



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101010276 B

(45) 授权公告日 2011. 01. 12

(21) 申请号 200580029174. X

C07D 213/65(2006. 01)

(22) 申请日 2005. 07. 26

C07C 65/26(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 231/12(2006. 01)

217065/2004 2004. 07. 26 JP

C07C 69/94(2006. 01)

340104/2004 2004. 11. 25 JP

C07D 333/56(2006. 01)

C07C 217/56(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 31/085(2006. 01)

2007. 02. 28

C07C 235/42(2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

A61K 31/343(2006. 01)

PCT/JP2005/013634 2005. 07. 26

C07C 255/54(2006. 01)

A61K 31/4409(2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

C07C 317/22(2006. 01)

W02006/011469 JA 2006. 02. 02

A61K 31/415(2006. 01)

(续)

(73) 专利权人 中外制药株式会社

(56) 对比文件

地址 日本东京

CN 1086806 A, 1994. 05. 18, 说明书第3页第4段至说明书第7页第2段.

(72) 发明人 松冈宏治 佐藤勉 西本昌弘

新闻信夫

WO 2004014931 A1, 2004. 02. 19, 说明书第5页第1段至说明书第27页第11段.

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

US 20030114390 A1, 2003. 06. 19, 说明书0011-0101段.

代理人 陈昕

CN 1087622 A, 1994. 06. 08, 说明书第3页第3段至说明书第6页第1段.

(51) Int. Cl.

C07C 43/23(2006. 01)

C07D 317/54(2006. 01)

C07C 43/253(2006. 01)

审查员 龙巧云

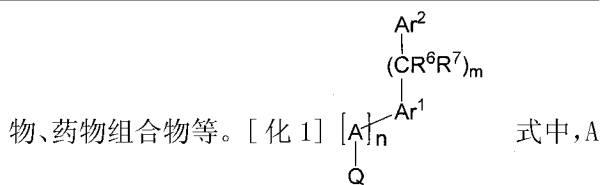
权利要求书 4 页 说明书 102 页

(54) 发明名称

环己烷衍生物、其前体药物及其盐、以及含有它的糖尿病治疗药

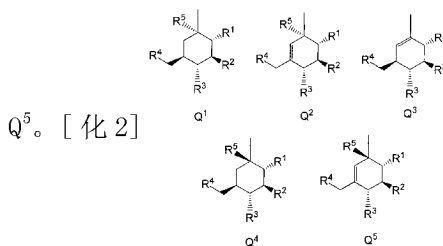
(57) 摘要

本发明的目的在于,提供一种具有血糖降低作用,进而具有药效持续性、代谢稳定性或者安全性等作为药物的优良特性的环己烷衍生物;以及提供一种用于预防或治疗胰岛素依赖性糖尿病(1型糖尿病)、胰岛素非依赖性糖尿病(2型糖尿病)等的糖尿病、糖尿病性合并症、肥胖症等的因高血糖症引起的疾病的药物组合物。根据本发明,提供一种式(I)的化合物或者其药物前体、或者它们的可药用的盐、以及含有该化合物的药



(I)

为-O-、-CH₂-、或者-NH-;n为选自0和1的整数;R⁶和R⁷各自独立地为氢原子或者C₁-C₆烷基;m为选自1~3的整数;Q为选自由下式表示的Q¹~



[转 续 页]

[接上页]

(51) Int. Cl.

C07C 323/20 (2006. 01)

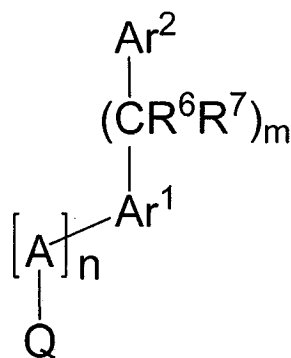
A61K 31/381 (2006. 01)

C07D 209/12 (2006. 01)

A61P 3/04 (2006. 01)

C07D 307/80 (2006. 01)

1. 由式 (I) 表示的化合物或者它们的可药用的盐：



(I)

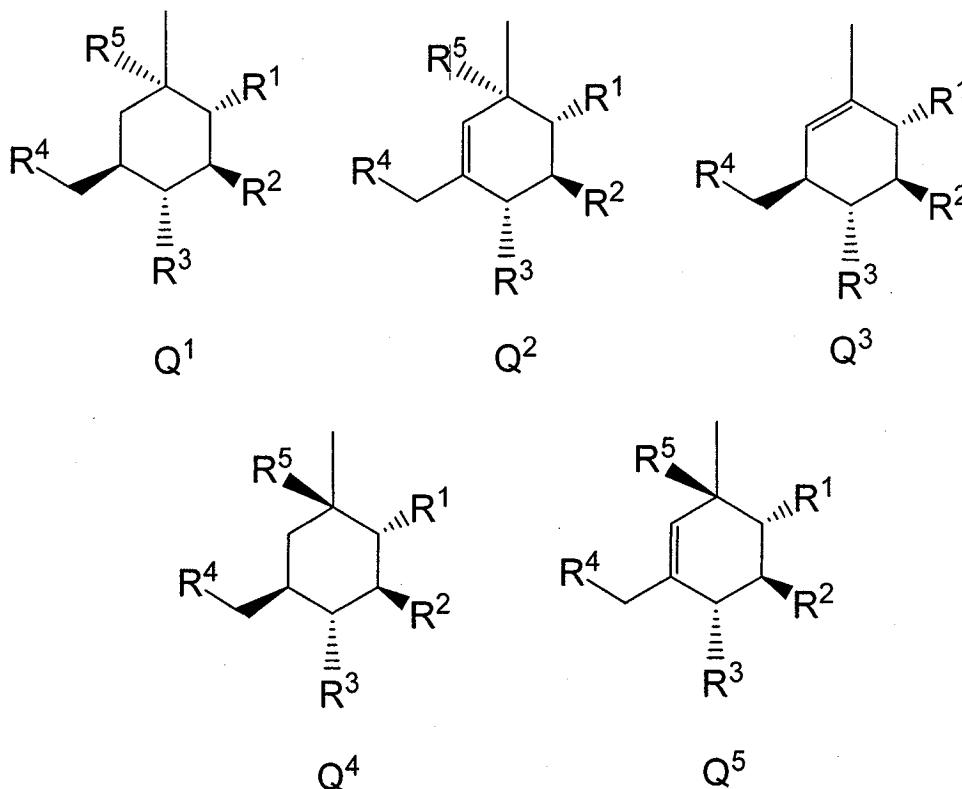
式中，

n 为 0, 或者 n 为 1, A 为 $-O-$ ；

R^6 和 R^7 各自独立地为氢原子；

m 为 1；

Q 是选自由下式表示的 $Q^1 \sim Q^5$ 中的取代的 6-元碳环：



R^1 、 R^2 、 R^3 、和 R^4 各自独立地是羟基；

R^5 选自氢原子或羟基；

Ar^1 为亚苯基、亚噻吩基或亚吡啶基, 这些基团可被 1 个以上的 R_b 取代；

Ar^2 为可被 1 个以上的 R_b 取代的苯基；

R_b 各自独立地选自卤素原子、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、和

C_1-C_6 链烯基。

2. 权利要求 1 所述的化合物或者它们的可药用的盐,其中, n 为 1。

3. 权利要求 2 所述的化合物或者它们的可药用的盐,其中,在 Ar^1 上,取代基 $-(CR^6R^7)_m-Ar^2$ 键合到与键合有取代基 A 的环原子相邻接的环原子上。

4. 权利要求 1 所述的化合物或者它们的可药用的盐,其中, n 为 0。

5. 权利要求 4 所述的化合物或者它们的可药用的盐,其中,在 Ar^1 上,取代基 $-(CR^6R^7)_m-Ar^2$ 键合到从键合有 Q 的环原子离开的第 2 个环原子上。

6. 选自下述的化合物,或者它们的可药用的盐:

[2-(4- 甲氧基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[1S,2R,3R,4R,6S]-4- 羟甲基-6-[3-(4- 甲氧基苄基) 苄基] 环己-1,2,3- 三醇;

[2-(4- 环戊基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(4- 氯苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

(2- 苄基苄基)-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(4- 异丙基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(4- 环丙基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(4- 正丙基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(4- 甲基硫烷基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[3- 氟-2-(4- 甲氧基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(4- 甲氧基苄基)-4- 甲基苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(3- 甲氧基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(4- 甲氧基苄基)-4- 甲氧基苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(4- 甲氧基苄基)-6- 甲基苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(4- 甲氧基苄基)-4- 氟苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(3- 氟苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(3- 甲基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[5- 氟-2-(4- 甲氧基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(4- 氟苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(3,4- 二甲氧基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(4- 乙基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[5- 甲氧基-2-(4- 甲氧基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(4- 乙氧基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(4- 叔丁基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(4- 甲基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[3- 甲氧基-2-(4- 甲氧基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(4- 甲氧基苄基)-3- 甲基苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(3- 氟-4- 甲氧基苄基) 苄基]-5a- 碳- α -D- 吡喃葡萄糖苷;

[4-(4- 环丙基苄基) 吡啶-3- 基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(4- 乙烯基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(3- 氟-4- 甲基苄基) 苄基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷;

[2-(4-甲氧基-3-甲基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷；
[2-(3-氯-4-甲氧基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷；
[2-(4-环丁基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷；
[2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷；
[2-(4-乙基苄基)噁吩-3-基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷；
[2-(4-环丙基苄基)-5-甲基噁吩-3-基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷；
[2-(4-乙基苄基)-5-甲基噁吩-3-基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷；
[5-氯-2-(4-环丙基苄基)噁吩-3-基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷；
(1R,2S,3R,6R)-6-[2-(4-环丙基苄基)苯氧基]-4-(羟甲基)环己-4-烯-1,2,3-三醇；
(1R,2S,3R,6R)-4-羟甲基-6-[2-(4-甲氧基苄基)苯氧基]环己-4-烯-1,2,3-三醇；
(1R,2S,3S,6R)-4-[3-(4-乙基苄基)苯基]-6-(羟甲基)环己-4-烯-1,2,3-三醇；
(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[3-(4-乙基苄基)-4-甲氧基苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇；
(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-乙基苄基)-4-甲氧基苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇；
(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[2-乙氧基-5-(4-乙基苄基)苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇；
(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[2-乙氧基-5-(4-乙基苄基)苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇；
(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-乙基苄基)-2,4-二甲氧基苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇；
(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-乙基苄基)-2,4-二甲氧基苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇；
(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-乙基苄基)-2-甲基苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇；
(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-乙基苄基)-2-甲基苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇；
(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-乙基苄基)-2-甲氧基苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇；
(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-乙基苄基)-2-甲氧基苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇；
(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-异丙基苄基)-2-甲氧基苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇；
(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-乙基苄基)苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇；
(1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-环丙基苄基)苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇；
(1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-乙基苄基)-2-氟苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇；

(1S, 2R, 3S, 4R, 5R)-1-[5-(4-乙基苄基)-2-氟苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇；

(1R, 2R, 3S, 4R, 5R)-5-羟甲基-1-[3-(4-甲氧基苄基)苯基]环己-1,2,3,4-四醇；
和

(1S, 2R, 3S, 4R, 5R)-5-羟甲基-1-[3-(4-甲氧基苄基)苯基]环己-1,2,3,4-四醇。

7. 权利要求 1-6 任一项中所述的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于预防或治疗糖尿病、因高血糖症引起的糖尿病性合并症、或肥胖症。

8. 权利要求 7 的用途,其中,所述糖尿病是 1 型糖尿病或 2 型糖尿病。

9. 药物组合物,其中含有用于预防或治疗糖尿病、因高血糖症引起的糖尿病性合并症、或肥胖症的权利要求 1 ~ 6 任一项所述的化合物。

环己烷衍生物、其前体药物及其盐、以及含有它的糖尿病治疗药

技术领域

[0001] 本发明涉及一种作为药物有用的环己烷衍生物、或者其前体药物或者它们的可药用的盐。更详细地说,本发明特别是涉及一种能够通过抑制 Na^+ -葡萄糖共输送体 2(SGLT2)来作为胰岛素依赖性糖尿病(1型糖尿病)、胰岛素非依赖性糖尿病(2型糖尿病)等的糖尿病、糖尿病性合并症、肥胖症等的因高血糖症引起的疾病的预防或治疗剂有用的环己烷衍生物及其前体药物以及它们的盐。

背景技术

[0002] 近年来,由于饮食生活的欧美化、慢性运动不足等原因,导致糖尿病患者逐渐增多。糖尿病患者中,由于慢性高血糖,使得胰岛素分泌和胰岛素敏感性均降低,这进一步使血糖值上升,导致症状的恶化。迄今为止,作为糖尿病治疗药,使用双胍类药、磺酰脲类药、糖苷酶抑制剂、胰岛素抵抗性改善药等。但是,据报导,双胍类药具有乳酸酸中毒的副作用;磺酰脲类药具有低血糖的副作用;糖苷酶抑制剂具有腹泻等的副作用;因此人们迫切希望开发出一类与这些药不同的具有新作用机理的糖尿病治疗药,这是目前的现状。

[0003] 据报导,作为来自天然的葡萄糖衍生物的根皮苷,通过抑制在肾脏附近肾小管的S1位置中存在的钠依赖性葡萄糖共输送体 2(SGLT2)来抑制在肾脏中过剩葡萄糖的再吸收,促进葡萄糖的排泄,显示出降低血糖的作用(参照非专利文献 1),从此以后至现在,基于抑制 SGLT2 的糖尿病治疗药的研究正在积极展开。

[0004] 例如,在特开 2000-80041 号公报(专利文献 1)、国际公开第 01/068660 号(专利文献 2)、国际公开第 04/007517 号(专利文献 3)等中,报导了作为 SGLT2 的抑制剂使用的化合物。但是,目前存在的问题是,根皮苷和上述专利申请中记载的化合物均具有葡萄糖作为部分结构,如果将它们经口给药,则由于小肠中存在的糖苷酶等而容易发生水解,从而使药理作用迅速消失。另外,据报导,在根皮苷的场合,作为苷元部分的根皮素强烈地抑制促进扩散型的糖输送体,例如,据报导,如果向大鼠静脉投给根皮素,则会发生脑内葡萄糖浓度减少的不良影响(例如,参照非专利文献 2)。

[0005] 因此,为了防止这种分解、提高吸收效率,人们正在进行将化合物转变成前体药物的尝试。但是,在投给前体药物的场合,希望该前体药物在靶器官内或者在其附近确实地发生代谢而转变为活性化合物,但是,在生物体内存在各种各样的代谢酶,而且个体差别很大,往往难以使前体药物发挥稳定的作用。另外,人们正在尝试将化合物的苷键转变为碳-碳键(参照专利文献 4~8),要求进一步提高包括活性和代谢稳定性等作为药物的特性。

[0006] [专利文献 1]

[0007] 特开 2000-080041 号公报

[0008] [专利文献 2]

[0009] 国际公开第 01/068660 号小册子 [パンフレット]

- [0010] [专利文献 3]
 [0011] 国际公开第 04/007517 号小册子
 [0012] [专利文献 4]
 [0013] 美国专利申请公开第 2001/041674 号
 [0014] [专利文献 5]
 [0015] 美国专利申请公开第 2002/137903 号
 [0016] [专利文献 6]
 [0017] 国际公开第 01/027128 号小册子
 [0018] [专利文献 7]
 [0019] 国际公开第 02/083066 号小册子
 [0020] [专利文献 8]
 [0021] 国际公开第 04/013118 号小册子
 [0022] [非专利文献 1]
 [0023] J. Clin. Invest.、第 93 卷、第 1037 页、1994 年
 [0024] [非专利文献 2]
 [0025] Stroke、第 14 卷、第 388 页、1983 年

发明内容

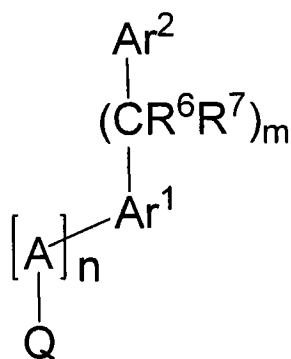
[0026] 本发明的目的在于,提供一种作为药物具有优良特性的环己烷衍生物。本发明的另一个目的在于,提供一种特别是具有血糖降低作用,进而具有药效持续性、代谢稳定性或者安全性等作为药物的优良特性的环己烷衍生物。进而,本发明的再一个目的在于,提供一种用于预防或治疗胰岛素依赖性糖尿病(1型糖尿病)、胰岛素非依赖性糖尿病(2型糖尿病)等的糖尿病、糖尿病性合并症、肥胖症等的因高血糖症引起的疾病的药物组合物。

[0027] 为了达到上述目的,本发明者进行了精心的研究,结果得到了由式(I)表示的环己烷衍生物具有优良的 SGLT2 抑制活性的知识,至此完成本发明。

[0028] 即,根据本发明的 1 个方面,提供由式(I)表示的环己烷衍生物或者其前体药物或者它们的可药用的盐:

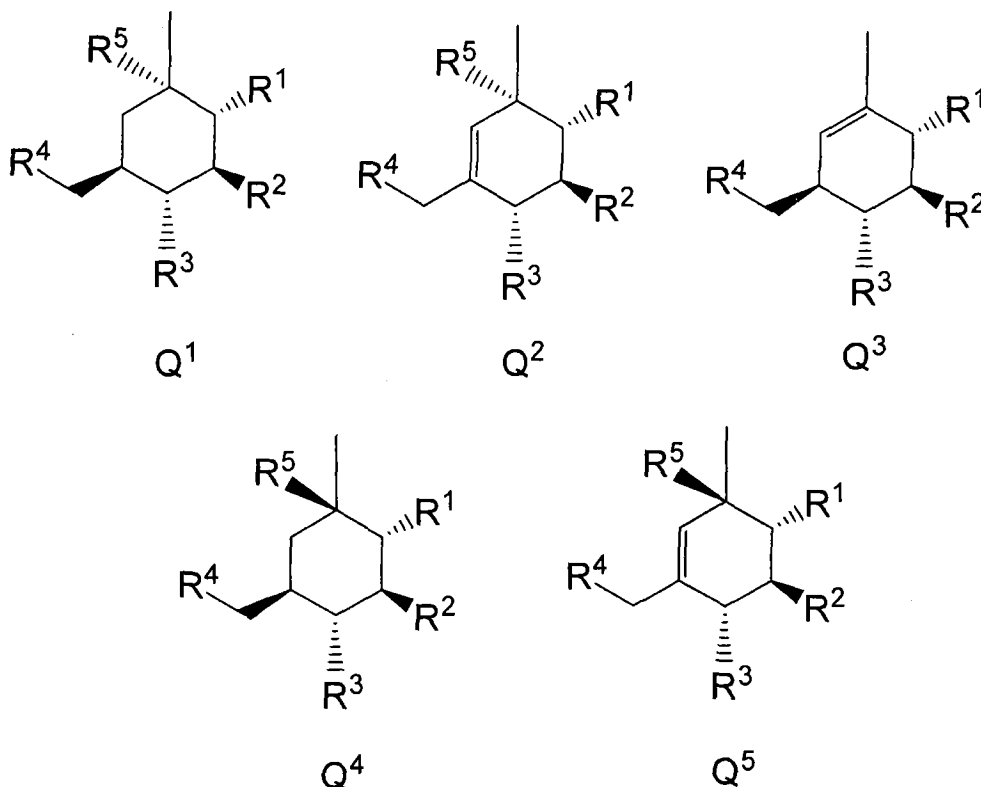
[0029] [化 1]

[0030]



(I)

- [0031] [式中, A 为 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、或者 $-NH-$;
 [0032] n 为从 0 和 1 中选出的整数 ;
 [0033] R^6 和 R^7 各自独立地为氢原子或者 C_1-C_6 烷基 ;
 [0034] m 为从 1 ~ 3 中选出的整数 ;
 [0035] Q 选自由下式表示的 $Q^1 \sim Q^5$;
 [0036] [化 2]
 [0037]



- [0038] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢原子、羟基、可被 1 个以上的 R_a 取代的 C_1-C_6 烷基、可被 1 个以上的 R_a 取代的 C_1-C_6 烷氧基、可被 1 个以上的 R_b 取代的 C_7-C_{14} 芳烷氧基、以及 $-OC(=O)R_x$;
 [0039] R_x 为可被 1 个以上的 R_a 取代的 C_1-C_6 烷基、可被 1 个以上的 R_b 取代的芳基、可被 1 个以上的 R_b 取代的杂芳基、可被 1 个以上的 R_a 取代的 C_1-C_6 烷氧基、或者 $-NR_eR_f$;
 [0040] Ar^1 为可被 1 个以上的 R_b 取代的亚芳基、或者可被 1 个以上的 R_b 取代的杂亚芳基, 该杂亚芳基也可以与芳香族碳环或芳香族杂环形成稠环 ;
 [0041] Ar^2 为可被 1 个以上的 R_b 取代的芳基、或者可被 1 个以上的 R_b 取代的杂芳基 ;
 [0042] R_a 各自独立地选自卤素原子、羟基、氰基、硝基、羧基、可被 1 个以上的 R_c 取代的 C_1-C_6 烷氧基、可被 1 个以上的 R_d 取代的芳基、可被 1 个以上的 R_d 取代的芳氧基、可被 1 个以上的 R_d 取代的杂芳基、可被 1 个以上的 R_d 取代的杂芳氧基、巯基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基亚硫酸基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、 $-NR_fR_g$ 、以及可被 1 个以上的 R_c 取代的 C_1-C_6 烷基羰基 ;
 [0043] R_b 各自独立地选自可被 1 个以上的 R_c 取代的 C_1-C_6 烷基、可被 1 个以上的 R_c 取代的 C_1-C_6 链烯基、可被 1 个以上的 R_c 取代的 C_3-C_8 环烷基、可被 1 个以上的 R_d 取代的 C_7-C_{14} 芳烷基、卤素原子、羟基、氰基、硝基、羧基、可被 1 个以上的 R_c 取代的 C_1-C_6 烷氧基、可被 1 个以上的 R_d 取代的芳基、可被 1 个以上的 R_d 取代的芳氧基、可被 1 个以上的 R_d 取代的杂

芳基、可被 1 个以上的 Rd 取代的杂芳氧基、巯基、C₁-C₆ 烷硫基、C₁-C₆ 烷基亚硫酸基、C₁-C₆ 烷基磺酰基、-NRfRg、可被 1 个以上的 Rc 取代的 C₁-C₆ 烷基羰基、C₁-C₃ 亚烷二氧基、杂环基、-CO₂Ri、以及 -CONRiRj；

[0044] Rc 各自独立地选自卤素原子、羟基、氰基、硝基、羧基、可被 1 个以上的卤素原子取代的 C₁-C₆ 烷氧基、可被 1 个以上的 Rd 取代的芳基、可被 1 个以上的 Rd 取代的芳氧基、可被 1 个以上的 Rd 取代的杂芳基、可被 1 个以上的 Rd 取代的杂芳氧基、氨基、C₁-C₆ 烷基氨基、以及二 (C₁-C₆ 烷基) 氨基；

[0045] Rd 各自独立地选自可被 1 个以上的卤素原子取代的 C₁-C₆ 烷基、可被 1 个以上的卤素原子取代的 C₁-C₆ 烷氧基、可被 1 个以上的卤素原子取代的 C₇-C₁₄ 芳烷基、卤素原子、羟基、氰基、硝基、氨基、C₁-C₆ 烷基氨基、以及二 (C₁-C₆ 烷基) 氨基；

[0046] Re 为氢原子、可被 1 个以上的 Rc 取代的 C₁-C₆ 烷基、可被 1 个以上的 Rd 取代的芳基、或者可被 1 个以上的 Rd 取代的杂芳基；

[0047] Rf 为氢原子、或者可被 1 个以上的 Rc 取代的 C₁-C₆ 烷基；

[0048] Rg 为氢原子、可被 1 个以上的 Rc 取代的 C₁-C₆ 烷基、可被 1 个以上的 Rc 取代的 C₁-C₆ 烷基羰基、可被 1 个以上的 Rd 取代的芳基、可被 1 个以上的 Rd 取代的杂芳基、氨基甲酰基、可被 1 个以上的 Rc 取代的 C₁-C₆ 烷氧基羰基、或者可被 1 个以上的 Rc 取代的 C₁-C₆ 烷基磺酰基；或者

[0049] Re 与 Rf、以及 Rf 与 Rg 也可以与它们所键合的氮原子一起，形成 4 ~ 7 元杂环；

[0050] Ri 和 Rj 各自独立地选自氢原子、可被 1 个以上的 Rc 取代的 C₁-C₆ 烷基、可被 1 个以上的 Rc 取代的 C₃-C₈ 环烷基、以及可被 1 个以上的 Rd 取代的 C₇-C₁₄ 芳烷基]。

[0051] 根据本发明的另一方面，提供 n 为 1 的由式 (I) 表示的环己烷衍生物或者其前体药物或者它们的可药用的盐。此处，A 优选为 -O- 或者 -NH-。另外，在 Ar¹ 上的取代方式优选是，取代基 -(CR⁶R⁷)_m-Ar² 键合到与键合有取代基 A 的环原子相邻接的环原子上，例如在 Ar¹ 为亚苯基的场合，优选邻位取代体；另外，例如在 Ar¹ 为亚噻吩基的场合，优选 2,3 取代、或者 3,4 取代；进而，例如在 Ar¹ 为亚吡啶基 [pyridinylene] 的场合，优选 2,3 取代、3,4 取代、4,5 取代、或者 5,6 取代。另外，在 Ar¹ 为亚吡唑基 [pyrazolylene] 的场合，优选 3,4 取代、4,5 取代、或者 1,5 取代。应予说明，取代基 A 和取代基 -(CR⁶R⁷)_m-Ar² 也可以与环氮原子键合。

[0052] 根据本发明的其他方面，提供 n 为 0 的由式 (I) 表示的环己烷衍生物或者其前体药物或者它们的可药用的盐。此处，在 Ar¹ 上的取代方式优选是，取代基 -(CR⁶R⁷)_m-Ar² 键合到从键合有 Q 的环原子离开 2 个原子的环原上，例如在 Ar¹ 为亚苯基的场合，优选间位取代体；另外，例如在 Ar¹ 为亚吡啶基的场合，优选 2,4 取代、3,5 取代、4,6 取代、或者 1,6 取代；进而，例如在 Ar¹ 为亚吡啶基 [indolylene] 的场合，优选 1,3 取代、3,4 取代、4,6 取代、或者 5,7 取代。另外，在 Ar¹ 为亚吡唑基的场合，优选 1,3 取代、3,5 取代、或者 1,4 取代。应予说明，取代基 A 和取代基 -(CR⁶R⁷)_m-Ar² 也可以与环氮原子键合。

[0053] 在上述的式 (I) 中，m 优选为 1。另外，Ar¹ 优选为亚苯基、亚萘基、亚噻吩基、亚吡啶基、亚吡唑基、或者亚吡唑基，特别优选为亚苯基、亚噻吩基、亚吡啶基、或者亚吡唑基（这些基团也可以被 1 个以上的 Rb 取代）。

[0054] 在上述的式 (I) 中，m 优选为 1，另外，Ar² 优选为苯基、萘基、噻吩基、苯并呋喃基、

苯并噻吩基、苯并二噁茂基 [benzodioxolyl]、2,3-二氢苯并呋喃基、或者 2,3-二氢苯并噻吩基,特别优选为苯基、苯并二噁茂基、或者 2,3-二氢苯并呋喃基(这些基团也可以被 1 个以上的 Rb 取代)。

[0055] 在上述的式 Q¹ ~ Q⁵ 中, R¹、R²、R³、R⁴、和 R⁵ 优选各自独立地为选自羟基和 -OC(=O)Rx 的基团。

[0056] 根据本发明的其他方面,提供一种 m 为 1、n 为 1、A 为 -O- 或者 -NH-、Ar¹ 选自亚苯基、亚萘基、亚噻吩基、亚吡啶基、亚吡啉基、或者亚吡啶基(这些基团可被 1 个以上的 Rb 取代)、Ar² 为苯基、萘基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并二噁茂基、2,3-二氢苯并呋喃基、或者 2,3-二氢苯并噻吩基(这些基团可被 1 个以上的 Rb 取代)、R¹、R²、R³、R⁴、和 R⁵ 各自独立地选自羟基和 -OC(=O)Rx 的、上述式 (I) 的化合物、或者其前体药物或者它们的可药用的盐。

[0057] 根据本发明的其他方面,提供一种 m 为 1、n 为 0、Ar¹ 为亚苯基、亚萘基、亚噻吩基、亚吡啶基、亚吡啉基、或者亚吡啶基(这些基团可被 1 个以上的 Rb 取代)、Ar² 为苯基、萘基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并二噁茂基、2,3-二氢苯并呋喃基、或者 2,3-二氢苯并噻吩基(这些基团可被 1 个以上的 Rb 取代)、R¹、R²、R³、R⁴、和 R⁵ 各自独立地选自羟基和 -OC(=O)Rx 的、上述式 (I) 的化合物、或者其前体药物或者它们的可药用的盐。

[0058] 进而,根据本发明的其他方面,提供从下述中选出的化合物、或者其前体药物或者它们的可药用的盐:

[0059] [2-(4-甲氧基苄基)苯基]-5a-碳 [carba]-β-D-吡喃葡萄糖苷 [グルコピラノシド glucopyranoside];

[0060] [1S,2R,3R,4R,6S]-4-羟甲基-6-[3-(4-甲氧基苄基)苯基]环己烷-1,2,3-三醇;

[0061] [2-(4-三氟甲氧基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷;

[0062] [2-(4-环戊基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷;

[0063] [2-(4-氯苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷;

[0064] (2-苄基苄基)-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷;

[0065] [2-(4-异丙基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷;

[0066] [2-(4-环丙基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷;

[0067] [2-(4-正丙基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷;

[0068] [2-(4-三氟甲基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷;

[0069] [2-(4-甲基硫烷基 [sulfanyl] 苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷;

[0070] [3-氟-2-(4-甲氧基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷;

[0071] [2-(3-三氟甲基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷;

[0072] [2-(4-甲氧基苄基)-4-甲基苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷;

[0073] [2-(3-甲氧基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷;

[0074] [2-(4-甲氧基苄基)-4-甲氧基苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷;

[0075] [2-(4-甲氧基苄基)-6-甲基苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷;

[0076] [2-(4-甲氧基苄基)-4-氟苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷;

[0077] [2-(3-氟苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷;

- [0078] [2-(3- 甲基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0079] [5- 氟-2-(4- 甲氧基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0080] [2-(4- 甲基磺酰基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0081] [2-(4- 氟苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0082] [2-(3,4- 二甲氧基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0083] [2-(4- 乙基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0084] [2-(4- 羟基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0085] [2-(4- 氰基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0086] [2-(3- 三氟甲氧基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0087] [2-(4- 氨基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0088] [5- 甲氧基-2-(4- 甲氧基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0089] [2-(4- 甲氧基羰基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0090] [2-(4- 氨基甲酰基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0091] [2-(4-N,N- 二甲基氨基甲酰基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0092] [2-(4- 乙氧基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0093] [2-(4- 二氟甲氧基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0094] [2-(4- 叔丁基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0095] [2-(4- 甲基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0096] [2-(4- 甲氧基苄基)-5- 三氟甲基噻吩-3- 基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0097] [3- 甲氧基-2-(4- 甲氧基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0098] [2-(4- 甲氧基苄基)-3- 甲基苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；以及
- [0099] [2-(3- 氟-4- 甲氧基苄基) 苯基]-5a- 碳- α -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0100] [4-(4- 环丙基苄基) 吡啶-3- 基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0101] [2-(4- 羧基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0102] [2-(4- 乙烯基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0103] {2-[4-(2,2- 二氟乙烯基) 苄基] 苯基}-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0104] [2-(2,3- 二氢苯并呋喃-5- 基甲基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0105] [2-(3- 氟-4- 甲基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0106] [2-(4- 甲氧基-3- 甲基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0107] [2-(4- 吡啶-1- 基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0108] [2-(3- 氯-4- 甲氧基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0109] [2-(3,4- 亚甲二氧基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0110] [2-(4- 环丁基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0111] [2-(4- 乙酰基苄基) 苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0112] [2-(4- 甲氧基苄基)-5- 甲基苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0113] [2-(4- 乙基苄基) 噻吩-3- 基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0114] [2-(苯并噻吩-2- 基) 甲基苯基]-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0115] (R)-{2-[1-(4- 环丙基苄基) 乙基] 苯基}-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；
- [0116] (S)-{2-[1-(4- 环丙基苄基) 乙基] 苯基}-5a- 碳- β -D- 吡喃葡萄糖苷；

