

## (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



PCT



(10) 国际公布号

WO 2012/019496 A1

(43) 国际公布日  
2012 年 2 月 16 日 (16.02.2012)

(51) 国际专利分类号:

C07D 493/10 (2006.01) A61K 31/35 (2006.01)  
C07H 7/04 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61K 31/357 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2011/076680

(22) 国际申请日: 2011 年 6 月 30 日 (30.06.2011)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201010249618.3 2010 年 8 月 10 日 (10.08.2010) CN  
201010589606.5 2010 年 12 月 6 日 (06.12.2010) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 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)。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经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 杨方龙 (YANG, Fang-long) [CN/CN]; 中国江苏省连云港经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。邓炳初 (TANG, Peng Cho) [CN/CN]; 中国江苏省连云港经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。董庆 (DONG, Qing) [CN/CN]; 中国江苏省连云港

经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。屠汪洋 (TU, Wangyang) [CN/CN]; 中国江苏省连云港经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。范江 (FAN, Jiang) [CN/CN]; 中国江苏省连云港经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。关东亮 (GUAN, Dongliang) [CN/CN]; 中国江苏省连云港经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。沈光远 (SHEN, Guangyuan) [CN/CN]; 中国江苏省连云港经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。王阳 (WANG, Yang) [CN/CN]; 中国江苏省连云港经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。袁纪军 (YUAN, Jijun) [CN/CN]; 中国江苏省连云港经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。张利敏 (ZHANG, Limin) [CN/CN]; 中国江苏省连云港经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

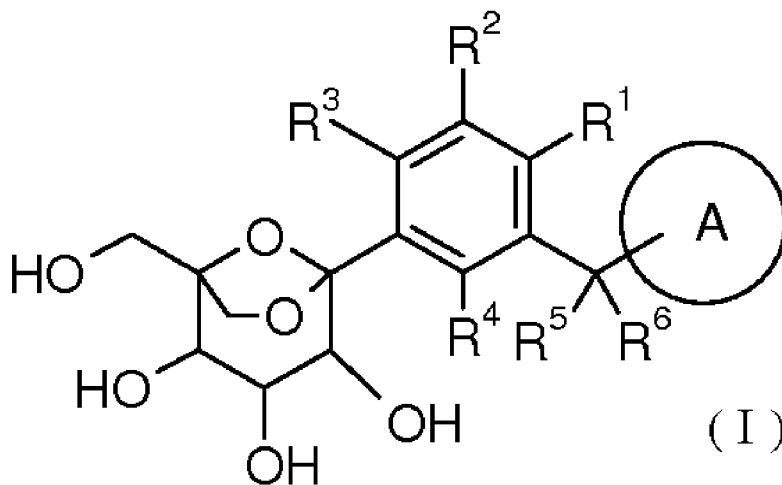
(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层, Beijing 100738 (CN)。

(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, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL,

[见续页]

(54) Title: C-ARYL GLUCOSIDE DERIVATIVES, PREPARATION RPOCESS 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: Disclosed are C-aryl glucoside derivatives, preparation processes and pharmaceutical uses thereof, especially C-aryl glucoside derivatives represented by general formula (I), pharmaceutical salts or all stereoisomers thereof, their preparation methods, pharmaceutical compositions containing the derivatives and their uses as therapeutic agents, especially as sodium-dependent glucose cotransporter (SGLT)-1 inhibitors, wherein each substituent of formula (I) is defined as in the specification.

[见续页]

WO 2012/019496 A1



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。

HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL,  
PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,  
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,  
TG)。

- (84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区  
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,  
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ,  
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR,

**本国际公布:**

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(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钠依赖性葡萄糖转运蛋白(SGLT)抑制剂的用途, 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

### 技术领域

本发明涉及一种通式(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作为钠依赖性葡萄糖转运蛋白(SGLT)抑制剂的用途。

### 背景技术

在糖尿病治疗的早期阶段，饮食控制和运动疗法是首选的血糖控制方案。当这些方法难以实现对血糖的控制时，则需要使用胰岛素或者口服降糖类药物治疗。目前已有多种降糖药物用于临床治疗，包括双胍类化合物，磺酰脲类化合物，胰岛素耐受改善剂以及  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂等。但上述药物由于各自不同的副作用，均无法满足长期治疗的需要。例如，双胍类化合物易引起乳酸性酸中毒；磺酰脲类化合物会导致低血糖症状；胰岛素耐受改善剂易诱发水肿及心脏衰竭，而  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂会引起腹痛、腹胀、腹泻等症状。鉴于上述情况，人们迫切希望开发出一种更为安全有效的新型降糖药物用以满足糖尿病的治疗需要。

研究发现，细胞对葡萄糖转运过程的调节主要通过促葡萄糖转运蛋白 (GLUTs) (被动转运)和钠依赖型葡萄糖共转运蛋白 (SGLTs) (主动转运)这两个蛋白家族成员来实现。其中 SGLTs 家族中具有葡萄糖转运功能的成员主要分布于肠道和肾脏的近端小管等部位，进而推断其在肠葡萄糖的吸收和肾脏葡萄糖的重摄取等过程中均发挥着关键作用，因而使其成为治疗糖尿病的理想潜在靶点之一。

具体而言，家族成员 SGLT-1 蛋白主要分布于小肠的肠道粘膜细胞，在心肌和肾脏中也有少量表达。它主要协同 GLUTs 蛋白调节葡萄糖的肠道吸收过程。而另一成员 SGLT-2，因其在肾脏中的高水平表达，主要负责葡萄糖肾脏重摄取过程的调节，即尿液中的葡萄糖在经过肾小球过滤时可主动附着于肾小管上皮细胞并通过 SGLT-2 蛋白转运进胞内被重新利用。在这一过程中，SGLT-2 负责了 90% 的重吸收过程，剩余的 10% 则有由 SGLT-1 完成。SGLT-2 作为主要转运蛋白这一理论在动物试验中也得到了进一步证实。通过使用特异性 SGLT-2 反义寡聚核苷酸抑制大鼠肾皮质细胞中的 SGLT-2 mRNA 水平，可以明显抑制大鼠的肾葡萄糖重摄取过程。基于这些研究发现可以推断，如果开发出一种 SGLTs (SGLT-1/SGLT-2) 蛋白抑制剂，通过调节其葡萄糖转运功能，一方面能实现控制肠道葡萄糖的吸收，另一方面则能抑制肾脏葡萄糖的重摄取，加强葡萄糖从尿液中的排出，发挥较为系统性的降糖作用，从而成为治疗糖尿病的理想药物。

此外，研究还发现 SGLTs 蛋白抑制剂可以用于糖尿病相关并发症的治疗。如视网膜病变、神经病、肾病，葡萄糖代谢紊乱造成的胰岛素耐受、高胰岛素血症、高血脂、肥胖等。同时 SGLTs 蛋白抑制剂亦可与现有的治疗药物联合使用，如磺

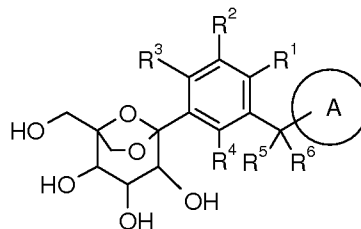
酰胺、噻唑烷二酮、二甲双胍和胰岛素等，在不影响药效的情况下，降低用药剂量，从而避免或减轻了不良反应的发生，提高了患者对治疗的顺应性。

综上所述，SGLTs 蛋白抑制剂，特别是 SGLT-2 蛋白抑制剂作为新型的糖尿病治疗药物有着良好的开发前景。尽管目前已公开了如 CN1989132A、CN1671682A、CN1829729A 和 WO2010023594A1 等一系列有关 C-芳基葡萄糖苷及其衍生物的作为 SGLT-2 蛋白抑制物的用途的专利，但仍需要开发出疗效、药代性质更好，安全性更高的化合物用于糖尿病及相关代谢紊乱疾病的治疗。经过不断努力，本发明公开了具有通式(I)所示的结构化合物，并发现具有此类结构的化合物表现出优异的 SGLT-2 蛋白抑制效果和降糖作用。

10

## 发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物，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。



(I)

15 其中：

环 A 选自芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基各自独立任选进一步被一个或多个选自卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$  或  $-C(O)NR^8R^9$  的取代基所取代，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基可以各自独立任选进一步被一个或多个选自氘原子、卤素、烯基、炔基、硝基、氰基、烷氧基、环烷基、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$  或  $-C(O)NR^8R^9$  的取代基所取代；

20

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  或  $R^4$  各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、羟基、氨基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自氘原子、卤素、羟基、氨基、烷基、烷氧基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

25

或者， $R^2$  和  $R^3$  可以与相连接的苯基稠合成一个环，这个环任选为环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

30

条件是，当环 A 为苯基， $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  为氢原子， $R^1$  选自氢原子、 $C_{1-4}$  烷基、F、Cl、氰基或  $-OR^{10}$  时，环 A 不能被一个选自  $C_{1-4}$  烷基、F、Cl、氰基、羟基、

-OR<sup>11</sup>、F 取代的 C<sub>1-2</sub> 烷基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、C<sub>3-6</sub> 环烷基，含 1-2 个 N、O 或 S 的 C<sub>5-6</sub> 饱和杂环基的取代基所取代；

R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 各自独立地选自氢原子或氘原子；

R<sup>7</sup> 选自氢原子、氘原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基可以各自独立地任选进一步被一个或多个选自氘原子、烷基、卤素、羟基、氨基、烷氧基、环烷基、杂环基、环烷氧基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R<sup>8</sup> 或 R<sup>9</sup> 各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、氨基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

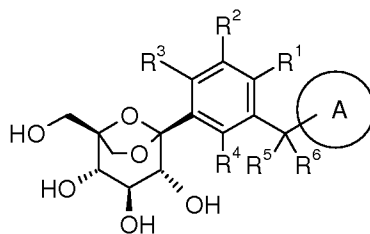
或者，R<sup>8</sup> 或 R<sup>9</sup> 与相连接的氮原子形成杂环基，其中所述的杂环基内含有一个或多个 N、O 或 S(O)<sub>m</sub> 杂原子，并且所述杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

R<sup>10</sup> 为 C<sub>1-4</sub> 烷基；

R<sup>11</sup> 选自 C<sub>1-4</sub> 烷基、 或 ；且

m 为 0, 1 或 2。

本发明的优选方案，通式(I)所述的化合物、其可药用的盐或其立体异构体，其中包括通式(II)所示的化合物或其可药用的盐：



(II)

其中环 A、R<sup>1</sup>~R<sup>6</sup> 的定义如通式(I)中所述。

本发明的优选方案，一种通式(I)所述的化合物、其可药用的盐或其立体异构体，其中：

环 A 为芳基，其中芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR<sup>7</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)OR<sup>7</sup>、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> 或 -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立任选进一步被一个或多个选自氘原子、卤素、烯基、炔基、硝基、氰基、烷氧基、环烷基、-OR<sup>7</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)OR<sup>7</sup>、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> 或 -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> 的取代基所

取代。

本发明的优选方案，一种通式(I)所述的化合物、其可药用的盐或其立体异构体，其中：

环 A 为芳基，其中芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ ，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立任选进一步被一个或多个选自氧原子、卤素、烯基、炔基、硝基、氰基、烷氧基、环烷基、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$  的取代基所取代；

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  或  $\text{R}^4$  各自独立地为氢原子；且

$\text{R}^1$  为卤素。

本发明的优选方案，一种通式(I)所述的化合物、其可药用的盐或其立体异构体，其中：

环 A 为苯基，其中苯基任选进一步被 1~5 个选自卤素或  $-\text{OR}^7$  的取代基所取代；

$\text{R}^7$  为烷基，其中所述的烷基可以进一步被 1~3 个选自氧原子、卤素、烷氧基或环烷氧基的取代基所取代。

本发明的优选方案，一种通式(II)所述的化合物、其可药用的盐或其立体异构体，其中：

环 A 为杂芳基，其中杂芳基可以任选被一个或多个选自卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ ，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立任选进一步被一个或多个选自氧原子、卤素、烯基、炔基、硝基、氰基、烷氧基、环烷基、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$  的取代基所取代。

本发明的优选方案，一种通式(II)所述的化合物、其可药用的盐或其立体异构体，其中：

环 A 为杂芳基，其中杂芳基任选被一个或多个选自卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ ，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立任选进一步被一个或多个选自氧原子、卤素、烯基、炔基、硝基、氰基、烷氧基、环烷基、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$  的取代基所取代；

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  或  $\text{R}^4$  各自独立地为氢原子；

$\text{R}^1$  为卤素。

本发明的优选方案，一种通式(I)所述的化合物、其可药用的盐或其立体异构

体, 其中环 A 为  或噻吩基。

本发明的优选方案, 一种通式(I)所示的化合物、其可药用的盐或其立体异构体, 其中:

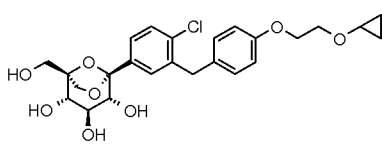
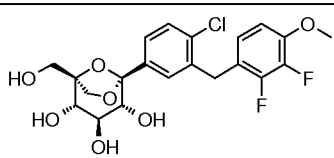
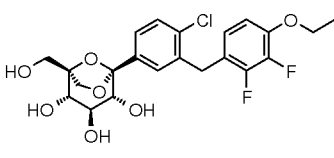
- 5 环 A 任选被一个或多个选自芳基卤素或-OR<sup>7</sup>的取代基所取代, 其中所述的芳基任选进一步被一个或多个卤素所取代; 条件是, 当环 A 被一个-OR<sup>7</sup>的取代基所取代, 其中 R<sup>7</sup> 为 C<sub>1-4</sub> 烷基时, 则环 A 一定同时被一个或多个卤素所取代。

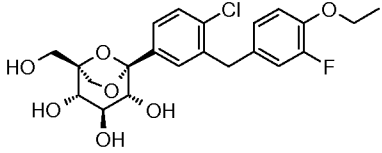
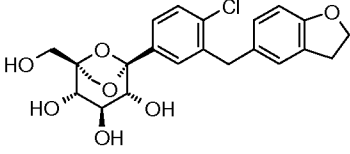
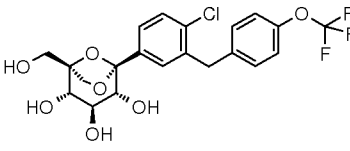
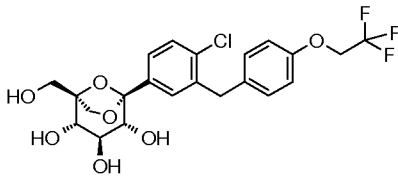
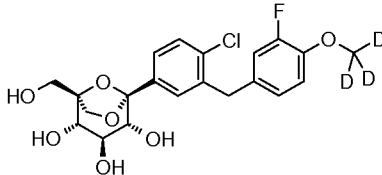
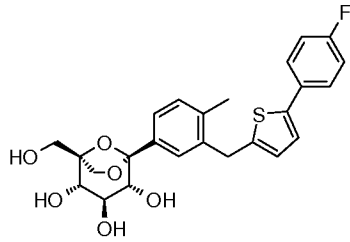
本发明的优选方案, 一种通式(I)所示的化合物、其可药用的盐或其立体异构体, 其中 R<sup>5</sup> 或 R<sup>6</sup> 为氘原子。

- 10 本发明的优选方案, 一种通式(I)所示的化合物、其可药用的盐或其立体异构体, 其中 R<sup>7</sup> 为烷基, 其中烷基进一步被一个或多个选自氘原子的取代基所取代。

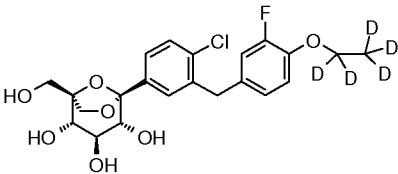
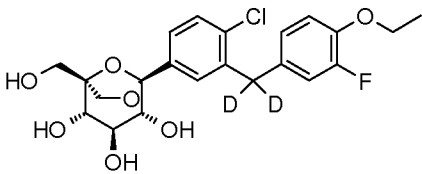
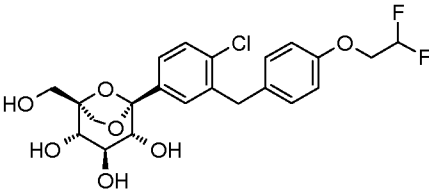
- 通式(I)化合物可以含有不对称碳原子, 因此可以以旋光纯的非对映体、非对映体混合物、非对映体外消旋体、非对映外消旋体的混合物的形式存在或作为内消旋体化合物存在。本发明包括所有这些形式。非对映体混合物、非对映外消旋体或非对映外消旋体的混合物可以通过常规方法, 例如通过柱色谱法、薄层色谱  
15 法和 HPLC 等来分离。

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                                                                                                                                                                                    |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     |  <p>(1R,2S,3S,4R,5R)-5-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇</p> |
| 2     |  <p>(1R,2R,3S,4S,5S)-5-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇</p>   |
| 3     |  <p>(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇</p>   |

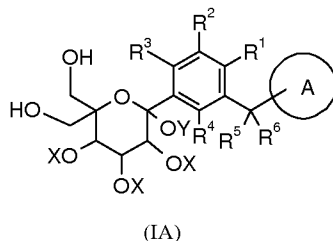
|   |                                                                                                                                                                                                                          |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 |  <p>(1<i>S</i>,2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇</p>        |
| 5 |  <p>(1<i>S</i>,2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇</p>        |
| 6 |  <p>(1<i>S</i>,2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇</p>        |
| 7 |  <p>(1<i>S</i>,2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇</p> |
| 8 |  <p>(1<i>S</i>,2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇</p>  |
| 9 |  <p>(1<i>S</i>,2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇</p> |



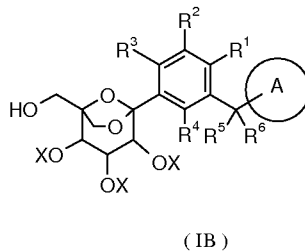
|    |                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 |  <p>(1<i>S</i>,2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氘代乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇</p> |
| 11 |  <p>(1<i>S</i>,2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇</p>           |
| 12 |  <p>(1<i>S</i>,2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-5-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇</p>           |

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：



将通式(IA)化合物转化为通式(IB)化合物；



5

将通式(IB)化合物脱去保护基进一步得到通式(I)化合物；

其中：

$R^1 \sim R^6$  和环 A 的定义如通式(I)中所述；

X, Y 为羟基保护基团，优选为烷基或苄基。

10

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

制备钠依赖性葡萄糖转运蛋白抑制剂中的用途。

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。

本发明还涉及作为治疗或者延缓下列疾病的发展或发作的药物的通式(I)所述的化合物或其可药用的盐或其立体异构体,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。

本发明还涉及作为治疗或者延缓下列疾病的发展或发作的药物的含有通式(I)所述的药物组合物,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 12 个碳原子的烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲

5 基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-

10 乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁

15 基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、

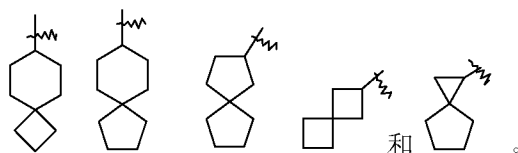
20 氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$  或  $-C(O)NR^8R^9$ 。

“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括 3 至 20 个碳原子，优选包括 3 至 12 个碳原子，更优选环烷基环包含 3 至 10 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、环己基、环

25 己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

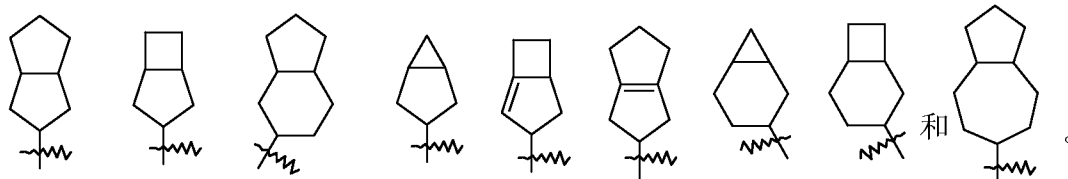
“螺环烷基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实施例包含

30



“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对

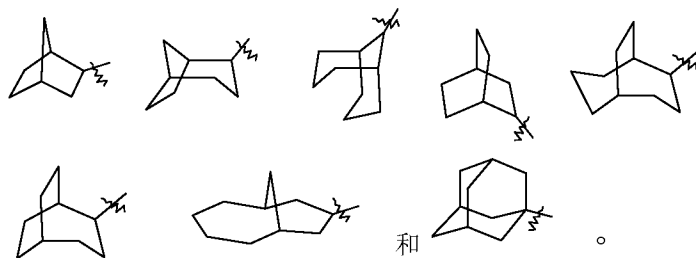
碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。稠环烷基的非限制性实施例包含



5

“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。

10 桥环烷基的非限制性实施例包含



所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实施例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。

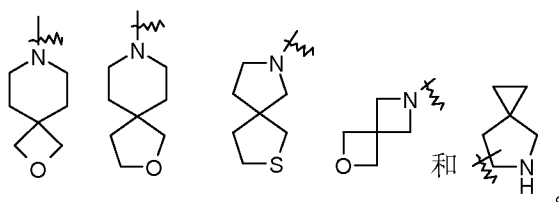
15 环烷基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$  或  $-C(O)NR^8R^9$ 。

“烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上述定义的烷基。  
20 例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-, 2-或 3-丁烯基等。烯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、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$  或  $-C(O)NR^8R^9$ 。

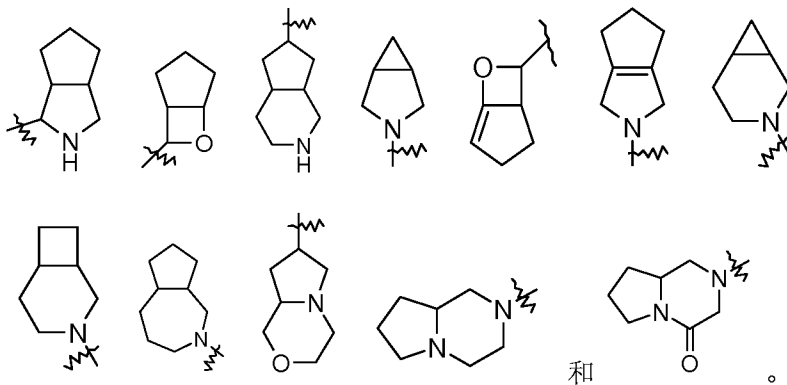
25 “炔基”指至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基。例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-, 2-或 3-丁炔基等。炔基可以是取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、

杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^9$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 。

