

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780027155.2

[51] Int. Cl.

C07D 309/12 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

C07D 405/10 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[43] 公开日 2009年7月22日

[11] 公开号 CN 101490028A

[22] 申请日 2007.5.18

[21] 申请号 200780027155.2

[30] 优先权

[32] 2006.5.19 [33] JP [31] 139891/2006

[32] 2006.7.21 [33] JP [31] 200033/2006

[86] 国际申请 PCT/JP2007/060653 2007.5.18

[87] 国际公布 WO2007/136116 英 2007.11.29

[85] 进入国家阶段日期 2009.1.19

[71] 申请人 大正制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 柿沼浩行 小桥阳平 桥本优子

大井隆宏 高桥仁美 天田英明

岩田由纪

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 熊玉兰 孙秀武

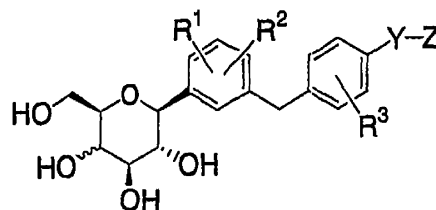
权利要求书 7 页 说明书 115 页

[54] 发明名称

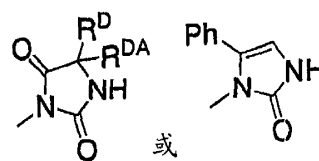
C-苯基多羟糖醇化合物

[57] 摘要

本发明提供新型 C-苯基多羟糖醇化合物，其可以通过抑制 SGLT1 活性和 SGLT2 活性，由此表现葡萄糖吸收抑制作用和尿糖排泄作用，从而用作糖尿病的预防或治疗剂。下式 (I) 表示的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物，(如图 1) 其中 R¹ 和 R² 相同或不同，表示氢原子，羟基，C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷氧基或卤素原子，R³ 是氢原子，C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷氧基或卤素原子，Y 是 C₁₋₆ 亚烷基，-O-(CH₂)_n- (n 是 1-4 的整数) 或 C₂₋₆ 亚链烯基，条件是 Z 是 -NHC(=NH)NH₂ 或 -NHCON(R^B)R^C 时，n 不是 1，Z 是 -CONHR^A，-NHC(=NH)NH₂ 或 -NHCON(R^B)R^C，(如图 2)。

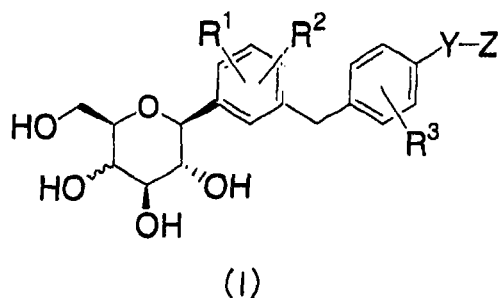


(I)



或

1. 下式 (I) 表示的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐，或其水合物，



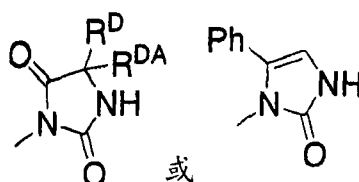
其中，

R^1 和 R^2 相同或不同，表示氢原子，羟基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基或卤素原子，

R^3 是氢原子， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基或卤素原子，

Y 是 C_{1-6} 亚烷基， $-O-(CH_2)_n-$ (n 是 1-4 的整数) 或 C_{2-6} 亚链烯基，条件是 Z 是 $-NHC(=NH)NH_2$ 或 $-NHCON(R^B)R^C$ 时， n 不是 1，

Z 是 $-CONHR^A$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 或 $-NHCON(R^B)R^C$ ，



其中

R^A 是

被 1-3 个选自羟基、氨基和氨基甲酰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基，

R^B 是

(1) 氢原子，

(2) 可以被 1-3 个选自 A 组的取代基取代的 C_{1-6} 烷基，

(3) 可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代的 C_{3-12} 环烷基，

(4) 3 至 12-员杂环烷基或可以部分饱和的 5 至 13-员杂芳基，各自含有 1-3 个选自 O, N, S, SO_2 , CO 和 NR^{10} (R^{10} 是氢原子， C_{1-6}

烷基, 苯基- C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烷氧基羰基)的构环原子, 并且可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代, 或

(5) 可以部分饱和的 C_{6-13} 芳基, 并且可以被 1 或 2 个选自羟基、和各自可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, 苯基- C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基磺酰基的取代基取代;

其中

A 组包括:

卤素原子, 羟基, 可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基, 羧基, C_{2-6} 烷氧基羰基, 氨基甲酰基, 氨基, C_{1-6} 烷基氨基, 二- C_{1-6} 烷基氨基, C_{2-6} 酰氨基, 可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷硫基,

苯氧基,

可以被 1-3 个选自 B 组的取代基取代的苯基 (B 组包括: 羟基, 卤素原子, C_{1-6} 烷氧基, 可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷硫基, 噻吩基, 可以被羟基或 C_{1-6} 羟基烷基取代的苯硫基, 和可以被羟基或 C_{1-6} 羟基烷基取代的吡啶子基),

可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代的 C_{3-12} 环烷基,

3 至 12-员杂环烷基或可以部分饱和的 5 至 13-员杂芳基, 其各自含有 1-3 个选自 O, N, S, SO_2 , CO 和 NR^{10} (R^{10} 是氢原子, C_{1-6} 烷基, 苯基- C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烷氧基羰基)的构环原子, 并且可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代, 和

$-CONR^{B1}R^{B2}$, 其中 R^{B1} 和 R^{B2} 与它们相连的氮原子一起构成 5-6 员杂环烷基, 其可以含有氧原子、氮原子或硫原子作为其他构环原子, 并且可以被 1 或 2 个选自可被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烷氧基羰基和苯基 C_{1-6} 烷基的取代基取代,

R^c 是

氢原子, 可以被 1 或 2 个选自羟基, 二- C_{1-6} 烷基氨基, C_{2-6} 烷氧基羰基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基, 或可以被羟基取代的 C_{3-12} 环烷基, 和

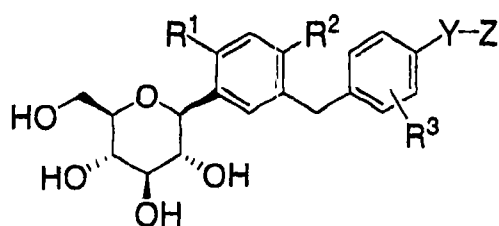
R^B 和 R^C 与它们相连的氮原子一起构成 3-12 员杂环烷基或可以部分饱和的 5-13 员杂芳基, 其各自可以含有 1 或 2 个选自 O, N, NR^{11} , S, SO_2 和 CO 的构环原子, 并且其可以被 1 或 2 个选自: 羟基, C_{2-6}

烷氧基羰基, 氨基甲酰基, C_{2-6} 酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基, 二- C_{1-6} 烷基氨基羰基, 吡咯烷基, 吗啉基, 吡咯烷-1-基-羰基, 可以被 1-3 个选自羟基, 吡咯烷-1-基, 苯基和 C_{2-6} 烷氧基羰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基, 和可以被 1-3 个选自 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基和卤素原子的取代基取代的苯基的取代基取代;

其中 R^{11} 是氢原子, C_{2-6} 酰基, 可以被羟基取代的苯基, 吡啶基, 咪唑基羰基, 氧杂环戊烷基 (oxolanyl) 羰基, C_{2-6} 烷氧基羰基或可以被 1 或 2 个选自羟基, 苯基, 二- C_{1-6} 烷基氨基, 吗啉基和吡咯烷-1-基-羰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基, 和

R^D 是氢原子或可以被 1 或 2 个选自羟基, C_{3-12} 环烷基, 可以被羟基取代的苯基, 吡啶基, C_{2-6} 烷氧基羰基, 咪唑基和 1-苄基咪唑基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基, R^{DA} 是氢原子或 C_{1-6} 烷基。

2. 权利要求 1 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物, 其是下式 (II) 表示的 C-苯基山梨糖醇化合物或其药学可接受盐, 或其水合物,



(II)

其中 R^1 , R^2 , R^3 , Y 和 Z 如同权利要求 1 定义。

3. 权利要求 2 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐, 或其水合物, 其中 R^1 是氢原子, 羟基, C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, R^2 是 C_{1-4} 烷基或卤素原子。

4. 权利要求 2 或 3 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐, 或其水合物, 其中 R^3 是氢原子。

5. 权利要求 3 或 4 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐, 或其水合物, 其中 Y 是 C_{1-6} 亚烷基或 $-O-(CH_2)_n-$ (n 是 2-4 的整数), Z 是 $-NHCON(R^B)R^C$, 其中 R^B 和 R^C 如同权利要求 1 定义。

6. 权利要求 3 或 4 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接

受盐，或其水合物，其中

Y 是 C_{1-6} 亚烷基或 $-O-(CH_2)_n-$ (n 是 2-4 的整数)，Z 是 $-NHCON(R^B)R^C$ ，

其中

R^B 是

(1) 可以被 1-3 个选自 A 组的取代基取代的 C_{1-6} 烷基，

(2) 可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代的 C_{3-12} 环烷基，

(3) 3 至 12-员杂环烷基或可以部分饱和的 5 至 13-员杂芳基，其各自含有 1-3 个选自 O, N, S 和 NR^{10} (R^{10} 是氢原子, C_{1-6} 烷基, 苯基- C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烷氧基羰基) 的构环原子, 可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代, 或

(4) 可以部分饱和的 6 至 13-员芳基, 并且其可以被 1 或 2 个选自羟基、各自可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, 苯基- C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基磺酰基的取代基取代,

其中

A 组包括:

卤素原子, 羟基, 可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基, C_{2-6} 烷氧基羰基, 氨基甲酰基, 二- C_{1-6} 烷基氨基, 可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷硫基, 苯氧基, 噻吩基, 苯并噻吩基, 吡喃基,

苯基, 其可以被 1-3 个选自羟基, 卤素原子, C_{1-6} 烷氧基, 可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷硫基, 可以被羟基或 C_{1-6} 羟基烷基取代的苯硫基, 和可以被羟基或 C_{1-6} 羟基烷基取代的哌啶子基的取代基取代,

C_{3-12} 环烷基, 其可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代,

3 至 12-员杂环烷基, 其含有 1-3 个选自 O, N, S 和 NR^{10} (R^{10} 是氢原子, C_{1-6} 烷基, 苯基- C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烷氧基羰基) 的构环原子, 并可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代, 和

4- C_{1-6} 烷基哌嗪 (piperadine) -1-基羰基,

R^C 是氢原子, 和

R^B 和 R^C 与它们相连的氮原子一起可以构成可以被吡咯烷基或

C₁₋₆ 烷基 (该 C₁₋₆ 烷基被二 C₁₋₆ 烷基氨基或吡咯烷-1-基取代) 取代的哌啶基, 或硫代吗啉基或十氢异喹啉基。

7. 权利要求 2-4 任一项所述的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物,

其中

Y 是 C₁₋₆ 亚烷基,

Z 是 -CONHR^A,

其中

R^A 是被 1-3 个选自羟基和氨基甲酰基的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基。

8. 权利要求 2-4 任一项所述的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物, 其中

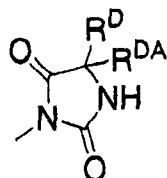
Y 是 C₁₋₆ 亚烷基, 和

Z 是 -NHC (=NH) NH₂。

9. 权利要求 2-4 任一项所述的 C-苯基山梨糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物, 其中

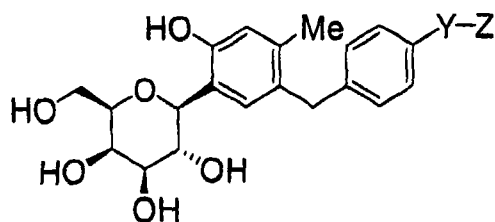
Y 是 C₁₋₆ 亚烷基, 和

Z 是



R^D 是被 C₃₋₁₂ 环烷基或苯基取代的 C₁₋₆ 烷基, R^{DA} 是氢原子或 C₁₋₆ 烷基。

10. 权利要求 1 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物, 其是下式 (III) 表示的 C-苯基半乳糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物,



(III)

其中

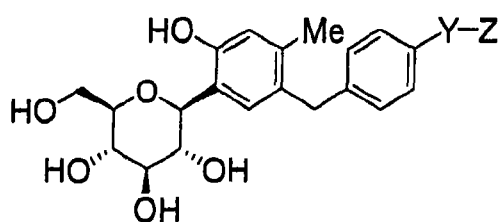
Y 是 C_{1-6} 亚烷基, 和

Z 是 $-\text{CONHR}^A$,

其中

R^A 是被 1-3 个选自羟基和氨基甲酰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基。

11. 权利要求 1 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物, 其是下式 (IV) 表示的 C-苯基山梨糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物,



(IV)

其中

Y 是 C_{1-6} 亚烷基, 和

Z 是 $-\text{CONHR}^{A1}$, $-\text{NHC} (= \text{NH}) \text{NH}_2$ 或 $-\text{NHCOR}^{B1}$,

其中

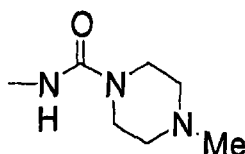
R^{A1} 是被 1-3 个选自羟基, 氨基和氨基甲酰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基,

R^{B1} 是可以被 1-3 个羟基、或 4- C_{1-6} 烷基哌嗪-1-基-羰基取代的 C_{1-6} 烷基氨基, 或者 4- C_{1-6} 烷基哌嗪-1-基。

12. 权利要求 11 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物, 或其药学可接受盐或其水合物, 其中,

Y 是 C_{1-6} 亚烷基,

Z 是 $-\text{CONHR}^{A1}$ 或 $-\text{NHC} (= \text{NH}) \text{NH}_2$, 或



其中

R^{A1} 是被 1-3 个选自羟基, 氨基和氨基甲酰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基。

13. 权利要求 11 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物, 或其药学可接受盐或其水合物, 其中

Y 是 C₁₋₆ 亚烷基, 和

Z 是 -CONHR^{A1},

其中 R^{A1} 是被 1-3 个选自羟基, 氨基和氨基甲酰基的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基。

14. 权利要求 11 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物, 或其药学可接受盐或其水合物, 其中

Y 是 C₁₋₆ 亚烷基, 和

Z 是 -NHC(=NH)NH₂。

15. 权利要求 11 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物, 或其药学可接受盐或其水合物, 其中

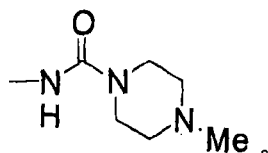
Y 是 C₁₋₆ 亚烷基, 和

Z 是 -NHCOR^{B1} (其中, R^{B1} 是被 1-3 个羟基、或 4-C₁₋₆ 烷基哌嗪-1-基-羰基取代的 C₁₋₆ 烷基氨基, 或者 4-C₁₋₆ 烷基哌嗪-1-基)。

16. 权利要求 11 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物, 或其药学可接受盐或其水合物, 其中

Y 是 C₁₋₆ 亚烷基, 和

Z 是



17. 一种药物制剂, 其含有权利要求 1-16 任一项所述的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物作为活性成分。

18. 权利要求 17 所述的药物制剂, 其是钠依赖性葡萄糖转运蛋白 1 (SGLT1) 活性和钠依赖性葡萄糖转运蛋白 2 (SGLT2) 活性的抑制剂。

19. 权利要求 17 所述的药物制剂, 其是糖尿病的预防或治疗剂。

C-苯基多羟糖醇化合物

技术领域

本发明涉及对钠依赖葡萄糖协同转运蛋白 1 (SGLT1) 和钠依赖葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 具有抑制活性的 C-苯基多羟糖醇 (glycitol) 化合物。

背景技术

当人们患上糖尿病时，禁食血液葡萄糖水平表现为 126 mg/dL 或更高。即使禁食血液葡萄糖水平下降至正常范围内，有人表现出饭后血液葡萄糖水平高达 140-200 mg/dL。这样的人群被诊断为受损性葡萄糖耐受 (impaired glucose tolerance, 此后称作“IGT”)。人们已经认识到心血管疾病的危险性可以通过延迟由 IGT 造成的糖尿病的启动而降低，并且获得了某些支持性发现。例如，1997 年在中国进行的 Da Qing IGT 和糖尿病研究报道了 IGT 发展为 II 型糖尿病可以通过饮食和运动得到明显抑制 (参见 Pan XR, 等., *Diabetes Care*, vol 20, p. 534, 1997)。作为其中药物有效的情况，当施用 α -糖苷酶抑制剂阿卡波糖时，其抑制寡糖的水解以延迟小肠的葡萄糖吸收，可以抑制由 IGT 发展的 II 型糖尿病并且进一步明显抑制高血压的发作。这在文献中有报道 (J.-L. Chiasson 等, *Lancet*, vol. 359, p. 2072, 2002)。

据此，为了抑制糖尿病的启动，重要的是通过饮食疗法、运动疗法和药物控制 IGT。

然而，当人们患有糖尿病时，需要在任何时间控制血糖水平。糖尿病基本上是通过饮食疗法和运动疗法进行治疗，但是，当这些治疗不能得到充分的效果时，必须选择使用药物。

在哺乳动物的小肠表皮上，钠依赖葡萄糖协同转运蛋白 1 (SGLT1) 以高频率表达。已知 SGLT1 的作用依赖于钠并在小肠的葡萄糖或半乳糖的主动转运中发挥作用。因此，如果可以阻止从食物中摄取葡萄糖，则可以预防或治疗 IGT。基于这种概念，具有抑制 SGLT1 活性的吡唑衍生物已有报道 (参见国际公开 WO2002/098893, 2004/014932, 2004/018491, 2004/019958, 2005/121161 和

2004/050122)。

此外，钠依赖性葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 在肾脏内以高频率表达。一旦通过肾小球滤过的葡萄糖是经 SGLT2 再吸收 (参见 E. M. Wright, Am. J. Physiol. Renal. Physiol., vol. 280, p. F10, 2001)。当将 SGLT2 抑制剂施用给糖尿病性大鼠时，帮助葡萄糖排泄到尿中，促进降血糖作用。由此，SGLT2 特异性抑制剂被视为是糖尿病治疗剂的靶向分子 (参见 G. Toggenburger 等, Biochem. Biophys. Acta., vol. 688, p. 557, 1982)。在这些情况中，已经研究了 SGLT2 抑制剂，并提供了不同类型的 O-芳基葡萄糖苷衍生物 (参见 EP 专利申请公开文本 No.0850948A1 和国际公开 WO 2001/068660)。

所以，如果 SGLT1 和 SGLT2 的活性可以同时被抑制，就可以提供新类型的糖尿病治疗剂，其不但由于抑制 SGLT1 而具有较高的餐后葡萄糖水平抑制作用，还可由于抑制 SGLT2 而具有进行性降血糖作用。

至今为止，对 SGLT2 具有选择性抑制剂活性的 C-苯基葡萄糖苷衍生物已被报道 (参见国际公开 WO2001/027128)；然而，对 SGLT1 和 SGLT2 两者均具有强抑制作用的 C-苯基葡萄糖苷衍生物尚未被报道过。

发明内容

本发明的一个目的在于提供 C-苯基多羟糖醇化合物，其被视为是治疗糖尿病的新型药物，能够同时抑制 SGLT1 和 SGLT2 的活性，不但具有对消化道的葡萄糖吸收抑制作用，而且具有尿糖排泄功能。

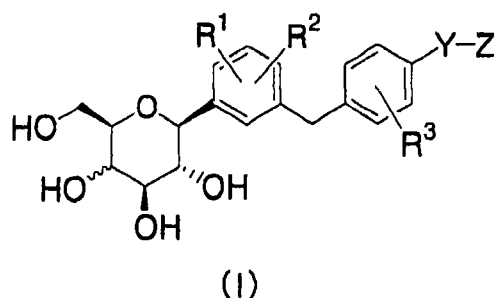
本发明人为达到上述目的进行了悉心研究。结果，他们发现通过向糖苷配基的末端引入特定侧链生成的 C-苯基多羟糖醇化合物对于 SGLT1 和 SGLT2 两者的活性具有优异的抑制作用。基于该发现，完成了本发明。

本发明的 C-苯基多羟糖醇化合物 (此后称作“本发明的化合物”) 将在下文中解释。

通过本发明，提供了能够同时抑制 SGLT1 和 SGLT2 活性的新型 C-苯基多羟糖醇化合物。

本发明的第一实施方式 (实施方式 1) 涉及下式的 C-苯基多羟糖

醇化合物或其药学可接受盐或其水合物:

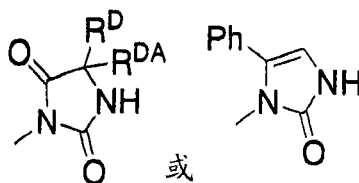


其中,

R^1 和 R^2 相同或不同, 表示氢原子, 羟基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基或卤素原子,

R^3 是氢原子, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基或卤素原子,

Y 是 C_{1-6} 亚烷基, $-O-(CH_2)_n-$ (n 是 1-4 的整数) 或 C_{2-6} 亚链烯基, 条件是 Z 是 $-NHC(=NH)NH_2$ 或 $-NHCON(R^B)R^C$ 时, n 不是 1, Z 是 $-CONHR^A$, $-NHC(=NH)NH_2$ 或 $-NHCON(R^B)R^C$,



其中

R^A 是

被 1-3 个选自羟基、氨基和氨基甲酰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基,

R^B 是

(1) 氢原子,

(2) 可以被 1-3 个选自 A 组的取代基取代的 C_{1-6} 烷基,

(3) 可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代的 C_{3-12} 环烷基,

(4) 3 至 12-员杂环烷基或可以部分饱和的 5 至 13-员杂芳基, 各自含有 1-3 个选自 O, N, S, SO_2 , CO 和 NR^{10} (R^{10} 是氢原子, C_{1-6} 烷基, 苯基- C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烷氧基羰基) 的构环原子, 并且可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代, 或

(5) 可以部分饱和的 C_{6-13} 芳基, 并且可以被 1 或 2 个选自羟基、和各自可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, 苯基- C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基磺酰基的取代基取代;

其中

A 组包括:

卤素原子, 羟基, 可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基, 羧基, C_{2-6} 烷氧基羰基, 氨基甲酰基, 氨基, C_{1-6} 烷基氨基, 二- C_{1-6} 烷基氨基, C_{2-6} 酰氨基, 可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷硫基,

苯氧基,

可以被 1-3 个选自 B 组的取代基取代的苯基 (B 组包括: 羟基, 卤素原子, C_{1-6} 烷氧基, 可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷硫基, 噻吩基, 可以被羟基或 C_{1-6} 羟基烷基取代的苯硫基, 和可以被羟基或 C_{1-6} 羟基烷基取代的吡啶子基),

可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代的 C_{3-12} 环烷基,

3 至 12-员杂环烷基或可以部分饱和的 5 至 13-员杂芳基, 其各自含有 1-3 个选自 O, N, S, SO_2 , CO 和 NR^{10} (R^{10} 是氢原子, C_{1-6} 烷基, 苯基- C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烷氧基羰基) 的构环原子, 并且可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代, 和

$-CONR^{B1}R^{B2}$, 其中 R^{B1} 和 R^{B2} 与它们相连的氮原子一起构成 5-6 员杂环烷基, 其可以含有氧原子、氮原子或硫原子作为其他构环原子, 并且可以被 1 或 2 个选自可被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烷氧基羰基和苯基 C_{1-6} 烷基的取代基取代,

R^c 是

氢原子, 可以被 1 或 2 个选自羟基, 二- C_{1-6} 烷基氨基, C_{2-6} 烷氧基羰基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基, 或可以被羟基取代的 C_{3-12} 环烷基, 和

R^B 和 R^C 与它们相连的氮原子一起构成 3-12 员杂环烷基或可以部分饱和的 5-13 员杂芳基, 其各自可以含有 1 或 2 个选自 O, N, NR^{11} , S, SO_2 和 CO 的构环原子, 并且其可以被 1 或 2 个选自: 羟基, C_{2-6} 烷氧基羰基, 氨基甲酰基, C_{2-6} 酰基 (C_{1-6} 烷基) 氨基, 二- C_{1-6} 烷基氨基羰基, 吡咯烷基, 吗啉基, 吡咯烷-1-基-羰基, 可以被 1-3 个选自

羟基, 吡咯烷-1-基, 苯基和 C_{2-6} 烷氧基羰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基, 和可以被 1-3 个选自 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基和卤素原子的取代基取代的苯基的取代基取代;

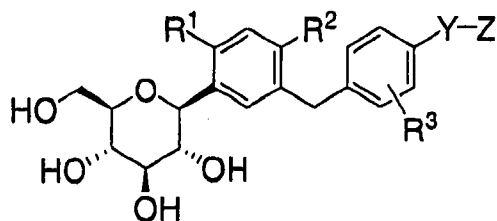
其中 R^{11} 是氢原子, C_{2-6} 酰基, 可以被羟基取代的苯基, 吡啶基, 咪唑基羰基, 氧杂环戊烷基 (oxolanyl) 羰基, C_{2-6} 烷氧基羰基或可以被 1 或 2 个选自羟基, 苯基, 二- C_{1-6} 烷基氨基, 吗啉基和吡咯烷-1-基-羰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基, 和

R^D 是氢原子或可以被 1 或 2 个选自羟基, C_{3-12} 环烷基, 可以被羟基取代的苯基, 吡啶基, C_{2-6} 烷氧基羰基, 咪唑基和 1-苄基咪唑基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基, R^{DA} 是氢原子或 C_{1-6} 烷基。

发明的实施方式

本发明提供下列其他实施方式 2-19:

2. 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物, 其是下式 (II) 表示的 C-苯基山梨糖醇 (glucitol) 化合物或其药学可接受盐, 或其水合物,



(II)

其中 R^1 , R^2 , R^3 , Y 和 Z 与式 (I) 定义的相同。

3. 式 (II) 的所述 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物, 其中 R^1 是氢原子, 羟基, C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, R^2 是 C_{1-4} 烷基或卤素原子。

4. 实施方式 2 或 3 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物, 其中 R^3 是氢原子。

5. 实施方式 3 或 4 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物, 其中 Y 是 C_{1-6} 亚烷基或 $-O-(CH_2)_n-$ (n 是 2-4 的整数), Z 是 $-NHCON(R^B)R^C$, 其中 R^B 和 R^C 如式 (I) 中定义。

6. 实施方式 3 或 4 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接

受盐，或其水合物，其中

Y 是 C_{1-6} 亚烷基或 $-O-(CH_2)_n-$ (n 是 2-4 的整数)，Z 是 $-NHCON(R^B)R^C$ ，

其中

R^B 是

(1) 可以被 1-3 个选自 A 组的取代基取代的 C_{1-6} 烷基，

(2) 可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代的 C_{3-12} 环烷基，

(3) 3 至 12-员杂环烷基或可以部分饱和的 5 至 13-员杂芳基，其各自含有 1-3 个选自 O, N, S 和 NR^{10} (R^{10} 是氢原子, C_{1-6} 烷基, 苯基- C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烷氧基羰基) 的构环原子，可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代，或

(4) 可以部分饱和的 6 至 13-员芳基，并且其可以被 1 或 2 个选自羟基、各自可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷基，苯基- C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基磺酰基的取代基取代，

其中

A 组包括：

卤素原子，羟基，可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基， C_{2-6} 烷氧基羰基，氨基甲酰基，二- C_{1-6} 烷基氨基，可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷硫基，苯氧基，噻吩基，苯并噻吩基，呋喃基，

苯基，其可以被 1-3 个选自羟基，卤素原子， C_{1-6} 烷氧基，可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷硫基，可以被羟基或 C_{1-6} 羟基烷基取代的苯硫基，和可以被羟基或 C_{1-6} 羟基烷基取代的吡啶子基的取代基取代，

C_{3-12} 环烷基，其可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代，

3 至 12-员杂环烷基，其含有 1-3 个选自 O, N, S 和 NR^{10} (R^{10} 是氢原子, C_{1-6} 烷基, 苯基- C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烷氧基羰基) 的构环原子，并可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代，和

4- C_{1-6} 烷基哌嗪 (piperadine) -1-基羰基，

R^C 是氢原子，和

R^B 和 R^C 与它们相连的氮原子一起可以构成可以被吡咯烷基或

C₁₋₆ 烷基（该 C₁₋₆ 烷基被二 C₁₋₆ 烷基氨基或吡咯烷-1-基取代）取代的哌啶基，或硫代吗啉基或十氢异喹啉基。

7. 实施方式 2-4 中任一个的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物，

其中

Y 是 C₁₋₆ 亚烷基，

Z 是 -CONHR^A，

其中

R^A 是被 1-3 个选自羟基和氨基甲酰基的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基。

8. 实施方式 2-4 中任一个所述的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物，其中

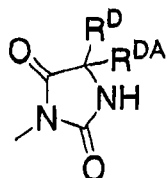
Y 是 C₁₋₆ 亚烷基，和

Z 是 -NHC(=NH)NH₂。

9. 实施方式 2-4 中任一个的 C-苯基山梨糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物，其中

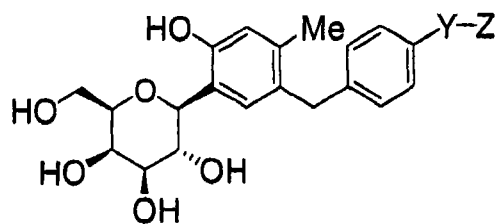
Y 是 C₁₋₆ 亚烷基，和

Z 是



R^D 是被 C₃₋₁₂ 环烷基或苯基取代的 C₁₋₆ 烷基，R^{DA} 是氢原子或 C₁₋₆ 烷基。

10. 实施方式 1 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物，其是下式 (III) 表示的 C-苯基半乳糖醇 (galacitol) 化合物或其药学可接受盐或其水合物，



(III)

其中

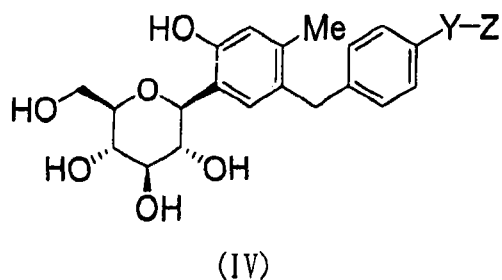
Y 是 C_{1-6} 亚烷基, 和

Z 是 $-\text{CONHR}^A$,

其中

R^A 是被 1-3 个选自羟基和氨基甲酰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基。

11. 实施方式 1 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物, 其是下式 (IV) 表示的 C-苯基山梨糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物,



其中

Y 是 C_{1-6} 亚烷基, 和

Z 是 $-\text{CONHR}^{A1}$, $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHCOR}^{B1}$,

其中

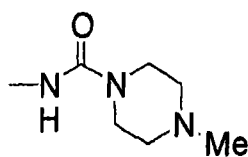
R^{A1} 是被 1-3 个选自羟基, 氨基和氨基甲酰基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基,

R^{B1} 是可以被 1-3 个羟基、或 4- C_{1-6} 烷基哌嗪-1-基-羰基取代的 C_{1-6} 烷基氨基, 或者 4- C_{1-6} 烷基哌嗪-1-基。

12. 实施方式 11 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物, 其中,

Y 是 C_{1-6} 亚烷基,

Z 是 $-\text{CONHR}^{A1}$ 或 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, 或



其中

R^{A1} 是被 1-3 个选自羟基, 氨基和氨基甲酰基的取代基取代的 C_{1-6}

烷基。

13. 实施方式 11 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物，其中

Y 是 C₁₋₆ 亚烷基，和

Z 是 -CONHR^{A1}，

其中 R^{A1} 是被 1-3 个选自羟基，氨基和氨基甲酰基的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基。

14. 实施方式 11 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物，其中

Y 是 C₁₋₆ 亚烷基，和

Z 是 -NHC(=NH)NH₂。

15. 实施方式 11 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物，其中

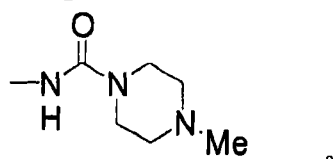
Y 是 C₁₋₆ 亚烷基，和

Z 是 -NHCOR^{B1} (其中，R^{B1} 是被 1-3 个羟基、或 4-C₁₋₆ 烷基哌嗪-1-基-羰基取代的 C₁₋₆ 烷基氨基，或者 4-C₁₋₆ 烷基哌嗪-1-基)。

16. 实施方式 11 所述的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物，其中

Y 是 C₁₋₆ 亚烷基，和

Z 是



17. 一种药物制剂，其含有实施方式 1-16 中任一个所述的 C-苯基多羟糖醇化合物或其药学可接受盐或其水合物作为活性成分。

18. 实施方式 17 所述的药物制剂，其是钠依赖性葡萄糖转运蛋白 1 (SGLT1) 活性和钠依赖性葡萄糖转运蛋白 2 (SGLT2) 活性的抑制剂。

19. 实施方式 17 所述的药物制剂，其是糖尿病的预防或治疗剂。

优选实施方式的详述

本发明中所用的术语定义如下。

术语“C₁₋₆烷基”是指具有 1-6 个碳原子的直连或支链烷基。其实例可以包括甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基，仲丁基，正戊基，叔戊基，正己基和异己基。

术语“C₁₋₆烷氧基”是指具有 1-6 个碳原子的直连或支链烷氧基。其中，优选 C₁₋₄ 烷氧基。C₁₋₄ 烷氧基的实例可以包括甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，正丁氧基，异丁氧基和叔丁氧基。

