

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020年7月30日 (30.07.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/151623 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 309/10 (2006.01) C07D 409/10 (2006.01)
C07D 335/02 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) C07H 1/00 (2006.01)
C07D 407/10 (2006.01) C07G 3/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/073024

(22) 国际申请日: 2020年1月19日 (19.01.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910065966.6 2019年1月24日 (24.01.2019) CN
201910336845.0 2019年4月25日 (25.04.2019) CN

(71) 申请人: 北京盈科瑞创新药物研究有限公司 (BEIJING INCREASE INNOVATIVE DRUG CO., LTD) [CN/CN]; 中国北京市昌平区科技园区 (中科云谷园) 双营西路79号院24号楼, Beijing 102200 (CN)。

(72) 发明人: 张保献 (ZHANG, Baoxian); 中国北京市昌平区科技园区 (中科云谷园) 双营西路79号院24号楼, Beijing 102200 (CN)。 张宏武 (ZHANG, Hongwu); 中国北京市昌平区科技园区 (中科云谷园) 双营西路79号院24号楼, Beijing 102200 (CN)。 胡杰 (HU, Jie); 中国北京市昌平区科技园区 (中科云谷园) 双营西路79号院24号楼, Beijing 102200 (CN)。 康志云 (KANG, Zhiyun); 中国北京市昌平区科技园区 (中科云谷园) 双营西路79号院24号楼, Beijing 102200 (CN)。 薛春美 (XUE, Chunmei); 中国北京市昌平区科技园区 (中科云谷园) 双营西路79号院24号楼, Beijing 102200 (CN)。 李文慧 (LI, Wenhui); 中国北京市昌平区科技园区 (中科云谷园) 双营西路79号院24号楼, Beijing 102200 (CN)。 宋艳威 (SONG, Yanwei); 中国北京市昌平区科技园区 (中科云谷园) 双营西路79号院24号楼, Beijing 102200 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW)

(54) Title: COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND MEDICAL USES OF INTERMEDIATE THEREOF

(54) 发明名称: 化合物、其制备方法及其作为药物中间体的应用

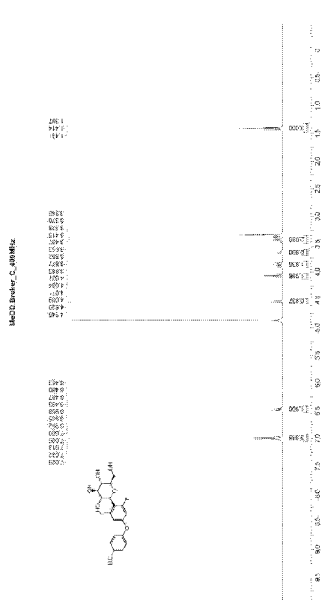
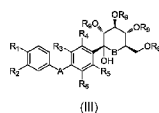


图 1



(57) Abstract: The present invention pertains to the medical field and relates to a compound of formula (III), a stereoisomer or pharmaceutically acceptable salt thereof. The present invention also relates to a method for preparing the compound, a stereoisomer or pharmaceutically acceptable salt thereof, and the medical uses of an intermediate thereof. The intermediate of the compound, the stereoisomer or pharmaceutically acceptable salt thereof disclosed herein apply can be used as a drug intermediate for preventing or treating diabetes or as an intermediate for preparing an inhibitor of hyperglycaemia and hypoglycaemia.

(57) 摘要: 本发明属于医药技术领域, 本发明具体公开了式(III)所示的化合物、其异构体或其可药用盐。本发明还具体公开了该化合物、其异构体或其可药用盐的制备方法及其作为医药中间体的应用。本发明化合物、其异构体或其可药用盐可作为制备预防或治疗糖尿病药物的中间体或者制备抑制血糖升高、降低血糖的药物的中间体使用。



WO 2020/151623 A1

OFFICE); 中国北京市西城区阜成门外大街2号
万通新世界广场8层, Beijing 100037 (CN)。

- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

化合物、其制备方法及其作为药物中间体的应用

技术领域

5 本发明属于医药技术领域，具体涉及一种化合物，还涉及制备该化合物的方法及其作为药物中间体的应用。

背景技术

10 糖尿病属于内分泌代谢疾病。糖尿病的病因是：体内胰岛素分泌不足或其生物效应降低，引起糖、脂肪和蛋白质的代谢紊乱。国际糖尿病协会（IDF）预计，至 2035 年，全球糖尿病患者数量将达 5.9 亿。

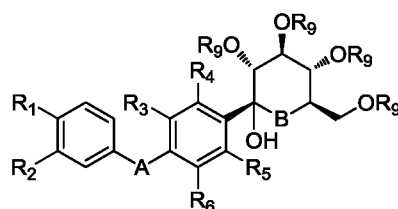
15 糖尿病分为 I 型糖尿病和 II 型糖尿病。其中，I 型糖尿病是器官特异性自身免疫疾病，该病终身存在。目前治疗 I 型糖尿病的方法主要是降低并稳定患者的血糖含量，通常主要依赖于每天注射胰岛素及长期控制饮食，但是，该方法的疗效缓慢，长期注射胰岛素还易引发各种并发症，给患者带来很大痛苦。II 型糖尿病是一种以胰岛素相对不足及血糖过高为主要特征的慢性代谢疾病，能诱发一系列并发症，常见的治疗 II 型糖尿病的药物包括磺酰脲类药物、 α -糖苷酶抑制剂、双胍类药物和胰岛素类药物等，虽然这些药物能较好地控制血糖水平，但服用这些药物仍存在多种不良反应。

20 由于 I 型、II 型糖尿病的发病机制复杂、病程长，现存的治疗药物难以达到治疗要求，因此亟需能有效治疗糖尿病的新型药物。

发明内容

25 本发明的目的在于提供一种化合物、其异构体或其可药用盐，作为制备预防或治疗糖尿病的药物中间体或者作为制备抑制血糖升高、降低血糖的药物的中间体。在此基础上，本发明还提供了制备该化合物、其异构体或其可药用盐的方法，及其作为医药中间体的应用。

本发明第一方面涉及式 III 所示的化合物、其异构体或其可药用盐，



III

其中：

A 选自-O-、亚烷基和亚氨基；

5 B 选自-O-和-S-；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆各自独立地选自氢、羟基、卤素、烷基、烷氧基、烷基-C(O)-O-、芳氧基、杂芳氧基、杂芳基、脂杂环基、脂杂环氧基、羧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、环烷基、芳基、氰基和-NR₇R_{7a}，其中，所述烷基、烷氧基、烷基-C(O)-O-、芳氧基、杂芳氧基、杂芳基、脂杂环基、脂杂环氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、环烷基、芳基和胺基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：
10 烷氧基、烷基、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基和硝基；

R₇和R_{7a}各自独立地选自氢和烷基；

R₉选自烷基、硅烷基、烷基酰基和脂杂环基，其中，所述烷基、硅烷基、烷基酰基和脂杂环基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：
15 羧基、氰基、烷基、烷氧基、硝基和芳基。

本发明第一方面的一些实施方式中，A选自-O-和C₁₋₆亚烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，A选自-O-和C₁₋₄亚烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，A选自-O-和亚甲基。

本发明第一方面的一些实施方式中，A为-O-。

20 本发明第一方面的一些实施方式中，A为C₁₋₆亚烷基，优选为C₁₋₃亚烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，A为亚甲基。

本发明第一方面的一些实施方式中，B为-O-。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆各自独立地选自氢、羟基、卤素、烷基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂芳基、脂杂环基、烷基-C(O)-O-、
25 脂杂环氧基、羧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、环烷基、芳基、氰基、氨基和胺基，其中，所述烷基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂芳基、脂杂环基、烷基-C(O)-O-、脂杂环氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、环烷基、芳基和胺基各自独立地任选被如

下的一个或多个取代基所取代：烷氧基、烷基、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基和硝基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆各自独立地选自氢、羟基、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₅₋₁₀芳氧基、5-10元杂芳氧基、5-10元杂芳基、3-14元脂杂环基（例如3-10元脂杂环基）、C₁₋₆烷基-C(O)-O-、3-14元脂杂环氧基（例如3-10元脂杂环氧基）、羧基、C₅₋₁₀芳基 C₁₋₆烷氧基、5-10元杂芳基 C₁₋₆烷氧基、3-8元环烷基、C₅₋₁₀芳基、氰基、氨基和胺基，其中，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₅₋₁₀芳氧基、5-10杂芳氧基、5-10杂芳基、3-14元脂杂环基、C₁₋₆烷基-C(O)-O-、3-14元脂杂环氧基、C₅₋₁₀芳基 C₁₋₆烷氧基、5-10元杂芳基 C₁₋₆烷氧基、3-8元环烷基、C₅₋₁₀芳基和胺基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基和硝基。

本发明第一方面的一些实施方式中，所述杂芳氧基、杂芳基、脂杂环基和脂杂环氧基中的杂原子数量各自独立地选自1、2、3和4。

本发明第一方面的一些实施方式中，所述杂芳氧基、杂芳基、脂杂环基和脂杂环氧基中的杂原子各自独立地选自氧、硫和氮。

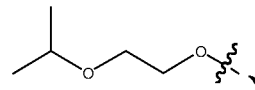
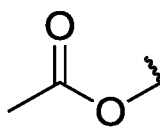
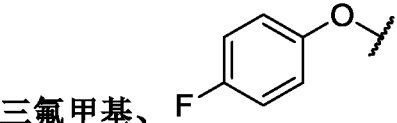
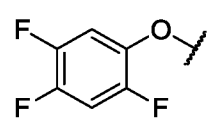
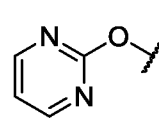
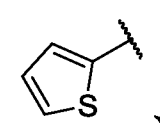
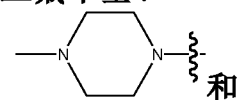
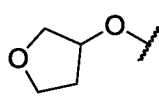
本发明第一方面的一些实施方式中，R₁选自C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基-C(O)-O-、C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳氧基、5-10元杂芳氧基、5-10元杂芳基、C₅₋₁₀芳基、卤素、C₃₋₈环烷基、5-10元脂杂环基和5-10元脂杂环氧基，其中，所述C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基-C(O)-O-、C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳氧基、5-10元杂芳氧基、5-10元杂芳基、C₅₋₁₀芳基、C₃₋₈环烷基、5-10元脂杂环基和5-10元脂杂环氧基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：C₁₋₆烷氧基、卤素、C₁₋₆烷基、羟基、氨基和羧基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₁选自C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基-C(O)-O-、C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳氧基、5-10元杂芳氧基、5-10元杂芳基、卤素、5-10元脂杂环基和5-10元脂杂环氧基，其中，所述C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基-C(O)-O-、C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳氧基、5-10元杂芳氧基、5-10元杂芳基、5-10元脂杂环基和5-10元脂杂环氧基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：C₁₋₆烷氧基、卤素和C₁₋₆烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₁选自C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基-C(O)-O-、C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳氧基、5-10元杂芳氧基、5-10元杂芳基、卤素、5-10元脂杂环基和5-10元脂杂环氧基，其中，所述C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳氧基和5-10元脂杂环基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：C₁₋₆烷氧基、卤素、C₁₋₆烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₁ 选自 C₁₋₆ 烷氧基、被 C₁₋₆ 烷氧基取代的 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基-C(O)-O-、卤代的 C₁₋₆ 烷基、卤代的苯氧基、嘧啶氧基、噻吩基、卤素、被 C₁₋₆ 烷基取代的哌嗪基、四氢呋喃基氧基。

5 本发明第一方面的一些实施方式中，R₁ 选自 C₁₋₄ 烷氧基、被 C₁₋₄ 烷氧基取代的 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基-C(O)-O-、被一个或多个卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、被一个或多个卤素取代的苯氧基、2-嘧啶氧基、2-噻吩基、卤素、被 C₁₋₄ 烷基取代的 1-哌嗪基、四氢呋喃-3-基氧基。

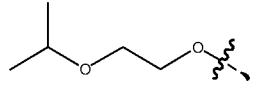

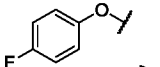
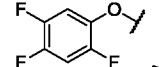
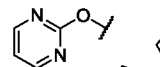
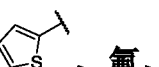
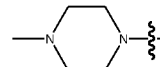
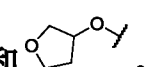
10 本发明第一方面的一些实施方式中，R₁ 选自乙氧基、、、三氟甲基、、、、、氟、异丙氧基、和。

15 本发明第一方面的一些实施方式中，R₁ 选自 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基-C(O)-O-、C₅₋₁₀ 芳氧基、5-10 元杂芳氧基、5-10 元杂芳基、卤素、5-10 元脂杂环基和 5-10 元脂杂环氧基，其中，所述 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基-C(O)-O-、C₅₋₁₀ 芳氧基、5-10 元杂芳氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元脂杂环基和 5-10 元脂杂环氧基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基和卤素。

20 本发明第一方面的一些实施方式中，R₁ 选自 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基-C(O)-O-、C₅₋₁₀ 芳氧基、5-10 元杂芳氧基、5-10 元杂芳基、卤素、5-10 元脂杂环基和 5-10 元脂杂环氧基，其中，所述 C₁₋₆ 烷氧基、C₅₋₁₀ 芳氧基和 5-10 元脂杂环基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基和卤素。

25 本发明第一方面的一些实施方式中，R₁ 选自 C₁₋₄ 烷氧基、被 C₁₋₄ 烷氧基取代的 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基-C(O)-O-、卤代的苯氧基、嘧啶氧基、噻吩基、卤素、被 C₁₋₄ 烷基取代的哌嗪基和四氢呋喃基氧基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₁ 选自 C₁₋₄ 烷氧基、被 C₁₋₄ 烷氧基取代的 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基-C(O)-O-、被一个或多个卤素取代的苯氧基、2-嘧啶氧基、2-噻吩基、卤素、被 C₁₋₄ 烷基取代的 1-哌嗪基和四氢呋喃-3-基氧基。

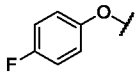
本发明第一方面的一些实施方式中，R₁ 选自乙氧基、、、、、、、氟、异丙氧基、和。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₁选自C₁₋₆烷氧基和C₅₋₁₀芳氧基，其中，所述C₁₋₆烷氧基和C₅₋₁₀芳氧基各自独立地任选被一个或多个卤素所取代。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₁选自C₁₋₆烷氧基和卤代的C₅₋₁₀芳氧基。

5 本发明第一方面的一些实施方式中，R₁选自C₁₋₄烷氧基和被一个或多个卤素取代的苯氧基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₁选自乙氧基、和异丙氧基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₁选自乙氧基和.

10 本发明第一方面的一些实施方式中，R₂选自氢、羟基、芳氧基、芳基烷氧基、烷氧基、任选地被卤代的烷基、芳基、杂芳基和卤素。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₂选自氢、羟基、C₅₋₁₀芳氧基、C₅₋₁₀芳基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、任选地被卤代的C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和卤素。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₂选自氢和C₁₋₆烷氧基。

15 本发明第一方面的一些实施方式中，R₂选自氢和C₁₋₄烷氧基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₂选自氢和乙氧基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₃、R₄、R₅和R₆各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、氰基和羧基，其中，所述烷基、烷氧基和环烷基各自独立地任选被一个或多个卤素所取代。

20 本发明第一方面的一些实施方式中，R₃、R₄、R₅和R₆各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、芳氧基、芳基烷氧基、芳基、杂芳基和氰基，其中，所述烷基、烷氧基、环烷基、芳氧基、芳基烷氧基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个卤素所取代。

25 本发明第一方面的一些实施方式中，R₃、R₄、R₅和R₆各自独立地选自氢、卤素、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、3-8元环烷基和氰基，其中，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和3-8元环烷基各自独立地任选被一个或多个卤素所取代。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₃、R₄、R₅和R₆各自独立地选自氢、卤素、羟基和卤代的C₁₋₆烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₃、R₄、R₅和R₆各自独立地选自氢、卤素、

羟基和卤代的 C₁₋₄ 烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立地选自氢、氟、氯、羟基和三氟甲基。

5 本发明第一方面的一些实施方式中，R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立地选自氢、卤素和羟基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立地选自氢、氟、氯和羟基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立地选自氢、氟和羟基。

10 本发明第一方面的一些实施方式中，R₃ 选自氢和卤素；优选地，R₃ 选自氢、氟和氯；更优选地，R₃ 选自氢和氟。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₄ 选自氢、卤素、羟基和卤代的 C₁₋₆ 烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₄ 选自氢、氟、羟基和三氟甲基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₄ 选自氢、卤素和羟基。

15 本发明第一方面的一些实施方式中，R₄ 选自氢、氟和羟基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₅ 选自氢、卤素和羟基；优选地，R₅ 选自氢、氟和羟基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₆ 为氢。

20 本发明第一方面的一些实施方式中，R₉ 选自 C₁₋₆ 烷基、硅烷基、C₁₋₆ 烷基酰基和 5-10 元脂杂环基，其中，所述 C₁₋₆ 烷基和硅烷基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：C₅₋₁₀ 芳基、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₉ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₅₋₁₀ 芳基取代的 C₁₋₆ 烷基、(C₁₋₆ 烷基)₃Si-、C₁₋₆ 烷基酰基、5-10 元脂杂环基和 C₁₋₆ 烷氧基取代的 C₁₋₆ 烷基。

25 本发明第一方面的一些实施方式中，R₉ 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、异己基、苄基 (Bn-)、三甲基硅基 (TMS-)、甲酰基、乙酰基 (Ac-)、四氢吡喃基 (THP-)、甲氧甲基 (MOM-) 和叔丁基二甲基硅基 (TBDMS-)。本发明第一方面的一些实施方式中，R₉ 选自甲基、乙基、苄基 (Bn-)、三甲基硅基 (TMS-)、甲酰基、乙酰基 (Ac-)、四氢吡喃基 (THP-)、甲氧甲基 (MOM-) 和叔丁基二甲基硅基 (TBDMS-)。

30 本发明第一方面的一些实施方式中，R₉ 选自 C₁₋₆ 烷基和 C₅₋₁₀ 芳基取代的 C₁₋₆ 烷

基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₉选自甲基、乙基和苄基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₉选自甲基和苄基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₉为苄基。

5 本发明第一方面的一些实施方式中，R₉选自任选地被如下的一个或多个取代基所取代的烷基：芳基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₉选自烷基和芳基烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₉选自任选地被如下的一个或多个取代基所取代的 C₁₋₆ 烷基：C₅₋₁₀ 芳基。

10 本发明第一方面的一些实施方式中，R₉选自 C₁₋₆ 烷基和 C₅₋₁₀ 芳基取代的 C₁₋₆ 烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₉选自 C₁₋₄ 烷基和 C₅₋₁₀ 芳基取代的 C₁₋₄ 烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₉选自甲基、乙基和苄基。

15 本发明第一方面的一些实施方式中，R₉选自甲基和苄基。

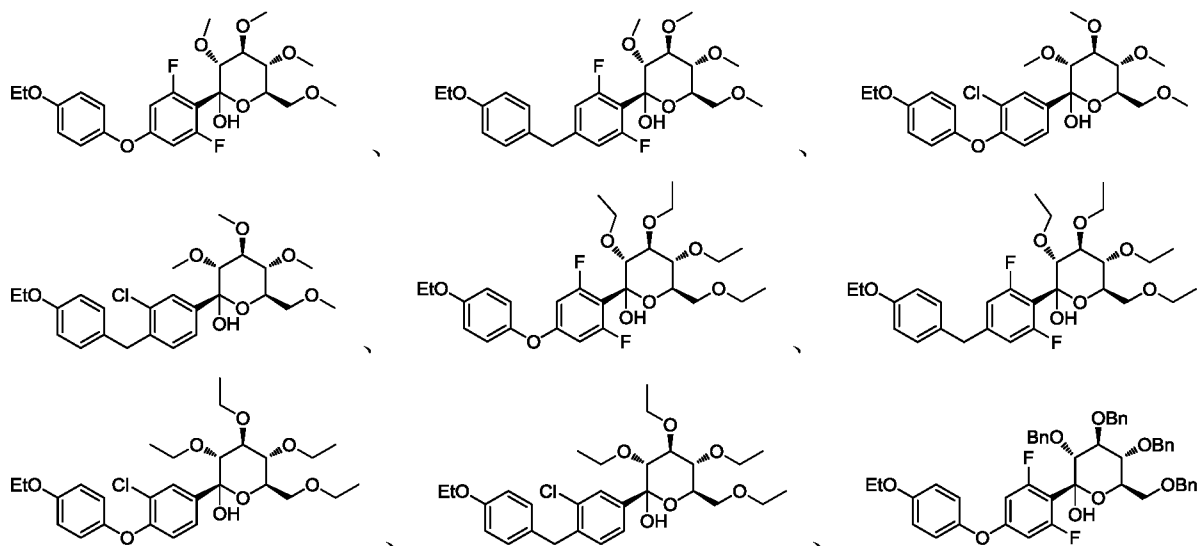
本发明第一方面的一些实施方式中，R₉为芳基烷基。

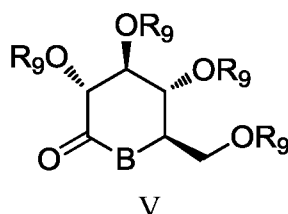
本发明第一方面的一些实施方式中，R₉为 C₅₋₁₀ 芳基取代的 C₁₋₆ 烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₉为 C₅₋₁₀ 芳基取代的 C₁₋₄ 烷基。

本发明第一方面的一些实施方式中，R₉为苄基。

20 本发明第一方面的一些实施方式中，所述化合物或其异构体选自：





其中，

A、B、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆和R₉的定义如本发明第一方面中所述；

5 R₈选自氢、卤素、烷基磺酰氧基和芳基磺酰氧基，其中，所述烷基磺酰氧基和芳基磺酰氧基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：卤素、烷基和烷氧基。

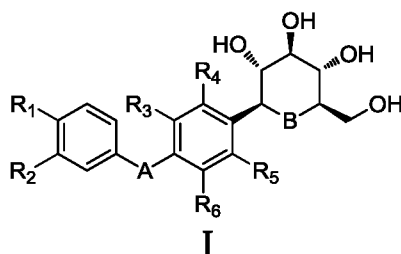
本发明第二方面的一些实施方式中，R₈选自氢、卤素、C₁₋₆烷基磺酰氧基和取代的C₅₋₁₀芳基磺酰氧基，其中，所述C₁₋₆烷基磺酰氧基和C₅₋₁₀芳基磺酰氧基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：卤素、C₁₋₆烷基。

10 本发明第二方面的一些实施方式中，R₈选自氢、卤素、任选被卤代的C₁₋₆烷基磺酰氧基和任选被C₁₋₆烷基取代的C₅₋₁₀芳基磺酰氧基。

本发明第二方面的一些实施方式中，R₈选自氢、卤素、C₁₋₆烷基磺酰氧基、被C₁₋₆烷基取代的苯磺酰氧基和卤代的C₁₋₆烷基磺酰氧基。

15 本发明第二方面的一些实施方式中，R₈选自氢、氟、氯、溴、碘、甲磺酰氧基(-OMs)、对甲苯磺酰氧基(-OTs)和三氟甲磺酰氧基(-OTf)。

本发明第三方面涉及本发明第一方面所述的化合物、其异构体或可药用盐在制备式I所示的化合物中的用途；

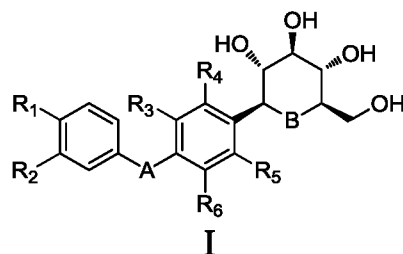


其中，

A、B、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆的定义如本发明第一方面中所述。

20 本发明第一方面所述的化合物、其异构体或其可药用盐，用于制备式I所述化合物；

25



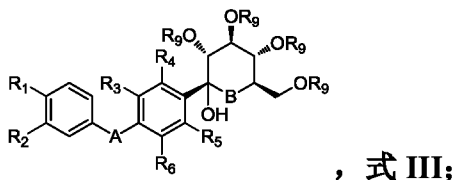
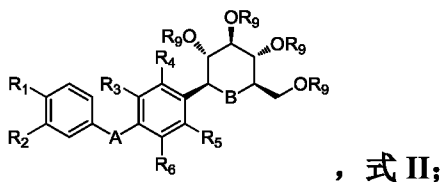
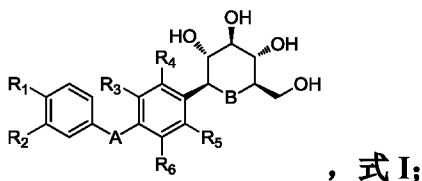
其中,

A、B、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆的定义如本发明第一方面中所述。

5 本发明中, 异构体包括但不限于对映异构体、顺反异构体、构象异构体、内消旋体以及具有手性中心但不呈镜像关系的立体异构体。

本发明还涉及如下 1 至 13 中的一个或多个方面:

1、一种糖苷类衍生物的制备方法, 其中, 所述糖苷类衍生物为式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 所述式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐由下述式 II 所示的中间体化合物经脱保护反应制备而成, 所述式 II 所示的化合物由式 III 所示的化合物制备而成:



其中, A 为氧、-(CH₂)_m-或-NH-; m 为 1、2 或 3;

B 为氧原子或硫原子;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆独立地为氢、羟基、羧基、烷氧基、-O-芳基、-O-杂芳基、-OCH₂-芳基、-OCH₂-杂芳基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、-CF₃、-OCHF₂、-OCF₃、卤素、-CN、烷氧烷氧基或-NR₇R_{7a}或含有 1-4 个为 N、O、S、SO 和/或 SO₂ 的杂原子的 3-14 元的杂环;

其中, 所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基可进一步被一个或多个取代基取代, 所述取

代基包括卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、烷氧基或硝基；

所述 R₇、R_{7a} 独立地为氢原子或烷基，

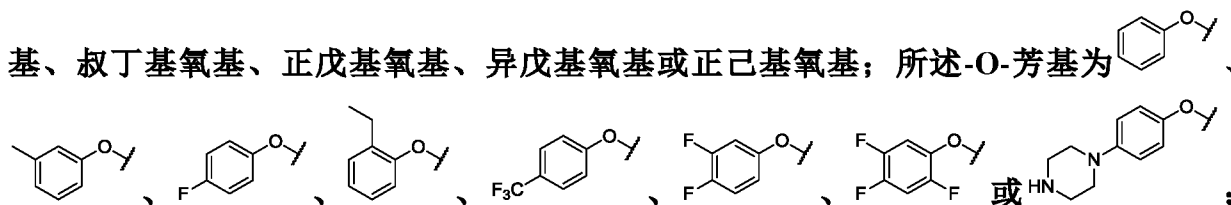
R₉ 为烷基、TMS-、Bn-、甲酰基、Ac-、THP-、MOM-或 TBDMS-；所述烷基优选为 C1-C6 链状烷基；更优选为为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基或异己基。

2、根据第 1 方面所述的制备方法，其中，在所述式 I、式 II 及式 III 所示的化合物中，所述 R₂ 为氢、羟基、-O-芳基、-OCH₂-芳基、烷氧基、烷基、芳基、杂芳基、-CF₃ 或卤素。

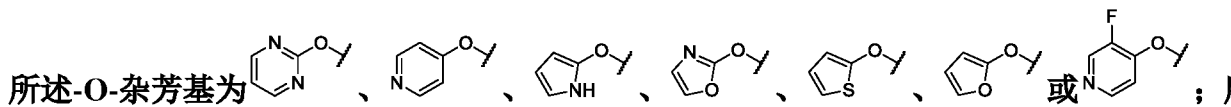
3、根据第 1 或 2 方面所述的制备方法，其中，在所述式 I、式 II 及式 III 所示的化合物中，所述 R₄、R₅ 独立地为氢、羟基、烷氧基、-O-芳基、-OCH₂-芳基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、-CF₃、-OCHF₂、-OCF₃、卤素或-CN；R₄、R₅ 相同或不同。

4、根据第 1-3 任一方面所述的制备方法，其中，在所述式 I、式 II 及式 III 所示的化合物中，所述 R₆ 为氢、羟基、羧基、烷氧基、烷基、环烷基、-CF₃、-OCHF₂、-OCF₃、卤素或-CN。

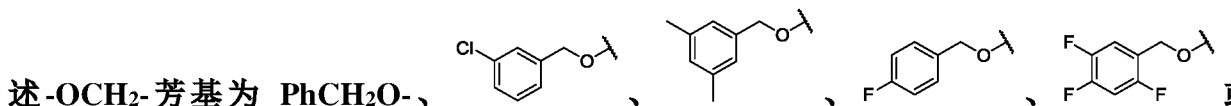
5、根据第 1-4 任一方面所述的制备方法，其中，所述烷氧基为 C1-C6 烷基氧基；C1-C6 烷基氧基示例性地为甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、正丁基氧基、异丁基氧基、叔丁基氧基、正戊基氧基、异戊基氧基或正己基氧基；所述-O-芳基为



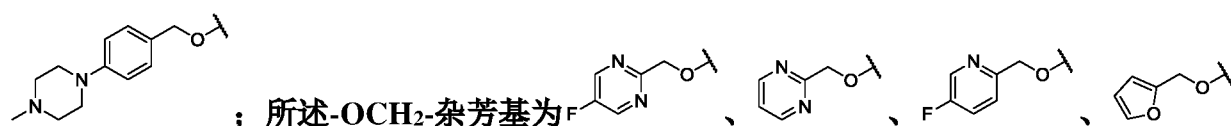
所述-O-杂芳基为



所述-OCH₂-芳基为 PhCH₂O-、



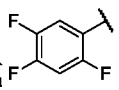
；所述-OCH₂-杂芳基为










































































































































































































；所述烷基为 C1-C6 链状烷基，

包括直链烷基或支链烷基，示例性地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基或异己基；所述环烷基为 C3-C6 环烷基，包括含取代基

的环烷基或不含取代基的环烷基，示例性地为环丙基、环丁基、、环戊基或环己基；

所述芳基为苯基、对甲基苯基、对氟苯基、邻氯苯基、间甲氧基苯基或 ；所述杂

芳基为 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

3-14 元的杂环；

R₉ 为烷基、TMS- (三甲基硅基)、Bn- (苄基)、甲酰基、Ac- (乙酰基)、THP- (四氢吡喃基)、MOM- (甲氧甲基) 或 TBDMS- (叔丁基二甲基硅基)；

其中，所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基可进一步被一个或多个取代基取代，所述取代基包括卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、烷氧基或硝基；

所述 R₇、R_{7a} 独立地为氢原子或烷基。

8、根据第 7 方面所述的中间体化合物，其中，R₂ 为氢、羟基、-O-芳基、-OCH₂-芳基、烷氧基、烷基、芳基、杂芳基、-CF₃ 或卤素。

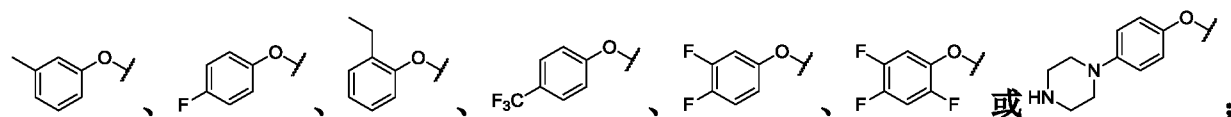
10

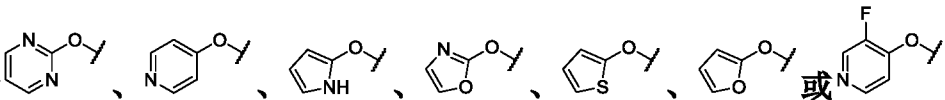
9、根据第 7 或 8 方面所述的中间体化合物，其中，R₄、R₅ 独立地为氢、羟基、烷氧基、-O-芳基、-OCH₂-芳基、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、-CF₃、-OCHF₂、-OCF₃、卤素或-CN；R₄、R₅ 相同或不同。