“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，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  $\text{S}(\text{O})_m$  (其中  $m$  是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括  $-\text{O}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{S}-$  或  $-\text{S}-\text{S}-$  的环部分，其余环原子为碳。优选包括 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子，更优选环烷基环包含 3 至 10 个环原子。单环环烷基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“螺杂环基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧或  $\text{S}(\text{O})_p$  (其中  $p$  是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实施例包含

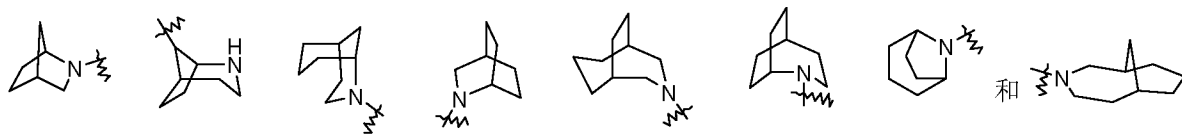


“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或  $\text{S}(\text{O})_p$  (其中  $p$  是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实施例包含

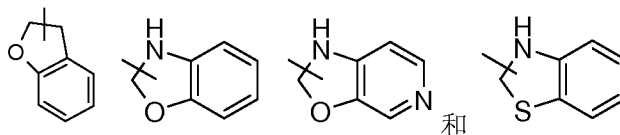


“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子(称桥原子)的多环杂环基

团, 这些可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的  $\pi$  电子系统, 其中一个或多个环原子选自氮、氧或  $S(O)_m$  (其中  $m$  是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基, 优选为双环、三环或四环, 更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实施例包含:

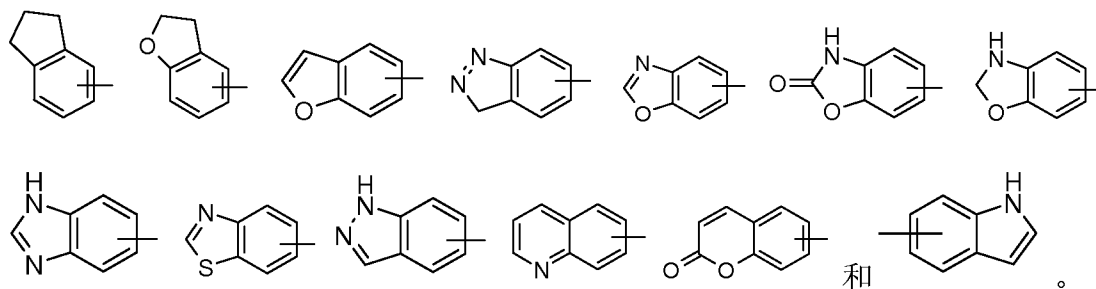


所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起环为杂环基, 非限制性实施例包含:



等。杂环基可以是任选取代的或未取代的, 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、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$  或  $-C(O)NR^8R^9$ 。

“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  $\pi$  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, 例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为芳基环, 非限制性实施例包含:

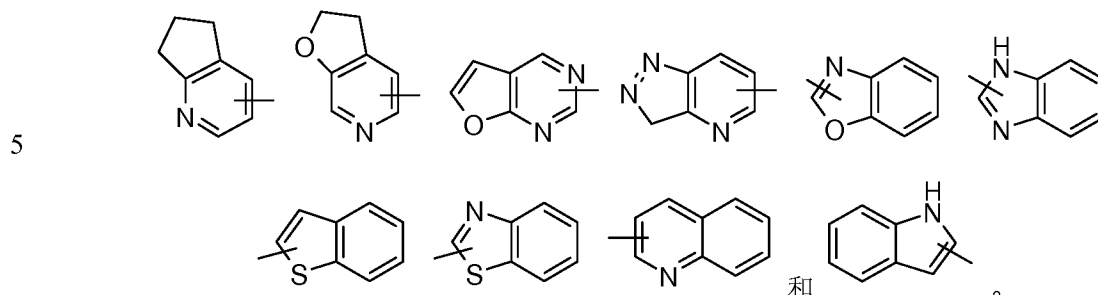


芳基可以是取代的或未取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$  或  $-C(O)NR^8R^9$ 。

“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。优选为 5 至 10 元。杂芳基优选为是 5 元或 6 元，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。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起

一起的环为杂芳基环，非限制性实施例包含：



杂芳基可以是任选取代的或未取代的，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、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$  或  $-C(O)NR^8R^9$ 。

“烷氧基”指  $-O-(\text{烷基})$ ，其中烷基的定义如上所述。非限制性实施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、等。烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自为烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$  或  $-C(O)NR^8R^9$ 。

“环烷氧基”指和  $-O-(\text{未取代的环烷基})$ ，其中环烷基的定义如上所述。非限制性实施例包含环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自为烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$  或  $-C(O)NR^8R^9$ 。

“羟基”指  $-OH$  基团。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氨基”指  $-NH_2$ 。

“氰基”指  $-CN$ 。

“硝基”指  $-NO_2$ 。

“苄基”指  $-CH_2-$  苯基。

“氧代”指  $=O$ 。

“羧酸”指  $-C(O)OH$ 。

“羧酸酯”指  $-C(O)O(\text{烷基})$  或  $(\text{环烷基})$ 。

“噻吩基”指 。

“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。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有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，以及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对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“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。

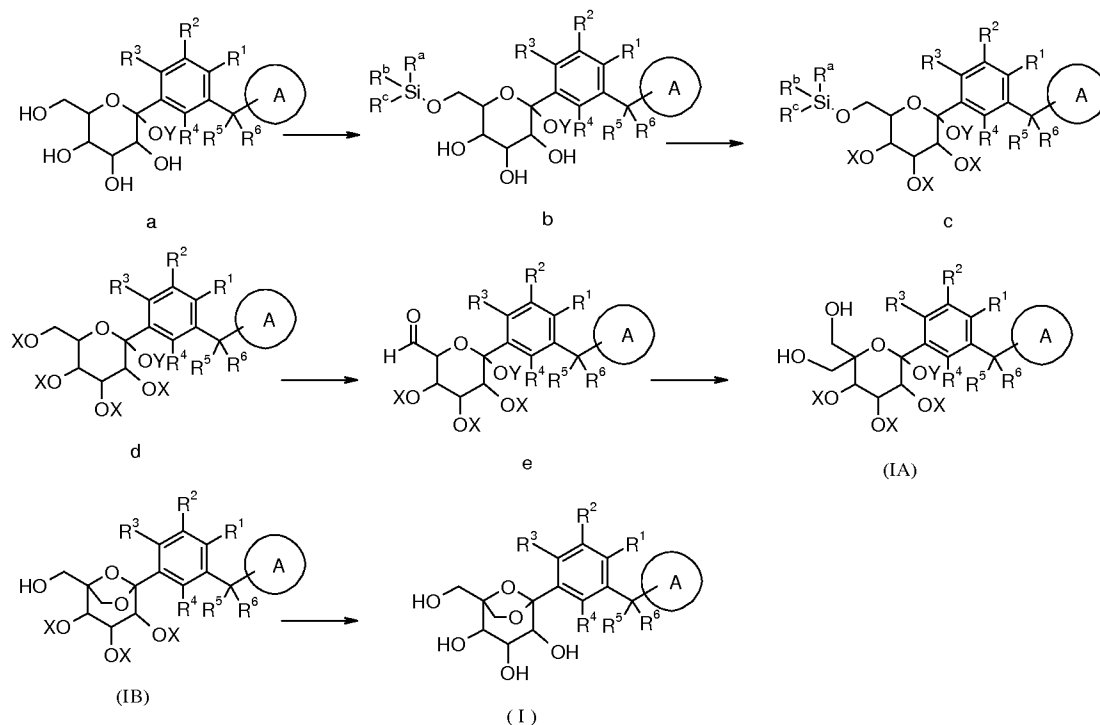
m 和  $R^7 \sim R^9$  的定义如通式(I)化合物中所述。

#### 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：





室温下，将化合物 **a** 在碱性条件下与硅烷试剂反应得到硅烷基保护的化合物 **b**，化合物 **b** 在碱性试剂中依次加入氢化钠及溴化苄，得到苄基保护的化合物 **c**，化合物 **c** 在甲醇溶液中，与酰氯反应脱去硅保护基得到羟基化合物 **d**，化合物 **d** 经过氧化后得到醛基化合物 **e**，化合物 **e** 在甲醛溶液中与氢氧化钠反应得到双羟基化合物 **f**，化合物 **(IA)** 与三氟乙酸反应得到化合物 **(IB)**，化合物 **(IB)** 在钨/碳催化下氢化还原脱去苄基保护基得到通式 **(I)** 化合物。

其中：

- 10  $R^1 \sim R^6$  的定义如通式 **(I)** 中所述；  
**X** 和 **Y** 为羟基的保护基团，优选为烷基或苄基。

### 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( $\delta$ )以  $10^{-6}$  (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( $CD_3OD$ )，内标为四甲基硅烷(TMS)。

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 150×4.6 mm

色谱柱)和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪(Gimini C18 150×4.6 mm 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。

5 柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自 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。

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。

10 氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1 L 容积的氢气气球。

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。

15 实施例 1 中无特殊说明, 反应在氮气气氛或氩气氛下进行。

实施例 1 中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

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℃。

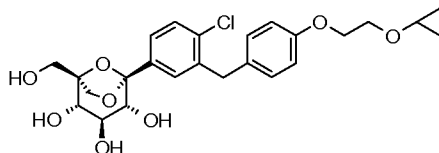
20 实施例 1 中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC), 反应所使用的展开剂的体系有: 二氯甲烷和甲醇体系, 正己烷和乙酸乙酯体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括:

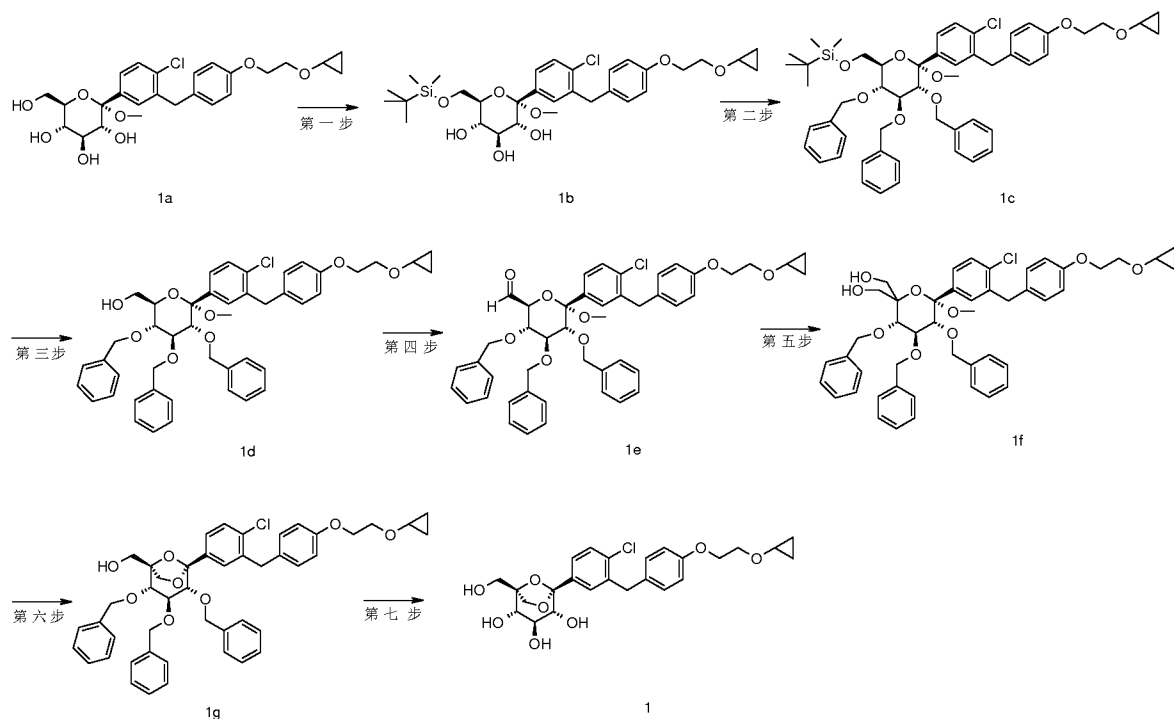
A: 二氯甲烷和甲醇体系, B: 正己烷和乙酸乙酯体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行  
25 调节。

### 实施例 1

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇



30



### 第一步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

- 5 将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇1a(采用公知的方法“WO2010022313”制备而成)(3.0 g, 6.06 mmol)溶解于20 mL吡啶中,依次加入4-二甲氨基吡啶(148 mg, 1.21 mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(1.1 g, 7.27 mmol),反应16小时。减压浓缩反应液,向残余物中加入100 mL乙酸乙酯将其溶解,加入100 mL水,分液,水相用乙酸乙酯萃取(100 mL),有机相用水洗涤(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A纯化所得残余物,得到标题产物(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇1b(3.0 g, 黄色固体),产率: 81.1%。

- 15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.50 (dd, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.04 (m, 5H), 3.88 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.40(m, 2H), 3.07 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.53 (m, 4H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

### 第二步

[[2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*]-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基叔丁基二甲基硅烷

20

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 1b(3.0 g, 4.92 mmol)溶解于 50 mL N,N-二甲基甲酰胺中,冷至 0℃,加入 60%的氢化钠(984 mg, 24.6

mmol), 加毕升至室温反应 15 分钟, 加入溴化苄(2.95 mL, 24.6 mmol), 反应 16 小时。加入 5 mL 甲醇, 减压浓缩反应液, 加入 100 mL 乙酸乙酯溶解残余物, 分液, 有机相用水洗涤(50 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]叔丁基二甲基硅烷 1c(4.26 g, 黄色油状物), 不经分离直接用于下一步反应。

### 第三步

[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲氧基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

将粗品[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]叔丁基二甲基硅烷 1c(4.26 g, 4.92 mmol)溶解于 30 mL 甲醇中, 加入乙酰氯(52  $\mu$ L, 0.74 mmol), 反应 1 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*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲氧基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 1d(2.3 g, 黄色油状物), 产率: 62.2%。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.35 (m, 13H), 7.20 (m, 3H), 7.03 (m, 4H), 6.80 (d, 2H), 4.92 (m, 3H), 4.70 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.05 (m, 3H), 3.85 (m, 6H), 3.70 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 0.63 (m, 2H), 0.48 (m, 2H).

### 第四步

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

将草酰氯(0.19 mL, 2.2 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 冷至-78℃, 依次滴加 5 mL 二甲基亚砷的二氯甲烷溶液和 10 mL [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲氧基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 1d(1.3 g, 1.7 mmol)的二氯甲烷溶液, 于-78℃下反应 30 分钟, 加入三乙胺(1.18 mL, 8.5 mmol), 加毕升至室温反应 1-2 小时。加入 10 mL 1M 的盐酸溶液, 分液, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到粗品标题产物(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 1e(1.3 g, 无色油状物), 不经分离直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 780.3 [M+18]

### 第五步

[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

将粗品(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 1e(1.3 g, 1.7 mmol)溶解于 15 mL 1,4-二氧六环, 加入 37%的甲醛溶液(2.6 mL, 34 mmol), 将氢氧化钠(204 mg, 5.1 mmol)溶解于 5.1 mL 水中, 滴入反应液中, 于 70℃下反应 4 小时, 50℃下反应 16 小时。加入 20 mL 饱和氯化钠溶液, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(20 mL), 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。向残余物中加入 20 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=1:1)的混合溶液, 加入硼氢化钠(130 mg, 3.4 mmol), 反应 30 分钟。减压浓缩反应液, 用 50 mL 乙酸乙酯溶解残余物, 分液, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(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[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 1f(320 mg, 无色油状物), 产率: 23.7%。

#### 第六步

[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇

将[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 1f(320 mg, 0.4 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 冷至-10℃, 加入三氟乙酸(62 mL, 0.8 mmol), 反应 1 小时。加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分液, 水相用二氯甲烷萃取(10 mL), 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(10 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[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 1g(230 mg, 无色油状物), 产率: 75.3%。

MS *m/z* (ESI): 780.3 [M+18]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33 (m, 12H), 7.15 (m, 4H), 7.05 (m, 2H), 6.86 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.77 (m, 4H), 4.27 (m, 2H), 4.00 (m, 6H), 3.83 (m, 3H), 3.70 (m, 4H), 3.38 (m, 1H), 0.63 (m, 2H), 0.48 (m, 2H).

#### 第七步

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇

将[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 1g(220.3 mg, 0.29 mmol)溶解于 10 mL 四氢呋喃和甲醇的混合溶液(v:v=1:1), 加入 1,2-二氯苯(0.34 mL, 3 mmol)和钯/碳(90 mg, 10%), 氢气置换三次, 反应 3 小时, 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(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[4-

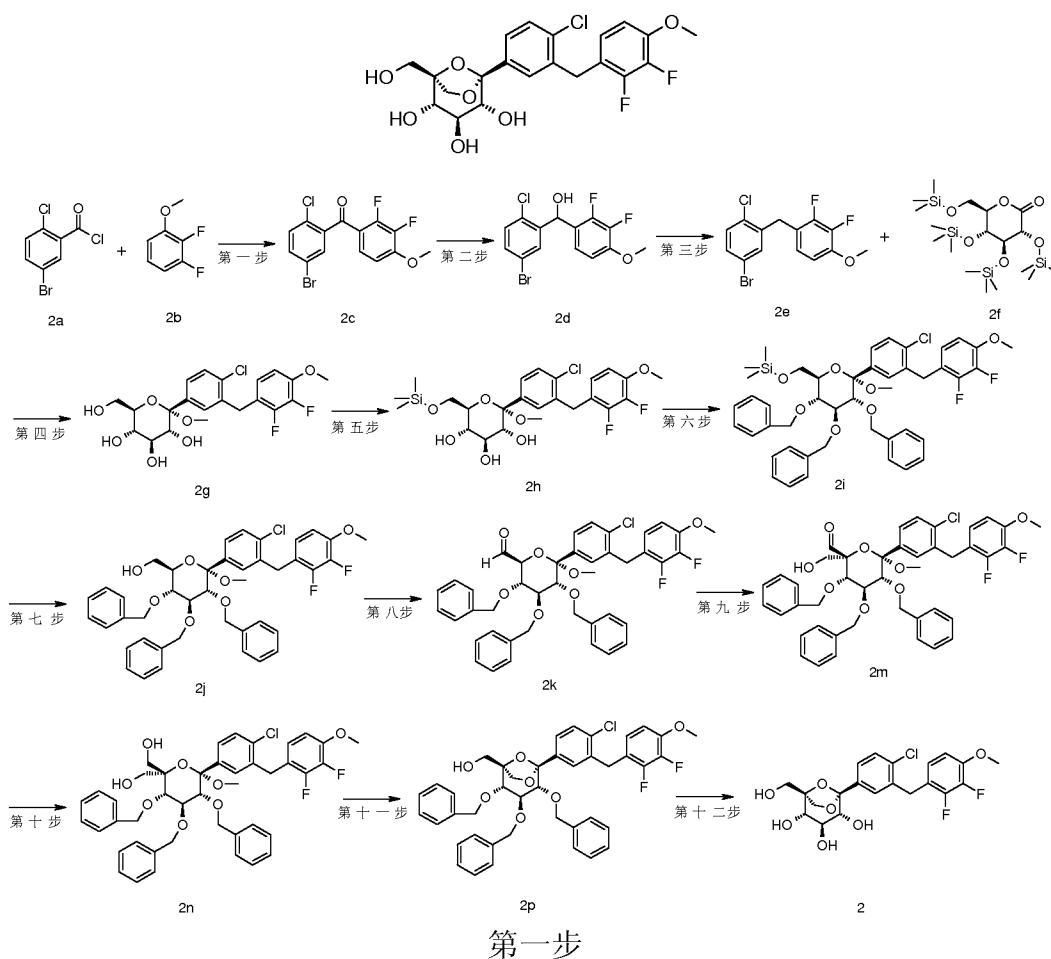
氯-3-[[4-[2-(环丙氧基)乙氧基]苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇 1(140 mg, 白色固体), 产率: 100%。

MS m/z (ESI): 510.2 [M+18]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.45 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.82 (m, 2H),  
 4.14 (d, 1H), 4.05 (m, 4H), 3.83 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.57 (m, 2H),  
 3.40 (m, 1H), 0.56 (m, 2H), 0.48 (m, 2H).