术语“卤素原子”是指氟原子，氯原子，溴原子或碘原子。

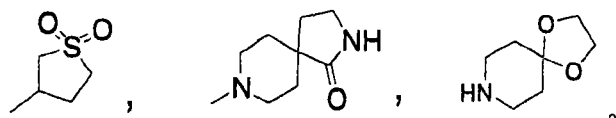
术语“C₁₋₆亚烷基”是指从 C₁₋₆ 烷基的碳原子脱除氢原子形成的二价基团。直连亚烷基的实例可以包括亚甲基，亚乙基，三亚甲基，四亚甲基，五亚甲基和六亚甲基。

术语“C₂₋₆亚链烯基”是指从 C₂₋₆ 链烯基的碳原子除去氢原子得到的二价基团。直连亚链烯基的实例可以包括亚乙烯基（亚乙基），亚丙烯基，亚丁烯基，亚戊烯基和亚己烯基。

术语“可以被 1-3 个选自羟基，氨基和氨基甲酰基的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基”是指直连或支链 C₁₋₆ 烷基，其中 C₁₋₆ 烷基的 1-3 个氢原子被至少一个选自羟基，氨基和氨基甲酰基的一员取代。其实例可以包括羟基甲基，羟基乙基，2-羟基-1,1-二甲基乙基，1,3-二羟基-2-甲基丙-2-基，1,3-二羟基-2-羟基甲基丙-2-基，氨基甲酰基甲基和 2-氨基甲酰基乙基。

术语“C₃₋₁₂环烷基”是指具有 3-12 个碳原子的环烷基，包含单环、二环和螺-烃。单环烃的实例可以包括环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基和环辛基。二环烃的实例可以包括金刚烷基，双环[2.2.1]庚基和双环[2.2.2]庚基。螺-烃的实例可以包括螺[3.4]辛基和螺[4.5]癸基。

术语“含有 1-3 个选自 O, N, NR¹⁰, S, SO₂ 和 CO 的构环原子的 3 至 12-员杂环烷基”是指定义如上的 C₃₋₁₂ 环烷基，其中 1-3 个亚甲基或次甲基被选自 O, N, NR¹⁰, S, SO₂ 和 CO 的原子取代。其实例可以包括环氧乙烷基 (oxanyl)，2-氧杂环氧乙烷基，1,3-二噁烷基，吡咯烷基，哌啶子基，2-哌啶基，4-哌啶基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，奎宁环基，十氢异喹啉基，十氢喹啉基，



术语“可以部分饱和的含有 1-3 个选自 O, N, NR¹⁰, S, SO₂ 和 CO 的构环原子的 5 至 13-员杂芳基”是指 5 至 13-员不饱和单环, 双环或三环杂环, 可以包括呋喃基, 咪唑基, 噻吩基, 吡啶基, 苯并噻吩基, 2,3-二氢-苯并呋喃基, 2,3-二氢-1H-苯并[de]异喹啉基, 2,3-二氢-1H-吲哚基, 2,3-二氢-1H-异吲哚基和 2,3,4,9-四氢-1H-b-carbolynyl。

术语“可以部分饱和的 C₆₋₁₃ 芳基”是指具有 6 至 13 个碳原子的不饱和单环, 双环或三环杂环。其实例可以包括苯基, 萘基, 茚基, 1,2,3,4-四氢萘基, 二氢茚基。

术语“R^{B1} 和 R^{B2} 与其相连的氮原子一起构成并可以含有氧原子、氮原子或硫原子作为另一构环原子的 5 至 6-员杂环烷基”可以包括哌啶子基, 哌嗪基, 吗啉基, 硫代吗啉基。

术语“苯基 C₁₋₆ 烷基”是指被苯基取代的直连或支链 C₁₋₆ 烷基。其实例可以包括苄基和苯基乙基。

术语“C₂₋₆ 烷氧基羰基”具有由直连或支链 C₁₋₅ 烷氧基和羰基构成的结构, 优选 C₂₋₅ 烷氧基羰基。其实例可以包括甲氧基羰基, 乙氧基羰基, 丙氧基羰基, 异丙氧基羰基, 正丁氧基羰基和叔丁氧基羰基。

术语“C₁₋₆ 烷硫基”具有由直连或支链 C₁₋₆ 烷基和一个硫基 (-S-) 够成的结构, 优选 C₁₋₄ 烷硫基。C₁₋₆ 烷硫基的实例包括甲硫基, 乙硫基和丙硫基。

术语“C₁₋₆ 烷基氨基”具有由直连或支链 C₁₋₆ 烷基和氨基构成的结构。其实例可以包括甲基氨基和乙基氨基。

术语“二-C₁₋₆ 烷基氨基”具有由两个直连或支链 C₁₋₆ 烷基和氨基构成的结构。其实例可以包括二甲基氨基和二乙基氨基。

术语“C₂₋₆ 酰基”是指含有 2-6 个碳原子的直连或支链脂族酰基。实例包括乙酰基, 丙酰基, 新戊酰基, 丁酰基, 异丁酰基和戊酰基。

术语“C₂₋₆ 酰氨基”具有由 C₂₋₆ 酰基和氨基构成的结构, 优选乙酰氨基。

术语“C₂₋₆ 酰基 (C₁₋₆ 烷基) 氨基”具有由 C₂₋₆ 酰基、C₁₋₆ 烷基和氨基构成的结构。

术语“二-C₁₋₆ 烷基氨基羰基”具有由二-C₁₋₆ 烷基氨基和羰基构成的结构。

术语“C₁₋₆ 羟基烷基”是指被至少一个羟基取代的 C₁₋₆ 烷基。实

例包括羟基甲基, 1-羟基乙基, 2-羟基乙基, 3-羟基戊基和 2-羟基-2-甲基丁基。

术语“ R^B 和 R^C 与其相连的氮原子一起可以构成且其各自可以含有1或2个选自O, N, NR^{11} , S, SO_2 和CO的构环原子的3-12员杂环烷基或5-13员杂芳基”是指定义如上的3-12员杂环烷基或5-13员杂芳基。

术语“药学可接受盐”是指碱金属、碱土金属的盐, 铵, 烷基铵, 或无机或有机酸的盐。其实例可以包括钠盐, 钾盐, 钙盐, 铵盐, 铝盐, 三乙基铵盐, 乙酸盐, 丙酸盐, 丁酸盐, 甲酸盐, 三氟乙酸盐, 马来酸盐, 酒石酸盐, 柠檬酸盐, 硬脂酸盐, 琥珀酸盐, 乙基琥珀酸盐, 乳糖酸盐, 葡萄糖酸盐, 葡庚糖酸盐, 苯甲酸盐, 甲磺酸盐, 乙磺酸盐, 2-羟基乙磺酸盐, 苯磺酸盐, 对甲苯磺酸盐, 十二烷基硫酸盐, 苹果酸盐, 天冬氨酸盐, 谷氨酸盐, 己二酸盐, 半胱氨酸的盐, N-乙酰半胱氨酸的盐, 盐酸盐, 氢溴酸盐, 磷酸盐, 硫酸盐, 氢碘酸盐, 烟酸盐, 草酸盐, 苦味酸盐, 硫氰酸盐, 十一烷盐, 与丙烯酸酯聚合物形成的盐和与羧乙烯基聚合物形成的盐。

术语“水合物”是指本发明的化合物或其盐的药学可接受水合物。本发明的化合物或其盐暴露在空气中或重结晶时吸湿, 结果任选地具有吸潮水分或变为水合物。此类水合物可以属于本发明的水合物中。

本发明的一些具有手性中心的化合物和其中间体可以以非对映异构体或对映异构体的形式存在。此外, 本发明的一些化合物和中间体可以以酮-烯醇互变异构体存在。此外, 本发明的一些化合物和其中间体可以以几何异构体(E, Z形式)存在。因此, 上述的异构体和其混合物全部属于本发明的化合物和其中间体。

特别是, 在式(I)表示的化合物中, 在葡萄糖部分的4位上的羟基的立体构型为R-型或S-型, 其用虚线表示。

本发明的化合物的优选实例如下所述。

在式(I)中, R^1 和 R^2 优选的取代位置是如式(II)中所示的那些。

R^1 优选是氢原子, 羟基, C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基, 更优选羟基和 C_{1-4} 烷氧基, 进一步优选羟基和甲氧基。

R^2 优选羟基, C_{1-6} 烷基和卤素原子, 更优选 C_{1-4} 烷基和卤素原子,

进一步优选甲基和氟原子。

式 (I) 或 (II) 中, R^3 优选氢原子, C_{1-4} 烷基和卤素原子, 更优选氢原子, 甲基和氟原子, 最优选氢原子。当 R^3 不是氢原子时, 优选的取代位置是相对于式 (I) 或 (II) 中苜基部分而言的邻位。

式 (I) 或 (II) 中, Y 可以优选 C_{1-4} 亚烷基, $-O-(CH_2)_2-$ 或 C_{2-4} 亚链烯基, 更优选 C_{1-3} 亚烷基, 或 $-O-(CH_2)_2-$, 进一步优选 C_{1-3} 亚烷基。当 Z 是 $-NHCON(R^B)R^C$ 时, Y 最优选 $-(CH_2)_2-$ 。

式 (I) 或 (II) 中, 其中 Z 是 $-NHCON(R^B)R^C$ 时, R^B 和 R^C 优选是下列 (i) - (v) 实施方式。

(i) R^C 是氢原子和 R^B 是可以被 1, 2 或 3 个选自 A 组的取代基取代的 C_{1-6} 烷基。

其中 A 组是卤素原子, 羟基, 可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基, C_{2-6} 烷氧基羰基, 氨基甲酰基, 二- C_{1-6} 烷基氨基, C_{2-6} 酰氨基, 可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷硫基, 苯氧基, 呋喃基, 噻吩基, 苯并噻吩基, 2,3-二氢-苯并呋喃基, 可以被 1-3 个选自 B 组的取代基取代的苯基 (B 组包括羟基, 卤素原子, C_{1-6} 烷氧基, 可以被羟基取代的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷硫基, 可以被羟基或 C_{1-6} 羟基烷基取代的苯硫基, 和可以被羟基或 C_{1-6} 羟基烷基取代的哌啶子基),

可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代的 C_{3-12} 环烷基,

含有 1-3 个选自 O, N, S 和 NR^{10} (R^{10} 是氢原子, C_{1-6} 烷基, 苯基- C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烷氧基羰基) 的构环原子的 3 至 12-员杂环烷基, 可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代, 和

4- C_{1-6} 烷基哌嗪-1-基羰基。

A 组更优选的实例包括羟基, 甲氧基, 乙氧基, C_{3-6} 环烷基 (环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基), 其可以被 1-3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟基烷基的取代基取代, 甲氧基羰基, 氨基甲酰基, 二甲基氨基, 乙酰基氨基, 甲硫基, 苯基, 4-羟基苯基, 4-甲硫基苯基, 3-甲氧基苯基, 3,4-二甲氧基苯基, 苯氧基, 2-(羟基甲基苯硫基) 苯基, 噻吩基, 呋喃基, 苯并噻吩基, 2,3-二氢-苯并呋喃基, 4-甲基哌嗪-1-基羰基, 1-吡咯烷基, 1,3-二噁烷-2-基, 2-oxyanyl 和哌啶子基。

(ii) R^C 是氢原子和 R^B 是可以被 1, 2 或 3 个选自羟基和 C_{1-6} 羟

基烷基的取代基取代的 C₃₋₁₂ 环烷基。

此处的 C₃₋₁₂ 环烷基优选环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基，环辛基，金刚烷基，双环[2.2.1]庚基，双环[2.2.2]庚基，更优选环戊基，环己基，双环[2.2.1]庚基或金刚烷基。

(iii) R^C 是氢原子和 R^B 是“可以部分饱和的 3 至 12-员杂环烷基或 5 至 13-员杂芳基，其各自含有 1-3 个选自 O, N, S 和 NR¹⁰ (R¹⁰ 是氢原子, C₁₋₆ 烷基, 苯基-C₁₋₆ 烷基或 C₂₋₆ 烷氧基羰基) 的构环原子”，优选吡咯烷基，哌啶基和奎宁环基，更优选吡咯烷基，其中氮原子被苯基 C₁₋₆ 烷基或 C₂₋₆ 烷氧基羰基取代的 4-哌啶基，进一步优选 3-(1-苄基)吡咯烷基，4-(1-苄基)哌啶基，或 4-(1-乙氧基羰基)哌啶基。

(iv) R^C 是氢原子和 R^B 是可以被 1 或 2 个选自羟基和各自可以被羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、苯基-C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷基磺酰基的取代基取代的 6 至 13-员芳基，或部分饱和且可以被 1 或 2 个羟基取代的 6 至 13-员芳基。此处的“6 至 13-员芳基”包括苯基或萘基，“部分饱和的 6 至 13-员芳基”包括茆基，1,2,3,4-四氢-萘基或二氢茆基。

其中，优选 R^B 是被苯基-C₁₋₆ 烷基取代的苯基，或各自可以被 1 或 2 个羟基取代的茆基，1,2,3,4-四氢-萘基或二氢茆基。

(v) 作为另一优选例，

R^B 和 R^C 与其相连的氮原子一起构成 3-12 员杂环烷基，其可以含有 1 或 2 个选自 O, N, S 和 NR¹¹ (R¹¹ 是 C₁₋₆ 烷基，其可以被二-C₁₋₆ 烷基氨基取代) 的构环原子，且其可以被 1 或 2 个选自吡咯烷基和可被选自羟基和吡咯烷-1-基的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基的取代基取代。

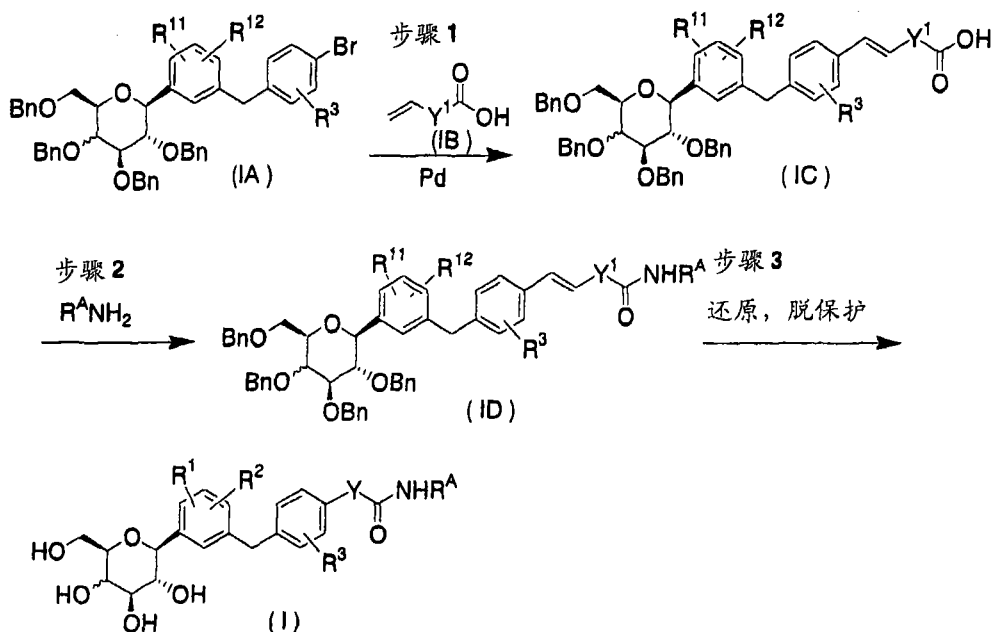
(v) 实施方式的实例包括哌啶子基，4-甲基哌啶子基，2-十氢异喹啉基，硫代吗啉基，4-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]哌啶子基，4-(吡咯烷-1-基)哌啶子基，3-十氢喹啉基，4-[2-(N,N-二甲基氨基)乙基]哌啶-1-基和 3-羟基甲基哌啶子基。

在式 (I) 或 (II) 中，其中 Z 是 -CONHR^A 时，R^A 优选被 1-3 个选自羟基和氨基甲酰基的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基。

制备本发明化合物 (I) 的方法如下所述。

制备方法 1

本发明的化合物 (I)，其中 Y 是 C₂₋₆ 亚烷基或 C₂₋₆ 亚链烯基，Z 是 -CONHR^A 时，可以通过下列方法合成。



注意，该式中，R¹¹ 和 R¹² 可以相同或不同，表示氢原子，苄氧基，甲氧基甲氧基，(C₁₋₆ 烷基)₃SiO-，C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷氧基或卤素原子，Y¹ 代表单键或 C₁₋₄ 亚烷基，其他参考符号如同上述定义。

(1) 步骤 1 (Heck 反应)

使化合物 (IA) 和烯炔乙酸 (IB) 在钯催化剂、膦配体和适当碱地存在下按照 Heck 反应进行反应，合成化合物 (IC)。所用钯催化剂的实例可以包括醋酸钯，四(三苯基膦)钯，二亚苄基丙酮钯，二(三苯基膦)钯氯化物和钯-活性炭。膦配体的实例可以包括三苯基膦和三(2-甲基苯基)膦。碱的实例包括三乙胺，N,N-二异丙基乙基胺，碳酸钾，碳酸钙，碳酸铯和叔丁醇钾。此反应中使用的溶剂的实例可以包括乙腈，甲苯和四氢呋喃。反应温度是 0℃ 至回流温度；然而，任选地使用微波。

(2) 步骤 2 (转化为酰胺基)

将化合物 (IC) 与胺 (R^ANH₂) 脱水缩合得到化合物 (ID)。优选此反应中所用溶剂的实例包括氯仿，二氯甲烷和 N,N-二甲基甲酰胺。优选脱水缩合剂的实例包括 N,N'-二环己基碳二亚胺 (DCC)，N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (WSC)，1,1'-羰基

二咪唑 (CDI) 和 WSC/1-羟基苯并三唑一水合物。此处的反应温度是 0°C - 60°C 。

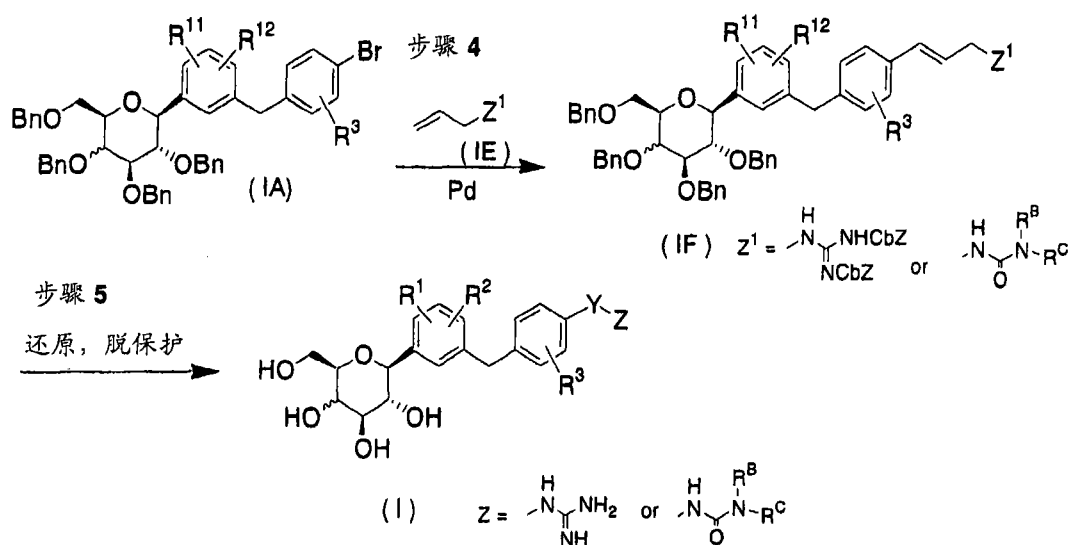
(3) 步骤 3 (还原和脱保护)

上述得到的化合物 (ID) 的催化氢化通过使用催化剂例如钯活化碳, 氢氧化钯或钯-钯活化碳在氢气氛下进行。此时, 烯烃的还原和脱苄基反应可以同时进行得到本发明的化合物 (I)。在上述催化剂中, 优选钯活化碳或氢氧化钯。此反应中所用溶剂的实例可以包括甲醇, 乙醇, 2-丙醇, 乙酸乙酯, 乙酸和其溶剂混合物。反应温度是室温至回流温度; 然而, 优选室温。

另外, 在脱苄基反应中, 可以使用 Lewis 酸, 例如 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, BCl_3 , $\text{BCl}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, BBr_3 , AlCl_3 , CF_3COOH , 或 TfOH 。此反应中所用溶剂的实例可以包括氯仿, 二氯甲烷, 乙腈, 乙醚, 四氢呋喃, 二甲基硫和苯甲醚。其中, 优选在二甲基硫中使用 CF_3COOH , TfOH 或乙二硫醇。反应温度优选 -78°C 至 40°C 。

制备方法 2

本发明的化合物 (I), 其中 Y 是 C_{2-6} 亚烷基或 C_{2-6} 亚链烯基, Z 是 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHCON}(\text{R}^{\text{B}})\text{R}^{\text{C}}$ 可以通过下列方法合成。注意, 该式中, Z^1 表示用苄氧基羰基保护的脒基, 或 $-\text{NHCON}(\text{R}^{\text{B}})\text{R}^{\text{C}}$, 其他参考符号如同上述定义。



(4) 步骤 4 (Heck 反应)

化合物 (IA) 和烯丙基胺 (IE) 可以通过步骤 1 中的 Heck 反应转化为化合物 (IF)。

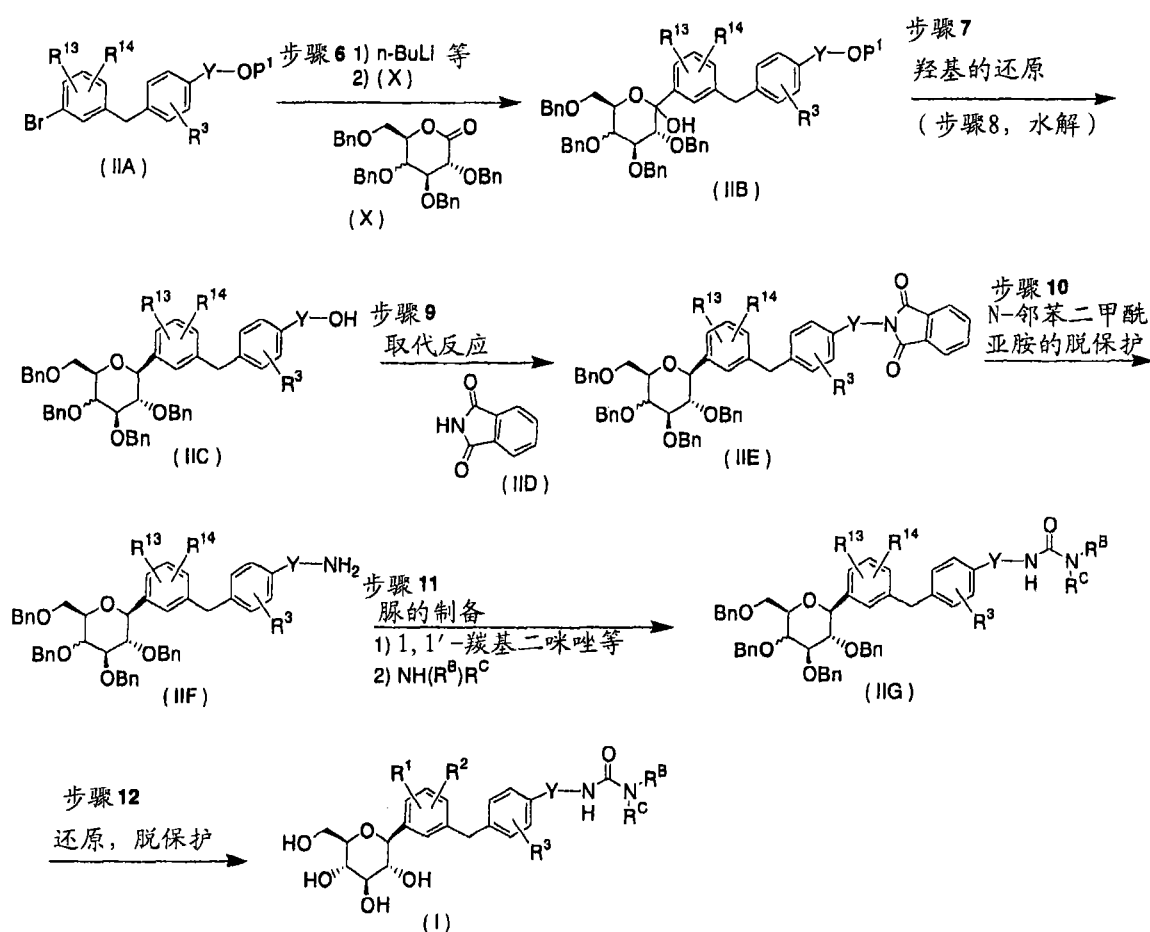
(5) 步骤 5 (还原和脱保护)

上述所得的化合物 (IF) 用步骤 3 中所述的催化氢化或者 Lewis 酸进行脱保护得到本发明的化合物 (I)，其中 Z 是胍基或脲基。

制备方法 3

本发明的化合物 (I)，其中 Y 是单键或 C₁₋₆ 亚烷基，Z 是 -NHCON (R^B) R^C 还可以通过下列方法合成。

注意，该式中，R¹³ 和 R¹⁴ 可以相同或不同，表示氢原子，苄氧基，C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷氧基或卤素原子，P¹ 表示甲氧基甲基，四氢吡喃基或 (C₁₋₆ 烷基)₃Si-，其他参考符号如同上述定义。其中 Y 是单键或 C₁₋₆ 亚烷基的中间体 (IIB) 或中间体 (IIF) 也可以以如同下列步骤 34-36 的方式合成。



(6) 步骤 6

芳基锂试剂可以由中间体化合物 (IIA) (其可以根据 WO 06/073197 的内容合成) 通过使用有机金属试剂例如正丁基锂, 仲丁基锂或叔丁基锂来制成。将其与 δ -内酯 (X) 缩合得到化合物 (IIB)。此反应中所用溶剂的实例可以包括四氢呋喃, 乙醚和甲苯。反应温度是 -80°C 至室温, 优选 -78°C 至 -25°C 。

(7) 步骤 7 (羟基的还原)

使化合物 (IIB) 和 Et_3SiH , $i\text{-Pr}_3\text{SiH}$, $t\text{-BuMe}_2\text{SiH}$ 或 Ph_2SiHCl 在 Lewis 酸的存在下反应还原羟基。此反应中所用的 Lewis 酸的实例可以包括 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, CF_3COOH , InCl_3 , TiCl_4 , TMSOTf , 对甲苯磺酸和甲磺酸。溶剂的实例包括氯仿, 二氯甲烷, 甲苯, 四氢呋喃, 乙腈和其溶剂混合物, 优选含有乙腈的溶剂混合物, 例如乙腈/氯仿, 乙腈/二氯甲烷, 乙腈/四氢呋喃和乙腈/四氢呋喃/甲苯。这里的反应温度是 -60°C 至 25°C , 优选 -30°C 至 25°C 。

在上述反应中, 保护基 P^1 任选地脱除, 这依赖于反应温度。在这种情况下, 任选地获得脱除了 P^1 的化合物 (IIC)。

(8) 步骤 8 (水解)

步骤 7 后, 保护基 P^1 可以通过使用盐酸、硫酸、对甲苯磺酸一水合物、吡啶鎓对甲苯磺酸、氟化氢吡啶、 $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ 等来除去。此反应中所用溶剂的实例可以包括甲醇, 乙醇, 2-丙醇, 氯仿, 二氯甲烷, 甲苯, 四氢呋喃, 乙腈, 二异丙基醚, 水和其溶剂混合物。当 P^1 是甲氧基甲基时, 优选酸是盐酸, 优选溶剂是甲醇, 二异丙基醚, 甲苯或四氢呋喃, 更优选含甲醇的溶剂混合物, 例如甲醇/甲苯, 甲醇/二异丙基醚或甲醇/甲苯/二异丙基醚。反应温度不同, 这取决于所用的溶剂或酸; 然而可以是 0°C 至 100°C , 优选 0°C 至 80°C 。

(9) 步骤 9 (取代反应)

其中 Y 是 C_{1-6} 亚烷基的化合物 (IIC) 和试剂 (IID) 在 Mitsunobu 反应的条件 (Org. Reactions, Vol. 42, p. 335) 下利用偶氮试剂和膦缩合得到化合物 (IIE)。

Mitsunobu 反应中可以使用的膦的实例可以包括三苯基膦, 三-正丁基膦, 三-叔丁基膦, 三甲苯基膦和二苯基-2-吡啶基膦。其中, 优选三苯基膦和二苯基-2-吡啶基膦, 更优选三苯基膦。偶氮试剂的实例

包括偶氮二羧酸二乙酯,偶氮二羧酸二异丙酯,偶氮二羧酸二-叔丁酯,1,1'-偶氮二(N,N-二甲基甲酰胺)和1,1'-(偶氮二羰基)二吡啶。其中,优选偶氮二羧酸二乙酯和偶氮二羧酸二异丙酯。溶剂的实例包括四氢呋喃,二噁烷,甲苯,二氯甲烷,氯仿,乙腈,乙酸乙酯,二甲基亚砷和N,N-二甲基甲酰胺,优选四氢呋喃和甲苯。反应温度优选-20℃至室温。

(10) 步骤 10 (脱除邻苯二甲酰亚胺)

使化合物(IIE)和胍水合物或甲基胍在适当溶剂中反应得到胺(IIF)。此处所用溶剂的优选实例包括甲醇,乙醇,四氢呋喃,水及其溶剂混合物。反应温度是室温至100℃,优选室温至60℃。

所得的胺(IIF)可以通过与上述无机酸或有机酸形成盐来纯化。纯化所用的盐的实例优选包括盐酸盐,甲磺酸盐,乙磺酸盐,2-羟基乙磺酸盐,苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐,更优选苯磺酸盐。

(11) 步骤 11 (脲的形成)

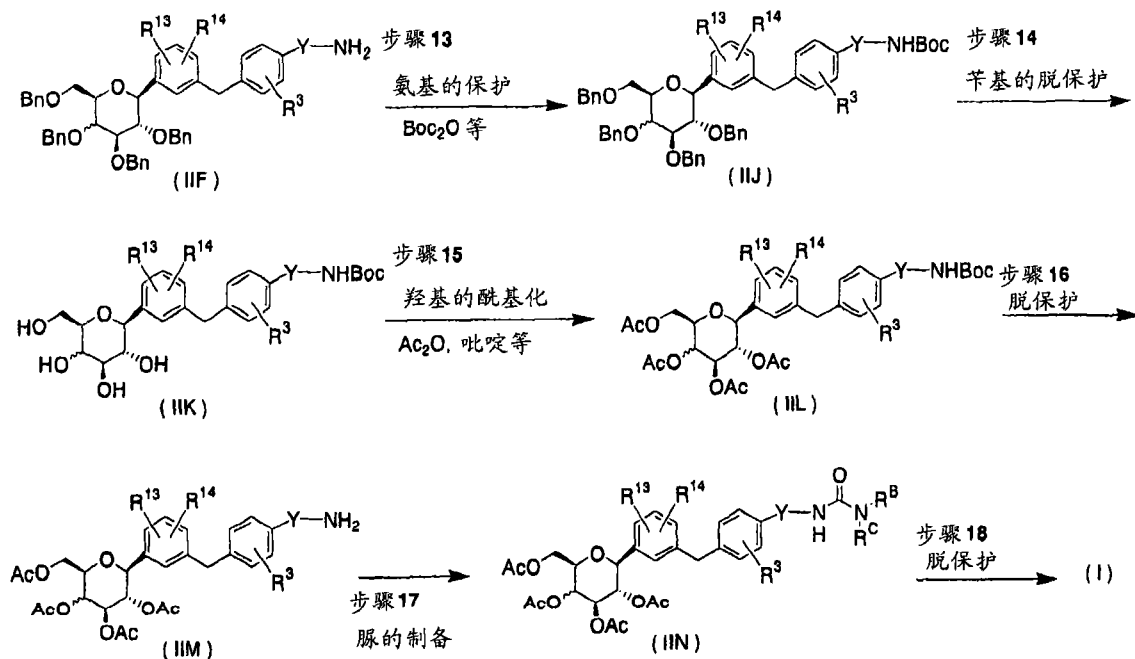
化合物(IIF)可以用羰基化试剂和 $\text{NH}(\text{R}^{\text{B}})\text{R}^{\text{C}}$ 合成化合物(IIG)。羰基化试剂的实例包括1,1'-羰基二咪唑,对硝基苯基氯甲酸酯和三光气。在此反应中,可以优选使用碱,例如三乙胺,吡啶或N-甲基吗啉。此处所用溶剂的实例包括氯仿,二氯甲烷,四氢呋喃,N,N-二甲基甲酰胺和二甲基亚砷。可以使用其混合溶剂。优选混合溶剂的实例包括氯仿/N,N-二甲基甲酰胺,氯仿/二甲基亚砷和四氢呋喃/N,N-二甲基甲酰胺。反应温度是室温至80℃。当反应速度低时,可以升高温度。

(12) 步骤 12 (脱保护)

上述得到的化合物(IIG)用步骤3所述的催化氢化或Lewis酸进行脱保护得到其中Z是脲基的本发明化合物(I)。

制备方法 4

其中Z是脲基的本发明化合物(I)可以在将葡萄糖部分的羟基用酰基例如乙酰基保护后进行合成。



(13) 步骤 13 (氨基的保护)

