

(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
2010 年 9 月 16 日 (16.09.2010)



PCT



(10) 国际公布号
WO 2010/102512 A1

(51) 国际专利分类号:

C07H 7/04 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2010/000291

(22) 国际申请日:

2010 年 3 月 10 日 (10.03.2010)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

200910047426.1 2009 年 3 月 12 日 (12.03.2009) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区人民东路 145 号, Jiangsu 222002 (CN)。上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 邓炳初 (TANG, Peng Cho) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。杨方龙 (YANG, Fanglong) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。沈光远 (SHEN, Guangyuan) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。杨韬 (YANG, Tao) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。王阳 (WANG, Yang) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。范江 (FAN, Jiang) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

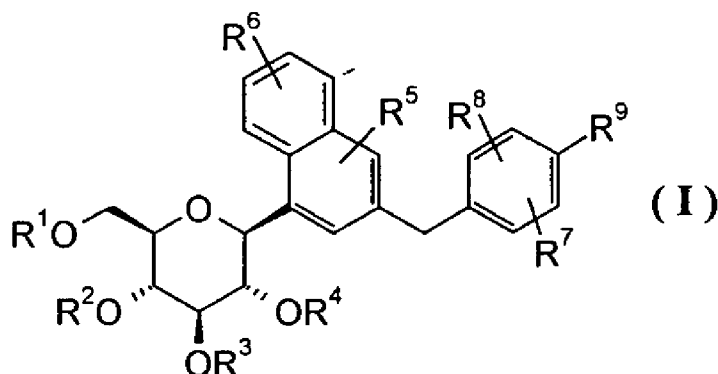
(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (CN)。

(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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

[见续页]

(54) Title: C-ARYL GLUCOSIDE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESS AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: C-芳基葡萄糖苷衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(57) Abstract: The present invention discloses C-aryl glucoside derivatives, preparation process and pharmaceutical use thereof, especially C-aryl glucoside derivatives presented by formula (I), pharmaceutical salts and stereoisomers thereof, methods for their preparation, or pharmaceutical compositions containing the derivatives, and their use as a therapeutic agent, especially use as drugs for treating diabetes and related diseases, in which each substituent group of formula (I) is defined in the specification.

[见续页]

WO 2010/102512 A1



MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

- (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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (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,

(57) 摘要:

本发明涉及 C-芳基葡萄糖苷衍生物、其制备方法及其在医药上的应用, 特别是由通式(I)所示的 C-芳基葡萄糖苷衍生物或其可药用的盐或其所有的立体异构体, 其制法或含有该衍生物的药物组合物, 和作为治疗剂特别是作为治疗糖尿病等相关疾病的药物的用途, 其中通式(I)中的各取代基的定义与说明书中的定义相同。

C-芳基葡萄糖苷衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

5 技术领域

本发明涉及一种通式(I)所示 C-芳基葡萄糖苷衍生物或其可药用的盐或其所有的立体异构体,其制备方法以及含有该衍生物的药物组合物,以及其作为治疗剂特别是作为治疗糖尿病等相关疾病的药物的用途。

10 背景技术

在治疗糖尿病过程中的早期阶段,饮食控制和运动疗法是必不可少的两种方法。当这些方法不足以控制病情时,必须使用胰岛素或者口服降糖药进行治疗。目前,已有用作降糖剂的药物问世,如双胍类化合物,磺酰脲类化合物,胰岛素抵抗改善剂以及 α -葡萄糖苷酶抑制剂等。但是这些降糖药因其各种副作用而限制其应用,例如,双胍类化合物易引起乳酸性酸中毒,磺酰脲类化合物会引起显著性低血糖,胰岛素抵抗改善剂易造成水肿及心脏衰竭,以及 α -葡萄糖苷酶抑制剂会引起腹痛、腹胀、腹泻。鉴于上述情况,人们寄希望于开发出一种新型的,更为安全,且能够有效降低血糖的糖尿病治疗药物。

细胞对葡萄糖的转运调节通过对促葡萄糖转运蛋白(被动的)(GLUTs)和钠依赖型葡萄糖(主动的)共转运载蛋白 (SGLTs)功能的调节来实现,其中 SGLTs 家族成员在肠道葡萄糖吸收和肾葡萄糖重吸收过程中起着尤为重要的作用,因而使其成为控制血糖进而治疗糖尿病的理想靶点。

血浆葡萄糖通常能透过肾脏的肾小球,主动附着在肾小管上皮细胞进而被重吸收。在肾脏中,90%的葡萄糖再摄取发生在肾皮质近端小管上皮的 S1 片段上皮细胞中,而 SGLT2 可能为引起该再摄取的主要转运蛋白。SGLT2 为含 14 个跨膜片段的 672 个氨基酸蛋白,其主要在肾近小管前 S1 区段中表达。SGLT2 的底物特异性,钠依赖性和局部化与先前所述人肾皮质近小管中特征为高容量、低亲和性、钠依赖性葡萄糖转运蛋白的性质相一致。另外,杂交缺失研究表明,在近小管 S1 区段 SGLT2 为主要的 Na^+ /葡萄糖协同转运蛋白,因为实际上所有在大鼠肾皮质 mRNA 中编码的钠依赖性葡萄糖转运活性被大鼠 SGLT2 特异性的反义寡核苷酸抑制。

对人类而言,SGLT2 的变异和肾性糖尿病的遗传性有关,这就为 SGLT2 在肾脏再摄取葡萄糖中的主要作用提供了进一步的证据。因而开发一种能够选择性抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,同时加强葡萄糖的排泄,进而实现较长时间的降糖作用,使其成为控制血糖,治疗糖尿病的理想药物。

研究发现,C-芳基葡萄糖苷类 SGLT2 抑制剂与口服活性抗糖尿病药物那样作

用。具体而言,发现这些 C-芳基葡萄糖苷 SGLT2 抑制剂可以用于治疗或延缓糖尿病
的发作或进展,尤其是 I 型和 II 型糖尿病,包括糖尿病并发症例如视网膜病、神
经病、肾病或延迟性伤口愈合,以及相关疾病如胰岛素抗性和葡萄糖体内平衡受
损(IGH)、高血糖症、高胰岛素血症、高血脂肪酸或甘油水平、肥胖、高血脂症包
括高甘油三酯血症、X 综合症、高血压、动脉粥样硬化及相关疾病,以及用于提
5 提高高密度脂质水平。在 Johansson, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 727-34 (1997)
中对 X 综合症有详细的描述。

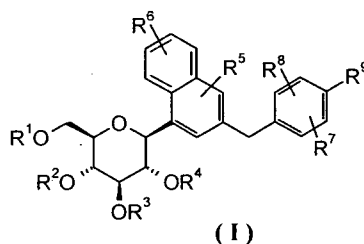
这种 C-芳基葡萄糖苷 SGLT2 抑制剂可单独使用或与现有治疗药物联合使用,
所述药物包括磺酰胺、噻唑烷二酮、二甲双胍和胰岛素,来避免服用这些其他药
10 物的潜在的副作用。有关 C-芳基葡萄糖苷及其衍生物的更详细内容可见
CN1989132A、CN1671682A 和 CN1829729A,其所有公开内容通过引用结合到本
文。

综上,SGLT 抑制剂化合物,特别是 SGLT2 抑制剂化合物,是最有希望能用于
抗糖尿病的药物。

15 本发明的目的是提供一种具有较好抑制 SGLT2 活性并且可以用于治疗糖尿病
或类似疾病的治疗或缓解性的药物。

发明内容

为了克服现有技术的不足之处,本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化
20 合物,以及它们的互变异构体、对映体、非对映体、消旋体和可药用的盐,以及
代谢产物和代谢前体或前药。



其中:

R¹、R²、R³和 R⁴各自独立选自氢原子、烷基、芳基、芳烷基、-C(O)R^a或-C(O)OR^a,
25 其中所述烷基、芳基或芳烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、羟基、
氰基、烷氧基或芳基的取代基所取代;

R⁵和 R⁶各自独立选自氢原子、卤素、硝基、羟基、氰基、烷基、烷氧基、-CF₃、
或-OCF₃,优选为氢原子或卤素;

R⁷和 R⁸各自独立选自氢原子、卤素、硝基、羟基、氰基、烷基、环烷基、杂
30 环烷基、芳基、杂芳基、-OR^a、-C(O)OH、-C(O)OR^a、-S(O)_nR^a、-NHC(O)R^a、
-NH-S(O)OR^a或-C(O)NR^bR^c,其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基
任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、氰基、烷基、羟基、烷氧基、环烷基、

芳基、杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-S(O)_nR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NH-S(O)OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 或 $-C(O)NR^bR^c$ 的取代基所取代；

R^9 选自氢原子、卤素、硝基、羟基、氰基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-S(O)_nR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NH-S(O)OR^a$ 或 $-C(O)NR^bR^c$ ，其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、氰基、烷基、羟基、烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-S(O)_nR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NH-S(O)OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 或 $-C(O)NR^bR^c$ 的取代基所取代；

R^a 选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基或杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、羟基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^d$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-S(O)_nR^d$ 、 $-NHC(O)R^d$ 、 $-NH-S(O)OR^d$ 、 $-NR^eR^f$ 或 $-C(O)NR^eR^f$ 的取代基所取代；

R^b 和 R^c 各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、羟基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^d$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-S(O)_nR^d$ 、 $-NHC(O)R^d$ 、 $-NH-S(O)OR^d$ 、 $-NR^eR^f$ 或 $-C(O)NR^eR^f$ 的取代基所取代；

或者， R^b 和 R^c 与相连接的原子一起形成一个 3~8 元杂环基，其中所述 3~8 元杂环基含有一个或多个 N、O 或 S 原子，并且 3~8 元杂环基任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、羟基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^d$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-S(O)_nR^d$ 、 $-NHC(O)R^d$ 、 $-NH-S(O)OR^d$ 、 $-NR^eR^f$ 或 $-C(O)NR^eR^f$ 的取代基所取代；

R^d 选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基或杂芳基；

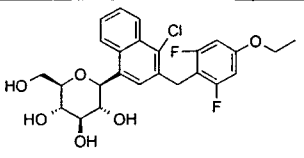
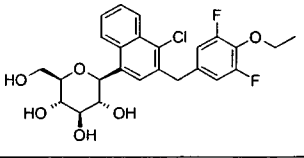
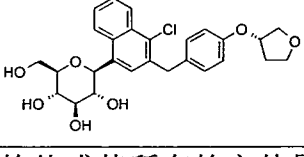
R^e 和 R^f 各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、芳基或杂芳基；

n 为 0, 1 或 2。

通式(I)化合物可以含有不对称碳原子，因此可以以旋光纯的非对映体、非对映体混合物、非对映体外消旋体、非对映外消旋体的混合物的形式存在或作为内消旋体化合物存在。本发明包括所有这些形式。非对映体混合物、非对映外消旋体或非对映外消旋体的混合物可以通过常规方法，例如通过柱色谱法、薄层色谱法和 HPLC 等来分离。

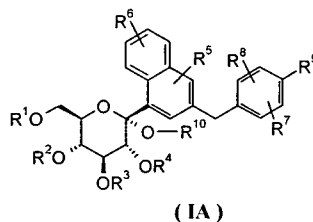
本发明通式(I)所示的优选化合物包括，但不限于：

实施例 编号	结构	命名
1		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇
2		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇
3		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇
4		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇
5		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(2,3-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇
6		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-3-氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇
7		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(4-乙基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇
8		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(4-甲基硫基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇
9		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇
10		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(4-环丙基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇
11		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-2,3-二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

12		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-2,6-二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇
13		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇
14		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-{4-氯-3-[4-(四氢呋喃-3-氧)-苄基]-萘-1-基}-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

或其可药用的盐或其所有的立体异构体。

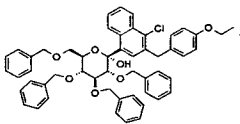
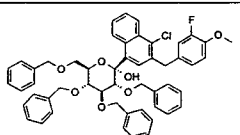
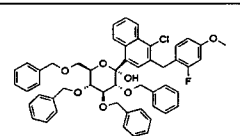
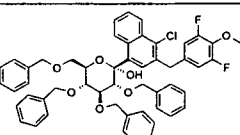
本发明的另一方面涉及通式(IA)化合物或其可药用的盐或其立体异构体，其作为通式(I)化合物合成的中间体：

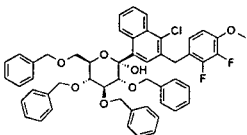
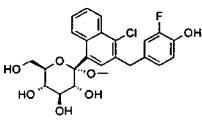
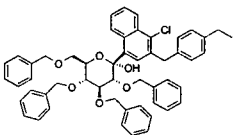
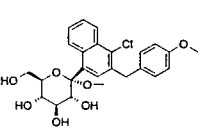
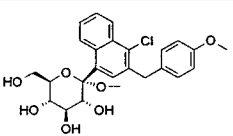
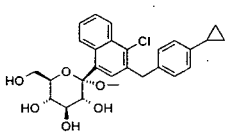
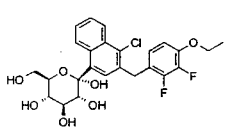
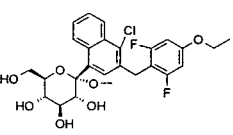
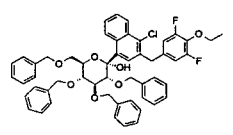
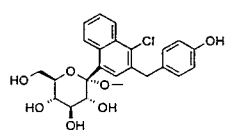


$R^1 \sim R^9$ 如通式(I)中所定义；

R^{10} 选自氢原子或烷基。

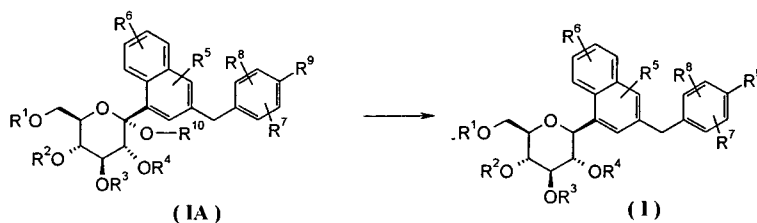
本发明通式(IA)所示的优选化合物包括，但不限于：

化合物 编号	结构	命名
1i		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-三苯氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇
2c		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-三苯氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇
3c		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-三苯氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇
4e		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-三苯氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇

5e		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基 甲基-2-[4-氯-3-(2,3-二氟-4-甲氧基-苄基)- 萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇
6d		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(3-氟-4-羟基-苄基)- 萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃 -3,4,5-三醇
7f		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基 甲基-2-[4-氯-3-(4-乙基-苄基)-萘-1-基]-四 氢吡喃-2-醇
8e		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(4-甲基硫基-苄基)- 萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃 -3,4,5-三醇
9c		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)- 萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃 -3,4,5-三醇
10d		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(4-环丙基-苄基)- 萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃 -3,4,5-三醇
11f		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-2,3- 二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃 -2,3,4,5-四醇
12f		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-2,6- 二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四 氢吡喃-3,4,5-三醇
13f		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基 甲基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)- 萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇
14c		(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2-[4-氯-3-(4-羟基-苄基)- 萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃 -3,4,5-三醇

或其可药用的盐或其所有的立体异构体。

本发明涉及通式(I)化合物的制备方法，该方法包括：



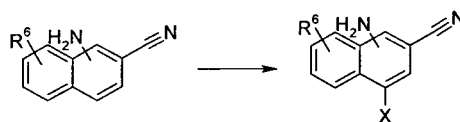
通式(IA)化合物脱羟基或烷氧基生成通式(I)化合物;

$R^1 \sim R^9$ 的定义如通式(I)中所述;

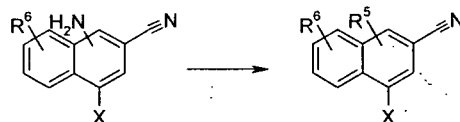
R^{10} 的定义如通式(IA)中所述。

5

本发明涉及通式(IA)化合物的制备方法, 该方法包括:



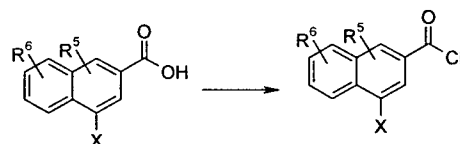
氨基和氰基取代的茚化合物与卤素反应, 生成卤代茚化合物;



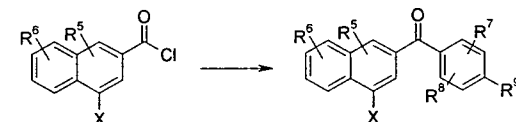
10 卤代茚化合物上的氨基经重氮化后与亲核试剂生成 R^5 取代的茚化合物;



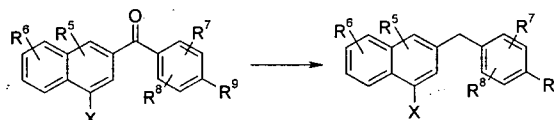
R^5 取代的茚化合物上的氰基在碱性条件下水解后酸化生成羧基取代的茚化合物;



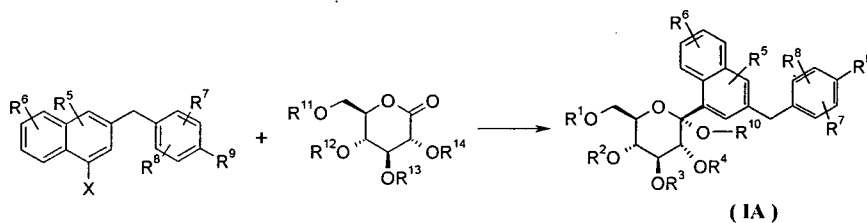
15 羧基取代的茚衍生物在碱性条件下与草酰氯反应生成酰氯取代的茚衍生物;



将酰氯取代的茚衍生物与取代苯在催化条件下进行酰化反应生成酮化合物;



酮化合物中的羰基被还原成亚甲基;



生成的亚甲基还原产物与取代内酯偶联生成通式(IA)化合物；

其中：

$R^1 \sim R^9$ 的定义如通式(I)中所述；

5 R^{10} 的定义如通式(IA)中所述；

X 为卤素；

$R^{11} \sim R^{14}$ 各自独立选自氢原子、烷基、芳基、芳烷基、硅烷基、 $-C(O)R^a$ 或 $-C(O)OR^a$ ，其中所述烷基、芳基或芳烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、羟基、氰基、烷氧基或芳基的取代基所取代；

10 R^a 选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基或杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、羟基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^d$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-S(O)_nR^d$ 、 $-NHC(O)R^d$ 、 $-NH-S(O)OR^d$ 、 $-NR^eR^f$ 或 $-C(O)NR^eR^f$ 的取代基所取代；

15 R^b 和 R^c 各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、羟基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^d$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-S(O)_nR^d$ 、 $-NHC(O)R^d$ 、 $-NH-S(O)OR^d$ 、 $-NR^eR^f$ 或 $-C(O)NR^eR^f$ 的取代基所取代；

20 或者， R^b 和 R^c 与相连接的原子一起形成一个 3~8 元杂环基，其中所述 3~8 元杂环基含有一个或多个 N、O 或 S 原子，并且 3~8 元杂环基任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、羟基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^d$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-S(O)_nR^d$ 、 $-NHC(O)R^d$ 、 $-NH-S(O)OR^d$ 、 $-NR^eR^f$ 或 $-C(O)NR^eR^f$ 的取代基所取代；

25 R^d 选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基或杂芳基；

R^e 和 R^f 各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、芳基或杂芳基；

n 为 0, 1 或 2。

30 进一步，本发明涉及通式(I)所述的化合物或其可药用的盐或其所有的立体异构体在制备用于治疗或者延缓下列疾病的发展或发作的药物中的用途，其中所述疾病选自糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、脂肪酸或甘油的升高的水平、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合症、糖尿病并发症或动脉粥样硬化或高血压。

本发明还涉及一种治疗糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、脂肪酸或甘油的升高的水平、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合症、糖尿病并发症或动脉粥样硬化或高血压的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的通式(I)所述的化合物或其可药用的盐或其立体异构体。

本发明还涉及通式(I)所述的化合物或其可药用的盐或其立体异构体作为治疗或者延缓下列疾病的发展或发作的药物，其中所述疾病选自糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、脂肪酸或甘油的升高的水平、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合症、糖尿病并发症或动脉粥样硬化或高血压。