## 实施例 2

(1R,2R,3S,4S,5S)-5-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二  
 氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇



## (5-溴-2-氯-苯基)-(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)酮

将5-溴-2-氯-苯甲酰氯2a (7.22 g, 28.45 mmol)和1,2-二氟-3-甲氧基-苯2b(根据  
 CN2003468A制备而成)(4.1 g, 28.45 mmol)溶解于50 mL二氯甲烷中, 冷至0℃, 分  
 批加入三氯化铝(3.4 g, 25.6 mmol), 反应16小时。加入20 mL 1 M的盐酸, 分液,  
 用二氯甲烷萃取(50 mL×2), 有机相依次用饱和碳酸钠溶液洗涤(50 mL), 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, 得到  
 标题产物(5-溴-2-氯-苯基)-(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)酮2c(5.1 g, 黄色固体), 产率:

49.5%。

MS m/z (ESI): 362.9 [M+18]

### 第二步

(5-溴-2-氯-苯基)-(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲醇

- 5 将(5-溴-2-氯-苯基)-(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)酮 2c(5.1 g, 14.1 mmol)溶解于 40 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=1:1)的混合溶液中, 冷至 0℃, 分批加入硼氢化钠(1.07 g, 28.2 mmol), 反应 30 分钟。加入 10 mL 丙酮, 减压浓缩反应液, 加入 100 mL 乙酸乙酯溶解残余物, 分液, 有机相用水洗涤(20 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(5-溴-2-氯-苯基)-(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲醇 2d(5.1 g, 黄色油状物), 产率: 99.6%。

### 第三步

1-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-2,3-二氟-4-甲氧基-苯

- 将(5-溴-2-氯-苯基)-(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲醇2d(5.1 g, 14.1 mmol)溶解于 40 mL二氯甲烷中, 加入三乙基硅烷(6.75 mL, 42.3 mmol), 滴加三氟化硼乙醚(3.57 mL, 28.2 mmol), 反应16小时。加入20 mL饱和碳酸钠溶液, 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, 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1-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-2,3-二氟-4-甲氧基-苯2e(3.55 g, 白色固体), 产率: 72.4%。

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36-7.33 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 6.81-6.79 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)。

### 第四步

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

- 25 将 1-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-2,3-二氟-4-甲氧基-苯 2e(3.55 g, 10.2 mmol)溶解于 30 mL 四氢呋喃和甲苯(v:v=1:2)的混合溶液中, 冷至-78℃, 滴加正丁基锂的正己烷溶液(4.9 mL, 12.26 mmol), 于-78℃下反应 1 小时, 加入 30 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 2f(根据 WO2010048358 制备而成)(5.24 g, 11.22 mmol)的甲苯溶液, 于-78℃下反应 3 小时, 加入 30 mL 饱和碳酸钠溶液, 减压浓缩反应液, 向残余物中加入 30 mL 饱和氯化钠溶液, 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, 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-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 2g(1.31 g, 白色固体), 产率: 27.9%。

MS m/z (ESI): 429.1 [M-31]

- 35 第五步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-2-甲氧基-6-(三甲

## 基硅氧基甲基)四氢吡喃-3,4,5-三醇

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 2g(1.31 g, 2.84 mmol)溶解于 15 mL 吡啶中,依次加入 4-二甲氨基吡啶(70 mg, 0.57 mmol)和三甲基氯硅烷(514 mg, 3.4 mmol),  
5 反应 16 小时。减压浓缩反应液,加入 150 mL 乙酸乙酯溶解残余物,依次用吡啶洗涤(50 mL×2),水洗涤(30 mL),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,得到标题产物(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-2-甲氧基-6-(三甲基硅氧基甲基)四氢吡喃-3,4,5-三醇 2h(1.63 g, 淡黄色固体),产率: 100%。

10

## 第六步

[[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]三甲基硅烷

15

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-2-甲氧基-6-(三甲基硅氧基甲基)四氢吡喃-3,4,5-三醇 2h(1.63 g, 2.84 mmol)溶解于 30 mL N,N-二甲基甲酰胺中,冷至 0℃,加入 60%的氢化钠(570 mg, 14.2 mmol),加毕升至室温反应 45 分钟,加入溴化苄(1.7 mL, 14.2 mmol),加毕反应过夜。加入 5 mL 甲醇,减压浓缩反应液,向残余物中加入 150 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水,分液,有机相用水洗涤(50 mL),合并有机相,无水硫酸镁干燥,过滤,加压浓缩滤液,得到标题产物[[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]三甲基硅烷 2i(2.4 g, 黄色油状物),  
20 产率: 100%。

## 第七步

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

25

将[[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]三甲基硅烷 2i(2.4 g, 2.84 mmol)溶解于 20 mL 甲醇中,加入乙酰氯(30 μL, 0.43 mmol),反应 1 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[[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 2j(1.25 g, 黄色固体),产率: 60.4%。  
30

## 第八步

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

35

将草酰氯溶解于 5 mL 二氯甲烷中,冷至-78℃,滴加 3 mL 二甲基亚砷(0.26 mL, 3.59 mmol)的二氯甲烷溶液,反应 15 分钟,滴加 5 mL[[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]



- 甲醇 2j(1.25 g, 1.71 mmol)的二氯甲烷溶液, 反应 40 分钟, 滴加三乙胺(1.19 mL, 8.55 mmol), 滴毕自然升至室温反应 1.5 小时。反应液用 5 mL 1 M 盐酸洗涤, 收集有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物 (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 2k(1.24 g, 黄色固体), 不经分离直接用于下一步反应。

## 第九步

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

- 将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 2k(1.24 g, 1.71 mmol)溶解于 15 mL 1,4-二氧六环中, 依次加入 37%-40%的甲醛水溶液(2.8 mL, 34.2 mmol)和 1.5 mL 氢氧化钠溶液(205 mg, 5.13 mmol), 于 70℃下反应过夜。减压浓缩反应液, 加入 30 mL 乙酸乙酯和 15 mL 饱和氯化钠溶液, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(15 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*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 2m(1.29 g, 黄色油状物), 不经分离直接用于下一步反应。

## 第十步

- [(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

- 将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 2m(1.29 g, 1.71 mmol)溶解于 15 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=1:2)的混合溶液中, 加入硼氢化钠(129 mg, 3.42 mmol), 反应 20 分钟。减压浓缩反应液, 加入 30 mL 乙酸乙酯和 15 mL 饱和氯化钠, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(15 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 B 体系纯化所得残余物, 得到标题产物 [(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 2n(520 mg, 白色固体), 产率: 40%。

## 第十一步

- [(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇

- 将[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 2n(500 mg, 0.66 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 滴加三氟乙酸(0.2 mL, 2.62 mmol), 反应 1.5 小时。用饱和碳酸氢钠溶液洗涤反应液(10 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

[(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 2p(360 mg, 白色固体), 产率: 75.3%。  
MS *m/z* (ESI): 746.2 [M+18]

## 第十二步

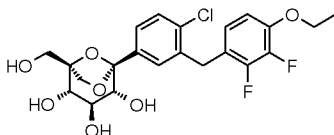
- 5 (1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-5-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇将[(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 2p(350 mg, 0.48 mmol)溶解于 10 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=1:1)的混合溶液中, 依次加入邻二氯苯(0.55 mL, 4.8 mmol)和钯/碳(300 mg, 10%), 氢气置换三次,
- 10 反应 3 小时。垫硅胶过滤, 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(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-5-[4-氯-3-[(2,3-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇 2(210 mg, 白色固体), 产率: 95.5%。

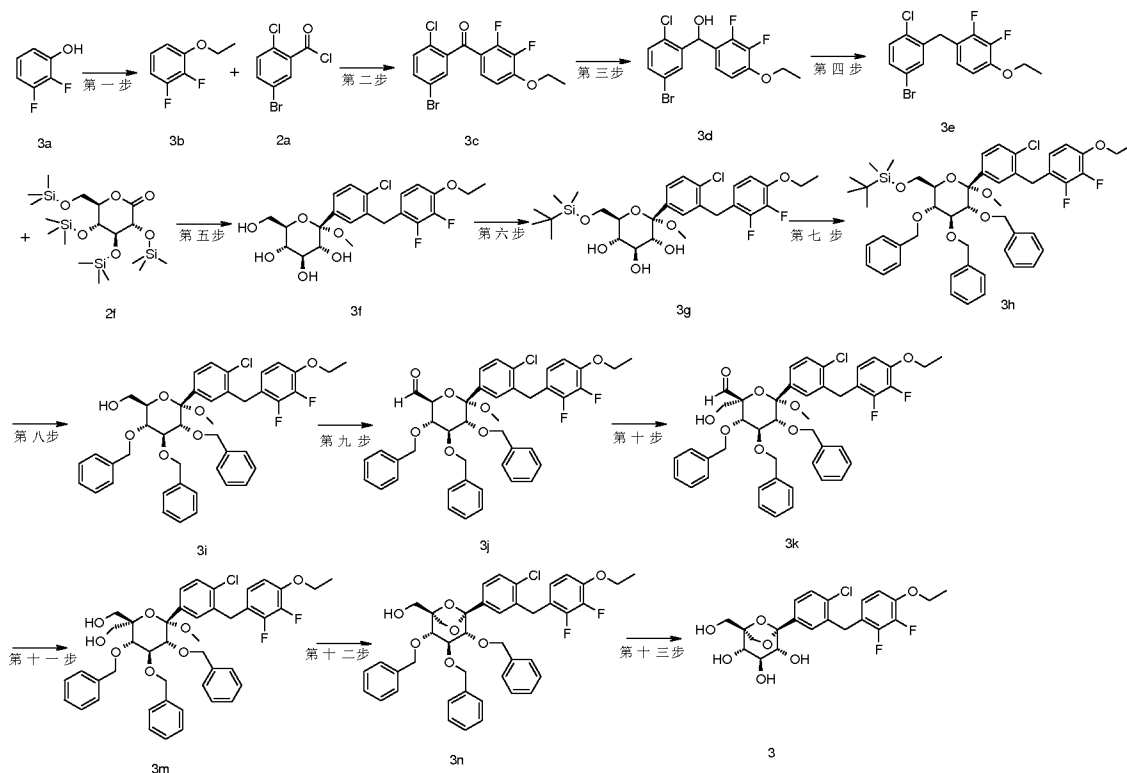
MS *m/z* (ESI): 459.1 [M+1]

- 15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.42 (m, 3H), 6.81 (m, 2H), 4.16 (d, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.61 (m, 1H).

## 实施例 3

- 20 (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇





### 第一步

#### 1-乙氧基-2,3-二氟-苯

- 5 将 2,3-二氟苯酚 3a(4 g, 30.7 mmol)溶解于 60 mL 丙酮中, 依次加入碳酸钾(6.36 g, 46.1 mmol)和碘乙烷(3.19 mL, 39.9 mmol), 于 70℃下反应 5 小时。过滤反应液, 减压浓缩滤液, 加入 100 mL 乙酸乙酯溶解残余物, 分别用水(100 mL), 饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤, 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 1-乙氧基-2,3-二氟-苯 3b(4.82 g, 黄色油状物), 产率: 99.4 %。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.95-6.89 (m, 1H), 6.78-6.71 (m, 1H), 4.12 (q, 2H), 1.45 (t, 3H)

### 第二步

#### (5-溴-2-氯-苯基)-(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲酮

- 15 将 5-溴-2-氯-苯甲酰氯 2a (7.74 g, 30.5 mmol)溶解于 200 mL 二氯甲烷中, 加入 1-乙氧基-2,3-二氟-苯 3b(4.82 g, 30.5 mmol)和三氯化铝(4.07 g, 30.5 mmol), 反应 16 小时。加入 100 mL 2 M 的盐酸溶液, 分液, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(100 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(5-溴-2-氯-苯基)-(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲酮 3c(8.0 g, 黄色油状物), 产率: 70.2%。

MS m/z (ESI): 376.9 [M+1]

### 第三步

## (5-溴-2-氯-苯基)-(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲醇

将(5-溴-2-氯-苯基)-(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲酮 3c(8.0 g, 21.3 mmol)溶解于 240 mL 甲醇和四氢呋喃(v:v=2:1)的混合溶液中,冰浴下加入硼氢化钾(1.73 g, 32.0 mmol),室温下反应 16 小时。加入 50 mL 1 M 的盐酸溶液,减压浓缩反应液,用 5 二氯甲烷萃取(100 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(5-溴-2-氯-苯基)-(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲醇 3d(8.0 g, 黄色油状物),不经分离直接用于下一步反应。

## 第四步

## 1-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-4-乙氧基-2,3-二氟-苯

10 将(5-溴-2-氯-苯基)-(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲醇 3d(8.0 g, 21.2 mmol)溶解于 150 mL 乙腈和二氯甲烷(v:v=2:1)的混合溶液中,加入三乙基硅烷(10.1 mL, 63.6 mmol)和三氟化硼乙醚(5.3 mL, 42.4 mmol),反应 3 小时。加入 100 mL 2 M 的氢氧化钾溶液,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 C 纯化所得残余物,得到标题产物 1-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-4-乙氧基-2,3-二氟-苯 3e(5.5 g, 白色固体),产率: 72.4%。

MS m/z (ESI): 360.5 [M+1]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.36-7.27 (m, 3H), 6.81-6.76 (dd, 1H), 6.72-6.68 (dd, 1H), 4.17-4.13 (q, 2H), 4.10 (s, 2H), 1.50-1.47 (t, 3H)

## 第五步

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

将 1-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-4-乙氧基-2,3-二氟-苯 3e(5.5 g, 15.3 mmol)溶解于 20 mL 四氢呋喃中,冷至-78℃,滴加正丁基锂的正己烷溶液(7.3 mL, 18.3 mmol),于-78℃下反应 1 小时,控温-78℃,滴加 30 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 2f(7.5 g, 16.1 mmol)的四氢呋喃溶液,于-78℃下反应 2 小时,加入 51 mL 0.6 M 甲磺酸的甲醇溶液,室温下反应 16 小时。减压浓缩反应液,加入 50 mL 水,用乙酸乙酯萃取(100 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-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 3f(3.05 g, 白色固体),产率: 45.5 %。

## 第六步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

35 将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 3f(3.0 g, 6.8 mmol)溶解于 30 mL 吡啶中,依次

加入 4-二甲氨基吡啶(166 mg, 1.36 mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(1.23 g, 8.2 mmol), 反应 16 小时。减压浓缩反应液, 加入 150 mL 乙酸乙酯, 依次用饱和硫酸铜溶液(100 mL)和饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤, 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*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 3g(3.75 g, 白色固体), 产率: 99.7%。

#### 第七步

[[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]叔丁基-二甲基-硅烷

10 将(*2S,3R,4S,5S,6R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 3g(3.75 g, 6.8 mmol)溶解于 30 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 于 0℃下加入 60%的氢化钠(1.36 g, 34 mmol), 室温下反应 45 分钟, 依次加入四丁基碘化铵(125 mg, 0.34 mmol)和溴化苄(4.01 mL, 34 mmol), 室温下反应 16 小时。加入 10 mL 甲醇, 减压浓缩反应液, 加入  
15 100 mL 乙酸乙酯溶解残余物, 分液, 有机相用水洗涤(50 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物[[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]叔丁基-二甲基-硅烷 3h(4.2 g, 无色油状物), 产率: 75.0%。

#### 第八步

20 [[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

将[[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]叔丁基-二甲基-硅烷 3h(4.7 g, 5.46 mmol)溶解于 50 mL 甲醇中, 加入乙酰氯(80 mg, 0.82 mmol), 室温下反应 1 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  
25 [[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 3i(2.5 g, 黄色油状物), 产率: 61.4%。

#### 第九步

30 (*2S,3S,4S,5R,6S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

将草酰氯(0.37 mL, 4.37 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 冷至-78℃, 依次滴加 10 mL 二甲基亚砷(0.5 mL, 7.05 mmol)的二氯甲烷溶液, 20 mL  
35 [[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 3i(2.5 g, 3.36 mmol)的二氯甲烷溶液, 于-78℃下反应 30 分钟, 加入三乙胺(2.33 mL, 16.8 mmol), 室温下反应 16 小时。加入 15 mL 1 M 的盐酸溶液, 分液, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(20 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*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 3j(2.4 g, 黄色油状物), 产率: 96.0%。

#### 第十步

- 5 (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 3j(2.4 g, 3.23 mmol)溶解于 20 mL 1,4-二氧六环中, 加入 5 mL 37%的甲醛溶液和 13 mL 1 M 的氢氧化钠溶液, 于 70℃下反应 21  
10 小时。加入 20 mL 饱和氯化钠溶液, 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, 得到标题产物(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 3k(1.6 g, 黄色油状物), 产率: 64.0%。

#### 第十一步

- 15 [(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 3k(1.6 g, 2.1 mmol)溶解于 35 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=2:5)的混合溶剂中, 加入硼氢化钠(78 mg, 4.2 mmol), 反应 2  
20 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[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 3m(1.0 g, 黄色油状物), 产率: 62.5%。

#### 第十二步

- 25 [(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇

将[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 3m(1.0 g, 1.29 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 加入三氟乙酸(0.19 mL, 2.58 mmol), 反应 4 小时。减压浓缩反应液,  
30 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[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 3n(500 mg, 黄色油状物), 产率: 52.1%。

MS *m/z* (ESI): 760.3 [M+18]

- 35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.37-7.30 (m, 13H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.91-6.89 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 4.93-4.90 (m, 2H), 4.79-4.56 (m, 4H), 4.30-4.28 (m,

2H), 4.18-4.05 (m, 4H), 3.83-3.49 (m, 5H), 1.33 (t, 3H)

### 第十三步

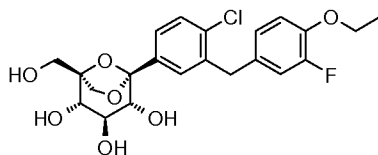
(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇

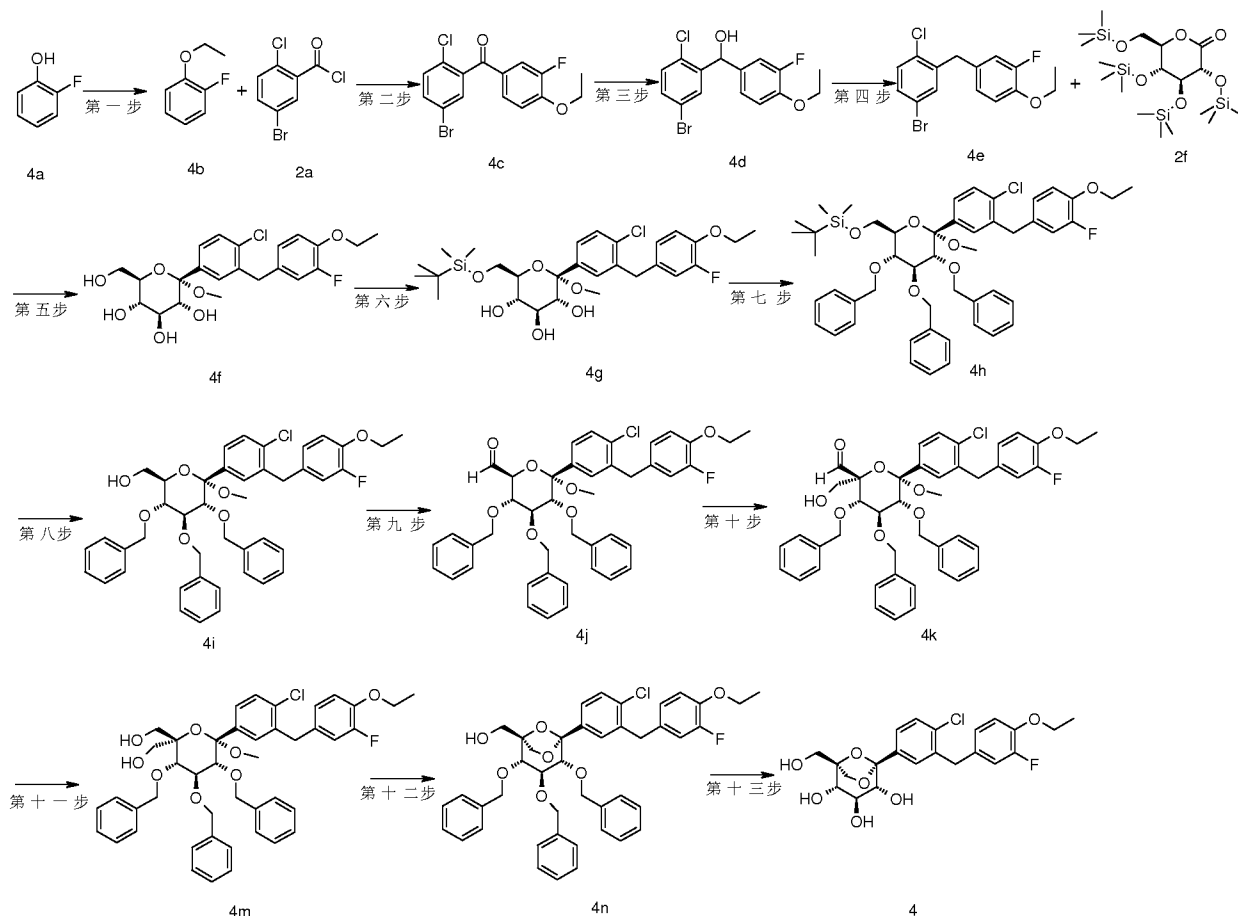
- 5 将[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 3n(550 mg, 0.74 mmol)溶解于 20 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=1:1)的混合溶剂中, 加入邻二氯苯(0.84 mL, 7.4 mmol)和钯/碳(300 mg, 10%), 氢气置换三次, 反应 3 小时。向反应液中加入少量乙酸乙酯, 过滤, 减压浓缩滤液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标
- 10 题产物(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基-2,3-二氟-苯基)甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇 3(160 mg, 白色固体), 产率: 45.7%。  
MS *m/z* (ESI): 472.2 [M+1]  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43-7.37 (m, 3H), 6.80-6.76 (m, 2H), 4.16-4.07 (m, 5H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.70-3.51 (m, 4H), 1.34 (t, 3H)

15

### 实施例 4

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇





### 第一步

#### 1-乙氧基-2-氟-苯

- 5 将 2-氟苯酚 4a(6.7 g, 60 mmol)溶解于 66 mL 丙酮中, 加入碘乙烷(6.3 mL, 78 mmol)和碳酸钾(12.4 g, 90 mmol), 于油浴中回流反应 5 小时。减压浓缩反应液, 加入 100 mL 乙酸乙酯和 60 mL 水, 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, 得到标题产物 1-乙氧基-2-氟-苯 4b(6.9 g, 红色油状物), 产率: 82.1%。

10 MS m/z (ESI): 280.2 [2M+1]

### 第二步

#### (5-溴-2-氯-苯基)-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲酮

- 将 5-溴-2-氯-苯甲酰氯 2a(12.4 g, 48.8 mmol)溶解于 100 mL 二氯甲烷中, 加入 1-乙氧基-2-氟-苯 4b(6.84 g, 48.8 mmol), 冷至 0℃, 分批加入三氯化铝(5.86 g, 44 mmol), 反应 16 小时。冰浴下向反应液中滴加 20 mL 2 M 的盐酸溶液, 分液, 水相用 30 mL 二氯甲烷萃取, 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(5-溴-2-氯-苯基)-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲酮 4c(12.7 g, 黄色固体), 产率: 72.6%。

MS m/z (ESI): 358.9 [M+1]



## 第三步

## (5-溴-2-氯-苯基)-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲醇

将(5-溴-2-氯-苯基)-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲酮 4c(12.7 g, 35.5 mmol)溶解于 100 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=1:1)的混合溶剂中,冰浴下分批加入硼氢化钠(2.68 g, 70 mmol),室温下反应 30 分钟。加入 15 mL 丙酮,减压浓缩反应液,加入 150 mL 乙酸乙酯溶解残余物,用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2),合并有机相,无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩滤液,得到标题产物(5-溴-2-氯-苯基)-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲醇 4d(12.7 g, 橘黄色油状物),不经分离直接用于下一步反应。

## 第四步

## 4-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-1-乙氧基-2-氟-苯

将(5-溴-2-氯-苯基)-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲醇 4d(12.7 g, 35.3 mmol)溶解于 100 mL 二氯甲烷中,加入三乙基硅烷(16.9 mL, 106 mmol),滴加三氟化硼乙醚(8.95 mL, 70.6 mmol),反应 3 小时。加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液,分液,水相用乙酸乙酯萃取(100 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 4-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-1-乙氧基-2-氟-苯 4e(10 g, 淡黄色油状物),产率: 82.4%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33-7.27 (m, 3H), 6.95-6.90 (m, 3H), 4.14 (q, 2H), 4.01 (s, 2H), 1.49 (t, 3H)

