

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

C07H 17/00 (2006.01)
A61K 31/7042 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

专利号 ZL 03816532.5

[45] 授权公告日 2008 年 4 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 100384863C

[22] 申请日 2003.6.27 [21] 申请号 03816532.5

[30] 优先权

[32] 2002.7.11 [33] DE [31] 10231370.9

[86] 国际申请 PCT/EP2003/006841 2003.6.27

[87] 国际公布 WO2004/007517 德 2004.1.22

[85] 进入国家阶段日期 2005.1.11

[73] 专利权人 塞诺菲 - 安万特德国有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 H·格隆比克 W·弗里克

H·霍耶尔 W·克雷默

H·布鲁莫霍普 O·普来登伯格

[56] 参考文献

EP1213296A1 2002.6.12

g disposition and metab - olism of tenidap in the rat. Fouda, Hassan G. Drug Metabolism and Disposition, Vol. 25 No. 2. 1997

reactions of per - o - acetyl - glucosyl isothiocyanate with carbonbase - s a new method for the stereocontrolled syntheses of nucleosides and glucosylami -. Fuentes, Jose. Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 9 No. 14. 1998

审查员 沈 钱

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄草生 安佩尔

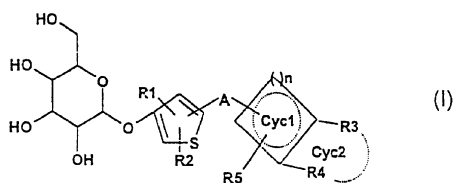
权利要求书 3 页 说明书 52 页

[54] 发明名称

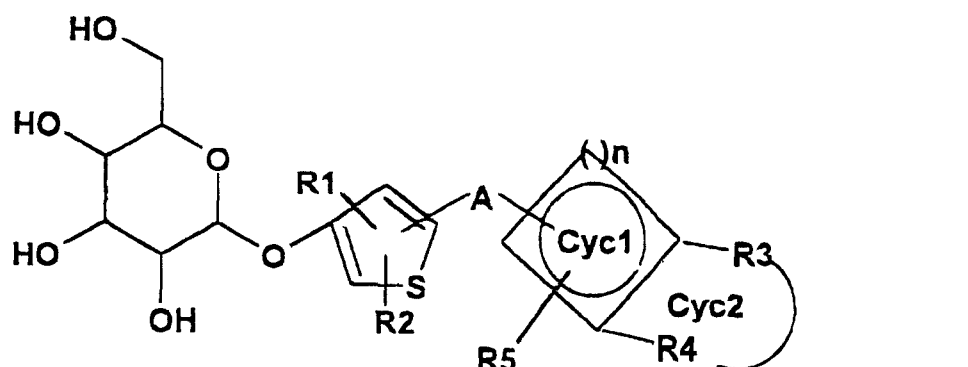
新的噻吩基糖苷衍生物、其制备方法、包含该化合物的药物及其用途

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的新的噻吩基糖苷衍生物、其生理学可接受的盐和其制备方法，其中，各基团具有给定的含义。该化合物适于作为例如抗糖尿病药。



1. 式 I 的化合物或其药学上可接受的盐



其中

R1、R2 彼此独立地为氢、F、Cl、Br、I、OH、NO₂、CN、COOH、CO(C₁-C₆)-烷基、COO(C₁-C₆)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-链炔基、(C₁-C₆)-烷氧基、HO-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷基、苯基、苄基或(C₁-C₄)-烷基羰基，

其中，在烷基或烷氧基上的一个、多于一个或所有氢任选地被氟代替；

A 为 -CH₂-、-C₂H₄-、-C₃H₆-、-CH(OH)-、-(C=O)-、-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-、-CO-CH₂-CH₂-或-CO-NH-CH₂-；

n 为 2 或 3；

Cyc1 为苯基或噻吩基；

R3、R4、R5 彼此独立地为氢、F、Cl、Br、I、OH、NO₂、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-烷基、CO(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₁-C₁₂)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基或 S-(C₁-C₆)-烷基，

其中，在烷基或烷氧基上的一个、多于一个或所有氢任选地被氟代替；

S-(CH₂)₀-苯基、苯基、(CH₂)₀-苯基或 O-(CH₂)₀-苯基，其中，o 为 0-6；

或者

R3 和 R4 一起为 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$ ，其中 $p=1$ 或 2 、 $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ，且

R5 为氢。

2. 权利要求 1 所述的式 I 化合物，其中，A 连接在噻吩基环的 2 位上。

3. 权利要求 1 所述的式 I 化合物，其中，

R1、R2 彼此独立地为氢、F、Cl、Br、I、OH、NO₂、CN、COOH、CO(C₁-C₆)-烷基、COO(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₁-C₆)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基、苯基、苄基或(C₁-C₄)-烷基羰基，

其中，在烷基或烷氧基上的一个、多于一个或所有氢任选地被氟代替；

R3、R4、R5 彼此独立地为氢、F、Cl、Br、I、OH、NO₂、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-烷基、CO(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₁-C₁₂)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷基苯基、(C₁-C₄)-烷氧基苯基或 S-(C₁-C₆)-烷基，

其中，在烷基或烷氧基上的一个、多于一个或所有氢任选地被氟代替；

或者

R3 和 R4 一起为 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$ ，其中 $p=1$ 或 2 、 $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ，且

R5 为氢。

4. 权利要求 1 所述的式 I 化合物，其中

R1、R2 彼此独立地为氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、HO-(C₁-C₄)-烷基、F、Cl、CF₃、OCF₃、OCH₂CF₃、(C₁-C₄)-烷基-CF₂-、苯基、苄基、(C₁-C₄)-烷基羰基、(C₂-C₄)-链烯基或 COO(C₁-C₄)-烷基；

R3、R4、R5 彼此独立地为氢、F、Cl、Br、I、NO₂、OH、CN、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₈)-烷氧基、OCF₃、OCH₂CF₃、S-(C₁-C₄)-烷基、COOH、HO-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₂)-烷基苯基或(C₁-C₂)-烷氧基苯基，或者

R3 和 R4 一起为 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$ ，其中 $p=1$ 或 2 、 $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ，且

R5 为氢。

5. 权利要求 1 所述的式 I 化合物，其中，R2 为氢。

6. 权利要求 1 所述的式 I 化合物，其中，

R1 为氢、 CF_3 、 (C_1-C_4) -烷基或苯基，

R2 为氢，

A 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ；

R3、R4、R5 彼此独立地为氢、F、Cl、I、 NO_2 、OH、CN、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_8) -烷氧基、O- CH_2 -苯基、 OCF_3 、S- CH_3 或 COOH，或

R3 和 R4 一起为 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$ ，其中 $p=1$ 或 2 、 $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ，且

R5 为氢。

7. 权利要求 1 所述的式 I 化合物，其中，A 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

8. 权利要求 1 所述的式 I 化合物，其中，Cyc1 为苯基。

9. 权利要求 1 所述的式 I 化合物，其中，Cyc1 为噻吩基。

10. 权利要求 1 所述的式 I 化合物，其中，Cyc1 为单取代的。

11. 一种用于治疗 I 型和 II 型糖尿病或用于降血糖的药物，其包含一种或多种权利要求 1-10 中一项或多项所述的化合物。

12. 权利要求 1-10 中一项或多项所述的化合物在生产用于治疗 I 型和 II 型糖尿病的药物中的用途。

13. 权利要求 1-10 中一项或多项所述的化合物在生产用于降血糖的药物中的用途。

14. 生产包含一种或多种权利要求 1-10 中一项或多项所述的化合物的药物的方法，包括使活性成分与可药用载体混合，并将混合物转化成适于给药的形式。

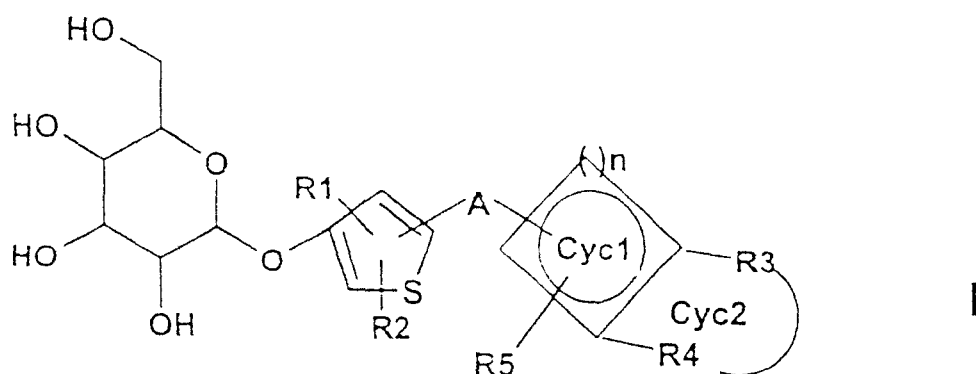
新的噻吩基糖苷衍生物、其制备方法、包含该化合物的药物及其用途

本发明涉及取代的噻吩糖苷衍生物，其生理学上可耐受的盐和生理学功能衍生物。

抗风湿药替尼达普(β -D-吡喃葡萄糖苷糖醛酸, 5-[(Z)-1-(氨基-羧基)-5-氯-1,2-二氢-2-氧代-3H-咪唑-3-亚基羟基甲基-3-噻吩基](H.G. Fouda 等, CA: 1997: 165448)是已知的, 此外, 3-氨基-2-苯甲酰基-5-吡喃葡萄糖基氨基噻吩化合物也是已知的(J. Fuentes 等, Tetrahedron Asymmetry, 1998, 9, 2517-2532)。

本发明的目的在于, 提供一种新的化合物, 其可以用于预防和治疗 I 型和 II 型糖尿病。

因此, 本发明涉及式 I 的化合物



其中

R1、R2 为氢、F、Cl、Br、I、OH、NO₂、CN、COOH、CO(C₁-C₆)-烷基、COO(C₁-C₆)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-链炔基、(C₁-C₆)-烷氧基、HO-(C₁-C₈)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷基、苯基、苄基、(C₁-C₄)-烷基羧基, 其中, 在烷基和烷氧基上的一个、多于一个或所有氢可被氟代替;
SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂、S-(C₁-C₆)-

烷基、S-(CH₂)₀-苯基、SO-(C₁-C₆)-烷基、SO-(CH₂)₀-苯基、SO₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-(CH₂)₀-苯基，其中，0可为0-6并且苯基可被下述基团取代至多两次：F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂；

NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、NH(C₁-C₇)-酰基、苯基、O-(CH₂)₀-苯基，其中，0可为0-6，并且，其中，苯基环可被下述基团取代1-3次：F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂；

A 为(C₀-C₁₅)-亚烷基，其中，亚烷基中的一个或多个碳原子可彼此独立地被下述基团代替：-O-、-(C=O)-、-CH=CH-、-C≡C-、-S-、-CH(OH)-、-CHF-、-CF₂-、-(S=O)-、-(SO₂)-、-N((C₁-C₆)-烷基)-、-N((C₁-C₆)-烷基苯基)-或-NH-；

n 为0-4；

Cycl 为3-至7-元饱和、部分饱和或不饱和环，其中一个碳原子可被O或S代替；

R3、R4、R5为氢、F、Cl、Br、I、OH、NO₂、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-烷基、CO(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-链炔基、(C₁-C₁₂)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷基，其中，在烷基和烷氧基上的一个、多于一个或所有氢可被氟代替；

SO₂-NH₂、SO₂NH(C₁-C₆)-烷基、SO₂N[(C₁-C₆)-烷基]₂、S-(C₁-C₆)-烷基、S-(CH₂)₀-苯基、SO-(C₁-C₆)-烷基、SO-(CH₂)₀-苯基、SO₂-(C₁-C₆)-烷基、SO₂-(CH₂)₀-苯基，其中，0可为0-6并且苯基可被下述基团取代至多两次：F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂；

NH₂、NH-(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、NH(C₁-C₇)-酰基、苯基、(CH₂)₀-苯基、O-(CH₂)₀-苯基，其中，0可为0-6，并且，其中，苯基

环可被下述基团取代 1-3 次: F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、(C₁-C₈)-烷氧基、(C₁-C₆)-烷基、NH₂、NH(C₁-C₆)-烷基、N((C₁-C₆)-烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-烷基、CONH₂;
或者

R3 和 R4 与带有它们的碳原子一起为 5-至 7-元饱和、部分或完全不饱和环 Cyc2, 其中, 1 或 2 个环中的碳原子还可被 N、O 或 S 代替, 并且 Cyc2 可选择性地被下述基团取代: (C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₅)-链烯基、(C₂-C₅)-链炔基, 其中, 在每种情形下, 有一个 CH₂ 基团可被 O 代替, 或被下述基团取代: H、F、Cl、OH、CF₃、NO₂、CN、COO(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₄)-烷基、OCF₃; 且

R5 为氢;

以及其药学上可接受的盐。

优选的式 I 化合物为其中 A 连接在噻吩基环 2 位上的化合物。

进一步优选的是如下式 I 化合物, 其中,

R1、R2 为氢、F、Cl、Br、I、OH、NO₂、CN、COOH、CO(C₁-C₆)-烷基、COO(C₁-C₆)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-链炔基、(C₁-C₆)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷基、苯基、苄基、(C₁-C₄)-烷基羰基、SO-(C₁-C₆)-烷基, 其中, 在烷基和烷氧基上的一个、多于一个或所有氢可被氟代替;

A 为(C₀-C₁₅)-亚烷基, 其中, 亚烷基中的一个或多个碳原子可彼此独立地被下述基团代替: -O-、-(C=O)-、-CH=CH-、-C≡C-、-S-、-CH(OH)-、-CHF-、-CF₂-、-(S=O)-、-(SO₂)-、-N((C₁-C₆)-烷基)-、-N((C₁-C₆)-烷基苯基)-或-NH-;

n 为 2 或 3;

Cyc1 为 5-或 6-元饱和、部分饱和或不饱和环, 其中一个碳原子可被 O 或 S 代替;

R3、R4、R5 为氢、F、Cl、Br、I、OH、NO₂、CN、COOH、COO(C₁-C₆)-烷基、CO(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆)-烷基、CON[(C₁-C₆)-烷基]₂、(C₁-C₈)-烷基、(C₂-C₆)-链烯基、(C₂-C₆)-链炔基、(C₁-C₁₂)-烷氧基、HO-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₆)-烷氧基-(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷基苯基、(C₁-C₄)-烷氧基苯基、S-(C₁-C₆)-烷基、SO-(C₁-C₆)-烷基，其中，在烷基和烷氧基上的一个、多于一个或所有氢可被氟代替；或者

R3 和 R4 与带有它们的碳原子一起为 5-至 7-元饱和、部分或完全不饱和环 Cyc2，其中，1 或 2 个环中的碳原子还可被 N、O 或 S 代替，并且 Cyc2 可选择性地被下述基团取代：(C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₅)-链烯基、(C₂-C₅)-链炔基，其中，在每种情形下，有一个 CH₂ 基团可被 O 代替，或被下述基团取代：H、F、Cl、OH、CF₃、NO₂、CN、COO(C₁-C₄)-烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₄)-烷基、OCF₃；且

R5 为氢。

特别优选以下的式 I 化合物，其中

R1、R2 为氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、HO-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、F、Cl、CF₃、OCF₃、OCH₂CF₃、(C₁-C₄)-烷基-CF₂-、苯基、苄基、(C₁-C₄)-烷基羰基、(C₂-C₄)-链烯基、(C₂-C₄)-链炔基、COO(C₁-C₄)-烷基；

A 为 -CH=CH-CH₂-或(C₁-C₄)-亚烷基，其中，一个或两个 CH₂ 基团可被下述基团代替：-(C=O)-、-CH=CH-、-CH(OH)-、-NH-、-CHF-、-CF₂-、-O-；

n 为 2 或 3；

Cyc1 为不饱和环，其中一个碳原子可被 O 或 S 代替；

R3、R4、R5 为氢、F、Cl、Br、I、NO₂、OH、CN、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₈)-烷氧基、OCF₃、OCH₂CF₃、S-(C₁-C₄)-烷基、COOH、HO-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基-(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₂)-烷基苯基、(C₁-C₂)-烷氧基苯基，或者

R3 和 R4 一起为 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$ ，其中 $p=1$ 或 2 、 $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ，且

R5 为氢。

特别优选的是其中 R2 为氢的式 I 化合物。

更为优选的是如下式 I 化合物，其中，

R1 为氢、 CF_3 、 (C_1-C_4) -烷基、苯基，

R2 为氢，

A 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_4-$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_6-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ；

n 为 2 或 3；

Cycl 为不饱和环，其中一个碳原子可被 S 代替；

R3、R4、R5 为氢、F、Cl、I、 NO_2 、OH、CN、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_1-C_8) -烷氧基、O- CH_2 -苯基、 OCF_3 、S- CH_3 、COOH 或

R3 和 R4 一起为 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-$ ，其中 $p=1$ 或 2 、 $-\text{O}-\text{CF}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ，且

R5 为氢。

更加优选的是如下式 I 化合物，其中，

A 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，或

Cycl 为苯基，或

Cycl 为噻吩基。

需要特别提及的是以下的式 I 化合物，其中

Cycl 为单取代的，或

Cycl 为对位取代的，或

Cycl 为间位取代的。

本发明也涉及外消旋体、外消旋混合物和绝对映体以及非对映异构体和其混合物形式的式 I 化合物。

在取代基 R1、R2、R3、R4 和 R5 中的烷基，包括烷氧基、链烯基和链炔基，可为直链或支链基团。

在式 I 化合物中的糖残基可为其 α 和 β 形式的 L-或 D-糖,例如,阿洛糖、阿卓糖、葡萄糖、甘露糖、古洛糖、艾杜糖、半乳糖、塔洛糖。可提及的优选的糖为: β -葡萄糖、 β -半乳糖、 β -阿洛糖和 β -甘露糖,特别优选 β -葡萄糖、 β -阿洛糖和 β -甘露糖,极为优选 β -葡萄糖。