- [0117] [2-(4-环丙基苄基)-5-甲基噻吩-3-基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷；
- [0118] [2-(4-乙基苄基)-5-甲基噻吩-3-基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷；
- [0119] [5-氯-2-(4-环丙基苄基)噻吩-3-基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷；
- [0120] (1R,2S,3R,6R)-6-[2-(4-环丙基苄基)苯氧基]-4-(羟甲基)环己-4-烯-1,2,3-三醇；
- [0121] (1R,2S,3R,6R)-4-羟甲基-6-[2-(4-甲氧基苄基)苯氧基]环己-4-烯-1,2,3-三醇；
- [0122] (1R,2S,3S,6R)-4-[3-(4-乙基苄基)苯基]-6-(羟甲基)环己-4-烯-1,2,3-三醇；
- [0123] (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[3-(4-乙基苄基)-4-甲氧基苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇；
- [0124] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-乙基苄基)-4-甲氧基苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇；
- [0125] (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[2-乙氧基-5-(4-乙基苄基)苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇；
- [0126] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[2-乙氧基-5-(4-乙基苄基)苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇；
- [0127] (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-乙基苄基)-2,4-二甲氧基苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇；
- [0128] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-乙基苄基)-2,4-二甲氧基苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇；
- [0129] (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-乙基苄基)-2-甲基苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇；
- [0130] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-乙基苄基)-2-甲基苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇；
- [0131] (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-乙基苄基)-2-甲氧基苯基]羟甲基环己-1,2,3,4-四醇；
- [0132] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-乙基苄基)-2-甲氧基苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇；
- [0133] (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-乙基苄基)-2-三氟甲氧基苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇；
- [0134] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-异丙基苄基)-2-甲氧基苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇；
- [0135] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-乙基苄基)苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇；
- [0136] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-羟基苄基)苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇；
- [0137] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-乙基苄基)-2-羟基苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇；
- [0138] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-环丙基苄基)苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇；

[0139] (1R, 2R, 3S, 4R, 5R)-1-[5-(4-乙基苄基)-2-氟苯基]-5-(羟甲基)环己-1, 2, 3, 4-四醇;

[0140] (1S, 2R, 3S, 4R, 5R)-1-[5-(4-乙基苄基)-2-氟苯基]-5-(羟甲基)环己-1, 2, 3, 4-四醇;

[0141] (1R, 2R, 3S, 4R, 5R)-5-羟甲基-1-[3-(4-甲氧基苄基)苯基]环己-1, 2, 3, 4-四醇;

[0142] (1S, 2R, 3S, 4R, 5R)-5-羟甲基-1-[3-(4-甲氧基苄基)苯基]环己-1, 2, 3, 4-四醇;

[0143] (1R, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-[1-(4-乙基苄基)-1H-吡啶-3-基]-6-(羟甲基)环己-1, 2, 3-三醇。

[0144] 根据本发明的其他方面, 提供一种作为 Na^+ -葡萄糖共输送体抑制剂使用的、含有上述式 (I) 的化合物的药物组合物。

[0145] 根据本发明的其他方面, 提供一种用于预防或治疗例如胰岛素依赖性糖尿病 (1 型糖尿病) 或者胰岛素非依赖性糖尿病 (2 型糖尿病) 等糖尿病、因高血糖症引起的糖尿病性合并症、或者肥胖症的、含有上述式 (I) 的化合物的药物组合物。

[0146] 根据本发明的其他方面, 提供一种包括将上述式 (I) 的化合物或其盐的有效治疗量向患者给药的、胰岛素依赖性糖尿病 (1 型糖尿病)、胰岛素非依赖性糖尿病 (2 型糖尿病) 等糖尿病和因高血糖症引起的糖尿病性合并症、肥胖症的预防或治疗方法。

[0147] 在上述式 $Q^1 \sim Q^5$ 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、和 R^4 也可以各自独立地为选自例如羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_7 - C_{14} 芳烷氧基、或者 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_x$ 的基团, 特别地, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、和 R^5 优选皆为羟基。

[0148] 在本发明化合物中, n 优选为 1, 在该场合, A 优选为 $-O-$ 、 $-\text{NH}-$, 特别优选为 $-O-$ 。

[0149] 在上述式 (I) 中, Ar^1 和 Ar^2 各自可以被 1 ~ 4 个独立地选择的取代基 R_b 取代; 而作为 R_b , 优选为卤素原子; 羟基; 可以被 1 ~ 4 个选自卤素原子、羟基或者氨基的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基和 C_3 - C_8 环烷基; 可以被 1 ~ 4 个选自卤素原子、羟基或者氨基的取代基取代的 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 烷基磺基; 氰基; C_1 - C_6 烷基磺酰基; 硝基; 羧基; $-\text{NR}_e\text{R}_f$ (此处, R_e 为氢原子、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基羰基、氨基甲酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、或者 C_1 - C_6 烷氧羰基; R_f 为氢原子或者 C_1 - C_6 烷基); 5 或 6 元杂芳基; 或者 4 ~ 6 元杂环基。

[0150] 由 Ar^1 表示的基团中, 亚芳基是指由芳香族碳环、优选含有碳数为 6 ~ 10 的芳香族碳环的 2 价基团, 包括例如亚苯基、亚萘基等。杂亚芳基是指含芳香族杂环、优选 6 ~ 10 元的芳香族杂环的 2 价基团, 包括含有例如吡咯环、吡啶环、噻吩环、苯并噻吩环、呋喃环、苯并呋喃环、吡啶环、喹啉环、异喹啉环、噻唑环、苯并噻唑环、异噻唑环、苯并异噻唑环、吡唑环、吡啶环、噁唑环、苯并噁唑环、异噁唑环、苯并异噁唑环、咪唑环、苯并咪唑环、三唑环、苯并三唑环、嘧啶环、尿嘧啶环、吡嗪环、哒嗪环的杂亚芳基等。特别地, Ar^1 优选亚苯基、亚萘基、或者含有吡啶环、吡咯环、吡啶环、噻吩环、苯并噻吩环、呋喃环、苯并呋喃环、吡唑环的杂亚芳基, 更优选亚苯基、亚噻吩基、亚吡啶基、以及亚吡啶基。

[0151] 由 Ar^2 表示的基团中, 芳基是指苯基、萘基、萘基 [azuleny] ; 杂芳基是指吡咯基、吡啶基、噻吩基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、苯并异噻唑基、吡唑基、吡啶基、噁唑基、苯并噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基、咪唑基、苯并咪唑基、三唑基、苯并三唑基、嘧啶基、尿嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基等;

Ar² 优选为苯基、萘基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并二噁茂基、呋喃基、苯并呋喃基或者 2,3-二氢苯并呋喃基,更优选为苯基、苯并二噁茂基、或者 2,3-二氢苯并呋喃基。

[0152] 本说明书中,“C₁-C₆ 烷基”是指碳数 1~6 的直链状、支链状的烷基,包括例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、3-甲基丁基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、正己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3-乙基丁基以及 2-乙基丁基等。作为优选的 C₁-C₆ 烷基,可列举出例如直链状或支链状的碳数 1~3 的烷基,特别优选甲基、乙基。

[0153] 本说明书中,“C₃-C₈ 环烷基”是指碳数 3~8 的环状烷基,包括例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

[0154] 本说明书中,“C₁-C₆ 烷氧基”是指作为烷基部分具有碳数 1~6 的直链或支链状的烷基的烷氧基,包括例如,甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、3-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、1-甲基丁氧基、1-乙基丙氧基、正己氧基、4-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、1-甲基戊氧基、3-乙基丁氧基等。

[0155] 本说明书中,“芳基”是指具有碳数 6~10 的芳香族烃基的芳基,包括例如,苯基、1-萘基和 2-萘基等。

[0156] 本说明书中,“C₇-C₁₄ 芳烷基”是指含有上文定义的芳基的碳数为 7~14 的芳烷基,是指例如,苄基、1-苄乙基、2-苄乙基、1-萘基甲基、2-萘基甲基等。

[0157] 本说明书中,“C₇-C₁₄ 芳烷氧基”是指含有上文定义的芳烷基的、碳数为 7~14 的芳烷氧基,例如,苄氧基、1-苄乙氧基、2-苄乙氧基、1-萘基甲氧基、2-萘基甲氧基等。

[0158] 本说明书中,“杂芳基”是指含有 1 个以上的独立地选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子的 5~10 元芳香族杂环基,包括例如,呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基等。优选的杂芳基为吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基等的 5~6 元杂芳基,特别优选吡唑基。

[0159] 本说明书中,“芳氧基”是指作为芳基部分具有上文定义的碳数 6~10 的芳香族烃基的芳氧基,包括例如,苯氧基、1-萘氧基和 2-萘氧基等。

[0160] 本说明书中,“杂芳氧基”是指具有作为杂芳基部分含有上文定义的 1 个或者 1 个以上选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子的 5~10 元芳香族杂环基的杂芳氧基,包括例如,呋喃氧基、噻吩氧基、吡咯氧基、咪唑氧基、吡唑氧基、噁唑氧基、异噁唑氧基、噻唑氧基、异噻唑氧基、噁二唑氧基、噻二唑氧基、三唑氧基、四唑氧基、吡啶氧基、嘧啶氧基、吡嗪氧基、哒嗪氧基、吡啶氧基、喹啉氧基(キノリニルオキシ)、异喹啉氧基等。优选的杂芳氧基为 5~6 元环杂芳氧基。

[0161] 本说明书中,“C₁-C₆ 烷氨基”是指作为烷基部分具有碳数 1~6 的直链或支链状的烷基的烷氨基,包括例如,甲氨基、乙氨基、正丙氨基、异丙氨基、正丁氨基、仲丁氨基、异丁氨基、叔丁氨基、正戊氨基、3-甲基丁氨基、2-甲基丁氨基、1-甲基丁氨基、1-乙基丙氨基、正己氨基、4-甲基戊氨基、3-甲基戊氨基、2-甲基戊氨基、1-甲基戊氨基、3-乙基丁氨基以及 2-乙基丁氨基等。

[0162] 本说明书中,“二(C₁-C₆ 烷基)氨基”是指具有 2 个作为烷基部分的碳数 1~6 的直链或支链状的烷基的二烷基氨基,该 2 个烷基的部分可以相同或不同。该“二(C₁-C₆ 烷基)

氨基”中,包括例如,二甲氨基、二乙氨基、二正丙氨基、二异丙氨基、二正丁氨基、甲基-正丁氨基、甲基-仲丁氨基、甲基-异丁氨基、甲基-叔丁氨基、乙基-正丁氨基、乙基-仲丁氨基、乙基-异丁氨基以及乙基-叔丁氨基等。

[0163] 本说明书中,“ C_1-C_6 烷基硫基”是指作为烷基部分具有碳数 1~6 的直链或支链状的烷基的烷基硫基,包括例如,甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、仲丁硫基、异丁硫基、叔丁硫基、正戊硫基、3-甲基丁硫基、2-甲基丁硫基、1-甲基丁硫基、1-乙基丙硫基、正己硫基、4-甲基戊硫基、3-甲基戊硫基、2-甲基戊硫基、1-甲基戊硫基、3-乙基丁硫基以及 2-乙基丁硫基等。

[0164] 本说明书中,“ C_1-C_6 烷基亚硫酸基”是指作为烷基部分具有碳数 1~6 的直链或支链状的烷基的烷基亚硫酸基(-SO-R),包括例如,甲基亚硫酸基、乙基亚硫酸基、正丙基亚硫酸基、异丙基亚硫酸基、正丁基亚硫酸基、仲丁基亚硫酸基、异丁基亚硫酸基、叔丁基亚硫酸基、正戊基亚硫酸基、3-甲基丁基亚硫酸基、2-甲基丁基亚硫酸基、1-甲基丁基亚硫酸基、1-乙基丙基亚硫酸基、正己基亚硫酸基、4-甲基戊基亚硫酸基、3-甲基戊基亚硫酸基、2-甲基戊基亚硫酸基、1-甲基戊基亚硫酸基、3-乙基丁基亚硫酸基以及 2-乙基丁基亚硫酸基等。

[0165] 本说明书中,“ C_1-C_6 烷基磺酰基”是指作为烷基部分具有碳数 1~6 的直链或支链状的烷基的烷基磺酰基,包括例如,甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、异丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、正戊基磺酰基、3-甲基丁基磺酰基、2-甲基丁基磺酰基、1-甲基丁基磺酰基、1-乙基丙基磺酰基、正己基磺酰基、4-甲基戊基磺酰基、3-甲基戊基磺酰基、2-甲基戊基磺酰基、1-甲基戊基磺酰基、3-乙基丁基磺酰基以及 2-乙基丁基磺酰基等。

[0166] 本说明书中,“-OC(=O)-R_x”中包括例如, C_1-C_6 烷基羧基 [alkylcarbonyloxy group]、 C_7-C_{14} 芳烷基羧基、 C_1-C_6 烷氧基羧基、 C_7-C_{14} 芳烷氧基羧基等。此处,作为 C_1-C_6 烷基羧基,可列举出乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、新戊酰氧基等,特别优选乙酰氧基。作为 C_7-C_{14} 芳烷基羧基,可列举出苄基羧基、萘基甲基羧基等,优选苄基羧基。

[0167] 作为 C_1-C_6 烷氧基羧基,可列举出甲氧基羧基、乙氧基羧基等,优选甲氧基羧基。作为 C_7-C_{14} 芳烷氧基羧基,可列举出苄氧基羧基、萘基甲氧基羧基等,优选苄氧基羧基。

[0168] 本说明书中,作为卤素原子,可列举出例如氟原子、氯原子、溴原子和碘原子等。

[0169] 本说明书中,4~7 元杂环是指可以完全饱和也可以部分饱和或者完全不饱和的、可以含有 1 个以上氮原子和进而含有 1 个以上独立地选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子的杂环,包括例如,氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、吗啉等,特别优选哌啶。

[0170] 本说明书中,“芳香族碳环”是指 6~10 元的芳香族碳环,包括例如苯环和萘环等。

[0171] 本说明书中,“芳香族杂环”是指含有 1 个以上独立地选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子的 5~6 元的芳香族杂环,包括例如吡咯环、咪唑环、噻吩环、苯并噻吩环、呋喃环、苯并呋喃环、吡啶环、喹啉环、异喹啉环、噻唑环、苯并噻唑环、异噻唑环、苯并异噻唑环、吡唑环、咪唑环、噁唑环、苯并噁唑环、异噁唑环、苯并异噁唑环、咪唑环、苯并咪唑环、三唑环、苯并三唑环、噻啶环、尿噻啶环、吡嗪环、哒嗪环等。

[0172] 本说明书中，“杂环基”是指可以完全饱和也可以部分饱和或者完全不饱和的、含有独立地选自氧原子、氮原子和硫原子中 1 个以上的杂原子的 4~7 元的杂环基，包括例如，氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡咯基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、噁唑啉基、吗啉基、硫代吗啉基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、六亚甲基亚氨基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、四氢噻吩基、二氧戊环基、氧硫戊环基（オキサチオラニル）、二噁烷基等。该杂环基的连接位置，只要是能够在碳原子上或者在氮原子上进行取代的位置，就没有特殊限定。

[0173] 本说明书中，“ C_1-C_3 亚烷二氧基”是由式 $-O-(C_1-C_3 \text{ 亚烷基})-O-$ 表示的 2 价基团，包括例如亚甲二氧基、亚乙二氧基、二甲基亚甲二氧基等。

[0174] 另外，本发明化合物中，包括互变异构体、光学异构体等各种立体异构体的混合物和分离的异构体。

[0175] 本发明的化合物有时会形成酸加成盐。而且，根据取代基种类的不同，有时也可能与碱形成盐。作为这种盐，具体地可列举出与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸；甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸等有机酸；天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸的酸加成盐。另外，作为与碱形成的盐，可列举出与钠、钾、镁、钙、铝等无机碱形成的盐；与甲胺、乙胺、乙醇胺等有机碱形成的盐；与赖氨酸、鸟氨酸等碱性氨基酸形成的盐和铵盐。

[0176] 进而，本发明的化合物中，还包括水合物、可药用的各种溶剂合物和多晶型物等。

[0177] 应予说明，本发明的化合物不限于下述实施例中记载的化合物，而是包括全部的由上述式 (I) 表示的环己烷衍生物及其可药用的盐。

[0178] 另外，本发明中，还包括属于在生物体内代谢并转变为上述式 (I) 的化合物以及转变为其可药用的盐的化合物的所谓前体药物。作为形成本发明化合物的前体药物的基团，可列举出在 Prog. Med. 第 5 卷、第 2157-2161 页（1985 年）中记载的基团、和在广川书店 1990 年刊《药物的开发》第 7 卷分子设计第 163-198 页中记载的基团。

[0179] 本发明的化合物，可以根据基于其基本骨架或者取代基的种类的特征，采用各种公知的合成法来制备。此时，根据官能团种类的不同，有时在原料或者中间体的阶段用适当的保护基将该官能团保护起来在制备技术上是优选的，然后在后续工序中除去该保护基，这样就可以得到所希望的化合物。作为制备工序中需要保护的官能团，可列举出例如羟基和羧基等，作为上述的保护基，可列举出例如 Greene 和 Wuts 著的“Protective Groups in Organic Synthesis”第 2 版中记载的保护基。关于所使用的保护基以及保护基的引入和除去时的反应条件，也可以基于上述文献等公知的技术适宜选择。

[0180] 本发明的化合物具有对与肾脏中的葡萄糖再吸收有关的钠依赖性葡萄糖供输送体 2 (SGLT2) (J. Clin. Invest.、第 93 卷、第 397 页、1994 年) 的抑制活性。由于 SGLT2 被抑制，因此使糖的再吸收受到抑制，从而使多余的糖被排出体外，这样就不会增加胰腺 β 细胞的负荷，通过使高血糖恢复正常而达到治疗糖尿病的效果和改善抗胰岛素抵抗性的效果。

[0181] 因此，根据本发明的 1 个方面，提供一种用于预防或治疗例如，糖尿病、糖尿病相关疾病和糖尿病合并症的药物，该药物可通过抑制 SGLT2 的活性而使疾病或者状态得到改善。

[0182] 此处,“糖尿病”包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病、由于特定原因引起的其他类型的糖尿病。另外,“糖尿病相关疾病”包括例如肥胖、高胰岛素血症、糖代谢异常、高脂质血症、高胆固醇血症、高三甘油酯血症、脂质代谢异常、高血压、充血性心脏衰竭、浮肿、高尿酸血症、痛风等。

[0183] 另外,“糖尿病合并症”包含急性合并症和慢性合并症的任一种。作为“急性合并症”,可列举出例如高血糖(血中酮酸中毒等)、感染病(皮肤、软组织、胆道系统、呼吸系统、尿路感染等)等;作为“慢性合并症”,可列举出毛细血管病(肾病、视网膜病)、动脉硬化症(粥样硬化性动脉硬化症、心肌梗塞、脑梗塞、下肢动脉闭塞等)、神经病变(感觉神经、运动神经、自主神经等)、足坏疽等。作为主要的糖尿病合并症,可列举出糖尿病视网膜病、糖尿病肾病、糖尿病神经病变。

[0184] 另外,本发明的化合物也可以与 SGLT2 活性抑制剂以外的不同作用机理的糖尿病治疗药、糖尿病合并症治疗药、高脂血症治疗药、高血压治疗药等合并使用。通过将本发明的化合物与其他药剂组合,可以期待,与使用单剂治疗上述疾病时获得的效果相比,在合并使用时可以获得协同的效果。

[0185] 作为可并用的“糖尿病治疗药、糖尿病合并症治疗药”,可列举出例如,胰岛素敏感性增强药(PPAR γ 激动剂、PPAR α / γ 激动剂、PPAR δ 激动剂、PPAR $\alpha / \gamma / \delta$ 激动剂等)、糖苷酶抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌促进药、胰岛素制剂、高血糖素受体拮抗剂、胰岛素受体激酶促进药、三肽基肽酶 II 抑制剂、二肽基肽酶 IV 抑制剂、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂、糖新生抑制剂、果糖二磷酸酶抑制剂、丙酮酸脱氢酶抑制剂、葡糖激酶活化剂、D-手肌醇、糖原合成酶激酶 3 抑制剂、类高血糖素肽-1、类高血糖素肽-1 类似物、类高血糖素肽-1 激动剂、香树脂素、香树脂素类似物、香树脂素激动剂、糖皮质激素受体拮抗剂、11 β -羟基类固醇脱氢酶抑制剂、醛糖还原酶抑制剂、蛋白激酶 C 抑制剂、 γ -氨基丁酸受体拮抗剂、钠通道拮抗剂、转录因子 NF- κ B 抑制剂、IKK β 抑制剂、脂质过氧化酶抑制剂、N-乙酰化- α -连接-酸性-二肽酶 [N-acetylated- α -linked-acid-dipeptidase] 抑制剂、类胰岛素生长因子-I、血小板衍生成长因子(PDGF)、血小板衍生成长因子(PDGF)类似物、表皮增殖因子(EGF)、神经生长因子、肉毒碱衍生物、尿苷、5-羟基-1-甲基乙内酰脲、EGB-761、ビモクロモル [bimoclomol]、舒洛地昔、Y-128、TAR-428 等。

[0186] 作为糖尿病治疗药、糖尿病合并症治疗药,可列举出以下那些药剂。

[0187] 作为“双胍类药”,可列举出盐酸二甲双胍、苯乙双胍等。

[0188] 作为“胰岛素分泌促进药”中的磺酰脲系,可列举出例如格列本脲(格列本脲)、格列吡嗪、格列齐特、氯磺丙脲等;作为非磺酰脲系,可列举出那格列奈、瑞格列奈、米格列奈等。

[0189] “胰岛素制剂”包括基因重组人胰岛素和来自动物的胰岛素。另外,根据作用时间分为 3 类,可列举出速效型(人胰岛素、人中性胰岛素)、中间型(胰岛素-人鱼精蛋白锌胰岛素水性悬浮液、人中性胰岛素-人鱼精蛋白锌胰岛素水性悬浮液、人胰岛素锌水性悬浮液、胰岛素锌水性悬浮液)、长效型(人结晶性胰岛素锌悬浮液)等。

[0190] 作为“糖苷酶抑制剂”,可列举出阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇等。

[0191] 作为“胰岛素敏感性增强药”中的 PPAR γ 激动剂,可列举出曲格列酮、吡咯列酮、

罗西格列酮等；作为 PPAR α/γ 双激动剂，可列举出 MK-767 (KRP-297)、Tesaglitazar、LM4156、LY510929、DRF-4823、TY-51501 等；作为 PPAR δ 激动剂，可列举出 GW-501516 等。

[0192] 作为“三肽基肽酶 II 抑制剂”，可列举出 UCL-139 等。

[0193] 作为“二肽基肽酶 IV 抑制剂”，可列举出 NVP-DPP728A、LAF-237、MK-0431、P32/98、TSL-225 等。

[0194] 作为“醛糖还原酶抑制剂”，可列举出维 C 加莫酯、托瑞司他、依帕司他、法地司他、索比尼尔、泊那司他、利沙可他、折那司他等。

[0195] 作为“ γ -氨基丁酸受体拮抗剂”，可列举出托吡酯等。

[0196] 作为“钠通道拮抗剂”，可列举出盐酸美西律等。

[0197] 作为“转录因子 NF- κ B 抑制剂”，可列举出 dexlipotam 等。

[0198] 作为“脂质过氧化酶抑制剂”，可列举出甲磺酸替拉扎特等。

[0199] 作为“N-乙酰化- α -连接-酸性-二肽酶抑制剂”，可列举出 GPI-5693 等。

[0200] 作为“肉毒碱衍生物”，可列举出肉毒碱、レバセカルニン [levacecarnine] 盐酸 [盐酸レバセカルニン] 等。

[0201] 作为可并用的“高脂血症治疗药、高血压治疗药”，可列举出例如，羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、 β_3 -肾上腺素受体激动剂、AMPK 活化剂、酰基辅酶 A：胆固醇酰基转移酶抑制剂、丙丁酚 (probuco1)、甲状腺荷尔蒙受体激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂、微粒体三甘油酯转运蛋白抑制剂、脂氧化酶抑制剂、肉毒碱棕榈酰转移酶抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、低密度脂蛋白受体促进剂、烟酸衍生物、胆汁酸吸附剂、钠共轭胆汁酸转运 (transporter) 抑制剂、胆固醇酯输送蛋白抑制剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、内皮素转换酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、利尿药、钙拮抗剂、血管扩张性降压药、交感神经阻断药、中枢性降压药、 α_2 -肾上腺素受体激动剂、抗血小板药、尿酸生成抑制剂、尿酸排泄促进药、尿碱化药、食欲抑制剂、脂联素受体激动剂、GPR40 激动剂、GPR40 拮抗剂等。

[0202] 作为高脂血症治疗药、高血压治疗药，可列举出以下那些药剂。

[0203] 作为“羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂”，可列举出氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、西伐他汀、匹伐他汀等。

[0204] 作为“贝特类化合物”，可列举出苯扎贝特、贝罗贝特、比尼贝特等。

[0205] 作为“角鲨烯合成酶抑制剂”，可列举出 TAK-475、 α -磷酸基磺酸酯衍生物（美国专利第 5712396 号说明书）等。

[0206] 作为“酰基辅酶 A：胆固醇酰基转移酶抑制剂”，可列举出 CI-1011、NTE-122、FCE-27677、RP-73163、MCC-147、DPU-129 等。

[0207] 作为“低密度脂蛋白受体促进药”，可列举出 MD-700、LY-295427 等。

[0208] 作为“微粒体三甘油酯转运蛋白抑制剂 (MTP 抑制剂)”，可列举出美国专利第 5739135 号说明书、美国专利第 5712279 号说明书、美国专利第 5760246 号说明书等中记载的化合物。

[0209] 作为“食欲抑制剂”，可列举出肾上腺素·去甲肾上腺素激动剂（马吲哚、麻黄碱等）、血清素激动剂（选择性血清素重录抑制剂，例如，氟伏沙明等）、肾上腺·血清素激动剂（西布曲明等）、褪黑激素 4 受体 (MC4R) 激动剂、 α -黑素细胞刺激荷尔蒙 (α -MCH)、瘦

素、可卡因 -and amphetamine-regulated transcript (CART) 等。

[0210] 作为“甲状腺荷尔蒙受体激动剂”，可列举出甲碘胺钠、左旋甲状腺素 [levothyroxine] 钠等。

[0211] 作为“胆固醇吸收抑制剂”，可列举出依泽替米贝等。

[0212] 作为“脂肪酶抑制剂”，可列举出奥利司他等。

[0213] 作为“肉毒碱棕榈酰转移酶抑制剂”，可列举出乙莫克舍等。

[0214] 作为“烟酸衍生物”，可列举出烟酸、烟酰胺、尼可莫尔、尼可地尔等。

[0215] 作为“胆汁酸吸附剂”，可列举出考来烯胺、cholestilan、盐酸コレセベラム [cholesevelam] 等。

[0216] 作为“血管紧张素转换酶抑制剂”，可列举出卡托普利、马来酸依那普利、阿拉普利、西拉普利等。

[0217] 作为“血管紧张素 II 受体拮抗药”，可列举出坎地沙坦酯、洛沙坦钾、甲磺酸依普罗沙坦等。

[0218] 作为“内皮素转换酶抑制剂”，可列举出 CGS-31447、CGS-35066 等。

[0219] 作为“内皮素受体拮抗剂”，可列举出 L-749805、TBC-3214、BMS-182874 等。

[0220] 例如，在糖尿病等的治疗中，优选考虑将本发明化合物与选自胰岛素敏感性增强药 (PPAR γ 激动剂、PPAR α / γ 激动剂、PPAR δ 激动剂、PPAR $\alpha / \gamma / \delta$ 激动剂等)、糖苷酶抑制剂、双胍类药、胰岛素分泌促进药、胰岛素制剂和二肽基肽酶 IV 抑制剂中的至少 1 种药剂合并使用。

[0221] 另外，优选考虑将本发明化合物与选自羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、贝特类化合物、角鲨烯合成酶抑制剂、乙酰辅酶 A :胆固醇酰基转移酶抑制剂、低密度脂蛋白受体促进药、微粒体三甘油酯转运蛋白抑制剂和食欲抑制剂中的至少 1 种药剂合并使用。

[0222] 本发明的药物，可以向全身或者局部经口或者直肠内、皮下、肌肉内、静脉内、经皮等的非经口给药。

[0223] 为了将本发明的化合物作为药物使用，可以按固体组合物、液体组合物、以及其他的组合物任一种形态使用，可以根据需要选择最合适的形态。本发明的药物可以通过向本发明的化合物中配合进可药用的载体来制备。具体地说，可以添加常用的赋形剂、增量剂、粘合剂、崩解剂、被覆剂、糖衣剂、pH 调整剂、溶解剂、或者水性或非水性溶剂等，可以采用常用的制剂技术，将其制成片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、粉剂、散剂、液剂、乳剂、悬浮剂、注射剂、等。作为赋形剂、增量剂，可列举出例如乳糖、硬脂酸镁、淀粉、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯树胶、橄榄油、芝麻油、可可奶油、乙二醇等或其他常用的赋形剂。

[0224] 另外，本发明的化合物可以与 α 、 β 或 γ -环糊精或者甲基化环糊精等形成包接化合物来形成制剂。

[0225] 本发明化合物的给药量，根据疾病、症状、体重、年龄、性别、给药途径等的不同而异，对于成人而言，优选为 0.1-1000mg/kg 体重 / 天，更优选为 0.1-200mg/kg 体重 / 天，可以将本发明的化合物按 1 天 1 次或者分数次给药。

[0226] 本发明的化合物可以按照例如以下所示的制备法进行合成。应予说明，以下的流程中，“Bn”表示苄基。

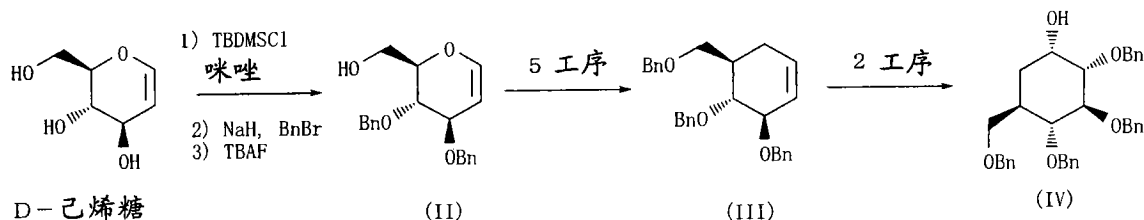
[0227] 作为键中间体的 2,3,4,6-四-O-苄基-5 α -碳- α -D-吡喃葡萄糖 (IV)，可以按照

例如以下那样来制备。

[0228] 流程 1

[0229] [化 3]

[0230]



[0231] 首先,在将 D-己烯糖的伯羟基保护(例如,用叔丁基二甲基甲硅烷基保护)起来后,将 2 个仲羟基用苄基保护,然后,除去伯羟基的保护基(例如,保护基为叔丁基二甲基甲硅烷基的场合,用四丁基氟化铵除去),由此可以合成 3,4-二-O-苄基-D-己烯糖(II)。

[0232] 接着,可以在 5 工序中由化合物(II)转变为 3,4,6-三-O-苄基-5a-碳-D-己烯糖(III)(Chem. Commun.、第 925 页,1998 年)。

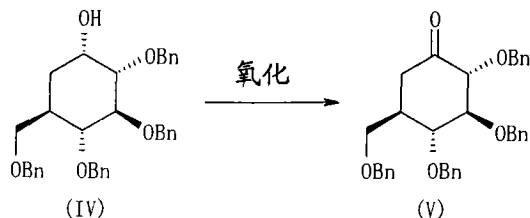
[0233] 可以在 2 工序中由化合物(III)转变为 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- α -D-吡喃葡萄糖(IV)(Liebig's Ann.Chem.、第 267 页,1995 年)。

[0234] 化合物(V)可以采用文献(J.Chem.Soc.Perkin Trans.1、第 3287 页,1991 年)记载的方法来制备。或者,如以下的流程 2 所示,也可以由化合物(IV)用适当的氧化试剂(例如,Swern 法等的活性化 DMSO、或者 PCC、PDC、Dess-Martin periodinane 等)制备化合物(V) :

[0235] 流程 2

[0236] [化 4]

[0237]

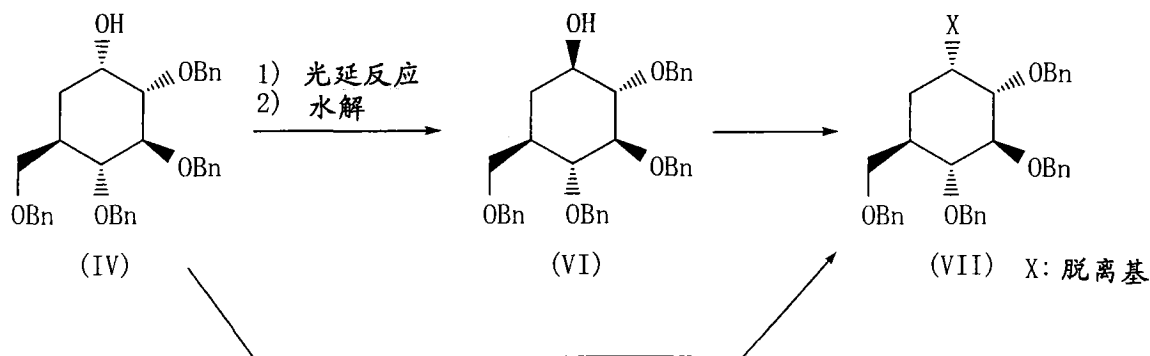


[0238] 化合物(IV)可以如下那样转变为化合物(VII)。

[0239] 流程 3

[0240] [化 5]

[0241]



[0242] 化合物 (IV) 可以在例如与苯甲酸进行光延反应之后进行水解, 衍生为 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖 (VI)。

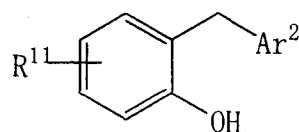
[0243] 接着, 通过使化合物 (VI) 与适当的卤化剂 (例如, 氧氯化磷、氧溴化磷、三氯化磷、三溴化磷、四氯化碳-三苯基膦、四溴化碳-三苯基膦、N-氯代琥珀酰亚胺 [スクシニド succinimide]-三苯基膦、N-溴代琥珀酰亚胺-三苯基膦、碘-三苯基膦等) 发生作用, 可以制备 X 为卤素原子的化合物 (VII)。

[0244] 另外, 在适当的溶剂中, 在碱性条件下, 使化合物 (IV) 与甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯、三氟甲烷磺酸酐等发生作用, 由此可以制备 X 为甲烷磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基、三氟甲烷磺酰氧基等的化合物 (VII)。

[0245] 例如, 作为式 (I) 化合物的中间体的下述式的化合物:

[0246] [化 6]

[0247]



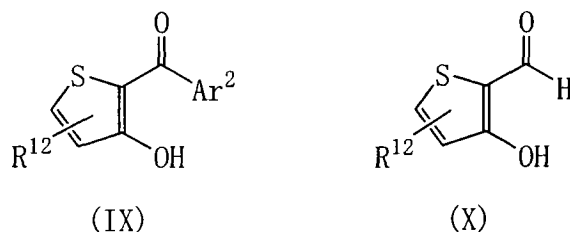
[0248] (VIII)

[0249] (式中, R^{11} 与上文定义的 Rb 的含义相同, Ar^2 与上述的含义相同), 可以参考以下的文献进行合成: 国际公开第 01/68660 号、国际公开第 01/074834 号、国际公开第 01/074835 号、国际公开第 02/28872 号、国际公开第 02/44192 号、国际公开第 02/064606 号、国际公开第 03/011880 号、国际公开第 04/014931 号。

[0250] 例如, 作为式 (I) 化合物的中间体的下述式的化合物:

[0251] [化 7]

[0252]



(IX)

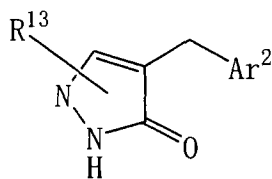
(X)

[0253] (式中, R^{12} 与上文定义的 Rb 的含义相同, Ar^2 与上述的含义相同), 可以参考以下的文献进行合成: 国际公开第 04/007517 号。

[0254] 例如, 作为式 (I) 化合物的中间体的下述式的化合物:

[0255] [化 8]

[0256]



(XI)

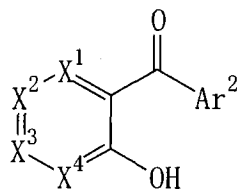
[0257] (式中, R^{13} 与上文定义的 Rb 的含义相同, Ar^2 与上述的含义相同), 可以参考以下的文献进行合成: 国际公开第 W001/16147 号、国际公开第 02/36602 号、国际公开第

02/053573 号、国际公开第 02/068439 号、国际公开第 02/068440 号、国际公开第 02/088157 号、国际公开第 02/098893 号、国际公开第 03/020737 号、国际公开第 03/090783 号。

[0258] 例如,作为式 (I) 化合物的中间体的下述式的化合物:

[0259] [化 9]

[0260]



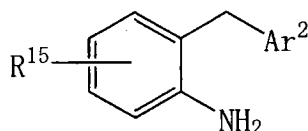
(XII)

[0261] (式中, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 分别表示氮原子、或者 C- R^{14} , X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的 1 个或 2 个为氮原子, R^{14} 与上文定义的 Rb 的含义相同), 可以参考以下的文献进行合成: 国际公开第 03/000712 号。

[0262] 例如,作为式 (I) 化合物的中间体的下述式的化合物:

[0263] [化 10]

[0264]



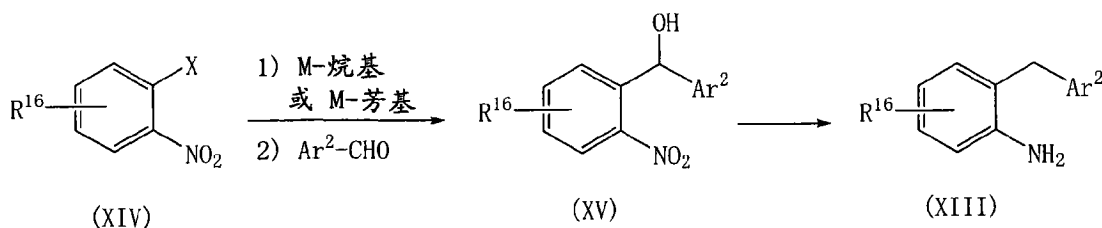
(XIII)

[0265] (式中, R^{15} 与上文定义的 Rb 的含义相同, Ar^2 与上述的含义相同), 可以按照例如以下的流程 4 进行制备:

[0266] 流程 4

[0267] [化 11]

[0268]



[0269] (式中, R^{16} 与上文定义的 Rb 的含义相同, M-烷基 [M-alkyl] 和 M-芳基 [M-aryl] 分别表示正丁基锂、苯基锂、苯基溴化镁等有机金属试剂; X 为氯、溴、碘等卤素; Ar^2 与上述的含义相同)。

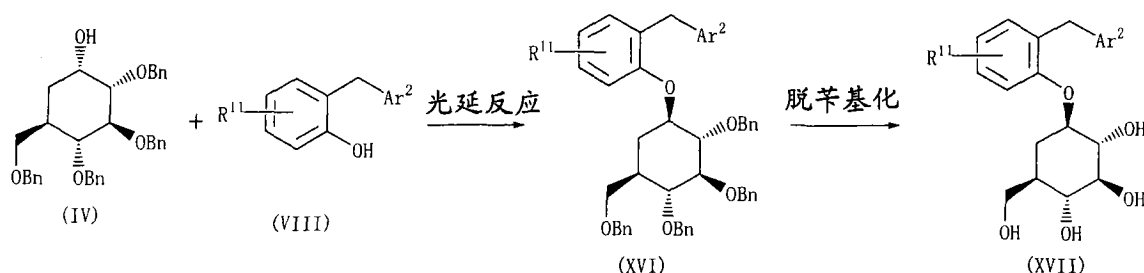
[0270] 即,可以通过使化合物 (XIV) 与适当的有机金属试剂 (正丁基锂、苯基锂、苯基溴化镁等) 发生作用后,使其与 Ar^2 -CHO 反应,由此衍生为化合物 (XV), 然后,采用适当的还原反应 (使用钯催化剂等的催化加氢等) 来合成。

[0271] 本发明化合物可以按照例如以下所示的流程 5 来制备:

[0272] 流程 5

[0273] [化 12]

[0274]

[0275] (式中, R^{11} 与上文定义的 Rb 的含义相同, Ar^2 与上述的含义相同)。

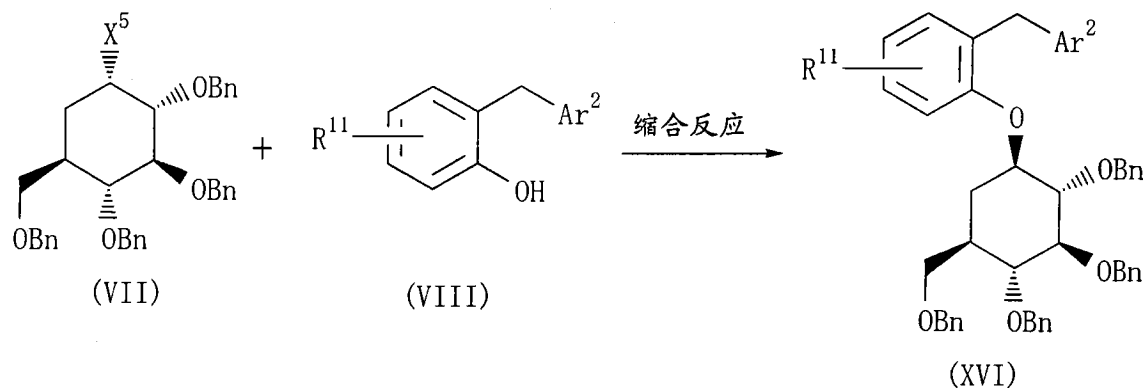
[0276] 即使化合物 (IV) 与化合物 (VIII) 按照使用偶氮试剂和膦类的光延反应条件进行缩合, 然后利用使用钯催化剂等的催化加氢条件进行脱保护、或者利用三氟化硼-二甲基硫醚等进行脱保护来制备。此处, 作为能够用于合成本发明化合物的偶氮试剂, 可列举出二乙基偶氮二羧酸酯、四甲基偶氮二羧酰胺 [カルボキサミド]、1,6-二甲基-1,5,7-六氢-1,4,6,7-双偶氮 [テトラゾシン]-2,5-二酮等, 作为膦类, 可列举出三苯基膦、三丁基膦、2-(二环己基膦基) 联苯、三(叔丁基) 膦等。另外, 也可以采用使用正膦试剂的光延反应来合成本发明的化合物。作为能够在此处使用的正膦试剂, 可列举出(氰基亚甲基) 三丁基正膦、或者(氰基亚甲基) 三甲基正膦等。另外, 化合物 (XVII) 的取代基 R^{11} 或者 Ar^2 的取代基 (在卤素、或者羟基的场合, 转变为トリフレート [triflate] 等之后), 也可以在钯催化剂的存在下, 使用锡试剂、或者硼酸等来转变。

[0277] 另外, 本发明的化合物也可以按照例如以下所示的流程 6 来制备:

[0278] 流程 6

[0279] [化 13]

[0280]

[0281] (式中, X^5 为氯、溴、碘等卤素, 或者甲烷磺酸酯、三氟甲烷磺酸酯等离去基; R^{11} 与上文定义的 Rb 的含义相同, Ar^2 与上述的含义相同)。

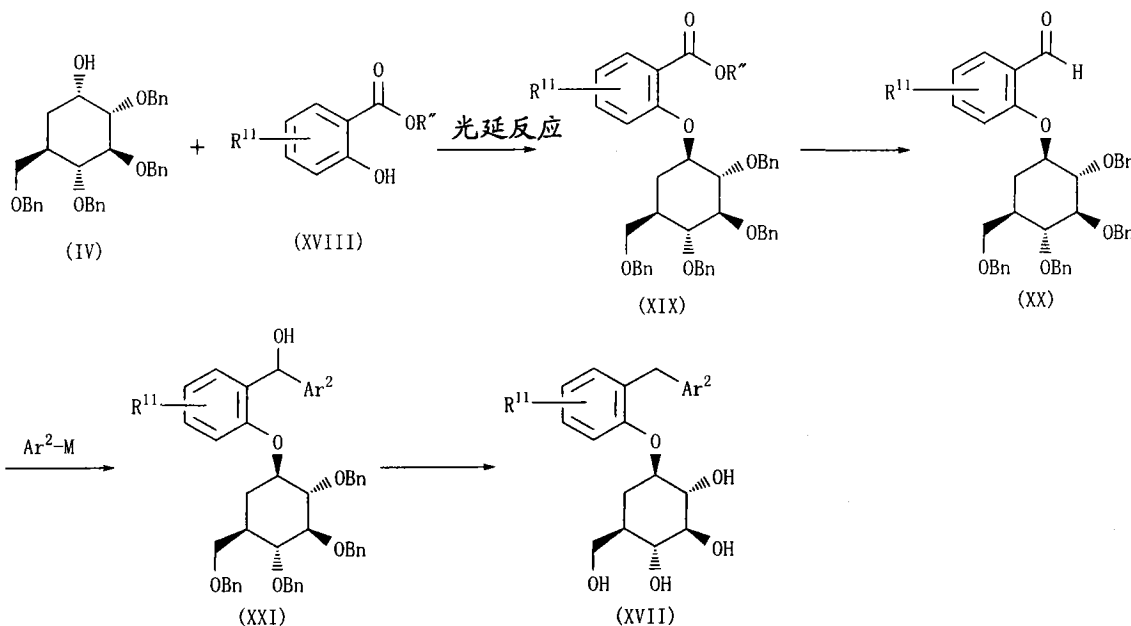
[0282] 即, 也可以通过使化合物 (VII) 与化合物 (VIII) 在适当的溶剂中、在碱性条件下进行缩合来制备化合物 (XVI)。作为能够在此处使用的碱, 可列举出例如, 氢氧化钠、碳酸钾、叔丁醇钾等。

[0283] 另外, 本发明的化合物也可以按照例如以下所示的流程 7 来制备:

[0284] 流程 7

[0285] [化 14]

[0286]



[0287] (式中, R¹¹ 与上文定义的 R_b 的含义相同; R'' 为 C₁-C₆ 烷基、C₇-C₁₄ 芳烷基或者芳基; Ar² 与上述的含义相同)。

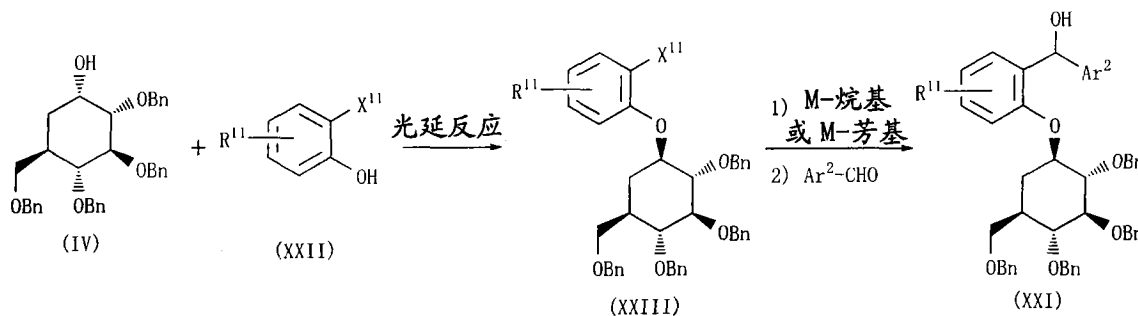
[0288] 即,也可以采用使用偶氮试剂和膦类的光延反应条件,使化合物 (IV) 与化合物 (XVIII) 缩合后,按照常规方法将烷氧基羰基转变为甲酰基,制成化合物 (XX),然后,使其与 Ar²-M (M 表示锂、镁的卤化物等) 发生作用,由此转变为化合物 (XXI),然后,采用使用钯催化剂等的催化加氢条件等,将羟基和苄基同时除去,或者用三乙基硅烷等将羟基还原后,用三氟化硼-二甲基硫醚等除去苄基,由此制备本发明化合物 (XVII)。

[0289] 另外,本发明的化合物也可以按照例如以下所示的流程 8 来制备:

[0290] 流程 8

[0291] [化 15]

[0292]



[0293] (式中, X¹¹ 表示卤素原子; R¹¹ 与上文定义的 R_b 的含义相同, Ar² 与上述的含义相同)。

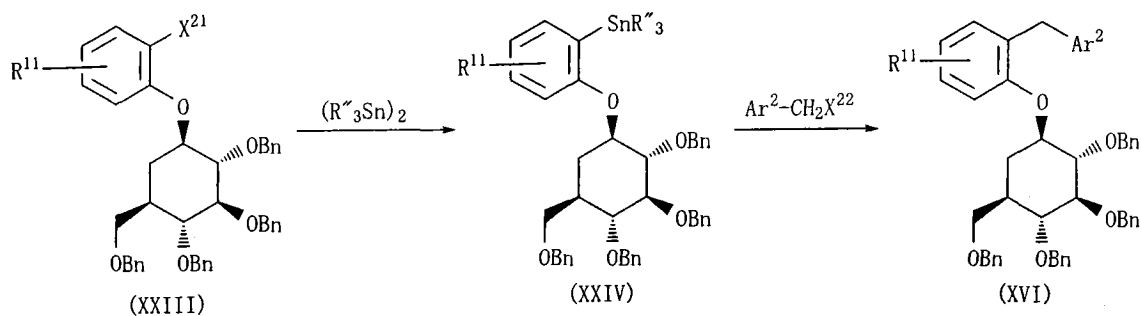
[0294] 即,也可以将化合物 (IV) 与化合物 (XXII) 采用光延反应使其衍生为化合物 (XXIII),然后再使其与有机金属试剂(正丁基锂等低级烷基锂等)发生作用,并使其与 Ar²-CHO 进行反应,由此合成化合物 (XXI)。

[0295] 另外,本发明的化合物也可以按照例如以下所示的流程 9 来制备:

[0296] 流程 9

[0297] [化 16]

[0298]



[0299] (式中, X^{21} 和 X^{22} 表示卤素原子; R^3 各自独立地选自 C_1-C_6 烷基; R^{11} 与上文定义的 Rb 的含义相同, Ar^2 与上述的含义相同)。

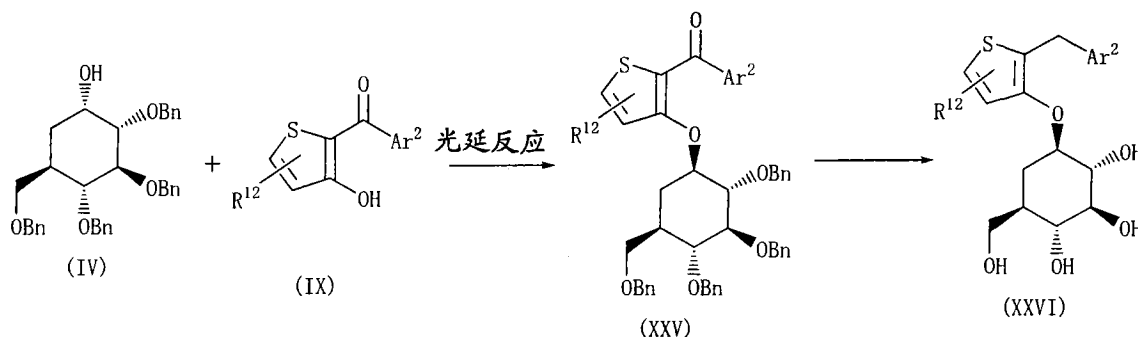
[0300] 即,也可以通过使化合物 (XXIII) 在钯催化剂的存在下与六烷基二锡发生作用,衍生为化合物 (XXIV),然后使其与 $Ar^2-CH_2X^{22}$ 在钯催化剂的存在下进行反应,由此合成化合物 (XVI)。作为能够在此处使用的六烷基二锡,可列举出例如六甲基二锡、六丁基二锡等,作为钯催化剂,可列举出四(三苯基)膦钯(0)、1,2-二(二苯基膦基乙烷)二氯钯(II)等。

[0301] 另外,本发明的化合物也可以按照例如以下所示的流程 10 来制备:

[0302] 流程 10

[0303] [化 17]

[0304]



[0305] (式中, R^{12} 与上文定义的 Rb 的含义相同, Ar^2 与上述的含义相同)。

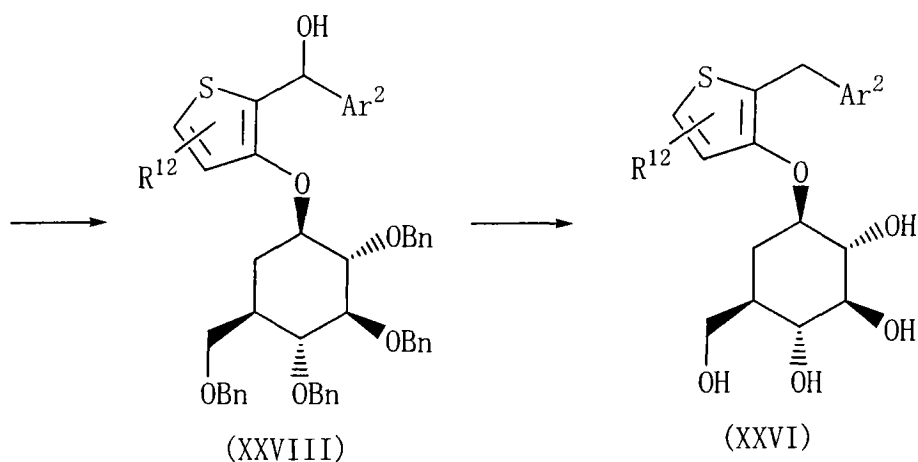
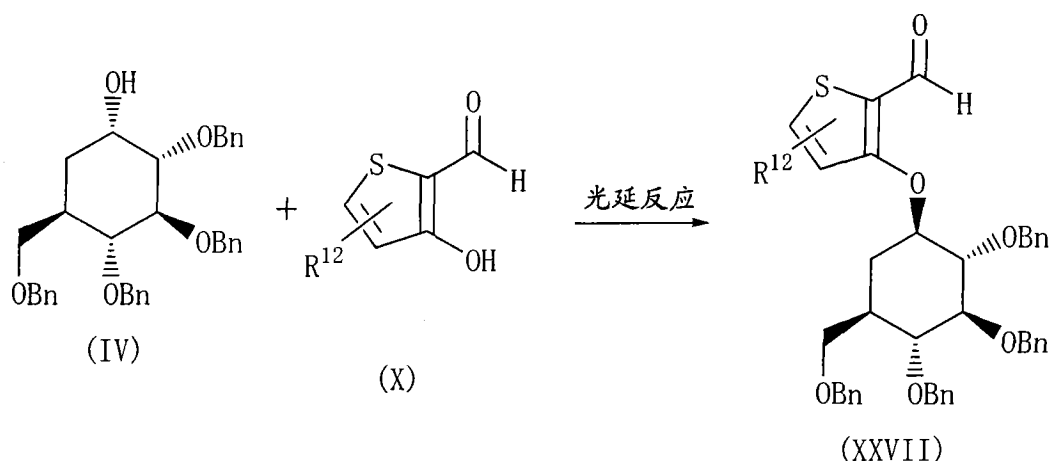
[0306] 即,也可以采用使用偶氮试剂和膦类的光延反应条件,使化合物 (IV) 与化合物 (IX) 缩合,衍生成化合物 (XXV),然后,采用使用钯催化剂等的催化加氢条件等,同时进行酮的还原和苄基的除去,或者分段进行利用氢化硼钠等进行的酮的还原和利用钯催化剂的苄基的除去,由此制备本发明化合物 (XXVI)。

[0307] 另外,本发明的化合物也可以按照例如以下所示的流程 11 来制备:

[0308] 流程 11

[0309] [化 18]

[0310]



[0311] (式中, R^{12} 与上文定义的 Rb 的含义相同, Ar^2 与上述的含义相同)。

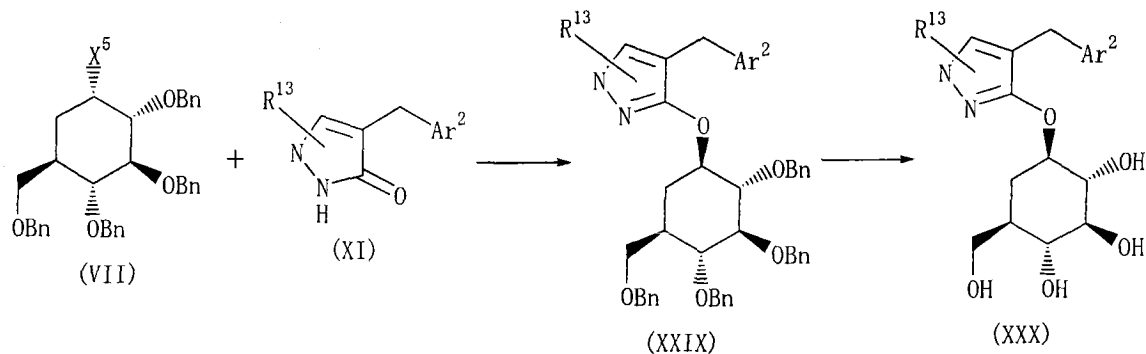
[0312] 即,也可以采用使用偶氮试剂和膦类的光延反应条件,使化合物 (IV) 与化合物 (X) 缩合,衍生为化合物 (XXVII),然后使其与 Ar^2-M (M 表示锂、镁的卤化物等) 发生作用,由此转变为化合物 (XXI),然后,采用使用钯催化剂等的催化加氢条件等,同时地或者分段地除去羟基和苄基,由此制备本发明的化合物 (XXVI)。

[0313] 另外,本发明的化合物也可以按照例如以下所示的流程 12 来制备:

[0314] 流程 12

[0315] [化 19]

[0316]



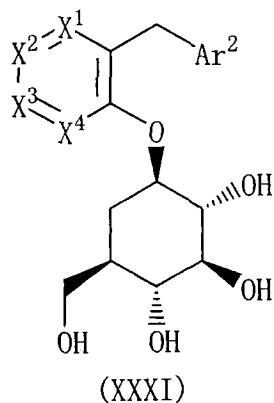
[0317] (式中, X^5 与上文定义的含义相同, R^{13} 与上文定义的 Rb 的含义相同, Ar^2 与上述的含义相同)。

[0318] 即,本发明的化合物 (XXX) 也可以通过使化合物 (VII) 与化合物 (XI) 在适当的溶剂中,在碱存在下进行反应,衍生成化合物 (XXIX),然后,采用使用钨催化剂等的催化加氢条件等,将苄基除去,由此来制备。

[0319] 另外,在流程 10 的制备法中,通过使用化合物 (XII) 代替化合物 (IX),可以合成本发明的化合物 (XXXI) (X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、和 Ar^2 与上述同样)。

[0320] [化 20]

[0321]

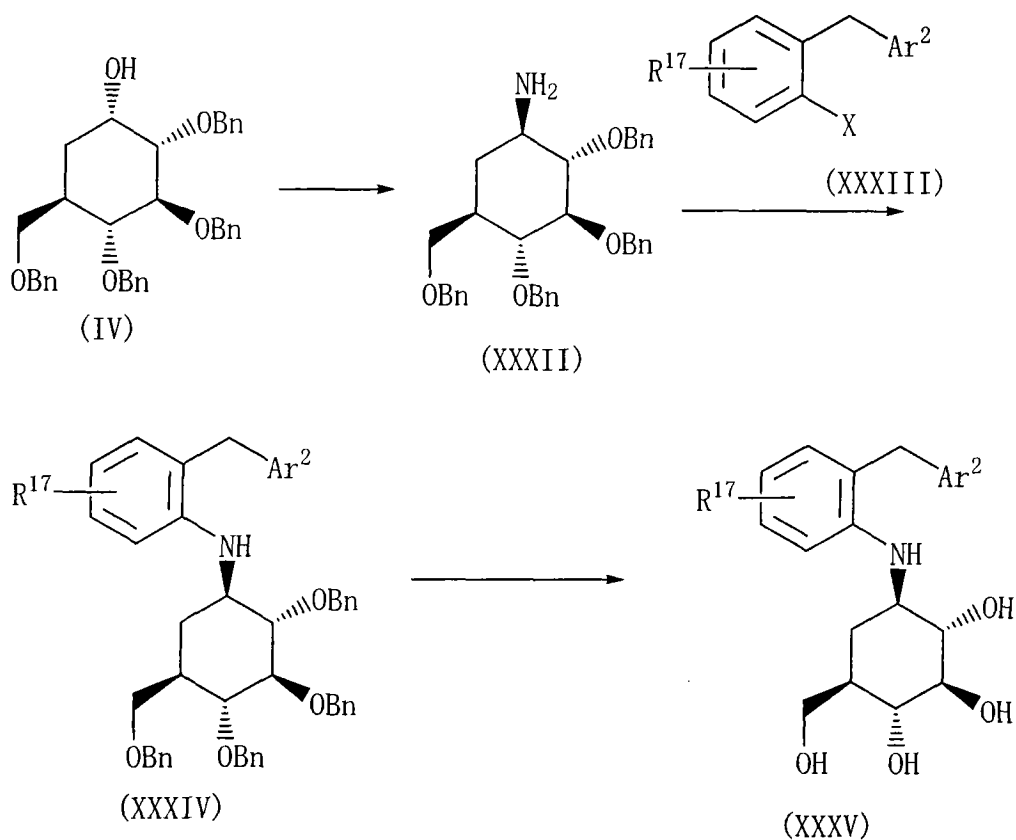


[0322] 另外,本发明的化合物也可以按照例如以下所示的流程 13 来制备:

[0323] 流程 13

[0324] [化 21]

[0325]



[0326] (式中, X 为卤素原子; R^{17} 与上文定义的 R_b 的含义相同, Ar^2 与上述的含义相同)。

[0327] 即,本发明的化合物 (XXXV) 可以通过使化合物 (IV) 与邻苯二甲酰亚胺进行光延

[0338] (式中, R^{18} 与上文定义的 Rb 的含义相同, Ar^2 与上述的含义相同)。

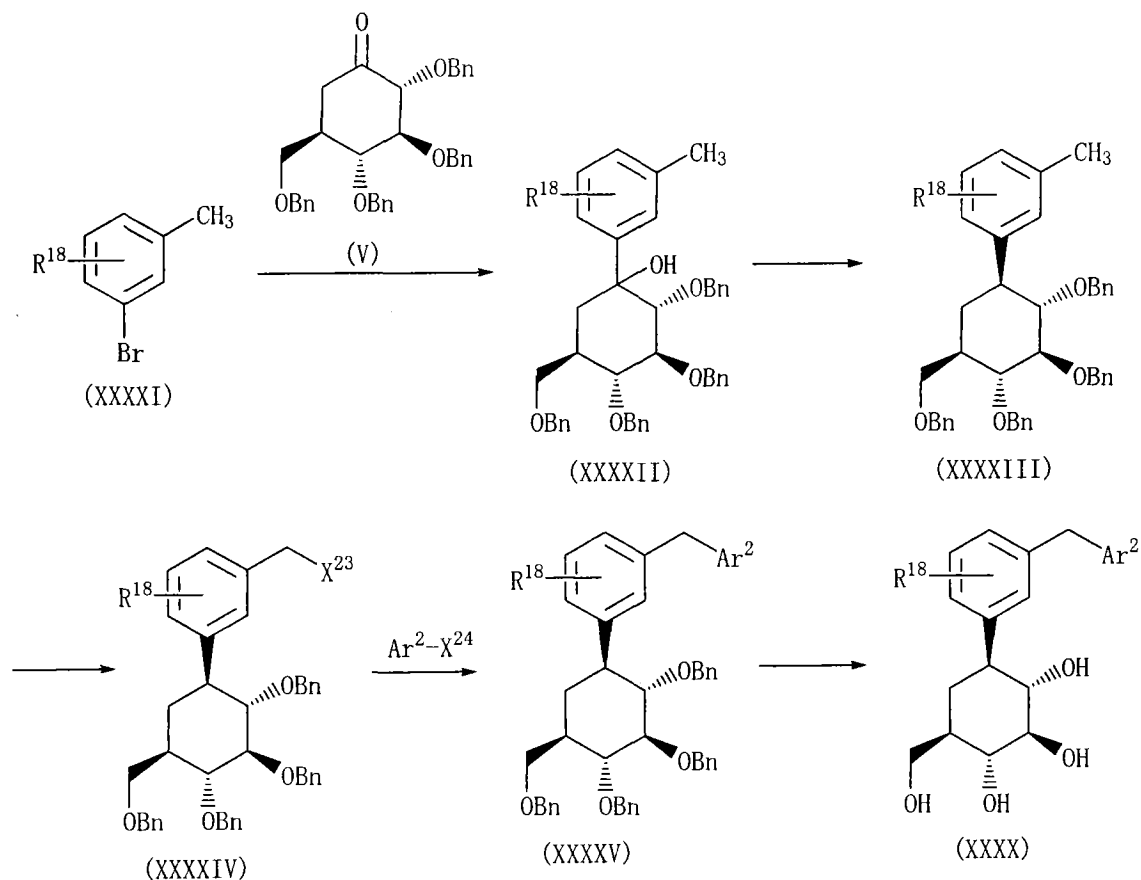
[0339] 即, 化合物 (XXXX-I) 可以通过使化合物 (XXXVIII) 与适当的烷基锂 (例如, 正丁基锂等) 发生作用, 使其与化合物 (V) 进行反应, 将得到的化合物 (XXXIX-I) 用钯催化剂等进行催化加氢来制备。同样地, 化合物 (XXXX-II) 可以通过将化合物 (XXXIX-II) 用钯催化剂来直接地进行催化加氢或者将羟基乙酰基化, 接着采用使用钯催化剂等进行催化加氢反应 (根据需要添加盐酸等的酸), 借此除去乙酰氧基和苄基来制备。此处, 化合物 (XXXVIII) 可以按照例如国际公开第 01/27128 号中记载的方法来合成。

[0340] 化合物 (XXXX) 也可以按照以下所示的流程 16 的方法来制备:

[0341] 流程 16

[0342] [化 24]

[0343]



[0344] (式中, X^{23} 和 X^{24} 为卤素原子; R^{18} 与上文定义的 Rb 的含义相同, Ar^2 与上述的含义相同)。

[0345] 即, 可以通过使化合物 (XXXXI) 与适当的烷基锂 (例如, 正丁基锂等) 发生作用, 然后使其与化合物 (V) 进行反应, 衍生为化合物 (XXXXII), 将生成的羟基通过例如甲硫羰基化或咪唑硫羰基化转变为硫代羰氧基之后, 在适当的自由基引发剂 (例如, 2,2'-偶氮二异丁腈或过氧化苯甲酰) 的存在下, 使其与适当的自由基反应剂 (例如, 氢化三丁基锡等的氢化锡试剂、二苯基硅烷等的硅烷试剂、二亚磷酸和亚磷酸二乙酯与叔胺组合的条件) 发生作用, 由此进行脱羟基化, 从而合成化合物 (XXXXIII)。接着, 采用适当的卤化条件 (例如, N-溴代琥珀酰亚胺、溴、溴化氢等), 使其转变为苄基卤化物 (XXXXIV), 在适当的钯

