



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103497199 B

(45) 授权公告日 2015.04.29

(21) 申请号 201310128399.7

(22) 申请日 2009.08.17

(30) 优先权数据

61/092,470 2008.08.28 US

61/227,212 2009.07.21 US

(62) 分案原申请数据

200980135661.2 2009.08.17

(73) 专利权人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约州

(72) 发明人 V·马希蒂 B·M·科尔曼

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 于巧玲

(51) Int. Cl.

C07D 493/08(2006.01)

A61K 31/357(2006.01)

(续)

(56) 对比文件

CN 1930141 A, 2007.03.14, 全文.

EP 1852439 A1, 2007.11.07, 全文.

WO 2007140191 A2, 2007.12.06, 全文.

WO 2008013280 A1, 2008.01.31, 全文.

CN 101503399 A, 2009.08.12, 全文.

Bruce A. Ellsworth et al..Aglycone

exploration of C-arylglucoside inhibitors

of renal sodium-dependent glucose transporter SGLT2. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2009, 第18卷第5770-4773页.

Takashi Yamanoi et al..

Trifluoromethanesulfonic Acid Efficiently Catalyzed the Intramolecular Glycosidation of 1-C-Alkyl-D-hexopyranoses to Form the Anhydroketopyranoses Having 6,8-Dioxabicyclo[3.2.1]octane Structures. 《synlett》.2005, (第19期), 第2973-2977页.

Tomoichiro Asano et al..SGLT as a therapeutic target. 《Drugs of the Future》.2004, 第29卷(第5期), 第461-466页.

ANTHONY L HANDLON. Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors as potential antidiabetic agents. 《EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS》.2005, 第15卷(第11期), 第1531-1540页.

刘耀文. 以钠2葡萄糖同向转运体为靶标的糖尿病治疗药物. 《国外医学药学分册》.2005, 第32卷(第2期), 第109-111页.

审查员 吴永英

权利要求书2页 说明书102页 附图8页

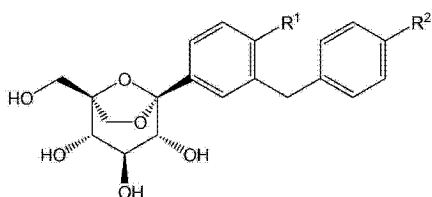
(54) 发明名称

二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇衍生物

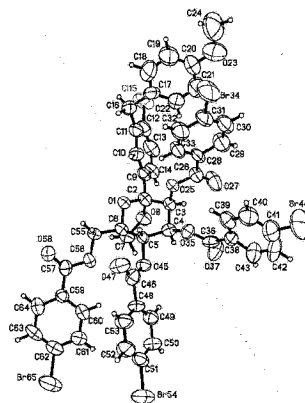
(57) 摘要

本发明涉及二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇衍生物。本文描述了式(I)化合物,及其用于治疗由钠-葡萄糖转运蛋白抑制剂(特别是SGLT2抑制剂)介导的疾病、症状及/或病症

治疗的用途。



(I)



CN 103497199 B

[转 续 页]

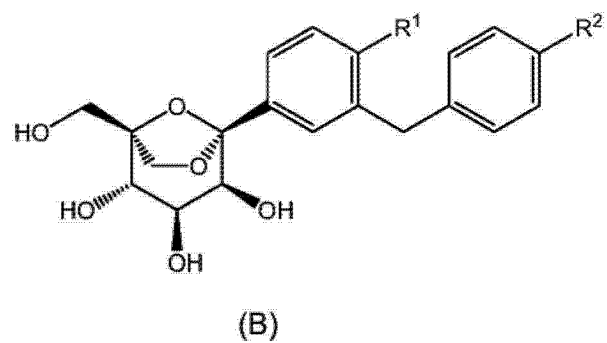
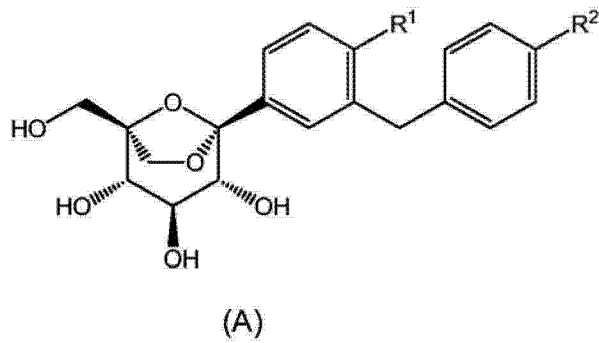
[接上页]

(51) Int. Cl.

A61P 3/10(2006.01)

A61P 3/04(2006.01)

1. 一种式 (A) 或式 (B) 化合物



其中

R^1 为甲基、乙基、F、Cl 或氰基；且

R^2 为甲氧基、乙氧基、Cl、3-环氧丙烷基氧基、或 3-四氢呋喃基氧基。

2. 如权利要求 1 的化合物，其中该化合物为式 (A) 化合物。

3. 如权利要求 1 或 2 的化合物，其中

R^1 为甲基、乙基、F、Cl 或氰基；且

R^2 为甲氧基或乙氧基。

4. 一种化合物，其选自下列组成的组：

(1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-1-羟甲基-5-[3-(4-甲氧基-苄基)-4-甲基-苯基]-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇；

(1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[3-(4-乙氧基苄基)-4-甲基-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇；

(1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇；

(1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氟-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇；

2-(4-甲氧基苄基)-4-((1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-2,3,4-三羟基-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂-双环[3,2,1]辛-5-基)苄腈；

2-(4-乙氧基苄基)-4-((1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-2,3,4-三羟基-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂-双环[3,2,1]辛-5-基)苄腈；

(1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[3-(4-乙氧基苄基)-4-氟苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇；

(1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-{4-氟-3-[4-(四氢-呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯基}-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇；

(1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[3-(4-氯苄基)-4-氟苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇；

(1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-{4-氟-3-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)-苄基]-苯基}-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇；及

(1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-{4-氯-3-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)-苄基]-苯基}-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇。

5. 一种化合物,其选自下列组成的组:

(1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-1-羟甲基-5-[3-(4-甲氧基-苄基)-4-甲基-苯基]-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇;

(1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-5-[3-(4-乙氧基苄基)-4-甲基-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇;

(1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-5-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇;

(1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-5-[4-氟-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇;

(1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-5-[3-(4-乙氧基苄基)-4-氟苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇;及

(1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-5-[3-(4-氯苄基)-4-氟苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇。

6. 一种药物组合物,其包含(i)如权利要求1至5中任一项的化合物;与(ii)药学上可接受的载体。

7. 一种药物组合物,其包含(i)如权利要求1至5中任一项的化合物;与(ii)药学上可接受的赋形剂。

8. 一种药物组合物,其包含(i)如权利要求1至5中任一项的化合物;与(ii)药学上可接受的稀释剂。

9. 如权利要求1至5中任一项的化合物在制备用于治疗动物的肥胖及肥胖相关病症的药物中的应用。

10. 如权利要求1至5中任一项的化合物在制备用于治疗动物的2型糖尿病及糖尿病相关病症或延迟2型糖尿病及糖尿病相关病症的进展或发作的药物中的应用。

11. 如权利要求6~8任一项的药物组合物在制备用于治疗动物的肥胖及肥胖相关病症的药物中的应用。

12. 如权利要求6~8任一项的药物组合物在制备用于治疗动物的2型糖尿病及糖尿病相关病症或延迟2型糖尿病及糖尿病相关病症的进展或发作的药物中的应用。

二氧杂 - 双环 [3. 2. 1] 辛烷 -2, 3, 4- 三醇衍生物

[0001] 本申请是中国专利申请号 200980135661. 2(PCT/IB2009/053626), 申请日 2009 年 8 月 17 日, 发明名称“二氧杂 - 双环 [3. 2. 1] 辛烷 -2, 3, 4- 三醇衍生物”的分案申请。

【技术领域】

[0002] 本发明关于二氧杂 - 双环 [3. 2. 1] 辛烷 -2, 3, 4- 三醇衍生物, 晶体结构, 药物组合物, 及其作为钠 - 葡萄糖共转运蛋白 (SGLT) 抑制剂的用途。

【背景技术】

[0003] 肥胖为重要健康问题, 由于其严重的医学并发症所致, 其包括共发病, 譬如高血压、胰岛素抗药性、糖尿病、冠状动脉疾病及心脏衰竭 (总称为代谢综合征)。肥胖及其相关共发病持续在发达世界中造成上升的健康问题, 且也开始影响到发展中世界。肥胖的负面健康后果, 使其成为美国可预防死亡的第二个主要原因, 且对社会赋予重要的经济和社会心理作用。参阅 McGinnis M, Foegen WH., "Actual Causes of Death in the United States", JAMA, 270, 2207-12(1993)。有需要鉴定和开发治疗及 / 或预防肥胖及其有关联的共发病 (特别是第 II 型 (类型 2) 糖尿病) 的新颖药物。

[0004] 就在最近, 钠 - 葡萄糖共 - 转运 (SGLT) 抑制剂, 特别是 SGLT2 抑制剂, 已被证实会阻断葡萄糖从血管球中的肾滤液的再吸收作用, 由此引致尿液中的葡萄糖排泄。当过量葡萄糖被排泄时, 有血糖含量的降低、葡萄糖的降低的肝储存、降低的胰岛素分泌, 及接着为降低的碳水化合物转化成脂肪, 且最后为降低的累积脂肪。预期 SGLT2 的选择性抑制会通过提升葡萄糖排泄而使血浆葡萄糖正常化。因此, SGLT2 抑制剂提供一种关于改善糖尿病症状的吸引人方式, 而不会增加体重或低血糖的危险。参阅 Isaji, M., Current Opinion Investigational Drugs, 8(4), 285-292(2007)。关于 SGLT 作为治疗目标的一般回顾, 也参阅 Asano, T. 等人, Drugs of the Future, 29(5), 461-466(2004)。

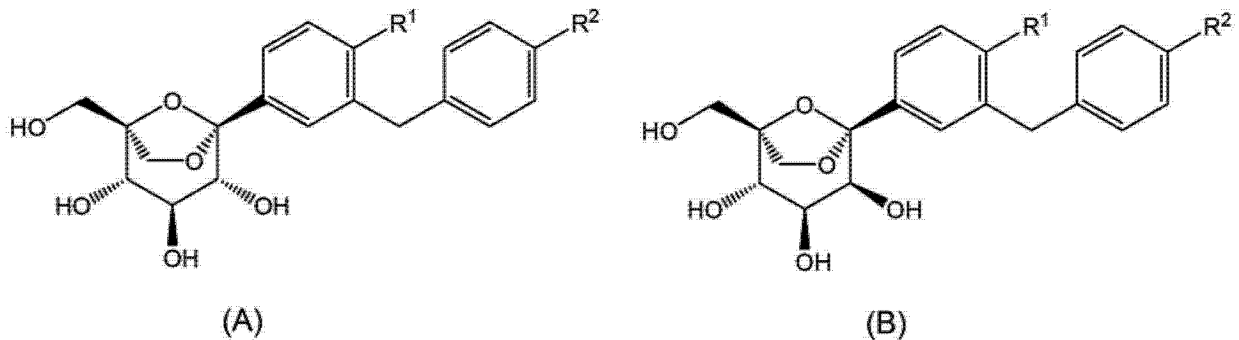
[0005] 已被证实可用于治疗 NIDDM 与肥胖的糖苷的代表性实例, 可参阅下列公开内容: 美国专利案号 6, 515, 117 ; 6, 414, 126 ; 7, 101, 856 ; 7, 169, 761 ; 及 7, 202, 350 ; 美国公报案号 US2002/0111315 ; US2002/0137903 ; US2004/0138439 ; US2005/0233988 ; US2006/0025349 ; US2006/0035841 ; 及 US2006/0632722 ; 及 PCT 公报案号 W001/027128 ; W002/044192 ; W002/088157 ; W003/099836 ; W004/087727 ; W005/021566 ; W005/085267 ; W006/008038 ; W006/002912 ; W006/062224 ; W007/000445 ; W007/093610 ; 及 W008/002824。

[0006] 某些糖苷为基因毒性, 且会冲击细胞的基因物质, 以致其可为潜在地致突变性或致癌性。基因毒性物质可使用标准检测法检出, 譬如活体外哺乳动物细胞小核试验 (MNvit), 经济合作暨发展组织 (OECD) 草案试验指引 (Draft TG) 487(2007) ; 活体外哺乳动物染色体移行试验, OECD TG473(1997) ; 细菌回复突变试验, OECD TG471(1997) ; 哺乳动物红血球小核试验, OECD TG474(1997) ; 或其类似试验。因此, 仍然需要更有效且安全的治疗处理及 / 或预防肥胖及其有关联的共发病, 特别是 2 型糖尿病及相关病症。

【发明内容】

[0007] 已发现式 (A) 与式 (B) 化合物充作钠 - 葡萄糖共同转运 (SGLT) 抑制剂, 特别是 SGLT2 抑制剂; 因此, 可用于通过此种抑制所介导的疾病治疗 (例如, 与肥胖、2 型糖尿病及肥胖相关和与糖尿病相关的共发病有关联的疾病)。这些化合物可以如下文所示的式 (A) 与 (B) 表示:

[0008]



[0009] 其中 R¹ 为 H、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、Cl、F、氰基、氟取代的 (C₁-C₂) 烷基、(C₁-C₄) 烷基-SO₂- 或 (C₃-C₆) 环烷基; 且

[0010] R² 为 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₂-C₄) 炔基、3-环氧丙烷基氧基、3-四氢呋喃基氧基、Cl、F、氰基、氟取代的 (C₁-C₂) 烷基、(C₁-C₄) 烷基-SO₂-、(C₃-C₆) 环烷基, 或具有 1 或 2 个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子的 (C₅-C₆) 杂环。

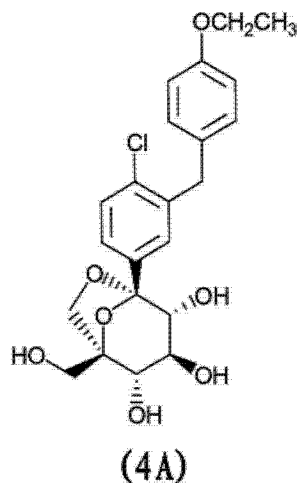
[0011] 本领域技术人员一般明了的是, 可添加不同取代基至式 (A) 或式 (B) 化合物中, 只要经选择的取代基不会不利地影响化合物的药理学特性或不利地干扰药剂的用途即可。

[0012] 特定式 (A) 化合物包括: (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-1-羟甲基-5-[3-(4-甲氧基-苄基)-4-甲基-苯基]-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇; (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[3-(4-乙氧基苄基)-4-甲基-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇; (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇; (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇; (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氟-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇; 2-(4-甲氧基苄基)-4-((1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-2,3,4-三羟基-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂-双环[3,2,1]辛-5-基)苄腈; 2-(4-乙氧基苄基)-4-((1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-2,3,4-三羟基-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂-双环[3,2,1]辛-5-基)苄腈; (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[3-(4-乙氧基苄基)-4-氟苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇; (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氟-3-[4-(四氢-呋喃-3-基氧基)-苄基]-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇; (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[3-(4-氯苄基)-4-氟苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇; (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氟-3-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)-苄基]-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇; 及 (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)-苄基]-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇。

[0013] 特定式 (B) 化合物包括：(1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-1-羟甲基-5-[3-(4-甲氧基-苄基)-4-甲基-苯基]-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇；(1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-5-[3-(4-乙氧基苄基)-4-甲基-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇；(1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-5-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇；(1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇；(1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-5-[4-氟-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇；(1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-5-[3-(4-乙氧基苄基)-4-氟苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇；及 (1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-5-[3-(4-氯苄基)-4-氟苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇。

[0014] 本发明的进一步方面为一种晶体，其包含具有式 (4A) 的化合物：

[0015]



[0016] 本发明的另一方面为一种药物组合物，其包含 (1) 本发明化合物，与 (2) 药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。此组合物优选包含治疗上有效量的本发明化合物。此组合物也可含有至少一种其他药剂（本文中所述）。优选药剂包括抗肥胖剂及 / 或抗糖尿病剂（下文所述）。

[0017] 在本发明的又另一方面中，提供一种在动物中治疗通过 SGLT2 抑制所调节的疾病、病症或症状的方法，其包括对需要此种治疗的动物（优选为人类）授予治疗上有效量的本发明化合物（或其药物组合物）的步骤。通过 SGLT2 抑制所调节的疾病、症状及 / 或病症，包括例如第 II 型糖尿病、糖尿病性肾病、胰岛素抗药性综合征、高血糖症、超高胰岛素血症、高血脂症、葡萄糖耐量降低、肥胖（包括体重控制或体重维持）、高血压、及降低血糖的含量。

[0018] 本发明的化合物可并用其他药剂（特别是下文所述的抗肥胖与抗糖尿病剂）一起给药。组合疗法可以下述方式授予，(a) 单一药物组合物，其包含本发明化合物，至少一种本文中所述的其他药剂，及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体；或 (b) 两种单独的药物组合物，其包含 (i) 第一种组合物，其包含本发明化合物，及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体，与 (ii) 第二种组合物，其包含至少一种本文中所述的其他药剂，及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。药物组合物可同时或相继地，且以任何顺序授予。

[0019] 应明了的是,前文一般说明及下文详细说明两者仅为举例与解释,而非如所请求本发明的限制。

[0020] 【附图的简单说明】

[0021] 图 1 表示关于实例 8A 化合物的精制晶体结构,其使用 SHELXTL 绘图包作图。

[0022] 图 2 表示关于实例 9A 化合物的精制晶体结构,其使用 SHELXTL 绘图包作图。

[0023] 图 3 表示关于实例 22 的所发现粉末 X-射线衍射图样:实例 4A 化合物与 L-脯氨酸的实例 18 共晶体。

[0024] 图 4 表示关于实例 22 的所发现粉末 X-射线衍射图样:实例 4A 化合物与 L-焦谷氨酸的实例 20 共晶体。

[0025] 图 5 表示关于实例 23 的所发现示差扫描量热法热分析图:实例 4A 化合物与 L-脯氨酸的实例 18 共晶体。

[0026] 图 6 表示关于实例 23 的所发现示差扫描量热法热分析图:实例 4A 化合物与 L-焦谷氨酸的实例 20 共晶体。

[0027] 图 7 表示关于实例 24 的精制晶体结构:实例 4A 化合物与 L-脯氨酸的共晶体,其使用 SHELXTL 绘图包作图。

[0028] 图 8 表示关于实例 25 的精制晶体结构:实例 4A 化合物与 L-焦谷氨酸的共晶体,其使用 SHELXTL 绘图包作图。

[0029] 图 9 表示关于实例 26 的所发现 ^{13}C 固态核磁共振光谱:实例 4A 化合物与 L-焦谷氨酸的共晶体。通过星号所标示的峰为旋转侧谱带。

[0030] 详细说明

[0031] 本发明通过参考本发明列举具体实施例的下文详细说明及包含在其中的实例可以更容易地被理解。

[0032] 在公开和描述本发明化合物、组合物及方法之前,应明理解,本发明并不限于制造的特定合成方法,其当然可以改变。也应理解,本文中所述的术语仅为描述特定具体实施例的目的,并非意欲成为限制。复数与单数应被视为可交换,除了表示数目的指示以外:

[0033] 在本文中使用的术语“烷基”是指通式 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 的烃基。烷基团可为直链或分枝状。例如,术语“(C₁-C₆) 烷基”,是指含有 1 至 6 个碳原子的单价、直链或分枝状脂族基团(例如甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、异-丁基、仲-丁基、叔-丁基、正-戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、3,3-二甲基丙基、己基、2-甲基戊基等)。同样地,烷氧基、酰基(例如烷酰基)、烷氨基、二烷氨基、烷基磺酰基及烷硫基的烷基部份(即烷基基团)具有如上述的相同定义。当显示为“任选经取代”时,烷基团或烷基部份可为未经取代,或被一或多个取代基(通常为一至三个取代基,除在卤素取代基的情况中除外,譬如全氯或全氟烷基)取代,取代基独立选自下文在关于“经取代”定义中所列示的取代基组群。“卤基取代的烷基”是指被一或多个卤原子取代的烷基(例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、全氟乙基、1,1-二氟乙基等)。

[0034] “环烷基”术语是指非芳族环,其为完全氢化,且可以单环、双环状环或螺环存在。除非另有指定,否则碳环通常为 3-至 8-员环。例如,环烷基包括譬如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、正基(双环[2.2.1]庚基)、双环[2.2.2]辛基等的基团。

[0035] 术语“杂环”是指非芳族环,其为完全氢化,且可以单环、双环状环或螺环存在。

除非另有指定,否则杂环通常为 3- 至 6- 员环,含有 1 至 3 个杂原子(优选为 1 或 2 个杂原子),独立选自硫、氧及 / 或氮。杂环状环包括譬如环氧基、氮丙啶基、四氢呋喃基、吡咯烷基、N- 甲基吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡唑烷基、4H- 吡喃基、吗啉代、硫代吗啉代、四氢噻吩基、四氢噻吩基 1, 1- 二氧化物等的基团。

[0036] “治疗上有效量”措辞意谓本发明化合物的量,其会 (i) 治疗特定疾病、症状或病症, (ii) 减弱、改善或消除特定疾病、症状或病症的一或多种病征,或 (iii) 预防或延迟本文中所述特定疾病、症状或病症的一或多种病征的发作。

[0037] “动物”一词是指人类(男性或女性)、伴侣动物(例如狗、猫及马)、食物来源动物、动物园动物、海产动物、鸟类及其他类似动物种类。“可食用动物”是指食物来源动物,譬如乳牛、猪、绵羊及家禽。

[0038] “药学上可接受”措辞表示该物质或组合物必须可在化学上及 / 或毒物学上与其他成份(包括配方)及 / 或以其治疗的哺乳动物相容。

[0039] 术语“进行治疗 (treating)”、“治疗 (treat)”或“治疗 (treatment)”,包括防止,即预防,与姑息治疗两者。

[0040] 除非另有指出,否则在本文中使用的术语“经调节”或“进行调节”或“调节”,是指以本发明化合物的抑制钠-葡萄糖转运蛋白(特别是 SGLT2),由此部份或完全防止葡萄糖输送越过转运蛋白。

[0041] 术语“本发明的化合物”(除非另有特别确认),是指式 (A)、式 (B) 化合物,及所有纯的和混合的立体异构体(包括非对映异构体与对映异构体)、互变异构体及以同位素方式标识的化合物。本发明化合物的水合物与溶剂合物被认为是本发明的组合物,其中化合物各自与水或溶剂缔合。化合物也可以一或多种结晶状态存在,即作为共晶体、多晶型物,或其可以无定形固体存在。所有此种形式被权利要求所涵盖。

[0042] 在一项具体实施方式中, R^1 为 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、F、Cl、氰基、 $-CF_3$ 、环丙基或环丁基。在另一项具体实施方式中, R^1 为 H、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、F、Cl、氰基、 $-CF_3$ 或环丙基。在进一步具体实施方式中, R^1 为 H、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、F、Cl、氰基、 $-CF_3$ 或环丙基。在又进一步的具体实施方式中, R^1 为甲基、乙基、F、Cl、氰基、 CF_3 或环丙基。

[0043] 在一项具体实施方式中, R^2 为甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、F、Cl、氰基、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、乙炔基、3- 环氧丙烷基氧基、3- 四氢呋喃基氧基或环丙基。在另一项具体实施方式中, R^2 为甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、F、Cl、氰基、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、乙炔基、3- 环氧丙烷基氧基、3- 四氢呋喃基氧基或环丙基。在进一步的具体实施方式中, R^2 为甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、F、Cl、氰基、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、乙炔基、3- 环氧丙烷基氧基、3- 四氢呋喃基氧基或环丙基。在又进一步的具体实施方式中, R^2 为甲氧基或乙氧基。

[0044] 在一项具体实施方式中,晶体包含化合物 4A 与 L- 脯氨酸或 L- 焦谷氨酸。

[0045] 在进一步具体实施方式中,晶体具有下列的一或多个:

[0046] a) P2(1)2(1)2(1) 的空间群及实质上等于下列的晶胞参数:

[0047] $a = 7.4907(10) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$.

[0048] $b = 12.8626(15) \text{ \AA}$ $\beta = 90^\circ$.

[0049] $c = 28.029(4) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$;

[0050] b) 粉末 x-射线衍射图样,其包含 $2-\theta$ 值 (CuK α 辐射, 1.54056 \AA 的波长) 为 6.4 ± 0.2 、 16.7 ± 0.2 、 17.4 ± 0.2 及 21.1 ± 0.2 ;

[0051] c) 固态 ^{13}C NMR 光谱,当在 500MHz 光谱仪上测定时相对于结晶性金刚烷 29.5ppm,其具有峰位置在 16.5 ± 0.2 、 131.1 ± 0.2 、 158.7 ± 0.2 及 181.5 ± 0.2 ppm 下 ;或

[0052] d) 示差扫描量热法热分析图,其具有吸热峰为约 $142.5 \pm 2^\circ\text{C}$ 。

[0053] 在进一步具体实施例中,晶体为包含呈 1:1 化学计量比例的式 (4A) 化合物与 L-焦谷氨酸的共晶体。

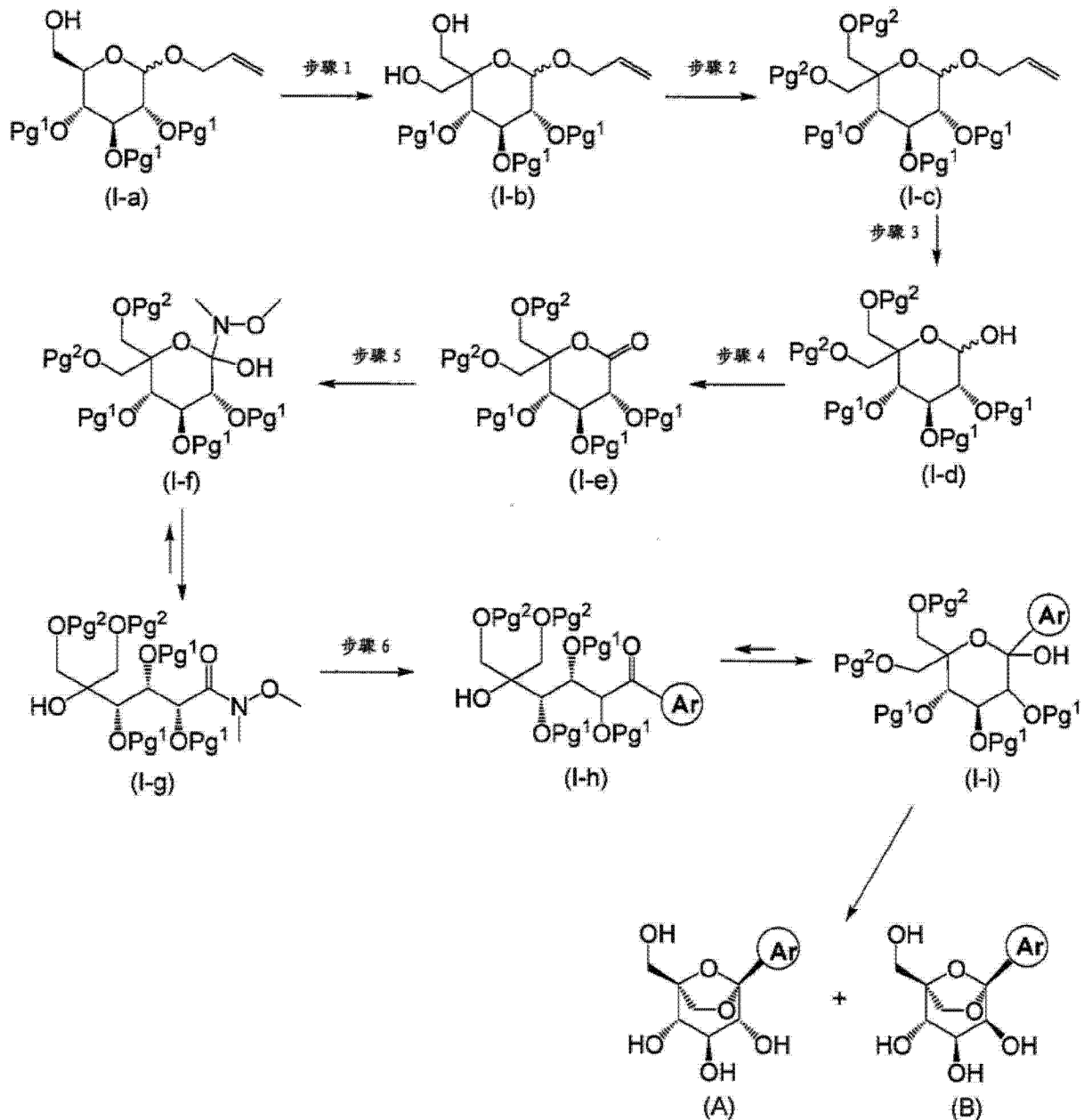
[0054] 本发明化合物可通过合成途径合成,其包括类似化学领域上所习知的方法,特别是根据包含在本文中的说明。起始物质一般可得自商业来源,譬如 Aldrich 化学品 (Milwaukee, WI), 或容易地使用本领域技术人员所习知的方法制备 (例如通过一般性地描述在 Louis F. Fieser 与 Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, 第 1-19 卷, Wiley, New York (1967-1999 版), 或 Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. 编辑 Springer-Verlag, Berlin, 包括补充本 (也可通过 Beilstein 在线数据库取得) 中的方法制备)。

[0055] 为达说明目的,下文所描绘的反应图式提供关于合成本发明化合物以及关键中间体的可能途径。关于个别反应步骤的更详细描述,参阅下文实例段落。本领域技术人员将明了的是,其他合成途径可用以合成本发明化合物。虽然特定起始物质与试剂被描述在图式中,且于下文讨论,但其他起始物质与试剂可容易地经取代,以提供多种衍生物及 / 或反应条件。此外,通过下文所述方法所制备的许多化合物可在明白此公开内容之后,使用本领域技术人员所习知的一般化学进一步修改。

[0056] 在制备本发明的化合物时,可能必须保护中间体的远距官能基。对于此种保护的需求依赖于该远距官能基的性质与制备方法的条件而改变。“羟基保护基”是指羟基的取代基,其会阻断或保护羟基官能基。适当羟基-保护基 (O-Pg) 包括例如烯丙基、乙酰基 (Ac)、硅烷基 (例如三甲基硅烷基 (TMS) 或叔-丁基二甲基硅烷基 (TBS))、苄基 (Bn)、对-甲氧基苄基 (PMB)、三苯甲基 (Tr)、对-溴基苯甲酰基、对-硝基苯甲酰基及其类似基团 (供保护 1,3-二醇类的苯亚甲基)。对于此种保护的需求易于通过本领域技术人员决定。关于保护基及其用途的一般描述,可参阅 T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley&Sons, New York, 1991。

[0057] 图式 1 概述人们可用以提供本发明化合物的一般操作。

[0058]



[0059] 图式 1

[0060] 烯丙基 2,3,4-三-O-苄基-D-吡喃葡萄糖苷 (I-a, 其中 Pg^1 为苄基) 可通过 Shinya Hanashima 等人在生物有机与医药化学, 9, 367(2001) 中; Patricia A. Gent 等人在化学学会期刊, Perkin1, 1835(1974) 中; Hans Peter Wessel 在碳水化合物化学期刊, 7, 263, (1988) 中; 或 Yoko Yuasa 等人在有机方法研究与发展, 8, 405-407(2004) 中所述的操作制备。在图式 1 的步骤 1 中, 羟亚甲基可通过 Swern 氧化作用, 接着为以甲醛, 于碱金属氢氧化物 (例如氢氧化钠) 存在下处理, 而被引进于糖苷上。此被称为醛醇-Cannizzaro 反应。Swern 氧化作用由 Kanji Omura 与 Daniel Swern 描述在 Tetrahedron, 34, 1651(1978) 中。也可使用本领域技术人员已知的此方法的修正。例如, 其他氧化剂, 例如由 Ozanne, A. 等人在 Organic Letters, 5, 2903(2003) 中所述的经安定化

2-碘氧基苯甲酸,以及本领域技术人员已知的其他氧化剂,也可使用。醛醇 Cannizzaro 顺序已由 Robert Schaffer 在美国化学学会期刊,81,5452(1959)中,与 Amigues E. J. 等人在 Tetrahedron, 63, 10042(2007)中描述。

[0061] 在图式 1 的步骤 2 中,保护基 (Pg^2) 可通过以适当试剂处理中间体 (I-b),及关于所要特定保护基的操作,而被加入。例如,对-甲氧基苄基 (PMB) 可通过中间体 (I-b) 以对-甲氧基苄基溴或对-甲氧基苄基氯,于氢化钠、氢化钾、叔-丁醇钾存在下,在溶剂例如四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷或 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中的处理而被引进。也可使用涉及三氯乙酰亚胺酸对-甲氧基苄酯,于催化量的酸(例如三氟甲烷磺酸、甲烷磺酸或樟脑磺酸)存在下,在溶剂譬如二氯甲烷、庚烷或己烷中的条件。苄基 (Bn) 可通过中间体 (I-b) 以苄基溴或苄基氯,于氢化钠、氢化钾、叔-丁醇钾存在下,在溶剂例如四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷或 N,N-二甲基甲酰胺中的处理而被引进。也可使用涉及三氯乙酰亚胺酸苄酯,于催化量的酸(例如三氟甲烷磺酸、甲烷磺酸或樟脑磺酸)存在下,在溶剂譬如二氯甲烷、庚烷或己烷中的条件。

[0062] 在图式 1 的步骤 3 中,烯丙基保护基被移除(例如通过以氯化钯在甲醇中的处理;也可使用共溶剂,例如二氯甲烷;本领域技术人员也可使用已知的其他条件,参阅 T. W. Greene, 有机合成的保护基, John Wiley & Sons, New York, 1991),以形成内醇 (I-d)。

[0063] 在图式 1 的步骤 4 中,未经保护羟基的氧化成酮基(例如 Swern 氧化作用)于是形成内酯 (I-e)。

[0064] 在图式 1 的步骤 5 中,内酯 (I-e) 与 N,0-二甲基羟基胺盐酸盐反应,以形成其相应的 Weinreb 酰胺,其可平衡地以闭合/开环形式 (I-f/I-g) 存在。“Weinreb 酰胺”(I-g) 可使用本领域技术人员所习知的操作制备。参阅 Nahm, S. 与 S. M. Weinreb, Tetrahedron Letters, 22(39), 3815-1818(1981)。例如,中间体 (I-f/I-g) 可制自市购可得的 N,0-二甲基羟基胺盐酸盐与活化剂(例如三甲基铝)。

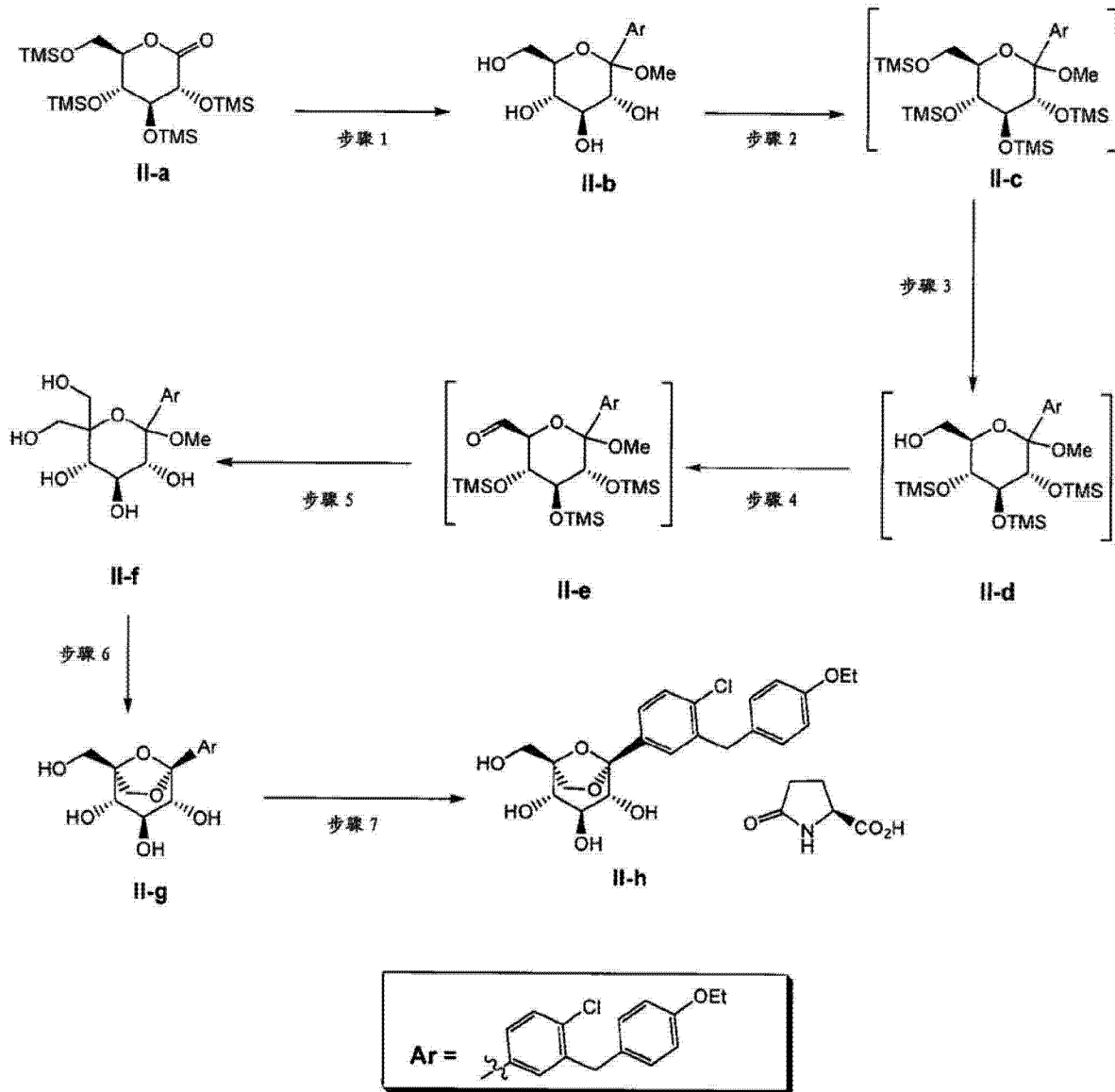
[0065] 在图式 1 的步骤 6 中,芳基苄基 (Ar) 使用所期望的有机金属试剂(例如有机锂化合物 (ArLi) 或有机镁化合物 (ArMgX)),在四氢呋喃 (THF) 中,在范围从约 -78°C 至约 20°C 的温度下被引进,接着水解(于质子性条件中静置时)成其相应的内醇 (I-i),其可与其相应的酮 (I-h) 呈平衡。(A) 与 (B) 中所发现的经桥接的缩酮主题可通过使用关于所采用保护基的适当试剂,以移除保护基 (Pg^2) 而制备。例如,PMB 保护基可通过以三氟醋酸,于苯甲醚与二氯甲烷 (DCM) 存在下,在约 0°C 至约 23°C (室温) 下处理而被移除。然后,其余保护基 (Pg^1) 可使用关于特定保护基的适当化学移除。例如,苄基保护基可通过以甲酸,于钯 (Pd 黑) 存在下,在质子性溶剂(例如乙醇/THF)中,在约室温下处理而被移除,以产生最后产物 (A) 与 (B)。当 R^1 为 CN 时,使用路易斯酸,例如三氯化硼,在范围从约 -78°C 至约室温的温度下,在溶剂中,例如二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷,也可用以移除苄基保护性及/或对-甲氧基苄基保护性基团。

[0066] 在中间体 (I-i) 中或在产物 (A) 或 (B) 中,当 R^1 为 CN,且 R^2 为 ($\text{C}_1\text{-C}_4$) 烷氧基时,在以路易斯酸譬如三氯化硼或三溴化硼处理时,部份至完全脱-烷基化成其相应的酚可发生,以导致其相应的化合物 (A) 或 (B),其中 R^1 为 CN,且 R^2 为 OH。若其发生,则 ($\text{C}_1\text{-C}_4$) 烷氧基可通过选择性烷基化作用,使用 ($\text{C}_1\text{-C}_4$) 烷基碘化物,在温和碱性条件下,例如碳酸钾,在丙酮中,在范围从约室温至约摄氏 56 度的温度下再被引进。