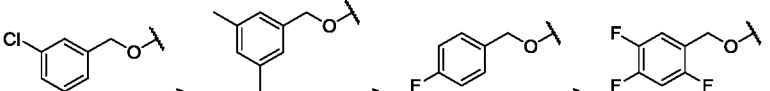
10、根据第 7-9 任一方面所述的中间体化合物，其中，R₆ 为氢、羟基、羧基、烷氧基、烷基、环烷基、-CF₃、-OCHF₂、-OCF₃、卤素或-CN。

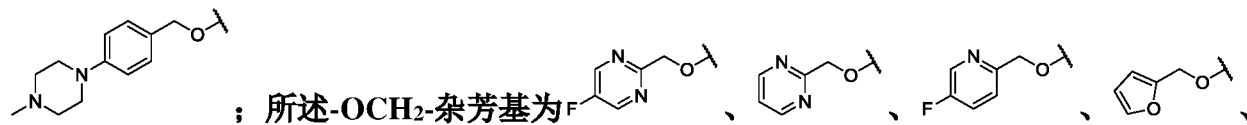
11、根据第 7-10 任一方面所述的中间体化合物，其中，所述烷氧基为 C1-C6 烷基氧基；C1-C6 烷基氧基示例性地为甲氧基、乙氧基、正丙基氧基、异丙基氧基、正丁基氧基、

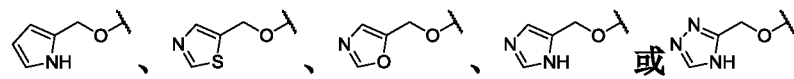
异丁基氧基、叔丁基氧基、正戊基氧基、异戊基氧基或正己基氧基；所述-O-芳基为 、



所述-O-杂芳基为 ；所

述-OCH₂-芳基为 PhCH₂O-、 或

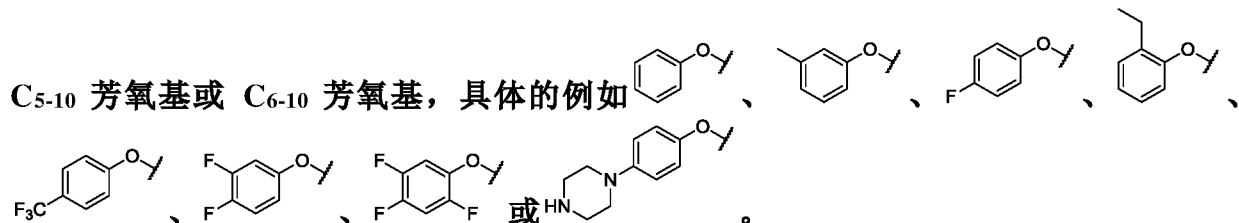


所述-OCH₂-杂芳基为 ；所述烷基为 C1-C6 链状烷基，包括直链烷基或支链烷基，示例性地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、

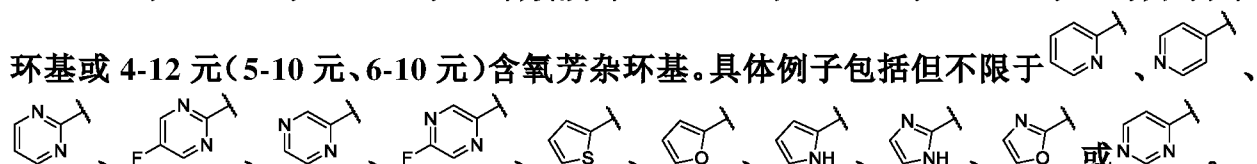
25



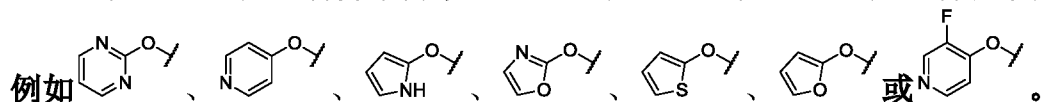
术语“芳氧基”是指芳基-O-，其中“芳基”的定义如前文所述。例如 C₄₋₁₂ 芳氧基、



5 术语“杂芳基”是指至少含有一个杂原子的有芳香性的单环或多环化合物形成的一价基团，杂原子选自 N、O 和 S；例如 4-12 元杂芳基、5-10 元杂芳基、6-10 元杂芳基、4-12 元（5-10 元、6-10 元）含氮杂芳基、4-12 元（5-10 元、6-10 元）含硫杂芳



10 术语“杂芳氧基”是指杂芳基-O-，其中“杂芳基”的定义如前文所述。例如 4-12 元（5-10 元、6-10 元）含氮杂芳氧基或 4-12 元（5-10 元、6-10 元）含硫杂芳氧基，具体的



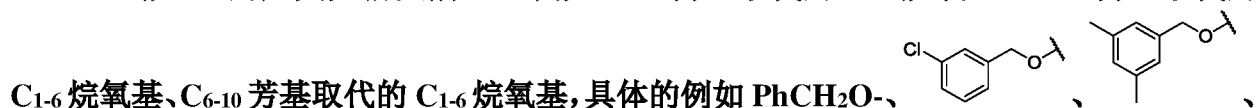
15 术语“脂杂环基”是指至少含有一个杂原子的不具有芳香性的单环或多环化合物形成的一价基团，杂原子选自 N、O 和 S；例如 4-12 元脂杂环基、5-10 元脂杂环基、5-12 元脂杂环基、4-12 元（5-10 元、6-10 元）含氮脂杂环基、4-12 元（5-10 元、6-10 元）含氧脂杂环基或 4-12 元（5-10 元、6-10 元）含硫脂杂环基。其中，脂杂环基的具体例子包括但不限于 1-吡咯烷基、1-哌嗪基、N-吗啉基、1-哌啶基或四氢呋喃基等。

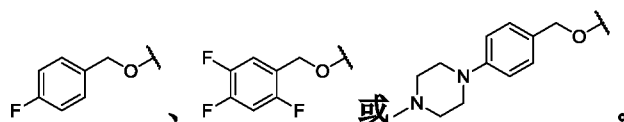
20 术语“脂杂环氧基”是指脂杂环基-O-，其中“脂杂环基”的定义如前文所述。例如 4-12 元（5-10 元、6-10 元）脂杂环基氧基、4-12 元（5-10 元、6-10 元）含氮脂杂环基氧基、4-12 元（5-10 元、6-10 元）含硫脂杂环基氧基、4-12 元（5-10 元、6-10 元）含氧脂杂环基氧基。其中，具体例子包括 1-吡咯烷基氧基、1-哌嗪基氧基、N-吗啉基氧基、1-哌啶基氧基或 3-四氢呋喃基氧基。

术语“羧基”是指-COOH 基团。

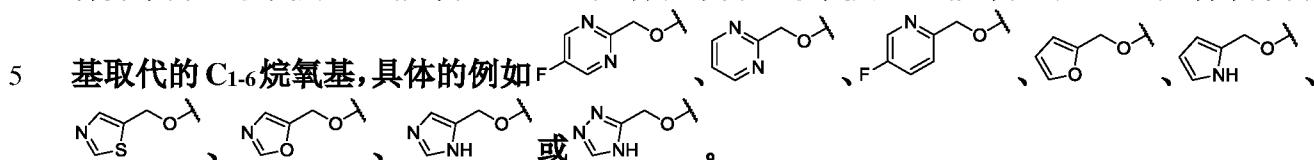
25 术语“亚烷基”是指烷基上去掉一个氢原子剩下的二价基团，其中“烷基”定义如上所述。例如 C₁₋₆ 亚烷基、C₁₋₄ 亚烷基、C₁₋₃ 亚烷基、C₂ 亚烷基、C₃ 亚烷基、C₄ 亚烷基、C₅ 亚烷基或 C₆ 亚烷基。

术语“芳基烷氧基”又可称为芳基取代的烷氧基，是指芳基-亚烷基-O-，其中“芳基”、“亚烷基”的定义如前文所述。例如 C₄₋₁₂ 芳基取代的 C₁₋₆ 烷氧基、C₅₋₁₀ 芳基取代的






术语“杂芳基烷氧基”又可称为杂芳基取代的烷氧基，是指杂芳基-亚烷基-O-，其中“杂芳基”、“亚烷基”的定义如前文所述。例如 5-10 元杂芳基取代的烷氧基、5-10 元含氮杂芳基取代的 C₁₋₆ 烷氧基、5-10 元含硫杂芳基取代的 C₁₋₆ 烷氧基或 5-10 元含氧杂芳



术语“环烷基”是指单环饱和烷基，3-12 元环烷基含有 3-12 个环成员，例如 2-10 元环烷基、3 元、4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元或 10 元环烷基。具体的实例包

括但不限于：环丙基、环丁基、、环戊基或环己基。

10 术语“氰基”是指-CN 基团。

术语“氨基”是指-NH₂ 基团。

术语“胺基”是指氨基中的一个或多个氢被烷基取代后的产物，其中，“氨基”、“烷基”的定义如前文所述。具体例子包括：甲胺基、乙胺基、二甲胺基或二乙胺基等。

术语“硝基”是指-NO₂ 基团。

15 术语“亚氨基”是指由氨基上去掉一个氢原子后剩下的二价基团。其中，“氨基”的定义如前文所述。

本发明取得了如下至少一项的有益效果：

1、本发明化合物、其异构体或可药用盐，可作为制备预防或治疗糖尿病的药物
20 的中间体或者作为制备抑制血糖升高、降低血糖的药物的中间体。

2、本发明提供了制备上述化合物、其异构体或可药用盐的方法。

附图说明

25 此处所说明的附图用来提供对本发明的进一步理解，构成本申请的一部分，本发明的示意性实施例及其说明用于解释本发明，并不构成对本发明的不当限定。在附图中：

图 1 为本发明实施例 1 中的化合物 1 的 H-NMR 谱图；

图 2 为本发明实施例 2 中的化合物 2 的 H-NMR 谱图；

图 3 为本发明实施例 3 中的化合物 3 的 H-NMR 谱图；

30 图 4 为本发明实施例 4 中的化合物 4 的 H-NMR 谱图；

图 5 为本发明实施例 4 中的中间体化合物 4-6 的高效液相色谱图；

图 6 为本发明实施例 4 中的中间体化合物 4-7 的高效液相色谱图。

具体实施方式

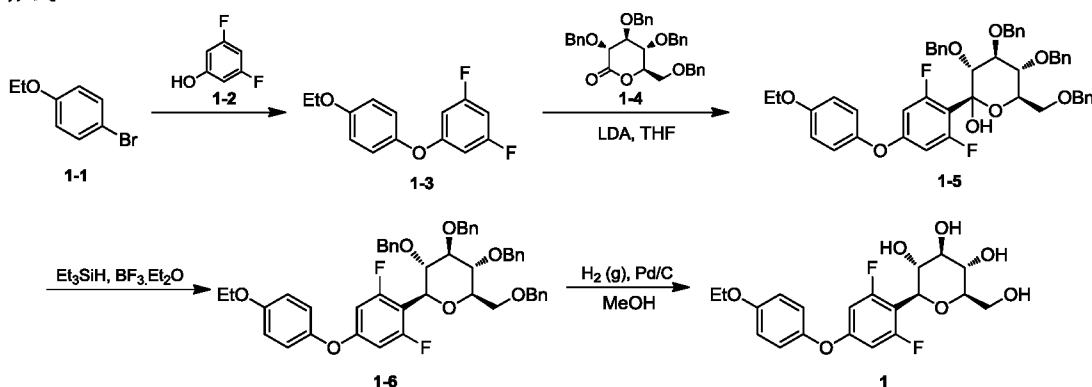
5 下面将结合实施例对本发明的实施方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。以下对至少一个示例性实施例的描述实际上仅仅是说明性的，决不作为对本发明及其应用或使用的任何限制。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

10 实施例中未注明具体条件者，按照常规反应条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市售购买获得的常规产品。

实施例 1: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-乙氧苯氧基)-2,6-二氟苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 1) 的制备



路线一:

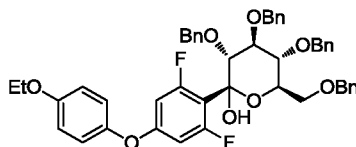


20 (1) 制备中间体化合物 1-3 (1-(4-乙氧苯氧基)-3,5-二氟苯)

取对溴苯乙醚 100 g (化合物 1-1, 496 mmol, 1 eq) 和 3,5-二氟苯酚 97 g (化合物 1-2, 746 mmol, 1.5 eq), 溶解于 1000 mL 二氧六环中, 得到溶液; 在 20℃ 下向上述溶液中依次加入 Cs₂CO₃ 324 g (994 mmol, 2 eq)、CuI 28.4g (149.2 mmol, 0.3 eq) 和亚硝酸异丁酯 30.8 g (298 mmol, 0.6 eq), 在 100℃ 下搅拌 12h, 反应完后降温至 20℃, 减压蒸馏得到浓缩物, 用水-石油醚萃取浓缩物, 收集石油醚相, 减压蒸馏得到粗品, 粗品过硅胶柱, 流动相为

25

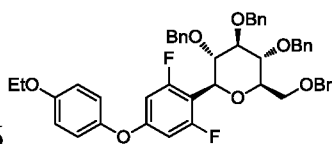
石油醚，得到 61.6g 化合物 1-3，为无色油状物，收率为 24.8%。



(2) 制备中间体化合物 1-5

取 23.8 g (95.1 mmol, 1.0 eq) 化合物 1-3，加入 165.0 mL 重蒸的四氢呋喃溶解，得到溶液；在 -70℃ 及 N₂ 保护下向上述溶液中逐滴加入 71.3 mL (2.0 M, 1.5 eq) LDA (二异丙基氨基锂) 的四氢呋喃溶液，然后在 -70℃ 及 N₂ 保护下搅拌 0.5 h，之后逐滴加入含 51.2 g (95.1 mmol, 1.0 eq) 化合物 1-4 的四氢呋喃溶液(使用 100.0 mL 重蒸 THF 配制)，再在 -70℃ 及 N₂ 保护下搅拌 1 h，将反应液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中，用乙酸乙酯萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品。粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯= 5:1 ~20:1 (V/V)，根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 46.0 g 化合物 1-5，为无色油状物，收率为 61.3%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO), δ: 7.29-7.31 (m, 20H), 6.96-7.03 (m, 4H), 6.45-6.49 (m, 2H), 4.60 (s, 8H), 4.06 (q, 2H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 3H), 1.41 (t, 3H)。m/z: 788.32。



(3) 制备中间体化合物 1-6

称取 46.0 g (59.2 mmol, 1.0 eq) 化合物 1-5，加入 320.0 mL 二氯甲烷溶解成溶液，在 20℃ 及氮气保护下向上述溶液中加入 Et₃SiH 8.2 g (70.0 mmol, 1.2 eq)，降温至 0℃，然后逐滴加入 BF₃·Et₂O 5.0 g (70.0 mmol, 1.2 eq)，在 20℃ 搅拌 2h，反应完全后，将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和氯化钠水溶液中洗涤，之后用二氯甲烷萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品。粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=1:0~10:1 (V/V)，根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 26.0 g 化合物 1-6，为无色油状物，收率为 57.7%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO), δ: 7.29-7.31 (m, 20H), 6.96-7.03 (m, 4H), 6.45-6.49 (m, 2H), 4.60 (s, 8H), 4.53 (d, 1H), 4.06 (q, 2H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 3H), 1.41 (t, 3H)。m/z: 772.32

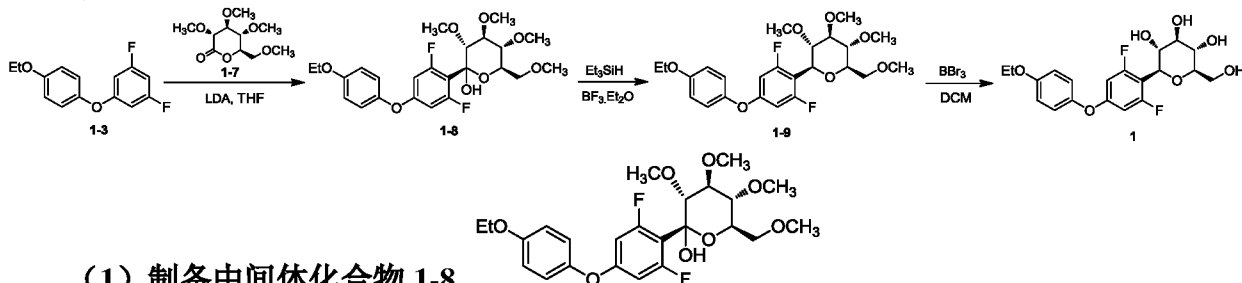
(4) 制备化合物 1

称取 26.0 g (33.6 mmol, 1.0 eq) 化合物 1-6，加入 200.0 mL 甲醇溶解，得到溶液；于氩气条件下向上述溶液中加入 15.0 g Pd/C (有效物质含量 10%)，反应体系抽真空后充氢气，在 50℃ 及 50 psi 氢气条件下反应 24 h，然后抽滤，滤液浓缩，浓缩物过 prep-HPLC (制

备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. 10 μ m; 流动相: 流动相 A 为水 (含 0.1% (W/W) 三氟乙酸), 流动相 B 为乙腈, 20min 内流动相 B 的体积百分数由 30% 逐渐升至 80%), 得到 4.6 g 化合物 1, 为白色固体, 收率为 33.3%。

如图 1 所示: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), δ : 6.96-7.03 (m, 4H), 6.45-6.49 (m, 2H), 4.53 (d, 1H), 4.06 (q, 2H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 3H), 1.41 (t, 3H)。m/z: 412.13。

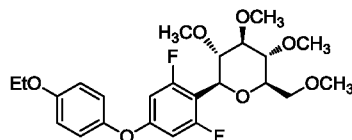
路线二:



(1) 制备中间体化合物 1-8

取 2.5 g (10 mmol, 1.0 eq) 路线一中制备的化合物 1-3, 加入 20 mL 重蒸四氢呋喃溶解, 得到溶液; 在 -70°C 及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 7.5 mL (2.0 M, 1.5 eq) LDA (二异丙基氨基锂) 的四氢呋喃溶液, 然后在 -70°C 及氮气保护下搅拌 0.5 h, 之后逐滴加入含 2.34 g (10 mmol, 1.0 eq) 化合物 1-7 的四氢呋喃 (使用 10 mL 重蒸 THF 配制) 溶液, 再在 -70°C 及氮气保护下搅拌 1 h, 将反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品。粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚: 乙酸乙酯 = 20:1 ~ 4:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 3.4 g 化合物 1-8, 收率为 71%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO), δ : 6.96-7.03 (m, 4H), 6.45-6.49 (m, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.45 (s, 9H), 3.34-3.44 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 1.41 (t, 3H)。m/z: 484.19。



(2) 制备中间体化合物 1-9

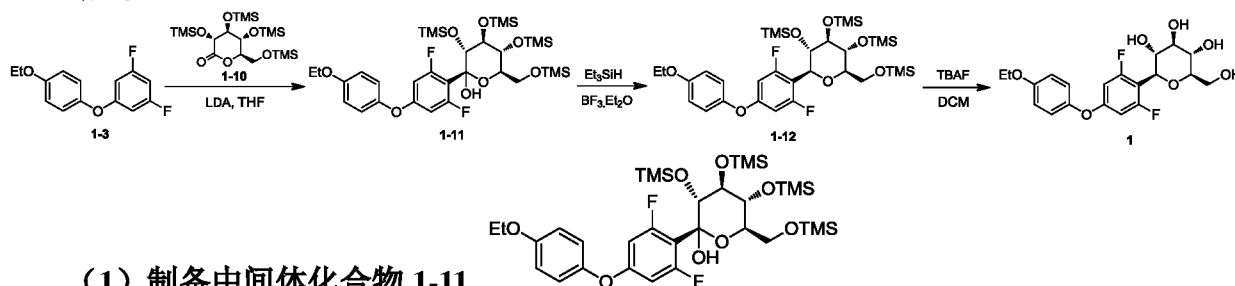
称取 3.4 g (7.1 mmol, 1.0 eq) 化合物 1-8, 溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 得到溶液; 在 20°C 及氮气保护下向上述溶液中加入 Et_3SiH 1.0 g (8.52 mmol, 1.2 eq), 降温至 0°C , 然后逐滴加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 0.6 g (8.52 mmol, 1.2 eq), 升温至 20°C 搅拌 2h, 反应完全后, 将反应液倾倒入 20.0 mL 饱和氯化钠水溶液中, 用二氯甲烷萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品。粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0~6:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 2.16 g 化合物 1-9, 收率为 65%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO), δ : 6.96-7.03 (m, 4H), 6.45-6.49 (m, 2H), 4.53 (d, 1H), 4.06 (q, 2H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.45 (s, 9H), 3.34-3.44 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 1.41 (t, 3H)。 m/z:468.19。

(3) 制备化合物 1

5 称取 2.16 g (4.6 mmol, 1.0 eq) 化合物 1-9, 加入 20 mL 二氯甲烷, 在 0°C 下逐滴加入三溴化硼 5.75 g (23 mmol), 保持 0°C 搅拌 2h, 反应完毕后, 将反应液倾倒入冰水中, 加入二氯甲烷萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得浓缩物; 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. 10 μ m; 流动相: 0.1% (W/W) 三氟乙酸水溶液-乙腈, 20min 内乙腈的体积百分数由 30% 逐渐升至 80%), 得到 0.6 g 化合物 1, 为白色固体, 收率为 32%。

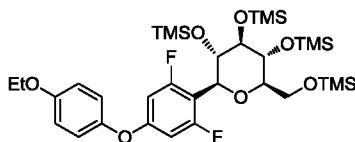
路线三:



15 取 2.5 g (10 mmol, 1.0 eq) 路线一中制备的化合物 1-3, 将其溶解在 20 mL 重蒸四氢呋喃中, 得到溶液, 在 -70°C 及 N₂ 保护下向上述溶液中逐滴加入 7.5 mL (2.0 M, 1.5 eq) LDA (二异丙基氨基锂) 的四氢呋喃溶液, 然后在 -70°C 及氮气保护下搅拌 0.5 h, 之后逐滴加入含 4.7 g (10 mmol, 1.0 eq) 化合物 1-10 的四氢呋喃(使用 10 mL 重蒸 THF 配制)溶液, 再在 -70°C 及氮气保护下搅拌 1 h, 将反应液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品。粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 4.4 g 化合物 1-11, 收率为 62%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO), δ : 6.96-7.03 (m, 4H), 6.45-6.49 (m, 2H), 4.06 (q, 2H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 3H), 1.41 (t, 3H), 0.21 (s, 36H)。 m/z:716.28。

(2) 制备中间体化合物 1-12



称取 4.4 g (6.2 mmol, 1.0 eq) 化合物 1-11, 溶解于 40 mL 二氯甲烷, 得到溶液, 在 20°C 及氮气保护下向上述溶液中加入 Et₃SiH 0.87 g (7.44 mmol, 1.2 eq), 降温至 0°C, 然后逐滴加入 BF₃·Et₂O 0.5 g (7.44 mmol, 1.2 eq), 升温至 20°C 搅拌 2h, 反应完全后, 将反应液倾倒入 20.0 mL 饱和氯化钠水溶液中, 用二氯甲烷萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品。

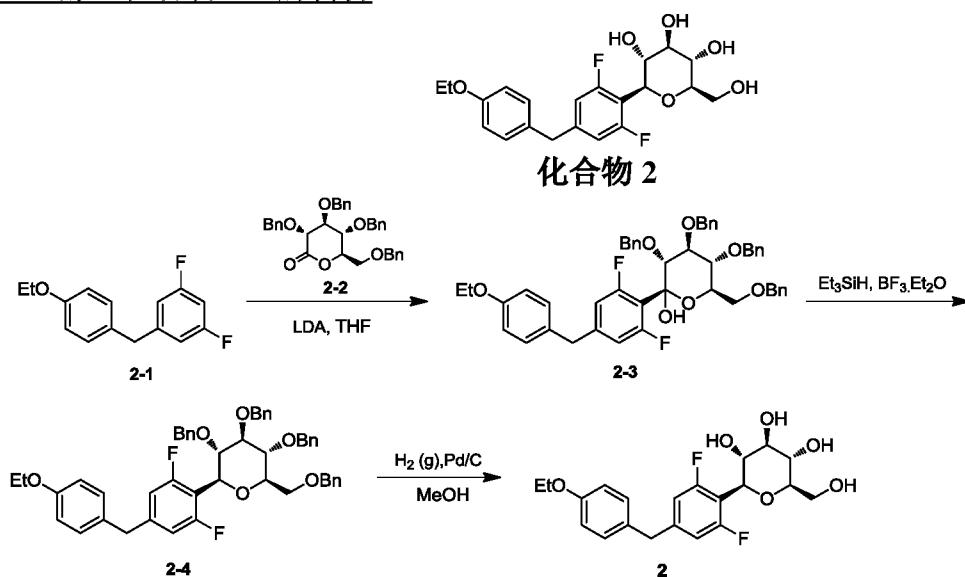
5 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=1:0~8:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 2.74 g 化合物 1-12, 收率为 63%。

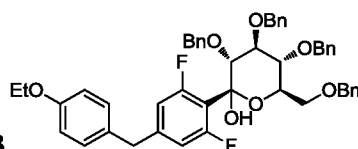
¹H NMR(400 MHz, DMSO), δ: 6.96-7.03 (m, 4H), 6.45-6.49 (m, 2H), 4.53 (d, 1H), 4.06 (q, 2H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 3H), 1.41 (t, 3H), 0.21 (s, 36H)。m/z:700.29。

10 (3) 制备化合物 1

称取 2.74 g (3.9 mmol, 1.0 eq) 化合物 1-12, 加入 40 mL 四氢呋喃, 加入 TBAF (四丁基氟化铵) 4.07 g (15.6 mmol, 4eq), 在 40°C 反应 6h, 反应完毕后, 加入二氯甲烷-饱和食盐水液体, 收集有机相, 减压蒸馏得浓缩物, 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. 10μm; 流动相: 0.1% (W/W) 三氟乙酸水溶液-乙腈, 20min 内乙腈的体积百分数由 30% 逐渐升至 80%), 得到 0.67 g 化合物 1, 为白色固体, 收率为 42%。

20 实施例 2: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-乙氧苄基)-2,6-二氟苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 2) 的制备

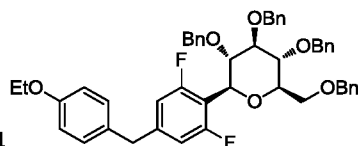




(1) 制备中间体化合物 2-3

称取 53g (213.4 mmol, 1.0 eq) 化合物 2-1, 溶解于 265 mL 重蒸四氢呋喃中, 得到溶液; 在 -70°C 及 N₂ 条件下向上述溶液中逐滴加入 106.6 mL (2.0 M, 1.0 eq) LDA 的四氢呋喃溶液, 在 -70°C 及氮气条件下搅拌 0.5 h, 然后逐滴加入含 115 g (213.4 mmol, 1.0 eq) 化合物 2-2 的四氢呋喃溶液(使用 106.0 mL 重蒸 THF 配制), 之后在 -70°C 及氮气条件下搅拌 1 h, 将反应液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品。粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚: 乙酸乙酯=20:1 ~ 5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 105.0 g 化合物 2-3, 为无色油状物, 收率为 62.5%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO), δ: 7.29-7.31 (m, 20H), 7.08 (dd, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.60 (s, 8H), 3.99 (q, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.30-3.45 (m, 3H), 1.35 (t, 3H)。m/z: 786.33。



(2) 制备中间体化合物 2-4

称取 105.0 g (133.4 mmol, 1.0 eq) 化合物 2-3, 溶解于 735.0 mL 二氯甲烷中, 得到溶液; 在 20°C 及氮气条件下向上述溶液中加入 Et₃SiH 18.6 g (160 mmol, 1.2 eq), 降温至 0°C, 逐滴加入 BF₃·Et₂O 22.75 g (160 mmol, 1.2 eq), 然后升温至 20°C 搅拌 2h, 反应完全后, 将反应液倾倒入 500.0 mL 饱和氯化钠水溶液中, 用二氯甲烷萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品。粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚: 乙酸乙酯=100:1~5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 68.0 g 化合物 2-4, 为白色固体, 收率为 66.1%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO), δ: 7.29-7.31 (m, 20H), 7.08 (dd, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.60 (s, 8H), 4.53 (d, 1H), 3.99 (q, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.30-3.45 (m, 3H), 1.35 (t, 3H)。m/z: 770.34。

(3) 制备化合物 2

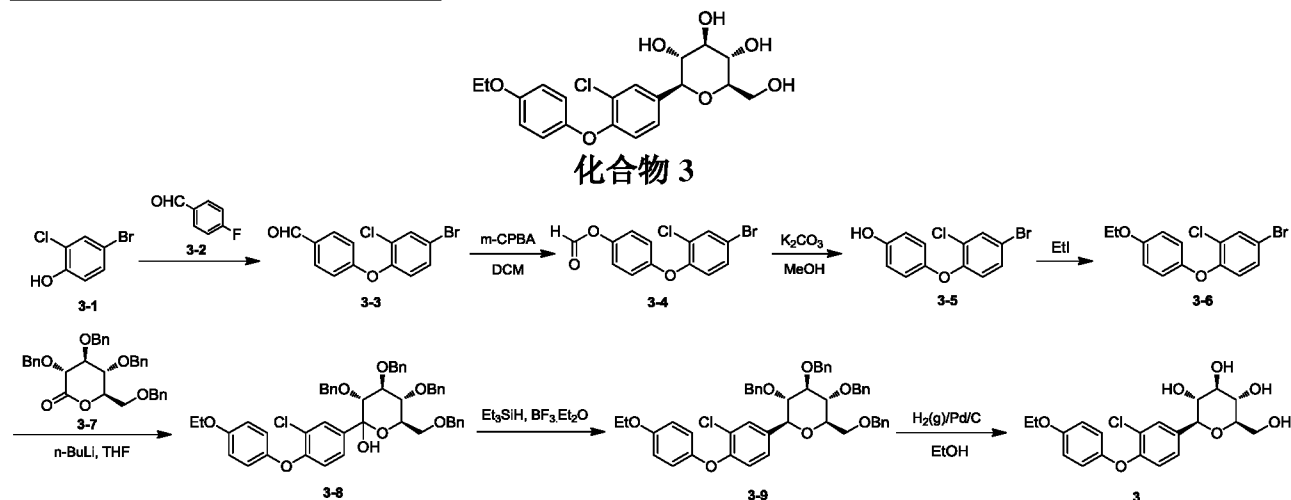
称取 68.0 g (88.2 mmol, 1.0 eq) 化合物 2-4, 加入 500.0 mL 甲醇, 在氩气条件下加入 22.0 g Pd/C (有效成分含量 10%), 反应体系抽真空充氢气, 在 50°C 及 50 psi 氢气条件下反应 24 h, 反应完成后, 抽滤, 将滤液浓缩, 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*100mm, i.d. 10μm; 流动相: 0.1% (W/W) 三氟乙酸水溶液-乙腈, 30min 内乙腈的体积百分数由 25% 逐渐上升至 53%), 得到 15 g 化合物 2,

为白色固体，收率为 41.5%。

如图 2 所示：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 7.08 (dd, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.54 (d, 1H), 3.99 (q, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.30-3.45 (m, 3H), 1.35 (t, 3H)。m/z:410.15。

5

实施例 3: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-氯-4-(4-乙氧苯氧基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 3) 的制备



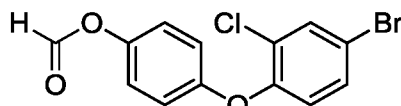
10

(1) 制备中间体化合物 3-3 (4-(4-溴-2-氯苯氧基)苯甲醛)