由于它们与起始化合物或基础化合物相比具有较高的溶解度,因此药学可接受的盐特别适合于医药应用。这些盐必须具有药学可接受的阴离子或阳离子。本发明化合物的适当的药学可接受的酸加成盐是无机酸,例如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸的盐,和有机酸,例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、羧基乙酸、羧乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、对甲苯磺酸和酒石酸的盐。适当的药学可接受的碱盐是铵盐、碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如镁盐和钙盐)、氨基丁三醇(2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇)、二乙醇胺、赖氨酸或乙二胺的盐。

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

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

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

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

在下文中,“式 I 化合物”均是指上述式 I 的化合物及其盐、溶剂化物和生理学功能衍生物。

为了达到预期生物效应所需的式 I 化合物的量取决于多种因素,例如选择的具体化合物、预期用途、给药方式和患者的临床病症。通常,日剂

量在 0.3mg-100mg (典型地 3mg-50mg)/天/kg 体重的范围内, 例如 3-10mg/kg/天。静脉内剂量可以是例如 0.3mg-1.0mg/kg, 该剂量可方便地作为 10ng-100 ng/kg/分钟的输注液给药。适合此目的的输注溶液可以例如含有 0.1ng-10mg、典型地 1ng-10mg/ml。单剂可以例如含有 1mg-10g 的活性化合物。因此, 注射用安瓿剂可以例如含有 1mg-100mg, 并且经口服给药的单剂量制剂, 如片剂或胶囊, 可以例如含有 1.0mg-1000mg, 典型地 10-600mg。为了治疗上述病症, 尽管可以直接使用式 I 化合物本身, 但优选它们与可接受的载体一起以药物组合物的形式存在。载体显然应是可接受的, 也就是与组合物的其它组分相容并且对患者的健康无害。所述的载体可以是固体或液体或者是两者, 并且优选与所述化合物一起配制为单剂, 例如片剂, 它可以含有 0.05%-95 重量%的活性成分。也可以存在其它药学活性物质, 包括其它式 I 的化合物。本发明的药物组合物可以利用一种已知的制药学方法制备, 它基本上包括与药学可接受的载体和/或赋形剂混合。

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

适合口服给药的药物化合物可以以分开的单元存在, 例如胶囊、扁囊剂、吸入药片或片剂, 它们均含有规定量的式 I 化合物; 散剂或颗粒剂; 如在水或非水液体中的溶液或混悬液; 或例如水包油或油包水乳液。如上所述, 这些组合物可以利用任何适当的制药方法制备, 所述方法包括将活性成分与载体(可以由一种或多种其它组分组成)彼此接触的步骤。通常, 所述的组合物通过均相且均匀地将活性成分混合在液体和/或微粉固体载体中来制成, 此后, 如果需要的话将产物成型。因此, 例如, 片剂可以通过将所述化合物的粉末或颗粒与适宜的一种或多种其它成分进行压片或模

压而形成。可以通过在适宜的设备中将自由流动形式(如粉末或颗粒)的化合物,如适当与粘合剂、助流剂、惰性稀释剂和/或一种或多种表面活性/分散剂混合,压片来制备压缩片剂。模压片剂可以通过将用惰性液体稀释剂湿润的粉状化合物在适当设备中模压来制成。

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

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

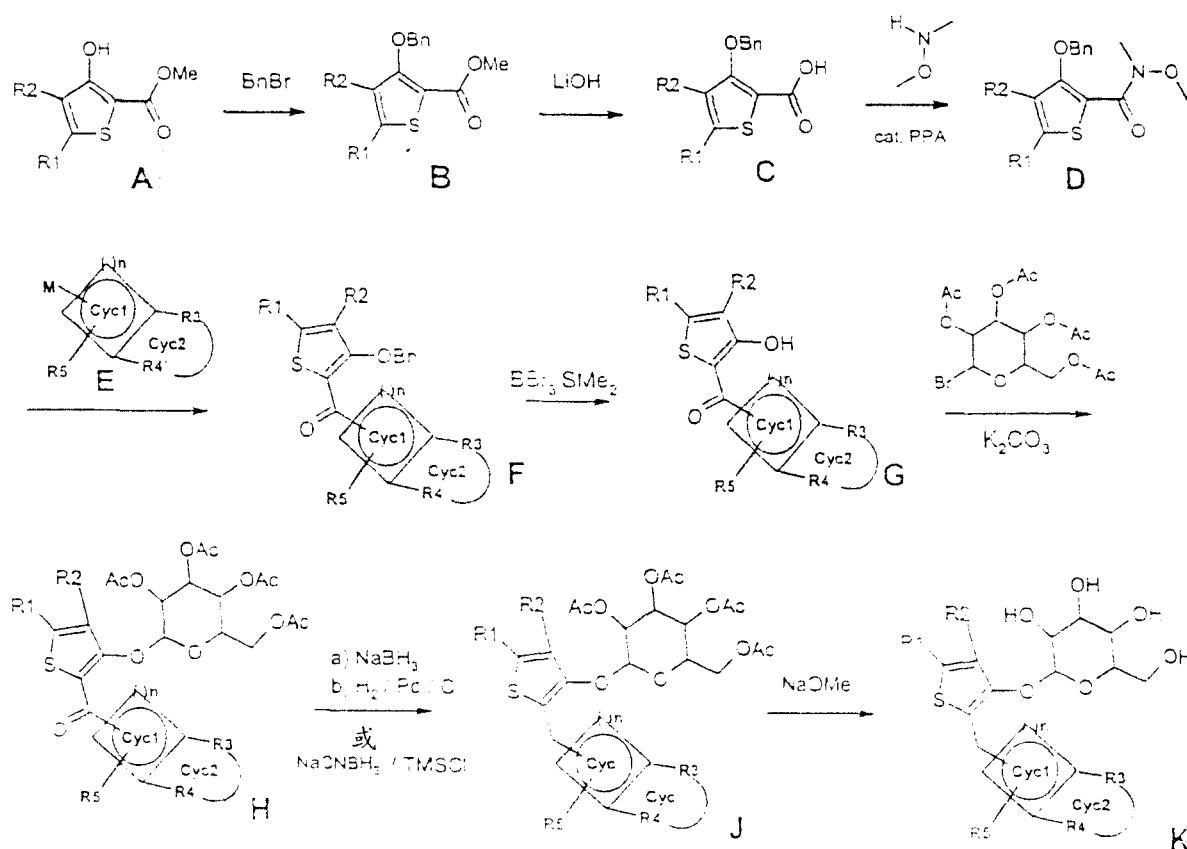
适合直肠给药的药物组合物优选以单剂量的栓剂存在。通过将式 I 的化合物与一种或多种常规固体赋形剂,例如可可脂混合并模制所得混合物可以制备这些组合物。

适合皮肤局部使用的药物组合物优选以软膏、霜剂、洗剂、膏剂、喷雾剂、气雾剂或油存在。可以使用的载体是凡士林、羊毛脂、聚乙二醇类、醇类和这些物质中两种或多种的混合物。活性成分的浓度一般为该组合物的 1.0-15 重量%,例如 0.5-2 重量%。

透皮给药也是可行的。适合透皮使用的药物组合物可以以单独的膏剂存在,其适合长时间紧密接触患者的表皮。所述膏剂一般是在水溶液中含有活性化合物,该溶液适当地缓冲、溶解和/或分散在粘合剂中或分散在聚合物中。适当的活性成分的浓度为约 1%-35%,优选约 3%-15%。作为一种具体的可能性,活性化合物可以,例如,按照 *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986)中所述的,通过电转运或离子电渗疗法释放。

此外,本发明还涉及式 I 化合物的制备方法,所述式 I 化合物可按照以下反应路线 A、B、C、D 和 E 获得:

方法 A:



R₁ 和 R₂ 具有如上所述含义的式 A 化合物用 CsCO₃ 或另一种适宜的碱在 DMF 中进行去质子化, 然后与苄基溴反应, 形成式 B 的化合物。

将化合物 B 溶解于甲醇、四氢呋喃和水的混合物中, 并且通过与氢氧化锂的反应而转化成式 C 的化合物。

采用丙磷酸酐或另一种用于形成酰胺键的适宜活化试剂, 用 N,O-二甲基羟基胺将化合物 C 转化成化合物 D。

将化合物 D 和式 E 的有机金属化合物(其中, M 为 Li、MgCl、MgBr 且 Cyc1、Cyc2、n、R₃、R₄、R₅ 具有上述相同的含义)一起溶解于四氢呋喃中, 并且在冰冷却下加入路易斯酸(LA), 优选四氯化锡或三氯化铝, 从而转化成式 F 的化合物。

为除去苄基醚，可将化合物 F 溶解于二氯甲烷并与 BBr_3 -二甲硫醚复合物反应，或者将化合物 F 溶解于甲醇并在氢气氛下与钯/碳一起搅拌，获得式 G 的化合物。

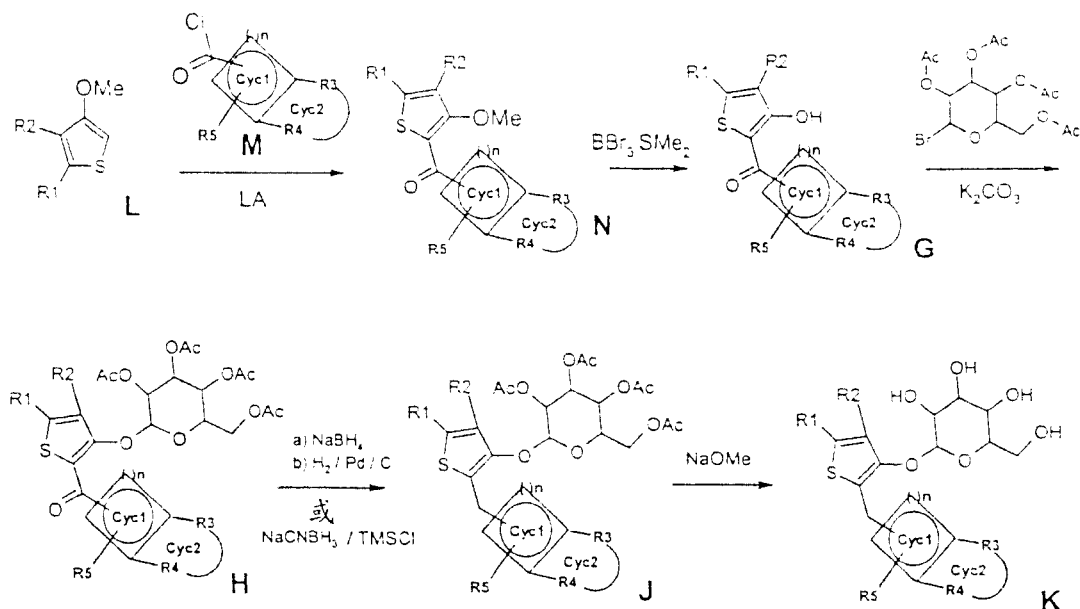
采用 4,5-二乙酰氧基-6-乙酰氧基甲基-2-溴-四氢吡喃-3-基乙酸酯和碳酸钾，在二氯甲烷和水的混合物中，将化合物 G 转化成式 H 的化合物。

将化合物 H 首先与硼氢化钠在甲醇和四氢呋喃的混合物中反应，然后在钯/碳存在下在氢气氛下于乙醇中转化成式 J 的化合物，或者将化合物 H 溶解于乙腈，并直接在氰基硼氢化钠和三甲基氯硅烷的混合物中转化成式 J 的化合物。

将化合物 J 溶解于甲醇中并与甲醇钠反应，得到式 K 的化合物。

实施例 51-54 的化合物采用该方法合成。

方法 B:



将 R1 和 R2 具有如上所述含义的式 L 化合物溶解于二氯甲烷，在冰冷却下，与式 M 化合物反应，其中，Cyc1、Cyc2、n、R3、R4、R5 具有上述相同的含义，得到式 N 的化合物。

将化合物 N 溶解于二氯甲烷，并与 BBr_3 -二甲硫醚复合物反应，以此方式获得式 Q 的化合物。

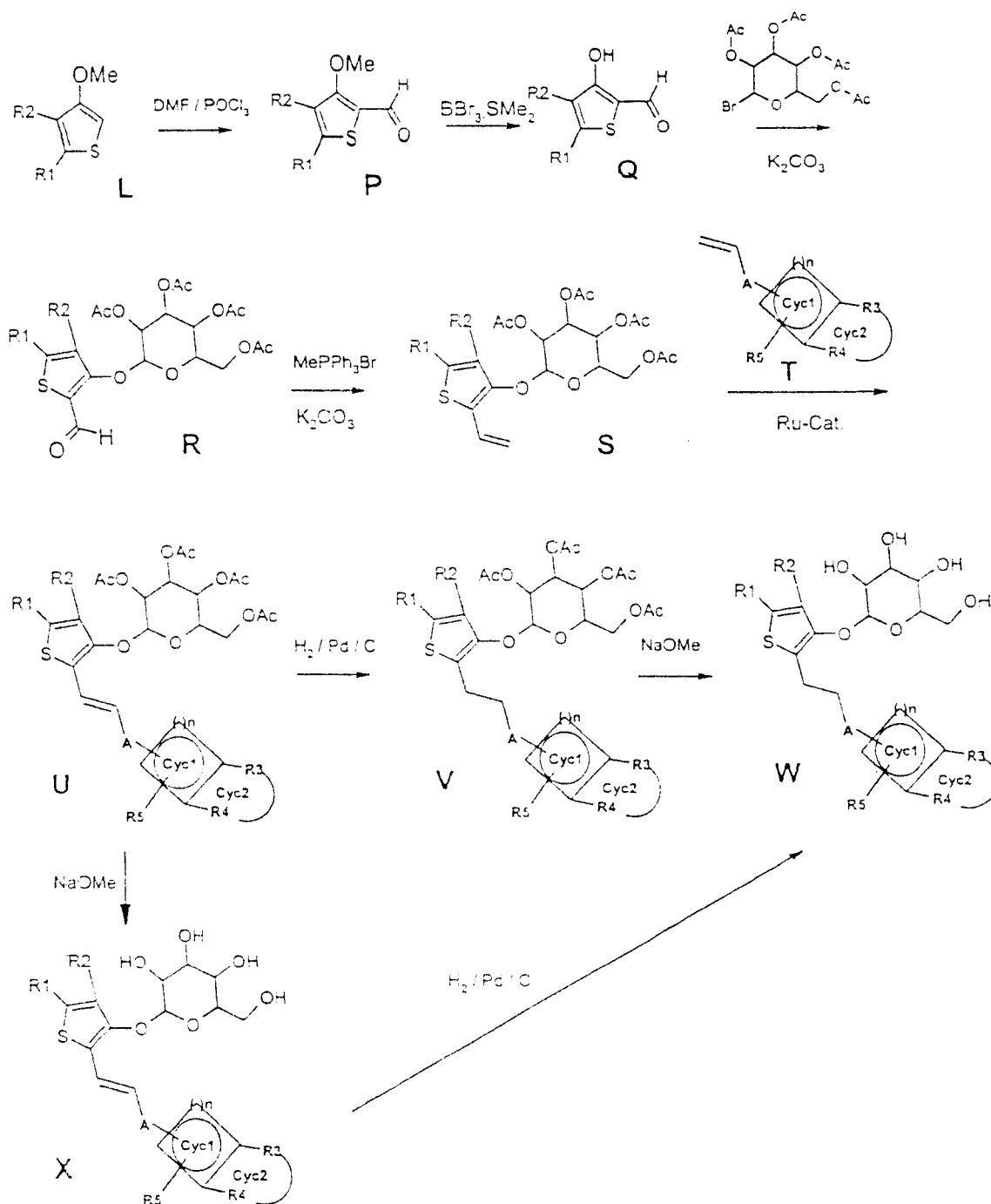
用 4,5-二乙酰氧基-6-乙酰氧基甲基-2-溴-四氢吡喃-3-基乙酸酯和碳酸钾于二氯甲烷与水的混合物中将化合物 G 转化成式 H 的化合物。

将化合物 H 首先与硼氢化钠在甲醇和四氢呋喃的混合物中反应，然后在钨/碳存在下在氢气氛下于乙醇中转化成式 J 的化合物，或者将化合物 H 溶解于乙腈，并直接在氰基硼氢化钠和三甲基氯硅烷的混合物中转化成式 J 的化合物。

将化合物 J 溶解于甲醇中并与甲醇钠反应，得到式 K 的化合物。

实施例 7-34 的化合物采用该方法合成。

方法 C:



将 R1 和 R2 具有上述含义的式 L 化合物溶解于 DMF，加入磷酸氯，形成式 P 的化合物。

将化合物 P 溶解于二氯甲烷，与 BBr_3 -二甲硫醚复合物反应，以此方式获得式 Q 的化合物。

用 4,5-二乙酰氧基-6-乙酰氧基甲基-2-溴-四氢吡喃-3-基乙酸酯和碳酸钾于二氯甲烷与水的混合物中将化合物 Q 转化成式 R 的化合物。

将化合物 R 溶解于二噁烷，并用甲基三苯基溴化磷和碳酸钾转化成式 S 的化合物。

在二氯甲烷中，在钌催化剂三环己基膦-[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-4,5-二氢咪唑-2-亚基][亚苄基]二氯化钌(IV)的存在下，采用式 T 的化合物(其中，A、Cyc1、Cyc2、n、R3、R4、R5 具有上述相同的含义)将化合物 S 转化成式 U 的化合物。

将化合物 U 溶解于甲醇中并与甲醇钠反应，得到式 X 的化合物。

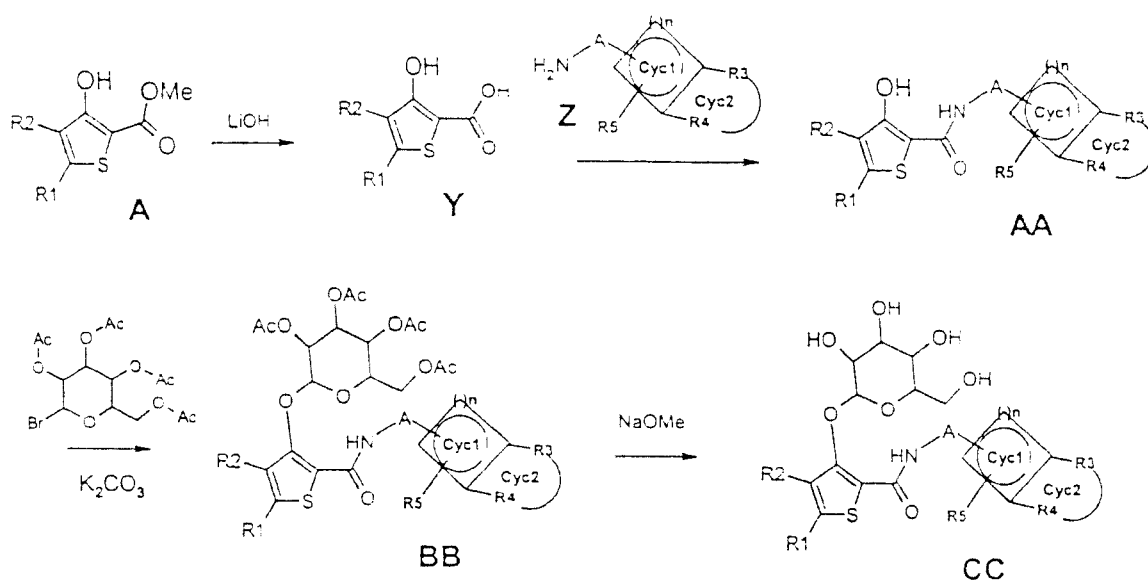
或者，也可以在氢气氛及钨/碳存在下，在甲醇中将化合物 U 转化成式 V 的化合物。

将化合物 V 溶解于甲醇并与甲醇钠反应，得到式 W 的化合物。

或者，W 可通过使 X 进行氢解获得。这是通过在钨/碳存在下，在氢气氛下于甲醇中处理完成的。

实施例 36-50 采用该方法合成。

方法 D:



将 R1 和 R2 具有如上所述含义的式 A 化合物溶解于甲醇、四氢呋喃和水的混合物中，并且通过与氢氧化锂反应而转化成式 Y 的化合物。

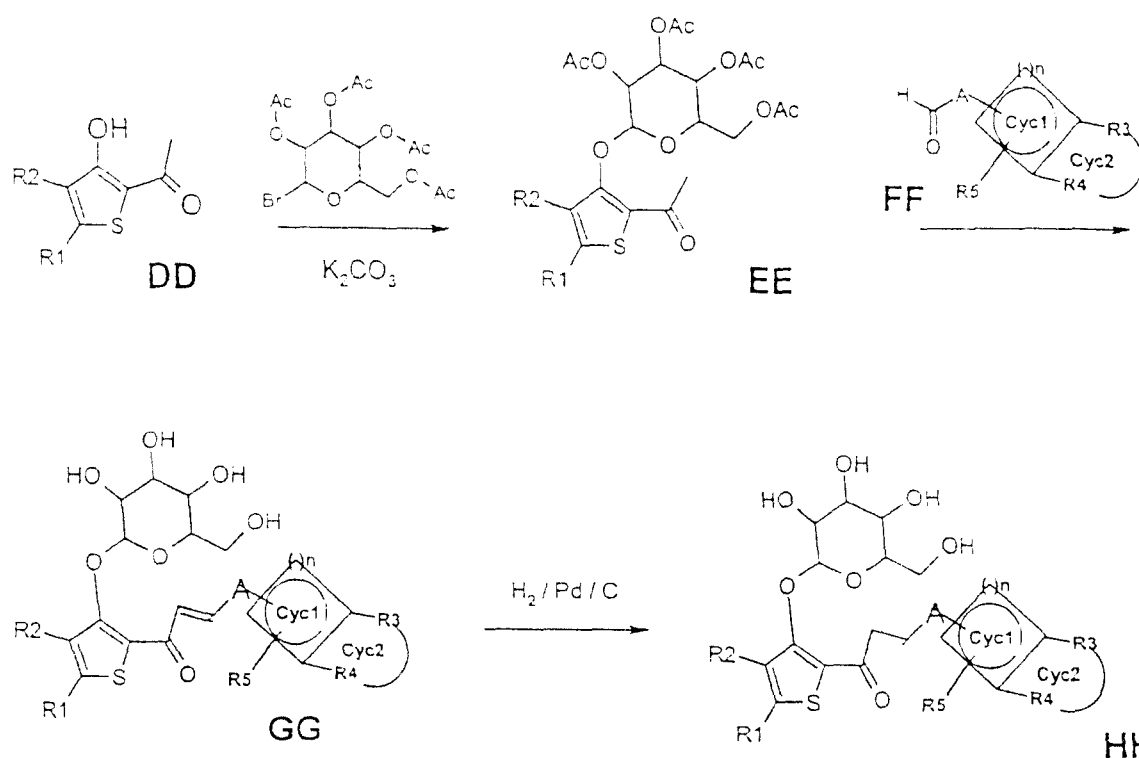
将化合物 Y 和式 Z 化合物(其中，A、Cyc1、Cyc2、n、R3、R4、R5 具有如上所述的含义)一起溶解于四氢呋喃，并在冰冷却下用丙磷酸酐或另一种用于形成酰胺键的适宜活化试剂，将化合物转化成化合物 AA。

在二氯甲烷和水的混合物中，采用 4,5-二乙酰氧基-6-乙酰氧基甲基-2-溴-四氢吡喃-3-基乙酸酯和碳酸钾，将化合物 AA 转化成式 BB 的化合物。

将化合物 BB 溶解于甲醇并与甲醇钠反应，形成式 K 的化合物。

实施例 55-58 的化合物采用该方法合成。

方法 E:



在二氯甲烷和水的混合物中，采用 4,5-二乙酰氧基-6-乙酰氧基甲基-2-溴-四氢吡喃-3-基乙酸酯和碳酸钾，将化合物 DD 转化成式 EE 的化合物。

将化合物 EE 溶解于甲醇，加入甲醇钠的甲醇溶液。加入其中 A、Cyc1、Cyc2、n、R3、R4、R5 具有如上所述含义的式 FF 化合物，获得式 GG 化合物。

在甲醇中在氢气氛下，在钯/碳存在下，将化合物 GG 转化成式 HH 的化合物。

实施例 1-6 的化合物采用该方法合成。

式 I 的其它化合物可相应地制备或采用公知方法制备。

式(I)化合物也可与其它活性成分组合给药。

以下是适合用在组合制剂中的其它活性化合物：

所有在 Rote Liste 2001 第 12 章提及的抗糖尿病药物。它们可与本发明的式 I 化合物联合，特别是用于协同地提高效果。活性成分的联合可以通过将所述活性成分分别给予患者进行给药或者以在单一药物制剂中含有数种活性成分的联合制剂的形式进行给药。下列大多数的活性成分公开在 USAN 和 International Drug Names 的 USP 词典, US 药典, Rockville 2001 中。抗糖尿病药物包括胰岛素和胰岛素衍生物，例如 Lantus®(见 www.lantus.com)或 HMR 1964，速效胰岛素类(见 US 6,221,633)、GLP-1-衍生物，例如 Novo Nordisk A/S 在 WO 98/08871 中公开的那些，和口服有效的降血糖活性化合物。

口服有效的降血糖活性化合物优选包括磺酰脲类、双胍类、氯茴苯酸类、噁二唑烷二酮类、噻唑烷二酮类、糖甙酶抑制剂、胰高血糖素拮抗剂、GLP-1 激动剂、钙通道开放剂，例如 Novo Nordisk A/S 在 WO 97/26265 和 WO99/03861 中公开的那些，胰岛素敏化剂、参与刺激糖异生和/或糖原分解的肝酶抑制剂、葡萄糖摄取的调节剂、改变脂质代谢的化合物，例如抗高脂血活性成分和降血脂活性成分、减少食物摄取的化合物、PPAR 和 PXR 激动剂和作用于 β 细胞的 ATP 依赖性钾通道的活性成分。

在本发明的一个实施方式中，式 I 的化合物与 HMGCoA-还原酶抑制剂联合给药，例如辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、罗伐他汀(Rosuvastatin)。

在本发明的一个实施方式中，式 I 的化合物与胆固醇吸收抑制剂联合给药，例如 ezetimibe、替喹安、帕马昔。

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

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

在本发明的一个实施方式中，式 I 的化合物与混合的 PPAR α/γ 激动剂联合给药，例如 GW 1536、AVE 8042、AVE 8134 或 AVE 0847，或如 WO 00/64888、WO 00/64876、或 DE 10142734.4 中所述的。

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

在本发明的一个实施方式中，式 I 的化合物与 MTP 抑制剂联合给药，例如 Implitapide、BMS-201038 或 R-103757。

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

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

在本发明的一个实施方式中，式 I 的化合物与聚合胆酸吸附剂联合给药，例如消胆胺和 Colesevelam。

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

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

在本发明的一个实施方式中，式 I 的化合物与抗氧化剂联合给药，例如 OPC-14117。

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

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

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

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

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

在本发明的一个实施方式中，式 I 的化合物与胰岛素联合给药

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

在本发明的一个实施方式中，式 I 的化合物与双胍联合给药，例如二甲双胍。

在又一个实施方式中，式 I 的化合物与氯茴苯酸类联合给药，例如瑞格列奈。

在另一实施方式中，式 I 的化合物与噻唑烷二酮类联合给药，例如曲格列酮、环格列酮、吡格列酮、罗格列酮或公开于 WO 97/41097 (Dr. Reddy's Research Foundation) 中的化合物，特别是 5-[[4-[(3,4-二氢-3-甲基-4-氧代-2-噻唑啉基)甲氧基]-苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮。

在一个实施方式中，式 I 的化合物与 α -糖甙酶抑制剂联合给药，例如米格列醇或阿卡波糖。

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

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

在另一个实施方式中，式 I 的化合物与 CART 调节剂(参见“可卡因-苯丙胺调节的转录影响小鼠中的能量代谢、焦虑和胃排空”，Asakawa, A 等, M. : Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558)、NPY-拮抗剂，例如茶-1-磺酸{4-[(4-氨基-噻唑啉-2-基氨基)-甲基]-环己基甲基}-酰胺盐酸盐(CGP71683A)、MC4-激动剂(例如 1-氨基-1,2,3,4-四氢-茶-2-甲酸[2-(3a-苄基-2-甲基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氢吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(4-氯-苯基)-2-氧代乙基]-酰胺; (WO 01/91752))、阿立新(Orexin)拮抗剂(例如

1-(2-甲基-苯并噁唑-6-基)-3-[1,5]萘啶-4-基脲盐酸盐(SB-334867-A)、H3-激动剂(3-环己基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-丙烷-1-酮草酸盐(WO00/63208)); TNF-激动剂、CRF-拮抗剂(例如[2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-9H-1,3,9-三氮杂-芴-4-基]-二丙基胺(WO 00/66585))、CRF BP-拮抗剂(例如 Urocortin)、Urocortin-激动剂、 β 3-激动剂(例如 1-(4-氯-3-甲磺酰基甲基-苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吡啶-6-基氧基)-乙基氨基]-乙醇盐酸盐(WO 01/83451))、MSH (黑素细胞刺激激素)激动剂、CCK-A 激动剂(例如{2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧基-苯基)-5-(2-环己基-乙基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-5,7-二甲基-吡啶-1-基}-乙酸三氟乙酸盐(WO 99/15525))、5-羟色胺再摄取抑制剂(例如右芬氟拉明)、混合型 5-羟色胺化合物和去甲肾上腺素能化合物(例如 WO 00/71549)、5HT-激动剂例如 1-(3-乙基-苯并咪唑-7-基)-哌嗪草酸盐(WO 01/09111)、铃蟾肽-激动剂、甘丙肽(galanin)拮抗剂、生长激素(例如人生长激素)、生长激素释放化合物(6-苄氧基-1-(2-二异丙基氨基-乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(WO 01/85695))、TRH-激动剂(参见例如 EP 0 462 884)、解偶联蛋白 2-或 3-调节剂、瘦素(leptin)激动剂(参见例如 Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. 瘦素激动剂作为治疗肥胖的潜在途径。Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881)、DA-激动剂(溴隐亭、Doprexin)、脂肪酶/淀粉酶抑制剂(例如 WO 00/40569)、PPAR 调节剂(例如 WO 00/78312)、RXR 调节剂或 TR β -激动剂。

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

在一个实施方式中, 其它活性成分是芬氟拉明或右旋芬氟拉明

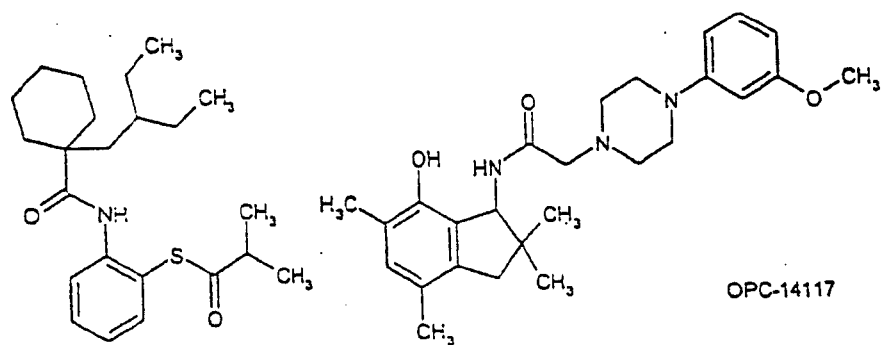
在一个实施方式中, 其它活性成分是西布曲明。

在一个实施方式中, 其它活性成分是奥利司他

在一个实施方式中, 其它活性成分是马吡啶或芬特明。

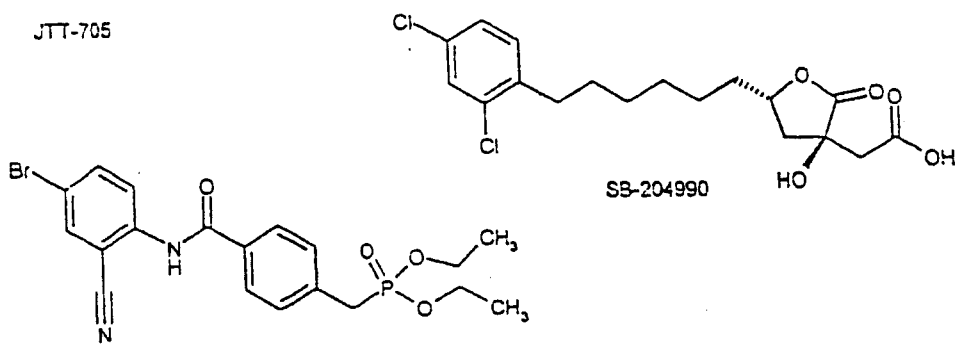
在一个实施方式中，式 I 的化合物与食用纤维材料联合给药，优选不溶性食用纤维材料(参见例如 Carob/Caromax® (Zunft HJ 等，治疗高胆固醇血症的角豆果肉制剂，ADVANCES IN THERAPY (2001 年 9 月-10 月)，18(5)，230-6)。Caromax 是由 Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main 提供的含角豆胶的产品)。与 Caromax® 联用可以通过给予单一的制剂或者分别给予式 I 化合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