## 第五步

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

将 4-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-1-乙氧基-2-氟-苯 4e(7.36 g, 21.4 mmol)溶解于 30 mL 四氢呋喃中,冷至-78℃,滴加正丁基锂的正己烷溶液(10.27 mL, 25.7 mmol),于-78℃下反应 1 小时,滴加 20 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 2f(11 g, 23.6 mmol)的四氢呋喃溶液,于-78℃下反应 2 小时,加入 2.8 mL 甲磺酸和 71 mL 甲醇,室温下反应 16 小时。加入 100 mL 饱和碳酸钠溶液,减压浓缩反应液,向残余物中加入 50 mL 饱和氯化钠溶液,用乙酸乙酯萃取(100 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*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 4f(5.7 g, 白色固体),产率: 58.3%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.56 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.95-6.87 (m, 3H), 4.08-4.07 (m, 4H), 3.91 (m, 1H), 3.93-3.73 (m, 2H), 3.56-3.53 (m, 1H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.35 (t, 3H)

## 第六步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

## 基)甲基]苯基]-2-甲氧基-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-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 4f(5.7 g, 12.5 mmol)溶解于 50 mL 吡啶中,依次加入叔丁基二甲基氯硅烷(2.26 g, 15 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(305 mg, 2.5 mmol),反应 16 小时。减压浓缩反应液,加入 200 mL 乙酸乙酯,用饱和硫酸铜溶液洗涤(50 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*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 4g(7.14 g, 无色油状物),不经分离直接用于下一步反应。

10

## 第七步

[[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基硅烷

15

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 4g(7.14 g, 12.5 mmol)溶解于 100 mL *N,N*-二甲基甲酰胺中,冰浴下加入 60%的氢化钠(2.5 g, 62.5 mmol),加毕室温下反应 40 分钟,加入溴化苄(7.5 mL, 62.5 mmol),反应 16 小时。加入 20 mL 甲醇,减压浓缩反应液,加入 200 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水溶解残余物,分液,水相用乙酸乙酯萃取(50 mL),有机相依次用水(50 mL),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,得到标题产物[[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基硅烷 4h(10.5 g, 黄色油状物),产率: 99.8%。

20

## 第八步

[[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基硅烷

25

将[[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基硅烷 4h(10.52 g, 12.5 mmol)溶解于 50 mL 甲醇中,滴加乙酰氯(0.13 mL, 1.9 mmol),反应 1 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[[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基硅烷 4i(7.6 g, 黄色油状物),产率: 83.6%。

30

## 第九步

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

35

将草酰氯(1.17 mL, 13.6 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中,冷至-78℃,依次滴加 20 mL 二甲亚砜(1.56 mL, 21.9 mmol)的二氯甲烷溶液和 50 mL

[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 4i(7.6 g, 10.45 mmol)的二氯甲烷溶液, 于-78℃下反应 30 分钟, 加入三乙胺(7.25 mL, 52.3 mmol), 室温下反应 2 小时。加入 50 mL 1 M 的盐酸溶液, 分液, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2), 水相用二氯甲烷萃  
5 取(50 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*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 4j(7.58 g, 无色油状物), 不经分离直接用于下一步反应。

## 第十步

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-2-(羟  
10 甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 4j(7.6 g, 10.45 mmol)溶解于 80 mL 1,4-二氧六环中, 依次加入 15.8 mL 37%的甲醛水溶液和氢氧化钠溶液(31.35 mL, 31.35 mmol), 于 70℃下反应 16 小时。加入 50 mL 饱和氯化钠溶液, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×4),  
15 有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 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, 得到标题产物(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 4k(7.9 g, 无色油状物), 不经分离直接用于下一步反应。

## 第十一步

[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲  
20 基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 4k(7.9 g, 10.45 mmol)溶解于 50 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=2:3)的混合溶剂中, 加入硼氢化钠(794 mg, 20.9 mmol), 反应  
25 30 分钟。加入少量丙酮, 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[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 4m(1.11 g, 无色油状物), 产率: 14.1%。

## 第十二步

[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6,8-二  
30 氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇

将[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 4m(1.11 g, 1.46 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 冷至-10℃, 加入三氟乙酸(0.23 mL, 3 mmol), 室温下反应 2 小时。  
35 加入 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 分液, 水相用二氯甲烷萃取(20 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[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 4n(830 mg, 无色油状物)，产率：78.3%。

MS *m/z* (ESI): 742.3 [M+18]

5

### 第十三步

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇

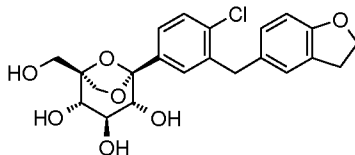
将[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 4n(830 mg, 1.14 mmol)溶解于 20 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=1:1)的混合溶剂中，加入邻二氯苯(1.3 mL, 11.4 mmol)和钯/碳(500 mg, 10%)，氢气置换三次，反应 3 小时。过滤反应液，用少量乙酸乙酯淋洗，减压浓缩滤液，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题产物 (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇 4(420 mg, 白色固体)，产率：81.0%。

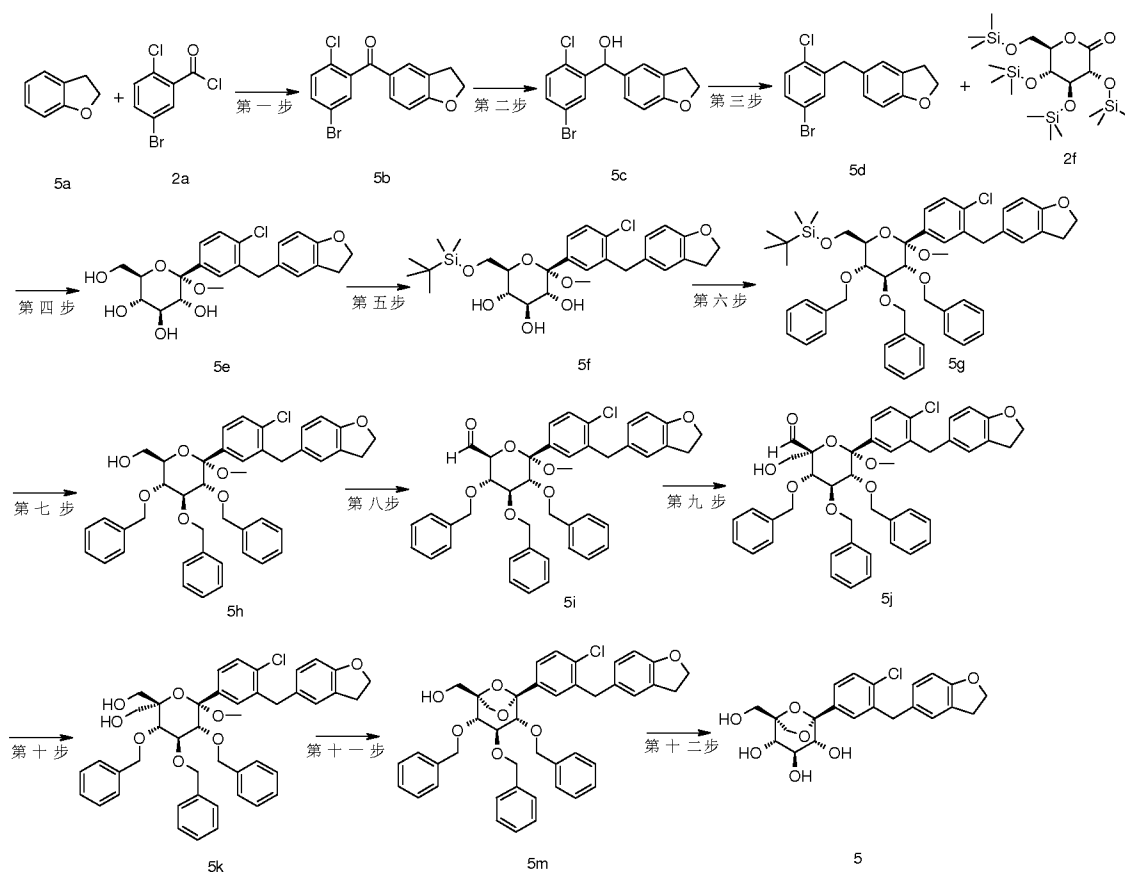
15 MS *m/z* (ESI): 472.2 [M+18]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.47 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 6.95-6.87 (m, 3H), 4.16-4.14 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 4H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.67-3.54 (m, 4H), 1.37 (t, 3H)

### 实施例 5

20 (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇





### 第一步

#### (5-溴-2-氯-苯基)-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲酮

5 将5-溴-2-氯-苯甲酰氯2a(10.8 g, 42.5 mmol)溶解于100 mL二氯甲烷中, 加入2,3-二氢苯并呋喃5a(5.11 g, 42.5 mmol), 分批加入三氯化铝(6.8 g, 51.0 mmol), 反应2小时。减压浓缩反应液, 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(5-溴-2-氯-苯基)-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲酮5b(10.47 g, 白色固体), 产率: 72.9%。

10 MS m/z (ESI): 339.0 [M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.73 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.68 (t, 2H), 3.26 (t, 2H)

### 第二步

#### (5-溴-2-氯-苯基)-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲醇

15 将(5-溴-2-氯-苯基)-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲酮5b(10.47 g, 31.0 mmol)溶解于100 mL四氢呋喃和甲醇(v:v=1:1)的混合溶剂中, 冷至0℃, 分批加入硼氢化钠(2.35 g, 62.0 mmol), 于0℃下反应30分钟。加入20 mL丙酮, 减压浓缩反应液, 加入250 mL乙酸乙酯, 分液, 有机相用水洗涤(100 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(5-溴-2-氯-苯基)-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲醇5c(10.5 g, 淡黄色油状物), 产率: 99.7%。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.88 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.27 (s, 1H)

### 第三步

#### 5-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-2,3-二氢苯并呋喃

5 将(5-溴-2-氯-苯基)-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲醇5c(10.5 g, 30.9 mmol)溶解于100 mL二氯甲烷中,加入三乙基硅烷(14.8 mL, 92.7 mmol),滴加三氟化硼乙醚(7.8 mL, 61.8 mmol),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D纯化所得残余物,得到标题产物5-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-2,3-二氢苯并呋喃5d(10.0 g, 淡黄色油状物),产率: 100%。

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.29-7.21 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.18 (t, 2H)

### 第四步

#### (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

15 将5-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-2,3-二氢苯并呋喃5d(10.0 g, 30.9 mmol)溶解于90 mL四氢呋喃和甲苯(v:v=1:2)的混合溶剂中,冷至-78℃,滴加正丁基锂的正己烷溶液(14.83 mL, 37.1 mmol),于-78℃下反应1小时,滴加90 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2f(15.87 g, 33.9 mmol)的甲苯溶液,于-78℃下反应3小时,加入103 mL 0.6 M甲磺酸的甲醇溶液,室温下反应20 16小时。加入100 mL饱和碳酸钠溶液,减压浓缩反应液,加入50 mL饱和氯化钠溶液,用乙酸乙酯萃取(100 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E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-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇5e(6.3 g, 白色固体),产率: 46.7%。

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.53 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.48 (t, 2H), 4.13-3.91 (m, 3H), 3.84-3.73 (m, 2H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.11 (dd, 3H), 3.07 (s, 3H)

### 第五步

#### (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

30 将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇5e(6.3 g, 14.44 mmol)溶解于60 mL吡啶中,依次加入4-二甲氨基吡啶(353 mg, 2.89 mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(2.61 g, 17.32 mmol),反应16小时。减压浓缩反应液,加入200 mL乙酸乙酯溶解残余物,分液,有机相35 依次用水(50 mL),饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤,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*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)

氧甲基]-2-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇5f(7.96 g, 淡黄色固体), 不经分离直接用于下一步反应。

#### 第六步

5 [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基硅烷

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇5f(7.96 g, 14.4 mmol)溶解于80 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 冷至0℃, 加入60%的氢化钠(2.89 g, 72.21 mmol), 室温下反应15分钟, 加入溴化苄(8.58 mL, 72.21 mmol), 反应16小时。加入10 mL  
10 甲醇, 减压浓缩反应液, 加入200 mL乙酸乙酯, 用水洗涤(50 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基硅烷5g(11.86 g, 黑色油状物), 不经分离直接用于下一步反应。

#### 第七步

15 [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

将[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基硅烷5g(11.86 g, 14.4 mmol)溶解于100 mL甲醇中, 加入乙酰氯(152 μL, 2.17 mmol), 反应1小时。减压浓缩反应  
20 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[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇5h(9.0 g, 黄色液体), 产率: 88.1%。

#### 第八步

25 (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

将草酰氯(0.76 mL, 8.91 mmol)溶解于10 mL二氯甲烷中, 冷至-78℃, 滴加10 mL二氯甲烷和二甲基亚砜(v:v=10:0.85)的混合溶液, 反应15分钟, 滴加25 mL [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇5h(4.2 g, 5.94 mmol)的二氯甲烷溶液, 反应40分钟, 滴加  
30 三乙胺(4.29 mL, 29.69 mmol), 室温下反应2小时。加入35 mL 1 M的盐酸溶液, 分液, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(35 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*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛5i(4.19 g, 淡黄色油状物), 不经分离直接用于下一步反应。

35 第九步

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-2-(羟

## 甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛5i(4.19 g, 5.9 mmol)溶解于45 mL 1,4-二氧六环中, 加入9.6 mL 37%的甲醛溶液, 滴加17.82 mL 1 M的氢氧化钠溶液, 于70℃下反应16  
5 小时。减压浓缩反应液, 加入100 mL乙酸乙酯和50 mL饱和氯化钠溶液, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(100 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*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛5j(4.36 g, 黄色油状物), 不经分离直接用于下一步反应。

10

## 第十步

[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛5j(4.36 g, 5.93 mmol)溶解于50 mL四氢呋喃和甲醇(v:v=1:1)的混合溶剂中, 分批加入硼氢化钠(0.45 g, 11.9 mmol), 反应30  
15 分钟。减压浓缩反应液, 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[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇5k(1.26 g, 白色固体), 产率: 28.8%。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.53 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.31-7.26 (m, 5H), 7.25-7.18 (m, 8H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.54 (d, 1H),  
20 4.90-4.79 (m, 4H), 4.73 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.46-4.41 (m, 2H), 4.20 (t, 1H), 4.10-4.00 (m, 5H), 3.88 (dd, 2H), 3.74 (d, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.06-3.00 (m, 2H)

20

## 第十一步

[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇

25

将[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇5k(1.2 g, 1.63 mmol)溶解于25 mL二氯甲烷中, 滴加三氟乙酸(0.5 mL, 6.52 mmol), 反应1.5小时。减压浓缩反应液, 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  
30 [(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇5m(580 mg, 白色固体), 产率: 50.4%。

MS *m/z* (ESI): 722.3 [M+18]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.48-7.39 (m, 3H), 7.35-7.23 (m, 10H), 7.21-7.11 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.84 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 4.83 (d, 4H), 4.44 (t, 2H),  
35 4.23 (m, 2H), 4.07-4.00 (m, 3H), 3.95 (dd, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.56 (d, 1H), 3.01 (t, 2H)



## 第十二步

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇

将[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 5m(100 mg, 0.14 mmol)溶解于 5 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=1:1)的混合溶剂中, 依次加入邻二氯苯(208 mg, 1.42 mmol)和钯/碳(10 mg, 10%), 氢气置换三次, 反应 1.5 小时。过滤反应液, 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, 得到标题产物 (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇 5(58 mg, 白色固体), 产率: 93.5%。

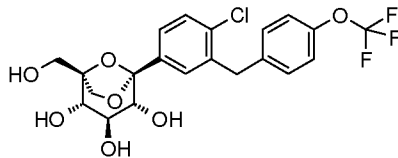
MS *m/z* (ESI): 435.1 [M+1]

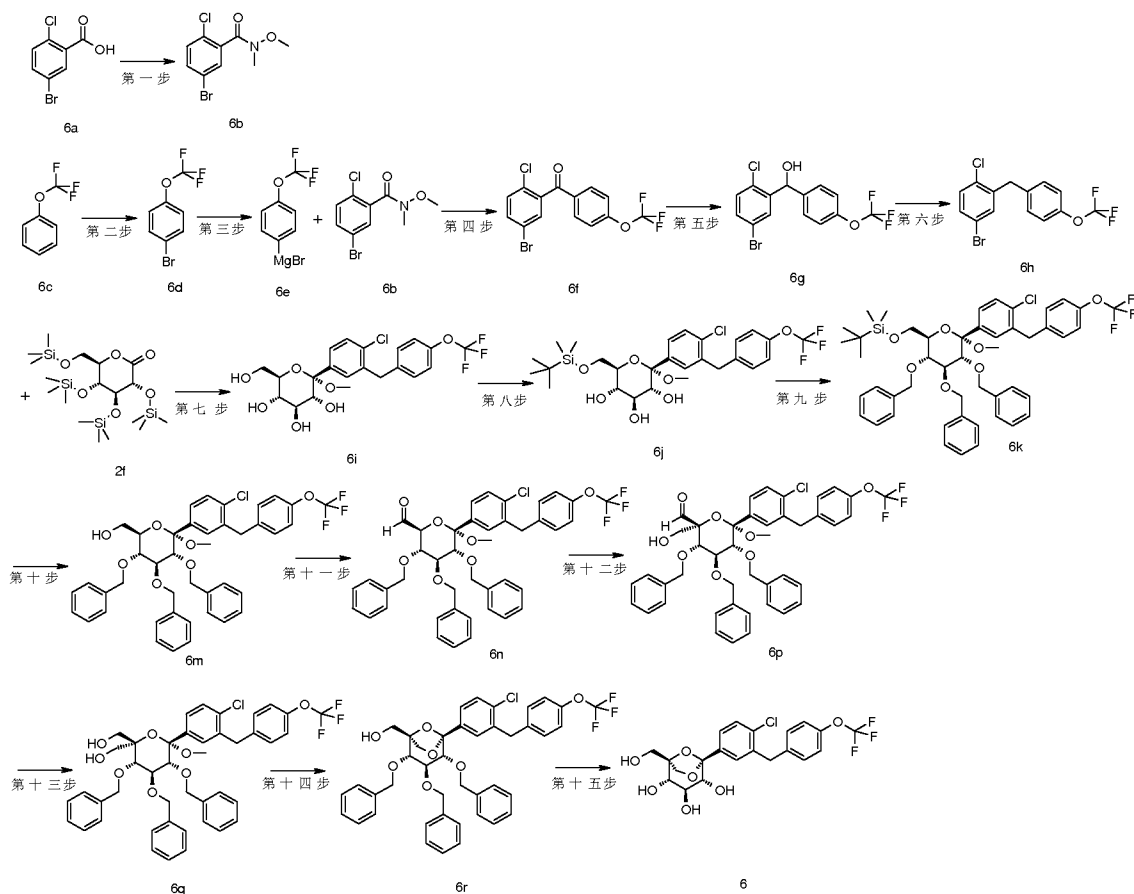
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.47 (d, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.50 (t, 2H), 4.17 (d, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.15 (t, 2H)

15

## 实施例 6

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇





### 第一步

#### 5-溴-2-氯-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺

- 5 将 N-甲基-N-甲氧基胺盐酸盐(3.41 g, 35 mmol)溶解于 140 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(14.6 mL, 105 mmol), 反应 10 分钟, 依次加入 5-溴-2-氯-苯甲酸 6a(8.24 g, 35 mmol)和双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(10.69 g, 42 mmol), 反应 16 小时。加入 120 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(80 mL×3), 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(60 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 5-溴-2-氯-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺 6b(7.50 g, 淡黄色固体), 产率: 76.9%。
- 10

MS m/z (ESI): 280.0 [M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46-7.44 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.37 (s, 3H)

15

### 第二步

#### 1-溴-4-(三氟甲氧基)苯

将三氟甲氧基苯 6c(11.35 g, 70 mmol)溶于 3.57 mL 液溴中, 加入 0.24 g 铁, 于 100°C 下反应 16 小时。加入 450 mL 二氯甲烷, 有机相依次用 6 M 盐酸(140 mL), 10% 的亚硫酸氢钠溶液(140 mL)和饱和氯化钠溶液(140 mL)洗涤, 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 1-溴-4-(三氟甲氧基)苯 6d(14.1 g, 黄色液体)，产率：83.8%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.54-7.50 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 2H)

### 第三步

5

#### 1-溴化镁-4-(三氟甲氧基)苯

将镁(0.12 g, 5 mmol)和催化量的碘放入反应瓶中，滴加 5 mL 1-溴-4-(三氟甲氧基)苯 6d(1.2 g, 5 mmol)的四氢呋喃溶液，回流反应 1 小时。得到标题产物 1-溴化镁-4-(三氟甲氧基)苯 6e(1.32 g)，直接用于下一步反应。

### 第四步

10

#### (5-溴-2-氯-苯基)-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮

将5-溴-2-氯-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺6b(5.16 g, 18.5 mmol)溶解于50 mL四氢呋喃中，滴加1-溴化镁-4-(三氟甲氧基)苯6e(13.21 g, 49.8 mmol)，反应2小时。加入200 mL饱和氯化钠溶液，200 mL水和150 mL乙酸乙酯，分液，水相用乙酸乙酯萃取(150 mL)，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(200 mL)，合并有机相，无水硫酸

15 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(5-溴-2-氯-苯基)-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮6f(4.08 g, 淡黄色固体)，产率：58.1%。

MS  $m/z$  (ESI): 380.9 [M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.88-7.84 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.35 (d,

20 1H), 7.32-7.30 (m, 2H)

### 第五步

#### (5-溴-2-氯-苯基)-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲醇

将(5-溴-2-氯-苯基)-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮6f(4.35 g, 11.5 mmol)溶解于40 mL四氢呋喃和甲醇(v:v=1:1)的混合溶剂中，冷至0℃，分批加入硼氢化钠(0.87 g,

25 23.0 mmol)，于0℃下反应30分钟。加入10 mL丙酮，减压浓缩反应液，加入100 mL乙酸乙酯和50 mL水，分液，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，合并有机相，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到标题产物(5-溴-2-氯-苯基)-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲醇6g(4.4 g, 淡黄色油状物)，不经分离直接用于下一步反应。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.80 (d, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.20 (t,

30 3H), 6.16 (s, 1H)

### 第六步

#### 4-溴-1-氯-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯

将(5-溴-2-氯-苯基)-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲醇6g(4.37 g, 11.5 mmol)溶解于35 mL二氯甲烷中，加入三乙基硅烷(5.49 mL, 34.4 mmol)，滴加三氟化硼乙醚(2.9 mL,

