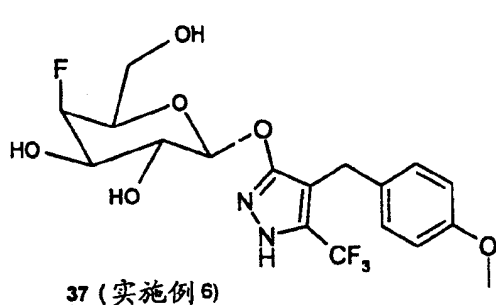
实施例 13 (化合物 33)和 14 (化合物 34)是与化合物 16 的合成相似地通过将适宜的羟基噻吩与溴化物 2 反应, 随后与实施例 1 相似地用 NaOMe/MeOH 去保护来合成的。

实施例 20 (化合物 35)是与实施例 1 的合成相似地由羟基噻吩 15 和溴化物 10 开始来合成的。

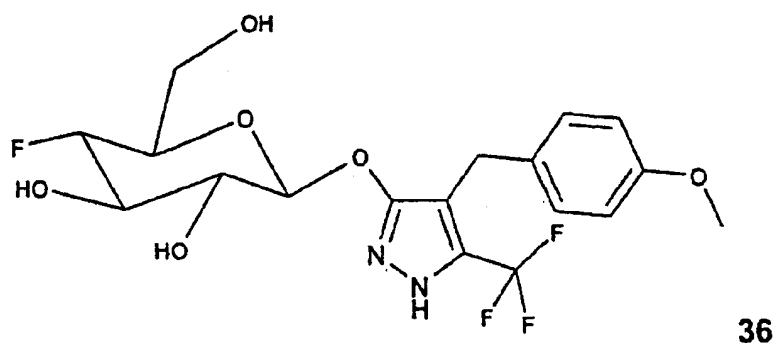
反应流程图 B: 实施例 5 的合成



其它示例性化合物:

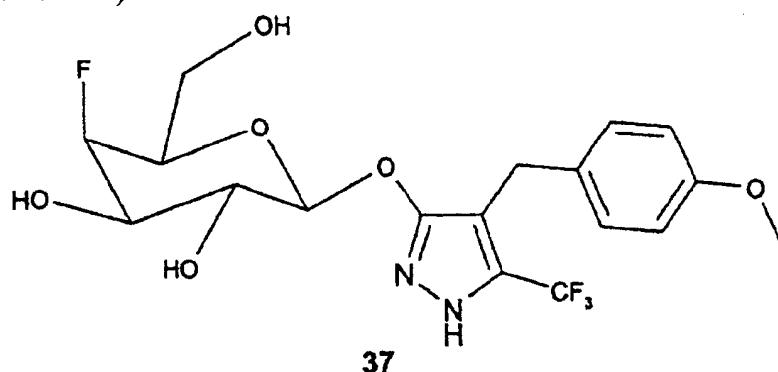


实施例 5 (化合物 36)



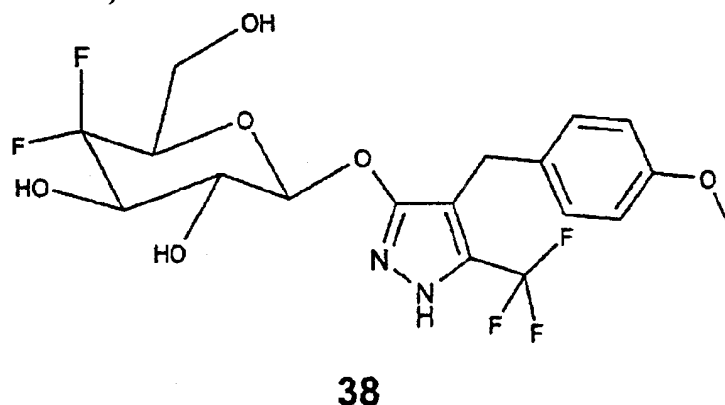
将 200mg 4-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-醇 (35) (J. Med. Chem. 1996, 39, 3920-3928) 用 100mg 溴化物 2 与实施例 1 的合成相似地糖基化, 然后与实施例 1 相似地用 NaOMe/MeOH 去保护。得到 49mg 无色固体形式的化合物 36。 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_6$ (436.36) $\text{MS}(\text{ESI}^+) 437.21 (\text{M}+\text{H}^+)$ 。