再进一步，本发明涉及一种药物组合物，所述的组合物包括有效剂量的通式(I)所述的化合物或其可药用的盐或其所有的立体异构体及可药用的载体。该药物组合物在制备用于治疗或者延缓下列疾病的发展或发作的药物中的用途，其中所述疾病选自糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、脂肪酸或甘油的升高的水平、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合症、糖尿病并发症或动脉粥样硬化或高血压。

本发明还涉及一种治疗糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、脂肪酸或甘油的升高的水平、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合症、糖尿病并发症或动脉粥样硬化或高血压的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的含有通式(I)所述的药物组合物。

本发明还涉及含有通式(I)所述的药物组合物为治疗或者延缓下列疾病的发展或发作的药物，其中所述疾病选自糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、脂肪酸或甘油的升高的水平、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合症、糖尿病并发症或动脉粥样硬化或高血压。

发明的详细说明

除非有相反陈述，下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 10 个碳原子的烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基等。更优选的是含有 1 至 4 个碳原子的低级烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基或叔丁基等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个，独立地选自卤素、硝基、羟基、氨基、烷氧基、氰基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-S(O)_nR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NH-S(O)OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 或 $-C(O)NR^bR^c$ 。

“环烷基”指非芳香族单环或多环环状体系，其包括 3 至 20 个碳原子，优选

包括 3 至 10 个碳原子, 更优选环烷基环包含 3 至 8 个碳原子。单环环烷基的非限制性实施例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己烷基、环己二烯基、环庚烷基、环庚三烯基等。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基, 非限制性实施例包括 1-萘烷基、降冰片基、金刚烷基及类似基团。环烷基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-S(O)_nR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NH-S(O)OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 或 $-C(O)NR^bR^c$ 。

“杂环烷基”指非芳香族的单环或多环环状体系, 其包括 3 至 20 个环原子, 其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_n$ (其中 n 是整数 0 至 2) 的杂原子, 但不包括 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ 或 $-S-S-$ 的环部分, 其余环原子为碳。优选杂环烷基包含 3~10 个环原子, 其中 1~4 个是杂原子, 更优选杂环烷基包含 3~8 个环原子。单环杂环烷基的非限制性实施例包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等, 多环杂环烷基包括双环或多环的螺环、稠环和桥环的杂环烷基。杂环烷基可以是取代的或未取代的。当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-S(O)_nR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NH-S(O)OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 或 $-C(O)NR^bR^c$ 。

“3~8 元杂环基”指构成环原子的数量为 3~8 元, 构成环的原子中含有一个或多个 N、O 或 $S(O)_n$ 杂原子, 环内可以含有 1~2 个双键, 为单环或双环的非芳香族的环基, 构成环的原子中含有氮原子时, 可以从氮原子伸出结合键。优选为 4~6 元杂环基, 更优选为 5~6 元, 例如吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基等。3~8 元杂环基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、羰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-S(O)_nR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NH-S(O)OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 或 $-C(O)NR^bR^c$ 。

“芳基”指 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团, 具有共轭的 π 电子体系的多环(即其带有相邻对碳原子的环)基团, 优选为 6 至 10 元, 例如苯基、萘基。芳基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-S(O)_nR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NH-S(O)OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 或 $-C(O)NR^bR^c$ 。

“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子, 5 至 14 个环原子的杂芳族体系, 其中杂原子包括氧、硫和氮。杂芳基优选为是 5 元或 6 元杂芳基。例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。杂芳基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自烷基、烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、

杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-S(O)_nR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NH-S(O)OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 或 $-C(O)NR^bR^c$ 。

“芳烷基”包含指被芳基取代的烷基，优选的芳烷基是具有与含有 1~6 个碳原子的烷基连接的芳基低级芳烷基，更优选的是连接到具有 1~3 个碳原子的烷基部分上的“苯基亚烷基”。例如，苄基、1-苯乙基、2-苯乙基、1-萘基甲基、2-萘基甲基，优选为苄基。所述的芳烷基中的芳基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为烷基、烷氧基、卤素、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-S(O)_nR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NH-S(O)OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 或 $-C(O)NR^bR^c$ 。

“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(未取代的环烷基)。代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个，独立地选自烷基、卤素、硝基、羟基、氨基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-S(O)_nR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NH-S(O)OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 或 $-C(O)NR^bR^c$ 。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“硝基”指 $-NO_2$ 。

“羟基”指 $-OH$ 。

“氨基”指 $-NH_2$ 。

“氰基”指 $-CN$ 。

“药物组合物”表示一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

统称为“X 综合症”，也称作代谢综合症的病症、疾病和疾患，详述于 Johannsson J. Clin. Endocrinol. Metab., 1997; 82, 727-734 中。

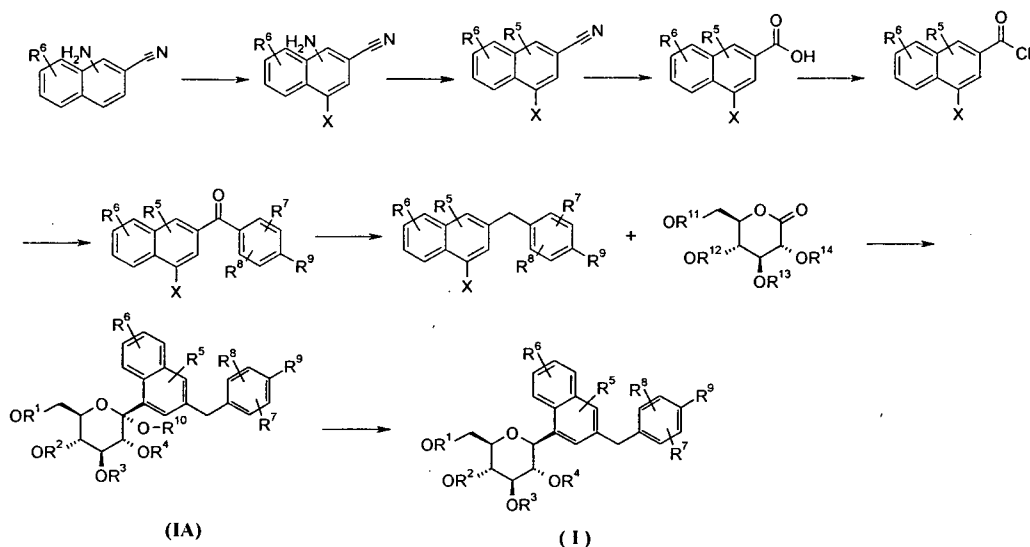
“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

其中 $R^a \sim R^c$ 的定义如通式(I)中所述。

本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的目的，本发明采用如下技术方案：

本发明通式(I)所述的化合物或其可药用的盐或其所有的立体异构体的制备方法，包括以下步骤：



氨基和氰基取代的萘化合物与卤素反应，生成卤代萘衍生物；卤代萘衍生物上的氨基经重氮化后与亲核试剂生成 R^5 取代的萘化合物； R^5 取代的萘衍生物上的氰基在碱性条件下水解后酸化生成羧基取代的萘衍生物；羧基取代的萘衍生物在碱性条件下与草酰氯反应生成酰氯取代的萘衍生物；将酰氯取代的萘衍生物与取代苯在催化条件下进行酰化反应生成酮衍生物；

酮衍生物中的羰基被还原成亚甲基；生成的亚甲基产物与取代内酯化合物偶联生成通式(IA)化合物；通式(IA)化合物脱羟基或烷氧基生成通式(I)化合物。

附图说明

图 1 是化合物 1、10 的血糖下降时间。

图 2 是化合物 1、10 的排糖量时间图。

具体实施方式

- 以下结合实施例用于进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

- 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱 (MS)来确定的。NMR 位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷 ($dMSO-d_6$)，氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(CH_3OD)，内标为四甲基硅烷 (tMS)，化学位移是以 10^{-6} (ppm)作为单位给出。

MS 的测定用 FINNIGAN LCQAd (ESI)质谱仪(生产商: Thermo, 型号: Finnigan LCQ advantage MAX)。

- HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪 (sunfire C18 150×4.6mm 色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6mm 色谱柱)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法 (tLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用

的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本发明的起始原料是已知的，并且可以在市场上购买到，购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)，达瑞化学品等公司，或者可以采用或者按照本领域已知的方法来合成。

实施例 1 中无特殊说明，反应均在氩气氛或氮气气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1 L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1 L 容积的氢气气球。

10 加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例 1 中无特殊说明，溶液是指水溶液。

15 实施例 1 中无特殊说明，反应的温度为室温。

室温为最适宜的反应温度，为 20℃~30℃。

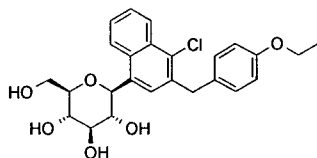
实施例 1 中的反应进程的监测采用薄层色谱法 (TLC)，反应所使用的展开剂的体系有：二氯甲烷和甲醇体系，正己烷和乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

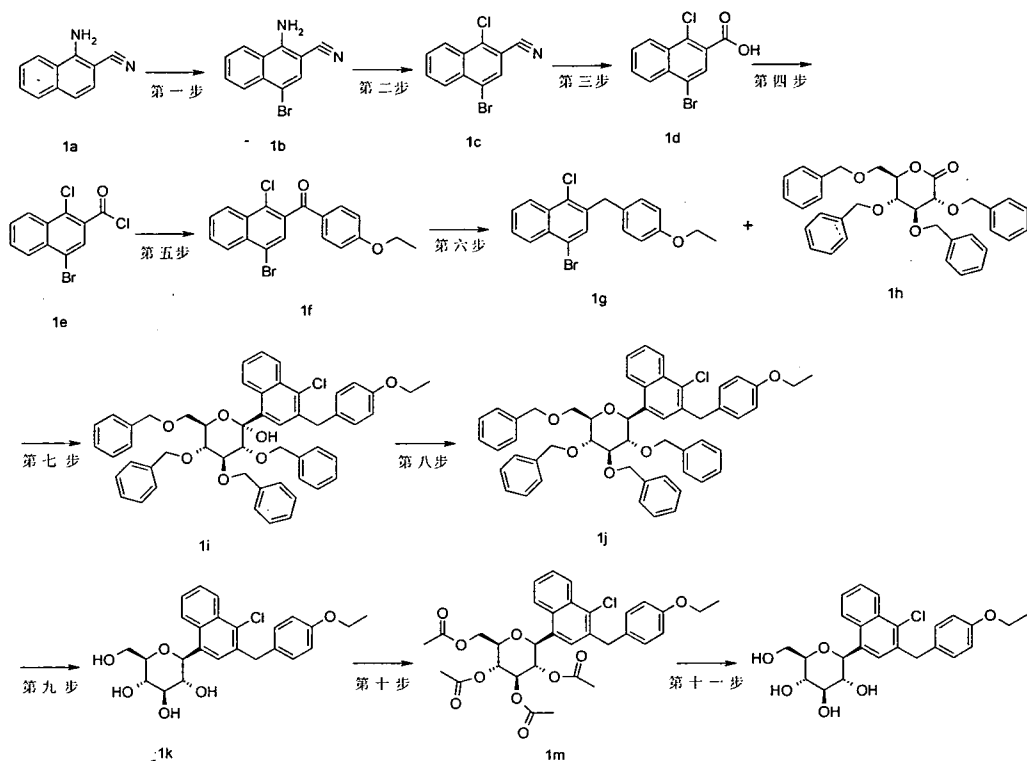
20 柱色谱的洗脱剂的体系包括：A：二氯甲烷和甲醇体系；B：正己烷和乙酸乙酯体系；C：二氯甲烷；D：正己烷；E：正己烷体系。溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的氨水和醋酸等进行调节。

25

实施例 1

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇





第一步

1-氨基-4-溴-萘-2-醇

将 1-氨基-萘-2-醇 **1a** (840 mg, 5 mmol) 溶解于 24 mL 甲醇和冰醋酸 (V: V = 5: 1) 混合溶剂中, 冰浴冷却至 0 °C, 滴加液溴 (0.3 mL, 6 mmol), 搅拌反应 3 小时。减压浓缩, 加入 5 mL 甲醇, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物 1-氨基-4-溴萘-2-醇 **1b** (1.04 g, 淡黄色固体), 产率: 84.2%。

MS m/z (ESI): 246.8 [M-1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8.42 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.15 (br.s, 2H)

第二步

4-溴-1-氯-萘-2-醇

将无水氯化铜 (6.9 g, 5.15 mmol) 溶解于 200 mL 乙腈中, 加入亚硝酸叔丁酯 (7.6 mL, 64.5 mmol), 搅拌反应 10 分钟, 分批加入 1-氨基-4-溴萘-2-醇 **1b** (10.6 g, 43 mmol), 继续搅拌反应 1 小时, 将反应液倒入冷却的 400 mL 20% 盐酸中, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到标题产物 4-溴-1-氯-萘-2-醇 **1c** (11 g, 灰色固体), 产率: 96.5%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8.34 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 7.95 (m, 2H)

第三步

4-溴-1-氯-萘-2-甲酸

将 4-溴-1-氯-萘-2-醇 **1c** (7.72 g, 29 mmol) 溶解于 40 mL 乙醇和水 (V: V = 3: 1) 混合溶剂中, 搅拌下加入氢氧化钾 (8.14 g, 145 mmol), 回流反应 8 小时, 加入 50 mL 2M 盐酸, 过滤, 收集固体, 用乙酸乙酯/正己烷重结晶, 得到标题产物 4-

溴-1-氯-萘-2-甲酸 **1d**(5.0 g, 黄色固体), 产率: 60.4%。

MS m/z (ESI): 284.6 [M-1]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm): δ 8.51 (dd, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (m, 2H)

5

第四步

4-溴-1-氯-萘-2-甲酰氯

将 4-溴-1-氯-萘-2-甲酸 **1d**(860 mg, 3 mmol)溶解于 15 mL 二氯甲烷中, 滴加 0.1 mL N,N -二甲基甲酰胺, 将反应瓶置于室温水浴中, 缓慢加入草酰氯(0.3 mL, 3.6 mmol), 搅拌反应 3 小时, 减压浓缩得到标题产物 4-溴-1-氯-萘-2-甲酰氯 **1e**(900 mg, 黄色固体), 产物不经分离直接用于下一步反应。

10

第五步

(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-苄基)-甲酮

将 4-溴-1-氯-萘-2-甲酰氯 **1e**(910 mg, 3 mmol)溶解于 15 mL 二氯甲烷中, 加入 苯乙醚(366.5 mg, 3 mmol), 将反应瓶置于室温水浴中, 缓慢加入三氯化铝(360 mg, 2.7 mmol), 室温下反应 12 小时。向反应瓶中滴加 20 mL 1 M 盐酸, 用二氯甲烷萃取(50 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-苄基)-甲酮 **1f**(1.0 g, 桔黄色固体), 产率: 86.2%。

15

MS m/z (ESI): 390.9 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 8.30 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 4.13 (q, 2H), 1.34 (t, 3H)

20

第六步

4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基-苄基)-萘

将(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-苄基)-甲酮 **1f**(1.0 g, 2.56 mmol)溶解于 15 mL 乙腈和二氯甲烷(V: V = 2: 1)混合溶剂中, 将反应瓶置于室温水浴中, 加入三乙基硅烷(1.0 mL, 6.16 mmol)和三氟化硼乙醚(0.5 mL, 3.85 mmol), 室温下搅拌反应 12 小时。加入氢氧化钾溶液(0.6 g, 3 mL), 再加入 5 mL 水, 用乙醚萃取(20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基-苄基)-萘 **1g**(500 mg, 白色固体), 产率: 52.1%。

25

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.35 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.13 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.00 (q, 2H), 1.39 (t, 3H)

30

第七步

(2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇

35

将 4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基-苄基)-萘 **1g**(1.8 g, 4.8 mmol)溶解于 25 mL 四氢呋喃中, 干冰-丙酮浴下, 降温至 -78 $^{\circ}\text{C}$ 后缓慢滴加 2.5 M 正丁基锂的环己烷溶液(2.12

mL, 5.3 mmol), 反应 30 分钟, 将(3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧甲基-四氢吡喃-2-酮 **1h**(2.84 g, 5.3 mmol, 采用公知的方法“*Carbohydr. Res.*, 260(1994), 243-250”制备而得)溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 滴入反应液中, 于-78 °C 反应 3 小时, 升温至 0 °C。滴加 10 mL 饱和氯化钠溶液, 加入 10 mL 水, 用乙醚萃取(30 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(15 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇 **1i**(1.9 g, 淡黄色油状物), 产率: 47.5%。

MS *m/z* (LC-MS): 819.2 [M-17]

第八步

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇 **1i**(1.9 g, 2.27 mmol)溶解于 15 mL 二氯甲烷中, 将反应瓶置于室温水浴中, 加入三乙基硅烷(0.47 mL, 2.96 mmol)和三氟化硼乙醚(0.35 mL, 2.73 mmol), 室温下搅拌反应 12 小时。加入 15 mL 饱和氯化钠溶液, 加入 10 mL 水, 用二氯甲烷萃取(30 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃 **1j**(1.5 g, 白色固体), 产率: 80.6%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.39 (d, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.28 (s, 10H), 7.25 (s, 5H), 7.09 (d, 3H), 6.99 (m, 2H), 6.73 (d, 2H), 6.50 (d, 2H), 4.90 (m, 3H), 4.85 (m, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.94 (m, 3H), 3.84 (m, 3H), 3.75 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.48 (d, 1H), 1.36 (t, 3H)

第九步

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃 **1j**(1.5 g, 1.83 mmol)溶解于 12 mL 氯仿中, 加入 6 mL 硫醇和三氟化硼乙醚(3.48 mL, 27.45 mmol), 搅拌反应 72 小时。减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物粗品(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **1k**(600 mg, 白色固体), 产率: 71.5%。

MS *m/z* (LC-MS): 476.2 [M+18]

第十步

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-基乙酸甲酯

将粗品(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡

喃-3,4,5-三醇 **1k**(458 mg, 1 mmol)溶解于 6mL 吡啶和二氯甲烷(V: V = 1: 5)混合溶剂中, 加入乙酸酐(0.9 mL, 9 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(6.1 mg, 0.05 mmol), 搅拌反应 12 小时, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-基乙酸甲酯 **1 m**(500 mg, 白色固体), 产率: 79.7%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.38 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.12 (dd, 2H), 6.81 (dd, 2H), 5.43 (m, 2H), 5.32 (m, 1H), 5.07(m, 1H), 4.25 (m, 3H), 4.18(dd, 1H), 4.00 (q, 2H), 3.97 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.39 (t, 3H)

第十一步

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

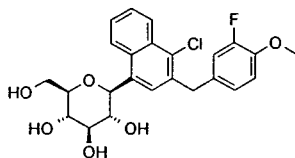
将(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-基乙酸甲酯 **1 m**(400 mg, 0.64 mmol)溶解于 6 mL 四氢呋喃、甲醇和水(V: V: V = 2: 3: 1)混合溶剂中, 依次加入一水合氢氧化锂(32 mg, 0.77 mmol)和 5 mL 二氯甲烷, 搅拌反应 12 小时。减压浓缩反应液, 加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(5 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到标题产物(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **1**(290 mg, 白色固体), 产率: 100%。

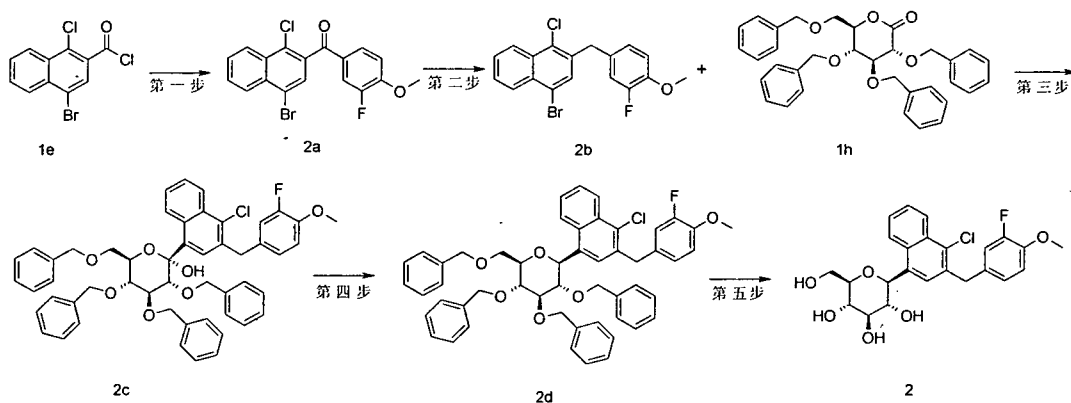
MS m/z (LC-MS): 476.3 [M+18]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.34 (d, 2H), 7.61-7.52 (m, 3H), 7.14 (d, 2H), 6.79 (m, 2H), 4.87 (d, 1H), 4.27 (dd, 2H), 3.98 (dd, 2H), 3.88 (d, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.60 (t, 1H), 3.52 (m, 2H), 1.34 (t, 3H)