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



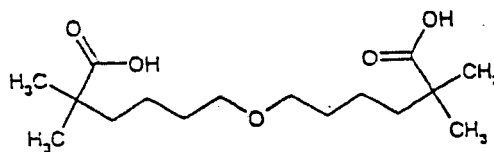
JTT-705

OPC-14117

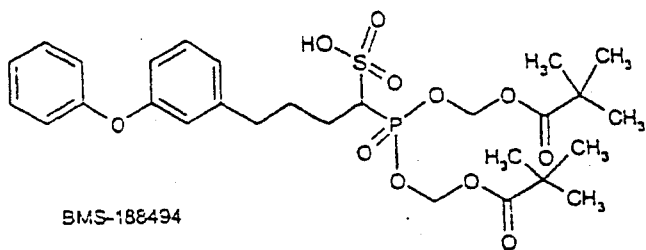


NO-1886

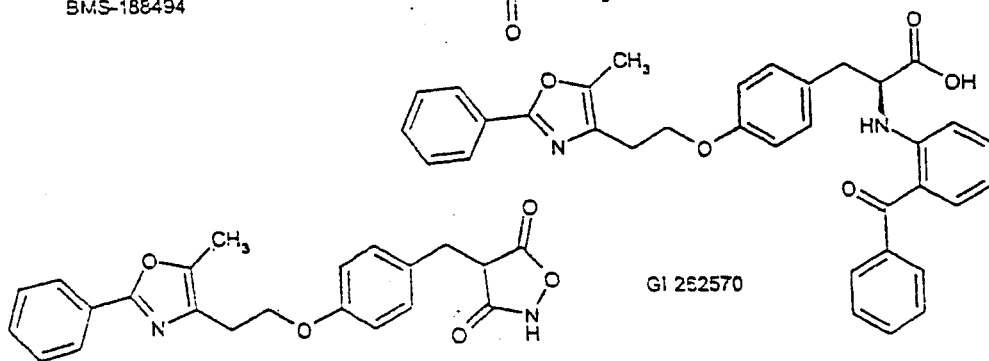
SB-204990



CI-1027



BMS-188494

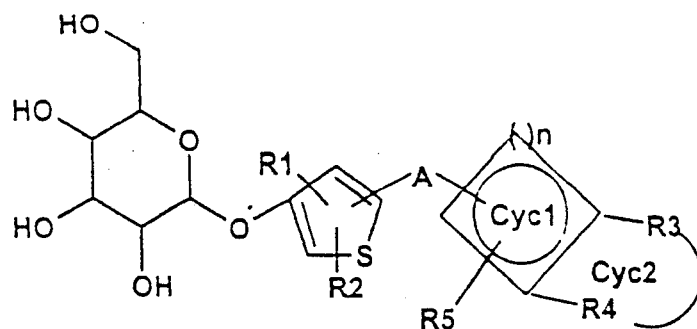


GI 252570

JTT-501

下文举出的实施例用于解释本发明而不是限定本发明。

表 1: 式 I 的化合物



Ex.	R1, R2	A(连接在噻吩基的 2 位)	Cyc1	R3, R4, R5	MS*
1	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
2	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	3-O-(CH ₂) ₂ -O-4, H	ok
3	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₂ -O-4, H	ok
4	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	3-CH=CH-O-4, H	ok
5	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	3-噻吩	H, H, H	ok
6	H, H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -	2-噻吩	H, H, H	ok
7	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
8	H, H	-CO-	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
9	H, H	-CH ₂ -	Ph	H, H, H	ok
10	H, H	-CH(OH)-	Ph	H, H, H	ok
11	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-C ₂ H ₅ , H, H	ok
12	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₃ , 4-O-CH ₃ , H	ok
13	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-C ₇ H ₁₀ , H, H	ok
14	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-F, H, H	ok
15	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-I, H, H	ok
16	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-NO ₂ , H, H	ok
17	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-CH ₃ , H, H	ok
18	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-CH ₃ , H, H	ok
19	H, H	-CH ₂ -	Ph	2-CH ₃ , H, H	ok
20	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-C ₂ H ₅ , H, H	ok
21	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-CH ₃ , 4-O-CH ₃ , 5-CH ₃	ok
22	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-O-CF ₂ -O-4, H	ok
23	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-C ₃ H ₇ , H, H	ok
24	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-C(CH ₃) ₃ , H, H	ok
25	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-OH, H, H	ok
26	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₂ -Ph, H, H	ok
27	H, H	-CH ₂ -	3-噻吩	H, H, H	ok
28	H, H	-CH ₂ -	2-噻吩	4-CH=CH-CH=CH-5, H	ok

29	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₃ , H, H	ok
30	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-CN, H, H	ok
31	H, H	-CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₂ -O-4, H, H	ok
32	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-S-CH ₃ , H, H	ok
33	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-C ₂ H ₅ , H, H	ok
34	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-OCF ₃ , H, H	ok
35	H, H	-CH ₂ -	Ph	4-COOH, H, H	ok
36	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
37	H, H	-CH=CH-	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
38	H, H	-CH=CH-	Ph	4-F, H, H	ok
39	H, H	-CH=CH-	Ph	4-Cl, H, H	ok
40	H, H	-CH=CH-	Ph	4-O-C ₂ H ₅ , H, H	ok
41	H, H	-CH=CH-	Ph	4-CH ₃ , H, H	ok
42	H, H	-CH=CH-	Ph	4-OH, H, H	ok
43	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-F, H, H	ok
44	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-Cl, H, H	ok
45	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-O-C ₂ H ₅ , H, H	ok
46	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-CH ₃ , H, H	ok
47	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-OH, H, H	ok
48	H, H	-CH=CH-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
49	H, H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
50	H, H	-CH=CH-CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₂ -O-4, H	ok
51	5-CH(CH ₃) ₂ , H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
52	5-Ph, H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
53	5-CH ₃ , H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
54	5-CF ₃ , H	-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
55	H, H	-CO-NH-CH ₂ -	Ph	H, H, H	ok
56	H, H	-CO-NH-CH ₂ -	Ph	4-O-CH ₃ , H, H	ok
57	H, H	-CO-NH-CH ₂ -	Ph	3-O-CH ₂ -O-4, H	ok
58	H, H	-CO-NH-CH ₂ -	Ph	4-O-CF ₃ , H, H	ok

*信息“MS 为 ok”是指，测定了质谱或 HPLC/MS 并在该光谱中检测到了分子峰 M+1(MH⁺)和/或 M+18 (MNH₄⁺)和/或 M+23(MNa⁺)。

式 I 化合物的特征在于对糖代谢的有益作用；具体而言，它们可降低血糖水平并适合治疗 I 型和 II 型糖尿病。所述的化合物因此可以单独使用或者与其它降血糖活性成分(抗糖尿病药物)联合使用。

式 I 的化合物还适合治疗糖尿病的晚期损伤，例如肾病、视网膜病、神经病和 X 综合征、肥胖症、心肌梗死、外周动脉阻塞性疾病、血栓形成、动脉硬化、炎性疾病、免疫性疾病、自体免疫性疾病(如 AIDS)、哮喘、骨质疏松症、癌症、牛皮癣、早老性痴呆、精神分裂症和感染性疾病，优选用于治疗 I 型和 II 型糖尿病，以及预防和治疗糖尿病引起的晚期损伤、X 综合征和肥胖症。

化合物的活性按照如下描述进行测试：

由兔子、大鼠和猪的小肠制备刷状缘膜囊

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

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

泡囊可直接在制备后用于标记或转运研究,或者分成 4mg 的小份贮藏于 -196°C 的液氮中。

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

为了由兔小肠制备刷状缘膜囊,通过静脉注射 0.5ml 2.5mg 丁卡因 HCl、100mg m-butramide 和 25mg 碘化 mebezonium 的水溶液处死兔子。取出小肠,用冰冷的生理盐水漂洗,并在氮气氛下、在 -80°C 下于塑料袋中冷冻并贮藏 4-12 周。为制备膜囊,将冷冻的小肠于 30°C 的水浴中解冻,然后剥离粘膜。如前所述进行处理获得膜囊。

为了由猪小肠制备刷状缘膜囊,将来自新屠杀猪的空肠用冰冷却的等渗盐水漂洗,并在 -80°C 下、在氮气氛下于塑料袋中冷冻。如前所述获得膜囊。

由大鼠肾的肾皮质制备刷状缘膜囊

采用 Biber 等的方法由大鼠肾的肾皮质制备刷状缘膜囊。从 6 至 8 只大鼠(200-250g)中取出肾,从每个肾上切下皮质,层厚为约 1mm。将肾置于 30ml 冰冷的 12mM Tris/HCl 缓冲液(pH 7.4)/300mM 甘露醇中并采用 Ultraturrax 轴(标准 180 V)匀化 4 x 30 秒,同时在冰中冷却。加入 42ml 冰冷的蒸馏水,再加入 850 μl 1M MgCl_2 溶液。在 0°C 下培养 15 分钟,然后在 4500 rpm (Sorvall SS-34 转子)下离心 15 分钟。弃去沉淀,将上清液于 16000 rpm 下离心 30 分钟。通过在 Potter-Elvehjem 匀化器(900rpm)中冲击 10 次将沉淀物重新悬浮于 60ml 6mM Tris/HCl 缓冲液(pH 7.4)/150mM 甘露醇/2.5mM EGTA 中,再加入 720 μl 1mM MgCl_2 溶液,然后在 0°C 下

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

测定由刷状缘膜囊摄取的葡萄糖

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

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

以在兔肾皮质刷状缘膜囊上对选定物质进行的转运试验中获得的 IC₂₅ 数据为基础, 对活性成分的活性进行比较。(绝对值可为种类依赖和实验依赖的)

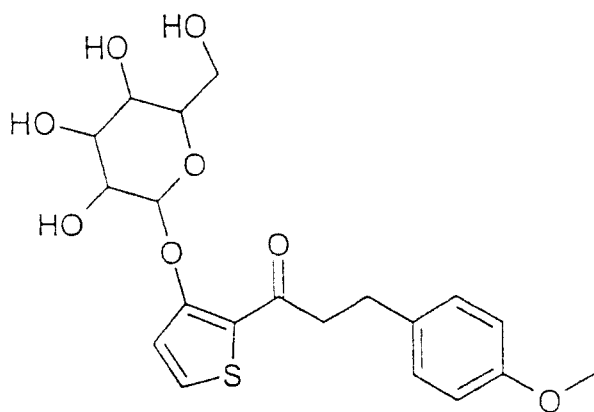
实施例号	IC25 [μM]
5*	13.9
6*	9.9
7*	1.1
9*	1.4
11*	1.3
13*	3.5
34*	1.0
43*	2.2
44*	0.9
45*	2.9
47*	1.6
50*	4.7
54*	1.4
56*	2.8

* β -葡糖形式

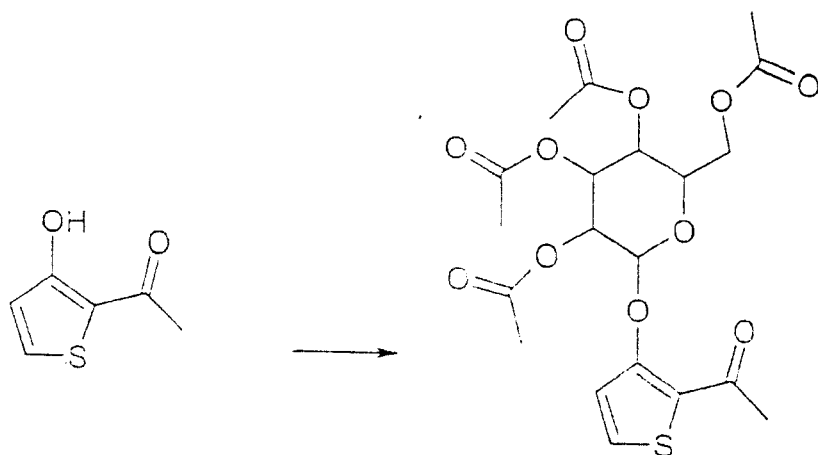
以下详细描述各实施例的制备过程，其它式 I 化合物以类似的方式获得。

实验部分

实施例 1:

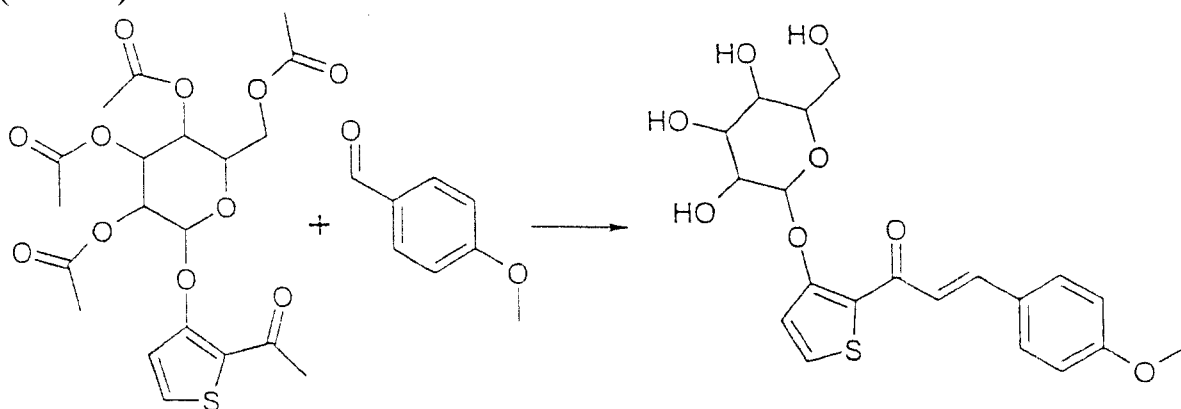


3-(4-甲氧基-苯基)-1-[3-(3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-四氢吡喃-2-基氧基)-噻吩-2-基]-丙-1-酮



a) 4,5-二乙酰氧基-6-乙酰氧基甲基-2-(2-乙酰基-噻吩-3-基氧基)-四氢吡喃-3-基乙酸酯

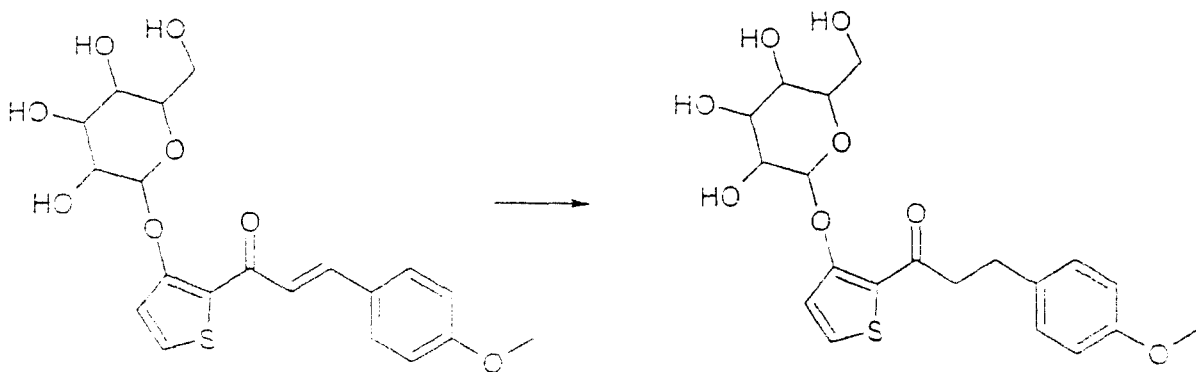
将 2g 1-(3-羟基-噻吩-2-基)-乙酮溶解于 120ml 二氯甲烷中并在 22⁰C 下与 6.4g 4,5-二乙酰氧基-6-乙酰氧基甲基-2-溴四氢吡喃-3-基乙酸酯、1.4g 苄基三丁基氯化铵、6.4g 碳酸钾和 1.2ml 水一起搅拌 20 小时。过滤除去不溶性成分，将滤液浓缩并将粗产物混合物进行柱色谱纯化(SiO₂, 乙酸乙酯/正庚烷=1:1)。获得产物，分子量为 472.5 (C₂₀H₂₄O₁₁S), MS (CI): 473 (M+H⁺)。



b) 3-(4-甲氧基-苯基)-1-[3-(3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-四氢吡喃-2-基氧基)-噻吩-2-基]-丙烯酮

将 472mg 4,5-二乙酰氧基-6-乙酰氧基甲基-2-(2-乙酰基-噻吩-3-基氧基)-四氢吡喃-3-基乙酸酯溶解于 20ml 甲醇中，并加入 5ml 1N NaOCH₃ 的

甲醇溶液。再向其中加入 410mg 4-甲氧基-苯甲醛，将混合物在 22⁰C 下搅拌 20 小时。将混合物用少量盐酸的稀甲醇溶液中和，浓缩，将残余物进行硅胶柱色谱纯化(二氯甲烷/甲醇=6:1)。获得产物，其分子量为 422.5 (C₂₀H₂₂O₈S), MS (ESI): 423 (M+H⁺)。

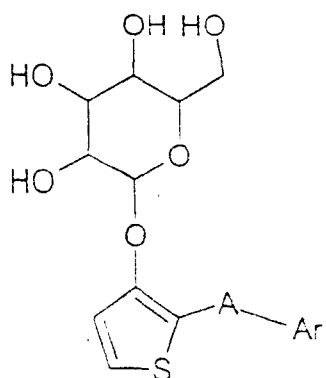



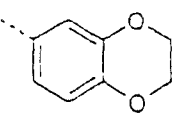

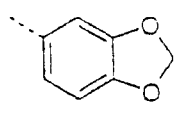

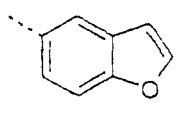

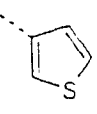

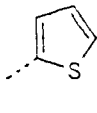
c) 3-(4-甲氧基-苯基)-1-[3-(3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-四氢吡喃-2-基氧基)-噻吩-2-基]-丙-1-酮

将 100mg 3-(4-甲氧基-苯基)-1-[3-(3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-四氢吡喃-2-基氧基)-噻吩-2-基]-丙烯酮溶解于 10ml 乙醇中，用约 20mg 5% 钯/碳进行氢化，氢化过程在振荡装置中进行，过程中施以略微升高的压力(约 4 小时，TLC 检测)。滤出催化剂，将滤液浓缩，将残余物进行柱色谱纯化(SiO₂, 二氯甲烷/甲醇=6:1)。获得产物，分子量为 424.5 (C₂₀H₂₄O₈S), MS (ESI): 447 (M+Na⁺)。