[0067] 当 R^1 及 / 或 R^2 为 (C_1-C_4) 烷基 $-SO_2-$ 时, 本领域技术人员应明了的是, 有机金属添加步骤 6 (图式 1) 在其相应的含 (C_1-C_4) 烷基 $-S-$ 的有机金属试剂上进行。然后, 硫基烷基在后期阶段下被氧化成其相应的砷, 使用本领域技术人员已知的习用方法。

[0068] 本发明化合物可使用任何适当方法被制备共晶体。关于制备此种共晶体的代表性图式描述在图式 2 中。

[0069]



[0070] 图式 2

[0071] 在图式 2 中, 其中 Me 为甲基, 且 Et 为乙基, 在步骤 1 中, 使 1-(5-溴-2-氯苄基)-4-乙氧基苯溶于 3:1 的甲苯:四氢呋喃中, 接着使所形成的溶液冷却至 $<-70^{\circ}C$ 。于此溶液中添加己基锂, 同时使反应物保持在 $\leq -65^{\circ}C$ 下, 接着搅拌 1 小时。使 (3R, 4S, 5R, 6R)-3, 4, 5-三(三甲基硅烷基氧基)-6-((三甲基硅烷基氧基)甲基)-四氢吡喃-2-酮 (II-a) 溶于甲苯中, 并使所形成的溶液冷却至 $-15^{\circ}C$ 。然后, 将此溶液添加至 $-70^{\circ}C$ 芳基锂溶液中, 接着搅拌 1 小时。然后, 添加甲烷磺酸在甲醇中的溶液, 接着温热至室温, 及搅拌 16 至 24 小时。当 α -端基异构体含量 $\leq 3\%$ 时, 反应被认为完全。然后, 反应

通过添加 5M 氢氧化钠水溶液而被碱化。滤出所形成的盐,接着为粗产物溶液的浓缩。2-甲基四氢呋喃以共溶剂添加,并将有机相以水萃取两次。然后,使有机相在甲苯中浓缩至 4 份体积。接着,将此浓缩液添加至 5:1 的庚烷:甲苯溶液中,造成沉淀物形成。收集固体,及在真空下干燥,而得固体。

[0072] 在图式 2 的步骤 2 中,在二氯甲烷中的 (II-b) 内添加咪唑,接着冷却至 0°C,然后添加氯化三甲基硅烷,而得全硅烷基化产物。使反应物温热至室温,并通过添加水使反应淬灭,并将有机相以水洗涤。使 (II-c) 的此粗制二氯甲烷溶液以硫酸钠干燥,接着将此粗制物采用至下一步骤中。

[0073] 在图式 2 的步骤 3 中,使 (II-c) 在二氯甲烷中的粗制溶液浓缩成低体积,接着将溶剂交换成甲醇。使 (II-c) 的甲醇溶液冷却至 0°C,然后,1 摩尔 % 碳酸钾以在甲醇中的溶液添加,接着搅拌 5 小时。然后,通过添加甲醇中的 1 摩尔 % 醋酸使反应淬灭,接着温热至室温,溶剂交换成醋酸乙酯,然后过滤较少量的无机固体。将 (II-d) 的粗制醋酸乙酯溶液直接采用至下一步骤中。

[0074] 在图式 2 的步骤 4 中,使 (II-d) 的粗制溶液浓缩成低体积,然后以二氯甲烷与二甲亚砷稀释。添加三乙胺,接着冷却至 10°C,然后,三氧化硫吡啶复合物于 10 分钟间隔下以 3 份,以固体添加。在以水淬灭及温热至室温之前,将反应物于 10°C 下再搅拌 3 小时。分离液相,接着以氯化铵水溶液洗涤二氯甲烷层。将 (II-e) 的粗制二氯甲烷溶液直接采用至下一步骤中。

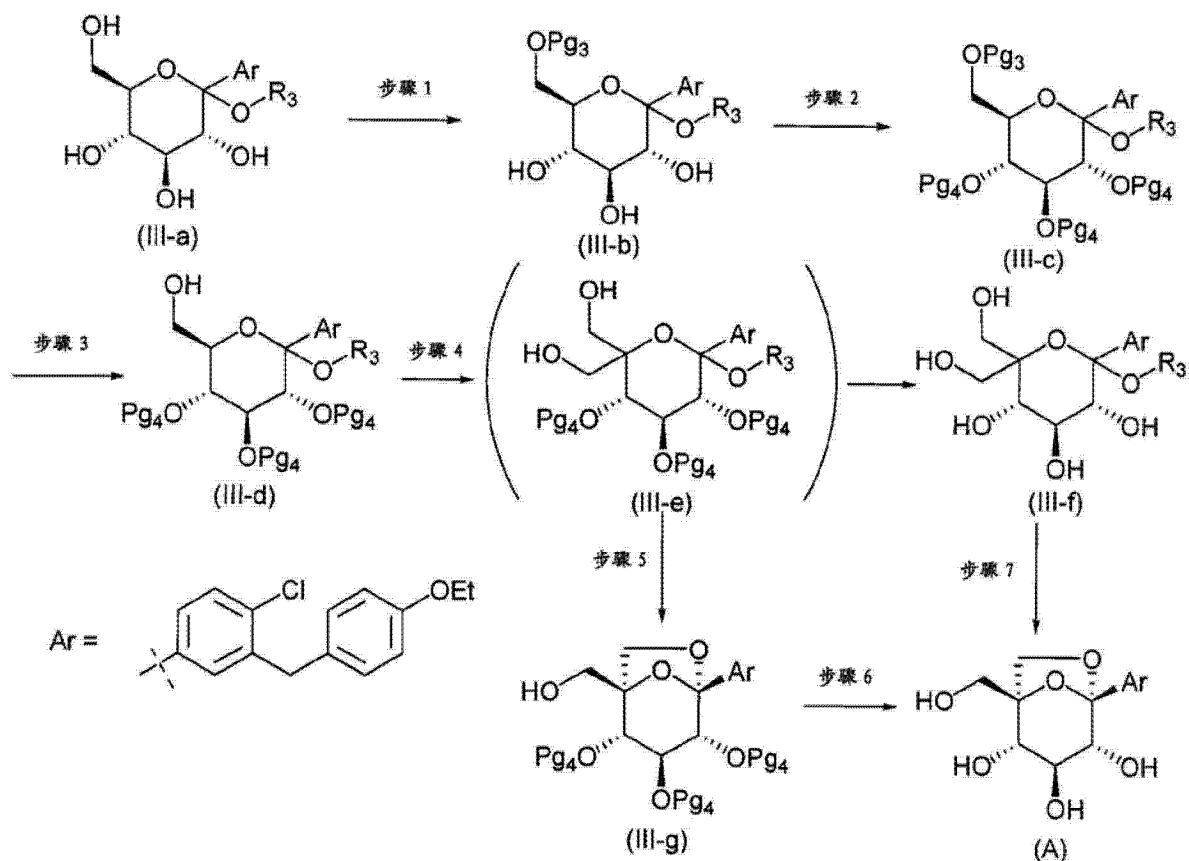
[0075] 在图式 2 的步骤 5 中,使 (II-e) 的粗制溶液浓缩成低体积,然后将溶剂交换成乙醇。添加三十当量的甲醛水溶液,接着温热至 55°C。添加 2 当量磷酸钾的水溶液,接着在 55°C 下搅拌 24 小时。然后,使反应温度升高至 70°C,历经另外 12 小时。使反应物冷却至室温,以叔-丁基甲基醚与盐水稀释。分离液相,接着为有机相的溶剂交换成醋酸乙酯。以盐水洗涤醋酸乙酯相,及浓缩成低体积。然后,使粗制浓缩液通过硅胶急骤式层析纯化,以 5% 甲醇、95% 甲苯洗脱。合并含有产物的级分,并浓缩成低体积。添加甲醇,接着搅拌,直到沉淀作用发生为止。使此悬浮液冷却,并收集固体,及以庚烷冲洗,接着为干燥。产物 (II-f) 以固体分离。

[0076] 在图式 2 的步骤 6 中,使化合物 (II-f) 溶于 5 份体积的二氯甲烷中,接着添加 1 摩尔 % **SiliaBond**[®] 对甲苯磺酸,并在室温下搅拌 18 小时。滤出酸催化剂,并将 (II-g) 的二氯甲烷溶液直接采用至下一步骤共结晶操作中。

[0077] 在图式 2 的步骤 7 中,使 (II-g) 的二氯甲烷溶液浓缩,然后将溶剂交换成 2-丙醇。添加水,接着温热至 55°C。添加 L-焦谷氨酸的水溶液,接着使所形成的溶液冷却至室温。然后,将溶液加入晶种及粒化 18 小时。于冷却后,收集固体,并以庚烷冲洗,接着为干燥。产物 (II-h) 以固体分离。

[0078] 关于本发明化合物 (A) 的一种替代合成途径被描绘在图式 3 中,且于下文描述。

[0079]



[0080] 图式 3

[0081] (III-a) 的合成, 其中 R_3 为烷基或氟取代的烷基 (除了邻近氧原子的碳以外), 可以如图式 2 步骤 1 中所述的类似方式制备。在图式 3 的步骤 1 中, 伯羟基选择性地被适当保护基保护。例如, 三苯甲基 ($Pg_3 = \text{Tr}$) 可通过中间体 (III-a) 以氯化三苯甲烷, 于碱存在下, 例如吡啶, 在溶剂中, 例如甲苯、四氢呋喃或二氯甲烷, 在范围从约摄氏 0 度至约室温的温度下处理而被引进。此种保护基与实验条件的其他实例为本领域技术人员已知, 且可参阅 T. W. Greene, 有机合成的保护基, John Wiley & Sons, New York, 1991。

[0082] 在图式 3 的步骤 2 中, 仲羟基可被适当保护基保护。例如, 苄基 (Pg_4 为 Bn) 可通过中间体 (III-b) 以苄基溴或苄基氯, 于氢氧化钠、氢氧化钾、叔-丁醇钾存在下, 在溶剂中, 例如四氢呋喃、1, 2-二甲氧基乙烷或 N, N -二甲基甲酰胺, 在范围从约摄氏 0 度至约摄氏 80 度的温度下处理而被引进。乙酰基或苯甲酰基 ($Pg_4 = \text{Ac}$ 或 Bz) 可通过中间体 (III-b) 以乙酰氯、乙酰溴或醋酸酐或氯化苯甲酰或苯甲酰, 于碱存在下, 例如三乙胺、 N, N -二异丙基乙胺或 4-(二甲氨基) 吡啶, 在溶剂中, 例如四氢呋喃、1, 2-二甲氧基乙烷或二氯甲烷, 在范围从约摄氏 0 度至约摄氏 80 度的温度下处理而被引进。

[0083] 在图式 3 的步骤 3 中, 伯羟基被去除保护, 以导致中间体 (III-d)。当 Pg_3 为 Tr 时, 将中间体 (III-c) 于酸存在下, 例如对-甲苯磺酸, 在醇性溶剂中, 例如甲醇, 在范围从约摄氏 -20 度至约室温的温度下处理, 以提供中间体 (III-d)。可使用共溶剂, 例如氯仿。

[0084] 在图式 3 的步骤 4 中, 羟亚甲基经过类似已在图式 1 (步骤 1) 与图式 2 (步骤 4 与 5) 中所述的方法被引进。甲醛的其他来源, 例如多聚甲醛, 于溶剂中, 例如乙醇, 在范围从约室温至约摄氏 70 度的温度下, 于碱金属烷氧化物存在下, 也可被使用于此步骤中。当 Pg_4 为 Bn 时, 此步骤提供中间体 (III-e), 而当 Pg_4 为 Ac 或 Bz 时, 此步骤提供中间体 (III-f)。

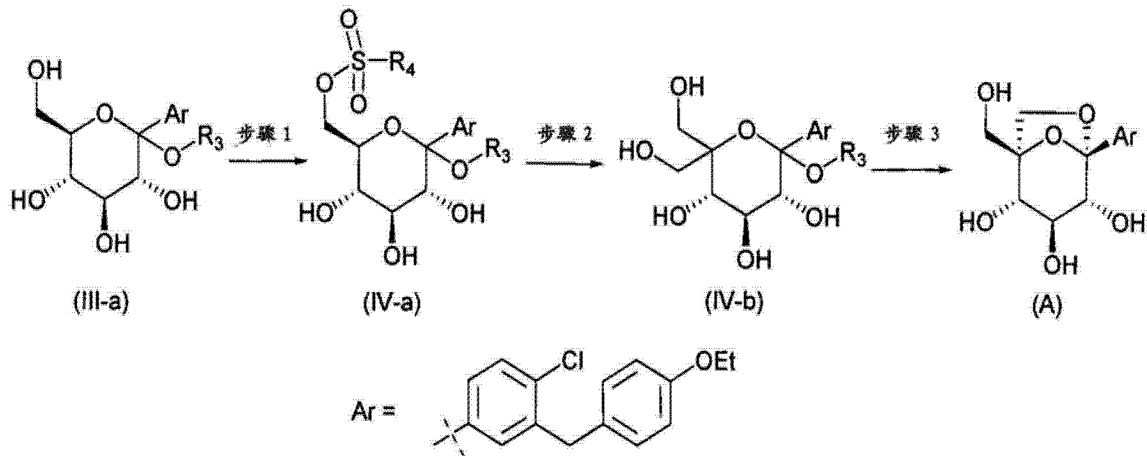
[0085] 在图式 3 的步骤 5 中,将中间体 (III-e) 以酸,例如三氟醋酸或酸性树脂,在溶剂中,例如二氯甲烷,在范围从约摄氏 -10 度至约室温的温度下处理,以产生中间体 (III-g)。

[0086] 在图式 3 的步骤 6 中,其余保护基 (Pg_4) 可接着使用关于特定保护基的适当化学被移除。例如,苄基保护基可通过以甲酸,于钯 (Pd 黑) 存在下,在质子性溶剂 (例如乙醇/THF) 中,在约室温下处理而被移除,以产生最后产物 (A)。

[0087] 在图式 3 的步骤 7 中,将中间体 (III-f) 以酸,例如三氟醋酸或酸性树脂,在溶剂中,例如二氯甲烷,在范围从约摄氏 -10 度至约室温的温度下处理,以产生最后产物 (A)。

[0088] 关于合成产物 (A) 的另一种替代图式被描绘在图式 4 中,且于下文描述。

[0089]



[0090] 图式 4

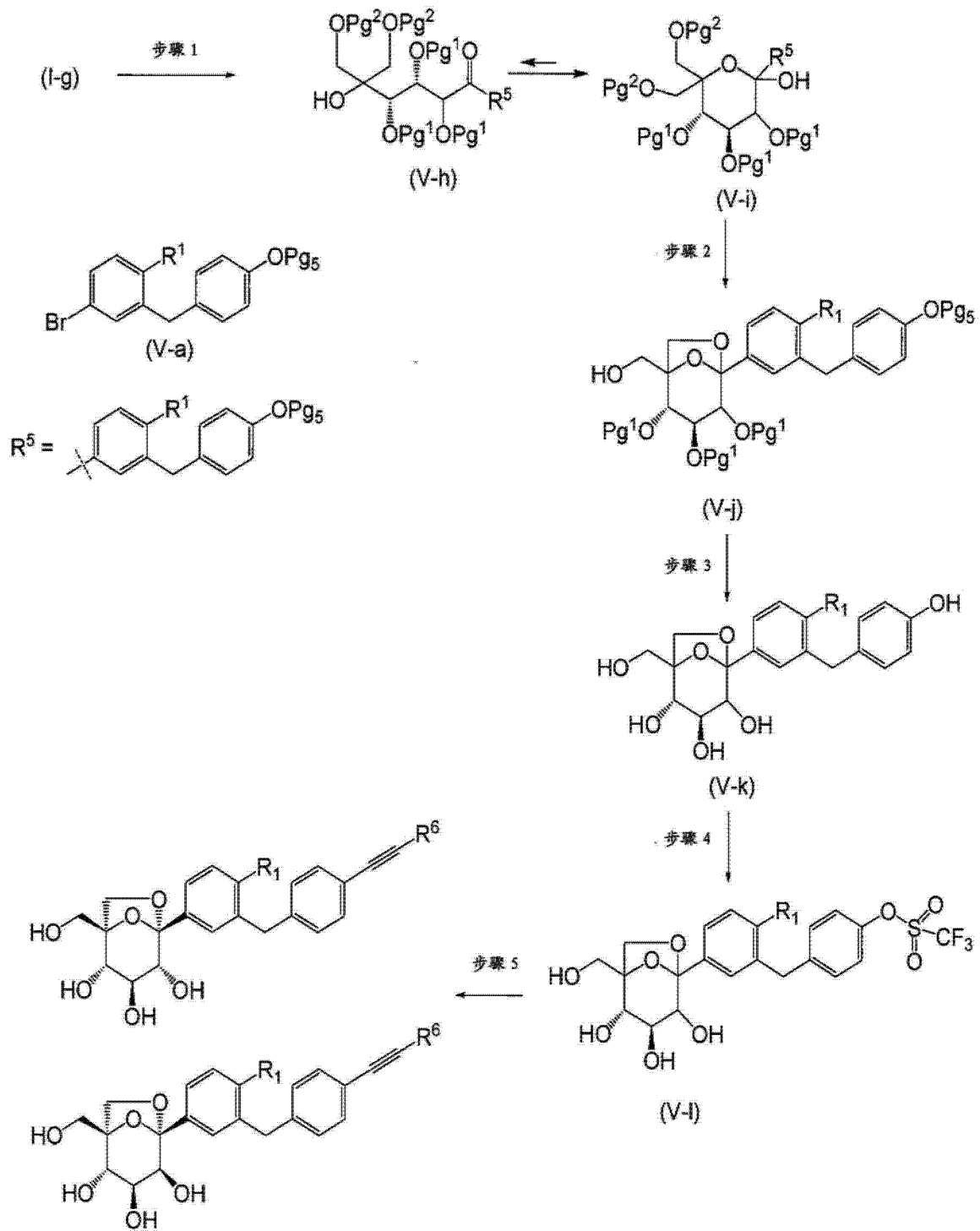
[0091] 在图式 4 的步骤 1 中,将中间体 (III-a) 以适当芳基磺酰氯 R_4SO_2Cl 或芳基磺酸酐 $R_4S(O)_2OS(O)_2R_4$ (其中 R_4 为任选经取代的芳基,譬如在芳基磺酰氯,4-甲基-苯磺酰氯、4-硝基-苯磺酰氯、4-氟-苯磺酰氯、2,6-二氯-苯磺酰氯、4-氟-2-甲基-苯磺酰氯及 2,4,6-三氯-苯磺酰氯中,以及在芳基磺酸酐,对-甲苯磺酸酐中所发现),于碱存在下,例如吡啶、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺,在溶剂中,例如四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃,在范围从约摄氏 -20 度至约室温的温度下处理。一些路易斯酸,例如溴化锌 (II),可作为添加剂使用。

[0092] 在图式 4 的步骤 2 中,使中间体 (IV-a) 接受 Kornblum 型氧化作用 (参阅 Kornblum, N. 等人,美国化学学会期刊,81,4113(1959)),以产生其相应的醛,其可与其相应的水合物及/或半缩醛形式呈平衡存在。例如,将中间体 (IV-a) 于碱存在下,例如吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、N,N-二异丙基乙胺、4-(二甲氨基)吡啶,在溶剂中,例如二甲亚砜,在范围从约室温至约摄氏 150 度的温度下处理。然后,所产生的醛中间体接受关于步骤 1 (图式 1) 与步骤 5 (图式 2) 所述的醛醇/Cannizzaro 条件,以产生中间体 (IV-b)。

[0093] 在图式 4 的步骤 3 中,将中间体 (IV-b) 以酸,例如三氟醋酸或酸性树脂,在溶剂中,例如二氯甲烷,在范围从约摄氏 -10 度至约室温的温度下处理,以产生最后产物 (A)。

[0094] 当 R^2 为 (C_2-C_4) 炔基时,该方法可使用图式 5 进行,其中 R^6 为 H 或 (C_1-C_2) 烷基。

[0095]



[0096] 图式 5

[0097] 在图式 5 的步骤 1 中,其提供中间体 (V-i),有机金属添加步骤以类似图式 1 步骤 6 中所述的方式,使用衍生自 (V-a) 的有机金属试剂进行,其中 Pg₅ 为关于羟基的适当保护基。例如, Pg₅ 可为叔-丁基二甲基硅烷基 (TBS) (参阅 US2007/0054867,关于例如 {4-[(5-溴-2-氯苯基)-甲基]-苯氧基}-叔-丁基-二甲基-硅烷的制备)。

[0098] 在图式 5 的步骤 2 中,当 Pg²=PMB 时,将中间体 (V-i) 以酸,例如三氟醋酸、甲烷磺酸或酸性树脂,在苯甲醚存在下,在溶剂中,例如二氯甲烷,在范围从约摄氏 -10 度至约室温的温度下处理,以产生中间体 (V-j)。

[0099] 在图式 5 的步骤 3 中,可移除保护基 (Pg_5) 与 (Pg^1),以提供 (V-k)。典型地, (Pg_5) 为 TBS,而 Pg^1 为 Bn。在此情况中,保护基以下述方式被移除, (V-j) 以 1) 氟化四丁基铵,在溶剂中,例如四氢呋喃或 2- 甲基四氢呋喃,在范围从摄氏 0 度至约摄氏 40 度的温度下的相继处理,与 2) 以甲酸,于钯 (Pd 黑) 存在下,在质子性溶剂 (例如乙醇 /THF) 中,在约室温下处理。在此顺序中,2 种反应的顺序为可交换。

[0100] 在图式 5 的步骤 4 中,将中间体 (V-k) 以 N,N- 双-(三氟甲烷磺酰基)- 苯胺,于碱存在下,例如三乙胺或 4- 二甲氨基吡啶,在溶剂中,例如二氯甲烷或 1,2- 二氯乙烷,在范围从摄氏 0 度至约摄氏 40 度的温度下处理,以产生中间体 (V-l)。

[0101] 在图式 5 的步骤 5 中,使中间体 (V-l) 接受 Sonogashira 型反应 (参阅 Sonogashira, K. 在 sp^2 与 sp 碳中心间的偶合反应。于综合有机合成 (Trost, B. M., Fleming, I. 编辑), 3, 521-549, (Pergamon, Oxford, 1991) 中)。例如,将 (V-l) 以适当末端炔烃 $HCCR^6$, 于碘化铜 (I), 催化剂,例如双-(三苯膦)- 二氯化钯或四(三苯膦)钯 (0) 存在下,于碱存在下,例如三乙胺或 N,N- 二异丙基乙胺,在溶剂中,例如 N,N- 二甲基甲酰胺,在范围从约室温至约摄氏 120 度的温度下处理,以产生所期望的产物 (A) 与 (B)。当 R^6 为 H 时,利用三甲基硅烷基乙炔更合宜。于此情况中,将得自上述反应的粗制物质以碱,例如碳酸钾,在醇性溶剂中,例如 MeOH,在约室温下处理,以在本领域技术人员已知的典型处理之后,产生所期望的产物 (A) 与 (B),其中 R^2 为 $-CCH$ 。

[0102] 本领域技术人员明了的是,上文在图式 1 至 5 中所述的化学表示获取中间体 (V-k) 的不同方式。依次,特别是当 R^1 为 Cl 时,可将 (V-k) 以所选择的烷基化剂,在典型条件下处理,以选择性地使酚基烷基化,以产生 (A) (与 (B),在图式 1 与 5 中),其中 R^2 为 (C_1-C_4) 烷氧基。

[0103] 本发明化合物含有不对称或手性中心,因此以不同立体异构形式存在。除非另有指定,否则所意欲的是,本发明化合物的所有立体异构形式,以及其混合物,包括外消旋混合物,构成本发明的一部份。此外,本发明包括所有几何与位置异构体。例如,若本发明化合物并入一个双键或稠合环,则顺式- 与反式- 形式两者,以及混合物,被包含在本发明的范围内。

[0104] 非对映异构混合物可以其物理化学差异为基础,通过本领域技术人员所习知的方法被分离成其个别非对映异构体,譬如通过层析及 / 或分级结晶、蒸馏、升华作用。对映异构体以下述方式分离,使手性异构混合物转化成非对映异构混合物,其方式是适当光学活性化合物 (例如手性辅助剂,譬如手性醇或 Mosher 氏酰氯) 的反应,分离非对映异构体,且使个别非对映异构体转化 (例如水解) 成其相应的纯对映异构体。而且,一些本发明化合物可为阻转异构体 (例如经取代的联芳基类),且被认为是本发明的一部份。对映异构体也可利用手性 HPLC (高压液相层析法) 柱分离。

[0105] 本发明的中间体与化合物也可以不同互变异构形式存在,且所有此种形式被包含在本发明的范围内。术语 "互变异构体" 或 "互变异构形式",是指不同能量的结构异构体,其可通过低能量障壁相互转化。例如,质子互变异构体 (也称为质子移变互变异构体) 包括通过质子潜移的相互转化,譬如酮基- 烯醇与亚胺- 烯胺异构化作用。质子互变异构体的特殊实例为咪唑部份基团,其中质子可在两个环氮之间潜移。价键互变异构体包括通过一些键结电子的结构重组的相互转化。在一些中间体 (及 / 或中间体的混合物) 的闭合

与开环形式间的平衡为本领域技术人员已知的涉及醛糖的变旋现象过程的联想。

[0106] 本发明也包含以同位素方式标识的本发明化合物,其与本文所述的相同,除了以下事实之外,一或多个原子被一个具有原子质量或质量数不同于通常在天然上所发现的原子质量或质量数的原子所置换。可被并入本发明化合物中的同位素,其实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘及氯的同位素,譬如个别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 及 ^{36}Cl 。

[0107] 某些以同位素方式标识的本发明化合物(例如,以 ^3H 与 ^{14}C 标识的)可用于化合物及/或基质组织分布检测中。特别优选氚化(即 ^3H)与碳-14(即 ^{14}C)同位素,因其易于制备与可检测性。再者,以较重质同位素,譬如氘(即 ^2H)取代,可提供由于较大代谢安定性所造成的某些治疗利益(例如,增加活体内半衰期或降低剂量需要量),且因此在一些情况中可能优选。正电子发射同位素,譬如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 及 ^{18}F ,可用于正电子发射局部 X 射线检法(PET)研究,以检验基质占有。以同位素标识的本发明化合物一般可按照类似下文图式及/或实例中所公开的操作制备,其方式是以同位素标识的试剂取代未以同位素标识的试剂。

[0108] 本发明的化合物可用于治疗通过抑制钠-葡萄糖转运蛋白(特别是 SGLT2)所调节的疾病、症状及/或病症;因此,本发明的另一项具体实施方式为一种药物组合物,其包含治疗上有效量的本发明化合物,及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。本发明化合物(包括使用在其中的组合物与方法)也可用于制造供本文中所述治疗应用的药剂。

[0109] 典型配方通过将本发明化合物与载体、稀释剂或赋形剂混合而制备。适当载体、稀释剂及赋形剂为本领域技术人员所习知,且包括一些物质,譬如碳水化合物、蜡类、水溶性及/或可溶胀聚合体、亲水性或疏水性物质、明胶、油类、溶剂、水等。所使用的特定载体、稀释剂或赋形剂依本发明化合物正被施用的方式与目的而定。溶剂一般以被本领域技术人员认为安全(GRAS)以被授予哺乳动物的溶剂为基础作选择。一般而言,安全溶剂为无毒性水性溶剂,譬如水,及其他可溶解或可溶混于水中的无毒性溶剂。适当水性溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如 PEG400、PEG300)等,及其混合物。配方也可包含一或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明化剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、矫味剂及其他已知添加剂,以提供药物(即本发明化合物或其药物组合物)的优美呈现形式,或帮助药物产物(即药剂)的制造。

[0110] 这些配方可使用习用溶解与混合操作制备。例如,使整体药物(即本发明化合物或该化合物的安定化形式(例如与环糊精衍生物或其他已知复合剂的复合物))在一或多种上述赋形剂存在下,溶于适当溶剂中。本发明化合物典型地被调配成药物剂型,以提供容易地可控制的药物剂量,且赋予病患优雅且易于处理的产物。

[0111] 药物组合物也包含式(I)化合物的溶剂合物与水合物。术语“溶剂合物”是指以式(I)表示的化合物(包括其药学上可接受的盐)与一或多个溶剂分子的分子复合物。此种溶剂分子为常用于药学领域中的,已知其对于接受者为无毒,例如水、乙醇、乙二醇等。术语“水合物”是指其中溶剂分子为水的复合物。溶剂合物及/或水合物优选以结晶形式存在。其他溶剂可作为中间溶剂合物,用于制备较期望的溶剂合物,譬如甲醇、甲基叔-丁基醚、醋酸乙酯、醋酸甲酯、(S)-丙二醇、(R)-丙二醇、1,4-丁炔-二醇等。结晶形式也可以与其他无毒小分子(譬如 L-苯丙氨酸、L-脯氨酸、L-焦谷氨酸等)的复合物,以共结晶性

物质的共晶体或溶剂合物或水合物存在。溶剂合物、水合物及共结晶性化合物可使用 PCT 公报案号 W008/002824 中所述的操作, 并入本文供参考, 或本领域技术人员所习知的其他操作制备。

[0112] 供施用的药物组合物(或配方)可以多种方式包装, 依用于投予药物的方法而定。一般而言, 供分布的对象包括容器, 其中已存放呈适当形式的药物配方。适当容器为本领域技术人员所习知, 且包括一些材料, 譬如瓶子(塑料与玻璃)、小袋、安瓿瓶、塑料袋、金属圆筒等。容器也可包括防干扰组装, 以防止不慎进入包装的内容物中。此外, 容器已于其上放置一份标签, 说明容器的内容物。此标签也可包含适当告诫事项。

[0113] 本发明进一步提供一种在动物中治疗通过抑制钠-葡萄糖转运蛋白所调节的疾病、症状及/或病症的方法, 其包括对需要此种治疗的动物投予治疗上有效量的本发明化合物, 或一种药物组合物, 其包含有效量的本发明化合物, 及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。该方法特别可用于治疗得利于抑制 SGLT2 的疾病、症状及/或病症。

[0114] 本发明的一方面为治疗肥胖及肥胖相关病症(例如过重、体重增加或体重维持)。

[0115] 肥胖与过重通常通过身体质量指数(BMI)所定义, 其与全身脂肪有关联, 且估计疾病的相对危险。BMI 通过以千克表示的重量除以以平方米表示的高度(千克/平方米)计算而得。过重典型地被定义为 25-29.9 千克/平方米的 BMI, 而肥胖典型地被定义为 30 千克/平方米的 BMI。参阅, 例如 National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, NIH publication no. 98-4083(1998)。

[0116] 本发明的另一方面关于治疗糖尿病或糖尿病相关病症或延迟糖尿病或糖尿病相关病症的进展或发作, 包括第 1 型(胰岛素依赖性糖尿病, 也被称为“IDDM”)与第 2 型(非胰岛素依赖性糖尿病, 也被称为“NIDDM”)糖尿病、葡萄糖耐量降低、延迟的伤口愈合、超高胰岛素血症、脂肪酸类的升高的血液含量、高血脂症、高甘油三酯血症、综合征 X、增加的高密度脂蛋白含量、胰岛素抗药性、高血糖及糖尿病并发症(譬如动脉粥样硬化、冠状心脏病、中风、末梢血管疾病、肾病、高血压、神经病及视网膜病)。

[0117] 在本发明的又另一方面中, 为治疗肥胖共发病, 譬如代谢综合征。代谢综合征包括一些疾病、症状或病症, 譬如血症异常、高血压、胰岛素抗药性、糖尿病(例如 2 型糖尿病)、冠状动脉疾病及心脏衰竭。关于代谢综合征的更详细信息, 参阅例如 Zimmet, P. Z., et al., “The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth—Where Does the International Diabetes Federation Stand?”, *Diabetes & Endocrinology*, 7(2), (2005); 和 Alberti, K. G., et al., “The Metabolic Syndrome—A New Worldwide Definition,” *Lancet*, 366, 1059-62(2005)。

[0118] 优选情况是, 当与未含有药物的媒剂对照物比较时, 本发明化合物的给药提供在至少一种心血管疾病危险因素上的统计学上显著 ($p < 0.05$) 降低, 譬如降低血浆瘦素(leptin)、C-反应性蛋白质(CRP)及/或胆固醇。本发明化合物的给药也可提供在葡萄糖血清含量上的统计学上显著 ($p < 0.05$) 降低。

[0119] 对于具有体重为约 100 千克的正常成年人类而言, 每千克体重在约 0.001 毫克至约 10 毫克范围内的剂量典型地为足够, 优选为约 0.01 毫克/千克至约 5.0 毫克/千克, 更

优选为约 0.01 毫克 / 千克至约 1 毫克 / 千克。但是,于一般剂量范围中的一些变化性可能需要,依赖于被治疗病患的年龄与体重、所意欲给药途径、被授予的特定化合物等而定。对特定病患的剂量范围与最适宜剂量的测定良好地在具有本发明公开内容利益的一般本领域技术人员的能力内。还指出的是,本发明化合物可被使用于持续释放、受控释放及延迟释放配方中,该形式也为本领域技术人员所习知。

[0120] 本发明化合物也可搭配关于治疗本文中所述疾病、症状及 / 或病症的其他药剂使用。因此,也提供包括授予本发明化合物且并用其他药剂的治疗方法。可与本发明化合物合并使用的适当药剂,包括抗肥胖剂(包括食欲抑制剂)、抗糖尿病剂、抗高血糖剂、脂质降低剂、消炎剂及抗高血压剂。

[0121] 适当抗肥胖剂包括类大麻素-1(CB-1)拮抗剂(譬如利莫那班(rimonabant))、11 β -羟基类固醇脱氢酶-1(11 β -HSD 类型 1)抑制剂、硬脂酰基-CoA 去饱和酶-1(SCD-1)抑制剂、MCR-4 激动剂、缩胆囊素-A(CCK-A)激动剂、单胺再摄取抑制剂(譬如西布曲明(sibutramine))、拟交感剂、 β_3 肾上腺素能激动剂、多巴胺激动剂(譬如溴麦角环肽)、促黑素细胞激素类似物、5HT_{2c}激动剂、黑色素聚集激素拮抗剂、瘦素(OB 蛋白质)、瘦素类似物、瘦素激动剂、加兰肽拮抗剂、脂肪酶抑制剂(譬如四氢制脂素,即奥利司他(orlistat))、减食欲剂(譬如铃蟾肽(bombesin)激动剂)、神经肽-Y拮抗剂(例如 NPY Y₅拮抗剂)、PYY₃₋₃₆(包括其类似物)、拟甲状腺剂、脱氢表雄甾酮或其类似物、糖皮质激素激动剂或拮抗剂、阿立新(orexin)拮抗剂、类高血糖素肽-1激动剂、睫状神经营养因子(譬如 Axokine™,可得自 Regeneron 医药公司, Tarrytown, NY 与 Procter&Gamble 公司, Cincinnati, OH)、人类刺鼠相关蛋白质(AGRP)抑制剂、葛瑞林(ghrelin)拮抗剂、组织胺 3 拮抗剂或逆激动剂、神经介素 U 激动剂、MTP/ApoB 抑制剂(例如肠-选择性 MTP 抑制剂,譬如得洛塔派(dirlotapide))、类阿片拮抗剂、阿立新(orexin)拮抗剂等。

[0122] 供使用于本发明组合方面中的优选抗肥胖剂,包括 CB-1 拮抗剂(例如利莫那班(rimonabant)、泰伦那班(taranabant)、速利那班(surinabant)、奥特那班(otenabant)、SLV319(CAS 编号 464213-10-3)与 AVE1625(CAS 编号 358970-97-5))、肠-选择性 MTP 抑制剂(例如得洛他派(dirlotapide)、米搓他派(mitratapide)及英普他派(implitapide), R56918(CAS 编号 403987)与 CAS 编号 913541-47-6)、CCKa 激动剂(例如描述在 PCT 公报案号 W02005/116034 或美国公报案号 2005-0267100A1 中的 N-苄基-2-[4-(1H-吡啶-3-基甲基)-5-酮基-1-苄基-4,5-二氢-2,3,6,10b-四氮-苯并[e]萘-6-基]-N-异丙基-乙酰胺)、5HT_{2c}激动剂(例如洛卡色林(lorcaserin))、MCR4 激动剂(例如描述在 US6,818,658 中的化合物)、脂肪酶抑制剂(例如些替丽斯特(Cetilistat))、PYY₃₋₃₆(在本文中使用的“PYY₃₋₃₆”包括类似物,譬如 PEG 化的 PYY₃₋₃₆,例如美国公报 2006/0178501 中所述的)、类阿片拮抗剂(例如纳曲酮(naltrexone))、油酰基-雌酮(CAS 编号 180003-17-2)、奥尼匹肽(obinopitide)(TM30338)、普拉林肽(pramlintide) (**Symlin**®)、提索吩辛(tesofensine)(NS2330)、勒帕茄碱、利拉葡肽(liraglutide)、溴麦角环肽、奥利司他(orlistat)、依泽那太(exenatide) (**Byetta**®)、AOD-9604(CAS 编号 221231-10-3)及西布曲明(sibutramine)。本发明化合物与组合疗法优选搭配运动与巧妙饮食授予。

[0123] 适当抗糖尿病剂包括乙酰基-CoA 羧化酶-2(ACC-2)抑制剂、磷酸二酯酶

(PDE)-10 抑制剂、二酰基甘油酰基转移酶 (DGAT) 1 或 2 抑制剂、磺酰脲 (例如醋磺环己脲、氯磺丙脲、氯磺丙脲 (diabinese)、优降糖 (glibenclamide)、格列吡嗪 (glipizide)、格列本脲 (glyburide)、格列美脲 (glimepiride)、格列齐特 (gliclazide)、格列戊脲 (glipentide)、格列喹酮 (gliquidone)、格列喹酮 (glisolamide)、妥拉磺脲及甲苯磺丁脲)、氯茴苯酸 (meglitinide)、 α -淀粉酶抑制剂 (例如淀粉酶抑肽 (tendamistat)、特瑞制菌素 (trestatin) 及 AL-3688)、 α -葡萄糖苷水解酶抑制剂 (例如阿卡波糖 (acarbose))、 α -葡萄糖苷酶抑制剂 (例如脂解素、卡格列波糖 (camiglibose)、乙格列酯 (emigliate)、米格列醇 (miglitol)、伏格列波糖 (voglibose)、普那米星 (pradimicin)-Q 及沙玻制菌素 (salbostatin))、PPAR γ 激动剂 (例如巴拉列酮 (balaglitazone)、环格列酮 (ciglitazone)、达格列酮 (darglitazone)、恩格列酮 (englitazone)、爱沙列酮 (isaglitazone)、吡格列酮 (pioglitazone)、罗格列酮 (rosiglitazone) 及曲格列酮 (troglitazone))、PPAR α/γ 激动剂 (例如 CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767 及 SB-219994)、双缩脲 (例如二甲双胍 (metformin))、似胰高血糖素肽 1 (GLP-1) 激动剂 (例如乙先素 (exendin)-3 与乙先素 (exendin)-4)、蛋白质酪氨酸磷酸酶 -1B (PTP-1B) 抑制剂 (例如曲度奎明 (trodusquemine)、海提索 (hyrtiosal) 萃取物及由 Zhang, S. 等人, 现代药物发现, 12 (9/10), 373-381 (2007) 所公开的化合物)、SIRT-1 抑制剂 (例如瑞色维搓 (reservatrol))、二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 抑制剂 (例如西格列汀 (sitagliptin)、维格列汀 (vildagliptin)、阿洛格列汀 (alogliptin) 及沙格列汀 (saxagliptin))、胰岛素促分泌素、脂肪酸氧化抑制剂、A2 拮抗剂、c-jun 氨基-末端激酶 (JNK) 抑制剂、胰岛素、胰岛素拟似物、肝糖磷酸化酶抑制剂、VPAC2 受体激动剂及葡萄糖激酶活化剂。优选抗糖尿病剂为二甲双胍 (metformin) 与 DPP-IV 抑制剂 (例如西格列汀 (sitagliptin)、维格列汀 (vildagliptin)、阿洛格列汀 (alogliptin) 及沙格列汀 (saxagliptin))。