实施例 2

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇





第一步

(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-甲酮

将 4-溴-1-氯-萘-2-甲酰氯 **1e** (2.2 g, 6.83 mmol) 溶解于 30 mL 二氯甲烷中，加入 1-氟-2-甲氧基苯 (0.76 mL, 6.83 mmol)，分批加入三氯化铝 (820 mg, 6.15 mmol)，搅拌反应 12 小时。加入 20 mL 1 M 盐酸，用二氯甲烷萃取反应液 (20 mL×3)，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (20 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-甲酮 **2a** (1.86 g，黄色固体)，产率：69.4%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.34-8.31 (m, 2H), 7.78-7.74 (m, 3H), 7.66-7.63 (dd, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 6.98 (t, 1H), 3.97 (s, 3H)

第二步

4-溴-1-氯-2-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-萘

将 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-甲酮 **2a** (1.85 g, 4.70 mmol) 溶解于 30 mL 乙腈和二氯甲烷 (V: V = 2: 1) 混合溶剂中，依次加入三乙基硅烷 (2.4 mL, 15 mmol) 和三氟化硼乙醚 (1.19 mL, 9.4 mmol)，搅拌反应 12 小时，将 1.5 g 氢氧化钾溶解于 30 mL 水中配成氢氧化钾溶液，加入到反应液中淬灭反应，用乙醚萃取 (30 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到 4-溴-1-氯-2-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-萘 **2b** (1.37 g，黄色固体)，产率：77.1%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.33 (dd, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 3H), 6.96-6.85 (m, 3H), 4.21 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)

第三步

(2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇

将 4-溴-1-氯-2-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-萘 **2b** (758 mg, 2 mmol) 溶解于 10 mL 四氢呋喃中，于 -78 °C 下滴加 2.5 M 正丁基锂的环己烷溶液 (0.8 mL, 2 mmol)，在 -78 °C 下搅拌反应 30 分钟，滴加 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-四氢吡喃-2-酮 **1h** (1.18 g, 2.2 mmol) 的 5 mL 四氢呋喃溶液，于 -78 °C 下继续搅拌反应 2 小时。加入 10 mL 饱和氯化钠溶液，用乙醚萃取 (10 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠

溶液洗涤(10 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到 (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇 **2c**(700 mg, 黄色固体), 产率: 41.7%。

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.61 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.30 (m, 16H), 7.10-6.90 (m, 6H), 6.65 (m, 2H), 4.96 (d, 1H), 4.88 (dd, 2H), 4.75 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.31-4.12 (m, 3H), 3.93-3.64 (m, 9H), 3.40 (d, 1H)

第四步

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃

10

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇 **2c**(500 mg, 0.60 mmol)溶解于 6 mL 二氯甲烷中, 冰浴下依次加入三乙基硅烷(124 μL, 0.77 mmol)和三氟化硼乙醚(91 μL, 0.72 mmol), 室温下搅拌反应 2 小时。加入 5 mL 饱和碳酸钠溶液, 用二氯甲烷萃取(10 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化所得残余物, 得到 (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃 **2d**(321 mg, 白色固体), 产率: 65.6%。

15

- 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.38 (d, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.28 (m, 15H), 7.10-6.90 (m, 6H), 6.50 (m, 2H), 4.91 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.31-4.12 (m, 3H), 3.93-3.64 (m, 9H), 3.50 (d, 1H)

第五步

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

25

将(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃 **2d**(450 mg, 0.55 mmol)溶解于 4 mL 氯仿中, 加入 2 mL 乙硫醇和三氟化硼乙醚(1.04 mL, 8.2 mmol), 搅拌反应 5 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **2**(130 mg, 白色固体), 产率: 51.6%。

30

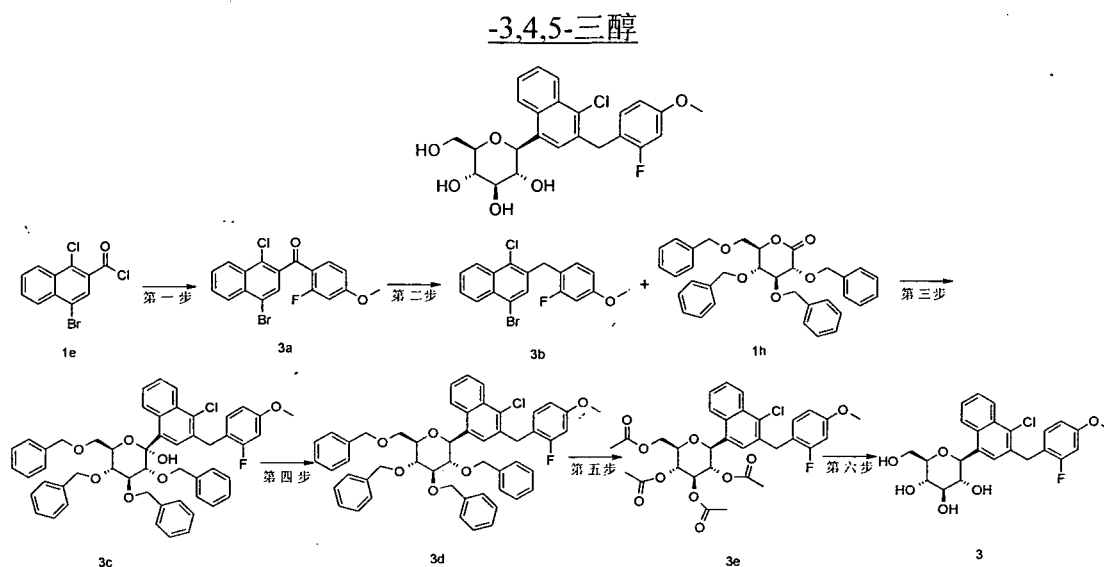
MS m/z (LC-MS): 480.3 [M+18]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.38 (d, 2H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.10-6.98 (m, 3H), 4.93 (d, 1H), 4.32 (dd, 2H), 3.94 (d, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.64 (t, 1H), 3.57 (m, 2H)

35

实施例 3

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃



5

(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-甲酮

将 4-溴-1-氯-萘-2-甲酰氯 **1e** (2.0 g, 6.58 mmol) 溶解于 35 mL 二氯甲烷中, 加入 1-氟-3-甲氧基苯 (0.8 mL, 7 mmol), 分批加入三氯化铝 (840 mg, 6.3 mmol), 搅拌反应 12 小时。加入 20 mL 1 M 盐酸淬灭反应, 分液, 水相用二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-甲酮 **3a** (1.12 g, 白色固体), 产率: 43.3%。

MS m/z (LC-MS): 394.1 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.35-8.34 (d, 1H), 8.33-8.32 (d, 1H), 7.87-7.85 (t, 1H), 7.83-7.76 (m, 3H), 6.84-6.83 (d, 1H), 6.63-6.60 (d, 1H), 3.94-3.91 (s, 3H)

15

第二步

4-溴-1-氯-2-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-萘

将 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-甲酮 **3a** (560 mg, 1.42 mmol) 溶解于 15 mL 乙腈和二氯甲烷 (V: V = 2: 1) 混合溶剂中, 依次加入三乙基硅烷 (0.68 mL, 4.26 mmol) 和三氟化硼乙醚 (0.36 mL, 2.84 mmol), 搅拌反应 4 小时。在反应中加入氢氧化钾溶液 (500 mg, 10 mL), 用乙醚萃取 (30 mL×3), 合并有机相, 用水洗涤 (15 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-溴-1-氯-2-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-萘 **3b** (520 mg, 白色固体), 产率: 96.5%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.24-8.21 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.69-7.56 (m, 3H), 7.05-6.99 (m, 1H), 6.67-6.57 (m, 2H), 4.31-4.23 (d, 2H), 3.77-3.74 (s, 3H)

25

第三步

(2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇

将 4-溴-1-氯-2-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-萘 **3b** (520 mg, 1.36 mmol) 溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 于 -78 °C 下滴加 2.5 M 正丁基锂的环己烷溶液 (0.55 mL, 1.36 mmol), 在 -78 °C 下搅拌反应 30 分钟, 滴加 (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧甲基-四氢吡喃-2-酮 **1h** (808 mg, 1.5 mmol) 的 6 mL 四氢呋喃溶液, 于 -78 °C 下继续反应 2 小时。加入 5 mL 饱和氯化钠溶液, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合并有机相, 用水洗涤 (15 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇 **3c** (635 mg, 淡黄色油状物), 产率: 55.6%。

10

第四步

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃

15

将 (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇 **3c** (630 mg, 0.75 mmol) 溶解于 13 mL 乙腈和二氯甲烷 (V: V = 5: 8) 混合溶剂中, 依次加入三乙基硅烷 (0.6 mL, 1.88 mmol) 和三氟化硼乙醚 (0.31 mL, 1.5 mmol), 搅拌反应 4 小时。加入 2 mL 三乙胺, 减压浓缩反应液, 加入 40 mL 乙酸乙酯, 有机相依次用水洗涤 (10 mL), 用饱和氯化钠溶液洗涤 (10 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃 **3d** (610 mg, 黄色固体), 产率: 98.8%。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.37 (d, 2H), 7.60-7.57 (t, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.36-7.30 (s, 20H), 7.10-7.06 (t, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.59-6.47 (m, 3H), 4.91-4.88 (t, 3H), 4.71-4.68 (d, 1H), 4.62-4.59 (d, 1H), 4.52-4.49 (d, 1H), 4.31-4.12 (m, 3H), 3.90-3.77 (m, 2H), 3.74-3.64 (s, 3H), 3.52-3.49 (d, 1H), 1.25-1.22 (s, 2H)

25

第五步

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三乙酰氧基-6-[4-氯-3-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-基乙酸甲酯

30

将 (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃 **3d** (600 mg, 0.73 mmol) 溶解于 10 mL 氯仿中, 加入 5 mL 乙硫醇, 滴加三氟化硼乙醚 (1.84 mL, 14.5 mmol), 搅拌反应 5 小时。加入 2 mL 三乙胺, 减压浓缩反应液, 加入 80 mL 二氯甲烷溶解残余物, 用水洗涤 (15 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 真空干燥, 将残余物溶解于 5 mL 吡啶中, 加入乙酸酐 (0.47 mL, 7.28 mmol), 搅拌反应 12 小时, 减压浓缩反应液, 加入 100 mL 乙酸乙酯, 依次用饱和硫酸铜溶液洗 (10 mL×2), 用水洗涤 (10 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三乙酰氧基-6-[4-氯-3-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-基乙酸甲酯 **3e** (280 mg, 白色固体), 产率: 61.0%。

35

MS m/z (LC-MS): 647.8 [M+18]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.38-8.36 (d, 1H), 8.15-7.61 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 1H), 6.98-6.66 (t, 1H), 6.63-6.58 (m, 2H), 5.41-5.28 (m, 3H), 5.14-5.01 (m, 2H), 4.29-4.15 (m, 3H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.22-1.66 (m, 12H)

第六步

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

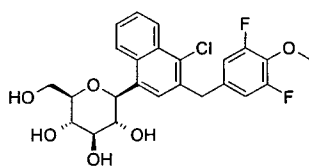
将(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三乙酰氧基-6-[4-氯-3-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-基乙酸甲酯 **3e** (164 mg, 0.26 mmol) 溶解于 6 mL 四氢呋喃、甲醇和水 (V: V: V = 2: 3: 1) 混合溶剂中, 依次加入一水合氢氧化锂 (13.09 mg, 0.31 mmol) 和 10 mL 二氯甲烷, 搅拌反应 4 小时。减压浓缩反应液, 加入 15 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(2-氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **3** (130 mg, 白色固体), 产率: 100%。

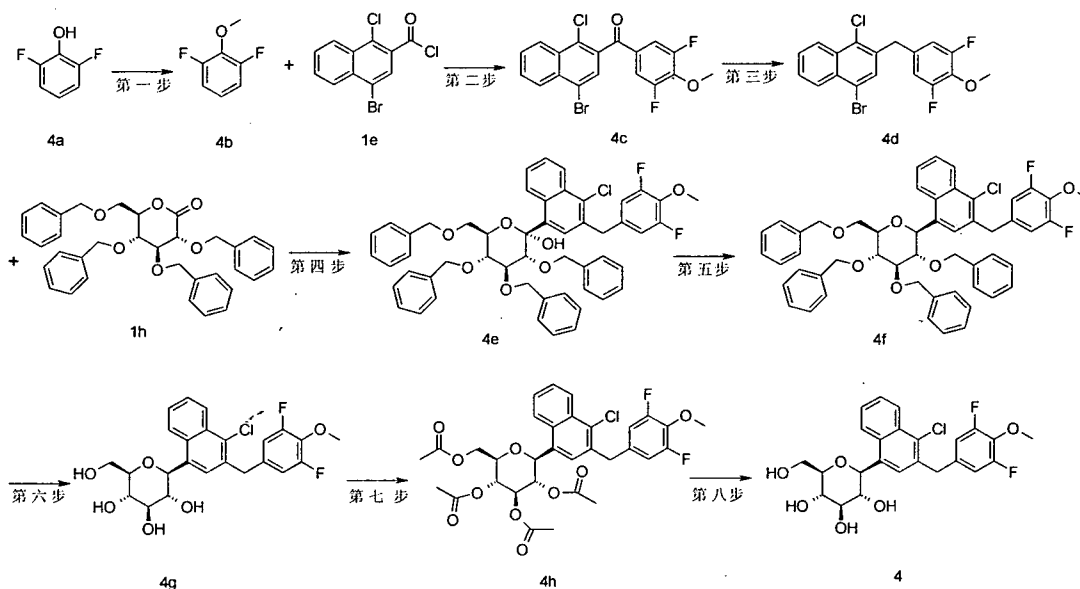
MS m/z (LC-MS): 480.3 [M+18]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm): δ 8.36-8.33 (d, 2H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.02-6.97 (t, 1H), 6.70-6.67 (d, 1H), 6.63-6.60 (d, 1H), 4.87-4.85 (d, 1H), 4.32-4.23 (t, 2H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.91-3.88 (d, 2H), 3.77-3.73 (s, 3H), 3.72-3.61 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 3H)

实施例 4

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇





第一步

1,3-二氟-2-甲氧基苯

将 2,6-二氟-苯酚 **4a** (4.8 g, 36.9 mmol) 溶解于 37 mL 丙酮中, 依次加入碘甲烷 (3.44 mL, 55.3 mmol) 和碳酸钾 (8.66 g, 62.7 mmol), 搅拌反应 36 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 用 50 mL 乙醚溶解残余物, 用水洗涤 (15 mL), 用饱和氯化钠溶液洗涤 (15 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 1,3-二氟-2-甲氧基苯 **4b** (3.2 g, 黄色油状物), 产率: 60.4%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 6.91 (m, 3H), 3.99 (s, 3H)

10

第二步

(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-甲酮

将 4-溴-1-氯-萘-2-甲酰氯 **1e** (1.06 g, 3.5 mmol) 溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 加入 1,3-二氟-2-甲氧基苯 **4b** (504 mg, 3.5 mmol), 分批加入三氯化铝 (420 mg, 3.15 mmol), 在 25 °C 下反应 12 小时。加入 20 mL 1 M 盐酸, 分液, 水相用二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 D 纯化所得残余物, 得到标题产物 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-甲酮 **4c** (380 mg, 白色固体), 产率: 26.4%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.38-8.32 (m, 2H), 7.79-7.74 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 4.14-4.11 (s, 3H)

20

第三步

4-溴-1-氯-2-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘

将 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-甲酮 **4c** (540 mg, 1.3 mmol) 溶解于 24 mL 乙腈和二氯甲烷 (V: V = 2: 1) 混合溶剂中, 依次加入三乙基硅烷 (0.83 mL, 5.1 mmol) 和三氟化硼乙醚 (0.64 mL, 5.1 mmol), 于 30 °C 下反应 12 小时。向反应液中加入氢氧化钾溶液 (500 mg, 10 mL), 减压浓缩反应液, 用 30 mL 二氯甲烷溶解残余物, 用水洗涤 (10 mL $\times$ 2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压

25

浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 D 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-溴-1-氯-2-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘 **4d**(170 mg, 白色固体), 产率: 32.9%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.36-8.34 (dd, 1H), 8.24-8.22 (dd, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 6.78-6.72 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.96 (s, 3H)

5 第四步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇

将 4-溴-1-氯-2-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘 **4d**(170 mg, 0.43 mmol)溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 于-78 °C 下滴加 2.5 M 正丁基锂的环己烷溶液(0.17 mL, 0.43 mmol), 于-78 °C 下反应 30 分钟, 将(3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-四氢吡喃-2-酮 **1h**(255 mg, 0.47 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃中, 于-78 °C 下滴入反应液, 于-78 °C 下搅拌反应 2.5 小时, 升至室温, 加入 10 mL 饱和氯化铵, 加入 10 mL 乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇 **4e**(200 mg, 无色油状物), 产率: 54.3%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.64-8.62 (dd, 1H), 8.37-8.35 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.75-6.73 (m, 2H), 6.64-6.62 (m, 2H), 6.33-6.20 (m, 16H), 4.98-4.86 (m, 3H), 4.77-4.52 (m, 3H), 4.32-4.04 (m, 9H), 3.96 (s, 3H), 3.74-3.72 (m, 1H)

第五步

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇 **4e**(200 mg, 0.23 mmol)溶解于 9 mL 二氯甲烷和乙腈 (V: V = 2: 1)混合溶剂中, 依次滴入三乙基硅烷(0.11 mL, 0.7 mmol)和三氟化硼乙醚(0.09 mL, 0.7 mmol), 搅拌反应 1.5 小时。加入 5 mL 饱和碳酸钠溶液淬灭反应, 减压浓缩反应液, 用乙酸乙酯萃取残余物(10 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃 **4f**(200 mg, 白色固体), 产率: >100%, 不经分离直接用于下一步反应。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.42-8.33' (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.40-7.10 (m, 15H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.75-6.70 (m, 2H), 6.50-6.47 (m, 2H), 4.96-4.85 (m, 3H), 4.77-4.51 (m, 3H), 4.30-4.03 (m, 10H), 3.96 (s, 3H), 3.74-3.71 (m, 1H)

第六步

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃

-3,4,5-三醇

将(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃 **4f**(200 mg, 0.24 mmol)溶解于 5 mL 氯仿中, 搅拌下依次加入 3 mL 硫醇和三氟化硼乙醚(0.45 mL, 3.57 mmol), 搅拌反应 4 小时。加入 5 mL 饱和碳酸钠溶液, 减压浓缩, 向残余物中加入 5 mL 饱和氯化钠溶液, 用二氯甲烷萃取(5 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物粗品(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **4g**(114 mg, 无色油状物), 产率: 100%。

第七步

- 10 (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三乙酰氧基-6-[4-氯-3-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-基乙酸甲酯

将粗品(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **4g**(115 mg, 0.24 mmol)溶解于 5 mL 吡啶中, 加入乙酸酐(0.23 mL, 2.4 mmol), 搅拌反应 12 小时。减压浓缩, 加入 20 mL 乙酸乙酯, 用饱和硫酸铜溶液洗涤(5 mL×3), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三乙酰氧基-6-[4-氯-3-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-基乙酸甲酯 **4h**(80 mg, 白色固体), 产率: 51.4%。

MS *m/z* (ESI): 666.0 [M+18]