实施例 6(化合物 37)



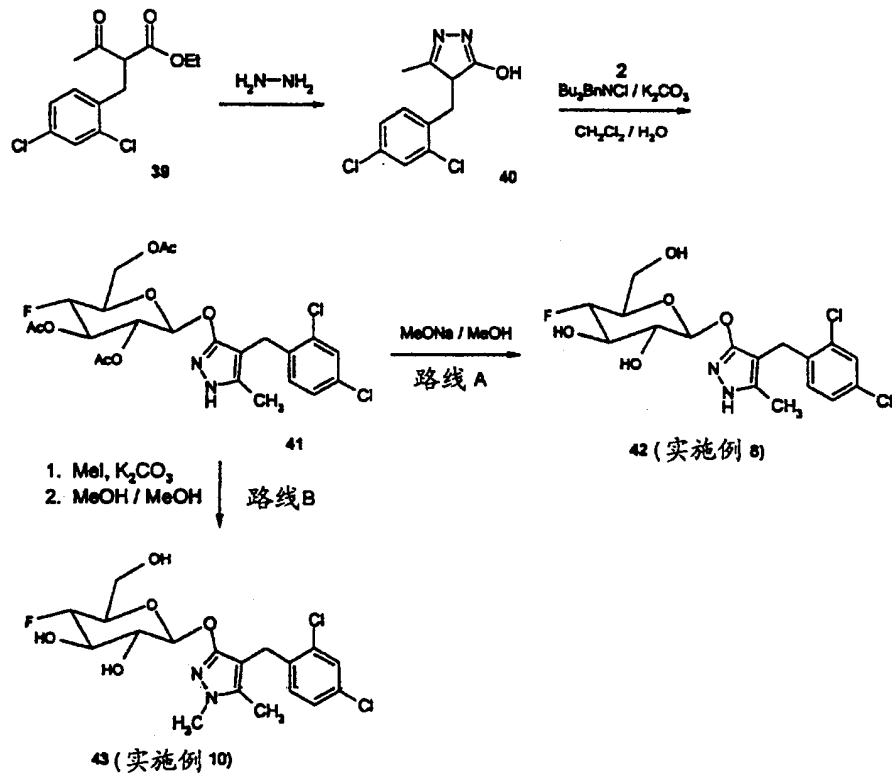
将 200mg 4-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-醇 (35)和 100mg 溴化物 4 与实施例 1 的合成相似地糖基化, 然后与实施例 1 相似地用 NaOMe/MeOH 去保护。得到 89mg 无色固体形式的化合物 37。
 $C_{18}H_{20}F_4N_2O_6$ (436.36) MS(ESI⁺) 437.21 (M+H⁺)。

实施例 20(化合物 38)

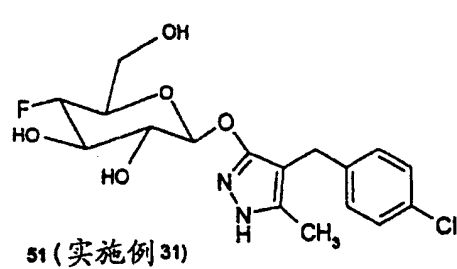
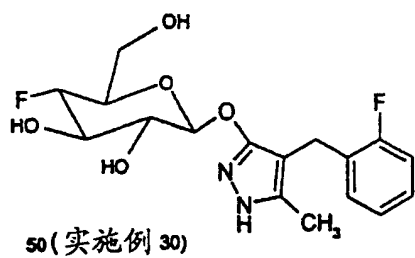
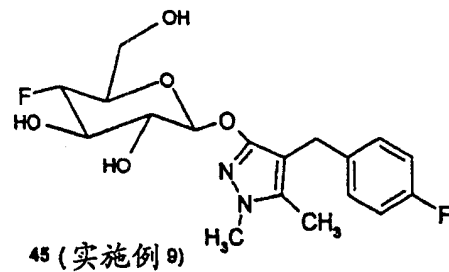
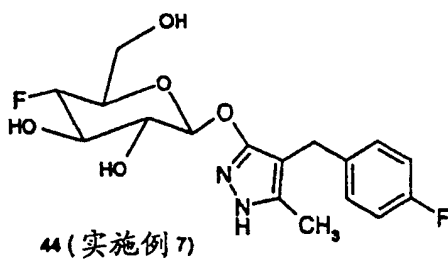