[0124] 适当消炎剂包括生殖道 / 尿道感染预防与治疗药品。举例的药剂包括酸果蔓 (即 *Vaccinium macrocarpon*) 与酸果蔓衍生物, 譬如酸果蔓汁液、酸果蔓萃液或酸果蔓的黄酮醇类。酸果蔓萃液可包括一或多种黄酮醇类 (即花青苷类与原花色素) 或经纯化的酸果蔓黄酮醇化合物, 包括杨梅黄酮 -3- β -木糖吡喃糖苷、槲皮酮 -3- β -葡萄糖苷、槲皮酮 -3- α -阿拉伯吡喃糖苷、3'-甲氧基槲皮酮 -3- α -木糖吡喃糖苷、槲皮酮 -3-O-(6"-对-香豆酮基)- β -半乳糖苷、槲皮酮 -3-O-(6"-苯甲酰基)- β -半乳糖苷及 / 或槲皮酮 -3- α -阿拉伯呋喃糖苷。

[0125] 本发明的具体实施例由下述实例说明。但是, 应明了的是, 本发明的具体实施例并不限于这些实例的特定细节, 因其他变化为一般本领域技术人员所已知或在明白本发明公开内容之后所明了。

[0126] 【实施方式】

[0127] 实例

[0128] 除非另有指定, 否则起始物质一般可得自商业来源, 譬如 Aldrich 化学品公司 (Milwaukee, WI)、Lancaster 合成公司 (Windham, NH)、Acros 有机物质 (Fairlawn, NJ)、Maybridge 化学公司 (Cornwall, England)、Tyger 科学公司 (Princeton, NJ)、AstraZeneca 医药 (London, England) 及 Accela ChemBio (San Diego, CA)。

[0129] 一般实验操作

[0130] NMR 光谱在室温下,对于质子在 400MHz 下,被记录于 Varian Unity™400 (可得自 Varian 公司, Palo Alto, CA) 上。化学位移以每百万份的份数 (δ) 表示,相对于作为内参考物的残留溶剂。峰形状按下述表示:s,单峰;d,二重峰;dd,二重峰的二重峰;t,三重峰;q,四重峰;m,多重峰;bs 或 br. s., 宽广单峰;2s,两个单峰;br. d., 宽广二重峰。电喷雾离子化作用质谱 (ES) 在 Waters™ ZMD 仪器 (载气:氮;溶剂 A:水 /0.01% 甲酸,溶剂 B:乙腈 /0.005% 甲酸;可得自 Waters 公司, Milford, MA) 上获得。高分辨率质谱 (HRMS) 在 Agilent™6210 型飞行时间上获得。在描述含有单一氯或单一溴离子的强度的情况下,发现预期强度比例 (对于含 $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ 的离子为大约 3:1,而对于含 $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ 的离子为 1:1),且只给予较低质量离子的强度。在一些情况中,只示出代表性 ^1H NMR 峰。

[0131] 柱层析以 Baker™ 硅胶 (40 微米;J. T. Baker, Phillipsburg, NJ) 或硅胶 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ), 在玻璃柱中或在急骤式 40Biotage™ 柱 (ISC 公司, Shelton, CT) 中进行。MPLC (中压液相层析法) 使用 Biotage™ SP 纯化系统或得自 Teledyne™ Isco™ 的 **Combiflash® Companion®** 进行;使用 Biotage™ SNAP 药筒 KPsi1 或 Redisep Rf 硅胶 (得自 Teledyne™ Isco™), 在低氮压力下。HPLC (高压液相层析法) 使用 Shimadzu™ 10A LC-UV 或 Agilent™ 1100 制备型 HPLC 进行。

[0132] 除非其中另有指出,否则所有反应在氮气的惰性大气下,使用无水溶剂操作。而且,除非其中另有指出,否则所有反应在室温 ($\sim 23^\circ\text{C}$) 下操作。

[0133] 当进行 TLC (薄层层析法) 时, R_f 被定义为由化合物所运行的距离除以由洗脱剂所运行的距离的比例。 R_t (滞留时间)。

[0134] 起始物质

[0135] 一般而言,任何下列起始物质可使用美国公报案号 2008/0132563 的图式 7 或 8 或者美国公报案号 2007/0259821 的图式 2、3 或 8 中所述的操作制备。更明确言之,下述实例中所使用的下列起始物质可使用其相应的参考数据中所述的操作制备,或购自其相应的卖主。

[0136] 4-溴-2-(4-甲氧基-苄基)-1-甲基-苯可通过 PCT 公报案号 W001/027128 的实例 8 中所述的操作制备。

[0137] 4-溴-2-(4-乙氧基苄基)-1-甲基-苯可通过 US2008/0132563 的制备实例 17 中所述的操作制备。

[0138] 4-溴-1-氯-2-(4-甲氧基-苄基)-苯可通过 US2008/0132563 的制备实例 19 或 US2007/0259821 的实例 V 中所述的操作制备。

[0139] 4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基苄基)-苯可购自 Shanghai Haoyuan Chemexpress 公司 (中华人民共和国, 上海)。

[0140] 4-溴-2-(4-甲氧基-苄基)-苄腈可通过 US2007/0259821 的实例 XXII 中所述的操作制备。

[0141] 下列起始物质按下文所述制备。

[0142] 4-溴-1-氟-2-(4-甲氧基-苄基)-苯的制备:

[0143] 于 0°C 下,将草酰氯 (11.0 毫升, 126 毫摩尔) 逐滴添加至 5-溴-2-氟-苯甲酸 (25.0 克, 114 毫摩尔) 在二氯甲烷 (150 毫升) 与 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5 毫升) 中的经

充分搅拌悬浮液内。使所形成的混合物逐渐温热至室温。18 小时后,固体已变成溶液。使所形成的淡橘色溶液在减压下浓缩,并以乙醚溶出两次,而得 5-溴-2-氟-苯甲酰氯 (27.0 克,定量产率),为淡橘色油。

[0144] 于 5-溴-2-氟-苯甲酰氯 (27.0 克,114 毫摩尔)与苯甲醚 (12.9 克,13.0 毫升,119 毫摩尔)在二氯甲烷 (150 毫升)中的溶液内,在 0℃下,分次添加三氯化铝 (16.2 克,119 毫摩尔),以致使内部温度仍然保持低于 10℃。在 0℃下搅拌 4 小时后,将溶液倾倒入碎冰上,且将所形成的混合物搅拌。30 分钟后,移除有机相,并以二氯甲烷萃取水相两次。将合并的有机相以 1M 盐酸水溶液洗涤一次,以 1M 氢氧化钠水溶液一次,及以盐水一次。使有机相以硫酸钠干燥,过滤,及在减压下浓缩。使所形成的残留物自乙醇再结晶,而得 (5-溴-2-氟苯基)-(4-甲氧基-苯基)-甲酮 (22.5 克,64%),为白色固体。

[0145] 于 (5-溴-2-氟苯基)-(4-甲氧基-苯基)-甲酮 (22.5 克,72.80 毫摩尔)与三乙基硅烷 (27.9 毫升,20.3 克,175.0 毫摩尔)在二氯甲烷 (20 毫升)与乙腈 (60 毫升)中的经充分搅拌溶液内,在 0℃下,逐滴添加三氟化硼醚化物 (32.0 毫升,36.2 克,255.0 毫摩尔)。在使内部温度不超过 20℃的速率下,添加三氟化硼醚化物。使反应溶液温热至室温,并搅拌过夜。总计 18 小时后,添加氢氧化钾 (5.0 克)在水 (15.0 毫升)中的溶液,且将所形成的混合物搅拌 2 小时。分离有机相,并以乙醚萃取水相两次。将合并的有机相以 1M 氢氧化钠水溶液洗涤一次,且以盐水一次。使有机相以硫酸钠干燥,过滤,及在减压下浓缩。在乙醇添加至所形成的残留物中时,白色固体形成。收集固体,并在高真空下干燥,而得 4-溴-1-氟-2-(4-甲氧基-苯基)-苯 (20.1 克,93% 产率),为白色固体。

[0146] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.79 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 6.85 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.91 (t, 1H), 7.12 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.21-7.31 (m, 2H)。

[0147] 起始物质 4-溴-2-(4-乙氧基苯基)-苄腈的制备:

[0148] 于 0℃下,将 (4-乙氧基苯基)醋酸乙酯 (2.68 克,12.87 毫摩尔)、4-溴-2-氟-苄腈 (2.74 克,13.70 毫摩尔)在 N-甲基四氢吡咯酮 (4 毫升)中的溶液慢慢添加至叔-丁醇钾 (3.14 克,27.98 毫摩尔)在 N-甲基四氢吡咯酮 (13 毫升)中的悬浮液内。于添加时,溶液变成深红色。将深红色混合物在 0℃下搅拌 30 分钟,然后在室温 1 小时。添加甲醇 (10 毫升)与 1M 氢氧化钠水溶液 (13.7 毫升),并将混合物在室温下搅拌过夜。以盐酸 (1M 水溶液)调整 pH 值至~4,且以醋酸乙酯 (50 毫升 x4)萃取混合物。将合并的有机层以盐水洗涤,以硫酸钠干燥,及蒸发至干涸。添加 N,N-二甲基甲酰胺 (5 毫升)与碳酸钾 (7 克),将混合物加热至 100℃,历经 1 小时,并冷却至室温。添加水,且以醋酸乙酯 (60 毫升 x3)萃取混合物。将合并的有机层以盐水洗涤,以硫酸钠干燥,及蒸发至干涸。使粗制物在硅胶上由急骤式层析纯化 (以 0 至 14% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱),而得 2.26 克粗产物 (含有所要产物与另一种产物)。使粗产物以甲醇沉淀,获得 4-溴-2-(4-乙氧基苯基)-苄腈 (1.2 克,含有 5% 另一种化合物,具有在 4.15ppm 四重峰与 1.5ppm 三重峰下的 NMR 峰)。

[0149] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.48-7.38 (m, 3H), 7.13 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.85 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.03 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0150] 起始物质 4-溴-2-(4-乙氧基苯基)-1-氟-苯的制备

[0151] 于 4-溴-1-氟-2-(4-甲氧基-苯基)-苯 (4.2 克,14.2 毫摩尔)在二氯甲烷 (20 毫升)中的溶液内,在 0℃下,慢慢逐滴添加三溴化硼在二氯甲烷中的 1M 溶液 (15.7 毫升,

16.0 毫摩尔), 历经 10 分钟。一旦三溴化硼的添加已完成, 立即使反应混合物逐渐温热至室温。4 小时后, 使反应混合物冷却至 0°C, 并通过缓慢添加 1N 盐酸水溶液 (20 毫升) 使反应淬灭。将反应混合物搅拌 30 分钟, 且以二氯甲烷萃取两次。使合并的有机层以硫酸镁干燥, 过滤, 及在减压下浓缩, 而得淡粉红色固体 (3.83 克, 96%)。将粗产物 4-(5-溴-2-氟-苄基)-苯酚使用于下一步骤, 无需进一步纯化。

[0152] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.88(s, 2H), 4.76(宽广 s., 1H), 6.77(d, J=8.2Hz, 2H), 6.91(t, J=9.1Hz, 1H), 7.07(d, J=8.6Hz, 2H), 7.23(dd, J=6.8, 2.3Hz, 1H), 7.26-7.31(m, 1H)。

[0153] 于 4-(5-溴-2-氟-苄基)-苯酚 (6.0 克, 21.0 毫摩尔) 在无水 N,N-二甲基甲酰胺 (20 毫升) 中, 已在 0°C 下冷却的溶液内, 添加氢氧化钠 (在矿油中的 60% 分散液, 1.02 克, 25.6 毫摩尔)。在 0°C 下搅拌 45 分钟后, 逐滴添加碘化乙烷 (2.08 毫升, 25.6 毫摩尔), 并使所形成的混合物温热至室温。18 小时后, 以水使反应混合物淬灭, 及以醋酸乙酯萃取两次。将合并的有机层以水洗涤两次, 且以盐水一次, 以硫酸镁干燥, 过滤, 及在减压下浓缩。使粗制残留物在硅胶上由急骤式层析纯化, 以 0 至 10% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱, 而得 4.6 克 (58% 产率) 所期望的产物, 为黄色油。

[0154] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.40(t, J=7.0Hz, 3H), 3.89(s, 2H), 4.01(q, J=6.9Hz, 2H), 6.83(d, J=8.4Hz, 2H), 6.91(t, J=9.0Hz, 1H), 7.10(d, J=8.8Hz, 2H), 7.20-7.30(m, 2H)。

[0155] 甲苯-4-磺酸四氢-呋喃-3-基酯的制备

[0156] 于 3-羟基四氢呋喃 (2.5 克, 28.0 毫摩尔) 在无水吡啶 (60 毫升) 中的溶液内, 在室温下, 添加 4-甲苯磺酰氯 (6.49 克, 34.0 毫摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时后, 使反应混合物在减压下浓缩。使所形成的残留物在硅胶上由急骤式层析纯化, 以 0 至 30% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱, 而得 3.5 克 (51% 产率) 所期望的产物, 为无色油。

[0157] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.05-2.12(m, 2H), 2.45(s, 3H), 3.77-3.92(m, 4H), 5.09-5.14(m, 1H), 7.35(d, J=8.00Hz, 2H), 7.79(d, 2H)。

[0158] 甲苯-4-磺酸环氧丙烷-3-基酯的制备

[0159] 于环氧丙烷-3-醇 (1.0 克, 13.0 毫摩尔) 在无水吡啶 (25 毫升) 中的溶液内, 在室温下, 添加 4-甲苯磺酰氯 (3.09 克, 16.2 毫摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时后, 使反应混合物在减压下浓缩。使所形成的残留物在硅胶上由急骤式层析纯化, 以 0 至 30% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱, 而得 1.9 克 (62% 产率) 所期望的产物, 为白色固体。

[0160] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.46(s, 3H), 4.63-4.75(m, 4H), 5.26-5.34(m, 1H), 7.36(d, J=8.00Hz, 2H), 7.78(d, J=8.40Hz, 2H)。

[0161] 起始物质 3-[4-(5-溴-2-氟-苄基)-苯氧基]-四氢-呋喃的制备

[0162] 于 4-(5-溴-2-氟-苄基)-苯酚 (1.5 克, 5.3 毫摩尔) 与碳酸铯 (2.61 克, 8.0 毫摩尔) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (15.0 毫升) 中的溶液内, 在室温下, 添加甲苯-4-磺酸四氢-呋喃-3-基酯 (1.94 克, 8.0 毫摩尔) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (10.0 毫升) 中的溶液。然后, 将反应混合物在 50°C 下搅拌过夜。总计 18 小时后, 使反应混合物冷却至室温, 以盐水稀释, 并以醋酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层以水洗涤两次, 且以盐水一次, 以硫酸钠干燥, 过滤, 及在减压下浓缩。使所形成的粗制残留物在硅胶上由急骤式层析纯化, 以 0 至

30% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱, 而得 1.66 克 (89% 产率) 所期望的产物, 为无色油。

[0163] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.09-2.24(m, 2H), 3.86-4.01(m, 6H), 4.86-4.91(m, 1H), 6.80(d, J=8.6Hz, 2H), 6.91(t, J=9Hz, 1H), 7.10(d, J=8.6Hz, 2H), 7.23(dd, J=6.8, 2.5 Hz, 1H), 7.26-7.31(m, 1H)。

[0164] 起始物质 3-[4-(5-溴-2-氟-苄基)-苯氧基]-环氧丙烷的制备

[0165] 于 4-(5-溴-2-氟-苄基)-苯酚 (1.1 克, 3.9 毫摩尔) 与碳酸铯 (1.91 克, 5.87 毫摩尔) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (15.0 毫升) 中的溶液内, 在室温下, 添加甲苯-4-磺酸环氧丙烷-3-基酯 (1.34 克, 8.0 毫摩尔) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (10.0 毫升) 中的溶液。然后, 将反应混合物在 65°C 下搅拌过夜。总计 18 小时后, 使反应混合物冷却至室温, 以盐水稀释, 并以醋酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层以水洗涤两次, 且以盐水一次, 以硫酸钠干燥, 过滤, 及在减压下浓缩。使粗制残留物在硅胶上由急骤式层析纯化, 以 0 至 30% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱, 而得 0.948 克 (72% 产率) 所期望的产物, 为白色固体。

[0166] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.88(s, 2H), 4.76(dd, J=7.22, 5.3Hz, 2H), 4.95(t, J=6.6Hz, 2H), 5.14-5.21(m, 1H), 6.63(d, J=8.4Hz, 2H), 6.92(dd, 1H), 7.10(d, J=8.6Hz, 2H), 7.23(dd, J=6.6, 2.15Hz, 1H), 7.26-7.31(m, 1H)。

[0167] 3-(4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)环氧丙烷的制备:

[0168] 使 4-溴-1-氯-2-(4-甲氧基苄基)-苯 (10 克, 32 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (32 毫升) 中, 并在氮气下冷却至 0°C。逐滴添加二氯甲烷中的 1.0M 三溴化硼溶液 (35.3 毫升, 34.3 毫摩尔), 历经 10 分钟。在添加之后, 移除冰浴, 且将溶液在室温下搅拌 1 小时。使反应混合物冷却至 0°C, 并通过添加 1N 盐酸水溶液 (45 毫升) 使反应淬灭。将混合物搅拌 30 分钟, 转移至分液漏斗, 收集有机层, 且将水层以二氯甲烷 (45 毫升) 萃取。使合并的有机萃液以硫酸镁干燥, 过滤, 及在真空中浓缩, 而得 4-(5-溴-2-氯苄基)苯酚 (9.5 克, 99% 产率), 为白色固体。

[0169] 在粗制 4-(5-溴-2-氯苄基)苯酚 (3.0 克, 10 毫摩尔) 与碳酸铯 (4.9 克, 15 毫摩尔) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (77.5 毫升) 中的溶液内, 在室温下, 添加甲苯-4-磺酸环氧丙烷-3-基酯 (3.5 克, 15 毫摩尔) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (8 毫升) 中的溶液。将混合物加热至 65°C, 历经 22 小时, 然后, 添加另一等份的碳酸铯 (3.3 克, 10 毫摩尔)。将反应混合物于 120°C 下再搅拌 12 小时, 冷却至室温, 接着, 添加水与醋酸乙酯, 并以 1N 盐酸水溶液使混合物小心地酸化。分离有机层, 以盐水洗涤 (3 次), 及在真空中浓缩。通过 Biotage MPLC 纯化 (硅胶, 以 0 至 25% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱), 获得 3-(4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)环氧丙烷 (2.5 克, 70% 产率), 为白色固体。

[0170] ^1H NMR(400MHz, 二氯甲烷-d₂) δ ppm 7.34-7.28(m, 2H), 7.26(d, J=8.4Hz, 1H), 7.14-7.09(m, 2H), 6.69-6.35(m, 2H), 5.22-5.16(m, 1H), 4.96-4.91(m, 2H), 4.72-4.68(m, 2H), 4.01(s, 2H)。

[0171] 4-溴-2-(4-氯-苄基)-1-氟-苯的制备

[0172] 使 5-溴-2-氟基苯甲醛 (10.2 克, 50 毫摩尔) 在无水四氢呋喃 (200 毫升) 中溶液冷却至 -78°C。通过注射器添加 4-氯苄基-溴化镁溶液 (1M, 在乙醚中, 60 毫升, 60 毫摩尔), 历经 8 分钟。在低温下持续搅拌 5 分钟, 并使反应物温热至室温, 且在此温度下搅拌 1 小时。使溶液在冰水浴中冷却, 并通过添加饱和氯化铵水溶液 (40 毫升) 使反应淬灭。

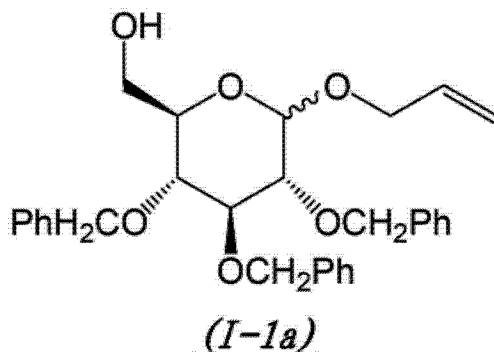
将有机相倾析,且使含水残留物在减压下浓缩,以移除任何残留的有机溶剂。以醋酸乙酯(200 毫升 x2) 萃取水相,及将萃液与已倾析的四氢呋喃溶液合并。将此溶液以盐水(25 毫升) 洗涤,并干燥(硫酸钠),过滤,及在减压下浓缩,获得粗制(5-溴-2-氟苯基)-(4-氯苯基)-甲醇(15.2 克,96% 产率),为黄色固体。

[0173] 于上文(5-溴-2-氟苯基)-(4-氯苯基)-甲醇(15.0 克,48 毫摩尔)与三乙基硅烷(18.5 毫升,116 毫摩尔)在二氯甲烷(40 毫升)与乙腈(20 毫升)中的溶液内,在0℃及氮气下,慢慢添加三氟化硼二乙基醚化物(22.7 毫升,181 毫摩尔)。将所形成的溶液搅拌18 小时,同时慢慢温热至室温。使反应物在冰水浴中冷却,通过缓慢添加7M 氢氧化钾水溶液(30 毫升)使反应淬灭,并以甲基叔-丁基醚(200 毫升 x2) 萃取。将合并的有机溶液以水(25 毫升 x2)、盐水(25 毫升 x2) 洗涤,干燥(硫酸钠),过滤,及在减压下浓缩。在硅胶上由急骤式柱层析纯化,以醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱,获得2-(4-氯苄基)-4-溴-1-氟基苯(5.0 克,35% 产率),为无色油。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.33-7.22(m, 4H), 7.13(d, J=8.4Hz, 2H), 6.93(dd, J=9.2, 9.2Hz, 1H), 3.92(s, 2H)。

[0174] 中间体的制备

[0175] 中间体((2R, 3R, 4S, 5R)-6-烯丙氧基-3,4,5-三-苄氧基-四氢-吡喃-2-基)-甲醇(I-1a)的制备:

[0176]

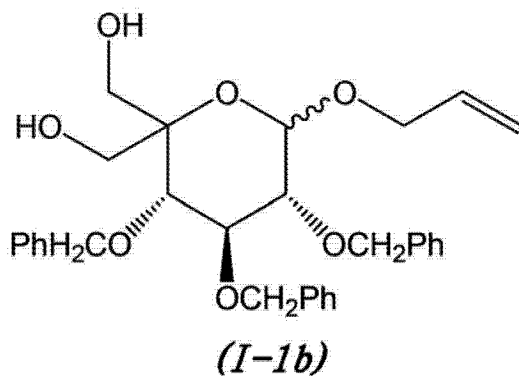


[0177] 将D-葡萄糖(1.2 千克,6.6 摩尔)、三氟甲烷磺酸(12 毫升)及烯丙醇(5 升)的悬浮液在80℃下加热3 天。使混合物冷却至室温,在真空中移除挥发性物质,并使残留物溶于N,N-二甲基甲酰胺(8 升)中。将其分成四份相等反应物,且于每一份中添加三苯甲基氯(463 克,1.67 摩尔)与三乙胺(231 毫升,1.67 摩尔)。当添加三乙胺时,发现稍微放热。将反应混合物于30℃下搅拌2 天,然后,将各反应物分成两半,获得八份相等反应物。于各这些反应物中,添加苄基氯(300 毫升,2.60 摩尔),接着分次添加氢氧化钠(102.5 克,2.60 摩尔),保持反应温度在40 至50℃之间。在添加完成后,将反应混合物在室温下搅拌20 小时。然后,将各反应物倾倒在冰/水(2 升)上,并以醋酸乙酯(2.5 升)萃取。将各有机相以饱和盐水/水(1:1,2x2 升)洗涤,合并,且以硫酸镁干燥(产物R_f0.85,在3:1 己烷/醋酸乙酯中)。在过滤与蒸发后,使残留物溶于二氯甲烷(16 升)与甲醇(4 升)的混合物中。将混合物分成5 等份,并于每一份中添加硫酸(32 毫升)。将反应物搅拌3 小时,以盐水/2M 氢氧化钠水溶液(1:1,2x2 升)洗涤,合并,及以硫酸镁干燥。于真空中过滤与浓缩后,使残留物在硅胶上进一步纯化,以甲苯中的30% 醋酸乙酯洗脱,获得中间化合物(I-1a),为端基异构体的混合物(1.77 千克,54% 产率,得自D-葡萄糖)。R_f0.15,在3:1 己烷/醋酸乙酯

中。

[0178] 中间体 ((3S, 4S, 5R)-6-烯丙氧基-3, 4, 5-三-苄氧基-2-羟甲基-四氢-吡喃-2-基)-甲醇 (I-1b) 的制备:

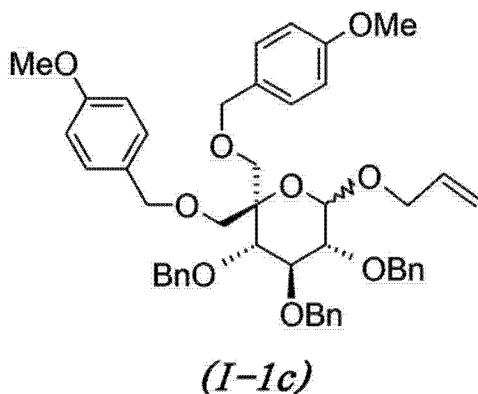
[0179]



[0180] 在 -78°C 下, 将二甲亚砷 (87 毫升, 1.22 摩尔) 在二氯甲烷 (160 毫升) 中的溶液逐滴添加至草酰氯 (64.7 毫升, 0.76 摩尔) 在二氯甲烷 (2.5 升) 中的溶液内。在添加完成后, 在 -78°C 下, 逐滴添加中间体 (I-1a) (287 克, 0.59 摩尔) 在二氯甲烷 (500 毫升) 中的溶液。在添加完成后, 将反应混合物搅拌 30 分钟, 并逐滴添加三乙胺 (417 毫升, 2.9 摩尔)。在添加完成后, 使反应混合物自行温热至室温。然后, 将反应物以 1M 盐酸水溶液 (2 升) 与水 (2 升) 洗涤, 接着以硫酸镁干燥。于六份等量反应物上重复此反应操作, 且于干燥后, 将其合并, 及蒸发, 而得醛, 为黄色油 (1.71 千克)。使此油溶于异丙醇 (2.57 升) 中, 并分成七份相等反应物。于这些每一份中, 添加 37% 甲醛水溶液 (0.79 升, 10 摩尔), 接着, 逐滴添加氢氧化钠 (32 克, 0.8 摩尔) 在水 (130 毫升) 中的溶液。于添加完成后, 将反应混合物在室温下搅拌 2 天。以盐水 (2 升) 稀释反应混合物, 并以醋酸乙酯 (2 升) 萃取。将有机相进一步以饱和碳酸氢钠水溶液 (2 升)、盐水 (2 升) 洗涤, 然后以硫酸镁干燥。将得自七份反应物的有机相合并, 蒸发, 及使残留物在硅胶上纯化 (以 4 比 1 至高达 1 比 1 己烷在醋酸乙酯中洗脱), 而得中间化合物 (I-1b), 为端基异构体的混合物 (980 克, 53% 产率, 历经两个步骤)。 R_f 0.57 与 0.60, 在 1:1 己烷 / 醋酸乙酯中。

[0181] ((3S, 4S, 5R)-6-烯丙氧基-3, 4, 5-三-苄氧基-2, 2-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃 (I-1c):

[0182]

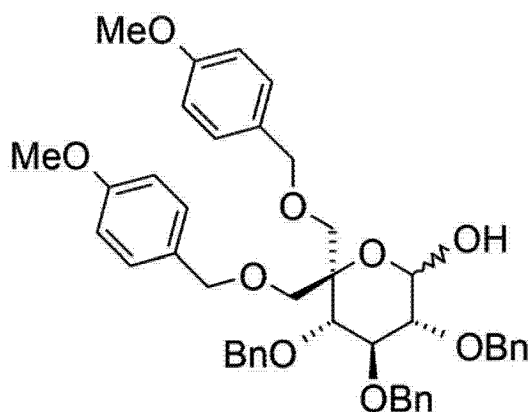


[0183] 使起始二醇 [((3S, 4S, 5R)-6-烯丙氧基-3, 4, 5-三-苄氧基-2-羟甲基-四氢-吡喃

喃-2-基)-甲醇 (I-1b :10 克, 19.208 毫摩尔) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (70 毫升) 中, 并冷却至 0°C。添加氢氧化钠 (在矿油中的 60% 分散液, 1.69 克, 42.3 毫摩尔), 且将反应物在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后添加 1-溴基甲基-4-甲氧基-苯 (5.96 毫升, 40.3 毫摩尔)。接着, 将反应物加热至 60°C 过夜。使混合物冷却至室温, 并以水使反应淬灭, 且以醋酸乙酯萃取 (2 次)。将合并的有机层以水、盐水洗涤, 以硫酸钠干燥, 过滤, 及在减压下浓缩。然后, 使反应物在硅胶上层析 (以 0 至 80% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱), 产生 7.55 克 (52% 产率) 产物 (I-1c)。MS778.8 (M+NH₄⁺; 正模式)。

[0184] (3R, 4S, 5S)-3, 4, 5-三-苄氧基-6, 6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃-2-醇 (I-1d) :

[0185]

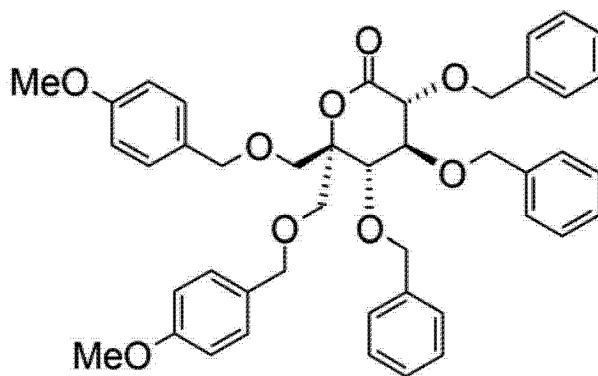


(I-1d)

[0186] 于起始物质 ((3S, 4S, 5R)-6-烯丙氧基-3, 4, 5-三-苄氧基-2, 2-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃 (I-1c :7.55 克, 9.92 毫摩尔) 在甲醇 (60 毫升) 与二氯甲烷 (20 毫升) 中的溶液内, 在室温下, 添加氯化钾 (II) (528 毫克, 2.98 毫摩尔), 并将所形成的混合物在此温度下搅拌 4 小时。TLC 显示更具极性产物的完全形成。使反应物经过 **Celite**[®] 过滤, 及在减压下浓缩。使粗制物质在硅胶上层析, 以 0 至 80% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱, 产生 5.6 克 (78% 产率) 产物 (I-1d)。MS738.8 (M+NH₄⁺; 正模式)。

[0187] ((3R, 4S, 5S)-3, 4, 5-三-苄氧基-6, 6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃-2-酮 (I-1e) :

[0188]



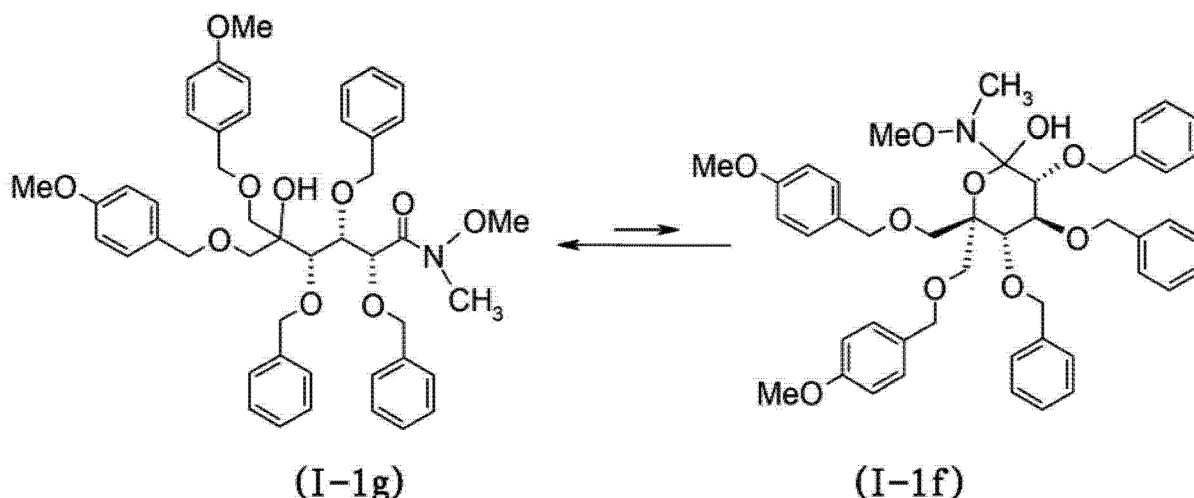
(I-1e)

[0189] 于二草酰氯 (1.9 毫升, 23 毫摩尔) 在二氯甲烷 (65 毫升) 中的溶液内, 在 -78°C 下, 添加二甲亚砷 (3.3 毫升, 47 毫摩尔) 在二氯甲烷 (5 毫升) 中的溶液, 并将所形成的溶液在此温度下搅拌 30 分钟。然后逐滴添加起始物质 (((3R, 4S, 5S)-3, 4, 5-三-苄氧基-6, 6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃-2-醇 (I-1d, 5.6 克, 7.7 毫摩尔) 在二氯甲烷 (15.0 毫升) 中的溶液, 且将所形成的混合物搅拌 30 分钟, 使温度上升至 -60°C 。逐滴添加三乙胺 (9.7 毫升, 69.5 毫摩尔), 并使混合物温热至 0°C , 历经 1 小时。通过添加饱和氯化铵水溶液使反应淬灭, 且使有机相以硫酸镁干燥, 过滤, 及在减压下浓缩。使粗制物质在硅胶上由急骤式层析纯化, 以 0 至 60% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱, 以产生产物 (I-1e) (4 克, 72% 产率)。

[0190] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.24(d, J=10Hz, 1H), 3.40-3.47(m, 2H), 3.74(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.86(d, J=10Hz, 1H), 4.07(d, J=8.6Hz, 1H), 4.15(d, J=9.6Hz, 1H), 4.35-4.55(m, 6H), 4.65-4.72(m, 2H), 4.82(d, J=11Hz, 1H), 4.87(d, J=11.2Hz, 1H), 5.10(d, J=11.1Hz, 1H), 6.74-6.79(m, 2H), 6.81-6.85(m, 2H), 7.11(dd, J=7.0, 2.5Hz, 2H), 7.17-7.41(m, 17H)。

[0191] (2R, 3S, 4S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-羟基-6-(4-甲氧基-苄氧基)-5-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-己酸甲氧基-甲基-酰胺 (I-1g) 及 / 或 ((3R, 4S, 5S)-3, 4, 5-三-苄氧基-6, 6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-2-(甲氧基-甲基-氨基)-四氢-吡喃-2-醇 (I-1f) :

[0192]



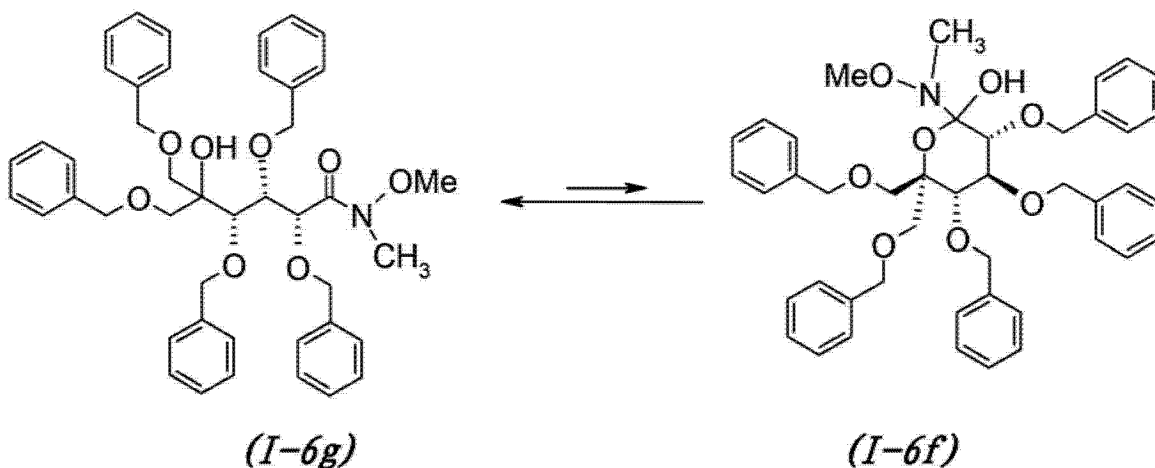
[0193] 于内酯 (((3R, 4S, 5S)-3, 4, 5-三-苄氧基-6, 6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃-2-酮 (I-1e : 10.4 克, 14.5 毫摩尔) 与 N, O-二甲基-羟胺盐酸盐 (1.77 克, 29.0 毫摩尔) 在二氯甲烷 (100 毫升) 中的溶液内, 在 0°C 下逐滴添加三甲基铝在己烷中的 2.0M 溶液 (14.5 毫升, 29.0 毫摩尔), 并将所形成的溶液在室温下搅拌 16 小时。使反应混合物冷却至 0°C , 且通过缓慢添加 1N 盐酸水溶液使反应淬灭。将所形成的混合物搅拌 1 小时。分离有机相, 并以 1N 盐酸水溶液洗涤, 以硫酸钠干燥, 过滤, 及在减压下浓缩。使粗制物质通过中压层析纯化 (5 至 40% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度), 产生 6.5 克 (58%) 产物。

[0194] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.62(宽广 s, 1H), 2.94(宽广 s., 3H), 3.23(宽广 s., 3H), 3.42(d, J=9.4Hz, 1H), 3.50-3.60(m, 3H), 3.75(s, 3H), 3.77(s, 3H), 4.03(d, J=6.9Hz,

1H), 4.20(dd, J=6.9, 3.3Hz, 1H), 4.31-4.44(m, 5H), 4.46-4.51(m, 2H), 4.53(d, J=12Hz, 1H), 4.66(d, J=12Hz, 1H), 4.80(宽广 d, J=11.5Hz, 1H), 4.87(d, J=11.4Hz, 1H), 6.77-6.83(m, 4H), 7.15-7.35(m, 19H)。([M+H⁺]780.8, 正模式; [M+HCO₂⁻]824.7, 负模式)。对 C₄₆H₅₄N₁₀(M+H⁺) 的 HRMS 计算值 780.3742, 实测值 780.3708。

[0195] (2R, 3S, 4S)-2, 3, 4, 6-四-苄氧基-5-苄氧基甲基-5-羟基-己酸甲氧基-甲基-酰胺 (I-6g) 及 / 或 ((3R, 4S, 5S)-3, 4, 5-三-苄氧基-6, 6-双-苄氧基甲基-2-(甲氧基-甲基-氨基)-四氢-吡喃-2-醇 (I-6f) :

[0196]

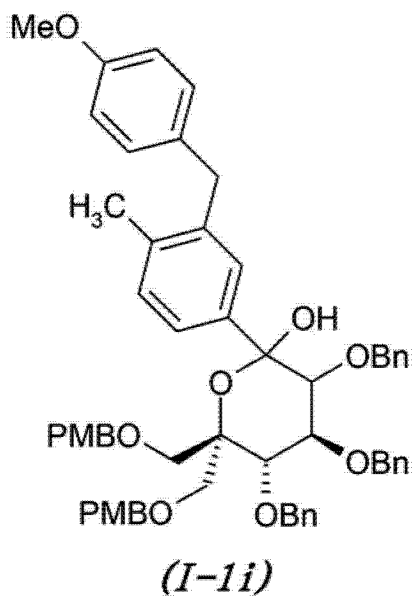


[0197] 此化合物使用如关于合成 (2R, 3S, 4S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-羟基-6-(4-甲氧基-苄氧基)-5-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-己酸甲氧基-甲基-酰胺 (I-1g) 及 / 或 ((3R, 4S, 5S)-3, 4, 5-三-苄氧基-6, 6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-2-(甲氧基-甲基-氨基)-四氢-吡喃-2-醇 (I-1f) 所述的类似操作, 自 [((3S, 4S, 5R)-6-烯丙氧基-3, 4, 5-三-苄氧基-2-羟甲基-四氢-吡喃-2-基)-甲醇 (I-1b) 开始制备, 除了描述从 (I-1b) 转化成 (I-1c) 的实验部份中所使用的烷基化剂为苄基溴代替对-甲氧基苄基溴。