35 22.9 mmol)，反应16小时。减压浓缩反应液，加入20 mL饱和碳酸氢钠溶液，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C纯化所得残余物，得到标题产物4-溴-1-氯-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯6h(3.0 g，无色油状物)，产率：71.6%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-7.29 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.06 (s, 2H)

5

## 第七步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将4-溴-1-氯-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯6h(2.33 g, 6.38 mmol)溶解于40 mL四氢呋喃和正己烷(v:v=1:3)的混合溶剂中，冷至-78℃，滴加正丁基锂的正己烷溶液(3.83 mL, 9.57 mmol)，于-78℃下反应1.5小时，滴加30 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2f(4.47 g, 9.57 mmol)的四氢呋喃和正己烷(v:v=1:3)溶液，于-78℃下反应2小时，加入32 mL 0.6 M甲磺酸的甲醇溶液，室温下反应16小时。加入150 mL饱和碳酸钠溶液，分液，水相用乙酸乙酯萃取(100 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*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇6i(1.38 g，白色固体)，产率：45.2%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.61 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.17 (d, 2H), 4.23-4.12 (m, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.95-3.59 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.10 (s, 3H)

20

## 第八步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-甲氧基-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-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇6i(1.33 g, 2.78 mmol)溶解于12 mL吡啶中，依次加入4-二甲氨基吡啶(67.93 mg, 0.55 mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(0.50 g, 3.34 mmol)，反应16小时。减压浓缩反应液，加入75 mL乙酸乙酯和75 mL水，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，得到标题产物(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇6j(1.60 g，白色固体)，产率：97.6%。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.55 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.04 (d, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.77 (t, 1H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.09 (s, 3H)

35

## 第九步

[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲

## 氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基硅烷

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇6j(1.60 g, 2.69 mmol)溶解于15 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 冷至0℃, 加入60%的氢化钠(0.54 g, 13.5 mmol), 室温下反应15分钟, 加入溴化苄(1.6 mL, 13.5 mmol), 反应16小时。加入5 mL 甲醇, 减压浓缩反应液, 加入100 mL 乙酸乙酯, 用水洗涤(50 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基硅烷6k(2.32 g, 黄色油状物), 不经分离直接用于下一步反应。

10

## 第十步

[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

将[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基硅烷6k(2.32 g, 2.69 mmol)溶解于12 mL 甲醇中, 加入乙酰氯(16 μL, 0.40 mmol), 反应1.5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*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇6m(1.22 g, 淡黄色油状物), 产率: 60.7%。

15

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.54-7.52 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.32-7.22 (m, 13H), 7.18 (d, 2H), 7.08-7.04 (m, 4H), 4.91-4.85 (m, 3H), 4.75 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.17-4.09 (m, 3H), 4.00 (d, 1H), 3.94-3.83 (m, 3H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.09 (s, 3H)

20

## 第十一步

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

将草酰氯(0.21 mL, 2.45 mmol)溶解于5 mL 二氯甲烷中, 冷至-78℃, 滴加5 mL 二甲亚砜(0.24 mL, 3.26 mmol)的二氯甲烷溶液, 反应15分钟, 滴加10 mL [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇6m(1.22 g, 1.63 mmol)的二氯甲烷溶液, 反应40分钟, 滴加三乙胺(1.18 mL, 8.15 mmol), 室温下反应1.5小时。加入10 mL 1 M的盐酸溶液, 分液, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(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*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛6n(1.21 g, 黄色油状物), 不经分离直接用于下一步反应。

30

## 第十二步

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

35

将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛6n(1.21 g, 1.63 mmol)溶解于12 mL 1,4-二氧六环中, 加入2.65 mL 37%的甲醛溶液, 滴加4.89 mL 1 M的氢氧化钠溶液, 于70℃下反应16 小时。减压浓缩反应液, 加入30 mL饱和氯化钠溶液, 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, 得到标题产物 (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛6p(1.27 g, 淡黄色油状物), 不经分离直接用于下一步反应。

### 第十三步

10 [(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛6p(1.27 g, 1.63 mmol)溶解于10 mL四氢呋喃和甲醇(v:v=1:1)的混合溶剂中, 分批加入硼氢化钠(0.12 g, 3.26 mmol), 反应 15 1.5小时。减压浓缩反应液, 加入30 mL乙酸乙酯, 分液, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(15 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E纯化所得残余物, 得到标题产物[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇6q(400 mg, 白色固体), 产率: 31.5%。

20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.58 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31-7.24 (m, 13H), 7.16 (d, 2H), 7.11-7.06 (m, 4H), 4.92 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 4.17-4.10 (m, 2H), 4.07-4.04 (m, 3H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.77 (d, 1H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.18 (s, 3H)

### 第十四步

25 [(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇

将[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇6q(400 mg, 0.51 mmol)溶解于10 mL二氯甲烷中, 滴加三氟乙酸(0.15 mL, 2.05 mmol), 反应1.5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 [(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇6r(290 mg, 白色固体), 产率: 76.1%。

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.59 (dd, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.34-7.15 (m, 17H), 6.83 (d, 2H), 5.22 (t, 1H), 4.81-4.74 (m, 4H), 4.32 (d, 1H), 4.11-4.08 (m, 3H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.87 (t, 1H), 3.79-3.71 (m, 3H), 3.59 (dd, 1H), 3.52 (d, 1H)

## 第十五步

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇

将[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 6r(150 mg, 0.20 mmol)溶解于 10 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=1:1)的混合溶剂中, 依次加入邻二氯苯(0.23 mL, 2 mmol)和 5 钯/碳(60 mg, 10%), 氢气置换三次, 反应 1 小时。过滤反应液, 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 (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇 6(82 mg, 白色固体), 产率: 86.0%。

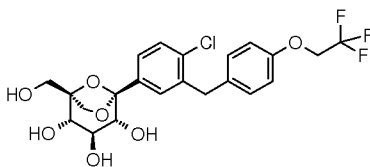
MS *m/z* (ESI): 477.1 [M+1]

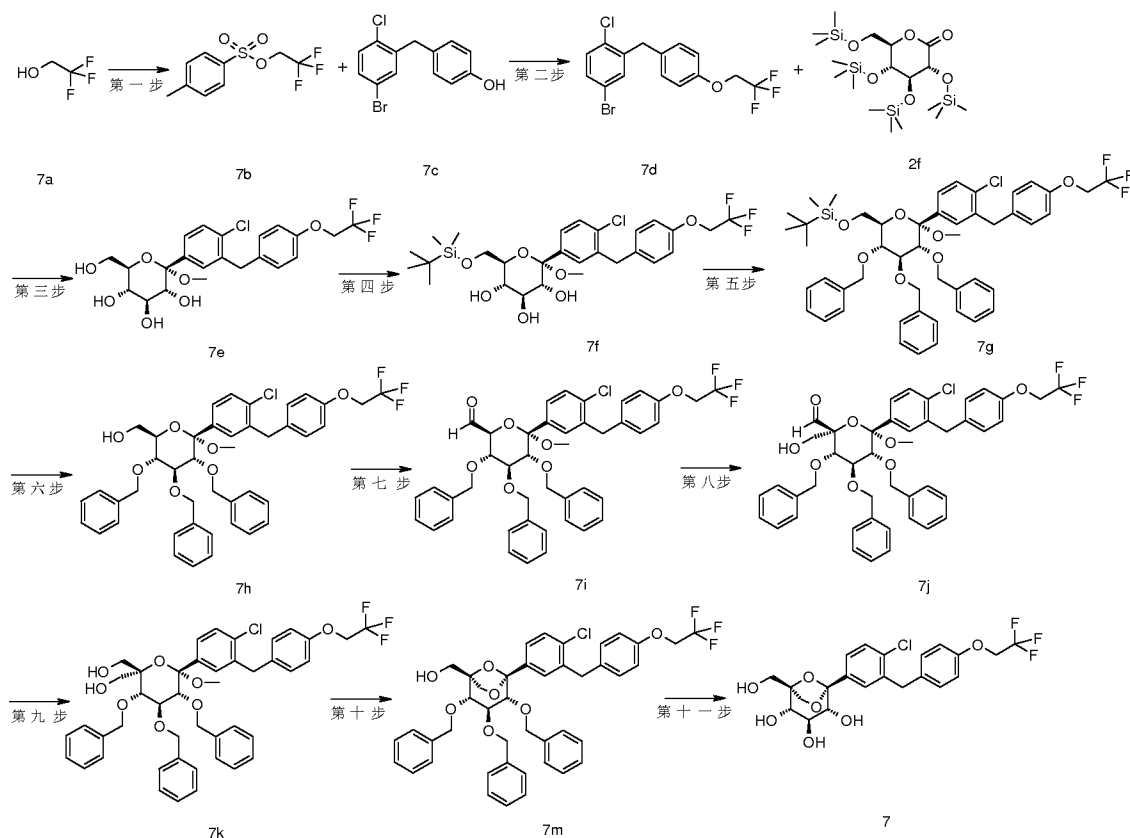
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.54 (d, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 4.17 (d, 3H), 3.86 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.62 (dd, 1H), 3.58 (d, 1H)

15

## 实施例 7

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇





### 第一步

#### 2,2,2-三氟甲基-4-甲基苯磺酸酯

- 5 将 2,2,2-三氟甲基乙醇 7a(7.2 mL, 100 mmol)溶解于 300 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(28 mL, 200 mmol), 冷至 0℃, 滴加 100 mL 对甲苯磺酰氯(30 g, 150 mmol)的二氯甲烷溶液, 室温下反应 16 小时。加入 100 mL 水, 用二氯甲烷萃取(100 mL×3), 有机相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 D 纯化所得残余物, 得到标
- 10 题产物 2,2,2-三氟甲基-4-甲基苯磺酸酯 7b(25 g, 无色液体), 产率: 98.4%。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.88-7.76 (m, 2H), 7.44-7.33 (m, 2H), 4.35 (d, 2H), 2.47 (s, 3H)

### 第二步

#### 4-溴-1-氯-2-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯

- 15 将 4-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]苯酚 7c(根据 WO2009026537 制备而成)(14.5 g, 48.7 mmol)溶解于 300 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸铯(31.7 g, 97.5 mmol), 搅拌 10 分钟, 加入 2,2,2-三氟甲基-4-甲基苯磺酸酯 7b(12.4 g, 48.7 mmol), 于 80℃ 下反应 8 小时。过滤反应液, 用少量乙酸乙酯淋洗, 减压浓缩滤液, 向残余物中加入 100 mL 水和 50 mL 饱和氯化钠溶液, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(100 mL×3),
- 20 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(100 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-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯 7d(7.26 g, 白色固体)，产率：39.2 %。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.98-6.87 (m, 2H), 4.38 (d, 2H), 4.06 (s, 2H)

### 第三步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将4-溴-1-氯-2-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯7d(6.15 g, 16.2 mmol)溶解于 150 mL 四氢呋喃和正己烷(v:v=2:3)的混合溶剂中，冷至-78℃，滴加正丁基锂的正己烷溶液(10 mL, 24.3 mmol)，于-78℃下反应1小时，滴加35 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2f(8.32 g, 17.8 mmol)的正己烷溶液，于-78℃下反应2小时，加入50 mL 甲醇和3.2 mL 甲磺酸，室温下反应16 小时。减压浓缩反应液，加入30 mL 饱和碳酸氢钠溶液和10 mL 水，分液，水相用 乙酸乙酯萃取(100 mL×3)，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D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-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基] 苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇7e(3.93 g, 白色固体)，产率：49.2 %。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.57 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.99-6.88 (m, 2H), 4.49 (q, 2H), 4.19-4.01 (m, 3H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.89-3.71 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.14-3.04(s, 3H)

### 第四步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-2-甲氧基-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-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇7e(3.8 g, 7.71 mmol)溶解于100 mL N,N-二甲基甲酰胺中，依次加入4-二甲氨基吡啶(188 mg, 1.54 mmol)，叔丁基二甲基氯硅烷(1.39 g, 9.25 mmol)和50 mL 吡啶，反应36小时。减压浓缩反应液，加入150 mL 水，分液，水相用乙酸乙酯萃取(100 mL×3)，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D纯化所得残余物，得到标题产物(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇7f(2.94 g, 黄色油状物)，产率：62.8%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.94 (s, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 7.01-6.90(m, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.84-4.74 (m, 2H), 4.68 (q,

2H), 4.11-3.87 (m, 3H), 3.73 (dd, 1H), 3.60-3.46 (m, 1H), 3.42 (ddd, 1H), 3.14 (td, 1H), 2.92 (s, 3H), 0.05-0.02 (m, 3H)

#### 第五步

5      [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基-叔丁基-二甲基-硅烷

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 7f(2.90 g, 4.78 mmol)溶解于 70 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 冷至 0℃, 加入 60%的氢化钠(955 mg, 23.9 mmol), 室温下反应 1 小时, 加入溴化苄(3.0 mL, 23.9 mmol), 反应 3 小时。加入 10 mL 甲醇和 10 mL 水, 加入 100 mL 水和 30 mL 饱和氯化钠溶液, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 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, 得到标题产物[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基-叔丁基-二甲基-硅烷 7g(4.60 g, 淡黄色液体), 不经分离直接用于下一步反应。

#### 第六步

[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

20      将[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基-叔丁基-二甲基-硅烷 7g(4.19 g, 4.78 mmol)溶解于 30 mL 甲醇中, 加入乙酰氯(51 μL, 0.72 mmol), 反应 1 小时。减压浓缩反应液, 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 [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 7h(1.1 g, 白色油状物), 产率: 30.1%。

25      <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.55-7.43 (m, 2H), 7.39-7.28 (m, 6H), 7.28-7.16 (m, 9H), 7.11-7.03 (m, 1H), 7.01 (dd, 2H), 6.90 (d, 2H), 4.91-4.73 (m, 4H), 4.73-4.58 (m, 3H), 4.42 (d, 1H), 4.17-3.87 (m, 4H), 3.83-3.62 (m, 4H), 3.53 (dd, 1H), 3.24 (d, 1H), 3.08-2.86 (m, 3H)

#### 第七步

30      (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

将草酰氯(0.16 mL, 1.87 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 冷至 -78℃, 滴加 3 mL 二甲亚砜(0.2 mL, 2.88 mmol)的二氯甲烷溶液, 反应 15 分钟, 滴加 10 mL [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 7h(1.10 g, 1.44 mmol)的二氯甲烷溶液, 反应 40 分钟, 滴加三乙胺(1.0 mL, 7.21 mmol), 室温下反应 3 小时。加入 5 mL 1 M 的盐

酸溶液，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，得到标题产物(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 7i(1.06 g，黄色油状物)，不经分离直接用于下一步反应。

5

## 第八步

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 7i(1.06 g, 1.39 mmol)溶解于 20 mL 1,4-二氧六环中，加入 2.3 mL 37%的甲醛溶液，滴加 4 mL 2.9 M 的氢氧化钠溶液，于 70℃下反应 25 小时。减压浓缩反应液，加入 20 mL 水，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，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到标题产物(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 7j(1.1 g，黄色油状物)，不经分离直接用于下一步反应。

15

## 第九步

[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 7j(1.1 g, 1.39 mmol)溶解于 30 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=1:2)的混合溶剂中，分批加入硼氢化钠(106 mg, 2.78 mmol)，反应 30 分钟。加入 20 mL 水，加入 30 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，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 D 纯化所得残余物，得到标题产物 [(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 7k(100 mg，黄色油状物)，产率：9.1%。

25

## 第十步

[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇

30

将[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 7k(100 mg, 0.13 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中，滴加 0.1 mL 三氟乙酸，反应 1 小时。减压浓缩反应液，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 [(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 7m(22 mg，白色固体)，产率：22.9%。

35

MS m/z (ESI): 778.3 [M+18]

### 第十一步

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇

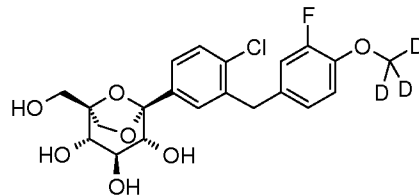
- 5 将[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 7m(20 mg, 0.03 mmol)溶解于 10 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=1:1)的混合溶剂中,依次加入邻二氯苯(31  $\mu$ L, 0.27 mmol)和钯/碳(20 mg, 10%), 氢气置换三次, 反应 2 小时。过滤反应液, 减压浓缩滤液, 用薄层色谱法以展开剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题产物
- 10 (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇 7(9 mg, 白色固体), 产率: 69.2%。

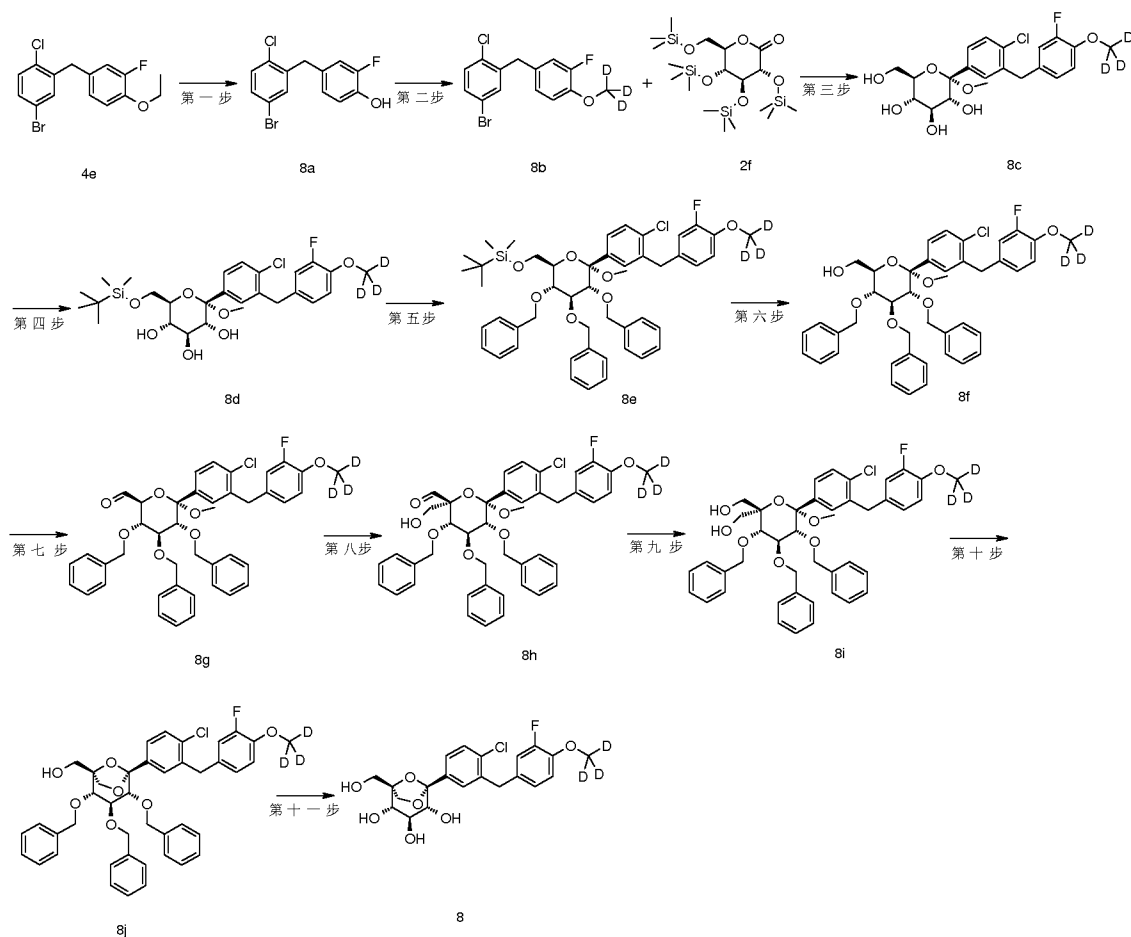
MS m/z (ESI): 491.1 [M+1]

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.48 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.18-7.16 (d, 2H), 6.93-6.91 (d, 2H), 4.51-4.45 (q, 2H), 4.17-4.15 (d, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.81-3.78 (d, 1H),
- 15 3.78-3.71 (d, 1H), 3.69-3.67 (m, 2H), 3.62-3.57 (m, 2H)

### 实施例 8

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氘代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇





### 第一步

#### 4-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-2-氟-苯酚

- 5 将4-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-1-乙氧基-2-氟-苯 4e(31.7 g, 92.3 mmol)溶解于 300 mL 二氯甲烷中,冰浴下加入三溴化硼(11.4 mL, 120 mmol),室温下反应 4 小时。冰浴下缓慢滴加 300 mL 饱和碳酸钠溶液,用乙酸乙酯萃取(100 mL×4),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 D 纯化所得残余物,得到标题产物 4-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-2-氟-苯酚 8a(28.1 g, 白色固体),产率: 96.7%。
- 10  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.18 (m, 3 H), 7.01-6.80 (m, 3 H), 5.08 (br, 1 H), 3.99 (s, 2 H)

### 第二步

#### 4-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-2-氟-1-(三氘代甲氧基)苯

- 15 将 4-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-2-氟-苯酚 8a(10.0 g, 31.75 mmol)溶解于 150 mL 四氢呋喃中,加入三苯基膦(16.6 g, 63.5 mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(12.6 mL, 63.5 mmol),反应 30 分钟。加入 3 mL 氘代甲醇,反应 18 小时。减压浓缩反应液,用石油醚重结晶,过滤,收集滤饼,溶于 50 mL 甲醇中,加入 2 mL 双氧水,搅拌 1 分钟后加入 5 g 硫代硫酸钠,40 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯,分液,水相用乙

酸乙酯萃取(30 mL×3), 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 D 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-2-氟-1-(三氟代甲氧基)苯 8b(8.2 g, 白色固体), 产率: 77.4%。

- 5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37-7.32 (m, 1 H), 7.32-7.28 (m, 2 H), 6.99-6.89 (m, 3 H), 4.02 (s, 2 H)

### 第三步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

- 10 将4-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-2-氟-1-(三氟代甲氧基)苯8b(8.2 g, 24.6 mmol)溶解于150 mL四氢呋喃和正己烷(v:v=2:3)的混合溶剂中, 冷至-78℃, 滴加正丁基锂的正己烷溶液(14.8 mL, 36.9 mmol)的正己烷溶液, 于-78℃下反应2小时, 滴加40 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2f(12.6 g, 27.1 mmol)的正己烷溶液, 于-78℃下反应3小时, 加入40 mL甲醇和4.79 mL甲磺酸, 室温下反应16小时。减压浓缩反应液, 加入40 mL饱和碳酸氢钠溶液, 100 mL乙酸乙酯和100 mL水, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×4), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 加入80 mL乙酸乙酯溶解残余物, 用饱和氯化钠溶液洗涤(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 D 纯化所得残余物, 得到标题产物
- 15 (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇8c(8.2 g, 白色固体), 产率: 83.6%。
- 20 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.47-7.29 (m, 3 H), 6.93-6.78 (m, 3 H), 4.08-3.98 (m, 2 H), 3.98-3.78 (m, 5 H), 3.73 (d, 1 H), 3.47 (s, 6 H)