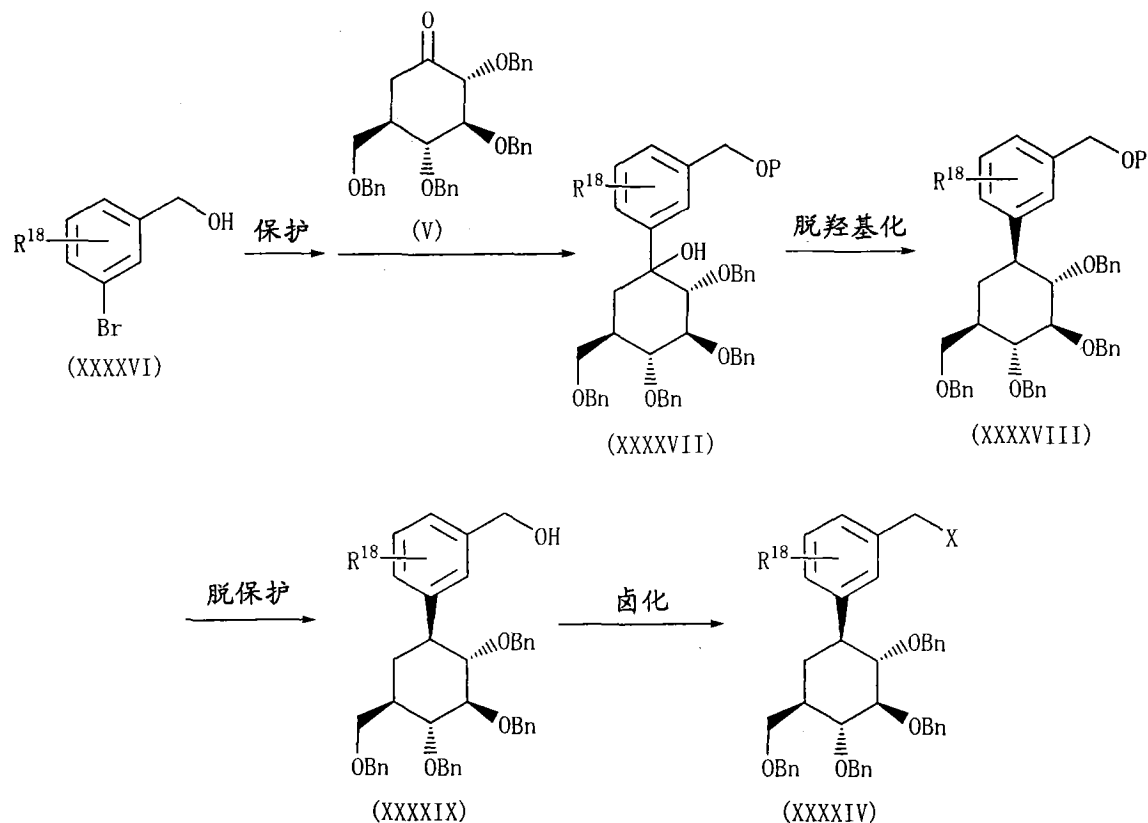
催化剂（例如，四（三苯基）磷钨(0)、1,2-二（二苯基膦基乙烷）二氯钨(II)等）的存在下，使其与芳基卤化物（包括杂芳基卤化物）进行反应后，进行脱苄基化，由此衍生为化合物（XXXX）。

[0346] 中间体（XXXXIV）也可以按照以下所示的流程 17 的方法来制备：

[0347] 流程 17

[0348] [化 25]

[0349]



[0350] (式中, R¹⁸ 与上文定义的 R_b 的含义相同 ;P 为保护基 ;X 为卤素原子 ;Ar² 与上述的含义相同。)

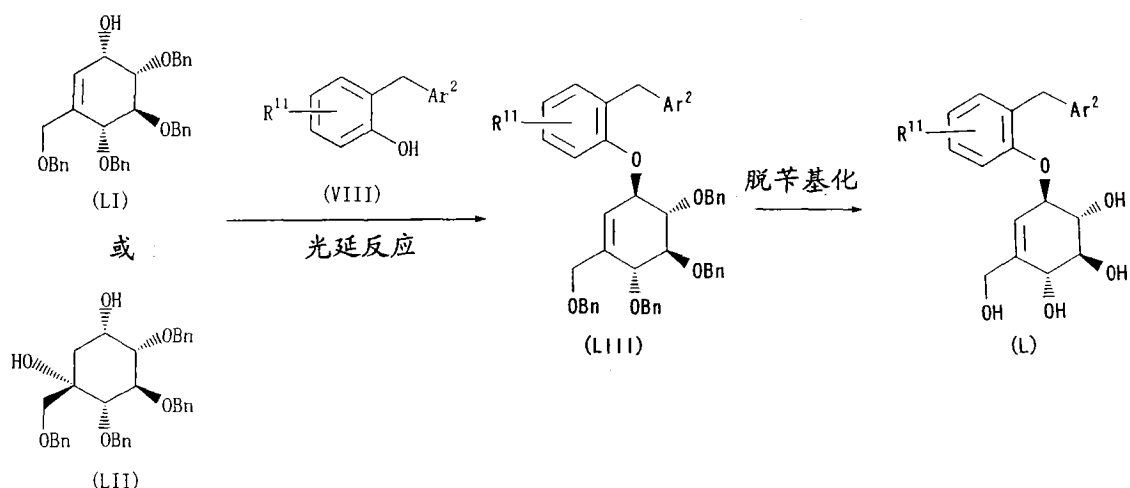
[0351] 即, 通过将化合物 (XXXXVI) 的羟基用适当的保护基 (例如, 叔丁基二甲基甲硅烷基、四氢吡喃基等) 进行保护后, 使其与适当的烷基锂 (例如, 正丁基锂等) 发生作用, 再使其与化合物 (V) 进行反应, 衍生为化合物 (XXXXVII)。接着, 将叔羟基通过例如甲硫基硫代羰基化或咪唑硫基羰基化转变为硫代羰氧基, 在适当的自由基引发剂 (例如, 2,2'-偶氮二异丁腈或过氧化苯甲酰) 的存在下, 使其与适当的自由基反应剂 (例如, 氢化三丁基锡等的氢化锡试剂、二苯基硅烷等的硅烷试剂、二亚磷酸或亚磷酸二乙酯与叔胺组合的条件) 发生作用, 由此转变为化合物 (XXXXVIII)。接着, 进行脱保护得到化合物 (XXXXIX) 后, 采用适当的卤化条件 (例如, 在 X 为溴原子的场合, 在三苯基磷的存在下, 使用 N-溴代琥珀酰亚胺、溴、四溴化碳等的条件), 可以合成化合物 (XXXXIV)。

[0352] 化合物 (L) 也可以按照以下所示的流程 18 的方法来制备：

[0353] 流程 18

[0354] [化 26]

[0355]



[0356] (式中, R^{11} 与上文定义的 Rb 的含义相同, Ar^2 与上述的含义相同。)

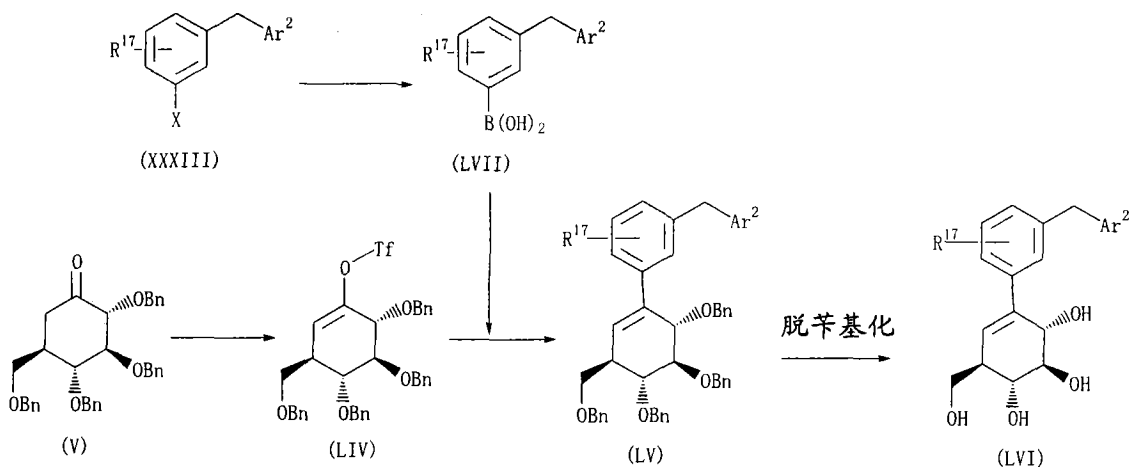
[0357] 即,在流程 5 的制备法中,通过使用化合物 (LI) 或者化合物 (LII) 代替化合物 (IV),可以制备本发明的化合物 (L)。化合物 (LI) 可以采用文献 (J. Org. Chem.、63 卷、5668 页、1998 年) 中记载的方法来合成;化合物 (LII) 可以采用文献 (Tetrahedron、56 卷、7109 页、2000 年) 中记载的方法来合成。

[0358] 另外,本发明的化合物可以按照流程 19 的方法来制备。

[0359] 流程 19

[0360] [化 27]

[0361]



[0362] (式中, R^{17} 与上文定义的 Rb 的含义相同;X 与上文的定义相同;Tf 为三氟甲烷磺酰基; Ar^2 与上述的含义相同。)

[0363] 即,把通过将化合物 (V) 三氟甲磺酰化而得到的 (LIV) 与通过使用适当的烷基锂 (正丁基锂等) 作用于化合物 (XXXIII),并用硼酸酯 (硼酸三甲酯等) 进行处理而得到的化合物 (LVII) 一起,在钯催化剂 (四 (三苯基) 膦钯等) 存在下进行处理,由此可以得到化合物 (LV)。再将其在五甲基苯等的存在下,用三氯化硼等进行处理,由此可以制备化合物 (LVI)。

[0364] 本发明化合物的制备方法不限于上述的方法。本发明的化合物也可以通过将例如流程 1 ~ 19 中所包括的工序适宜组合来合成。

[0365] 本发明的化合物不仅具有 SGLT2 抑制作用,而且具有作为药物的优良特性,例如

代谢稳定性、经口吸收性、药效持续性、安全性等。因此,根据本发明,可以提供一种用于胰岛素依赖性糖尿病(1型糖尿病)、胰岛素非依赖性糖尿病(2型糖尿病)等的糖尿病和因高血糖症引起的糖尿病性合并症、肥胖症的预防或治疗(特别是治疗)的、具有血糖降低作用的药物组合物。

[0366] [实施例]

[0367] 以下用实施例和试验例更详细地说明本发明的内容,但本发明不受这些内容的限定。

[0368] 在以下的实施例中,各省略号具有以下的含义:

[0369] NMR:核磁共振谱(TMS内标)、MS:质量分析值、HPLC:高效液相色谱。

[0370] NMR、MS、和 HPLC 使用以下的仪器进行测定:

[0371] NMR:JEOL JNM-EX-270(270MHz)、Varian mercury 300(300MHz)、或者 JEOL JNM-ECP400(400MHz);

[0372] MS:Thermo Finigan 公司 LCQ、或者 Waters 公司 micromassZQ;

[0373] HPLC:Waters 公司 2690/2996(检测器)。

[0374] HPLC 的测定条件只要没有特意记载,就为以下那些条件。

[0375] 柱子:YMC-Pack ODS-A 6.0×150mm、5 μ m

[0376] 流动相:按照从 0.1% TFA/MeCN(5%)+0.1% TFA/H₂O(95%)变化至 0.1% TFA/MeCN(100%)花费 20 分钟的梯度进行洗脱,然后在相同条件(0.1% TFA/MeCN(100%))下进行 5 分钟洗脱。

[0377] 流速:1.5mL/分

[0378] 柱温:室温

[0379] 检测条件:230~400nm 的全波段的全量曲线图。

[0380] 实施例 1

[0381] [2-(4-甲氧基苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0382] 1)2-(2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖基)苯甲酸甲酯的合成

[0383] 向水杨酸甲酯(72 μ L、0.557mmol)的 THF 溶液(400 μ L)中加入三苯基膦(146mg、0.557mmol)、2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-α-D-吡喃葡萄糖(200mg、0.371mmol)后,滴加偶氮二羧酸二乙酯(DEAD、88 μ L、0.557mmol),在室温下搅拌 10.5 小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用制备 TLC(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:3))进行精制,得到标题化合物(123mg、49%)。

[0384] ¹H-NMR(CDC₃) δ :1.60-1.80(2H, m)、2.15-2.24(1H, m)、3.48-3.64(4H, m)、3.75-3.90(1H, m)、3.83(3H, s)、4.43(3H, s)、4.53(1H, d, J = 10.7Hz)、4.51-4.98(6H, m)、6.95-7.02(1H, m)、7.10-7.50(22H, m)、7.78(1H, dd, J = 1.65, 7.75Hz)

[0385] MS(ESI⁺):695[M+Na]⁺

[0386] 2)2-(2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖基)苄醇的合成

[0387] 向 2-(2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖基)苯甲酸甲酯(123mg、0.183mmol)的 THF 溶液(360 μ L)中一点一点地加入氢化锂铝(10.4mg、0.274mmol),在油浴(55℃)中搅拌 3 小时。将反应液冷却至室温后,加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用制备 TLC(展

开液=乙酸乙酯：正己烷(1：3)进行精制,得到标题化合物(95mg、81%)。

[0388] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.60-1.80(2H, m)、2.16-2.22(1H, m)、3.46-3.74(5H, m)、4.43(3H, s)、4.54(1H, d, $J = 10.7\text{Hz}$)、4.66(2H, br s)、4.81-4.96(5H, m)、6.94-7.31(24H, m)

[0389] MS(ESI⁺):667[M+Na]⁺

[0390] 3)-2-(2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖基)苯甲醛的合成

[0391] 向2-(2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖基)苄醇(95mg、0.147mmol)的二氯甲烷溶液(1.5mL)中加入Dess-Martin试剂(94mg、0.221mmol),在室温下搅拌45分钟。从反应液中过滤除去不溶物,将滤液减压浓缩。将得到的残渣用制备TLC(展开液=乙酸乙酯：正己烷(1：3))进行精制,得到标题化合物(77mg、81%)。

[0392] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.60-1.80(2H, m)、2.17-2.23(1H, m)、3.48-3.78(5H, m)、4.44(3H, s)、4.54(1H, d, $J = 10.7\text{Hz}$)、4.73-4.97(5H, m)、7.00-7.32(22H, m)、7.50(1H, dd, $J = 1.48, 7.83\text{Hz}$)、7.83(1H, dd, $J = 1.49, 7.58\text{Hz}$)、10.4(1H, s)

[0393] 4)-[2-(2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖基)苄基]-(4-甲氧基苄基)甲醇的合成

[0394] 向2-(2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖基)苯甲醛(77mg、0.119mmol)的乙醚溶液(120 μ L)中加入4-甲氧基苄基溴化镁的0.5M的THF溶液(480 μ L、0.238mmol),在室温下搅拌13小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥(无水硫酸镁),将溶剂减压浓缩。将得到的残渣用制备TLC(展开液=乙酸乙酯：正己烷(1：3))进行精制,得到标题化合物(66mg、74%)。

[0395] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.60-1.80(2H, m)、1.95-2.09(1H, m)、2.66(1H, d, $J = 4.78\text{Hz}$)、3.38-3.79(5H, m)、3.65(1.2H, s)、3.69(1.8H, s)、4.33-4.93(9H, m)、5.96-6.16(1H, m)、6.73-7.42(28H, m)

[0396] MS(ESI⁺):773[M+Na]⁺

[0397] 5)-[2-(4-甲氧基苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0398] 向[2-(2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖基)]-(4-甲氧基苄基)甲醇(66mg、0.0879mmol)中加入20%氢氧化钡碳(10mg)的盐酸甲醇溶液(2mL),在氢气气氛中搅拌3小时。反应后,将反应液过滤,将滤液减压浓缩,将得到的残渣用制备TLC(展开液=甲醇：二氯甲烷(1：10))进行精制,得到标题化合物(20mg、61%)。

[0399] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ :0.89-1.03(1H, m)、1.40-1.60(1H, m)、2.02-2.10(1H, m)、3.18-3.34(2H, m)、3.45-3.51(2H, m)、3.67-3.71(1H, m)、3.73(3H, s)、3.82-3.99(2H, m)、4.13-4.22(1H, m)、6.78(2H, d, $J = 8.57\text{Hz}$)、6.80-6.86(1H, m)、6.99-7.16(5H, m)

[0400] MS(ESI⁺):397[M+Na]⁺

[0401] HPLC 保持时间:10.6分钟

[0402] 实施例2

[0403] [1S, 2R, 3R, 4R, 6S]-4-羟甲基-6-[3-(4-甲氧基苄基)苄基]环己烷-1,2,3-三醇

[0404] 1)-[2R, 3S, 4R, 5R]-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基-1-[3-(4-甲氧基苄基)苄基]环己醇的合成

[0405] 在 -78°C 下, 向 3-(4-甲氧基苄基)-1-溴苯 (155mg, 0.559mmol) 的 THF (0.80mL) 溶液中, 滴加正丁基锂的 2.44M 己烷溶液 (0.23mL, 0.559mmol), 搅拌 25 分钟。接着, 滴加 2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基)环己酮 (200mg, 0.373mmol) 的 THF (0.70mL) 溶液, 搅拌 75 分钟。加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取, 将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥。将溶剂浓缩, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 - 正己烷 (2 : 5)) 进行精制, 得到作为 1R-体和 1S-体的混合物的标题化合物 (80mg, 27%)。

[0406] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.82-1.92 (1H, m)、2.39-2.44 (1H, m)、2.56-2.64 (1H, m)、3.34-3.39 (1H, m)、3.55-3.80 (2H, m)、3.66 (3H, s)、3.78 (2H, s)、3.87-3.94 (2H, m)、4.42-5.04 (8H, m)、6.61-6.84 (4H, m)、7.06-7.40 (23H, m)、7.55-7.66 (1H, m)

[0407] 2) 乙酸 [2R, 3S, 4R, 5R]-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基-1-[3-(4-甲氧基苄基)苄基]环己酯的合成

[0408] 在冰冷下, 向 [2R, 3S, 4R, 5R]-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基-1-[3-(4-甲氧基苄基)苄基]环己醇 (20mg)、三乙基胺 (0.008mL)、和 4-二甲氨基吡啶 (0.7mg) 的二氯甲烷 (0.10mL) 溶液中加入乙酸酐 (0.003mL), 在室温下搅拌 2 小时。接着, 在冰冷下加入乙酰氯 (0.003mL), 在室温下搅拌 30 分钟。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用二氯甲烷萃取, 将有机层用无水硫酸镁干燥。将溶剂浓缩, 将得到的残渣用制备 TLC (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (2 : 5)) 进行精制, 得到标题化合物 (4.2mg)。

[0409] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.85 (3H, s)、2.03-2.17 (2H, s)、3.20-3.49 (3H, m)、3.60-3.72 (2H, m)、3.67 (3H, s)、3.87 (2H, s)、4.07 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$)、4.39-4.95 (8H, m)、6.72 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)、6.99-7.40 (24H, m)、7.54 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$)、7.65 (1H, s)

[0410] MS (ESI⁺) : 794 [M+H₂O]⁺

[0411] 3) [1S, 2R, 3R, 4R, 6S]-4-羟甲基-6-[3-(4-甲氧基苄基)苄基]环己烷-1,2,3-三醇的合成

[0412] 向乙酸 [2R, 3S, 4R, 5R]-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基-1-[3-(4-甲氧基苄基)苄基]环己基酯 (4.2mg) 的甲醇 (0.2mL)-THF (0.2mL) 溶液中, 加入 20% 氢氧化钡-碳 (3mg), 在氢气气氛中搅拌 3 小时。将反应液过滤, 将滤液浓缩, 将得到的残渣用制备 TLC (展开液 = 二氯甲烷 : 甲醇 (9 : 1)) 进行精制, 得到作为单一非对映体的标题化合物 (1.7mg)。

[0413] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 1.24 (1H, dd, $J = 12.9\text{Hz}, 12.6\text{Hz}$)、1.48 (1H, m)、1.65 (1H, dt, $J = 13.8\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$)、2.43 (1H, dt, $J = 10.4\text{Hz}, 4.2\text{Hz}$)、3.05-3.17 (2H, m)、3.26-3.40 (2H, m)、3.60 (1H, m)、3.71 (3H, s)、3.83 (2H, s)、4.15 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$)、4.21 (1H, t, $J = 5.1\text{Hz}$)、4.45 (1H, br)、4.60 (1H, br)、6.84 (2H, m)、6.93-7.08 (3H, m)、7.10-7.20 (3H, m)

[0414] MS (ESI⁺) : 376 [M+H₂O]⁺

[0415] 实施例 3

[0416] [2-(4-三氟甲氧基苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[0417] 1) (2-苄氧基苄基)-(4-三氟甲氧基苄基)甲醇的合成

[0418] 在氮气流中, 在 -78°C 下, 向 1-苄氧基-2-溴苯 (3.3g, 12.64mmol) 的 THF 溶液 (126mL) 中滴加正丁基锂的己烷溶液 (1.59M, 8.7mL), 在相同温度下搅拌 15 分钟。在 -78°C 下, 向该溶液中滴加 4-三氟甲氧基苯甲醛 (2.0g, 10.52mmol) 的 THF 溶液 (42mL)。在相同温度下搅拌 40 分钟、再在 0°C 下搅拌 45 分钟后, 加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取。

将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10))进行精制,得到无色油状的标题化合物(3.03g、77%)。

[0419] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.98(1H, d, $J = 5.8\text{Hz}$)、5.01(2H, s)、6.02(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$)、6.84-7.00(2H, m)、7.03-7.37(11H, m)

[0420] 2) 2-(4-三氟甲氧基苄基)苯酚的合成

[0421] 向(2-苄氧基苄基)-(4-三氟甲氧基苄基)甲醇(1.5g、4.01mmol)的甲醇溶液(27mL)中加入20%氢氧化钡催化剂(150mg),再加入36% HCl(0.33mL)。在氢气气氛中搅拌16小时后,冷却至0℃,加入碳酸钾(0.54g),搅拌30分钟后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10))进行精制,得到白色固体的标题化合物(1.05g、97%)。

[0422] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.98(2H, s)、4.83(1H, s)、6.77(1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$)、6.89(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$)、6.99-7.13(4H, m)、7.23(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)

[0423] 3) [2-(4-三氟甲氧基苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0424] 在氮气流中,在冰冷下,向2-(4-三氟甲氧基苄基)苯酚(298mg、1.11mmol)的甲苯溶液(2.5mL)中加入2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- α -D-吡喃葡萄糖(400mg、0.74mmol)和三丁基膦(0.28mL、1.11mmol)后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺(TMAD、191mg、1.11mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌一夜。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10)),再用制备TLC(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行处理。将得到的粗产物溶解于四氢呋喃(1.4mL)、甲醇(2.8mL)中,加入20%氢氧化钡催化剂(20mg),在氢气气氛中搅拌1小时45分钟后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用制备TLC(展开液=二氯甲烷:甲醇(10:1))进行精制,得到标题化合物(67mg、21%)。

[0425] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 0.85-0.99(1H, m)、1.44-1.61(1H, m)、2.00-2.11(1H, m)、3.12-3.33(2H, m)、3.38-3.48(2H, m)、3.64-3.73(1H, m)、3.93(1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$)、4.07(1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$)、4.12-4.23(1H, m)、6.86(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$)、6.96-7.17(5H, m)、7.29(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

[0426] MS(ESI⁺): 428[M]⁺

[0427] HPLC 保持时间: 12.7 分钟

[0428] 实施例 4

[0429] [2-(4-环戊基苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[0430] 1) (2-苄氧基苄基)-(4-溴苄基)甲醇的合成

[0431] 在氮气流中,在-78℃下,向1-苄氧基-2-溴苯(4.4g、16.72mmol)的THF溶液(168mL)中滴加正丁基锂的己烷溶液(1.59M, 11.57mL),在相同温度下搅拌15分钟。在-78℃下,向该溶液中滴加4-溴苯甲醛(2.47g、13.34mmol)的THF溶液(50mL)。在相同温度下搅拌30分钟、再在0℃下搅拌30分钟后,加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10))进行精制,得到无色油状的标题化合物(4.08g、83%)。

[0432] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :2.96 (1H, d, $J = 6.1\text{Hz}$)、5.01 (2H, s)、5.97 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$)、6.86-6.99 (2H, m)、7.09-7.39 (11H, m)

[0433] 2) 1- 苄氧基 -2-(4- 溴苄基) 苯的合成

[0434] 在氮气流中, 在 -40°C 下, 向 (2- 苄氧基苄基)-(4- 溴苄基) 甲醇 (3.88g, 10.5mmol) 的乙腈溶液 (19.5mL) 中加入三乙基硅烷 (1.84mL, 11.55mmol) 和三氟化硼乙醚配位化合物 (1.33mL, 10.5mmol), 在相同温度下搅拌 0.5 小时。加入饱和碳酸钾水溶液, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤, 干燥 (无水硫酸镁) 后, 减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 10)) 进行精制, 得到标题化合物 (2.86g、77%)。

[0435] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :3.95 (2H, s)、5.03 (2H, s)、6.81-6.92 (2H, m)、6.96-7.36 (11H, m)

[0436] 3) 1-[4-(2- 苄氧基苄基) 苄基] 环戊醇的合成

[0437] 在氮气流中, 在 -78°C 下, 向 1- 苄氧基 -2-(4- 溴苄基) 苯 (1.5g, 4.25mmol) 的 THF 溶液 (16.5mL) 中滴加正丁基锂的己烷溶液 (1.59M, 2.94mL), 在相同温度下搅拌 30 分钟。在 -78°C 下, 向该溶液中滴加环戊酮 (357mg, 4.25mmol) 的 THF 溶液 (4mL)。在相同温度下搅拌 50 分钟、再在 0°C 下搅拌 1 小时后, 加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤, 干燥 (无水硫酸镁) 后, 减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 10)) 进行精制, 得到无色油状的标题化合物 (1.14g、75%)。

[0438] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.47-2.02 (8H, m)、4.00 (2H, s)、5.03 (2H, s)、6.79-6.89 (2H, m)、7.02-7.36 (11H, m)

[0439] 4) 2-(4- 环戊基苄基) 苯酚的合成

[0440] 向 1-[4-(2- 苄氧基苄基) 苄基] 环戊醇 (1.14g、3.19mmol) 的甲醇溶液 (21mL) 中加入 20% 氢氧化钡催化剂 (114mg), 再加入 36% HCl (0.255mL)。在氢气气氛中搅拌一夜后, 冷却至 0°C , 加入碳酸钾 (425mg), 搅拌 20 分钟后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 20)) 进行精制, 得到白色固体的标题化合物 (744mg、92%)。

[0441] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.44-1.84 (6H, m)、1.93-2.09 (2H, m)、2.84-3.00 (1H, m)、3.95 (2H, s)、4.76 (1H, s)、6.76 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)、6.87 (1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$)、7.02-7.20 (6H, m)

[0442] 5) [2-(4- 环戊基苄基) 苄基]-5a- 碳 - β -D- 吡喃葡萄糖苷的合成

[0443] 在氮气流中, 在冰冷下, 向 2-(4- 环戊基苄基) 苯酚 (351mg, 1.39mmol) 的甲苯溶液 (3.1mL) 中加入 2,3,4,6- 四 -O- 苄基 -5a- 碳 - α -D- 吡喃葡萄糖 (500mg、0.93mmol) 和三丁基膦 (0.35mL、1.39mmol) 后, 在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺 (TMAD、239mg、1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温, 一边搅拌一夜。将反应液减压浓缩, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 正己烷 : 二氯甲烷 : 丙酮 (12 : 3 : 1)) 进行处理, 得到粗产物 (555mg)。将得到的粗产物 (100mg) 溶解于四氢呋喃 (0.9mL)、甲醇 (1.8mL) 中, 加入 20% 氢氧化钡催化剂 (12.6mg), 在氢气气氛中搅拌 7 小时后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用制备 TLC (展开液 = 二氯甲烷 : 甲醇 (10 : 1)) 进行精制, 得到标题化合物 (40mg、58%)。

[0444] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:0.79-0.96 (1H, m)、1.44-1.86 (7H, m)、1.93-2.07 (3H, m)、2.84-2.99 (1H, m)、3.12-3.31 (2H, m)、3.37-3.48 (2H, m)、3.62-3.71 (1H, m)、3.86 (1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$)、3.98 (1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$)、4.08-4.20 (1H, m)、6.83 (1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$)、6.93-7.14 (7H, m)

[0445] MS(ESI⁺) :413[M+H]⁺

[0446] HPLC 保持时间 :14.5 分钟

[0447] 实施例 5

[0448] [2-(4-氯苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0449] 1) (2-苄氧基苄基)-(4-氯苄基)甲醇的合成

[0450] 在氮气流中,在 -78℃ 下,向 1-苄氧基-2-溴苯 (6.0g, 22.8mmol) 的 THF 溶液 (228mL) 中滴加正丁基锂的己烷溶液 (2.44M, 10.3mL), 在相同温度下搅拌 30 分钟。在 -78℃ 下,向该溶液中滴加 4-氯苯甲醛 (2.67g, 19.0mmol) 的 THF 溶液 (76mL)。在相同温度下搅拌 2 小时后,再在 0℃ 下搅拌 1 小时,然后加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥 (无水硫酸镁) 后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 5)) 进行精制,得到标题化合物 (4.76g, 77%)。

[0451] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:2.94 (1H, s)、5.01 (2H, s)、5.99 (1H, s)、6.92-7.00 (22H, m)、7.17-7.41 (11H, m)

[0452] 2) 1-苄氧基-2-(4-氯苄基)苯的合成

[0453] 在氮气流中,在 -40℃ 下,向 (2-苄氧基苄基)-(4-氯苄基)甲醇 (4.76g, 14.6mmol) 的乙腈溶液 (150mL) 中加入三乙基硅烷 (2.8mL, 17.6mmol) 和三氟化硼乙醚配位化合物 (1.84mL, 14.6mmol), 在相同温度下搅拌 2 小时。再在 0℃ 下搅拌 1 小时后,加入水,用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥 (无水硫酸镁) 后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 10)) 进行精制,得到标题化合物 (3.83g, 85%)。

[0454] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:3.97 (2H, s)、5.03 (2H, s)、6.87-6.92 (2H, m)、7.08-7.37 (11H, m)

[0455] 3) 2-(4-氯苄基)苯酚的合成

[0456] 在氮气流中,在冰冷下,向 1-苄氧基-2-(4-氯苄基)苯 (50.0mg, 0.16mmol) 的二氯甲烷溶液 (2.0mL) 中加入二甲基硫醚 (105.1 μL, 2.43mmol) 和三氟化硼乙醚配位化合物 (51.3 μL, 0.4mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌 19 小时后,在冰冷下加入水,用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥 (无水硫酸镁) 后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 5)) 进行精制,得到标题化合物 (33.4mg, 94%)。

[0457] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:3.95 (2H, s)、4.60 (1H, s)、6.75-6.78 (1H, m)、6.86-6.92 (1H, m)、7.07-7.27 (6H, m)

[0458] 4) [2-(4-氯苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0459] 在氮气流中,在冰冷下,向 2-(4-氯苄基)苯酚 (304.5mg, 1.39mmol) 的甲苯溶液 (2mL) 中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-α-D-吡喃葡萄糖 (500mg, 0.93mmol) 和三丁基膦 (0.35mL, 1.39mmol) 后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺 (TMAD, 239mg, 1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌 20 小时。将反应液减压浓缩,将得到的

残渣用硅胶柱色谱（展开液=乙酸乙酯：正己烷（1：10））进行处理。将得到的粗产物溶解于二氯甲烷（8mL）中，在冰冷下加入二甲基硫醚（2.17mL, 50.2mmol）和三氟化硼乙醚配位化合物（1.08mL, 8.51mmol）。一边使反应液缓慢升至室温，一边搅拌 25 小时后，在冰冷下加入水，用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤，干燥（无水硫酸镁）后，减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱（展开液=二氯甲烷：甲醇（10：1））进行精制，得到标题化合物（122.6mg、35%）。

[0460] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 0.95 (1H, dd, $J = 13.2, 11.1\text{Hz}$)、1.53 (1H, m)、2.00-2.09 (1H, m)、3.20 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)、3.25 (1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$)、3.43-3.51 (2H, m)、3.68-3.71 (1H, dd, $J = 3.9, 3.9\text{Hz}$)、3.91 (1H, d, $J = 14.7\text{Hz}$)、3.99 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$)、4.15-4.23 (1H, m)、6.85 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)、7.03 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$)、7.08-7.23 (6H, m)