称取 60.0 g (289.2 mmol, 1.00 eq) 化合物 3-1, 加入 650.0 mL DMA (二甲基乙酰胺)、35.90 g (289.2 mmol, 1.00 eq) 化合物 3-2、42.37 g (306.6 mmol, 1.06 eq) 碳酸钾, 在 100°C 及氮气条件下反应 12 h, 反应完成后, 降温至室温, 用 MTBE (甲基叔丁基醚) 1.00 L 萃取, 收集有机相并用饱和食盐水 1.00 L 洗涤, 然后减压蒸馏获得浓缩物, 将浓缩物过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=40:1~3:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 67.0 g 化合物 3-3, 为淡黄色油状物, 收率为 72.1%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.66 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 0.8 Hz, J = 8.8 Hz, 3H)。

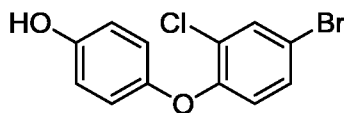
20



(2) 制备中间体化合物 3-4

取 67.0 g (215.1 mmol, 1.00 eq) 化合物 3-3, 加入 670.0 mL 二氯甲烷中溶解, 然后加入 m-CPBA 58.0 g (268.8 mmol, 纯度为 80%, 1.25 eq), 将上述体系在 20°C 反应 10 h, TLC 检测反应完全后, 在 10°C 条件下向反应液中加入 200.0 mL 饱和 Na₂SO₃ 水溶液, 再用

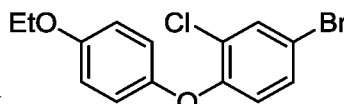
MTBE (300.0 mL)萃取, 收集有机相并依次用饱和碳酸钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 然后浓缩得到 70.0 g 粗品化合物 3-4, 无需纯化直接用于下一步。



(3) 制备中间体化合物 3-5

取步骤 (2) 制备的 70.0 g 粗品化合物 3-4, 加入 350 mL 甲醇、0.5 mL 浓盐酸(12 M), 在 20°C 搅拌 2 h, 反应完毕后, 减压蒸馏得到粗品。粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 67.0 g 化合物 3-5, 为浅黄色油状物。

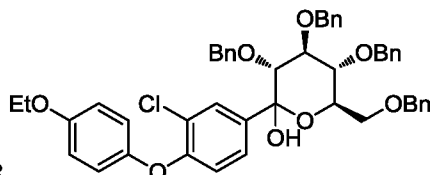
¹HNMR (400 MHz CDCl₃) δ: 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1H), 6.91-6.93 (m, 2H), 6.83-6.86 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。



(4) 制备中间体化合物 3-6

取 67.0 g(1.00 eq)化合物 3-5, 加入 450.0 mL 四氢呋喃, 降温至 0°C, 分批加入 16.5 g NaH (纯度为 60%, 2.4 eq), 然后逐滴加入 40.3 g 碘乙烷(258.3 mmol, 1.50 eq), 升温至 60°C 反应 12 h, 反应完成后, 降温至 0°C, 向反应液中加入 300.0 mL 饱和 NH₄Cl 水溶液, 再加入 MTBE 萃取, 收集有机相, 浓缩, 得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~10:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 55.0 g 化合物 3-6, 为浅黄色油状物, 收率为 74.8%。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17-7.20 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 2H), 6.79-6.85 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 7.2 Hz, J = 14.4 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

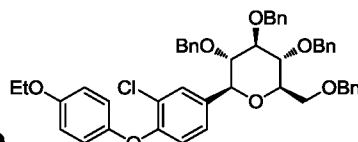


(5) 制备中间体化合物 3-8

称取 40.0 g(122.10 mmol, 1.00 eq)化合物 3-6, 溶解于 700 mL 重蒸 THF 中, 得到溶液; 在 -70°C 及 N₂ 条件下向上述溶液中逐滴加入 48.84 mL (2.5 M, 1.00 eq) n-BuLi (正丁基锂) 的四氢呋喃溶液, 在 -70°C 及氮气条件下搅拌 0.2 h, 再逐滴加入含 65.77 g(122.10 mmol, 1.00 eq)化合物 3-7 的四氢呋喃溶液(使用 100.0 mL 重蒸 THF 配制), 然后在 -70°C 及氮气条件下搅拌 1 h, 将反应液倾倒至饱和 NH₄Cl 水溶液中, 用 MTBE 萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1 ~ 5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪

检测结果，调整流动相的比例，得到 75.0 g 化合物 3-8，为无色油状物。

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.34-7.32 (d, J = 6.8Hz, 1H), 7.20-7.29 (m, 19H), 6.92-6.93 (m, 6H), 6.85 (s, 1H), 4.75-4.80 (m, 3H), 4.8-4.58 (m, 5H), 3.96-4.02 (m, 4H), 3.64-3.78 (m, 4H), 1.30 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。m/z:786.30。



5 (6) 制备中间体化合物 3-9

称取 75.0 g(95.3 mmol, 1.00 eq)化合物 3-8，加入 525.0 mL 二氯甲烷溶解，得到溶液；在 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et₃SiH 13.3 g (114.3 mmol, 1.20 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 BF₃·Et₂O 6.5 g (45.7 mmol, 1.2 eq)，然后升温至 20℃搅拌 2h，反应完全后，将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液中，用二氯甲烷萃取，收集有机相，减压蒸
10 馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1 (V/V)，根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 52.0 g 化合物 3-9，为白色固体，收率为 70.7%。

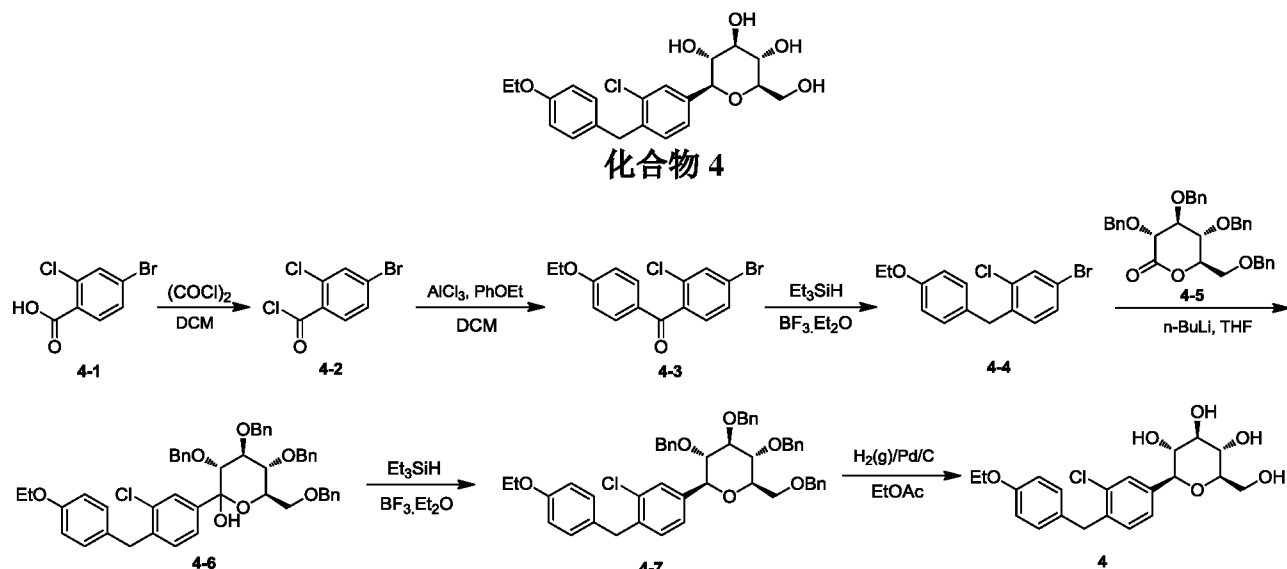
¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.34-7.32 (d, J = 6.8Hz, 1H), 7.20-7.29 (m, 19H), 6.92-6.93 (m, 6H), 6.85 (s, 1H), 4.75-4.80 (m, 3H), 4.8-4.58 (m, 5H), 4.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.96-4.02 (m, 4H), 3.64-3.78 (m, 4H), 1.30 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。m/z:770.30。

15 (7) 制备化合物 3

称取 44.0 g (57.0 mmol, 1.00 eq)化合物 3-9，加入 880.0 mL 乙醇溶解，得到溶液；在氩气条件下向上述溶液中加入 Pd/C 11.0 g (有效成分含量 10%)，反应体系抽真空充氢气，在 20℃及 30 psi 氢气条件下反应 12 h，反应完成后，抽滤，将滤液浓缩，浓缩物过 prep. SFC
20 (制备型 SFC) (柱子: Chiralpak IC-H, 250mm*30mm, i.d. 5 μ m; 流动相: A 相为 CO₂, B 相为含 0.1% (W/W) NH₃·H₂O 的异丙胺; A 相与 B 相体积比为 55: 45; 流速: 73g/min; 检测波长:220 nm; 柱温: 40℃; 压力: 100 bar)，得到 9.22 g 化合物 3，为白色固体。

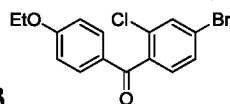
如图 3 所示: ¹HNMR(400 MHz, CD₃OD) δ : 7.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83-6.89 (m, 5H), 4.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.06 (q, 2H), 3.88 (dd, J = 2.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 5.2 Hz, J = 11.6 Hz, 1H), 3.40-3.44 (m, 3H), 3.30-3.31
25 (m, 1H), 1.37 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。m/z:410.11。

实施例 4: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-氯-4-(4-乙氧苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 4) 的制备



5 (1) 制备中间体化合物 4-2 (4-溴-2-氯苯甲酰氯)

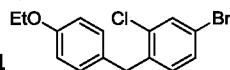
取 30.0g (127.41 mmol, 1.00 eq) 化合物 4-1, 加入 180.0mL 二氯甲烷 (DCM) 和 0.1mL DMF, 于 0℃ 下逐滴加入草酰氯 17.8 g (140.2 mmol, 1.10 eq), 滴加完毕后升温至 20℃ 反应 3 h, 反应完毕后得到化合物 4-2 的二氯甲烷溶液, 无需后处理直接用于下一步。



10 (2) 制备中间体化合物 4-3

在 0℃ 及氮气条件下, 向步骤 (1) 得到的化合物 4-2 的二氯甲烷溶液中加入乙氧基苯 15.5 g (127.4 mmol, 1.00 eq), 然后分批加入 AlCl₃ 17.0 g (127.4 mmol, 1.00 eq), 升温至 20℃ 反应 3 h, 反应完毕后降温至 0℃, 再加入 200 mL 稀盐酸, 然后加入饱和食盐水, 收集有机相, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压蒸馏浓缩, 得到浓缩物。向浓缩物中加入 MeOH 100 mL, 于 20℃ 搅拌 2 h, 析出固体, 过滤收集固体, 减压干燥得到 35.0 g 化合物 4-3, 15 为白色固体, 收率为 80.9%。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.74 (dd, J = 7.2 Hz, J = 9.2 Hz, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

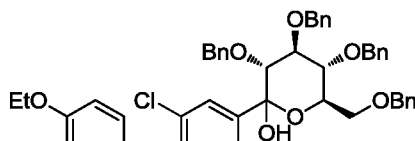


20 (3) 制备中间体化合物 4-4

取 35.0 g (103.1 mmol, 1.00 eq) 化合物 4-3, 加入 350.0 mL 乙腈, 于 20℃ 及氮气条件下加入 Et₃SiH 59.9 g (515.3 mmol, 5.00 eq), 再于 25℃ 及氮气条件下逐滴加入 BF₃·Et₂O 29.3g (206.1 mmol, 2.00 eq), 然后在 25℃ 反应 12 h, 反应完毕后, 向反应液中加入 300.0 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 MTBE 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 收集有机相, 用无水

硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩，得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚，得到 33.0 g 化合物 4-4，为浅黄色油状物，收率为 92.0%。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.98 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

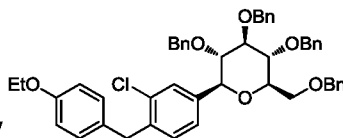


(4) 制备中间体化合物 4-6

称取 28.0 g (86.0 mmol, 1.00 eq) 化合物 4-4，加入 560 mL 重蒸 THF 溶解，得到溶液；在 -70℃ 及 N₂ 条件下向上述溶液中逐滴加入 34.4 mL (2.5 M, 1.00 eq) n-BuLi 的四氢呋喃溶液，在 -70℃ 及氮气条件下搅拌 0.2 h，然后逐滴加入含 46.3 g (86.0 mmol, 1.00 eq) 化合物 4-5 的四氢呋喃溶液(使用 100.0 mL 重蒸 THF 配制)，然后在 -70℃ 及氮气条件下搅拌 1 h，将反应液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中，用 MTBE 萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1 (V/V)，根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 56.0 g 化合物 4-6，为无色油状物，收率为 72.8%。

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ: 7.37 (s, 1H), 7.20-7.29 (m, 20H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92-6.93 (d, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.63 (s, 8H), 3.92-4.00 (m, 4H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.05-3.24 (m, 4H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。m/z: 784.32。

对得到的化合物 4-6 进行超临界流体色谱 (SFC) 检测，色谱柱: Chiralpak IC-H ; 规格为 250*30mm, i.d. 5μm; 流动相: A 相为 CO₂, B 相为含 0.1% (W/W) NH₃·H₂O 的异丙胺; A 相与 B 相体积比为 55: 45; 流速: 73g/min; 检测波长: 220 nm; 柱温: 40℃; 压力: 100 bar; 进样量 0.5μL。色谱峰如图 5 所示。



(5) 制备中间体化合物 4-7

称取 56.0g (71.3 mmol, 1.00 eq) 化合物 4-6，加入 390.0 mL 二氯甲烷溶解，得到溶液；在 20℃ 及氮气条件下向上述溶液中加入 Et₃SiH 9.95 g (85.6 mmol, 1.20 eq)，降温至 0℃，逐滴加入 BF₃·Et₂O 12.1g (85.6 mmol, 1.20 eq)，然后升温至 20℃ 搅拌 2h，反应完全后，将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和碳酸氢钠水溶液中，用二氯甲烷萃取，收集有机相，减压蒸馏，得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1 (V/V)，根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 55.0 g 化合物 4-7，为无色油状物，收率为 64.6%。

¹HNMR(400 MHz, DMSO)δ: 7.37 (s, 1H), 7.20-7.29 (m, 20H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92-6.93 (d, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.63 (s, 8H), 3.92-4.00 (m, 5H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.05-3.24 (m, 4H), 1.27(t, J = 7.2Hz, 3H)。 m/z:768.32。

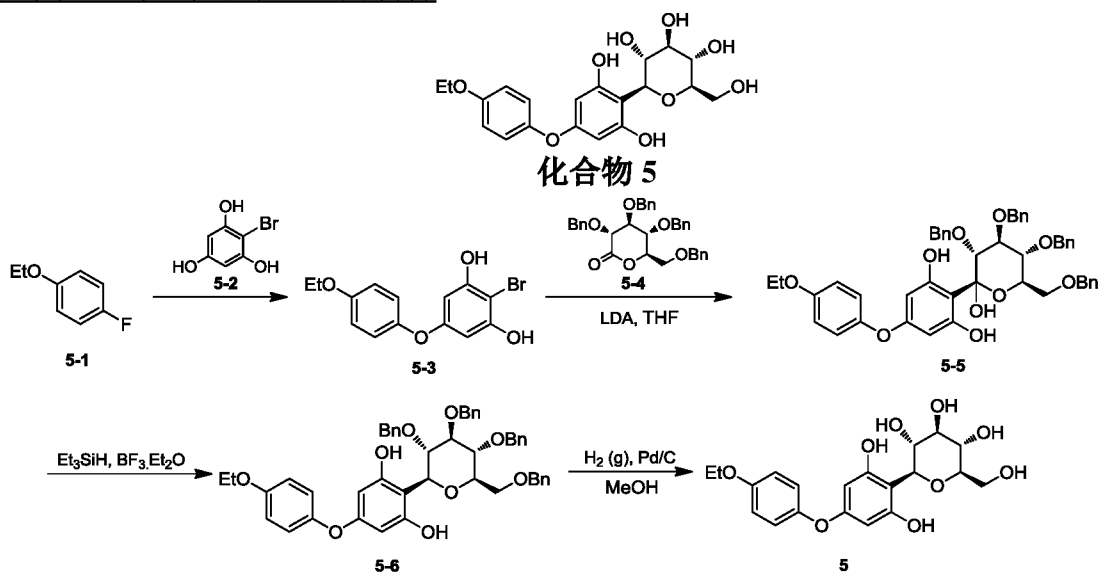
对得到的化合物 4-7 进行 SFC 检测, 柱子: Chiralpak IC-H, 250*30mm, i.d. 5μm; 流动相: A 相为 CO₂, B 相为含 0.1% (W/W) NH₃·H₂O 的异丙胺; A 相与 B 相体积比为 55: 45; 流速: 73g/min; 柱温: 40℃; 压力: 100 bar; 检测波长:220 nm; 进样量 0.5μL。色谱峰如图 6 所示。

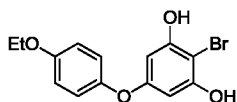
(6) 制备化合物 4

将 41.2 g(53.6 mmol, 1.00 eq)化合物 4-7 和 800.0 mL 乙酸乙酯搅拌均匀, 然后在氩气条件下加入 Pd/C 8.00 g (有效成分含量 10%), 反应体系抽真空充氢气, 在 20℃及 30 psi 氢气条件下反应 12 h, 反应完成后, 抽滤, 将滤液浓缩, 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC)(色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. 10μm; 流动相: 0.1% (W/W) 三氟乙酸水溶液-乙腈, 20min 内乙腈体积百分数由 26%逐渐上升至 46%), 得到 7.7 g 化合物 4, 为白色固体, 收率为 35.1%。

如图 4 所示: ¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ: 7.37 (s, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.7 (br.s, 4H), 3.92-4.00 (m, 5H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.05-3.24 (m, 4H), 1.27(t, J = 7.2Hz, 3H)。 m/z:408.13。

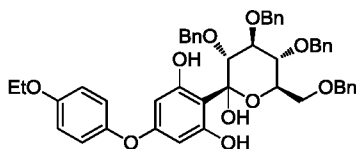
20 实施例 5: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-乙氧苯氧基)-2,6-二羟基苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 5) 的制备





(1) 制备中间体化合物 5-3

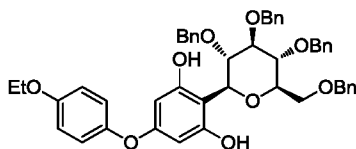
取对溴苯乙醚 69.4g (化合物 5-1, 496 mmol, 1 eq) 和 152.5 g 化合物 5-2 (744 mmol, 1.5 eq), 加入 500 mL 二甲基甲酰胺溶解, 得到溶液; 于 20℃ 向上述溶液中加入 Cs₂CO₃ 323 g (992 mmol, 2 eq), 然后于 100℃ 及氮气条件下搅拌 12h, 反应完全后降温至室温, 减压蒸
5 馏得到浓缩物, 用水-乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=40:1~5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 40.3g 化合物 5-3, 为无色油状物, 收率为 25%。



(2) 制备中间体化合物 5-5

取 40.3g (124 mmol, 1.0 eq) 化合物 5-3, 加入 180.0 mL 重蒸四氢呋喃溶解, 得到溶液;
10 于 -70℃ 及 N₂ 条件下向上述溶液中逐滴加入 148.8 mL (2.5 M, 3 eq) 正丁基锂的四氢呋喃溶液, 于 -70℃ 及氮气条件下搅拌 0.5 h, 然后逐滴加入含 66.7 g (124 mmol, 1.0 eq) 化合物 5-4 的四氢呋喃溶液(使用 150.0 mL 重蒸 THF 配制), 于 -70℃ 及氮气条件下搅拌 1 h, 将反应液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整
15 流动相的比例, 得到 31.6g 化合物 5-5, 收率为 32.5%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 7.20-7.29 (m, 15H), 6.92-7.03 (m, 9H), 6.18 (dd, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.53 (q, 2H), 4.03-4.09 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.63-3.65 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 2H), 1.42 (t, 3H)。m/z:784.32。



(3) 制备中间体化合物 5-6

称取 31.6 g (40.3 mmol, 1.0 eq) 化合物 5-5, 加入 350.0 mL 二氯甲烷溶解, 得到溶液;
20 于 20℃ 及氮气条件下向上述溶液中加入 Et₃SiH 5.6 g (48.36 mmol, 1.2 eq), 降温至 0℃, 逐滴加入 BF₃·Et₂O 3.5 g (48.36 mmol, 1.2 eq), 再升温至 20℃ 搅拌 2h, 反应完全后, 将反应液倾倒入饱和 200.0 mL 氯化钠水溶液中, 用二氯甲烷相萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=1:0~10:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检
25 测结果, 调整流动相的比例, 得到 18.8g 化合物 5-6, 收率为 61%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 7.20-7.29 (m, 15H), 6.92-7.03 (m, 9H), 6.18 (dd, 2H),

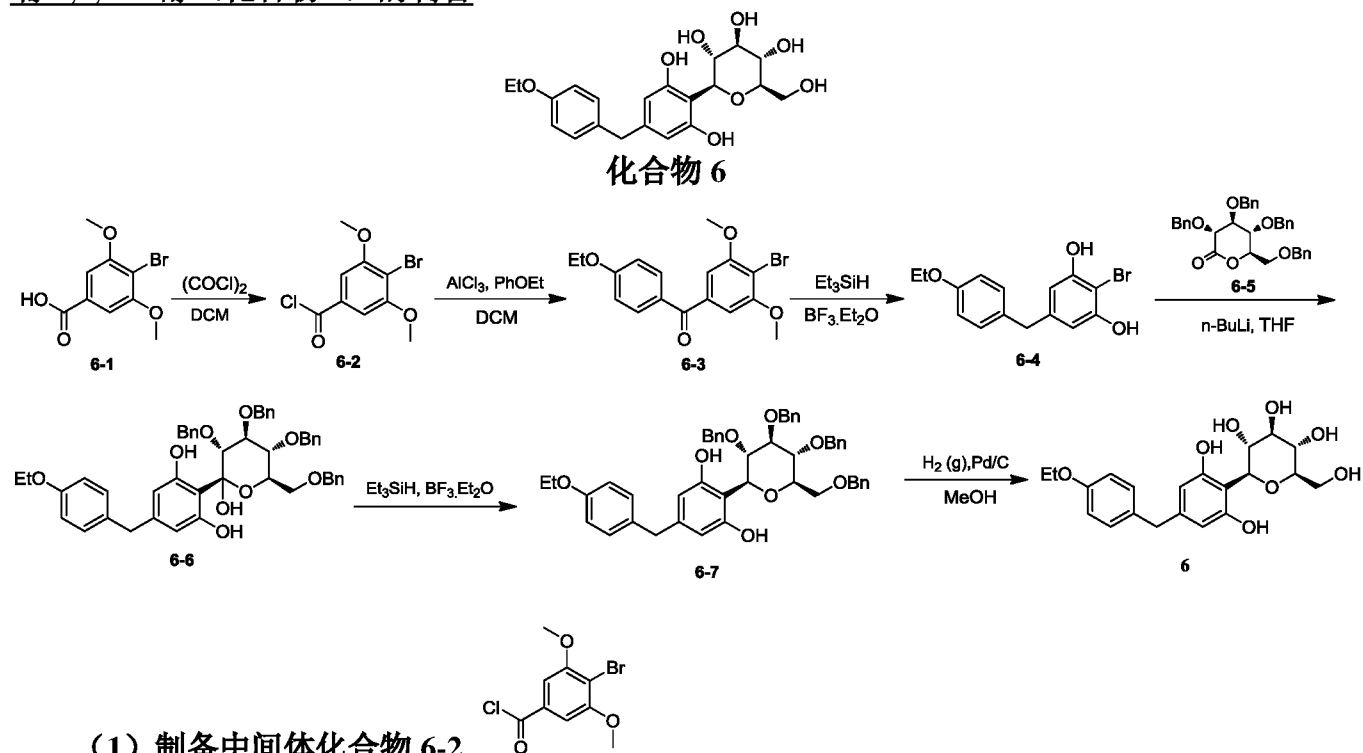
5.35 (d, 1H), 4.62 (s, 8H), 4.53 (q, 2H), 4.03-4.09 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.63-3.65 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 2H), 1.42 (t, 3H)。m/z:768.33。

(4) 制备化合物 5

称取 18.8g (24.5 mmol, 1.0 eq) 化合物 5-6, 加入 200.0 mL 甲醇溶解, 得到溶液; 于氩气条件下向上述溶液中加入 17.0 g Pd/C (有效物质含量 10%), 反应体系抽真空充氢气, 于 50°C 及 50 psi 氢气条件下反应 24 h, 反应完成后, 抽滤, 将滤液浓缩, 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. 10µm; 流动相: 0.1% (W/W) 三氟乙酸水溶液-乙腈, 20min 内乙腈的体积百分数由 30% 逐渐上升至 80%), 得到 3.0 g 化合物 5, 为白色固体, 收率为 30.1%。

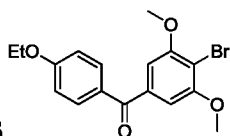
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 6.96-7.03 (m, 4H), 6.18 (dd, 2H), 5.35 (d, 1H), 4.53 (q, 2H), 4.03-4.09 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.63-3.65 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 2H), 1.42 (t, 3H)。m/z:408.14。

实施例 6: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-乙氧苄基)-2,6-二羟基苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 6) 的制备



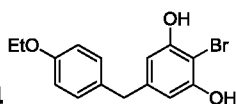
(1) 制备中间体化合物 6-2

取 60g (230.4 mmol, 1.00 eq) 化合物 6-1, 加入 200.0mL DCM 和 0.1mL DMF, 于 0°C 下逐滴加入草酰氯 132.2g(253.4 mmol, 1.10 eq), 滴加完毕后升温至 20°C 反应 3h, 反应完毕后, 得到化合物 6-2 的二氯甲烷溶液, 无需后处理直接用于下一步。



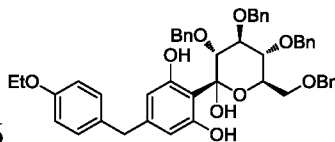
(2) 制备中间体化合物 6-3

于 0℃ 及氮气条件下，向步骤 (1) 得到的化合物 6-2 的二氯甲烷溶液中加入乙氧基苯 28.0 g (230.4 mmol, 1.00 eq)，然后分批加入 AlCl₃ 30.7g (230.4 mmol, 1.00 eq)，升温至 20℃ 反应 3 h，反应完毕后降温至 0℃，加入 200 mL 稀盐酸，再加入饱和食盐水，收集有机相，
5 无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，滤液减压蒸馏浓缩，得到浓缩物，向浓缩物中加入 MeOH 100 mL，于 20℃ 搅拌 2 h，析出固体，过滤收集固体，减压干燥得到 68g 化合物 6-3，收率为 80.9%。



(3) 制备中间体化合物 6-4

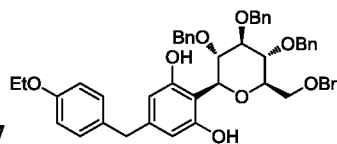
取 68g (186.4 mmol, 1.00 eq) 化合物 6-3，加入 350.0 mL 乙腈，于 20℃ 及氮气条件下加入 Et₃SiH 108.3g (932 mmol, 5.00 eq)，然后于 25℃ 及氮气条件下逐滴加入 BF₃·Et₂O 106g
10 (745.6mmol, 4.00 eq)，在 25℃ 反应 12 h，反应完毕后，向反应液中加入 300.0 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液，用 MTBE 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，收集有机相，采用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩，得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=50:1~5:1 (V/V)，根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 55.4 g 化合物 6-4，收率为 92.0%。



15 (4) 制备中间体化合物 6-6

称取 55.4 g (171.5 mmol, 1.0 eq) 化合物 6-4，加入 300 mL 重蒸四氢呋喃溶解，得到溶液；于 -70℃ 及 N₂ 条件下向上述溶液中逐滴加入 205.8 mL (2.5 M, 3.0 eq) 正丁基锂的四氢呋喃溶液，在 -70℃ 及氮气条件下搅拌 0.5 h，然后逐滴加入含 92 g (171.5 mmol, 1.0 eq) 化合物 6-5 的四氢呋喃溶液(使用 100.0 mL 重蒸 THF 配制)，在 -70℃ 及氮气条件下搅拌 1 h，
20 将反应液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中，用乙酸乙酯萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1 (V/V)，根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 40.3 g 化合物 6-6，收率为 30%。

¹H NMR (400 MHz, MeOD), δ: 7.20-7.29 (m, 15H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92-6.93 (m, 5H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.47 (s, 2H), 4.62 (s, 8H), 3.95-4.01 (q, 2H), 3.84-3.87 (m,
25 4H), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 3H), 1.36 (t, 3H)。 m/z: 782.34。



(5) 制备中间体化合物 6-7

称取 40.3 g (51.45 mmol, 1.0 eq) 化合物 6-6, 加入 300.0 mL 二氯甲烷溶解, 得到溶液; 于 20℃ 及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 7.16 g (61.74 mmol, 1.2 eq), 降温至 0℃, 逐滴加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 8.8 g (61.74 mmol, 1.2 eq), 升温至 20℃ 搅拌 2h, 反应完全后, 将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和氯化钠水溶液中, 用二氯甲烷萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚: 乙酸乙酯=100:1~5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 23.7g 化合物 6-7, 为白色固体, 收率为 60%。

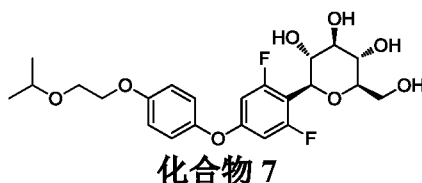
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD), δ : 7.20-7.29 (m, 15H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.92-6.93 (m, 5H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.47 (s, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.53-4.56 (m, 1H), 3.95-4.01 (q, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 3H), 1.36 (t, 3H)。 m/z : 766.35。

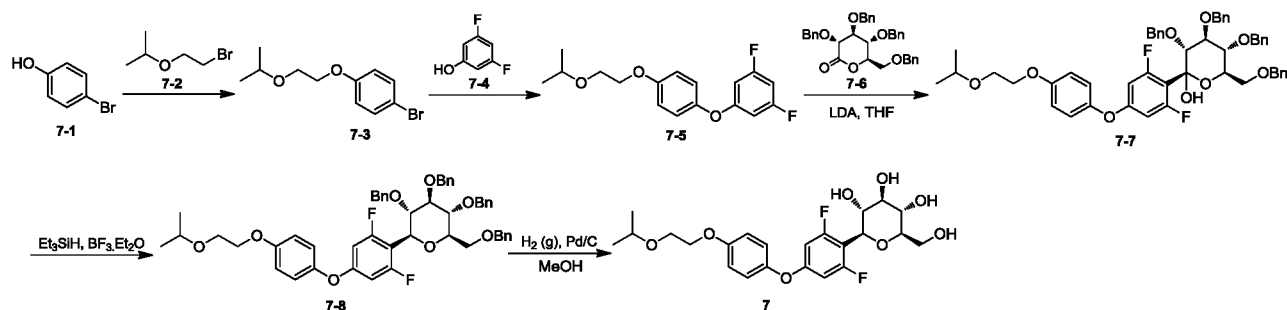
(6) 制备化合物 6

称取 23.7g (30.87 mmol, 1.0 eq) 化合物 6-7, 加入 200.0 mL 甲醇溶解, 得到溶液; 于氩气条件下向上述溶液中加入 12g Pd/C (有效成分含量 10%), 反应体系抽真空充氢气, 于 50℃ 及 50 psi 氢气条件下反应 24 h, 反应完成后抽滤, 将滤液浓缩, 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*100mm, i.d. 10 μ m; 流动相: 0.1% (W/W) 三氟乙酸水溶液-乙腈, 20min 内乙腈的体积百分数由 20% 逐渐上升至 60%), 得到 3.7 g 化合物 6, 为白色固体, 收率为 30%。