### 第四步

- 25 (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

- 将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇8c(9.2 g, 20.6 mmol)溶解于80 mL 吡啶中, 依次加入4-二甲氨基吡啶(502 mg, 4.11 mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(3.72 g, 24.7 mmol), 反应24小时。减压浓缩反应液, 加入80 mL乙酸乙酯和80 mL水, 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 D 纯化所得残余物, 得到标题产物
- 30 (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇8d(2.4 g, 黄色液体), 产率: 20.9%。
- 35

### 第五步

[[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷

将(*2S,3R,4S,5S,6R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 8d(2.4 g, 4.29 mmol) 溶解于 70 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 冷至 0℃, 加入 60%的氢化钠(857 mg, 21.4 mmol), 室温下反应 1 小时, 加入溴化苄(2.56 mL, 21.4 mmol), 反应 3 小时。加入 5 mL 甲醇和 100 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 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, 得到标题产物[[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷 8e(3.56 g, 黄色液体), 不经分离直接用于下一步反应。

#### 第六步

[[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

将[[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷 8e(3.56 g, 4.29 mmol)溶解于 30 mL 甲醇中, 加入乙酰氯(95.5 μL, 1.34 mmol), 反应 4 小时。减压浓缩反应液, 加入 30 mL 水, 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 D 纯化所得残余物, 得到标题产物[[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 8f(2.2 g, 黄色液体), 产率: 73.3%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42-7.27 (m, 13 H), 7.24-7.14 (m, 3 H), 6.98 (d, 2 H), 6.89-6.72 (m, 3 H), 4.96-4.87 (m, 3 H), 4.71-4.67 (m, 1 H), 4.51 (d, 1 H), 4.18 (t, 1 H), 4.07 (d, 1 H), 3.95-3.84 (m, 3 H), 3.83-3.77 (m, 1 H), 3.76-3.64 (m, 2 H), 3.30 (d, 1 H), 3.07 (s, 3 H)

#### 第七步

(*2S,3S,4S,5R,6S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

将草酰氯(0.34 mL, 3.93 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 冷至 -78℃, 滴加 10 mL 二甲亚砜(0.43 mL, 6.04 mmol)的二氯甲烷溶液, 反应 15 分钟, 滴加 15 mL [[*(2R,3R,4S,5R,6S)*-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 8f(2.2 g, 3.02 mmol)的二氯甲烷溶液, 反应 45 分钟, 滴加三乙胺(2.1 mL, 15.1 mmol), 室温下反应 2.5 小时。加入 5 mL 1 M 的盐酸溶液, 用二氯甲烷萃取(15 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(*2S,3S,4S,5R,6S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 8g(2.1 g, 黄色液体), 不

经分离直接用于下一步反应。

#### 第八步

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

- 5 将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 8g(2.1 g, 2.94 mmol)溶解于 50 mL 1,4-二氧六环中, 加入甲醛(5.4 mL, 72.2 mmol)和 3.94 mL 3 M 的氢氧化钠溶液, 于 50℃ 下反应 6 小时。加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(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(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 8h(2.5 g, 黄色液体), 不经分离直接用于下一步反应。

#### 第九步

[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

- 15 将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 8h(2.5 g, 3.36 mmol)溶解于 30 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=1:2)的混合溶剂中, 分批加入硼氢化钠(269 mg, 6.72 mmol), 反应 2 小时。加入 40 mL 水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(40 mL×3), 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 D 纯化所得残余物, 得到标题产物 [(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 8i(350 mg, 黄色液体), 产率: 15.9%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.41-7.19 (m, 16 H), 7.04 (dd, 2 H), 6.86-6.76 (m, 3 H), 5.01-4.87 (m, 3 H), 4.71-4.59 (m, 2 H), 4.44-4.31 (m, 2 H), 4.06-3.92 (m, 3 H), 3.87-3.76 (m, 3 H), 3.68 (d, 1 H), 3.25 (d, 1 H), 3.07 (s, 3 H)

#### 第十步

[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇

- 30 将[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 8i(350 mg, 0.47 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中, 滴加 0.5 mL 三氟乙酸, 反应 2 小时。减压浓缩反应液, 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 [(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 8j(200 mg, 无色液体), 产率: 59.7%。

- 35 MS m/z (ESI): 731.3 [M+18]

#### 第十一步

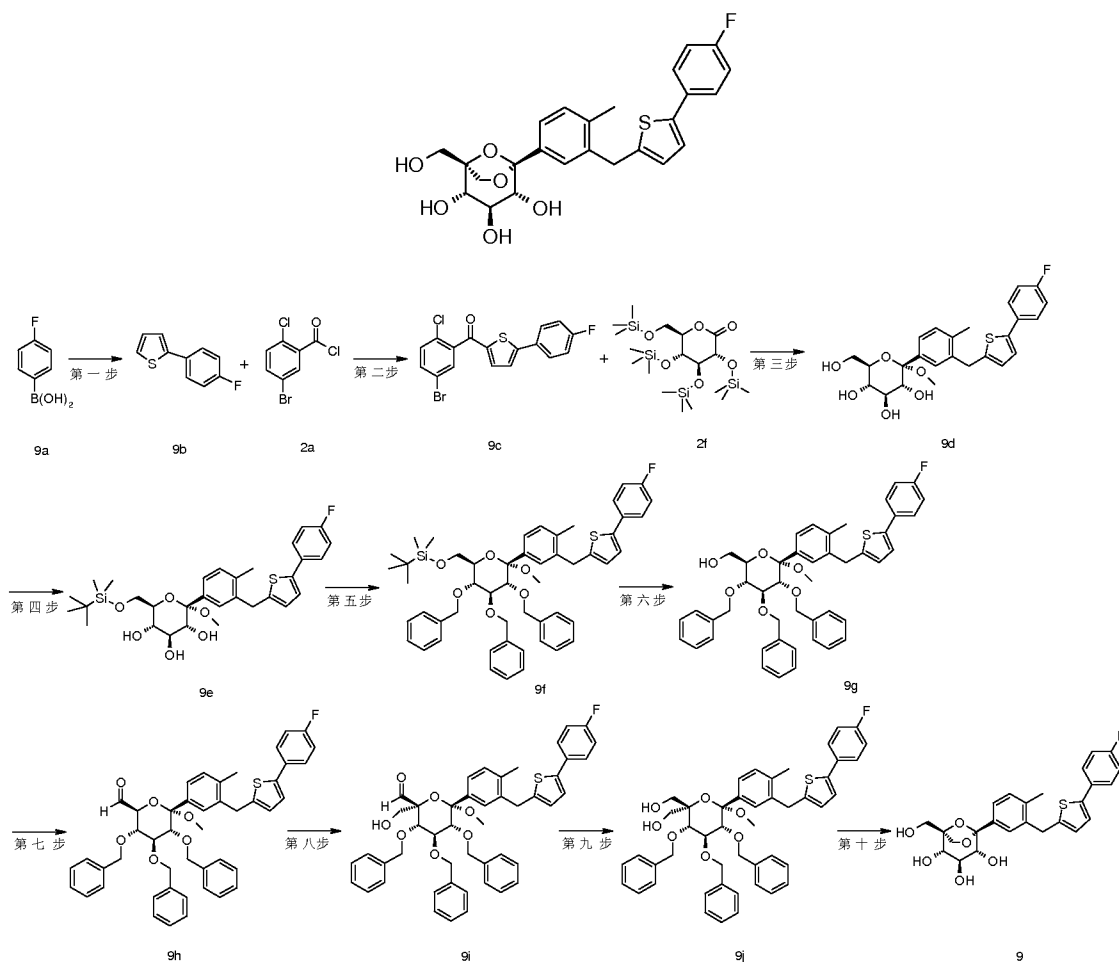


(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇

- 将[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 8j(190 mg, 0.27 mmol)溶解于 30 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=1:1)的混合溶剂中,依次加入邻二氯苯(391 mg, 2.66 mmol)和钯/碳(20 mg, 10%),氢气置换三次,反应 3 小时。过滤反应液,减压浓缩滤液,用反相柱分离法以洗脱剂体系 F 纯化所得残余物,得到标题产物 (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[[3-氟-4-(三氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇 8(74 mg, 白色固体), 产率: 62.7%。
- MS m/z (ESI): 461.1 [M+18]
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.59-7.45 (m, 1 H), 7.45-7.33 (m, 2 H), 7.06-6.84 (m, 3 H), 4.16 (d, 1 H), 4.05 (d, 2 H), 3.93-3.76 (m, 2 H), 3.75-3.52 (m, 4 H)

### 实施例 9

- (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇



第一步

2-(4-氟苯基)噻吩

将 2-碘噻吩(1.05 g, 5 mmol)溶解于 6 mL 二甲醚和水(v:v=2:1)的混合溶液中, 加入 1-氟-4-甲基-苯 9a(700 mg, 5 mmol), 碳酸钾(1.38 g, 10 mmol)和四(三苯基磷)钯(173 mg, 0.15 mmol), 于 100℃下微波反应 30 分钟。加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 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 C 纯化所得残余物, 得到标题产物 2-(4-氟苯基)噻吩 9b(767 mg, 白色固体), 产率: 86.1%。

#### 第二步

##### (5-溴-2-氯-苯基)-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲酮

将三氯化铝(1.5 g, 11 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中, 冷至-10℃, 加入 5-溴-2-氯-苯甲酰氯 2a(2.54 g, 10 mmol)和 2-(4-氟苯基)噻吩 9b(1.78 g, 10 mmol), 反应 30 分钟, 升至室温反应 16 小时。将反应液冷至-10℃, 加入少量水, 20 mL 1 M 的盐酸, 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(5-溴-2-氯-苯基)-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲酮 9c(1.5 g, 黄色固体), 产率: 37.9%。

#### 第三步

##### (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将(5-溴-2-氯-苯基)-[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲酮 9c(3.7 g, 10.4 mmol)溶解于 40 mL 四氢呋喃中, 冷至-78℃, 滴加正丁基锂(5 mL, 12.5 mmol), 于-78℃下反应 1 小时, 滴加 30 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 2f(4.85 g, 10.4 mmol)的四氢呋喃溶液, 于-78℃下反应 2 小时, 加入 60 mL 0.6 M 甲磺酸的甲醇溶液, 室温下反应 16 小时。加入 30 mL 饱和碳酸钠溶液, 减压浓缩反应液, 用乙酸乙酯萃取(40 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*S*,5*S*,6*R*)-2-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 9d(1.8 g, 桔黄色固体), 产率: 36.7%。

#### 第四步

##### (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 9d(1.8 g, 3.8 mmol)溶解于 20 mL 吡啶中, 依次加入 4-二甲氨基吡啶(93 mg, 0.76 mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(686 mg, 4.55 mmol), 反应 16 小时。减压浓缩反应液, 加入 30 mL 乙酸乙酯和 30 mL 水溶解残余物, 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 A 纯化所得残余物, 得到标题产物 (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]

甲基]-4-甲基-苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇9e(2.0 g, 桔黄色固体), 产率: 89.7%。

#### 第五步

5        [[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷

10        将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇9e(2.0 g, 3.4 mmol)溶解于20 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 冷至0℃, 加入60%的氢化钠(680 mg, 17 mmol), 室温下反应30分钟, 加入溴化苄(2.0 mL, 17 mmol), 反应16小时。加入10 mL 甲醇, 减压浓缩反应液, 加入30 mL 乙酸乙酯和30 mL 水, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(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

15        [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷9f(2.9 g, 黄色油状物), 不经分离直接用于下一步反应。

#### 第六步

15        [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

20        将[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷9f(2.9 g, 3.37 mmol)溶解于20 mL 甲醇中, 加入乙酰氯(38 μL, 0.5 mmol), 反应2小时。减压浓缩反应液, 加入30 mL 乙酸乙酯和30 mL 水, 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B 纯化所得残余物, 得到标题产物[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇9g(1.9 g, 黄色固体), 产率: 76.0%。

25

#### 第七步

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

30        将草酰氯(0.27 mL, 3.12 mmol)溶解于8 mL 二氯甲烷中, 冷至-78℃, 滴加4 mL 二甲亚砜(0.36 mL, 5.04 mmol)的二氯甲烷溶液, 反应15分钟, 滴加8 mL [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇9g(1.8 g, 2.4 mmol)的二氯甲烷溶液, 反应30分钟, 滴加三乙胺(1.66 mL, 12 mmol), 室温下反应1小时。加入12 mL 1 M 的盐酸, 分液, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物

35        (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛9h(1.8 g, 黄色油状物), 不经分离直接用于下一步反

应。

#### 第八步

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

- 5 将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛9h(1.53 g, 2.1 mmol)溶解于15 mL 1,4-二氧六环中, 加入3.4 mL 37%的甲醛溶液, 滴加6.3 mL 1 M的氢氧化钠溶液, 于70℃下反应16小时。加入50 mL饱和氯化钠溶液, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 得到标题产物
- 10 (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛9i(2.0 g, 淡黄色油状物), 不经分离直接用于下一步反应。

#### 第九步

[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

- 15 将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛9i(2.0 g, 2.1 mmol)溶解于30 mL四氢呋喃和甲醇(v:v=1:20)的混合溶剂中, 分批加入硼氢化钠(238 mg, 6.3 mmol), 反应1小时。减压浓缩反应液, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系B和E纯化所得残余物, 得到标题产物[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇9j(420 mg, 淡黄色固体), 产率: 25.8%。
- 20

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.55 (d, 2H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 9H), 7.16 (d, 2H), 7.07-7.03 (m, 3H), 6.63 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 5H), 3.94 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.36 (d, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)
- 25

#### 第十步

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇

- 30 将[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 9j(130 mg, 0.17 mmol)溶解于 10 mL 甲醇中, 加入 4 mL 2 M 的氯化氢的乙酸乙酯溶液和氢氧化钡(260 mg, 20%), 氢气置换三次, 反应 16 小时。过滤反应液, 减压浓缩滤液, 用 HPLC 制备纯化所得残余物, 得到标题产物(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基-苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇 9(11 mg, 白色固体), 产率: 13.8%。
- 35

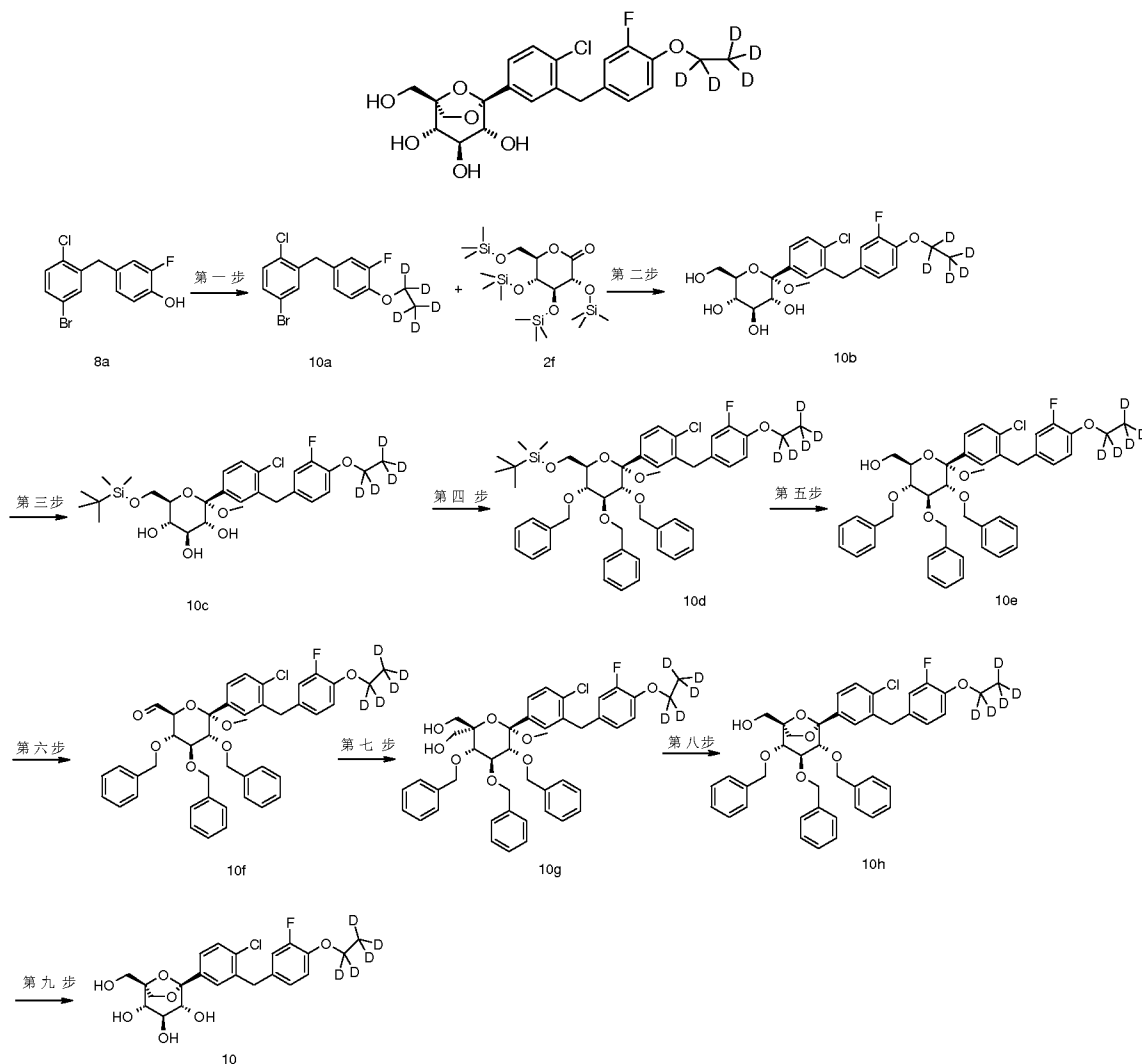
MS m/z (ESI): 473.2 [M+1]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.57-7.56 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 4.18 (d, 3H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 2H), 3.65-3.62 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)

5

### 实施例 10

(1S,2S,3S,4R,5S)-5-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氘代乙氧基)苯基]甲基]苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇



10

### 第一步

4-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-2-氟-1-(1,1,2,2,2-五氘代甲氧基)苯

将 4-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-2-氟-苯酚 8a(6.0 g, 19.05 mmol)溶解于 100 mL 四氢呋喃中，加入三苯基磷(9.98 g, 38.1 mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(7.7 mL, 38.1 mmol)，反应 30 分钟。加入 2.5 mL 氘代乙醇，反应 18 小时。减压浓缩反应液，用石油醚重结晶，过滤，收集滤饼，溶于 50 mL 甲醇中，加入 2 mL 双氧水，搅拌 1 分钟后加入 5 g 硫代硫酸钠，40 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯，分液，水相用

乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 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 D 纯化所得残余物, 得到标题产物 4-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-2-氟-1-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯 10a(5.78 g, 无色液体), 产率: 86%。

5 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38-7.24 (m, 3H), 6.99-6.83 (m, 3H), 4.02 (s, 2H)

#### 第二步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将4-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]-2-氟-1-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯10a(5.78 g, 16.6 mmol)溶解于125 mL四氢呋喃和正己烷(v:v=2:3)的混合溶剂中, 冷至-78℃, 滴加正丁基锂(8.53 g, 18.26 mmol)的正己烷溶液, 于-78℃下反应2小时, 滴加40 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2f(12.6 g, 27.1 mmol)的正己烷溶液, 于-78℃下反应3小时, 加入40 mL甲醇和4.79 mL甲磺酸, 室温下反应16小时。减压浓缩反应液, 加入40 mL饱和碳酸氢钠溶液, 100 mL 乙酸乙酯和100 mL水, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×4), 合并有机相, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压浓缩滤液, 加入80 mL乙酸乙酯溶解残余物, 用饱和氯化钠溶液洗涤(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 D 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-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇10b(1.6 g, 黄色固体), 产率: 20.9%。

#### 第三步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇10b(1.6 g, 3.47 mmol)溶解于40 mL 吡啶中, 依次加入4-二甲氨基吡啶(64 mg, 0.52 mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(0.57 g, 3.8 mmol), 反应24小时。减压浓缩反应液, 加入50 mL乙酸乙酯和50 mL水, 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D纯化所得残余物, 得到标题产物 (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇10c(1.7 g, 黄色液体), 产率: 85%。

#### 第四步

[[2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[[3-氟

-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 10c(1.7 g, 2.90 mmol)溶解于 50 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 冷至 0℃, 加入 60%的氢化钠(620 mg, 14.0 mmol), 室温下反应 1 小时, 加入溴化苄(1.90 mL, 14 mmol), 反应 3 小时。加入 5 mL 甲醇和 100 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 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, 得到标题产物[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷 10d(2.45g, 黄色液体), 不经分离直接用于下一步反应。

#### 第五步

10 [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

将[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷 10d(2.45 g, 2.90 mmol)溶解于 30 mL 甲醇中, 加入乙酰氯(50  $\mu$ L, 0.4 mmol), 反应 4 小时。  
15 减压浓缩反应液, 加入 30 mL 水, 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 D 纯化所得残余物, 得到标题产物[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 10e(1.2 g, 黄色液体), 产率: 56.8%。

20 第六步

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

将草酰氯(0.36 mL, 3.93 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中, 冷至-78℃, 滴加 10 mL 二甲亚砜(0.35 mL, 4.92 mmol)的二氯甲烷溶液, 反应 15 分钟, 滴加 15 mL [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 10e(1.2 g, 1.64 mmol)的二氯甲烷溶液, 反应 45 分钟, 滴加三乙胺(1.2 mL, 8.2 mmol), 室温下反应 2.5 小时。加入 5 mL 1 M 的盐酸溶液, 用二氯甲烷萃取(15 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*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 10f(1.2g, 黄色液体), 不经分离直接用于下一步反应。

#### 第七步

[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

35 将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 10f(1.2 g, 1.64 mmol)溶解于 40 mL

- 1,4-二氧六环中, 加入甲醛(2.2mL, 7.54 mmol)和氢氧化钾(0.27 g, 4.92 mmol), 加入苄醇(177 mg, 1.64 mmol), 于 50℃下反应 6 小时。加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(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[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 10g(0.64 g, 黄色液体), 不经分离直接用于下一步反应。