化合物 (IIF) 的氨基用抗催化氢化的保护基, 例如, 碳酸叔丁酯 (Boc) 或碳酸 9-芴基 (fluorenyl) 甲酯 (Fmoc) 进行保护。使化合物 (IIF)、(Boc)₂O 和 Fmoc-Cl 在溶剂, 例如氯仿, 二氯甲烷, 四氢呋喃或二噁烷中、于适当碱地存在下反应得到化合物 (IIJ)。优选碱的实例包括碳酸钠, 碳酸氢钠, 碳酸钾, 氢氧化钾, 氢化钠, 吡啶和三乙胺。

(14) 步骤 14 (苄基的脱保护)

如上得到的化合物 (IIJ) 的脱保护通过按照步骤 3 所述的催化氢化进行得到化合物 (IIK)。

(15) 步骤 15 (酰化)

化合物 (IIK) 的羟基用酰基, 例如乙酰基保护得到化合物 (IIL)。使化合物 (IIK)、乙酸酐、新戊酰氯、苯甲酰氯等在溶剂中, 在适当碱的存在下反应得到化合物 (IIL)。反应中所用溶剂的实例包括氯仿, 二氯甲烷, 二噁烷, 乙酸乙酯, 四氢呋喃和 N,N-二甲基甲酰胺。优选所述碱的实例包括三乙胺, 三甲吡啶和吡啶。作为催化剂, 可以使用 4-二甲基氨基吡啶。反应温度优选 0℃ 至室温。

(16) 步骤 16 (脱保护)

由化合物 (IIL), 脱除氨基的保护基得到化合物 (IIM)。在 Boc 基的情形中, 使化合物 (IIL) 与盐酸或三氟乙酸在溶剂例如二氯甲烷,

氯仿或二噁烷中或者在不使用溶剂的条件下反应。在 Fmoc 基的情形中，使化合物 (IIL) 优选与哌啶或吗啉在 N,N-二甲基甲酰胺中反应。

(17) 步骤 17 (脲的形成)

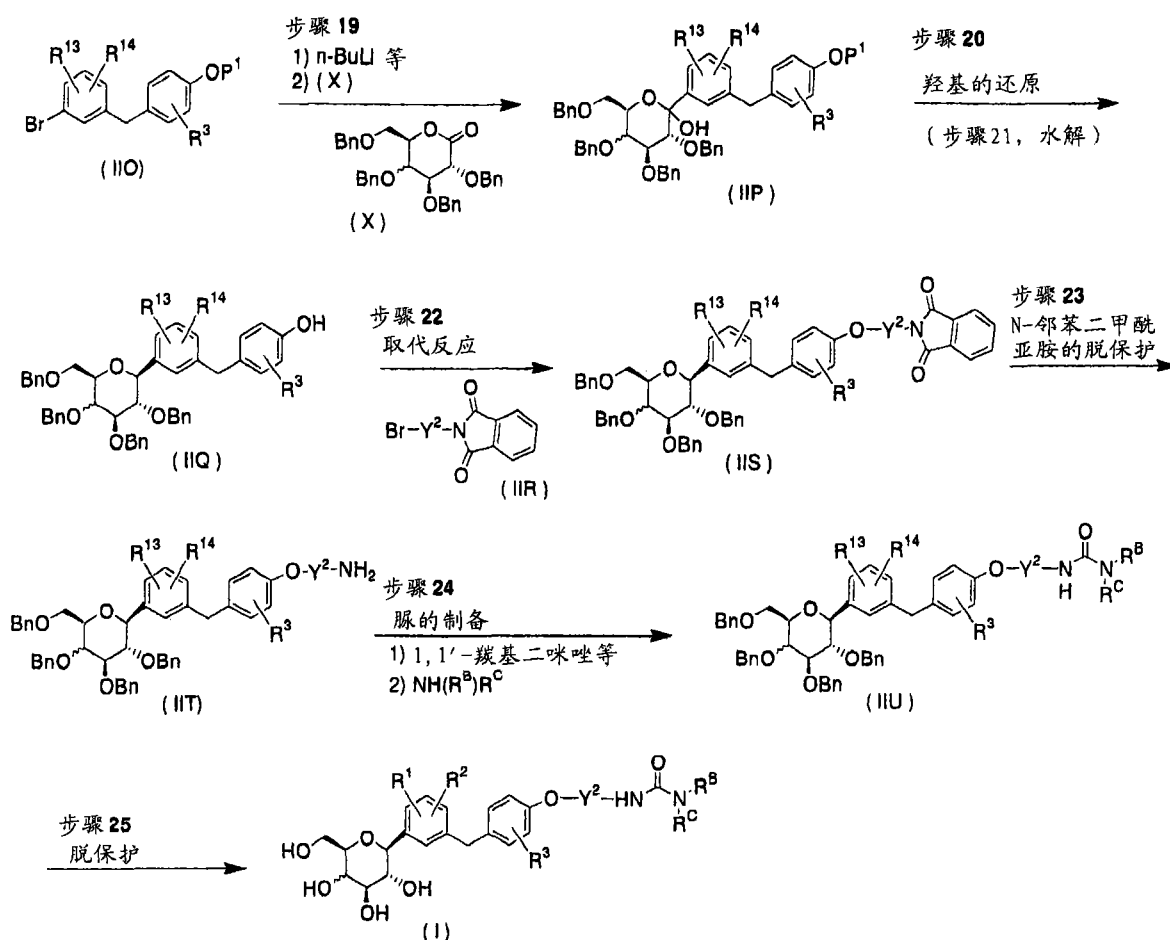
化合物 (IIN) 可以由化合物 (IIM) 按照如同上述步骤 11 的方式合成。

(18) 步骤 18 (脱保护)

化合物 (IIN) 的酰基在碱性条件下脱除得到本发明的化合物 (I)。所述碱的实例可以包括甲醇钠，氢氧化钠，氢氧化锂，碳酸钾，碳酸铯和三乙胺。优选溶剂的实例包括甲醇，乙醇，和水合甲醇。

制备方法 5

本发明的化合物 (I)，其中 Y 是 $-O-(CH_2)_n-$ ，Z 是 $-NHCON(R^B)R^C$ ，可以通过下列方法合成。注意，在该反应式中，Y² 是 C₂₋₄ 亚烷基，其他参考符号如同上述定义。



(19) 步骤 19

化合物 (IIP) 可以以与制备方法 3 步骤 6 相同的方式, 由化合物 (IIO) (其可以根据 WO 06/073197 的内容合成) 和化合物 (X) 制备。

(20-21) 步骤 20 和步骤 21

对化合物 (IIP) 按照与制备方法 3 步骤 7 和 8 相同的方式进行羟基还原和脱除保护基 P¹ 得到化合物 (IIQ)。

(22) 步骤 22

使化合物 (IIQ) 和试剂 (IIR) 在碱的存在下反应得到化合物 (IIS)。优选此处所用碱的实例可以包括碳酸钠, 碳酸钾, 氢氧化钾, 氢化钠, 吡啶, 三乙胺。此反应中所用溶剂的实例可以包括二噁烷, 乙腈, 甲苯, 二甲氧基乙烷, 四氢呋喃, N,N-二甲基甲酰胺。此处的反应温度优选 20°C 至 100°C。

(23) 步骤 23

化合物 (IIS) 按照与制备方法 3 步骤 10 相同的方式经过脱除邻苯二甲酰亚胺基得到化合物 (IIT)。

(24) 步骤 24

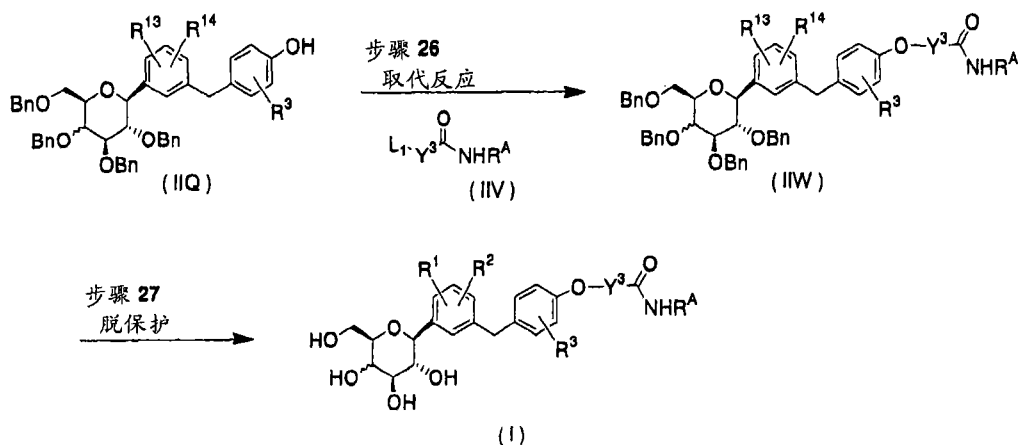
化合物 (IIU) 可以以与制备方法 3 步骤 11 相同的方式由化合物 (IIT) 制备。

(25) 步骤 25

化合物 (IIU) 按照与制备方法 3 步骤 12 相同的方式进行脱保护得到本发明的化合物 (I), 其中 Y 是 -O-(CH₂)_n-。

制备方法 6

本发明的化合物 (I), 其中 Y 是 -O-(CH₂)_n-, Z 是 -CONHR^A 还可以通过下列方法合成。注意, 在该反应式中, Y³ 是 C₁₋₄ 亚烷基, L₁ 是离去基团, 例如卤素原子, MeSO₂O-等, 其他参考符号如同上述定义。



(26) 步骤 26

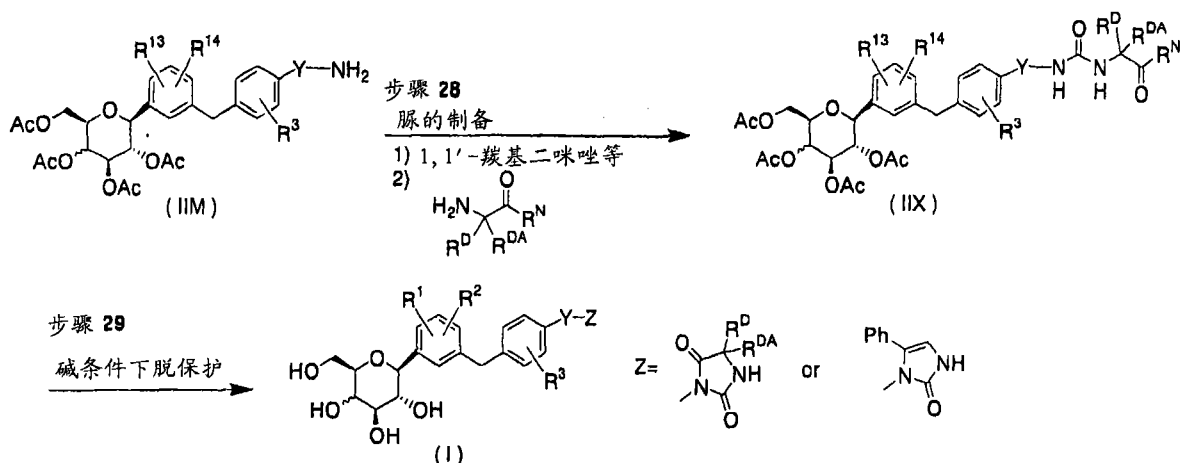
使化合物 (IIQ) 和化合物 (IIV) 在碱的存在下反应得到化合物 (IIW)。优选此处所用碱的实例可以包括氢氧化钠, 碳酸钠, 碳酸钾, 碳酸铯, 正丁基锂。优选此反应中所用溶剂的实例可以包括四氢呋喃, 乙醚, N,N-二甲基甲酰胺, 丙酮, DMSO。反应温度是 0°C 至 60°C。

(27) 步骤 27

化合物 (IIW) 按照与制备方法 3 步骤 12 相同的方式进行脱保护得到本发明的化合物 (I), 其中 Y 是 $-O-(CH_2)_n-$, Z 是 $-CONHR^A$ 。

制备方法 7

本发明的化合物 (I), 其中 Z 是杂环烷基, 例如 2,4-二氧代咪唑烷基 (2,4-dioxoimidazolindinyl) 可以通过下列方法合成。注意, 在该反应式中, R^N 是羟基, C_{1-4} 烷氧基或苯基, 其他参考符号如同上述定义。



(28) 步骤 28

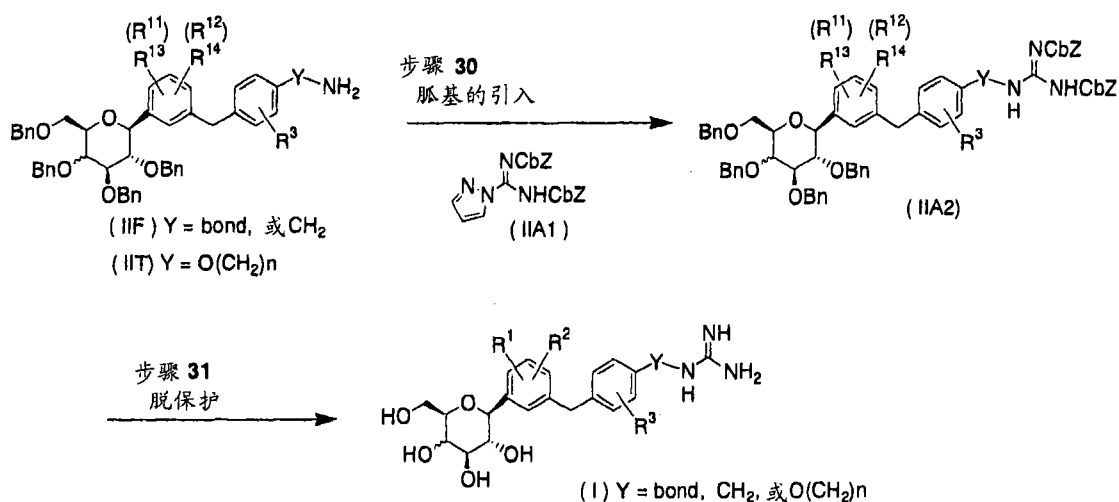
化合物 (IIM) 按照与制备方法 4 步骤 17 相同的方式和 $R^A R^B NH$, 例如, 在 α -位具有羰基的胺, 如 2-氨基苯乙酮或氨基酸缩合得到化合物 (IIX)。

(29) 步骤 29 (在碱性条件下脱保护)

化合物 (IIX) 进行乙酰基的脱保护, 并且同时进行化合物 (IIX) 的侧链的分子内环化, 得到其中 Z 是定义如上的杂环烷基的本发明化合物 (I)。此处所用的碱优选甲醇钠, 溶剂优选甲醇或乙醇。

制备方法 8

本发明的化合物 (I), 其中 Y 是单键, 亚甲基或 $-O-(CH_2)_n-$, Z 是 $-NHC(=NH)NH_2$, 可以通过下列方法合成。



(30) 步骤 30 (胍基的引入)

步骤 38 或步骤 23 得到的化合物 (IIF) 或化合物 (IIT) 与试剂 (IIA1) 反应得到化合物 (IIA2)。优选此反应中所用溶剂的实例可以包括四氢呋喃, N,N-二甲基甲酰胺, 甲醇, 乙醇, 异丙醇, 乙酸乙酯, 甲苯。此处的反应温度由室温至回流温度。

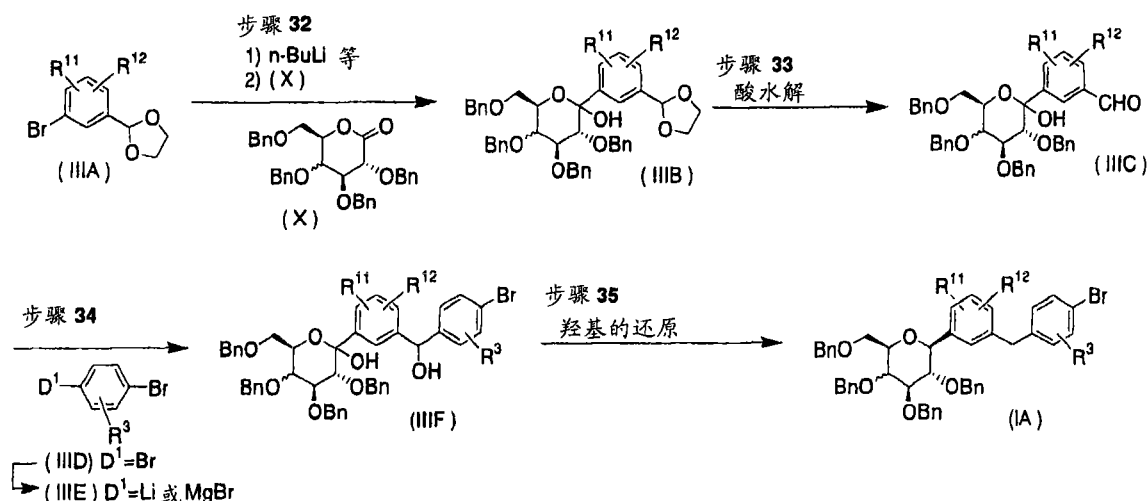
(31) 步骤 31

化合物 (IIA2) 按照与制备方法 3 步骤 12 相同的方式进行脱保护得到本发明的化合物 (I), 其中 Y 是单键, 亚甲基或 $-O-(CH_2)_n-$, Z 是 $-NHC(=NH)NH_2$ 。

下面描述制备化合物 (I) 的中间体的制备方法。

制备中间体 (IA) 的方法

下面描述制备本发明的化合物 (I) 所需的中间体 (IA) 的制备方法。注意 D^1 表示 Li 或 MgBr。其他参考符号如同上述定义。



(32) 步骤 32

芳基锂试剂可以由中间体化合物 (IIIA) (其可以按照 WO 06/073197 的内容合成) 利用有机金属试剂例如正丁基锂, 仲丁基锂或叔丁基锂来制备。芳基锂试剂与 δ -内酯 (X) 缩合得到化合物 (IIIB)。此反应中所用溶剂的实例可以包括四氢呋喃, 乙醚和甲苯。反应温度是 -80°C 至室温, 优选 -78°C 至 -25°C 。

(33) 步骤 33 (酸水解)

化合物 (IIIB) 的乙缩醛基利用盐酸和对甲苯磺酸一水合物等水解来制备化合物 (IIIC)。优选此处所用的溶剂的实例包括四氢呋喃, 乙醇, 甲醇, 水和其混合物。反应温度是 4°C 至室温, 优选室温。反应时间根据反应温度而变化, 是 1 小时-24 小时。

(34) 步骤 34

一锂试剂化合物 (IIIE) 可以由化合物 (IIID) 通过使用 1 当量的正丁基锂, 仲丁基锂或叔丁基锂来制备。此反应中所用溶剂的实例可以包括四氢呋喃, 乙醚和甲苯。反应温度是 -80°C 至室温, 优选 -78°C 至 -25°C 。反应时间优选 5 分钟至 30 分钟。此外, Grignard 试剂 (IIIE) 还可以通过使用 1 当量的金属镁来制备。此反应中所用溶剂的实例可以包括四氢呋喃, 乙醚和 diglym。随后, 将该试剂 (IIIE) 加入到中间体化合物 (IIIC) 中生成化合物 (IIIF)。反应温度为 -80°C 至室温,

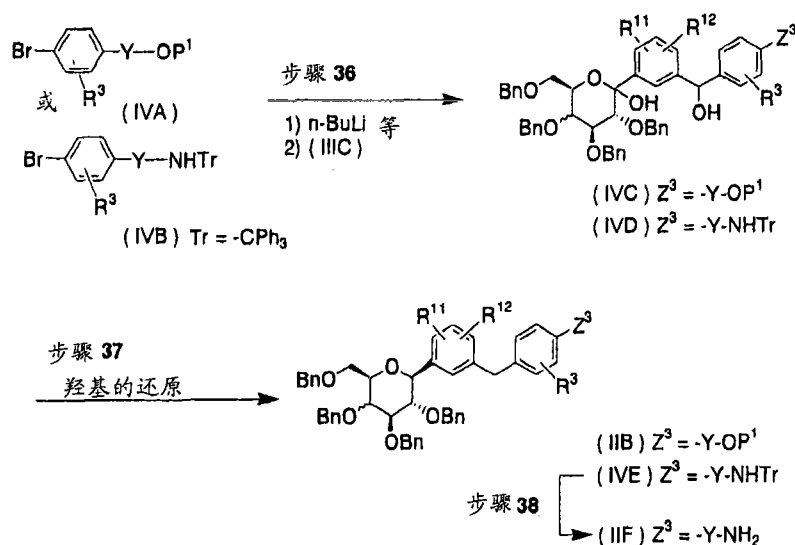
优选 -78°C 至 -25°C 。

(35) 步骤 35 (羟基的还原)

化合物 (IA) 可以由化合物 (IIF) 按照与上述步骤 7 相同的方式合成。

制备中间体 (IIB) 或 (IIF) 的方法

上述中间体 (IIB) 或 (IIF) 可以按照下面所示的另一路线合成。



(36) 步骤 36

化合物 (IVC) 或 (IVD) 可以由化合物 (IVA) 或 (IVB) 按照与上述步骤 34 相同的方式合成。

(37) 步骤 37 (羟基的还原)

中间体 (IIB) 可以由化合物 (IVC) 按照与上述步骤 7 相同的方式合成。此外，中间体 (IVE) 可以由化合物 (IVD) 合成。

(38) 步骤 38

化合物 (IVE) 用盐酸或三氟乙酸在氯仿或二氯甲烷中处理，脱除氨基的保护基三苯甲基 (Tr)，结果可以合成中间体 (IIF)。此处的反应温度优选 0°C 至室温。

本发明的化合物抑制 SGLT1 和 SGLT2 两者的活性，其分别涉及抑制消化道葡萄糖吸收作用和尿糖排泄作用。通过抑制 SGLT1，本发明的化合物可以治疗糖尿病和改善 IGT，由此预防糖尿病的发展。通

过抑制 SGLT2，本发明的化合物可以预防糖的再吸收，并且除去机体中过量的糖以治疗糖尿病。所以，本发明的化合物可以校正高血糖而不发生葡萄糖毒性引起的耗费胰腺 β 细胞，并改进胰岛素耐受性。

因此，本发明的化合物可以用作 SGLT1 抑制剂和 SGLT2 抑制剂。本发明提供一种预防或治疗可以通过抑制 SGLT1 和 SGLT2 活性而改善的疾病或病症，例如糖尿病，糖尿病相关疾病和糖尿病并发症的药物制剂。

本文所用的术语“糖尿病”包括 I 型糖尿病、II 型糖尿病和其他类型的具有特定病因的糖尿病。

本文所用的术语“糖尿病相关疾病”的实例可以包括肥胖，高胰岛素血症，异常的糖类代谢，高血脂，高胆固醇血症，高甘油三酯血症，异常的脂质代谢，高血压，阻塞性心脏衰竭，水肿，高尿酸血症和痛风。

本文所用的术语“糖尿病并发症”可以分为急性并发症和慢性并发症。

术语“急性并发症”的实例可以包括高血糖（例如，酮酸中毒（ketoacidosis））和感染性疾病（例如，皮肤，软组织，胆道系统，呼吸系统和尿道感染）。

术语“慢性并发症”的实例可以包括微血管病（例如，肾病，视网膜病），动脉粥样硬化（例如，动脉粥样硬化，心肌梗塞，脑梗塞，下肢动脉闭塞疾病），神经病（例如，感觉神经，运动神经，自主神经），足坏疽等。

主要并发症的实例包括糖尿病视网膜病，糖尿病肾病和糖尿病性神经病。

本发明的化合物还可以与任何药物联合使用（此后，简称作“合并药物”），例如糖尿病药物，糖尿病并发症药物，抗脂药物，抗高血压药物，抗肥胖药物，利尿药物和抗血栓药物，其依赖于除抑制 SGLT1 和 SGLT2 活性之外的不同作用机理。当与其他药物联合使用时，本发明的化合物可以预期产生效果的增强并减少所述化合物的剂量。在这种情况下，对本发明化合物和合并药物的给药时间没有限制。它们可以在相同或不同时间给对象施用。此外，本发明化合物和合并药物可以作为两个各自含有活性成分的独立制剂给药，或作为含有两

者作为活性成分的单一制剂给药。合并药物的剂量可以基于临床所用剂量进行适当选择。本发明化合物与合并药物的混合比例可以根据给药对象、给药途径、目标疾病、症状和组合进行适当选择。例如，当给药对象是人时，合并药物的用量相对于本发明化合物 1 质量份可以是 0.01-100 质量份。

糖尿病药物的实例可以包括胰岛素制剂（例如，由牛和猪胰腺提取的动物胰岛素的制剂；利用大肠杆菌或酵母遗传合成的人胰岛素的制剂；胰岛素锌；精蛋白胰岛素锌，胰岛素片段或衍生物（例如，INS-1），口服胰岛素制剂），胰岛素抵抗性改善剂（例如，吡格列酮（pioglitazone）或其盐（优选盐酸盐），罗格列酮（rosiglitazone）或其盐（优选马来酸盐），利格列酮（rivoglitazone）（CS-011）（R-119702），西格列酮（sipoglitazar）（TAK-654），美格列酮（metaglidazen）（MBX-102），naveglitazar（LY-519818），MX-6054，巴格列酮（balaglitazone）（NN-2344），T-131（AMG131），PPAR γ 激动剂，PPAR γ 拮抗剂，PPAR γ/α 双重激动剂， α -糖苷酶抑制剂（例如，伏格列波糖，阿卡波糖，米格列醇，emiglitate），双胍药物（例如，苯乙双胍，甲福明，丁福明或它们的盐（例如，盐酸盐，富马酸盐，琥珀酸盐）），胰岛素促分泌剂（磺酰脲（例如，甲苯磺丁脲，格列苯脲，格列齐特，氯磺丙脲，妥拉磺脲，醋磺己脲，格列吡脲，格列美脲，格列吡嗪，格列丁唑），瑞格列奈，色那列奈（Senaglinide），纳格列奈，米格列奈（mitiglinide）或其钙盐水合物），GPR40 激动剂，GPR40 拮抗剂，GLP-1 受体激动剂（例如，GLP-1，GLP-1MR 药物，利拉鲁肽（Liraglutide）（NN-2211），艾塞那肽（Exenatide）（AC-2993）（exendin-4），艾塞那肽 LAR，BIM-51077，Aib（8，35）hGLP-1（7，37）NH₂，CJC-1131，AVE0010，GSK-716155），糊精激动剂（例如，普兰林肽），磷酸化酪氨酸磷酸酶（Phosphotyrosinphosphatase）抑制剂（例如，钒酸钠），二肽基肽酶 IV 抑制剂（例如，公开在 WO 02/038541 的化合物，NVP-DPP-278，PT-100，P32/98，维达列汀（Vildagliptin）（LAF-237），P93/01，西他列汀（Sitagliptin）（MK-431），saxagliptin（BMS-477118），SYR-322，MP-513，T-6666，GRC-8200）， β 3 激动剂（例如，AJ-9677，AZ40140），糖原异生抑制剂（例如，糖原磷酸酶抑制剂，葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂，

高血糖素拮抗剂，果糖-1,6-二磷酸酶抑制剂），SGLT（钠-葡萄糖协同转运蛋白）抑制剂（例如，公开在 WO 04/014931，WO 04/089967，WO 06/073197 的化合物，T-1095，sergliflozin（GSK-869682），GSK-189075，KGT-1251，KGT-1681，KGA-2727，BMS-512148，AVE2268，SAR7226）， 11β -羟基类固醇脱氢酶抑制剂（例如，公开在 WO06051662 的化合物，BVT-3498，INCB13739），GPR119 激动剂（例如，PSN-632408，APD-668），脂联素（adiponectin）或其激动剂，IKK 抑制剂（例如，AS-2868），AMPK 活化剂，瘦素耐受改善剂，生长抑素受体激动剂，葡糖激酶活化剂（例如，Ro-28-1675），胰脂肪酶抑制剂（例如，奥利司他，ATL-962），和 DGAT-1 抑制剂。

糖尿病并发症药物的实例可以包括醛糖还原酶抑制剂（例如，托瑞司他（Tolrestat）、依帕司他（Epalrestat）、折那司他（zenarestat）、唑泊司他（zopolrestat）、米那司他（Minalrestat）、菲达司他（fidarestat）、CT-112），神经营养因子和其增强剂（例如，NGF，NT-3，BDNF，神经营养素生成/促分泌素），神经系统再生促进剂（例如，Y-128），PKC 抑制剂（例如，ruboxistaurin 甲硫酸盐；LY-333531），AGE 抑制剂（例如，ALT946，匹马吉定，piratoxathin，N-phenacylthiazolium 溴化物（ALT766），ALT-711，EXO-226，pyridorin，吡多胺），活化氧清除剂（例如，硫辛酸），脑血管扩张剂（例如，硫必利（Tiapride），美西律），生长抑素受体激动剂（例如，BIM 23190）和细胞凋亡信号调节激酶-1（ASK-1）抑制剂。

抗高血脂药物的实例可以包括他汀类化合物（例如，普伐他汀，辛伐他汀，洛伐他汀，阿伐他汀，氟伐他汀，伊伐他汀（itavastatin），罗伐他汀（rosuvastatin），匹伐他汀（Pitavastatin）或其盐（例如，钠盐，钙盐）），角鲨烯合成酶抑制剂（例如，TAK-475），贝特类化合物（例如，苯扎贝特，氟贝特，双贝特（symfibrate），克利贝特），ACAT 抑制剂（例如，阿伐麦布（Avasimibe）、依鲁麦布（Eflucimibe）），离子交换树脂（例如，消胆胺（Cholestyramine）），丙丁酚，烟酸药物（例如，尼可莫尔，烟酸戊四烟酯），廿六烷五烯酸乙酯（ethyl icosapentate），植物甾醇（例如，大豆甾醇， γ -谷维素（oryzanol）），CETP 抑制剂（例如，torcetrapib，JTT-705，JTT-302，FM-VP4）和胆固醇吸收抑制剂（例如，依泽替米贝（Ezetimibe））。

抗高血压药物的实例可以包括血管紧张素转化酶抑制剂（例如，卡托普利，依那普利，地拉普利），血管紧张素 II 拮抗剂（例如，坎地沙坦酯（Candesartan cilexetil），氯沙坦，依普沙坦（eprosartan），缬沙坦，替米沙坦，厄贝沙坦（irbesartan），他索沙坦（tasosartan），阿齐沙坦（Azilsartan）（TAK-536）），钙拮抗剂（例如，马尼地平，硝苯地平，氨氯地平，依福地平，尼卡地平），钾通道开放剂（例如，左色满卡琳，L-27152，AL0 671，NIP-121），和可乐定。

抗肥胖药物的实例可以包括中枢性抗肥胖药物（例如，右旋酚氟拉明，酚氟拉明，苯叔丁胺，西布茶明，安非拉酮，右旋苯丙胺，氯苯咪唑啉，苯丙醇胺，氯苄苯丙胺），MCH 受体拮抗剂（例如，公开在 WO 06/035967 的化合物，SB-568849；SNAP-7941，T-226296 中）；神经肽 Y 拮抗剂（例如，CP-422935），大麻生物碱受体拮抗剂（例如，利莫那班（Rimonabant）（SR-141716），SR-147778）；脑肠肽（ghrelin）拮抗剂，11 β -羟基甾醇脱氢酶抑制剂（例如，BVT-3498，INCB13739），胰脂肪酶抑制剂（例如，奥利司他，ATL-962），DGAT-1 抑制剂， β 3 激动剂（例如，AJ-9677，AZ40140），肽性食欲抑制剂（peptidergic anorexiant drug）（例如，瘦素，CNTF（睫状神经营养因子）），缩胆囊肽激动剂（例如，林替曲特（Lintitript），FPL-15849）和禁食剂（例如，P-57）。

利尿剂的实例可以包括黄嘌呤衍生物（例如，可可碱水杨酸钠，可可碱水杨酸钙）；噻嗪（thiazide）制剂（例如，乙噻嗪，环戊噻嗪，三氯噻嗪，氢氯噻嗪，氢氟噻嗪，双环胺氢氯噻嗪（Bentylhydrochlorothiazide），戊氟噻嗪，多噻嗪，甲氯噻嗪），抗醛甾酮制剂（例如，螺内脂，氯苯蝶啶），碳酸脱水酶抑制剂（例如，乙酰唑胺），氯苯磺胺制剂（例如，氯噻酮，美夫西特（Mefruside），吲哒帕胺），阿佐塞米，异山梨醇，依他尼酸，苯吡磺苯酸，布美他尼和呋塞米。

抗血栓药物的实例可以包括肝素（例如，肝素钠，肝素钙，达肝素钠，AVE-5026），华法林（例如，华法林钾），抗凝血酶剂（例如，阿加曲班（Argatroban），希美加群（Ximelagatran），达比加群（Dabigatran），Odiparcil，来匹卢定（Lepirudin），比伐卢定（Bivalirudin），地西卢定（Desirudin），ART-123，依达肝素

(Idraparinux), SR-123781, AZD-0837, MCC-977, TGN-255, TGN-167, RWJ-58436, LB-30870, MPC-0920, 培莫西卢定 (Pegmusirudin), Org-426751), 溶血栓剂 (例如, 尿激酶, 替来激酶, 阿替普酶, 那替普酶(nateplase), 孟替普酶(monteplase), 帕米普酶(pamiteplase)), 血小板凝集抑制剂 (例如, 盐酸噻氯匹定 (ticlopidine hydrochloride), 西洛他唑, 廿六烷五烯酸乙酯 (ethyl icosapentate), 贝前列素钠 (beraprost sodium)、盐酸沙格雷酯 (sarpogrelate hydrochloride)), 因子 Xa 抑制剂 (例如, 磺达肝素 (Fondaparinux), BAY-59-7939, DU-176b, YM-150, SR-126517, 阿哌沙班 (Apixaban)、雷扎沙班 (Razaxaban), LY-517717, MLN-102, octaparine, 奥米沙班 (Otamixaban), EMD-503982, TC-10, CS-3030, AVE-3247, GSK-813893, KFA-1982), 血浆羧肽酶 B 抑制剂 (或作为活性型凝血酶可激活纤维蛋白溶解抑制剂[TAFIa]) 例如 AZD-9684, EF-6265, MN-462.