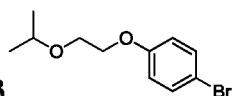
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO), δ : 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.47 (s, 2H), 4.53-4.56 (m, 1H), 3.95-4.01 (q, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 3H), 1.36 (t, 3H)。 m/z : 406.16。

实施例 7: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2,6-二氟-4-(4-(2-异丙氧乙氧基)苯氧基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 7) 的制备



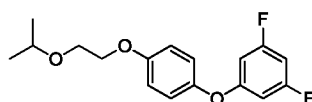


(1) 制备中间体化合物 7-3



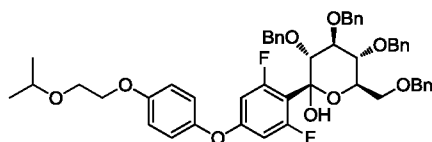
取对溴苯酚 100 g (化合物 7-1, 578 mmol, 1 eq)、96.5g (578 mmol, 1 eq) 化合物 7-2 和碳酸钾 95.7g, 加入 1000 mL 二氧六环, 于 60°C 条件下搅拌 12h, 反应完全后, 将反应液减压蒸馏得到浓缩物, 浓缩物用饱和食盐水-乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1 (V/V), 得到 104.8g 化合物 7-3, 收率为 70%。

(2) 制备中间体化合物 7-5



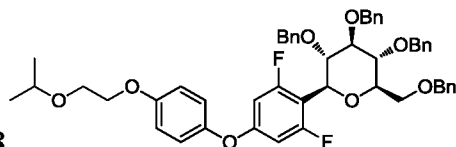
取 100 g (386 mmol, 1 eq) 化合物 7-3 和 3,5-二氟苯酚 60.2 g (化合物 7-4, 463.2 mmol, 1.2 eq), 加入 800 mL 二氧六环溶解, 得到溶液; 于 20°C 向上述溶液中依次加入 Cs₂CO₃ 252 g (772 mmol, 2 eq)、CuI 22g (115.8 mmol, 0.3 eq) 和亚硝酸异丁酯 23.9g (231.6 mmol, 0.6 eq), 然后于 100°C 下搅拌 12h, 反应完全后降温至 20°C, 减压蒸馏得到浓缩物, 浓缩物用水-乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~50:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 59.4g 化合物 7-5, 收率为 50%。

(3) 制备中间体化合物 7-7



取 59.4 g (193 mmol, 1.0 eq) 化合物 7-5, 加入 200.0 mL 重蒸四氢呋喃溶解, 得到溶液; 于 -70°C 及 N₂ 条件下向上述溶液中逐滴加入 144.6 mL (2.0 M, 1.5 eq) LDA (二异丙基氨基锂) 的四氢呋喃溶液, 同样条件下搅拌 0.5 h, 然后逐滴加入含 103.9 g (193 mmol, 1.0 eq) 化合物 7-6 的四氢呋喃溶液(用 200.0 mL 重蒸 THF 配制), 继续在同样条件下搅拌 1 h, 将反应液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 95.1 g 化合物 7-7, 收率为 58.3%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 7.23-7.30 (m, 17H), 6.96 (d, 2H), 6.92-6.93 (m, 5H), 6.87 (dd, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.29 (t, 2H), 4.03-4.09 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 3H), 3.11-3.13 (m, 1H), 1.08 (d, 6H)。 m/z:846.36。



(4) 制备中间体化合物 7-8

5 称取 95.1 g (112.5 mmol, 1.0 eq) 化合物 7-7, 加入 500.0 mL 二氯甲烷溶解, 得到溶液; 于 20℃ 及氮气条件下向上述溶液中加入 Et₃SiH 15.6 g (135 mmol, 1.2 eq), 降温至 0℃, 逐滴加入 BF₃·Et₂O 9.6 g (135 mmol, 1.2 eq), 升温至 20℃ 搅拌 2h。反应完全后, 将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和氯化钠水溶液中, 用二氯甲烷萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚: 乙酸乙酯=10:0~2:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 10 调整流动相的比例, 得到 52.1 g 化合物 7-8, 收率为 55.8%。

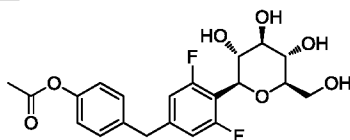
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 7.23-7.30 (m, 17H), 6.96 (d, 2H), 6.92-6.93 (m, 5H), 6.87 (dd, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.54 (d, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.03-4.09 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 3H), 3.11-3.13 (m, 1H), 1.08 (d, 6H)。 m/z:830.36。

(5) 制备化合物 7

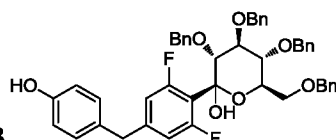
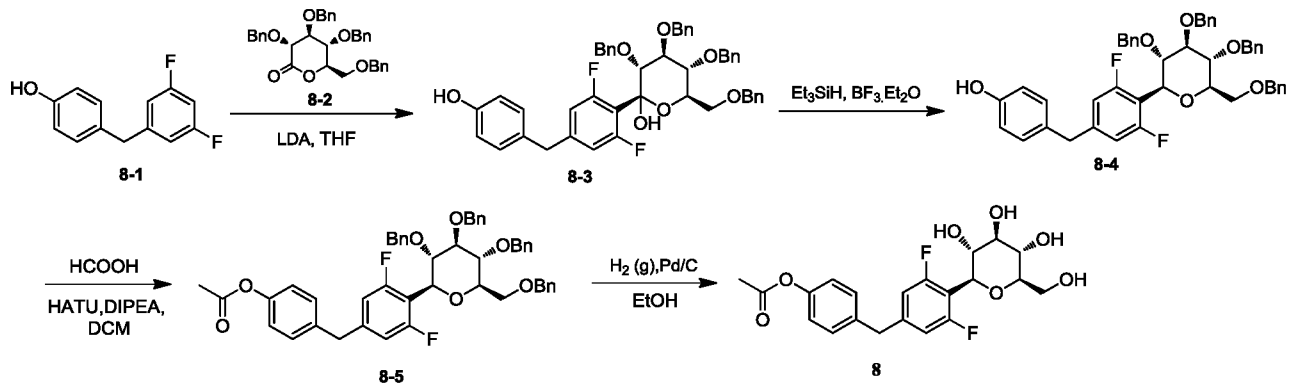
15 称取 52.1 g (62.8 mmol, 1.0 eq) 化合物 7-8, 加入 500.0 mL 甲醇溶解, 得到溶液; 于氩气条件下向上述溶液中加入 28.0 g Pd/C (有效物质含量 10%), 反应体系抽真空充氢气, 于 50℃ 及 50 psi 氢气条件下反应 24 h, 反应完成后, 抽滤, 将滤液浓缩, 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. 10μm; 流动相: 0.1% (W/W) 甲酸水溶液-乙腈, 20min 内乙腈体积百分数由 30% 逐渐上升至 80%), 得到 10.3 20 g 化合物 7, 为白色固体, 收率为 35%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 7.30 (dd, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.87 (dd, 2H), 4.54 (d, 1H), 4.29 (t, 2H), 4.03-4.09 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.34-3.44 (m, 3H), 3.11-3.13 (m, 1H), 1.08 (d, 6H)。 m/z:470.18。

25 **实施例 8: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-乙酰氧基苄基)-2,6-二氟苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 8) 的制备**



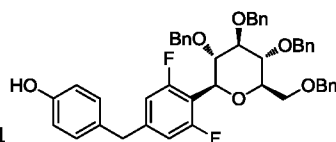
化合物 8



(1) 制备中间体化合物 8-3

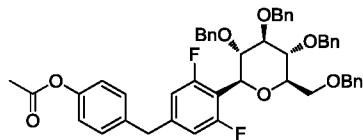
5 称取 50g (227 mmol, 1.0 eq) 化合物 8-1, 加入 300 mL 重蒸四氢呋喃溶解, 得到溶液; 于 -70°C 及 N₂ 条件下向上述溶液中逐滴加入 226.8 mL (2.0 M, 2.0 eq) LDA 的四氢呋喃溶液, 相同条件下搅拌 0.5 h, 然后逐滴加入含 122.3 g (227 mmol, 1.0 eq) 化合物 8-2 的四氢呋喃溶液(用 100.0 mL 重蒸 THF 配制), 继续在同样条件下搅拌 1 h, 将反应液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1 ~ 1:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到

10 101.5g 化合物 8-3, 收率为 59%。



(2) 制备中间体化合物 8-4

15 称取 101.5g (133.9 mmol, 1.0 eq) 化合物 8-3, 加入 800.0 mL 二氯甲烷溶解, 得到溶液; 于 20°C 及氮气条件下向上述溶液中加入 Et₃SiH 18.7 g (160.7 mmol, 1.2 eq), 降温至 0°C, 逐滴加入 BF₃·Et₂O 22.8 g (160.7 mmol, 1.2 eq), 升温至 20°C 搅拌 2h, 反应完全后, 将反应液倾倒入 500.0 mL 饱和氯化钠水溶液中, 用二氯甲烷萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~2:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 59.6g 化合物 8-4, 收率为 60%。



(3) 制备中间体化合物 8-5

20 称取 59.6g (80.3mmol, 1.0 eq) 化合物 8-4, 加入 500 mL 二氯甲烷、DIPEA 20.7g

(160.6mmol, 2eq) 和 HATU 35.5g (93.4mmol, 1.2eq), 再逐滴加入甲酸 4.3g (93.4mmol, 1.2eq), 然后在室温条件下搅拌 2 h, 用饱和食盐水洗涤, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~10:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 45.3 g 化合物 8-5, 收率为 72%。

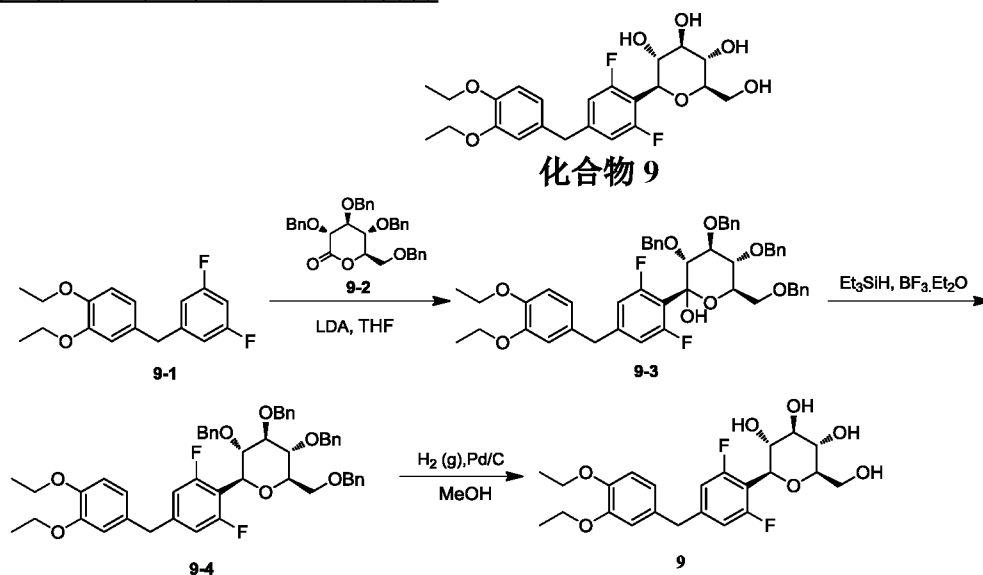
5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), δ : 7.27-7.31 (m, 15H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.92-6.93 (m, 5H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.42 (d, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.57 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.86-3.89 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 2.23 (s, 3H)。 m/z :784.32。

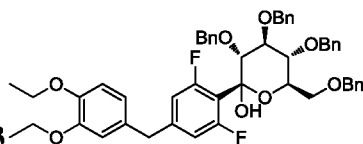
(4) 制备化合物 8

称取 68.0 g (57.8 mmol, 1.0 eq) 化合物 8-5, 加入 500.0 mL 乙醇溶解, 得到溶液; 于氩气条件下向上述溶液中加入 22.0 g Pd/C (有效成分含量 10%), 反应体系抽真空充氢气, 于 50°C 及 50 psi 氢气条件下反应 24 h, 反应完成后抽滤, 将滤液浓缩, 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*100mm, i.d. 10 μm ; 流动相: 0.1% (W/W) 三氟乙酸水溶液-乙腈, 20min 内乙腈的体积百分数由 25% 逐渐上升至 70%), 得到 9.5 g 化合物 8, 为白色固体, 收率为 39%。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), δ : 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.42 (d, 2H), 4.57 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.86-3.89 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 2.23 (s, 3H)。 m/z :424.13。

20 实施例 9: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(3,4-二乙氧苄基)-2,6-二氟苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 9) 的制备

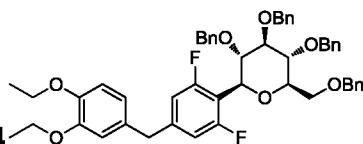




(1) 制备中间体化合物 9-3

称取 50g (171.2 mmol, 1.0 eq) 化合物 9-1, 加入 200 mL 重蒸的四氢呋喃溶解, 得到溶液; 在 -70°C 及 N₂ 条件下向上述溶液中逐滴加入 85.5 mL (2.0 M, 1.0 eq) LDA 的四氢呋喃溶液, 在相同条件下搅拌 0.5 h, 然后逐滴加入含 92.3 g (171.2 mmol, 1.0 eq) 化合物 9-2 的四氢呋喃溶液(用 100.0 mL 重蒸 THF 配制), 继续在同样条件下搅拌 1 h, 将反应液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚: 乙酸乙酯=20:1 ~ 2:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 92.3 g 化合物 9-3, 为无色油状物, 收率为 65%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 7.23-7.30 (m, 15H), 7.05 (s, 1H), 6.92-6.63 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.56 (d, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.06 (q, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.60-3.63 (m, 2H), 1.35 (t, 6H)。 m/z: 830.6。



(2) 制备中间体化合物 9-4

称取 92.3 g (111.3 mmol, 1.0 eq) 化合物 9-3, 加入 700.0 mL 二氯甲烷溶解, 形成溶液; 于 20°C 及氮气条件下向上述溶液中加入 Et₃SiH 15.6 g (133.6 mmol, 1.2 eq), 降温至 0°C, 逐滴加入 BF₃·Et₂O 19 g (133.6 mmol, 1.2 eq), 升温至 20°C 搅拌 2h, 反应完全后, 将反应液倾倒入 500.0 mL 饱和氯化钠水溶液中, 用二氯甲烷萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚: 乙酸乙酯=100:1~5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 60.7 g 化合物 9-4, 为白色固体, 收率为 67%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 7.23-7.30 (m, 15H), 7.05 (s, 1H), 6.92-6.63 (m, 5H), 6.79 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.56 (d, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.53-4.56 (m, 1H), 4.06 (q, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.60-3.63 (m, 2H), 1.35 (t, 6H)。 m/z: 814.37。

(3) 制备化合物 9

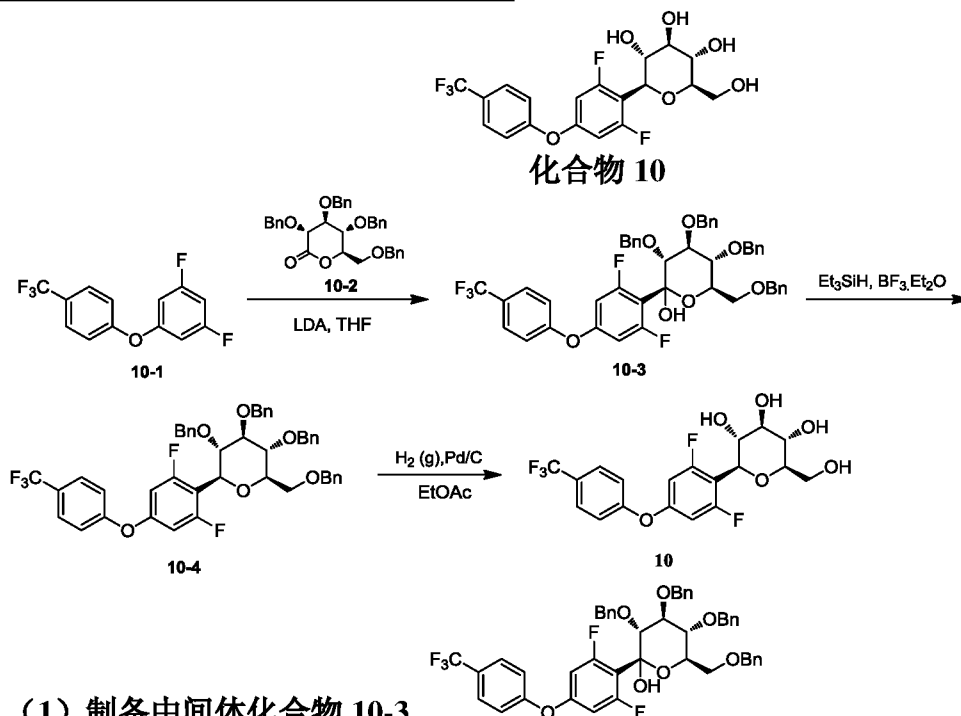
称取 60.7 g (74.5 mmol, 1.0 eq) 化合物 9-4, 加入 500.0 mL 甲醇溶解, 得到溶液; 在氩气条件下向上述溶液中加入 18.6 g Pd/C (有效成分含量 10%), 反应体系抽真空后充氢气, 在 50°C 及 50 psi 氢气条件下反应 24 h, 然后抽滤, 将滤液浓缩, 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*100mm, i.d. 10μm; 流动相: 0.1% (W/W) 甲酸水溶液-乙腈, 30min 内乙腈的体积百分数由 25% 逐渐上升至 60%), 得到

15.2 g 化合物 9, 为白色固体, 收率为 45%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), δ : 7.05 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.56 (d, 2H), 4.53-4.56 (m, 1H), 4.06 (q, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.60-3.63 (m, 2H), 1.35 (t, 6H)。 m/z :454.18。

5

实施例 10: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2,6-二氟-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 10) 的制备



10

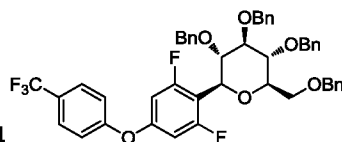
(1) 制备中间体化合物 10-3

称取 50g (182.4 mmol, 1.0 eq) 化合物 10-1, 加入 200 mL 重蒸的四氢呋喃, 得到溶液; 在 -70°C 及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 91.1 mL (2.0 M, 1.0 eq) LDA 的四氢呋喃溶液, 在同样条件下搅拌 0.2 h, 然后逐滴加入含 98.2 g (182.4 mmol, 1.0 eq) 化合物 10-2 的四氢呋喃溶液(采用 100.0 mL 重蒸 THF 配制), 滴加完毕后继续在同样条件下搅拌 1 h, 将反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1 ~ 2:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 86.5 g 化合物 10-3, 为无色油状物, 收率为 58.4%。

15

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), δ : 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23-7.32 (m, 17H), 6.92-6.95 (m, 5H), 6.88 (d, 2H), 4.62 (s, 8H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.61-3.63 (m, 3H)。 m/z :812.28。

20



(2) 制备中间体化合物 10-4

称取 86.5 g (106.6 mmol, 1.0 eq) 化合物 10-3, 加入 700.0 mL 二氯甲烷溶解, 形成溶液; 在室温氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 14.9 g (127.9 mmol, 1.2 eq), 降温至 0°C , 逐滴加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 18.2 g (127.9 mmol, 1.2 eq), 然后升至室温搅拌 2h, 反应完全后, 将反应液倾倒入 500.0 mL 饱和氯化钠水溶液中, 用二氯甲烷萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~3:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 56.8 g 化合物 10-4, 为白色固体, 收率为 67%。

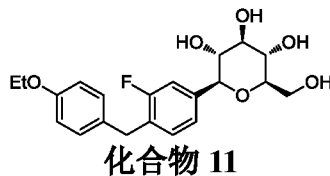
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), δ : 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23-7.32 (m, 17H), 6.92-6.95 (m, 5H), 6.88 (d, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.53-4.56 (m, 1H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.61-3.63 (m, 3H)。 m/z : 796.23。

(3) 制备化合物 10

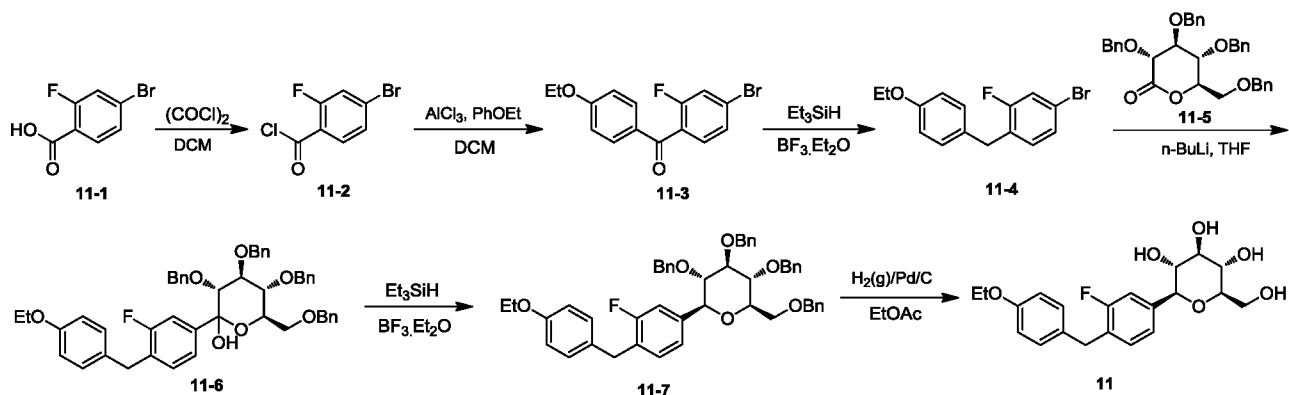
称取 56.8 g (71.4 mmol, 1.0 eq) 化合物 10-4, 加入 500.0 mL 乙酸乙酯溶解, 得到溶液; 于氩气条件下向上述溶液中加入 17.8 g Pd/C (湿钯碳, 有效成分含量 5%), 反应体系抽真空后充氢气, 在 50°C 及 50 psi 氢气条件下反应 12 h, 反应完成后, 抽滤, 将滤液浓缩, 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*100mm, i.d. 10 μm ; 流动相: 0.1% (W/W) 甲酸水溶液-乙腈, 30min 内乙腈的体积百分数由 25% 逐渐上升至 70%), 得到 13 g 化合物 10, 为白色固体, 收率为 42%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD), δ : 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.88 (d, 2H), 4.53-4.56 (m, 1H), 3.87-3.90 (m, 1H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.61-3.63 (m, 3H)。 m/z : 436.10。

实施例 11: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-乙氧苄基)-3-氟苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 11) 的制备

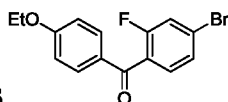


化合物 11



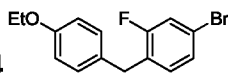
(1) 制备中间体化合物 11-2 (4-溴-2-氟苯甲酰氯)

取 30.0 g (137 mmol, 1.00 eq) 化合物 11-1, 加入 200.0 mL DCM 和 0.1 mL DMF, 在 0°C 下逐滴加入草酰氯 19.1 g (150.7 mmol, 1.10 eq), 滴加完后, 升至室温反应 5 h, 得到化合物 11-2 的二氯甲烷溶液, 无需后处理直接用于下一步。



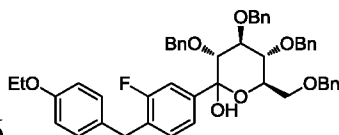
(2) 制备中间体化合物 11-3

在 0°C 及氮气条件下, 向步骤 (1) 得到的化合物 11-2 的二氯甲烷溶液中加入乙氧基苯 16.7 g (137 mmol, 1.00 eq), 然后分批加入 AlCl₃ 18.3 g (137 mmol, 1.00 eq), 之后将反应液升至室温反应 3 h, 完毕后将反应液降温至 0°C, 再加入 200 mL 稀盐酸, 然后加入饱和食盐水, 收集有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 将滤液减压蒸馏浓缩, 得到浓缩物。向浓缩物中加入 100 mL MeOH, 在 20°C 搅拌 2 h, 析出固体, 过滤收集固体, 减压干燥得到 33.3 g 化合物 11-3, 为白色固体, 收率为 75.2%。



(3) 制备中间体化合物 11-4

取 33.3g (103.1 mmol, 1.00 eq) 化合物 11-3, 加入 350.0 mL 乙腈, 在 20°C 及氮气条件下加入 18 g (154.65 mmol, 1.5 eq) Et₃SiH, 然后在 25°C 及氮气条件下逐滴加入 29.3 g (206.1 mmol, 2.00 eq) BF₃·Et₂O, 将得到的混合物在 25°C 反应 12 h, 反应完后, 向反应液中加入 300.0 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 然后用 MTBE 萃取, 收集有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚, 得到 28.4g 化合物 11-4, 收率为 89%。

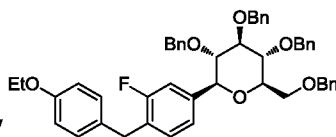


(4) 制备中间体化合物 11-6

称取 28.4 g (91.8 mmol, 1.00 eq) 化合物 11-4, 加入 600 mL 重蒸 THF 溶解, 得到溶液; 在 -70°C 及 N₂ 条件下向上述溶液中逐滴加入 36.7 mL (2.5 M, 1.00 eq) n-BuLi 的四氢呋喃溶

液, 在同样条件下搅拌 0.2 h, 然后逐滴加入含 49.4 g (91.8 mmol, 1.00 eq) 化合物 11-5 的四氢呋喃溶液(用 100.0 mL 重蒸 THF 配制), 然后继续在同样条件下搅拌 1 h, 将反应液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中, 采用 MTBE 萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~3:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 52.9 g 化合物 11-6, 收率为 75%。

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.26-7.32 (m, 15H), 7.15 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.89-6.93 (m, 7H), 6.79 (d, 1H), 4.62 (s, 8H), 3.94-4.02 (m, 4H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.06-3.25 (m, 4H), 1.34 (t, 3H)。m/z:768.35。



(5) 制备中间体化合物 11-7

称取 52.9 g (68.85 mmol, 1.00 eq) 化合物 11-6, 加入 400.0 mL 二氯甲烷溶解, 得到溶液; 于 20°C 及氮气条件下向上述溶液中加入 Et₃SiH 9.6 g (82.62 mmol, 1.20 eq), 降温至 0°C, 逐滴加入 BF₃·Et₂O 11.7g (82.62 mmol, 1.20 eq), 然后升至 20°C 搅拌 2h; 反应完全后, 将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和碳酸氢钠水溶液中, 收集二氯甲烷相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~4:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 35.3 g 化合物 11-7, 收率为 68%。

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.26-7.32 (m, 15H), 7.15 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.89-6.93 (m, 7H), 6.79 (d, 1H), 4.62 (s, 8H), 4.57 (d, 1H), 3.94-4.02 (m, 4H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.06-3.25 (m, 4H), 1.34 (t, 3H)。m/z:752.35。

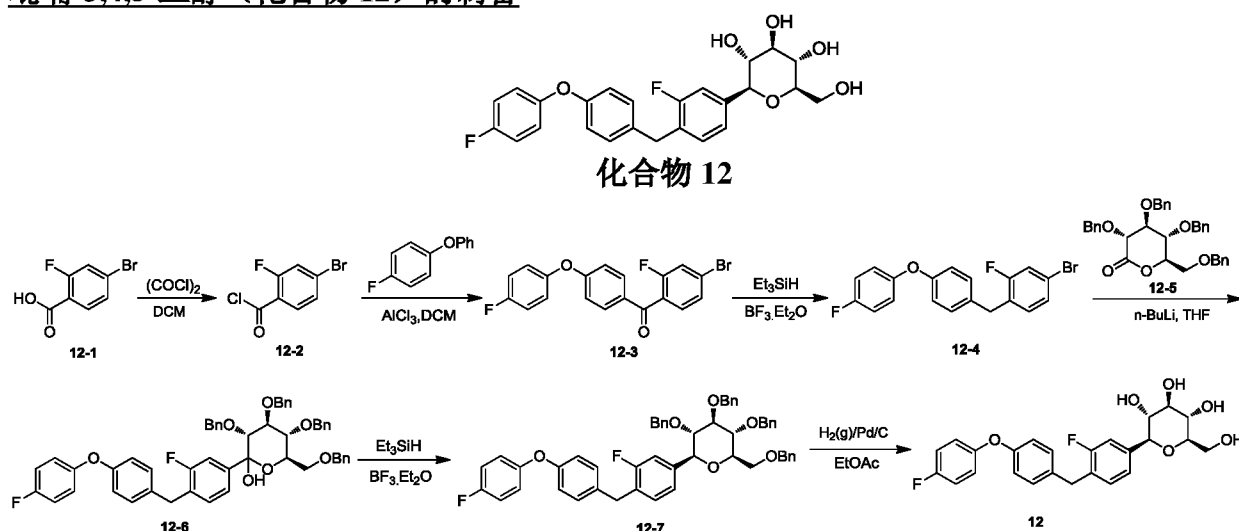
(6) 制备化合物 11

取 35.3 g (46.8 mmol, 1.00 eq) 化合物 11-7 和 600.0 mL 乙酸乙酯, 在搅拌条件下混合均匀, 然后于氩气条件下加入 Pd/C 7.00 g (有效成分含量 10%), 反应体系抽真空充氢气, 并在 30 psi 氢气及 20°C 条件下反应 12 h, 反应完成后抽滤, 将滤液浓缩, 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. 10 μ m; 流动相: 0.1% (W/W) 三氟乙酸水溶液-乙腈, 20min 内乙腈的体积百分数由 20% 逐渐上升至 60%), 得到 6.8 g 化合物 11, 为白色固体, 收率为 37%。

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.15 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 4.7 (d, 4H), 3.94-4.02 (m, 5H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 1H), 3.06-3.25 (m, 4H), 1.34 (t, 3H)。m/z:392.16。

实施例 12: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(3-氟-4-(4-(4-氟苯氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 12) 的制备

5



(1) 制备中间体化合物 12-2 (4-溴-2-氟苯甲酰氯)

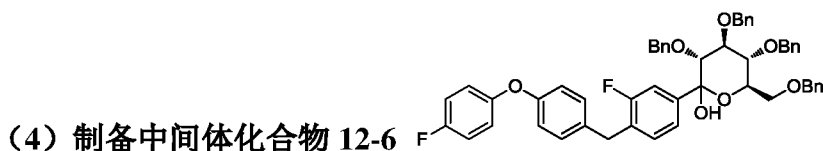
取 30.0 g (137 mmol, 1.00 eq) 化合物 12-1, 加入 200.0 mL DCM 和 0.1 mL DMF, 于 0°C 下逐滴加入草酰氯 19.1 g (150.7 mmol, 1.10 eq), 滴加完毕后升至 20°C 反应 3 h, 得到化合物 12-2 的二氯甲烷溶液, 无需后处理直接用于下一步。

(2) 制备中间体化合物 12-3

于 0°C 及氮气条件下, 向步骤 (1) 得到的化合物 12-2 的二氯甲烷溶液中加入对氟苯氧基苯 25.7 g (137 mmol, 1.00 eq), 然后分批加入 AlCl₃ 18.3 g (137 mmol, 1.00 eq), 之后将反应液升至 20°C 反应 5 h, 反应完后将反应液降温至 0°C, 再加入 200 mL 稀盐酸, 然后加入饱和食盐水, 收集有机相, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 将滤液减压蒸馏浓缩, 得到浓缩物; 向浓缩物中加入 100 mL MeOH, 于 20°C 搅拌 2 h, 析出固体, 过滤收集固体, 减压干燥得到 45.3 g 化合物 12-3, 为白色固体, 收率为 85%。