第八步

- 20 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

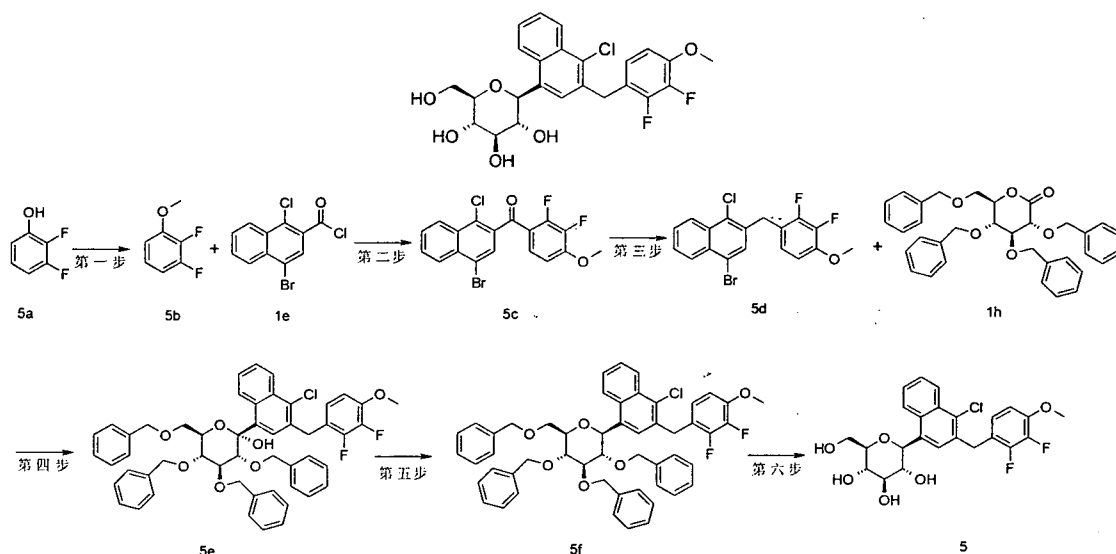
将(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三乙酰氧基-6-[4-氯-3-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-基乙酸甲酯 **4h**(80 mg, 0.12 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃中, 搅拌下依次加入一水合氢氧化锂(8.77 mg, 0.21 mmol)和 1 mL 水, 搅拌反应 12 小时。减压浓缩, 加入 10 mL 二氯甲烷和 5 mL 饱和氯化钠溶液, 用二氯甲烷萃取(5 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(3,5-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇(40 mg, 白色固体), 产率: 66.7%。

30 MS *m/z* (ESI): 498.0 [M+18]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.37-8.34 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 3H), 6.87-6.82 (m, 2H), 4.92-4.90 (d, 1H), 4.34-4.25 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 4H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 3H)

实施例 5

- 35 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(2,3-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇



第一步

1,2-二氟-3-甲氧基苯

- 5 将 2,3-二氟苯酚 **5a** (5 g, 38.5 mmol) 溶解于 38 mL 丙酮中, 依次加入碘甲烷 (3.59 mL, 57.7 mmol) 和碳酸钾 (9.04 g, 65.4 mmol), 搅拌反应 12 小时。过滤, 减压浓缩滤液, 用 50 mL 乙醚溶解残余物, 溶液依次用水洗涤 (15 mL), 饱和氯化钠溶液洗涤 (15 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 1,2-二氟-3-甲氧基苯 **5b** (4.49 g, 无色液体), 产率: 80.9%。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.03 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 3.94 (s, 3H)

第二步

(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)-甲酮

- 15 将 4-溴-1-氯-萘-2-甲酰氯 **1e** (1.0 g, 3.3 mmol) 溶解于 15 mL 二氯甲烷中, 加入 1,2-二氟-3-甲氧基苯 **5b** (510 mg, 3.5 mmol), 分批加入三氯化铝 (430 mg, 3.9 mmol), 搅拌反应 12 小时。加入 10 mL 1 M 盐酸, 用二氯甲烷萃取 (50 mL $\times$ 2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)-甲酮 **5c** (380 mg, 黄色固体), 产率: 29.2%。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.37-8.36 (d, 1H), 8.32-8.30 (d, 1H), 7.77-7.70 (m, 3H), 7.61-7.57 (m, 1H), 6.86-6.82 (t, 1H), 3.99 (s, 3H)

第三步

4-溴-1-氯-2-(2,3-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘

- 25 将 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)-甲酮 **5c** (380 mg, 0.92 mmol) 溶解于 4 mL 二氯甲烷中, 加入 8 mL 乙腈, 室温下依次加入三乙基硅烷 (0.67 mL, 4.12 mmol) 和三氟化硼乙醚 (0.47 mL, 3.72 mmol), 加毕, 于 30 $^\circ\text{C}$ 下反应 22 小时。将反应液中加入氢氧化钾溶液 (500 mg, 10 mL), 用无水乙醚萃取反应液 (30 mL $\times$ 3), 合并有机相, 用水洗涤 (15 mL), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩

滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 4-溴-1-氯-2-(2,3-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘 **5d** (274 mg, 白色固体)，产率：74.7%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.35-8.33 (d, 1H), 8.24-8.19 (d, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 6.81-6.76 (t, 1H), 6.66-6.62 (t, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)

5

第四步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(2,3-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇

将 4-溴-1-氯-2-(2,3-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘 **5d** (265 mg, 0.67 mmol) 溶解于 6 mL 四氢呋喃中，于 -78 °C 下滴加 2.5 M 正丁基锂的环己烷溶液 (0.27 mL, 0.67 mmol)，于 -78 °C 下反应 30 分钟，将 (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-四氢吡喃-2-酮 **1h** (394 mg, 0.73 mmol) 溶解于 2 mL 四氢呋喃中，于 -78 °C 下滴入反应液，于 -78 °C 下继续搅拌反应 2 小时，升至室温。加入 10 mL 饱和氯化钠溶液，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，合并有机相，用水洗涤 (15 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物 (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(2,3-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇 **5e** (300 mg, 淡黄色油状物)，产率：53.0%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.64-8.61 (d, 1H), 8.37-8.34 (d, 1H), 7.55-7.51 (t, 1H), 7.30-7.27 (m, 20H), 6.68-6.66 (d, 2H), 6.66-6.47 (t, 1H), 4.98-4.95 (d, 1H), 4.92-4.85 (m, 2H), 4.57-4.54 (d, 1H), 4.48-4.45 (d, 1H), 4.34-4.30 (d, 1H), 4.26-4.25 (d, 1H), 4.25-4.22 (m, 6H), 4.18-4.17 (d, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74-3.71 (d, 1H), 3.63-3.60 (d, 1H), 3.47 (s, 1H), 1.55 (s, 1H)

20

第五步

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(2,3-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃

将 (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(2,3-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇 **5e** (290 mg, 0.34 mmol) 溶解于 12 mL 二氯甲烷和乙腈 (V: V = 2: 1) 混合溶剂中，搅拌下依次滴入三乙基硅烷 (0.16 mL, 1.01 mmol) 和三氟化硼乙醚 (0.13 mL, 1.01 mmol)，搅拌反应 12 小时。加入 2 mL 三乙胺，减压浓缩，用 50 mL 乙酸乙酯溶解残余物，分出有机相，依次用水洗涤 (10 mL)，饱和氯化钠溶液洗涤 (10 mL)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到标题产物粗品 (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(2,3-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃 **5f** (200 mg, 淡黄色油状物)，产率：70.4%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.39-8.37 (d, 2H), 7.61-7.60 (t, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.35-7.30 (s, 20H), 6.99-6.97 (m, 2H), 4.94-4.89 (s, 3H), 4.71-4.68 (d, 1H), 4.62-4.59 (d, 1H), 4.53-4.50 (d, 1H), 4.31-4.17 (m, 3H), 3.93-3.83 (m, 8H), 3.72-3.68 (d, 1H), 3.53-3.50 (d, 1H), 1.15 (s, 1H)

35

第六步

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(2,3-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

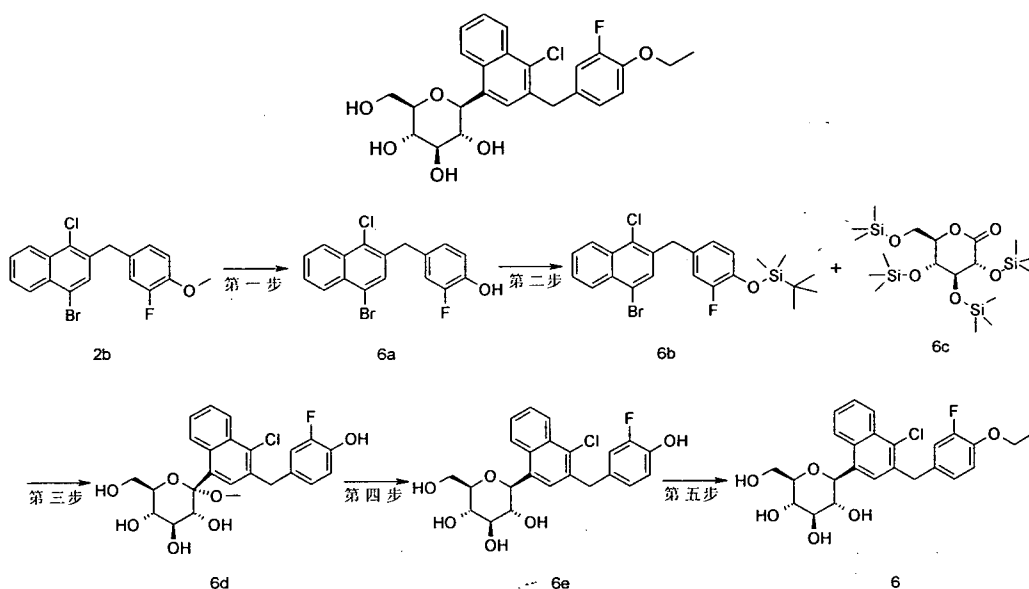
将粗品(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(2,3-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃 **5f**(195 mg, 0.23 mmol)溶解于 5 mL 氯仿中, 搅拌下依次加入 3 mL 硫醇和三氟化硼乙醚(0.46 mL, 3.47 mmol), 搅拌反应 3 小时。加入 2 mL 水, 减压浓缩, 向残余物中加入 50 mL 二氯甲烷溶解, 分出有机相, 用水洗涤(10 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 真空干燥, 向残余物中加入 5 mL 吡啶溶解, 加入冰醋酸(0.14 mL, 2.31 mmol), 搅拌反应 12 小时, 减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(2,3-二氟-4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **5**(60 mg, 白色固体), 产率: 54.1%。

MS *m/z* (ESI): 498.1 [M+18]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.37-8.32 (t, 2H), 7.63-7.54 (m, 3H), 6.81-6.74 (t, 2H), 4.89-4.87 (d, 2H), 4.35-4.26 (t, 2H), 3.92-3.89 (d, 1H), 3.88-3.84 (s, 3H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.62-3.59 (t, 1H), 3.55-3.31 (m, 3H), 1.48-1.31 (s, 1H), 1.27-1.16 (t, 1H)

实施例 6

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-3-氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇



第一步

4-(4-溴-1-氯-萘-2-基甲基)-2-氟-苯酚

将 4-溴-1-氯-2-(3-氟-4-甲氧基-苄基)-萘 **2b**(2.4 g, 6.3 mmol)溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 冰水浴中加入三溴化硼(0.66 mL, 6.95 mmol), 加毕缓慢升至室温, 搅拌反应 16 小时。冰盐浴下, 缓慢滴加 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 滴加浓盐酸调节 pH

为 1, 分液, 水相用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 4-(4-溴-1-氯-萘-2-基甲基)-2-氟-苯酚 **6a**(2.3 g, 黄色固体), 产物不经分离直接用于下一步反应。

第二步

5 [4-(4-溴-1-氯-萘-2-基甲基)-2-氟-苯氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷

将 4-(4-溴-1-氯-萘-2-基甲基)-2-氟-苯酚 **6a**(2.3 g, 6.3 mmol)溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 依次加入三乙胺(0.95 g, 9.45 mmol)、二甲氨基吡啶(38 mg, 0.32 mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(1.04 g, 6.93 mmol), 搅拌反应 16 小时。反应液依次用 1 M 盐酸洗涤(20 mL×2), 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(15 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 10 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 E 纯化所得残余物, 得到标题产物 [4-(4-溴-1-氯-萘-2-基甲基)-2-氟-苯氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷 **6b**(2.76 g, 白色固体), 产率: 91.4%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.35 (dd, 1H), δ 8.22 (dd, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.85 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)

15 第三步

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3-氟-4-羟基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将[4-(4-溴-1-氯-萘-2-基甲基)-2-氟-苯氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷 **6b**(2.75 g, 5.73 mmol)溶解于 25 mL 四氢呋喃中, 控温-78 °C, 滴加 2.5 M 正丁基锂的环己烷溶液 20 (2.75 mL, 6.88 mmol), 在-78 °C下搅拌反应 1 小时, 滴入 10 mL (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三-三甲基硅氧基-6-三甲基硅氧基甲基-四氢吡喃-2-酮 **6c**(2.67 g, 5.73 mmol, 采用公知的方法“专利 CN1653075”制备而得)的四氢呋喃溶液, 滴毕于-78 °C下搅拌反应 2 小时, 加入 25 mL 0.6 M 甲磺酸的甲醇溶液, 室温下搅拌反应 16 小时, 减压浓缩反应液, 得到标题产物(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3-氟-4-羟基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **6d**(650 mg, 白色固体), 产率: 23.7%。
25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.94 (*br.s*, 1H), 8.34 (dd, 2H), 7.72 (*br.s*, 1H), 7.52 (m, 2H), 6.86 (m, 3H), 4.40 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.92 (m, 3H), 3.55 (m, 3H), 3.16 (s, 3H)

第四步

30 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3-氟-4-羟基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将(2S,3R,4S,5S,6R)-2-[4-氯-3-(3-氟-4-羟基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **6d**(650 mg, 1.36 mmol)溶解于 15 mL 乙腈和二氯甲烷(V: V = 2: 1)混合溶剂中, 加入三乙基硅烷(0.6 mL, 1.5 mmol)和三氟化硼乙醚(0.3 mL, 1.5 mmol), 搅拌反应 16 小时。滴加 15 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 减压浓缩, 用乙酸乙酯萃取残余物(30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 35 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(3-氟-4-羟基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **6e**(470 mg, 白色固体), 产率: 77.0%。

MS *m/z* (ESI): 466.2 [M+18]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.33 (dd, 2H), 7.60 (m, 3H), 6.86 (m, 3H), 4.90 (d, 1H), 4.26 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.55 (m, 3H)

第五步

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-3-氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

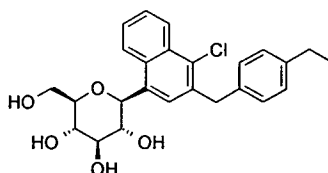
将(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(3-氟-4-羟基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **6e**(224 mg, 0.5 mmol)溶解于 5 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸铯(179.2 mg, 0.55 mmol)和碘乙烷(44 μL, 0.55 mmol), 在 50 °C下搅拌反应 4 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-3-氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **6**(140 mg, 白色固体), 产率: 58.7%。

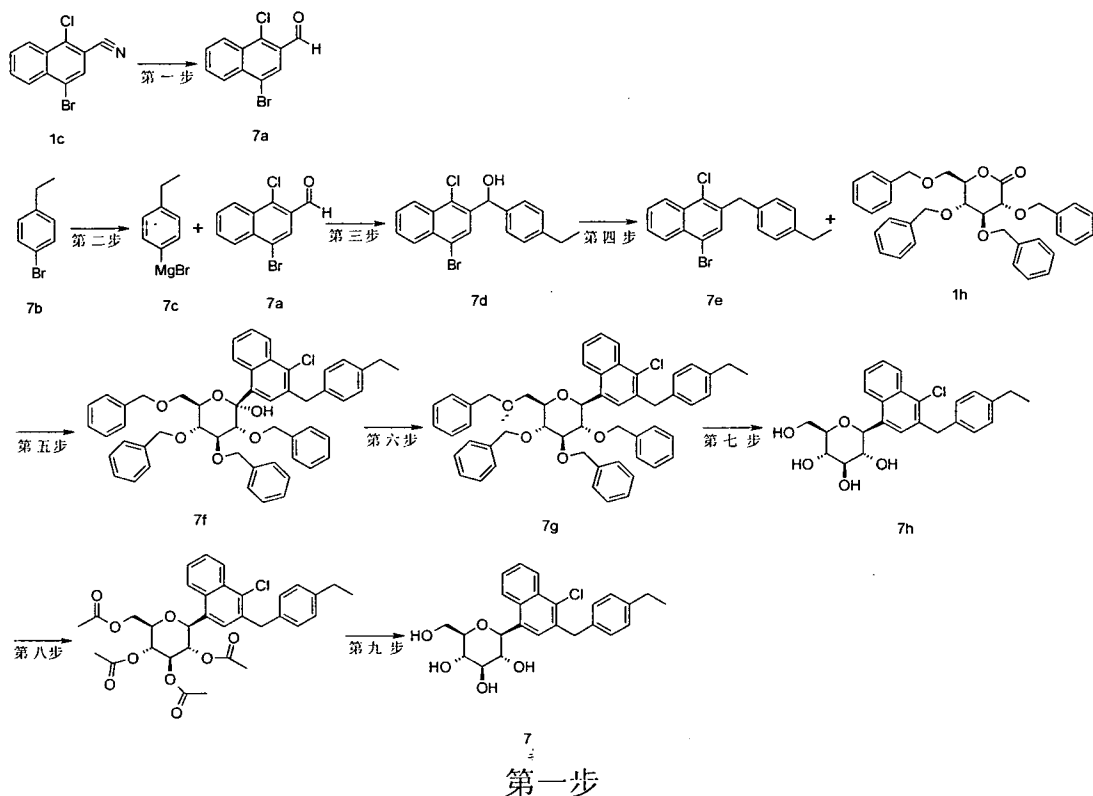
MS *m/z* (ESI): 494.1 [M+18]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.33 (dd, 2H), 7.60 (m, 3H), 6.96 (m, 3H), 4.90 (d, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.05 (q, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.55 (m, 3H), 1.38 (t, 3H)

实施例 7

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇





第一步

4-溴-1-氯-萘-2-甲醛

将 4-溴-1-氯-萘-2-腈 **1c** (2.66 g, 10 mmol) 溶解于 20 mL 甲苯中, 冰浴下加入 20 mL 二异丁基氢化铝 (10 mL, 11 mmol) 的甲苯溶液, 冰浴下搅拌反应 2 小时, 加入 20 mL 甲苯和甲醇 (V: V=1: 1) 混合溶剂和 20 mL 2 M 盐酸, 搅拌 30 分钟, 过滤, 用 50 mL 乙酸乙酯淋洗滤饼, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×2), 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (20 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 4-溴-1-氯-萘-2-甲醛 **7a** (1.7 g, 黄色固体), 产率: 63.2%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 10.70(s, 1H), 8.51(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.23(d, 1H), 7.83(m, 1H), 7.76(m, 1H)

第二步

1-(4-乙基-苯基)溴化镁

将 1-溴-4-乙基-苯 **7b** (1.66 g, 8.97 mmol) 溶解于 15 mL 四氢呋喃中, 制成 **7b** 的四氢呋喃溶液, 将镁 (218 mg, 8.97 mmol) 放入反应瓶中, 加入碘 (催化量) 和少量 **7b** 的四氢呋喃溶液, 加热引发反应, 继续滴加 **7b** 的四氢呋喃溶液, 滴毕回流搅拌反应 30 分钟, 得到标题产物 1-(4-乙基-苯基)溴化镁 **7c**, 直接用于下一步反应。

第三步

(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙基-苯基)-甲醇

将 4-溴-1-氯-萘-2-甲醛 **7a** (410 mg, 1.52 mmol) 溶解于 5 mL 四氢呋喃中, 加入 1-(4-乙基-苯基)溴化镁 **7c** (1.87 g, 8.97 mmol), 在 30 °C 下搅拌反应 2 小时。加入 5 mL 饱和氯化钠溶液, 加入 1 mL 2 M 盐酸, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯

化所得残余物, 得到标题产物(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙基-苄基)-甲醇 **7d**(330 mg, 黄色油状物), 产率: 57.7%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.29(m, 1H), 8.21(m, 1H), 7.92(s, 1H), 7.61(m, 2H), 7.33(d, 2H), 7.14(d, 2H), 6.45(s, 1H), 2.61(q, 2H), 1.19(t, 3H)