本发明的药物制剂可以通过口服途径或肠胃外 (例如, 直肠内, 皮下, 肌肉内, 静脉内, 经皮) 途径, 全身或局部给药。

为了用作药物制剂, 本发明的化合物可以配制为任何所需剂型, 其选自固体组合物、液体组合物和其他组合物, 只要适合所需目的即可。本发明的药物制剂可以通过将本发明的化合物与药学可接受载体混合制成。更具体地, 可以对本发明的化合物补充常规的赋形剂、增量剂、粘合剂、崩解剂、包衣剂、糖包衣剂、pH 调节剂, 增溶剂, 水性或非水性溶剂等, 随后用标准技术制为片剂、丸剂、胶囊、颗粒剂、散剂、溶液剂、乳液剂、悬浊剂、注射剂等。

另外, 本发明的化合物可以在配制之前被例如 α -、 β -或 γ -环糊精或甲基化环糊精改性, 形成包合化合物。

本发明的化合物的剂量根据被治疗疾病或病症、体重、年龄、性别和给药途径而不同, 但在 0.1-1000 mg/kg 体重/天/成年人的范围内, 优选 0.1-200 mg/kg 体重/天/成年人, 更优选 0.1-10mg/kg 体重/天/成年人。可以每天给药 1 次或分次给药。

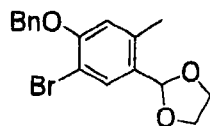
优选实施例

制备本发明化合物所需的中间体的制备参考下列参考实施例举

例说明。

参考实施例 1

2-[4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯基]-1,3-二氧戊环的制备



(1) 1-[4-(苄氧基)-2-甲基苯基]乙酮的制备

向 4'-羟基-2'-甲基苯乙酮 (3.06g, 20mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 (20mL) 加入碳酸钾 (3.66g, 26.4mmol), 苄基溴 (2.7mL, 22.4mmol), 和 n-Bu₄NI (0.75g, 2.03mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌 14 小时。向冰冷的该反应溶液加入氯化铵的饱和溶液, 随后加入水和乙酸乙酯以分离有机层。有机层用 20% 硫代硫酸钠水溶液和盐水洗涤, 并用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂, 在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (己烷: 乙酸乙酯=8:1-6:1), 得到标题化合物 (5.05g, 定量), 其为无色粉末。

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 2.55 (s, 3H) 2.57 (s, 3H) 5.11 (s, 2H) 6.78-6.86 (m, 2H) 7.30-7.47 (m, 5H) 7.75 (dd, J=7.93, 1.09 Hz, 1H).

(2) 4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯甲酸的制备

向 1-[4-(苄氧基)-2-甲基苯基]乙酮 (20.9g, 87.1mmol) 的丙酮溶液 (300mL) 中加入 NaBr (9.86g, 95.9mmol) 的水溶液 (100mL), 水 (200mL) 和 Oxone (注册商标, oxone-过硫酸氯化物 (persulfuric acid chloride), 得自 Aldrich) (59.0g, 95.9mmol), 将该混合物在室温下搅拌 2.5 小时。向冰冷的反应溶液加入亚硫酸钠 (20 g) 的水溶液 (50mL), 随后加入水和乙酸乙酯以分离有机层。有机层用 20% 亚硫酸钠的水溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂, 在减压下蒸发溶剂得到-[4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯基]乙酮和 1-[4-(苄氧基)-3-溴-2-甲基苯基]乙酮的混合物 (27.2 g)。向该混合物加入 5% 次氯酸钠的水溶液 (300mL, 255 mol) 和氢氧化钾 (4.80g, 85.3mmol) 的水溶液 (10mL), 在 120°C 下搅拌 1 小时, 冷却至室温,

过滤出沉淀的不溶物。向该不溶物加入 2M 盐酸，所得混合物用乙酸乙酯萃取。该有机层用 2M 盐酸和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用甲醇洗涤，得到标题化合物（16.6g，59%，2 步骤），其为无色粉末。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.45-2.57 (m, 3H) 5.28 (s, 2H) 7.18 (s, 1H) 7.31-7.54 (m, 5H) 8.03 (s, 1H) 12.83 (brs, 1H).

ESI m/z = 319(M-H), 321(M+2-H).

(3) 2-[4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯基]-1,3-二氧戊环的制备

向 4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯甲酸 (16.6g, 51.7mmol) 在氯仿 (80mL) 中的混悬液加入草酰氯 (5mL, 56.9mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (6 滴)，将该混合物在室温下搅拌 1 小时。随后浓缩反应溶液得到 4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯甲酰氯。随后向冰冷的 N,O-二甲基羟基胺盐酸盐 (5.55g, 56.9mmol) 和三乙胺 (15mL, 103mmol) 的氯仿混悬液 (60mL) 滴加 4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯甲酰氯的氯仿溶液 (60mL)，将该混合物在室温下搅拌 1 小时。向冰冷的反应溶液加入水和氯仿以分离有机层。该有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，在减压下蒸发溶剂，得到 4-(苄氧基)-5-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺。向 4-(苄氧基)-5-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺的四氢呋喃溶液 (150mL) 在 -10°C 下加入氢氧化锂铝 (1.96g, 51.7mmol)，将该混合物在相同温度下搅拌 1 小时。向该反应溶液加入 1M 盐酸，随后加入乙酸乙酯以分离有机层。该有机层用 1M 盐酸，饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，在减压下蒸发溶剂，得到 4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯甲醛。向 4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯甲醛的甲苯溶液 (120mL) 加入乙二醇 (30mL, 517mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (0.50g, 2.58mmol)，并且用 Dean-Stark 设备加热回流 1.5 小时。向该反应溶液加入乙酸乙酯以分离有机层。该有机层用水，饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (己烷:乙酸乙酯 = 5:1)。此外，残余物进一步用 NH 型硅胶柱色谱 (氯仿) 纯化，得

到标题化合物 (12.8g, 71%, 3步), 其为无色粉末。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- D) δ ppm 2.34 (s, 3H) 3.92-4.19 (m, 4H) 5.15 (s, 2H) 5.87 (s, 1H) 6.74 (s, 1H) 7.27-7.51 (m, 5H) 7.72 (s, 1H).

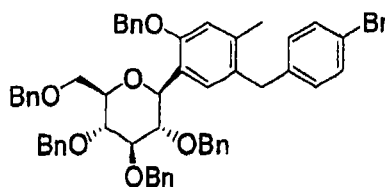
参考实施例 1-2

2-[4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯基]-1,3-二氧戊环的制备

向冰冷的 4-(苄氧基)-2-甲基苯甲醛 (0.50g, 2.21mmol) 的甲醇混悬液 (3.75mL) 加入氢溴酸吡啶鎓过溴化物 (pridinium hydrobromide perbromide) (1.06g, 3.32mmol), 将该混合物搅拌 30 分钟。将该反应混合物在室温下搅拌 2.5 小时。向该反应溶液加入 Na_2SO_3 的 20% 溶液, 水和乙酸乙酯。有机层用乙酸乙酯萃取。向该有机层加入 1M 盐酸 (20mL), 并且将该混合物搅拌 5 分钟。分离有机层, 用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂, 在减压下蒸发溶剂得到 1.03 g 的残余物。向该残余物的甲苯溶液 (7.0mL) 加入乙二醇 (1.89mL, 33.9mmol) 和吡啶鎓对甲苯磺酸盐 (43 mg, 0.170mmol), 并且用 Dean-Stark 设备加热回流 14 小时。冷却反应溶液后, 其有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂, 并在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物由己烷/乙酸乙酯 (10:1) 重结晶, 得到标题化合物 (748 mg, 63%)。

参考实施例 2

(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-(4-溴苄基)-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备



(1) 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-5-(1,3-二氧戊环-2-基)-4-甲基苯基]-D-吡喃葡萄糖的制备

在氮气氛和 -78°C 下, 向 2-[4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯基]-1,3-

二氧戊环 (5.82g, 16.6mmol) 的四氢呋喃溶液 (36mL) 中滴加 2.67 M 在己烷中的正丁基锂溶液 (6.40mL, 16.6mmol), 并将该混合物在相同温度下搅拌 30 分钟。随后滴加 2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖酸-1,5-内酯 (8.16g, 15.1mmol) 的四氢呋喃溶液 (18mL), 并将该混合物在相同温度下搅拌 20 分钟。向该反应溶液加入氯化铵的饱和水溶液, 所得混合物用乙酸乙酯萃取。该有机层用氯化铵的饱和水溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂, 在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (己烷:乙酸乙酯=3:1-2:1), 得到标题化合物 (10.7g, 87%), 其为黄色油状化合物。

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 2.40 (s, 3H) 3.65-3.86 (m, 3H) 3.89-4.21 (m, 8H) 4.45-4.69 (m, 4H) 4.78-5.03 (m, 5H) 5.91 (s, 1H) 6.71 (s, 1H) 6.97 (dd, $J=7.31, 2.18$ Hz, 2H) 7.10-7.37 (m, 23H) 7.81 (s, 1H).

(2) 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-5-甲酰基-4-甲基苯基]-D-吡喃葡萄糖的制备

向冰冷的 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-5-(1,3-二氧戊环-2-基)-4-甲基苯基]-D-吡喃葡萄糖 (10.6g, 13.0mmol) 的四氢呋喃溶液 (80mL) 中加入 6 M 盐酸 (80mL), 将该混合物在室温下搅拌 14 小时。向该反应溶液加入冰水, 所得混合物用乙酸乙酯萃取。该有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂, 并在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (己烷:乙酸乙酯=2:1), 得到标题化合物 (10.2g, 定量), 其为黄色油状化合物。

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 2.66 (s, 3H) 3.60-3.72 (m, 2H) 3.74-3.82 (m, 1H) 4.01 (t, $J=9.09$ Hz, 1H) 4.07-4.20 (m, 3H) 4.40-4.61 (m, 5H) 4.71-5.05 (m, 5H) 6.70 (s, 1H) 6.87 (d, $J=6.68$ Hz, 2H) 7.06-7.40 (m, 23H) 8.07 (s, 1H) 10.06 (s, 1H).

(3) 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-5-[(4-溴苯基)](羟

基)甲基]-4-甲基苯基]-D-吡喃葡萄糖的制备

在氮气氛围和-78℃下,向1,4-二溴苯(6.20g, 26.1mmol)的四氢呋喃溶液(80mL)滴加2.67 M在己烷中的正丁基锂溶液(10.5mL, 26.1mmol),并将该混合物在相同温度下搅拌15分钟。随后滴加2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-5-甲酰基-4-甲基苯基]-D-吡喃葡萄糖(10.0g, 13.0mmol)的四氢呋喃溶液(20mL),并将该混合物在相同温度下搅拌30分钟。向该反应溶液加入氯化铵的饱和水溶液,有机层用乙酸乙酯萃取。该有机层用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂,在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=2:1)。此外,该残余物用NH型硅胶柱色谱进一步纯化(己烷:乙酸乙酯=1:1),得到黄色油状标题化合物(5.50g, 46%),其为非对映异构体混合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- d) δ ppm 2.21 (s, 3H) 3.54-3.82 (m, 3H) 3.98-4.23 (m, 4H) 4.36-4.64 (m, 4H) 4.75-5.06 (m, 5H) 5.83-5.86 (m, 1H) 6.71 和 6.73 (each s, 1H) 6.89-7.44 (m, 29H) 7.67 和 7.71 (each s, 1H).

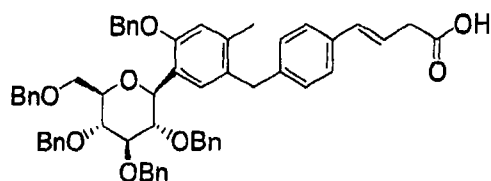
(4) (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-(4-溴苄基)-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备

在氮气氛围和-10℃下,向2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-5-[(4-溴苄基)(羟基)甲基]-4-甲基苯基]-D-吡喃葡萄糖(5.50g, 5.96mmol)的乙腈溶液(60mL)加入 Et_3SiH (2.90mL, 17.8mmol)和 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.90mL, 14.9mmol),将该混合物在相同温度下搅拌15分钟,并将该混合物在室温下搅拌2.5小时。向冰冷的反应溶液加入饱和碳酸氢钠水溶液,所得混合物用乙酸乙酯萃取。该有机层用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂,并在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=15:1-10:1),得到标题化合物(2.70g, 51%),其为浅黄色油状化合物。

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 2.17 (s, 3H) 3.53-3.63 (m, 1H) 3.68-3.91 (m, 7H) 4.00 (d, $J=11.04$ Hz, 1H) 4.39-4.95 (m, 8H) 5.01 (s, 2H) 6.75 (s, 1H) 6.86-6.97 (m, 4H) 7.10-7.35 (m, 24H) 7.36-7.46 (m, 2H).

参考实施例 3

(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[(1E)-3-羧基丙-1-烯-1-基]苄基]-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备



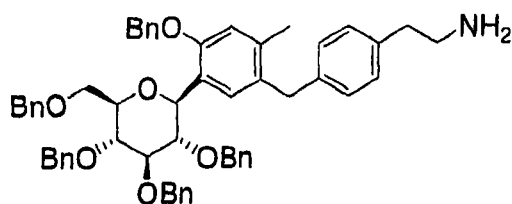
向 (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-(4-溴苄基)-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇 (780 mg, 0.876mmol) 的乙腈溶液 (8.8mL) 加入乙酸乙烯酯 (184 mg, 2.14mmol), 醋酸钨 (II) (20 mg, 0.0890mmol), 三-O-甲基苯基膦 (54 mg, 0.177mmol) 和三乙胺 (0.64mL, 4.38mmol), 用 Biotage 制造的微波在 120°C 下反应 20 分钟。该反应溶液在减压下蒸发。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (己烷:乙酸乙酯=5:1, 氯仿:甲醇=40:1), 得到标题化合物 (681mg, 87%), 其为橙-黄色无定形化合物。

¹H NMR (600 MHz, 氯仿-D) δ ppm 2.17 (s, 3H) 3.25 (d, $J=5.50$ Hz, 2H) 3.53-3.84 (m, 6H) 3.84-3.95 (m, 2H) 4.00 (d, $J=10.55$ Hz, 1H) 4.43 (d, $J=10.55$ Hz, 1H) 4.50 (d, $J=11.92$ Hz, 1H) 4.57-4.65 (m, 2H) 4.80-4.93 (m, 4H) 4.99 (s, 2H) 6.12-6.22 (m, 1H) 6.42 (d, $J=15.59$ Hz, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.89-7.03 (m, 4H) 7.11-7.47 (m, 26H).

ESI m/z = 893(M-H).

参考实施例 4

(1S)-1-[5-[4-(2-氨基乙基)苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇的制备



(1) 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-5-[羟基[4-[2-(三苯甲基氨基)乙基]苄基]甲基]-4-甲基苄基]-D-吡喃葡萄糖的制备

在氮气氛围和 -78°C 下,向2-(4-溴苄基)-N-三苯甲基乙胺(0.814g, 1.84mmol)的四氢呋喃溶液(3mL)滴加2.66 M正丁基锂的己烷溶液(0.69mL, 1.84mmol),并将该混合物在相同温度下搅拌30分钟。随后滴加2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-5-甲酰基-4-甲基苄基]-D-吡喃葡萄糖(0.670g, 0.876mmol)的四氢呋喃溶液(3mL),并将该混合物在相同温度下搅拌30分钟。向该反应溶液加入水,所得混合物用乙酸乙酯萃取。该有机层用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂,并在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用NH型硅胶柱色谱纯化(氯仿),得到标题化合物(0.634g, 64%),其为黄色油状化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- D) δ ppm 2.12-2.22 (m, 3H)
2.30-2.43 (m, 2H) 2.65-2.76 (m, 2H) 3.64-3.84 (m, 3H) 3.99-
4.22 (m, 4H) 4.42-4.65 (m, 5H) 4.75-5.04 (m, 5H) 5.83-5.91
(m, 1H) 6.67-6.72 (m, 1H) 6.88-7.43 (m, 44H).

(2) (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-4-甲基-5-[4-[2-(三苯甲基氨基)乙基]苄基]苄基]-D-山梨糖醇的制备

在氮气氛围和 0°C 下,向2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-5-[羟基[4-[2-(三苯甲基氨基)乙基]苄基]甲基]-4-甲基苄基]-D-吡喃葡萄糖(0.638g, 0.565mmol)的乙腈溶液(6mL)加入 Et_3SiH (0.27mL, 1.695mmol)和 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (1.58mL, 1.24mmol),并将该混合物在相同温度下搅拌30分钟。向冰冷的反应溶液加入饱和碳酸氢钠水溶液,所得混合物用乙酸乙酯萃取。该有机层用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂,并在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化

(己烷:乙酸乙酯=9:1), 得到标题化合物(0.402g, 59%), 其为浅黄色油状化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- D) δ ppm 2.16 (s, 3H) 2.36 (t, $J=6.84$ Hz, 2H) 2.68 (t, $J=6.84$ Hz, 2H) 3.52-3.65 (m, 1H) 3.67-3.92 (m, 7H) 4.00 (d, $J=10.88$ Hz, 1H) 4.37-4.67 (m, 5H) 4.78-5.06 (m, 5H) 6.73 (s, 1H) 6.83-7.01 (m, 5H) 7.05-7.45 (m, 40H).

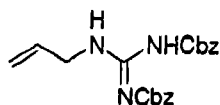
(3) (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[5-[4-(2-氨基乙基)苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇的制备

向(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-4-甲基-5-[4-[2-(三苯甲基氨基)乙基]苄基]苄基]-D-山梨糖醇(0.402g, 0.336mmol)的氯仿溶液在室温下加入三氟乙酸酯(0.5mL), 并将该混合物在相同温度下搅拌3小时。向该反应溶液加入乙醇, 随后在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用NH型硅胶柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=4:6, 氯仿:甲醇=20:1), 得到标题化合物(0.296g, 定量), 其为无色油状化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- D) δ ppm 2.20 (s, 3H) 2.65 (t, $J=6.84$ Hz, 2H) 2.89 (t, $J=6.84$ Hz, 2H) 3.52-3.95 (m, 8H) 4.00 (d, $J=10.72$ Hz, 1H) 4.38-4.67 (m, 5H) 4.81-5.04 (m, 5H) 6.74 (s, 1H) 6.88-7.45 (m, 30H).

参考实施例 5

[(Z)-(烯丙基氨基)亚甲基(methylylidene)]二氨基甲酸二苄基酯的制备



向烯丙基胺(250 mg, 4.38mmol)的四氢呋喃溶液(4.3mL)加入N,N'-二-苄氧基羰基-1-咪基吡唑(1.98g, 5.25mmol), 将该混合物

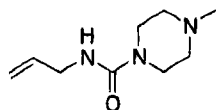
在室温下搅拌过夜。该反应溶液在减压下蒸发。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=4:1),得到标题化合物(1.45g, 90%), 其为无色粉末。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- D) δ ppm 4.03-4.12 (m, 2H)
5.11-5.28 (m, 6H) 5.81-5.96 (m, 1H) 7.23-7.43 (m, 10H)
8.35-8.45 (m, 1H) 11.76 (s, 1H).

ESI m/z = 368(M+H).

参考实施例 6

N-烯丙基-4-甲基-哌嗪-1-甲酰胺的制备



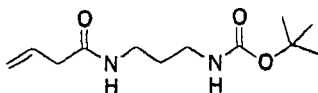
向烯丙基胺(400 mg, 7.00mmol)的氯仿溶液(70mL)加入三乙胺(1.31mL, 9.45mmol)和氯甲酸 4-硝基苯基酯(1.62g, 8.06mmol), 将该混合物在室温下搅拌过夜。向此反应溶液加入 1-甲基哌嗪(771 mg, 7.70mmol), 将该混合物在室温下搅拌过夜。该反应溶液在减压下蒸发。向由此得到的残余物加入乙酸乙酯, 过滤除去沉淀的不溶物。浓缩滤液, 由此得到的残余物用 NH 型硅胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=5:1, 乙酸乙酯), 和硅胶柱色谱(乙酸乙酯, 氯仿:甲醇=20:1-5:1) 纯化, 得到标题化合物(1.38g, 定量), 其为无色粉末。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2.16 (s, 3H) 2.18-2.26 (m, 4H) 3.23-3.31 (m, 4H) 3.59-3.68 (m, 2H) 4.95-5.12 (m, 2H) 5.72-5.87 (m, 1H) 6.63 (t, $J=5.44$ Hz, 1H).

ESI m/z = 206(M+Na).

参考实施例 7

[3-(丁-3-烯酰氨基)丙基]氨基甲酸叔丁基酯的制备



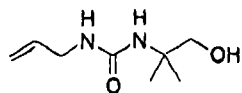
向乙酸乙烯酯 (500 mg, 5.81mmol) 的氯仿溶液 (58mL) 加入 N-(3-氨基丙基) 氨基甲酸叔丁基酯 (2.02g, 11.6mmol), 1-羟基苯并三唑 (0.86g, 6.39mmol) 和 WSC (1.56g, 8.13mmol), 将该混合物在室温下搅拌过夜。向该反应溶液加入水, 有机层用氯仿萃取。该有机层用氯化铵的饱和水溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂, 并在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=1:1, 乙酸乙酯), 得到标题化合物(1.32g, 94%), 其为无色粉末。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- D) δ ppm 1.44 (s, 9H) 1.52-1.71 (m, 2H) 3.01 (d, $J=6.99$ Hz, 2H) 3.09-3.23 (m, 2H) 3.30 (q, $J=6.37$ Hz, 2H) 4.89 (s, 1H) 5.14-5.31 (m, 2H) 5.83-6.06 (m, 1H) 6.21 (s, 1H).

ESI m/z = 265 (M+Na).

参考实施例 8

N-烯丙基-N'-(2-羟基-1,1-二甲基乙基)脲的制备



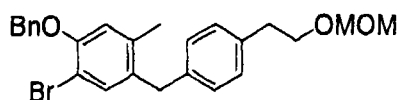
向烯丙基胺 (1.5g, 26.3mmol) 的氯仿溶液 (60mL) 加入三乙胺 (4.9mL, 35.5mmol), 并在 4°C 下加入氯甲酸 4-硝基苯基酯 (6.09g, 30.2mmol), 将该混合物搅拌 1 小时。在相同温度下向此反应溶液加入 2-氨基-2-甲基丙醇 (2.58g, 28.9mmol) 的氯仿溶液 (3mL), 将该混合物在室温下搅拌过夜。在减压下蒸发反应溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯), 得到标题化合物 (4.0g, 88%), 其为黄色油状化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- D) δ ppm 1.26 (s, 6H) 3.55 (s, 2H) 3.71-3.80 (m, 2H) 4.85-5.08 (m, 2H) 5.08-5.24 (m, 2H) 5.77-5.91 (m, 1H).

ESI m/z = 195 (M+Na).

参考实施例 9

1-苄氧基-2-溴-5-甲基-4-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苯的制备



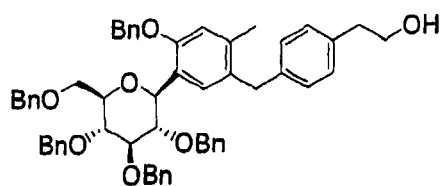
在氮气氛围和 -78°C 下,向 1-溴-4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苯(50.2g, 0.205 mol)的四氢呋喃溶液(1 L)滴加 2.6M 在己烷中的正丁基锂溶液(78.8mL, 0.205 mol),将该混合物在相同温度下搅拌 15 分钟。随后在 1 小时内滴加 4-苄氧基-5-溴-2-甲基苯甲醛(56.9g, 0.195 mol)的四氢呋喃溶液(150mL),将该混合物在相同温度下搅拌 30 分钟。向该反应溶液加入氯化铵的饱和水溶液,有机层用乙酸乙酯萃取。该有机层用氯化铵的饱和水溶液和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂,在减压下蒸发溶剂,得到[4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯基][4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]甲醇。

此后向冰冷的[4-(苄氧基)-5-溴-2-甲基苯基][4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]甲醇(102 g)的氯仿溶液(1 L)加入 Et_3SiH (46.7mL, 0.293 mol)和 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (29.7mL, 0.243 mol),并将该混合物在相同温度下搅拌 15 分钟。向冰冷的反应溶液加入饱和碳酸氢钠水溶液,升温至室温。所得混合物用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,随后有机层用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂,并在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用 NH 型硅胶柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=19:1-9:1),得到标题化合物(60g, 68%),其为浅黄色油状化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- d) δ ppm 2.16 (s, 3H) 2.87 (t, $J=6.99$ Hz, 2H) 3.28 (s, 3H) 3.75 (t, $J=6.99$ Hz, 2H) 3.85 (s, 2H) 4.61 (s, 2H) 5.12 (s, 2H) 6.77 (s, 1H) 7.03 (d, $J=8.08$ Hz, 2H) 7.15 (d, 2H) 7.26 (d, $J=3.57$ Hz, 1H) 7.30-7.45 (m, 3H) 7.47 (d, 2H).

参考实施例 10

(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-(2-羟基乙基)苄基]-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备



在氮气氛围和 -78°C 下，向 1-苄氧基-2-溴-5-甲基-5-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苯 (13.0g, 28.5mmol) 的四氢呋喃溶液 (150mL) 滴加 2.6 M 在己烷中的正丁基锂溶液 (11.0mL, 28.5mmol)，并将该混合物在相同温度下搅拌 15 分钟。随后滴加 2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖酸-1,5-内酯 (14.0g, 26.0mmol) 的四氢呋喃溶液 (30mL)，并将该混合物在相同温度下搅拌 15 分钟。向该反应溶液加入氯化铵的饱和水溶液，有机层用甲苯萃取。该有机层用氯化铵的饱和水溶液和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，并在减压下蒸发溶剂，得到 26.0 g 的残余物。

将残余物溶于乙腈 (70mL) 和四氢呋喃 (70mL)。向冰冷的此溶液加入 Et_3SiH (2.90mL, 17.8mmol) 和 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.90mL, 14.9mmol)，并将该混合物在相同温度下搅拌 1 小时。向冰冷的反应溶液加入饱和碳酸氢钠水溶液，升温至室温。向此溶液加入水 (70mL)，有机层用甲苯萃取。随后该有机层用盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，并在减压下蒸发溶剂，得到 27.0g 的残余物。

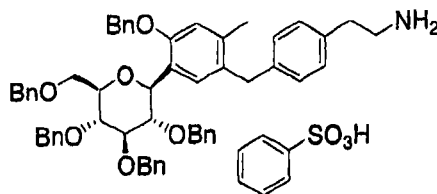
将残余物溶于异丙基醚 (140mL)。随后向此溶液加入 2-丙醇 (140mL) 和 6 M 盐酸 (140mL)，将该反应混合物在 80°C 搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温后，向该混合物加入水 (70mL)。有机层用甲苯萃取，随后该有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。在减压下蒸发溶剂，由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (己烷:乙酸乙酯=9:1-7:3)，得到标题化合物 (12.0g, 54%)，其为浅黄色油状化合物。

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 2.20 (s, 3H) 2.78 (t, $J=6.53$ Hz, 2H) 3.54-3.64 (m, 1H) 3.68-3.88 (m, 8H) 3.93 (br. s., 2H) 4.00 (d, $J=10.72$ Hz, 1H) 4.42 (d, $J=10.72$ Hz, 1H) 4.50 (d, 1H) 4.56-4.66 (m, 2H) 4.81-4.95 (m, 3H) 5.00 (s, 2H) 6.75 (s, 1H) 6.92 (d, $J=7.77$ Hz, 2H) 7.02 (s, 4H) 7.10-7.35 (m, 22H) 7.36-7.44 (m, 2H).

ESI $m/z = 873$ ($M+NH_4$).

参考实施例 11

(1S)-1-[5-[4-(2-氨基乙基)苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇苯磺酸的制备



在氮气氛围和 0℃ 下, 约 3 分钟内向 (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-(2-羟基乙基)苄基]-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇 (12.0g, 14.0mmol), 三苯基膦 (5.51g, 21.0mmol) 和邻苯二甲酰亚胺 (2.27g, 15.4mmol) 的四氢呋喃溶液 (140mL) 加入 40% 偶氮二甲酸二异丙酯的甲苯溶液 (11.1mL, 21.0mmol)。将该反应溶液在室温下搅拌 30 分钟, 随后向其中加入甲醇 (70mL)。随后加入胍一水合物 (6.79mL, 140mmol), 将反应混合物在 60℃ 下搅拌 3 小时。使该混合物冷却至室温后, 向其中加入 2M 氢氧化钠水溶液 (100mL), 有机层用甲苯萃取。该有机层用 2M 氢氧化钠水溶液 (100mL) 和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。在减压下蒸发溶剂, 得到 22.7g 的残余物。

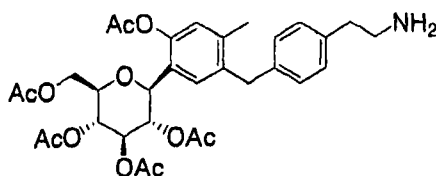
将该残余物溶于甲醇 (140mL), 向其中加入苯磺酸一水合物 (2.51g, 14.0mmol) 的甲醇溶液 (50mL), 并将该混合物在室温下搅拌 15 分钟。该混合物在减压下蒸发, 得到无定形化合物。向由此得到的无定形化合物加入 2-丙醇 (230mL) 和甲醇 (90mL), 加热该回流该混合物至溶解残余物。使该混合物冷却至室温且维持 15 小时。

过滤由此得到的晶体，得到无色标题化合物（9.89g，70%）。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- d) δ ppm 2.12 (s, 3H) 2.72-2.85 (m, 2H) 2.89-3.05 (m, 2H) 3.54-3.63 (m, 1H) 3.68-3.89 (m, 8H) 3.99 (d, $J=10.57$ Hz, 1H) 4.39-4.53 (m, 2H) 4.56-4.65 (m, 2H) 4.82-4.94 (m, 3H) 4.98 (s, 2H) 6.72 (s, 1H) 6.79-6.85 (m, 2H) 6.87-6.96 (m, 4H) 7.06-7.44 (m, 25H) 7.75-7.90 (m, 4H).

参考实施例 12

(1S)-1-[5-[4-(2-氨基乙基)苄基]-2-乙酰氧基-4-甲基苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-乙酰基-D-山梨糖醇的制备



(1) (1S)-1-[5-[4-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)苄基]-2-乙酰氧基-4-甲基苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-乙酰基-D-山梨糖醇的制备

在氮气氛下，向冰冷的(1S)-1-[5-[4-(2-氨基乙基)苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇苯磺酸(10.7g, 10.6mmol)的氯仿溶液(100mL)加入三乙胺(2.22mL, 15.9mmol)和二碳酸二-叔丁基酯(2.78g, 12.7mmol)，并将该混合物在相同温度下搅拌30分钟。向该反应溶液加入水，使该混合物升至室温。随后所得混合物用乙酸乙酯萃取。该有机层用1M盐酸和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，并在减压下蒸发溶剂，得到11.8g的残余物。

将该残余物溶于乙酸乙酯(50mL)和甲醇(100mL)。向其中加入20%氢氧化钾(2.50g)，将该混合物在氢气和室温下搅拌2.5小时。该反应溶液经硅藻土过滤，并在减压下蒸发溶剂得到残余物。

将此残余物溶于吡啶(100mL)。在氮气氛下，向此溶液加入乙酸酐(6.01mL, 63.6mmol)和N,N-二甲基氨基吡啶，该混合物在室

温下搅拌过夜。此后，向其中进一步加入乙酸酐(4.00mL, 42.4mmol)，并将该混合物在相同温度下搅拌2小时。向该反应溶液加入水，有机层用乙酸乙酯萃取。该有机层用3M盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，并在减压下蒸发溶剂得到残余物。通过向其中加入乙酸乙酯溶解由此得到的残余物，向其中加入己烷得到晶体。过滤由此得到的晶体，得到标题化合物(5.58g, 74%)，其为无色粉末。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- D) δ ppm 1.43 (s, 9H) 1.77 (s, 3H) 2.00 (s, 3H) 2.04 (s, 3H) 2.07 (s, 3H) 2.19 (s, 3H) 2.35 (s, 3H) 2.75 (t, $J=6.92$ Hz, 2H) 3.28-3.42 (m, 2H) 3.75-3.83 (m, 1H) 3.92 (s, 2H) 4.08 (dd, $J=12.43, 2.18$ Hz, 1H) 4.30 (dd, $J=12.36, 4.74$ Hz, 1H) 4.54 (t, 1H) 5.14-5.23 (m, 1H) 5.25-5.37 (m, 2H) 6.87 (s, 1H) 7.02 (d, 2H) 7.10 (d, 2H) 7.16 (s, 1H).