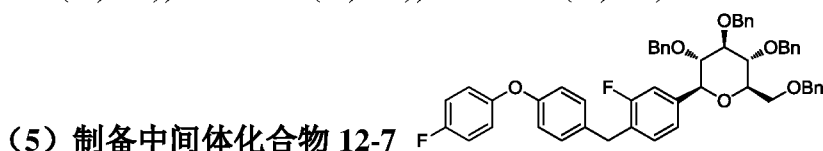
(3) 制备中间体化合物 12-4

取 45.3 g (116.4 mmol, 1.00 eq) 化合物 12-3, 加入 400.0 mL 乙腈, 于 20°C 及氮气条件下加入 Et₃SiH 40.6 g (349.2 mmol, 3.00 eq), 然后于 25°C 及氮气条件下逐滴加入 BF₃·Et₂O 33g (232.8 mmol, 2.00 eq), 将得到的混合物于 25°C 反应 12 h, 反应完后向反应液中加入 300.0 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 MTBE 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 收集有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚, 得到 39.7 g 化合物 12-4, 收率为 91.0%。



称取 39.7 g (105.9 mmol, 1.00 eq) 化合物 12-4, 加入 600 mL 重蒸 THF 溶解, 得到溶液; 于 -70°C 及 N₂ 条件下向上述溶液中逐滴加入 42.4 mL (2.5 M, 1.00 eq) n-BuLi 的四氢呋喃溶液, 在同样条件下搅拌 0.2 h, 然后逐滴加入含 57 g (105.9 mmol, 1.00 eq) 化合物 12-5 的四氢呋喃溶液(用 150.0 mL 重蒸 THF 配制), 继续在同样条件下搅拌 1 h, 将反应液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中, 用 MTBE 萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~4:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 66.2 g 化合物 12-6, 收率为 75%。

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ: 7.41 (dd, 2H), 7.25-7.32 (m, 17H), 7.18 (dd, 2H), 7.16 (dd, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.93-6.99 (m, 6H), 6.75 (d, 1H), 4.62 (s, 8H), 3.91-4.04 (m, 2H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.05-3.24 (m, 2H)。m/z: 834.33。



称取 66.2 g (79.4 mmol, 1.00 eq) 化合物 12-6, 加入 400.0 mL 二氯甲烷溶解, 得到溶液; 于 20°C 及氮气条件下向上述溶液中加入 Et₃SiH 11 g (95.3 mmol, 1.20 eq), 降温至 0°C, 逐滴加入 BF₃·Et₂O 13.5 g (95.3 mmol, 1.20 eq), 然后升至 20°C 搅拌 2h, 反应完后将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和碳酸氢钠水溶液中, 收集二氯甲烷相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~4:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 39.6 g 化合物 12-7, 收率为 61%。

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ: 7.41 (dd, 2H), 7.25-7.32 (m, 17H), 7.18 (dd, 2H), 7.16 (dd, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.93-6.99 (m, 6H), 6.75 (d, 1H), 4.62 (s, 8H), 4.62 (d, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.05-3.24 (m, 2H)。m/z: 818.34。

(6) 制备化合物 12

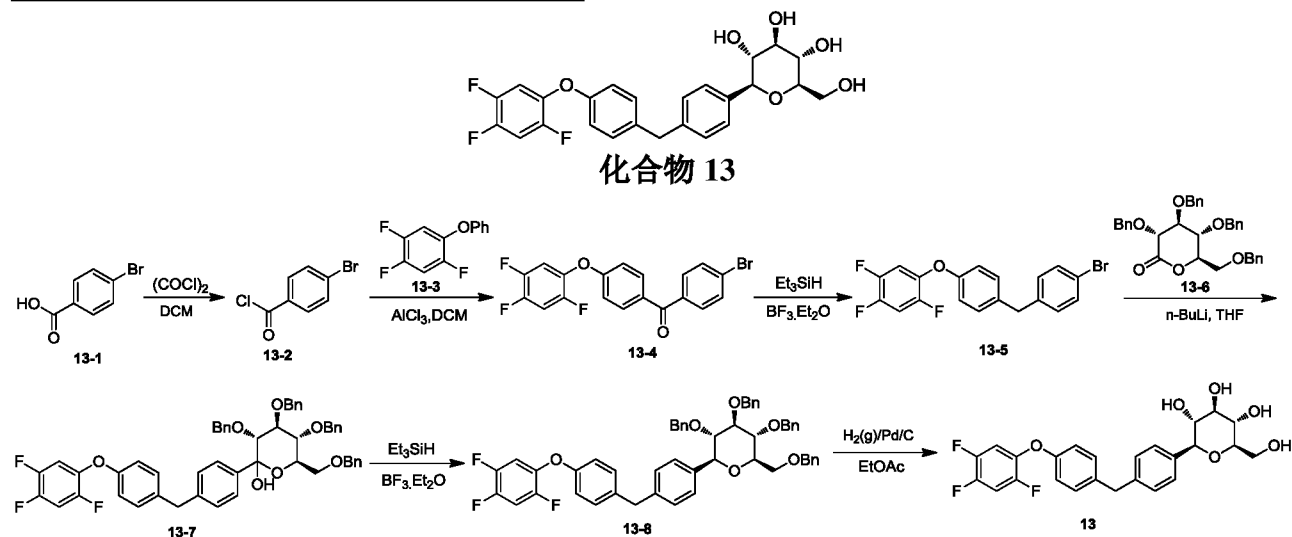
取 39.6 g (48.4 mmol, 1.00 eq) 化合物 12-7 和 800.0 mL 乙酸乙酯, 在搅拌条件下混合均匀, 然后于氩气条件下加入 Pd/C 7.2 g (有效成分含量 10%), 反应体系抽真空充氢气, 在 30 psi 氢气及室温条件下反应 12 h, 反应完后抽滤, 将滤液浓缩, 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. 10 μm; 流动相: 0.1% (W/W) 三氟乙酸水溶液-乙腈, 30min 内乙腈的体积百分数由 20% 逐渐上升至 60%),

得到 8.2 g 化合物 12，为白色固体，收率为 37%。

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.41 (dd, 2H), 7.25 (dd, 2H), 7.18(dd, 2H), 7.16 (dd, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.95 (s, 2H), 4.62 (d, 1H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.05-3.24 (m, 2H)。m/z:458.15。

5

实施例 13: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-(2,4,5-三氟苯氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 13) 的制备



10

(1) 制备中间体化合物 13-2 (4-溴-苯甲酰氯)

取 27.5 g (137 mmol, 1.00 eq) 化合物 13-1，加入 200.0 mL DCM 和 0.1 mL DMF，于 0℃ 下逐滴加入草酰氯 19.1 g (150.7 mmol, 1.10 eq)，滴加完毕后升至 20℃ 反应 3 h，反应完毕后，得到化合物 13-2 的二氯甲烷溶液，无需后处理直接用于下一步。

15

(2) 制备中间体化合物 13-4

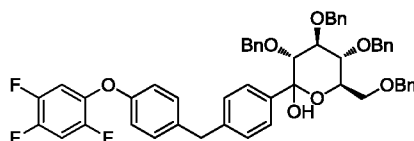
于 0℃ 及氮气条件下，向步骤(1)得到的化合物 13-2 的二氯甲烷溶液中加入 30.7 g (137 mmol, 1.00 eq) 化合物 13-3，然后分批加入 18.3 g (137 mmol, 1.00 eq) AlCl₃，加入完后，将反应液升至 20℃ 反应 5 h，反应完后，将反应液降至 0℃，再加入 200 mL 稀盐酸，然后加入饱和食盐水，收集有机相，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，将滤液减压蒸馏浓缩，得到浓缩物；向浓缩物中加入 100 mL MeOH，于 20℃ 搅拌 2 h，析出固体，过滤收集固体，减压干燥得到 45.7 g 化合物 13-4，为白色固体，收率为 82%。

20

(3) 制备中间体化合物 13-5

取 45.7 g (112.3 mmol, 1.00 eq) 化合物 13-4，加入 400.0 mL 乙腈，于 20℃ 及氮气条件

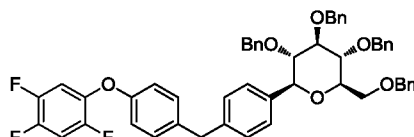
下加入 Et_3SiH 39 g(336.9 mmol, 3.00 eq), 然后于 25°C 及氮气条件下逐滴加入 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 31.8g(224.6 mmol, 2.00 eq), 将得到的混合物于 25°C 反应 12 h, 反应完毕后, 向得到的反应液中加入 300.0 mL 饱和 NaHCO_3 水溶液, 用 MTBE 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 收集有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~50:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 40.6 g 化合物 13-5, 收率为 92%。



(4) 制备中间体化合物 13-7

称取 40.6 g (103.3 mmol, 1.00 eq) 化合物 13-5, 加入 600 mL 重蒸 THF 溶解, 得到溶液; 于 -70°C 及 N_2 条件下向上述溶液中逐滴加入 41.4 mL (2.5 M, 1.00 eq) $n\text{-BuLi}$ 的四氢呋喃溶液, 在同样条件下搅拌 0.2 h, 然后逐滴加入含 55.6 g (103.3 mmol, 1.00 eq) 化合物 13-6 的四氢呋喃溶液(用 150.0 mL 重蒸 THF 配制), 继续在同样条件下搅拌 1 h, 将得到的反应液倾倒入饱和 NH_4Cl 水溶液中, 用 MTBE 萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚: 乙酸乙酯=50:1~3:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 59 g 化合物 13-7, 收率为 67%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 7.29-7.35 (m, 17H), 7.26 (d, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.19 (dd, 2H), 7.16 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.92-6.94 (m, 5H), 6.68 (t, 1H), , 4.62 (s, 8H), 3.97 (s, 2H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.05-3.24 (m, 2H)。 m/z :852.32。



(5) 制备中间体化合物 13-8

称取 59 g(69.2 mmol, 1.00 eq) 化合物 13-7, 加入 400.0 mL 二氯甲烷溶解, 得到溶液; 于 20°C 及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 9.6 g(83 mmol, 1.20 eq), 降温至 0°C , 逐滴加入 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 11.8 g(83 mmol, 1.20 eq), 然后升至 20°C 搅拌 2h, 反应完全后, 将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和碳酸氢钠水溶液中, 收集二氯甲烷相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚: 乙酸乙酯=50:1~4:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 34.2 g 化合物 13-8, 收率为 59%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 7.29-7.35 (m, 17H), 7.26 (d, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.19 (dd, 2H), 7.16 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.92-6.94 (m, 5H), 6.68 (t, 1H), 4.62 (s, 8H), 4.05 (d, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.05-3.24 (m, 2H)。

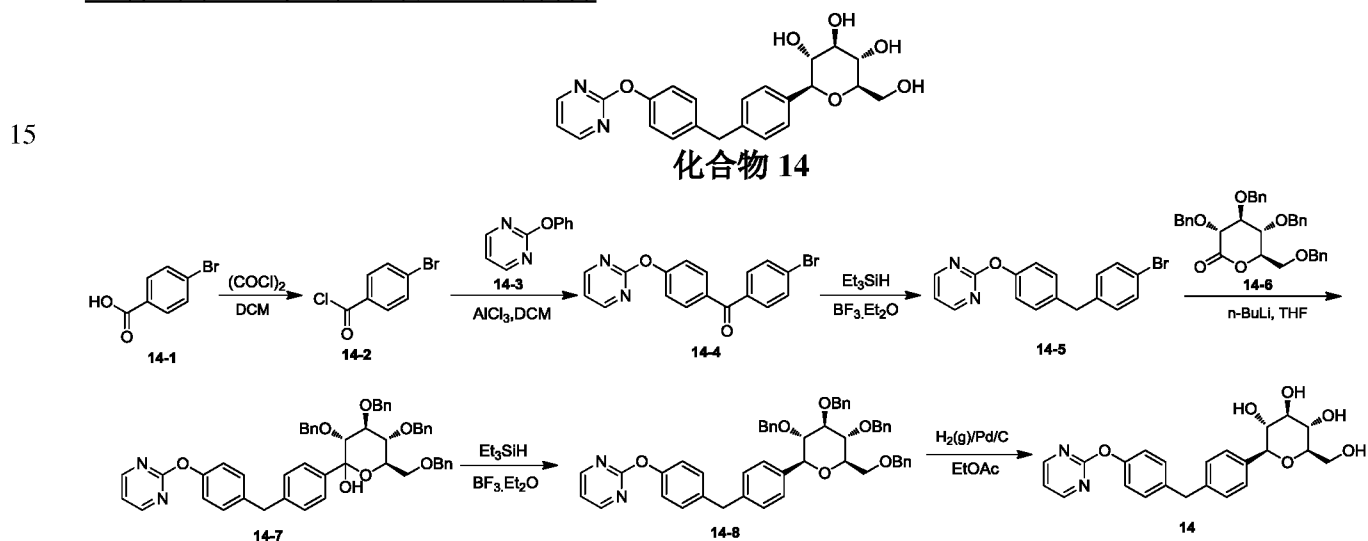
m/z:836.33。

(6) 制备化合物 13

取 34.2 g(40.8 mmol, 1.00 eq)化合物 13-8 和 800.0 mL 乙酸乙酯, 在搅拌条件下混合均匀, 然后于氩气条件下加入 Pd/C 6.1 g (有效成分含量 10%), 反应体系抽真空充氢气, 并在 30 psi 氢气压及室温条件下反应 12 h, 反应完后抽滤, 将滤液浓缩, 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. 10 μ m; 流动相: 0.1% (W/W) 三氟乙酸水溶液-MeOH, 30min 内 MeOH 体积百分数由 20%逐渐上升至 40%), 得到 5.8 g 化合物 13, 为白色固体, 收率为 30%。

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.29 (dd, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (dd, 2H), 7.16 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (t, 1H), 4.05 (d, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.63-3.68 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.05-3.24 (m, 2H)。m/z:476.14。

实施例 14: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-(嘧啶-2-基氧基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 14) 的制备

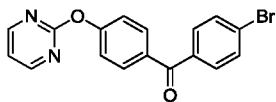


(1) 制备中间体化合物 14-3

20 取 2-氯嘧啶 17.2 g (150 mmol, 1.00 eq), 加入 100mL DMF、苯酚 15.5g (165 mmol, 1.100 eq) 和碳酸铯 73.4g (225 mmol, 1.5 eq), 于 60 $^{\circ}$ C 反应 12h, 反应完后, 用乙酸乙酯、饱和食盐水萃取, 收集有机相, 浓缩得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯 =100:1~50:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 23.7g 化合物 14-3, 收率为 92%。

25 (2) 制备中间体化合物 14-2 (4-溴-苯甲酰氯)

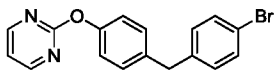
取 27.5 g (137 mmol, 1.00 eq) 化合物 14-1, 加入 200.0 mL DCM 和 0.1 mL DMF, 于 0°C 下逐滴加入草酰氯 19.1 g (150.7 mmol, 1.10 eq), 滴加完毕后升至 20°C 反应 3 h, 反应完毕后, 得到化合物 14-2 的二氯甲烷溶液, 无需后处理直接用于下一步。



(3) 制备中间体化合物 14-4

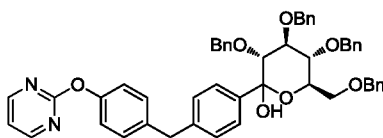
5 于 0°C 及氮气条件下, 向步骤(2)得到的化合物 14-2 的二氯甲烷溶液中加入 23.7 g (137 mmol, 1.00 eq) 化合物 14-3, 然后分批加入 18.3 g (137 mmol, 1.00 eq) AlCl₃, 加入完毕后, 将反应液升温至 20°C 反应 5 h, 反应完后, 将反应液降温至 0°C, 再加入 200 mL 稀盐酸, 然后加入饱和食盐水, 收集有机相, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 将滤液减压蒸馏浓缩, 得到浓缩物; 向浓缩物中加入 100 mL MeOH, 于 20°C 搅拌 2 h, 析出固体, 过滤收集固
10 体, 减压干燥, 得到 41.3 g 化合物 14-4, 为白色固体, 收率为 85%。

(4) 制备中间体化合物 14-5



取 41.3 g (116.4 mmol, 1.00 eq) 化合物 14-4, 加入 400.0 mL 乙腈溶解, 得到溶液; 于 20°C 及氮气条件下加入 Et₃SiH 40.4 g (349.2 mmol, 3.00 eq), 然后于 25°C 及氮气条件下逐滴加入 33g (224.6 mmol, 2.00 eq) BF₃·Et₂O, 将得到的混合物于 25°C 反应 12 h, 反应完毕后,
15 向反应液中加入 300.0 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 MTBE 萃取, 收集有机相, 用饱和食盐水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~50:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 35.2 g 化合物 14-5, 收率为 88.7%。

(5) 制备中间体化合物 14-7

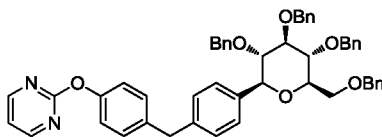


称取 35.2 g (103.3 mmol, 1.00 eq) 化合物 14-5, 加入 600 mL 重蒸 THF 溶解, 得到溶液; 于 -70°C 及 N₂ 条件下向上述溶液中逐滴加入 41.4 mL (2.5 M, 1.00 eq) n-BuLi 的四氢呋喃溶液, 在同样条件下搅拌 0.2 h, 然后逐滴加入含 55.6 g (103.3 mmol, 1.00 eq) 化合物 14-6 的四氢呋喃溶液(用 150.0 mL 重蒸 THF 配制), 继续在同样条件下搅拌 1 h, 将得到的反应
25 液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中, 用 MTBE 萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=50:1~2:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 53.7 g 化合物 14-7, 收率为 65%。

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.35 (d, 2H), 7.27-7.32 (m, 15H), 7.22 (dd, 2H), 7.14 (dd,

J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (dd, 2H), 7.06 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92-6.93 (m, 5H), 6.75 (t, 1H), 4.62 (s, 8H), 3.90-4.02 (m, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.03-3.21 (m, 2H)。 m/z:800.34。

(6) 制备中间体化合物 14-8



5 称取 53.7 g (67 mmol, 1.00 eq) 化合物 14-7, 加入 400.0 mL 二氯甲烷溶解, 得到溶液; 于 20℃ 及氮气条件下向上述溶液中加入 Et₃SiH 9.3 g (80.4 mmol, 1.20 eq), 降温至 0℃, 逐滴加入 BF₃·Et₂O 11.4 g (80.4 mmol, 1.20 eq), 然后升至 20℃ 搅拌 2h, 反应完后将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和碳酸氢钠水溶液中, 收集二氯甲烷相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=50:1~3:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 33 g 化合物 14-8, 收率为 63%。

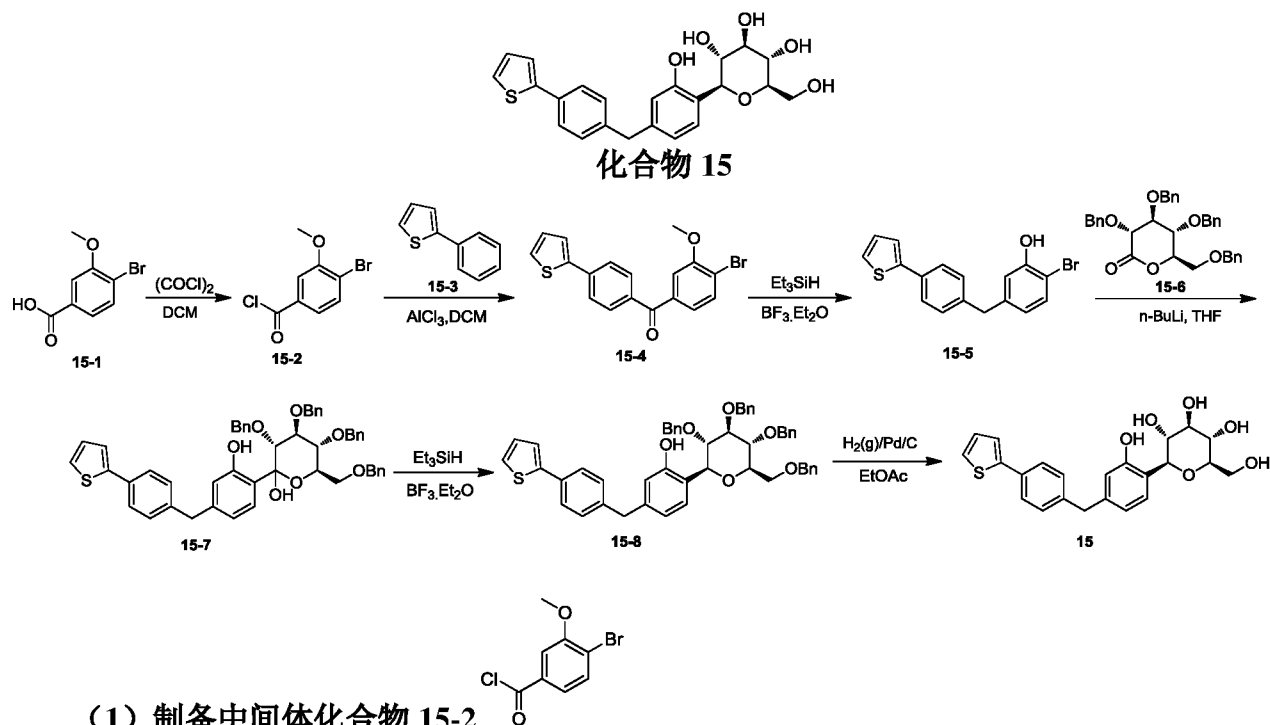
¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.35 (d, 2H), 7.27-7.32 (m, 15H), 7.22 (dd, 2H), 7.14 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (dd, 2H), 7.06 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92-6.93 (m, 5H), 6.75 (t, 1H), 4.62 (s, 8H), 3.90-4.02 (m, 3H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.03-3.21 (m, 2H)。 m/z:784.35。

15 (7) 制备化合物 14

取 33 g (42.2 mmol, 1.00 eq) 化合物 14-8 和 800.0 mL 乙酸乙酯, 在搅拌条件下混合均匀, 然后于氩气条件下加入 Pd/C 6.3 g (有效成分含量 10%), 反应体系抽真空充氢气, 并在 30 psi 氢气及室温条件下反应 12 h, 反应完成后抽滤, 将滤液浓缩, 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. 10μm; 流动相: 20 0.1% (W/W) 三氟乙酸水溶液-MeOH, 30min 内 MeOH 体积百分数由 20% 逐渐上升至 50%), 得到 6.3 g 化合物 14, 为白色固体, 收率为 35%。

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.35 (d, 2H), 7.22 (dd, 2H), 7.14 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (dd, 2H), 7.06 (dd, J = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (t, 1H), 3.90-4.02 (m, 3H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 3H), 3.03-3.21 (m, 2H)。 m/z:424.16。

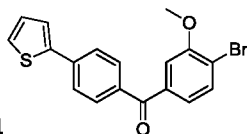
25 实施例 15: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-羟基-4-(4-(噻吩-2-基)苄基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 15) 的制备



5

取 20 g (86.6 mmol, 1.00 eq) 化合物 15-1, 加入 200.0 mL DCM 和 0.1 mL DMF, 于 0℃ 下逐滴加入草酰氯 12.1 g (95.3 mmol, 1.10 eq), 滴加完毕后升至室温反应 2 h, 反应完毕后得到化合物 15-2 的二氯甲烷溶液, 无需后处理直接用于下一步。

(2) 制备中间体化合物 15-4

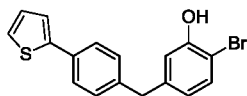


10

于 0℃ 及氮气条件下, 向步骤(1)得到的化合物 15-2 的二氯甲烷溶液中加入 13.8 g (86.6 mmol, 1.00 eq) 化合物 15-3, 然后分批加入 11.6 g (86.6 mmol, 1.00 eq) AlCl₃, 然后升至室温反应 6 h, 反应完毕后将反应液降温至 0℃, 再加入 200 mL 稀盐酸, 然后加入饱和食盐水, 收集有机相, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 将滤液减压蒸馏浓缩, 得到浓缩物; 向浓缩物中加入乙醇, 析出固体, 过滤并收集固体, 减压干燥得到 25.8 g 化合物 15-4, 为白色固体, 收率为 80%。

15

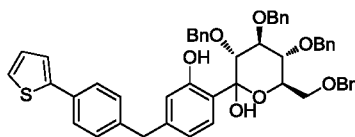
(3) 制备中间体化合物 15-5



20

取 25.8 g (69.3 mmol, 1.00 eq) 化合物 15-4, 加入 200.0 mL 乙腈, 于 20℃ 及氮气条件下加入 Et₃SiH 24 g (207.9 mmol, 3.00 eq), 然后于 25℃ 及氮气条件下逐滴加入 BF₃·Et₂O 39.2 g (277.2 mmol, 4.00 eq), 将得到的混合物在 25℃ 下反应 12 h, 反应完毕后向反应液中加入 100.0 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液, 用 MTBE 萃取, 收集有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:

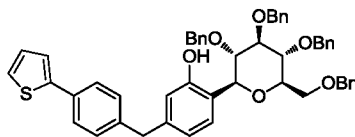
乙酸乙酯=50:1~10:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 20.3 g 化合物 15-5, 收率为 85%。



(4) 制备中间体化合物 15-7

称取 20.3 g(58.9 mmol, 1.00 eq)化合物 15-5, 加入 300 mL 重蒸 THF 溶解, 得到溶液;
 5 于-70℃及 N₂ 条件下向上述溶液中逐滴加入 47.2 mL (2.5 M, 2.00 eq) n-BuLi 的四氢呋喃溶液, 在同样条件下搅拌 0.3 h, 再逐滴加入含 31.7 g (58.9 mmol, 1.00 eq)化合物 15-6 的四氢呋喃溶液(使用 50.0 mL 重蒸 THF 配制), 继续在同样条件下搅拌 1 h, 将反应液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中, 用二氯甲烷萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=10:1~1:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 24.6 g 化合物 15-7, 收率为 52%。

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ: 7.71 (d, 1H), 7.67 (dd, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30-7.35 (m, 17H), 7.18 (t, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.92-6.95 (m, 5H), 6.75 (d, 1H), 5.60 (br.s, 1H), 4.62 (s, 8H), 3.91-4.04 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 3H), 3.07-3.20 (m, 1H)。m/z:804.31。



15 (5) 制备中间体化合物 15-8

称取 24.6 g(30.6 mmol, 1.00 eq)化合物 15-7, 加入 200.0 mL 二氯甲烷溶解, 得到溶液;
 于 20℃及氮气条件下向上述溶液中加入 Et₃SiH 4.2g (36.7 mmol, 1.20 eq), 降温至 0℃, 逐滴加入 BF₃·Et₂O 13g (91.8 mmol, 3.0 eq), 然后升至室温搅拌 6h, 反应完全后, 将反应液倾倒入 100.0 mL 饱和碳酸氢钠水溶液中, 收集二氯甲烷相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过
 20 硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=10:1~3:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 11.6 g 化合物 15-8, 收率为 48%。

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ: 7.71 (d, 1H), 7.67 (dd, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30-7.35 (m, 17H), 7.18 (t, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.92-6.95 (m, 5H), 6.75 (d, 1H), 5.60 (br.s, 1H), 4.62 (s, 8H), 3.91-4.04 (m, 3H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 3H),
 25 3.07-3.20 (m, 1H)。m/z:788.31。

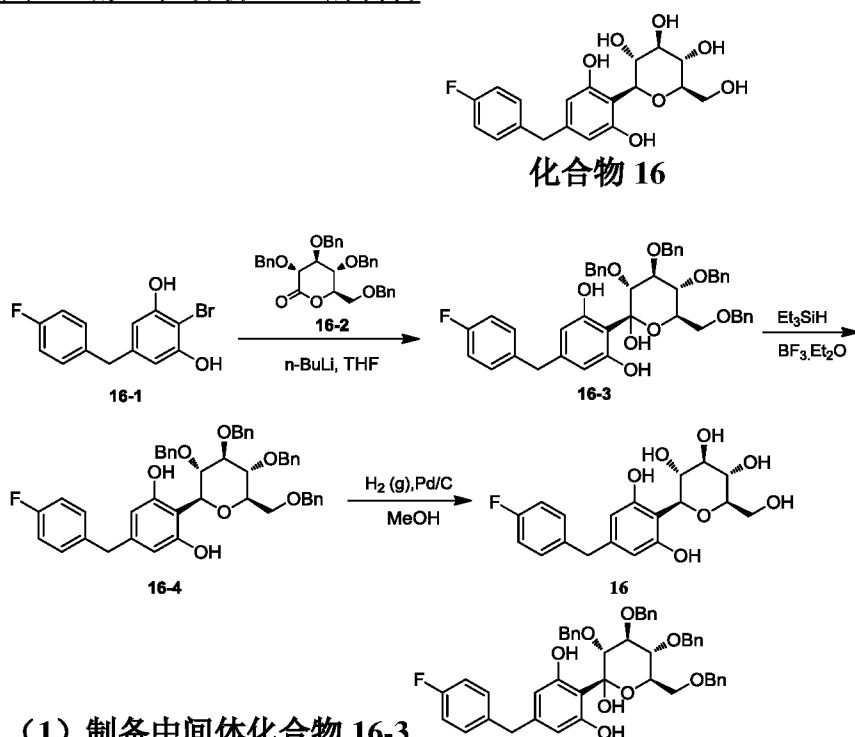
(6) 制备化合物 15

将 11.6 g(14.7 mmol, 1.00 eq)化合物 15-8 和 200.0 mL 乙酸乙酯在搅拌条件下混合均

匀, 然后在氩气条件下加入 Pd/C 4.5 g (有效成分含量 10%), 反应体系抽真空充氢气, 在 30 psi 氢气及室温条件下反应 12 h, 反应完成后抽滤, 将滤液浓缩, 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. 10 μ m; 流动相: 0.1% (W/W) 甲酸水溶液-MeOH, 30min 内 MeOH 体积百分数由 20% 逐渐上升至 80%), 得到 1.7 g 化合物 15, 为白色固体, 收率为 27%。

¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.71 (d, 1H), 7.67 (dd, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.31 (dd, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 5.60 (br.s, 1H), 3.91-4.04 (m, 3H), 3.64-3.69 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 3H), 3.07-3.20 (m, 1H)。m/z: 428.13。

10 **实施例 16: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-氟苄基)-2,6-二羟基苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 16) 的制备**

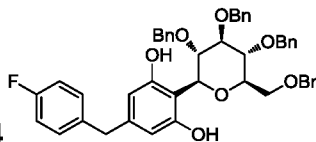


15

(1) 制备中间体化合物 16-3

称取 20g (67.3 mmol, 1.0 eq) 化合物 16-1, 加入 100 mL 重蒸四氢呋喃溶解, 得到溶液; 于 -70 $^{\circ}$ C 及 N₂ 条件下向上述溶液中逐滴加入 100.8 mL (2.0 M, 3.0 eq) LDA 的四氢呋喃溶液, 在同样条件下搅拌 1 h, 然后逐滴加入含 36.2 g (67.3 mmol, 1.0 eq) 化合物 16-2 的四氢呋喃溶液 (用 100.0 mL 重蒸 THF 配制), 继续在同样条件下搅拌 1 h, 将反应液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚: 乙酸乙酯 = 20:1 ~ 5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 16.3 g 化合物 16-3, 为无色油状物, 收率为 32%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 7.21-7.30 (m, 17H), 7.10 (dd, 2H), 6.92-6.95 (m, 5H), 6.50 (d, 2H), 4.65 (s, 8H), 3.98 (s, 2H), 3.82-3.87 (m, 4H), 3.54-3.63 (m, 2H)。 m/z:756.30。