5

第四步

4-溴-1-氯-2-(4-乙基-苄基)-萘

将(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙基-苄基)-甲醇 **7d**(290 mg, 0.77 mmol)溶解于 8 mL 二氯甲烷中, 冰浴下加入三乙基硅烷(0.37 mL, 2.32 mmol)和三氟化硼乙醚(0.20 mL, 1.54 mmol), 搅拌反应 30 分钟。加入 5 mL 饱和碳酸钠溶液, 用乙酸乙酯萃
10 取(10 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 4-溴-1-氯-2-(4-乙基-苄基)-萘 **7e**(270 mg, 黄色固体), 产率: 97.5%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.33(d, 1H), 8.20(d, 1H), 7.65-7.41(m, 3H), 7.16-7.08(m, 4H), 4.26(s, 2H), 2.61(q, 2H), 1.21(t, 3H)

第五步

15 (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(4-乙基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇

将 4-溴-1-氯-2-(4-乙基-苄基)-萘 **7e**(370 mg, 1.03 mmol)溶解于 8 mL 四氢呋喃中, 于-78 °C 下滴入 2.5 M 正丁基锂的环己烷溶液(0.41 mL, 1.03mmol), 搅拌 30 分钟, 加入 2 mL (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基-四氢吡喃-2-酮 **1h**(610
20 mg, 1.13 mmol), 控温-78 °C 搅拌反应 2 小时。加入少量饱和氯化钠溶液, 加入乙酸乙酯萃取反应液(20 mL×3), 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法纯化所得残余物, 得到标题产物(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(4-乙基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇 **7f**(400 mg, 黄色油状物), 产率: 47.4%。

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.61(d, 1H), 8.35(d, 1H), 7.77(s, 1H), 7.52(t, 1H), 7.36-7.22(m, 16H), 7.14-6.96(m, 7H), 6.65(d, 2H), 4.96(d, 1H), 4.89(q, 2H), 4.76(d, 1H), 4.57(d, 1H), 4.45(d, 1H), 4.36(d, 1H), 4.24-4.12(m, 5H), 3.97(d, 1H), 3.72(d, 1H), 3.60(d, 1H), 3.41(s, 1H), 2.58(q, 2H), 1.19(t, 3H)

第六步

30 (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(4-乙基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(4-乙基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇 **7f**(390 mg, 0.48 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 冰浴下依次加入三乙基硅烷(0.22 mL, 1.43 mmol)和三氟化硼乙醚(0.12 mL, 0.95 mmol), 室温
35 下搅拌反应 48 小时。加入 5 mL 饱和碳酸钠溶液, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(4-乙基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃 **7g**(210 mg, 黄色油状物), 产率: 55.0%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.39(m, 2H), 7.58(t, 1H), 7.49(s, 1H), 7.43(t, 1H), 7.31-7.23(m, 15H), 7.12-6.97(m, 7H), 6.50(d, 2H), 4.92-4.89(m, 3H), 4.81(s, 1H), 4.69(d, 1H), 4.61(d, 1H), 4.51(d, 1H), 4.35(d, 1H), 4.20(d, 1H), 4.15(d, 1H), 3.86-3.82(m, 4H), 3.76(d, 1H), 3.68(d, 1H), 3.49(d, 1H), 2.57(q, 2H), 1.17(t, 3H)

第七步

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(4-乙基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃 **7g**(210 mg, 0.26 mmol)溶解于 3 mL 氯仿中, 依次加入 2 mL 乙醇和三氟化硼乙醚(0.5 mL, 3.92 mmol), 搅拌反应 16 小时。加入 5 mL 饱和碳酸钠溶液, 减压浓缩反应液, 加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(10 mL×4), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **7h**(220 mg, 白色固体), 不经分离直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 460.0 [M+18]

第八步

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-基乙酸甲酯

将(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **7h**(220 mg, 0.26 mmol)溶解于 5 mL 吡啶中, 加入乙酸酐(0.25 mL, 2.6 mmol), 搅拌反应 16 小时。减压浓缩反应液, 加入 30 mL 乙酸乙酯, 有机相依次用饱和硫酸铜溶液洗涤(10 mL×2), 用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-基乙酸甲酯 **7i**(120 mg, 白色固体), 产率: 75%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.38(d, 1H), 8.15(d, 1H), 7.58(m, 2H), 7.44(s, 1H), 7.11(m, 4H), 5.42(m, 2H), 5.30(m, 1H), 5.07(s, 1H), 4.33-4.25(m, 3H), 4.17(d, 1H), 3.96-3.93(m, 1H), 2.60(q, 2H), 2.07(d, 6H), 2.00(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.20(t, 3H)

第九步

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三乙酰氧基-6-[4-氯-3-(4-乙基-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-基乙酸甲酯 **7i**(110 mg, 0.18 mmol)溶解于 6 mL 甲醇、二氯甲烷和水(V: V: V=3: 2: 1)混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂(15 mg, 0.36 mmol), 搅拌反应 16 小时。减压浓缩反应液, 加入 5 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(10 mL×4), 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

7(70 mg, 黄色固体), 产率: 87.5%。

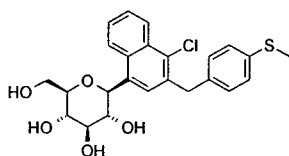
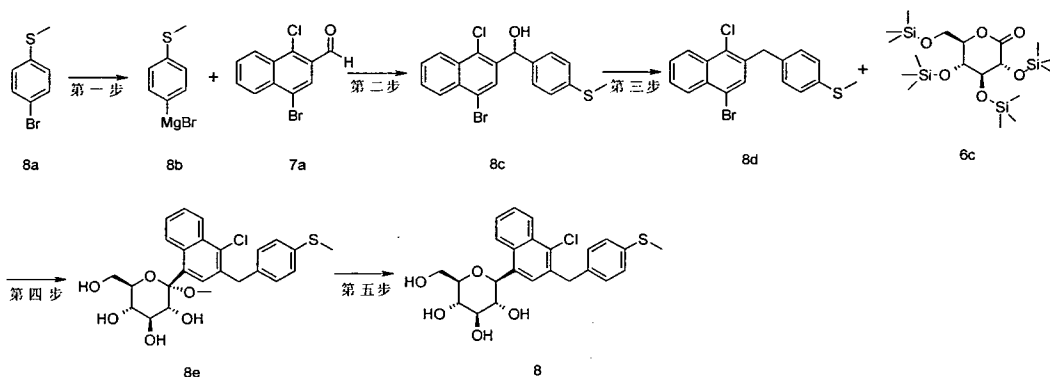
MS m/z (ESI): 460.1 [M+18]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.33(d, 1H), 8.08(d, 1H), 7.47(t, 1H), 7.40(m, 2H), 6.99(q, 4H), 4.70(d, 1H), 4.18(q, 2H), 3.71(d, 1H), 3.69-3.50(m, 5H), 2.47(q, 2H), 1.10(t, 3H)

实施例 8

(2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-甲基硫基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

醇



第一步

1-(4-甲基硫基-苄基)溴化镁

将 1-溴-4-甲基硫基苯 **8a** (2.03 g, 10 mmol) 溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 制成 **8a** 的四氢呋喃溶液, 将镁 (243 mg, 10 mmol) 放入反应瓶中, 加入碘 (催化量), 加入少量 **8a** 的四氢呋喃溶液, 加热引发反应, 继续滴加 **8a** 的四氢呋喃溶液, 滴毕回流反应 30 分钟, 得到标题产物 1-(4-甲基硫基-苄基)溴化镁 **8b**, 直接用于下一步反应。

第二步

(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-甲基硫基-苄基)-甲醇

将 4-溴-1-氯-萘-2-甲醛 **7a** (808 mg, 3 mmol) 溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 冰浴下加入 1-(4-甲基硫基-苄基)溴化镁 **8b** (10 mL, 10 mmol), 搅拌反应 2 小时。加入少量饱和氯化钠溶液, 加入 10 mL 1 M 盐酸, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (20 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-甲基硫基-苄基)-甲醇 **8c** (490 mg, 黄色固体), 产率: 41.5%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.31(m, 1H), 8.24(m, 1H), 8.09(s, 1H), 7.63(m, 2H), 7.36(d, 2H), 7.22(d, 2H), 6.46(s, 1H), 2.45(s, 3H)

第三步

4-溴-1-氯-2-(4-甲基硫基-苄基)-萘

将(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-甲基硫基-苄基)-甲醇 **8c**(490 mg, 1.24 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 冰浴下依次加入三乙基硅烷(0.59 mL, 3.72 mmol)和三氟化硼乙醚(0.31 mL, 2.49 mmol), 搅拌反应 1.5 小时。加入 10 mL 饱和碳酸钠溶液, 用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-溴-1-氯-2-(4-甲基硫基-苄基)-萘 **8d**(440 mg, 白色固体), 产率: 94.2%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.33(d, 1H), 8.21(d, 1H), 7.63(m, 3H), 7.21(d, 2H), 7.19(d, 2H), 4.26(s, 2H), 2.46(s, 3H)

第四步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-甲基硫基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将 4-溴-1-氯-2-(4-甲基硫基-苄基)-萘 **8d**(440 mg, 1.16 mmol)溶解于 10 mL 四氢呋喃中, 于-78 °C 下加入 2.5 M 正丁基锂的环己烷溶液(0.52 mL, 1.28 mmol), 搅拌反应 30 分钟, 于-78 °C 下加入 10 mL (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三-三甲基硅氧基-6-三甲基硅氧基甲基-四氢吡喃-2-酮 **6c**(542 mg, 1.16 mmol)的四氢呋喃溶液, 保持-78 °C 搅拌反应 2 小时后加入 10 mL 0.6 M 甲磺酸的甲醇溶液, 室温下搅拌反应 16 小时。加入 5 mL 饱和碳酸钠溶液, 减压浓缩反应液, 加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×4), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-甲基硫基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **8e**(170 mg, 白色固体), 产率: 29.8%。

MS *m/z* (ESI): 513.1 [M+23]

第五步

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-甲基硫基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-甲基硫基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **8e**(170 mg, 0.35 mmol)溶解于 6 mL 乙腈和二氯甲烷(V:V = 2:1)混合溶剂中, 依次加入三乙基硅烷(0.17 mL, 1.04 mmol)和三氟化硼乙醚(0.088 mL, 0.69 mmol), 搅拌反应 16 小时。加入 5 mL 饱和碳酸钠溶液, 用乙酸乙酯萃取(10 mL×4), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-甲基硫基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **8**(130 mg, 白色固体), 产率: 81.3%。

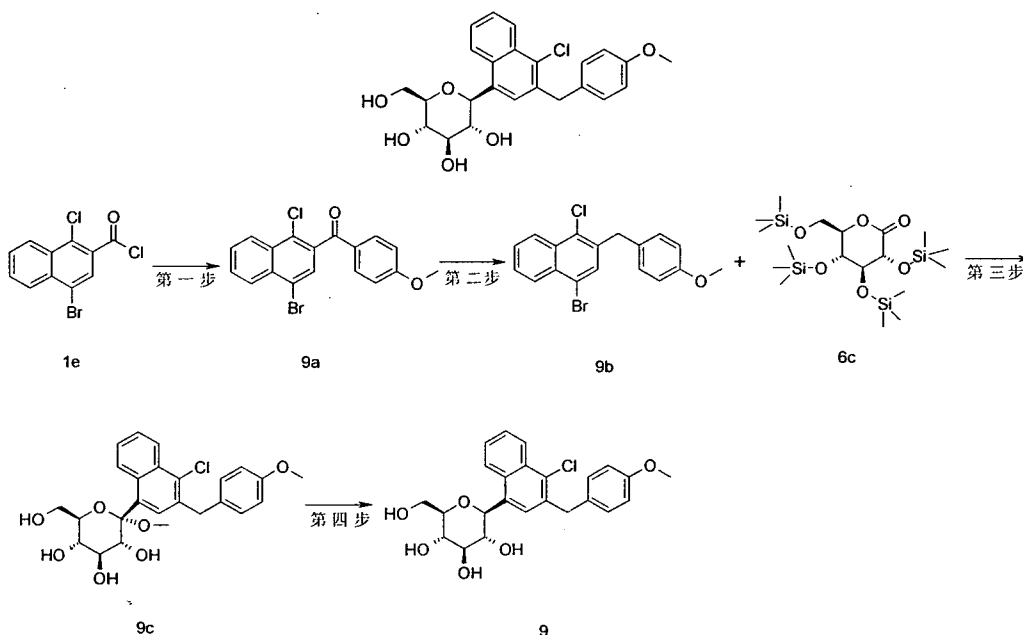
MS *m/z* (ESI): 478.0 [M+18]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.36(d, 2H), 7.63-7.55(m, 3H), 7.19(s, 4H),

4.90(d, 1H), 4.33(q, 2H), 3.92(d, 1H), 3.75(m, 2H), 3.60(t, 1H), 3.55(m, 2H), 2.44(s, 3H)

实施例 9

5 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇



第一步

(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-甲氧基-苄基)-甲酮

10 将 4-溴-1-氯-萘-2-基甲酰氯 **1e** (2.12 g, 7 mmol) 溶解于 35 mL 二氯甲烷中, 加入苯甲醚 (0.76 mL, 7 mmol), 室温水浴下分批加入三氯化铝 (840 mg, 6.3 mmol), 加毕室温下搅拌反应 16 小时, 加入 20 mL 1 M 盐酸, 用二氯甲烷萃取 (100 mL×2), 有机相依次用饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL), 用水洗涤 (30 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-甲氧基-苄基)-甲酮 **9a** (1.5 g, 黄色固体), 产率: 57.3%。
 15 MS m/z (ESI): 377.1 [M+1]

第二步

4-溴-1-氯-2-(4-甲氧基-苄基)-萘

20 将 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-甲氧基-苄基)-甲酮 **9a** (1.3 g, 3.46 mmol) 溶解于 45 mL 乙腈和二氯甲烷 (V: V = 2: 1) 混合溶剂中, 依次加入三乙基硅烷 (2.46 mL, 15.57 mmol) 和三氟化硼乙醚 (1.28 mL, 10.38 mmol), 搅拌反应 4 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-溴-1-氯-2-(4-甲氧基-苄基)-萘 **9b** (630 mg, 白色固体), 产率: 58.9%。

25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.36-8.33 (d, 1H), 8.21-8.19 (d, 1H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.16-7.13 (d, 2H), 6.86-6.82 (d, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.78 (s, 3H)

第三步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将 4-溴-1-氯-2-(4-甲氧基-苄基)-萘 **9b**(620 mg, 1.99 mmol)溶解于 20 mL 四氢呋喃中, 于-78 °C下滴加 2.5 M 正丁基锂的环己烷溶液(0.95 mL, 2.38 mmol), 在
5 -78 °C下搅拌反应 1 小时, 滴加 10 mL (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三-三甲基硅氧基-6-三甲基硅氧基甲基-四氢吡喃-2-酮 **6c**(930 mg, 1.99 mmol)的四氢呋喃溶液, 控温-78 °C下搅拌反应 3 小时。加入 3 mL 2 M 甲磺酸的甲醇溶液, 室温下搅拌反应 16 小时。加入 15 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 减压浓缩, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 有机相用水洗涤(15 mL), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓
10 缩滤液, 得到标题产物(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **9c**(280 mg, 白色固体), 产率: 29.6%。

第四步

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四
15 氢吡喃-3,4,5-三醇 **9c**(175 mg, 0.37 mmol)溶解于 14 mL 乙腈和二氯甲烷(V: V = 3: 4)混合溶剂中, 冰浴下依次加入三氟化硼乙醚(0.94 mL, 0.74 mmol)和三乙基硅烷(0.18 mL, 1.12 mmol), 搅拌反应 16 小时。减压浓缩反应液, 用薄层层析洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-甲氧基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **9**(100 mg, 淡黄色固体), 产率: 61.0%。

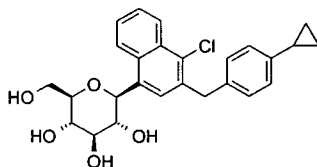
20 MS *m/z* (ESI): 462.1 [M+18]

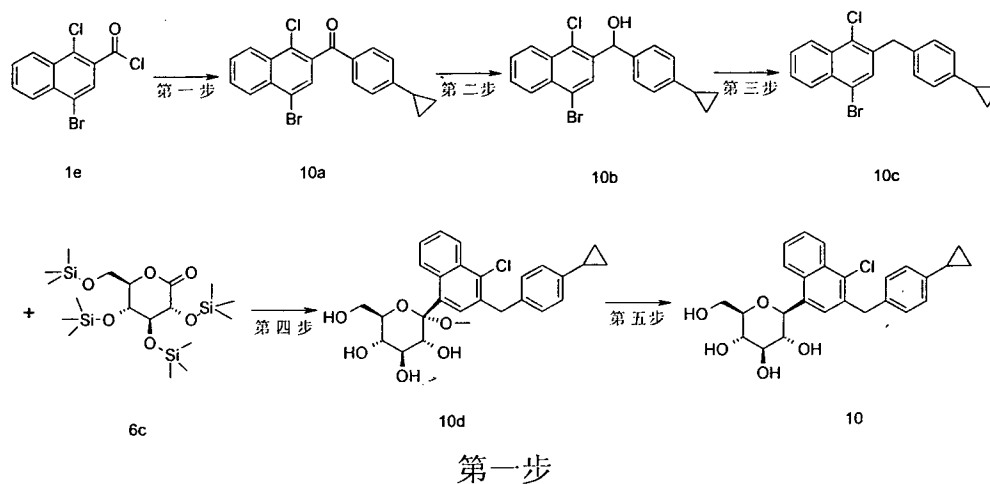
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.35-8.32 (d, 2H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.16-7.13 (d, 2H), 6.82-6.79 (d, 2H), 4.88-4.84 (d, 1H), 4.32-4.22 (m, 3H), 3.91-3.88 (d, 2H), 3.88-3.70 (m, 5H), 3.61-3.57 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 3H)

25

实施例 10

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-环丙基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇





(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-环丙基-苄基)-甲酮

将 4-溴-1-氯-萘-2-甲酰氯 **1e** (1.7 g, 5.6 mmol) 溶解于 40 mL 二氯甲烷中, 加入环丙基苯 (0.7 mL, 5.6 mmol), 室温水浴下加入三氯化铝 (0.67 g, 5 mmol), 搅拌反应 64 小时。冰浴下滴加 20 mL 2 M 盐酸, 用二氯甲烷萃取 (60 mL×3), 有机相用水洗涤 (15 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-环丙基-苄基)-甲酮 **10a** (1.36 g, 黄色固体), 产率: 63.0%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.45-8.41 (d, 1H), 8.40-8.34 (d, 1H), 7.81-7.57 (d, 5H), 7.18-7.16 (d, 2H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.15-1.06 (m, 2H), 0.91-0.79 (d, 2H)

第二步

(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-环丙基-苄基)-甲醇

将 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-环丙基-苄基)-甲酮 **10a** (1.36 g, 3.52 mmol) 溶解于 45 mL 甲醇和四氢呋喃 (V: V = 5: 4) 混合溶剂中, 分批加入硼氢化钾 (284.8 mg, 5.28 mmol), 加毕搅拌反应 2.5 小时。加入 15 mL 1 M 盐酸, 减压浓缩反应液, 加入 15 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 真空干燥, 得到标题产物 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-环丙基-苄基)-甲醇 **10b** (1.36 g, 棕色油状物), 不经分离直接用于下一步反应。

第三步

4-溴-1-氯-2-(4-环丙基-苄基)-萘

将 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-环丙基-苄基)-甲醇 **10b** (1.36 g, 3.52 mmol) 溶解于 25 mL 二氯甲烷中, 加入三乙基硅烷 (1.7 mL, 10.56 mmol) 和三氟化硼乙醚 (1.35 mL, 10.56 mmol), 搅拌反应 16 小时。加入 15 mL 饱和碳酸钠溶液, 加入 20 mL 二氯甲烷, 分液, 水相用二氯甲烷萃取 (30 mL), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-溴-1-氯-2-(4-环丙基-苄基)-萘 **10c** (750 mg, 白色固体), 产率: 57.7%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.42 (d, 1H), 8.31-8.28 (d, 1H), 7.72-7.64 (m, 3H), 7.23-7.21 (d, 2H), 7.11-7.09 (d, 2H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.06-0.98 (m, 2H),