ESI m/z = 731 ($\text{M}+\text{NH}_4$).

(2) (1S)-1-[5-[4-(2-氨基乙基)苄基]-2-乙酰氧基-4-甲基苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-乙酰基-D-山梨糖醇的制备

向(1S)-1-[5-[4-(2-叔丁氧基羰基氨基乙基)苄基]-2-乙酰氧基-4-甲基苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-乙酰基-D-山梨糖醇的氯仿溶液(80mL)加入三氟乙酸酯(23mL)，并将该混合物在室温下搅拌1.5小时。在减压下蒸发溶剂得到残余物。由此得到的残余物用氯仿稀释，用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。此溶液用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，并在减压下蒸发溶剂，得到标题化合物(4.67g, 定量)，其为无色粉末。

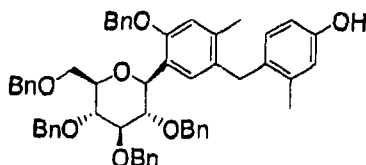
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- D) δ ppm 1.77 (s, 3H) 2.00 (s, 3H) 2.04 (s, 3H) 2.07 (s, 3H) 2.19 (s, 3H) 2.35 (s, 3H) 2.67 (t, 2H) 2.85-3.07 (m, 2H) 3.75-3.84 (m, 1H) 3.92 (s, 2H) 4.08 (dd, $J=12.36, 2.10$ Hz, 1H) 4.30 (dd, $J=12.36, 4.59$ Hz, 1H) 4.53 (t, 1H) 5.13-5.23 (m, 1H) 5.24-5.36 (m, 2H)

6.86 (s, 1H) 7.02 (d, 2H) 7.11 (d, 2H) 7.17 (s, 1H).

ESI $m/z = 614 (M+H)$.

参考实施例 13

(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-(4-羟基-2-甲基苄基)-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇的制备



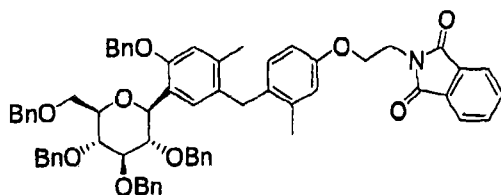
在氮气氛围和 -60°C 下，向 1-溴-4-甲氧基甲氧基-2-甲基苯 (0.80g, 3.46mmol) 的四氢呋喃溶液 (15mL) 滴加 2.6 M 正丁基锂的己烷溶液 (1.33mL, 3.46mmol)，并将该混合物在相同温度下搅拌 15 分钟。随后滴加 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-5-甲酰基-4-甲基苄基]-D-吡喃葡萄糖 (1.10g, 1.44mmol) 的四氢呋喃溶液 (6mL)，并将该混合物在相同温度下搅拌 15 分钟。向该反应溶液加入氯化铵的饱和水溶液，升至室温。随后将所得混合物用乙酸乙酯萃取。该有机层用盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，并在减压下蒸发溶剂，得到 1.7 g 的油状物质。

随后将该油状物质溶于乙腈 (10mL) 和氯仿 (10mL)。向此溶液在 4°C 下加入 Et_3SiH (0.92mL, 5.76mmol) 和 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.46mL, 3.60mmol)。将该反应溶液在相同温度下搅拌 30 分钟，并将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。向该反应溶液加入饱和碳酸氢钠水溶液。减压下蒸发挥发物，残余物用乙酸乙酯萃取。该有机层用盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，并在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (己烷:乙酸乙酯=3:1)，得到标题化合物 (420 mg, 35%)，其为浅黄色油状化合物。

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.22 (s, 3H) 3.49-3.59 (m, 1H) 3.63-3.84 (m, 6H) 3.97 (d, $J=11.04$ Hz, 1H) 4.31-4.50 (m, 3H) 4.52-4.68 (m, 3H) 4.79-4.92 (m, 4H) 5.02 (s, 2H) 6.37 (dd, $J=8.32, 2.41$ Hz, 1H) 6.55 (d, $J=2.49$ Hz, 1H) 6.66 (d, $J=8.24$ Hz, 1H) 6.78 (s, 1H) 6.88-6.97 (m, $J=5.21, 4.43$ Hz, 2H) 7.01 (s, 1H) 7.10-7.50 (m, 23H).
ESI $m/z = 858$ (M+NH₄), 839 (M-H).

参考实施例 14

(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙氧基]-2-甲基苄基]-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇的制备

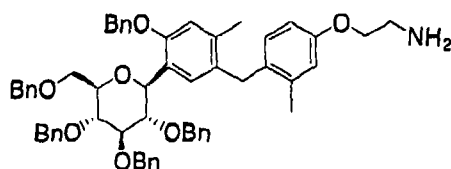


向(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-(4-羟基-2-甲基苄基)-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇(340 mg, 0.40mmol)和N-(2-溴乙基)邻苯二甲酰亚胺(1.02g, 4.0mmol)的N,N-二甲基甲酰胺溶液(5.0mL)加入碳酸钾(553 mg, 4.0mmol)和n-Bu₄NI(14 mg, 0.038mmol)。将该反应混合物在80℃下搅拌3.5小时。使该混合物冷却至室温后,向其中加入水,有机层用乙酸乙酯萃取。该有机层用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂,并在减压下蒸发溶剂得到残余物。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=3:1),得到标题化合物(60 mg, 15%),其为浅黄色油状化合物。

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 2.17 (s, 3H) 2.18 (s, 3H) 3.49-3.60 (m, 1H) 3.63-3.85 (m, 6H) 3.89-4.19 (m, 5H) 4.34-4.52 (m, 3H) 4.53-4.65 (m, 3H) 4.75-4.93 (m, 3H) 5.01 (s, 2H) 6.44 (dd, $J=8.55, 2.64$ Hz, 1H) 6.60-6.71 (m, 2H) 6.77 (s, 1H) 6.88-6.97 (m, 2H) 7.05 (s, 1H) 7.13-7.45 (m, 23H) 7.66-7.72 (m, 2H) 7.80-7.88 (m, 2H).

参考实施例 15

(1S)-1-[5-[4-(2-氨基乙氧基)-2-甲基苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苄基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇的制备



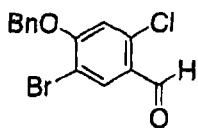
向(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)乙氧基]-2-甲基苄基]-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇(60 mg, 0.059mmol)的四氢呋喃(0.8mL)和甲醇(0.2mL)溶液加入胍一水合物(30 mg, 0.59mmol),将该反应混合物在65℃下搅拌1小时。使该混合物冷却至室温后,向其中加入2 M氢氧化钠的水溶液,所得混合物用乙酸乙酯萃取。该有机层用盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,在减压下蒸发溶剂,定量得到标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 2.21 (s, 3H) 2.22 (s, 3H) 3.03 (t, $J=4.74$ Hz, 2H) 3.50-3.62 (m, 1H) 3.65-3.83 (m, 6H) 3.88 (t, $J=4.74$ Hz, 2H) 3.98 (d, $J=10.88$ Hz, 1H) 4.34-4.51 (m, 3H) 4.55-4.65 (m, 3H) 4.77-4.93 (m, 3H) 5.02 (s, 2H) 6.43-6.51 (m, 1H) 6.66-6.72 (m, 2H) 6.78 (s, 1H) 6.91-6.98 (m, 2H) 7.06 (s, 1H) 7.11-7.45 (m, 23H).

此外,其中R³表示甲氧基或氟原子的化合物(I)可以通过用1-溴-2-甲氧基-4-甲氧基甲氧基苯或1-溴-2-氟-4-甲氧基甲氧基苯作为起始原料,按照参考实施例13-15所述的方法合成。

参考实施例 16

4-(苄氧基)-5-溴-2-氯苯甲醛的制备



在氮气氛围和 -50°C 下，向 2-氯-4-羟基苯腈（14.0g，91.2mmol）的氯仿溶液（300mL）滴加 0.95 M 氢化二异丁基铝的己烷溶液（307mL，291mmol），并将该混合物在相同温度下搅拌 1.5 小时。使该溶液的温度升至室温，将该混合物进一步搅拌 3 小时。随后，用冰冷却反应溶液，向其中滴加甲醇。向该反应溶液加入 3M 盐酸，所得混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，并在减压下蒸发溶剂，得到 7.25g 的残余物。

将该残余物溶于甲醇（140mL）。在氮气氛围下向冰冷的此溶液加入氢溴酸吡啶过溴化物（perbromide）（16.3g，50.9mmol），并将该混合物搅拌 4 小时。向该反应溶液加入 20% Na_2SO_3 溶液，所得混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用 3M 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，并在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化（己烷:乙酸乙酯=3:1），得到 6.17g 的无色粉末。

将此粉末溶于丙酮（260mL）。在氮气氛围下向此溶液加入苄基溴（3.45mL，28.8mmol）和碳酸钾（4.70g，34.1mmol），将该混合物在 50°C 下搅拌 4.5 小时。使该反应溶液冷却至室温，随后经硅藻土过滤。在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化（己烷:乙酸乙酯=10:1），得到标题化合物（2.02g，6.9%），其为无色粉末。

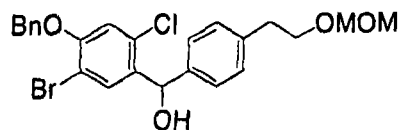
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- d) δ ppm 5.23 (s, 2H) 6.97 (s, 1H) 7.32-7.50 (m, 5H) 8.15 (s, 1H) 10.27 (s, 1H).

ESI m/z = 325 (M+H).

参考实施例 17

[4-(苄氧基)-5-溴-2-氯苯基][4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苯基]

甲醇的制备

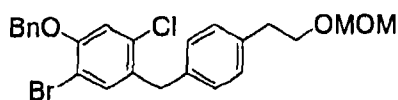


在氮气氛围和 -78°C 下,向 1-溴-4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苯(1.52g, 6.20mmol)的四氢呋喃溶液(6mL)滴加 2.6M 正丁基锂的己烷溶液(2.38mL, 6.20mmol),并将该混合物在相同温度下搅拌 10 分钟。随后在约 10 分钟内滴加 4-(苄氧基)-5-溴-2-氯苯甲醛(2.02g, 6.20mmol)的四氢呋喃溶液(6mL),并将该混合物在相同温度下搅拌 30 分钟。向该反应溶液加入氯化铵的饱和水溶液,所得混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用氯化铵的饱和水溶液和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂,并在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=10:1),得到标题化合物(750 mg, 25%),其为无色油状化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- d) δ ppm 2.24 (d, $J=3.57$ Hz, 1H) 2.89 (t, $J=6.92$ Hz, 2H) 3.27 (s, 3H) 3.75 (t, $J=6.84$ Hz, 2H) 4.60 (s, 2H) 5.12 (s, 2H) 6.09 (d, $J=3.57$ Hz, 1H) 6.91 (s, 1H) 7.15-7.51 (m, 9H) 7.80 (s, 1H).
ESI $m/z = 508$ ($\text{M}+\text{NH}_4$).

参考实施例 18

1-(苄氧基)-2-溴-5-氯-4-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苯的制备



向冰冷的[4-(苄氧基)-5-溴-2-氯苯基][4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]甲醇(750 mg, 1.53mmol)的氯仿溶液(8mL)加入 Et_3SiH (367 μL , 2.30mmol)和 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (232 μL , 1.83mmol),并将该混合物在相同温度下搅拌 1 小时。向冰冷的此溶液加入饱和碳酸氢钠水

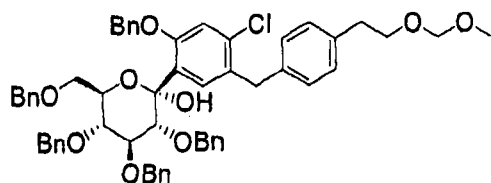
溶液，升至室温。有机层用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，并在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化（己烷:乙酸乙酯=4:1），得到标题化合物（290 mg，40%），其为无色油状化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- d) δ ppm 2.88 (t, $J=7.15$ Hz, 2H) 3.28 (s, 3H) 3.75 (t, $J=6.99$ Hz, 2H) 3.97 (s, 2H) 4.61 (s, 2H) 5.12 (s, 2H) 6.96 (s, 1H) 7.10 (d, 2H) 7.17 (d, 2H) 7.28-7.50 (m, 6H).

ESI m/z = 492 ($\text{M}+\text{NH}_4$).

参考实施例 19

2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-4-氯-5-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苯基]-D-吡喃葡萄糖的制备

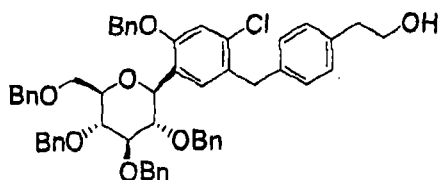


在氮气氛围和 -78°C 下，向1-(苄氧基)-2-溴-5-氯-4-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苯（290 mg，0.609 mmol）的四氢呋喃溶液（3 mL）滴加2.6 M正丁基锂的己烷溶液（234 μL ，0.609 mmol），并将该混合物在相同温度下搅拌5分钟。随后滴加2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖酸-1,5-内酯（328 mg，0.609 mmol）的四氢呋喃溶液（3 mL），将该混合物在相同温度下搅拌1小时。向该反应溶液加入氯化铵的饱和水溶液，所得混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用氯化铵的饱和水溶液和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，并在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化（己烷:乙酸乙酯=3:1），得到标题化合物（124 mg，22%），其为无色油状化合物。

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 2.85 (t, $J=6.99$ Hz, 2H) 3.28 (s, 3H) 3.60 (s, 5H) 3.94-4.02 (m, 3H) 4.04-4.15 (m, 3H) 4.43-4.61 (m, 6H) 4.71-4.97 (m, 5H) 6.89 (s, 3H) 7.37 (s, 27H) 7.50 (s, 1H).
ESI $m/z = 952$ (M+NH₄).

参考实施例 20

(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-4-氯-5-[4-(2-羟基乙基)苄基]苯基]-D-山梨糖醇的制备



向冰冷的 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-4-氯-5-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苯基]-D-吡喃葡萄糖 (124 mg, 0.133mmol) 的乙腈 (0.5mL) 和四氢呋喃 (0.5mL) 溶液加入 Et₃SiH (63.6 μ L, 0.400mmol) 和 BF₃·Et₂O (40.4 μ L, 0.320mmol), 并将该混合物在相同温度下搅拌 1.5 小时, 且将该混合物在室温下搅拌 4.5 小时。向冰冷的反应溶液加入饱和碳酸氢钠水溶液, 有机层用乙酸乙酯萃取。该有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂, 并在减压下蒸发溶剂, 得到 119mg 的残余物。

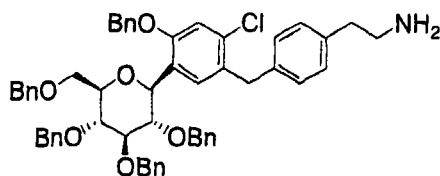
将该残余物溶于异丙基醚 (0.7mL)。随后向此溶液加入 2-丙醇 (0.7mL) 和 6M 盐酸 (0.7mL), 将该反应混合物在 80 $^{\circ}$ C 下搅拌 3 小时。使该混合物冷却至室温后, 向该混合物加入水, 所得混合物用乙酸乙酯萃取。随后该有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (己烷:乙酸乙酯=7:3), 得到标题化合物 (79.1 mg, 68%), 其为无色油状化合物。

¹H NMR (600 MHz, 氯仿-D) δ ppm 2.77 (t, $J=6.42$ Hz, 2H) 3.52-3.60 (m, 1H) 3.64-3.82 (m, 7H) 3.92-3.99 (m, 3H) 4.03 (d, 1H) 4.41-4.51 (m, 2H) 4.54-4.64 (m, 2H) 4.82-4.89 (m, 3H) 4.91-4.97 (m, 2H) 6.86 (d, $J=7.34$ Hz, 2H) 6.90 (s, 1H) 7.02-7.06 (m, 2H) 7.06-7.10 (m, 2H) 7.13 (t, $J=7.34$ Hz, 2H) 7.15-7.20 (m, 3H) 7.20-7.33 (m, 17H) 7.36 (d, $J=7.79$ Hz, 2H).

ESI $m/z = 892$ ($M+NH_4$).

参考实施例 21

(1S)-1-[5-[4-(2-氨基乙基)苄基]-2-(苄氧基)-4-氯苄基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇的制备

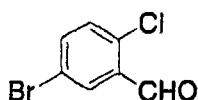


在氮气氛围下，向冰冷的 (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-4-氯-5-[4-(2-羟基乙基)苄基]苄基]-D-山梨糖醇 (79.0 mg, 0.090mmol)，三苯基膦 (53.1 mg, 0.203mmol) 和邻苯二甲酰亚胺 (23.9 mg, 0.162mmol) 的四氢呋喃溶液 (2.0mL) 加入 40% 在甲苯中的偶氮二甲酸二异丙酯溶液 (386 μ L, 0.203mmol)。将该反应溶液在室温下搅拌 1.5 小时后，向其中加入甲醇 (1mL)。随后加入胍一水合物 (43.7 μ L, 0.90mmol)，将该反应混合物在 60 $^{\circ}$ C 下搅拌 3 小时。使该混合物冷却至室温后，向其中加入 2M 氢氧化钠水溶液，所得混合物用乙酸乙酯萃取。该有机层用盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。在减压下蒸发溶剂，由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (氯仿:甲醇 =9:1)，得到标题化合物 (39.2 mg, 50%)，其为无色油状化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- D) δ ppm 2.68 (t, 2H) 2.83-2.96 (m, 2H) 3.52-3.61 (m, 1H) 3.62-3.86 (m, 5H) 3.99 (t, $J=10.57$ Hz, 3H) 4.41-4.67 (m, 5H) 4.81-4.92 (m, 3H) 4.95 (s, 2H) 6.88 (d, $J=5.60$ Hz, 3H) 6.97-7.43 (m, 28H).
ESI m/z = 874 (M+H).

参考实施例 22

5-溴-2-氯苯甲醛的制备



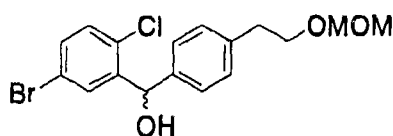
向 5-溴-2-氯苯甲酸 (18.5g, 78.5mmol) 在氯仿 (157mL) 中的混悬液内加入 N,N -二甲基甲酰胺 (0.5mL), 在室温下向其中滴加草酰氯 (8.1mL, 94.2mmol)。将此反应溶液搅拌 30 分钟, 随后在减压下浓缩。将由此得到的残余物溶于氯仿 (157mL), 在 0°C 下滴加至 N,O -二甲基羟基胺盐酸盐 (9.19g, 94.2mmol) 和三乙胺 (26.3mL, 188mmol) 在氯仿中的混悬液。将该反应溶液在相同温度下搅拌 30 分钟, 随后用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 在减压下蒸发溶剂得到 24.0g 的残余物。

将由此得到的残余物溶于四氢呋喃 (157mL), 在 0°C 下逐渐加入氢氧化锂铝 (1.19g, 29.0mmol)。待此反应溶液冷却至 0°C 后, 向其中逐渐加入 2M 盐酸, 该混合物在室温下搅拌 30 分钟。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 随后用盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂, 并在减压下蒸发溶剂, 由此得到的残余物由乙酸乙酯: 己烷 (1:9) 的混合溶液重结晶, 得到标题化合物 (11.3g, 65%), 其为无色晶体。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- D) δ ppm 7.35 (d, $J=8.47$ Hz, 1H) 7.65 (dd, $J=8.47, 2.56$ Hz, 1H) 8.04 (d, $J=2.56$ Hz, 1H) 10.41 (s, 1H).

参考实施例 23

(5-溴-2-氯苯基)[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苯基]甲醇的制备

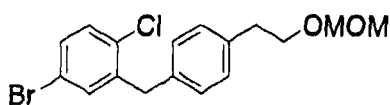


通过进行参考实施例 17 所述的方法，但其中用 5-溴-2-氯苯甲醛代替 4-(苄氧基)-5-溴-2-氯苯甲醛，得到标题化合物 (4.55g, 63%)，其为无色油状化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- d) δ ppm 2.89 (t, $J=6.99$ Hz, 2H) 3.26 (s, 3H) 3.74 (t, $J=6.99$ Hz, 2H) 4.59 (s, 2H) 6.11 (s, 1H) 7.13-7.39 (m, 6H) 7.82-7.84 (m, 1H).

参考实施例 24

5-溴-2-氯-4-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苯的制备



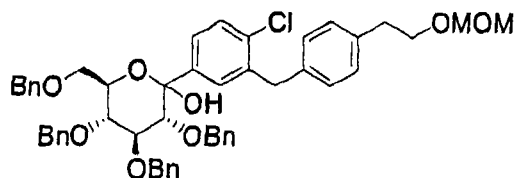
向(5-溴-2-氯苯基)[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]甲醇(0.265g, 0.687mmol)的氯仿溶液(1.4mL)加入三乙胺(105 μL , 0.756mmol)。在 0°C 下，向其中滴加甲磺酰氯(58.5 μL , 0.756mmol)，并将该混合物在相同温度下搅拌 2 小时。向该反应溶液加入水，所得混合物用乙酸乙酯萃取 2 次。该有机层用盐水洗涤，并且该有机层用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，并在减压下蒸发溶剂得到残余物。

向由此得到的残余物和 Et_3SiH (165 μL , 1.03mmol) 的氯仿溶液 (3.4mL) 在 0°C 下加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (104 μL , 0.824mmol)，并将该混合物在相同温度下搅拌 1 小时。此反应溶液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 (2 次)，随后用盐水洗涤，该有机层用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，并在减压下蒸发溶剂，由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (己烷:乙酸乙酯=9:1)，得到浅黄色粗产物 (41 mg)。

$\text{ESI m/z} = 386$ ($\text{M}+\text{NH}_4$).

参考实施例 25

2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[4-氯-3-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苄基]-D-吡喃葡萄糖的制备

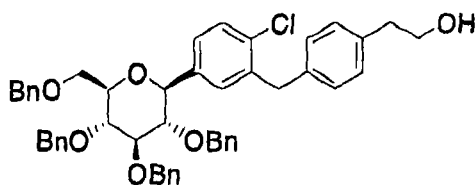


根据参考实施例 19 所述的方法, 但其中用 5-溴-2-氯-4-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苯代替 1-(苄氧基)-2-溴-5-氯-4-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苯, 得到标题化合物的粗产物 (1.07 g), 其为无色油状物质。

ESI $m/z = 846 (M+NH_4)$.

参考实施例 26

(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[4-氯-3-[4-(2-羟基乙基)苄基]苄基]-D-山梨糖醇的制备

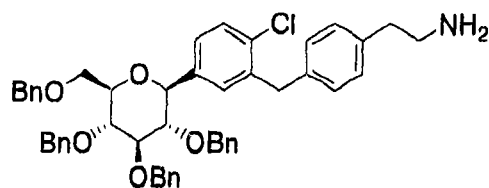


根据参考实施例 20 所述的方法, 但其中用 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[4-氯-3-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苄基]-D-吡喃葡萄糖代替 2,3,4,6-四-O-苄基-1-C-[2-(苄氧基)-4-氯-5-[4-[2-(甲氧基甲氧基)乙基]苄基]苄基]-D-吡喃葡萄糖, 得到标题化合物的粗产物 (0.262 g), 其为无色油状物质。

ESI $m/z = 786 (M+NH_4)$.

参考实施例 27

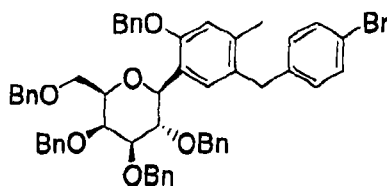
(1S)-1-[3-[4-(2-氨基乙基)苄基]-4-氯苄基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇的制备



根据参考实施例 21 所述的方法,但其中用(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[4-氯-3-[4-(2-羟基乙基)苄基]苯基]-D-山梨糖醇代替(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-4-氯-5-[4-(2-羟基乙基)苄基]苯基]-D-山梨糖醇,得到标题化合物的粗产物(0.230 g),其为浅黄色油状物质。

参考实施例 28

(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-(4-溴苄基)-4-甲基苯基]-D-卫茅醇的制备

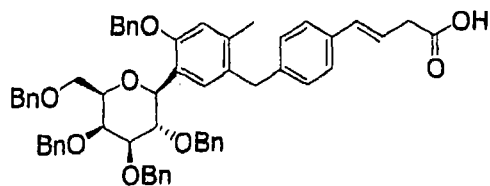


根据参考实施例 2 所述的方法合成标题化合物,但其中用 2,3,4,6-四-O-苄基-D-半乳糖酸-1,5-内酯代替 2,3,4,6-四-O-苄基-D-葡萄糖酸-1,5-内酯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- d) δ ppm 2.12 (s, 3H) 3.32-3.81 (m, 4H) 3.86 (s, 2H) 4.07 (t, $J=10.72$ Hz, 3H) 4.32-4.47 (m, 2H) 4.49-4.80 (m, 5H) 4.93-5.07 (m, 3H) 6.72 (s, 1H) 6.80-7.01 (m, 4H) 7.06-7.46 (m, 26H). ESI m/z = 911 ($\text{M}+\text{Na}$). 913($\text{M}+2+\text{Na}$).

参考实施例 29

(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-(2-(苄氧基)-5-[4-[(1E)-3-羧丙-1-烯-1-基]苄基]-4-甲基苯基)-D-卫茅醇的制备



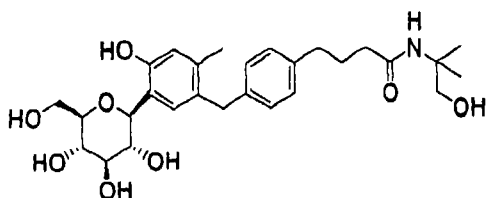
根据参考实施例 3 所述的方法, 由 (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-(4-溴苄基)-4-甲基苄基]-D-卫茅醇 (918 mg, 1.03mmol), 得到标题化合物 (377 mg, 41%), 其为浅黄色无定形化合物。

实施例

本发明的化合物将在下述实施例和试验实施例中更详细地描述, 但对本发明的范围不构成限定。

实施例 1

(1S)-1,5-脱水-1-[2-羟基-5-[4-[4-[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基]-4-氧代丁基]苄基]-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇的制备



(1) (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[(1E)-4-[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基]-4-氧代丁-1-烯-1-基]苄基]-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇的制备

向 (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[(1E)-3-羧丙-1-烯-1-基]苄基]-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇 (200 mg, 0.223mmol) 的氯仿溶液 (2.2mL) 加入 2-氨基-2-甲基-1-丙醇 (40 mg, 0.446mmol), 1-羟基苯并三唑 (33 mg, 0.245mmol) 和 WSC (60 mg, 0.312mmol), 并且将该混合物在室温下搅拌过夜。向该反应溶液加入水, 所得混合物用氯仿萃取。该有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 并在减压下蒸发溶剂, 由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (己烷:乙酸乙酯=5:1-1:2), 得到标题化合物 (120 mg,

56%)，其为橙黄色油状化合物。

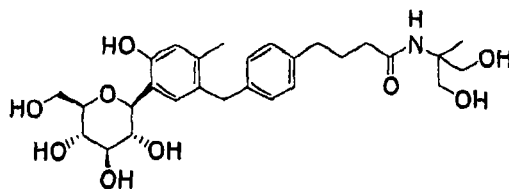
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- D) δ ppm 1.26 (s, 6H) 2.19 (s, 3H) 3.11 (d, $J=7.46$ Hz, 2H) 3.54-3.63 (m, 3H) 3.67-3.85 (m, 5H) 3.89-4.05 (m, 3H) 4.40-4.68 (m, 4H) 4.81-4.95 (m, 3H) 5.00 (s, 2H) 5.60 (s, 1H) 6.08-6.21 (m, 1H) 6.45 (d, $J=15.54$ Hz, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.89-6.97 (m, 2H) 7.03 (d, $J=7.93$ Hz, 2H) 7.11-7.45 (m, 26H).
ESI $m/z = 988.5(\text{M}+\text{Na})$.

(2) (1S)-1,5-脱水-1-[2-羟基-5-[4-[4-[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基]-4-氧代丁基]苄基]-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇的制备

向(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[(1E)-4-[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基]-4-氧代丁-1-烯-1-基]苄基]-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇(120 mg, 0.124mmol)的甲醇溶液(1.2mL)加入10%钯-活性碳(22 mg)，将该混合物在氢气环境和室温下搅拌过夜。该反应溶液经硅藻土过滤，减压下蒸发得到残余物。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化(氯仿:甲醇=20:1-5:1)，得到标题化合物(58 mg, 90%)，其为无色粉末。该化合物的NMR数据和MS数据如表1所示。

实施例 2

(1S)-1,5-脱水-1-[2-羟基-5-[4-[4-[[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基乙基]氨基]-4-氧代丁基]苄基]-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇的制备



(1) (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[(1E)-4-[[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基乙基]氨基]-4-氧代丁-1-烯-1-基]苄基]-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇的制备

按照实施例 1(1)所述的方法，但其中用 2-氨基-2-甲基-1,3-丙二

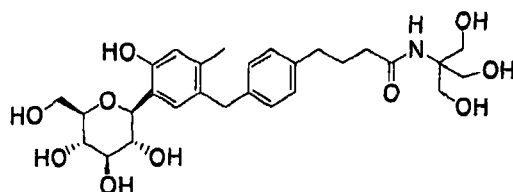
醇代替 2-氨基-2-甲基-1-丙醇，得到标题化合物 (91 mg, 44%)，其为无色油状化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- D) δ ppm 1.19 (s, 3H) 2.20 (s, 3H) 3.15 (d, $J=6.06$ Hz, 2H) 3.49-3.83 (m, 10H) 3.87-4.04 (m, 3H) 4.37-4.67 (m, 4H) 4.80-4.94 (m, 3H) 5.00 (s, 2H) 6.00-6.23 (m, 2H) 6.40-6.52 (m, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.93 (dd, $J=7.38, 1.94$ Hz, 2H) 7.03 (d, $J=8.24$ Hz, 2H) 7.11-7.35 (m, 24H) 7.35-7.46 (m, 2H).
ESI $m/z = 1004.5(\text{M}+\text{Na})$.

(2) (1S)-1,5-脱水-1-[2-羟基-5-[4-[4-[[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基乙基]氨基]-4-氧代丁基]苄基]-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇的制备
向 (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[(1E)-4-[[2-羟基-1-(羟基甲基)-1-甲基乙基]氨基]-4-氧代丁-1-烯-1-基]苄基]-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇 (91 mg, 0.0926mmol) 的甲醇溶液 (1mL) 加入 10% 钨-活性炭 (16 mg)，将该混合物在氢气环境和室温下搅拌过夜。该反应溶液经硅藻土过滤，在减压下蒸发得到残余物。将由此得到的残余物溶于甲醇 (1mL)，向其中加入 20% 氢氧化钨 (91 mg)，该混合物在氢气环境和室温下搅拌 2 天。该反应溶液经硅藻土过滤，在减压下蒸发得到残余物。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (氯仿:甲醇=5:1)，得到标题化合物 (32 mg, 65%)，其为无色粉末。该化合物的 NMR 数据和 MS 数据如表 1 所示。

实施例 3

(1S)-1,5-脱水-1-[2-羟基-5-[4-[4-[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基]-4-氧代丁基]苄基]-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇的制备



(1) (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[(1E)

-4-[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基]-4-氧代丁-1-烯-1-基]苄基]-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备

根据实施例 1 (1) 所述的方法, 但其中用三(羟基甲基)氨基甲烷代替 2-氨基-2-甲基-1-丙醇, 得到标题化合物 (151 mg, 55%), 其为浅黄色粉末。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- D) δ ppm 2.22 (s, 3H) 3.18 (dd, $J=7.15, 1.09$ Hz, 2H) 3.43-3.81 (m, 12H) 3.87-4.02 (m, 3H) 4.36-4.67 (m, 4H) 4.80-4.93 (m, 3H) 5.00 (s, 2H) 6.10-6.22 (m, 1H) 6.47 (d, $J=15.85$ Hz, 1H) 6.68 (s, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.93 (d, $J=5.91$ Hz, 2H) 7.03 (d, $J=8.08$ Hz, 2H) 7.10-7.35 (m, 24H) 7.36-7.44 (m, 2H).

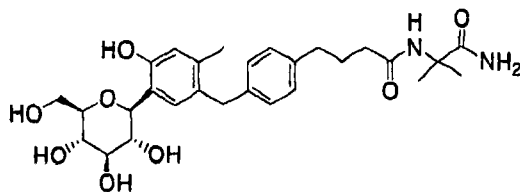
ESI $m/z = 998.5(\text{M}+\text{H})$.