(2) 制备中间体化合物 16-4

称取 16.3 g (21.5 mmol, 1.0 eq) 化合物 16-3, 加入 200.0 mL 二氯甲烷溶解, 得到溶液; 于 20℃ 及氮气条件下向上述溶液中加入 Et₃SiH 3g (25.8 mmol, 1.2 eq), 降温至 0℃, 逐滴加入 BF₃·Et₂O 3.7 g (25.8 mmol, 1.2 eq), 然后升至 20℃ 搅拌 2h, 反应完全后, 将反应液倾倒入 100.0 mL 饱和氯化钠水溶液中, 收集二氯甲烷相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 10.3 g 化合物 16-4, 为白色固体, 收率为 65%。

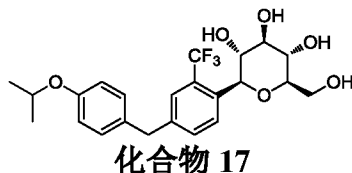
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 7.21-7.30 (m, 17H), 7.10 (dd, 2H), 6.92-6.95 (m, 5H), 6.50 (d, 2H), 4.65 (s, 8H), 4.57 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.82-3.87 (m, 4H), 3.54-3.63 (m, 2H)。 m/z:740.31。

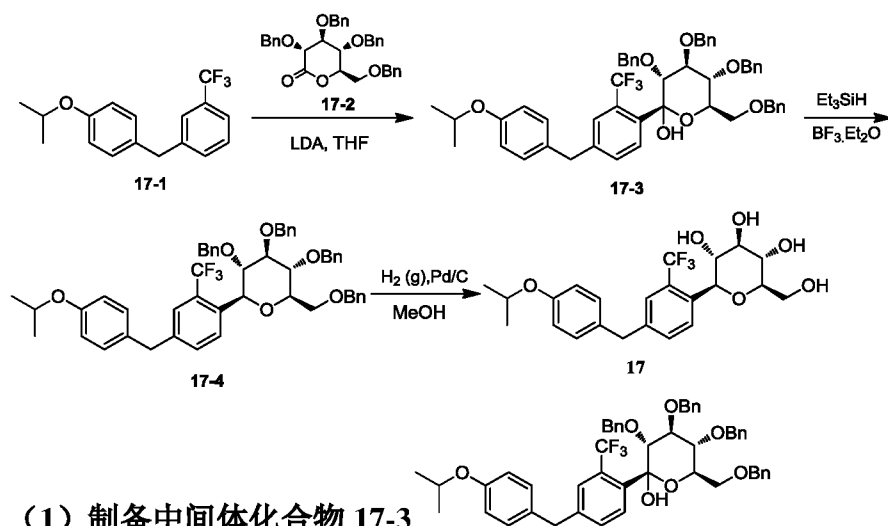
(3) 制备化合物 16

称取 10.3 g (14 mmol, 1.0 eq) 化合物 16-4, 加入 100.0 mL 甲醇溶解, 得到溶液; 于氩气条件下向上述溶液中加入 3.5 g Pd/C (有效成分含量 10%), 对反应体系抽真空充氢气, 在 50℃ 及 50 psi 氢气条件下反应 24 h, 反应后抽滤, 将滤液浓缩, 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*100mm, i.d. 10μm; 流动相: 0.1% (W/W) 三氟乙酸水溶液-乙腈, 30min 内乙腈的体积百分数由 20% 逐渐上升至 50%), 得到 2.1 g 化合物 16, 为白色固体, 收率为 40%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 7.21 (dd, 2H), 7.10 (dd, 2H), 6.50 (d, 2H), 4.57 (d, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.82-3.87 (m, 4H), 3.54-3.63 (m, 2H)。 m/z:380.12。

实施例 17: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-异丙氧苄基)-2-(三氟甲基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 17) 的制备

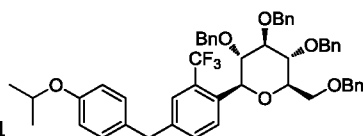




称取 20g (68 mmol, 1.0 eq) 化合物 17-1, 加入 150 mL 重蒸四氢呋喃溶解, 得到溶液; 在 -70℃ 及 N₂ 条件下向上述溶液中逐滴加入 34 mL (2.0 M, 1.0 eq) LDA 的四氢呋喃溶液, 同样条件下搅拌 0.5 h, 然后逐滴加入含 36.6 g (68 mmol, 1.0 eq) 化合物 17-2 的四氢呋喃溶液(用 50.0 mL 重蒸 THF 配制), 继续在同样条件下搅拌 1 h, 将反应液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 33.4 g 化合物 17-3, 收率为 59%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 7.42 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 15H), 7.18 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.14 (dd, 2H), 6.89-6.93 (m, 7H), 4.68-4.70 (m, 1H), 4.62 (s, 8H), 3.96 (s, 2H), 3.54-3.79 (m, 6H), 1.36 (d, 6H)。 m/z:832.36。

(2) 制备中间体化合物 17-4



称取 33.4 g (40.1 mmol, 1.0 eq) 化合物 17-3, 加入 150.0 mL 二氯甲烷溶解, 得到溶液; 于 20℃ 及氮气条件下向上述溶液中加入 Et₃SiH 5.6g(48.1 mmol, 1.2 eq), 降温至 0℃, 逐滴加入 BF₃·Et₂O 6.8g (48.1mmol, 1.2 eq), 然后升温至 20℃ 搅拌 2h, 反应完后, 将反应液倾倒入 100.0 mL 饱和氯化钠水溶液中, 收集二氯甲烷相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯= 50:1~5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 19.6 g 化合物 17-4, 为白色固体, 收率为 60%。

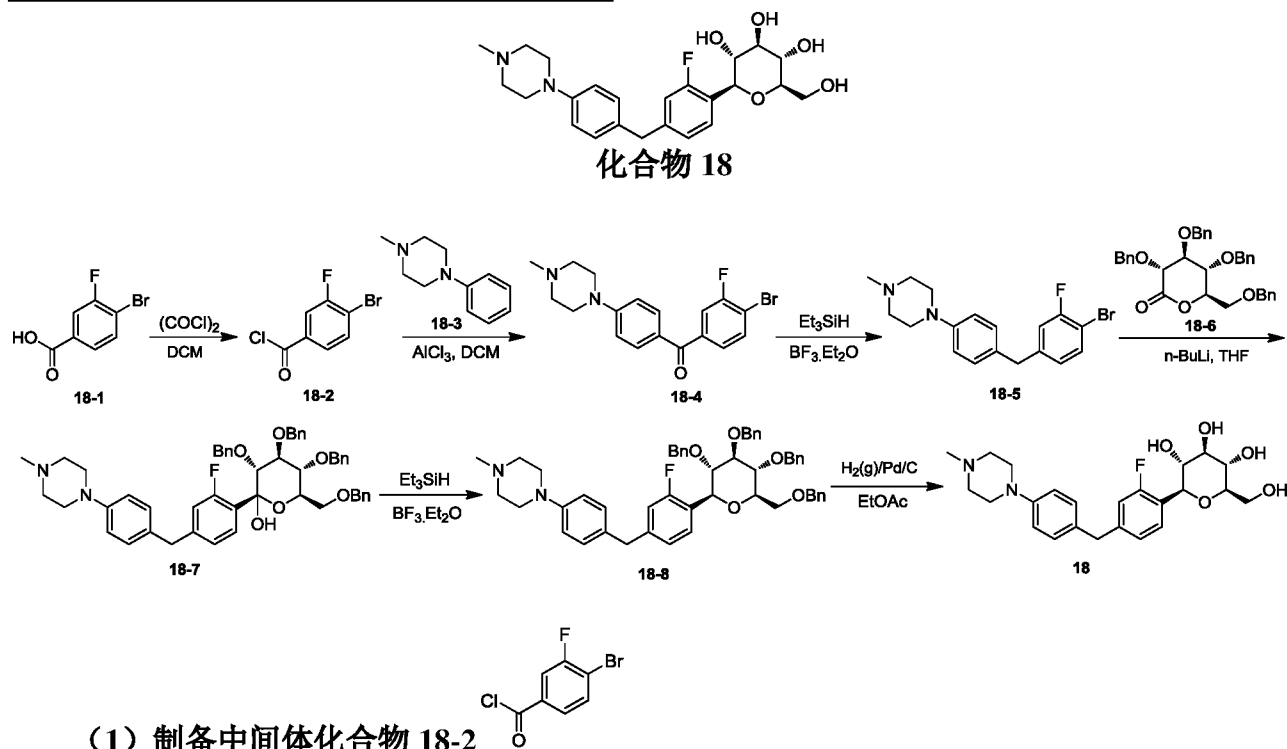
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 7.42 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 15H), 7.18 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.14 (dd, 2H), 6.89-6.93 (m, 7H), 4.68-4.70 (m, 1H), 4.62 (s, 8H), 4.53-4.56 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.54-3.79 (m, 6H), 1.36 (d, 6H)。 m/z:816.36。

(3) 制备化合物 17

称取 19.6 g (24 mmol, 1.0 eq) 化合物 17-4, 加入 100.0 mL 甲醇溶解, 得到溶液; 于氩气条件下向上述溶液中加入 6.0 g Pd/C (有效成分含量 10%), 对反应体系抽真空充氢气, 在 50°C 及 50 psi 氢气条件下反应 12 h, 反应后抽滤, 将滤液浓缩, 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*100mm, i.d. 10 μ m; 流动相: 0.1% (W/W) 三氟乙酸水溶液-乙腈, 30min 内乙腈体积百分数由 20% 逐渐上升至 80%), 得到 4.05 g 化合物 17, 为白色固体, 收率为 37%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ : 7.42 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.14 (dd, 2H), 6.89 (dd, 2H), 4.68-4.70 (m, 1H), 4.53-4.56 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.54-3.79 (m, 6H), 1.36 (d, 6H)。m/z: 456.17。

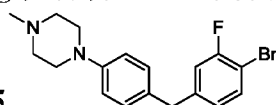
实施例 18: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2-氟-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)苄基)-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 18) 的制备



取 30.0 g (137 mmol, 1.00 eq) 化合物 18-1, 加入 200.0 mL DCM 和 0.1 mL DMF, 于 0°C 下逐滴加入草酰氯 19.1 g (150.7 mmol, 1.10 eq), 滴加完毕后升至室温反应 3 h, 得到化合物 18-2 的二氯甲烷溶液, 无需后处理直接用于下一步。

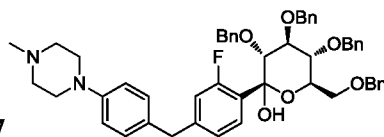
(2) 制备中间体化合物 18-4

于 0℃及氮气条件下，向步骤（1）得到的化合物 18-2 的二氯甲烷溶液中加入 24g (137mmol, 1.00 eq) 化合物 18-3，再分批加入 AlCl₃ 18.3g(137 mmol, 1.00 eq)，然后升至室温反应 5 h，反应完毕后将反应液降温至 0℃，加入 200 mL 稀盐酸，再加入饱和食盐水，收集有机相，用无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，将滤液减压蒸馏浓缩，得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~50:1 (V/V)，根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，减压干燥，得到 42.8 g 化合物 18-4，为白色固体，收率为 83%。



(3) 制备中间体化合物 18-5

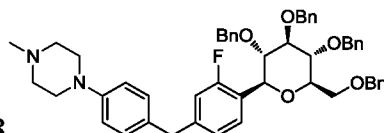
取 42.8 g (113.7 mmol, 1.00 eq) 化合物 18-4，加入 350.0 mL 乙腈，在 20℃及氮气条件下加入 Et₃SiH 53 g(515.3 mmol, 4.00 eq)，然后在 25℃及氮气条件下逐滴加入 BF₃·Et₂O 32.3 g(227.4 mmol, 2.00 eq)，将得到的混合物于 25℃反应 12 h，反应完后，向反应液中加入 300.0 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液，用 MTBE 萃取，收集的有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液减压浓缩，得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚，得到 35.9 g 化合物 18-5，收率为 87.0%。



(4) 制备中间体化合物 18-7

称取 35.9 g(98.9 mmol, 1.00 eq) 化合物 18-5，加入 550 mL 重蒸 THF 溶解，得到溶液；于 -70℃及 N₂ 条件下向上述溶液中逐滴加入 35.6 mL (2.5 M, 1.00 eq) n-BuLi 的四氢呋喃溶液，在同样条件下搅拌 0.3 h，然后逐滴加入含 53.2 g (98.9 mmol, 1.00 eq) 化合物 18-6 的四氢呋喃溶液(用 100.0 mL 重蒸 THF 配制)，继续在同样条件下搅拌 1 h，将反应液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中，用 MTBE 萃取，收集有机相，减压蒸馏得到粗品；粗品过硅胶柱，流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1 (V/V)，根据 TLC 跟踪检测结果，调整流动相的比例，得到 61 g 化合物 18-7，收率为 75%。

¹HNMR(400 MHz, DMSO)δ: 7.28-7.34 (m, 15H), 7.17 (d, 1H), 7.08 (dd, 2H), 6.92-6.95 (m, 6H), 6.72 (d, 1H), 6.68 (dd, 2H), 4.62 (s, 8H), 3.98 (s, 2H), 3.60-3.69 (m, 5H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.34 (t, 4H), 2.85 (t, 4H), 2.28 (s, 3H)。m/z:822.40。



(5) 制备中间体化合物 18-8

称取 61 g (74.2mmol, 1.00 eq) 化合物 18-7，加入 400.0 mL 二氯甲烷溶解，得到溶液；

于室温及氮气条件下向上述溶液中加入 Et_3SiH 10.3 g (89 mmol, 1.20 eq), 降温至 0°C , 逐滴加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 12.6 g (89 mmol, 1.20 eq), 升至室温搅拌 2h, 反应完全后, 将反应液倾倒入 200.0 mL 饱和碳酸氢钠水溶液中, 收集二氯甲烷相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 40.1 g 化合物 18-8, 收率为 67%。

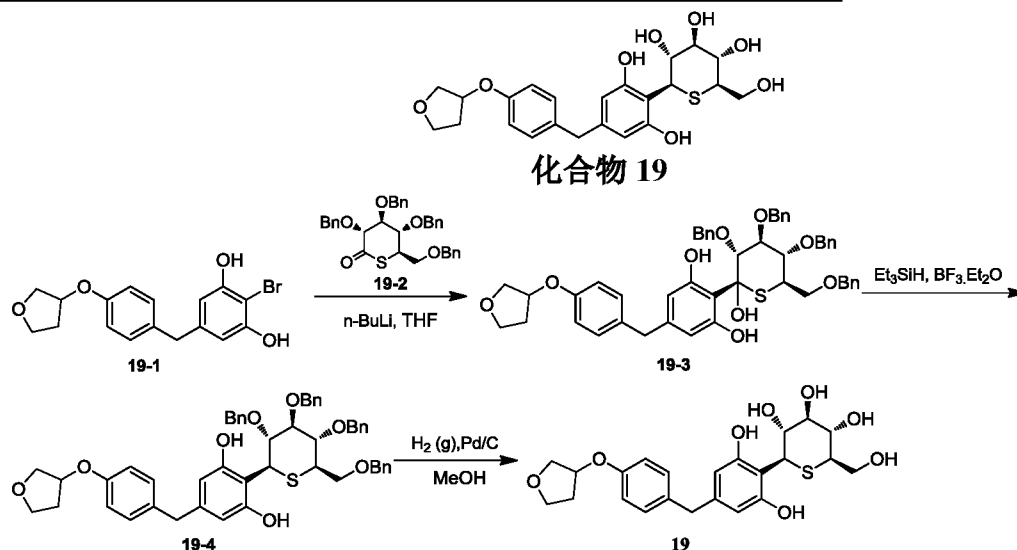
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 7.28-7.34 (m, 15H), 7.17 (d, 1H), 7.08 (dd, 2H), 6.92-6.95 (m, 6H), 6.72 (d, 1H), 6.68 (dd, 2H), 4.62 (s, 8H), 3.92-4.00 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.60-3.69 (m, 5H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.34 (t, 4H), 2.85 (t, 4H), 2.28 (s, 3H)。 m/z : 806.41。

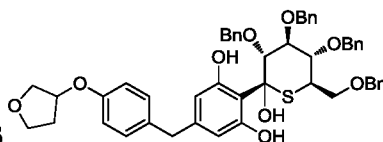
(6) 制备化合物 18

取 40.1 g (49.7 mmol, 1.00 eq) 化合物 18-8 和 400.0 mL 乙酸乙酯, 在搅拌条件下混合均匀, 然后于氩气条件下加入 Pd/C 7.4 g (有效成分含量 10%), 对反应体系抽真空充氢气, 在 30 psi 氢气及 20°C 条件下反应 12 h, 反应后抽滤, 将滤液浓缩, 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*50mm, i.d. $10\mu\text{m}$; 流动相: 0.1% (W/W) 甲酸水溶液-乙腈, 30min 内乙腈的体积百分数由 20% 逐渐上升至 60%), 得到 7.09 g 化合物 18, 为白色固体, 收率为 32%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 7.17 (d, 1H), 7.08 (dd, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.68 (dd, 2H), 3.92-4.00 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.60-3.69 (m, 5H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.34 (t, 4H), 2.85 (t, 4H), 2.28 (s, 3H)。 m/z : 446.22。

实施例 19: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(2,6-二羟基-4-(4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苄基)苯基)苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-硫代吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 19) 的制备

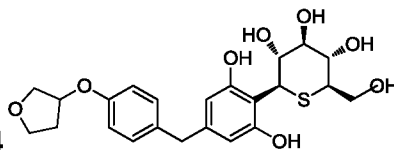




(1) 制备中间体化合物 19-3

称取 20g (54.8 mmol, 1.0 eq) 化合物 19-1, 加入 100 mL 重蒸四氢呋喃溶解, 得到溶液; 于 -70°C 及 N₂ 条件下向上述溶液中逐滴加入 82 mL (2.0 M, 3.0 eq) 正丁基锂的四氢呋喃溶液, 在同样条件下搅拌 0.5 h, 再逐滴加入含 30.3 g (54.8 mmol, 1.0 eq) 化合物 19-2 的四氢呋喃溶液(用 50.0 mL 重蒸 THF 配制), 然后继续在同样条件下搅拌 1 h, 将反应液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1~5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 26.7g 化合物 19-3, 收率为 58%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 7.27-7.36 (m, 15H), 7.12 (dd, 2H), 6.92-6.94 (m, 5H), 6.86 (dd, 2H), 6.47 (d, 2H), 5.06 (br s, 1H), 4.62 (s, 8H), 4.28 (d, 2H), 4.12-4.16 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.61-3.63 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H)。
m/z:840.33。



(2) 制备中间体化合物 19-4

称取 26.7 g (31.8mmol, 1.0 eq) 化合物 19-3, 加入 200.0 mL 二氯甲烷溶解, 得到溶液; 于 20°C 及氮气条件下向上述溶液中加入 Et₃SiH 4.4g(38.2 mmol, 1.2 eq), 降温至 0°C, 逐滴加入 BF₃·Et₂O 5.4 g(38.2 mmol, 1.2 eq), 然后升至 20°C 搅拌 2h, 反应完全后, 将反应液倾倒入 100.0 mL 饱和氯化钠水溶液中, 收集二氯甲烷相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 14.4 g 化合物 19-4, 为白色固体, 收率为 55%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 7.27-7.36 (m, 15H), 7.12 (dd, 2H), 6.92-6.94 (m, 5H), 6.86 (dd, 2H), 6.47 (d, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.52-4.54 (m, 1H), 4.28 (d, 2H), 4.12-4.16 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.61-3.63 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H)。
m/z:824.34。

(3) 制备化合物 19

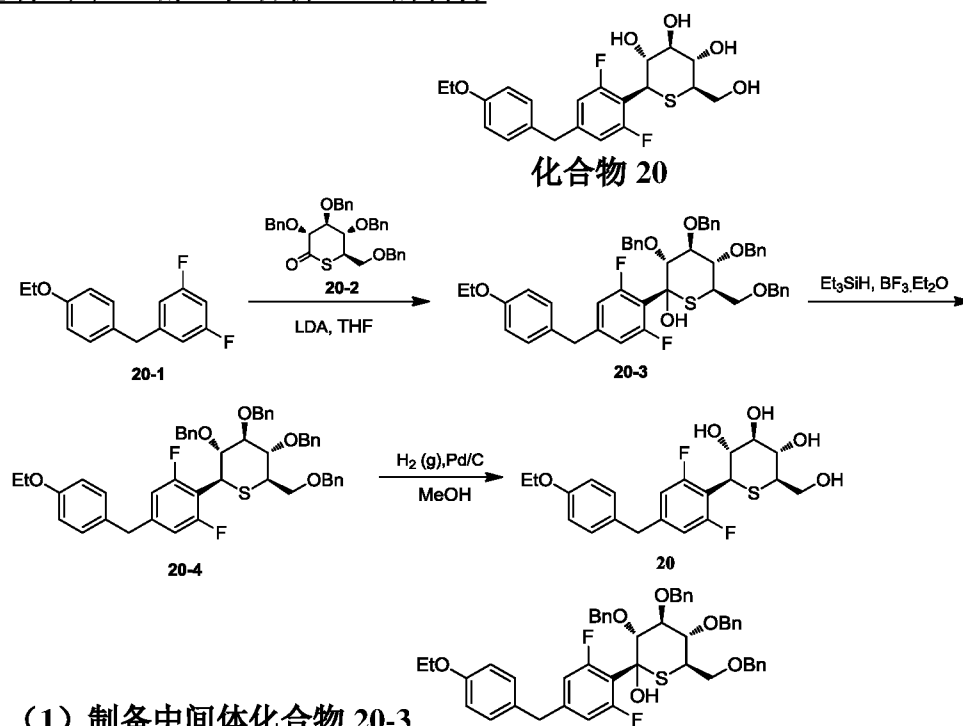
称取 14.4 g (17.5 mmol, 1.0 eq) 化合物 19-4, 加入 100.0 mL 甲醇溶解, 得到溶液; 于氩气条件下向上述溶液中加入 4.3 g Pd/C (有效成分含量 10%), 对反应体系抽真空充氢气, 在 50°C 及 50 psi 氢气条件下反应 12 h, 反应后抽滤, 将滤液浓缩, 浓缩物过 prep-HPLC

(制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*100mm, i.d. 10 μ m; 流动相: 0.1% (W/W) 三氟乙酸水溶液-乙腈, 40min 内乙腈体积百分数由 20% 逐渐上升至 80%), 得到 3 g 化合物 19, 为白色固体, 收率为 37%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ : 7.12 (dd, 2H), 6.86 (dd, 2H), 6.47 (d, 2H), 4.52-4.54 (m, 1H), 4.28 (d, 2H), 4.12-4.16 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.61-3.63 (m, 2H), 2.60-2.65 (m, 2H)。 m/z:464.15。

实施例 20: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-(4-乙氧苄基)-2,6-二氟苯基)-6-(羟甲基)四氢-2H-硫代吡喃-3,4,5-三醇 (化合物 20) 的制备

10

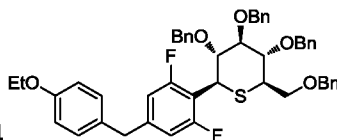


称取 53g (213.4 mmol, 1.0 eq) 化合物 20-1, 加入 265 mL 重蒸四氢呋喃溶解, 得到溶液; 于 -70 $^{\circ}$ C 及 N₂ 条件下向上述溶液中逐滴加入 106.6 mL (2.0 M, 1.0 eq) LDA 的四氢呋喃溶液, 同样条件下搅拌 0.5 h, 再逐滴加入含 118 g (213.4 mmol, 1.0 eq) 化合物 20-2 的四氢呋喃溶液(用 100.0 mL 重蒸 THF 配制), 然后继续在同样条件下搅拌 1 h, 将反应液倾倒入饱和 NH₄Cl 水溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=20:1 ~ 5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 109.5g 化合物 20-3, 收率为 64%。

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ : 7.29-7.35 (m, 15H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92-6.94 (m, 5H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.45 (d, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.02 (q, 2H), 3.98 (s, 2H),

3.84-3.87 (m, 4H), 3.61-3.63 (m, 2H), 1.35 (t, 3H)。m/z:802.31。



(2) 制备中间体化合物 20-4

称取 109.5 g (136.6mmol, 1.0 eq) 化合物 20-3, 加入 700.0 mL 二氯甲烷溶解, 得到溶液; 于 20℃ 及氮气条件下向上述溶液中加入 Et₃SiH 19 g (163.9 mmol, 1.2 eq), 降温至 0℃, 逐滴加入 BF₃·Et₂O 23.3g (163.9 mmol, 1.2 eq), 然后升至 20℃ 搅拌 2h, 反应完全后, 将反应液倾倒入 500.0 mL 饱和氯化钠水溶液中, 收集二氯甲烷相, 减压蒸馏得到粗品; 粗品过硅胶柱, 流动相为石油醚:乙酸乙酯=100:1~5:1 (V/V), 根据 TLC 跟踪检测结果, 调整流动相的比例, 得到 64.5 g 化合物 20-4, 为白色固体, 收率为 60%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 7.29-7.35 (m, 15H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92-6.94 (m, 5H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.45 (d, 2H), 4.62 (s, 8H), 4.52-4.54 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.61-3.63 (m, 2H), 1.35 (t, 3H)。m/z:786.32。

(3) 制备化合物 20

称取 64.5 g (82 mmol, 1.0 eq) 化合物 20-4, 加入 500.0 mL 甲醇溶解, 得到溶液; 于氩气条件下向上述溶液中加入 20 g Pd/C (有效成分含量 10%), 对反应体系抽真空充氢气, 在 50℃ 及 50 psi 氢气条件下反应 24 h, 反应后抽滤, 将滤液浓缩, 浓缩物过 prep-HPLC (制备型 HPLC) (色谱柱: Phenomenex luna C18, 250mm*100mm, i.d. 10μm; 流动相: 0.1% (W/W) 三氟乙酸水溶液-乙腈, 30min 内乙腈体积百分数由 25% 逐渐上升至 53%), 得到 15.02 g 化合物 20, 为白色固体, 收率为 43%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD), δ: 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.45 (d, 2H), 4.52-4.54(m, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.61-3.63 (m, 2H), 1.35 (t, 3H)。m/z:426.13。

试验例 1: 评价本发明糖苷类衍生物对 I 型糖尿病的治疗作用

四氧嘧啶 (ALX) 用生理盐水配成浓度为 7mg/ml 的 ALX 溶液。健康 ICR 小鼠适应性喂养 3d, 第 3 天禁食不禁水 12~16h, 一次性尾静脉注射 ALX 溶液 (30s 内完成), 注射剂量为 70.0mg/kg, 诱导 I 型糖尿病动物模型, 注射后正常喂养 2d, 第 3 天小鼠禁食不禁水 12~16h, 于注射 ALX 72h 后, 自尾尖取血, 采用三诺安稳免调码快速血糖仪测定空腹血糖浓度 (FGB) (即给药前血糖浓度), 以 FGB 值在 11.1mmol/L~25.0mmol/L 之间的

视为造模成功的 I 型糖尿病小鼠，用于实验。

挑选出造模成功的 I 型糖尿病小鼠，进行随机分组，分为 22 组，每组 4 只，雌雄各半，包括糖尿病模型组 G2、二甲双胍组 G3（阳性对照，200 mg/kg）及本发明糖苷类衍生物各给药组 G4~G23。同批 4 只雌雄各半的健康、血糖正常小鼠作空白对照组 G1。

5 分组后第二天开始口服灌胃给药，每天 1 次，连续给药 7d，模型组和空白对照组均给予纯化水，第 7 天给药 1h 后采用快速血糖仪测定小鼠的空腹血糖浓度（FGB）（即给药后血糖值），结果以单位 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 表示，测试结果见表 1。

表 1

组别	受试物	给药剂量 (mg/kg)	给药体积 (mL/kg)	动物数量 (只)	给药前血糖值 ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	给药后血糖值 ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)
空白对照组 G1	纯化水	-	20	2♂+2♀	5.6±1.2	5.6±1.0
模型组 G2	纯化水	-	20	2♂+2♀	22.0±1.8	27.6±0.3 ^①
盐酸二甲双胍组 G3	盐酸二甲双胍片	200	20	2♂+2♀	21.3±4.9	14.8±8.3 ^②
G4	化合物 1	50	20	2♂+2♀	22.4±2.4	15.0±11.1 ^②
G5	化合物 2	50	20	2♂+2♀	22.3±2.4	6.5±1.8 ^③
G6	化合物 3	50	20	2♂+2♀	21.3±2.2	9.1±6.7 ^③
G7	化合物 4	50	20	2♂+2♀	21.6±3.5	9.2±5.4 ^③
G8	化合物 5	50	20	2♂+2♀	23.3±2.8	16.1±9.3
G9	化合物 6	50	20	2♂+2♀	22.6±3.2	8.8±6.2 ^③
G10	化合物 7	50	20	2♂+2♀	21.7±3.9	10.2±5.7 ^②
G11	化合物 8	50	20	2♂+2♀	23.3±2.5	11.8±7.3 ^②

G12	化合物 9	50	20	2♂+2♀	22.8±3.6	8.9±5.2 ^③
G13	化合物 10	50	20	2♂+2♀	23.3±2.1	14.6±5.6
G14	化合物 11	50	20	2♂+2♀	23.2±2.9	8.6±5.3 ^③
G15	化合物 12	50	20	2♂+2♀	21.5±3.2	9.6±4.8 ^③
G16	化合物 13	50	20	2♂+2♀	22.1±2.6	10.6±6.3 ^②
G17	化合物 14	50	20	2♂+2♀	21.9±2.7	12.1±7.5 ^②
G18	化合物 15	50	20	2♂+2♀	23.5±3.1	10.9±6.9 ^②
G19	化合物 16	50	20	2♂+2♀	22.6±2.8	11.7±7.3 ^②
G20	化合物 17	50	20	2♂+2♀	23.4±3.1	11.6±5.1 ^③
G21	化合物 18	50	20	2♂+2♀	21.6±2.4	12.9±6.5 ^②
G22	化合物 19	50	20	2♂+2♀	22.7±3.2	13.4±5.8 ^②
G23	化合物 20	50	20	2♂+2♀	22.8±2.2	10.1±5.2 ^②

注：①：与空白对照组相比， $P<0.01$ ；②：与模型组相比， $P<0.05$ ；③：与模型组相比， $P<0.01$ 。

从表中可以看出，针对四氧嘧啶致 ICR 小鼠 I 型糖尿病模型，阳性对照组（二甲双胍组）及本发明糖苷类衍生物给药组均具有降低血糖的作用。

5

试验例 2：评价本发明糖苷类衍生物对 II 型糖尿病的治疗作用

健康大鼠适应性喂养一周后，给予高脂高糖饲料喂养 4 周，然后禁食不禁水 12h，以 30 mg/kg 剂量腹腔注射 2% 链脲佐霉素（STZ）溶液，继续高脂高糖饲料喂养 3d，之后禁食 12h，采用毛细玻璃管从大鼠内眦静脉取血 200 μ L，采用快速血糖仪测定大鼠空腹血糖值（FBG）（即给药前血糖值），以空腹血糖值 16.7 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ~25 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 作为判断 II 型糖尿病造模成功的判断标准。

随机选取造模成功的 II 型糖尿病模型大鼠，分为 29 组，每组 4 只，雌雄各半，包括模型组 T2、达格列净组 T3（阳性对照组）及本发明糖苷类衍生物各给药组 T4~T30，空白对照组 T1（同批 4 只雌雄各半的健康、血糖正常大鼠）。其中，本发明糖苷类衍生物各给药组 T4~T30 和达格列净组 T3 大鼠每天灌胃给予相应剂量的药物（溶于 0.4% 羧甲基纤维素钠（CMCNa）），而空白对照组 T1 和 II 型糖尿病模型组 T2 大鼠则每天灌胃给予同