0.83-0.77 (m, 2H)

第四步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-环丙基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

- 5 将 4-溴-1-氯-2-(4-环丙基-苄基)-萘 **10c** (750 mg, 2 mmol) 溶解于 20 mL 四氢呋喃中, 于 -78 °C 下滴加 1.6 M 正丁基锂的环己烷溶液 (1.5 mL, 2.4 mmol), 在 -78 °C 下搅拌反应 1.5 小时, 滴加 10 mL (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三-三甲基硅氧基-6-三甲基硅氧基甲基-四氢吡喃-2-酮 **6c** (933 mg, 2 mmol) 的四氢呋喃溶液, 在 -78 °C 下搅拌反应 3.5 小时, 加入 10 mL 2 M 甲磺酸的甲醇溶液, 室温下搅拌反应 16 小时。加入
- 10 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 减压浓缩, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-环丙基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **10d** (400 mg, 白色固体), 产率: 41.3%。

MS *m/z* (ESI): 507.3 [M+23]

- 15 第五步

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-环丙基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

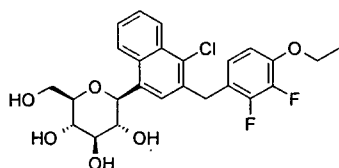
将 (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-环丙基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **10d** (400 mg, 0.83 mmol) 溶解于 23 mL 二氯甲烷和乙腈 (V:V = 2:1) 混合溶剂中, 冰浴下加入三乙基硅烷 (0.3 mL, 1.8 mmol) 和三氟化硼乙醚 (0.5 mL, 4 mmol), 冰浴下搅拌反应 16 小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-环丙基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **10** (261 mg, 白色固体), 产率: 69.6%。

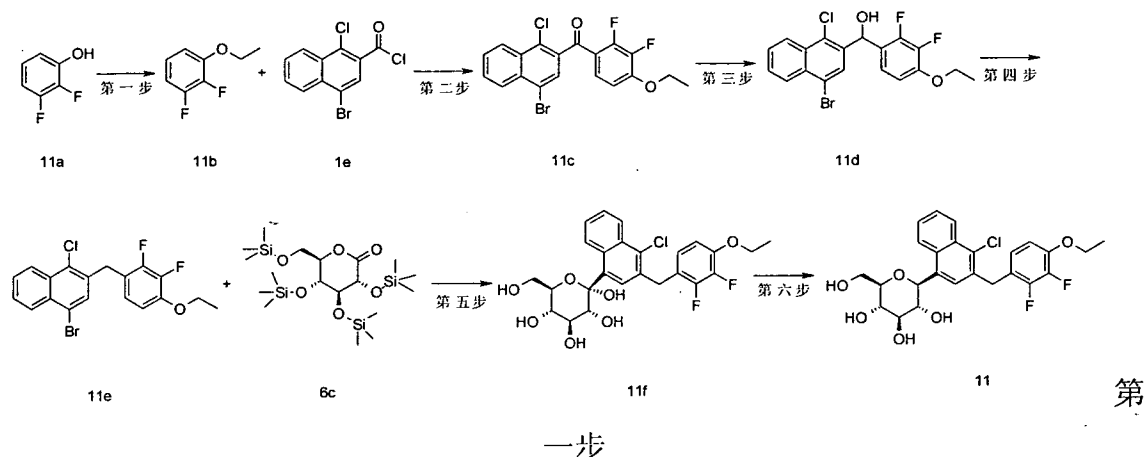
MS *m/z* (ESI): 472.3 [M+18]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.37-8.34 (d, 2H), 7.63-7.54 (m, 3H), 7.13-7.11 (d, 2H), 6.99-6.97 (d, 2H), 4.89-4.87 (s, 1H), 4.36-4.29 (m, 2H), 3.93-3.90 (d, 2H), 3.76-3.70 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.54-3.49 (m, 3H), 3.33-3.32 (d, 2H), 1.88-1.83 (m, 1H), 0.94-0.90 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H)

实施例 11

30 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-2,3-二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇





将 2,3-二氟-苯酚 **11a**(6.5 g, 50 mmol)溶解于 100 mL 丙酮中, 加入碳酸钾(10.3 g, 75 mmol)和碘乙烷(5.2 mL, 65 mmol), 室温下搅拌反应 3 小时, 在 70 °C 下回流反应 3 小时。过滤反应液, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 1-乙氧基-2,3-二氟-苯 **11b**(7.8 g, 黄色油状物), 产率: 98.7%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.03-6.17 (m, 1H), 6.82-6.75 (m, 2H), 4.19-4.13 (q, 2H), 1.51-1.30 (t, 3H)

第二步

(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)-甲酮

将 4-溴-1-氯-萘-2-甲酰氯 **1e**(2.23 g, 7.36 mmol)溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 加入 1-乙氧基-2,3-二氟-苯 **11b**(1.16 g, 7.36 mmol)和三氯化铝(0.98 g, 7.36 mmol), 搅拌反应 16 小时。加入 20 mL 4 M 盐酸, 分液, 水相用二氯甲烷萃取(25 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)-甲酮 **11c**(1.47 g, 黄色固体), 产率: 47.0%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.41-8.33 (m, 2H), 7.81-7.73 (m, 3H), 7.62-7.58 (m, 1H), 6.87-6.83 (m, 1H), 4.27-4.22 (q, 2H), 1.55-1.47 (t, 3H)

第三步

(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)-甲醇

将(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)-甲酮 **11c**(1.42 g, 3.34 mmol)溶解于 45 mL 乙醇和四氢呋喃(V:V = 2:1)混合溶剂中, 分批加入硼氢化钾(270 mg, 5 mmol), 加毕搅拌反应 2.5 小时。加入 20 mL 1 M 盐酸, 减压浓缩蒸掉有机相, 水相用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 真空干燥, 得到标题产物(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)-甲醇 **11d**(1.37 g, 黄色固体), 产率: 95.8%。

第四步

4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基-2,3-二氟-苄基)-萘

将(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-2,3-二氟-苄基)-甲醇 **11d**(1.37 g, 3.2 mmol)溶解于 30 mL 乙腈和二氯甲烷(V: V = 2: 1)混合溶剂中, 加入三乙基硅烷(1.6 mL, 10 mmol)和三氟化硼乙醚(1.27 mL, 6.6 mmol), 搅拌反应 16 小时。将 1.5 g 氢氧化钠溶解于 20 mL 水中, 滴入反应液, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基-2,3-二氟-苄基)-萘 **11e**(1.09 g, 白色固体), 产率: 82.6%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8.33-8.20 (m, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 6.97-6.89 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.13-4.08 (q, 2H), 1.35-1.32 (t, 3H)

第五步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-2,3-二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-2,3,4,5-四醇

将 4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基-2,3-二氟-苄基)-萘 **11e**(500 mg, 1.21 mmol)溶解于 15 mL 四氢呋喃中, 于 -78 °C 下滴加 1.6 M 正丁基锂的环己烷溶液(0.79 mL, 1.27 mmol), 在 -78 °C 下搅拌反应 10 分钟, 滴加 10 mL (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三-三甲基硅氧基-6-三甲基硅氧基甲基-四氢吡喃-2-酮 **6c**(593 mg, 1.27 mmol)的四氢呋喃溶液, 在 -78 °C 下搅拌反应 2 小时, 自然升至室温反应 16 小时, 加入 10 mL 2 M 盐酸, 室温下搅拌反应 10 分钟。分液, 水相用乙酸乙酯萃取(20 mL×4), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-2,3-二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-2,3,4,5-四醇 **11f**(460 mg, 暗黄色油状物), 产率: 74.7%。

MS *m/z* (ESI): 493.1 [M-18]

第六步

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-2,3-二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-2,3-二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-2,3,4,5-四醇 **11f**(460 mg, 0.9 mmol)溶解于 15 mL 二氯甲烷和乙腈(V: V = 1: 2)混合溶剂中, 冰浴下加入三乙基硅烷(0.43 mL, 2.7 mmol)和三氟化硼乙醚(0.23 mL, 1.8 mmol), 室温下搅拌反应 3.5 小时。将 2 g 氢氧化钾溶解于 20 mL 水中, 取 3 mL 滴入反应液中, 加入 10 mL 水, 分液, 水相用二氯甲烷萃取(10 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 用 HPLC 制备得到标题产物(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-2,3-二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **11**(40 mg, 黄色固体), 产率: 9.0%。

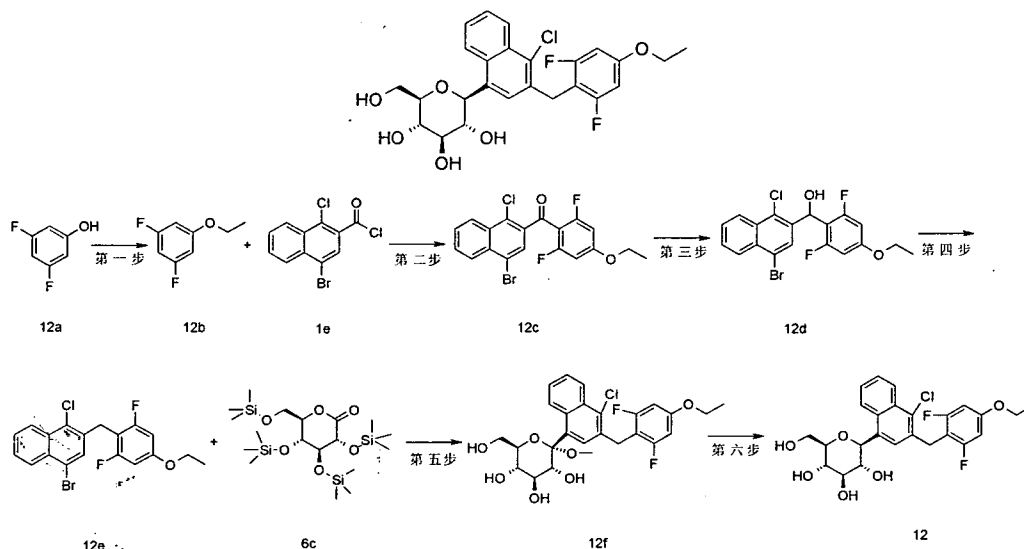
MS *m/z* (ESI): 512.2 [M+18]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.39-8.35 (t, 2H), 7.63-7.58 (m, 3H), 6.78-6.77

(m, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.34-4.32 (d, 2H), 4.12-4.07 (q, 2H), 3.94-3.91 (dd, 1H), 3.75-3.70 (m, 2H), 3.64-3.50 (m, 3H), 1.42-1.39 (t, 3H)

实施例 12

5 (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-2,6-二氟-苄基)-萆-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇



第一步

10

1-乙氧基-3,5-二氟-苯

将 3,5-二氟-苯酚 **12a** (2.6 g, 20 mmol) 溶解于 30 mL 丙酮中, 加入碳酸钾 (4.14 g, 30 mmol) 和碘乙烷 (3.25 mL, 40 mmol), 室温下搅拌反应 16 小时, 在 50 °C 下反应 3 小时。过滤反应液, 用 200 mL 丙酮淋洗, 减压浓缩滤液, 加入 200 mL 乙醚溶解残余物, 用水洗涤 (50 mL×2), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 1-乙氧基-3,5-二氟-苯 **12b** (2.2 g, 淡黄色油状物), 产率: 69.6%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 6.48-6.41 (m, 3H), 4.06-4.01 (q, 2H), 1.47-1.44 (t, 3H)

第二步

(4-溴-1-氯-萆-2-基)-(4-乙氧基-2,6-二氟-苄基)-甲酮

20 将 4-溴-1-氯-萆-2-基甲酰氯 **1e** (3.04 g, 10 mmol) 溶解于 50 mL 二氯甲烷中, 加入 1-乙氧基-3,5-二氟-苯 **12b** (1.58 g, 10 mmol), 冰浴下加入三氯化铝 (1.2 g, 9 mmol), 升至室温, 搅拌反应 16 小时。加入 20 mL 1 M 盐酸, 分液, 水相用二氯甲烷萃取 (40 mL×2), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (40 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 D 纯化所得残余物, 得到标题产物 (4-溴-1-氯-萆-2-基)-(4-乙氧基-2,6-二氟-苄基)-甲酮 **12c** (980 mg, 白色固体), 产率: 23.1%。

MS m/z (ESI): 427.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.46-8.43 (dd, 1H), 8.35-8.33 (dd, 1H), 7.95-7.94

(s, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 6.54-6.49 (dd, 2H), 4.14-4.09 (q, 2H), 1.51-1.47 (t, 3H)

第三步

(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-2,6-二氟-苄基)-甲醇

将(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-2,6-二氟-苄基)-甲酮 **12c**(860 mg, 2.02 mmol) 溶解于 40 mL 甲醇和四氢呋喃(V: V = 1: 1)混合溶剂中, 加入硼氢化钾(218 mg, 4.1 mmol), 加毕搅拌反应 16 小时。加入 10 mL 丙酮, 减压浓缩反应液, 用 50 mL 二氯甲烷溶解残余物, 依次用水洗涤(50 mL×2), 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-2,6-二氟-苄基)-甲醇 **12d**(860 mg, 淡黄色固体), 不经分离直接用于下一步反应。

第四步

4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基-2,6-二氟-苄基)-萘

将(4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-2,6-二氟-苄基)-甲醇 **12d**(855 mg, 2 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 加入三乙基硅烷(0.96 mL, 6 mmol)和三氟化硼乙醚(0.51 mL, 4 mmol), 搅拌反应 16 小时。将 0.5 g 氢氧化钠溶解于 20 mL 水中, 滴入反应液, 分液, 水相用二氯甲烷萃取(20 mL), 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基-2,6-二氟-苄基)-萘 **12e**(520 mg, 白色固体), 产率: 63.2%。

第五步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-2,6-二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将 4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基-2,6-二氟-苄基)-萘 **12e**(520 mg, 1.26 mmol)溶解于 20 mL 四氢呋喃中, 于 -78 °C 下滴加 1.6 M 正丁基锂的环己烷溶液(0.87 mL, 1.4 mmol), 在 -78 °C 下搅拌反应 30 分钟, 滴加 5 mL (3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三-三甲基硅氧基-6-三甲基硅氧基甲基-四氢吡喃-2-酮 **6c**(590 mg, 1.26 mmol)的四氢呋喃溶液, 在 -78 °C 下搅拌反应 3 小时, 加入 5 mL 0.6 M 甲磺酸的甲醇溶液, 自然升至室温, 搅拌反应 16 小时。加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 减压浓缩反应液, 加入 10 mL 水和 30 mL 乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-2,6-二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **12f**(130 mg, 无色油状物), 产率: 19.7%。

第六步

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-2,6-二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-2,6-二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **12f**(130 mg, 0.25 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷和乙腈(V:

V = 1: 1)混合溶剂中,冰浴下加入三乙基硅烷(80 μ L, 0.5 mmol)和三氟化硼乙醚(47 μ L, 0.37 mmol), 室温下搅拌反应 16 小时。加入 10 mL 饱和碳酸钠溶液, 搅拌反应 10 分钟, 减压浓缩反应液, 用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用 HPLC 制备得到标题产物(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-2,6-二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **12**(40 mg, 白色固体), 产率: 32.6%。

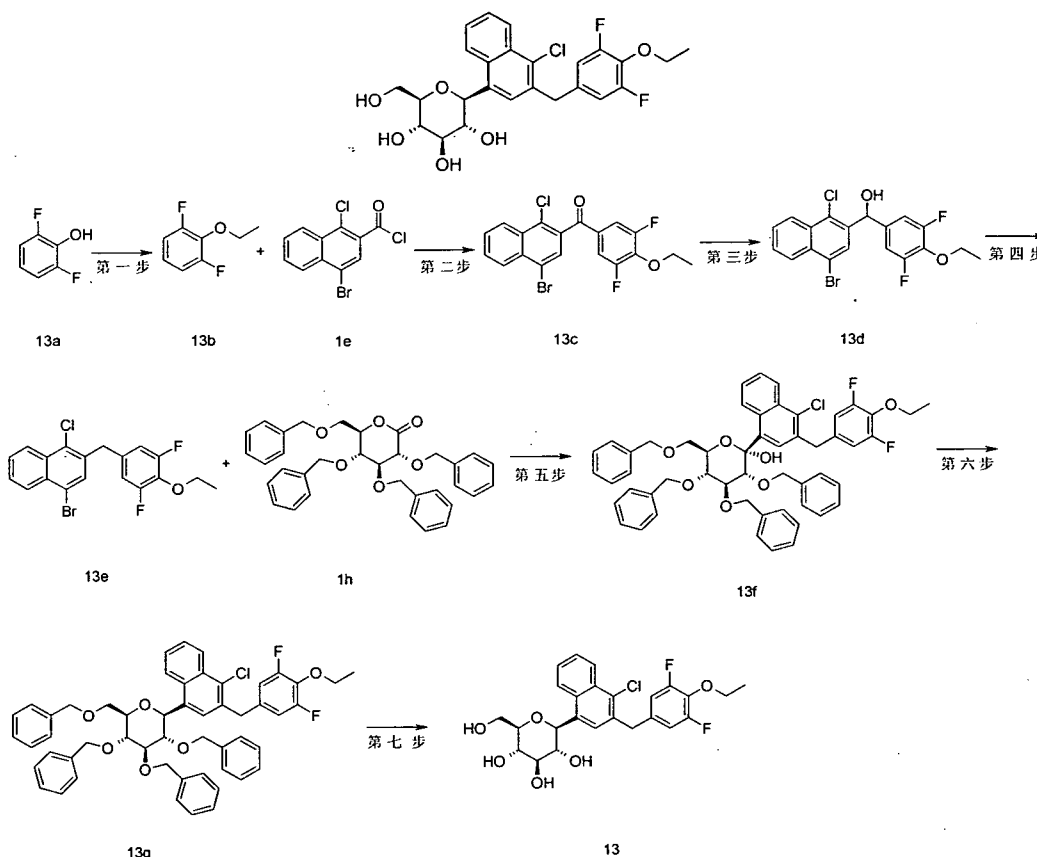
MS m/z (ESI): 512.0 [M+18]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , ppm): δ 8.36-8.33 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 6.58-6.56 (dd, 2H), 4.80-4.78 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 2H), 4.05-4.00 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 3H), 1.41-1.34 (t, 3H)

实施例 13

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

15



第一步

2-乙氧基-1,3-二氟-苯

将 2,6-二氟-苯酚 **13a**(3.9 g, 30 mmol)溶解于 250 mL 丙酮中,加入碳酸钾(6.2 g, 45 mmol)和碘乙烷(5 mL, 60 mmol), 在 40 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 16 小时。过滤反应液, 用 200 mL 丙酮淋洗, 减压浓缩滤液, 加入 100 mL 乙醚溶解残余物, 用水洗涤(30 mL $\times$ 2), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 2-乙氧基-1,3-二氟-苯 **13b**(3.8

g, 无色油状物), 产率: 80.2%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 6.96-6.86 (m, 3H), 4.23-4.17 (q, 2H), 1.41-1.37 (t, 3H)

第二步

5 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-甲酮

将 4-溴-1-氯-萘-2-甲酰氯 **1e** (3.5 g, 11.5 mmol) 溶解于 50 mL 二氯甲烷中, 加入 2-乙氧基-1,3-二氟-苄 **13b** (1.82 g, 11.5 mmol) 和三氯化铝 (1.38 g, 10.35 mmol), 在 35 °C 下反应 16 小时。加入 50 mL 1 M 盐酸, 分液, 水相用二氯甲烷萃取 (100 mL $\times$ 2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 D 纯化所得残余物, 得到标题产物 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-甲酮 **13c** (1.37 g, 淡黄色固体), 产率: 28.0%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.41-8.34 (m, 2H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 4.42-4.36 (q, 2H), 1.46-1.42 (t, 3H)

第三步

15 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-甲醇

将 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-甲酮 **13c** (1.35 g, 3.2 mmol) 溶解于 40 mL 甲醇和四氢呋喃 (V: V = 1: 1) 混合溶剂中, 加入硼氢化钾 (242 mg, 6.4 mmol), 加毕搅拌反应 1 小时。加入 10 mL 丙酮, 减压浓缩反应液, 用 50 mL 二氯甲烷溶解残余物, 用水洗涤 (50 mL $\times$ 2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-甲醇 **13d** (1.3 g, 黄色油状物), 不经分离直接用于下一步反应。