(2) (1S)-1,5-脱水-1-[2-羟基-5-[4-[4-[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基]-4-氧代丁基]苄基]-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备

根据实施例 2 (2) 所述的方法, 得到标题化合物 (60 mg, 76%), 其为无色粉末。该化合物的 NMR 数据和 MS 数据如表 1 所示。

实施例 4

(1S)-1-[5-[4-[4-[(2-氨基-1,1-二甲基-2-氧代乙基)氨基]-4-氧代丁基]苄基]-2-羟基-4-甲基苯基]-1,5-脱水-D-山梨糖醇的制备



(1) (1S)-1-[5-[4-[(1E)-4-[(2-氨基-1,1-二甲基-2-氧代乙基)氨基]-4-氧代丁-1-烯-1-基]苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇的制备

根据实施例 1 (1) 所述的方法, 但其中用 2-氨基-2-甲基丙酰胺代替 2-氨基-2-甲基-1-丙醇, 得到标题化合物 (75 mg, 42%), 其为浅黄色粉末。

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.55 (s, 3H) 1.57 (s, 3H) 2.19 (s, 3H) 3.12 (dd, $J=7.38, 1.17$ Hz, 2H) 3.53-3.87 (m, 6H) 3.89-4.05 (m, 3H) 4.39-4.54 (m, 2H) 4.57-4.66 (m, 2H) 4.81-4.94 (m, 3H) 5.00 (s, 2H) 6.08-6.23 (m, 2H) 6.46 (d, $J=16.01$ Hz, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.93 (dd, $J=7.07, 1.79$ Hz, 2H) 7.03 (d, $J=8.24$ Hz, 2H) 7.10-7.35 (m, 24H) 7.36-7.45 (m, 2H).

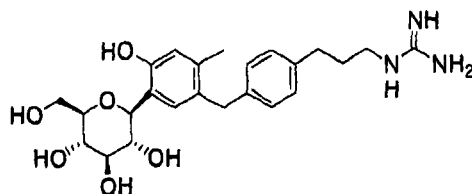
ESI $m/z = 1001.5(M+Na)$.

(2) (1S)-1-[5-[4-[4-[(2-氨基-1,1-二甲基-2-氧代乙基)氨基]-4-氧代丁基]苄基]-2-羟基-4-甲基苄基]-1,5-脱水-D-山梨糖醇的制备

向(1S)-1-[5-(4-[(1E)-4-[(2-氨基-1,1-二甲基-2-氧代乙基)氨基]-4-氧代丁-1-烯-1-基]苄基)-2-(苄氧基)-4-甲基苄基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇(75 mg, 0.0765mmol)的甲醇溶液(1mL)加入20%氢氧化钡(15 mg),该混合物在氢气环境和室温下搅拌过夜。该反应溶液经硅藻土过滤,在减压下蒸发得到残余物,由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化(氯仿:甲醇=5:1,乙酸乙酯:乙醇:水=20:2:1),得到标题化合物(32 mg, 79%),其为无色粉末。该化合物的NMR数据和MS数据如表1所示。

实施例 5

(1S)-1-[5-[4-[3-[[氨基(亚氨基)甲基]氨基]丙基]苄基]-2-羟基-4-甲基苄基]-1,5-脱水-D-山梨糖醇的制备



(1) (1S)-1-[5-[4-[(1E)-3-[[苄氧基羰基氨基(苄氧基羰基亚氨基)甲基]氨基]丙-1-烯-1-基]苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苄基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇的制备

向(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-(4-溴苄

基)-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇(271 mg, 0.305mmol)的乙腈溶液(3mL)加入[(Z)-(烯丙基氨基)亚甲基]二氨基甲酸二苄基酯(335 mg, 0.914mmol), 醋酸钨(II)(18 mg, 0.0791mmol), 三-O-甲苯基膦(61 mg, 0.201mmol)和三乙胺(154 mg, 1.52mmol), 并且用 Biotage 制造的微波在 120°C 下反应 20 分钟。该反应溶液在减压下蒸发, 由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化(己烷:乙酸乙酯=5:1), 得到标题化合物(163 mg, 46%), 其为浅黄色无定形化合物。

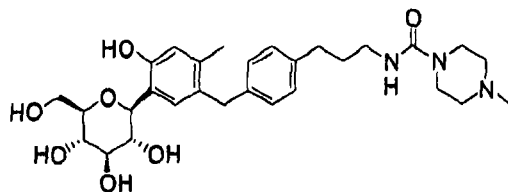
¹H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 2.18 (s, 3H) 3.53-3.86 (m, 6H) 3.91 (s, 1H) 4.00 (d, $J=11.04$ Hz, 1H) 4.19 (t, $J=5.75$ Hz, 2H) 4.38-4.55 (m, 2H) 4.57-4.67 (m, 2H) 4.80-4.95 (m, 3H) 5.00 (s, 2H) 5.10-5.20 (m, 4H) 6.03-6.16 (m, 1H) 6.41-6.52 (m, 1H) 6.75 (s, 1H) 6.92 (dd, $J=7.31, 1.71$ Hz, 2H) 7.01 (d, $J=8.08$ Hz, 2H) 7.07-7.44 (m, 37H) 8.38-8.45 (m, 1H) 11.77 (s, 1H)
ESI $m/z = 1176(M+H)$.

(2) (1S)-1-[5-[4-[3-[[氨基(亚氨基)甲基]氨基]丙基]苄基]-2-羟基-4-甲基苯基]-1,5-脱水-D-山梨糖醇的制备

向(1S)-1-[5-[4-[(1E)-3-[[苄氧基羰基氨基(苄氧基羰基亚氨基)甲基]氨基]丙-1-烯-1-基]苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇(154 mg, 0.131mmol)的甲醇(2.6mL)-乙酸乙酯(1.3mL)混合物溶液加入 20%氢氧化钨(160 mg), 并且该混合物在氢气环境和室温下搅拌过夜。该反应溶液经硅藻土过滤, 并且在减压下蒸发得到残余物, 将由此得到的残余物溶于甲醇(1.5mL)。向其中加入 20%氢氧化钨(63 mg), 该混合物在氢气环境和室温下搅拌 2 天。该反应溶液经硅藻土过滤, 并且在减压下蒸发得到残余物, 由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯:乙醇:水=10:2:1 随后 5:2:1, 随后乙醇:水=10:1), 得到标题化合物(38 mg, 63%), 其为无色粉末。该化合物的 NMR 数据和 MS 数据如表 1 所示。

实施例 6

(1S)-1,5-脱水-1-[2-羟基-4-甲基-5-[4-[3-[[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]氨基]丙基]苄基]苯基]-D-山梨糖醇的制备



(1) (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-4-甲基-5-[4-[(1E)-3-[[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]氨基]丙-1-烯-1-基]苄基]苯基]-D-山梨糖醇的制备

根据实施例 5 (1) 所述的方法, 但其中用 N-烯丙基-4-甲基哌嗪-1-甲酰胺代替 [(Z)-(烯丙基氨基)亚甲基]二氨基甲酸二苄基酯, 得到标题化合物 (180 mg, 54%), 其为浅黄色油状化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- d) δ ppm 2.18 (s, 3H) 2.23-2.64 (m, 5H) 3.31-3.86 (m, 11H) 3.91 (s, 2H) 3.95-4.07 (m, 2H) 4.36-4.55 (m, 3H) 4.55-4.66 (m, 2H) 4.77-4.95 (m, 4H) 5.00 (s, 2H) 6.05-6.23 (m, 1H) 6.38-6.50 (m, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.92 (dd, $J=8.24, 1.24$ Hz, 2H) 7.03 (t, $J=6.99$ Hz, 2H) 7.08-7.36 (m, 25H) 7.37-7.46 (m, 2H).

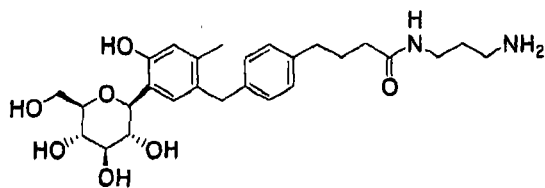
ESI $m/z = 992(\text{M}+\text{H})$.

(2) (1S)-1,5-脱水-1-[2-羟基-4-甲基-5-[4-[3-[[(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]氨基]丙基]苄基]苯基]-D-山梨糖醇的制备

按照实施例 5 (2) 所述的方法, 得到标题化合物 (51 mg, 53%), 其为无色粉末。该化合物的 NMR 数据和 MS 数据如表 1 所示。

实施例 7

(1S)-1-[5-[4-[4-[(3-氨基丙基)氨基]-4-氧代丁基苄基]2-羟基-4-甲基苯基]-1,5-脱水-D-山梨糖醇的制备



(1) (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[(1E)-4-[[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙基]氨基]-4-氧代丁-1-烯-1-基]苄基]-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇的制备

根据实施例 5 (1) 所述的方法, 但其中用[3-(丁-3-烯酰基氨基)丙基]氨基甲酸叔丁基酯代替[(Z)-(烯丙基氨基)亚甲基]二氨基甲酸二苄基酯, 得到标题化合物(200 mg, 56%), 其为无色油状化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿- d) δ ppm 1.40 (s, 9H) 1.49-1.67 (m, 2H) 2.18 (s, 3H) 3.05-3.20 (m, 4H) 3.29 (q, $J=6.32$ Hz, 2H) 3.50-3.85 (m, 6H) 3.91 (s, 2H) 4.00 (d, $J=10.72$ Hz, 1H) 4.37-4.56 (m, 2H) 4.56-4.67 (m, 2H) 4.78-4.95 (m, 4H) 5.00 (s, 2H) 6.10-6.37 (m, 2H) 6.46 (d, $J=15.70$ Hz, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.88-6.96 (m, 2H) 7.02 (d, $J=8.24$ Hz, 2H) 7.10-7.33 (m, 25H) 7.37-7.44 (m, 2H).

ESI $m/z = 1073(\text{M}+\text{Na})$.

(2) (1S)-1-[5-[4-[(1E)-4-[(3-氨基丙基)氨基]-4-氧代丁基-1-烯-1-基]苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苄基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇的制备

向冰冷的(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[(1E)-4-[[3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙基]氨基]-4-氧代丁-1-烯-1-基]苄基]-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇(200 mg, 0.190mmol)的乙酸乙酯溶液(2mL)加入4 M 盐酸/乙酸乙酯溶液, 该混合物在室温下搅拌2天。向该反应溶液加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液以分离有机层。该有机层用水和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤除去干燥剂, 并在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化(氯仿:甲醇=5:1, 随后乙酸乙酯:乙醇:水=5:2:1), 得到标题化合物(54 mg,

30%)，其为浅黄色油状化合物。

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-D₃) δ ppm 1.83-1.98 (m, 2H) 2.17 (s, 3H) 2.87-3.03 (m, 2H) 3.03-3.20 (m, 2H) 3.26-3.40 (m, 2H) 3.51-3.83 (m, 6H) 3.89 (s, 2H) 4.00 (d, J=10.57 Hz, 1H) 4.38-4.54 (m, 2H) 4.54-4.66 (m, 2H) 4.80-4.94 (m, 3H) 4.99 (s, 2H) 6.06-6.22 (m, 1H) 6.37-6.62 (m, 2H) 6.74 (s, 1H) 6.91 (dd, J=6.92, 1.63 Hz, 2H) 7.01 (d, J=8.08 Hz, 2H) 7.07-7.35 (m, 25H) 7.35-7.47 (m, 4H).

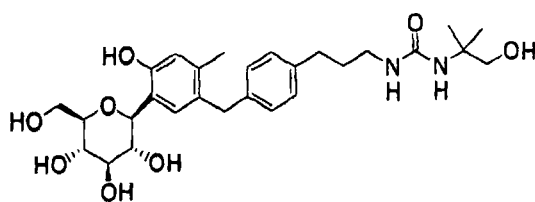
ESI m/z = 951(M+H).

(3) (1S)-1-[5-[4-[4-[(3-氨基丙基)氨基]-4-氧代丁基]苄基]-2-羟基-4-甲基苄基]-1,5-脱水-D-山梨糖醇的制备

根据实施例5(2)所述的方法，得到标题化合物(1 mg, 3.5%)，其为无色无定形化合物。该化合物的NMR数据和MS数据如表1所示。

实施例8

(1S)-1,5-脱水-1-[5-[4-[3-[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基羰基]氨基]丙基]苄基]-2-羟基-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇的制备



(1) (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[5-[4-[(1E)-3-[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基羰基]氨基]丙-1-烯-1-基]苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇的制备

向(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-(4-溴苄基)-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇(0.48g, 0.539mmol)的乙腈溶液(5.4mL)加入N-烯丙基-N'-(2-羟基-1,1-二甲基乙基)脲(223 mg, 1.29mmol)，醋酸钨(II)(24 mg, 0.108mmol)，三-O-甲苯基膦(66 mg, 0.216mmol)和三乙胺(273 mg, 2.69mmol)，用Biotage制造的微波将该混合物

在 120℃ 下搅拌 20 分钟。在减压下蒸发反应溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化（氯仿，随后氯仿:甲醇=50:1），得到标题化合物（210 mg, 40%），其为浅黄色无定形化合物。

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-D₂) δ ppm 1.26 (s, 6H) 2.19 (s, 3H) 3.45-4.13 (m, 13H) 4.31-4.69 (m, 6H) 4.77-5.06 (m, 5H) 5.98-6.18 (m, 1H) 6.44 (d, J=15.85 Hz, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.86-7.48 (m, 31H)
ESI m/z = 982 (M+H).

(2) (1S)-1-[2-(乙酰氧基)-5-[4-[3-[[[2-(乙酰氧基)-1,1-二甲基乙基]氨基]羰基]氨基]丙基]苄基]-4-甲基苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-乙酰基-D-山梨糖醇的制备

向 (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[5-[4-[(1E)-3-[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基羰基]氨基]丙-1-烯-1-基]苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇 (210 mg, 0.214mmol) 的乙醇溶液 (3mL) 加入 20% 氢氧化钡 (210 mg)，该混合物在氢气环境和室温下搅拌过夜。反应溶液经硅藻土过滤，并在减压下蒸发溶剂得到残余物。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化（氯仿:甲醇=5:1）得到无色粉末物质 (83 mg)。向此物质的吡啶溶液 (1mL) 加入乙酸酐 (0.25mL)，该混合物在室温下搅拌过夜。向此反应溶液加入饱和碳酸氢钠水溶液，有机层用乙酸乙酯萃取。该有机层用盐水洗涤，并且用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，并在减压下蒸发溶剂，由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化（己烷:乙酸乙酯=2:3-1:2），得到标题化合物 (70 mg)，其为无色无定形化合物。

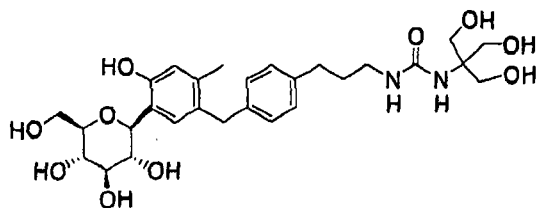
(3) (1S)-1,5-脱水-1-[5-[4-[3-[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基羰基]氨基]丙基]苄基]-2-羟基-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备

向 (1S)-1-[2-(乙酰氧基)-5-[4-[3-[[[2-(乙酰氧基)-1,1-二甲基乙基]氨基]羰基]氨基]丙基]苄基]-4-甲基苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-乙酰基-D-山梨糖醇 (70 mg) 的甲醇溶液 (1mL) 加入甲醇钠 (1M 甲醇溶液, 0.5mL, 0.5mmol)，并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。向此反应溶液加入干冰，并在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用

硅胶柱色谱纯化（氯仿:甲醇=5:1），得到标题化合物（35 mg, 31%, 3 步骤），其为无色油状化合物。该化合物的 NMR 数据和 MS 数据如表 1 所示。

实施例 9

(1S)-1,5-脱水-1-[5-[4-[3-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基羰基]氨基]丙基]苄基]-2-羟基-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备



(1) (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[5-[4-[(1E)-3-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基羰基]氨基]丙-1-烯-1-基]苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备

根据实施例 8(1)所述的方法，但其中用 N-烯丙基-N'-[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]脲代替 N-烯丙基-N'-(2-羟基-1,1-二甲基乙基)脲，得到标题化合物（322 mg），其为浅黄色无定形化合物。

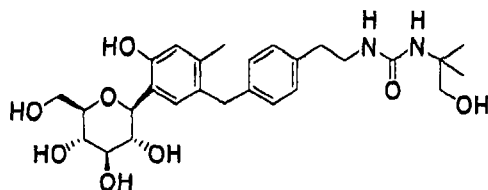
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 2.19 (s, 3H) 3.48-4.06 (m, 17H) 4.34-5.08 (m, 11H) 5.98-6.11 (m, 1H) 6.44 (d, $J=16.32$ Hz, 1H) 6.74 (s, 1H) 6.84-7.46 (m, 31H).
ESI/APCI $m/z=1014(M+H)$.

(2) (1S)-1,5-脱水-1-[5-[4-[2-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基羰基]氨基]丙基]苄基]-2-羟基-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备

根据实施例 8(2)所述的方法，但其中用 (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[5-[4-[(1E)-3-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基羰基]氨基]丙-1-烯-1-基]苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇代替 (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[5-[4-[(1E)-3-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基羰基]氨基]丙-1-烯-1-基]苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇，得到标题化合物（60 mg），其为无色粉末。该化合物的 NMR 数据和 MS 数据如表 1 所示。

实施例 10

(1S)-1,5-脱水-1-[5-[4-[2-[[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基羰基]氨基]乙基]苄基]-2-羟基-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇的制备



(1) (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[2-[[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基]羰基]氨基]乙基]苄基]-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇的制备

向冰冷的氯甲酸 4-硝基苄基酯 (0.177g, 0.879mmol) 和吡啶 (0.071mL, 0.88mmol) 的氯仿溶液 (3mL) 滴加 (1S)-1-[5-[4-(2-氨基乙基)苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苄基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇 (0.250g, 0.293mmol) 的氯仿溶液 (3mL), 并将该混合物在室温下搅拌 20 分钟。此后, 向其中加入 2-氨基-2-甲基-1-丙醇 (0.209g, 2.344mmol) 的氯仿溶液 (3mL) 以及二甲基亚砜 (3mL), 该混合物在相同温度下搅拌过夜。向该反应溶液加入水, 有机层用乙酸乙酯萃取。该有机层用水和盐水 (3 次) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂, 并在减压下蒸发溶剂得到残余物。由此得到的残余物用 NH 型硅胶柱色谱纯化 (氯仿), 得到标题化合物 (0.184g, 65%), 其为浅黄色油状化合物。

¹H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.18 (s, 6H) 2.21 (s, 3H) 2.68 (t, $J=6.68$ Hz, 2H) 3.21-3.37 (m, 2H) 3.45-3.94 (m, 10H) 4.00 (d, $J=10.88$ Hz, 1H) 4.37-4.65 (m, 5H) 4.81-5.03 (m, 5H) 6.75 (s, 1H) 6.87-7.05 (m, 7H) 7.07-7.44 (m, 23H).

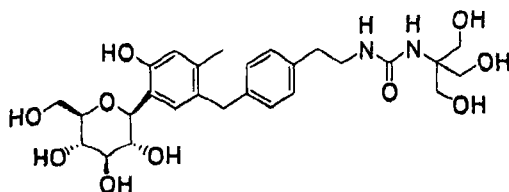
(2) (1S)-1,5-脱水-1-[5-[4-[2-[[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基羰基]氨基]乙基]苄基]-2-羟基-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇的制备

向 (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[2-[[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基]羰基]氨基]乙基]苄基]-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇 (0.184 mg, 0.190mmol) 的甲醇溶液 (4mL) 加入 20% 氢氧化

钯 (0.180 g)，将该混合物在氢气环境和室温下搅拌过夜。该反应溶液经硅藻土过滤，并且在减压下蒸发。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化（氯仿:甲醇=17:3），得到标题化合物（57 mg，58%），其为无色粉末。该化合物的 NMR 数据和 MS 数据如表 1 所示。

实施例 11

(1S)-1,5-脱水-1-[5-[4-[2-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基]羰基]氨基]乙基]苄基]-2-羟基-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备



(1) (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[2-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基]羰基]氨基]乙基]苄基]-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备

根据实施例 10 (1) 所述的方法，但其中用三(羟基甲基)氨基甲烷代替 2-氨基-2-甲基-1-丙醇，得到标题化合物 (251 mg)，其为浅黄色无定形化合物。

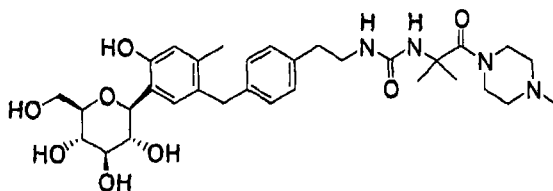
¹H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 2.22 (s, 3H) 2.68 (t, $J=6.61$ Hz, 2H) 3.24-3.35 (m, 2H) 3.41-3.99 (m, 14H) 4.00 (d, $J=10.88$ Hz, 1H) 4.38-4.70 (m, 5H) 4.79-5.03 (m, 5H) 5.27 (s, 1H) 6.76 (s, 1H) 6.87-7.44 (m, 30H).

(2) (1S)-1,5-脱水-1-[5-[4-[2-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基]羰基]氨基]乙基]苄基]-2-羟基-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备

按照实施例 10 (2) 所述的方法，但其中用 (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[2-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基]羰基]氨基]乙基]苄基]-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇代替 (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[2-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基]羰基]氨基]乙基]苄基]-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇，得到标题化合物 (85 mg)，其为无色粉末。该化合物的 NMR 数据和 MS 数据如表 1 所示。

实施例 12

(1S)-1,5-脱水-1-[5-[4-[2-[[[1-[1-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1-(甲基)乙基]氨基]羰基]氨基]乙基]苄基]-2-羟基-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备



(1) (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[2-[[[1-[1-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1-(甲基)乙基]氨基]羰基]氨基]乙基]苄基]-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备

根据实施例 10(1)所述的方法,但其中用 2-甲基-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代丙烷-2-胺代替 2-氨基-2-甲基-1-丙醇,得到标题化合物(326 mg),其为浅黄色无定形化合物。

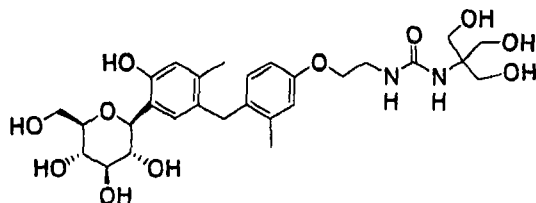
¹H NMR (300 MHz, 氯仿-D) δ ppm 1.41 (s, 6H) 2.20 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.31-2.37 (m, 4H) 2.70 (t, J=6.84 Hz, 2H) 3.29-3.41 (m, 2H) 3.50-3.94 (m, 12H) 4.00 (d, J=10.88 Hz, 1H) 4.37-4.67 (m, 5H) 4.81-5.02 (m, 5H) 6.75 (s, 1H) 6.88-7.44 (m, 30H).

(2) (1S)-1,5-脱水-1-[5-[4-[2-[[[1-[1-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1-(甲基)乙基]氨基]羰基]氨基]乙基]苄基]-2-羟基-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备

根据实施例 10(2)所述的方法,但其中用(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[2-[[[1-[1-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基]-1-(甲基)乙基]氨基]羰基]氨基]乙基]苄基]-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇代替(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[2-[[[1-(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基]羰基]氨基]乙基]苄基]-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇,得到标题化合物(35 mg),其为无色粉末。该化合物的 NMR 数据和 MS 数据如表 1 所示。

实施例 13

(1S)-1,5-脱水-1-[5-[4-[2-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基羰基]氨基]乙氧基]-2-甲基苄基]-2-羟基-4-甲基苄基]-D-山梨糖醇的制备

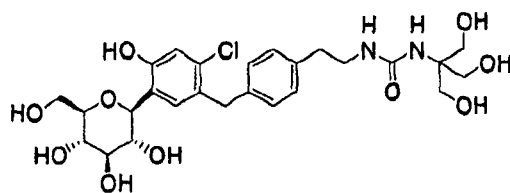


向 1,1'-羰基二咪唑 (14 mg, 0.089mmol) 的氯仿溶液 (0.5mL) 加入 (1S)-1-[5-[4-(2-氨基乙氧基)-2-甲基苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苄基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇 (52 mg, 0.059mmol) 的氯仿溶液 (1.5mL) 和 N-甲基吗啉 (9 mg), 并将该混合物在室温下搅拌 15 分钟。此后, 向此反应溶液加入三(羟基甲基)氨基甲烷 (21 mg, 0.177mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL), 将此反应混合物在 60℃ 下搅拌 1.5 小时。使反应混合物冷却至室温后, 向其中加入乙酸乙酯。该混合物用水、1M 盐酸和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂, 并在减压下蒸发溶剂得到 60 mg 的残余物。

将由此得到的残余物溶于甲醇 (1mL)。向其中加入 20% 氢氧化钡 (15 mg), 该混合物在氢气环境和室温下搅拌 2 小时。该反应溶液经硅藻土过滤, 并且在减压下蒸发得到残余物。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯:乙醇:水=10:2:1), 得到标题化合物 (30 mg, 86%), 其为无色粉末。该化合物的 NMR 数据和 MS 数据如表 1 所示。

实施例 14

(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-5-[4-[2-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基羰基]氨基]乙基]苄基]-2-羟基苄基]-D-山梨糖醇的制备

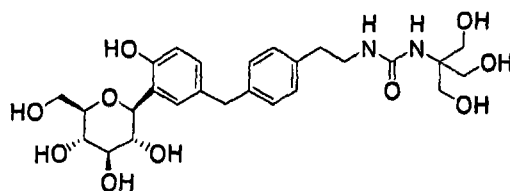


向 1,1'-羰基二咪唑 (10.8 mg, 0.0669mmol) 的氯仿溶液 (1mL) 加入 (1S)-1-[5-[4-(2-氨基乙基)苄基]-2-(苄氧基)-4-氯苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇 (39.0 mg, 0.0446mmol) 的氯仿溶液 (1mL) 和 N-甲基吗啉 (7.36 μ L), 并将该混合物在室温下搅拌 10 分钟。此后, 向此反应溶液加入三(羟基甲基)氨基甲烷 (16.2 mg, 0.134mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL), 并且将此反应混合物在 60 $^{\circ}$ C 下搅拌 2 小时。使该反应混合物冷却至室温后, 向其中加入乙酸乙酯。该混合物用水、1M 盐酸和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂, 并在减压下蒸发溶剂得到 41.2 mg 的残余物。

将由此得到的残余物 (22.3 mg, 0.022mmol) 溶于氯仿 (250 μ L) 和乙硫醇 (250 μ L)。向冰冷的此溶液加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (50 μ L), 该混合物在相同温度下搅拌 2 小时。蒸发溶剂, 由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯:乙醇:水=10:2:1, 随后甲醇), 得到标题化合物 (10.8 mg, 86%), 其为无色无定形化合物。该化合物的 NMR 数据和 MS 数据如表 1 所示。

实施例 15

(1S)-1,5-脱水-1-[5-[4-[2-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基]乙基]苄基]-2-羟基苯基]-D-山梨糖醇的制备

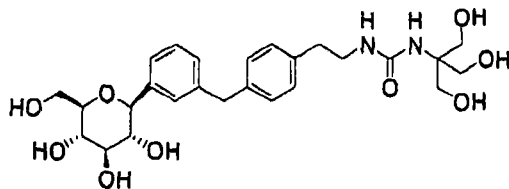


根据实施例 13 所述的方法, 但其中用 (1S)-1-[5-[4-(2-氨基乙基)苄基]-2-(苄氧基)-4-氯苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇代替 (1S)-1-[5-[4-(2-氨基乙氧基)-2-甲基苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇, 得到标题化合物 (8.5 mg, 93%), 其为无色油状化合物。该化合物的 NMR 数据和

MS 数据如表 1 所示。

实施例 16

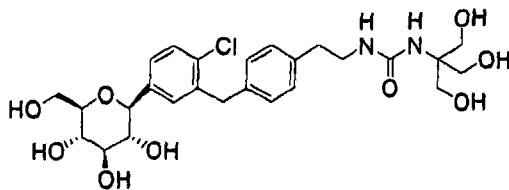
(1S)-1,5-脱水-1-[3-[4-[2-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基羰基]氨基]乙基]苄基]苯基]-D-山梨糖醇的制备



根据实施例 13 所述的方法，但其中用 (1S)-1-[3-[4-(2-氨基乙基)苄基]-4-氯苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇代替 (1S)-1-[5-[4-(2-氨基乙氧基)-2-甲基苄基]-2-(苄氧基)-4-甲基苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇，得到标题化合物的粗产物。此后，该粗产物用 HPLC 纯化 (0.025% 乙酸水溶液:乙腈=3:1, YMC-Pack ODS-AM 150 x 10 mm I.D., 5.0 mL/min., $\lambda=210$ nm)，得到标题化合物 (13 mg, 15%)，其为无色无定形化合物。该化合物的 NMR 数据和 MS 数据如表 1 所示。

实施例 17

(1S)-1,5-脱水-1-[4-氯-3-[4-[2-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基羰基]氨基]乙基]苄基]苯基]-D-山梨糖醇的制备

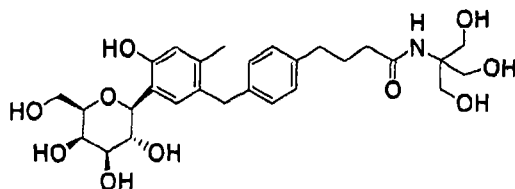


根据实施例 14 所述的方法，但其中用 (1S)-1-[3-[4-(2-氨基乙基)苄基]-4-氯苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇代替 (1S)-1-[5-[4-(2-氨基乙基)苄基]-2-(苄氧基)-4-氯苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-D-山梨糖醇，得到标题化合物的粗产物。此后，该粗产物用 HPLC 纯化 (0.025% 乙酸水溶液:乙腈=7:3, Waters Sunfire Prep C, 150 x 19 mm I.D., 8.0 mL/min., $\lambda=210$ nm)，得到标题化合物 (12 mg, 17%)，其为无色无定形化合物。

该化合物的 NMR 数据和 MS 数据如表 1 所示。

实施例 18

(1S)-1,5-脱水-1-[2-羟基-5-[4-[4-[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基]-4-氧代丁基]苄基]-4-甲基苄基]-D-卫茅醇的制备

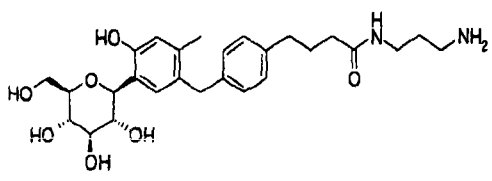
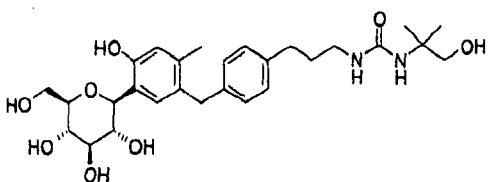
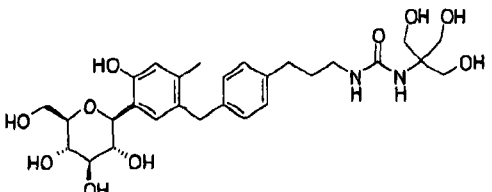
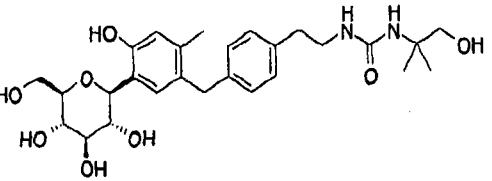
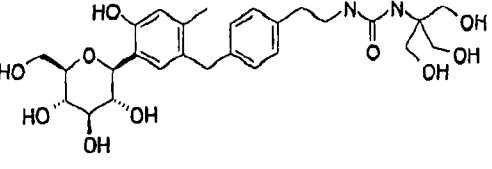
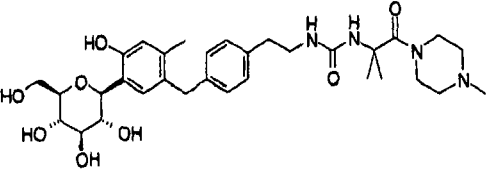


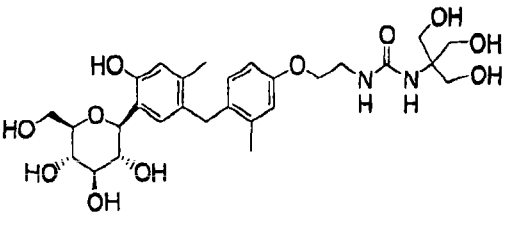
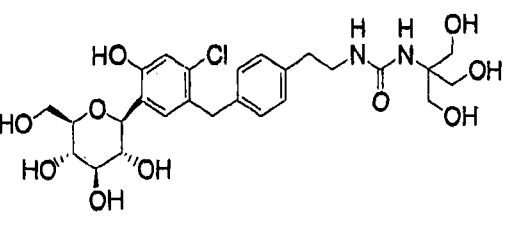
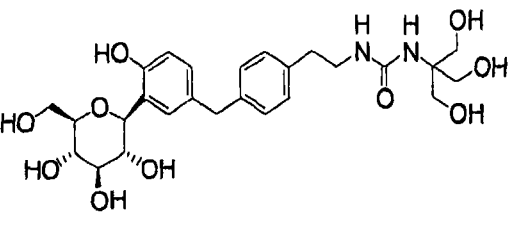
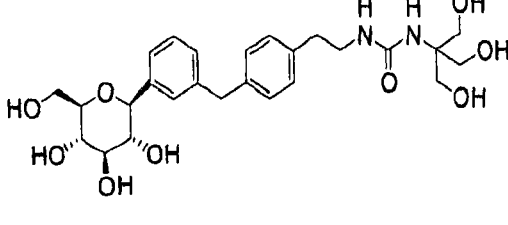
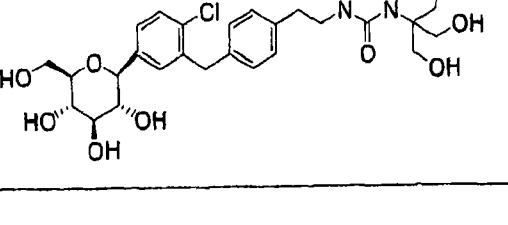
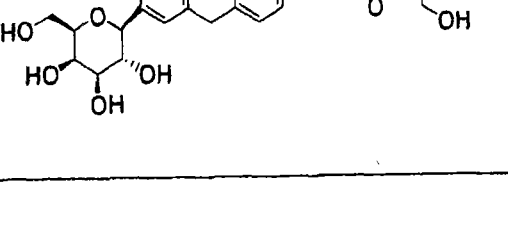
根据实施例 3 所述的方法，由 (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-苄基-1-[2-(苄氧基)-5-[4-[(1E)-3-羧丙-1-烯-1-基]苄基]-4-甲基苄基]-D-卫茅醇 (199 mg, 0.222mmol) 得到标题化合物 (37 mg, 47%)，其为无色粉末。该化合物的 NMR 数据和 MS 数据如表 1 所示。