等容积的 0.4% CMCNa, 每天给药 1 次, 连续给药 2 周, 分别测定给药 1 周后及给药 2 周后的空腹血糖值 (FBG), 即给药后血糖值, 测定结果见表 2。

表 2

组别	受试物	给药剂量 (mg/kg)	动物数量 (只)	给药前血糖值 (mmol.L ⁻¹)	给药 1 周后血糖值 (mmol.L ⁻¹)	给药 2 周后血糖值 (mmol.L ⁻¹)
T1	CMCNa	-	2♂+2♀	5.6±1.2	4.7±2.0	4.4±2.8
T2	CMCNa	-	2♂+2♀	22.0±1.8 ^{◆◆}	24.3±2.8 ^{◆◆}	25.8±5.2 ^{◆◆}
T3	达格列净	1.5	2♂+2♀	21.3±4.9 ^{◆◆}	18.4±4.2 [▼]	14.2±3.8 ^{▼▼}
T4	化合物 1	3 (高)	2♂+2♀	22.4±2.4 ^{◆◆}	14.3±3.3 ^{▼▼}	11.8±2.8 ^{▼▼}
T5		1.5 (中)	2♂+2♀	22.3±2.4 ^{◆◆}	14.8±8.3 [▼]	12.6±4.3 [▼]
T6		0.75 (低)	2♂+2♀	21.3±2.2 ^{◆◆}	15.0±1.1 [▼]	14.2±3.2 ^{▼▼}
T7	化合物 2	3 (高)	2♂+2♀	21.6±3.5 ^{◆◆}	15.2±4.9 [▼]	16.8±5.1 [▼]
T8		1.5 (中)	2♂+2♀	22.0±2.8 ^{◆◆}	15.3±5.2 [▼]	12.6±3.2 ^{▼▼}
T9		0.75 (低)	2♂+2♀	21.9±3.7 ^{◆◆}	16.5±1.8 [▼]	14.1±3.3 ^{▼▼}
T10	化合物 3	3 (高)	2♂+2♀	22.9±2.8 ^{◆◆}	17.8±5.1 [▼]	14.8±3.1 ^{▼▼}
T11		1.5 (中)	2♂+2♀	22.4±4.1 ^{◆◆}	18.9±4.3 [▼]	16.9±2.5 [▼]
T12		0.75 (低)	2♂+2♀	23.1±2.0 ^{◆◆}	19.1±6.7 [▼]	18.9±4.7 [▼]
T13	化合物 4	3 (高)	2♂+2♀	22.2±2.8 ^{◆◆}	16.7±4.3 [▼]	14.6±2.8 ^{▼▼}
T14		1.5 (中)	2♂+2♀	21.9±3.7 ^{◆◆}	15.4±5.8 ^{▼▼}	18.4±3.2 [▼]
T15		0.75 (低)	2♂+2♀	22.5±4.2 ^{◆◆}	19.2±5.4 [▼]	18.1±1.4 [▼]
T16	化合物 6	3 (高)	2♂+2♀	21.2±2.9 ^{◆◆}	16.5±5.3 [▼]	14.2±5.4 [▼]

T17		1.5 (中)	2♂+2♀	21.7±3.1 ^{◆◆}	15.8±4.8 [▼]	14.0±3.7 ^{▼▼}
T18		0.75 (低)	2♂+2♀	22.1±2.4 ^{◆◆}	17.1±5.7 [▼]	15.4±3.9 ^{▼▼}
T19	化合物 9	3 (高)	2♂+2♀	23.4±2.7 ^{◆◆}	16.8±5.1 [▼]	10.2±3.6 [▼]
T20		1.5 (中)	2♂+2♀	22.4±3.2 ^{◆◆}	17.2±4.9 [▼]	11.9±4.5 ^{▼▼}
T21		0.75 (低)	2♂+2♀	21.8±3.1 ^{◆◆}	18.2±5.4 [▼]	15.4±3.8 ^{▼▼}
T22	化合物 11	3 (高)	2♂+2♀	23.5±2.7 ^{◆◆}	16.0±3.6 [▼]	11.6±2.8 ^{▼▼}
T23		1.5 (中)	2♂+2♀	22.7±2.6 ^{◆◆}	16.9±6.8 [▼]	13.4±4.2 [▼]
T24		0.75 (低)	2♂+2♀	21.9±2.4 ^{◆◆}	19.7±4.8 [▼]	17.2±3.7 [▼]
T25	化合物 12	3 (高)	2♂+2♀	23.1±2.9 ^{◆◆}	17.5±4.9 [▼]	9.6±3.1 ^{▼▼}
T26		1.5 (中)	2♂+2♀	22.5±2.8 ^{◆◆}	16.9±5.9 ^{▼▼}	9.8±4.5 [▼]
T27		0.75 (低)	2♂+2♀	21.6±3.2 ^{◆◆}	18.5±6.2 [▼]	14.5±5.3 [▼]
T28	化合物 17	3 (高)	2♂+2♀	23.2±2.1 ^{◆◆}	17.9±4.8 [▼]	13.6±4.8 ^{▼▼}
T29		1.5 (中)	2♂+2♀	21.5±2.7 ^{◆◆}	18.5±5.6 [▼]	15.3±3.4 [▼]
T30		0.75 (低)	2♂+2♀	22.3±1.9 ^{◆◆}	19.6±7.8 [▼]	17.5±4.2 [▼]

注：与空白组相比：◆P<0.05；◆◆P<0.01；与模型组相比：▼P<0.05；▼▼P<0.01。

从结果可以看出：

使用高脂高糖饲料联合链脲佐菌素可构建大鼠Ⅱ型糖尿病模型，所有大鼠血糖升高，具有极显著差异，分组后组间无统计学意义差异。

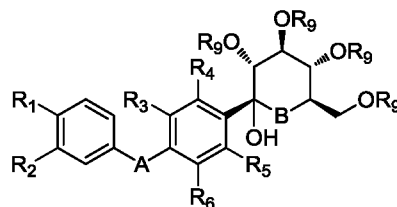
- 5 给药 1 周及 2 周后，与模型组 G2 相比，本发明糖苷类衍生物高、中、低剂量组均具有显著降低血糖的作用；给药 1 周后，化合物 1、化合物 2、化合物 6、化合物 9 的所有剂量，化合物 3 的高剂量，化合物 4 的高、中剂量，化合物 11 的高、中剂量，化合物 12 的高、中剂量及化合物 17 高剂量给药组的血糖值均低于达格列净组；给药 2 周后，化合物 1 的高、中剂量，化合物 2 的中、低剂量，化合物 6 的中剂量，化合物 9 的高、中剂量，化

合物 11 的高、中剂量，化合物 12 的高、中剂量及化合物 17 的高剂量给药组的血糖值均低于达格列净组；这说明本发明糖苷类衍生物对 II 型糖尿病具有更显著的降低血糖效果。

5 最后应当说明的是：以上实施例仅用以说明本发明的技术方案而非对其限制；尽管参照较佳实施例对本发明进行了详细的说明，所属领域的普通技术人员应当理解：依然可以对本发明的具体实施方式进行修改或者对部分技术特征进行等同替换；而不脱离本发明技术方案的精神，其均应涵盖在本发明请求保护的技术方案范围当中。

权 利 要 求

1. 式III所示的化合物、其异构体或可药用盐，



III

其中：

A 选自-O-、亚烷基和亚氨基；

B 选自-O-和-S-；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆各自独立地选自氢、羟基、卤素、烷基、烷氧基、烷基-C(O)-O-、芳氧基、杂芳氧基、杂芳基、脂杂环基、脂杂环氧基、羧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、环烷基、芳基、氰基和-NR₇R_{7a}，其中，所述烷基、烷氧基、烷基-C(O)-O-、芳氧基、杂芳氧基、杂芳基、脂杂环基、脂杂环氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基、环烷基、芳基和胺基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：烷氧基、烷基、卤素、羟基、氨基、羧基、氰基和硝基；

R₇和R_{7a}各自独立地选自氢和烷基；

R₉选自烷基、硅烷基、烷基酰基和脂杂环基，其中，所述烷基、硅烷基、烷基酰基和脂杂环基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：卤素、羟基、氨基、羧基、氰基、烷基、烷氧基、硝基和芳基；

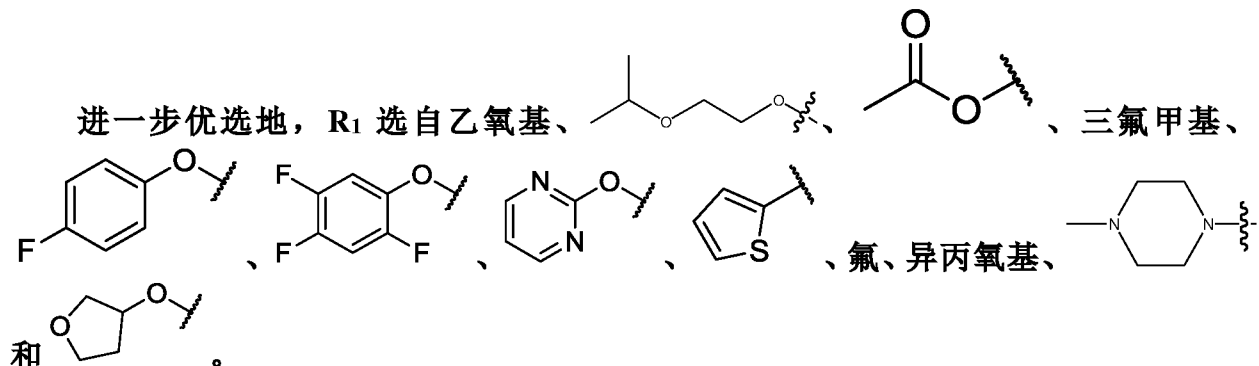
优选地，A选自-O-和C₁₋₆亚烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其异构体或可药用盐，其中，

R₁选自C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基-C(O)-O-、C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳氧基、5-10元杂芳氧基、5-10元杂芳基、C₅₋₁₀芳基、卤素、C₃₋₈环烷基、5-10元脂杂环基和5-10元脂杂环氧基，其中，所述C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基-C(O)-O-、C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳氧基、5-10元杂芳氧基、5-10元杂芳基、C₅₋₁₀芳基、C₃₋₈环烷基、5-10元脂杂环基和5-10元脂杂环氧基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：C₁₋₆烷氧基、卤素、C₁₋₆烷基、羟基、氨基和羧基；

优选地, R₁ 选自 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基-C(O)-O-、C₁₋₆ 烷基、C₅₋₁₀ 芳氧基、5-10 元杂芳氧基、5-10 元杂芳基、卤素、5-10 元脂杂环基和 5-10 元脂杂环氧基, 其中, 所述 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、C₅₋₁₀ 芳氧基和 5-10 元脂杂环基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代: C₁₋₆ 烷氧基、卤素和 C₁₋₆ 烷基;

更优选地, R₁ 选自 C₁₋₆ 烷氧基、被 C₁₋₆ 烷氧基取代的 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基-C(O)-O-、卤代的 C₁₋₆ 烷基、卤代的苯氧基、嘧啶氧基、噻吩基、卤素、被 C₁₋₆ 烷基取代的哌嗪基、四氢呋喃基氧基;



3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其异构体或可药用盐, 其中,

R₂ 选自氢、羟基、芳氧基、芳基烷氧基、烷氧基、任选地被卤代的烷基、芳基、杂芳基和卤素;

优选地, R₂ 选自氢和 C₁₋₆ 烷氧基;

更优选地, R₂ 选自氢和乙氧基。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物、其异构体或可药用盐, 其中,

R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、芳氧基、芳基烷氧基、芳基、杂芳基和氰基, 其中, 所述烷基、烷氧基、环烷基、芳氧基、芳基烷氧基、芳基和杂芳基各自独立地任选被一个或多个卤素所取代;

优选地, R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 各自独立地选自氢、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3-8 元环烷基和氰基, 其中, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 3-8 元环烷基各自独立地任选被一个或多个卤素所取代。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物, 其异构体或可药用盐, 其中,

R₃ 选自氢和卤素;

优选地，R₃选自氢、氟和氯。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物，其异构体或可药用盐，其中，R₄选自氢、卤素、羟基和卤代的C₁₋₆烷基；

优选地，R₄选自氢、氟、羟基和三氟甲基；

更优选地，R₄选自氢、氟和羟基。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的化合物，其异构体或可药用盐，其中，R₅选自氢、卤素和羟基；

优选地，R₅选自氢、氟和羟基。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物，其异构体或可药用盐，其中，R₆为氢。

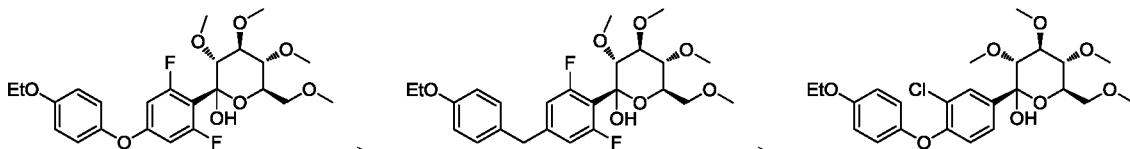
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物，其异构体或可药用盐，其中，

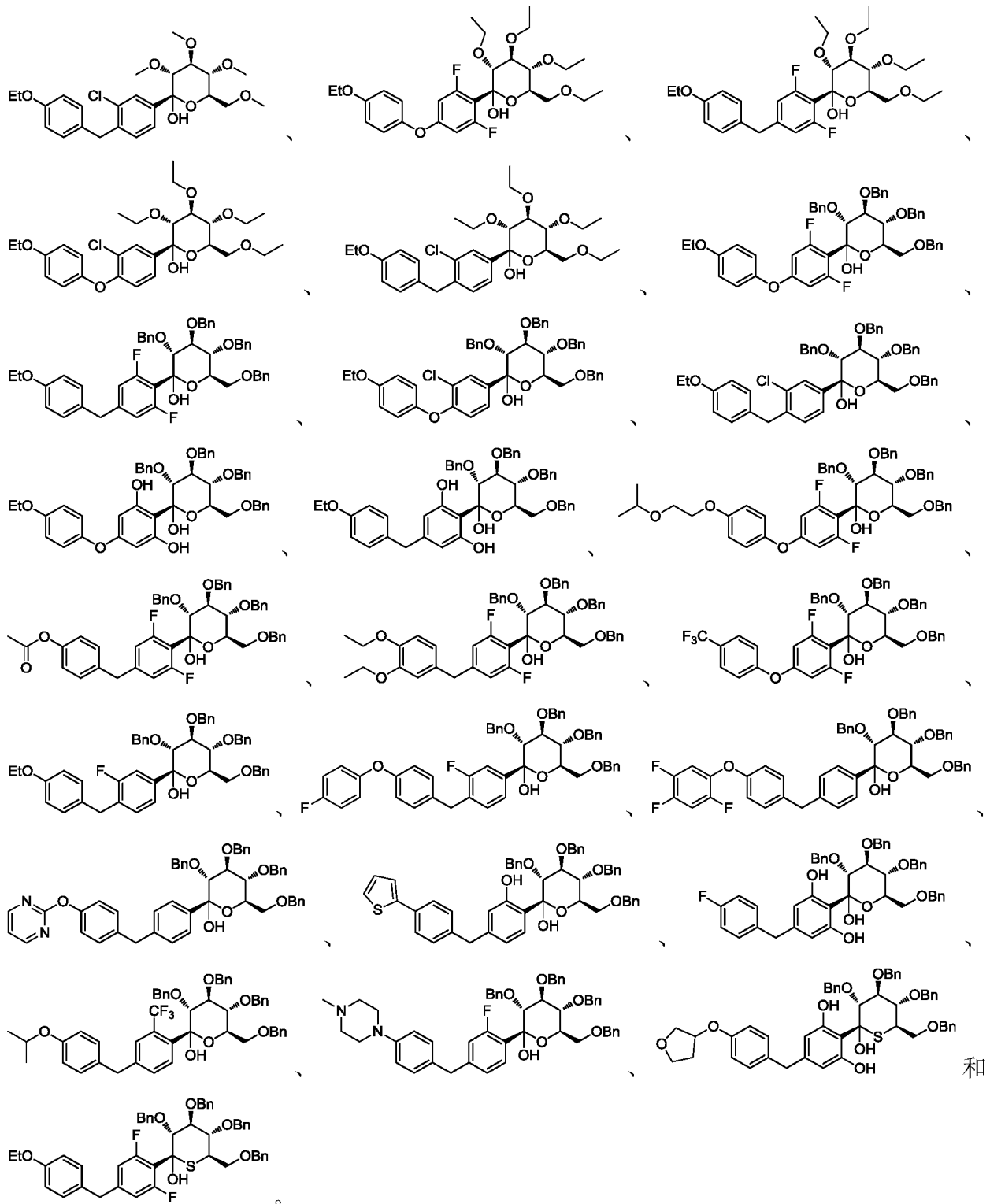
R₉选自C₁₋₆烷基、硅烷基、C₁₋₆烷基酰基和5-10元脂杂环基，其中，所述C₁₋₆烷基和硅烷基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：C₅₋₁₀芳基、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基；

优选地，R₉选自C₁₋₆烷基、C₅₋₁₀芳基取代的C₁₋₆烷基、(C₁₋₆烷基)₃Si-、C₁₋₆烷基酰基、5-10元脂杂环基和C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基；

更优选地，R₉选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、异己基、苄基、三甲基硅基、甲酰基、乙酰基、四氢呋喃基、甲氧甲基和叔丁基二甲基硅基。

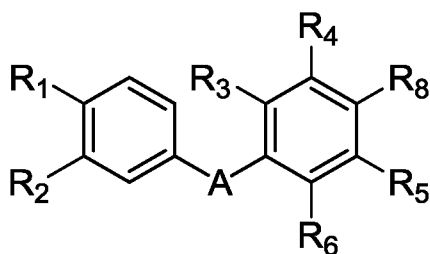
10. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物、其异构体或可药用盐，其中，所述化合物或其异构体选自：



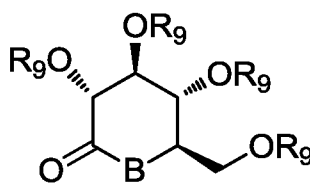


11. 制备权利要求 1 至 10 中任一项所述化合物、其异构体或可药用盐的方法，包括如下步骤：

将式 IV 所示化合物与式 V 所示化合物反应，得到权利要求 1 至 10 中任一项所述化合物、其异构体或可药用盐；



IV



V

其中，

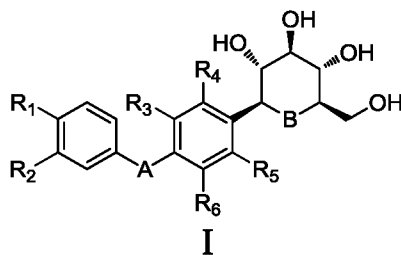
A、B、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆和R₉的定义如权利要求1至10任一项中所述；