第四步

4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-萘

将 (4-溴-1-氯-萘-2-基)-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-甲醇 **13d** (1.37 g, 3.2 mmol) 溶解于 30 mL 二氯甲烷中, 加入三乙基硅烷 (1.5 mL, 9.6 mmol) 和三氟化硼乙醚 (0.8 mL, 6.4 mmol), 搅拌反应 16 小时。将 0.5 g 氢氧化钠溶解于 20 mL 水中, 滴入反应液, 分液, 水相用二氯甲烷萃取 (50 mL $\times$ 2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 D 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-萘 **13e** (1.05 g, 无色油状物), 产率: 79.5%。

第五步

(2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇

将 4-溴-1-氯-2-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-萘 **13e** (1.05 g, 2.55 mmol) 溶解于 30 mL 四氢呋喃中, 于 -78 °C 下滴入 1.6 M 正丁基锂的环己烷溶液 (1.75 mL, 2.8 mmol), 搅拌 20 分钟, 加入 10 mL (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-四氢吡喃-2-酮 **1h** (1.5 g, 2.8 mmol), 控温 -78 °C 搅拌反应 2 小时。加入 20 mL 饱和氯化铵溶液,

分液，水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合并有机相，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇 **13f**(1.86 g, 淡黄色油状物)，产率：83.8%。

5

第六步

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三苄氧基-6-苄氧基甲基-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃-2-醇 **13f**(1.86 g, 2.14 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中，

10

冰浴下依次加入三乙基硅烷(0.41 mL, 2.57 mmol)和三氟化硼乙醚(0.3 mL, 2.35 mmol)，室温下搅拌反应 3 小时。加入 20 mL 饱和碳酸钠溶液，分液，水相用二氯甲烷萃取(60 mL×2)，合并有机相，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题产物(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃 **13g**(1.83 g, 白色固体)，产率：100%。

15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.41-8.39 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 15H), 7.01-7.00 (m, 3H), 6.75-6.73 (m, 2H), 6.51-6.49 (m, 2H), 4.95-4.91 (m, 2H), 4.62-4.53 (m, 4H), 4.26-4.13 (m, 6H), 3.89-3.79 (m, 6H), 3.55-3.53 (m, 1H), 1.48-1.34 (t, 3H)

20

第七步

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-2-苄氧基甲基-6-[4-氯-3-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-萘-1-基]-四氢吡喃 **13g**(1.83 g, 2.14 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中，冰浴下加入三氟化硼乙醚(4.07 mL, 32.1 mmol)，滴加 7 mL 乙硫醇，搅拌反应 16 小时。加入 20 mL 水，分液，用二氯甲烷萃取(50 mL×2)，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液。将残余物溶解于 20 mL 吡啶中，加入 26 mL 乙酸，搅拌反应 16 小时，减压浓缩反应液，加入 100 mL 乙酸乙酯溶解，用饱和硫酸铜溶液洗涤(50 mL×2)，合并有机相，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-乙氧基-3,5-二氟-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **13**(560 mg, 白色固体)，产率：52.8%。

25

30

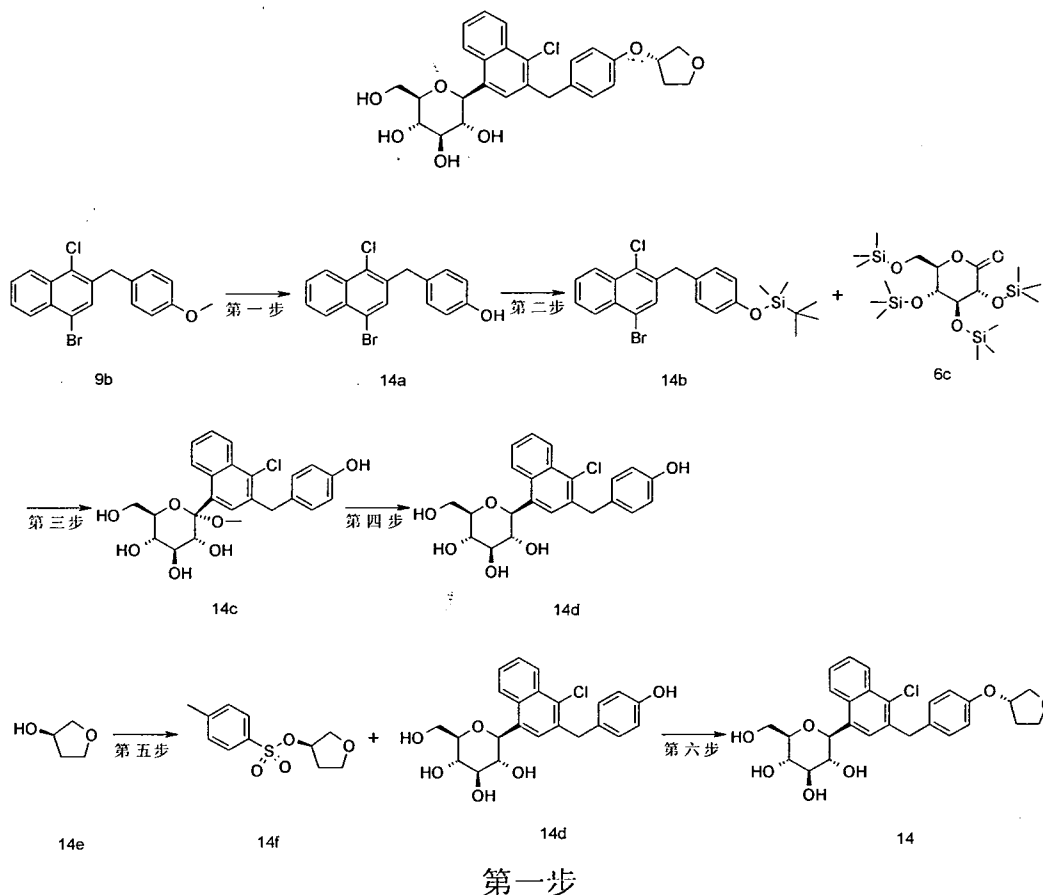
MS *m/z* (ESI): 512.2 [M+18]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.38-8.33 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 3H), 6.87-6.83 (m, 2H), 4.92-4.90 (d, 1H), 4.30-4.29 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.93-3.90 (dd, 1H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.61-3.53 (m, 3H), 1.34-1.26 (t, 3H)

35

实施例 14

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-{4-氯-3-[4-((*S*)-四氢呋喃-3-氧基)-苄基]-萘-1-基}-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇



第一步

4-(4-溴-1-氯-萘-2-基甲基)-苯酚

将 4-溴-1-氯-2-(4-甲氧基-苄基)-萘 **9b** (13.0 g, 35.9 mmol) 溶解于 100 mL 二氯甲烷中, 冰浴下缓慢滴加 1 M 三溴化硼 (9.9 g, 39.5 mmol) 的二氯甲烷溶液, 滴毕室温下搅拌反应 3 小时, 冰浴下加入少量饱和碳酸钠溶液, 滴加浓盐酸调 pH 为 1, 加入 200 mL 水, 分液, 水相用二氯甲烷萃取 (150 mL×4), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 4-(4-溴-1-氯-萘-2-基甲基)-苯酚 **14a** (12.5 g, 黄色固体), 不经分离直接用于下一步反应。

第二步

[4-(4-溴-1-氯-萘-2-基甲基)-苯氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷

将 4-(4-溴-1-氯-萘-2-基甲基)-苯酚 **14a** (12.5 g, 35.9 mmol) 溶解于 250 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (7.51 mL, 53.85 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (219 mg, 1.80 mmol), 搅拌反应 15 分钟, 加入叔丁基二甲基氯硅烷 (5.95 g, 39.5 mmol), 搅拌反应 64 小时, 加入少量 1 M 盐酸, 依次用 1 M 盐酸洗涤反应液 (50 mL×2), 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 (50 mL), 用饱和氯化钠溶液洗涤 (50 mL), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 E 纯化所得残余物, 得到标

题产物[4-(4-溴-1-氯-萘-2-基甲基)-苯氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷 **14b**(16 g, 淡黄色固体), 产率: 96.5%。

第三步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-羟基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

5

将[4-(4-溴-1-氯-萘-2-基甲基)-苯氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷 **14b**(600 mg, 1.3 mmol)溶解于 20 mL 四氢呋喃中,在-78 °C下滴加 1.6 M 正丁基锂的环己烷溶液(0.9 mL, 1.43 mmol), 搅拌反应 40 分钟, 加入 10 mL(3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-三-三甲基硅氧基-6-三甲基硅氧基甲基-四氢吡喃-2-酮 **6c**(607 mg, 1.3 mmol)的四氢呋喃溶液, 在-78 °C下搅拌反应 3 小时, 加入 6 mL 0.6 M 甲磺酸的甲醇溶液, 室温下搅拌反应 16 小时, 加入 15 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 减压浓缩反应液, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 有机相用水洗涤(10 mL), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-羟基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **14c**(400 mg, 无色油状物), 不经分离直接用于下一步反应。

10

15

第四步

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-羟基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-羟基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **14c**(400 mg, 0.3 mmol)溶解于 24 mL 二氯甲烷和乙腈(V: V = 2: 1)混合溶剂中, 在 0 °C下加入三氟化硼乙醚(0.3 mL, 2.1 mmol)和三乙基硅烷(0.3 mL, 1.8 mmol), 室温下搅拌反应 16 小时, 加入 10 mL 碳酸氢钠溶液淬灭反应, 减压浓缩反应液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-羟基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **14d**(85 mg, 白色固体), 产率: 65.9%。

20

25

MS *m/z* (ESI): 431.1 [M+1]

第五步

(*R*)-4-磺酸四氢呋喃-3-甲基酯

将(*R*)-四氢呋喃-3-醇 **14e**(705 mg, 8 mmol)溶解于 8 mL 吡啶中, 加入对甲苯磺酰氯(1.83 g, 9.6 mmol), 搅拌反应 16 小时, 减压浓缩反应液, 加入 50 mL 乙酸乙酯溶解, 依次用 1 M 柠檬酸溶液洗涤(20 mL×2), 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题产物(*R*)-4-磺酸四氢呋喃-3-甲基酯 **14f**(1.72 g, 白色油状物), 产率: 88.7%。

30

35

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.80 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 5.12 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.12-2.06 (m, 2H)

第六步

(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-{4-氯-3-[4-(四氢呋喃-3-氧)-苄基]-萘-1-基}-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(4-羟基-苄基)-萘-1-基]-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **14d**(100 mg, 0.23 mmol)溶解于 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入(*R*)-4-磺酸四氢呋喃-3-甲基苯基酯 **14f**(84 mg, 0.35 mmol)和碳酸铯(128 mg, 0.36 mmol), 在 75 °C 下搅拌反应 4 小时, 加入(*R*)-4-磺酸四氢呋喃-3-甲基苯基酯 **14f**(84 mg, 0.35 mmol)和碳酸铯(128 mg, 0.36 mmol), 在 50 °C 下搅拌反应 16 小时。减压浓缩反应液, 加入 5 mL 饱和氯化钠溶液, 用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-{4-氯-3-[4-((*S*)-四氢呋喃-3-氧基)-苄基]-萘-1-基}-6-羟甲基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 **14**(100 mg, 白色固体), 产率: 86.2%。

MS *m/z* (ESI): 518.2 [*M*+18]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, ppm): δ 8.36 (d, 2H), 7.63-7.54 (m, 3H), 7.18 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 4.98-4.95 (m, 1H); 4.90 (d, 1H), 4.30 (dd, 2H), 3.84-3.81 (m, 5H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.60 (t, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H)

测试例:

本发明化合物单次口服给药对 db/db 小鼠随机血糖的影响

试验目的:

观察实施例 1、10 化合物单次口服给药后对 II 型糖尿病 db/db 小鼠随机血糖, 同时分时段收集小鼠尿量并检测尿糖情况。明确其药效维持时间和量效关系。

实验设计

7~8 周龄的 db/db 小鼠, 选择发病的小鼠, 按血糖、胰岛素和体重分为不同化合物组, 并设置阳性对照组和溶剂对照组。各组动物皮下注射给药后, 测定给药后不同时间点的血糖值, 及尿糖值。观察化合物诱导的降血糖作用。

受试动物

种属、品系: db/db 小鼠(B6.Cg-m +/+ Leprdb/J), 野生型小鼠

来源: 引种于美国 Jackson 公司 (stock number 000697), 由中国科学院上海药物研究所保种繁殖, 合格证号: SCXK(沪)2008-0017

体重: db/db 小鼠: 37.9±0.5g;

性别: db/db 小鼠: 雄性 6 只、雌性 6 只

饲养条件: SPF 级动物房饲养, 温度: 22~24°C, 湿度: 70~90%, 光照: 150~300Lx, 12 小时昼夜交替(7:00~19:00 为昼)。

受试物及对照药物

实施例 1、10 化合物

给药方式

口服给药，给药容积为 10 mL/kg。

试验方式

5 小鼠，按非小鼠，按非禁食血糖及体重分组，每组 6 只，雌雄各半，分别为空白对照和不同化合物给药组。各组动物分别单次口服给予受试药物和溶剂，于给药前及给药后 0.5、1、2、4、6 小时测血糖，尿糖检测时段为 0~3、3~6、6~12 和 12~24 小时。观察受试物降血糖促尿糖作用及维持时间。

试验结果：

10 化合物 1、10 的血糖下降率见表 1 和图 1，排糖量见表 2 和图 2。

表 1 血糖下降时间表

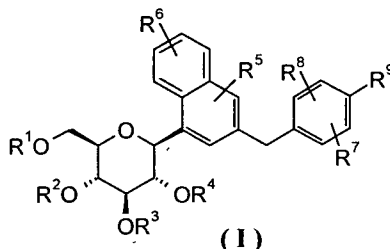
测定时间 (小时)	空白对照组 (CD)	实施例 1		实施例 10	
	血糖 (mol/L)	血糖 (mol/L)	血糖下 降率(%)	血糖 (mol/L)	血糖下 降率(%)
0	21.96	21.63	1.5	22.47	-2.32
0.5	27.33	22.99	15.88	25.87	5.34
1	26.64	19.33	27.44	24.11	9.5
2	22.80	14.80	35.09	17.84	21.75
3	22.45	12.43	44.63	14.44	35.68
4	21.79	10.87	50.11	12.38	43.18
6	19.47	7.87	59.58	9.64	50.49

表 2 排糖量时间表

测定时间 (小时)	排糖量(mg/h)		
	空白对照组(CD)	实施例 1	实施例 10
0~3 h	77.09	356.83	220.43
3~6 h	5.34	109.63	91.06
6~12 h	165.49	97.20	232.11
12~24 h	82.67	114.79	205.15

权利要求书:

1、通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或其立体异构体:



5 其中:

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立选自氢原子、烷基、芳基、芳烷基、 $-C(O)R^a$ 或 $-C(O)OR^a$, 其中所述烷基、芳基或芳烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、羟基、氰基、烷氧基或芳基的取代基所取代;

10 R^5 和 R^6 各自独立选自氢原子、卤素、硝基、羟基、氰基、烷基、烷氧基、 $-CF_3$ 、或 $-OCF_3$, 优选为氢原子或卤素;

R^7 和 R^8 各自独立选自氢原子、卤素、硝基、羟基、氰基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-S(O)_nR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NH-S(O)OR^a$ 或 $-C(O)NR^bR^c$, 其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基
15 任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、氰基、烷基、羟基、烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-S(O)_nR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NH-S(O)OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 或 $-C(O)NR^bR^c$ 的取代基所取代;

R^9 选自氢原子、卤素、硝基、羟基、氰基、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-S(O)_nR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NH-S(O)OR^a$ 或
20 $-C(O)NR^bR^c$, 其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、氰基、烷基、羟基、烷氧基、环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-S(O)_nR^a$ 、 $-NHC(O)R^a$ 、 $-NH-S(O)OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 或 $-C(O)NR^bR^c$ 的取代基所取代;

R^a 选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基或杂芳基, 其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、羟基、
25 氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^d$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-S(O)_nR^d$ 、 $-NHC(O)R^d$ 、 $-NH-S(O)OR^d$ 、 $-NR^eR^f$ 或 $-C(O)NR^eR^f$ 的取代基所取代;

R^b 和 R^c 各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基, 其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基任选进一步被一个或多个选自
30 卤素、硝基、羟基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^d$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-S(O)_nR^d$ 、 $-NHC(O)R^d$ 、 $-NH-S(O)OR^d$ 、 $-NR^eR^f$ 或 $-C(O)NR^eR^f$ 的取代基所取代;

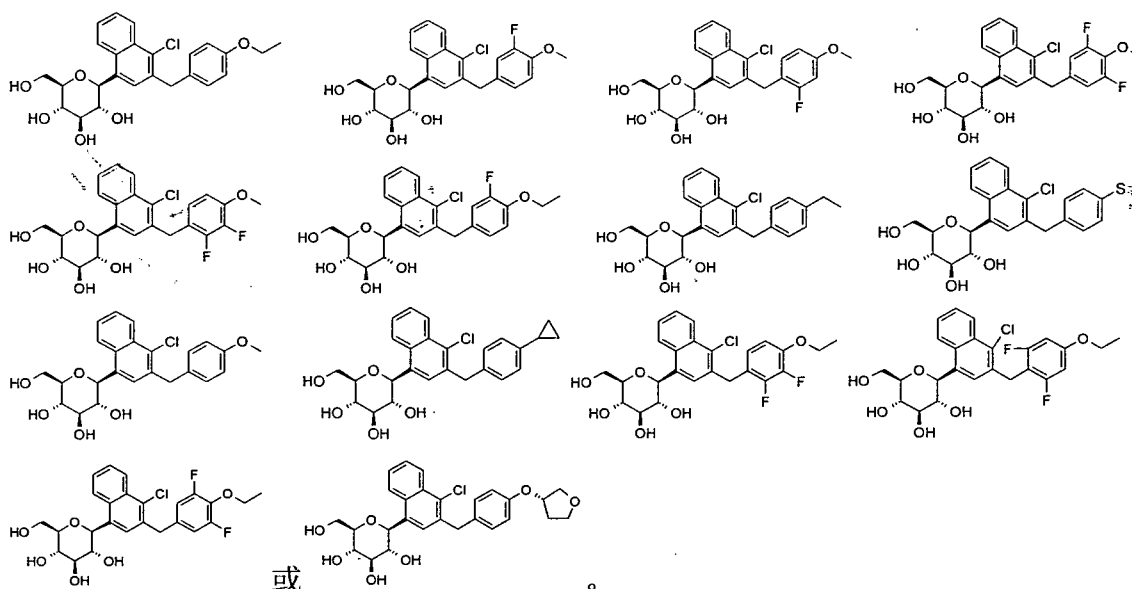
或者, R^b 和 R^c 与相连接的原子一起形成一个 3~8 元杂环基, 其中所述 3~8 元杂环基含有一个或多个 N、O 或 S 原子, 并且 3~8 元杂环基任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、羟基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^d$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-S(O)_nR^d$ 、 $-NHC(O)R^d$ 、 $-NH-S(O)OR^d$ 、 $-NR^eR^f$ 或 $-C(O)NR^eR^f$ 的取代基所取代;

R^d 选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基或杂芳基;

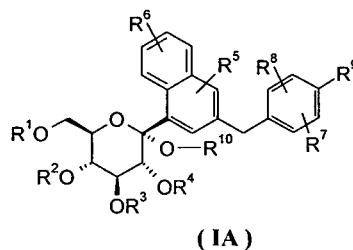
R^e 和 R^f 各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、芳基或杂芳基;

n 为 0, 1 或 2。

10 2、根据权利要求 1 所述的化合物或其可药用的盐或其立体异构体，其中所述化合物选自：



3、通式(IA)化合物或其可药用的盐或其立体异构体,所述化合物为合成如权利要求1所述的通式(I)化合物的中间体:

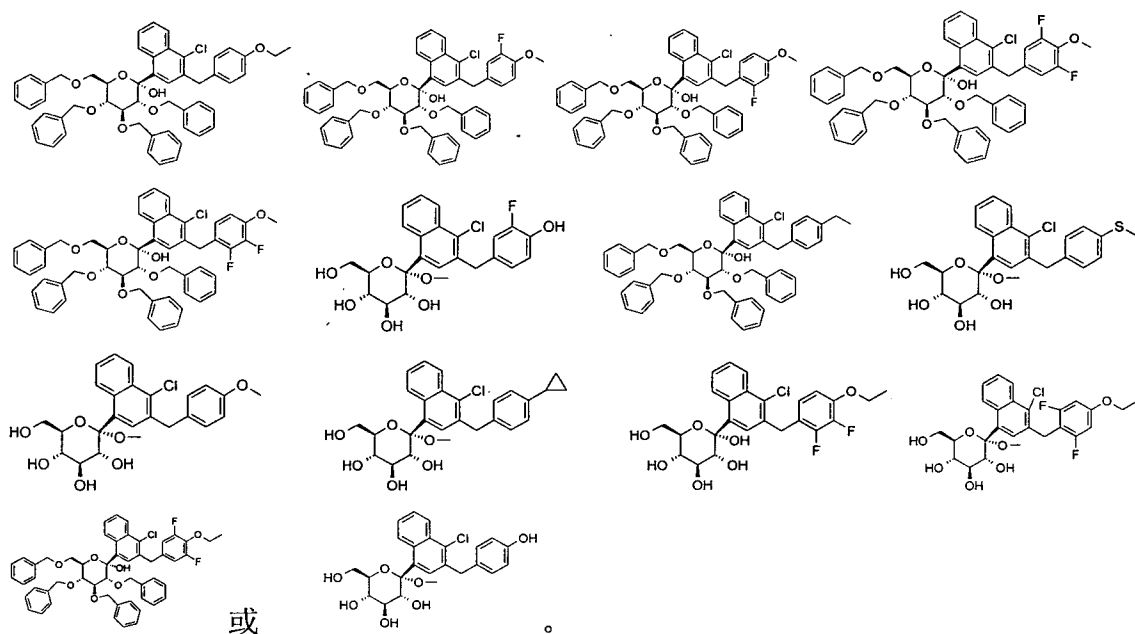


20 其中:

R¹~R⁹ 如权利要求 1 所定义,

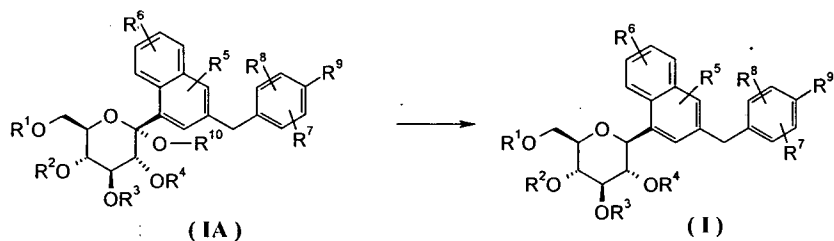
R¹⁰选自氢原子或烷基。

4、根据权利要求 3 所述的化合物或其可药用的盐或其立体异构体，其中所述
25 化合物选自：



5

5、一种制备如权利要求 1 所述的通式(I)化合物的方法, 该方法包括:



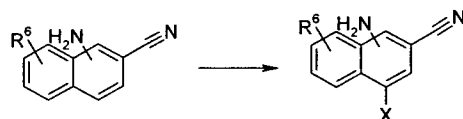
通式(IA)化合物脱羟基或烷氧基生成通式(I)化合物;

$R^1 \sim R^9$ 的定义如权利要求 1 中所述;

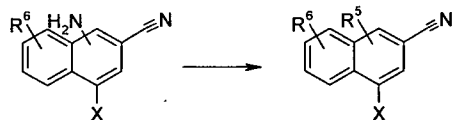
R^{10} 的定义如权利要求 3 中所述。

10

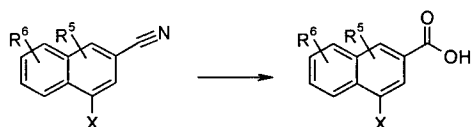
6、一种制备如权利要求 3 所述的通式(IA)化合物的方法, 该方法包括:



氨基和氰基取代的茚化合物与卤素反应, 生成卤代茚衍生物;

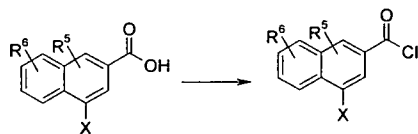


卤代茚化合物上的氨基经重氮化后与亲核试剂生成 R^5 取代的茚衍生物;

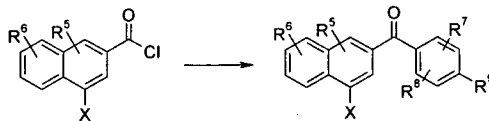


R^5 取代的茚化合物上的氰基在碱性条件下水解后酸化生成羧基取代的茚衍生物;

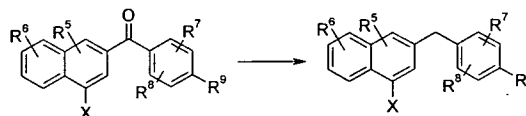
15



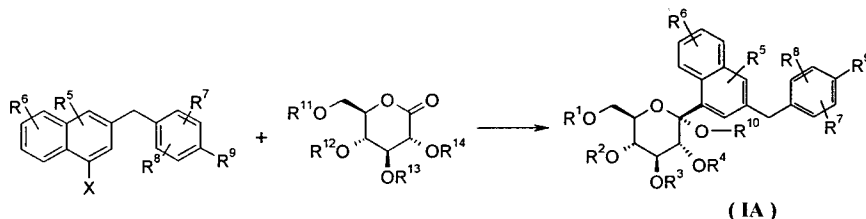
羧基取代的萘衍生物在碱性条件下与草酰氯反应生成酰氯取代的萘衍生物；



将酰氯取代的萘衍生物与取代苯在催化条件下进行酰化反应生成酮衍生物；



酮化合物中的羰基被还原成亚甲基；



生成的亚甲基产物与内酯化合物偶联生成通式(IA)化合物；

其中：

$R^1 \sim R^9$ 的定义如权利要求 1 中所述；

R^{10} 的定义如权利要求 3 中所述；

X 为卤素；

$R^{11} \sim R^{14}$ 各自独立选自氢原子、烷基、芳基、芳烷基、硅烷基、 $-C(O)R^a$ 或 $-C(O)OR^a$ ，其中所述烷基、芳基或芳烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、羟基、氰基、烷氧基或芳基的取代基所取代；

R^a 选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基或杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、羟基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^d$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-S(O)_nR^d$ 、 $-NHC(O)R^d$ 、 $-NH-S(O)OR^d$ 、 $-NR^eR^f$ 或 $-C(O)NR^eR^f$ 的取代基所取代；

R^b 和 R^c 各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或者杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、羟基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-OR^d$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-S(O)_nR^d$ 、 $-NHC(O)R^d$ 、 $-NH-S(O)OR^d$ 、 $-NR^eR^f$ 或 $-C(O)NR^eR^f$ 的取代基所取代；

或者， R^b 和 R^c 与相连接的原子一起形成一个 3~8 元杂环基，其中所述 3~8 元杂环基含有一个或多个 N、O 或 S 原子，并且 3~8 元杂环基任选进一步被一个或多个选自卤素、硝基、羟基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、

杂芳基、 $-OR^d$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^d$ 、 $-S(O)_nR^d$ 、 $-NHC(O)R^d$ 、 $-NH-S(O)OR^d$ 、 $-NR^eR^f$ 或 $-C(O)NR^eR^f$ 的取代基所取代；

R^d 选自烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基或杂芳基；

R^e 和 R^f 各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、芳基或杂芳基；

5 n 为 0, 1 或 2。

7、如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其可药用的盐或其立体异构体在制备用于治疗或者延缓下列疾病的发展或发作的药物中的用途，其中所述疾病选自糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、胰岛素抗性、高血糖、
10 高胰岛素血症、脂肪酸或甘油的升高的水平、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合症、糖尿病并发症或动脉粥样硬化或高血压。

8、一种治疗糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、脂肪酸或甘油的升高的水平、高脂血症、
15 肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合症、糖尿病并发症或动脉粥样硬化或高血压的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其可药用的盐或其立体异构体。

9、如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其可药用的盐或其立体异构体作为治疗
20 或者延缓下列疾病的发展或发作的药物，其中所述疾病选自糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、脂肪酸或甘油的升高的水平、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合症、糖尿病并发症或动脉粥样硬化或高血压。

25 10、一种药物组合物，所述的组合物包括治疗有效剂量的如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其可药用的盐或其立体异构体及可药用的载体。

11、如权利要求 10 所述的药物组合物在制备用于治疗或者延缓下列疾病的发展或发作的药物中的用途，其中所述疾病选自糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、脂肪酸或甘油的升高的水平、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合症、糖尿病并发症或动脉粥样硬化或高血压。

12、一种治疗糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、
35 胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、脂肪酸或甘油的升高的水平、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合症、糖尿病并发症或动脉粥样硬化或高血压的方法，所述方法包括给予需要治疗的患者有效治疗量的根据权利要求 10 所述的药

物组合物。

- 5 . 13、如权利要求 10 所述的药物组合物为治疗或者延缓下列疾病的发展或发作的药物，其中所述疾病选自糖尿病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性神经病、糖尿病性肾病、胰岛素抗性、高血糖、高胰岛素血症、脂肪酸或甘油的升高的水平、高脂血症、肥胖症、高甘油三酯血症、X 综合症、糖尿病并发症或动脉粥样硬化或高血压。

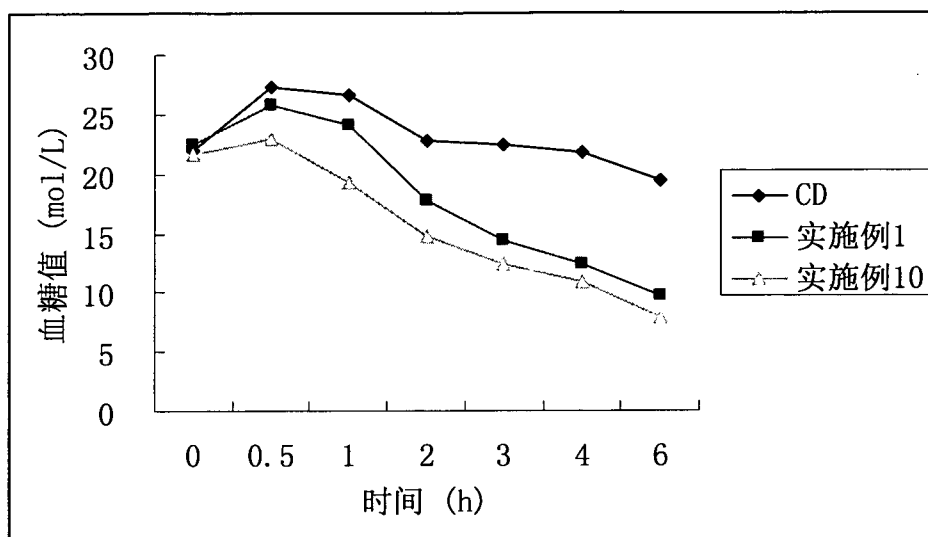


图 1

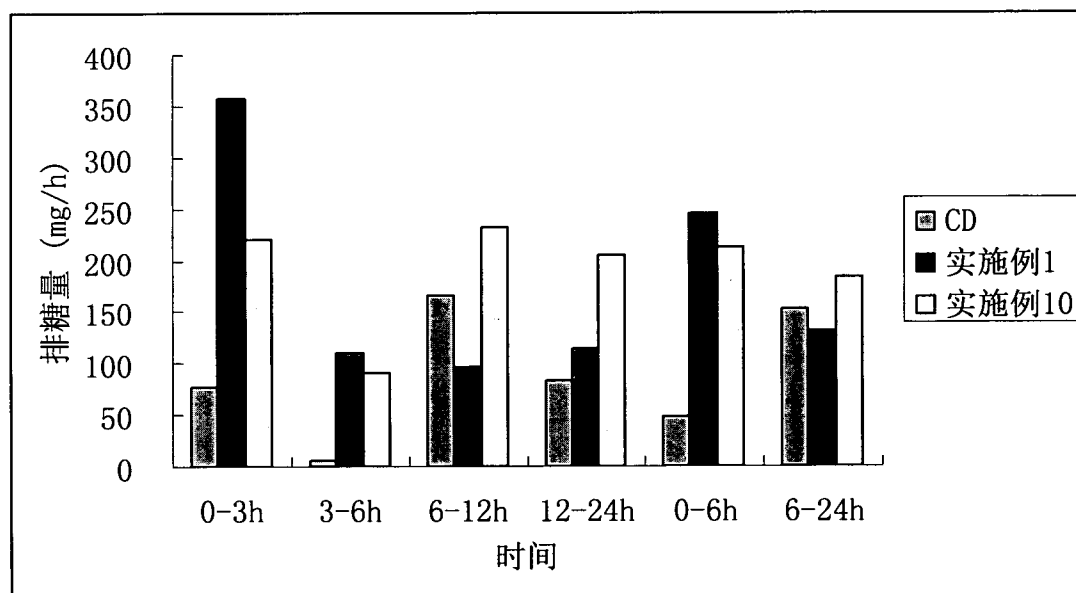


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/000291

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

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)

IPC: C07H, A61K, A61P

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)

WPI,EPDOC,CPRS(CN), CNKI(CN),Chinese Pharmaceutical Abstract (CN),CHEMICAL ABSTRACTS(US),EMBASE:
aryl, glucoside?, sodium dependent glucose transporters(transfer), SGLT, diabetes, DM etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/013321 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION et al) 31 Jan. 2008 (31.01.2008) see the whole documents, especially description pages 26-31.	1-13
A	CN 1989132 A (CHUGAI PHARM CO LTD) 27 Jun. 2007 (27.06.2007) see the whole documents, especially claim 2.	1-13
A	US 2005/0233988 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 20 Oct. 2005 (20.10.2005) see the whole documents, especially description page 54.	1-13
A	JP 2004359630 A (KOTOBUKI SEIYAKU CO LTD et al) 24 Dec. 2004 (24.12.2004) see the whole documents, especially claim 1.	1-13
P, A	CN 101463055 A (TIANJIN MEDICINE INST) 24 Jun. 2009 (24.06.2009) see the whole documents, especially example 2.	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search 18 May 2010 (18.05.2010)	Date of mailing of the international search report 10 Jun. 2010 (10.06.2010)
---	--

Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer HUANG, Yijie Telephone No. (86-10)62411202
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/000291

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 8, 9, 12, 13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
These claims relate to methods for treating diabetes and related diseases (PCT R39.1(iv)), but the search has been carried out and based on the use of the compounds or composition thereof in manufacture of medicaments for treating diabetes and related diseases.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/000291

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2008/013321 A1	31.01.2008	US2008027014 A1	31.01.2008
		EP2046346 A1	15.04.2009
		JP2009544572T T	17.12.2009
CN 1989132 A	27.06.2007	WO2006011502A1	02.02.2006
		AU2005265715A1	02.02.2006
		EP1803721A1	04.07.2007
		KR20070042191A	20.04.2007
		MXPA07001101A	01.03.2007
		JP2006527817T2T2	01.05.2008
		BRPI0513824A	20.05.2008
		INCHENP200700339EE	24.08.2007
		US2008319047A1	25.12.2008
		TW200617001A	01.06.2006
US 2005/0233988 A1	20.10.2005	WO2005012326A1	10.02.2005
		EP1651658A1	03.05.2006
		NO20060220A	02.05.2006
		MXPA06001274A	01.04.2006
		BRPI0413232A	03.10.2006
		AU2004260761A1	10.02.2005
		KR20060057589A	26.05.2006
		ZA200601685A	30.05.2007
		JP2007518683TT	12.07.2007
		INCHENP200600734EE	08.06.2007
		KR20070065454A	22.06.2007
		AU2004260761BB2	31.01.2008
		NZ545304A	30.04.2009
		CA2534024C	02.06.2009
		INCHENP200802792EE	06.03.2009
JP 2004359630 A	24.12.2004	ZA200700550A	26.08.2009
		IN232231B	27.03.2009
		none	
CN 101463055 A	24.06.2009	none	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/000291

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H 7/04 (2006.01) i
A61K 31/704 (2006.01) i
A61P 3/10 (2006.01) i
A61P 27/02 (2006.01) i
A61P 25/00 (2006.01) i
A61P 13/12 (2006.01) i
A61P 3/06 (2006.01) i
A61P 3/04 (2006.01) i
A61P 9/10 (2006.01) i
A61P 9/12 (2006.01) i
A61P 43/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2010/000291

A. 主题的分类

参见附加页

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

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07H, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

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))

WPI,EPODOC,CPRS(CN), CNKI(CN), 中国药学文摘库(CN), CHEMICAL ABSTRACTS(US), EMBASE: 芳基, 葡萄糖苷(甙), 钠依赖性(型), 葡萄糖转运子, 转运蛋白, 糖尿病等, aryl, glucoside?, sodium dependent glucose transporters(transfer), SGLT, diabetes, DM etc.

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	WO 2008/013321 A1 (MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION 等) 31.1 月 2008 (31.01.2008) 全文, 特别是说明书第 26—31 页	1—13
A	CN 1989132 A (中外制药株式会社) 27.6 月 2007 (27.06.2007) 全文, 特别是权利要求 2	1—13
A	US 2005/0233988 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 20.10 月 2005 (20.10.2005) 全文, 特别是第 54 页	1—13
A	JP 2004359630 A (山之内制药株式会社 等) 24.12 月 2004 (24.12.2004) 全文, 特别是权利要求 1	1—13
P, A	CN 101463055 A (天津药物研究院) 24.6 月 2009 (24.06.2009) 全文, 特别是实施例 2	1—13

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“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)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“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

“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

“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

“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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

18.5 月 2010 (18.05.2010)

国际检索报告邮寄日期

10.6 月 2010 (10.06.2010)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

黄轶洁

电话号码: (86-10) 62411202

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求：8、9、12、13

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

这些权利要求涉及治疗糖尿病及相关疾病的方法，属于不要求检索的主题(PCT 细则 39.1(iv))，但还是针对所述化合物或组合物在制备治疗糖尿病及相关疾病的药物中的应用进行了检索。

2. ☐ 权利要求：

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：

3. ☐ 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则 6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说，是权利要求：

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2010/000291

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
WO 2008/013321 A1	31.01.2008	US2008027014 A1	31.01.2008
		EP2046346 A1	15.04.2009
		JP2009544572T T	17.12.2009
CN 1989132 A	27.06.2007	WO2006011502A1	02.02.2006
		AU2005265715A1	02.02.2006
		EP1803721A1	04.07.2007
		KR20070042191A	20.04.2007
		MXPA07001101A	01.03.2007
		JP2006527817T2T2	01.05.2008
		BRPI0513824A	20.05.2008
		INCHENP200700339EE	24.08.2007
		US2008319047A1	25.12.2008
		TW200617001A	01.06.2006
US 2005/0233988 A1	20.10.2005	WO2005012326A1	10.02.2005
		EP1651658A1	03.05.2006
		NO20060220A	02.05.2006
		MXPA06001274A	01.04.2006
		BRPI0413232A	03.10.2006
		AU2004260761A1	10.02.2005
		KR20060057589A	26.05.2006
		ZA200601685A	30.05.2007
		JP2007518683TT	12.07.2007
		INCHENP200600734EE	08.06.2007
		KR20070065454A	22.06.2007
		AU2004260761BB2	31.01.2008
		NZ545304A	30.04.2009
		CA2534024C	02.06.2009
		INCHENP200802792EE	06.03.2009
		ZA200700550A	26.08.2009
		IN232231B	27.03.2009
JP 2004359630 A	24.12.2004	无	
CN 101463055 A	24.06.2009	无	

主题的分类:

C07H 7/04 (2006.01) i

A61K 31/704 (2006.01) i

A61P 3/10 (2006.01) i

A61P 27/02 (2006.01) i

A61P 25/00 (2006.01) i

A61P 13/12 (2006.01) i

A61P 3/06 (2006.01) i

A61P 3/04 (2006.01) i

A61P 9/10 (2006.01) i

A61P 9/12 (2006.01) i

A61P 43/00 (2006.01) i