[0198] ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.66(宽广 s, 1H), 2.94(宽广 s., 3H), 3.23(宽广 s., 3H), 3.48(d, J=9.4Hz, 1H), 3.55-3.66(m, 3H), 4.05(d, J=6.9Hz, 1H), 4.21(dd, J=6.9, 3.3Hz, 1H), 4.36(d, 1H, J=11.7Hz), 4.41-4.58(m, 7H), 4.68(d, J=11.9Hz, 1H), 4.81(宽广 d, J=11.5Hz, 1H), 4.89(d, J=11.5Hz, 1H), 7.15-7.35(m, 25H)。MS[M+H⁺]720.7, 正模式; [M+HCO₂⁻]764.7, 负模式)。

[0199] (4S, 5S)-3, 4, 5-三-苄氧基-2-[3-(4-甲氧基-苄基)-4-甲基-苯基]-6, 6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃-2-醇 (I-1i) :

[0200]

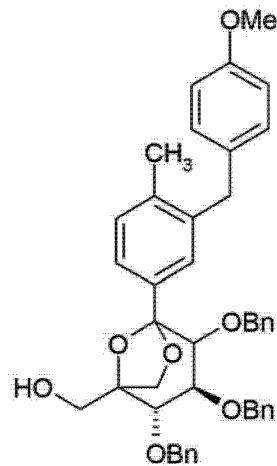


[0201] 在 -78°C 下,将正-丁基锂(0.97毫升,2.5M/己烷,3.15当量)逐滴添加(每5秒1滴)至4-溴-2-(4-甲氧基-苄基)-1-甲基-苯(690毫克,3当量)在无水四氢呋喃(2.7毫升)中的经氧脱气溶液(置于预干燥的Biotage™微波小玻璃瓶10-20毫升中,以其盖密封,且置于正氮气流下)内,并将所形成的溶液于此温度下再搅拌一小时。接着,使用注射泵,逐滴添加(2R,3S,4S)-2,3,4-三-苄氧基-5-羟基-6-(4-甲氧基-苄氧基)-5-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-己酸甲氧基-甲基-酰胺(I-1g)(608毫克)在无水四氢呋喃(1.35毫升)中的溶液,历经1.5小时,且将所形成的混合物在 -78°C 下搅拌1小时,然后,使其温热至 -20°C ,历经14小时(置于以铝箔覆盖的深Dewar中,以保持冷温度;Dewar的尺寸:外径10厘米,内径8厘米,高度9厘米)。添加乙醚,并通过逐滴添加1M盐酸水溶液使反应淬灭。将所形成的两相混合物在室温下搅拌15分钟。分离有机相,以盐水洗涤,以硫酸镁干燥,过滤,及浓缩。在硅胶上层析,使用20至50%醋酸乙酯在庚烷中的梯度,获得产物,为异构体的混合物(440毫克,61%产率)。

[0202] 对 $\text{C}_{59}\text{H}_{62}\text{O}_{10}\text{Na}(\text{M}+\text{Na}^+)$ 的HRMS计算值953.4235,实测值953.4236。

[0203] {(2S,3S)-2,3,4-三-苄氧基-5-[3-(4-甲氧基-苄基)-4-甲基-苄基]-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛-1-基}-甲醇(I-1k):

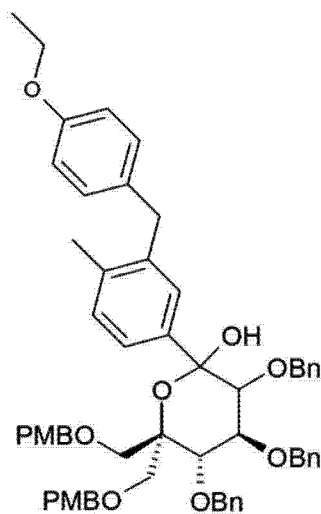
[0204]

**(I-1k)**

[0205] 在中间体 I-1i (150 毫克) 在二氯甲烷 (3 毫升) 中的溶液内, 添加苯甲醚 (90 微升, 5 当量), 接着为 3 毫升的 20% 三氟醋酸在二氯甲烷中的溶液, 并将所形成的混合物在室温下搅拌约 1 小时。使混合物浓缩, 且使粗制物在硅胶上层析 (使用 10 至 30% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度), 而得所期望的产物, 为异构体的混合物 (66 毫克, 61% 产率)。MS (LCMS) 673.9 (M+H⁺; 正模式)。

[0206] (4S, 5S)-3, 4, 5-三-苄氧基-2-[3-(4-乙氧基苄基)-4-甲基-苯基]-6, 6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃-2-醇 (1-2i):

[0207]

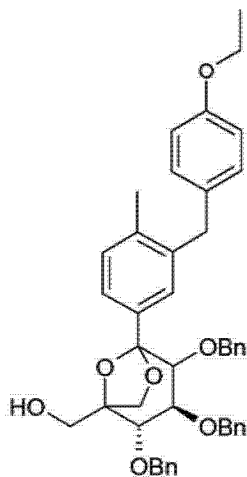
**(1-2i)**

[0208] 在 -78°C 下, 将正-丁基锂 (0.312 毫升, 2.5M/己烷, 3.05 当量) 逐滴添加 (每 5 秒 1 滴) 至 4-溴-2-(4-乙氧基苄基)-1-甲基-苯 (238 毫克, 3.05 当量) 在无水的四氢呋喃 (0.9 毫升) 中的经氧脱气溶液 (置于预干燥的 Biotage™ 微波小玻璃瓶 10-20 毫升中, 以其盖密封, 且置于正氮气流下) 内, 并将所形成的溶液于此温度下再搅拌一小时。接着, 使用注射泵, 逐滴添加 (2R, 3S, 4S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-羟基-6-(4-甲氧基-苄氧基)-5-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-己酸甲氧基-甲基-酰胺 (I-1g) (200 毫克) 在无水的四氢呋喃 (0.6 毫升) 中的溶液, 历经 1.5 小时, 且将所形成的混合物在 -78°C 下搅拌 1 小时, 然后, 使其温

热至室温,历经 16 小时(置于以铝箔覆盖的深 Dewar 中,以保持冷温度;Dewar 的尺寸:外径 10 厘米,内径 8 厘米,高度 9 厘米)。添加乙醚,并通过逐滴添加 1M 盐酸水溶液使反应淬灭。将所形成的两相混合物在室温下搅拌 15 分钟。分离有机相,以盐水洗涤,以硫酸镁干燥,过滤,及浓缩。使粗制物质层析,使用 Biotage™ 自动化层析单元(两个经叠加的 10 克硅胶柱;以 0 至 60% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱),获得产物,为异构体的混合物(136 毫克,56% 产率)。MS(LCMS) 968 (M+Na⁺;正模式)。

[0209] {(2S, 3S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-[3-(4-乙氧基苄基)-4-甲基-苯基]-6, 8-二氧杂-双环[3. 2. 1]辛-1-基}-甲醇(I-2k):

[0210]

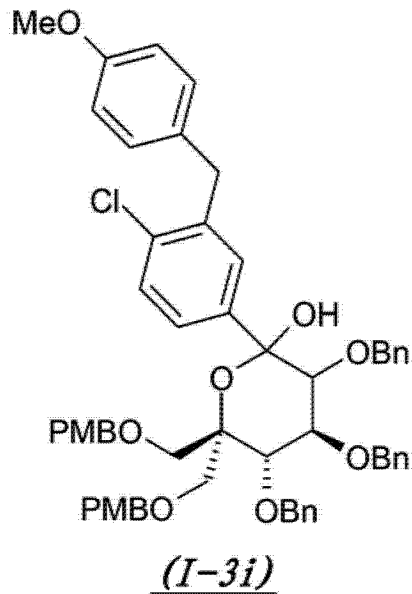


(I-2k)

[0211] 在中间体 I-2i (136 毫克, 0.145 毫摩尔) 在二氯甲烷 (4 毫升) 中的溶液内, 添加苯甲醚 (310 微升, ~ 5 当量), 接着为 4 毫升的 20% 三氟醋酸在二氯甲烷中的溶液, 并将所形成的混合物在室温下搅拌 1.5 小时。使混合物浓缩, 且使粗制物层析, 使用 ISCO™ **combiflash® companion®** 自动化层析单元 (4 克硅胶柱), 及以 0 至 70% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱, 而得所期望的产物, 为异构体的混合物 (85 毫克, 85% 产率)。MS(LCMS) 687. 7 (M+H⁺; 正模式)。

[0212] (4S, 5S)-3, 4, 5-三-苄氧基-2-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-6, 6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃-2-醇(I-3i):

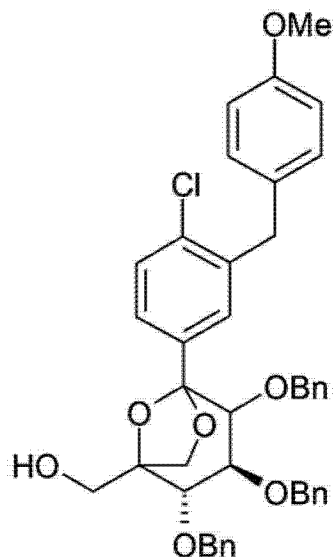
[0213]



[0214] 在 -78°C 下, 将正-丁基锂 (0.97 毫升, 2.5M/ 己烷, 3.15 当量) 逐滴添加 (每 5 秒 1 滴) 至 4-溴-1-氯-2-(4-甲氧基-苄基)-苯 (725 毫克, 2.95 当量) 在无水四氢呋喃 (2.7 毫升) 中的经氧脱气溶液 (置于预干燥的 Biotage™ 微波小玻璃瓶 10-20 毫升中, 以其盖密封, 且置于正氮气流下) 内, 并将所形成的溶液于此温度下再搅拌一小时。接着, 使用注射泵, 逐滴添加 (2R, 3S, 4S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-羟基-6-(4-甲氧基-苄氧基)-5-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-己酸甲氧基-甲基-酰胺 (I-1g) (616 毫克) 在无水四氢呋喃 (1.35 毫升) 中的溶液, 历经 1.5 小时, 且将所形成的混合物在 -78°C 下搅拌 1 小时, 然后, 使其温热至 -20°C , 历经 14 小时 (置于以铝箔覆盖的深 Dewar 中, 以保持冷温度; Dewar 的尺寸: 外径 10 厘米, 内径 8 厘米, 高度 9 厘米)。添加乙醚, 并通过逐滴添加 1M 盐酸水溶液使反应淬灭。将所形成的两相混合物在室温下搅拌 15 分钟。分离有机相, 以盐水洗涤, 以硫酸镁干燥, 过滤, 及浓缩。在硅胶上层析, 使用 10 至 40% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度, 获得产物, 为异构体的混合物 (530 毫克, 71% 产率)。

[0215] {(2S, 3S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-6, 8-二氧杂-双环 [3.2.1] 辛-1-基}-甲醇 (I-3k) :

[0216]

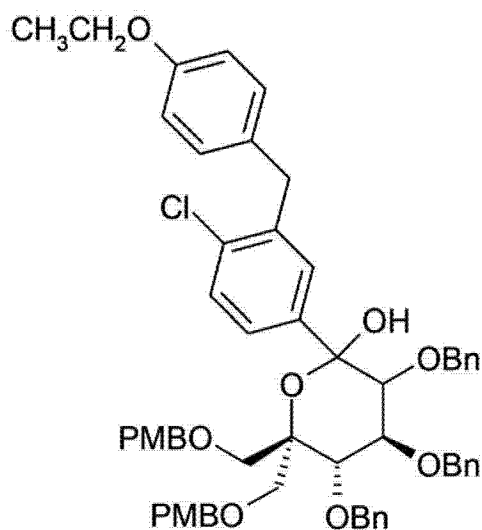
**(I-3k)**

[0217] 在中间体 I-3i (530 毫克) 在二氯甲烷 (11 毫升) 中的溶液内, 添加苯甲醚 (300 微升, 5 当量), 接着为 11 毫升的 20% 三氟醋酸在二氯甲烷中的溶液, 并将所形成的混合物在室温下搅拌 1 小时。使混合物浓缩, 且使粗制物在硅胶上层析, 使用 10 至 40% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度, 得到产物, 为异构体的混合物 (229 毫克, 59% 产率)。

[0218] MS(LCMS) 693.6 (M+H⁺; 正模式)。

[0219] (4S, 5S)-3, 4, 5-三-苄氧基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-6, 6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃-2-醇 (I-4i) :

[0220]

**(I-4i)**

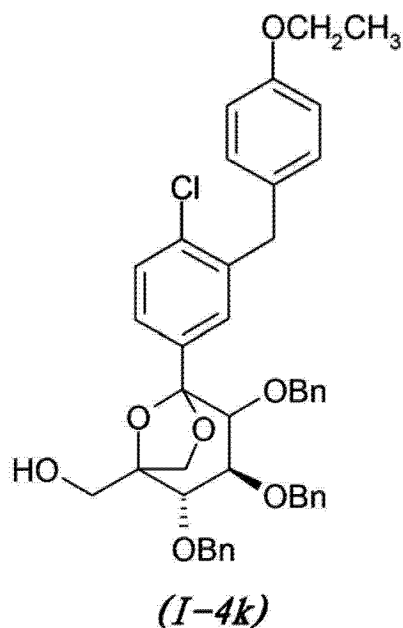
[0221] 在 -78°C 下, 将正-丁基锂 (1.0 毫升, 2.5M/己烷, 3.25 当量) 逐滴添加 (每 5 秒 1 滴) 至 4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基苄基)-苯 (815 毫克, 3.25 当量) 在无水四氢呋喃 (2.9 毫升) 中的经氧脱气溶液 (置于预干燥的 Biotage™ 微波小玻瓶 10-20 毫升中, 以其盖密封, 且置于正氮气流下) 内, 并将所形成的溶液于此温度下再搅拌一小时。接着, 使用注射泵, 逐滴添加 (2R, 3S, 4S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-羟基-6-(4-甲氧基-苄氧基)-5-(4-甲

氧基-苄氧基甲基)-己酸甲氧基-甲基-酰胺 (I-1g) (600 毫克) 在无水四氢呋喃 (1.45 毫升) 中的溶液, 历经 1.3 小时, 且将所形成的混合物在 -78°C 下搅拌 1 小时, 然后, 使其温热至 -25°C , 历经 14 小时 (置于以铝箔覆盖的深 Dewar 中, 以保持冷温度; Dewar 的尺寸: 外径 10 厘米, 内径 8 厘米, 高度 9 厘米)。添加乙醚, 并通过逐滴添加 1M 盐酸水溶液使反应淬灭。将所形成的两相混合物在室温下搅拌 15 分钟。分离有机相, 以盐水洗涤, 以硫酸镁干燥, 过滤, 及浓缩。在硅胶上层析, 使用 10 至 40% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度, 获得产物, 为异构体的混合物 (280 毫克, 38% 产率)。

[0222] 对 $\text{C}_{59}\text{H}_{61}\text{O}_{10}\text{ClNa}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$) 的 HRMS 计算值 987.3845, 实测值 987.3840。

[0223] $\{(2\text{S}, 3\text{S})-2, 3, 4\text{-三-苄氧基-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-6, 8-二氧杂-双环[3.2.1]辛-1-基}\}$ -甲醇 (I-4k) :

[0224]

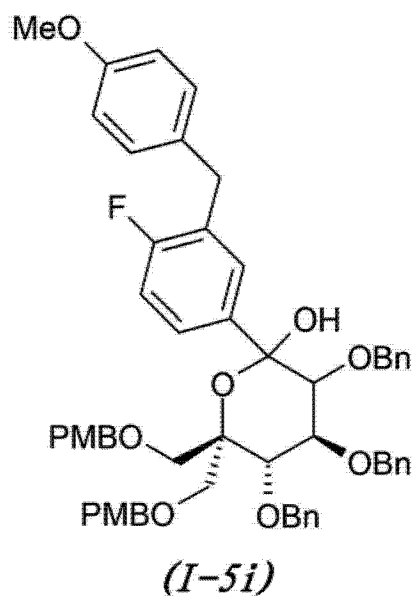


[0225] 在中间体 I-4i (1.46 克) 在二氯甲烷 (31 毫升) 中的溶液内, 添加苯甲醚 (900 微升, ~ 5 当量), 接着为 31 毫升的 20% 三氟醋酸在二氯甲烷中的溶液, 并将所形成的混合物在室温下搅拌 1 小时。浓缩混合物, 且使粗制物在硅胶上层析, 使用 10 至 30% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度, 得到产物, 为异构体的混合物 (670 毫克, 63% 产率)。

[0226] 对 $\text{C}_{43}\text{H}_{44}\text{O}_7\text{Cl}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 的 HRMS 计算值 707.2770, 实测值 707.2765。

[0227] $(4\text{S}, 5\text{S})-3, 4, 5\text{-三-苄氧基-2-[4-氟-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-6, 6\text{-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃-2-醇}$ (I-5i) :

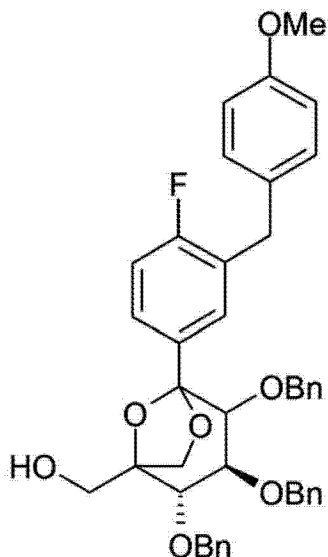
[0228]



[0229] 在 -78°C 及氮气下, 将正-丁基锂 (462 微升, 2.5M/ 己烷, 3.0 当量) 逐滴添加 (每 5 秒 1 滴) 至 4-溴-1-氟-2-(4-甲氧基-苄基)-苯 (341 毫克, 3 当量) 在无水四氢呋喃 (1.4 毫升) 中的经氧脱气溶液 (置于预干燥的 Biotage™ 微波小玻璃瓶 10-20 毫升中, 以其盖密封, 且置于正氮气流下) 内。将所形成的溶液在此温度下搅拌 1 小时。接着, 极慢地逐滴添加 (每 5 秒 1 滴) (2R, 3S, 4S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-羟基-6-(4-甲氧基-苄氧基)-5-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-己酸甲氧基-甲基-酰胺 (I-1g) (300 毫克, 0.385 毫摩尔) 在无水四氢呋喃 (0.70 毫升) 中的溶液, 并将所形成的混合物在 -78°C 下再搅拌一小时, 然后温热至 10°C , 历经 12 小时 (置于以铝箔覆盖的深 Dewar 中, 以保持冷温度; Dewar 的尺寸: 外径 10 厘米, 内径 8 厘米, 高度 9 厘米)。将反应物以乙醚稀释, 且通过逐滴添加 1N 盐酸水溶液使反应淬灭。将所形成的两相混合物在室温下搅拌 15 分钟。分离有机相, 以盐水洗涤, 以硫酸镁干燥, 过滤, 及在减压下浓缩。使粗制残留物在硅胶上由急骤式层析纯化 (以 10 至 40% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱), 得到产物, 为异构体的混合物 (199 毫克, 55% 产率)。

[0230] {(2S, 3S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-[4-氟-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-6, 8-二氧杂-双环 [3.2.1] 辛-1-基}-甲醇 (I-5k):

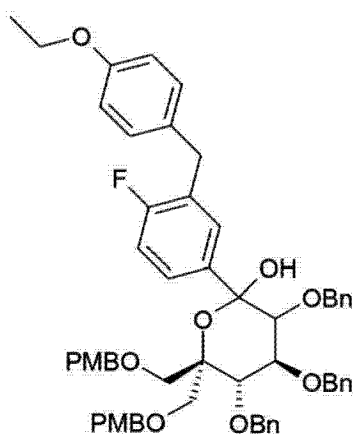
[0231]

**(I-5k)**

[0232] 在室温及氮气下,于(4S,5S)-3,4,5-三-苄氧基-2-[4-氟-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-6,6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃-2-醇(I-5i;191毫克,0.204毫摩尔)在二氯甲烷(3.75毫升)中的溶液内,添加苯甲醚(0.178毫升,1.63毫摩尔),接着为三氟醋酸在二氯甲烷中的20%溶液(3.75毫升)。在室温下搅拌1小时后,使反应混合物在减压下浓缩。使粗制残留物在硅胶上由急骤式层析纯化(以10至30%醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱),得到产物,为异构体的混合物(115毫克,83%产率)。MS(LCMS)677.7(M+H⁺;正模式)。

[0233] (4S,5S)-3,4,5-三-苄氧基-2-[3-(4-乙氧基苄基)-4-氟苯基]-6,6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃-2-醇(I-10i)

[0234]

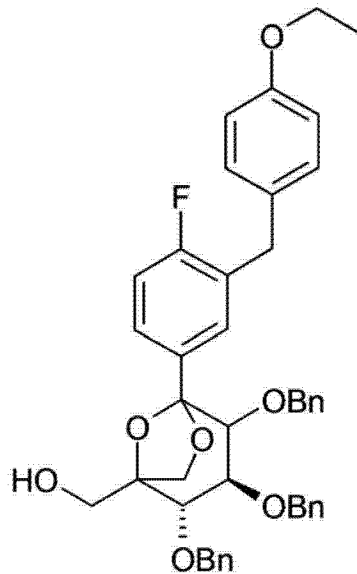
**(I-10i)**

[0235] 在-78℃及氮气下,将正-丁基锂(508微升,2.5M/己烷,3.0当量)逐滴添加(每5秒1滴)至4-溴-2-(4-乙氧基苄基)-1-氟-苯(392.0毫克,1.27毫摩尔)在无水的四氢呋喃(1.5毫升)中的经氧脱气溶液内。将所形成的溶液在此温度下搅拌1小时。接着,极慢地逐滴添加(每5秒1滴)(2R,3S,4S)-2,3,4-三-苄氧基-5-羟基-6-(4-甲氧基-苄氧基)-5-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-己酸甲氧基-甲基-酰胺 I-1g(330.0毫克,0.423毫

摩尔) 在无水四氢呋喃 (0.75 毫升) 中的溶液, 并将所形成的混合物在 -78°C 下再搅拌一小时, 然后温热至 10°C , 历经 12 小时 (置于以铝箔覆盖的深 Dewar 中, 以保持冷温度)。将反应物以乙醚稀释, 且通过逐滴添加 1N 盐酸水溶液使反应淬灭。将所形成的两相混合物在室温下搅拌 15 分钟。分离有机相, 以盐水洗涤, 以硫酸镁干燥, 过滤, 及在减压下浓缩。使粗制残留物在硅胶上由急骤式层析纯化 (以 10 至 40% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱), 得到产物, 为异构体的混合物 (180 毫克, 44% 产率)。

[0236] $\{(2S, 3S)\text{-}2, 3, 4\text{-三-苄氧基-5-[3-(4-乙氧基苄基)-4-氟苄基]-6, 8-二氧杂-双环[3.2.1]辛-1-基}\}$ -甲醇 (I-10k)

[0237]

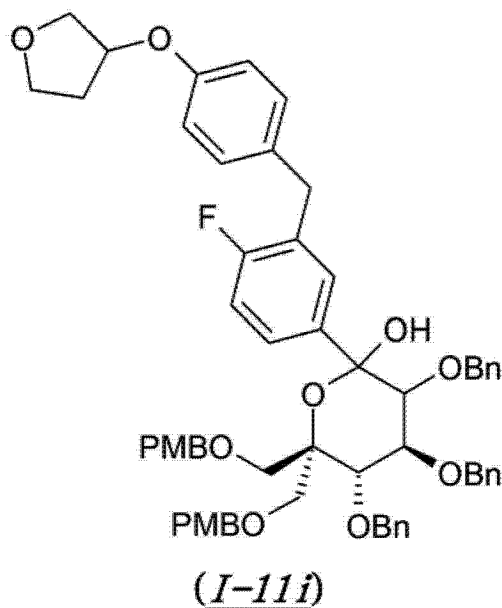


(I-10k)

[0238] 在室温及氮气下, 在中间体 I-10i (180.0 毫克, 0.19 毫摩尔) 在二氯甲烷 (2.0 毫升) 中的溶液内, 添加苯甲醚 (0.175 毫升, 1.60 毫摩尔), 接着为三氟醋酸在二氯甲烷 (2.0 毫升) 中的 20% 溶液。在搅拌 1 小时后, 使反应混合物在减压下浓缩。使粗制残留物在硅胶上由急骤式层析纯化 (以 10 至 30% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱), 得到产物, 为异构体的混合物 (85.0 毫克, 64% 产率)。

[0239] $(4S, 5S)\text{-}3, 4, 5\text{-三-苄氧基-2-[4-氟-3-[4-(四氢-呋喃-3-基氧基)-苄基]-苄基]-6, 6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃-2-醇}$ (I-11i)

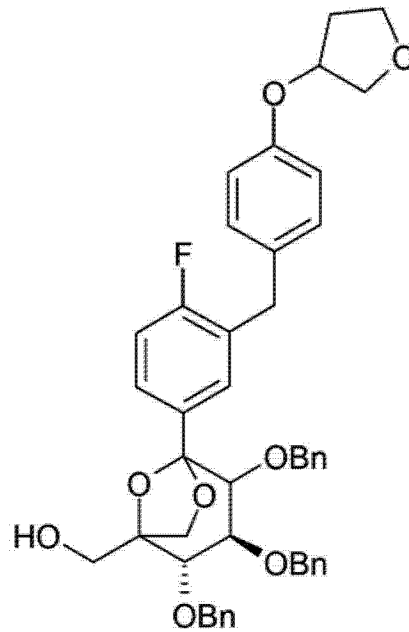
[0240]



[0241] 在 -78°C 下, 将正 - 丁基锂 (1.0 毫升, 2.5M/ 己烷, 3.0 当量) 逐滴添加 (每 5 秒 1 滴) 至 3-[4-(5- 溴 -2- 氟 - 苄基) - 苯氧基] - 四氢 - 呋喃 (878 毫克, 2.50 毫摩尔) 在无水四氢呋喃 (3.0 毫升) 中的经氧脱气溶液内, 并将所形成的溶液在此温度下搅拌 1 小时。接着, 极慢地逐滴添加 (0.9 毫升 / 小时) (2R, 3S, 4S) -2, 3, 4- 三 - 苄氧基 -5- 羟基 -6-(4- 甲氧基 - 苄氧基) -5-(4- 甲氧基 - 苄氧基甲基) - 己酸甲氧基 - 甲基 - 酰胺 I-1g (650 毫克, 0.833 毫摩尔) 在无水四氢呋喃 (1.5 毫升) 中的溶液, 且将所形成的混合物在 -78°C 下再搅拌一小时, 然后温热至 10°C , 历经 12 小时 (置于以铝箔覆盖的深 Dewar 中, 以保持冷温度)。将反应物以乙醚稀释, 并通过逐滴添加 1N 盐酸水溶液使反应淬灭。将所形成的两相混合物在室温下搅拌 15 分钟。分离有机相, 以盐水洗涤, 以硫酸镁干燥, 过滤, 及在减压下浓缩。使粗制残留物在硅胶上由急骤式层析纯化 (以 10 至 40% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱), 得到产物, 为异构体的混合物 (287 毫克, 34% 产率)。

[0242] ((2S, 3S) -2, 3, 4- 三 - 苄氧基 -5- {4- 氟 -3-[4-(四氢 - 呋喃 -3- 基氧基) - 苄基] - 苯基} -6, 8- 二氧杂 - 双环 [3. 2. 1] 辛 -1- 基) - 甲醇 (I-11k)

[0243]

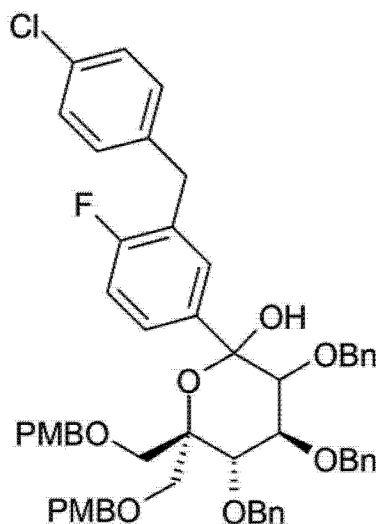


(I-11k)

[0244] 在室温及氮气下,于(4S,5S)-3,4,5-三-苄氧基-2-[4-氟-3-[4-(四氢-呋喃-3-基氧基)-苄基]-苄基]-苯基}-6,6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃-2-醇 I-11i(275毫克,0.28毫摩尔)在二氯甲烷(2.0毫升)中的溶液内,添加苯甲醚(0.250毫升,2.29毫摩尔),接着为三氟醋酸在二氯甲烷中的20%溶液(8.0毫升)。在搅拌1小时后,使反应混合物在减压下浓缩。使粗制残留物在硅胶上由急骤式层析纯化(以10至30%醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱),得到产物,为异构体的混合物(168毫克,83%产率)。

[0245] (4S,5S)-3,4,5-三-苄氧基-2-[3-(4-氯-苄基)-4-氟苯基]-6,6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃-2-醇(I-12i):

[0246]



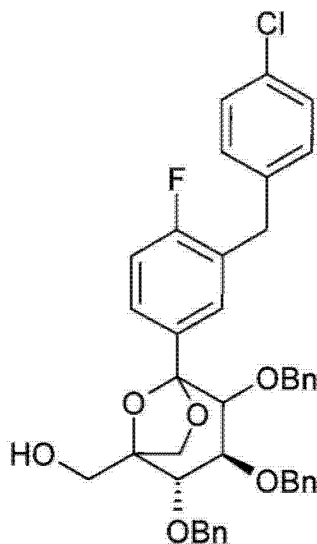
(I-12i)

[0247] 在-78℃下,将正-丁基锂(1.0毫升,2.5M/己烷,3.1当量)逐滴添加(每5秒1滴)至4-溴-2-(4-氯-苄基)-1-氟-苯(702毫克,2.9当量)在无水四氢呋喃(3.0毫

升)中的经氧脱气溶液(置于预干燥的 Biotage™ 微波小玻璃瓶 10-20 毫升中,以其盖密封,且置于正氮气流下)内,并将所形成的溶液在此温度下搅拌 25 分钟。接着,使用注射泵,逐滴添加(0.9 毫升/小时)(2R, 3S, 4S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-羟基-6-(4-甲氧基-苄氧基)-5-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-己酸甲氧基-甲基-酰胺(I-1g)(621 毫克)在无水四氢呋喃(1.5 毫升)中的溶液,且将所形成的混合物于低温下再搅拌 17 小时(置于以铝箔覆盖的深 Dewar 中,以保持冷温度;Dewar 的尺寸:外径 10 厘米,内径 8 厘米,高度 9 厘米)。通过逐滴添加 1M 盐酸水溶液(1.5 毫升)使反应淬灭。将所形成的两相混合物在室温下搅拌 30 分钟。以饱和氯化铵水溶液(15 毫升)稀释混合物,并以醋酸乙酯(15 毫升 x3)萃取。将合并的有机溶液以盐水(30 毫升)洗涤,以硫酸镁干燥,过滤,及浓缩。在硅胶上层析,使用 10 至 40% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度,获得产物,为异构体的混合物(477 毫克,64% 产率)。

[0248] {(2S, 3S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-[3-(4-氯-苄基)-4-氟苄基]-6, 8-二氧杂-双环[3.2.1]辛-1-基}-甲醇(I-12k):

[0249]

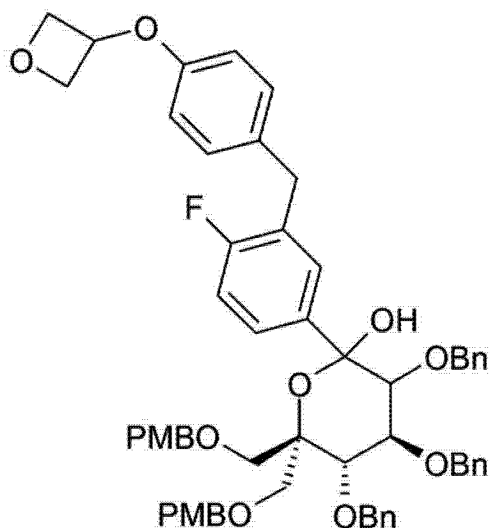


(I-12k)

[0250] 在中间体 I-12i(243 毫克)在二氯甲烷(9 毫升)中的溶液内,添加苯甲醚(0.15 毫升,5.3 当量),接着为三氟醋酸(1.0 毫升,50 当量),并将所形成的混合物在室温下搅拌 2 小时。浓缩混合物,且使粗制物在硅胶上层析,使用 10 至 30% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度,得到产物,为异构体的混合物(102 毫克,58% 产率)。

[0251] (4S, 5S)-3, 4, 5-三-苄氧基-2-{4-氟-3-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)-苄基]-苄基}-6, 6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃-2-醇(I-13i)

[0252]

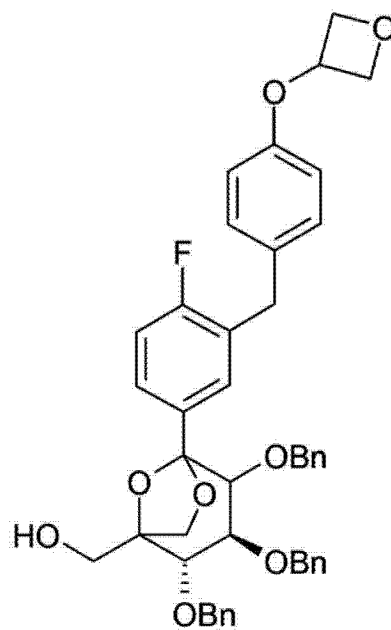


(I-13i)

[0253] 在 -78°C 下, 将正-丁基锂 (1.12 毫升, 2.5M/己烷, 3.0 当量) 逐滴添加 (每 5 秒 1 滴) 至 3-[4-(5-溴-2-氟-苄基)-苯氧基]-环氧丙烷 (942.0 毫克, 2.79 毫摩尔) 在无水的四氢呋喃 (3.0 毫升) 中的经氧脱气溶液内, 并将所形成的溶液在此温度下搅拌 1 小时。接着, 极慢地逐滴添加 (0.9 毫升/小时) (2R, 3S, 4S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-羟基-6-(4-甲氧基-苄氧基)-5-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-己酸甲氧基-甲基-酰胺 I-1g (725.0 毫克, 0.930 毫摩尔) 在无水的四氢呋喃 (1.5 毫升) 中的溶液, 且将所形成的混合物在 -78°C 下再搅拌一小时, 然后温热至 10°C , 历经 12 小时 (置于以铝箔覆盖的深 Dewar 中, 以保持冷温度)。将反应物以乙醚稀释, 并通过逐滴添加 1N 盐酸水溶液使反应淬灭。将所形成的两相混合物在室温下搅拌 15 分钟。分离有机相, 以盐水洗涤, 以硫酸镁干燥, 过滤, 及在减压下浓缩。使粗制残留物在硅胶上由急骤式层析纯化 (以 10 至 40% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱), 得到产物, 为异构体的混合物 (535 毫克, 59% 产率)。

[0254] ((2S, 3S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-{4-氟-3-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)-苄基]-苄基}-6, 8-二氧杂-双环[3.2.1]辛-1-基)-甲醇 (I-13k)

[0255]

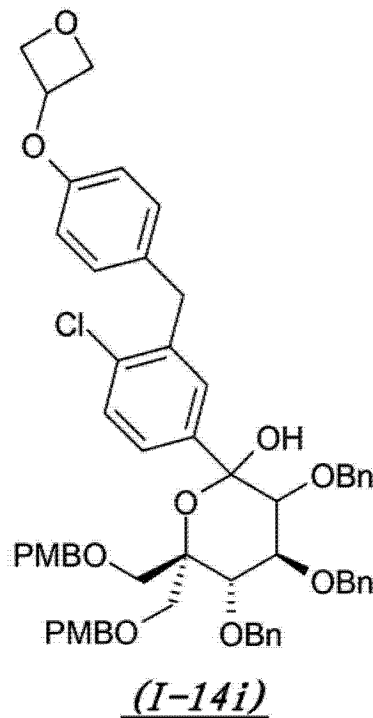
**(I-13k)**

[0256] 在室温及氮气下,于(4S,5S)-3,4,5-三-苄氧基-2-[4-氟-3-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)-苄基]-苯基]-苯基}-6,6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃-2-醇 I-13i (535 毫克,0.548 毫摩尔)在二氯甲烷(2.0 毫升)中的溶液内,添加苯甲醚(0.480 毫升,4.38 毫摩尔),

[0257] 接着为三氟醋酸在二氯甲烷中的 20% 溶液(8.0 毫升)。在搅拌 1 小时后,使反应混合物在减压下浓缩。使粗制残留物在硅胶上由急骤式层析纯化(以 10 至 30% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱),得到产物,为异构体的混合物(300 毫克,76% 产率)。

[0258] (4S,5S)-3,4,5-三-苄氧基-2-[4-氟-3-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)-苄基]-苯基]-苯基}-6,6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃-2-醇(I-14i):

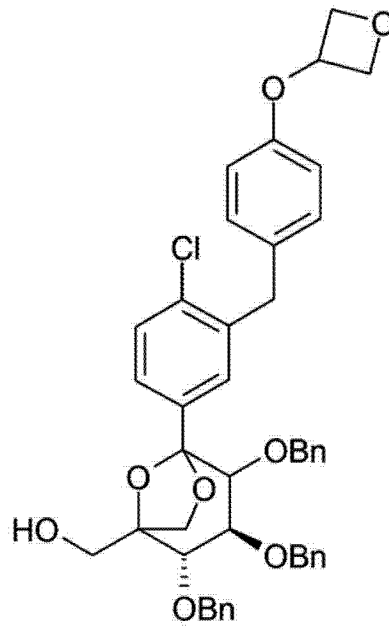
[0259]



[0260] 在 -78°C 下, 将正-丁基锂 (0.97 毫升, 2.5M/己烷, 3.15 当量) 逐滴添加 (每 5 秒 1 滴) 至 3-(4-(5-溴-2-氯苄基)苯氧基)环氧丙烷 (824 毫克, 2.95 当量) 在无水四氢呋喃 (2.7 毫升) 中的经氧脱气溶液 (置于预干燥的 Biotage™ 微波小玻璃瓶 10-20 毫升中, 以其盖密封, 且置于正氮气流下) 内, 并将所形成的溶液于此温度下再搅拌一小时。接着, 使用注射泵, 逐滴添加 (2R, 3S, 4S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-羟基-6-(4-甲氧基-苄氧基)-5-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-己酸甲氧基-甲基-酰胺 (I-1g) (616 毫克) 在无水四氢呋喃 (1.35 毫升) 中的溶液, 历经 1.5 小时, 且将所形成的混合物在 -78°C 下搅拌 1 小时, 然后, 使其温热至 -20°C , 历经 14 小时 (置于以铝箔覆盖的深 Dewar 中, 以保持冷温度; Dewar 的尺寸: 外径 10 厘米, 内径 8 厘米, 高度 9 厘米)。添加乙醚, 并通过逐滴添加 1M 盐酸水溶液使反应淬灭。将所形成的两相混合物在室温下搅拌 15 分钟。分离有机相, 以硫酸钠干燥, 过滤, 及浓缩。在硅胶上层析, 使用 0-50% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度, 获得产物, 为异构体的混合物 (563 毫克, 72% 产率)。

[0261] ((2S, 3S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-[4-氯-3-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)-苄基]-苄基]-6, 8-二氧杂-双环[3.2.1]辛-1-基)-甲醇 (I-14k) :

[0262]



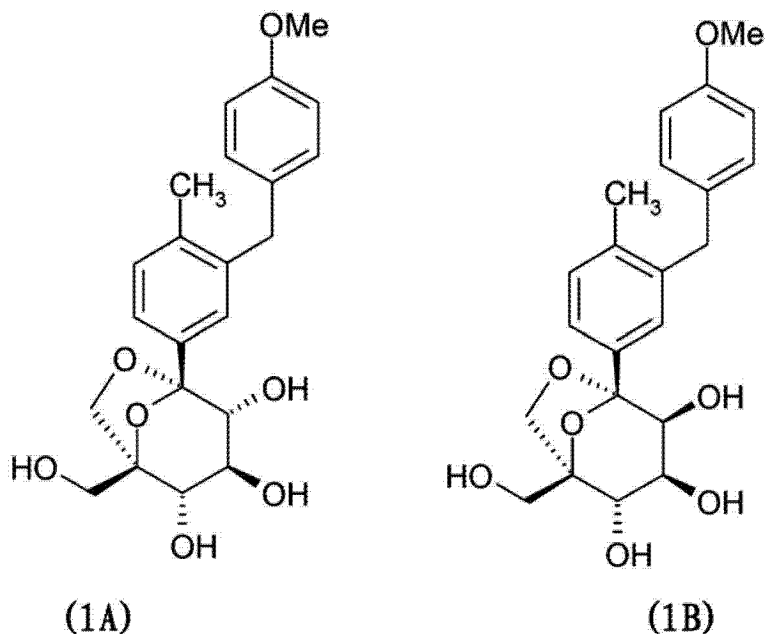
(I-14k)