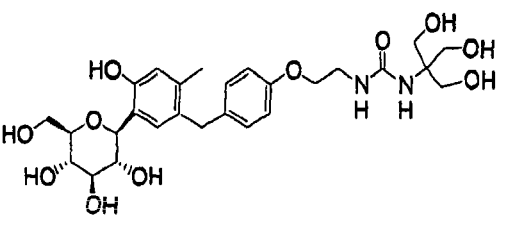
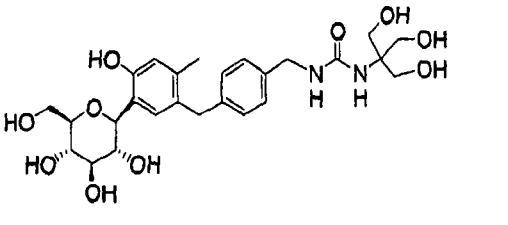
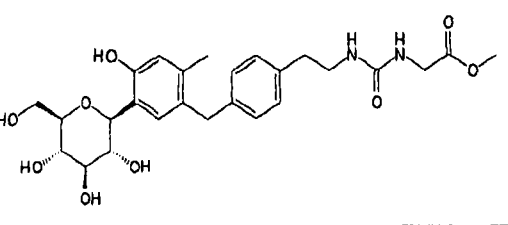
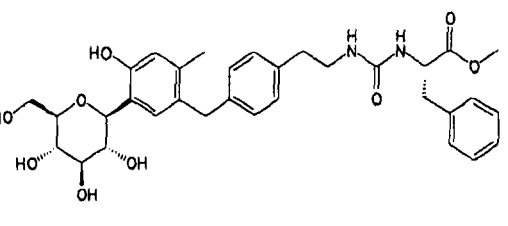
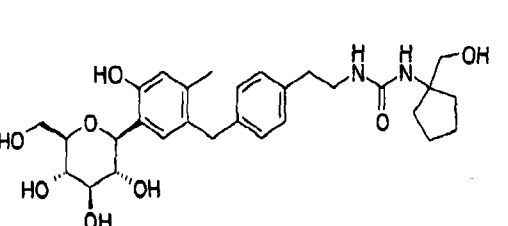
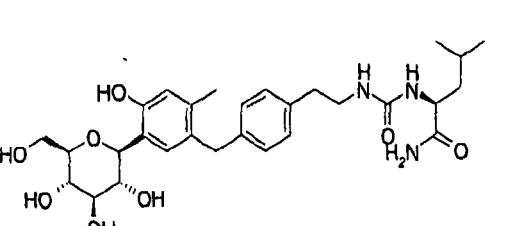
此外，化合物 19-36 也由相应的原料按照参考实施例和实施例合成。

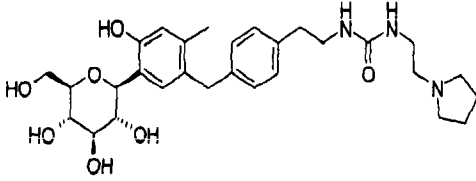
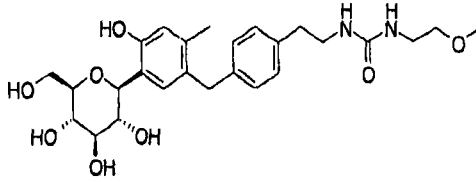
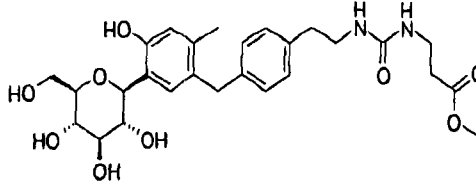
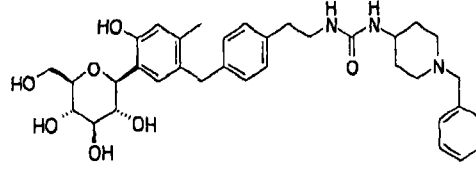
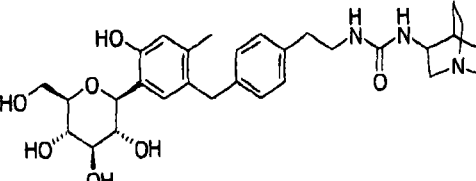
[表 1]

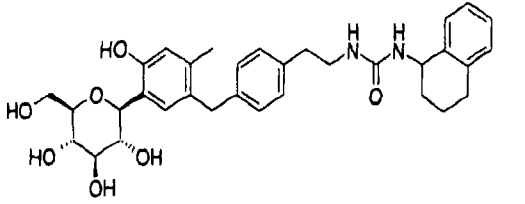
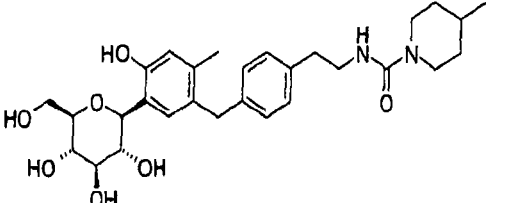
化合物 No	结构	NMR (溶剂, 甲醇 -d ₄), MS
1		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.25 (s, 6 H) 1.81 - 1.89 (m, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.12 - 2.18 (m, 2 H) 2.54 - 2.59 (m, 2 H) 3.38 - 3.50 (m, 3 H) 3.53 - 3.57 (m, 3 H) 3.70 (dd, J=12.15, 5.27 Hz, 1 H) 3.84 - 3.89 (m, 3 H) 4.51 (d, J=9.63 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.99 - 7.08 (m, 4 H) 7.12 (s, 1 H). ESI m/z = 518(M+H).</p>

7		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.77 - 1.84 (m, 2 H) 1.85 - 1.93 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.17 - 2.23 (m, 2 H) 2.58 (t, $J=7.57$ Hz, 2 H) 2.87 - 2.91 (m, 2 H) 3.24 (t, $J=6.65$ Hz, 2 H) 3.37 - 3.51 (m, 3 H) 3.53 - 3.58 (m, 1 H) 3.70 (dd, $J=12.15, 5.27$ Hz, 1 H) 3.84 - 3.88 (m, 3 H) 4.51 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.01 - 7.08 (m, 4 H) 7.11 (s, 1 H). ESI $m/z = 503(M+H)$.</p>
8		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.23 (s, 6 H) 1.68 - 1.76 (m, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.54 - 2.60 (m, 2 H) 3.05 (t, $J=6.88$ Hz, 2 H) 3.37 - 3.44 (m, 2 H) 3.45 - 3.58 (m, 4 H) 3.70 (dd, $J=11.92, 5.04$ Hz, 1 H) 3.83 - 3.90 (m, 3 H) 4.51 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.98 - 7.03 (m, 2 H) 7.03 - 7.08 (m, 2 H) 7.12 (s, 1 H). ESI $m/z = 533(M+H)$, 531 (M-H).</p>
9		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.70 - 1.77 (m, 2 H) 2.09 (s, 3 H) 2.54 - 2.62 (m, 2 H) 3.07 (t, $J=6.88$ Hz, 2 H) 3.36 - 3.60 (m, 5 H) 3.61 - 3.73 (m, 6 H) 3.82 - 3.91 (m, 3 H) 4.51 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.99 - 7.08 (m, 4 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H). ESI $m/z=587(M+Na)$.</p>
10		<p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 1.25 (s, 6 H) 2.13 (s, 3 H) 2.72 (t, $J=7.07$ Hz, 2 H) 3.25 - 3.37 (m, 3 H) 3.38 - 3.80 (m, 6 H) 3.86 - 3.96 (m, 3 H) 4.56 (d, $J=9.33$ Hz, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 7.03 - 7.19 (m, 5 H). ESI $m/z = 519(M+H)$, 541 (M+Na)</p>
11		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.09 (s, 3 H) 2.68 (t, $J=7.34$ Hz, 2 H) 3.24 - 3.32 (m, 3 H) 3.36 - 3.66 (m, 9 H) 3.68 - 3.74 (m, 1 H) 3.81 - 3.90 (m, 3 H) 4.52 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 7.00 - 7.14 (m, 5 H). ESI $m/z = 552(M+H)$, 574 (M+Na)</p>
12		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.39 (s, 6 H) 2.10 (s, 3 H) 2.23 (s, 3 H) 2.70 (t, $J=7.11$ Hz, 2 H) 3.26 - 3.91 (m, 18 H) 4.52 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.02 - 7.14 (m, 5 H). ESI $m/z = 616$ (M+H), 637 (M+Na).</p>

13		<p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 2.12 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 3.34 - 3.57 (m, 6 H) 3.66 (s, 6 H) 3.67 - 3.71 (m, 1 H) 3.77 (s, 2 H) 3.79 - 3.89 (m, 1 H) 3.96 (t, $J=5.28$ Hz, 2 H) 4.45 (d, $J=9.48$ Hz, 1 H) 6.58 - 6.65 (m, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.69 - 6.81 (m, 2 H) 6.90 (s, 1 H). ESI m/z = 581 (M+H), 603 (M+Na).</p>
14		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.69 (t, $J=7.11$ Hz, 2 H) 3.24 - 3.28 (m, 2 H) 3.34 - 3.41 (m, 2 H) 3.42 - 3.50 (m, 2 H) 3.60 (s, 6 H) 3.67 (dd, $J=12.15, 5.27$ Hz, 1 H) 3.83 (dd, $J=11.92, 1.83$ Hz, 1 H) 3.89 - 4.01 (m, 2 H) 4.51 (d, $J=9.17$ Hz, 1 H) 6.81 (s, 1 H) 7.08 (s, 4 H) 7.24 (s, 1 H). ESI m/z = 571 (M+H), 593 (M+Na).</p>
15		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.69 (t, $J=7.11$ Hz, 2 H) 3.24 - 3.28 (m, 2 H) 3.34 - 3.43 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.48$ Hz, 1 H) 3.52 (t, $J=9.17$ Hz, 1 H) 3.60 (s, 6 H) 3.68 (dd, $J=11.92, 5.04$ Hz, 1 H) 3.77 - 3.89 (m, 3 H) 4.52 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.70 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H) 6.92 (dd, $J=8.25, 1.83$ Hz, 1 H) 7.09 (s, 4 H) 7.18 (d, $J=2.29$ Hz, 1 H). ESI m/z = 537 (M+H), 559 (M+Na).</p>
16		<p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 2.71 (t, $J=7.07$ Hz, 2 H) 3.25 - 3.49 (m, 6 H) 3.62 (s, 6 H) 3.64 - 3.73 (m, 1 H) 3.84 - 3.95 (m, 3 H) 4.09 (d, $J=9.17$ Hz, 1 H) 7.08 - 7.17 (m, 5 H) 7.21 - 7.31 (m, 3 H). ESI m/z = 521 (M+NH₄).</p>
17		<p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 2.71 (t, $J=7.07$ Hz, 2 H) 3.21 - 3.48 (m, 6 H) 3.61 (s, 6 H) 3.64 - 3.73 (m, $J=11.97, 5.13$ Hz, 1 H) 3.83 - 3.91 (m, 1 H) 3.99 - 4.14 (m, 3 H) 7.12 (s, 4 H) 7.24 - 7.38 (m, 3 H). ESI m/z = 555 (M+H), 577 (M+Na).</p>
18		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.85 - 1.95 (m, 2 H) 2.10 (s, 3 H) 2.38 (t, $J=7.34$ Hz, 2 H) 2.60 (t, $J=7.34$ Hz, 2 H) 3.56 - 3.61 (m, 6 H) 3.61 - 3.68 (m, 1 H) 3.68 - 3.74 (m, 1 H) 3.74 - 3.80 (m, 1 H) 3.85 - 3.91 (m, 2 H) 3.96 (d, $J=3.21$ Hz, 1 H) 4.14 (s, 2 H) 4.42 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.00 - 7.09 (m, 4 H) 7.13 - 7.20 (m, 1 H). ESI m/z = 550 (M+H), 548 (M-H).</p>

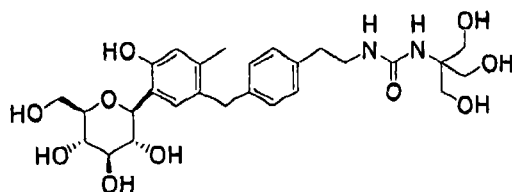
19		<p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 2.09 (s, 3 H) 3.37 - 3.51 (m, 6 H) 3.52 - 3.60 (m, 1 H) 3.65 (s, 6 H) 3.68 - 3.76 (m, 1 H) 3.80 - 3.91 (m, 3 H) 3.95 (t, $J=5.13$ Hz, 2 H) 4.51 (d, $J=9.33$ Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 6.80 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.01 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.10 (s, 1 H)</p>
20		<p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 3.38 - 3.61 (m, 4 H) 3.65 (s, 6 H) 3.67 - 3.73 (m, 1 H) 3.81 - 3.94 (m, 3 H) 4.22 (s, 2 H) 4.51 (d, $J=9.48$ Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.03 - 7.09 (m, 2 H) 7.11 - 7.19 (m, 3 H). ESI $m/z = 537$ (M+H).</p>
21		<p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 2.10 (s, 3 H) 2.72 (t, $J=7.07$ Hz, 2 H) 3.29 - 3.37 (m, 2 H) 3.38 - 3.46 (m, 3 H) 3.49 (t, 1 H) 3.56 (t, $J=8.32$ Hz, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 3.81 - 3.91 (m, 5 H) 4.51 (d, $J=9.64$ Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.00 - 7.15 (m, 5 H). ESI $m/z = 541$ (M+Na).</p>
22		<p>¹H NMR (300 MHz) δ ppm 2.09 (s, 3 H) 2.66 (t, $J=7.31$ Hz, 2 H) 2.93 (dd, 1 H) 3.06 (dd, 1 H) 3.21 - 3.28 (m, 2 H) 3.39 - 3.45 (m, 2 H) 3.47 (t, 1 H) 3.57 (t, $J=8.86$ Hz, 1 H) 3.62 - 3.75 (m, 4 H) 3.87 (t, $J=5.44$ Hz, 3 H) 4.47 - 4.59 (m, 2 H) 6.63 (s, 1 H) 6.98 - 7.08 (m, 4 H) 7.10 - 7.19 (m, 3 H) 7.18 - 7.30 (m, 3 H). ESI $m/z = 631$ (M+Na).</p>
23		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.54 - 1.77 (m, 8 H) 2.07 (s, 3 H) 2.67 (t, $J=7.11$ Hz, 2 H) 3.24 - 3.27 (m, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.71$ Hz, 1 H) 3.53 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 3.56 (s, 2 H) 3.68 (dd, $J=11.92, 5.50$ Hz, 1 H) 3.81 - 3.87 (m, 3 H) 4.50 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.02 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI $m/z = 567$ (M+Na). 543 (M-H).</p>
24		<p>¹H NMR (600 MHz, METHANOL-d_3) δ ppm 0.87 - 0.96 (m, 6 H) 1.40 - 1.55 (m, 2 H) 1.61 - 1.70 (m, 1 H) 2.08 (s, 3 H) 2.69 (t, $J=7.11$ Hz, 2 H) 3.30 - 3.34 (m, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.25$ Hz, 1 H) 3.54 (t, $J=9.17$ Hz, 1 H) 3.68 (dd, $J=11.92, 5.04$ Hz, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 3 H) 4.18 (dd, $J=10.32, 4.81$ Hz, 1 H) 4.50 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 6.97 - 7.11 (m, 5 H). ESI $m/z = 582$ (M+Na). 558 (M-H).</p>

30		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.77 (ddd, $J=6.76$, 3.32, 3.21 Hz, 4 H) 2.08 (s, 3 H) 2.51 - 2.57 (m, 6 H) 2.69 (t, $J=7.11$ Hz, 2 H) 3.22 (t, $J=6.65$ Hz, 2 H) 3.29 - 3.33 (m, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.71$ Hz, 1 H) 3.53 (t, $J=9.17$ Hz, 1 H) 3.68 (dd, $J=12.15$, 5.27 Hz, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 3 H) 4.49 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.02 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.09 (s, 1 H). ESI m/z = 544 (M+H). 542 (M-H).</p>
31		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 2.68 (t, $J=7.11$ Hz, 2 H) 3.23 (t, $J=5.50$ Hz, 2 H) 3.24 - 3.33 (m, 5 H) 3.35 - 3.43 (m, 4 H) 3.46 (t, $J=8.71$ Hz, 1 H) 3.54 (t, $J=9.17$ Hz, 1 H) 3.68 (dd, 1 H) 3.80 - 3.88 (m, 3 H) 4.49 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.02 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI m/z = 527 (M+Na). 503 (M-H).</p>
32		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 2.07 (s, 3 H) 2.45 (t, $J=6.42$ Hz, 2 H) 2.67 (t, $J=7.11$ Hz, 2 H) 3.21 (t, $J=6.88$ Hz, 2 H) 3.30 - 3.35 (m, 2 H) 3.35 - 3.42 (m, 2 H) 3.46 (t, 1 H) 3.54 (dd, 1 H) 3.64 (s, 3 H) 3.68 (dd, $J=11.92$, 5.04 Hz, 1 H) 3.80 - 3.90 (m, 3 H) 4.49 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.01 (d, 2 H) 7.05 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI m/z = 555 (M+Na). 531 (M-H).</p>
33		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.37 - 1.50 (m, 2 H) 1.80 - 1.89 (m, 2 H) 2.08 (s, 3 H) 2.31 (br. s., 2 H) 2.67 (t, $J=6.88$ Hz, 2 H) 2.88 (br. s., 2 H) 3.25 - 3.34 (m, 2 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 3.43 - 3.52 (m, 2 H) 3.54 (t, 1 H) 3.59 - 3.71 (m, 3 H) 3.79 - 3.87 (m, 3 H) 4.49 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.01 (d, 2 H) 7.05 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H) 7.25 - 7.37 (m, 5 H). ESI m/z = 620 (M+H). 618 (M-H).</p>
34		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.40 - 1.80 (m, 4 H) 2.08 (s, 3 H) 2.35 - 2.42 (m, 1 H) 2.66 - 2.82 (m, 5 H) 3.14 - 3.21 (m, 1 H) 3.29 - 3.35 (m, 4 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 3.46 (t, $J=8.94$ Hz, 1 H) 3.53 (t, 1 H) 3.66 - 3.71 (m, 2 H) 3.81 - 3.88 (m, 3 H) 4.49 (d, $J=9.63$ Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.02 (d, 2 H) 7.06 (d, 2 H) 7.11 (s, 1 H). ESI m/z = 556 (M+H). 554 (M-H).</p>

35		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 1.72 (m, 1 H) 1.73 - 1.80 (m, 1 H) 1.80 - 1.88 (m, 1 H) 1.90 - 1.97 (m, 1 H) 2.07 (s, 3 H) 2.65 - 2.81 (m, 4 H) 3.24 - 3.27 (m, 2 H) 3.31 - 3.42 (m, 3 H) 3.46 (t, <i>J</i>=8.71 Hz, 1 H) 3.54 (t, <i>J</i>=9.17 Hz, 1 H) 3.68 (dd, <i>J</i>=11.92, 5.04 Hz, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 3 H) 4.49 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.02 (d, <i>J</i>=8.25 Hz, 3 H) 7.05 - 7.12 (m, 6 H). ESI <i>m/z</i> = 599 (M+Na). 575 (M-H).</p>
36		<p>¹H NMR (600 MHz) δ ppm 0.91 (d, <i>J</i>=6.42 Hz, 3 H) 0.96 - 1.05 (m, 2 H) 1.47 - 1.56 (m, 1 H) 1.58 (d, <i>J</i>=15.13 Hz, 2 H) 2.06 (s, 3 H) 2.65 - 2.73 (m, 4 H) 3.27 - 3.31 (m, 2 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 3.46 (t, <i>J</i>=8.71 Hz, 1 H) 3.54 (t, <i>J</i>=9.40 Hz, 1 H) 3.68 (dd, <i>J</i>=11.92, 5.50 Hz, 1 H) 3.81 - 3.86 (m, 3 H) 3.89 (d, <i>J</i>=12.84 Hz, 2 H) 4.50 (d, <i>J</i>=9.63 Hz, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 7.00 (d, 2 H) 7.05 (d, 2 H) 7.10 (s, 1 H). ESI <i>m/z</i> = 551 (M+Na). 527 (M-H).</p>

实施例 11-1 (实施例 11 的化合物的另一种制备方法)

(1S)-1,5-脱水-1-[5-[4-[2-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基]羰基]氨基]乙基]苄基]-2-羟基-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备



(1) (1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-[2-乙酰氧基-5-[4-[2-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基]羰基]氨基]乙基]苄基]-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备

向 1,1'-羰基二咪唑 (7.30 mg, 0.045mmol) 的氯仿溶液 (300 μL) 加入 (1S)-1-[5-[4-(2-氨基乙基)苄基]-2-乙酰氧基-4-甲基苯基]-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-乙酰基-D-山梨糖醇 (18.4 mg, 0.030mmol) 的氯仿溶液 (150 μL) 和 N-甲基吗啉 (4.95 μL, 0.045mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。此后, 向此反应溶液加入三(羟基甲基)氨基甲烷 (10.9 mg, 0.09mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (150 μL), 并将该反应混合物在 60℃ 下搅拌过夜。使该反应混合物冷却至室温后, 向其中加入乙酸乙酯。该混合物用水、1M 盐酸和盐水洗涤, 用

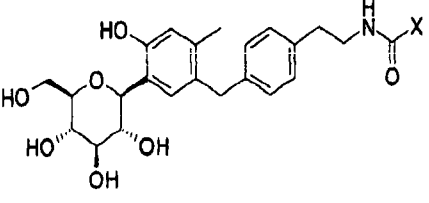
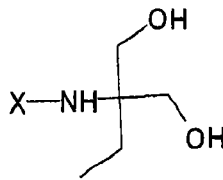
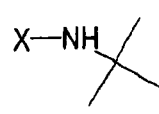
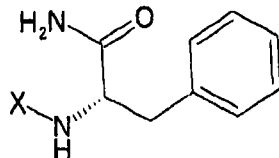
无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂，并在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化（氯仿:甲醇=95:5），得到标题化合物（7.9 mg, 35%），其为无色无定形化合物。

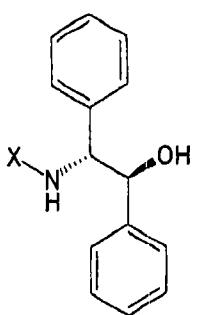
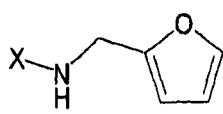
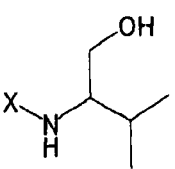
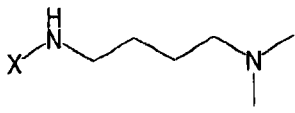
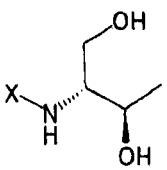
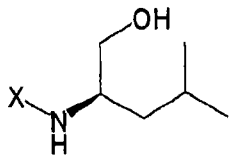
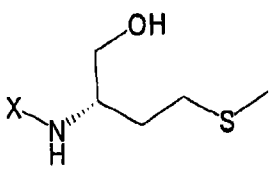
(2) (1S)-1,5-脱水-1-[5-[4-[2-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基羰基]氨基]乙基]苄基]-2-羟基-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备

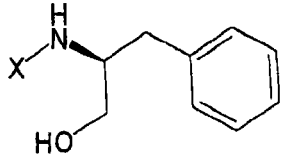
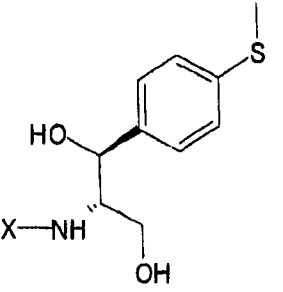
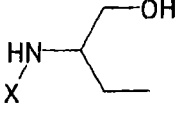
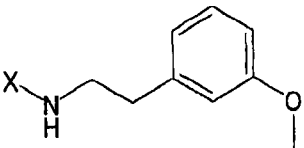
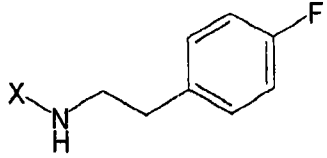
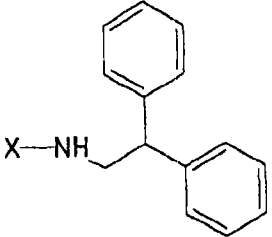
向(1S)-1,5-脱水-2,3,4,6-四-O-乙酰基-1-[2-乙酰氧基-5-[4-[2-[[[2-羟基-1,1-二(羟基甲基)乙基]氨基]羰基]氨基]乙基]苄基]-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇（7.9 mg, 0.0104mmol）的甲醇溶液（600 μ L）加入2.5 wt.%甲醇钠的甲醇溶液（34 μ L, 0.015mmol），并将该混合物在室温下搅拌1小时。在减压下蒸发溶剂。由此得到的残余物用硅胶柱色谱纯化（甲醇），得到标题化合物（3.0 mg, 52%），其为无色无定形化合物。

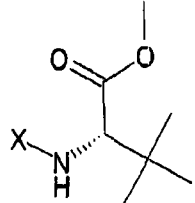
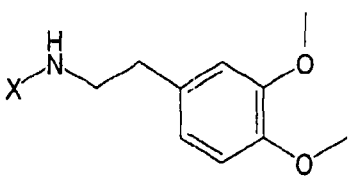
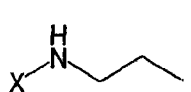
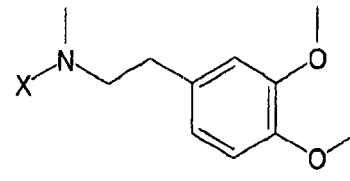
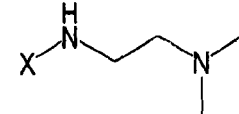
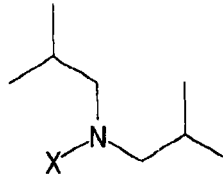
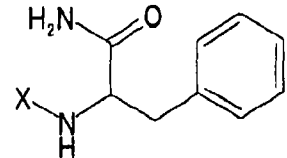
化合物 37-188 通过使用相应的胺类按照实施例 11-1 所述的方法合成。

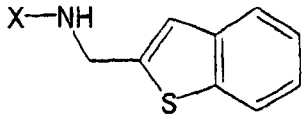
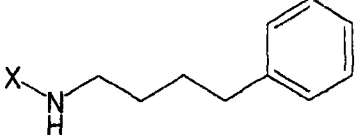
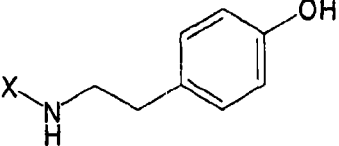
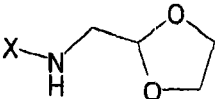
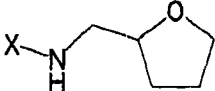
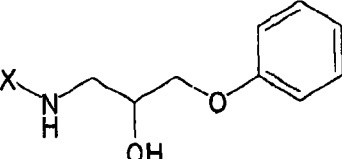
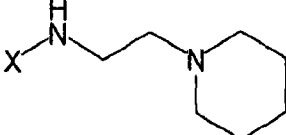
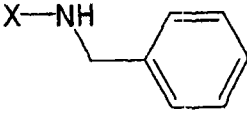
[表 2]

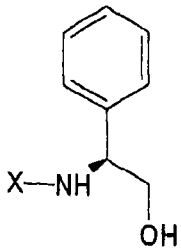
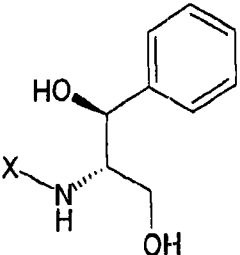
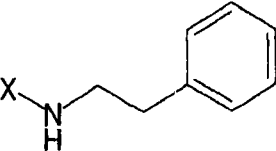
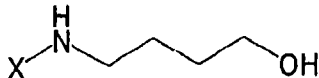
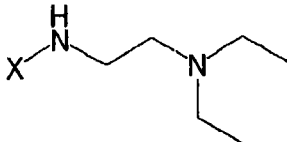
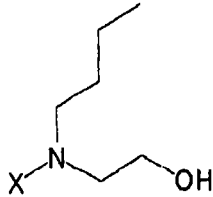
化合物 No.		结构式	精确 MS	MS (M+H) 或 (M+Na)	MS (M-H)	电离
37	X-NH ₂	C23H30N2O7	446.21	484	460	ESI
38		C28H40N2O9	548.27	571	547	ESI
39		C27H38N2O7	502.27	525	501	ESI
40		C32H39N3O8	593.27	616	592	ESI

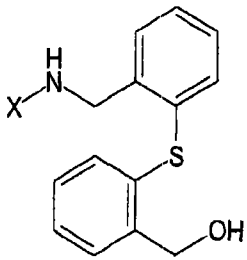
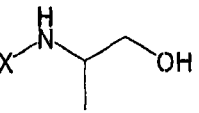

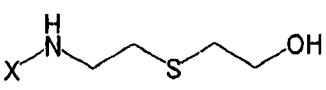
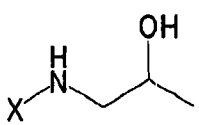

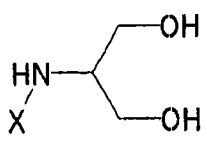
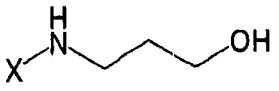
41		C37H42N2O8	642.29	665	641	ESI
42		C28H34N2O8	526.23	527	525	ESI
43		C28H40N2O8	532.28	555	531	ESI
44		C29H43N3O7	545.31	546	544	ESI
45		C27H38N2O9	534.26	557	533	ESI
46		C29H42N2O8	546.29	569	545	ESI
47		C28H40N2O8S	564.25	587	563	ESI

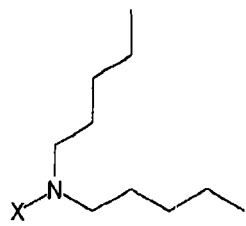
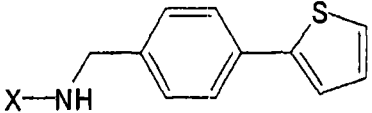
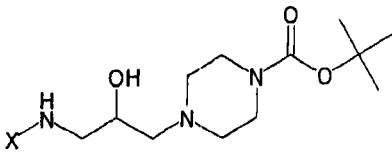
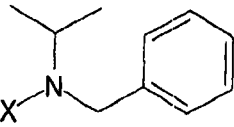
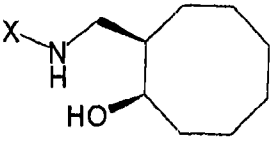
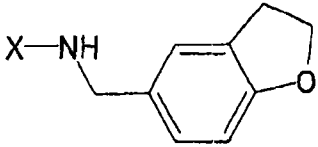
48		C32H40N2O8	580.28	603	579	ESI
49		C33H42N2O9S	642.26	665	641	ESI
50		C27H38N2O8	518.26	541	517	ESI
51		C32H40N2O8	580.28	603	579	ESI
52		C31H37FN2O7	568.26	591	567	ESI
53		C37H42N2O7	626.3	649	625	ESI

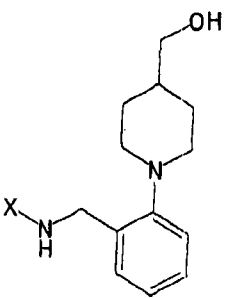
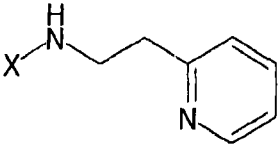
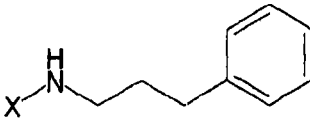
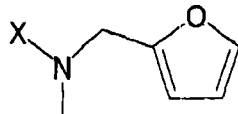
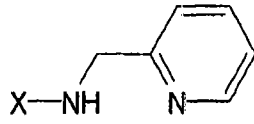
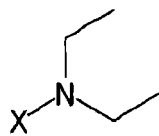
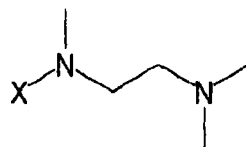
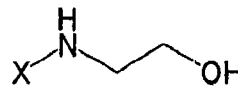
54		C30H42N2O9	574.29	597	573	ESI
55		C33H42N2O9	610.29	633	609	ESI
56		C26H36N2O7	488.25	511	487	ESI
57		C34H44N2O9	624.3	625	623	ESI
58		C27H39N3O7	517.28	518	516	ESI
59		C31H46N2O7	558.33	581	557	ESI
60		C32H39N3O8	593.27	616	ND	ESI