[0461] MS(ESI⁺) : 379 [M+H]⁺

[0462] HPLC 保持时间 : 11.7 分钟

[0463] 实施例 6

[0464] (2-苄基苯基)-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0465] 1) 2-苄基苯酚的合成

[0466] 向 2-(4-氯苄基)苯酚 (618.5mg、2.83mmol) 的甲醇溶液 (20mL) 中加入 20% 氢氧化钡催化剂 (240mg)。在氢气气氛中搅拌 3 天后，将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去，将得到的残渣用硅胶柱色谱（展开液=乙酸乙酯：正己烷（1：4））进行精制，得到标题化合物 (348.4mg、67%)。

[0467] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.99 (2H, s)、4.65 (1H, s)、6.79 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)、6.89 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)、7.09-7.31 (6H, m)

[0468] 2) (2-苄基苯基)-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0469] 在氮气流中，在冰冷下，向 2-苄基苯酚 (256.5mg、1.39mmol) 的甲苯溶液 (2mL) 中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-α-D-吡喃葡萄糖 (500mg、0.93mmol) 和三丁基膦 (0.35mL、1.39mmol) 后，在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺 (TMAD, 239mg、1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温，一边搅拌 21 小时。将反应液减压浓缩，将得到的残渣用硅胶柱色谱（展开液=乙酸乙酯：正己烷（1：10））进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF（1：1）的混合溶液 (14mL) 中，加入 20% 氢氧化钡催化剂 (118.8mg)，在氢气气氛中搅拌 15 小时后，将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去，将得到的残渣用硅胶柱色谱（展开液=二氯甲烷：甲醇（10：1））进行精制，得到标题化合物 (84mg、26%)。

[0470] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 0.95 (1H, dd, $J = 12.0, 11.7\text{Hz}$)、1.49-1.59 (1H, m)、2.03-2.09 (1H, m)、3.20 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$)、3.25 (1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)、3.34 (4H, s)、3.44-3.50 (2H, m)、3.68 (1H, dd, $J = 3.9, 4.2\text{Hz}$)、3.94 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$)、4.0 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$)、4.13-4.22 (1H, m)、6.84 (1H, t, $J = 6.3\text{Hz}$)、7.03 (1H, d, $J = 6.3\text{Hz}$)、7.06-7.24 (7H, m)

[0471] MS(ESI⁺) : 345 [M+H]⁺

[0472] HPLC 保持时间 : 10.6 分钟

[0473] 实施例 7

[0474] [2-(4-异丙基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0475] 1) (2- 苄氧基苯基)-(4- 异丙基苯基) 甲醇的合成

[0476] 在氮气流中, 在 -78°C 下, 向 1- 苄氧基-2- 溴苯 (3.0g, 11.4mmol) 的 THF 溶液 (114mL) 中滴加正丁基锂的己烷溶液 (2.44M, 5.14mL), 在相同温度下搅拌 30 分钟。在 -78°C 下, 向该溶液中滴加 4- 异丙基苯甲醛 (1.41g, 9.49mmol) 的 THF 溶液 (38mL)。在相同温度下搅拌 1 小时后, 再在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤, 干燥 (无水硫酸镁) 后, 减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 5)) 进行精制, 得到标题化合物 (2.63g, 84%)。

[0477] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26 (6H, d, $J = 7.8\text{Hz}$)、2.84-2.94 (1H, m)、5.02 (2H, s)、6.02 (1H, s)、6.90-7.00 (2H, m)、7.15-7.34 (11H, m)

[0478] 2) 2-(4- 异丙基苯基) 苯酚的合成

[0479] 向 (2- 苄氧基苯基)-(4- 异丙基苯基) 甲醇 (2.63g, 7.92mmol) 的甲醇溶液 (50mL) 中加入 20% 氢氧化钡催化剂 (263mg), 再加入 2N-HCl (0.4mL)。在氢气气氛中搅拌 15 小时后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 4)) 进行精制, 得到标题化合物 (1.31g, 73%)。

[0480] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.24 (6H, d, $J = 7.8\text{Hz}$)、2.82-2.92 (1H, m)、3.96 (2H, s)、4.67 (1H, s)、6.79 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$)、6.88 (1H, t, $J = 8.4\text{Hz}$)、7.10-7.15 (6H, m)

[0481] 3) [2-(4- 异丙基苯基) 苯基]-5 α - 碳 - β -D- 吡喃葡萄糖苷的合成

[0482] 在氮气流中, 在冰冷下, 向 2-(4- 异丙基苯基) 苯酚 (315.1mg, 1.39mmol) 的甲苯溶液 (2mL) 中加入 2,3,4,6- 四-0- 苄基-5 α - 碳 - α -D- 吡喃葡萄糖 (500mg, 0.93mmol) 和三丁基膦 (0.35mL, 1.39mmol) 后, 在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺 (TMAD, 239mg, 1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温, 一边搅拌 20 小时。将反应液减压浓缩, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 10)) 进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF (1 : 1) 的混合溶液 (14mL) 中, 加入 20% 氢氧化钡催化剂 (127.8mg), 在氢气气氛中搅拌 17 小时后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 二氯甲烷 : 甲醇 (10 : 1)) 进行精制, 得到标题化合物 (97.1mg, 27%)。

[0483] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 0.94 (1H, dd, $J = 12.9, 12.0\text{Hz}$)、1.22 (6H, d, $J = 6.9\text{Hz}$)、1.48-1.58 (1H, m)、2.02-2.09 (1H, dt, $J = 3.9, 4.2\text{Hz}$)、2.78-2.87 (1H, m)、3.12-3.24 (2H, m)、3.43-3.49 (2H, m)、3.68 (1H, dd, $J = 6.6, 4.2\text{Hz}$)、3.89 (1H, d, $J = 14.4\text{Hz}$)、4.01 (1H, d, $J = 14.7\text{Hz}$)、4.13-4.21 (1H, m)、6.84 (1H, t, $J = 6.3\text{Hz}$)、7.02 (1H, d, $J = 6.3\text{Hz}$)、7.06-7.15 (6H, m)

[0484] MS (ESI $^+$) : 387 [M+H] $^+$

[0485] HPLC 保持时间 : 13.1 分钟

[0486] 实施例 8

[0487] [2-(4- 环丙基苯基) 苯基]-5 α - 碳 - β -D- 吡喃葡萄糖苷

[0488] 1) (2- 苄氧基苯基)-(4- 环丙基苯基) 甲醇的合成

[0489] 在氮气流中, 在 -78°C 下, 向 1- 苄氧基-2- 溴苯 (2.2g, 8.3mmol) 的 THF 溶液 (83mL) 中滴加正丁基锂的己烷溶液 (2.6M, 3.5mL), 在相同温度下搅拌 30 分钟。在 -78°C 下, 向该溶液中滴加 4- 环丙基苯甲醛 (1.1g, 6.9mmol) 的 THF 溶液 (28mL)。在相同温度下搅拌 1 小时后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤, 干燥 (无水硫酸镁) 后,

减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱（展开液=乙酸乙酯：正己烷（1：5））进行精制，得到标题化合物（1.7g、75%）。

[0490] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.65-0.69(2H, m)、0.92-0.97(2H, m)、1.86-1.90(1H, m)、2.88(1H, d, $J = 6\text{Hz}$)、5.03(2H, s)、6.03(1H, d, $J = 6\text{Hz}$)、7.17-7.26(5H, m)、7.32-7.35(4H, m)

[0491] MS(ESI⁺) :315[M+Na]⁺

[0492] 2) 1-苄氧基-2-(4-环丙基苄基)苯的合成

[0493] 在氮气流中，在-40℃下，向（2-苄氧基苄基）-（4-环丙基苄基）甲醇（1.3g, 4.0mmol）的乙腈溶液（7mL）中加入三乙基硅烷（0.73mL, 4.6mmol）和三氟化硼乙醚配位化合物（0.5mL, 4.0mmol），在相同温度下搅拌1.5小时。再在0℃下搅拌30分钟后，加入水，用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤，干燥（无水硫酸镁）后，减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱（展开液=乙酸乙酯：正己烷（1：7））进行精制，得到标题化合物（1.2g、95%）。

[0494] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.63-0.67(2H, m)、0.89-0.94(2H, m)、1.84-1.87(1H, m)、3.98(2H, s)、5.06(2H, s)、6.87-6.97(4H, m)、7.08-7.26(4H, m)、7.31-7.37(5H, m)

[0495] MS(ESI⁺) :332[M+H₂O]⁺

[0496] 3) 2-(4-环丙基苄基)苯酚的合成

[0497] 在氮气流中，在冰冷下，向1-苄氧基-2-(4-环丙基苄基)苯（1.1g, 3.5mmol）的二氯甲烷溶液（24mL）中加入二甲基硫醚（2.2mL, 51.7mmol）和三氟化硼乙醚配位化合物（1.1mL, 8.8mmol）。一边使反应液缓慢升至室温，一边搅拌23小时后，在冰冷下加入水，用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤，干燥（无水硫酸镁）后，减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱（展开液=乙酸乙酯：正己烷（1：4））进行精制，得到标题化合物（620.7mg、79%）。

[0498] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.65-0.67(2H, m)、0.90-0.94(2H, m)、1.85-1.86(1H, m)、3.95(2H, s)、4.90(1H, s)、6.79(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)、6.88(1H, t, $J = 7.7\text{Hz}$)、7.11(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)、7.20(4H, d, $J = 7.7\text{Hz}$)

[0499] MS(ESI⁺) :247[M+Na]⁺

[0500] 4) [2-(4-环丙基苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0501] 在氮气流中，在冰冷下，向2-(4-环丙基苄基)苯酚（348mg, 1.55mmol）的甲苯溶液（3.5mL）中加入2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-α-D-吡喃葡萄糖（557mg, 1.03mmol）和三丁基膦（0.37mL, 1.55mmol）后，在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺（TMAD, 267mg, 1.55mmol）。一边使反应液缓慢升至室温，一边搅拌15小时。将反应液减压浓缩，将得到的残渣用硅胶柱色谱（展开液=乙酸乙酯：正己烷（1：10））进行处理。将得到的粗产物溶解于二氯甲烷（3.5mL）中，在冰冷下加入二甲基硫醚（1.3mL, 30.3mmol）和三氟化硼乙醚配位化合物（0.65mL, 5.1mmol）。一边使反应液缓慢升至室温，一边搅拌14小时后，在冰冷下加入水，用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤，干燥（无水硫酸镁）后，减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱（展开液=二氯甲烷：甲醇（9：1））进行精制，用丙酮重结晶，得到标题化合物（97.8mg、25%）。

[0502] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ :0.57-0.61(2H, m)、0.81-0.95(3H, m)、1.50(1H, s)、

1.79-1.85 (1H, m)、1.99-2.03 (1H, m)、3.15-3.33 (2H, m)、3.42-3.48 (2H, m)、3.66-3.72 (1H, m)、3.81-3.99 (2H, q, J = 14.7Hz)、4.41-4.85 (1H, m)、6.80-7.15 (8H, m)

[0503] MS(ESI⁺):407[M+Na]⁺

[0504] HPLC 保持时间:12.3 分

[0505] 实施例 9

[0506] 2-(4-正丙基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0507] 1) [2-(4-正丙基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0508] 将实施例 8 中合成的 1-苄氧基-2-(4-环丙基苄基)苯 (640.8mg, 2.0mmol) 溶解于 2,2-二甲基丙醇 (12mL) 中, 加入 20% 氢氧化钡催化剂 (64mg), 在氢气气氛中搅拌 2 小时后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯: 正己烷 (1:4)) 进行处理。在氮气流中, 在冰冷下, 向得到的粗产物 (348mg) 的甲苯溶液 (3.5mL) 中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-α-D-吡喃葡萄糖 (557mg, 1.03mmol) 和三丁基膦 (0.39mL, 1.55mmol) 后, 在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺 (TMAD, 267mg, 1.55mmol)。一边使反应液缓慢升至室温, 一边搅拌 20 小时。将反应液减压浓缩, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯: 正己烷 (1:5)) 进行处理。将得到的粗产物溶解于 2,2-二甲基丙醇 (15mL) 中, 加入 20% 氢氧化钡催化剂 (159mg), 在氢气气氛中搅拌 17 小时后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 二氯甲烷: 甲醇 (9:1)) 进行精制, 得到标题化合物 (164.4mg)。

[0509] ¹H-NMR(CD₃OD) δ: 0.88-0.94 (4H, m)、1.48-1.63 (3H, m)、2.05-2.09 (1H, m)、2.52 (2H, t, J = 7.7Hz)、3.13-3.30 (2H, m)、3.46 (2H, m)、3.70 (1H, m)、3.87 (1H, d, J = 15Hz)、3.98 (1H, d, J = 15Hz)、4.60-4.88 (1H, m)、6.84 (1H, t, J = 7.3Hz)、7.00-7.16 (7H, m)

[0510] MS(ESI⁺):387[M+H]⁺

[0511] HPLC 保持时间:13.3 分钟

[0512] 实施例 10

[0513] [2-(4-三氟甲基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0514] 1) (2-苄氧基苄基)-(4-三氟甲基苄基) 甲醇的合成

[0515] 在氮气流中, 在 -78 °C 下, 向 1-苄氧基-2-溴苯 (2.6g, 9.9mmol) 的 THF 溶液 (100mL) 中滴加正丁基锂的己烷溶液 (2.44M, 4.0mL), 在相同温度下搅拌 30 分钟。在 -78 °C 下, 向该溶液中滴加 4-三氟甲基苯甲醛 (1.6g, 9.0mmol)。在相同温度下搅拌 2 小时后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤, 干燥 (无水硫酸镁) 后, 减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯: 正己烷 (1:5)) 进行精制, 得到标题化合物 (2.6g, 82%)。

[0516] ¹H-NMR(CDC1₃) δ: 3.01 (1H, d, J = 6.3Hz)、5.02 (2H, dd, J = 11.4, 4.8Hz)、6.05 (1H, d, J = 6.3Hz)、6.94-7.02 (2H, m)、6.96-7.16 (2H, m)、7.24-7.33 (5H, m)、7.44 (2H, d, J = 7.1Hz)、7.53 (2H, d, J = 8.7Hz)

[0517] MS(ESI⁺):359[M+H]⁺

[0518] 2) 2-(4-三氟甲基苄基) 苯酚的合成

[0519] 向 (2-苄氧基苄基)-(4-三氟甲基苄基) 甲醇 (2.46g, 6.85mmol) 的甲醇溶液

(68.5mL) 中加入 20% 氢氧化钡催化剂 (246mg), 再加入 36% HCl (0.59mL)。在氢气气氛中搅拌 3.5 小时后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 8)) 进行精制, 得到标题化合物 (1.49g、86%)。

[0520] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.03 (2H, s)、4.72 (1H, s)、6.77 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)、6.89 (1H, t, $J = 4.8\text{Hz}$)、7.08-7.15 (2H, m)、7.33 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)、7.52 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)

[0521] MS (ESI⁺) : 275 [M+Na]⁺

[0522] 3) [2-(4-三氟甲基苄基)苯基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0523] 在氮气流中, 在冰冷下, 向 2-(4-三氟甲基苄基)苯酚 (351mg、1.39mmol) 的甲苯溶液 (3mL) 中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- α -D-吡喃葡萄糖 (500mg、0.93mmol) 和三丁基膦 (0.35mL、1.39mmol) 后, 在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺 (TMAD、239mg、1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温, 一边搅拌 20 小时。将反应液减压浓缩, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 10)) 进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF (1 : 1) 的混合溶液 (5mL) 中, 加入 20% 氢氧化钡催化剂 (20mg), 在氢气气氛中搅拌 2 小时后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 二氯甲烷 : 甲醇 (10 : 1)) 进行精制, 得到标题化合物 (74mg、19%)。

[0524] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 0.89 (1H, dd, $J = 11.7, 12.9\text{Hz}$)、1.48-1.61 (1H, m)、2.05 (1H, dt, $J = 13.2, 4.2\text{Hz}$)、3.15-3.34 (2H, m)、3.42-3.49 (2H, m)、3.69 (1H, dd, $J = 3.9, 10.5\text{Hz}$)、3.96-4.15 (2H, dd, $J = 14.7, 28.2\text{Hz}$)、4.17-4.24 (1H, m)、6.87 (1H, dt, $J = 1.2, 7.5\text{Hz}$)、7.02-7.20 (3H, m)、7.38 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)、7.51 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)

[0525] MS (ESI⁺) : 435 [M+Na]⁺

[0526] HPLC 保持时间 : 12.3 分钟

[0527] 实施例 11

[0528] [2-(4-甲基硫烷基苄基)苯基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[0529] 1) (2-苄氧基苯基)-(4-甲基硫烷基苯基)甲醇的合成

[0530] 在氮气流中, 在 -78°C 下, 向 1-苄氧基-2-溴苯 (2.89g, 11.0mmol) 的 THF 溶液 (38mL) 中滴加正丁基锂的己烷溶液 (1.59M, 6.92mL), 在相同温度下搅拌 30 分钟。在 -78°C 下, 向该溶液中滴加 4-甲基硫烷基苯甲醛 (1.67g, 11.0mmol) 的 THF 溶液 (12mL)。在相同温度下搅拌 1 小时后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤, 干燥 (无水硫酸镁) 后, 减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 5)) 进行精制, 得到标题化合物 (2.14g、58%)。

[0531] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.47 (3H, s)、2.92 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)、5.03 (2H, s)、6.02 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)、6.92-7.00 (2H, m)、7.21-7.34 (11H, m)

[0532] 2) 1-苄氧基-2-(4-甲基硫烷基苯基)苯的合成

[0533] 在氮气流中, 在 -40°C 下, 向 (2-苄氧基苯基)-(4-甲基硫烷基苯基)甲醇 (2.13g, 6.3mmol) 的乙腈溶液 (15mL) 中加入三乙基硅烷 (1.23mL, 7.72mmol) 和三氟化硼乙醚配位化合物 (0.88mL, 5.48mmol), 在相同温度下搅拌 1.5 小时。再在 0°C 下搅拌 30 分钟后, 加入水, 用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤, 干燥 (无水硫酸镁) 后, 减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 10)) 进行精制, 得到标题化合物 (1.9g、95%)。

[0534] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :2.46 (3H, s)、3.97 (2H, s)、5.05 (2H, s)、6.85-6.95 (2H, m)、7.10-7.35 (11H, m)

[0535] 3)-(4-甲基硫烷基苄基)苯酚的合成

[0536] 在氮气流中,在冰冷下,向1-苄氧基-2-(4-甲基硫烷基苄基)苯(1.9g,5.9mmol)的二氯甲烷溶液(15mL)中加入二甲基硫醚(7.25mL,138mmol)和三氟化硼乙醚配位化合物(2.1mL,13mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌48小时后,在冰冷下加入水,用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行精制,得到标题化合物(1.19g、91%)。

[0537] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :2.46 (3H, s)、3.95 (2H, s)、4.65-4.75 (1H, br s)、6.78 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$)、6.89 (1H, t, $J = 7.6\text{Hz}$)、7.09-7.21 (6H, m)

[0538] 4)-[2-(4-甲基硫烷基苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0539] 在氮气流中,在冰冷下,向2-(4-甲基硫烷基苄基)苯酚(320mg,1.39mmol)的甲苯溶液(2mL)中加入2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- α -D-吡喃葡萄糖(500mg、0.93mmol)和三丁基膦(0.35mL、1.39mmol)后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺(TMAD、239mg、1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌20小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10))进行处理。将得到的粗产物溶解于二氯甲烷(10mL)中,在冰冷下加入二甲基硫醚(3.28mL,63mmol)和三氟化硼乙醚配位化合物(0.94mL,5.9mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌20小时后,在冰冷下加入水,用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=二氯甲烷:甲醇(10:1))进行精制,得到标题化合物(102mg、28%)。

[0540] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ :0.80-0.95 (1H, m)、1.45-1.60 (1H, m)、2.00-2.10 (1H, m)、2.42 (3H, s)、3.12-3.33 (2H, m)、3.40-3.50 (2H, m)、3.63-3.70 (1H, m)、3.86 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$)、4.00 (1H, d, $J = 15\text{Hz}$)、4.15-4.23 (1H, m)、6.84 (1H, t, $J = 7.0\text{Hz}$)、7.00-7.18 (7H, m)

[0541] MS(ESI⁺):391 [M+H]⁺

[0542] HPLC 保持时间:11.6 分钟

[0543] 实施例 12

[0544] [3-氟-2-(4-甲氧基苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[0545] 1)-(2-苄氧基-6-氟苄基)-(4-甲氧基苄基)甲醇的合成

[0546] 在氮气流中,在室温下,向在国际公开 W004/048335 中记载的2-苄氧基-6-氟苯甲醛(2.25g、9.8mmol)的THF溶液(50mL)中滴加4-甲氧基苄基溴化镁的THF溶液(0.5M、21.5mL)。在室温下搅拌1.5小时后,在冰冷下加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行精制,得到标题化合物(2.82g、85%)。

[0547] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :3.78 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$)、3.80 (3H, s)、4.98 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$)、5.05 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$)、6.20 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$)、6.74-6.84 (4H, m)、7.11-7.31 (8H, m)

[0548] 2) 3-氟-2-(4-甲氧基苄基)苯酚的合成

[0549] 向 2-苄氧基-6-氟苄基)-(4-甲氧基苄基)甲醇 (2.54g, 7.51mmol) 的甲醇溶液 (20mL) 中加入 20% 氢氧化钡催化剂 (381mg), 再加入 2N-HCl (2mL)。在氢气氛围中搅拌 24 小时后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 4)) 进行精制, 得到标题化合物 (1.48g, 85%)。

[0550] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.76 (3H, s)、3.96 (2H, s)、4.90 (1H, br s)、6.57 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)、6.67 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$)、6.82 (2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$)、7.06 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0\text{Hz}$)、7.19 (2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$)

[0551] 3) [3-氟-2-(4-甲氧基苄基)-苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0552] 在氮气流中, 在冰冷下, 向 3-氟-2-(4-甲氧基苄基)苯酚 (323mg, 1.39mmol) 的甲苯溶液 (2mL) 中加入 2,3,4,6-四-O-苄基- α -D-吡喃葡萄糖 (500mg, 0.93mmol) 和三丁基膦 (0.35mL, 1.39mmol) 后, 在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺 (TMAD, 239mg, 1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温, 一边搅拌 20 小时。将反应液减压浓缩, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 10)) 进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF (1 : 4) 的混合溶液 (5mL) 中, 加入 20% 氢氧化钡催化剂 (63mg), 在氢气氛围中搅拌 24 小时后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 二氯甲烷 : 甲醇 (10 : 1)) 进行精制, 得到标题化合物 (86mg, 24%)。

[0553] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 0.90-1.05 (1H, m)、1.45-1.60 (1H, m)、2.00-2.10 (1H, m)、3.17-3.35 (2H, m)、3.45-3.52 (2H, m)、3.65-3.70 (1H, m)、3.72 (3H, s)、3.93 (2H, s)、4.15-4.25 (1H, m)、6.67 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$)、6.76 (2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$)、6.86 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)、7.09-7.18 (3H, m)

[0554] MS (ESI⁻) : 391 [M-H]⁻

[0555] HPLC 保持时间 : 10.8 分

[0556] 实施例 13

[0557] [2-(3-三氟甲基苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[0558] 1) (2-苄氧基苄基)-(3-三氟甲基苄基)甲醇的合成

[0559] 在氮气流中, 在 -78°C 下, 向 1-苄氧基-2-溴苯 (2.0g, 7.6mmol) 的 THF 溶液 (50mL) 中滴加正丁基锂的己烷溶液 (2.7M, 3.4mL), 在相同温度下搅拌 30 分钟。在 -78°C 下, 向该溶液中滴加 4-三氟甲基苯甲醛 (2.0g, 11.4mmol)。在相同温度下搅拌 3 小时后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤, 干燥 (无水硫酸镁) 后, 减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 4)) 进行精制, 得到标题化合物 (2.2g, 80%)。

[0560] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.03 (1H, d, $J = 6.3\text{Hz}$)、4.97-5.07 (2H, m)、6.06 (1H, d, $J = 6.3\text{Hz}$)、6.95-7.03 (2H, m)、7.16-7.20 (2H, m)、7.26 (1H, dd, $J = 7.7, 2.0\text{Hz}$)、7.29-7.36 (4H, m)、7.39 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$)、7.46-7.55 (2H, m)、7.67 (1H, s)

[0561] 2) 2-(3-三氟甲基苄基)苯酚的合成

[0562] 向 (2-苄氧基苄基)-(3-三氟甲基苄基)甲醇 (3.32g, 9.3mmol) 的甲醇溶液 (50mL) 中加入 20% 氢氧化钡催化剂 (166mg), 再加入 36% HCl (0.2mL)。在氢气氛围中搅拌 72 小时后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙

酸乙酯：正己烷（1 : 4）进行精制，得到标题化合物（2.26g、96%）。

[0563] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :4.04(2H, s)、4.90(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$)、6.76(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)、6.86-6.90(1H, m)、7.09-7.16(2H, m)、7.34-7.46(3H, m)、7.50(1H, s)。

[0564] 3) [2-(3-三氟甲基苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0565] 在氮气流中，在冰冷下，向 2-(3-三氟甲基苄基)苯酚（351mg、1.39mmol）的甲苯溶液（3mL）中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- α -D-吡喃葡萄糖（500mg、0.93mmol）和三丁基膦（0.35mL、1.39mmol）后，在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺（TMAD、239mg、1.39mmol）。一边使反应液缓慢升至室温，一边搅拌 20 小时。将反应液减压浓缩，将得到的残渣用硅胶柱色谱（展开液=乙酸乙酯：正己烷（1 : 10））进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF（5 : 2）的混合溶液（7mL）中，加入 20%氢氧化钡催化剂（45mg），在氢气气氛中搅拌 15 小时后，将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去，将得到的残渣用硅胶柱色谱（展开液=二氯甲烷：甲醇（10 : 1））进行精制，得到标题化合物（56mg、14%）。

[0566] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ :0.88-1.02(1H, m)、1.52-1.68(1H, m)、2.10(1H, dt, $J = 13.4, 3.9\text{Hz}$)、3.20-3.38(2H, m)、3.45-3.55(2H, m)、3.74(1H, dd, $J = 4.1, 10.8\text{Hz}$)、3.99(1H, d, $J = 14.7\text{Hz}$)、4.18(1H, d, $J = 15.4\text{Hz}$)、4.20-4.32(1H, m)、6.89-6.95(1H, m)、7.08(1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$)、7.16-7.26(2H, m)、7.42-7.58(4H, m)

[0567] MS(ESI⁺) :413[M+H]⁺

[0568] HPLC 保持时间 :12.0 分钟

[0569] 实施例 14

[0570] [2-(4-甲氧基苄基)-4-甲基苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[0571] 1) 1-苄氧基-2-溴-4-甲基苯的合成

[0572] 向 2-溴-4-甲基苯酚（1.5g、8.0mmol）的 N,N-二甲基甲酰胺溶液（40mL）中加入碳酸钾（1.32g、9.6mmol），再加入苄基溴（1.05mL、8.8mmol）。在室温下搅拌 12 小时后，加入水，用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤，干燥（无水硫酸镁）后，减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱（展开液=乙酸乙酯：正己烷（1 : 4））进行精制，得到标题化合物（1.72g、77%）。

[0573] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :2.30(3H, s)、5.12(2H, s)、6.82(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)、6.99-7.03(1H, m)、7.28-7.41(4H, m)、7.45-7.48(2H, m)

[0574] 2) (2-苄氧基-5-甲基苄基)-(4-甲氧基苄基)甲醇的合成

[0575] 在氮气流中，在 -78℃ 下，向 1-苄氧基-2-溴-4-甲基苯（1.72g、6.2mmol）的 THF 溶液（50mL）中滴加正丁基锂的己烷溶液（2.7M, 2.75mL），在相同温度下搅拌 30 分钟。在 -78℃ 下，向该溶液中滴加 4-甲氧基苯甲醛（1.27g、9.3mmol）。在相同温度下搅拌 2 小时后，加入水，用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤，干燥（无水硫酸镁）后，减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱（展开液=乙酸乙酯：正己烷（1 : 4））进行精制，得到标题化合物（1.46g、70%）。

[0576] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :2.28(3H, s)、2.88(1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$)、3.80(3H, s)、5.00(2H, s)、5.99(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$)、6.80-6.88(3H, m)、7.00-7.05(1H, m)、7.13(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$)、7.19-7.34(7H, m)

[0577] 3) 2-(4-甲氧基苄基)-4-甲基苯酚的合成

[0578] 向(2-苄氧基-5-甲氧基苯基)-(4-甲氧基苯基)甲醇(1.46g、4.3mmol)的甲醇溶液(20mL)中加入20%氢氧化钡催化剂(73mg),再加入36% HCl(0.1mL)。在氢气气氛中搅拌72小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:4))进行精制,得到标题化合物(0.8g、80%)。

[0579] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.24(3H, s)、3.77(3H, s)、3.89(2H, s)、4.55-4.56(1H, m)、6.65-6.69(1H, m)、6.80-6.86(2H, m)、6.88-6.94(2H, m)、7.11-7.16(2H, m)

[0580] 4) [2-(4-甲氧基苄基)-4-甲基苯基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0581] 在氮气流中,在冰冷下,向2-(4-甲氧基苄基)-4-甲基苯酚(317mg、1.39mmol)的甲苯溶液(3mL)中加入2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- α -D-吡喃葡萄糖(500mg、0.93mmol)和三丁基膦(0.35mL、1.39mmol)后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺(TMAD、239mg、1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌20小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10))进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF(5:2)的混合溶液(7mL)中,加入20%氢氧化钡催化剂(44mg),在氢气气氛中搅拌4小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=二氯甲烷:甲醇(10:1))进行精制,得到标题化合物(88mg、24%)。

[0582] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 0.88-1.02(1H, m)、1.42-1.60(1H, m)、2.04(1H, dt, $J = 13.4, 4.0\text{Hz}$)、2.21(3H, s)、3.17-3.32(2H, m)、3.43-3.51(2H, m)、3.70(1H, dd, $J = 4.1, 10.7\text{Hz}$)、3.74(3H, s)、3.82(1H, d, $J = 14.7\text{Hz}$)、3.92(1H, d, $J = 14.7\text{Hz}$)、4.06-4.16(1H, m)、6.77-6.82(2H, m)、6.86-6.96(3H, m)、7.06-7.15(2H, m)

[0583] MS(ESI⁺): 389[M+H]⁺

[0584] HPLC 保持时间: 11.2 分钟

[0585] 实施例 15

[0586] [2-(3-甲氧基苄基)苯基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[0587] 1) (2-苄氧基苯基)-(3-甲氧基苯基)甲醇的合成

[0588] 在氮气流中,在冰冷下,向2-苄氧基苯甲醛(3.0g、14.1mmol)的THF溶液(50mL)中滴加3-甲氧基苯基溴化镁的THF溶液(1.0M、17.0mL)。在室温下搅拌1小时后,在冰冷下加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:4))进行精制,得到标题化合物(4.92g、100%)。

[0589] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.97(1H, dd, $J = 1.1, 6.0\text{Hz}$)、3.73(3H, s)、4.98-5.10(2H, m)、6.03(1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)、6.77-6.82(1H, m)、6.88-7.01(4H, m)、7.19-7.35(9H, m)

[0590] 2) 2-(3-甲氧基苄基)苯酚的合成

[0591] 向(2-苄氧基苯基)-(3-甲氧基苯基)甲醇(1.68g、5.24mmol)的甲醇溶液(50mL)中加入20%氢氧化钡催化剂(168mg),再加入36% HCl(0.2mL)。在氢气气氛中搅拌24小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:4))进行精制,得到标题化合物(1.29g、100%)。

[0592] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.76(3H, s)、3.97(2H, s)、4.69(1H, s)、6.73-6.92(5H, m)、7.10-7.23(3H, m)

[0593] 3) [2-(3-甲氧基苄基)苯基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0594] 在氮气流中,在冰冷下,向 2-(3-甲氧基苄基)苯酚(298mg、1.39mmol)的甲苯溶液(3mL)中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- α -D-吡喃葡萄糖(500mg、0.93mmol)和三丁基膦(0.35mL、1.39mmol)后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺(TMAD、239mg、1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌 20 小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10))进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF(5:2)的混合溶液(7mL)中,加入 20%氢氧化钡催化剂(55mg),在氢气氛围中搅拌 4 小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=二氯甲烷:甲醇(10:1))进行精制,得到标题化合物(111mg、32%)。

[0595] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 0.97-1.11(1H, m)、1.52-1.68(1H, m)、2.12(1H, dt, $J = 13.4, 4.0\text{Hz}$)、3.22-3.39(2H, m)、3.49-3.56(2H, m)、3.72-3.78(1H, m)、3.78(3H, s)、3.92(1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$)、4.05(1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$)、4.18-4.27(1H, m)、6.72-6.92(4H, m)、7.05-7.22(4H, m)

[0596] MS(ESI⁺): 375[M+H]⁺

[0597] HPLC 保持时间: 10.6 分钟

[0598] 实施例 16

[0599] [2-(4-甲氧基苄基)-4-甲氧基苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[0600] 1) 2-苄氧基-5-甲氧基苯甲醛的合成