[0263] 在中间体 (4S, 5S)-3, 4, 5-三-苄氧基-2-{4-氯-3-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)-苄基]-苄基}-苄基}-6, 6-双-(4-甲氧基-苄氧基甲基)-四氢-吡喃-2-醇 I-14i (282 毫克) 在二氯甲烷 (2.84 毫升) 中的溶液内, 添加苯甲醚 (200 微升, ~7 当量), 接着为 3.07 毫升的 20% 三氟醋酸在二氯甲烷中的溶液, 并将所形成的混合物在室温下搅拌 1.5 小时。浓缩混合物, 且使粗制物在硅胶上层析, 使用 10 至 50% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度, 得到产物, 为异构体的混合物 (186 毫克, 89% 产率)。

[0264] 实例 1

[0265] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-1-羟甲基-5-[3-(4-甲氧基-苄基)-4-甲基-苄基]-6, 8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2, 3, 4-三醇 (1A) 与 (1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-1-羟甲基-5-[3-(4-甲氧基-苄基)-4-甲基-苄基]-6, 8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2, 3, 4-三醇 (1B) :

[0266]



[0267] 于 {(2S, 3S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-[3-(4-甲氧基-苄基)-4-甲基-苯基]-6, 8-二氧杂-双环[3.2.1]辛-1-基}-甲醇 (I-1k; 236 毫克) 在乙醇/四氢呋喃 (7 毫升, 4/1 份体积) 中的溶液内, 连续添加甲酸 (270 微升, 19 当量) 与钯黑 (150 毫克, 4 当量), 并将所形成的混合物在室温下搅拌 3 小时。过滤钯, 且使蒸发溶剂后所获得的粗制混合物在硅胶上由层析纯化, 以 85 至 100% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱。使所获得产物的混合物由 HPLC 制备型纯化。

[0268] HPLC 制备型方法: 反相 C18phenomenex 柱 Luna5 微米 150x21.20 毫米, 20 毫升/分钟, 梯度为乙腈/0.1% 甲酸:水/0.1% 甲酸; 20 至 60% 乙腈/0.1% 甲酸, 历经 20 分钟。UV 检测: 254 毫微米。HPLC 显示非对映异构体的比例为 3:1 (1A:1B)。

[0269] 1A: (55 毫克, 39% 产率); $R_t=10.9$ 分钟; 使含有产物的级分在减压下浓缩。使粗制物质自醋酸乙酯与庚烷沉淀。将所形成的白色固体以庚烷洗涤 2 次, 并于减压下干燥。MS (LCMS) 403.3 ($M+H^+$; 正模式) 447.3 ($M+HCO_2^-$, 负模式)。

[0270] 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.33 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 7.30 (dd, 1H, $J=7.6$ 与 1.6Hz), 7.10 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.79-6.75 (m, 2H), 4.13 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 3.90 (s, 2H), 3.82 (d, 1H, $J=12.5$ Hz), 3.77 (dd, 1H, $J=8.2$ 与 1.2Hz), 3.72 (s, 3H), 3.66 (d, 1H, $J=12.5$ Hz), 3.65 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 3.59 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 3.58 (dd, 1H, $J=7.5$ 与 1.5Hz), 2.16 (s, 3H)。对 $C_{22}H_{27}O_7$ ($M+H^+$) 的 HRMS 计算值 403.1751, 实测值 403.1737。

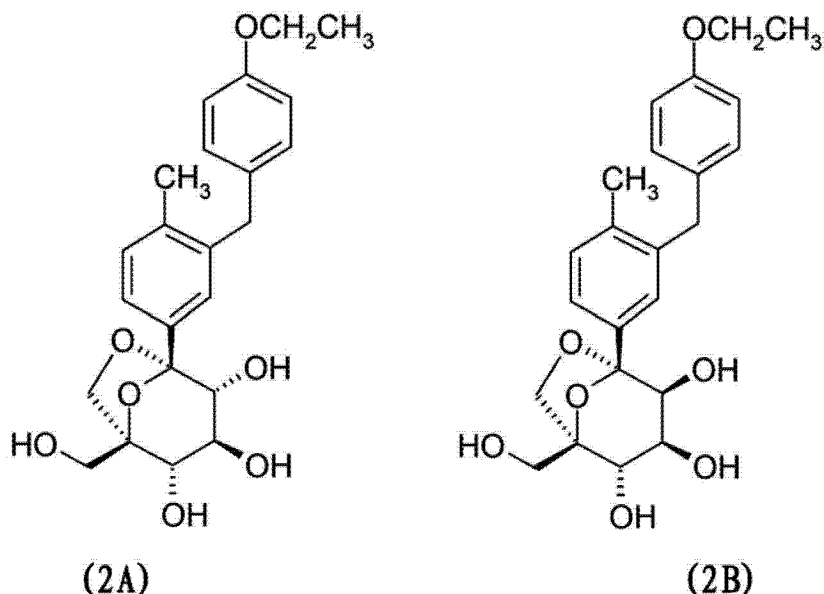
[0271] 1B: (20 毫克, 14% 产率); $R_t=11.5$ 分钟; 使含有产物的级分在减压下浓缩。使粗制物质自醋酸乙酯与庚烷沉淀。将所形成的白色固体以庚烷洗涤 2 次, 并于减压下干燥。MS (LCMS) 403 ($M+H^+$; 正模式) 447 ($M+HCO_2^-$, 负模式)。

[0272] 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.38 (d, 1H, $J=1.8$ Hz) 7.33 (dd, 1H, $J=7.9$ 与 1.8Hz), 7.10 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.79-6.74 (m, 2H), 4.02 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 3.93 (t, 1H, $J=2.2$ Hz), 3.91 (宽广 s, 2H), 3.88 (d, 1H, $J=12.5$ Hz), 3.84 (d, 2H, $J=2.4$ Hz), 3.75 (d, 1H, $J=12.5$ Hz), 3.71 (s, 3H), 3.49 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 2.16 (s, 3H)。

[0273] 实例 2

[0274] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[3-(4-乙氧基苄基)-4-甲基-苯基]-1-羟甲基-6, 8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2, 3, 4-三醇 (2A) 与 (1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-5-[3-(4-乙氧基苄基)-4-甲基-苯基]-1-羟甲基-6, 8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2, 3, 4-三醇 (2B)

[0275]



[0276] 于{(2S, 3S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-[3-(4-乙氧基苄基)-4-甲基-苯基]-6, 8-二氧杂-双环[3. 2. 1]辛-1-基}-甲醇(I-2k; 85 毫克, 0. 12 毫摩尔)在乙醇/四氢呋喃(7 毫升, ~ 4/1 份体积)中的溶液内, 连续添加甲酸(95 微升, 19 当量)与钯黑(53 毫克, 4 当量), 并将所形成的混合物在室温下搅拌 3 小时。过滤钯, 且使蒸发溶剂后所获得的粗制混合物由 HPLC 制备型纯化。

[0277] HPLC 制备型方法: 反相 C18phenomenex 柱 Luna5 微米 150x21. 20 毫米, 20 毫升/分钟, 梯度为乙腈/0. 1% 甲酸: 水/0. 1% 甲酸; 20 至 60% 乙腈/0. 1% 甲酸, 历经 20 分钟。UV 检测: 254 毫微米。HPLC 显示非对映异构体的比例为 4:1 (2A:2B)。

[0278] 2A: (20 毫克; 38% 产率) $R_t=12. 7$ 分钟; 使含有产物的级分在减压下浓缩。使粗制物质自醋酸乙酯与庚烷沉淀。将所形成的白色固体以庚烷洗涤 2 次, 并于减压下干燥。

[0279] MS(LCMS) 417. 3 ($M+H^+$; 正模式); 461. 4 ($M+HCO_2^-$; 负模式)。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1. 34 (t, $J=6. 9$ Hz, 3H), 2. 18 (s, 3H), 3. 60 (d, $J=8$ Hz, 2H), 3. 66 (t, $J=8$ Hz, 1H), 3. 68 (d, $J=12. 5$ Hz, 1H), 3. 78 (d, 1H, $J=8. 8$ Hz), 3. 84 (d, $J=12. 4$ Hz, 1H), 3. 92 (s, 2H), 3. 97 (q, $J=7$ Hz, 2H), 4. 15 (d, $J=7. 5$ Hz, 1H), 6. 77 (m, 2H), 7. 00 (m, 2H), 7. 12 (d, $J=7. 7$ Hz, 1H), 7. 31 (dd, $J=7. 9$ 与 1. 4Hz, 1H), 7. 34 (s, 1H)。

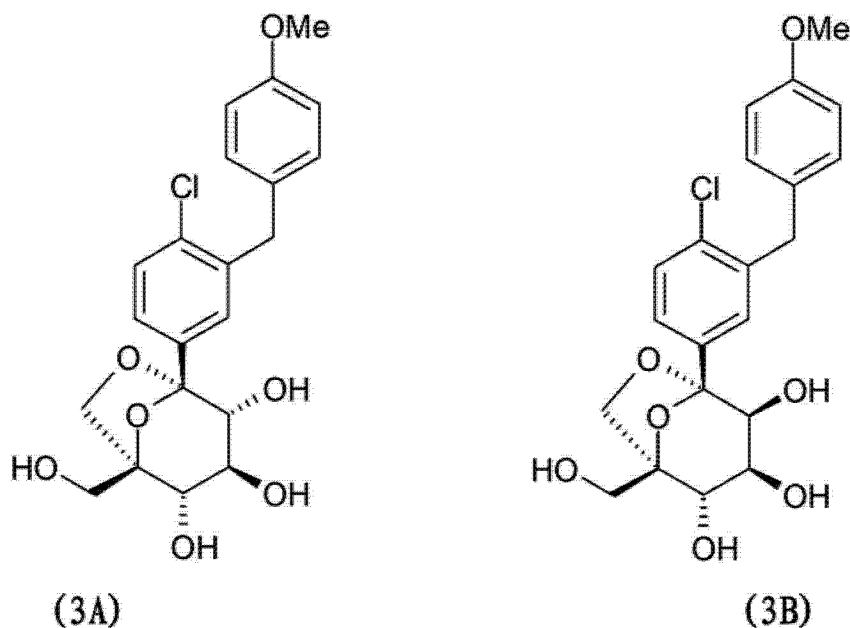
[0280] 2B: (5 毫克; 9% 产率) $R_t=13. 2$ 分钟; 使含有产物的级分在减压下浓缩。使粗制物质自醋酸乙酯与庚烷沉淀。将所形成的白色固体以庚烷洗涤 2 次, 并于减压下干燥。

[0281] MS(LCMS) 417. 3 ($M+H^+$; 正模式); 461. 4 ($M+HCO_2^-$; 负模式)。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 1. 34 (t, $J=6. 9$ Hz, 3H), 2. 18 (s, 3H), 3. 52 (d, 1H, $J=7. 4$ Hz), 3. 77 (d, $J=12. 5$ Hz, 1H), 4. 00-3. 84 (m, 8H), 4. 04 (d, $J=7. 4$ Hz, 1H), 6. 79-6. 75 (m, 2H), 7. 03-6. 98 (m, 2H), 7. 12 (d, $J=7. 9$ Hz, 1H), 7. 35 (dd, $J=7. 7$ 与 1. 9Hz, 1H), 7. 39 (d, $J=1. 9$ Hz, 1H)。

[0282] 实例 3

[0283] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-1-羟甲基-6, 8-二氧杂-双环[3. 2. 1]辛烷-2, 3, 4-三醇(3A)与(1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-5-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-1-羟甲基-6, 8-二氧杂-双环[3. 2. 1]辛烷-2, 3, 4-三醇(3B):

[0284]



[0285] 于{(2S, 3S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-6, 8-二氧杂-双环[3.2.1]辛-1-基}-甲醇(I-3k:229毫克)在乙醇/四氢呋喃(7毫升, 4/1份体积)中的溶液内, 连续添加甲酸(270微升, 20当量)与钨黑(140毫克, 4当量), 并将所形成的混合物在室温下搅拌。1小时后, 添加另外的甲酸(270微升, 20当量)与钨黑(140毫克, 4当量), 且将混合物在室温下再搅拌一小时。过滤钨, 及使蒸发溶剂后所获得的粗制混合物由HPLC制备型纯化。

[0286] HPLC制备型方法:反相C18phenomenex柱Luna5微米150x21.20毫米, 20毫升/分钟, 梯度为乙腈/0.1%甲酸:水/0.1%甲酸;20至60%乙腈/0.1%甲酸, 历经20分钟。UV检测:254毫微米。HPLC显示非对映异构体的比例为1.4:1(3A:3B)。

[0287] 3A:(50毫克;36%产率) R_t =12.1分钟;使含有产物的级分在减压下浓缩。使粗制物质自醋酸乙酯与庚烷沉淀。将所形成的白色固体以庚烷洗涤2次, 并在减压下浓缩。

[0288] MS(LCMS)423.3($M+H^+$; 正模式);467.3($M+HCO_2^-$; 负模式)。 1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.43(s, 1H), 7.38-7.30(m, 2H), 7.08(d, 2H), 6.79(d, 2H), 4.12(d, 1H, $J=7.5$ Hz), 4.01(s, 2H), 3.81(d, 1H, $J=12.5$ Hz), 3.75(d, 1H, $J=8.4$ Hz), 3.73(s, 3H), 3.66(d, 1H, $J=11.7$ Hz), 3.63(t, 1H, $J=8.2$ Hz), 3.57(d, 1H, $J=7.4$ Hz), 3.52(d, 1H, $J=7.8$ Hz)。对 $C_{21}H_{24}O_7Cl$ ($M+H^+$)的HRMS计算值423.1205, 实测值423.1192。

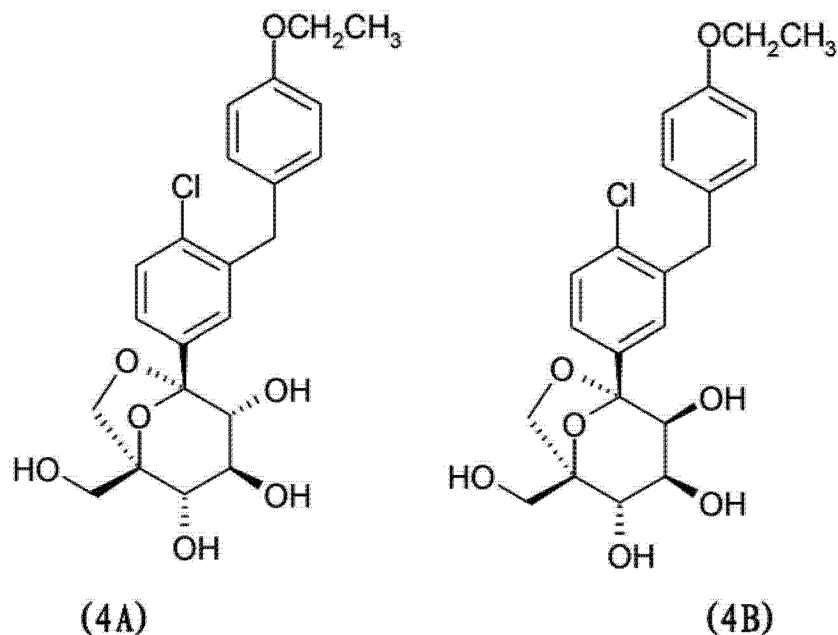
[0289] 3B:(37毫克;27%产率) R_t =12.8分钟;使含有产物的级分在减压下浓缩。使粗制物质自醋酸乙酯与庚烷沉淀。将所形成的白色固体以庚烷洗涤2次, 并在减压下浓缩。

[0290] MS(LCMS)423.3($M+H^+$; 正模式)467.3($M+HCO_2^-$, 负模式)。 1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.50(d, 1H, $J=1.9$ Hz)7.42(dd, 1H, $J=8.3$ 与1.9Hz), 7.35(d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.12-7.07(m, 2H), 6.83-6.78(m, 2H), 4.06-4.01(m, 3H), 3.91-3.83(m, 4H), 3.78-3.72(m, 4H), 3.51(d, 1H, $J=7.5$ Hz)。

[0291] 实例4

[0292] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-1-羟甲基-6, 8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2, 3, 4-三醇(4A)与(1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-1-羟甲基-6, 8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2, 3, 4-三醇(4B):

[0293]



[0294] 于 {(2S, 3S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-6, 8-二氧杂-双环[3.2.1]辛-1-基}-甲醇 (I-4k:335 毫克) 在乙醇/四氢呋喃 (10 毫升, 4/1 份体积) 中的溶液内, 连续添加甲酸 (420 微升, 22 当量) 与钯黑 (208 毫克, 4 当量), 并将所形成的混合物在室温下搅拌。1 小时后, 添加另外的甲酸 (420 微升, 22 当量) 与钯黑 (208 毫克, 4 当量), 且将混合物在室温下再搅拌一小时。过滤钯, 及使蒸发溶剂后所获得的粗制混合物由 HPLC 制备型纯化。

[0295] HPLC 制备型: 反相 C18Gemini 柱 5 微米 30x100 毫米, 40 毫升/分钟, 梯度为乙腈/0.1% 甲酸:水/0.1% 甲酸; 25 至 50% 乙腈/0.1% 甲酸, 历经 18 分钟; UV 检测: 220 毫微米。HPLC 显示非对映异构体的比例为 1.1:1 (4A:4B)。

[0296] 4A: (60 毫克, 29% 产率); $R_t=12.4$ 分钟; 使含有产物的级分在减压下浓缩。使粗制物质自醋酸乙酯与庚烷沉淀。将所形成的白色固体以庚烷洗涤 2 次, 并于减压下干燥。

[0297] MS (LCMS) 437.3 ($M+H^+$; 正模式); 481.3 ($M+HCO_2^-$; 负模式)。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.43 (d, 1H, $J=1.9$ Hz), 7.36 (dd, 1H, $J=8.3$ 与 2Hz), 7.32 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.79-6.75 (m, 2H), 4.12 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 4.00 (s, 2H), 3.96 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.81 (d, 1H, $J=12.5$ Hz), 3.75 (dd, 1H, $J=8.3$ 与 1.3Hz), 3.65 (d, 1H, $J=12.5$ Hz), 3.63 (t, 1H, $J=8.2$ Hz), 3.57 (dd, 1H, $J=7.5$ 与 1.3Hz), 3.52 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 1.33 (t, 3H, $J=6.9$ Hz)。对 $C_{22}H_{26}O_7Cl$ ($M+H^+$) 的 HRMS 计算值 437.1361, 实测值 437.1360。

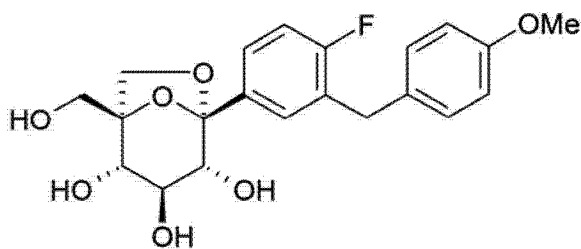
[0298] 4B: (30 毫克, 15% 产率); $R_t=13.2$ 分钟; 使含有产物的级分在减压下浓缩。使粗制物质自醋酸乙酯与庚烷沉淀。将所形成的白色固体以庚烷洗涤 2 次, 并于减压下干燥。

[0299] MS (LCMS) 437.3 ($M+H^+$; 正模式) 481.3 ($M+HCO_2^-$; 负模式)。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.48 (d, 1H, $J=1.9$ Hz) 7.40 (dd, 1H, $J=8.1$ 与 1.9Hz), 7.32 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.08-7.03 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 2H), 4.04-3.99 (m, 3H), 3.95 (q, 2H, $J=7$ Hz), 3.89-3.81 (m, 4H), 3.73 (d, 1H, $J=12.5$ Hz), 3.49 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 1.32 (t, 3H, $J=7$ Hz)。对 $C_{22}H_{26}O_7Cl$ ($M+H^+$) 的 HRMS 计算值 437.1361, 实测值 437.1358。

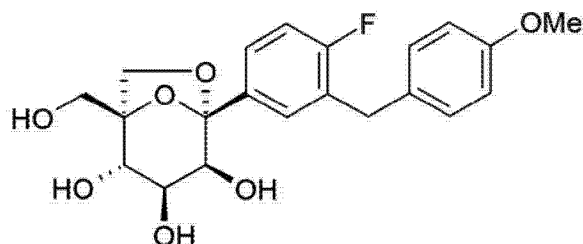
[0300] 实例 5

[0301] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氟-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(5A)与(1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-5-[4-氟-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(5B):

[0302]



(5A)



(5B)

[0303] 于{(2S, 3S)-2,3,4-三-苄氧基-5-[4-氟-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛-1-基}-甲醇(115毫克,0.170毫摩尔)在乙醇/四氢呋喃的4:1溶液(10毫升)中的溶液内,连续添加甲酸(137微升,3.42毫摩尔)与钯黑(73毫克,0.687毫摩尔)。将所形成的混合物在室温下搅拌。3小时后,添加另外的甲酸(137微升,3.42毫摩尔)与钯黑(73毫克,0.687毫摩尔)。18小时后,过滤反应混合物,并使滤液在减压下浓缩。使所形成的粗制残留物在硅胶上由急骤式层析纯化(以0至15%甲醇在二氯甲烷的梯度洗脱),而得64毫克白色固体。使异构体的混合物由制备型HPLC纯化。

[0304] HPLC制备型方法:反相C18phenomenex柱Luna5微米150x21.20毫米,20毫升/分钟,梯度为乙腈/0.1%甲酸:水/0.1%甲酸;20至80%乙腈/0.1%甲酸,历经20分钟)。UV检测:254毫微米。HPLC显示非对映异构体的比例为1:1(5A:5B)。

[0305] 5A:(6毫克;9%产率) R_t =8.5分钟;使含有产物的级分在减压下浓缩。使粗制物质自醋酸乙酯与庚烷沉淀。将所形成的白色固体以庚烷洗涤2次,并于减压下干燥。

[0306] ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm3.55(d, J =7.8Hz, 1H), 3.58(dd, J =7.5, 1.2Hz, 1H), 3.64(t, J =8.2Hz, 1H), 3.67(d, J =12.5Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.77(dd, J =8.3, 1.2Hz, 1H), 3.83(d, J =12.5Hz, 1H), 3.91(s, 2H), 4.14(d, J =7.4Hz, 1H), 6.76-6.84(m, 2H), 7.02(dd, J =9.9, 8.3Hz, 1H), 7.09-7.13(m, 2H), 7.37-7.44(m, 2H); MS:407.4($\text{M}+\text{H}^+$; 正模式); 451.3($\text{M}+\text{HCO}_2^-$; 负模式)

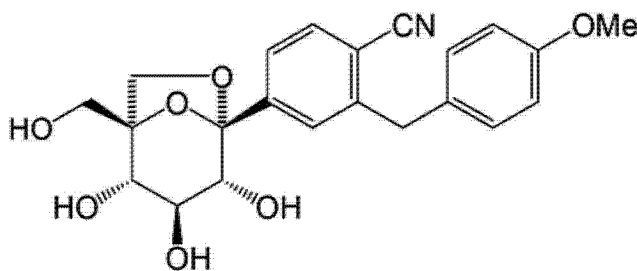
[0307] 5B:(12毫克;17%产率) R_t =9分钟;使含有产物的级分在减压下浓缩。使粗制物质自醋酸乙酯与庚烷沉淀。将所形成的白色固体以庚烷洗涤2次,并于减压下干燥。

[0308] ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm3.51(d, J =7.4Hz, 1H), 3.74(s, 3H), 3.75(d, 1H, J =13Hz), 3.83-3.93(m, 6H), 4.03(d, J =7.4Hz, 1H), 6.78-6.82(m, 2H), 7.02(dd, J =9.9, 8.5Hz, 1H), 7.09-7.13(m, 2H), 7.42-7.49(m, 2H); MS:407.4($\text{M}+\text{H}^+$; 正模式); 451.3($\text{M}+\text{HCO}_2^-$; 负模式)

[0309] 实例6

[0310] 2-(4-甲氧基苄基)-4-((1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-2,3,4-三羟基-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂-双环[3,2,1]辛-5-基)-苄腈(6A):

[0311]



(6A)

[0312] 于 0°C 下,将正-丁基锂 (1.04 毫升, 2.6 毫摩尔, 2.5M, 在己烷中) 添加至异丙基溴化镁的溶液 (1.27 毫升, 1.27 毫摩尔, 1M, 在四氢呋喃中) 中。在搅拌 30 分钟后,使所形成的混合物冷却至 -78°C, 并添加 4-溴-2-(4-乙氧基苄基)-苄腈 (380 毫克, 1.20 毫摩尔) 在无水四氢呋喃 (1 毫升) 中的溶液。将绿色混合物在 -78°C 下搅拌 1 小时, 且极慢地添加 (在 20 分钟内, 每 5 秒 1 滴) (2R, 3S, 4S)-2, 3, 4, 6-四-苄氧基-5-苄氧基甲基-5-羟基-己酸甲氧基-甲基-酰胺 (I-6g) (700 毫克, 0.972 毫摩尔) 在无水四氢呋喃 (2 毫升) 中的溶液。将溶液在 -78°C 下搅拌 1 小时, 并慢慢温热至室温, 历经 3 小时。通过逐滴添加 1M 盐酸水溶液使反应淬灭, 然后以醋酸乙酯稀释。将所形成的两相混合物在室温下搅拌 15 分钟。分离有机相, 以盐水洗涤, 以硫酸镁干燥, 过滤, 及浓缩, 获得粗产物。使粗产物在硅胶上由急骤式层析纯化, 以 0 至 20% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱, 获得所要的中间体 2-(4-乙氧基苄基)-4-((4S, 5S)-3, 4, 5-三-苄氧基-6, 6-双-苄氧基甲基-2-羟基-四氢-吡喃-2-基)-苄腈 (300 毫克; 34% 产率)。MS918.8 (M+Na⁺, 正模式)。

[0313] 在 -78°C 下, 将三氯化硼 (4.18 毫升, 4.18 毫摩尔, 在己烷中的 1M 溶液) 添加至上述中间体 (250 毫克, 0.279 毫摩尔) 在 CH₂Cl₂ (2 毫升) 中的溶液内。将混合物在 -78°C 下搅拌 10 分钟, 然后温热至室温过夜。以水 (10 毫升) 使混合物反应淬灭, 并以醋酸乙酯 (50 毫升) 萃取。使有机层以硫酸钠干燥, 及蒸发至干涸。在硅胶上由急骤式层析纯化 (以甲醇在二氯甲烷中: 1 对 9 体积比洗脱), 获得所要的中间体 2-(4-羟基-苄基)-4-((1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-2, 3, 4-三羟基-1-羟甲基-6, 8-二氧杂-双环 [3.2.1] 辛-5-基)-苄腈 (35 毫克, 30% 产率)。

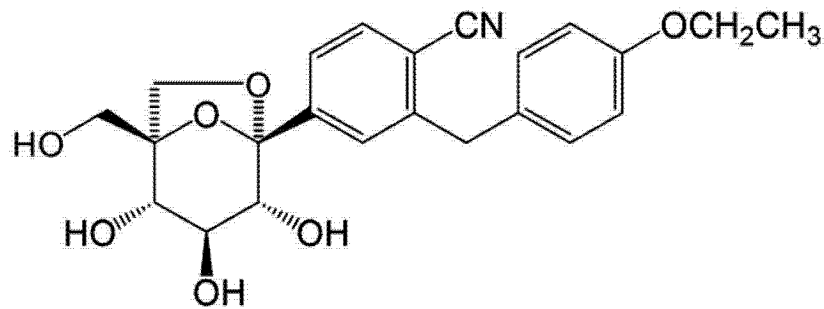
[0314] 在室温下, 将碳酸钾 (28 毫克, 0.2 毫摩尔) 添加至上述中间体 (34 毫克, 0.077 毫摩尔) 在丙酮 (0.4 毫升) 中的溶液内, 接着为碘甲烷 (7 微升, 0.11 毫摩尔)。将混合物于 45°C 下搅拌过夜。以醋酸乙酯 (60 毫升) 稀释混合物, 并以水洗涤。使有机层以硫酸钠干燥, 及蒸发至干涸。在硅胶上通过制备型薄层层析纯化 (以甲醇在二氯甲烷中: 1 对 9 体积比洗脱), 允许分离所期望的产物 6A (18 毫克; 57% 产率)。

[0315] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.69 (d, J=8Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, J=8Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 2H), 4.18 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.86 (d, J=12.7Hz, 1H); 3.81 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.67 (t, J=8.1Hz, 1H), 3.61 (d, J=7.6Hz, 1H), 3.54 (d, J=8Hz, 1H); MS458.4 (M+HCO₂⁻; 负模式)。

[0316] 实例 7

[0317] 2-(4-乙氧基苄基)-4-((1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-2, 3, 4-三羟基-1-(羟甲基)-6, 8-二氧杂-双环 [3, 2, 1] 辛-5-基)-苄腈 (7A):

[0318]



(7A)

[0319] 在室温下,将碳酸钾(8毫克,0.058毫摩尔)添加至中间体2-(4-羟基-苄基)-4-((1S,2S,3S,4R,5S)-2,3,4-三羟基-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛-5-基)-苄腈(参阅实例6;8.9毫克,0.022毫摩尔)在丙酮(0.4毫升)中的溶液内,接着为碘化乙烷(4微升,0.044毫摩尔)。将混合物于45℃下搅拌过夜。以醋酸乙酯(60毫升)稀释混合物,并以水洗涤。使有机层以硫酸钠干燥,及蒸发至干涸。在硅胶上通过制备型薄层层析纯化(以甲醇在二氯甲烷中:1对9体积比洗脱),允许分离所期望的产物7A(2.4毫克;26%产率)。

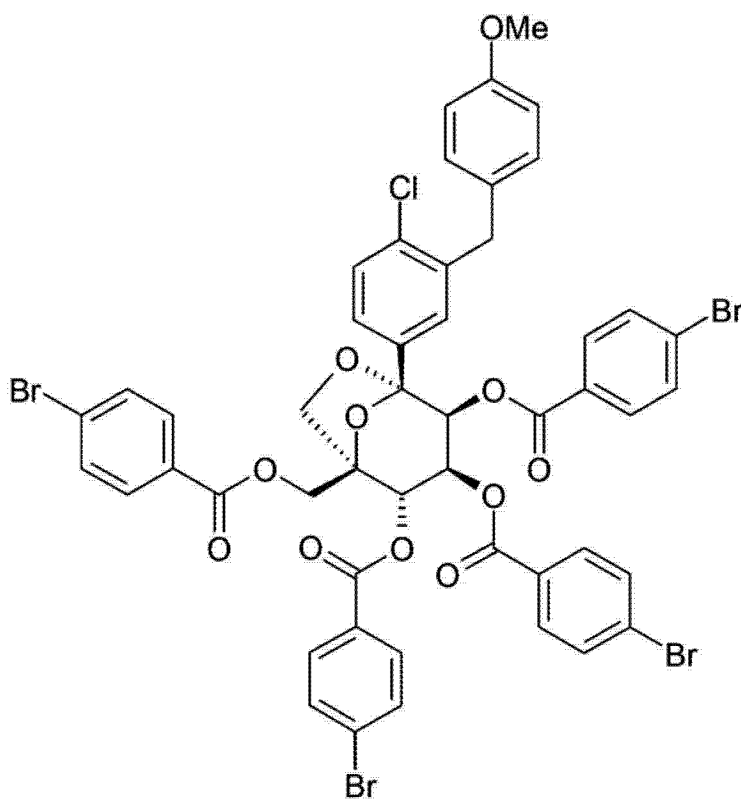
[0320] ¹H NMR(甲醇-d₄) δ 7.69(d, J=8.0Hz, 1H), 7.61(d, J=1.5Hz, 1H), 7.56(dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 7.17-7.13(m, 2H), 6.86-6.81(m, 2H), 4.18(d, J=7.5Hz, 1H), 4.14(s, 2H), 4.01(q, J=7.0Hz, 2H); 3.86(d, J=12.5Hz, 1H); 3.80(dd, J=8.0与1.2Hz, 1H), 3.70(d, J=11.7Hz, 1H), 3.67(t, J=8.0Hz, 1H), 3.61(dd, J=7.5与1.2Hz, 1H), 3.54(d, J=7.8Hz, 1H), 1.37(t, J=7.0Hz, 3H); MS 472.1(M+HCO₂⁻; 负模式)。

[0321] 实例8说明实例3B化合物的结晶性衍生物的制备,以确认实例3B的结构与立体化学。

[0322] 实例8

[0323] 根据(1S,2S,3S,4S,5S)-5-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(3B)的4-溴基苯甲酰化作用,获得(8A):

[0324]



(8A)

[0325] 于 (1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-5-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)-苯基]-1-羟甲基-6, 8-二氧杂-双环[3. 2. 1]辛烷-2, 3, 4-三醇 (3B) (11 毫克, 0. 026 毫摩尔) 在无水的四氢呋喃 (600 微升) 中的溶液内, 在室温下, 添加 N, N-二异丙基乙胺 (32 微升, 7 当量) 与 4-二甲氨基吡啶 (3 毫克, 0. 9 当量), 接着为对-溴苯甲酰氯 (35 毫克, 6 当量), 并将所形成的混合物在室温下搅拌 62 小时。添加醋酸乙酯与水, 且将有机相以 0. 5M 盐酸水溶液与盐水连续洗涤。使有机相以硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 及使粗制物在硅胶上由急骤式层析纯化, 以 15 至 30% 醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱, 而得 27 毫克产物 (90% 产率)。

[0326] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7. 82 (m, 2H), 7. 74-7. 64 (m, 4H), 7. 58-7. 46 (m, 8H), 7. 42-7. 34 (m, 4H), 7. 29 (d, 1H, J=8. 3Hz), 6. 89 (m, 2H), 6. 63 (m, 2H), 6. 04 (dd, 1H, J=9. 6 与 1Hz), 5. 98 (dd, 1H, J=9. 6 与 4. 4Hz), 5. 89 (d, 1H, J=4. 4Hz), 4. 70 (d, 1H, J=12. 4Hz), 4. 65 (d, 1H, J=12. 4Hz), 4. 60 (d, 1H, J=8Hz), 3. 98-3. 88 (m, 3H), 3. 73 (s, 3H)。

[0327] 单晶通过蒸气扩散技术获得, 使用庚烷与醋酸乙酯作为溶剂。熔点 =191°C。单晶 X-射线分析。测量代表性晶体, 且将 1 Å 数据集 (最高 sin Θ / λ =0. 5) 收集于 Bruker APEX II/R 衍射计上。收集 Friedel 对, 以帮助绝对形态的测定。原子散射因子取自关于结晶学的国际表。参阅关于结晶学的国际表, 第 C 卷, 第 219, 500 页, Kluwer 大学出版社, 1992。所有结晶学计算借助于 SHELXTL 系统。参阅 SHELXTL, 5. 1 版, Bruker AXS, (1997)。所有衍射计数据在室温下收集。相关晶体、数据收集及精制总结于下表 1 中。

[0328] 表 1

[0329] 关于实例 8A 的结晶数据与结构精制

[0330]

实验式	$C_{49}H_{35}O_{11}Br_4Cl$
式量	1154.86
温度	296(2) K
波长	1.54178Å
晶系	单斜晶系
空间群	C2
单位晶胞尺寸	$a = 23.7485(6) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 6.3175(2) \text{ \AA}$ $\beta = 104.4910(10)^\circ$ $c = 32.3167(8) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
体积	$4694.3(2) \text{ \AA}^3$
Z	4
密度(经计算)	1.634 毫克/立方米
吸收系数	5.216 毫米^{-1}
F(000)	2296
晶体大小	0.12 x 0.03 x 0.02 立方毫米
供数据收集的 θ 范围	3.75 至 50.43° .