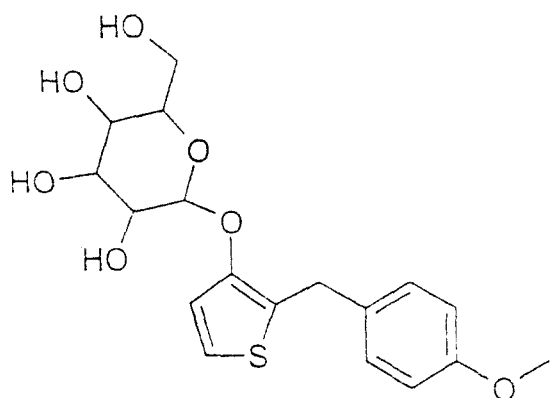
用 α -D-乙酰溴葡萄糖代替如上所述合成过程中的 4,5-二乙酰氧基-6-乙酰氧基甲基-2-溴四氢吡喃-3-基乙酸酯。从而获得 β -D-葡糖形式的实施例 1 的糖苷。这也适用于如下所述的所有实施例。但是，如果采用 α -D-乙酰溴半乳糖，则获得的糖苷为 β -D-半乳糖形式，如果使用 α -D-乙酰溴阿洛糖，则获得的糖苷为 β -D-阿洛糖形式，或如果采用 α -D-乙酰溴甘露糖，则获得的糖苷为 α -D-甘露糖形式。

按照上述实施例 1 所述的相同合成路线制备下述例举性的物质 2-6:



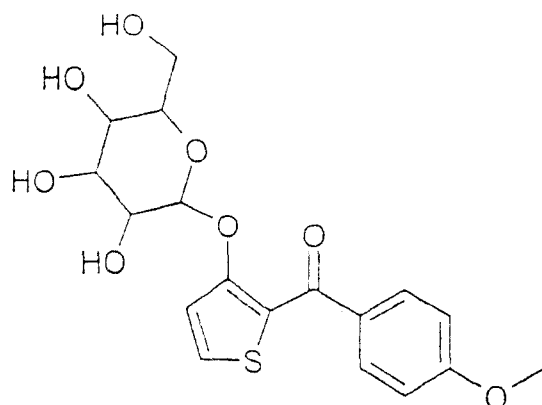
实施例	A	Ar	MS 或 LC/MS
2			OK
3			OK
4			OK
5			OK
6			OK

实施例 7

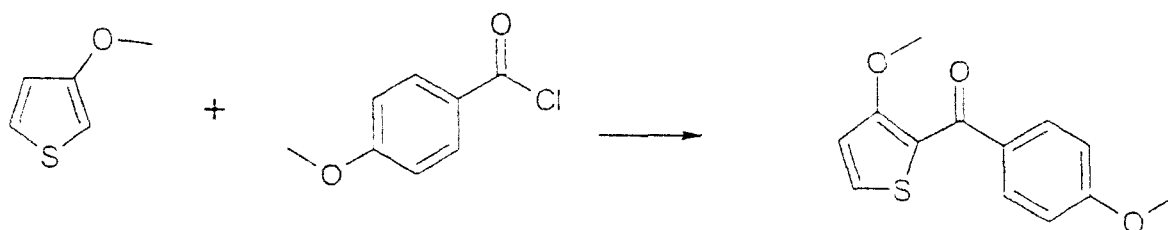


2-羟基甲基-6-[2-(4-甲氧基苄基)-噻吩-3-基氧基]-四氢吡喃-3,4,5-三醇

实施例 8:

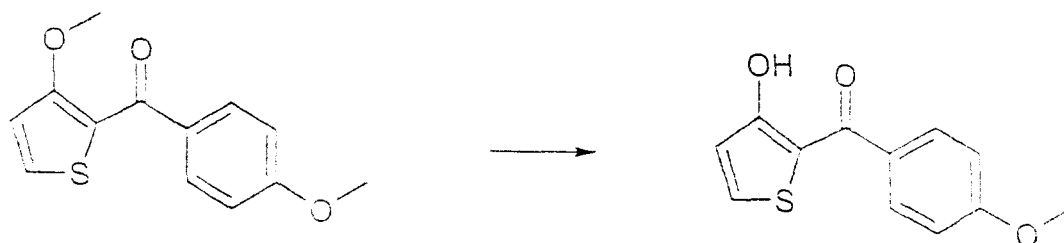


(4-甲氧基-苯基)-[3-(3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-四氢吡喃-2-基氧基)-5-噻吩-2-基]甲酮



a) (4-甲氧基-苯基)-(3-甲氧基-噻吩-2-基)-甲酮

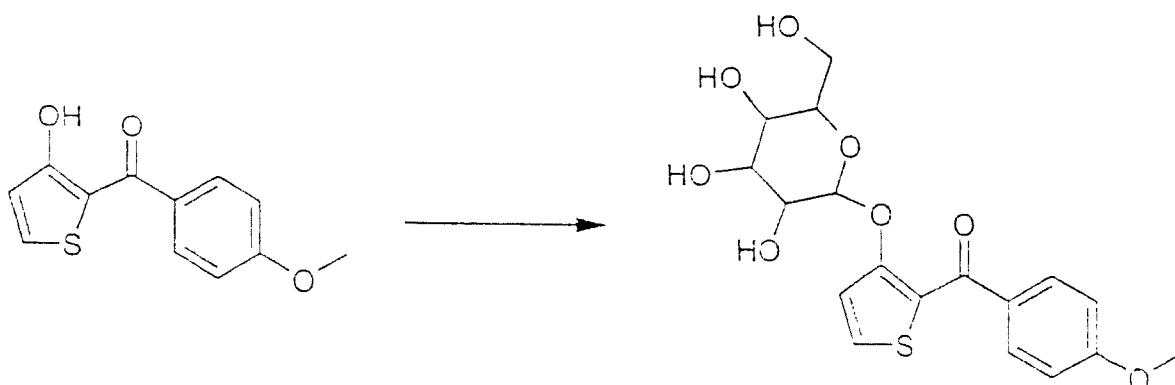
将 2.7ml 四氯化锡加至 2.3g 3-甲氧基-噻吩和 3.4g 4-甲氧基苯甲酰氯在 50ml 二氯甲烷中的溶液中, 同时在冰中冷却。将混合物在室温下搅拌过夜。为进行处理, 加入 75ml 2N 盐酸, 将混合物用二氯甲烷萃取三次。将合并后的有机相用 2N 碳酸钠溶液和水洗涤两次, 真空除去溶剂, 将粗产物进行柱色谱纯化(SiO_2 , 乙酸乙酯/正庚烷=1:2)。获得产物, 分子量为 248.3 ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$), MS (CI): 249 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



b) (3-羟基-噻吩-2-基)-(4-甲氧基-苯基)-甲酮

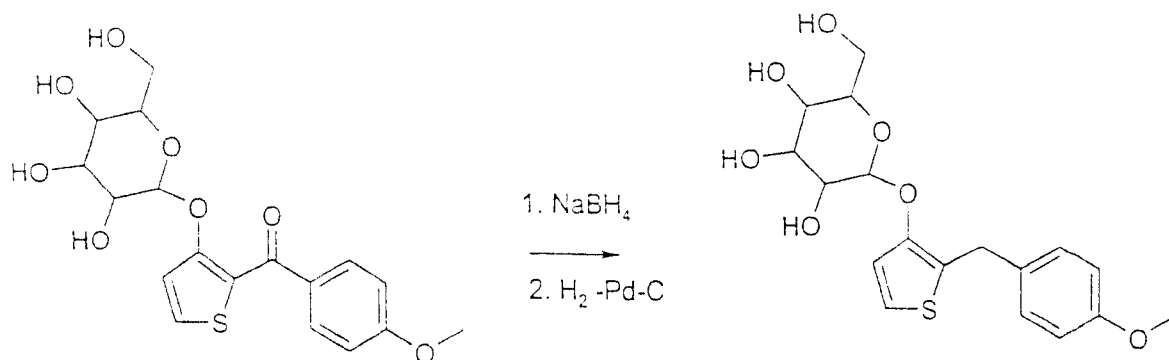
将 993mg (4-甲氧基-苯基)-(3-甲氧基-噻吩-2-基)-甲酮溶解于 20ml 无水二氯甲烷中, 加入 7ml 三溴化硼/二甲硫醚复合物。将混合物在室温下搅拌直到反应完成(TLC 检测)。然后倒入水中, 用二氯甲烷萃取几次。将有机

相干燥并浓缩，将残余物进行柱色谱纯化(SiO_2 ，乙酸乙酯/正庚烷=1:4)。获得产物，分子量为 234.3 ($\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$), MS (CI): 235 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



c) (4-甲氧基-苄基)-[3-(3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-四氢吡喃-2-基氧基)-噻吩-2-基]-甲酮 = 实施例 8

将 2.8g (3-羟基噻吩-2-基)-(4-甲氧基-苄基)-甲酮溶解于 350ml 二氯甲烷中，加入 12.64g 3,4,5-三乙酰氧基-6-溴-四氢吡喃-2-基甲基乙酸酯、15.4g 碳酸钾、3.6g 苄基三丁基氯化铵并最后加入 3ml 水。将混合物在室温下剧烈搅拌 20 小时。反应完成后，将残余物过滤并浓缩，用 SiO_2 过滤，用乙酸乙酯/庚烷=1:2 洗脱。除去溶剂，将残余物吸收于约 300ml 甲醇中，加入 35ml 1N NaOCH_3 的甲醇溶液后，在室温下搅拌 1 小时。将其用 7% 盐酸的甲醇溶液中和(约 35ml)，加入约 100ml 二氯甲烷/甲醇/浓氨水=30:5:0.1 移动相混合物并搅拌 5 分钟。随后浓缩，向残余物中加入相同的移动相混合物，从溶液中除去不溶性盐。进行硅胶色谱处理得到产物，其分子量为 396.42 ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{S}$), MS (ESI): 397 ($\text{M}+\text{H}^+$), 235 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{gluc}$)。

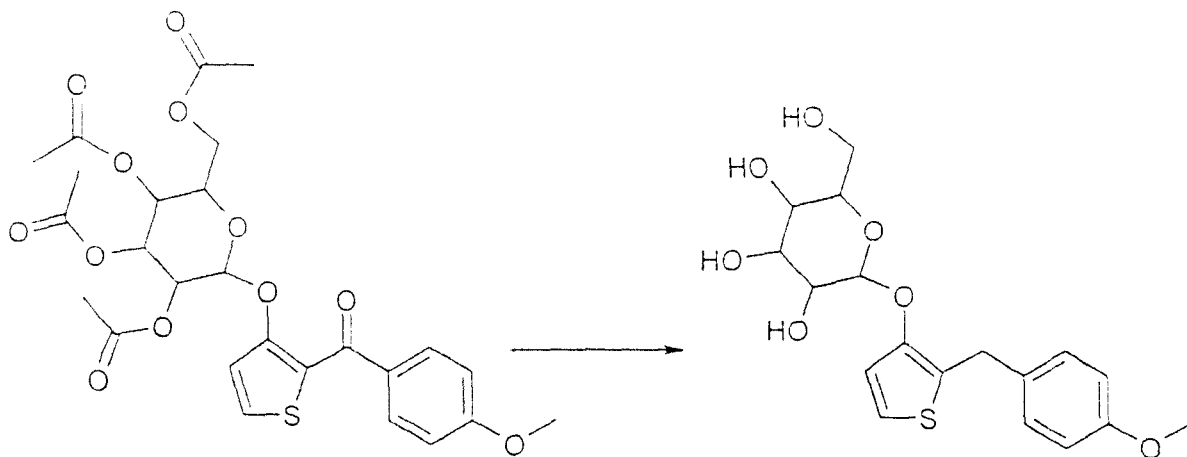


d) 2-羟基甲基-6-[2-(4-甲氧基-苄基)-噻吩-3-基氧基]-四氢吡喃-3,4,5-三醇 = 实施例 7

将 4.1g (4-甲氧基-苄基)-[3-(3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-四氢吡喃-2-基氧基)-噻吩-2-基]-甲酮溶解于 200ml 四氢呋喃 + 20ml 甲醇中，加入 500mg 硼氢化钠。反应完成后(TLC 检测，二氯甲烷/甲醇/浓氨水=30:5:1；约 30-60 分钟)；加入水并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并后的有机相用硫酸镁干燥，浓缩。获得粗产物形式的 2-{2-[羟基-(4-甲氧基-苄基)-甲基]-噻吩-3-基氧基}-6-羟基甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇，通过硅胶过滤对其进行纯化。

将所有物质溶解于约 800ml 无水乙醇中，在振荡装置中将溶液用氩气饱和。然后加入作为催化剂的无水钨/碳，在 22⁰C 及剧烈振荡和大气压下将混合物氢化 6-7 小时。反应完成后，将混合物通过澄清层进行抽滤，真空除去溶剂。将残余物进行柱色谱纯化(SiO₂，二氯甲烷/甲醇=9:1)。(TLC 板，用 10%硫酸显色)。获得产物，分子量为 382.44 (C₁₈H₂₂O₇S)，MS (ESI): 383 (M+H⁺), 221 (M+H⁺-gluc)。

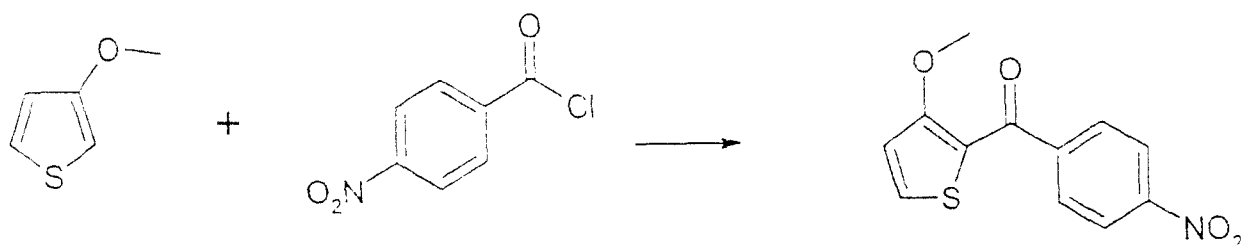
或者，也可以下述方式制备该化合物：



将 226mg 3,4,5-三乙酰氧基-6-[2-(4-甲氧基-苄基)-噻吩-3-基氧基]-四氢吡喃-2-基-甲基乙酸酯溶解于 4ml 乙腈中并在冰浴中冷却至 0⁰C。加入 0.3ml 三甲基氯硅烷和 151mg 的氰基硼氢化钠，除去冰浴，将反应物搅拌 2 小时。将反应混合物用 30ml 二氯甲烷稀释，用硅藻土过滤，将有机相用 20ml 饱和碳酸氢钠溶液和 20ml 氯化钠溶液洗涤。将残余物进行柱色谱纯化(SiO₂，乙酸乙酯/正庚烷=1:2)。将粗产物吸收于甲醇中，加入 1ml 甲醇钠溶液(10mg/ml 的甲醇溶液)。将溶液在 22⁰C 下搅拌 18 小时，在加入 Amberlyst

15 (H^+ 型)后,用 10ml 甲醇稀释并过滤。将残余物用 20ml 甲醇洗涤,将有机相浓缩并将残余物进行硅胶色谱纯化。获得 120mg 产物,其分子量为 382.44 ($C_{18}H_{22}O_7S$), MS (ESI): 400 ($M+NH_4^+$)。

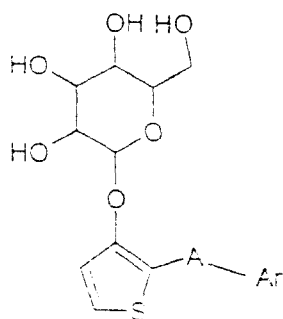
(3-甲氧基-噻吩-2-基)-(4-硝基-苯基)-甲酮的制备:



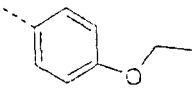
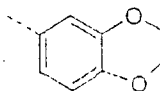
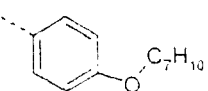


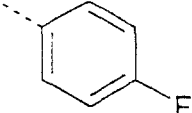
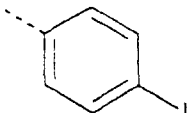
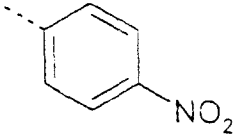
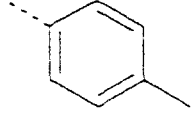
将 0.5ml 3-甲氧基噻吩溶解于 50ml 二氯甲烷中。加入 968mg 4-硝基苯甲酰氯,在冰浴中将反应混合物冷却至 $0^{\circ}C$ 。然后,加入 696mg 三氯化铝,将反应混合物在 $0^{\circ}C$ 下搅拌 4 小时。将反应混合物加至 100ml 冰-水中并搅拌 15 分钟,加入 100ml 二氯甲烷。将有机相分离出来,用 50ml 0.5M 氢氧化钠溶液和 50ml 饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。将形成的混合物进行柱色谱纯化(SiO_2 , 乙酸乙酯/正庚烷)。获得产物,其分子量为 263.27 ($C_{12}H_9NO_4S$); MS (CI): 264.25 ($M+H^+$)。