R₈选自氢、卤素、烷基磺酰氧基和芳基磺酰氧基，其中，所述烷基磺酰氧基和芳基磺酰氧基各自独立地任选被如下的一个或多个取代基所取代：卤素、烷基和烷氧基。

12. 根据权利要求11所述的方法，其中，

R₈选自氢、卤素、任选被卤代的C₁₋₆烷基磺酰氧基和任选被C₁₋₆烷基取代的C₅₋₁₀芳基磺酰氧基。

13. 权利要求1至10中任一项所述的化合物、其异构体或可药用盐在制备式I所示的化合物中的应用；

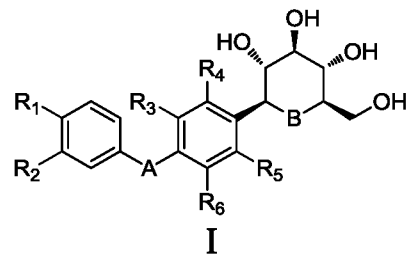


I

其中，

A、B、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆的定义如权利要求1至10任一项中所述。

14. 权利要求1至10中任一项所述的化合物、其异构体或可药用盐，用于制备式I所示的化合物；



其中，

A、B、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₆的定义如权利要求1至10任一项中所述。

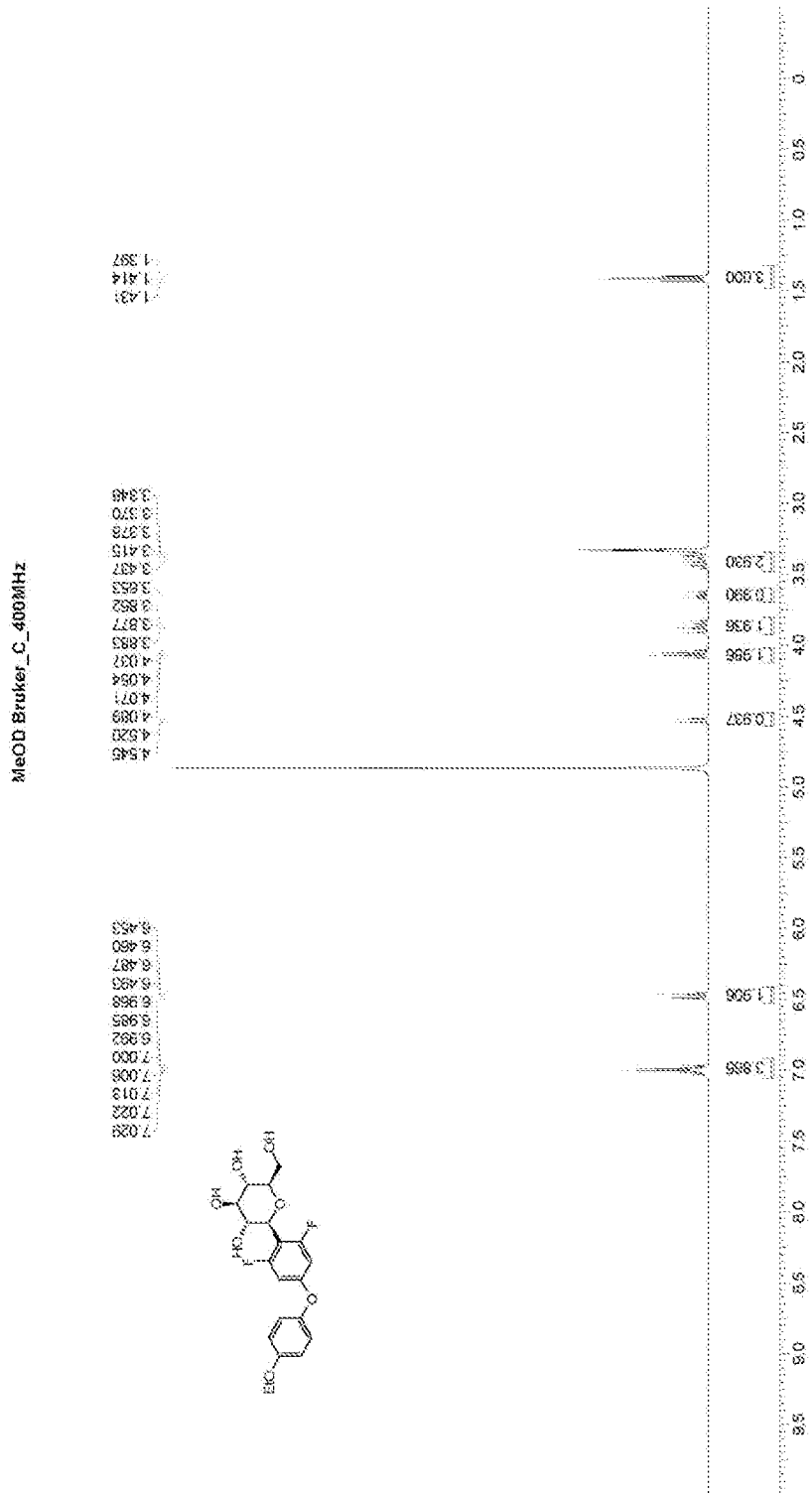


图 1

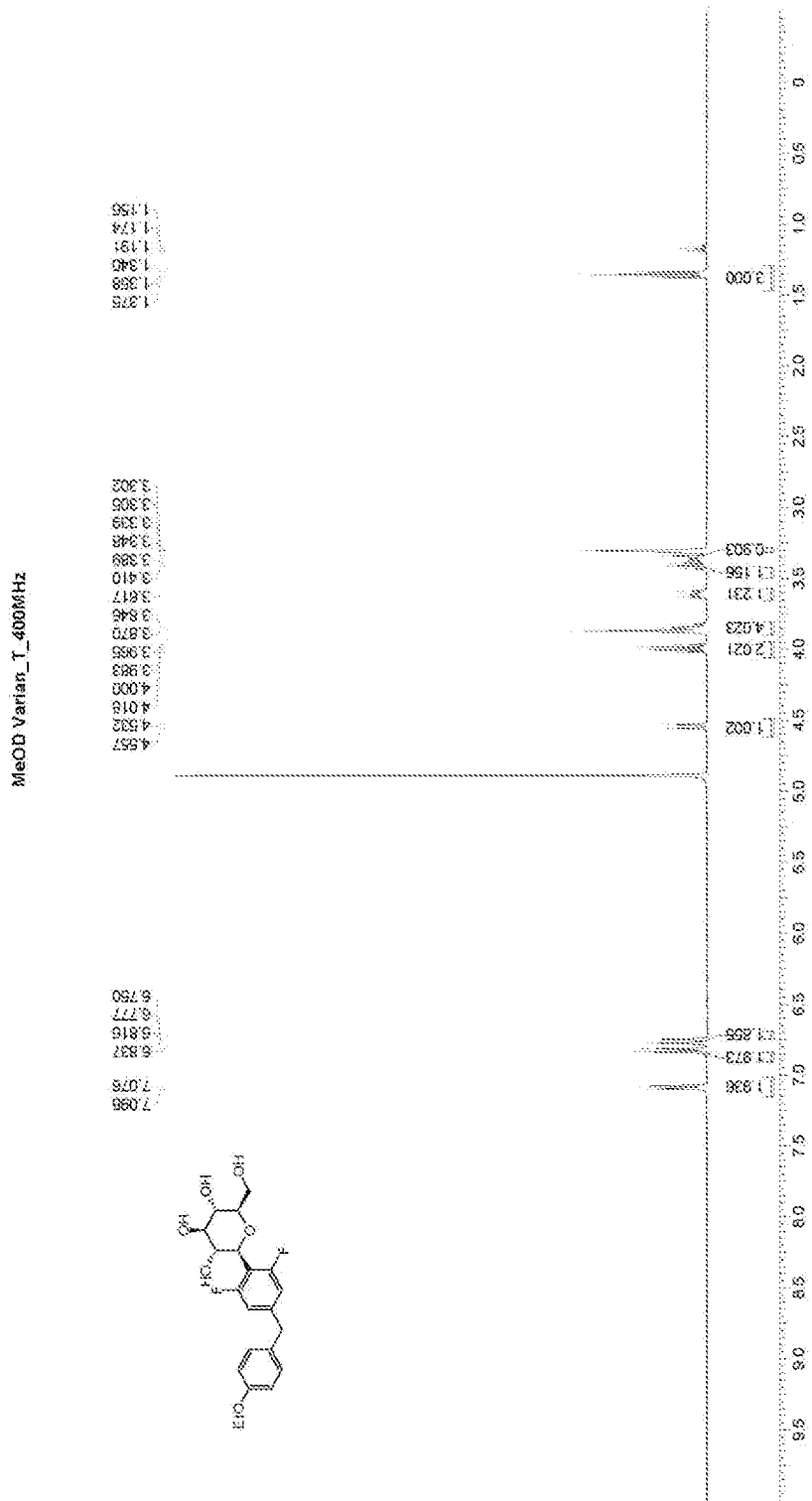


图 2

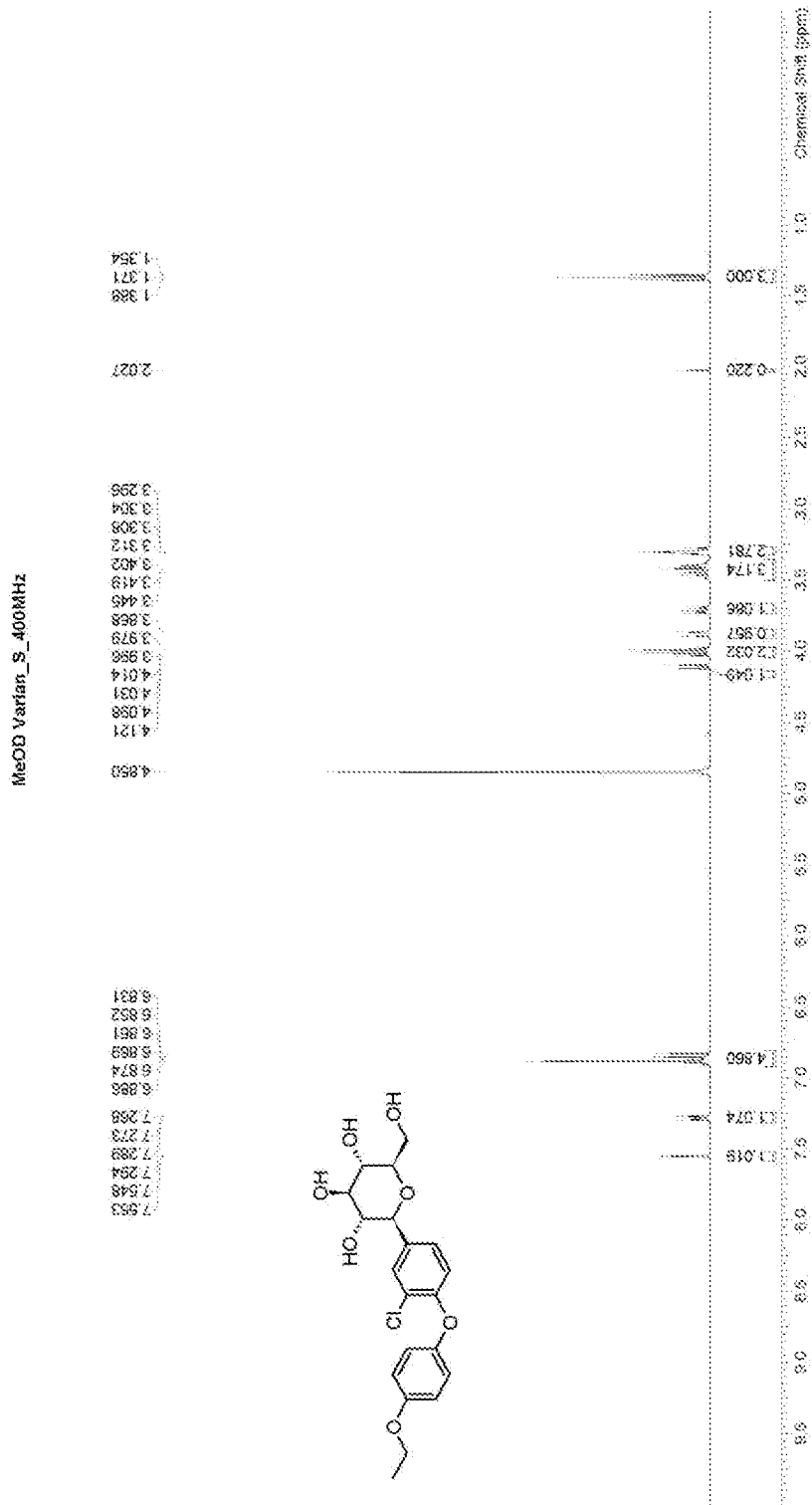


图 3

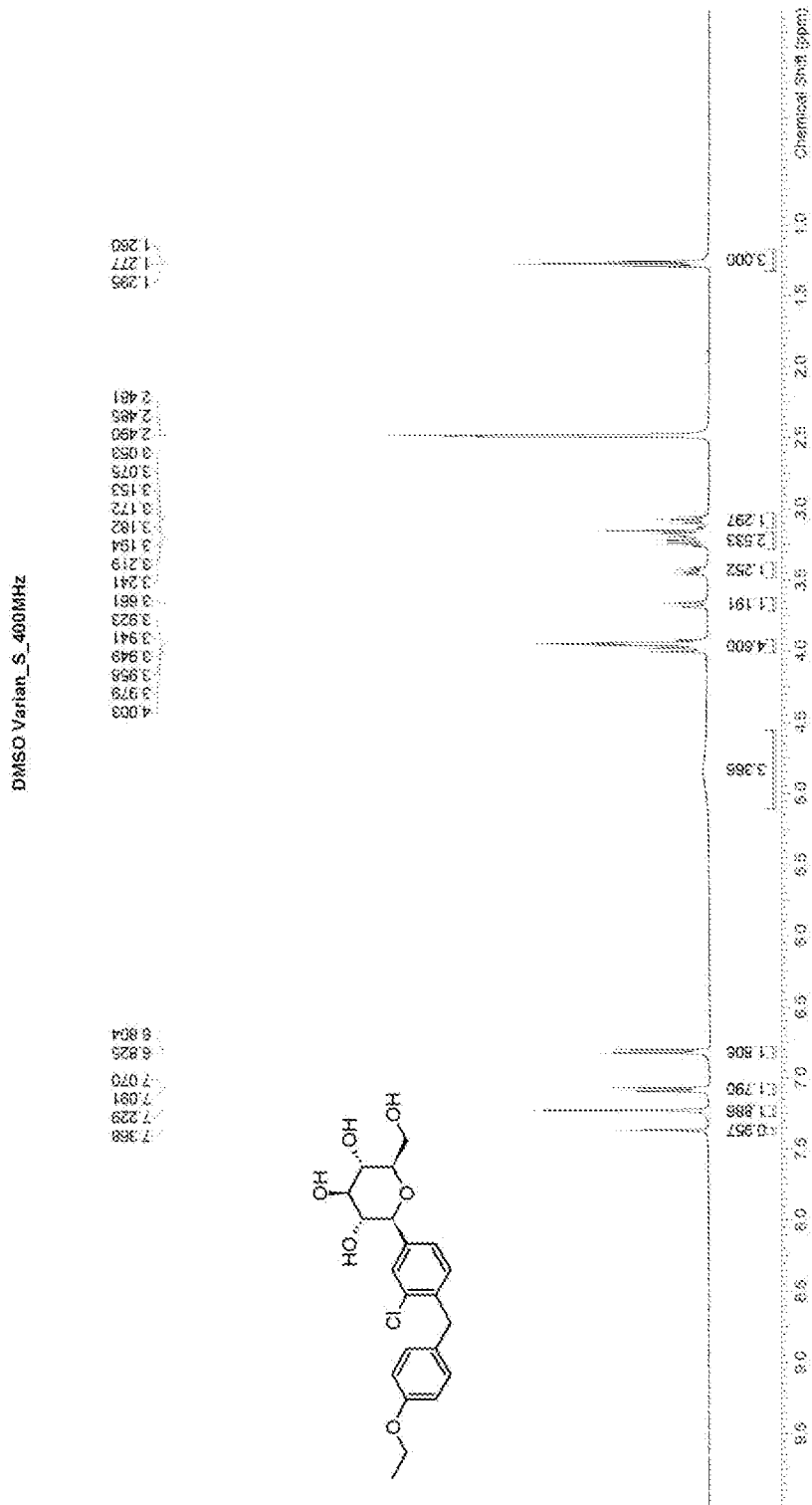


图 4

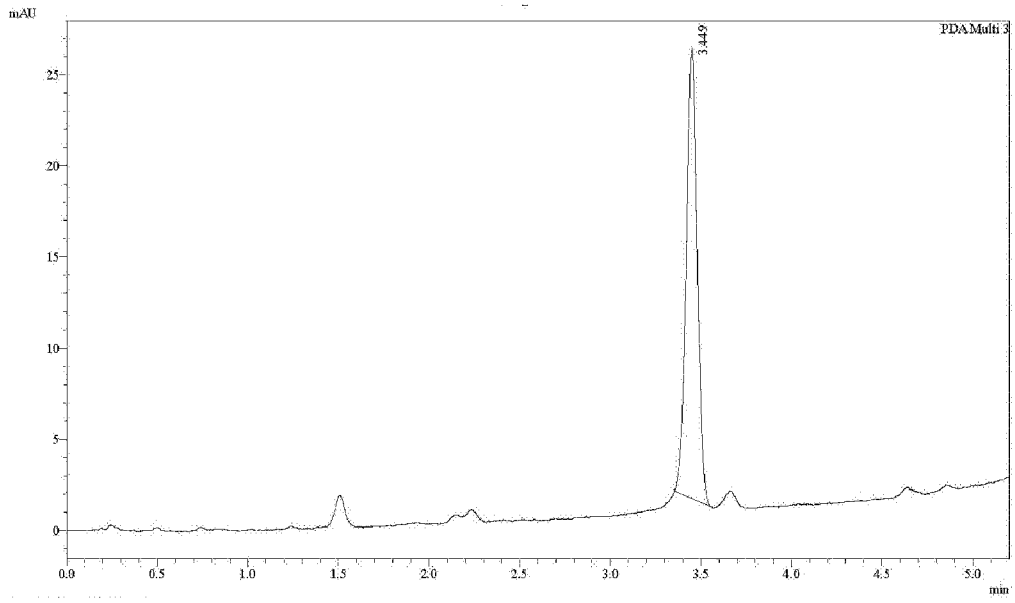


图 5

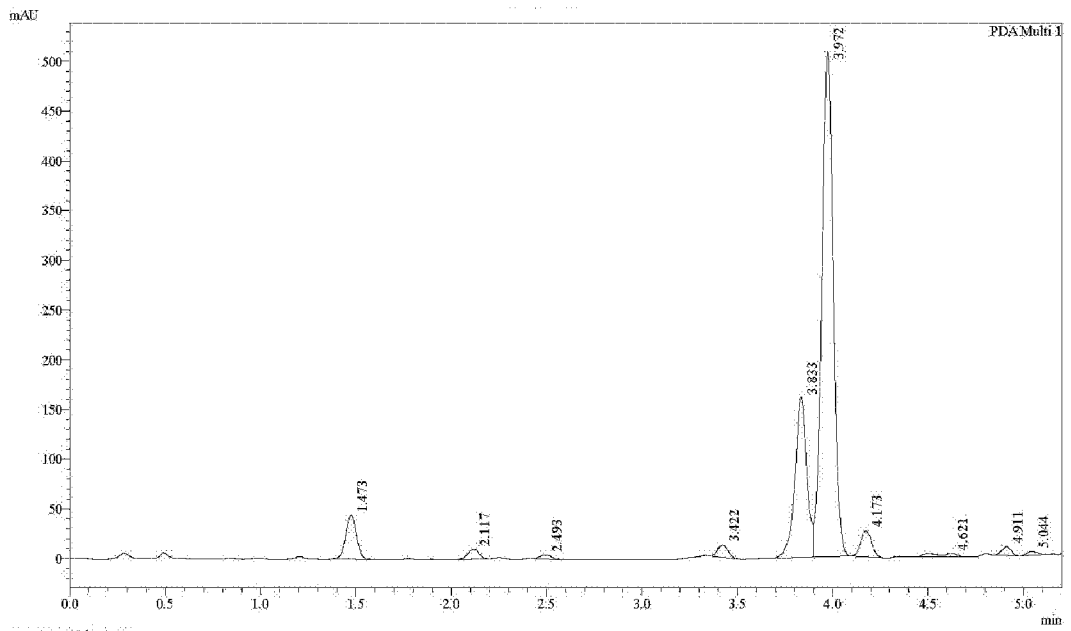


图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/073024

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 309/10(2006.01)i; C07D 335/02(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 407/10(2006.01)i; C07D 409/10(2006.01)i; C07D 409/12(2006.01)i; C07H 1/00(2006.01)i; C07G 3/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; C07H; C07G		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS, CPRSABS, DWPI, SIPOABS, CAPLUS, REGISTRY, CNKI: 糖苷, C-glycosides, 芳基, aryl, 糖尿病, diabetes, antidiabetic, SGLT, structure search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 101103013 A (TAISHO PHARMA CO., LTD.) 09 January 2008 (2008-01-09) see description, pp. 33 and 34, solution 2, embodiment 2, p. 120, tables, compound 109, and claim 26	1-14
X	CN 1047990 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 02 April 2003 (2003-04-02) see description, pp. 11-13, flow 1, embodiment 2C, and claims 29	1-14
X	CN 101260130 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 10 September 2008 (2008-09-10) see description, p. 25, flow 2, embodiment 1, and claims 1-7	1-14
X	JP 2008031161 A (TAISHO PHARMA CO., LTD.) 14 February 2008 (2008-02-14) see description, paragraphs 59-65	1-14
A	CN 103596564 A (GREEN CROSS CORPORATION) 19 February 2014 (2014-02-19) see entire description	1-14
A	WO 2008013321 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORP et al.) 31 January 2008 (2008-01-31) see entire description	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 March 2020		Date of mailing of the international search report 15 April 2020
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/073024

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102656165 A (NOVARTIS AG) 05 September 2012 (2012-09-05) see entire description	1-14
A	US 2014274918 A1 (GREEN CROSS CORP) 18 September 2014 (2014-09-18) see entire description	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/073024

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101103013	A	09 January 2008	AU	2006204258	B9	04 August 2011
				NO	20074012	A	08 October 2007
				PT	1845095	E	03 October 2011
				US	7910619	B2	22 March 2011
				RU	2387649	C2	27 April 2010
				JP	5187592	B2	24 April 2013
				AU	2006204258	C1	17 November 2011
				RS	52066	B	30 June 2012
				US	2011098469	A1	28 April 2011
				EP	1845095	A4	25 June 2008
				US	8017792	B2	13 September 2011
				CN	101103013	B	23 May 2012
				JP	WO2006073197	A1	07 August 2008
				CY	1112467	T1	09 December 2015
				AU	2006204258	A1	13 July 2006
				TW	200637839	A	01 November 2006
				ES	2369030	T3	24 November 2011
				AT	523504	T	15 September 2011
				ME	01324	B	20 December 2013
				KR	101268752	B1	29 May 2013
				MX	2007008285	A	23 November 2007
				SI	1845095	T1	30 December 2011
				EP	1845095	A1	17 October 2007
				HR	P20110791	T1	30 November 2011
				CA	2592995	C	10 July 2012
				JP	4492968	B2	30 June 2010
				KR	20070098811	A	05 October 2007
				HK	1112239	A1	16 November 2012
				DK	1845095	T3	21 November 2011
				JP	2010059173	A	18 March 2010
				AU	2006204258	B2	07 July 2011
				BR	PI0606397	A	11 March 2008
				RU	2007130089	A	20 February 2009
				PL	1845095	T3	29 February 2012
WO	2006073197	A1	13 July 2006				
EP	1845095	B1	07 September 2011				
NO	341129	B1	28 August 2017				
SI	EP1845095	T1	30 December 2011				
ZA	200706021	A	31 December 2008				
CA	2592995	A1	13 July 2006				
NO	20074012	L	08 October 2007				
ZA	200706021	B	31 December 2008				
US	2008132563	A1	05 June 2008				
TW	I374882	B	21 October 2012				
NZ	556342	A	30 April 2010				
<hr/>							
CN	1047990	A	02 April 2003	IL	165119	D0	18 December 2005
				BR	122017015091	B1	15 May 2018
				DE	60311649	D1	22 March 2007
				AR	040032	A1	09 March 2005
				MX	PA04011371	A	14 February 2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/073024

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		JP 5340077 B2	13 November 2013
		EP 1506211 B1	07 February 2007
		US 2002137903 A1	26 September 2002
		NO 329107 B1	23 August 2010
		JP 2005531588 A	20 October 2005
		JP 5090621 B2	05 December 2012
		RU 2013115635 A	20 October 2014
		LU 92182 I9	04 January 2019
		SI 1506211 T1	31 October 2007
		KR 101021752 B1	15 March 2011
		JP 2014028807 A	13 February 2014
		EP 1506211 A4	17 August 2005
		HR P20041084 A2	30 June 2005
		RS 99204 A	15 December 2006
		MY 142499 A	30 November 2010
		DK 1506211 T3	10 April 2007
		ES 2280759 T3	16 September 2007
		PT 1506211 E	30 April 2007
		RU 2489151 C3	28 November 2019
		IN 3573DE2004 A	01 April 2005
		IS 7529 A	16 November 2004
		ZA 200409295 B	22 February 2006
		CN 101092409 A	26 December 2007
		NZ 536605 A	31 May 2007
		JP 5584738 B2	03 September 2014
		RU 2489151 C2	10 August 2013
		AT 353334 T	15 February 2007
		HK 1068214 A1	24 August 2007
		EP 1506211 A1	16 February 2005
		AU 2003237886 A1	12 December 2003
		ME P13008 A	10 June 2010
		GE P20084403 B	25 June 2008
		JP 2009275050 A	26 November 2009
		DE 60311649 T2	22 November 2007
		ZA 200409295 A	22 February 2006
		LU 92496 I2	10 September 2014
		BR 0311323 A	15 March 2005
		RU 2004137489 A	27 June 2005
		JP 5604568 B2	08 October 2014
		CN 100534997 C	02 September 2009
		RS 51469 B	30 April 2011
		TW 200404813 A	01 April 2004
		NO 20044915 L	16 December 2004
		PE 20040760 A1	20 November 2004
		CN 102627676 B	20 August 2014
		CN 104230866 A	24 December 2014
CN	101260130	A 10 September 2008	US 2011201795 A1 18 August 2011
			US 2007238866 A1 11 October 2007
			US 7375213 B2 20 May 2008
			US 2014243517 A1 28 August 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/073024

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				JP 2006516257 A	29 June 2006
				EP 1581543 A2	05 October 2005
				CN 100391963 C	04 June 2008
				BR 0317929 A	11 April 2006
				MX PA05007052 A	18 August 2005
				TW 200801030 A	01 January 2008
				US 7932379 B2	26 April 2011
				CA 2512389 A1	29 July 2004
				EP 1581543 A4	19 March 2008
				US 2004138439 A1	15 July 2004
				TW 200424213 A	16 November 2004
				AU 2003299966 A1	10 August 2004
				CN 1756759 A	05 April 2006
				BR PI0317929 A	11 April 2006
				WO 2004063209 A3	12 May 2005
				PL 378324 A1	20 March 2006
				WO 2004063209 A2	29 July 2004
				KR 20050090437 A	13 September 2005
JP	2008031161	A	14 February 2008	JP 5194588 B2	08 May 2013
CN	103596564	A	19 February 2014	US 9371303 B2	21 June 2016
				US 2015152075 A1	04 June 2015
				CN 103596564 B	04 May 2016
				KR 20140022086 A	21 February 2014
				TR 201903445 T4	21 March 2019
				WO 2012165914 A3	28 March 2013
				JP 2014515396 A	30 June 2014
				ES 2719656 T3	11 July 2019
				WO 2012165914 A2	06 December 2012
				US 2014088079 A1	27 March 2014
				EP 2714032 A2	09 April 2014
				JP 5876570 B2	02 March 2016
				EP 2714032 A4	06 May 2015
				KR 101576589 B1	10 December 2015
				US 9034921 B2	19 May 2015
				EP 2714032 B1	16 January 2019
WO	2008013321	A1	31 January 2008	JP 2009544572 A	17 December 2009
				EP 2046346 A1	15 April 2009
				US 2008027014 A1	31 January 2008
CN	102656165	A	05 September 2012	US 2017042925 A1	16 February 2017
				UY 32958 A	31 May 2011
				HU E027531 T2	28 October 2016
				TW I594756 B	11 August 2017
				MX 2012004700 A	23 May 2012
				NZ 598717 A	30 April 2014
				WO 2011048112 A1	28 April 2011
				KR 20140054415 A	08 May 2014
				SI 2491029 T1	31 May 2016
				US 2014274921 A1	18 September 2014
				DK 2491029 T3	11 April 2016
				ES 2564191 T3	18 March 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/073024

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)	
		RS 54563 B1	30 June 2016	
		TN 2012000109 A1	19 September 2013	
		JP 5384744 B2	08 January 2014	
		GT 201200117 A	23 September 2013	
		KR 20120083484 A	25 July 2012	
		US 2011171159 A1	14 July 2011	
		CY 1117409 T1	26 April 2017	
		SG 179562 A1	30 May 2012	
		US 8466114 B2	18 June 2013	
		CO 6531486 A2	28 September 2012	
		EA 023781 B1	29 July 2016	
		JP 2014040451 A	06 March 2014	
		PE 12812012 A1	05 October 2012	
		CR 20120176 A	22 May 2012	
		HR P20160436 T1	20 May 2016	
		BR 112012009053 A2	19 April 2016	
		AU 2010309833 A1	29 March 2012	
		EP 2491029 B1	10 February 2016	
		US 2013017993 A1	17 January 2013	
		PL 2491029 T3	29 July 2016	
		US 2015141354 A1	21 May 2015	
		TW 1558723 B	21 November 2016	
		US 9895389 B2	20 February 2018	
		US 2012178680 A1	12 July 2012	
		ZA 201201680 B	28 November 2012	
		IL 219309 D0	28 June 2012	
		EC SP12011909 A	31 July 2012	
		JO 3152 B1	20 September 2017	
		CU 20120062 A7	29 June 2012	
		SI EP2491029 T1	31 May 2016	
		CA 2777812 A1	28 April 2011	
		TW 201632190 A	16 September 2016	
		KR 101465308 B1	28 November 2014	
		HN 2012000798 A	03 August 2015	
		MY 158326 A	30 September 2016	
		MA 33737 B1	01 November 2012	
		CN 102656165 B	11 February 2015	
		EA 201200600 A1	28 December 2012	
US	2014274918 A1	18 September 2014	KR 20140114304 A	26 September 2014
			US 9340521 B2	17 May 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/073024

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 309/10(2006.01)i; C07D 335/02(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 407/10(2006.01)i; C07D 409/10(2006.01)i; C07D 409/12(2006.01)i; C07H 1/00(2006.01)i; C07G 3/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																										
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; C07H; C07G</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, CPRSABS, DWPI, SIPOABS, CAPLUS, REGISTRY, CNKI: 糖苷, C-glycosides, 芳基, aryl, 糖尿病, diabetes, antidiabetic, SGLT, structure search</p>																										
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 101103013 A (大正制药株式会社) 2008年 1月 9日 (2008 - 01 - 09) 参见说明书第33-34页方案2, 实施例2, 第120页表格化合物109, 权利要求26</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1047990 A (布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司) 2003年 4月 2日 (2003 - 04 - 02) 参见说明书第11-13页流程1, 实施例2C, 权利要求29</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 101260130 A (布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司) 2008年 9月 10日 (2008 - 09 - 10) 参见说明书第25页流程2, 实施例1, 权利要求1-7</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JP 2008031161 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 2008年 2月 14日 (2008 - 02 - 14) 参见说明书第59-65段</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103596564 A (株式会社绿十字) 2014年 2月 19日 (2014 - 02 - 19) 参见说明书全文</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2008013321 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORP等) 2008年 1月 31日 (2008 - 01 - 31) 参见说明书全文</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102656165 A (诺瓦提斯公司) 2012年 9月 5日 (2012 - 09 - 05) 参见说明书全文</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 101103013 A (大正制药株式会社) 2008年 1月 9日 (2008 - 01 - 09) 参见说明书第33-34页方案2, 实施例2, 第120页表格化合物109, 权利要求26	1-14	X	CN 1047990 A (布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司) 2003年 4月 2日 (2003 - 04 - 02) 参见说明书第11-13页流程1, 实施例2C, 权利要求29	1-14	X	CN 101260130 A (布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司) 2008年 9月 10日 (2008 - 09 - 10) 参见说明书第25页流程2, 实施例1, 权利要求1-7	1-14	X	JP 2008031161 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 2008年 2月 14日 (2008 - 02 - 14) 参见说明书第59-65段	1-14	A	CN 103596564 A (株式会社绿十字) 2014年 2月 19日 (2014 - 02 - 19) 参见说明书全文	1-14	A	WO 2008013321 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORP等) 2008年 1月 31日 (2008 - 01 - 31) 参见说明书全文	1-14	A	CN 102656165 A (诺瓦提斯公司) 2012年 9月 5日 (2012 - 09 - 05) 参见说明书全文	1-14
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
X	CN 101103013 A (大正制药株式会社) 2008年 1月 9日 (2008 - 01 - 09) 参见说明书第33-34页方案2, 实施例2, 第120页表格化合物109, 权利要求26	1-14																								
X	CN 1047990 A (布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司) 2003年 4月 2日 (2003 - 04 - 02) 参见说明书第11-13页流程1, 实施例2C, 权利要求29	1-14																								
X	CN 101260130 A (布里斯托尔-迈尔斯斯奎布公司) 2008年 9月 10日 (2008 - 09 - 10) 参见说明书第25页流程2, 实施例1, 权利要求1-7	1-14																								
X	JP 2008031161 A (TAISHO PHARMA CO LTD) 2008年 2月 14日 (2008 - 02 - 14) 参见说明书第59-65段	1-14																								
A	CN 103596564 A (株式会社绿十字) 2014年 2月 19日 (2014 - 02 - 19) 参见说明书全文	1-14																								
A	WO 2008013321 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORP等) 2008年 1月 31日 (2008 - 01 - 31) 参见说明书全文	1-14																								
A	CN 102656165 A (诺瓦提斯公司) 2012年 9月 5日 (2012 - 09 - 05) 参见说明书全文	1-14																								
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <table border="0"> <tr> <td> <p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> </td> <td> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p> </td> </tr> </table>			<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p>	<p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																						
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p>	<p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																									
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 3月 19日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 4月 15日</p>																									
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>授权官员</p> <p>费嘉</p> <p>电话号码 (86-10) 62084376</p>																									

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	US 2014274918 A1 (GREEN CROSS CORP) 2014年 9月 18日 (2014 - 09 - 18) 参见说明书全文	1-14

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/073024

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101103013	A	2008年 1月 9日	AU	2006204258	B9	2011年 8月 4日
				NO	20074012	A	2007年 10月 8日
				PT	1845095	E	2011年 10月 3日
				US	7910619	B2	2011年 3月 22日
				RU	2387649	C2	2010年 4月 27日
				JP	5187592	B2	2013年 4月 24日
				AU	2006204258	C1	2011年 11月 17日
				RS	52066	B	2012年 6月 30日
				US	2011098469	A1	2011年 4月 28日
				EP	1845095	A4	2008年 6月 25日
				US	8017792	B2	2011年 9月 13日
				CN	101103013	B	2012年 5月 23日
				JP	W02006073197	A1	2008年 8月 7日
				CY	1112467	T1	2015年 12月 9日
				AU	2006204258	A1	2006年 7月 13日
				TW	200637839	A	2006年 11月 1日
				ES	2369030	T3	2011年 11月 24日
				AT	523504	T	2011年 9月 15日
				ME	01324	B	2013年 12月 20日
				KR	101268752	B1	2013年 5月 29日
				MX	2007008285	A	2007年 11月 23日
				SI	1845095	T1	2011年 12月 30日
				EP	1845095	A1	2007年 10月 17日
				HR	P20110791	T1	2011年 11月 30日
				CA	2592995	C	2012年 7月 10日
				JP	4492968	B2	2010年 6月 30日
				KR	20070098811	A	2007年 10月 5日
				HK	1112239	A1	2012年 11月 16日
				DK	1845095	T3	2011年 11月 21日
				JP	2010059173	A	2010年 3月 18日
				AU	2006204258	B2	2011年 7月 7日
				BR	PI0606397	A	2008年 3月 11日
				RU	2007130089	A	2009年 2月 20日
				PL	1845095	T3	2012年 2月 29日
				WO	2006073197	A1	2006年 7月 13日
				EP	1845095	B1	2011年 9月 7日
				NO	341129	B1	2017年 8月 28日
				SI	EP1845095	T1	2011年 12月 30日
				ZA	200706021	A	2008年 12月 31日
				CA	2592995	A1	2006年 7月 13日
				NO	20074012	L	2007年 10月 8日
				ZA	200706021	B	2008年 12月 31日
				US	2008132563	A1	2008年 6月 5日
				TW	1374882	B	2012年 10月 21日
				NZ	556342	A	2010年 4月 30日
CN	1047990	A	2003年 4月 2日	IL	165119	D0	2005年 12月 18日
				BR	122017015091	B1	2018年 5月 15日
				DE	60311649	D1	2007年 3月 22日
				AR	040032	A1	2005年 3月 9日
				MX	PA04011371	A	2005年 2月 14日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/073024

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		JP 5340077 B2	2013年 11月 13日
		EP 1506211 B1	2007年 2月 7日
		US 2002137903 A1	2002年 9月 26日
		NO 329107 B1	2010年 8月 23日
		JP 2005531588 A	2005年 10月 20日
		JP 5090621 B2	2012年 12月 5日
		RU 2013115635 A	2014年 10月 20日
		LU 92182 I9	2019年 1月 4日
		SI 1506211 T1	2007年 10月 31日
		KR 101021752 B1	2011年 3月 15日
		JP 2014028807 A	2014年 2月 13日
		EP 1506211 A4	2005年 8月 17日
		HR P20041084 A2	2005年 6月 30日
		RS 99204 A	2006年 12月 15日
		MY 142499 A	2010年 11月 30日
		DK 1506211 T3	2007年 4月 10日
		ES 2280759 T3	2007年 9月 16日
		PT 1506211 E	2007年 4月 30日
		RU 2489151 C3	2019年 11月 28日
		IN 3573DE2004 A	2005年 4月 1日
		IS 7529 A	2004年 11月 16日
		ZA 200409295 B	2006年 2月 22日
		CN 101092409 A	2007年 12月 26日
		NZ 536605 A	2007年 5月 31日
		JP 5584738 B2	2014年 9月 3日
		RU 2489151 C2	2013年 8月 10日
		AT 353334 T	2007年 2月 15日
		HK 1068214 A1	2007年 8月 24日
		EP 1506211 A1	2005年 2月 16日
		AU 2003237886 A1	2003年 12月 12日
		ME P13008 A	2010年 6月 10日
		GE P20084403 B	2008年 6月 25日
		JP 2009275050 A	2009年 11月 26日
		DE 60311649 T2	2007年 11月 22日
		ZA 200409295 A	2006年 2月 22日
		LU 92496 I2	2014年 9月 10日
		BR 0311323 A	2005年 3月 15日
		RU 2004137489 A	2005年 6月 27日
		JP 5604568 B2	2014年 10月 8日
		CN 100534997 C	2009年 9月 2日
		RS 51469 B	2011年 4月 30日
		TW 200404813 A	2004年 4月 1日
		NO 20044915 L	2004年 12月 16日
		PE 20040760 A1	2004年 11月 20日
		CN 102627676 B	2014年 8月 20日
		CN 104230866 A	2014年 12月 24日
CN	101260130 A	2008年 9月 10日	US 2011201795 A1 2011年 8月 18日
			US 2007238866 A1 2007年 10月 11日
			US 7375213 B2 2008年 5月 20日
			US 2014243517 A1 2014年 8月 28日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/073024

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				JP	2006516257	A	2006年 6月 29日
				EP	1581543	A2	2005年 10月 5日
				CN	100391963	C	2008年 6月 4日
				BR	0317929	A	2006年 4月 11日
				MX	PA05007052	A	2005年 8月 18日
				TW	200801030	A	2008年 1月 1日
				US	7932379	B2	2011年 4月 26日
				CA	2512389	A1	2004年 7月 29日
				EP	1581543	A4	2008年 3月 19日
				US	2004138439	A1	2004年 7月 15日
				TW	200424213	A	2004年 11月 16日
				AU	2003299966	A1	2004年 8月 10日
				CN	1756759	A	2006年 4月 5日
				BR	PI0317929	A	2006年 4月 11日
				WO	2004063209	A3	2005年 5月 12日
				PL	378324	A1	2006年 3月 20日
				WO	2004063209	A2	2004年 7月 29日
				KR	20050090437	A	2005年 9月 13日
JP	2008031161	A	2008年 2月 14日	JP	5194588	B2	2013年 5月 8日
CN	103596564	A	2014年 2月 19日	US	9371303	B2	2016年 6月 21日
				US	2015152075	A1	2015年 6月 4日
				CN	103596564	B	2016年 5月 4日
				KR	20140022086	A	2014年 2月 21日
				TR	201903445	T4	2019年 3月 21日
				WO	2012165914	A3	2013年 3月 28日
				JP	2014515396	A	2014年 6月 30日
				ES	2719656	T3	2019年 7月 11日
				WO	2012165914	A2	2012年 12月 6日
				US	2014088079	A1	2014年 3月 27日
				EP	2714032	A2	2014年 4月 9日
				JP	5876570	B2	2016年 3月 2日
				EP	2714032	A4	2015年 5月 6日
				KR	101576589	B1	2015年 12月 10日
				US	9034921	B2	2015年 5月 19日
				EP	2714032	B1	2019年 1月 16日
WO	2008013321	A1	2008年 1月 31日	JP	2009544572	A	2009年 12月 17日
				EP	2046346	A1	2009年 4月 15日
				US	2008027014	A1	2008年 1月 31日
CN	102656165	A	2012年 9月 5日	US	2017042925	A1	2017年 2月 16日
				UY	32958	A	2011年 5月 31日
				HU	E027531	T2	2016年 10月 28日
				TW	1594756	B	2017年 8月 11日
				MX	2012004700	A	2012年 5月 23日
				NZ	598717	A	2014年 4月 30日
				WO	2011048112	A1	2011年 4月 28日
				KR	20140054415	A	2014年 5月 8日
				SI	2491029	T1	2016年 5月 31日
				US	2014274921	A1	2014年 9月 18日
				DK	2491029	T3	2016年 4月 11日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/073024

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		ES 2564191 T3	2016年 3月 18日
		RS 54563 B1	2016年 6月 30日
		TN 2012000109 A1	2013年 9月 19日
		JP 5384744 B2	2014年 1月 8日
		GT 201200117 A	2013年 9月 23日
		KR 20120083484 A	2012年 7月 25日
		US 2011171159 A1	2011年 7月 14日
		CY 1117409 T1	2017年 4月 26日
		SG 179562 A1	2012年 5月 30日
		US 8466114 B2	2013年 6月 18日
		CO 6531486 A2	2012年 9月 28日
		EA 023781 B1	2016年 7月 29日
		JP 2014040451 A	2014年 3月 6日
		PE 12812012 A1	2012年 10月 5日
		CR 20120176 A	2012年 5月 22日
		HR P20160436 T1	2016年 5月 20日
		BR 112012009053 A2	2016年 4月 19日
		AU 2010309833 A1	2012年 3月 29日
		EP 2491029 B1	2016年 2月 10日
		US 2013017993 A1	2013年 1月 17日
		PL 2491029 T3	2016年 7月 29日
		US 2015141354 A1	2015年 5月 21日
		TW 1558723 B	2016年 11月 21日
		US 9895389 B2	2018年 2月 20日
		US 2012178680 A1	2012年 7月 12日
		ZA 201201680 B	2012年 11月 28日
		IL 219309 D0	2012年 6月 28日
		EC SP12011909 A	2012年 7月 31日
		JO 3152 B1	2017年 9月 20日
		CU 20120062 A7	2012年 6月 29日
		SI EP2491029 T1	2016年 5月 31日
		CA 2777812 A1	2011年 4月 28日
		TW 201632190 A	2016年 9月 16日
		KR 101465308 B1	2014年 11月 28日
		HN 2012000798 A	2015年 8月 3日
		MY 158326 A	2016年 9月 30日
		MA 33737 B1	2012年 11月 1日
		CN 102656165 B	2015年 2月 11日
		EA 201200600 A1	2012年 12月 28日
US 2014274918 A1	2014年 9月 18日	KR 20140114304 A	2014年 9月 26日
		US 9340521 B2	2016年 5月 17日