[0331]

所收集的反射	8339
独立反射	3932 [R(int) = 0.0491]
对 θ 的完整性 = 50.43°	89.7%
吸收校正	实验吸收校正
精制方法	在 F^2 上的全矩阵最小平方
数据/限制/参数	3932/1/587
在 F^2 上的优异吻合	0.967
最后 R 指数 [I > 2 σ (I)]	$R^1 = 0.0371$, $wR2 = 0.0854$
绝对结构参数	-0.03(2)
消光系数	0.00011(3)
最大衍射峰与孔洞	0.297 与 -0.294 e. \AA^{-3}

[0332] 试验结构通过直接法获得。此试验结构例行性地精制。氢位置在任何可能的情况下计算。甲基氢通过差异 Fourier 技术定位,接着理想化。将氢参数加入结构因子计算,而

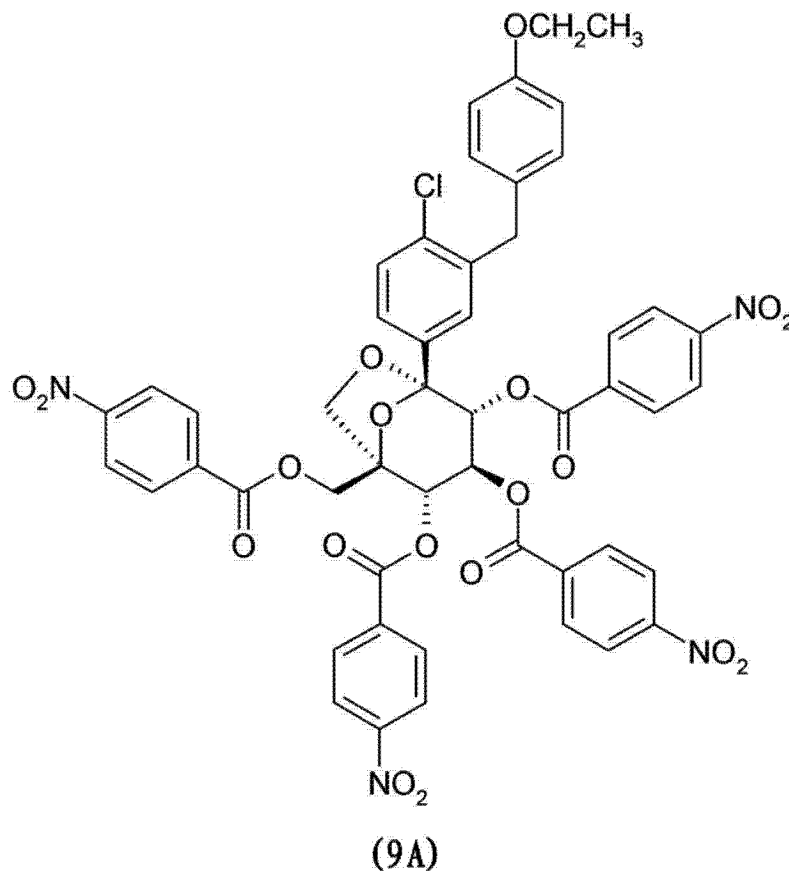
未精制。在最小平方精制的最后循环中计算的位移全部低于其相应标准偏差的 0.1。最后 R- 指数为 3.71%。最后差异 Fourier 未显示遗漏或误置的电子密度。所精制的结构是使用 SHELXTL 绘图包作图 (图 1)。绝对形态通过 Flack 的方法测定。参阅 Flack, H. D., Acta Crystallogr., A39, 876, (1983)。

[0333] 实例 9 说明实例 4A 化合物的结晶性衍生物的制备,以确认实例 4A 的结构与立体化学。

[0334] 实例 9

[0335] 根据 (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(4A)的硝基苯甲酰基化作用,而得(9A):

[0336]



[0337] 于 (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(4A:10.6毫克,0.024毫摩尔)在无水四氢呋喃(300微升)中,已在0℃下冷却的溶液内,添加N,N-二异丙基乙胺(30微升,7当量)与4-二甲氨基吡啶(3毫克,1当量),接着为对-氯化硝基苯甲酰(27毫克,6当量),并将所形成的混合物在60℃下搅拌6小时。使混合物冷却至室温,添加醋酸乙酯与水,且将有机相以0.5M盐酸水溶液与盐水连续洗涤。使有机相以硫酸镁干燥,过滤,浓缩,及使粗制物在硅胶上由急骤式层析纯化以10至50%醋酸乙酯在庚烷中的梯度洗脱,而得18毫克产物(73%产率)。

[0338] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 8.33(m, 2H), 8.28-8.12(m, 8H), 8.07(m, 2H), 8.00(m, 2H), 7.91(m, 2H), 7.45-7.40(m, 2H), 7.34(d, 1H, J=8.2Hz), 6.87(m, 2H), 6.64(m, 2H), 6.13(d, 1H, J=8.6Hz), 6.06(t, 1H, J=8.3Hz), 5.86(d, 1H, J=8.1Hz), 4.81(d, 1H, J=8.3Hz), 4.75(d,

1H, J=12.7Hz), 4.60 (d, 1H, J=12.8Hz), 4.06 (d, 1H, J=8.5Hz), 3.98-3.90 (m, 4H), 1.39 (t, 3H, J=7Hz)。

[0339] 单晶通过缓慢再结晶,自作为溶剂的乙腈/异丙醇而获得。熔点 =211°C。测量代表性晶体,且将**0.88Å**数据集合(最高 $\sin \Theta / \lambda = 0.57$)收集于 Bruker APEX II/R 衍射计上。收集 Friedel 对,以帮助绝对形态的测定。原子散射因子取自关于结晶学的国际表。参阅关于结晶学的国际表,第 C 卷,第 219,500 页, Kluwer 大学出版社,1992。所有结晶学计算借助于 SHELXTL 系统。参阅 SHELXTL, 5.1 版, Bruker AXS, (1997)。所有衍射计数据在室温下收集。相关晶体、数据收集及精制总结于下表 2 中。

[0340] 表 2

[0341] 关于实例 9A 的结晶数据与结构精制

[0342]

实验式	$C_{50}H_{37}N_4O_{19}Cl$
式量	1033.29
温度	296(2) K
波长	1.54178Å
晶系	单斜晶系
空间群	P2(1)
单位晶胞尺寸	$a = 17.5050(4) \text{Å}$ $\alpha = 90^\circ$. $b = 6.2303(2) \text{Å}$ $\beta = 97.6580(10)^\circ$. $c = 21.9545(5) \text{Å}$ $\gamma = 90^\circ$.
体积	$2373.03(11) \text{Å}^3$
Z	2
密度(经计算)	1.446 毫克/立方米
吸收系数	1.452 毫米^{-1}
F(000)	1068
晶体大小	0.18 x 0.02 x 0.01 立方毫米
供数据收集的 θ 范围	2.55 至 61.76°.
所收集的反射	8972
独立反射	5062 [R(int) = 0.0236]

[0343]

对 θ 的完整性 = 61.76°	85.8%
吸收校正	实验吸收校正
最高与最低透光率	0.9856 与 0.7801
精制方法	在 F^2 上的全矩阵最小平方
数据/限制/参数	5062/1/668
在 F^2 上的优异吻合	1.009
最后 R 指数 [$I > 2\sigma(I)$]	$R^1 = 0.0436$, $wR^2 = 0.1090$
绝对结构参数	0.02 (3)
消光系数	0.0015 (2)
最大衍射峰与孔洞	0.217 与 $-0.173 \text{ e. \AA}^{-3}$

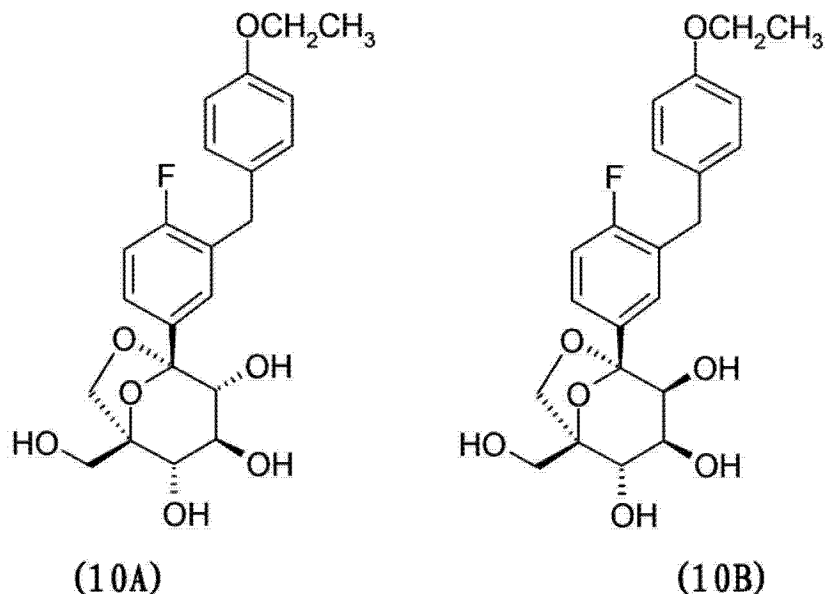
[0344] 试验结构通过直接法获得。此试验结构例行性地精制。氢位置在任何可能的情况下计算。甲基氢通过差异 Fourier 技术定位,接着理想化。将氢参数加入结构因子计算,而未精制。在最小平方精制的最后循环中计算的位移全部低于其相应标准偏差的 0.1。最后 R- 指数为 4.36%。最后差异 Fourier 未显示遗漏或误置的电子密度。

[0345] 所精制的结构使用 SHELXTL 绘图包作图 (图 2)。绝对形态通过 Flack 的方法测定;参阅 Flack, H. D., Acta Crystallogr., A39, 876, (1983)。

[0346] 实例 10

[0347] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[3-(4-乙氧基苄基)-4-氟苄基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇 (10A) 与 (1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-5-[3-(4-乙氧基苄基)-4-氟苄基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇 (10B)

[0348]



[0349] 于 {(2S, 3S)-2,3,4-三-苄氧基-5-[3-(4-乙氧基苄基)-4-氟苄基]-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛-1-基}-甲醇 I-10k(80.0 毫克, 0.120 毫摩尔) 在乙醇/四氢呋喃的

4:1 溶液 (10 毫升) 中的溶液内, 连续添加甲酸 (93 微升, 2.32 毫摩尔) 与钨黑 (62 毫克, 0.580 毫摩尔)。将所形成的混合物在室温下搅拌。3 小时后, 添加另外的甲酸 (93 微升, 2.32 毫摩尔) 与钨黑 (62 毫克, 0.580 毫摩尔)。5 小时后, 过滤反应混合物, 并使滤液在减压下浓缩。使所形成的粗制残留物在硅胶上由急骤式层析纯化 (以 0 至 15% 甲醇在二氯甲烷的梯度洗脱), 而得 35.0 毫克白色固体 (异构体的混合物)。使异构体的混合物由制备型 HPLC 纯化。

[0350] HPLC 制备型方法: 反相 C18Gemini 柱, 5 微米 30x100 毫米, 40 毫升 / 分钟流率, 梯度为乙腈 / 0.1% 甲酸 : 水 / 0.1% 甲酸 ; 25 至 50% 乙腈 / 0.1% 甲酸, 历经 18 分钟 ; UV 检测 : 220 毫微米。

[0351] HPLC 分析方法: 反相 C18Gemini 柱, 5 微米 4.6x150 毫米, 1 毫升 / 分钟流率, 梯度为乙腈 / 0.1% 三氟醋酸 : 水 / 0.1% 三氟醋酸 ; 5 至 100% 乙腈 / 0.1% 三氟醋酸, 历经 12 分钟 ; UV 检测 : 220 毫微米。

[0352] 10A : (2.2 毫克, 4.5% 产率) $R_t=7$ 分钟 (分析方法) ; 使含有产物的级分在减压下浓缩。

[0353] MS(LCMS) 421.4 (M+H⁺; 正模式) 465.3 (M+HCO₂⁻, 负模式)。¹HNMR (400MHz, 甲醇 -d₄) δ ppm 1.33 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.53 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.57 (dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.75 (dd, J=8.3, 1.3Hz, 1H), 3.81 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.96 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.12 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.77 (m, 2H), 7.00 (dd, J=9.4, 8.2Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 2H)。

[0354] 10B : (1.8 毫克, 3.7% 产率) $R_t=7.13$ 分钟 (分析方法) ; 使含有产物的级分在减压下浓缩。

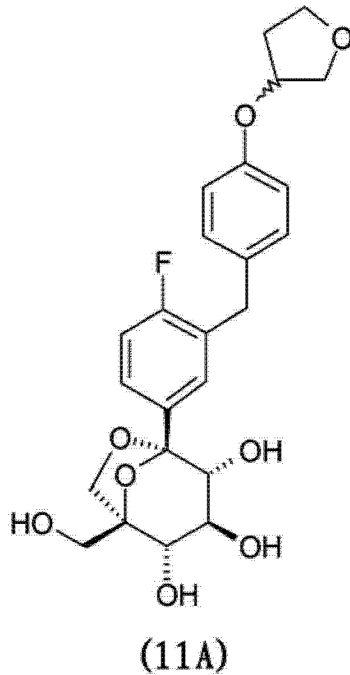
[0355] MS(LCMS) 421.4 (M+H⁺; 正模式) 465.3 (M+HCO₂⁻, 负模式)。¹HNMR (400MHz, 甲醇 -d₄) δ ppm 1.34 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.51 (d, J=7.4Hz, 1H), 3.75 (d, 1H, J=12.5Hz), 3.82-4.01 (m, 8H), 4.03 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.79 (m, 2H), 7.02 (dd, J=9.8, 8.4Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 2H)。

[0356] 注: 于制备型 HPLC 后, 使含有这些产物的级分浓缩, 并在硅胶上由急骤式层析再纯化 (以 0 至 10% 甲醇在二氯甲烷中的梯度洗脱)。

[0357] 实例 11

[0358] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-{4-氟-3-[4-(四氢-咪喃-3-基氧基)-苄基]-苯基}-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇 (11A)

[0359]



[0360] 于 ((2S, 3S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-[4-氟-3-[4-(四氢-呋喃-3-基氧基)-苄基]-苄基]-6, 8-二氧杂-双环[3. 2. 1]辛-1-基)-甲醇 I-11k(160. 0 毫克, 0. 218 毫摩尔) 在乙醇/四氢呋喃的 4:1 溶液(10 毫升) 中的溶液内, 连续添加甲酸(185 微升, 4. 64 毫摩尔) 与钯黑(148 毫克, 1. 39 毫摩尔)。将所形成的混合物在室温下搅拌。3 小时后, 添加另外的甲酸(185 微升, 4. 64 毫摩尔) 与钯黑(148 毫克, 1. 39 毫摩尔)。5 小时后, 过滤反应混合物, 并使滤液在减压下浓缩。使所形成的粗制残留物在硅胶上由急骤式层析纯化(以 0 至 15% 甲醇在二氯甲烷的梯度洗脱), 而得 100 毫克白色固体(异构体的混合物)。使异构体的混合物由制备型 HPLC 纯化。

[0361] HPLC 制备型方法: 反相 C18Gemini 柱, 5 微米 30x100 毫米, 40 毫升/分钟流率, 梯度为乙腈/0. 1% 甲酸: 水/0. 1% 甲酸; 25 至 50% 乙腈/0. 1% 甲酸, 历经 18 分钟; UV 检测: 220 毫微米。

[0362] HPLC 分析方法: 反相 C18Gemini 柱, 5 微米 4. 6x150 毫米, 1 毫升/分钟流率, 梯度为乙腈/0. 1% 三氟醋酸: 水/0. 1% 三氟醋酸; 5 至 100% 乙腈/0. 1% 三氟醋酸, 历经 12 分钟; UV 检测: 220 毫微米。

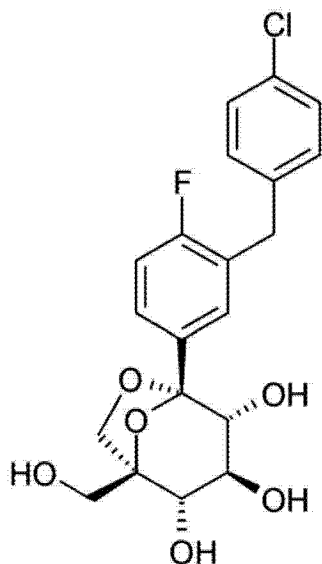
[0363] 11A: (19 毫克, 19% 产率) $R_t=6. 43$ 分钟(分析方法); 使含有产物的级分在减压下浓缩。

[0364] ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 2. 03-2. 11(m, 1H), 2. 15-2. 25(m, 1H), 3. 55(d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 3. 59(dd, 1H, $J=7. 4$ 与 1Hz), 3. 61-3. 69(m, 2H), 3. 77(dd, $J=8. 2$ 与 1Hz, 1H), 3. 81-3. 96(m, 7H), 4. 14(d, $J=7. 4\text{Hz}$, 1H), 4. 94-4. 98(m, 1H), 6. 79(m, 2H), 7. 02(dd, $J=9. 9, 8. 5\text{Hz}$, 1H), 7. 12(m, 2H), 7. 37-7. 45(m, 2H)。

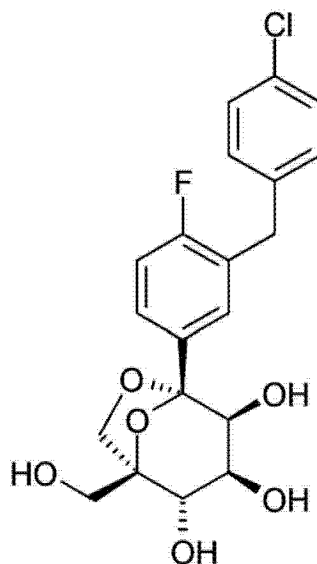
[0365] 实例 12

[0366] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[3-(4-氯苄基)-4-氟苄基]-1-羟甲基-6, 8-二氧杂双环[3. 2. 1]辛烷-2, 3, 4-三醇(12A) 与 (1S, 2S, 3S, 4S, 5S)-5-[3-(4-氯苄基)-4-氟苄基]-1-羟甲基-6, 8-二氧杂双环[3. 2. 1]辛烷-2, 3, 4-三醇(12B)

[0367]



(12A)



(12B)

[0368] 在中间体 I-12k(102 毫克)与钨黑(98 毫克,6.1 当量)在乙醇/四氢呋喃(2 毫升,4/1 份体积)中的混合物内,添加甲酸(0.9 毫升),并将所形成的混合物在室温下搅拌。1 小时后,添加另外的钨黑(67 毫克,4.2 当量),且将混合物在室温下再搅拌一小时。通过经过 **Celite**[®] 过滤移除钨,及使滤液浓缩,获得产物混合物。将此物质与第二批次的粗制物质(按照上述操作,制自中间体 I-12k(80 毫克))合并,通过制备型 HPLC 纯化。

[0369] HPLC 制备型条件:反相 C18Gemini 柱 5 微米 30x100 毫米,流率 40 毫升/分钟,梯度为乙腈/0.1% 甲酸:水/0.1% 甲酸;25 至 50% 乙腈/0.1% 甲酸,历经 18 分钟),UV 检测:220 毫微米。

[0370] HPLC 分析方法:反相 C18Gemini 柱,5 微米 4.6x150 毫米,1 毫升/分钟流率,梯度为乙腈/0.1% 三氟醋酸:水/0.1% 三氟醋酸;5 至 100% 乙腈/0.1% 三氟醋酸,历经 12 分钟;UV 检测:220 毫微米。

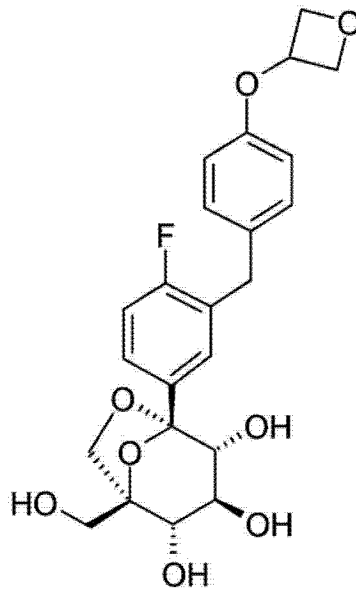
[0371] 12A:(18 毫克,16% 产率) $R_t=7.11$ 分钟(分析方法);MS(LCMS)411.3(M+H⁺;正模式);409.2(M-H⁺;负模式)。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm7.45-7.42(m, 2H), 7.25(d, J=8.4Hz, 2H), 7.19(d, J=8.4Hz, 2H), 7.05(dd, J=9.6, 9.2Hz, 1H), 4.15(d, J=7.6Hz, 1H), 3.98(s, 2H), 3.84(d, J=12.4Hz, 1H), 3.78(dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 3.68(d, J=12.8Hz, 1H), 3.66(t, J=8.2Hz, 1H), 3.60(dd, J=7.4, 1.4Hz, 1H), 3.56(d, J=7.6Hz, 1H)。

[0372] 12B:(12 毫克,11% 产率) $R_t=7.25$ 分钟(分析方法);MS(LCMS)411.3(M+H⁺;正模式);409.1(M-H⁺;负模式)。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm7.52-7.45(m, 2H), 7.25(d, J=8.4Hz, 2H), 7.19(d, J=8.4Hz, 2H), 7.05(dd, J=9.8, 8.6Hz, 1H), 4.05(d, J=7.2Hz, 1H), 3.98(s, 2H), 3.91-3.84(m, 4H), 3.76(d, J=12.4Hz, 1H), 3.52(d, J=7.6Hz, 1H)。

[0373] 实例 13

[0374] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-{4-氟-3-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)-苄基]-苄基}-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(13A)

[0375]



(13A)

[0376] 于 ((2S, 3S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-[4-氟-3-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)-苄基]-苯基]-6, 8-二氧杂-双环[3. 2. 1]辛-1-基)-甲醇 I-13k(300 毫克, 0. 417 毫摩尔) 在乙醇 / 四氢呋喃的 4:1 溶液 (10 毫升) 中的溶液内, 连续添加甲酸 (333 微升, 8. 34 毫摩尔) 与钨黑 (266 毫克, 2. 50 毫摩尔)。将所形成的混合物在室温下搅拌。3 小时后, 添加另外的甲酸 (333 微升, 8. 34 毫摩尔) 与钨黑 (266 毫克, 2. 50 毫摩尔)。5 小时后, 过滤反应混合物, 并使滤液在减压下浓缩。使所形成的粗制残留物在硅胶上通过急骤式层析纯化 (以 0 至 15% 甲醇在二氯甲烷的梯度洗脱), 而得 153. 0 毫克白色固体 (异构体的混合物)。使异构体的混合物通过制备型 HPLC 纯化。

[0377] HPLC 制备型方法: 反相 C18Gemini 柱, 5 微米 30x100 毫米, 40 毫升 / 分钟流率, 梯度为乙腈 / 0. 1% 甲酸 : 水 / 0. 1% 甲酸 ; 25 至 50% 乙腈 / 0. 1% 甲酸, 历经 18 分钟 ; UV 检测 : 220 毫微米。

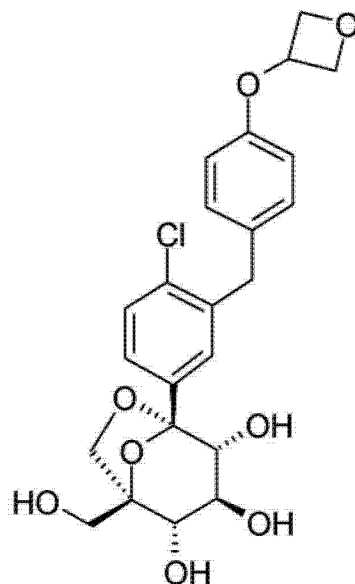
[0378] 13A : (23 毫克, 12% 产率) $R_t=7. 9$ 分钟 ; 使含有产物的级分在减压下浓缩。

[0379] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 3. 52 (d, $J=7. 8\text{Hz}$, 1H), 3. 57 (d, $J=7. 2\text{Hz}$, 1H), 3. 60-3. 68 (m, 2H), 3. 75 (d, $J=8. 2\text{Hz}$, 1H), 3. 81 (d, $J=12. 5\text{Hz}$, 1H), 3. 89 (s, 2H), 4. 12 (d, $J=7. 4\text{Hz}$, 1H), 4. 63 (dd, $J=7. 3, 4. 8\text{Hz}$, 2H), 4. 95 (t, $J=6. 5\text{Hz}$, 2H), 5. 16-5. 23 (m, 1H), 6. 63 (m, 2H), 7. 00 (dd, $J=9. 7, 8. 5\text{Hz}$, 1H), 7. 10 (m, 2H), 7. 36-7. 42 (m, 2H)。

[0380] 实例 14

[0381] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)-苄基]-苯基]-苯基}-1-羟甲基-6, 8-二氧杂-双环[3. 2. 1]辛烷-2, 3, 4-三醇 (14A)

[0382]



(14A)

[0383] 在中间体 ((2S, 3S)-2, 3, 4-三-苄氧基-5-{4-氯-3-[4-(环氧丙烷-3-基氧基)-苄基]-苄基}-6, 8-二氧杂-双环[3. 2. 1]辛-1-基)-甲醇 I-14k(182 毫克) 在乙醇/四氢呋喃(14 毫升, 4/1 份体积) 中的溶液内, 连续添加甲酸(190 微升, 20 当量) 与钨黑(106 毫克, 4 当量), 并将所形成的混合物在室温下搅拌。2 小时后, 添加另外 1 毫升四氢呋喃, 且将所形成的混合物在室温下再搅拌一小时。此时, 添加另外的甲酸(190 微升, 20 当量) 与钨黑(106 毫克, 4 当量), 并将混合物在室温下再搅拌一小时。过滤钨, 及使蒸发溶剂后所获得的粗制混合物(含有异构体的混合物) 通过 HPLC 制备型纯化。

[0384] HPLC 制备型方法: 反相 C18Xbridge 柱 5 微米 100x30 毫米, 流率 40 毫升/分钟, 梯度为乙腈/0.1% 甲酸: 水/0.1% 甲酸; 30 至 55% 乙腈/0.1% 甲酸, 历经 11 分钟; UV 检测: 220 毫微米。

[0385] 14A: (20 毫克, 17% 产率); $R_t=4.43$ 分钟; 使含有产物的级分在减压下浓缩, 而造成白色固体。

[0386] MS(LCMS) 465.3 ($M+H^+$; 正模式); 509.2 ($M+HCO_2^-$; 负模式)。 1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 3.53(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.58(dd, $J=7.4, 1.4$ Hz, 1H), 3.64(t, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.67(d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.77(dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 1H), 3.83(d, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.03(s, 2H), 4.14(d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.65(m, 2H), 4.97(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 5.22(m, 1H), 6.65(m, 2H), 7.11(m, 2H), 7.34(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.38(dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.45(d, $J=2.0$ Hz, 1H)。

[0387] 实例 15

[0388] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苄基]-1-羟甲基-6, 8-二氧杂-双环[3. 2. 1]辛烷-2, 3, 4-三醇(实例 4A 化合物) 与 L-脯氨酸的共结晶作用, 获得(15):

[0389] 将已溶于水中的 L-脯氨酸(大约 480 毫克/毫升) 添加至实例 4A 化合物中(每摩尔(实例 4A 化合物) 大约 80 摩尔 L-脯氨酸)。以乙醇使体积加倍, 并将溶液加盖, 且搅拌大约 12 小时。于工作台上通过蒸发使体积减半。使用乙醇使体积加倍, 且使用蒸发, 使溶液体积再一次减半。使用离心过滤回收固体。

[0390] 实例 16

[0391] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(实例 4A 化合物)与 L-脯氨酸的共结晶作用,获得(16):

[0392] 将已溶于水中的 L-脯氨酸(大约 480 毫克/毫升)添加至实例 4A 化合物中(每摩尔实例 4A 化合物大约 59 摩尔 L-脯氨酸)。以甲醇使体积加倍,且溶液为透明。使用丙酮使体积增加达 25%。将溶液加盖,并搅拌大约 12 小时。于工作台上通过蒸发使体积减少达大约 60%。使用甲醇使体积加倍,及使残留溶剂蒸发,留下固体白色沉淀物。

[0393] 实例 17

[0394] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(实例 4A 化合物)与 L-脯氨酸的共结晶作用,获得(17):

[0395] 于小玻璃瓶中,将以 L-脯氨酸饱和的乙醇溶液添加至实例 4A 化合物中(每摩尔实例 4A 化合物大约 2.2 摩尔 L-脯氨酸)。将透明溶液加盖,并搅拌大约 72 小时。在室温下通过蒸发使体积减半。观察到沉淀物,且将小玻璃瓶加盖,及搅拌大约 12 小时。使用离心过滤收集白色固体。

[0396] 实例 18

[0397] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(实例 4A 化合物)与 L-脯氨酸的共结晶作用,获得(18):

[0398] 将已溶于水中的 L-脯氨酸(330 毫克/毫升)滴入大约 2 毫升已溶于异丙醇中的实例 4A 化合物(98 毫克/毫升)内,直到溶液变成混浊为止。15-20 分钟后,发现沉淀作用,且悬浮液变得浓稠。添加大约 8 毫升水,并将溶液加盖,且搅拌过夜。使用真空过滤收集白色固体,及在 50°C 真空烘箱中干燥大约 2 小时。

[0399] 实例 19

[0400] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(实例 4A 化合物)与 L-焦谷氨酸的共结晶作用,获得(19):

[0401] 将 153 微升异丙醇中的化合物(4A)(97.97 毫克/毫升)以吸量管吸取至 500 微升水中的 L-焦谷氨酸(213.0 毫克/毫升)内。将溶液加盖,并搅拌过夜。添加大约 5-10 毫克更多固体 L-焦谷氨酸。添加 100 微升乙醇。将溶液加盖,且搅拌过夜。添加乙醇,直到总体积调整至大约 2 毫升为止。溶液未经加盖,并在通风橱中留置过夜。添加大约 10-30 毫克更多实例 4A 化合物。将溶液加盖,且搅拌大约 2 天。观察到白色沉淀物。将悬浮液以吸量管吸取至装有 0.45 微米尼龙膜滤器插入物的 Co-star 微离心管中。使溶液离心,直到将固体自溶液分离为止。回收共晶体(19)。

[0402] 实例 20

[0403] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(实例 4A 化合物)与 L-焦谷氨酸的共结晶作用,获得(20):

[0404] 使 4-5 毫升 1:1 乙醇 / 水溶液以 L- 焦谷氨酸 (412.1 毫克 / 毫升) 饱和。将 730 毫克实例 4A 化合物添加至 3.2 毫升 L- 焦谷氨酸溶液中。在大约 1 分钟后, 观察到沉淀作用。溶液太浓稠以致不能够搅拌, 因此添加 2 毫升 1:1 乙醇 / 水溶液。将溶液搅拌过夜。于 0.45 微米尼龙膜过滤器上, 使用真空过滤收集固体。使固体在 50°C 真空烘箱中干燥大约 2 小时。回收大约 960 毫克共晶体复合物 (20)。实例 4A 化合物对 L- 焦谷氨酸的化学计量比使用定量 NMR 测定为 1:1.63。通过使此物质悬浮于乙醇中, 移除过量 L- 焦谷氨酸, 产生 1:1 共晶体 (20)。

[0405] 实例 21

[0406] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4- 氯 -3-(4- 乙氧基苄基)- 苯基]-1- 羟甲基 -6, 8- 二氧杂 - 双环 [3.2.1] 辛烷 -2, 3, 4- 三醇 (实例 4A 化合物) 与 L- 焦谷氨酸的共结晶作用, 获得 (21):

[0407] 使 494 毫克实例 4A 化合物溶于异丙醇与乙醇 (个别为 4:1) 中的 1.5 毫升溶液。使 917.2 毫克 L- 焦谷氨酸溶于 3 毫升水中。将两种溶液加热至 40°C。每分钟, 将 200 微升 L- 焦谷氨酸溶液添加至实例 4A 化合物溶液中, 直到所有溶液均被转移为止 (除非溶液已被转移, 否则将两种溶液加盖)。将具有 L- 焦谷氨酸溶液的小玻璃瓶以 200 微升乙醇洗涤, 并将溶液转移至实例 4A 化合物溶液。将溶液搅拌 5 分钟, 然后关闭热 (溶液每 3 分钟在大约摄氏 1 度下冷却)。于 30°C 下, 将溶液置于环境温度搅拌器中, 且在 20°C 下搅拌 20 分钟。溶液为透明。添加大约 2 毫升干燥晶种。悬浮液变得浓稠, 历经接着的 2 小时。将溶液搅拌过夜。于 Pyrex 2 毫升 10-15M 烧结玻璃漏斗过滤器上, 使用真空过滤, 回收固体。使固体在 50°C 真空烘箱中干燥 24 小时。

[0408] 实例 22

[0409] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4- 氯 -3-(4- 乙氧基苄基)- 苯基]-1- 羟甲基 -6, 8- 二氧杂 - 双环 [3.2.1] 辛烷 -2, 3, 4- 三醇 (实例 4A 化合物) 与 L- 脯氨酸的共晶体, 及 (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4- 氯 -3-(4- 乙氧基苄基)- 苯基]-1- 羟甲基 -6, 8- 二氧杂 - 双环 [3.2.1] 辛烷 -2, 3, 4- 三醇 (实例 4A 化合物) 与 L- 焦谷氨酸的共晶体:

[0410] 粉末 X- 射线衍射分析: 实例 4A 化合物与 L- 脯氨酸的共晶体及实例 4A 化合物与 L- 焦谷氨酸的共晶体的粉末 X- 射线衍射图样在 Bruker D5000 衍射计上, 使用铜辐射 (波长: 1.54056Å) 进行。管电压与安培度分别被设定至 40kV 与 40mA。发散与散射狭缝被设定在 1 毫米下, 而接收狭缝被设定在 0.6 毫米下。经衍射的放射通过 Kevex PSI 检测器检出。使用在每分钟 2.4° (每 0.04° 阶层 1 秒) 下, 从 3.0 至 40° 2θ 的 θ - 2θ 连续扫描。分析氧化铝标准物, 以确认仪器校准。收集数据, 且使用 Bruker 轴心软件 7.0 版分析。试样通过将它们放置在石英保持器中制备。应注意的是, Bruker 仪器购自西门子; 因此, Bruker D5000 仪器基本上与西门子 D5000 相同。Eva 应用 13.0.0.3 软件用以呈现与评估 PXRD 光谱。PXRD 数据档案 (.raw) 不会在峰搜寻之前处理。一般而言, 2 的阈值与 0.3 的宽度值用以进行初步峰指定。若必要, 则自动化指定的输出以目视方式确认, 以确保以手动方式施行的有效性和调整。

[0411] 为在 Bragg-Brentano 仪器上进行 X- 射线衍射测定, 例如用在本文中所报告的测定值的 Bruker 系统, 故典型地将试样置入具有腔穴的保持器中。试样粉末通过载玻片或相当物压平, 以确保任意表面与适当试样高度。然后, 将试样保持器置入仪器中。入射 X- 射

线束被导引于试样上,最初在相对于保持器平面的小角度下,然后经过连续地在入射束与保持器平面之间增加角度的弧移动。与此种 X-射线粉末分析有关联的测定差异由于多种因素所造成,包括:(a)在试样制备上的误差(例如试样高度),(b)仪器误差(例如平坦试样误差),(c)校准误差,(d)操作者误差(包括当测定峰位置时所存在的误差),及(e)物质的性质(例如优选取向与透明度误差)。校准误差与试样高度误差经常会造成所有峰于相同方向上的位移。当使用平坦保持器时,于试样高度上的小差异将会导致 XRPD 峰位置上的大位移。系统性研究显示,使用呈典型 Bragg-Brentano 型态的 Shimadzu XRD-6000,1 毫米的试样高度差异会导致峰位移高达 $1^{\circ} 2\theta$ (Chen 等人;医药与生物医学分析期刊,2001;26,63)。这些位移可自 X-射线衍射图确认,且可通过补偿位移(应用系统性校正因子至所有峰位置值)或再校准仪器而被排除。如上文所提及,可通过应用系统性校正因子而矫正来自各种机器的测定值,以致使峰位置一致。一般而言,此校正因子将导致得自 Bruker 的所测定峰位置吻合所预期的峰位置,且可在 0 至 $0.2^{\circ} 2\theta$ 的范围内。

[0412] 粉末 X-射线衍射值通常精确至 $\pm 0.22-2\theta$ 度内,此由于仪器与试验条件的少许偏差所致。

[0413] 得自实例 18 的实例 4A 化合物与 L-脯氨酸的共晶体,其特征为下列粉末 x-射线衍射图样,提供于图 3 中,以度 2θ 和具有相对强度 $\geq 2.7\%$ 的相对强度表示,其在具有 CuK α 辐射的 Bruker D5000 衍射计上测定:

[0414]

角度 (度 2θ)	相对强度* ($\geq 2.7\%$)
4.6	5.1

[0415]

5.5	12.8
7.6	40.2
8.5	11.9
10.3	9.1
11.0	4.5
12.1	22.3
12.6	13.5
14.4	13.1
14.8	16.1
15.3	2.7
15.9	10.4
16.5	3.0
16.8	8.2
17.0	16.6
17.4	33.9
18.1	2.9
18.4	10.3
18.9	16.8
19.5	12.2
20.3	100.0
21.0	6.5
22.0	5.5
22.2	7.1
22.6	11.5
22.9	29.3
23.5	4.5
24.3	13.8
24.8	14.2
25.4	14.7
25.7	23.2
26.0	6.9
26.8	5.9
27.0	5.8
27.5	21.2
28.8	15.5
29.4	6.5
29.8	8.2
30.2	5.3

[0416]

30.7	14.1
31.7	5.2
32.1	7.4
32.5	7.7
33.0	9.9
33.3	7.5
33.8	5.5
34.4	5.8
35.5	3.4
35.8	4.0
36.9	3.1
37.4	2.9
38.2	4.7
38.3	6.0
39.3	8.0

[0417] * 相对强度可依晶体大小与形态学而改变。

[0418] 特征性 2θ 峰或实例 4A 化合物与 L- 脯氨酸的共晶体的组合：

[0419]

角度 (度 2θ)
7.6
12.1
20.3
28.8

[0420] 得自实例 20 的实例 4A 化合物与 L- 焦谷氨酸的共晶体,其特征为下列粉末 x- 射线衍射图样,提供图 4 中,以度 2θ 与具有相对强度 $\geq 2.7\%$ 的相对强度为观点表示,其在具有 $\text{CuK}\alpha$ 辐射的 Bruker D5000 衍射计上测定：

[0421]

角度 (度 2θ)	相对强度* ($\geq 4.3\%$)
6.4	31.0
7.6	5.9
11.8	4.3
12.3	8.8

[0422]

12.7	11.0
13.5	10.4
14.2	31.3
14.4	24.0
15.2	13.9
16.7	66.8
17.4	57.1
18.3	10.5
18.7	53.3
19.1	24.2
19.3	32.0
19.8	9.2
20.3	75.6
21.1	100.0
22.5	9.2
23.6	11.7
24.3	18.7
24.7	22.2
25.0	14.2
26.2	53.4
27.2	4.6
27.9	10.0
28.3	26.3
29.0	14.5
29.5	31.3
30.7	16.2
31.5	5.4
32.0	23.2
33.0	9.9
34.2	19.9
35.2	5.4
35.9	13.6
37.3	8.3
37.9	9.5
38.4	6.1
39.2	10.3

[0423] * 相对强度可依晶体大小与形态学而改变。

[0424] 特征性 2θ 峰或实例 4A 化合物与 L- 焦谷氨酸的共晶体的组合：

[0425]

角度 (度 2θ)
6.4
16.7
17.4
21.1

[0426] 实例 23

[0427] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(实例 4A 化合物)与 L-脯氨酸的共晶体,及 (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(实例 4A 化合物)与 L-焦谷氨酸的共晶体:

[0428] 示差扫描量热法热分析图分析:

[0429] 热解曲线在 TA 仪器 Q1000 示差扫描卡计(DSC)上获得。将 1-2 毫克试样放置在铝试样浅盘中,然后,以穿孔帽盖覆盖。当温度在每分钟 10°C 下从 25°C 增加至 $200-300^{\circ}\text{C}$ 时,测定相对于空浅盘的该能量。熔解吸热峰的开始温度被报告为熔解温度。熔解吸热峰的开始温度,依赖于加热速率、试样的纯度、晶体与试样的大小等其他因素而定。典型地,DSC 结果精确至约 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 内,优选至 $\pm 1.5^{\circ}\text{C}$ 内。

[0430] 实例 4A 化合物与 L-脯氨酸的实例 18 共晶体的 DSC 结果示于图 5 中。

[0431] 实例 4A 化合物与 L-焦谷氨酸的实例 20 共晶体的 DSC 结果示于图 6 中。

[0432] 实例 24

[0433] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(实例 4A 化合物)与 L-脯氨酸的共晶体

[0434] 单晶 X-射线分析。测量使用得自实例 17 的滤液及通过缓慢蒸发所浓缩的代表性晶体,且将 0.85\AA 数据集合(最高 $\sin\Theta/\lambda=0.60$)收集于 Bruker APEX 衍射计上。收集 Friedel 对,以帮助绝对形态的测定。原子散射因子取自关于结晶学的国际表,第 C 卷,第 219,500 页,Kluwer 大学出版社,1992。所有结晶学计算借助于 SHELXTL 系统,5.1 版,Bruker AXS,1997。所有衍射计数据在室温下收集。相关晶体、数据收集及精制总结于表 24-1 中。

[0435] 试验结构通过直接法获得。此试验结构例行性地精制,除了令人意外的水分子及伴随着 L-脯氨酸的构形无序之外。L-脯氨酸系经制作模型,具有 $\sim 60/40$ 占领,在“半椅”与“封套”构形中。极类似的无序在 H. D. Flack, Acta Crystallogr., A39, 876, 1983 中发现。

[0436] 经结合至 N1、06 及 07 的氢原子通过差异 Fourier 技术定位,且允许以经限制的距离精制。经结合至 05 的有关联氢原子自 Fourier 技术定位,但被删除,及放置在理想化位置(HFIX83)中。经结合至 04 的有关联氢原子不能以 Fourier 技术发现,且被放置在理想化位置(HFIX83)中。于水分子上的氢原子不能被定位,且不考虑溶液。氢参数被加入结构因

子计算中,但并未被精制。在最小平方精制的最后循环中所计算的位移全部低于其相应标准偏差的 0.1。最后 R- 指数为 5.15%。最后差异 Fourier 未显示遗漏或误置的电子密度。

[0437] 所精制的结构使用 SHELXTL 绘图包作图(图 7)。绝对形态通过 Flack⁴ 的方法测定。坐标、各向异性温度因素、距离及角度可以补充材料(表 24-2 至 24-5)取得。

[0438] 表 24-1 关于实例 24 的晶体数据与结构精制

[0439]

实验式	$C_{22}H_{25}ClO_7, C_5H_9NO_2, H_2O$
式量	570.02
温度	298(2) K
波长	1.54178 Å
晶系	单斜晶系
空间群	C2
单位晶胞尺寸	$a = 32.8399(16) \text{ Å} \quad \alpha = 90^\circ.$

[0440]

	$b = 7.2457(4) \text{ \AA}$	$\beta = 101.268(5)^\circ$.
	$c = 11.8023(6) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$.
体积	$2754.2(2) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
密度(经计算)	1.375 毫克/立方米	
吸收系数	1.729 毫米^{-1}	
F(000)	1208	
晶体大小	0.08 x 0.16 x 0.92 立方毫米	
供数据收集的 θ 范围	2.74 至 65.58° .	
指数范围	$-38 \leq h \leq 37, -8 \leq k \leq 6, -13 \leq l \leq 13$	
所收集的反射	6261	
独立反射	2922 [R(int) = 0.0526]	
对 θ 的完整性 = 65.58°	74.9%	
吸收校正	均无	
精制方法	在 F^2 上的全矩阵最小平方	
数据/限制/参数	2922 / 5 / 380	
在 F^2 上的优异吻合	0.953	
最后 R 指数 [$I > 2\sigma(I)$]	$R^1 = 0.0515, wR2 = 0.1304$	
R 指数(所有数据)	$R^1 = 0.0581, wR2 = 0.1334$	
绝对结构参数	0.02(3)	
消光系数	0.0027(2)	
最大衍射峰与孔洞	0.252 与 $-0.210 \text{ e. \AA}^{-3}$	

[0441] 表 24-2. 关于实例 24 的原子坐标 ($\times 10^4$) 与相当各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