#### 第八步

- [(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇
- 10 将[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇10g(640 mg, 0.83 mmol)溶解于20 mL二氯甲烷中, 滴加0.5 mL三氟乙酸, 反应2小时。减压浓缩反应液, 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[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇10h(300 mg, 浅黄色固体), 产率: 41.0%。
- 15 MS m/z (ESI): 747.3 [M+18]

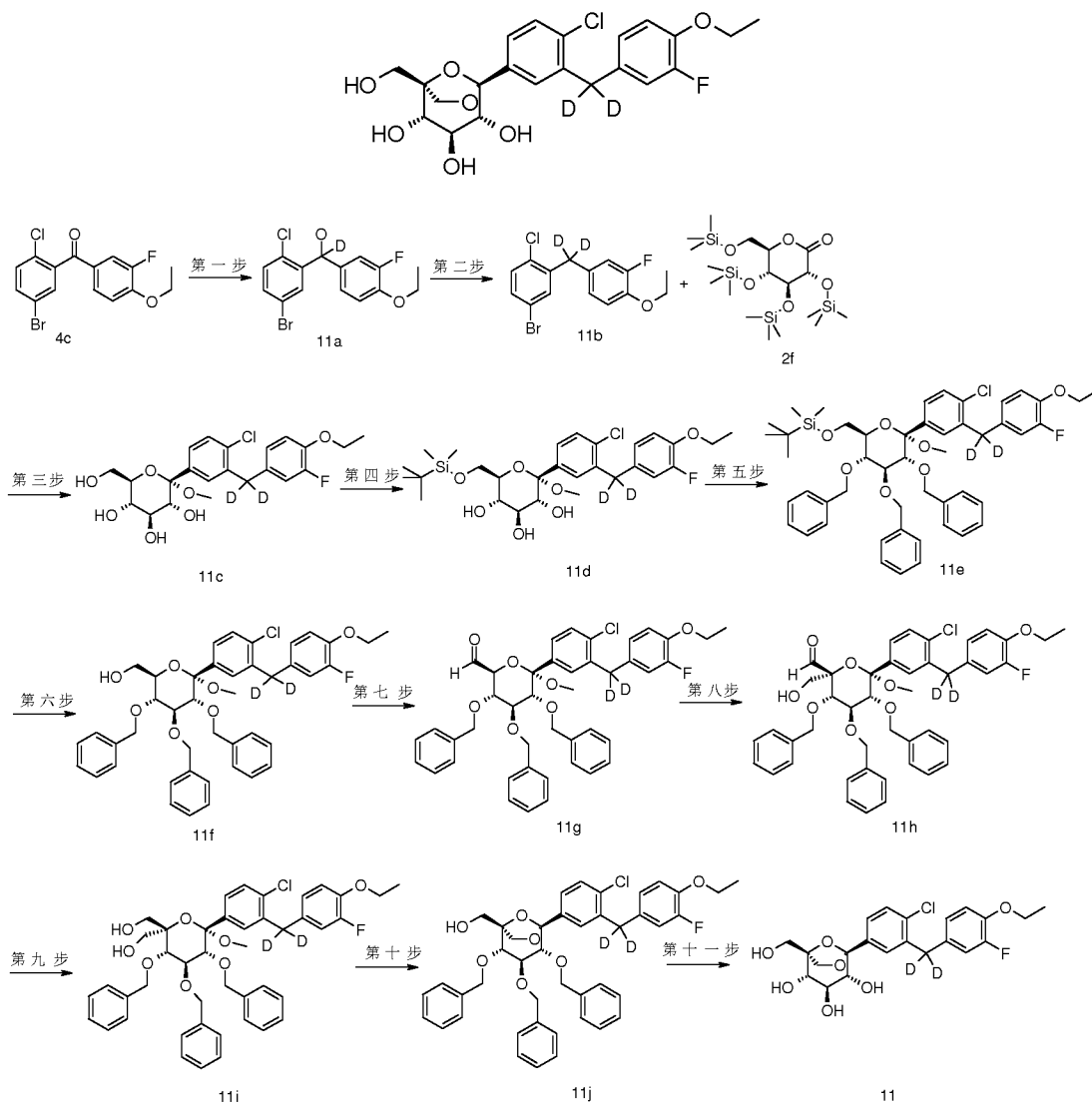
#### 第九步

- (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇
- 20 将[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 10h(300 mg, 0.41 mmol)溶解于 30 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=1:1)的混合溶剂中, 依次加入邻二氯苯(600 mg, 4.10 mmol)和钯/碳(30 mg, 10%), 氢气置换三次, 反应 3 小时。过滤反应液, 减压浓缩滤液, 用反相柱分离法以洗脱剂体系 F 纯化所得残余物, 得到标题产物(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[[3-氟-4-(1,1,2,2,2-五氟代甲氧基)苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇 10(134 mg, 白色固体), 产率: 70.0%。
- 25 MS m/z (ESI): 477.1 [M+18]
- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.49 (d, 1H), 7.46-7.30 (m, 2H), 7.05-6.81 (m, 3H), 4.17 (d, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.86(d, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.75-3.51 (m, 4H)
- 30

#### 实施例 11

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[二氟代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇





### 第一步

#### (5-溴-2-氯-苯基)-氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲醇

- 5 将(5-溴-2-氯-苯基)-氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲酮 4c(15.0 g, 41.96 mmol)溶解于 120 mL 四氢呋喃中，冰浴下加入三氯化铝(12.3 g, 92 mmol)，分批加入四氘代硼氢化钠(7.00 g, 167.2 mmol)及 150 mL 三氟乙酸，室温下反应 2 小时。加入 15 mL 丙酮淬灭反应，减压浓缩反应液，加入 150 mL 乙酸乙酯溶解残余物，用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，合并有机相，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，
- 10 得到标题产物(5-溴-2-氯-苯基)-氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲醇 11a(15.6 g, 橘黄色油状物)，不经分离直接用于下一步反应。

### 第二步

#### 4-[(5-溴-2-氯-苯基)-二氘代-甲基]-1-乙氧基-2-氟-苯

- 15 将(5-溴-2-氯-苯基)-氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲醇 11a(6.4 g, 18.3 mmol)溶解于 40 mL 三氟乙酸中，加入四氘代硼氢化钠(1.6 g, 38 mmol)，反应 3 小时。加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，分液，水相用乙酸乙酯萃取(100 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 4-[(5-溴-2-氯-苯基)-二氘代-甲基]-1-乙氧基-2-氟-苯 11b(4.3g，无色油状物)，产率：67.8%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43-7.23 (m, 3H), 7.03-6.85 (m, 3H), 4.21-4.08 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 3H)

### 第三步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将 4-[(5-溴-2-氯-苯基)-二氘代-甲基]-1-乙氧基-2-氟-苯 11b(5.00 g, 16.4 mmol) 溶解于 50 mL 四氢呋喃和 75 mL 正己烷的混合溶剂中，冷至-78℃，滴加正丁基锂(9.00 mL, 21.6 mmol)，于-78℃下反应 2 小时，滴加 30 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 2f(7.4 g, 15.8 mmol)的正己烷溶液，于-78℃下反应 2 小时，加入 3.5 mL 甲磺酸和 40 mL 甲醇，室温下反应 16 小时。加入 100 mL 饱和碳酸钠溶液淬灭反应，减压浓缩反应液，向残余物中加入 50 mL 饱和氯化钠溶液，用乙酸乙酯萃取(100 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*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 11c(2.4 g，无色液体)，产率：36.4%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.57-7.34 (m, 3H), 7.04-6.81 (m, 3H), 4.20-3.80 (m, 8H), 3.52 (s, 3H), 2.54 (br. s., 4H), 1.41-1.24 (m, 3H)

### 第四步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 11c(2.4 g, 5.24 mmol)溶解于 40mL 二氯甲烷中，依次加入 4-二甲氨基吡啶(97 mg, 0.79 mmol)及咪唑(1.07 mg, 15.7mmol)，加入叔丁基二甲基氯硅烷(0.87 g, 5.76 mmol)，反应 16 小时。减压浓缩反应液，加入 200 mL 乙酸乙酯，用饱和硫酸铜溶液洗涤(50 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*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 11d(2.87 g，浅黄色固体)，不经分离直接用于下一步反应。

### 第五步

[[ (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-二氘代-[(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基硅烷

将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[二氘代-(4-

乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 11d(2.87 g, 5.02 mmol)溶解于 60 mL N,N-二甲基甲酰胺中,冰浴下加入 60%的氢化钠(1.00 g, 25.1 mmol),加毕,室温下反应 40 分钟,加入溴化苄(3.00 mL, 25.1 mmol),反应 3 小时。加入 20 mL 甲醇淬灭反应,减压浓缩反应液,加入 200 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水溶解残余物,分液,水相用乙酸乙酯萃取(50 mL),有机相依次用水(50 mL),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,得到标题产物[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基硅烷 11e(3.00 g, 黄色油状物),产率: 99.8%。

10 第六步

[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

将[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基硅烷 11e(4.22 g, 5.02 mmol)溶解于 30 mL 甲醇中,滴加乙酰氯(0.05 mL, 0.75 mmol),反应 1 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*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 11f(1.45 g, 黄色油状物),产率: 55.0%。

第七步

20 (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

将草酰氯(0.3 mL, 3.57 mmol)溶解于 20 mL 二氯甲烷中,冷至-78℃,依次滴加 10 mL 二甲亚砜(0.39 mL, 5.48 mmol)的二氯甲烷溶液和 15 mL [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 11f(2 g, 2.74 mmol)的二氯甲烷溶液,于-78℃下反应 30 分钟,加入三乙胺(1.9 mL, 13.7 mmol),室温下反应 2 小时。加入 5 mL 1 M 的盐酸溶液淬灭反应,分液,有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2),水相用二氯甲烷萃取(20 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*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 11g(2.00 g, 黄色油状物),不经分离直接用于下一步反应。

第八步

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

35 将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 11g(2.00 g, 2.74 mmol)溶解于 30 mL 1,4-二氧

六环中,依次加入 4.1 mL 37%的甲醛水溶液和氢氧化钠溶液(330 mg, 2.74 mmol),于 70℃下反应 6 小时。加入 20 mL 饱和氯化钠溶液,用乙酸乙酯萃取(20 mL×4),有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液(20 mL),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,得到标题产物(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 11h(2.1g, 黄色油状物),不经分离直接用于下一步反应。

#### 第九步

[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

10 将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 11h(2.07g, 2.74 mmol)溶解于 30 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=2:3)的混合溶剂中,加入硼氢化钠(200 mg, 5.48 mmol),反应 2 小时。加入少量丙酮淬灭反应,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[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 11i(0.20 g, 无色油状物),产率: 10%。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.39-7.19 (m, 16H), 7.04 (dd, 2H), 6.89-6.74 (m, 3H), 5.03-4.86 (m, 3H), 4.72-4.59 (m, 2H), 4.45-4.30 (m, 2H), 4.05 (q, 2H), 3.98 (dd, 2H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.42 (t, 3H)

#### 20 第十步

[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇

25 将[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 11i(0.50 g, 6.60 mmol)溶解于 2 mL 二氯甲烷中,冷至-10℃,加入 1 mL 三氟乙酸,室温下反应 2 小时。加入 5 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应,分液,水相用二氯甲烷萃取(5 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[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 11j(300 mg, 白色固体),产率: 62.6%。

MS m/z (ESI): 744.0 [M+18]

#### 第十一步

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇

35 将[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[二氘代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 11j(300 mg, 0.41 mmol)溶解于

10 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=1:1)的混合溶剂中,加入邻二氯苯(600 mg, 0.41 mmol)和钯/碳(30 mg, 10%), 氢气置换三次, 反应 3 小时。过滤反应液, 用少量乙酸乙酯淋洗, 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(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[二氟代-(4-乙氧基-3-氟-苯基)甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇 11(143 mg, 白色固体), 产率: 76.0%。

MS *m/z* (ESI): 474.1 [M+18]

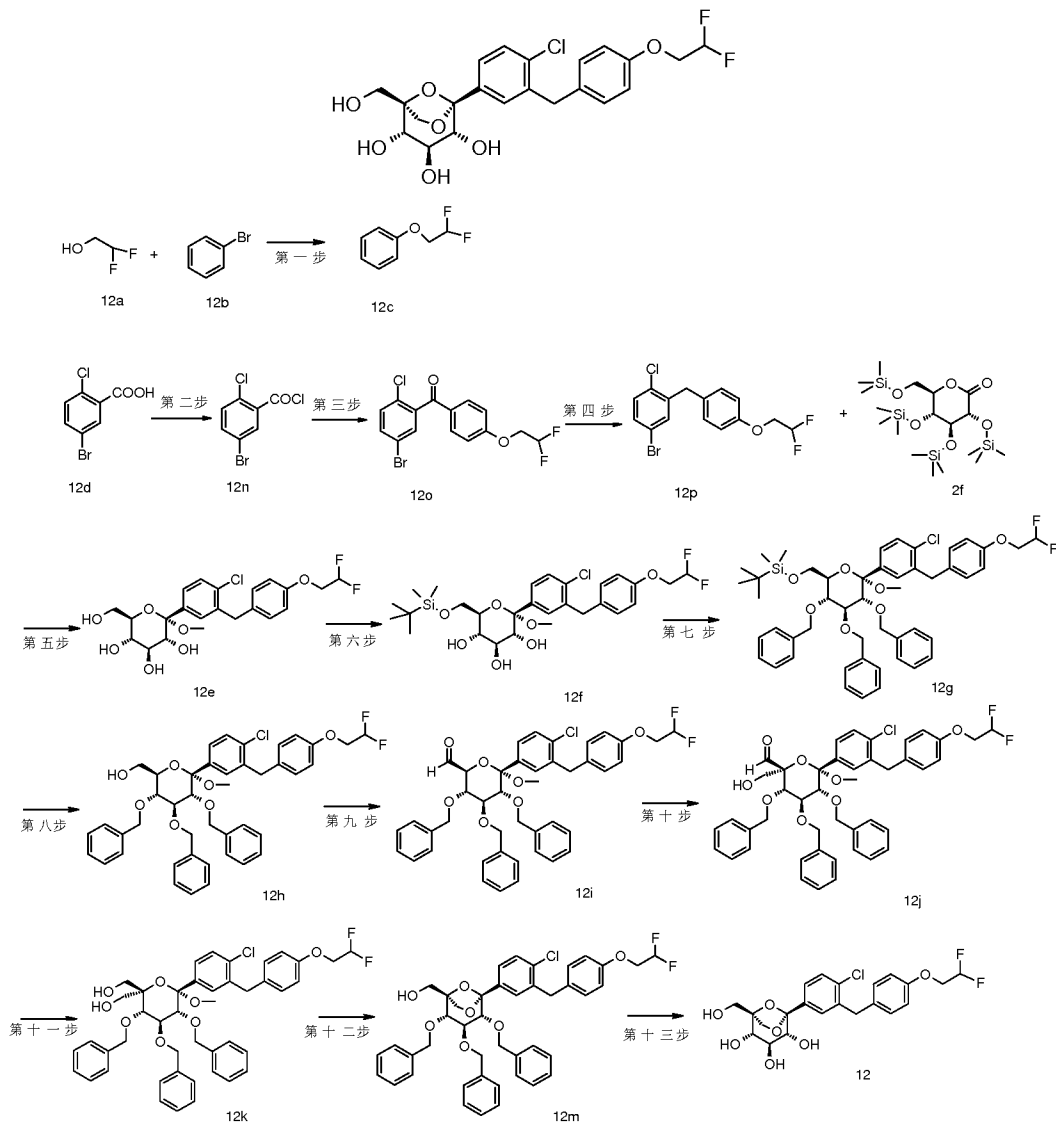
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.49 (d, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.00-6.88 (m, 3H), 4.17 (d, 1H), 4.08 (q, 2H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.73-3.54 (m, 4H), 1.40 (t, 3H)

10

### 实施例 12

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇

15



第一步

## 2,2-二氟乙氧基苯

氮气保护下,将 60%的 NaH(10.2 g, 254.27 mmol)和 40mL DMF 加入 500 mL 反应瓶中,降温至 0℃,将 2,2-二氟乙醇 12a(23 g, 280.3 mmol)溶解于 40 mL DMF 中,向反应瓶中滴加,控温 0℃,4 小时滴加完毕,升室温,反应 30 分钟,依次  
5 加入溴苯(39.92 g, 254.25 mmol)的 DMF(40 mL)溶液和 CuBr(0.35 g, 2.43 mmol),加毕,升温至 160℃,搅拌反应 16 小时,降至室温,过滤,滤饼用正己烷洗涤,向滤液中加入 5%盐酸(160 mL),用正己烷(160 mL×3)萃取,合并有机相,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,得到标题产物 2,2-二氟乙氧基苯 12c(32.97 g, 黄色液体),产率: 82.0%。

10

## 第二步

## 2-氯-5-溴-苯甲酰氯

氮气保护下,将 2-氯-5-溴-苯甲酸(35 g, 148.6 mmol)溶于甲苯(230 mL)中,室温下加入 DMF(0.5 mL),降温至 0℃,滴加氯化亚砷(44g, 372 mmol),滴加完毕,升温至 100℃,反应 5 小时,减压浓缩得标题产物 2-氯-5-溴-苯甲酰氯 12n(35.5  
15 g, 淡黄色油状物),产率: 94.0%。

## 第三步

## (5-溴-2-氯苯基)(4-二氟乙氧基苯基)甲酮

氮气保护下,室温下将 2-氯-5-溴-苯甲酰氯 12n(37.7 g, 148.6 mmol)溶于 350 mL 二氯甲烷,加入 2,2-二氟乙氧基苯 12c(25 g, 158.6 mmol),搅拌溶解,降温至 0℃,  
20 分批加入三氯化铝(19.1 g, 142.4 mmol),加毕,控温 0℃,反应 2 小时,将反应液倒入 300 mL 冰水中,搅拌 30 分钟,分层,水层用二氯甲烷(100 mL)萃取,合并有机层,依次加入甲醇(50 mL)、二氯甲烷(100 mL)和水(200 mL),分层,有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤,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(5-溴-2-氯苯基)(4-二氟乙氧基苯基)甲酮 12o(56 g,  
25 黄色油状物),产率: 99.0%。

## 第四步

## 4-溴-1-氯-2-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯

氮气保护下将(5-溴-2-氯苯基)(4-二氟乙氧基苯基)甲酮 12o(55.7 g, 148.6 mmol)溶解于 400 mL 乙腈中,加入三乙基硅烷(46.54 g, 401.22 mmol),降温至 0℃,  
30 缓慢滴加三氟化硼乙醚(57 g, 401.22 mmol),加毕,升温至 50℃,反应 16 小时,冷却至室温,加入 200 mL 甲基叔丁基醚,滴加 300 mL 饱和碳酸氢钠溶液,分层,有机相用 200 mL 饱和食盐水洗涤,合并有机相,无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩滤液,柱层析得标题产物 4-溴-1-氯-2-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯 12p(20 g, 无色油状物),产率: 20.0%。

35 MS m/z (ESI): 362.0 [M+1]

## 第五步

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

氩气保护下,将4-溴-1-氯-2-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯 12p (26.5 g, 73.3 mmol)、甲基叔丁基醚 (266 mL) 和正己烷 (133 mL) 加入 1L 反应瓶中,搅拌均匀,降温至-78℃,滴加 2.4M 正丁基锂 (52 mL, 124.6 mmol), 30 分钟滴加完毕,控温-78℃下搅拌 50 分钟,滴加(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 2f(55 g, 117.3 mmol)的甲基叔丁基醚和正己烷 (60 mL: 30 mL) 的混合溶液,控温-78℃, 20 分钟滴加完毕,控温-78℃,反应 4 小时,加入 130 mL 甲醇,搅拌 20 分钟后,加入甲磺酸 (25 g, 256.55 mmol),升至室温,反应 16 小时,向反应液中加入 500 mL 饱和碳酸氢钠,搅拌 1 小时,分层,水相用甲基叔丁基醚 (100 mL×2) 萃取,合并有机相,柱层析(洗脱剂:二氯甲烷:甲醇=100:1~10:1)得到标题产物(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 12e (5 g, 淡黄色固体),收率 10%。

MS *m/z* (ESI): 492.46 [M+18]

#### 第六步

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-2-甲氧基-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-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-(羟甲基)-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 12e (4 g, 8.43 mmol)溶解于 40 mL 二氯甲烷中,依次加入 4-二甲氨基吡啶(103 mg, 0.84 mmol),叔丁基二甲基氯硅烷(1.4 g, 9.27 mmol)和咪唑 (1.72 g, 25.3 mmol),反应 16 小时。加入饱和碳酸氢钠 40 mL,搅拌分层,有机层依次用 0.1N 盐酸 (20 mL) 和 40 mL 饱和食盐水洗涤,合并有机相,无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩,得到标题产物(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 12f(4.96 g, 淡黄色固体),产率: 100%。

#### 第七步

[[2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷

将 60% 的氢化钠(1.9g, 47.21 mmol)和 15mL 四氢呋喃加入 100 mL 反应瓶,降温至 0℃,将(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-6-[(叔丁基(二甲基)硅烷基)氧甲基]-2-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-2-甲氧基-四氢吡喃-3,4,5-三醇 12f (4.96 g, 8.43 mmol)溶解于 18 mL 四氢呋喃,滴加至反应体系中,控温 0℃,10 分钟滴加完毕,继续搅拌 30 分钟,滴加溴苄 (7.21 g, 42.15 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液 (10 mL),升室温反应 16 小时,向反应液中依次加入 200 mL 乙酸乙酯、饱和碳酸氢钠溶液(70 mL)和水 (50 mL),分层,有机相依次用 0.01N 盐酸 (60 mL)

和饱和食盐水洗涤，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*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷 12g(7.25 g，淡黄色液体)，不经分离直接用于下一步反应。

5

## 第八步

[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

将[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲氧基]-叔丁基-二甲基-硅烷 12g (4.10 g, 4.78 mmol)溶解于 30 mL 甲醇中，加入乙酰氯(51  $\mu$ L, 0.72 mmol)，反应 1 小时。减压浓缩反应液，用柱层析纯化所得残余物，得到标题产物[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 12h(1.23 g，白色油状物)，产率：34.6%。