将 110mg 4-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-醇 (35)和 60mg 溴化物 10 与实施例 1 的合成相似地糖基化, 然后与实施例 1 相似地用 NaOMe/MeOH 去保护。得到 49mg 无色固体形式的化合物 38。
 $C_{18}H_{19}F_5N_2O_6$ (454.35) MS(ESI⁺) 455.22 (M+H⁺)。

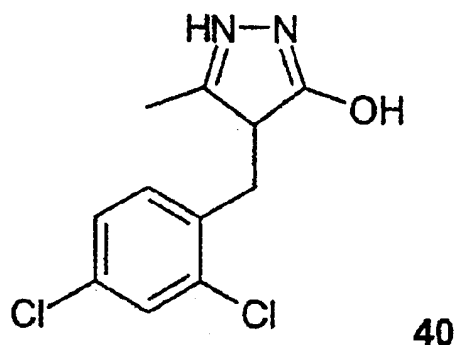
反应流程图 C: 实施例 8 和实施例 10 的合成



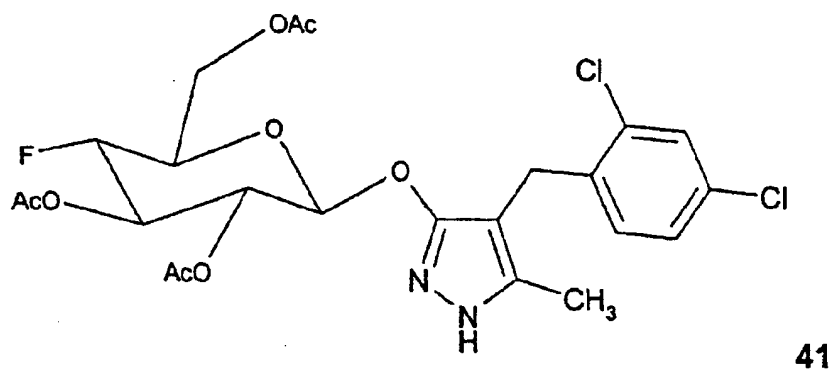
其它示例性化合物:



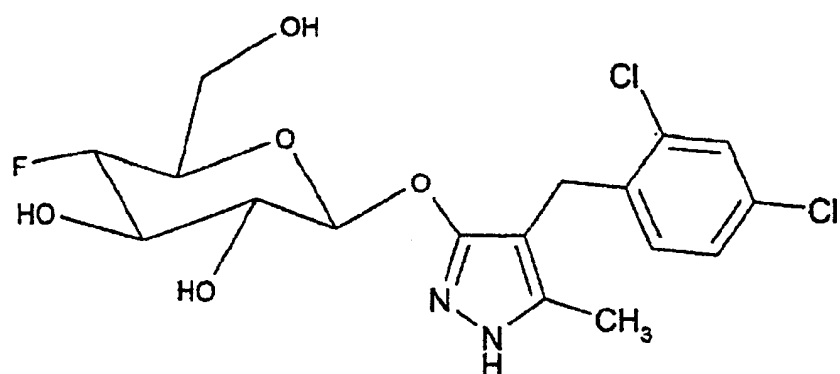
实施例 8 (化合物 42)