U(当量) 被定义为正交化 U_{ij} 张量轨迹的三分之一。

[0442]

	x	y	z	U (eq)
C1 (01)	7251 (1)	14669 (2)	1220 (1)	73 (1)
N (1)	5586 (1)	4836 (6)	1285 (3)	52 (1)
O (1)	6821 (1)	9986 (6)	5726 (3)	66 (1)
C (1)	6691 (2)	13136 (9)	6328 (5)	78 (2)

	O (2)	6311 (1)	7637 (5)	-1948 (2)	50 (1)
	C (2)	6929 (2)	11374 (9)	6600 (4)	66 (1)
	O (3)	5936 (1)	10106 (4)	-2723 (2)	46 (1)
	C (3)	6973 (1)	10182 (7)	4725 (4)	55 (1)
	O (4)	5415 (2)	10596 (7)	-4969 (4)	89 (1)
	C (4)	7278 (2)	11410 (8)	4564 (4)	62 (1)
	C (5)	7411 (2)	11447 (8)	3506 (4)	59 (1)
	O (5)	5145 (1)	6652 (5)	-3818 (3)	66 (1)
	C (6)	7237 (1)	10299 (7)	2618 (4)	53 (1)
	O (6)	5092 (1)	7027 (5)	-1397 (3)	63 (1)
	O (7)	5878 (1)	7968 (5)	33 (3)	54 (1)
	C (7)	6932 (2)	9079 (7)	2793 (4)	59 (1)
	O (8)	5009 (1)	2361 (6)	1421 (4)	78 (1)
	C (8)	6804 (2)	8992 (8)	3838 (5)	59 (1)
[0443]	O (9)	5409 (1)	-82 (6)	1265 (4)	76 (1)
	C (9)	7365 (1)	10429 (8)	1443 (4)	59 (1)
	C (10)	7014 (1)	11175 (7)	533 (4)	51 (1)
	C (11)	6926 (1)	13040 (7)	382 (4)	52 (1)
	C (12)	6592 (2)	13693 (7)	-395 (4)	58 (1)
	C (13)	6331 (1)	12460 (7)	-1057 (3)	52 (1)
	C (14)	6401 (1)	10583 (6)	-950 (3)	44 (1)
	C (15)	6744 (1)	9959 (7)	-151 (3)	49 (1)
	C (16)	6104 (1)	9260 (6)	-1659 (4)	47 (1)
	C (17)	6125 (1)	7179 (7)	-3112 (4)	51 (1)
	C (18)	5775 (1)	8575 (6)	-3448 (4)	49 (1)
	C (19)	5720 (2)	9220 (7)	-4695 (4)	59 (1)
	C (20)	5363 (1)	8012 (7)	-3103 (4)	51 (1)
	C (21)	5455 (1)	7344 (7)	-1843 (4)	50 (1)
	C (22)	5739 (1)	8727 (6)	-1085 (4)	46 (1)

	C (23)	5335 (2)	1609 (8)	1299 (4)	62 (1)
	C (24)	5698 (2)	2825 (8)	1186 (5)	63 (1)
	C (25)	6072 (2)	2583 (12)	2141 (9)	105 (3)
[0444]	C (26)	5826 (2)	5594 (10)	2391 (5)	74 (2)
	C (35A)	6000 (5)	4000 (30)	3036 (13)	126 (7)
	C (35B)	6229 (4)	4430 (20)	2538 (15)	71 (5)
	O (99A)	5382 (2)	3257 (7)	6727 (5)	101 (2)

[0445] 表 24-3. 关于实例 24 的键长度[Å]与角度 [°]

[0446]

C1 (01) -C (11)	1.761 (4)
N (1) -C (26)	1.492 (7)
N (1) -C (24)	1.513 (7)
N (1) -H (98A)	0.977 (18)
N (1) -H (98B)	1.00 (2)
O (1) -C (3)	1.377 (5)
O (1) -C (2)	1.434 (7)
C (1) -C (2)	1.499 (8)
C (1) -H (03C)	0.9600
C (1) -H (03D)	0.9600
C (1) -H (03E)	0.9600
O (2) -C (17)	1.430 (5)
O (2) -C (16)	1.434 (5)
C (2) -H (03F)	0.9700
C (2) -H (03G)	0.9700
O (3) -C (16)	1.409 (5)
O (3) -C (18)	1.437 (5)
C (3) -C (4)	1.379 (7)
C (3) -C (8)	1.386 (7)
O (4) -C (19)	1.405 (7)
O (4) -H (4A)	0.8200

[0447]

C (4) -C (5)	1. 401 (7)
C (4) -H (025)	0. 9300
C (5) -C (6)	1. 371 (7)
C (5) -H (2)	0. 9300
O (5) -C (20)	1. 400 (6)
O (5) -H (5)	0. 8200
C (6) -C (7)	1. 383 (7)
C (6) -C (9)	1. 528 (6)
O (6) -C (21)	1. 413 (5)
O (6) -H (99A)	0. 95 (2)
O (7) -C (22)	1. 420 (5)
O (7) -H (99B)	0. 93 (2)
C (7) -C (8)	1. 380 (7)
C (7) -H (026)	0. 9300
O (8) -C (23)	1. 235 (7)
C (8) -H (033)	0. 9300
O (9) -C (23)	1. 251 (7)
C (9) -C (10)	1. 513 (7)
C (9) -H (02A)	0. 9700
C (9) -H (02B)	0. 9700
C (10) -C (11)	1. 386 (7)
C (10) -C (15)	1. 392 (7)
C (11) -C (12)	1. 369 (7)
C (12) -C (13)	1. 373 (7)
C (12) -H (027)	0. 9300
C (13) -C (14)	1. 381 (7)
C (13) -H (021)	0. 9300
C (14) -C (15)	1. 394 (6)
C (14) -C (16)	1. 501 (6)

[0448]

C (15) -H (030)	0. 9300
C (16) -C (22)	1. 536 (6)
C (17) -C (18)	1. 526 (6)
C (17) -H (02C)	0. 9700
C (17) -H (02D)	0. 9700
C (18) -C (19)	1. 520 (6)
C (18) -C (20)	1. 540 (6)
C (19) -H (03H)	0. 9700
C (19) -H (03I)	0. 9700
C (20) -C (21)	1. 537 (6)
C (20) -H (4)	0. 9800
C (21) -C (22)	1. 533 (6)
C (21) -H (015)	0. 9800
C (22) -H (013)	0. 9800
C (23) -C (24)	1. 510 (7)
C (24) -C (25)	1. 506 (10)
C (24) -H (029)	0. 9800
C (25) -C (35B)	1. 479 (17)
C (25) -C (35A)	1. 52 (2)
C (25) -H (34A)	0. 9700
C (25) -H (34B)	0. 9700
C (26) -C (35A)	1. 440 (19)
C (26) -C (35B)	1. 548 (14)
C (26) -H (03A)	0. 9700
C (26) -H (03B)	0. 9700
C (35A) -H (35A)	0. 9700
C (35A) -H (35B)	0. 9700
C (35B) -H (35C)	0. 9700
C (35B) -H (35D)	0. 9700

[0449]

C (26) -N (1) -C (24)	109. 1 (4)
C (26) -N (1) -H (98A)	107 (2)
C (24) -N (1) -H (98A)	109 (3)
C (26) -N (1) -H (98B)	97 (3)
C (24) -N (1) -H (98B)	119 (3)
H (98A) -N (1) -H (98B)	114 (4)
C (3) -O (1) -C (2)	117. 7 (4)
C (2) -C (1) -H (03C)	109. 5
C (2) -C (1) -H (03D)	109. 5
H (03C) -C (1) -H (03D)	109. 5
C (2) -C (1) -H (03E)	109. 5
H (03C) -C (1) -H (03E)	109. 5
H (03D) -C (1) -H (03E)	109. 5
C (17) -O (2) -C (16)	106. 6 (3)
O (1) -C (2) -C (1)	113. 4 (5)
O (1) -C (2) -H (03F)	108. 9
C (1) -C (2) -H (03F)	108. 9
O (1) -C (2) -H (03G)	108. 9
C (1) -C (2) -H (03G)	108. 9
H (03F) -C (2) -H (03G)	107. 7
C (16) -O (3) -C (18)	103. 3 (3)
O (1) -C (3) -C (4)	125. 4 (4)
O (1) -C (3) -C (8)	115. 1 (4)
C (4) -C (3) -C (8)	119. 4 (4)
C (19) -O (4) -H (4A)	109. 5
C (3) -C (4) -C (5)	119. 7 (5)
C (3) -C (4) -H (025)	120. 2
C (5) -C (4) -H (025)	120. 2

[0450]

C (6) -C (5) -C (4)	121. 0 (5)
C (6) -C (5) -H (2)	119. 5
C (4) -C (5) -H (2)	119. 5
C (20) -O (5) -H (5)	109. 5
C (5) -C (6) -C (7)	118. 6 (4)
C (5) -C (6) -C (9)	120. 7 (4)
C (7) -C (6) -C (9)	120. 7 (4)
C (21) -O (6) -H (99A)	105 (3)
C (22) -O (7) -H (99B)	108 (3)
C (8) -C (7) -C (6)	121. 2 (4)
C (8) -C (7) -H (026)	119. 4
C (6) -C (7) -H (026)	119. 4
C (7) -C (8) -C (3)	120. 0 (4)
C (7) -C (8) -H (033)	120. 0
C (3) -C (8) -H (033)	120. 0
C (10) -C (9) -C (6)	111. 2 (3)
C (10) -C (9) -H (02A)	109. 4
C (6) -C (9) -H (02A)	109. 4
C (10) -C (9) -H (02B)	109. 4
C (6) -C (9) -H (02B)	109. 4
H (02A) -C (9) -H (02B)	108. 0
C (11) -C (10) -C (15)	116. 7 (4)
C (11) -C (10) -C (9)	123. 4 (4)
C (15) -C (10) -C (9)	119. 8 (4)
C (12) -C (11) -C (10)	122. 9 (4)
C (12) -C (11) -C1 (01)	117. 6 (4)
C (10) -C (11) -C1 (01)	119. 5 (4)
C (11) -C (12) -C (13)	119. 1 (5)
C (11) -C (12) -H (027)	120. 5

[0451]

C (13) -C (12) -H (027)	120. 5
C (12) -C (13) -C (14)	121. 0 (4)
C (12) -C (13) -H (021)	119. 5
C (14) -C (13) -H (021)	119. 5
C (13) -C (14) -C (15)	118. 6 (4)
C (13) -C (14) -C (16)	119. 9 (4)
C (15) -C (14) -C (16)	121. 4 (4)
C (10) -C (15) -C (14)	121. 8 (5)
C (10) -C (15) -H (030)	119. 1
C (14) -C (15) -H (030)	119. 1
O (3) -C (16) -O (2)	105. 4 (3)
O (3) -C (16) -C (14)	108. 5 (4)
O (2) -C (16) -C (14)	111. 6 (3)
O (3) -C (16) -C (22)	107. 4 (3)
O (2) -C (16) -C (22)	110. 3 (4)
C (14) -C (16) -C (22)	113. 2 (3)
O (2) -C (17) -C (18)	104. 8 (3)
O (2) -C (17) -H (02C)	110. 8
C (18) -C (17) -H (02C)	110. 8
O (2) -C (17) -H (02D)	110. 8
C (18) -C (17) -H (02D)	110. 8
H (02C) -C (17) -H (02D)	108. 9
O (3) -C (18) -C (19)	107. 4 (4)
O (3) -C (18) -C (17)	100. 7 (3)
C (19) -C (18) -C (17)	113. 4 (4)
O (3) -C (18) -C (20)	106. 7 (3)
C (19) -C (18) -C (20)	113. 1 (4)
C (17) -C (18) -C (20)	114. 3 (4)
O (4) -C (19) -C (18)	112. 7 (4)

[0452]

O (4) -C (19) -H (03H)	109. 0
C (18) -C (19) -H (03H)	109. 0
O (4) -C (19) -H (03I)	109. 0
C (18) -C (19) -H (03I)	109. 0
H (03H) -C (19) -H (03I)	107. 8
O (5) -C (20) -C (21)	110. 0 (4)
O (5) -C (20) -C (18)	113. 5 (4)
C (21) -C (20) -C (18)	108. 9 (3)
O (5) -C (20) -H (4)	108. 1
C (21) -C (20) -H (4)	108. 1
C (18) -C (20) -H (4)	108. 1
O (6) -C (21) -C (22)	110. 6 (3)
O (6) -C (21) -C (20)	113. 1 (4)
C (22) -C (21) -C (20)	109. 9 (4)
O (6) -C (21) -H (015)	107. 7
C (22) -C (21) -H (015)	107. 7
C (20) -C (21) -H (015)	107. 7
O (7) -C (22) -C (21)	109. 7 (4)
O (7) -C (22) -C (16)	111. 8 (3)
C (21) -C (22) -C (16)	110. 3 (3)
O (7) -C (22) -H (013)	108. 3
C (21) -C (22) -H (013)	108. 3
C (16) -C (22) -H (013)	108. 3
O (8) -C (23) -O (9)	127. 9 (5)
O (8) -C (23) -C (24)	118. 1 (5)
O (9) -C (23) -C (24)	114. 1 (5)
C (25) -C (24) -C (23)	114. 1 (5)
C (25) -C (24) -N (1)	103. 3 (5)
C (23) -C (24) -N (1)	110. 3 (4)

[0453]

C (25) -C (24) -H (029)	109. 6
C (23) -C (24) -H (029)	109. 6
N (1) -C (24) -H (029)	109. 6
C (35B) -C (25) -C (24)	108. 3 (8)
C (35B) -C (25) -C (35A)	42. 4 (8)
C (24) -C (25) -C (35A)	103. 1 (8)
C (35B) -C (25) -H (34A)	70. 3
C (24) -C (25) -H (34A)	111. 2
C (35A) -C (25) -H (34A)	111. 2
C (35B) -C (25) -H (34B)	137. 2
C (24) -C (25) -H (34B)	111. 2
C (35A) -C (25) -H (34B)	111. 1
H (34A) -C (25) -H (34B)	109. 1
C (35A) -C (26) -N (1)	104. 8 (9)
C (35A) -C (26) -C (35B)	42. 5 (9)
N (1) -C (26) -C (35B)	101. 1 (7)
C (35A) -C (26) -H (03A)	110. 8
N (1) -C (26) -H (03A)	110. 8
C (35B) -C (26) -H (03A)	73. 1
C (35A) -C (26) -H (03B)	110. 8
N (1) -C (26) -H (03B)	110. 8
C (35B) -C (26) -H (03B)	144. 0
H (03A) -C (26) -H (03B)	108. 9
C (26) -C (35A) -C (25)	105. 8 (10)
C (26) -C (35A) -H (35A)	110. 6
C (25) -C (35A) -H (35A)	110. 6
C (26) -C (35A) -H (35B)	110. 6
C (25) -C (35A) -H (35B)	110. 6
H (35A) -C (35A) -H (35B)	108. 7

[0454]

C (25) -C (35B) -C (26)	102.7 (8)
C (25) -C (35B) -H (35C)	111.2
C (26) -C (35B) -H (35C)	111.2
C (25) -C (35B) -H (35D)	111.2
C (26) -C (35B) -H (35D)	111.2
H (35C) -C (35B) -H (35D)	109.1

[0455] 表 24-4. 关于实例 24 的各向异性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。各向异性位移因子指数采取以下形式：

$$[0456] \quad -2 \pi^2 [H_2 a^* U_{11} + \dots + 2hKa^* b^* U_{12}]$$

[0457]

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C1 (01)	77 (1)	69 (1)	69 (1)	-11 (1)	1 (1)	-27 (1)
N (1)	56 (2)	40 (2)	60 (2)	0 (2)	12 (2)	0 (2)
O (1)	70 (2)	70 (3)	62 (2)	2 (2)	23 (2)	-3 (2)
C (1)	80 (3)	76 (4)	77 (3)	-2 (3)	13 (3)	8 (3)
O (2)	47 (1)	52 (2)	49 (1)	-1 (1)	3 (1)	12 (1)
C (2)	63 (3)	84 (4)	52 (2)	1 (2)	13 (2)	7 (3)
O (3)	46 (1)	43 (2)	45 (1)	2 (1)	3 (1)	-1 (1)
C (3)	48 (2)	59 (3)	57 (2)	5 (2)	12 (2)	8 (2)
O (4)	111 (3)	83 (3)	62 (2)	8 (2)	-10 (2)	23 (3)
C (4)	59 (3)	72 (4)	53 (2)	-10 (2)	10 (2)	-12 (2)
C (5)	54 (2)	66 (3)	55 (2)	-6 (2)	4 (2)	-11 (2)
O (5)	69 (2)	59 (2)	59 (2)	2 (2)	-12 (2)	-8 (2)
C (6)	41 (2)	55 (3)	59 (2)	-2 (2)	4 (2)	4 (2)
O (6)	58 (2)	47 (2)	87 (2)	-6 (2)	25 (2)	-9 (1)
O (7)	62 (2)	49 (2)	51 (2)	2 (1)	12 (1)	-1 (1)
C (7)	54 (2)	59 (3)	58 (2)	-11 (2)	-4 (2)	-2 (2)
O (8)	63 (2)	63 (3)	116 (3)	-22 (2)	36 (2)	-12 (2)

C (8)	52 (2)	57 (3)	69 (3)	-1 (2)	12 (2)	-7 (2)
O (9)	90 (2)	52 (3)	98 (2)	-8 (2)	44 (2)	-7 (2)
C (9)	45 (2)	72 (4)	58 (2)	-12 (2)	5 (2)	1 (2)
C (10)	45 (2)	61 (3)	46 (2)	-4 (2)	11 (2)	-3 (2)
C (11)	57 (2)	48 (3)	50 (2)	-8 (2)	11 (2)	-16 (2)
C (12)	75 (3)	43 (3)	57 (2)	2 (2)	12 (2)	-1 (2)
C (13)	50 (2)	54 (3)	49 (2)	7 (2)	4 (2)	-2 (2)
C (14)	48 (2)	44 (2)	41 (2)	1 (2)	10 (2)	0 (2)
C (15)	47 (2)	54 (3)	45 (2)	-5 (2)	8 (2)	5 (2)
C (16)	45 (2)	49 (3)	47 (2)	-1 (2)	8 (2)	3 (2)
C (17)	54 (2)	47 (3)	52 (2)	-10 (2)	8 (2)	-2 (2)
[0458] C (18)	52 (2)	44 (3)	47 (2)	-6 (2)	1 (2)	0 (2)
C (19)	63 (3)	60 (3)	50 (2)	-7 (2)	1 (2)	-3 (2)
C (20)	45 (2)	45 (3)	56 (2)	-3 (2)	-3 (2)	4 (2)
C (21)	51 (2)	37 (2)	60 (2)	-1 (2)	11 (2)	3 (2)
C (22)	48 (2)	40 (2)	50 (2)	-2 (2)	10 (2)	5 (2)
C (23)	79 (3)	46 (3)	65 (3)	-12 (2)	24 (2)	-3 (2)
C (24)	63 (3)	49 (3)	84 (3)	3 (2)	30 (2)	4 (2)
C (25)	70 (4)	63 (5)	176 (8)	13 (5)	8 (4)	14 (3)
C (26)	68 (3)	79 (4)	68 (3)	-3 (3)	-3 (3)	8 (3)
C (35A)	104 (11)	178 (19)	79 (8)	29 (10)	-26 (8)	-30 (11)
C (35B)	43 (6)	73 (10)	90 (9)	-3 (7)	-1 (6)	4 (6)
O (99A)	130 (4)	76 (4)	95 (3)	14 (2)	18 (3)	9 (3)

[0459] 表 24-5. 关于实例 24 的氢坐标 (x104) 与各向同性位移参数($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

[0460]

	x	y	z	U (eq)
H (98A)	5291 (6)	4930 (60)	1320 (30)	33 (9)
H (98B)	5680 (13)	5750 (50)	760 (30)	51 (12)

	H (03C)	6764	13698	5659	117
	H (03D)	6757	13962	6973	117
	H (03E)	6398	12877	6176	117
	H (03F)	7223	11637	6698	80
	H (03G)	6878	10893	7327	80
	H (4A)	5481	11497	-4553	134
	H (025)	7394	12210	5155	74
	H (2)	7619	12262	3404	71
	H (5)	5097	7017	-4489	98
	H (99A)	4974 (16)	8220 (40)	-1350 (50)	64 (15)
	H (99B)	5744 (13)	8610 (60)	540 (30)	54 (13)
	H (026)	6810	8302	2195	71
	H (033)	6604	8136	3947	71
	H (02A)	7604	11232	1504	71
[0461]	H (02B)	7443	9215	1214	71
	H (027)	6544	14955	-474	70
	H (021)	6103	12894	-1584	62
	H (030)	6793	8697	-74	59
	H (02C)	6017	5929	-3159	61
	H (02D)	6325	7285	-3614	61
	H (03H)	5982	9696	-4830	71
	H (03I)	5643	8173	-5204	71
	H (4)	5187	9111	-3149	61
	H (015)	5605	6171	-1818	59
	H (013)	5578	9843	-1009	55
	H (029)	5776	2606	438	76
	H (34A)	6327	2839	1870	126
	H (34B)	6084	1342	2453	126
	H (03A)	6044	6414	2248	89

	H (03B)	5645	6267	2805	89
	H (35A)	5809	3518	3496	152
[0462]	H (35B)	6259	4310	3548	152
	H (35C)	6415	4913	2066	85
	H (35D)	6372	4404	3339	85

[0463] 实例 25

[0464] 得自 (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(实例 4A 化合物)与 L-焦谷氨酸的实例 20 的共晶体:

[0465] 单晶 X-射线分析. 测量得自实例 20 的试样的代表性晶体, 且将 0.90\AA 数据集合(最高 $\sin\Theta/\lambda=0.56$) 收集于 Bruker APEX 衍射计上. 收集 Friedel 对, 以帮助绝对形态的测定. 立体化学测定自 flack 参数以及自共成形(L-焦谷氨酸)的已知手性. 原子散射因子取自关于结晶学的国际表, 第 C 卷, 第 219, 500 页, Kluwer 大学出版社, 1992. 所有结晶学计算借助于 SHELXTL5.1 版, Bruker AXS, 1997 系统. 所有衍射计数据在室温下收集. 相关晶体、数据收集及精制总结于表 25-1 中.

[0466] 试验结构通过直接法获得. 此试验结构例行性地精制, 除了被精制为 0.1 化学计量水的低残留峰之外. 水的化学计量以下述方式发现, 首先删除分子上的羟基, 精制与测定所形成的 q 峰; 然后, 将此峰与来自水分子的残留峰作比较. 使用此方法, 估计 1 对 0.1 (分子对水) 的比例. 此外, 从溶液移除水分子, 且使用 Material Studio, Platon 及水银搜寻晶体中的空隙空间, 显示关于水分子的似合理体积为 33 立方埃(水典型地具有约 40 立方埃的空间). 在氮与氧上的氢原子通过差异 Fourier 技术定位, 且允许自由地精制, 未具有限制. 经结合至杂原子的少数质子 (H_97a 、 H_97b 、 H_97c 及 H_97c) 显示稍短键长度(所发现的 ~ 0.8 埃对所预期的 ~ 0.96), 而这些距离不受限制. 从差异图并非发现在 099 上的氢原子(水), 且不考虑结构溶液. 氢参数被加入结构因子计算中, 但并未精制. 在最小平方精制的最后循环中计算的位移全部低于其相应标准偏差的 0.2. 最后 R-指数为 3.58%. 最后差异 Fourier 未显示遗漏或误置的电子密度. 在所留置的残留物中, 一个在关于经结合至 O_39 的质子的合理位置上(羧酸). 此残留可为关于 H_98a 质子(经结合至 O_39 的质子)的另一个占领位置, 但本身并未精制.

[0467] 所精制的结构使用 SHELXTL 绘图包作图(图 8).

[0468] 绝对形态通过 Flack(H. D. Flack, Acta Crystallogr., A39, 876, 1983) 的方法测定. 坐标、各向异性温度因素、距离及角度可以补充材料(表 25-2 至 25-5) 取得.

[0469] 表 25-1. 关于实例 25 的晶体数据与结构精制

[0470]

实验式	$C_{22}H_{25}C_{11}O_7 \cdot C_5H_7N_1O_3 \cdot 0.1 (H_2O)$
式量	567.79
温度	570(2) K
波长	1.54178 Å
晶系	斜方晶系
空间群	P2(1)2(1)2(1)
单位晶胞尺寸	$a = 7.4907(10) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$. $b = 12.8626(15) \text{ Å}$ $\beta = 90^\circ$. $c = 28.029(4) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$.
体积	$2700.6(6) \text{ Å}^3$
Z	4
密度(经计算)	1.396 毫克/立方米
吸收系数	1.767 毫米^{-1}
F(000)	1196
晶体大小	0.03 x 0.2 x 0.2 立方毫米
供数据收集的 θ 范围	3.15 至 59.28° .
指数范围	$-6 \leq h \leq 7$, $-13 \leq k \leq 14$, $-31 \leq l \leq 29$
所收集的反射	9116
独立反射	3759 [R(int)=0.0275]
对 θ 的完整性=	59.28° 96.5%

[0471]

吸收校正	实验
精制方法	在 F^2 上的全矩阵最小平方
数据/限制/参数	3759 / 0 / 387
在 F^2 上的优异吻合	1.032
最后 R 指数 [$I > 2\sigma(I)$]	$R^1 = 0.0358$, $wR2 = 0.0885$
R 指数(所有数据)	$R^1 = 0.0418$, $wR2 = 0.0920$
绝对结构参数	0.010(18)
消光系数	0.00067(17)

[0472] 最大衍射峰与孔洞 0.171 与 -0.136 e. \AA^{-3}

[0473] 表 25-2. 关于实例 25 的原子坐标 ($\times 10^4$) 与相当各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

U(当量) 被定义为正交化 U_{ij} 张量轨迹的三分之一。

[0474]

	x	y	z	U(eq)
C(1)	1385 (7)	9812 (3)	634 (2)	89 (1)
C(2)	1302 (6)	8776 (3)	399 (2)	81 (1)
O(3)	2546 (3)	8104 (1)	625 (1)	55 (1)
C(4)	2553 (4)	7080 (2)	489 (1)	43 (1)
C(5)	1555 (5)	6676 (2)	117 (1)	54 (1)
C(6)	1669 (4)	5630 (2)	13 (1)	50 (1)
C(7)	2745 (4)	4966 (2)	268 (1)	42 (1)
C(8)	3723 (4)	5385 (2)	639 (1)	50 (1)
C(9)	3643 (4)	6423 (2)	749 (1)	49 (1)
C(10)	2839 (5)	3807 (2)	157 (1)	49 (1)
C(11)	2248 (4)	3159 (2)	577 (1)	40 (1)
C(12)	467 (4)	3074 (2)	708 (1)	44 (1)
C1(13)	-1197 (1)	3652 (1)	362 (1)	59 (1)
C(14)	-56 (4)	2535 (2)	1112 (1)	46 (1)
C(15)	1219 (4)	2055 (2)	1391 (1)	44 (1)
C(16)	3014 (4)	2095 (2)	1265 (1)	36 (1)

C (17)	3502 (4)	2652 (2)	864 (1)	38 (1)
C (18)	4335 (3)	1493 (2)	1560 (1)	36 (1)
O (19)	3862 (2)	420 (1)	1544 (1)	38 (1)
C (20)	5478 (4)	-95 (2)	1690 (1)	39 (1)
C (21)	5397 (4)	-1208 (2)	1525 (1)	50 (1)
O (22)	4012 (4)	-1782 (2)	1739 (1)	62 (1)
C (23)	5592 (4)	18 (2)	2233 (1)	40 (1)
O (24)	7085 (3)	-534 (2)	2419 (1)	52 (1)
C (25)	5750 (4)	1168 (2)	2361 (1)	43 (1)
O (26)	5536 (3)	1267 (2)	2861 (1)	61 (1)
C (27)	4393 (4)	1816 (2)	2086 (1)	39 (1)
O (28)	4750 (3)	2904 (2)	2136 (1)	50 (1)
[0475] O (29)	6093 (3)	1545 (1)	1363 (1)	44 (1)
C (30)	6903 (4)	529 (2)	1425 (1)	47 (1)
O (31)	8289 (3)	3646 (2)	2167 (1)	62 (1)
C (32)	8567 (4)	4451 (3)	1935 (1)	50 (1)
C (33)	7407 (5)	4857 (3)	1544 (1)	60 (1)
C (34)	8309 (7)	5813 (3)	1364 (2)	100 (2)
C (35)	10008 (5)	5962 (3)	1666 (1)	60 (1)
N (36)	9939 (4)	5092 (2)	1990 (1)	62 (1)
C (37)	10097 (5)	7035 (3)	1889 (1)	62 (1)
O (38)	10174 (4)	7793 (2)	1636 (1)	94 (1)
O (39)	10136 (4)	7059 (2)	2353 (1)	72 (1)
O (99)	470 (40)	9300 (20)	1968 (10)	97 (10)

[0476] 表 25-3. 关于实例 25 的键长度[Å]与角度 [°]。

[0477]

C (1) -C (2)	1.486 (5)
C (2) -O (3)	1.419 (4)
O (3) -C (4)	1.371 (3)
C (4) -C (9)	1.382 (4)

[0478]

C (4) -C (5)	1. 385 (4)
C (5) -C (6)	1. 379 (4)
C (6) -C (7)	1. 375 (4)
C (7) -C (8)	1. 381 (4)
C (7) -C (10)	1. 525 (4)
C (8) -C (9)	1. 371 (4)
C (10) -C (11)	1. 509 (4)
C (11) -C (12)	1. 388 (4)
C (11) -C (17)	1. 398 (4)
C (12) -C (14)	1. 382 (4)
C (12) -C1 (13)	1. 746 (3)
C (14) -C (15)	1. 381 (4)
C (15) -C (16)	1. 391 (4)
C (16) -C (17)	1. 381 (4)
C (16) -C (18)	1. 504 (4)
C (18) -O (19)	1. 426 (3)
C (18) -O (29)	1. 430 (3)
C (18) -C (27)	1. 532 (4)
O (19) -C (20)	1. 440 (3)
C (20) -C (21)	1. 507 (4)
C (20) -C (23)	1. 529 (4)
C (20) -C (30)	1. 529 (4)
C (21) -O (22)	1. 408 (4)
C (23) -O (24)	1. 424 (3)
C (23) -C (25)	1. 527 (4)
C (25) -O (26)	1. 418 (3)
C (25) -C (27)	1. 523 (4)
C (27) -O (28)	1. 430 (3)
O (29) -C (30)	1. 452 (3)

[0479]

O (31) -C (32)	1. 239 (4)
C (32) -N (36)	1. 327 (4)
C (32) -C (33)	1. 494 (4)
C (33) -C (34)	1. 491 (5)
C (34) -C (35)	1. 539 (5)
C (35) -N (36)	1. 443 (4)
C (35) -C (37)	1. 517 (5)
C (37) -O (38)	1. 206 (4)
C (37) -O (39)	1. 301 (4)
O (3) -C (2) -C (1)	108. 8 (3)
C (4) -O (3) -C (2)	117. 8 (2)
O (3) -C (4) -C (9)	116. 4 (3)
O (3) -C (4) -C (5)	124. 5 (2)
C (9) -C (4) -C (5)	119. 1 (3)
C (6) -C (5) -C (4)	119. 5 (3)
C (7) -C (6) -C (5)	122. 1 (3)
C (6) -C (7) -C (8)	117. 4 (3)
C (6) -C (7) -C (10)	121. 9 (3)
C (8) -C (7) -C (10)	120. 7 (3)
C (9) -C (8) -C (7)	121. 8 (3)
C (8) -C (9) -C (4)	120. 1 (3)
C (11) -C (10) -C (7)	111. 6 (2)
C (12) -C (11) -C (17)	117. 2 (2)
C (12) -C (11) -C (10)	122. 1 (3)
C (17) -C (11) -C (10)	120. 6 (3)
C (14) -C (12) -C (11)	121. 9 (3)
C (14) -C (12) -C1 (13)	117. 8 (2)
C (11) -C (12) -C1 (13)	120. 4 (2)

[0480]

C (15) -C (14) -C (12)	119. 5 (3)
C (14) -C (15) -C (16)	120. 5 (3)
C (17) -C (16) -C (15)	118. 8 (3)
C (17) -C (16) -C (18)	122. 7 (2)
C (15) -C (16) -C (18)	118. 4 (2)
C (16) -C (17) -C (11)	122. 2 (3)
O (19) -C (18) -O (29)	105. 1 (2)
O (19) -C (18) -C (16)	108. 5 (2)
O (29) -C (18) -C (16)	111. 6 (2)
O (19) -C (18) -C (27)	107. 5 (2)
O (29) -C (18) -C (27)	109. 5 (2)
C (16) -C (18) -C (27)	114. 1 (2)
C (18) -O (19) -C (20)	103. 16 (19)
O (19) -C (20) -C (21)	108. 4 (2)
O (19) -C (20) -C (23)	106. 7 (2)
C (21) -C (20) -C (23)	113. 5 (2)
O (19) -C (20) -C (30)	101. 9 (2)
C (21) -C (20) -C (30)	112. 1 (2)
C (23) -C (20) -C (30)	113. 3 (2)
O (22) -C (21) -C (20)	113. 3 (3)
O (24) -C (23) -C (25)	109. 6 (2)
O (24) -C (23) -C (20)	111. 2 (2)
C (25) -C (23) -C (20)	109. 3 (2)
O (26) -C (25) -C (27)	112. 1 (2)
O (26) -C (25) -C (23)	108. 1 (2)
C (27) -C (25) -C (23)	111. 1 (2)
O (28) -C (27) -C (25)	111. 2 (2)
O (28) -C (27) -C (18)	111. 4 (2)
C (25) -C (27) -C (18)	110. 9 (2)

[0481]

C (18) -O (29) -C (30)	107.28 (19)
O (29) -C (30) -C (20)	103.8 (2)
O (31) -C (32) -N (36)	126.0 (3)
O (31) -C (32) -C (33)	125.4 (3)
N (36) -C (32) -C (33)	108.6 (3)
C (34) -C (33) -C (32)	105.9 (3)
C (33) -C (34) -C (35)	106.9 (3)
N (36) -C (35) -C (37)	116.5 (3)
N (36) -C (35) -C (34)	102.8 (3)
C (37) -C (35) -C (34)	112.1 (3)
C (32) -N (36) -C (35)	115.8 (3)
O (38) -C (37) -O (39)	124.4 (4)
O (38) -C (37) -C (35)	119.8 (3)
O (39) -C (37) -C (35)	115.8 (3)

[0482] 表 25-4. 关于实例 25 的各向异性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。各向异性位移因素指数采取以下形式：

$$[0483] \quad -2 \pi^2 [H_2 a^* U_{11} + \dots + 2hKa^* b^* U_{12}]$$

[0484]

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C (1)	115 (4)	49 (2)	104 (3)	-20 (2)	-54 (3)	31 (2)
C (2)	95 (3)	52 (2)	95 (3)	-12 (2)	-47 (2)	23 (2)
O (3)	62 (1)	36 (1)	68 (1)	-3 (1)	-17 (1)	6 (1)
C (4)	45 (2)	35 (2)	49 (2)	1 (1)	1 (1)	0 (1)
C (5)	61 (2)	43 (2)	59 (2)	4 (2)	-16 (2)	9 (2)
C (6)	61 (2)	43 (2)	47 (2)	2 (1)	-13 (1)	0 (2)
C (7)	50 (2)	36 (2)	41 (1)	6 (1)	7 (1)	-2 (1)
C (8)	58 (2)	44 (2)	49 (2)	9 (1)	-9 (2)	7 (2)
C (9)	54 (2)	43 (2)	50 (2)	2 (1)	-12 (1)	3 (1)
C (10)	63 (2)	40 (2)	43 (2)	6 (1)	5 (1)	6 (1)
C (11)	52 (2)	27 (1)	41 (1)	0 (1)	4 (1)	-2 (1)

	C (12)	50 (2)	29 (2)	52 (2)	0 (1)	-4 (1)	-4 (1)
	C1 (13)	59 (1)	51 (1)	66 (1)	7 (1)	-16 (1)	4 (1)
	C (14)	40 (2)	35 (2)	64 (2)	7 (1)	4 (1)	-2 (1)
	C (15)	44 (2)	39 (2)	50 (2)	11 (1)	7 (1)	-4 (1)
	C (16)	41 (2)	25 (1)	42 (1)	3 (1)	2 (1)	-3 (1)
	C (17)	36 (2)	31 (2)	45 (2)	0 (1)	5 (1)	-3 (1)
	C (18)	36 (2)	28 (1)	43 (1)	3 (1)	4 (1)	-7 (1)
	O (19)	40 (1)	28 (1)	45 (1)	2 (1)	-5 (1)	-5 (1)
	C (20)	40 (2)	30 (2)	47 (2)	1 (1)	-6 (1)	2 (1)
	C (21)	57 (2)	33 (2)	60 (2)	-3 (2)	-12 (2)	6 (1)
	O (22)	77 (2)	37 (1)	73 (2)	6 (1)	-21 (1)	-14 (1)
	C (23)	42 (2)	32 (2)	47 (2)	2 (1)	-8 (1)	-2 (1)
	O (24)	58 (1)	37 (1)	62 (1)	8 (1)	-18 (1)	-3 (1)
	C (25)	52 (2)	36 (2)	42 (2)	0 (1)	-7 (1)	-8 (1)
[0485]	O (26)	100 (2)	40 (1)	43 (1)	-1 (1)	-9 (1)	-9 (1)
	C (27)	45 (2)	28 (1)	43 (1)	-2 (1)	0 (1)	-6 (1)
	O (28)	55 (2)	28 (1)	69 (1)	-6 (1)	-7 (1)	-3 (1)
	O (29)	36 (1)	39 (1)	56 (1)	8 (1)	7 (1)	-4 (1)
	C (30)	48 (2)	38 (2)	56 (2)	2 (1)	-1 (1)	8 (1)
	O (31)	62 (2)	56 (1)	70 (1)	7 (1)	-9 (1)	-12 (1)
	C (32)	48 (2)	45 (2)	57 (2)	-9 (2)	-3 (2)	1 (2)
	C (33)	57 (2)	64 (2)	58 (2)	-7 (2)	-12 (2)	2 (2)
	C (34)	135 (4)	78 (3)	87 (3)	18 (2)	-58 (3)	-19 (3)
	C (35)	55 (2)	61 (2)	64 (2)	5 (2)	7 (2)	-3 (2)
	N (36)	53 (2)	61 (2)	72 (2)	11 (2)	-22 (2)	-9 (2)
	C (37)	49 (2)	65 (2)	72 (2)	5 (2)	-1 (2)	6 (2)
	O (38)	116 (2)	70 (2)	95 (2)	19 (2)	-2 (2)	-11 (2)
	O (39)	79 (2)	69 (2)	70 (2)	2 (1)	0 (1)	3 (1)
	O (99)	90 (20)	110 (20)	89 (19)	-60 (18)	-2 (15)	29 (17)

[0486] 表 25-5. 关于实例 25 的氢坐标 ($\times 10^4$) 与各向同性位移参数 ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

[0487]

	x	y	z	U (eq)
H (1A)	1080	9742	965	134
H (1B)	557	10275	482	134
H (1C)	2571	10087	606	134
H (2A)	107	8492	427	97
H (2B)	1587	8843	63	97
H (5)	813	7106	-61	65
H (6)	998	5365	-239	60
H (8)	4455	4952	819	60
H (9)	4323	6685	999	59
H (10A)	2083	3655	-115	58
H (10B)	4055	3623	73	58
H (14)	-1256	2497	1194	56
H (15)	875	1701	1665	53
H (17)	4703	2691	782	45
H (21A)	5235	-1219	1181	60
H (21B)	6528	-1543	1595	60
H (97D)	3240 (80)	-1700 (40)	1620 (20)	120 (20)
H (23)	4498	-261	2375	48
H (97C)	6720 (50)	-1040 (30)	2557 (13)	78 (14)
H (25)	6950	1407	2275	52
H (97B)	5570 (50)	1910 (30)	2942 (14)	79 (13)
H (27)	3214	1680	2224	46
H (97A)	5800 (50)	2990 (30)	2137 (12)	60 (12)
H (30A)	7992	577	1611	57
H (30B)	7175	214	1119	57

[0488]