10

## 第九步

15 (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

将草酰氯(0.18 mL, 2.16 mmol)溶解于 5 mL 二氯甲烷中，冷至-78℃，滴加 3 mL 二甲亚砜(0.23 mL, 3.31 mmol)的二氯甲烷溶液，反应 15 分钟，滴加 10 mL [(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 12h (1.23 g, 1.66 mmol)的二氯甲烷溶液，反应 40 分钟，滴加三乙胺(1.2 mL, 8.31 mmol)，室温下反应 3 小时。加入 5 mL 1 M 的盐酸溶液，分液，水相用乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 2)，合并有机相，无水硫酸镁干燥，过滤，减压浓缩滤液，得到标题产物(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 12i(1.10 g，黄色油状物)，不经分离直接用于下一步反应。

20

25

## 第十步

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛

将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 12i (1.10 g, 1.48 mmol)溶解于 20 mL 1,4-二氧六环中，加入 2.5 mL 37%的甲醛溶液，滴加 4 mL 2.9 M 的氢氧化钠溶液，于 70℃ 下反应 25 小时。减压浓缩反应液，加入 20 mL 水，加入 10 mL 饱和氯化钠溶液，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，得到标题产物(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 12j(1.09 g，黄色油状物)，不经分离直接用于下一步反应。

30

35



## 第十一步

[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇

将(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-甲醛 12j (1.09 g, 1.42 mmol)溶解于 30 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=1:2)的混合溶剂中,分批加入硼氢化钠(108 mg, 2.83 mmol),反应 30 分钟。加入 20 mL 水,加入 30 mL 水,用乙酸乙酯萃取(30 mL×3),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,用柱层析纯化所得残余物,得到标题产物[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 12k(293 mg, 黄色油状物),产率: 27.0%。

## 第十二步

[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇

将[(3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-3,4,5-三苄氧基-6-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-2-(羟甲基)-6-甲氧基-四氢吡喃-2-基]甲醇 12k (293 mg, 0.38 mmol)溶解于 10 mL 二氯甲烷中,滴加 0.1 mL 三氟乙酸,反应 1 小时。减压浓缩反应液,用柱层析纯化所得残余物,得到标题产物[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 12m(76 mg, 白色固体),产率: 27.6%。

## 第十三步

(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇

将[(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4-三苄氧基-5-[4-氯-3-[[4-(2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-1-基]甲醇 12m(76 mg, 0.10 mmol)溶解于 10 mL 四氢呋喃和甲醇(v:v=1:1)的混合溶剂中,依次加入邻二氯苯(103  $\mu$ L, 0.9 mmol)和钯/碳(180 mg, 10%),氢气置换三次,反应 2 小时。过滤反应液,减压浓缩滤液,用柱层析纯化所得残余物,得到标题产物(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-[4-氯-3-[[4-(2,2,2-二氟乙氧基)苯基]甲基]苯基]-1-(羟甲基)-6,8-二氧杂双环并[3.2.1]辛烷-2,3,4-三醇 12(17 mg, 浅黄色固体,产率: 34.0%)。

MS  $m/z$  (ESI): 490.24 [M+18]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.48-7.49 (m, 1H), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.15-7.17 (d, 2H), 6.88-6.91 (d, 2H), 6.02-6.29 (ddt, 1H), 4.23-4.24 (d, 1H), 4.20-4.21 (d, 1H), 4.16-4.17 (d, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.78-3.88 (m, 2H), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.55-3.57 (m, 2H)

测试例:

## SGLT1 和 SGLT2 活性测定

以下方法可用来测定本发明化合物对 SGLT1 和 SGLT2 的抑制活性。实验方法简述如下：

在 96 孔板中接种 SGLT1 或 SGLT2 瞬转株(根据现有文献“Diabetes, 57, 1723-1729, 2008”制备而得,其中 SGLT1 和 SGLT2 的 cDNA 购买于 Origene 公司),  
5 细胞密度为  $1-1.5 \times 10^4$ 。细胞在  $37^\circ\text{C}$ ,  $5\% \text{CO}_2$  条件下培养 48 小时后,用  $200 \mu\text{L}$  无钠缓冲液洗两次;在孔中加入  $90 \mu\text{L}$  含不同浓度待测化合物的含钠缓冲液,每个待测化合物相应浓度做 3 个复孔。化合物在  $37^\circ\text{C}$  条件下孵育 15 分钟后,在 96 孔板每孔加入  $10 \mu\text{L}$  共  $0.1 \mu\text{Ci}$  [ $^{14}\text{C}$ ] Methyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside (甲基  $\alpha$ -D-吡喃葡萄糖苷)。  
10  $37^\circ\text{C}$  孵育 2 小时后弃上清,用预冷的无钠缓冲液洗细胞两次后,用  $100 \mu\text{L}$   $200 \text{ mM}$  NaOH 溶解细胞,加入  $100 \mu\text{L}$  闪烁液,混匀。用液闪仪对  $^{14}\text{C}$  进行定量检测。

化合物的  $\text{IC}_{50}$  值可以通过不同浓度下的凝集率计算得到。

| 实施例编号 | $\text{IC}_{50}$ (SGLT2)/ nM | $\text{IC}_{50}$ (SGLT1)/ $\mu\text{M}$ |
|-------|------------------------------|-----------------------------------------|
| 1     | 9.53                         | >2                                      |
| 2     | 3.65                         | >2                                      |
| 3     | 8.08                         | >2                                      |
| 4     | 6.92                         | 2.6                                     |
| 5     | 1.49                         | 2.52                                    |
| 7     | 4.58                         | 14.26                                   |
| 8     | 1.42                         | 0.6                                     |
| 9     | 9.28                         | 1.26                                    |
| 10    | 3.31                         | 1.22                                    |
| 11    | 6.35                         | 3.55                                    |

结论：本发明化合物对 SGLT2 的选择性高,对 SGLT2 具有明显的抑制作用。

15

## 降血糖作用的初步评价

## 1. 研究目的

观察受试化合物对糖负荷小鼠血糖值的影响,使用血糖仪对给药给糖2小时内不同时刻小鼠尾部采血中含糖量进行测定并加以分析,初步评价其在体内的降血糖作用。

20

## 2. 受试化合物

实施例1, 实施例2和实施例4化合物

## 3. 试验动物

健康ICR小鼠(体重20-24 g)24只,雌12雄12,购自上海西普尔-必凯实验动物有  
25 限公司,动物生产许可证号: SCXK(沪)2008-0016。

## 4. 药物配制

称取适量样品加水(水源为公司自产纯净水)分别配制成0.1 mg/mL的水溶液(其中含有5%的DMSO用于助溶)。

## 5. 试验方法

## 5.1 剂量设置

给药剂量分别为1 mg/kg，Blank组给与水(均含有5%的DMSO)。

## 5.2 给药方法

灌胃给药，给药15分钟后按4g/kg给与20%的葡萄糖溶液(每只小鼠给与0.8 mL)。

## 10 5.3 血糖值的测定

按剂量给药，测定血糖值(-15 分钟)。

给药15分钟后按4 g/kg给与20%的葡萄糖溶液，并在0、15、30、45、60、120 分钟时使用罗氏罗康全血糖测定仪测定各小鼠的血糖值，并计算药-时的曲线下面积(AUC)的下降率。

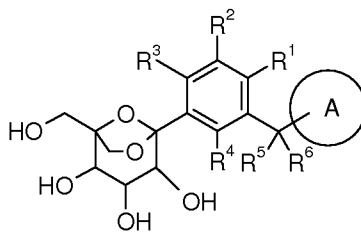
## 15 6. 试验结果:

| 实施例编号 | AUC 下降率% |
|-------|----------|
| 1     | 10.04    |
| 2     | 12.95    |
| 4     | 15.88    |
| 5     | 14.13    |
| 6     | 10.15    |
| 7     | 10.75    |
| 8     | 20.49    |

结论：本发明化合物在给药 15 分钟后，血糖明显下降。

## 权利要求书:

1、通式(I)所示的化合物、其可药用的盐或其立体异构体:



(I)

5 其中:

环 A 选自芳基或杂芳基, 其中芳基或杂芳基各自独立任选进一步被一个或多个选自卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$  或  $-C(O)NR^8R^9$  的取代基所取代, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自可以独立任选进一步被一个或多个选自氧原子、卤素、烯基、炔基、硝基、氰基、烷氧基、环烷基、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$  或  $-C(O)NR^8R^9$  的取代基所取代;

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  或  $R^4$  各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、羟基、氨基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个选自氧原子、卤素、羟基、氨基、烷基、烷氧基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

或者,  $R^2$  和  $R^3$  可以与相连接的苯基稠合成一个环, 这个环任选为环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

条件是, 当环 A 为苯基,  $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  为氢原子,  $R^1$  选自氢原子、 $C_{1-4}$  烷基、F、Cl、氰基或  $-OR^{10}$  时, 环 A 不能被一个选自  $C_{1-4}$  烷基、F、Cl、氰基、羟基、 $-OR^{11}$ 、F 取代的  $C_{1-2}$  烷基、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $C_{3-6}$  环烷基, 含 1-2 个 N、O 或 S 的  $C_{5-6}$  饱和杂环基的取代基所取代;

$R^5$  和  $R^6$  各自独立地选自氢原子或氧原子;

$R^7$  选自氢原子、氧原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基可以各自独立地任选进一步被一个或多个选自氧原子、烷基、卤素、羟基、氨基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代;

$R^8$  或  $R^9$  各自独立选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地任选进一步被一个或多个

个选自烷基、卤素、羟基、氨基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

或者， $R^8$  或  $R^9$  与相连接的氮原子形成杂环基，其中所述的杂环基内含有一个或多个 N、O 或  $S(O)_m$  杂原子，并且所述杂环基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧酸或羧酸酯的取代基所取代；

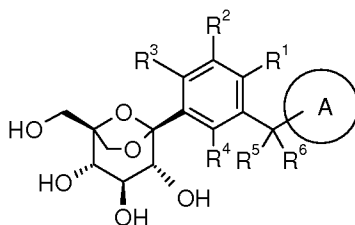
$R^{10}$  为  $C_{1-4}$  烷基；

$R^{11}$  选自  $C_{1-4}$  烷基、 或 ；且

$m$  为 0, 1 或 2。

10

2、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物、其可药用的盐或其立体异构体，其中包括通式(II)所示的化合物或其可药用的盐：



(II)

15 3、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物、其可药用的盐或其立体异构体，其中：

环 A 为芳基，其中芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$  或  $-C(O)NR^8R^9$ ，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立任选进一步被一个或多个选自氡原子、卤素、烯基、炔基、硝基、氰基、烷氧基、环烷基、 $-OR^7$ 、 $-S(O)_mR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^9$  或  $-C(O)NR^8R^9$  的取代基所取代。

25 4、根据权利要求 3 所述的通式(I)所示的化合物、其可药用的盐或其立体异构体，其中：

$R^2$ 、 $R^3$  或  $R^4$  各自独立地为氢原子；且

$R^1$  为卤素。

5、根据权利要求 3 所述的通式(I)所示的化合物、其可药用的盐或其立体异构

体, 其中:

环 A 为苯基, 其中苯基任选进一步被 1~5 个选自卤素或-OR<sup>7</sup>的取代基所取代;

5 R<sup>7</sup> 为烷基, 其中所述的烷基可以进一步被 1~3 个选自氘原子、卤素、烷氧基或环烷氧基的取代基所取代。

6、根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物、其可药用的盐或其立体异构体, 其中:

10 环 A 为杂芳基, 其中杂芳基可以任选被一个或多个选自卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR<sup>7</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)OR<sup>7</sup>、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>或-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立任选进一步被一个或多个选自氘原子、卤素、烯基、炔基、硝基、氰基、烷氧基、环烷基、-OR<sup>7</sup>、-S(O)<sub>m</sub>R<sup>7</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)OR<sup>7</sup>、-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>或-C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>的取代基所取代。

15

7、根据权利要求 6 所述的通式(I)所示的化合物、其可药用的盐或其立体异构体, 其中:

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>或 R<sup>4</sup>各自独立地为氢原子;

R<sup>1</sup>为卤素。

20

8、根据权利要求 6 所述的通式(I)所示的化合物、其可药用的盐或其立体异构

体, 其中环 A 为  或噻吩基。

25 9、根据权利要求 1~8 任何一项所述的通式(I)所示的化合物、其可药用的盐或其立体异构体, 其中: 环 A 任选被一个或多个选自卤素或-OR<sup>7</sup>的取代基所取代;

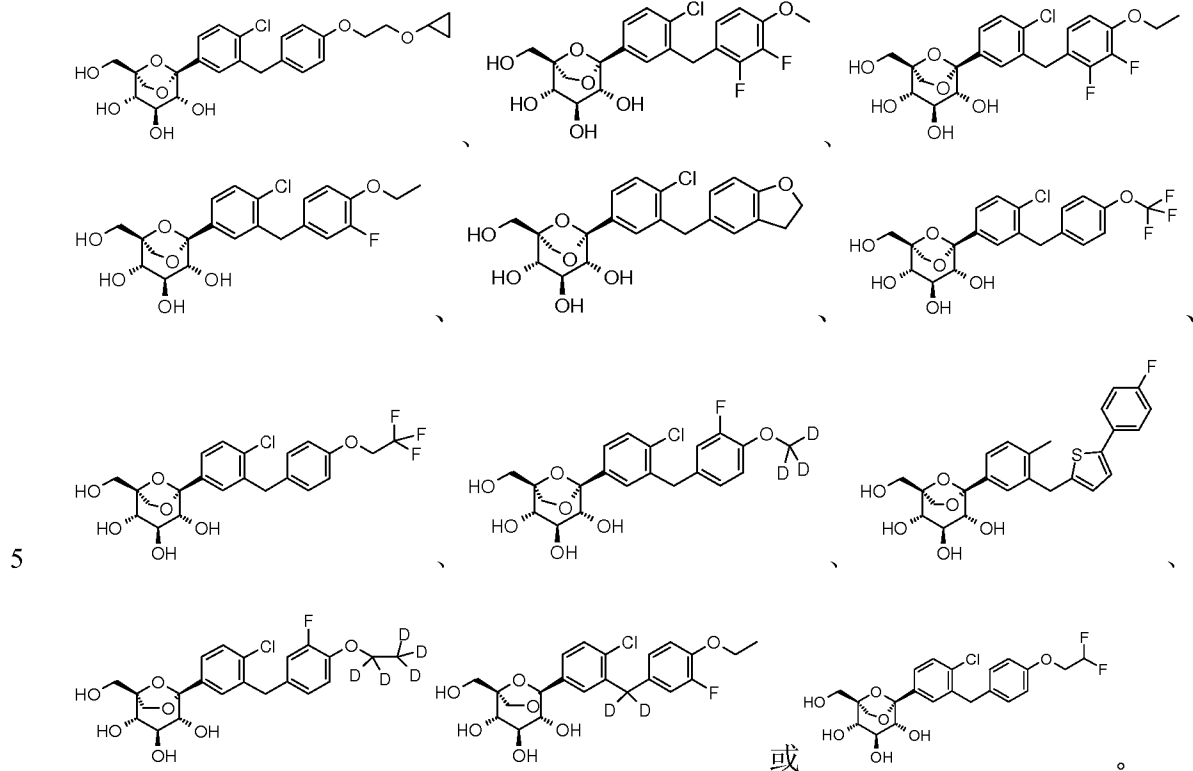
条件是, 当环 A 被一个 OR<sup>7</sup>的取代基所取代, 其中 R<sup>7</sup>为 C<sub>1-4</sub>烷基时, 则环 A 一定同时被一个或多个卤素所取代。

30 10、根据权利要求 1~9 任何一项所述的通式(I)所示的化合物、其可药用的盐或其立体异构体, 其中 R<sup>5</sup>或 R<sup>6</sup>为氘原子。

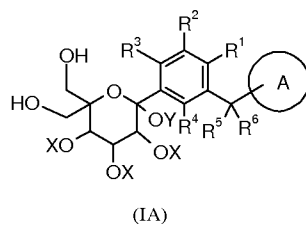
11、根据权利要求 1~9 任何一项所述的通式(I)所示的化合物、其可药用的盐或其立体异构体, 其中 R<sup>7</sup>为烷基, 其中烷基进一步被一个或多个选自氘原子的取代基所取代。

35

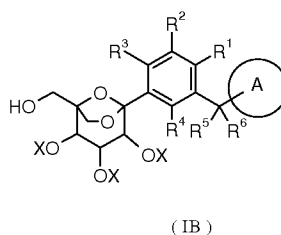
12、根据权利要求 1~11 任何一项所述的通式(I)所示的化合物、其可药用的盐或其立体异构体, 其中该化合物选自:



13、一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示化合物的方法, 该方法包括:



10 将通式(IA)化合物转化为通式(IB)化合物;



将通式(IB)化合物进一步脱去保护基得到通式(I)化合物;

其中:

$R^1 \sim R^6$  和环 A 的定义如权利要求 1 中所述;

15 X, Y 为羟基保护基团, 优选为烷基或苄基。

14、一种药物组合物, 其包括治疗有效剂量的根据权利要求 1~12 任何一项

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。

15、根据权利要求 1~12 任何一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或其立体异构体,或根据权利要求 14 所述的药物组合物在制备钠依赖性葡萄糖转运蛋白抑制剂中的用途。

16、根据权利要求 1~12 任何一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或其立体异构体,或根据权利要求 14 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。

17、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根据权利要求 1~12 任何一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或其立体异构体,或根据权利要求 14 所述的药物组合物。

18、根据权利要求 1~12 任何一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或其立体异构体,或根据权利要求 14 所述的药物组合物,其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。



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN2011/076680

**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: C07D493**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, CJFD, CNKI, EPODOC, WPI, VEN(SIPOABS, DWPI), CAPLUS, REGISTRY, aryl glucoside, diabetes, dioxa, bicyclo, octane, SGLT2, substructure search according to formula (I)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                              | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO2010023594A1 (PFIZER INC.), 04 Mar. 2010(04.03.2010), see pages 2, examples 1-14 and scheme 3 on page 17 of description, claims 1, 7-9, 16-20 | 1-5, 9-18             |
| A         |                                                                                                                                                 | 6-8                   |

☒ 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<br><b>29 Aug. 2011(29.08.2011)</b>                                                                                                                 | Date of mailing of the international search report<br><b>20 Oct. 2011 (20.10.2011)</b> |
| Name and mailing address of the ISA/CN<br>The State Intellectual Property Office, the P.R.China<br>6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China<br>100088<br>Facsimile No. 86-10-62019451 | Authorized officer<br><b>WANG Shaohua</b><br>Telephone No. (86-10)62086353             |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN2011/076680

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                    | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | Vincent MASCITTI et al. Stereoselective synthesis of a dioxo-bicyclo[3.2.1]octane SGLT2 inhibitor, 08 June 2010, Organic Letters, 2010, vol.12, No.13, pages 2940-2943, ISSN: 1523-7060, see Figure 3 | 1-5, 9-18             |
| A         |                                                                                                                                                                                                       | 6-8                   |
| PX        | WO2011051864A1(PFIZER INC.), 05 May 2011(05.05.2011), see claims 1-22, examples 1-9                                                                                                                   | 1-5, 9-18             |
| PA        |                                                                                                                                                                                                       | 6-8                   |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/CN2011/076680

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family  | Publication Date |
|--------------------------------------------|------------------|----------------|------------------|
| WO2010023594A1                             | 04.03.2010       | AU2009286380A8 | 17.03.2011       |
|                                            |                  | CA2733795A1    | 04.03.2010       |
|                                            |                  | US2010056618A1 | 04.03.2010       |
|                                            |                  | AU2009286380A1 | 04.03.2010       |
|                                            |                  | MX2011002166A1 | 30.04.2011       |
|                                            |                  | TW201014863A   | 16.04.2010       |
|                                            |                  | KR2011045093A  | 03.05.2011       |
|                                            |                  | EP2334687A1    | 22.06.2011       |
|                                            |                  | CN102149717A   | 10.08.2011       |
| WO2011051864A1                             | 05.05.2011       | None           |                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/076680

### A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

C07D493/10(2006.01)i

C07H7/04(2006.01)i

A61K31/357(2006.01)i

A61K31/35(2006.01)i

A61P3/10 (2006.01)i

A61P3/04 (2006.01)i

## 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: C07D493

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))

CNABS, CNTXT, CJFD, CNKI, EPODOC, WPI, VEN(SIPOABS, DWPI), CAPLUS, REGISTRY, 糖尿病, 芳基葡萄糖苷, 二氧, 双环, 辛烷, 三醇, aryl glucoside, diabetes, dioxa, bicyclo, octane, SGLT2, 根据式 (I) 结构式进行的子结构检索

## 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   |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| X    | WO2010023594A1 (PFIZER INC.), 04.3 月 2010(04.03.2010), 参见说明书第 2 页, 实施例 1-14, 第 17 页 scheme 3, 权利要求 1, 7-9, 16-20                                                                           | 1-5, 9-18 |
| A    |                                                                                                                                                                                            | 6-8       |
| X    | Vincent MASCITTI 等, Stereoselective synthesis of a dioxa-bicyclo[3.2.1]octane SGLT2 inhibitor, 08.6 月 2010, Organic Letters, 2010, 12 卷, 13 期, 第 2940-2943 页, ISSN: 1523-7060, 参见 Figure 3 | 1-5, 9-18 |
| A    |                                                                                                                                                                                            | 6-8       |
| PX   | WO2011051864A1(PFIZER INC.), 05.5 月 2011(05.05.2011), 参见权利要求 1-22, 实施例 1-9                                                                                                                 | 1-5, 9-18 |

☒ 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

“&amp;” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期  
29.8 月 2011(29.08.2011)

国际检索报告邮寄日期  
20.10 月 2011 (20.10.2011)

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  
  
王少华  
  
电话号码: (86-10) 62086353

| C(续). 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 |
| PA         |                   | 6-8     |

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号  
**PCT/CN2011/076680**

| 检索报告中引用的<br>专利文件 | 公布日期       | 同族专利           | 公布日期       |
|------------------|------------|----------------|------------|
| WO2010023594A1   | 04.03.2010 | AU2009286380A8 | 17.03.2011 |
|                  |            | CA2733795A1    | 04.03.2010 |
|                  |            | US2010056618A1 | 04.03.2010 |
|                  |            | AU2009286380A1 | 04.03.2010 |
|                  |            | MX2011002166A1 | 30.04.2011 |
|                  |            | TW201014863A   | 16.04.2010 |
|                  |            | KR2011045093A  | 03.05.2011 |
|                  |            | EP2334687A1    | 22.06.2011 |
| WO2011051864A1   | 05.05.2011 | CN102149717A   | 10.08.2011 |
|                  |            | 无              |            |

**A. 主题的分类**

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

C07D493/10(2006.01)i

C07H7/04(2006.01)i

A61K31/357(2006.01)i

A61K31/35(2006.01)i

A61P3/10 (2006.01)i

A61P3/04 (2006.01)i