[0601] 向 2-羟基-5-甲氧基苯甲醛(3.0g、19.7mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液(50mL)中加入碳酸钾(3.27g、23.6mmol),再加入苄基溴(2.6mL、21.7mmol)。在室温下搅拌 24 小时后,加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:4))进行精制,得到标题化合物(4.8g、100%)。

[0602] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.80(3H, s)、5.15(2H, s)、6.99(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$)、7.11(1H, dd, $J = 3.4, 9.1\text{Hz}$)、7.32-7.44(6H, m)、10.50(1H, s)

[0603] 2) (2-苄氧基-5-甲氧基苄基)-(4-甲氧基苄基)甲醇的合成

[0604] 在氮气流中,在冰冷下,向 2-苄氧基-5-甲氧基苯甲醛(2.0g、8.25mmol)的 THF 溶液(50mL)中滴加 4-甲氧基苄基溴化镁的 THF 溶液(0.5M、19.8mL)。在室温下搅拌 1 小时后,在冰冷下加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:1))进行精制,得到标题化合物(2.9g、100%)。

[0605] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.85(1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$)、3.76(3H, s)、3.79(3H, s)、4.96(2H, s)、5.99(1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$)、6.74(1H, dd, $J = 2.8, 9.0\text{Hz}$)、6.81-6.87(3H, m)、6.94(1H, d, $J = 4.1\text{Hz}$)、7.19-7.36(7H, m)

[0606] 3) 2-(4-甲氧基苄基)-4-甲氧基苯酚的合成

[0607] 向 (2-苄氧基-5-甲氧基苄基)-(4-甲氧基苄基)甲醇(2.54g、7.25mmol)的甲醇溶液(50mL)中加入 20%氢氧化钡催化剂(250mg),再加入 36% HCl(0.25mL)。在氢气氛围中搅拌 14 小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:4))进行精制,得到标题化合物(1.62g、91%)。

[0608] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.74(3H, s)、3.78(3H, s)、3.90(2H, s)、4.41(1H, br s)、

6.64-6.86(5H, m)、7.11-7.16(2H, m)

[0609] 4) [2-(4-甲氧基苄基)-4-甲氧基苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0610] 在氮气流中,在冰冷下,向2-(4-甲氧基苄基)-4-甲氧基苯酚(340mg、1.39mmol)的甲苯溶液(3mL)中加入2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-α-D-吡喃葡萄糖(500mg、0.93mmol)和三丁基膦(0.35mL、1.39mmol)后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺(TMAD、239mg、1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌20小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10))进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF(5:2)的混合溶液(7mL)中,加入20%氢氧化钡催化剂(40mg),在氢气氛中搅拌6小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=二氯甲烷:甲醇(10:1))进行精制,得到标题化合物(128mg、34%)。

[0611] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 0.94-1.08(1H, m)、1.45-1.62(1H, m)、2.06(1H, dt, $J = 13.0, 4.0\text{Hz}$)、3.20-3.34(2H, m)、3.46-3.56(2H, m)、3.70-3.80(1H, m)、3.73(3H, s)、3.79(3H, s)、3.88(1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$)、3.96(1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$)、4.04-4.14(1H, m)、6.67(1H, d, $J = 3.1\text{Hz}$)、6.74(1H, dd, $J = 3.1, 8.7\text{Hz}$)、6.80-6.88(2H, m)、7.00(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)、7.12-7.18(2H, m)

[0612] MS(ESI⁺): 405[M+H]⁺

[0613] HPLC 保持时间: 10.2 分钟

[0614] 实施例 17

[0615] [2-(4-甲氧基苄基)-6-甲基苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0616] 1) 2-苄氧基-3-甲基苯甲醛的合成

[0617] 向2-羟基-3-甲基苯甲醛(3.0g、22.07mmol)的N,N-二甲基甲酰胺溶液(50mL)中加入碳酸钾(3.65g、26.4mmol),再加入苄基溴(2.9mL、24.2mmol)。在室温下搅拌26小时后,加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:4))进行精制,得到标题化合物(5.0g、100%)。

[0618] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.36(3H, s)、4.97(2H, s)、7.16(1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$)、7.36-7.49(6H, m)、7.68(1H, dd, $J = 1.4, 7.8\text{Hz}$)、10.26(1H, d, $J = 0.5\text{Hz}$)

[0619] 2) (2-苄氧基-3-甲基苯基)-(4-甲氧基苯基)甲醇的合成

[0620] 在氮气流中,在冰冷下,向2-苄氧基-3-甲基苯甲醛(1.87g、8.25mmol)的THF溶液(50mL)中滴加4-甲氧基苯基溴化镁的THF溶液(0.5M、19.8mL)。在室温下搅拌1小时后,在冰冷下加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行精制,得到标题化合物(2.76g、100%)。

[0621] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.36(3H, s)、2.63(1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$)、3.78(3H, s)、4.64-4.73(2H, m)、6.02(1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$)、6.77-6.86(2H, m)、7.02-7.08(1H, m)、7.15-7.21(2H, m)、7.22-7.28(2H, m)、7.34-7.40(5H, m)

[0622] 3) 2-(4-甲氧基苄基)-6-甲基苯酚的合成

[0623] 向(2-苄氧基-3-甲基苯基)-(4-甲氧基苯基)甲醇(2.76g、8.25mmol)的甲醇

溶液 (30mL) 中加入 20% 氢氧化钡催化剂 (276mg), 再加入浓盐酸 (0.27mL)。在氢气气氛中搅拌 18 小时后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 4)) 进行精制, 得到标题化合物 (1.75g、93%)。

[0624] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.22 (3H, s)、3.78 (3H, s)、3.93 (2H, s)、4.63 (1H, br s)、6.77-6.86 (3H, m)、6.96-7.05 (2H, m)、7.11-7.17 (2H, m)

[0625] 4) [2-(4-甲氧基苄基)-6-甲基苯基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0626] 在氮气流中, 在冰冷下, 向 2-(4-甲氧基苄基)-6-甲基苯酚 (318mg、1.39mmol) 的甲苯溶液 (3mL) 中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- α -D-吡喃葡萄糖 (500mg、0.93mmol) 和三丁基膦 (0.35mL、1.39mmol) 后, 在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺 (TMAD、239mg、1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温, 一边搅拌 48 小时。将反应液减压浓缩, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 10)) 进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF (5 : 2) 的混合溶液 (7mL) 中, 加入 20% 氢氧化钡催化剂 (72mg), 在氢气气氛中搅拌 4 小时后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 二氯甲烷 : 甲醇 (10 : 1)) 进行精制, 得到标题化合物 (180mg、50%)。

[0627] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 1.16-1.35 (2H, m)、1.74-1.88 (1H, m)、2.33 (3H, s)、3.16-3.26 (2H, m)、3.42-3.52 (1H, m)、3.54-3.68 (2H, m)、3.74 (3H, s)、3.92-4.02 (2H, m)、4.08 (1H, d, $J = 15.3\text{Hz}$)、6.77-6.83 (2H, m)、6.86-6.91 (2H, m)、6.96-7.04 (1H, m)、7.05-7.12 (2H, m)

[0628] MS (ESI⁺) : 411 [M+Na]⁺

[0629] HPLC 保持时间 : 10.8 分钟

[0630] 实施例 18

[0631] [2-(4-甲氧基苄基)-4-氟苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[0632] 1) (2-苄氧基-5-氟苄基)-(4-甲氧基苄基) 甲醇的合成

[0633] 在氮气流中, 在 -78°C 下, 向 1-苄氧基-2-溴-4-氟苯 (1.5g, 5.33mmol) 的 THF 溶液 (60mL) 中滴加正丁基锂的己烷溶液 (2.44M, 2.4mL), 在相同温度下搅拌 30 分钟。在 -78°C 下, 向该溶液中滴加 4-甲氧基苯甲醛 (0.6g, 4.42mmol) 的 THF 溶液 (20mL)。在相同温度下搅拌 1 小时后, 加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤, 干燥 (无水硫酸镁) 后, 减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 5)) 进行精制, 得到标题化合物 (0.98g、66%)。

[0634] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.66 (1H, dd, $J = 0.8, 4.9\text{Hz}$)、3.80 (3H, s)、4.98 (2H, s)、6.01 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)、6.83-6.90 (4H, m)、7.14 (1H, dd, $J = 3.0, 9.0\text{Hz}$)、7.20-7.34 (7H, m)

[0635] 2) 4-氟-2-(4-甲氧基苄基) 苯酚的合成

[0636] 向 (2-苄氧基-5-氟苄基)-(4-甲氧基苄基) 甲醇 (0.98g、2.90mmol) 的甲醇溶液 (18.6mL) 中加入 20% 氢氧化钡催化剂 (98mg), 再加入 2N-HCl (1mL)。在氢气气氛中搅拌 15 小时后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 6)) 进行精制, 得到标题化合物 (0.55g、82%)。

[0637] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.78 (3H, s)、3.89 (2H, s)、4.65 (1H, br s)、6.68-6.73 (1H, m)、6.77-6.87 (4H, m)、7.11-7.12 (2H, m)

[0638] 3) [2-(4-甲氧基苄基)-4-氟苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0639] 在氮气流中,在冰冷下,向 2-(4-甲氧基苄基)-4-氟苯酚 (323mg、1.39mmol) 的甲苯溶液 (3mL) 中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-α-D-吡喃葡萄糖 (500mg、0.93mmol) 和三丁基膦 (0.35mL、1.39mmol) 后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺 (TMAD、239mg、1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌 48 小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液=乙酸乙酯:正己烷 (1:10)) 进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF (5:2) 的混合溶液 (7mL) 中,加入 20% 氢氧化钡催化剂 (22mg),在氢气氛围中搅拌 4 小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液=二氯甲烷:甲醇 (10:1)) 进行精制,得到标题化合物 (103mg、29%)。

[0640] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 0.99-1.13 (1H, m)、1.50-1.65 (1H, m)、2.08 (1H, dt, $J = 13.4, 4.0\text{Hz}$)、3.22-3.35 (2H, m)、3.50-3.57 (2H, m)、3.75 (1H, dd, $J = 4.0, 10.7\text{Hz}$)、3.79 (3H, s)、3.87-4.02 (2H, m)、4.11-4.21 (1H, m)、6.79 (1H, dd, $J = 3.1, 9.4\text{Hz}$)、6.83-6.92 (3H, m)、7.06 (1H, dd, $J = 4.7, 8.9\text{Hz}$)、7.12-7.20 (2H, m)

[0641] MS (ESI⁺): 415 [M+Na]⁺

[0642] HPLC 保持时间: 10.9 分钟

[0643] 实施例 19

[0644] [2-(3-氟苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0645] 1) (2-苄氧基苄基)-(3-氟苄基) 甲醇的合成

[0646] 在氮气流中,在 -78℃ 下,向 1-苄氧基-2-溴苯 (3.3g, 12.5mmol) 的 THF 溶液 (40mL) 中滴加正丁基锂的己烷溶液 (2.44M, 5.65mL),在相同温度下搅拌 30 分钟。在 -78℃ 下,向该溶液中滴加 3-氟苯甲醛 (1.40g, 11.3mmol) 的 THF 溶液 (5mL)。在相同温度下搅拌 1 小时后,加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥 (无水硫酸镁) 后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液=乙酸乙酯:正己烷 (1:10)) 进行精制,得到标题化合物 (2.26g、65%)。

[0647] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.00 (1H, d, $J = 6.3\text{Hz}$)、5.57 (1H, d, $J = 11.5\text{Hz}$)、5.60 (1H, d, $J = 11.5\text{Hz}$)、6.01 (1H, d, $J = 6.3\text{Hz}$)、6.85-7.15 (5H, m)、7.17-7.4 (7H, m)

[0648] MS (ESI⁺): 308 [M]⁺

[0649] 2) 2-(3-氟苄基) 苯酚的合成

[0650] 向 (2-苄氧基苄基)-(3-氟苄基) 甲醇 (2.54g、7.51mmol) 的甲醇溶液 (30mL) 中加入 20% 氢氧化钡催化剂 (300mg),再加入 2N-HCl (0.3mL)。在氢气氛围中搅拌 5 天后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液=乙酸乙酯:正己烷 (1:10)) 进行精制,得到标题化合物 (620mg、42%)。

[0651] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.98 (2H, s)、4.70 (1H, s)、6.75-7.3 (8H, m)

[0652] MS (ESI⁻): 201 [M-H]⁻

[0653] 3) [2-(3-氟苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0654] 在氮气流中,在冰冷下,向 2-(3-氟苄基) 苯酚 (225mg、1.11mmol) 的甲苯溶液 (2.5mL) 中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖 (400mg、0.743mmol) 和三丁基膦 (0.278mL、1.11mmol) 后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺 (TMAD、192mg、1.11mmol)。将反应液在 0℃ 下搅拌 5 小时后,一边缓慢升至室温,一边搅拌 14 小时。将反

应液减压浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10))进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF(2:5)的混合溶液(7mL)中,加入20%氢氧化钡催化剂(40mg),在氢气气氛中搅拌24小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=二氯甲烷:甲醇(10:1))进行精制,得到标题化合物(76mg、28%)。

[0655] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 0.99(1H, dd, $J = 24.7\text{Hz}, 13.2\text{Hz}$)、1.45-1.62(1H, m)、2.09(1H, dt, $J = 12.6\text{Hz}, 4\text{Hz}$)、3.16-3.3(2H, m)、3.4-3.55(2H, m)、3.71(1H, dd, $J = 10.7, 3.8\text{Hz}$)、3.93(1H, d, $J = 14.9\text{Hz}$)、4.05(1H, d, $J = 14.9\text{Hz}$)、4.1-4.3(1H, m)、6.8-6.95(3H, m)、7.0-7.06(2H, m)、7.08-7.27(3H, m)。

[0656] MS(ESI⁺): 363[M+H]⁺、385[M+Na]⁺

[0657] HPLC 保持时间: 10.9 分钟

[0658] 实施例 20

[0659] [2-(3-甲基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0660] 1) [2-(3-甲基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0661] 在氮气流中,在冰冷下,向 *Uzbekskii Khimicheskii Zhurnal* (1984), (6), 31-4 等中记载的 2-(3-甲基苄基)苯酚(228mg、1.15mmol)的甲苯溶液(2.5mL)中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖(413mg、0.743mmol)和三丁基膦(0.233mL、1.15mmol)后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺(TMAD、198mg、1.15mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌15小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10))进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF(2:5)的混合溶液(7mL)中,加入20%氢氧化钡催化剂(40mg),在氢气气氛中搅拌6小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=二氯甲烷:甲醇(10:1))进行精制,得到标题化合物(109mg、40%)。

[0662] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 0.95(1H, dd, $J = 24.4\text{Hz}, 12.9\text{Hz}$)、1.45-1.62(1H, m)、2.06(1H, dt, $J = 13.1, 4.0\text{Hz}$)、2.27(3H, s)、3.15-3.30(2H, m)、3.42-3.52(2H, m)、3.70(1H, dd, $J = 10.7, 3.9\text{Hz}$)、3.87(1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$)、3.98(1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$)、4.1-4.25(1H, m)、6.81-6.88(1H, m)、6.9-7.2(7H, m)

[0663] MS(ESI⁺): 376[M+NH₄]⁺、359[M+H]⁺

[0664] HPLC 保持时间: 11.4 分钟

[0665] 实施例 21

[0666] [5-氟-2-(4-甲氧基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0667] 1) 2-苄氧基-1-溴-4-氟苯的合成

[0668] 向 2-溴-5-氟苯酚(3.0g, 15.7mmol)的DMF溶液(15.7mL)中加入碳酸钾(2.61g, 18.8mmol),在氮气流中,在室温下搅拌15分钟。在相同温度下,向该溶液中滴加苄基溴(2.69g, 15.7mmol),在相同温度下搅拌一夜。加入硫酸氢钾水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=正己烷)进行精制,得到无色油状的标题化合物(4.31g、98%)。

[0669] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 5.14(2H, s)、6.56-6.72(2H, m)、7.31-7.52(6H, m)

[0670] 2) (2-苄氧基-4-氟苯基)-(4-甲氧基苯基)甲醇的合成

[0671] 在氮气流中,在 -78°C 下,向2-苄氧基-1-溴-4-氟苯(1.4g,5.0mmol)的THF溶液(50mL)中滴加正丁基锂的己烷溶液(1.59M,3.14mL),在相同温度下搅拌15分钟。在 -78°C 下,向该溶液中滴加4-甲氧基苯甲醛(680mg,4.99mmol)的THF溶液(15mL)。在相同温度下搅拌1.5小时后,加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=正己烷:二氯甲烷:丙酮(12:3:1))进行精制,得到无色油状的标题化合物(1.41g、83%)。

[0672] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.67(1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$)、3.79(3H, s)、4.99(2H, s)、6.00(1H, d, $J = 3.8\text{Hz}$)、6.62-6.70(2H, m)、6.81-6.86(2H, m)、7.19-7.38(8H, m)

[0673] 3)2-(4-甲氧基苄基)-5-氟苯酚的合成

[0674] 向(2-苄氧基-4-氟苄基)-(4-甲氧基苄基)甲醇(2.095g,6.19mmol)的甲醇溶液(20mL)中加入20%氢氧化钡催化剂(200mg),再加入2N-HCl(0.3mL)。在氢气气氛中搅拌16小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行精制,得到标题化合物(489mg、34%)。

[0675] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.78(3H, s)、3.89(2H, s)、4.88(1H, s)、6.50-6.40(2H, m)、6.80-6.88(2H, m)、7.04(1H, dd, $J = 6.6, 8.2\text{Hz}$)、7.08-7.15(2H, m)

[0676] MS(ESI⁻): 231[M-H]⁻

[0677] 4) [5-氟-2-(4-甲氧基苄基)苄基]-5a-碳(carba)- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0678] 在氮气流中,在冰冷下,向2-(4-甲氧基苄基)-5-氟苯酚(323mg,1.39mmol)的甲苯溶液(2.5mL)中加入2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖(500mg、0.928mmol)和三丁基膦(0.346mL,1.39mmol)后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺(TMAD,240mg,1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌17小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10))进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF(2:5)的混合溶液(7mL)中,加入20%氢氧化钡催化剂(40mg),在氢气气氛中搅拌22小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=二氯甲烷:甲醇(10:1))进行精制,得到标题化合物(59mg、16%)。

[0679] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 1.00(1H, dd, $J = 24.4, 12.9\text{Hz}$)、1.5-1.65(1H, m)、2.04(1H, dt, $J = 13.4, 4.1\text{Hz}$)、3.17-3.35(2H, m)、3.43-3.55(2H, m)、3.65-3.75(1H, m)、3.73(3H, s)、3.81(1H, d, $J = 15.1\text{Hz}$)、3.90(1H, d, $J = 15.1\text{Hz}$)、4.1-4.22(1H, m)、6.56(1H, dt, $J = 8.5, 2.7\text{Hz}$)、6.75-6.88(3H, m)、7.0-7.13(3H, m)

[0680] MS(ESI⁺): 415[M+Na]⁺

[0681] HPLC 保持时间: 11.0 分钟

[0682] 实施例 22

[0683] [2-(4-甲基磺酰基苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[0684] 1) (2-苄氧基苄基)-(4-甲基磺烷基苄基)甲醇的合成

[0685] 在氮气流中,在 0°C 下,向2-苄氧基苯甲醛(2.60g,12.2mmol)的THF溶液(24mL)中滴加4-甲基磺烷基苄基溴化镁的THF溶液(0.5M,35mL)。在室温下搅拌2小时后,在冰冷下加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷

(1 : 4) 进行精制, 得到标题化合物 (3.91g、95%)。

[0686] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.47(3H, s)、2.91(1H, d, $J = 5.8\text{Hz}$)、5.03(2H, s)、6.01(1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)、6.90-7.00(2H, m)、7.15-7.35(11H, m)

[0687] 2) (2-苄氧基苯基)-(4-甲烷磺酰基苯基) 甲醇的合成

[0688] 在氮气流中, 在 0°C 下, 向 (2-苄氧基苯基)-(4-甲基硫烷基苯基) 甲醇 (3.00g, 8.92mmol) 的二氯甲烷溶液 (25mL) 中加入间氯过苯甲酸 (4.40g, 22.2mmol), 在相同温度下搅拌 30 分钟。过滤除去沉淀物后, 将滤液用 2N 氢氧化钠水溶液洗涤。将洗涤液用二氯甲烷萃取, 将合并的有机层用水和饱和食盐水洗涤, 干燥 (无水硫酸镁) 后, 减压蒸馏除去溶剂, 得到标题化合物 (3.18g、97%)。

[0689] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.02(3H, s)、3.03(1H, d, $J = 6.3\text{Hz}$)、5.00(1H, $J = 11.4\text{Hz}$)、5.04(1H, d, $J = 11.5\text{Hz}$)、6.09(1H, d, $J = 6.2\text{Hz}$)、6.95-7.03(2H, m)、7.16-7.22(2H, m)、7.24-7.38(5H, m)、7.53(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)、7.84(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

[0690] 3) 2-(4-甲烷磺酰基苯基) 苯酚的合成

[0691] 在氮气流中, 向 (2-苄氧基苯基)-(4-甲烷磺酰基苯基) 甲醇 (3.00g, 8.14mmol) 的甲醇 (30mL)-乙酸乙酯 (30mL) 混合溶液中加入 20% 氢氧化钡催化剂 (299mg) 和 36% HCl (150 μL , 1.78mmol), 在氢气气氛中搅拌 6 小时。加入碳酸氢钠, 搅拌 30 分钟, 中和后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 2)) 进行精制, 得到标题化合物 (1.81g、85%)。

[0692] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.02(3H, s)、4.06(2H, s)、5.00(1H, s)、6.77(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$)、6.89(1H, dt, $J = 7.5, 1.2\text{Hz}$)、7.08-7.17(2H, m)、7.42(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)、7.82(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)

[0693] 4) [2-(4-甲烷磺酰基苯基) 苯基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0694] 在氮气流中, 在冰冷下, 向 2-(4-甲烷磺酰基苯基) 苯酚 (365mg, 1.39mmol) 的甲苯 (2mL)-THF (1mL) 混合溶液中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- α -D-吡喃葡萄糖 (500mg、0.928mmol) 和三丁基膦 (0.35mL、1.39mmol) 后, 在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺 (TMAD、242mg、1.41mmol)。一边使反应液缓慢升至室温, 一边搅拌 25 小时。将反应液减压浓缩, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 4 \rightarrow 1 : 2)) 进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇 (3mL)-THF (2mL) 混合溶剂中, 加入 20% 氢氧化钡催化剂 (27.2mg) 和 1 滴 2N 盐酸, 在氢气气氛中搅拌 2.5 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液进行中和后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 二氯甲烷 : 甲醇 (8 : 1)) 进行精制, 得到标题化合物 (120mg、31%)。

[0695] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 0.91(1H, ddd, $J = 13.0, 13.0, 13.0\text{Hz}$)、1.53(1H, m)、2.03(1H, ddd, $J = 13.0, 4.0, 4.0\text{Hz}$)、3.07(3H, s)、3.19(1H, dd, $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$)、3.28(1H, dd, $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$)、3.43(1H, dd, $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$)、3.50(1H, dd, $J = 10.7, 6.1\text{Hz}$)、3.67(1H, dd, $J = 10.7, 4.0\text{Hz}$)、4.02(1H, d, $J = 14.5\text{Hz}$)、4.16(1H, d, $J = 14.5\text{Hz}$)、4.14-4.26(1H, m)、6.88(1H, t, $J = 6.2\text{Hz}$)、7.04(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)、7.17(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$)、7.18(1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)、7.48(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)、7.80(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)

[0696] MS (ESI⁺) : 423 [M+H]⁺, 440 [M+NH₄]⁺, 445 [M+Na]⁺

[0697] HPLC 保持时间 : 9.0 分钟

[0698] 实施例 23**[0699] [2-(4-氟苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷****[0700] 1) 2-(4-氟苄基)苯酚的合成**

[0701] 在氮气流中,在-78℃下,向1-苄氧基-2-溴苯(2.04g,7.75mmol)的THF溶液(60mL)中滴加正丁基锂的己烷溶液(1.59M,4.9mL),在相同温度下搅拌20分钟。在-78℃下,向该溶液中滴加4-氟苯甲醛(801mg,6.45mmol)的THF溶液(10mL)。在相同温度下搅拌1.5小时后,加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂,得到标题化合物的粗产物(2.35g)。向得到的粗产物的甲醇溶液(15mL)中加入20%氢氧化钡催化剂(186mg),再加入2N-HCl(400 μL)。在氢气气氛中搅拌3小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行精制,得到标题化合物(996mg,77%)。

[0702] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.95(2H, s)、4.72(1H, s)、7.77(1H, dd, $J = 7.9, 1.1\text{Hz}$)、6.88(1H, td, $J = 7.5, 1.1\text{Hz}$)、6.96(1H, dd, $J = 8.7, 8.7\text{Hz}$)、7.06-7.20(4H, m)

[0703] 2) [2-(4-氟苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0704] 在氮气流中,在冰冷下,向2-(4-氟苄基)苯酚(284mg,1.40mmol)的甲苯溶液(3mL)中加入2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-α-D-吡喃葡萄糖(500mg,0.928mmol)和三丁基膦(0.35mL,1.40mmol)后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺(TMAD,241mg,1.40mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌21小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:8→1:3))进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇(4mL)-THF(2mL)混合溶剂中,加入20%氢氧化钡催化剂(18.4mg)和1滴2N盐酸,在氢气气氛中搅拌1.5小时。加入饱和碳酸氢钠水进行中和,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=二氯甲烷:甲醇(10:1→8:1))进行精制,得到标题化合物(153mg,46%)。

[0705] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 0.99(1H, ddd, $J = 12.9, 12.9, 12.9\text{Hz}$)、1.55(1H, m)、2.08(1H, ddd, $J = 13.2, 3.9, 3.9\text{Hz}$)、3.22(1H, dd, $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$)、3.30(1H, dd, $J = 9.0, 9.0\text{Hz}$)、3.48(1H, dd, $J = 8.7, 8.7\text{Hz}$)、3.51(1H, dd, $J = 10.8, 6.0\text{Hz}$)、3.70(1H, dd, $J = 10.8, 4.2\text{Hz}$)、3.90(1H, d, $J = 14.7\text{Hz}$)、4.02(1H, d, $J = 14.7\text{Hz}$)、4.20(1H, ddd, $J = 11.4, 9.0, 4.8\text{Hz}$)、6.85(1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$)、6.93(1H, dd, $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$)、7.02(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)、7.06-7.23(4H, m)

[0706] MS(ESI⁺): 363[M+H]⁺

[0707] HPLC 保持时间: 10.9 分钟

[0708] 实施例 24**[0709] [2-(3,4-二甲氧基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷****[0710] 1) 2-(3,4-二甲氧基苄基)苯酚的合成**

[0711] 在氮气流中,在-78℃下,向1-苄氧基-2-溴苯(1.74g,6.61mmol)的THF溶液(30mL)中滴加正丁基锂的己烷溶液(1.59M,4.4mL),在相同温度下搅拌1小时。在-78℃下,向该溶液中滴加3,4-二甲氧基苯甲醛(1.00g,6.02mmol)的THF溶液(8mL)。在相同温度下搅拌1.5小时后,加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂,得到粗产物(2.38g)。将该粗产物溶解于甲

醇 (20mL) 中, 加入 20% 氢氧化钡催化剂 (196mg), 再加入 2N-HCl (30 μ l)。在氢气气氛中搅拌 23 小时后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 5)) 进行精制, 得到标题化合物 (653mg、44%)。

[0712] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s)、3.85 (3H, s)、3.94 (2H, s)、4.73 (1H, s)、6.74-6.82 (2H, m)、6.78 (1H, s)、6.89 (1H, td, $J = 7.5, 1.1\text{Hz}$)、7.08-7.17 (2H, m)

[0713] 2) [2-(3,4-二甲氧基苄基) 苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0714] 在氮气流中, 在冰冷下, 向 2-(3,4-二甲氧基苄基) 苯酚 (342mg、1.40mmol) 的甲苯 (2.5mL)-THF (1.0mL) 混合溶液中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- α -D-吡喃葡萄糖 (504mg、0.936mmol) 和三丁基膦 (0.35mL、1.40mmol) 后, 在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺 (TMAD、242mg、1.41mmol)。一边使反应液缓慢升至室温, 一边搅拌 22 小时。将反应液减压浓缩, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 3)) 进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇 (2mL)-THF (2mL) 混合溶剂中, 加入 20% 氢氧化钡催化剂 (21.9mg), 在氢气气氛中搅拌 5 小时后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 二氯甲烷 : 甲醇 (10 : 1)) 进行精制, 得到标题化合物 (108mg、38%)。

[0715] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.01 (1H, ddd, $J = 13.1, 13.1, 11.6\text{Hz}$)、1.55 (1H, m)、2.08 (1H, ddd, $J = 13.3, 3.8, 3.8\text{Hz}$)、3.21 (1H, dd, $J = 9.2, 9.2\text{Hz}$)、3.29 (1H, dd, $J = 8.9, 8.9\text{Hz}$)、3.48 (1H, dd, $J = 9.2, 9.2\text{Hz}$)、3.49 (1H, dd, $J = 10.7, 6.3\text{Hz}$)、3.70 (1H, dd, $J = 10.7, 4.1\text{Hz}$)、3.76 (3H, s)、3.78 (3H, s)、3.87 (1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$)、3.96 (1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$)、4.19 (1H, ddd, $J = 11.5, 9.0, 4.6\text{Hz}$)、6.73 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$)、6.81 (1H, s)、6.82 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)、6.84 (1H, td, $J = 7.5, 1.2\text{Hz}$)、7.02 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$)、7.08 (1H, dd, $J = 7.5, 1.5\text{Hz}$)、7.14 (1H, td, $J = 7.2, 1.7\text{Hz}$)

[0716] MS (ESI⁺) : 405 [M+H]⁺

[0717] HPLC 保持时间 : 9.7 分钟

[0718] 实施例 25

[0719] [2-(4-乙基苄基) 苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[0720] 1) [2-(4-乙基苄基) 苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0721] 在氮气流中, 在冰冷下, 向在国际公开第 W004/052902 或 W001/074834 等中记载的 2-(4-乙基苄基) 苯酚 (236mg、1.11mmol) 的甲苯溶液 (2.5mL) 中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- α -D-吡喃葡萄糖 (400mg、0.74mmol) 和三丁基膦 (0.28mL、1.11mmol) 后, 在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺 (TMAD、191mg、1.11mmol)。一边使反应液缓慢升至室温, 一边搅拌 25 小时。将反应液减压浓缩, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 10)) 进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF (1 : 2) 的混合溶液 (4mL) 中, 加入 20% 氢氧化钡催化剂 (20mg), 在氢气气氛中搅拌 1.5 小时后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用 TLC (展开液 = 二氯甲烷 : 甲醇 (10 : 1)) 进行精制, 得到标题化合物 (40mg、14%)。

[0722] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 0.86-1.00 (1H, m)、1.19 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$)、1.45-1.62 (1H, m)、2.00-2.11 (1H, m)、2.57 (2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$)、3.16-3.30 (2H, m)、3.43-3.49 (2H, m)、3.70 (1H, dd, $J = 10.6, 4.1\text{Hz}$)、3.84-4.02 (2H, m)、4.12-4.24 (1H, m)、6.83 (1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$)、

6. 99-7. 16 (7H, m)

[0723] MS(ESI⁺) :395[M+Na]⁺

[0724] HPLC 保持时间 :12. 3 分钟

[0725] 实施例 26

[0726] [2-(4-羟基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0727] 1) [2-(4-羟基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0728] 在氮气气氛中, 在 -78 °C 下, 向实施例 1 中得到的 [2-(4-甲氧基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷 (100mg, 0. 27mmol) 的二氯甲烷溶液 (1. 3mL) 中加入三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1. 0M, 0. 80mL, 0. 80mmol) 后, 除去冷却浴, 在室温下搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩, 将得到的残渣用 HPLC (展开液 = 甲醇 : 20mM 乙酸铵水溶液) 进行精制, 得到标题化合物 (45mg, 47%)。

[0729] ¹H-NMR(CD₃OD) δ : 0. 92-1. 06 (1H, m)、1. 47-1. 67 (1H, m)、2. 03-2. 11 (1H, m)、3. 18-3. 34 (2H, m)、3. 45-3. 52 (2H, m)、3. 71 (1H, dd, J = 10. 7, 4. 1Hz)、3. 79-3. 95 (2H, m)、4. 12-4. 22 (1H, m)、6. 65 (2H, d, J = 8. 4Hz)、6. 83 (1H, t, J = 7. 3Hz)、6. 99-7. 16 (5H, m)

[0730] MS(ESI⁺) :361[M+H]⁺

[0731] HPLC 保持时间 :8. 9 分钟

[0732] 实施例 27

[0733] [2-(4-氰基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0734] 1) [2-(4-氰基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0735] 在氮气流中, 在冰冷下, 向 2-(4-氰基苄基)苯酚 (291mg, 1. 39mmol) 的甲苯 (2mL)-THF (1mL) 混合液中加入 2, 3, 4, 6-四-O-苄基-5a-碳-α-D-吡喃葡萄糖 (500mg, 0. 93mmol) 和三丁基膦 (0. 35mL, 1. 39mmol) 后, 在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺 (TMAD, 239mg, 1. 39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温, 一边搅拌 14 小时。将反应液减压浓缩, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 5)) 和制备 TLC (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 3)) 进行处理, 得到粗产物 (130mg)。将得到的粗产物 (55mg) 溶解于二氯甲烷 (0. 50mL) 中, 在冰冷下加入二甲基硫醚 (0. 19mL, 4. 4mmol) 和三氟化硼乙醚配位化合物 (0. 095mL, 0. 75mmol)。将反应液在室温下搅拌 5 小时后, 在冰冷下加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤, 干燥 (无水硫酸镁) 后, 减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用 TLC (展开液 = 二氯甲烷 : 甲醇 (10 : 1)) 进行精制, 得到标题化合物 (17. 5mg, 12%)。