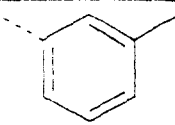
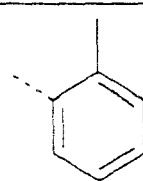
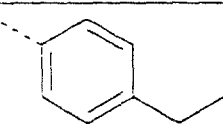
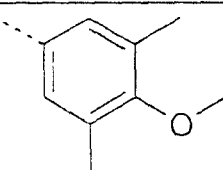
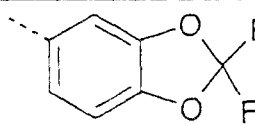
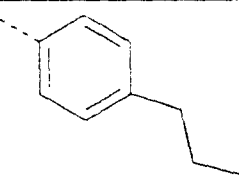
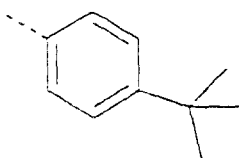
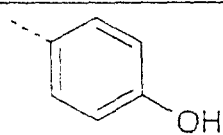
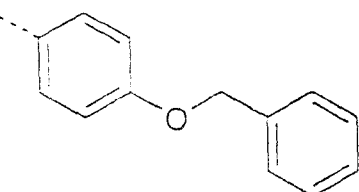

然后,如实施例 7 所述,将(3-甲氧基-噻吩-2-基)-(4-硝基-苯基)-甲酮转化成举例性物质 16。

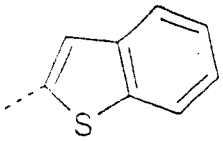
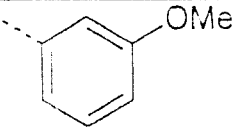
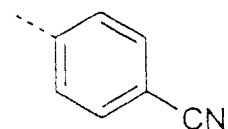
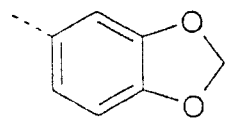
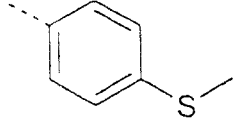
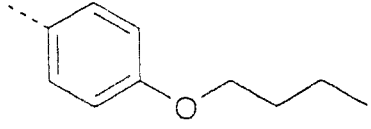
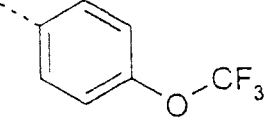
采用相同的合成路线制备下述举例性的物质 9-34:



实施例	A	Ar	MS 或 LC/MS
9	CH ₂		OK
10	CHOH		OK
11	CH ₂		OK
12	CH ₂		OK
13	CH ₂		OK

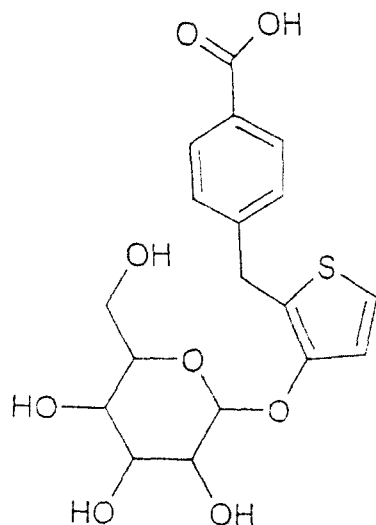
实施例	A	Ar	MS 或 LC/MS
14	CH ₂		OK
15	CH ₂		OK
16	CH ₂		OK
17	CH ₂		OK

16	CH ₂		OK
19	CH ₂		OK
20	CH ₂		OK
21	CH ₂		OK
22	CH ₂		OK
23	CH ₂		OK
24	CH ₂		OK
25	CH ₂		OK
26	CH ₂		OK
27	CH ₂		OK

28	CH ₂		OK
29	CH ₂		OK
30	CH ₂		OK
31	CH ₂		OK
32	CH ₂		OK
33	CH ₂		OK
34	CH ₂		OK

注释 MS/LCMS 为 OK 是指获得了所示化合物的分子峰值 $M+1$ (MH^+)和/或 $M+18$ (MNH_4^+)和/或 $M+23$ (MNa^+)。

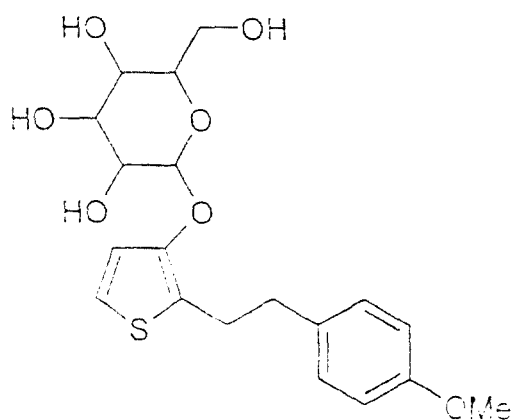
实施例 35:



4-[3-(3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-四氢吡喃-2-基氧基)-噻吩-2-基甲基]-苯甲酸

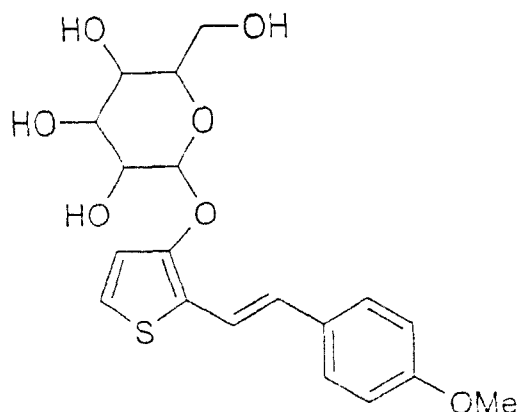
将 46mg 4-[3-(3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-四氢吡喃-2-基氧基)-噻吩-2-基甲基]-苯腈溶解于 5ml 甲醇和 2ml 25% 氢氧化钾溶液的混合物中, 并在 70 °C 下加热 3 小时。将溶液用 10ml 水稀释并用 2N HCl 中和。将形成的溶液进行冷冻干燥。将粗产物进行柱色谱纯化(SiO_2 , 二氯甲烷/甲醇/乙酸/水 = 8:2:0.1:0.1)。获得 45mg 产物, 其分子量为 396.42 ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_8\text{S}$), MS (ESI): 414.45 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$)。

实施例 36:

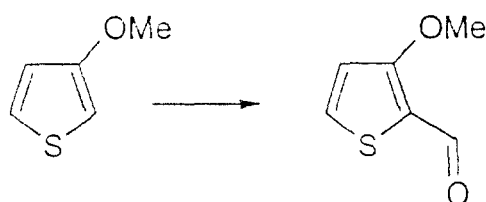


2-羟基甲基-6-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-噻吩-3-基氧基}-四氢吡喃-3,4,5-三醇

实施例 37:

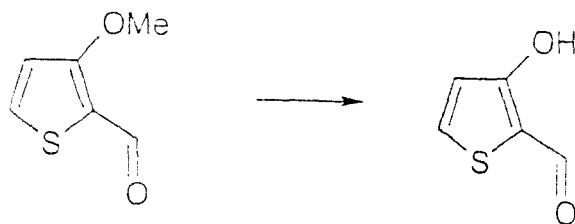


2-羟基甲基-6-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙烯基]-噻吩-3-基氧基}-四氢吡喃-3,4,5-三醇



a) 3-甲氧基-噻吩-2-甲醛

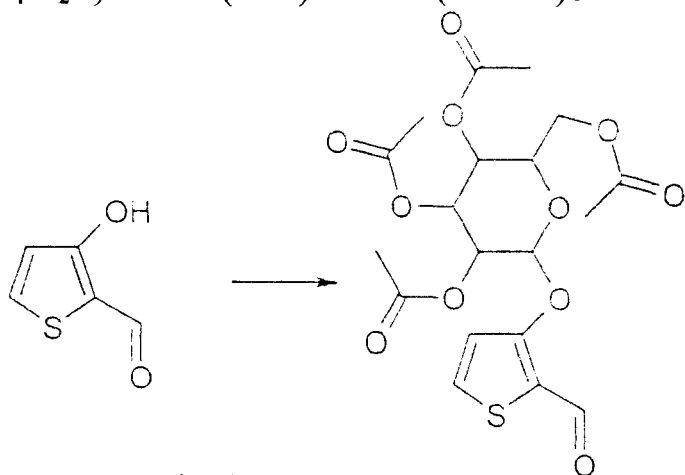
将 1.03ml 3-甲氧基噻吩溶解于 2.3ml 二甲基甲酰胺中。在用冰冷却的同时，加入 1.06ml 磷酰氯。1 小时后，将反应溶液加至冰中，将溶液用 5M 的氢氧化钠溶液中和。水相用乙醚萃取三次，每次 25ml，将合并后的有机相用 50ml 饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥并浓缩。获得 840mg 产物，其分子量为 142.18 (C₆H₇O₂S)。MS (ESI): 143.0 (M+H⁺)。



b) 3-羟基-噻吩-2-甲醛

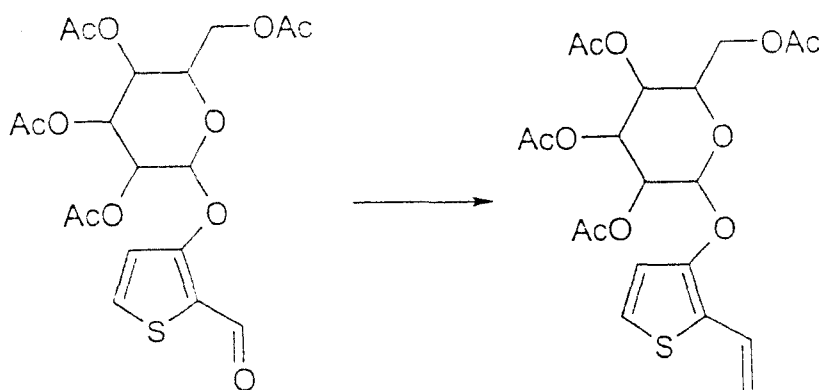
将 200mg 3-甲氧基-噻吩-2-甲醛溶解于 5ml 二氯甲烷中。将 880mg 三

溴化硼-二甲硫醚复合物溶解于 5ml 二氯甲烷中并加至反应溶液中。将溶液搅拌 18 小时。将反应混合物倒入 30ml 水中，将混合物萃取 4 次，每次用 20ml 二氯甲烷。将合并后的有机相用 30ml 饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥并浓缩。获得 140mg 3-羟基-噻吩-2-甲醛，其分子量为 128.15 ($C_5H_4O_2S$)。MS (ESI): 129.0 ($M+H^+$)。



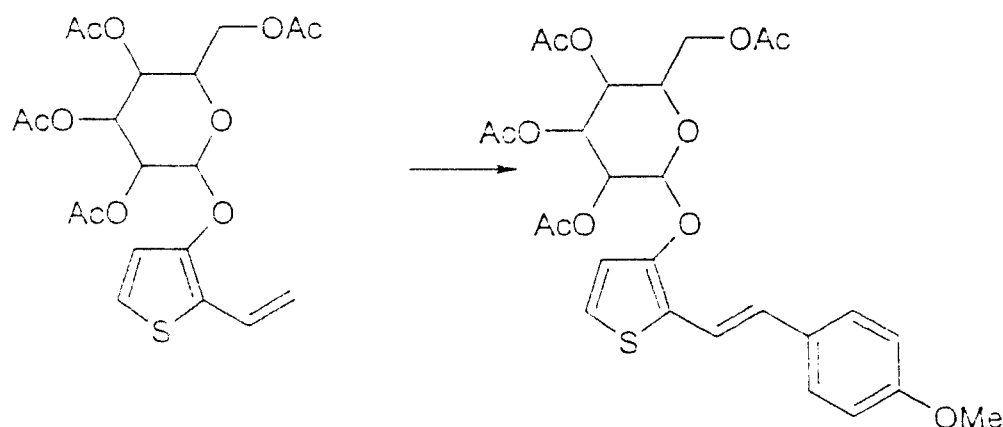
c) 4,5-二乙酰氧基-6-乙酰氧基甲基-2-(2-甲酰基-噻吩-3-基氧基)-四氢吡喃-3-基乙酸酯

将 3.81g 3-羟基-噻吩-2-甲醛、30.5g (4,5-二乙酰氧基-6-乙酰氧基甲基-2-[5-异丙基-2-(4-甲氧基-苯甲酰基)-噻吩-3-基氧基]-四氢吡喃-3-基)乙酸酯、37.0g 碳酸钾和 9.2g 苄基三丁基氯化铵溶解于 850ml 二氯甲烷中。加入 7.5ml 水，将反应混合物搅拌 60 小时。将溶液用水和饱和氯化钠溶液萃取，将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。向形成的褐色泡沫中加入 60ml 乙醇:水(9:1)，对形成的微细沉淀进行抽滤。获得产物，其分子量为 458.44 ($C_{19}H_{22}O_{11}S$)，MS (ESI): 476 ($M+NH_4^+$)。



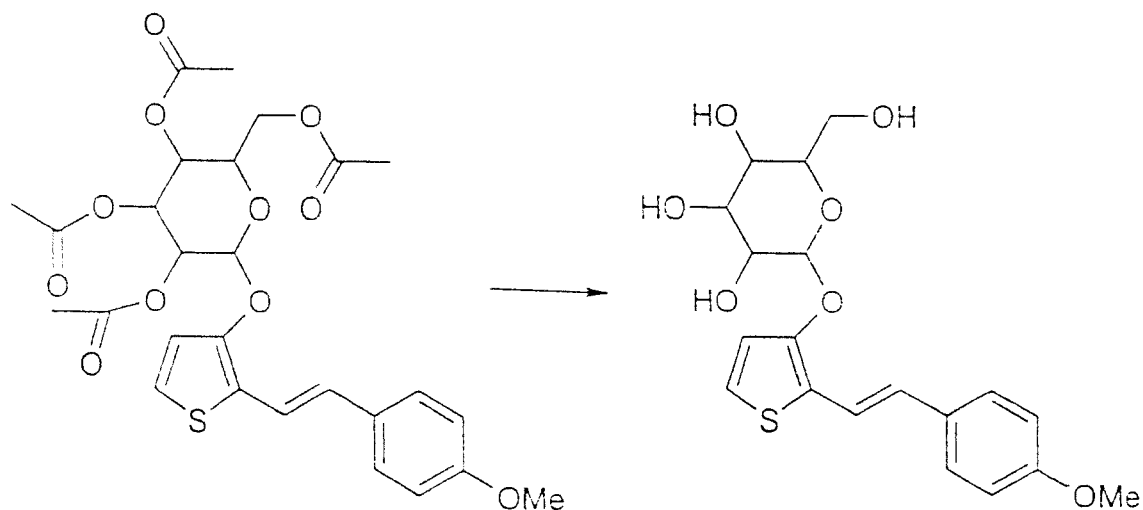
d) 3,4,5-三乙酰氧基-6-(2-乙烯基-噻吩-3-基氧基)-四氢吡喃-2-基甲基乙酸酯

将 3.30g 3,4,5-三乙酰氧基-6-(2-甲酰基-噻吩-3-基氧基)-四氢吡喃-2-基甲基乙酸酯溶解于 60ml 二噁烷中。加入 6.43g 甲基三苯基溴化磷、5.37g 碳酸钾和 0.25ml 水，将溶液回流 4 小时。将溶液浓缩并经柱过滤纯化。获得产物 2.89g，其分子量为 456.47 ($C_{20}H_{24}O_{10}S$)，MS (ESI): 479.10 ($M+Na^+$); 474.10 ($M+NH_4^+$)。



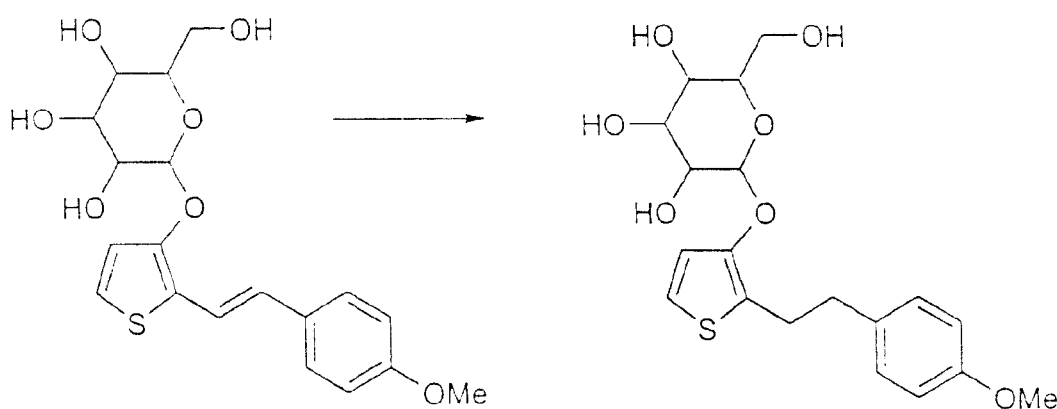
e) 3,4,5-三乙酰氧基-6-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙烯基]-噻吩-3-基氧基}-四氢吡喃-2-基甲基乙酸酯

氩气氛下，将 148mg 3,4,5-三乙酰氧基-6-(2-乙烯基-噻吩-3-基氧基)-四氢吡喃-2-基甲基乙酸酯溶解于 2ml 二氯甲烷中。加入三环己基膦-[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-4,5-二氢咪唑-2-亚基][亚苄基]二氯化钨(IV) (23mg，溶解于 2ml 二氯甲烷)，将溶液加热回流 8 小时。将反应溶液浓缩并进行柱色谱纯化(SiO_2 ，庚烷/乙酸乙酯 2:1)。获得产物 132mg，其分子量为 562.60 ($C_{27}H_{30}O_{11}S$)。MS(ESI): 575.20 ($M+Na^+$)。



f) 2-羟基甲基-6-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙烯基]-噻吩-3-基氧基}-四氢吡喃-3,4,5-三醇=实施例 37