将 500mg (1.73mmol) 2-(2,4-二氯苄基)-3-氧代丁酸乙酯(39) (Bionet)与 0.21ml 51% 纯水合肼(3.46mmol)一起在 15ml 甲苯中用脱水器煮沸水 1.5 小时。在冷却后,将固体抽滤滤出并用甲苯和乙醚进行洗涤。得到 400mg (90%) 体积庞大的白色沉淀形式的化合物 40。C₁₁H₁₀Cl₂N₂O (257.12) MS(ESI): 257 (M+H⁺)。



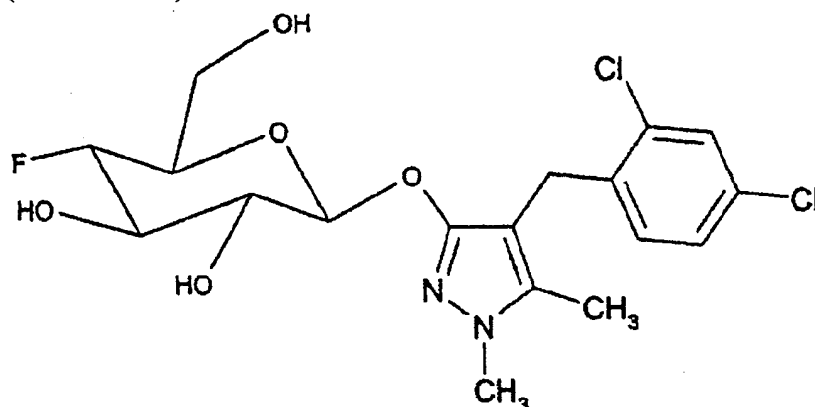
将 270mg (1.05mmol) 4-(2,4-二氯苄基)-5-甲基-1H-吡唑-3-醇 (40)溶解于 25ml 二氯甲烷中,向其中加入 0.7ml 水、1.2g (8.68mmol)碳酸钾、84mg (0.31mmol)苄基三乙基溴化铵和 428mg (1.15mmol)溴化物 2,并将该混合物在 RT 下搅拌 18 小时。将该反应溶液用二氯甲烷稀释并分别用水和饱和盐水洗涤一次,用 MgSO₄ 干燥并浓缩。将该粗品用硅胶纯化。得到 122mg (21%)白色固体形式的化合物 41。C₂₃H₂₅Cl₂FN₂O₈ (547.37) MS(ESI): 547 (M+H⁺)。



42

根据路线 A 将 70mg (0.1278mmol) 化合物 41 溶解于 2ml 甲醇中并向其中加入 1.02ml (0.511mmol) 甲醇钠的四氢呋喃溶液(0.5M)。在 5 分钟后, 向其中加入 27.6mg (0.516mmol) 氯化铵和 2.0g SiO₂。将该溶液浓缩并将产物用硅胶过滤, 首先用 EtOAc 然后用 EtOAc/甲醇 20:1 对其进行洗涤。得到 50mg (90%) 无色固体形式的化合物 42。C₁₇H₁₉Cl₂FN₂O₅ (421.26) MS(ESI): 420 (M+H⁺)。

实施例 10(化合物 43)



43

根据路线 B 将 50mg 化合物 41 溶解于 2.0ml DMF 中并在室温下向其中加入 50mg K₂CO₃ 和 57μl 碘甲烷。在 14 天后, 向其中加入 30ml EtOAc, 将有机相用 H₂O 洗涤两次, 每次 20ml, 然后将其浓缩。将粗品用柱色谱 (EtOAc/庚烷=3:1) 纯化并与化合物 42 的制备相似地与 NaOMe/MeOH 进行反应。得到 9.1mg 无色蜡状物形式的化合物 43。C₁₈H₂₁Cl₂FN₂O₅ (435.24) MS(ESI): 434 (M+H⁺)。

实施例7 (化合物44)、30 (化合物50)和31 (化合物51)是与实施例8 (化合物42)所述的合成相似地由适宜的 β -酮酯开始来合成的。

实施例9 (化合物45)是与实施例10 (化合物43)所述的合成相似地由适宜的 β -酮酯开始来合成的。