[0736] ¹H-NMR(CD₃OD) δ : 0. 83-0. 96 (1H, m)、1. 44-1. 60 (1H, m)、1. 99-2. 07 (1H, m)、3. 14-3. 32 (2H, m)、3. 38-3. 50 (2H, m)、3. 67 (1H, dd, J = 10. 7, 4. 0Hz)、3. 93-4. 13 (2H, m)、4. 15-4. 22 (1H, m)、6. 85 (1H, t, J = 7. 3Hz)、7. 01 (1H, d, J = 7. 9Hz)、7. 11-7. 18 (2H, m)、7. 37 (2H, d, J = 8. 2Hz)、7. 55 (2H, d, J = 8. 1Hz)

[0737] MS(ESI⁺) :392[M+Na]⁺

[0738] HPLC 保持时间 :10. 2 分钟

[0739] 实施例 28

[0740] [2-(3-三氟甲氧基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0741] 1) 2-(3-三氟甲氧基苄基)苯酚的合成

[0742] 在氮气流中,在 -78°C 下,向 1-苄氧基-2-溴苯 (2.5g, 9.5mmol) 的 THF 溶液 (95mL) 中滴加正丁基锂的己烷溶液 (2.44M, 4.3mL),在相同温度下搅拌 30 分钟。在 -78°C 下,向该溶液中滴加 3-三氟甲氧基苯甲醛 (1.5g, 7.9mmol) 的 THF 溶液 (32mL)。在相同温度下搅拌 2 小时后,再在 0°C 下搅拌 1 小时,然后加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥 (无水硫酸镁) 后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液=乙酸乙酯:正己烷 (1:5)) 进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇 (20mL) 中,加入 20% 氢氧化钡催化剂 (200mg)、2N-HCl (0.187mL)。在氢气气氛中搅拌 13 小时。向反应液中加入碳酸钾 (850mg),在室温下搅拌 30 分钟后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液=乙酸乙酯:正己烷 (1:5)) 进行精制,得到标题化合物 (1.40g, 99%)。

[0743] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.99 (2H, s)、4.71 (1H, br s)、6.76 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$)、6.92-6.86 (1H, m)、7.02-7.15 (5H, m)、7.29 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$)

[0744] 2) [2-(3-三氟甲氧基苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0745] 在氮气流中,在冰冷下,向 2-(3-三氟甲氧基苄基)苯酚 (373mg, 1.39mmol) 的甲苯溶液 (2mL) 中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- α -D-吡喃葡萄糖 (500mg, 0.93mmol) 和三丁基膦 (0.35mL, 1.39mmol) 后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺 (TMAD, 239mg, 1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌 20 小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液=乙酸乙酯:正己烷 (1:10)) 进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF (1:2) 的混合溶液 (10mL) 中,加入 20% 氢氧化钡催化剂 (100mg),在氢气气氛中搅拌 13 小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用 TLC (展开液=二氯甲烷:甲醇 (10:1)) 进行精制,得到标题化合物 (104mg, 26%)。

[0746] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 0.86-1.00 (1H, m)、1.45-1.60 (1H, m)、2.01-2.09 (1H, m)、3.15-3.31 (2H, m)、3.41-3.48 (2H, m)、3.68 (1H, dd, $J = 10.7, 4.1\text{Hz}$)、3.88-4.11 (2H, m)、4.13-4.95 (1H, m)、6.82-6.87 (1H, m)、7.00-7.30 (7H, m)

[0747] MS (ESI⁺): 429 [M+H]⁺

[0748] HPLC 保持时间: 12.4 分钟

[0749] 实施例 29

[0750] [2-(4-氨基甲基苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷乙酸盐

[0751] 1) [2-(4-氨基甲基苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷乙酸盐的合成

[0752] 将实施例 27 中得到的 [2-(4-氰基苄基)苄基]-2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的粗产物 (63mg) 溶解于甲醇-THF (1:2) 的混合溶液 (1mL) 中,加入 20% 氢氧化钡催化剂 (10mg),在氢气气氛中搅拌 23 小时后,将催化剂过滤,将溶剂减压蒸馏除去,得到 [2-(4-氨基甲基苄基)苄基]-2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的粗产物。将该粗产物溶解于二氯甲烷 (0.55mL) 中,在冰冷下加入二甲基硫醚 (0.22mL, 5.1mmol) 和三氟化硼乙醚配位化合物 (0.11mL, 0.86mmol),在室温下搅拌 22 小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用 HPLC (展开液=甲醇:20mM 乙酸铵水溶液) 进行精制,得到标题化合物 (19mg)。

[0753] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 0.85-0.99 (1H, m)、1.42-1.58 (1H, m)、1.88 (3H, s)、1.93-2.01 (1H, m)、3.14-3.67 (5H, m)、3.87-4.07 (2H, m)、4.01 (2H, s)、4.11-4.20 (1H, m)、

6.79-6.85(1H, m)、6.99(1H, d, $J = 4.1\text{Hz}$)、7.01-7.16(2H, m)、7.25(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)、7.29(2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$)

[0754] MS(ESI⁺):374[M+H]⁺

[0755] HPLC 保持时间:7.3 分钟

[0756] 实施例 30

[0757] [5-甲氧基-2-(4-甲氧基苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0758] 1) [5-甲氧基-2-(4-甲氧基苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0759] 在氮气流中,在冰冷下,向在国际公开 W004/058682 或 W002/064606 或 W002/044192 等中记载的 5-甲氧基-2-(4-甲氧基苄基)苯酚(340mg、1.39mmol)的甲苯溶液(3mL)中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-α-D-吡喃葡萄糖(500mg、0.93mmol)和三丁基膦(0.35mL、1.39mmol)后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺(TMAD、239mg、1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌 17 小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:3))进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF(1:2)的混合溶液(5mL)中,加入 20%氢氧化钡催化剂(50mg),在氢气气氛中搅拌 3 小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用 TLC(展开液=二氯甲烷:甲醇(10:1))进行精制,得到标题化合物(119mg、32%)。

[0760] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :0.84-0.98(1H, m)、1.44-1.60(1H, m)、1.98-2.06(1H, m)、3.13-3.47(5H, m)、3.77(3H, s)、3.82(3H, s)、3.71-3.88(2H, m)、4.06-4.16(1H, m)、6.41(1H, dd, $J = 2.3, 8.2\text{Hz}$)、6.58(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$)、6.75(2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)、6.94(1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$)、7.05(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

[0761] MS(ESI⁺):405[M+H]⁺

[0762] HPLC 保持时间:10.7 分钟

[0763] 实施例 31

[0764] [2-(4-甲氧基羰基苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0765] 1) 4-[(2-苄氧基苄基)羟甲基]苯甲酸甲酯的合成

[0766] 在氮气流中,在-78℃下,向 1-苄氧基-2-溴苯(7.84g, 29.8mmol)的 THF 溶液(300mL)中滴加正丁基锂的己烷溶液(2.71M, 12.1mL),在相同温度下搅拌 30 分钟。在-78℃下,向该溶液中滴加 4-甲氧基羰基苯甲醛(4.78g, 29.1mmol)的 THF 溶液(100mL)。在相同温度下搅拌 1 小时后,加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行精制,得到标题化合物(4.15g、41%)。

[0767] ¹H-NMR(CDCl₃) δ :3.06(1H, d, $J = 6.2\text{Hz}$)、3.91(3H, s)、5.02(2H, dd, $J = 5.8, 11.4\text{Hz}$)、6.07(1H, d, $J = 6.2\text{Hz}$)、6.94-7.00(2H, m)、7.18-7.42(9H, m)、7.96(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)

[0768] 2) 4-(2-苄氧基苄基)苯甲酸甲酯的合成

[0769] 在氮气流中,在-40℃下,向 4-[(2-苄氧基苄基)-羟甲基]苯甲酸甲酯(4.15g, 11.9mmol)的乙腈溶液(22.7mL)中加入三乙基硅烷(2.27mL, 13.5mmol)和三氟化硼乙醚配位化合物(1.52mL, 11.88mmol),在相同温度下搅拌 1.5 小时。再在 0℃下搅拌 30 分钟后,加入水,用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除

去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱（展开液=乙酸乙酯：正己烷（1：10））进行精制，得到标题化合物（2.39g、62%）。

[0770] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :3.89(3H, s)、4.05(2H, s)、5.02(2H, d, $J = 5.8\text{Hz}$)、6.92(2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$)、7.12-7.36(9H, m)、7.91(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)

[0771] MS(ESI⁺):333[M+H]⁺

[0772] 3) 4-(2-羟基苄基)苯甲酸甲酯的合成

[0773] 向 4-(2-苄氧基苄基)苯甲酸甲酯（2.39g、7.19mmol）的甲醇溶液（70mL）中加入 20%氢氧化钡催化剂（239mg）。在氢气气氛中搅拌 5 小时后，将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去，得到标题化合物（1.16g、96%）。

[0774] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :3.89(3H, s)、4.04(2H, s)、4.76(1H, s)、6.77(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)、6.89(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$)、7.13(2H, m)、7.29(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)、7.94(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)

[0775] MS(ESI⁺):243[M+H]⁺

[0776] 4) [2-(4-甲氧基羰基苄基)苄基]-2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0777] 在氮气流中，在冰冷下，向 4-(2-羟基苄基)苯甲酸甲酯（741.4mg、3.06mmol）的甲苯溶液（6.9mL）中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- α -D-吡喃葡萄糖（1.10g、2.04mmol）和三丁基膦（0.77mL、3.06mmol）后，在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺（TMAD、526.5mg、3.06mmol）。一边使反应液缓慢升至室温，一边搅拌 20 小时。将反应液减压浓缩，将得到的残渣用硅胶柱色谱（展开液=乙酸乙酯：正己烷（1：10））进行精制，得到标题化合物（429.0mg、28%）。

[0778] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ :1.40(1H, dd, $J = 12.0, 12.0\text{Hz}$)、1.65-1.74(1H, m)、2.00-2.09(1H, m)、3.43-3.59(2H, m)、3.84(3H, s)、4.00(2H, s)、4.32-3.92(8H, m)、6.91(1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$)、7.04-7.32(25H, m)、7.87(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)

[0779] 5) [2-(4-甲氧基羰基苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0780] 将 [2-(4-甲氧基羰基苄基)苄基]-2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷（38.1mg、0.05mmol）溶解于甲醇-THF（2：1）的混合溶液（1.5mL）中，加入 20%氢氧化钡催化剂（5mg），在氢气气氛中搅拌 24 小时后，将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去，将得到的残渣用硅胶柱色谱（展开液=二氯甲烷：甲醇（10：1））进行精制，得到标题化合物（12.9mg、65%）。

[0781] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ :0.89-1.00(1H, m)、1.47-1.62(1H, m)、2.03-2.09(1H, m)、3.16-3.23(2H, m)、3.42-3.49(2H, m)、3.51-3.87(1H, m)、3.95(3H, s)、4.00-4.17(2H, m)、4.19-4.23(1H, m)、6.87(1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$)、7.31(1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$)、7.12-7.20(2H, m)、7.32(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)、7.88(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)

[0782] MS(ESI⁺):403[M+Na]⁺

[0783] 实施例 32

[0784] [2-(4-氨基甲酰基苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[0785] 1) [2-(4-羧基苄基)苄基]-2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0786] 在氮气气氛中，在室温下，向 [2-(4-甲氧基羰基苄基)苄基]-2,3,4,6-四-O-苄基

基-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷(100.0mg、0.13mmol)的乙醇-THF(4:1)溶液(1.5mL)中加入5N-氢氧化钠水溶液(0.15mL),搅拌22小时。然后在冰冷下,加入5N-盐酸水溶液进行中和。用二氯甲烷萃取,干燥(硫酸钠),减压浓缩,得到标题化合物(91.3mg、94%)。

[0787] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.42(1H, ddd, $J = 12.4, 12.4, 12.4\text{Hz}$)、1.55-1.67(1H, m)、2.00-2.04(1H, m)、3.41-3.61(2H, m)、4.02(2H, s)、4.35-3.92(8H, m)、6.92(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$)、7.05-7.32(25H, m), 7.92(2H, d, $J = 7.7\text{Hz}$)

[0788] MS(ESI⁺):749[M+H]⁺

[0789] 2) [2-(4-氨基甲酰基苄基)苯基]-2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0790] 在氮气氛围中,在室温下,向[2-(4-羟基羰基苄基)苯基]-2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷(45.0mg、0.06mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(1.2mL)溶液中加入1-羟基苯并三唑1水合物(9.0mg、0.07mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(12.0mg、0.07mmol),搅拌1小时后,在冰冷下加入氨水(0.5mL),搅拌27小时。减压浓缩,用制备TLC(展开液=甲醇:二氯甲烷=1:10)进行精制,得到标题化合物(39.1mg、89%)。

[0791] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.31-1.49(1H, m)、1.62-1.76(1H, m)、1.96-2.08(1H, m)、3.39-3.66(2H, m)、4.02(2H, s)、4.33-4.96(8H, m)、6.88-6.97(1H, m)、7.04-7.39(25H, m), 7.54-7.61(2H, m)

[0792] MS(ESI⁺):748[M+H]⁺

[0793] 3) [2-(4-氨基甲酰基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0794] 向[2-(4-氨基甲酰基苄基)苯基]-2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷(39.1mg、0.05mmol)的甲醇-THF(2:1)溶液(3mL)中加入20%氢氧化钡催化剂(5mg)。在氢气氛围中搅拌24小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用制备TLC(展开液=甲醇:二氯甲烷(1:5))进行精制,得到标题化合物(19.2g、99%)。

[0795] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 0.92(1H, dd, $J = 11.7, 11.7\text{Hz}$)、1.48-1.62(1H, m)、1.96-2.08(1H, m)、3.16-3.33(4H, m)、3.42-3.59(2H, m)、3.65-3.73(1H, m)、3.93-4.26(3H, m)、6.87(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$)、7.02-7.21(3H, m)、7.31(2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$)、7.74(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)

[0796] MS(ESI⁺):388[M+H]⁺

[0797] HPLC 保持时间:8.0分钟

[0798] 实施例33

[0799] [2-(4-N,N-二甲基氨基甲酰基苄基)苯基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0800] 1) [2-(4-N,N-二甲基氨基甲酰基苄基)苯基]-2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0801] 在氮气氛围中,在室温下,向实施例32中得到的[2-(4-羧基苄基)苯基]-2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷(45.0mg、0.06mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(1.2mL)溶液中加入1-羟基苯并三唑1水合物(9.0mg、0.07mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(12.0mg、0.07mmol),搅拌1小时后,在冰冷下加入N,N-二甲基胺水溶液(0.5mL),搅拌27小时。减压浓缩,用制备TLC(甲醇:二氯甲烷=1:10)进行

精制,得到标题化合物(44.1mg、96%)。

[0802] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.42-1.52(1H, m)、1.66-1.78(1H, m)、2.05-2.14(1H, m)、2.83(3H, s)、3.04(3H, s)、3.44-3.68(5H, m)、3.99(2H, s)、4.35-4.53(1H, m)、4.68(2H, s)、4.83-4.94(3H, m)、6.91(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$)、7.04-7.36(27H, m)

[0803] MS(ESI⁺):776[M+H]⁺

[0804] 2) [2-(4-N,N-二甲基氨基甲酰基苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0805] 向 [2-(4-N,N-二甲基氨基甲酰基苄基)苄基]-2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷(44.1mg、0.06mmol)的甲醇-THF(2:1)溶液(3mL)中加入20%氢氧化钡催化剂(5mg)。在氢气氛围中搅拌24小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用制备TLC(展开液=甲醇:二氯甲烷(1:5))进行精制,得到标题化合物(20.1mg、87%)。

[0806] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ :0.86-1.00(1H, m)、1.45-1.58(1H, m)、1.98-2.06(1H, m)、2.95(3H, s)、3.03(3H, s)、3.13-3.49(5H, m)、3.62-3.68(1H, m)、3.88-4.21(3H, m)、6.91(1H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)、6.98-7.15(3H, m)、7.26(4H, s)

[0807] MS(ESI⁺):416[M+H]⁺

[0808] HPLC 保持时间:8.9分钟

[0809] 实施例 34

[0810] [2-(4-乙氧基苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[0811] 1) 2-(4-乙氧基苄基)-苯酚的合成

[0812] 在氮气流中,在-78℃下,向1-苄氧基-2-溴苯(2.5g,9.5mmol)的THF溶液(90mL)中滴加正丁基锂的己烷溶液(2.71M,3.8mL),在相同温度下搅拌30分钟。在-78℃下,向该溶液中滴加4-乙氧基苯甲醛(1.29mL,1.86mmol)的THF溶液(30mL)。在相同温度下搅拌2小时后,加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行处理。向得到的粗产物的甲醇溶液(26.8mL)中加入20%氢氧化钡催化剂(147mg),再加入36% HCl(0.4mL)。在氢气氛围中搅拌24小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行精制,得到标题化合物(828.1mg、38%)。

[0813] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.39(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$)、3.93(2H, s)、3.99(2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$)、6.77-6.90(4H, m)、7.09-7.14(4H, m)

[0814] 2) [2-(4-乙氧基苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0815] 在氮气流中,在冰冷下,向2-(4-乙氧基苄基)苯酚(319.6mg、1.4mmol)的甲苯溶液(3.2mL)中加入2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- α -D-吡喃葡萄糖(500mg、0.93mmol)和三丁基膦(0.35mL、1.39mmol)后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺(TMAD、239mg、1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌20小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10))进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇(5mL)中,加入20%氢氧化钡催化剂(56mg),在氢气氛围中搅拌24小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=二氯甲烷:甲醇

(10 : 1)) 进行精制,得到标题化合物 (133.5mg、36%)。

[0816] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:0.89-1.03(1H, m)、1.35(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.48-1.62(1H, m)、2.02-2.11(1H, m)、3.18-3.33(3H, m)、3.35(2H, s), 3.44-3.52(2H, m)、3.68-3.74(1H, m)、3.81-4.02(4H, m)、4.13-4.23(1H, m)、6.74-6.87(4H, m)、6.99-7.17(4H, m)

[0817] MS(ESI⁺) :411[M+Na]⁺

[0818] HPLC 保持时间 :11.4 分钟

[0819] 实施例 35

[0820] [2-(4-二氟甲氧基苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0821] 1) 2-(4-二氟甲氧基苄基)苯酚的合成

[0822] 在氮气流中,在-78℃下,向1-苄氧基-2-溴苯(2.5g,9.5mmol)的THF溶液(90mL)中滴加正丁基锂的己烷溶液(2.71M,3.8mL),在相同温度下搅拌30分钟。在-78℃下,向该溶液中滴加4-二氟甲氧基苯甲醛(1.23mL,1.86mmol)的THF溶液(30mL)。在相同温度下搅拌2小时后,加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行处理。向得到的粗产物的甲醇溶液(26.8mL)中加入20%氢氧化钡催化剂(147mg),再加入浓盐酸(0.4mL)。在氢气氛中搅拌24小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行精制,得到标题化合物(1.03g、42%)。

[0823] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:3.97(2H, s)、6.46(1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$)、6.77(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)、6.87-6.91(1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$)、7.03(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)、7.09-7.15(2H, m)、7.21(2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)

[0824] 2) [2-(4-二氟甲氧基苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0825] 在氮气流中,在冰冷下,向2-(4-二氟甲氧基苄基)苯酚(350.0mg、1.4mmol)的甲苯溶液(3.2mL)中加入2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳-α-D-吡喃葡萄糖(500mg、0.93mmol)和三丁基膦(0.35mL、1.39mmol)后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺(TMAD、239mg、1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌20小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10))进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇(5mL)中,加入20%氢氧化钡催化剂(69mg),在氢气氛中搅拌24小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=二氯甲烷:甲醇(10:1))进行精制,得到标题化合物(153.1mg、40%)。

[0826] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:0.87-1.01(1H, m)、1.48-1.62(1H, m)、2.01-2.11(1H, m)、3.17-3.34(2H, m)、3.43-3.54(2H, m)、3.67-3.73(1H, m)、3.96(2H, dd, $J = 22.9, 14.7\text{Hz}$)、4.14-4.26(1H, m)、6.72(1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$)、6.83-7.25(8H, m)

[0827] MS(ESI⁺) :433[M+Na]⁺

[0828] HPLC 保持时间 :11.6 分钟

[0829] 实施例 36

[0830] [2-(4-叔丁基苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0831] 1) (2-苄氧基苄基)-(4-叔丁基苄基)甲醇的合成

[0832] 在氮气流中,在-78℃下,向1-苄氧基-2-溴苯(3.3g,12.5mmol)的THF溶液

(126mL) 中滴加正丁基锂的己烷溶液 (2.44M, 5.65mL), 在相同温度下搅拌 30 分钟。在 -78°C 下, 向该溶液中滴加 4-叔丁基苯甲醛 (1.68g, 10.4mmol) 的 THF 溶液 (42mL)。在相同温度下搅拌 1 小时后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤, 干燥 (无水硫酸镁) 后, 减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 5)) 进行精制, 得到标题化合物 (2.17g, 60%)。

[0833] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.32 (9H, s)、2.86 (1H, br s)、5.02 (2H, s)、6.03 (1H, s)、6.03-7.00 (2H, m)、7.13-7.39 (11H, m)

[0834] 2) 2-(4-叔丁基苄基) 苯酚的合成

[0835] 向 (2-苄氧基苄基)-(4-叔丁基苄基) 甲醇 (2.17g, 6.26mmol) 的甲醇溶液 (27mL) 中加入 20% 氢氧化钡催化剂 (217mg), 再加入 2N-HCl (0.52mL)。在氢气气氛中搅拌 24 小时后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 10)) 进行精制, 得到标题化合物 (1.3g, 86%)。

[0836] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.29 (9H, s)、3.96 (2H, s)、4.65 (1H, s)、6.75-6.91 (2H, m)、7.09-7.32 (6H, m)

[0837] 3) [2-(4-叔丁基苄基) 苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0838] 在氮气流中, 在冰冷下, 向 2-(4-叔丁基苄基) 苯酚 (334mg, 1.39mmol) 的甲苯溶液 (2mL) 中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- α -D-吡喃葡萄糖 (500mg, 0.93mmol) 和三丁基膦 (0.35mL, 1.39mmol) 后, 在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺 (TMAD, 239mg, 1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温, 一边搅拌 20 小时。将反应液减压浓缩, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 10)) 进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF (1 : 1) 的混合溶液 (12mL) 中, 加入 20% 氢氧化钡催化剂 (60mg), 在氢气气氛中搅拌 24 小时后, 将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 二氯甲烷 : 甲醇 (10 : 1)) 进行精制, 得到标题化合物 (57mg, 15%)。

[0839] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 0.89-1.01 (1H, m)、1.29 (9H, s)、1.53-1.59 (1H, m)、2.04-2.11 (1H, m)、3.19-3.34 (2H, m)、3.45-3.51 (2H, m)、3.71 (1H, dd, 10.8, 4.5Hz)、3.95 (2H, m)、4.19 (1H, m)、6.84 (1H, m)、7.01-7.17 (5H, m)、7.26-7.28 (2H, m)

[0840] MS(ESI⁺) : 401 [M+H]⁺

[0841] HPLC 保持时间 : 13.7 分钟

[0842] 实施例 37

[0843] [2-(4-甲基苄基) 苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[0844] 1) (2-苄氧基苄基) 对甲苯基甲醇的合成

[0845] 在氮气流中, 在 -78°C 下, 向 1-苄氧基-2-溴苯 (3.3g, 12.54mmol) 的 THF 溶液 (126mL) 中滴加正丁基锂的己烷溶液 (2.44M, 5.65mL), 在相同温度下搅拌 30 分钟。在 -78°C 下, 向该溶液中滴加 4-甲基苯甲醛 (1.28g, 10.6mmol) 的 THF 溶液 (42mL)。在相同温度下搅拌 1 小时后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤, 干燥 (无水硫酸镁) 后, 减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 5)) 进行精制, 得到标题化合物 (2.3g, 71%)。

[0846] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.33 (3H, s)、2.87 (1H, s)、5.02 (2H, s)、6.03 (1H, s)、6.09-6.99 (2H, m)、7.09-7.34 (11H, m)

[0847] 2) 2-(4-甲基苄基)苯酚的合成

[0848] 向(2-苄氧基苄基)对甲苯基甲醇(1.5g, 4.43mmol)的甲醇溶液(27mL)中加入20%氢氧化钡催化剂(150mg),再加入2N-HCl(0.37mL)。在氢气气氛中搅拌24小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10))进行精制,得到标题化合物(617mg, 70%)。

[0849] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.55(3H, s)、3.95(2H, s)、4.65(1H, s)、6.75-6.90(2H, m)、7.09-7.25(6H, m)

[0850] 3) [2-(4-甲基苄基)苯基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0851] 在氮气流中,在冰冷下,向2-(4-甲基苄基)苯酚(275mg, 1.39mmol)的甲苯溶液(2mL)中加入2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- α -D-吡喃葡萄糖(500mg, 0.93mmol)和三丁基膦(0.35mL, 1.39mmol)后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺(TMAD, 239mg, 1.39mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌20小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10))进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF(1:1)的混合溶液(8mL)中,加入20%氢氧化钡催化剂(44mg),在氢气气氛中搅拌24小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=二氯甲烷:甲醇(10:1))进行精制,得到标题化合物(20mg, 6%)。

[0852] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 0.84-0.97(1H, m)、1.44-2.03(1H, m)、1.96-2.03(1H, m)、2.22(3H, s)、3.13-3.30(2H, m)、3.39-3.46(2H, m)、3.64(1H, dd, $J = 10.8, 4.5\text{Hz}$)、3.95(2H, m)、4.12(1H, m)、6.76-6.81(1H, m)、6.92-7.03(5H, m)、7.06-7.11(2H, m)

[0853] MS(ESI⁺): 381[M+Na]⁺

[0854] HPLC 保持时间: 11.4 分钟

[0855] 实施例 38

[0856] [2-(4-甲氧基苄基)-5-三氟甲基噻吩-3-基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[0857] 1) 3-苄氧基-2-(4-甲氧基苄基)-5-三氟甲基噻吩的合成

[0858] 在氮气流中,在0°C下,花5分钟向按照国际公开WO 04/007517记载的方法合成的(3-苄氧基-5-三氟甲基噻吩-2-基)-(4-甲氧基苄基)甲酮[methanone](220.2mg, 0.56mmol)和三乙基硅烷(1.34mL, 8.41mmol)的二氯甲烷溶液(1.1mL)中滴加三氟乙酸(3mL)。在相同温度下搅拌6小时45分钟后,添加三乙基硅烷(0.9mL, 5.61mmol)。在相同温度下搅拌16小时45分钟后,将反应混合物减压浓缩。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10))进行精制,得到标题化合物(108.8mg, 51%)。

[0859] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.79(3H, s)、3.96(2H, s)、5.04(2H, s)、6.82(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)、7.11(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)、7.16(1H, s)、7.30-7.41(5H, m)

[0860] 2) 2-(4-甲氧基苄基)-5-三氟甲基噻吩-3-酚[thiophen-3-ol]的合成

[0861] 在氮气流中,在-78°C下,向(3-苄氧基-2-(4-甲氧基苄基)-5-三氟甲基噻吩(170.5mg, 0.45mmol)的二氯甲烷溶液(4.5mL)中加入三溴化硼二甲基硫醚配位化合物的二氯甲烷溶液(0.47mL, 0.47mmol),在相同温度下搅拌5分钟,在0°C下搅拌11小时。向反应混合物中加入水,用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸钠)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行精制,得到标题化合物(117.0mg, 90%)。

[0862] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :3.80(3H, s)、3.97(2H, s)、4.47(1H, s)、6.87(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)、6.98(1H, s)、7.19(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

[0863] 3) [2-(4-甲氧基苄基)-5-三氟甲基噻吩-3-基]-2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0864] 在氮气流中,在冰冷下,向 2-(4-甲氧基苄基)-5-三氟甲基噻吩-3-酚(117mg, 0.41mmol) 的甲苯溶液(0.85mL) 中加入 2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- α -D-吡喃葡萄糖(146mg、0.27mmol) 和三丁基膦(0.10mL、0.41mmol) 后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺(TMAD、70mg、0.41mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 18.5 小时。将反应混合物用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10~1:8)) 进行处理。将得到的产物用制备 TLC(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:8)) 进行精制,得到标题化合物(47.2mg)。

[0865] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :1.56-1.80(2H, m)、1.96-2.10(1H, m)、3.40-3.70(5H, m)、3.75(3H, s)、3.96(2H, s)、3.96-4.16(1H, m)、4.44(2H, s)、4.53(1H, d, $J = 11.0\text{Hz}$)、4.70-5.00(5H, m)、6.79(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)、7.06-7.38(23H, m)

[0866] 4) [2-(4-甲氧基苄基)-5-三氟甲基噻吩-3-基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0867] 在氮气流中,将 [2-(4-甲氧基苄基)-5-三氟甲基噻吩-3-基]-2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷(45.2mg, 0.056mmol) 溶解于二氯甲烷(0.5mL) 中,在冰冷下加入二甲基硫醚(0.145mL, 3.35mmol) 和三氟化硼乙醚配位化合物(0.07mL, 0.56mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌 5 分钟,在室温下搅拌 19 小时后,在冰冷下加入饱和碳酸氢钠水溶液和水,用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸钠)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用制备 TLC(展开液=正己烷:丙酮(1:1)) 进行精制,得到标题化合物(12.2mg、49%)。

[0868] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ :1.15-1.35(1H, m)、1.40-1.65(1H, m)、1.95-2.15(1H, m)、3.15-3.35(2H, m)、3.35-3.60(2H, m)、3.65-3.80(1H, m)、3.75(3H, m)、3.90-4.06(1H, m)、4.01(2H, m)、6.84(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)、7.16(2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)、7.40(1H, s)

[0869] MS(ESI⁺):448[M]⁺

[0870] HPLC 保持时间:12.4 分钟

[0871] 实施例 39

[0872] [3-甲氧基-2-(4-甲氧基苄基)苯基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[0873] 1) 2-苄氧基-6-甲氧基苯甲酸苄酯的合成

[0874] 在氮气流中,在冰冷下,一边搅拌 6-甲氧基水杨酸(5.07g、30.15mmol) 和氢化钠(60% w/w、3.02g、75.38mmol) 的混合物,一边加入 DMF(30mL)。在相同温度下搅拌 10 分钟后,花 5 分钟加入苄基溴(8.95mL、75.38mmol),将反应混合物在相同温度下搅拌 30 分钟,在室温下搅拌 2.5 小时。冰冷下加入饱和氯化铵水溶液和水,用乙醚萃取。将有机层用水和饱和氯化铵水溶液洗涤,干燥(无水硫酸钠)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10~1:5)) 进行精制,得到标题化合物(6.24g、59%)。

[0875] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :3.81(3H, s)、5.08(2H, s)、5.35(2H, s)、6.55(1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$)、6.58(1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$)、7.15-7.45(11H, m)

[0876] 2) (2- 苄氧基 -6- 甲氧基苯基) 甲醇的合成

[0877] 在氮气流中,在室温下,花 15 分钟向氢化锂铝 (0.88g、23.14mmol) 的乙醚悬浮液 (35mL) 中加入 2- 苄氧基 -6- 甲氧基苯甲酸苄酯 (6.2g、17.80mmol) 的乙醚溶液 (20mL)。将反应混合物在加热回流下搅拌 2 小时。在冰冷下滴加乙酸乙酯 (2mL) 后,滴加饱和罗谢尔 [Roche] 盐水溶液 (20mL),将混合物在室温下搅拌 20 分钟。用硅藻土过滤,向滤液中添加饱和罗谢尔盐水溶液 (15mL),用乙醚萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤、干燥 (无水硫酸钠) 后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙醚 : 正己烷 (1 : 1)) 进行精制,得到标题化合物 (4.75g、100%)。

[0878] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.48 (1H, t, $J = 6.8\text{Hz}$)、3.85 (3H, s)、4.84 (2H, d, $J = 6.8\text{Hz}$)、5.10 (2H, s)、6.58 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)、6.62 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$)、7.20 (1H, dd, $J = 8.4\text{Hz}$, 8.2Hz)、7.28-7.47 (5H, m)