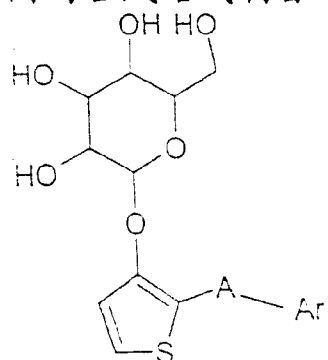
将 150mg 3,4,5-三乙酰氧基-6-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙烯基]-噻吩-3-基氧基}-四氢吡喃-2-基甲基乙酸酯悬浮于 10ml 无水甲醇中。加入 1.0ml NaOMe 的甲醇溶液(10mg/ml)。将溶液在 22⁰C 下搅拌 18 小时。加入 Amberlyst 15 (H⁺型)并将溶液用 10ml MeOH 稀释并过滤,将残余物用 20ml 甲醇洗涤。将有机相浓缩,将残余物用硅胶色谱纯化。获得产物 100mg,其分子量为 394.45 (C₁₉H₂₂O₇S), MS (ESI): 417 (M+Na⁺); 412 (M+NH₄⁺)。

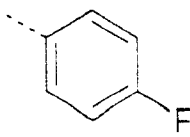
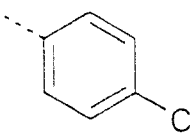
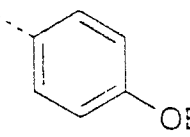
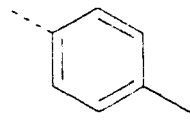
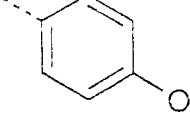
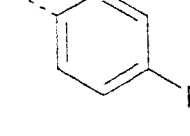
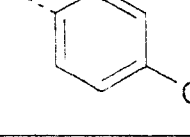
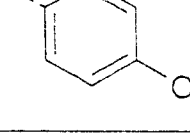
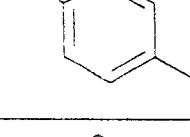
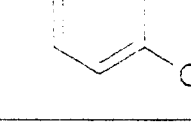


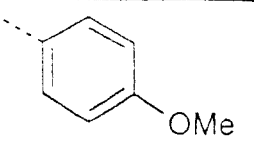
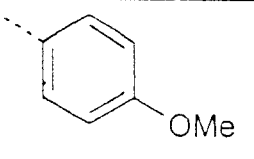
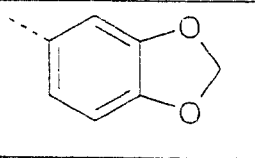
g) 2-羟基甲基-6-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-噻吩-3-基氧基}-四氢吡喃-3,4,5-三醇=实施例 36

将 50mg 2-羟基甲基-6-{2-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙烯基]-噻吩-3-基氧基}-四氢吡喃-3,4,5-三醇溶解于 10ml 甲醇中。加入 20mg 钨/活性炭并将溶液在氢气氛下搅拌 18 小时。滤除催化剂,用 60ml 甲醇洗涤,将有机相浓缩。将残余物进行硅胶色谱处理(乙酸乙酯)。获得产物 18mg,其分子量为 396.46 (C₁₉H₂₄O₇S); MS (ESI): 419.05 (M+Na⁺), 414.10 (M+NH₄⁺)。

采用相同的合成路线制备下述举例性的物质 38-50:

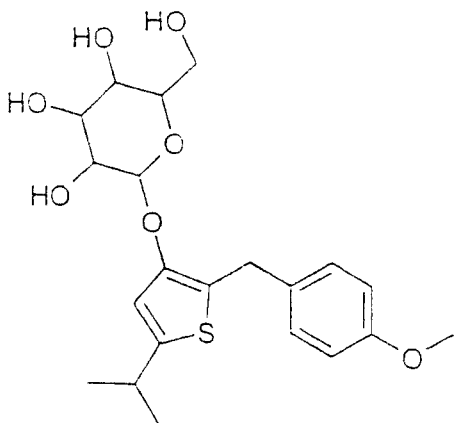


实施例	A	Ar	MS 或 LC/MS
38	-CH=CH-		OK
39	-CH=CH-		OK
40	-CH=CH-		OK
41	-CH=CH-		OK
42	-CH=CH-		OK
43	-CH ₂ -CH ₂ -		OK
44	-CH ₂ -CH ₂ -		OK
45	-CH ₂ -CH ₂ -		OK
46	-CH ₂ -CH ₂ -		OK
47	-CH ₂ -CH ₂ -		OK

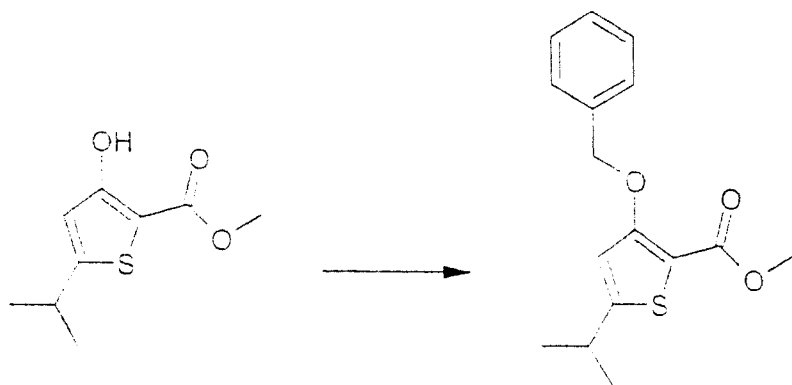
48	-CH=CH-CH ₂ -		OK
49	-CH ₂ -CH ₂ - CH ₂ -		OK
50	-CH=CH-CH ₂ -		OK

注释 MS/LCMS 为 OK 是指获得了所示化合物的分子峰值 $M+1$ (MH^+)和/或 $M+18$ (MNH_4^+)和/或 $M+23$ (MNa^+)。

实施例 51:

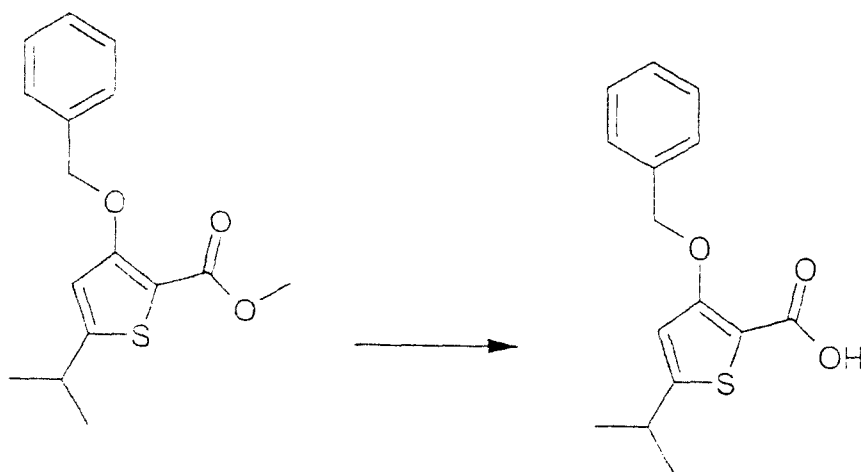


2-羟基甲基-6-[5-异丙基-2-(4-甲氧基-苄基)-噻吩-3-基氧基]-四氢吡喃-3,4,5-三醇



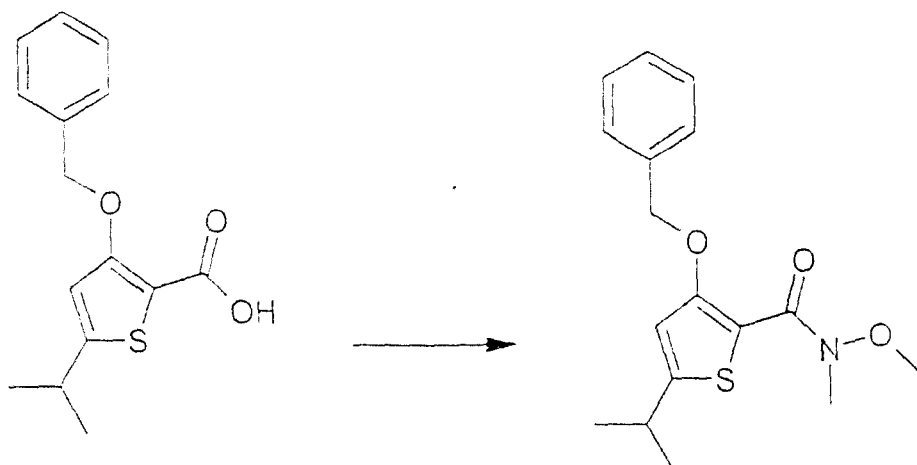
a) 3-苄氧基-5-异丙基-噻吩-2-甲酸酯

将 1.16g 3-羟基-5-异丙基-噻吩-2-甲酸甲酯(通过下述文献中的公知方法制备: H. Fiesselmann, F. Thoma, Chem. Ber. 1956, 89, 1907)溶解于 25ml 二甲基甲酰胺(DMF)中, 加入 2.83g 碳酸铯和 1.72ml 苄基溴。将反应混合物在 22⁰C 下搅拌 72 小时。然后, 加入 10ml 甲醇, 30 分钟后, 加入 100ml 饱和碳酸氢钠溶液和 50ml 水。将混合物用乙醚萃取 3 次, 每次 70ml。将合并后的有机相用硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物进行柱色谱纯化(SiO₂, 乙酸乙酯/正庚烷=1:4)。获得产物, 分子量为 290.4 (C₁₆H₁₈O₃S), MS (ESI): 291 (M+H⁺)。



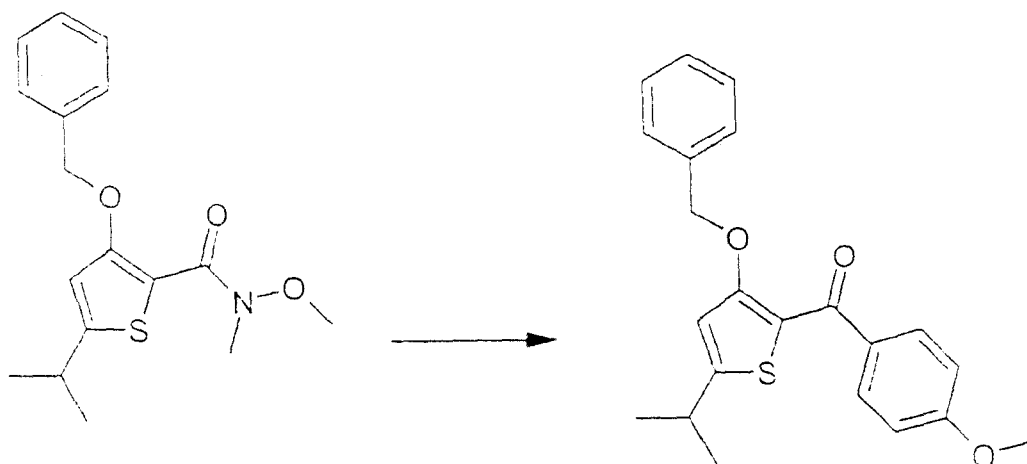
b) 3-苄氧基-5-异丙基-噻吩-2-甲酸

将 1.16g 3-苄氧基-5-异丙基-噻吩-2-甲酸甲酯溶解于 10ml 四氢呋喃(THF)和 10ml 甲醇中, 加入 1.7g 氢氧化锂的 10ml 水溶液。将反应混合物在 22⁰C 下搅拌 72 小时。在旋转蒸发器上蒸除甲醇和 THF。在冰冷却下, 将反应混合物用 2M 的盐酸调节至 pH=4 并用乙酸乙酯萃取两次, 每次 50ml。将合并后的有机相用硫酸钠干燥并浓缩。获得产物, 其分子量为 276.4 (C₁₅H₁₈O₃S), MS (ESI): 294 (M+Na⁺)。



c) 3-苄氧基-5-异丙基-N-甲氧基-N-甲基噻吩-2-甲酰胺

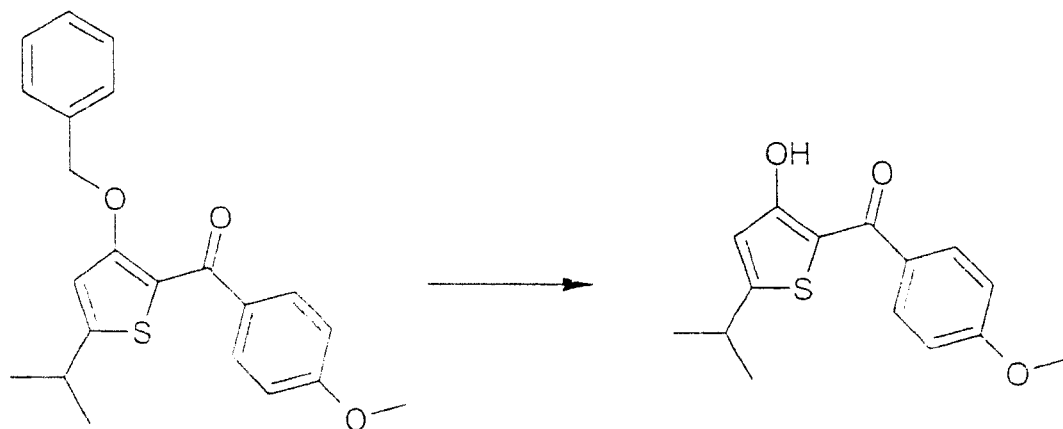
将 860mg 3-苄氧基-5-异丙基-噻吩-2-甲酸溶解于 30ml 二氯甲烷中，加入 560mg N,O-二甲基羟基胺盐酸盐和 2.3ml 三乙胺。在 22⁰C 下 15 分钟后，加入 2.3ml 50% 的 1-丙烷膦酸酐的乙酸溶液，将混合物在 22⁰C 下再搅拌 18 小时。将反应混合物用 2 × 70ml 水和 70ml 饱和氯化钠溶液洗涤。将有机相用硫酸钠干燥并浓缩。获得产物，其分子量为 319.4 (C₁₇H₂₁NO₃S), MS (ESI): 320 (M+H⁺)。



d) (3-苄氧基-5-异丙基-噻吩-2-基)-(4-甲氧基-苯基)-甲酮

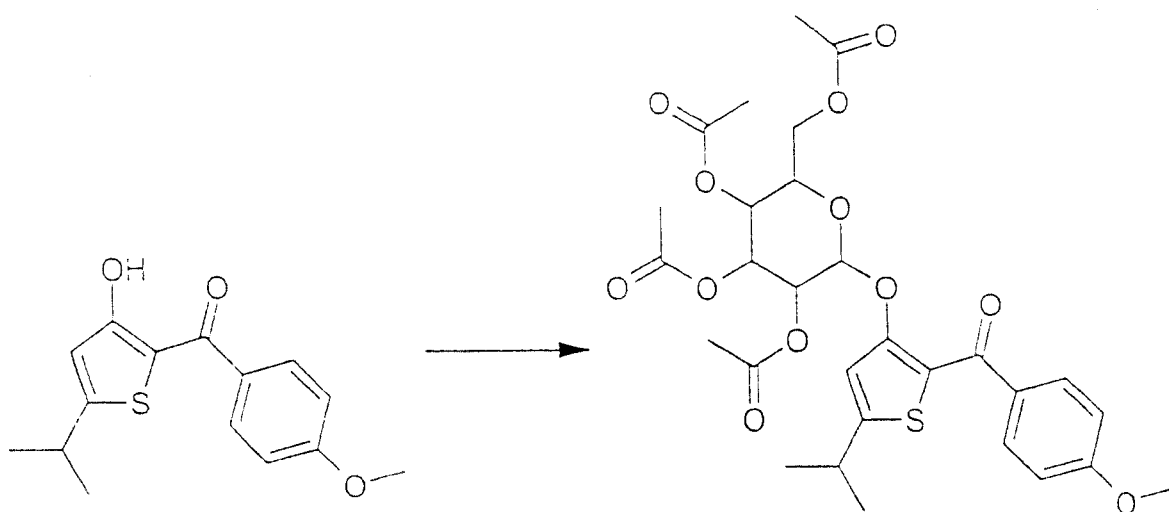
将 860mg 3-苄氧基-5-异丙基-N-甲氧基-N-甲基噻吩-2-甲酰胺溶解于 50ml 四氢呋喃(THF)中并在冰浴中冷却至 0⁰C，加入 31.3ml 0.5M 4-甲氧基苯基溴化镁的四氢呋喃溶液。30 分钟后，除去冰浴，将反应混合物升温至 22⁰C。1 小时后，将 70ml 饱和碳酸氢钠溶液加至反应混合物中，将其用 2 × 100ml 乙酸甲酯萃取。将合并后的有机相用 70ml 饱和氯化钠溶液洗

涂,用硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物进行柱色谱纯化(SiO_2 , 乙酸乙酯/正庚烷=1:3)。获得产物,其分子量为 366.5 ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$), MS (ESI): 367 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