H (33A)	7294	4347	1291	71
H (33B)	6226	5021	1664	71
H (34A)	7528	6411	1397	120
H (34B)	8616	5735	1030	120
H (35)	11047	5874	1457	72
H (99)	10740 (50)	4950 (20)	2171 (11)	49 (10)
H (98A)	9670 (60)	6410 (30)	2507 (15)	95 (14)

[0489] 实例 26

[0490] (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(实例 4A 化合物)与 L-焦谷氨酸的共晶体:

[0491] 固态 NMR:

[0492] 将使用图式 2 中所述方法制备的 (1S, 2S, 3S, 4R, 5S)-5-[4-氯-3-(4-乙氧基苄基)-苯基]-1-羟甲基-6,8-二氧杂-双环[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇(实例 4A 化合物)与 L-焦谷氨酸的大约 80 毫克共晶体紧密地填充至 4 毫米 ZrO₂ 转子中。光谱在室温与压力下,在置于宽广-口径 Bruker-Biospin DSX500MHz (¹H 频率)NMR 光谱仪中的 Bruker-Biospin4 毫米 BL CPMAS 探测物上收集。经填充的转子在幻角下定向,且于 15.0kHz 下旋转。¹³C 固态光谱使用质子去偶正交偏振幻角旋转实验(CPMAS)收集。正交偏振接触时间被设定至 2.0ms。施加大约 85kHz 的质子去偶合场。收集 1448 次扫描,具有再循环延迟为 14 秒。碳光谱使用结晶性金刚烷的外标准物作参考,将其高磁场共振设定至 29.5ppm。化学位移数据,在其他因素中,依测试条件(即旋转速度与试样保持器)、参考物质及数据处理参数而定。典型地,ss-NMR 结果精确至约 ±0.2ppm 内。

[0493] 所发现的碳化学位移

[0494] 特征性峰被打上星号

[0495] 所有峰为(±0.2ppm)

[0496]

^{13}C 化学位移 [ppm] ^a	强度 ^b
16.5*	9.3
23.1	4.8
30.5	4.5
42.5	4.9
56.7	4.5
61.0	6.2
63.0	7.6
69.4	8.0
70.0	7.2
74.7	8.4
80.2	6.0
85.3	11.4
110.1	10.0
110.4	7.9
117.7	7.1
127.9	5.7
128.7	6.2
130.0	6.9
131.1*	12.0
132.2	6.5
134.4	0.8
137.8	5.9
140.3	5.3
158.7*	7.9
174.7	4.5
181.5*	5.0

[0497] (a) 参考在 29.5ppm 下的固相金刚烷的外部试样。

[0498] (b) 经定义为峰高度。强度可依赖于 CPMAS 实验参数的实际设立及试样的热历程而改变。CPMAS 强度未必是定量的。

[0499] 实例 26 的 SSNMR¹³C CPMAS 光谱示于图 9 中。在图 9 中通过星号所标示的峰为旋转侧谱带。

[0500] 药理学测试

[0501] 本发明关于治疗通过抑制 SGLT2 所调节疾病的实施可通过在至少一种下文所述方案中的活性证实。

[0502] 生物学检测

[0503] 活体外检测

[0504] SGLT2 功能性检测经设计,以检测通过 SGLT2 转运蛋白的甲基- α -D 吡喃葡萄糖苷 (AMG- 葡萄糖的不可代谢形式) 吸收的抑制。SGLT2 转运蛋白回收来自肾脏的近端小管的葡萄糖;其抑制会造成糖废弃在尿液中。正对照组化合物,根皮苷,为关于 SGLT2 的葡萄糖吸收的已知抑制剂,且用于比较待测化合物的 SGLT2 抑制的高百分比作用。

[0505] 将稳定地表达人类 SGLT2 (pcDNA5/FRT) 的 CHO-FlpIn (Invitrogen, Carlsbad, CA) 细胞铺板在 Iso-TC96 孔板 (Perkin Elmer, Waltham, MA) 中,于密度为 100,000 个细胞/孔下,在 100 微升生长培养基 (1:1F-12/DMEM 培养基 (Gibco, Carlsbad, CA)、10%FBS (Sigma, St. Louis MO)、1X 青霉素/链霉素 (Gibco, Carlsbad, CA)、600 微克/毫升潮霉素 (Invitrogen, Carlsbad, CA)) 中。在以待测化合物处理之前,使融合细胞在 37°C 下,于 1:1F-12/DMEM 培养基中血清消耗 2 小时,于 1 小时之后以新的 F-12/DMEM 培养基置换。将二甲亚砷 (Sigma, St. Louis, MO) 中的待测化合物于吸收缓冲剂 (140mM NaCl (Promega, Madison, WI)、2mM KCl (Teknova, Hollister, CA)、1mM CaCl₂ (Teknova, Hollister, CA)、1mM MgCl₂ (Teknova, Hollister, CA) 及 10mM HEPES (Gibco, Carlsbad, CA) 中稀释 100 倍到用吸收缓冲剂预冲洗的细胞板。在每孔添加 50 微升 AMG (40nCi AMG [U-¹⁴C] (Perkin Elmer, Waltham, MA) 在未标识的 AMG (Aldrich, St. Louis, MO)) 中而产生最后浓度为 11.33 μ M AMG 之前,将细胞与待测化合物预培养 15 分钟。然后,将细胞板在 37°C 下培养 3 小时,以供 AMG 吸收。培养之后,将细胞以冰冷洗涤缓冲剂 (含有 200 μ M 根皮苷 (Sigma) 的吸收缓冲剂) 洗涤两次,风干,及在 30 微升 200mM NaOH 与 1%SDS 缓冲剂中,于轨道振荡器上溶解。将 Microscint40 (Perkin Elmer, Waltham, MA) 添加至经溶解的细胞中 (获得最后体积为 200 微升),且通过轨道振荡混合 30 分钟。将板储存于黑暗中过夜,且于 1540Microbeta Trilux (Wallac, Waltham, MA) 中定量,使用关于 ¹⁴C 检测的正规化方案。待测化合物抑制 AMG 吸收的百分比作用使用下列计算法计算:

[0506] [% 作用 = ((ZPE-T) / (ZPE-HPE)) x 100%]

[0507] 其中“ZPE”为在含有 0.5%DMSO 的对照孔中每分钟经校正的计数 (CCPM), T 为在含有待测化合物的孔中,于标准曲线的不同浓度下的 CCPM,且 HPE 为关于在含有 10 μ M 根皮苷的对照孔中的 CCPM 的高百分比作用。IC₅₀ 值使用剂量响应方程式计算,且针对所测试的化合物总结于表 3 中。

[0508] 使用于活体外测试说明中的缩写包括:

[0509] SGLT2 类型 2 钠 / 葡萄糖共 - 转运蛋白

[0510] AMG 甲基 - α -D 吡喃葡萄糖苷

[0511] DMEM Dulbecco 氏改性 Eagle 培养基

[0512] IC₅₀ 50% 抑制作用浓度

- [0513] FBS 牛胎儿血清
[0514] DMSO 二甲亚砜
[0515] SDS 十二基硫酸钠
[0516] CHO-FlpIn 含有 FRT 位置的中国仓鼠卵巢细胞
[0517] 表 3

[0518]

待测 化合物	操作 编号	hSGLT1 IC ₅₀ nM	hSGLT2 IC ₅₀ nM
1A	1	1080	1.55
	2	454	1.15
	3	327	0.779
	4	562	0.715
	5	262	0.654
	6	359	1.61

[0519]

待测 化合物	操作 编号	hSGLT1 IC ₅₀ nM	hSGLT2 IC ₅₀ nM
2A	1	1240	0.827
	2	>1000	1.53
	3	>1000	0.942
	4	>1000	0.741
	5	679	1.58
	6	未测定	1.05
3A	1	543	0.479
	2	397	0.972
	3	550	1.39
	4	757	0.811
	5	523	0.602
	6	672	0.588
	7	380	1.35
3B	1	>10000	41.6
	2	>10000	40.8
	3	>10000	27.9
	4	未测定	62.2
4A	1	1590	1.27
	2	1010	0.816
	3	1750	0.57
	4	>1000	0.922
	5	>1000	1.85
	6	2090	0.812
	7	1810	0.7
	8	2860	0.737
	9	2480	0.846
	10	2840	0.768
4B	1	>1000	122
	2	>10000	66.8
	3	未测定	81.7
5A	1	>10000	4.5
	2	>1000	81.7
	3	5790	2.42
	4	未测定	1.77
5B	1	>10000	186
6A	1	>10000	18.7

[0520]

待测 化合物	操作 编号	hSGLT1 IC ₅₀ nM	hSGLT2 IC ₅₀ nM
	2	>1000	9.99
	3	>1000	13.5
	4	>1000	13.4
	5	8930	5.71
	6	未测定	7.67
7A	1	>1000	10.6
	2	>10000	6.38
	3	>1000	5.88
	4	未测定	6.11
10A	1	>10,000	4.08
	2	>3330	33.4
	3	>3160	2.54
10B	1	>10,000	127
	2	>10,000	103
11A	1	>10,000	9.6
	2	>10,000	11.9
	3	>10,000	19.8
	4	>10,000	7.13
12A	1	>10,000	11.1
	2	5780	7.41
	3	>10,000	8.85
	4	>10,000	0.802
	5	>10,000	10.7
	6	>10,000	14.1
12B	1	>3160	32.3
13A	1	>10,000	14.9
	2	>10,000	17.8
14A	1	>10,000	2.28
	2	>10,000	3.12
	3	>10,000	2.39
	4	>10,000	2.87

[0521] 活体内检测

[0522] 实例 1A 与 4A 在大鼠中测试,以评估通过尿葡萄糖排泄的葡萄糖输送的抑制。将雄性史-道二氏 (Sprague Dawley) 大鼠 (~ 300 克) 单独收容在代谢笼子中,以供尿液收集。大鼠具有无限制地获取标准实验室食物与水。大鼠 (n=2 至 5/ 组) 通过口腔灌食法接受媒剂或化合物。服用溶液为 0.03 毫克 / 毫升、0.3 毫克 / 毫升、0.9 毫克 / 毫升、3 毫

克/毫升、9毫克/毫升及18毫克/毫升,针对分别为0.1毫克/千克、1毫克/千克、3毫克/千克、10毫克/千克、30毫克/千克及60毫克/千克剂量。关于所有剂量,服用体积为1毫升/300克体重。一组接受10毫克/千克剂量的实例1A,而其他接受0.1、1、3、10、30或60毫克/千克剂量的实例4A。媒剂为20%v/v PEG400与24%v/v 羟丙基β环糊精;HPBCD。在口服给药后,将尿液收集24小时。通过UV吸收分光光度法,在340毫微米下,使用Roche Hitachi917分光光度计(Diamond Diagnostics, Holliston, MA)测定尿液中的葡萄糖浓度。在尿液中所排泄葡萄糖的总量以尿液浓度与尿液体积的乘积,使用下文方程式计算:

[0523] 所排泄的尿葡萄糖(毫克)/200克体重 = 尿葡萄糖浓度(毫克/分升) × 尿液体积(分升) × 200/大鼠体重(克)。所排泄尿葡萄糖(UGE)的量通过上述方法得自关于实例1A与实例4A的大鼠,且示于表4中。血液(0.1毫升)从来自PK卫星组群动物,在1、2、4、7、24小时服药后的下收集,以获得血浆,且由LC-MS/MS分析。在所测试不同剂量下的平均PK参数示于表4中。

[0524] 表4

[0525]

化合物	剂量 (毫克/千克)	平均 UGE (毫克/200 克体 重) ± SEM (n=5)	平均 PK 参数 (n=2)		
			Cmax (毫微克/ 毫升)	Tmax (小时)	AUC (0-24) (毫微克*小 时/毫升)
实例 1A	10	2049 ± 382.2	1260	1.00	6630
实例 4A	0.1	389.0 ± 62.54	43.4	1.50	188
实例 4A	1	1519 ± 52.02	372	1.00	2000
实例 4A	3	1937 ± 101.1	1320	1.00	7080
实例 4A	10	2145 ± 132.3	3100	2.50	26400
实例 4A	30	2554 ± 141.1	10500	1.00	10700
实例 4A	60	2437 ± 116.7	25300	2.00	233000

SEM: 平均的标准误差。

[0526] 在大鼠中的药物动力学测试

[0527] 实例1A、2A、4A、12A及14A在大鼠中测试,以评估药物动力学参数,包括最大浓度(Cmax)、血浆浓度时间曲线下方面积(AUC)、清除率(CL)、稳态分布体积(Vss)、半衰期(t_{1/2})及生物利用度(F)。使用雄性史-道二氏(Sprague Dawley)大鼠(~300克)。大鼠通过静脉内(IV)或口腔灌食法(PO)给药接受化合物,且经测试包括媒剂的以调配服用溶液的剂量列示于表5中。

[0528] 在IV或PO给药之后,在不同时间点下自颈静脉取样0.2毫升血液(表5)。使二十微升等份的血浆试样与标准物经历以含有内标准物的乙腈的蛋白质沉淀作用。使试样形成漩涡及离心,以获得上层清液,其通过LC-MS/MS分析。使用Analyst(版本1.4.1)以测量峰面积,且计算被分析物对内标准物的峰面积比例。LC-MS/MS条件如下:质谱仪+来源类型

为 Sciex API4000- 涡轮式喷雾 ;HPLC 泵为 Shimadzu ;自动取样器为 CTC PAL 自动取样器 ;注射体积为 3.0 至 10 微升 ;梯度用流动相 A :10mM 醋酸铵与 1% 异丙醇在水中 ;B :乙腈 ;流率每分钟 0.300 毫升 (柱 2.0x30 毫米 5 微米 LUNA C18 柱 (phenomenex))。检测模式为负。

[0529] 校准曲线自标准物对内标准物的峰面积比例,通过应用经加权的线性 (1/x 或 1/x²) 回归而建构。标准曲线的动态范围为 5.00 毫微克 / 毫升至 5000 毫微克 / 毫升。

[0530] 药物动力学参数测定自个别动物数据,使用 Watson(版本 7.2) 中的非隔室分析。定量界限下方 (BLQ) 的浓度被记录为 0 毫微克 / 毫升,供使用于计算中。使用下列计算值:

[0531] $AUC(0-\tau)$ = 使用线性梯形方法测定

[0532] $AUC(0-\infty)$ = $AUC(0-\tau)$ 加上以下述方式所测得的外推面积,将在 τ 下的血浆浓度除以末端 log- 线性相的斜率

[0533] CL = 剂量 / $AUC(0-\infty)$

[0534] V_{dss} = $CL \times MRT$

[0535] C_{max} = 直接从血浆浓度时间曲线记录

[0536] T_{max} = 直接从血浆浓度时间曲线记录

[0537] $t_{1/2}$ = $\ln(0.5) /$ 末端 log- 线性相的斜率

[0538] $F\%$ = 每剂量 $AUC(0-\infty)_{PO}$ / 每剂量 $AUC(0-\infty)_{IV}$

[0539] $C(0)$ = 在静脉内给药之后通过线性回归从表观分布相外推

[0540] MRT = $AUMC(AUC(0-\infty)) / AUC(0-\infty)$

[0541] 表 5

[0542]

实例	剂量 (毫克 / 千克)	途径/n	配方	时间点 (小时)	C _{max} (微克 / 毫升)	AUC _{inf} (微克* 小时/ 毫升)	CL (毫升 / 分钟/ 千克)	V _{ss} (升/ 千克)	t _{1/2} (小 时)	F (%)
4A	2	IV/ (n=2)	DMSO/ PEG400/ 30%SBECD (10/30/60 v/v/v)	0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 20	-	8.48	4.04	1.1	4.1	-
	2	PO/ (n=3)	Tween 80/ 0.5% MC (0.1/99.9 v/v)	0.5, 1, 2, 4, 7, 20	0.772	5.65	-	-	3.7	67
	5	PO/ (n=5)	20% PEG/ 24% HBCD	1, 4, 7, 24	1.19	16.8	-	-	-	79
12A	2	IV/ (n=2)	DMSO/ PEG400/ 30%SBECD (5/10/85 v/v/v)	0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 20	-	2.20	15.9	3.68	3.90	
1A	2	IV/ (n=2)	DMA/PG/ 50 mM Tris 碱 (5/10/85 v/v/v)	0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 20	-	0.947	37.1	1.71	0.962	

[0543]

	10	PO/ (n=2)	PEG200/ 0.5%MC (5/95 v/v)	0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 20	1.65	2.68	-	-	2.82	56.5
14A	2	IV/ (n=2)	DMSO/ PEG400/ 30%SBECD (5/10/85 v/v/v)	0.25, 0.5, 1, 2, 4, 7, 20, 22	-	1.06	31.7	1.69	1.36	-
	10	PO/ (n=2)	PEG200 /0.5%MC (5/95 v/v)	0.5, 1, 2, 4, 7, 20, 22	0.551	2.29	-	-	1.71	43.5
2A	2	IV/ (n=2)	DMA/PG/ 50 mM Tris 碱 (5/10/85 v/v/v)	0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 20	-	1.34	27.7	1.03	0.94	
3A	2	IV/ (n=2)	DMA/PG/ 50 mM Tris 碱 (5/10/85 v/v/v)	0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 20	-	1.41	23.8	1.82	1.58	-
<p>- =未可取得或未可应用的数据; DMSO =二甲亚砜; HBCD =羟丙基β环糊精; PEG =聚乙二醇; PG =丙二醇; SBECD =磺酸基丁酯β环糊精; MC =甲基纤维素; DMA =二甲苯胺</p>										

[0544] 在整个本申请案中,有各种刊物被引用。这些公报的公开内容,其全体均据此并入本申请案中供参考,以提供所有目的。

[0545] 本领域技术人员将显而易见的是,在未偏离本发明的范围或精神下,可在本发明中施行各种修正与变化。本领域技术人员从本文中所公开本发明的专利说明书与实施的考虑将明白本发明的其他具体实施方式。所意欲的是,包含实例的本专利说明书仅被认为是举例而已,其中本发明的真实范围与精神由下述权利要求所表示。

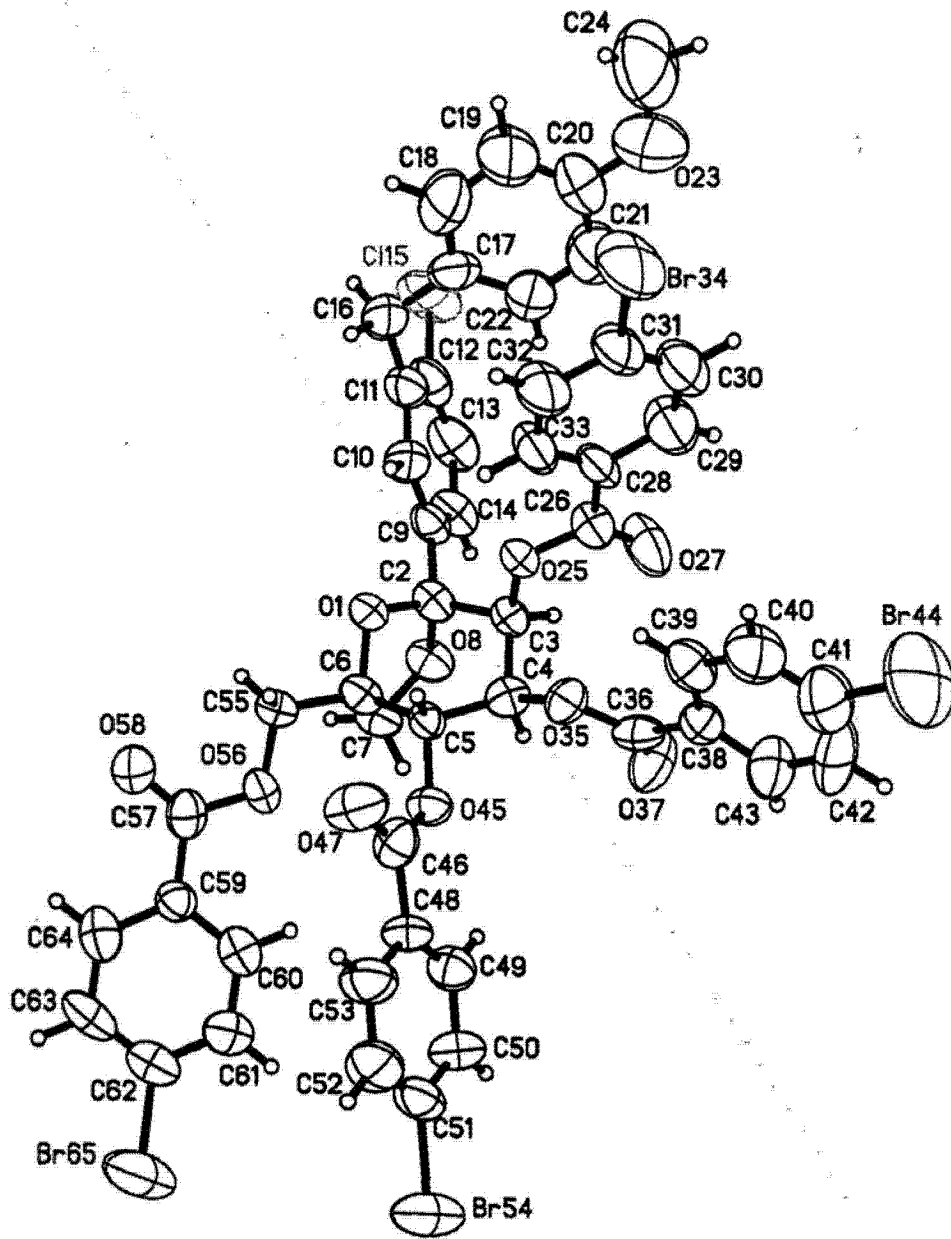


图 1

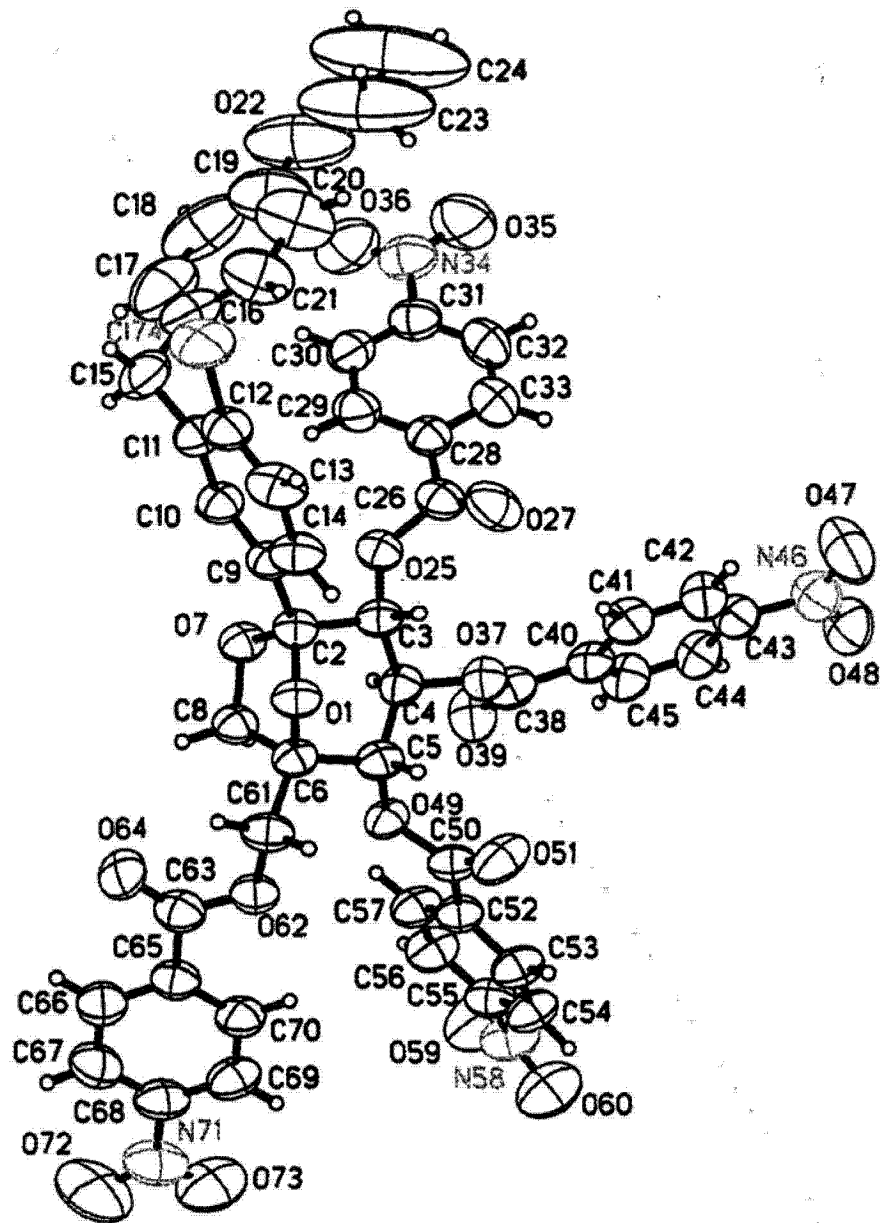


图 2

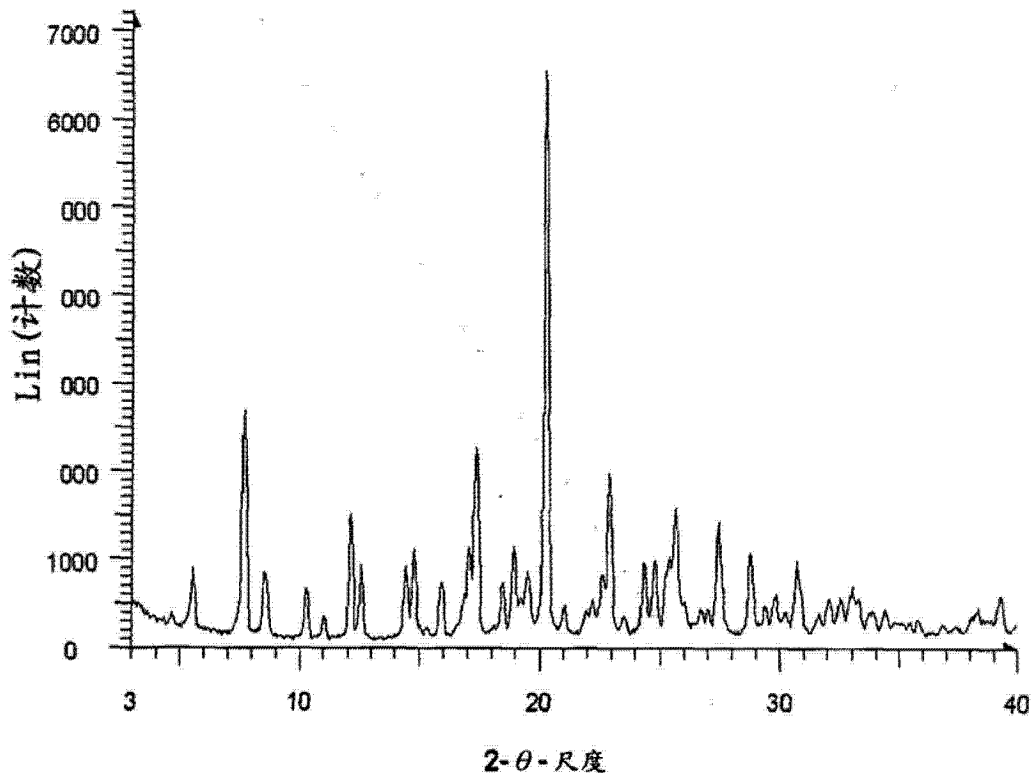


图 3

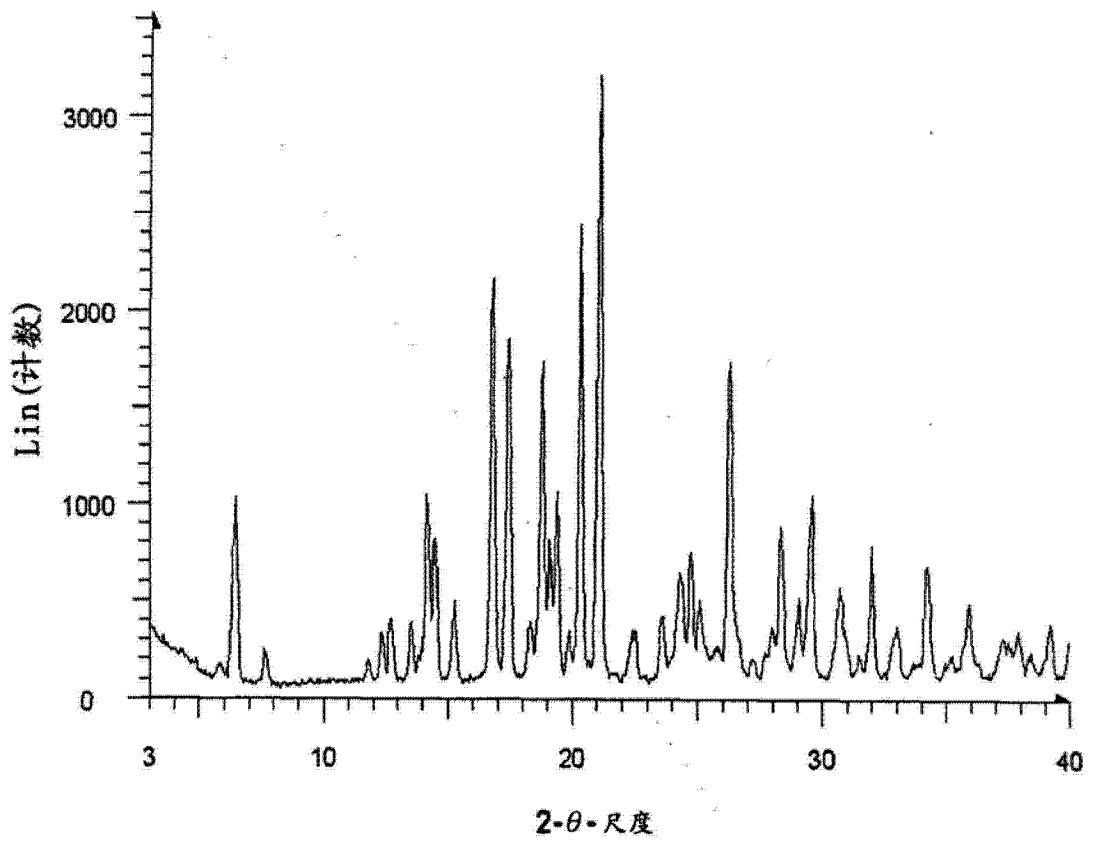


图 4

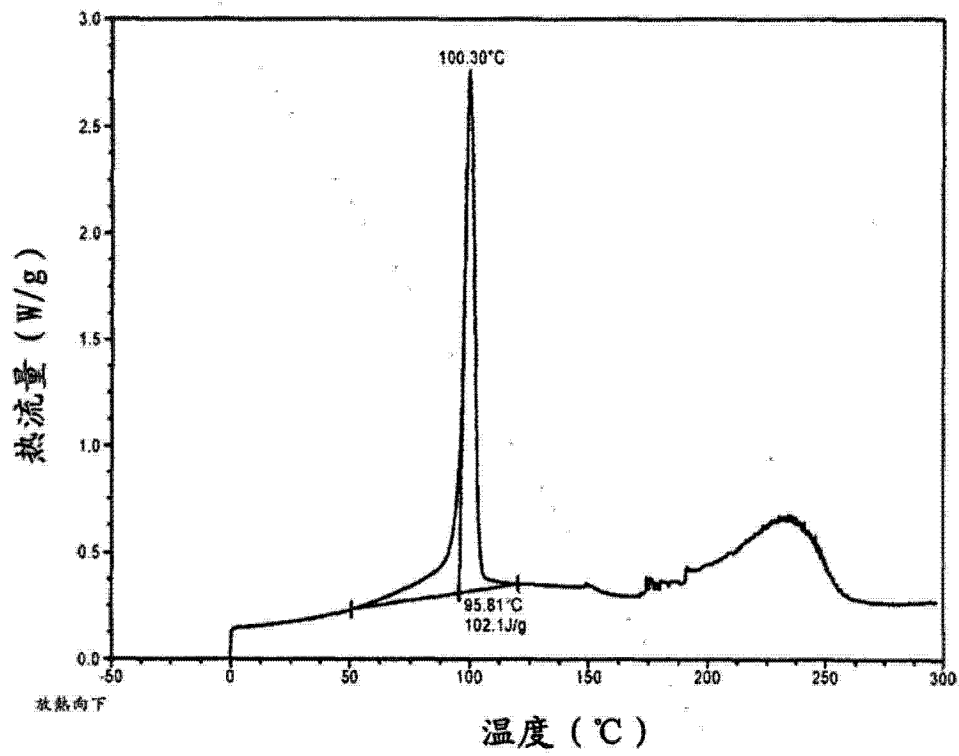


图 5

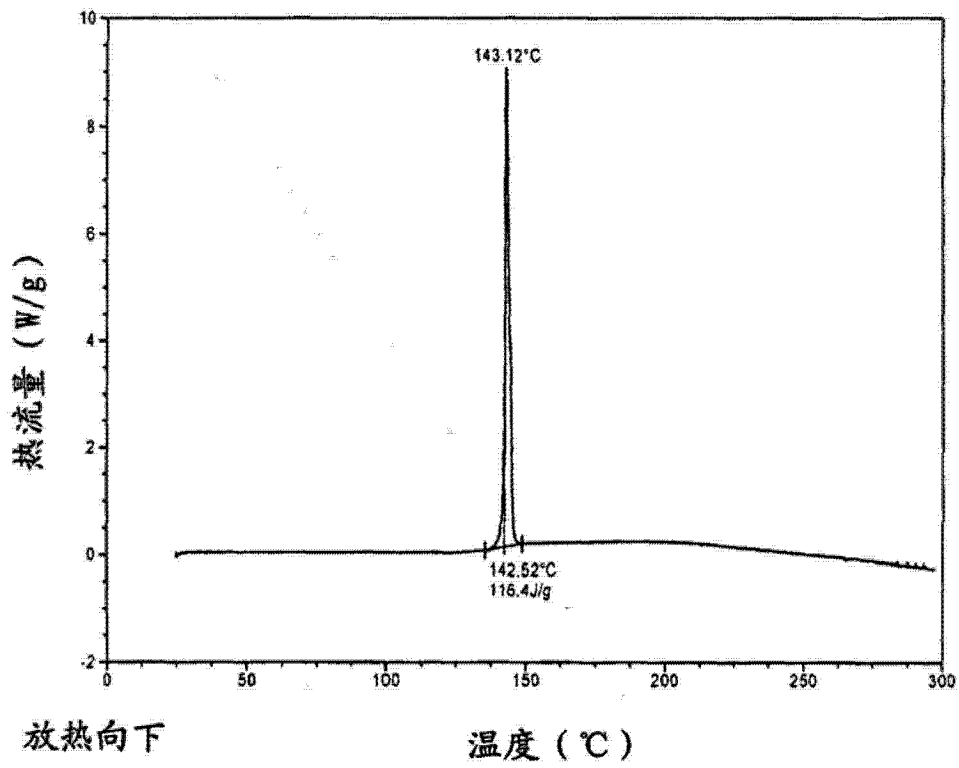


图 6

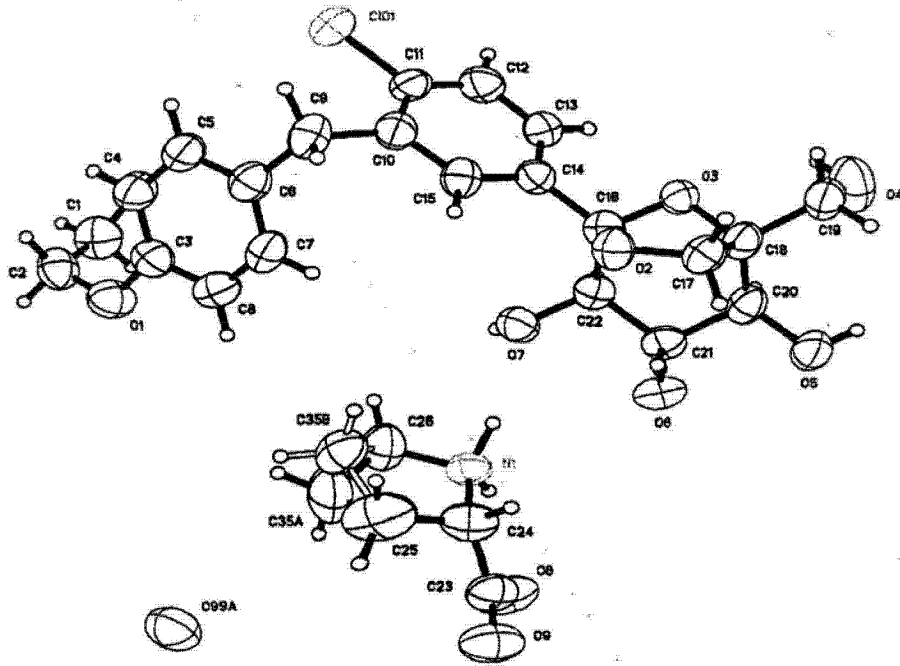


图 7

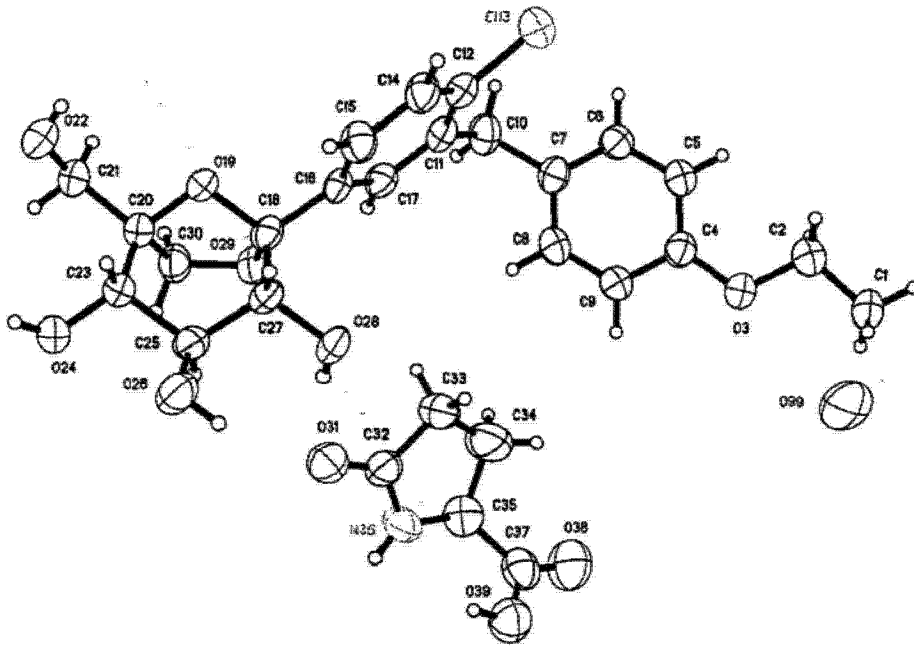


图 8

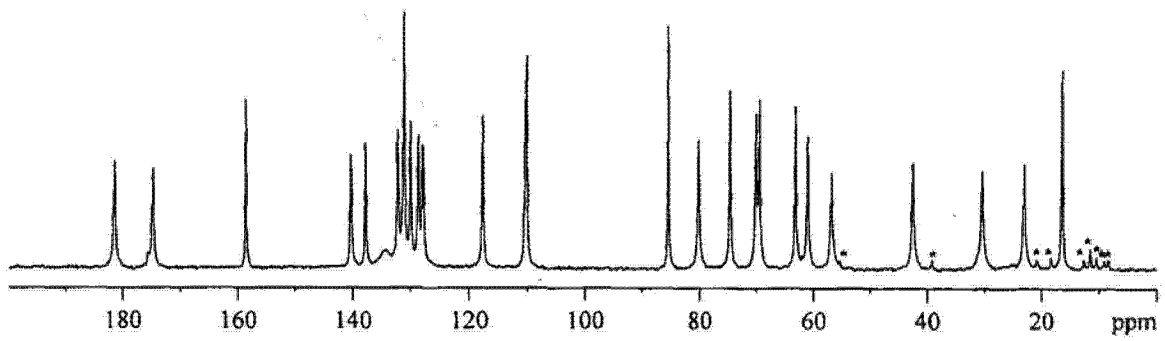


图 9