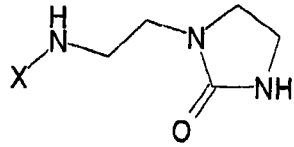
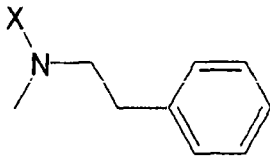
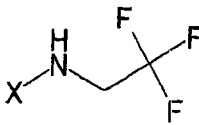
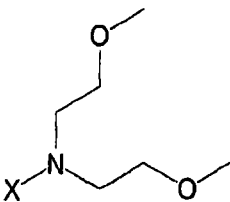
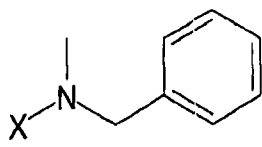
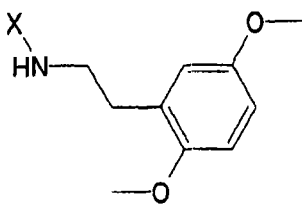
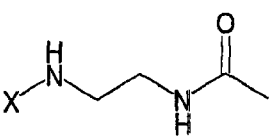
61		C32H36N2O7S	592.22	615	591	ESI
62		C33H42N2O7	578.3	601	577	ESI
63		C31H38N2O8	566.26	589	565	ESI
64		C27H36N2O9	532.24	555	531	ESI
65		C28H38N2O8	530.26	553	529	ESI
66		C32H40N2O9	596.27	619	595	ESI
67		C30H43N3O7	557.31	558	556	ESI
68		C30H36N2O7	536.25	559	535	ESI

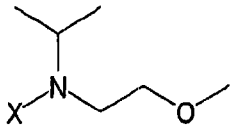
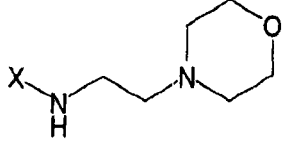
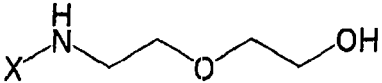
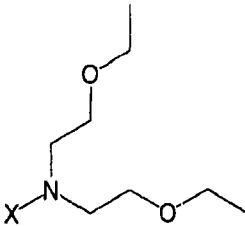
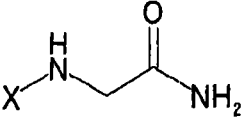
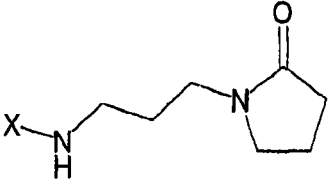
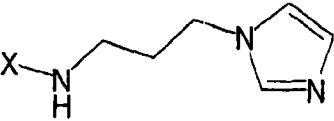
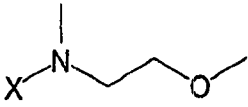
69		C31H38N2O8	566.26	589	565	ESI
70		C32H40N2O9	596.27	619	595	ESI
71		C31H38N2O7	550.27	551	549	ESI
72		C27H38N2O8	518.26	541	517	ESI
73		C29H43N3O7	545.31	546	544	ESI
74		C29H42N2O8	546.29	569	545	ESI

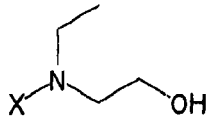
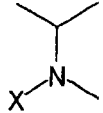
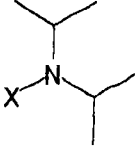
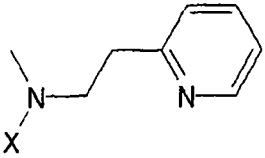
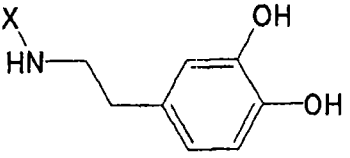
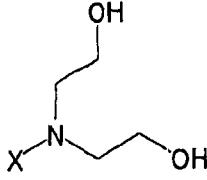
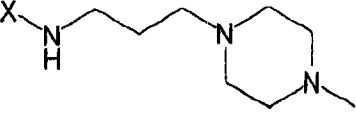
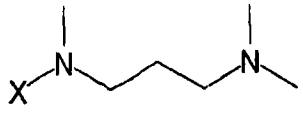
75		C37H42N2O8S	674.27	676	673	APCI
76		C26H36N2O8	504.25	527	503	ESI
77		C28H40N2O8	532.28	555	531	ESI
78		C27H38N2O8S	550.23	573	549	ESI
79		C26H36N2O8	504.25	527	503	ESI
80		C30H45N3O7	559.33	560	558	ESI
81		C26H36N2O9	520.24	543	519	ESI
82		C26H36N2O8	504.25	527	503	ESI

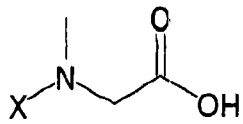
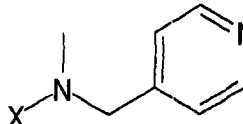
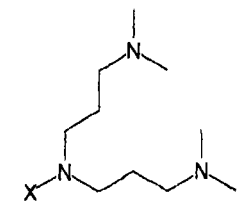
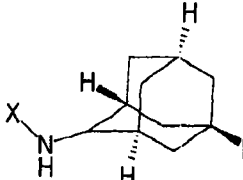
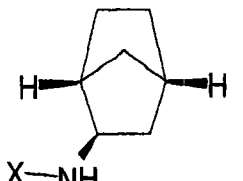
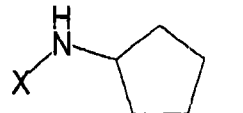

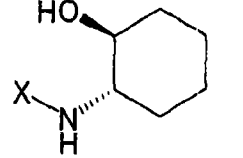
83		C33H50N2O7	586.36	609	585	ESI
84		C34H38N2O7S	618.24	641	617	ESI
85		C35H52N4O10	688.37	689	687	ESI
86		C33H42N2O7	578.3	601	577	ESI
87		C32H46N2O8	586.33	587	585	ESI
88		C32H38N2O8	578.26	579	577	ESI

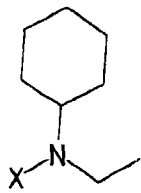
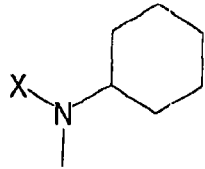
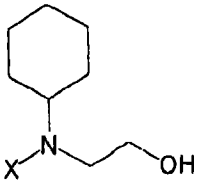
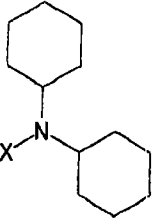
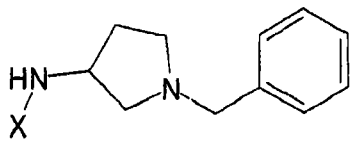
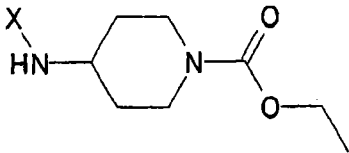
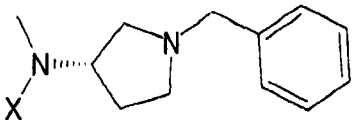
89		C36H47N3O8	649.34	672	648	ESI
90		C30H37N3O7	551.26	574	550	ESI
91		C32H40N2O7	564.28	565	563	ESI
92		C29H36N2O8	540.25	563	539	ESI
93		C29H35N3O7	537.25	560	536	ESI
94		C27H38N2O7	502.27	503	501	ESI
95		C28H41N3O7	531.29	532	530	ESI
96		C25H34N2O8	490.23	513	489	ESI

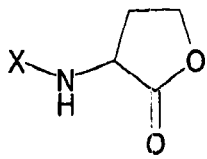
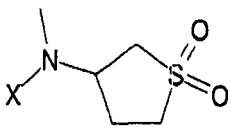
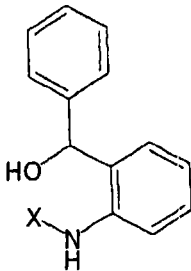
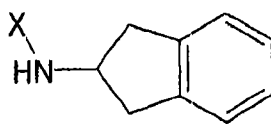
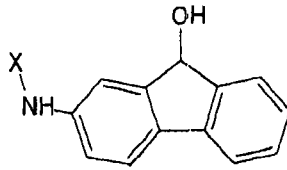
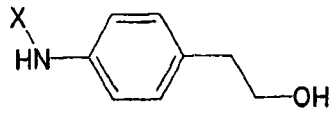
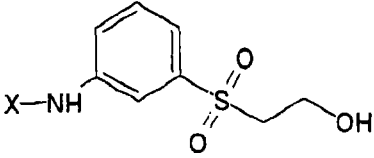
97		C28H38N4O8	558.27	559	557	ESI
98		C32H40N2O7	564.28	587	563	ESI
99		C25H31F3N2O7	528.21	551	527	ESI
100		C29H42N2O9	562.29	563	561	ESI
101		C31H38N2O7	550.27	551	549	ESI
102		C33H42N2O9	610.29	633	609	ESI
103		C27H37N3O8	531.26	554	530	ESI

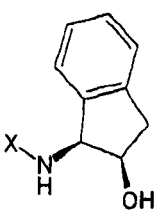
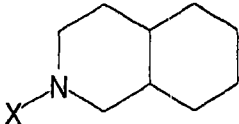
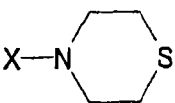
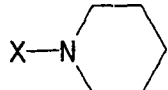
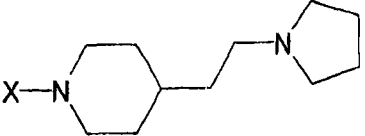
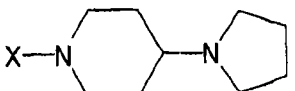
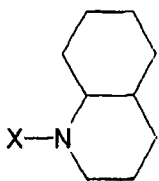
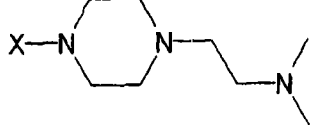
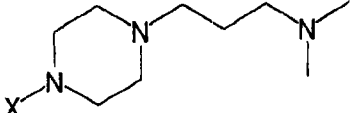
104		C29H42N2O8	546.29	569	545	ESI
105		C29H41N3O8	559.29	582	558	ESI
106		C27H38N2O9	534.26	557	533	ESI
107		C31H46N2O9	590.32	613	589	ESI
108		C25H33N3O8	503.23	504	502	ESI
109		C30H41N3O8	571.29	594	570	ESI
110		C29H38N4O7	554.27	577	553	ESI
111		C27H38N2O8	518.26	541	517	ESI

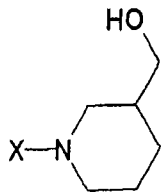
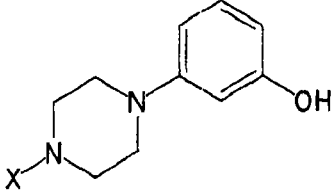
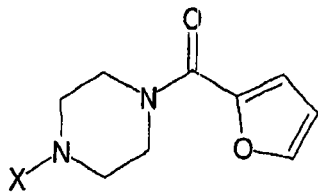
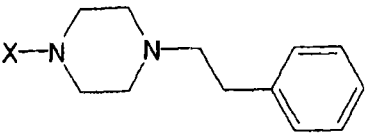
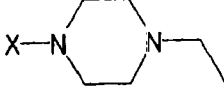
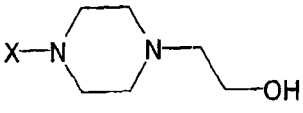
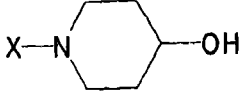
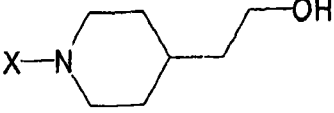
112		C27H38N2O8	518.26	541	517	ESI
113		C27H38N2O7	502.27	525	501	ESI
114		C29H42N2O7	530.3	531	529	ESI
115		C31H39N3O7	565.28	588	564	ESI
116		C31H38N2O9	582.26	ND	581	ESI
117		C27H38N2O9	534.26	557	533	ESI
118		C31H46N4O7	586.34	587	ND	ESI
119		C29H43N3O7	545.31	547	544	ESI

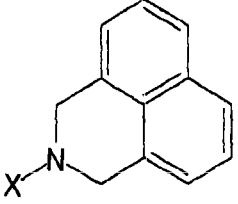
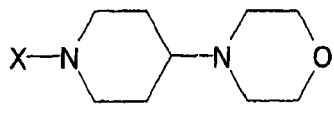
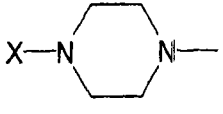
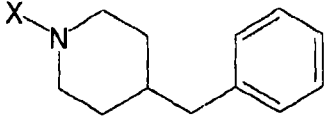
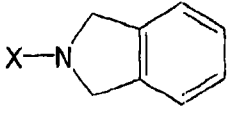
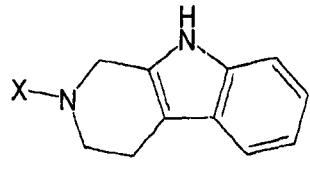
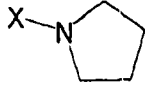
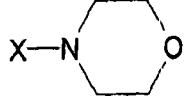
120		C26H34N2O9	518.23	ND	517	ESI
121		C30H37N3O7	551.26	574	550	ESI
122		C33H52N4O7	616.38	617	615	ESI
123		C33H44N2O7	580.31	581	579	ESI
124		C30H40N2O7	540.28	563	539	ESI
125		C28H38N2O7	514.27	537	513	ESI
126		C29H40N2O8	544.28	567	543	ESI
127		C29H40N2O8	544.28	567	543	ESI

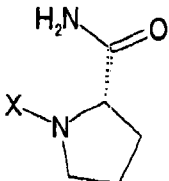
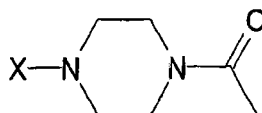
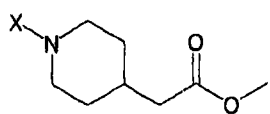
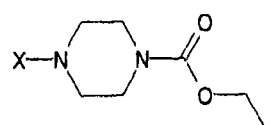
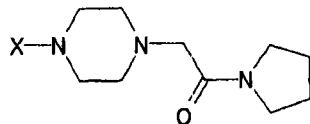
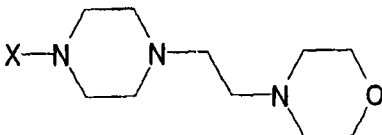
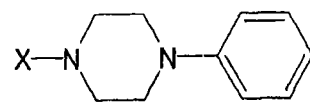
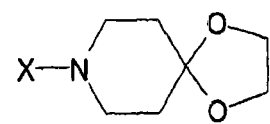
128		C31H44N2O7	556.31	579	555	ESI
129		C30H42N2O7	542.3	565	541	ESI
130		C31H44N2O8	572.31	595	571	ESI
131		C35H50N2O7	610.36	633	609	ESI
132		C34H43N3O7	605.31	606	604	ESI
133		C31H43N3O9	601.3	624	600	ESI
134		C35H45N3O7	619.33	620	618	ESI

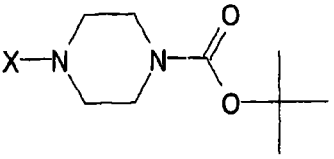
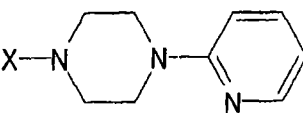
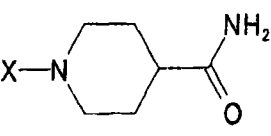
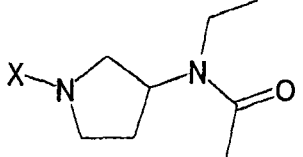
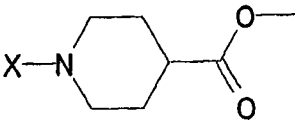
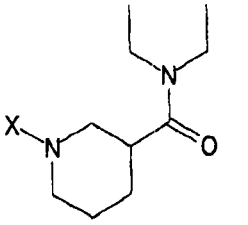
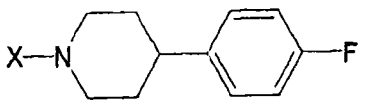
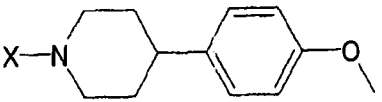
135		C27H34N2O9	530.23	553	529	ESI
136		C28H38N2O9S	578.23	601	577	ESI
137		C36H40N2O8	628.28	651	627	ESI
138		C32H38N2O7	562.27	563	561	ESI
139		C36H38N2O8	626.26	649	625	ESI
140		C31H38N2O8	566.26	589	565	ESI
141		C31H38N2O10S	630.22	653	629	ESI

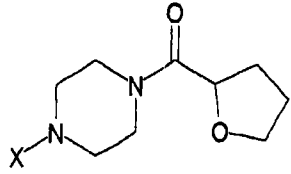
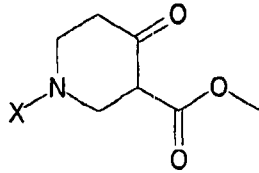
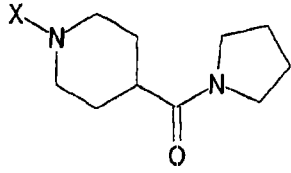
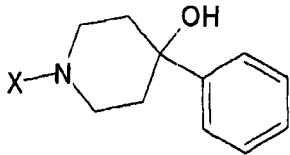
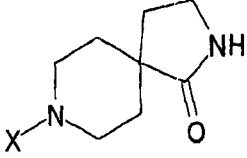
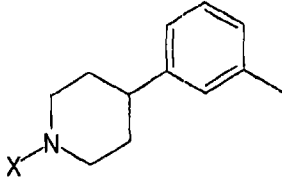
142		C32H38N2O8	578.26	601	577	ESI
143		C32H44N2O7	568.31	591	567	ESI
144		C27H36N2O7S	532.22	555	531	ESI
145		C28H38N2O7	514.27	537	513	ESI
146		C34H49N3O7	611.36	613	610	ESI
147		C32H45N3O7	583.33	585	582	ESI
148		C32H44N2O7	568.31	591	567	ESI
149		C31H46N4O7	586.34	587	585	ESI
150		C32H48N4O7	600.35	601	599	ESI

151		C29H40N2O8	544.28	567	543	ESI
152		C33H41N3O8	607.29	630	606	ESI
153		C32H39N3O9	609.27	632	608	ESI
154		C35H45N3O7	619.33	642	618	ESI
155		C29H41N3O7	543.29	566	542	ESI
156		C29H41N3O8	559.29	560	558	ESI
157		C28H38N2O8	530.26	553	529	ESI
158		C30H42N2O8	558.29	581	557	ESI

159		C35H38N2O7	598.27	621	597	ESI
160		C32H45N3O8	599.32	622	598	ESI
161		C28H39N3O7	529.28	552	528	ESI
162		C35H44N2O7	604.31	627	603	ESI
163		C31H36N2O7	548.25	571	547	ESI
164		C34H39N3O7	601.28	624	600	ESI
165		C27H36N2O7	500.25	523	499	ESI
166		C27H36N2O8	516.25	539	515	ESI

167		C28H37N3O8	543.26	566	542	ESI
168		C29H39N3O8	557.27	580	556	ESI
169		C31H42N2O9	586.29	609	585	ESI
170		C30H41N3O9	587.28	610	586	ESI
171		C33H46N4O8	626.33	649	625	ESI
172		C33H48N4O8	628.35	651	627	ESI
173		C33H41N3O7	591.29	614	590	ESI
174		C30H40N2O9	572.27	595	571	ESI

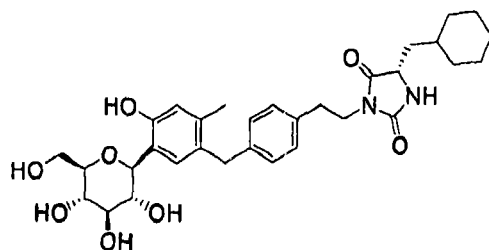
175		C32H45N3O9	615.32	638	614	ESI
176		C32H40N4O7	592.29	593	591	ESI
177		C29H39N3O8	557.27	580	556	ESI
178		C31H43N3O8	585.3	608	584	ESI
179		C30H40N2O9	572.27	595	571	ESI
180		C33H47N3O8	613.34	636	612	ESI
181		C34H41FN2O7	608.29	631	607	ESI
182		C35H44N2O8	620.31	643	619	ESI

183		C32H43N3O9	613.3	636	612	ESI
184		C30H38N2O10	586.25	ND	585	ESI
185		C33H45N3O8	611.32	634	610	ESI
186		C34H42N2O8	606.29	629	605	ESI
187		C31H41N3O8	583.29	606	582	ESI
188		C35H44N2O7	604.31	627	603	ESI

此外，可以通过使用乙二胺或 N-甲基-1,3-丙二胺，按照实施例 11-1 所述的方法，合成其中 R^B 表示氨基取代的烷基的化合物 (III)。

实施例 19

(1S)-1,5-脱水-1-[5-[4-[2-[(4S)-4-(环己基甲基)-2,5-二氧代咪唑烷-1-基]乙基]苄基]-2-羟基-4-甲基苯基]-D-山梨糖醇的制备



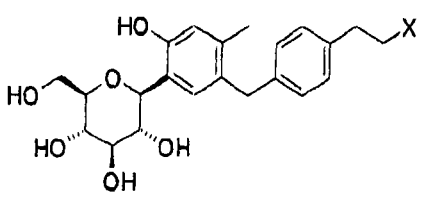
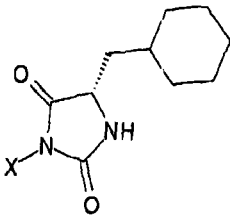
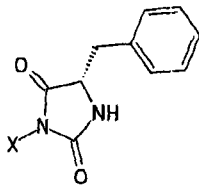
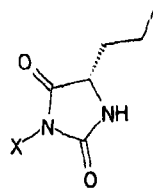
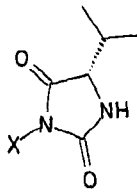
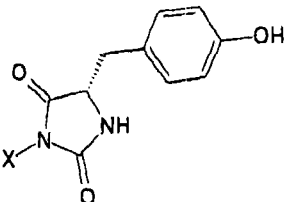
按照实施例 11-1 所述的方法，但其中用 3-环己基-L-丙氨酸甲酯盐酸盐代替三(羟基甲基)氨基甲烷，得到标题化合物 (5 mg, 29%)，其为无色油状化合物。

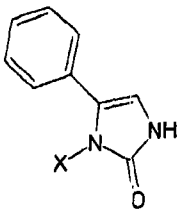
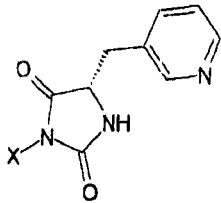
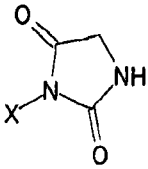
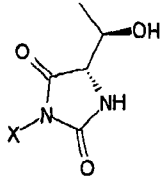
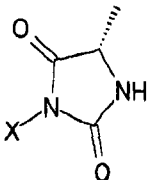
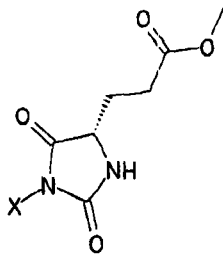
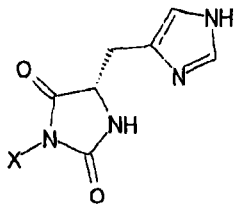
¹H NMR (600 MHz, 甲醇 -D₄) δ ppm 0.81-1.00 (m, 2H) 1.31 (br. s., 3H) 1.38-1.47 (m, 1H) 1.48-1.55 (m, 1H) 1.56-1.78 (m, 4H) 2.05 (s, 3H) 2.83 (t, J=7.34 Hz, 2H) 3.28-3.33 (m, 2H) 3.35-3.43 (m, 2H) 3.46 (t, J=8.71 Hz, 1H) 3.54 (t, J=9.17 Hz, 1H) 3.57-3.71 (m, 3H) 3.81-3.88 (m, 3H) 3.96 (dd, J=9.40, 4.36 Hz, 1H) 4.50 (d, J=10.09 Hz, 1H) 6.60 (s, 1H) 7.00 (d, 2H) 7.04 (d, 2H) 7.08 (d, J=5.96 Hz, 1H).

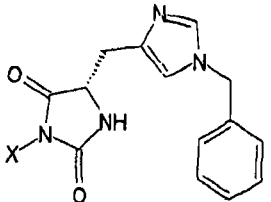
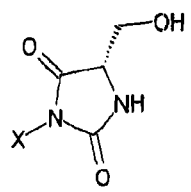
ESI m/z=605(M+Na). 581(M-H).

通过使用相应的氨基酸根据实施例 19 所述的方法合成化合物 190-202。

[表 3]

化合物 No.	结构式	精确 MS	MS (M+H) 或 (M+Na)	MS (M-H)	电离	
						
189		C32H42N2O8	582.29	605	581	ESI
190		C32H36N2O8	576.25	599	575	ESI
191		C28H36N2O8	528.25	551	527	ESI
192		C28H36N2O8	528.25	551	527	ESI
193		C32H38N2O9	592.24	615	591	ESI

194		C31H34N2O7	546.24	569	545	ESI
195		C31H35N3O8	577.24	600	576	ESI
196		C25H30N2O8	486.2	509	485	ESI
197		C27H34N2O9	530.23	553	529	ESI
198		C26H32N2O8	500.22	523	499	ESI
199		C29H36N2O10	572.24	595	571	ESI
200		C29H34N4O8	566.24	589	565	ESI

201		C36H40N4O8	656.28	679	655	ESI
202		C26H32N2O9	516.21	539	515	ESI

制剂实施例

[表 4]

含有 100 mg 的药物的片剂制剂:

每片中的含量:

药物	108.35 mg
乳糖一水合物	38.65 mg
结晶纤维素	22.00 mg
羧甲基纤维素钙	20.00 mg
羟丙基纤维素	10.00 mg
硬脂酸镁	1.00 mg
	200.00 mg

制备方法

将药物（本发明的化合物）与乳糖一水合物，结晶纤维素，羧甲基纤维素钙和羟丙基纤维素混合。该混合物用粉碎机粉碎。粉碎的混合物用混合-制粒机混合 1 分钟，随后用水制粒 4-8 分钟。由此得到的颗粒产物在 70°C 下干燥 40 分钟。将干燥的颗粒粉末用 500 μm 筛过筛。将筛过的干燥颗粒粉末和硬脂酸镁用 V 型混合器在 30 rpm 下混合 3 分钟。用旋转压片机，将由此所得的制备片剂的颗粒压缩成型，制得片剂。

[表 5]

片剂重量:	200 mg
片径:	8 mm, 圆形

试验实施例 1

(1) 人 SGLT1 和 SGLT2 的克隆及其引入表达运载体

由人小肠 mRNA 逆转录 SGLT1 序列 (NM_000343), 随后扩增, 随后引入到得自 Stratagene Corporation 的 pCMV-tag5A 中。SGLT2 序列 (NM_003041) 是由人肾 mRNA 按照上述方法制备, 随后引入到得自 Invitrogen Corporation 的 pcDNA3.1+hygro 中。各个克隆的序列被证实与报道的序列相同。

(2) 稳定表达人 SGLT1 和人 SGLT2 的 CHO-k1 细胞的制备

将人 SGLT1 和人 SGLT2 表达运载体用得自 Invitrogen Corporation 的 Lipofectamine 2000 转染到 CHO-k1 细胞中。SGLT 表达细胞在遗传霉素 (SGLT1) 或潮霉素 B (SGLT2) 以 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度的存在下培养以选择耐受菌株, 并且通过下列体系作为指示物获得摄取糖的特定活性。

(3) 细胞内钠-依赖性糖摄取的抑制试验

将稳定表达人 SGLT1 和人 SGLT2 的细胞用于钠-依赖性葡萄糖摄取的抑制试验。

将该细胞在预处理缓冲液 A (200 μL 用于 SGLT1, 2 mL 用于 SGLT2) 中温育 20 分钟。撤去预处理缓冲液, 加入含有试验化合物的摄取缓冲液 B (75 μL 用于 SGLT1, 200 μL 用于 SGLT2), 在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下进行摄取反应 30 分钟 (SGLT1) 或 1 小时 (SGLT2)。反应后, 将该细胞用洗涤缓冲液 C (200 μL 用于 SGLT1, 2 mL 用于 SGLT2) 洗涤 2 次, 随后溶于 0.2M NaOH 溶液内 (75 μL 用于 SGLT1, 400 μL 用于 SGLT2)。向其中加入液体闪烁剂并充分混合之后, 用 microBETA (SGLT1) 或 Beckman Coulter, Inc 的液体闪烁计数器 (SGLT2) 测定放射性。作为对照组, 制备不含有试验化合物的摄取缓冲液。此外, 作为基础摄取缓冲液, 制备含有氯化胆碱代替 NaCl 的摄取缓冲液 B。

·预处理缓冲液 A: 140 mM 氯化胆碱, 2 mM KCl, 1 mM CaCl_2 ,

1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES/5 mM Tris, pH 7.4。

·摄取缓冲液 B: 1 mM 的含有 [¹⁴C] 甲基 α-D-吡喃葡萄糖苷的甲基 α-D-吡喃葡萄糖苷, 140 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES/5 mM Tris, pH 7.4。

·洗涤缓冲液 C: 10 mM 甲基 α-D-吡喃葡萄糖苷, 140 mM 氯化胆碱, 2 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES/5 mM Tris, pH 7.4。

为了得到 IC₅₀ 值, 采用具有适当 6 个浓度的试验化合物, 相对于对照组的糖摄取量 (100%), 计算出抑制 50% 的糖摄取量时的试验化合物浓度 (IC₅₀ 值)。试验结果如表 6 所示。

[表 6]

化合物 No	SGLT1 (nM)	SGLT2 (nM)
1	11	17
2	32	18
3	35	65
4	51	31
8	65	29
9	175	29
10	51	23
11	59	34
12	113	48
14	49	21
17	79	25
19	302	101
20	382	164
21	75	34
22	37	12
23	19	19
24	37	25
25	64	20
26	52	15
27	54	15
28	64	18
29	75	17
30	111	13
31	148	39
32	245	44
33	12	11
34	49	10
35	83	34
36	94	34

此外，在试验化合物的 100nM 浓度下，与对照组相比，糖摄取抑制率如表 7 所示。

[表 7]

化合物No	SGLT1 %抑制率, 在100nM	SGLT2 %抑制率, 在100nM
38	89	83
39	80	83
40	79	89
41	78	86
42	78	87
43	77	86
45	75	80
46	74	91
47	73	89
48	73	87
49	73	81
50	71	77
51	71	84
52	71	84
53	70	74
54	79	73
55	69	69
56	68	77
57	68	51
59	67	86
60	66	91
61	65	95
62	65	79
63	63	81
64	62	76
65	62	76
66	62	83
67	61	82
68	60	83
69	60	83
70	59	83
71	59	86
123	78	87
124	71	79
125	68	90
132	90	90
137	71	79
138	65	84
143	66	80

试验实施例 2

对链脲霉素糖尿病模型大鼠中血糖水平的升高具有抑制作用的验证研究

(1) 糖尿病模型大鼠的准备

7 周龄 SD/IGS 大鼠（得自 CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC., 雄性）禁食约 16 小时。随后将醚麻醉下的这些大鼠经尾部静脉给予 50 mg/kg 链脲霉素（STZ）以制成糖尿病模型大鼠。类似地，向醚麻醉的大鼠经尾部静脉给予含有 1.25mmol/L 柠檬酸的生理盐水 1 mL/kg 以制备正常对照大鼠。施用 STZ 或 1.25mmol/L 柠檬酸生理盐水后 1 周（8 周龄），大鼠接受口服葡萄糖耐受试验。

（2）口服葡萄糖耐受试验

大鼠禁食约 16 小时后，经口服将悬浮在 0.5% 羧甲基纤维素（CMC）水溶液中的药物（1 mg/kg）施用给药物处理组，经口服只给对照组施用 0.5% CMC 水溶液。给药后 5 分钟，给各大鼠口服施用葡萄糖溶液（2 g/kg），总共在 5 个时间点收集血样：给药前（0 时刻），口服给药后 0.25, 0.5, 1 和 2 小时。

由各个醚麻醉大鼠的眶窦静脉收集血液到肝素涂层的血液收集管内并离心，分离血浆。用 Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 的葡萄糖 CII Test Wako 测定血浆中的葡萄糖浓度。作为对血糖水平升高的抑制作用的强度，通过梯形规则、基于药物处理组从 0 时刻到 1 小时时的血糖水平计算出血糖水平曲线下面积（AUC）。由 AUC 减去基础值，来描述强度，其为血糖水平下面积的增量（ Δ AUC），并且描述强度，其为由对照组的 Δ AUC 的降低率。结果如表 8 所示。

[表 8]

化合物 No	STZ 大鼠 -OGTT(2g/kg)
	% 抑制率 Δ AUC0-1h(mgh/dL) @1mg/kg
1	41.7
2	51.6
3	63.9
4	51.0
8	45.1
11	69.3
9	50.1
10	67.8
12	48.8

通过本发明，预期提供糖尿病的预防或治疗剂，其中含有作为活性成分的 C-苯基多羟糖醇化合物，其通过抑制在小肠表皮上表达的钠依赖性葡萄糖转运蛋白 1 (SGLT1) 和在肾脏内表达的钠依赖性葡萄糖转运蛋白 2 (SGLT2)，不但具有对消化道的葡萄糖吸收抑制作用，而且具有尿糖排泄作用。