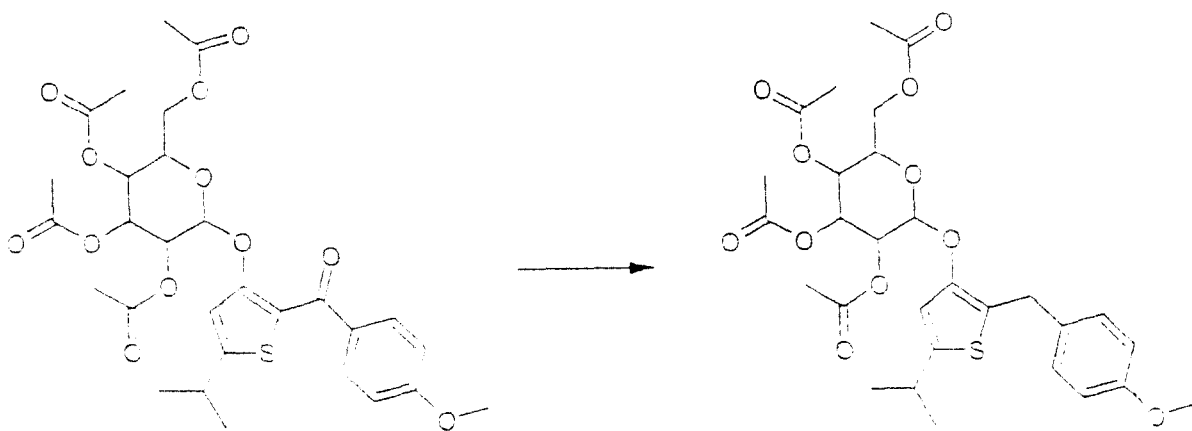
e) (3-羟基-5-异丙基-噻吩-2-基)-(4-甲氧基-苯基)-甲酮

将 1.00g (3-苄氧基-5-异丙基-噻吩-2-基)-(4-甲氧基-苯基)-甲酮溶解于 20ml 二氯甲烷中。向反应溶液中加入 2.73ml 1M 三溴化硼-二甲硫醚复合物的二氯甲烷溶液。将溶液在 22°C 下搅拌 1.5 小时。将反应混合物倒入 50ml 水中,将混合物用 $2 \times 30\text{ml}$ 二氯甲烷萃取。将合并后的有机相用 $2 \times 30\text{ml}$ 饱和碳酸氢钠溶液洗涤并用 50ml 饱和氯化钠溶液洗涤 1 次,用硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物进行柱色谱纯化(SiO_2 , 乙酸乙酯/正庚烷=1:4)。获得产物,其分子量为 276.4 ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$), MS (ESI): 299 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。



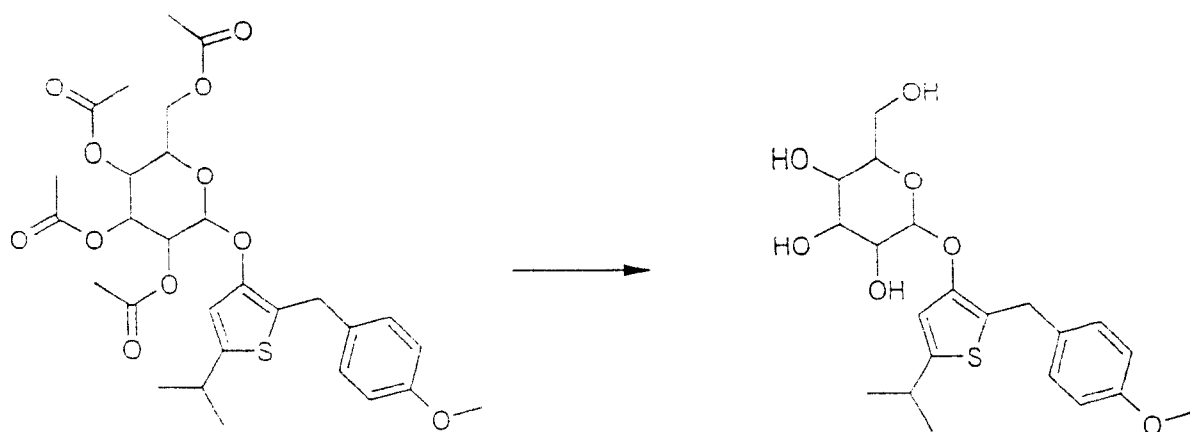
f) (4,5-二乙酰氧基-6-乙酰氧基甲基-2-[5-异丙基-2-(4-甲氧基-苯甲酰基)-噻吩-3-基氧基]-四氢吡喃-3-基)乙酸酯

将 380mg (3-羟基-5-异丙基-噻吩-2-基)-(4-甲氧基-苄基)-甲酮、848mg 4,5-二乙酰氧基-6-乙酰氧基甲基-2-溴-四氢吡喃-3-基乙酸酯、1.43g 碳酸钾和 71.1mg 苄基三丁基氯化铵溶解于 20ml 二氯甲烷中，加入 1.20ml 水。将反应混合物在 22⁰C 下搅拌 40 小时。将 50ml 水加至反应混合物中，将其用 2 × 50ml 二氯甲烷萃取。将合并后的有机相用 50ml 饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物进行柱色谱纯化(SiO₂, 乙酸乙酯/正庚烷=1:1)。获得产物，其分子量为 606.7 (C₂₉H₃₄O₁₂S), MS (ESI): 607 (M+H⁺)。



g) (4,5-二乙酰氧基-6-乙酰氧基甲基-2-[5-异丙基-2-(4-甲氧基-苄基)-噻吩-3-基氧基]-四氢吡喃-3-基)乙酸酯

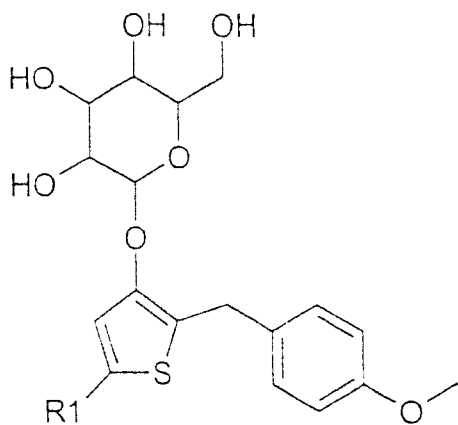
将 630mg (4,5-二乙酰氧基-6-乙酰氧基甲基-2-[5-异丙基-2-(4-甲氧基-苄基)-噻吩-3-基氧基]-四氢吡喃-3-基)乙酸酯溶解于 30ml 乙腈中，并在冰浴中冷却至 0⁰C。加入 1.31ml 三甲基氯硅烷和 652mg 氟基硼氢化钠，除去冰浴，将反应物搅拌 2 小时。将 100ml 水加至反应混合物中，将其用 2 × 70ml 二氯甲烷萃取。将合并后的有机相用 50ml 饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物进行柱色谱纯化(SiO₂, 乙酸乙酯/正庚烷=1:1)。获得产物，其分子量为 592.7 (C₂₉H₃₆O₁₁S), MS (ESI): 593 (M+H⁺)。

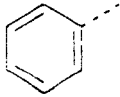




h) 2-羟基甲基-6-[5-异丙基-2-(4-甲氧基-苄基)-噻吩-3-基氧基]-四氢吡喃-3,4,5-三醇

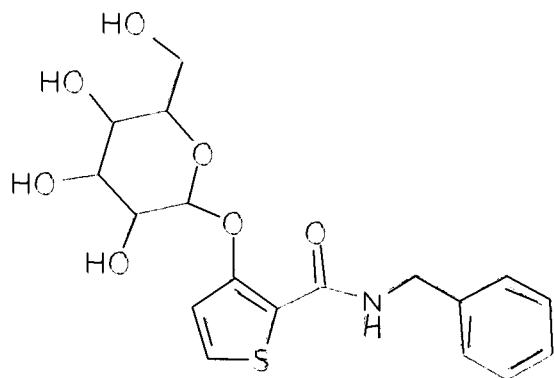
将 450mg (4,5-二乙酰氧基-6-乙酰氧基甲基-2-[5-异丙基-2-(4-甲氧基-苄基)-噻吩-3-基氧基]-四氢吡喃-3-基)乙酸酯溶解于 20ml 甲醇中，加入 0.41ml 30% 甲醇钠的甲醇溶液。将反应混合物在 22⁰C 下搅拌 1 小时，在加入 Amberlyst 15 (H⁺型)后，过滤并用 30ml 甲醇洗涤。将溶液浓缩。获得产物，分子量为 424.5 (C₂₁H₂₈O₇S), MS (ESI): 447(M+Na⁺)。

下述实施例 52-54 由记载于下述文献的 3-羟基-噻吩-2-甲酸化合物作为原料通过相同合成路线制备：H. Fiesselmann, F. Thoma, Chem. Ber. 1956, 89, 1907-1913; M.D. Mullican 等, J. Med. Chem. 1991, 34, 2186-2194; G.M. Karp 等, Synthesis 2000, 1078-1080.]:

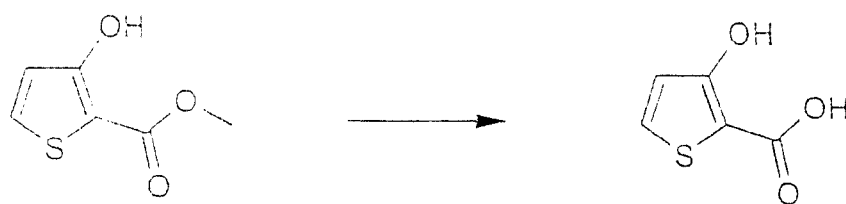


实施例	R ₁	MS 或 LC/MS
52		OK
53		OK
54		OK

实施例 55

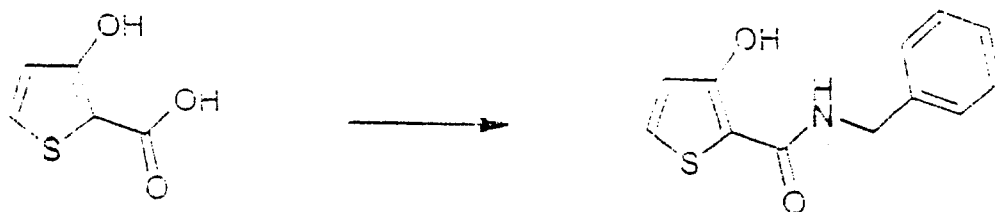


3-(3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-四氢吡喃-2-基氧基)-N-苄基噻吩-2-甲酰胺



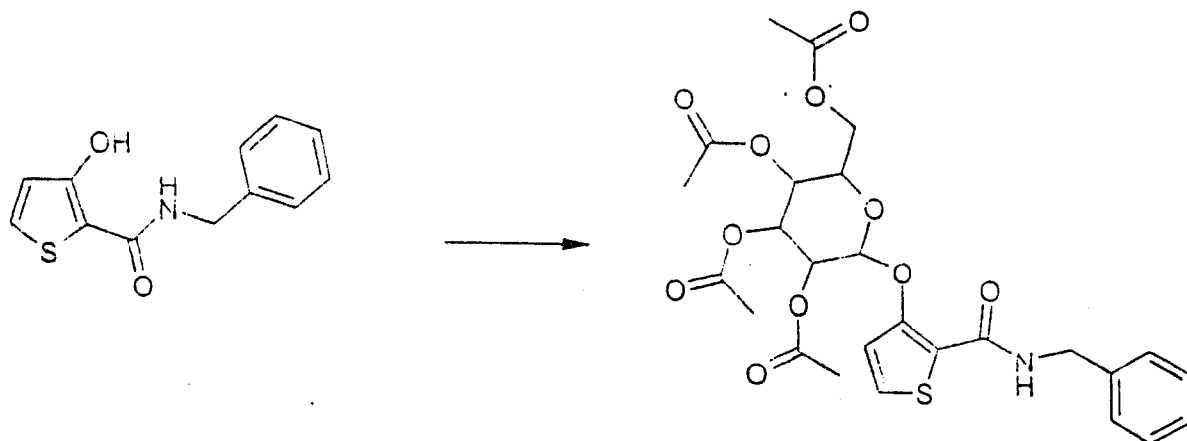
a) 3-羟基-噻吩-2-甲酸

将 10.0g 3-羟基-噻吩-2-甲酸甲酯溶解于 90ml 四氢呋喃(THF)和 90ml 甲醇的混合物中, 加入 25.2g 氢氧化锂的 25ml 水溶液。将反应混合物在 22℃下搅拌 18 小时, 然后在 55⁰C 下加热 6 小时。在旋转蒸发器中将反应混合物浓缩至 50ml, 用 2M 的盐酸酸化至 pH=1 并用 3 × 50ml 叔丁基甲基醚萃取。将合并后的有机相硫酸镁干燥并浓缩。获得产物, 其分子量为 144.2(C₅H₄O₃S), MS (ESI): 145 (M+H⁺)。



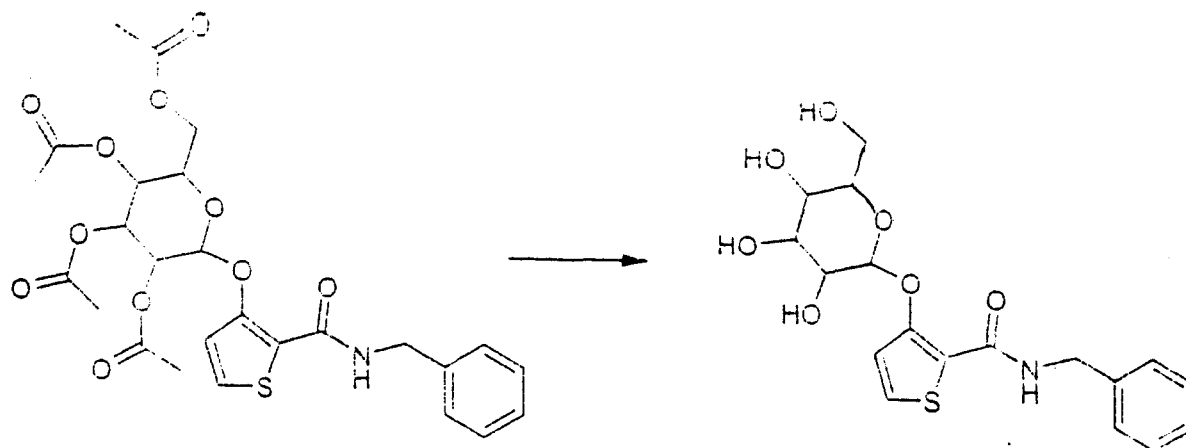
b) N-苄基-3-羟基-噻吩-2-甲酰胺

将 1.44g 3-羟基-噻吩-2-甲酸溶解于 100ml 二氯甲烷中,加入 2.18ml 苄胺和 5.00ml 50% 1-丙烷膦酸酐的乙酸溶液。将反应混合物在 22⁰C 下搅拌 2 小时,在加入 100ml 饱和碳酸氢钠溶液后,用 2 × 100ml 二氯甲烷萃取。将合并后的有机相用 100ml 饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。获得产物,分子量为 233.3 (C₁₂H₁₁NO₂S), MS (ESI): 234 (M+H⁺)。



c) 3,4,5-三乙酰氧基-6-(2-苄基氨基甲酰基-噻吩-3-基氧基)-四氢吡喃-2-基甲基乙酸酯

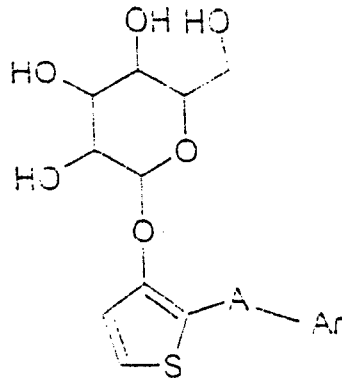
将 1.12g N-苄基-3-羟基-噻吩-2-甲酰胺、3.16g 4,5-二乙酰氧基-6-乙酰氧基甲基-2-溴-四氢吡喃-3-基乙酸酯、3.30g 碳酸钾和 235mg 苄基三丁基氯化铵溶解于 25ml 二氯甲烷中,加入 2.00ml 水。将反应混合物在 22⁰C 下搅拌 40 小时。将 50ml 饱和碳酸氢钠溶液加至反应混合物中,将其用 2 × 50ml 二氯甲烷萃取。将合并后的有机相用硫酸镁干燥并浓缩。将粗产物进行柱色谱纯化(SiO₂, 乙酸乙酯/正庚烷=1:1)。获得产物,其分子量为 563.6 (C₂₆H₂₉NO₁₁S), MS (ESI): 564(M+H⁺)。



d) N-苄基-3-(3,4,5-三羟基-6-羟基甲基-四氢吡喃-2-基氧基)-噻吩-2-甲酰胺

将600mg 3,4,5-三乙酰氧基-6-(2-苄基氨基甲酰基-噻吩-3-基氧基)-四氢吡喃-2-基甲基乙酸酯溶解于40ml 甲醇中，加入1.40ml 30% 甲醇钠的甲醇溶液。将反应混合物在22⁰C下搅拌2小时，用0.5M HCl的甲醇溶液中中和并浓缩。将粗产物进行柱色谱纯化(SiO₂, 乙酸乙酯/甲醇=10:1)。获得产物，其分子量为395.4 (C₁₈H₂₁NO₇S), MS (ESI): 396 (M+H⁺)。

下述实施例 56-58 按照相同的合成路线制备:



实施例	A	Ar	MS/LCMS
56	-CO-NH-CH ₂ -		OK
57	-CO-NH-CH ₂ -		OK
58	-CO-NH-CH ₂ -		OK