[0879] 3) (2- 苄氧基 -6- 甲氧基苯基)-(4- 甲氧基苯基) 甲醇的合成

[0880] 在氮气流中,将 (2- 苄氧基 -6- 甲氧基苯基) 甲醇 (3.52g、14.41mmol) 和 N- 甲基吗啉 N- 氧化物 (NMO、2.53g、21.61mmol) 的二氯甲烷溶液 (14.5mL) 置于水浴中冷却,添加四正丙基过钨酸铵 (TPAP、152mg、0.43mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌 20 分钟,在室温下搅拌 1.75 小时后,用硅藻土过滤,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 3 ~ 1 : 2.5)) 进行处理。将得到的化合物溶解于 THF 中,用水浴冷却,在氮气流中滴加 4- 甲氧基苯基溴化镁的 THF 溶液 (0.5M、30.3mL)。在室温下搅拌 1.25 小时后,在室温下加入饱和氯化铵水溶液,用乙醚萃取。将有机层用饱和氯化铵水溶液洗涤,干燥 (无水硫酸钠) 后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 4 ~ 1 : 3.5)) 进行精制,得到标题化合物 (3.66g、72%)。

[0881] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.78 (3H, s)、3.81 (3H, s)、4.28 (1H, d, $J = 11.7\text{Hz}$)、4.99 (1H, d, $J = 11.5\text{Hz}$)、5.06 (1H, d, $J = 11.5\text{Hz}$)、6.33 (1H, d, $J = 11.7\text{Hz}$)、6.61 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$)、6.64 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$)、6.80 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)、7.10-7.40 (8H, m)

[0882] 4) 3- 甲氧基 -2-(4- 甲氧基苯基) 苯酚的合成

[0883] 向 (2- 苄氧基 -6- 甲氧基苯基)-(4- 甲氧基苯基) 甲醇 (2.13g、6.08mmol) 的甲醇溶液 (50mL) 中加入 20% 氢氧化钡催化剂 (0.32g),再加入 2N-HCl (1.8mL)。在氢气气氛中搅拌 24 小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 4)) 进行精制,得到标题化合物 (1.31g、89%)。

[0884] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.76 (3H, s)、3.82 (3H, s)、3.98 (2H, s)、4.67 (1H, s)、6.45 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)、6.52 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$)、6.79 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)、7.07 (1H, dd, $J = 8.1\text{Hz}$, 8.2Hz)、7.17 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

[0885] 5) [3- 甲氧基 -2-(4- 甲氧基苯基) 苯基]-5a- 碳 - β -D- 吡喃葡萄糖苷的合成

[0886] 在氮气流中,在冰冷下,向 3- 甲氧基 -2-(4- 甲氧基苯基) 苯酚 (343mg、1.40mmol) 的甲苯-THF 溶液 (甲苯 2.5mL、THF 0.3mL) 中加入 2,3,4,6- 四-O- 苄基 -5a- 碳 - α -D- 吡喃葡萄糖 (504mg、0.94mmol) 和三丁基膦 (0.35mL、1.40mmol) 后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺 (TMAD、242mg、1.40mmol)。将反应混合物在冰冷下搅拌 1.25 小时,在室温下搅拌 22 小时。将反应液用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 10 ~ 1 : 5))

进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF(1 : 4) 的混合溶液(10mL)中,加入 20%氢氧化钡催化剂(94mg),在氢气气氛中搅拌 5 小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=二氯甲烷:甲醇(15 : 1 ~ 10 : 1))进行精制,得到标题化合物(121mg、32%)。

[0887] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:0.85-1.05(1H, m)、1.40-1.65(1H, m)、1.95-2.15(1H, m)、3.10-3.30(2H, m)、3.40-3.55(2H, m)、3.60-3.75(1H, m)、3.71(3H, s)、3.79(3H, s)、3.92(2H, s)、4.05-4.25(1H, m)、6.59(1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$)、6.65-6.75(3H, m)、7.05-7.15(3H, m)

[0888] MS(ESI⁺):405[M+H]⁺

[0889] HPLC 保持时间:10.6 分钟

[0890] 实施例 40

[0891] [2-(4-甲氧基苄基)-3-甲基苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0892] 1) (2-苄氧基-6-甲基苄基) 甲醇的合成

[0893] 在氮气流中,在室温下,花 10 分钟向氢化锂铝(0.82g、21.50mmol) 的乙醚悬浮液(30mL) 中加入 2-苄氧基-6-甲基苄基甲酸乙酯(4.47g、16.54mmol) 的乙醚溶液(15mL)。将反应混合物在加热回流下搅拌 1 小时。在冰冷下滴加乙酸乙酯(2mL) 后,滴加饱和罗谢尔盐水溶液(20mL),将混合物在室温下搅拌 1 小时。用硅藻土过滤,向滤液中添加饱和罗谢尔盐水溶液(10mL),用乙醚萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸钠)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1 : 4))进行精制,得到标题化合物(3.84g、100%)。

[0894] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:2.20(1H, d, $J = 6.6\text{Hz}$)、2.40(3H, s)、4.79(2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$)、5.11(2H, s)、6.83(2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$)、7.15(1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$)、7.25-7.50(5H, m)

[0895] 2) 2-苄氧基-6-甲基苄基甲醛的合成

[0896] 在氮气流中,将(2-苄氧基-6-甲基苄基) 甲醇(3.46g、15.16mmol) 和 N-甲基吗啉 N-氧化物(NMO、2.66g、22.73mmol) 的二氯甲烷溶液(10mL) 用水浴冷却,添加四正丙基过钨酸铵(TPAP、152mg、0.43mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌 1.75 小时后,用硅藻土过滤,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1 : 5))进行精制,得到标题化合物(3.08g、90%)。

[0897] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:2.59(3H, s)、5.16(2H, s)、6.82(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$)、6.90(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)、7.25-7.50(6H, m)、10.73(1H, s)

[0898] 3) (2-苄氧基-6-甲基苄基)-(4-甲氧基苄基) 甲醇的合成

[0899] 在氮气流中,将 2-苄氧基-6-甲基苄基甲醛(3.08g、13.6mmol) 的 THF 溶液(10mL) 置于水浴中冷却,滴加 4-甲氧基苄基溴化镁的 THF 溶液(0.5M、30.3mL)。在室温下搅拌 1.75 小时后,在冰冷下加入饱和氯化铵水溶液,用乙醚萃取。将有机层用饱和氯化铵水溶液洗涤,干燥(无水硫酸钠)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1 : 6 ~ 1 : 5))进行精制,得到标题化合物(4.57g、100%)。

[0900] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:2.38(3H, s)、3.80(3H, s)、4.09(1H, d, $J = 11.2\text{Hz}$)、4.88(1H, d, $J = 11.5\text{Hz}$)、5.00(1H, d, $J = 11.5\text{Hz}$)、6.03(1H, d, $J = 11.2\text{Hz}$)、6.75-6.90(4H, m)、6.90-7.05(2H, m)、7.10-7.35(6H, m)

[0901] 4) 2-(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯酚的合成

[0902] 向(2-苄氧基-6-甲基苯基)-(4-甲氧基苄基)甲醇(2.39g, 7.15mmol)的甲醇溶液(50mL)中加入20%氢氧化钡催化剂(0.36g),再加入36% HCl(0.36mL)。在氢气气氛中搅拌11小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行精制,得到标题化合物(1.40g, 86%)。

[0903] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.28(3H, s)、3.76(3H, s)、3.99(2H, s)、4.61(1H, s)、6.67(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)、6.70-6.85(3H, m)、6.95-7.15(3H, m)

[0904] 5) [2-(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯基]-5 α -碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0905] 在氮气流中,在冰冷下,向2-(4-甲氧基苄基)-3-甲基苯酚(318mg, 1.39mmol)的甲苯-THF溶液(甲苯1mL、THF 0.1mL)中加入2,3,4,6-四-O-苄基-5 α -碳- α -D-吡喃葡萄糖(500mg, 0.93mmol)和三丁基膦(0.35mL, 1.39mmol)后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺(TMAD, 242mg, 1.40mmol)。将反应混合物在冰冷下搅拌10分钟,在室温下搅拌23小时。将反应液用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:7~1:6))进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF(1:3)的混合溶液(4mL)中,加入20%氢氧化钡催化剂(66mg),在氢气气氛中搅拌6.5小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=二氯甲烷:甲醇(10:1))进行精制,得到标题化合物(55mg, 15%)。

[0906] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 0.85-1.05(1H, m)、1.45-1.65(1H, m)、2.00-2.15(1H, m)、2.21(3H, s)、3.15-3.30(2H, m)、3.40-3.55(2H, m)、3.65-3.75(1H, m)、3.72(3H, s)、3.94(1H, d, $J = 15.0\text{Hz}$)、4.06(1H, d, $J = 15.0\text{Hz}$)、4.05-4.20(1H, m)、6.70-6.80(3H, m)、6.91(1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$)、6.95-7.10(3H, m)

[0907] MS(ESI $^+$): 411[M+Na] $^+$

[0908] HPLC 保持时间: 11.2 分钟

[0909] 实施例 41

[0910] [2-(3-氟-4-甲氧基苄基)苯基]-5 α -碳- α -D-吡喃葡萄糖苷

[0911] 1) (2-苄氧基苯基)-(3-氟-4-甲氧基苄基)甲醇的合成

[0912] 在氮气流中,在-78 $^{\circ}\text{C}$ 下,向1-苄氧基-2-溴苯(2.5g, 9.50mmol)的THF溶液(30mL)中滴加正丁基锂的己烷溶液(1.54M, 6.79mL),在相同温度下搅拌30分钟。在-78 $^{\circ}\text{C}$ 下,向该溶液中滴加3-氟-4-甲氧基苯甲醛(1.32g, 8.56mmol)的THF溶液(8mL)。在相同温度下搅拌1小时后,加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行精制,得到标题化合物(2.79g, 96%)。

[0913] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.92(1H, d, $J = 5.8\text{Hz}$)、3.87(3H, s)、5.03(2H, s)、5.98(1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$)、6.85-7.10(5H, m)、7.21-7.35(7H, m)

[0914] 2) 2-(3-氟-4-甲氧基苄基)苯酚的合成

[0915] 向(2-苄氧基苯基)-(3-氟-4-甲氧基苄基)甲醇(1.50g, 4.43mmol)的甲醇溶液(29mL)中加入20%氢氧化钡催化剂(150mg),再加入2N-HCl(2mL)。在氢气气氛中搅拌15小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行精制,得到标题化合物(0.95g, 92%)。

[0916] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :3.85(3H, s)、3.91(2H, s)、4.69(1H, br s)、6.77(1H, dd, $J = 1.1, 8.0\text{Hz}$)、6.84-6.97(4H, m)、7.09-7.16(2H, m)

[0917] 3-[2-(3-氟-4-甲氧基苄基)苯基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0918] 在氮气流中,在冰冷下,向2-(3-氟-4-甲氧基苄基)苯酚(323mg、1.39mmol)的甲苯溶液(3mL)中加入2,3,4,6-四-O-苄基-5a-碳- α -D-吡喃葡萄糖(500mg、0.93mmol)和三丁基膦(0.35mL、1.39mmol)后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺(TMAD、242mg、1.40mmol)。一边将反应混合物缓慢升至室温,一边搅拌40.5小时。将反应液用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:6))进行处理。将得到的粗产物溶解于甲醇-THF(1:2)的混合溶液(6mL)中,加入20%氢氧化钡催化剂(65mg),在氢气气氛中搅拌2小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=二氯甲烷:甲醇(10:1))进行精制,得到标题化合物(78mg、21%)。

[0919] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ :0.85-1.05(1H, m)、1.40-1.65(1H, m)、1.95-2.15(1H, m)、3.35-3.60(2H, m)、3.60-4.00(3H, m)、3.81(3H, s)、4.05-4.25(1H, m)、6.70-7.20(7H, m)

[0920] MS(ESI⁺):392[M]⁺

[0921] HPLC 保持时间:10.7分钟

[0922] 实施例 42

[0923] [4-(4-环丙基-苄基)吡啶-3-基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[0924] 1)3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)吡啶的合成

[0925] 将氢化钠(3.85g、96.3mmol)用己烷洗涤,加入二甲氧基乙烷(90mL)。在冰冷下,花10分钟加入3-羟基吡啶(4.97g、52.3mmol)。搅拌10分钟后,在冰冷下,花25分钟加入2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(10.0mL、56.5mmol)。在室温下搅拌14.5小时后,在冰冷下向反应液中加入水,用乙醚萃取,将有机层用无水硫酸镁干燥,在减压下浓缩,将得到的残渣用硅胶闪蒸柱色谱(展开液=己烷:乙酸乙酯=3:1)进行精制,得到标题化合物(10.8g、92%)。

[0926] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :0.00(9H, s)、0.93-0.98(2H, m)、3.73-3.79(2H, m)、5.24(2H, s)、7.18-7.23(1H, m)、7.34-7.38(1H, m)、8.25(1H, dd, $J = 4.7, 1.4\text{Hz}$)、8.40(1H, dd, $J = 3.0, 0.6\text{Hz}$)

[0927] 2)(4-环丙基苄基)-[3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)吡啶-4-基]甲醇的合成

[0928] 在氮气流中,在-70°C下,花25分钟向3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)吡啶(1.77g、7.85mmol)的无水THF溶液(31mL)中滴加叔丁基锂的正戊烷溶液(1.47M、6.20mL)。在-70°C下搅拌1小时后,花25分钟滴加4-环丙基苯甲醛(1.49g、10.19mmol)的乙醚溶液(10mL)。在-70°C下搅拌2小时并在室温下搅拌2小时。加入饱和氯化铵水溶液,用乙醚萃取,将有机层用无水硫酸镁干燥。过滤后,减压蒸馏除去溶剂,将得到的残渣用硅胶闪蒸柱色谱(展开液=正己烷:乙酸乙酯(2:1))进行精制,得到标题化合物(2.17g、74%)。

[0929] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :-0.04(9H, s)、0.61-0.66(2H, m)、0.84-0.96(4H, m)、1.79-1.90(1H, m)、3.48-3.59(2H, m)、5.13(2H, dd, $J = 22.8, 6.9\text{Hz}$)、6.00(1H, s)、6.97-6.99(2H, m)、7.20-7.23(2H, m)、7.48(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)、8.18(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)、

8. 27 (1H, s)

[0930] 3) (4-环丙基苯基)-[3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)-吡啶-4-基]甲酮的合成

[0931] 在氮气流中,向(4-环丙基苯基)-[3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)吡啶-4-基]甲醇(2.17g,5.84mmol)的二氯甲烷溶液(31mL)中加入Dess-Martin Periodinane(2.71g,6.39mmol),在室温下搅拌1.5小时。再加入Dess-Martin Periodinane(0.27g,0.64mmol),搅拌1.5小时。将不溶物过滤,将该滤液用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用氨基硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:1))进行精制,得到标题化合物(1.96g、91%)。

[0932] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : -0.04(9H, s)、0.76-0.90(4H, m)、1.05-1.12(2H, m)、1.92-1.98(1H, m)、3.56-3.62(2H, m)、5.17(2H, s)、7.09-7.13(2H, m)、7.19-7.21(1H, m)、7.67-7.71(2H, m)、8.40(1H, d, $J = 4.67\text{Hz}$)、8.65(1H, s)

[0933] 4) (4-环丙基苯基)-(3-羟基吡啶-4-基)甲酮的合成

[0934] 向(4-环丙基苯基)-[3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)吡啶-4-基]甲酮(1.96g、5.30mmol)的THF溶液(49mL)中加入对甲苯磺酸1水合物(3.03g、15.9mmol),在65°C下搅拌1小时。冷却至室温后,加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙醚萃取,将有机层用无水硫酸镁干燥。过滤后,减压蒸馏除去溶剂,将得到的残渣用硅胶闪蒸柱色谱(展开液=正己烷:乙酸乙酯(2:3))进行精制,得到标题化合物(1.10g、87%)。

[0935] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.80-0.86(2H, m)、1.09-1.16(2H, m)、1.97-2.03(1H, m)、7.18-7.22(2H, m)、7.42(1H, dd, $J = 5.2, 0.6\text{Hz}$)、7.63-7.68(2H, m)、8.24(1H, d, $J = 5.2\text{Hz}$)、8.59(1H, d, $J = 0.6\text{Hz}$)、11.15(1H, s)

[0936] 5) (4-环丙基苯基)-[3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基环己氧基)吡啶-4-基]甲酮的合成

[0937] 在氮气流中,在冰冷下,向(4-环丙基苯基)-(3-羟基吡啶-4-基)甲酮(0.18g、0.74mmol)、(1S,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基环己醇(0.20g、0.37mmol)、三苯基膦(0.19g、0.74mmol)和甲苯(1.3mL)的混合物中缓慢滴加偶氮二羧酸二异丙酯(0.14mL、0.72mmol)。在室温下搅拌3小时后,减压蒸馏除去溶剂,将得到的残渣用硅胶闪蒸柱色谱(展开液=正己烷:乙酸乙酯(2:3))进行精制,得到标题化合物(0.20g、71%)。

[0938] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.67-0.73(2H, m)、1.00-1.06(2H, m)、1.39-1.47(1H, m)、1.81-1.88(1H, m)、2.09-2.16(1H, m)、3.37-3.58(5H, m)、4.36-4.51(6H, m)、4.76-4.86(3H, m)、6.98-7.07(4H, m)、7.13-7.35(19H, m)、7.62-7.66(2H, m)、8.34(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)、8.54(1H, s)

[0939] 6) (4-环丙基苯基)-[3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基环己氧基)吡啶-4-基]甲醇的合成

[0940] 在冰冷下,向(4-环丙基苯基)-[3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基环己氧基)吡啶-4-基]甲酮(0.20g、0.26mmol)的THF(1.37mL)-水(0.67mL)溶液中加入氢化硼钠(40mg,1.06mmol),在室温下搅拌14.5小时。向反应混合物中加入THF,

在冰冷下加入浓盐酸 (0.2mL), 搅拌 10 分钟。加入饱和碳酸钠水溶液, 在室温下搅拌 10 分钟。用乙酸乙酯萃取, 将有机层干燥 (无水硫酸镁) 后, 减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (3 : 2)) 进行精制, 得到作为非对映体混合物的标题化合物 (0.20g, 100%)。

[0941] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.47-0.53 (1H, m), 0.58-0.63 (1H, m), 0.80-0.92 (2H, m), 1.09-1.27 (2H, m), 1.68-1.84 (2H, m), 3.32-3.64 (5H, m), 4.34-4.53 (4H, m), 4.70-4.88 (5H, m), 5.84 (0.5H, s), 5.96 (0.5H, s), 6.85-6.97 (3H, m), 7.05-7.35 (21H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 8.20-8.24 (2H, m)

[0942] MS (ESI⁺) : 762 [M+H]⁺

[0943] 7) 4-[氯-(4-环丙基苯基)甲基]-3-((1R, 2S, 3S, 4R, 5R)-2, 3, 4-三苄氧基-5-苄氧基甲基环己氧基)吡啶的合成

[0944] 在氮气流中, 在冰冷下, 向 (4-环丙基苯基)-[3-((1R, 2S, 3S, 4R, 5R)-2, 3, 4-三苄氧基-5-苄氧基甲基环己氧基)吡啶-4-基]甲醇 (0.20g, 0.26mmol) 的二氯甲烷溶液 (3.0mL) 中加入亚硫酸氯 (0.05mL, 0.68mmol), 在室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中加入饱和碳酸钠水溶液, 用二氯甲烷萃取, 将有机层干燥 (无水硫酸镁) 后, 减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 1)) 进行精制, 得到作为非对映体混合物的标题化合物 (0.20g, 100%)。

[0945] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.51-0.53 (1H, m), 0.61-0.64 (1H, m), 0.83-0.93 (2H, m), 1.10-1.18 (1H, m), 1.66-1.77 (3H, m), 2.15-2.27 (1H, m), 3.30-3.66 (5H, m), 4.38-4.55 (4H, m), 4.83-4.91 (4H, m), 6.23 (0.5H, s), 6.39 (0.5H, s), 6.85-6.96 (3H, m), 7.11-7.33 (21H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 8.26-8.42 (2H, m)

[0946] MS (ESI⁺) : 780 [M+H]⁺

[0947] 8) 4-(4-环丙基苄基)-3-((1R, 2S, 3S, 4R, 5R)-2, 3, 4-三苄氧基-5-苄氧基甲基环己氧基)吡啶的合成

[0948] 在氮气流中, 向 4-[氯-(4-环丙基苯基)甲基]-3-((1R, 2S, 3S, 4R, 5R)-2, 3, 4-三苄氧基-5-苄氧基甲基环己氧基)吡啶 (0.22g, 0.28mmol) 的二氯甲烷 (4.1mL)-乙酸 (12.4mL) 溶液中加入锌 (0.14g, 2.14mmol), 在室温下搅拌 14 小时。加入乙酸乙酯, 用饱和碳酸钠水溶液洗涤, 干燥 (无水硫酸镁) 后, 减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 1)) 进行精制, 得到标题化合物 (0.14g, 67%)。

[0949] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.57-0.62 (2H, m), 0.86-0.92 (2H, m), 1.51-1.59 (1H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.08-2.15 (1H, m), 3.44 (1H, dd, J = 9.1, 2.5Hz), 3.53-3.70 (4H, m), 3.87 (2H, d, J = 1.6Hz), 4.42-4.54 (4H, m), 4.71 (2H, dd, J = 17.6, 10.7Hz), 4.83-4.93 (3H, m), 6.90-7.34 (25H, m), 8.11 (1H, d, J = 4.7Hz), 8.35 (1H, s)

[0950] 9) [4-(4-环丙基苄基)吡啶-3-基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0951] 在氮气流中, 在 -78°C 下, 向 4-(4-环丙基苄基)-3-((1R, 2S, 3S, 4R, 5R)-2, 3, 4-三苄氧基-5-苄氧基甲基环己氧基)吡啶 (136mg, 0.18mmol) 的二氯甲烷溶液 (7.1mL) 中加入五甲苯 (0.40g, 2.70mmol)、三氯化硼的二氯甲烷溶液 (1.0M, 1.00mL, 1.00mmol), 在 -78°C 下搅拌 3.5 小时。加入甲醇 (1.7mL) 后, 加入甲醇钠的甲醇溶液 (1.0M, 4mL), 在室温下搅拌 10 分钟。将不溶物过滤, 将该滤液减压浓缩。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 二氯

甲烷：甲醇（5：1）进行精制，得到标题化合物（66mg、95%）。

[0952] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:0.60-0.65(2H, m)、0.88-0.95(2H, m)、1.06-1.19(1H, m)、1.56-1.61(1H, m)、1.81-1.88(1H, m)、2.05-2.12(1H, m)、3.20-3.27(2H, m)、3.47-3.55(2H, m)、3.72(1H, dd, $J = 10.7, 3.8\text{Hz}$)、3.90-4.03(2H, m)、4.28-4.36(1H, m)、6.97(2H, td, $J = 8.2, 1.9\text{Hz}$)、7.07-7.10(3H, m)、8.00(1H, d, $J = 4.7\text{Hz}$)、8.30(1H, s)

[0953] MS(ESI⁺):386[M+H]⁺

[0954] HPLC 保持时间:8.40 分钟

[0955] 实施例 43

[0956] [2-(4-羧基苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0957] 向实施例 31 中得到的 [2-(4-甲氧基羧基苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷 (72.0mg、0.1mmol) 的甲醇-THF 溶液 (10mL-5mL) 中加入 20% 氢氧化钡催化剂 (7.2mg)。在氢气氛中搅拌 15 小时后，将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去，得到标题化合物 (38.2mg、100%)。

[0958] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:0.86-1.00(1H, m)、1.51-1.58(1H, m)、2.01-2.11(1H, m)、3.16-3.34(2H, m)、3.43-3.50(2H, m)、3.67-3.73(1H, m)、3.95-4.88(3H, m)、6.87(1H, t, $J = 13.5\text{Hz}$)、7.03(1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$)、7.12-7.21(2H, m)、7.30(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)、7.88(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)

[0959] MS(ESI⁺):389[M+H]⁺

[0960] HPLC 保持时间:10.6 分钟

[0961] 实施例 44

[0962] [2-(4-乙烯基苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[0963] 1) 2-(4-溴苄基)苯酚的合成

[0964] 在氮气流中，在冰冷下，向 1-苄氧基-2-(4-溴苄基)苯 (1.0g, 2.83mmol) 的二氯甲烷溶液 (30.0mL) 中加入二甲基硫醚 (1.83mL, 42.46mmol) 和三氟化硼乙醚配位化合物 (0.9mL, 7.07mmol)。一边使反应液缓慢升至室温，一边搅拌 19 小时后，在冰冷下加入水，用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤，干燥（无水硫酸镁）后，减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱（展开液=乙酸乙酯：正己烷（1：5））进行精制，得到标题化合物 (527mg、70.8%)。

[0965] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:3.92(2H, s)、4.62(1H, s)、6.73-6.76(1H, m)、6.85-6.99(1H, m)、7.06-7.14(4H, m)、7.35-7.40(2H, m)

[0966] 2) 三氟甲磺酸 (1S, 2R, 3S, 4R, 5R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基)环己酯的合成

[0967] 向 (1S, 2S, 3S, 4R, 5R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基)环己醇 (300mg, 0.557mmol) 的二氯甲烷溶液 (5.5mL) 中加入吡啶 (205 μL, 2.53mmol)，冷却至 0℃ 后，加入三氟甲磺酸酐 (210 μL, 1.25mmol)。在相同温度下搅拌 1 小时后，加入饱和碳酸氢钠水溶液，用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用饱和硫酸氢钾水溶液和饱和食盐水洗涤，用硫酸镁干燥。将溶剂蒸馏除去，得到粗产物 (380mg)。

[0968] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:1.83(1H, dd, $J = 15.9, 14.0\text{Hz}$)、2.00-2.14(2H, m)、3.39(1H, dd, $J = 9.2, 2.3\text{Hz}$)、3.50(1H, dd, $J = 9.6, 2.6\text{Hz}$)、3.56(1H, dd, $J = 10.2, 9.3\text{Hz}$)、

3.75(1H, dd, $J = 9.2, 3.4$ Hz)、3.86(1H, dd, $J = 9.5, 9.3$ Hz)、4.40(2H, s)、4.50(1H, d, $J = 10.8$ Hz)、4.62(1H, d, $J = 11.4$ Hz)、4.79(1H, d, $J = 10.7$ Hz)、4.82(1H, d, $J = 11.5$ Hz)、4.89(1H, d, $J = 10.7$ Hz)、4.92(1H, d, $J = 10.7$ Hz)、5.33(1H, br)、7.15-7.30(20H, m)

[0969] 3) [2-(4-溴苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0970] 在氮气流中,将1-苄氧基-2-(4-溴苄基)苯(386mg,1.46mmol)的DMF(1mL)溶液用冰浴冷却,添加NaH(60%,52mg)。在相同温度下搅拌10分钟后,将该反应混合物在 -40°C 下滴加到三氟甲磺酸(1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基)环己酯(655mg,0.97mmol)的DMF(2.5mL)悬浮液中。在相同温度下搅拌2分钟,在 $-40^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ 下搅拌30分钟,再在 0°C 下搅拌1小时后,添加饱和食盐水和水。用乙醚萃取,将有机层用水和饱和食盐水洗涤后,用硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行粗精制,得到粗产物(200mg)。在氮气流中,将得到的粗产物溶解于二氯甲烷(2.5mL)中。在冰冷下加入二甲基硫醚(0.6mL,13.48mmol)和三氟化硼乙醚配位化合物($284 \mu\text{L}$,2.2mmol)。一边使反应液缓慢升至室温,一边搅拌25小时后,在冰冷下加入水,用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=二氯甲烷:甲醇(10:1))进行精制,得到标题化合物(40.0mg,42.9%)。

[0971] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:0.85(1H, q, $J = 13.2, J = 11.1$ Hz)、1.44-1.59(1H, m)、2.03-2.09(1H, m)、3.13(1H, d, $J = 8.7$ Hz)、3.19(1H, d, $J = 5.1$ Hz)、3.23-3.26(2H, m)、3.37-3.45(2H, m)、3.63-3.68(1H, dd, $J = 10.6, 3.9$ Hz)、3.81(1H, d, $J = 14.4$ Hz)、4.10(1H, d, $J = 14.4$ Hz)、4.09-4.18(1H, m)、6.79(1H, t, $J = 7.5$ Hz)、6.96(1H, d, $J = 9.0$ Hz)、7.03-7.13(4H, m)、7.27-7.32(2H, m)

[0972] 4) 2-(4-乙炔基苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0973] 在氮气流中,将[2-(4-溴苄基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷(40mg,0.094mmol)溶解于甲苯(2mL)中,向其中加入三丁基乙炔基锡(36mg,0.11mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(2.7mg)、2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(1.5mg,0.007mmol)后,在 110°C 下使其回流15小时。将反应液冷却至室温,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用制备TLC(展开液=甲醇:二氯甲烷(1:10))进行精制,得到标题化合物(9mg,25.7%)。

[0974] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:0.86(1H, q, $J = 12.0, 11.7$)、1.42-1.55(1H, m)、1.96-2.03(1H, m)、3.10-3.19(2H, m)、3.22-3.25(2H, m)、3.36-3.44(2H, m)、3.63(1H, dd, $J = 10.6, 4.1$ Hz)、3.81-4.08(2H, m)、4.09-4.16(1H, m)、5.07(1H, dd, $J = 11.0, 1.2$ Hz)、5.63(1H, dd, $J = 18.0, 1.2$ Hz)、6.61(1H, dd, $J = 18.0, 11.0$ Hz)、6.78(1H, t, $J = 7.3$ Hz)、7.03(1H, d, $J = 6.3$ Hz)、7.02-7.24(6H, m)

[0975] MS(ESI⁺):370[M]⁺

[0976] HPLC 保持时间:11.8分钟

[0977] 实施例45

[0978] {2-[4-(2,2-二氟乙炔基)苄基]苄基}-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[0979] 1) 1-二乙氧基甲基-4-(2,2-二氟乙炔基)苯的合成在氮气流中,向用冰浴冷却了的二异丙胺(3.40mL,24.2mmol)中滴加正丁基锂的己烷溶液(2.44M,9.94mL)后,添加THF(20mL)。将得到的溶液冷却至 -78°C ,向其中滴加二乙基(二氟甲基)膦酸酯

(3.62mL, 23.1mmol)。在相同温度下搅拌 5 分钟后,滴加对苯二甲醛单(二乙基)乙缩醛(terephthalaldehyde monodiethylacetal)(4.2mL, 21.0mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌 50 分钟,在室温下搅拌 20 分钟,再在 70°C~75°C 下搅拌 34 小时。冷却至室温后,加入饱和氯化铵水溶液和水,用乙醚萃取。将有机层用饱和氯化铵水溶液洗涤,用硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:20))进行精制,得到标题化合物(1.10g, 22%)。

[0980] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.24(6H, t, $J = 7.1\text{Hz}$)、3.45-3.68(4H, m)、5.27(1H, dd, $J = 26.4, 3.8\text{Hz}$)、5.49(1H, s)、7.32(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)、7.44(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)

[0981] 2) 4-(2,2-二氟乙基)苯甲醛的合成

[0982] 在氮气流中,向用冰浴冷却了的 1-二乙氧基甲基-4-(2,2-二氟乙基)苯(998.1mg, 4.12mmol)的乙醚(4mL)溶液中添加 2M 盐酸水溶液(2.5mL),将反应混合物在相同温度下搅拌 3 分钟,再在室温下搅拌 3.75 小时。用乙醚萃取,将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤后,用硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂,得到粗产物。

[0983] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 5.37(1H, dd, $J = 25.7, 3.5\text{Hz}$)、7.49(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)、7.85(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)、9.98(1H, s)

[0984] 3) (2-苄氧基苯基)-[4-(2,2-二氟乙基)苯基]甲醇的合成

[0985] 在氮气流中,将 2-苄氧基溴苯(1.63g, 6.18mmol)的 THF(4mL)溶液冷却至 -78°C,滴加正丁基锂的己烷溶液(2.44M, 2.66mL)。在相同温度下搅拌 25 分钟后,滴加原先得到的粗 4-(2,2-二氟乙基)苯甲醛的 THF(1mL)溶液。在相同温度下搅拌 1.25 小时后,添加饱和氯化铵水溶液和水。用乙醚萃取,将有机层用饱和氯化铵水溶液洗涤后,用硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行精制,得到标题化合物(1.17g, 81%)。

[0986] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 2.94(1H, d, $J = 6.1\text{Hz}$)、4.98-5.04(2H, m)、5.26(1H, dd, $J = 26.4, 3.8\text{Hz}$)、6.03(1H, d, $J = 6.1\text{Hz}$)、6.88-7.04(2H, m)、7.14-7.38(11H, m)

[0987] 4) 1-苄氧基-2-[4-(2,2-二氟乙基)苯基]苯的合成

[0988] 在氮气流中,将(2-苄氧基苯基)-[4-(2,2-二氟乙基)苯基]甲醇(1.14g, 3.24mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液冷却至 -78°C,添加三乙基硅烷(5.17mL, 32.35mmol)。花 5 分钟滴加三氟化硼乙醚配位化合物(0.49mL, 3.88mmol),将反应混合物在 -78°C 下搅拌 5 分钟,再在冰冷下搅拌 10 分钟。添加饱和碳酸氢钠水溶液和水,用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:30))进行精制,得到标题化合物(984.5mg, 90%)。

[0989] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 4.00(2H, s)、5.05(2H, s)、5.23(1H, dd, $J = 26.2, 3.8\text{Hz}$)、6.85-6.95(2H, m)、7.05-7.40(11H, m)

[0990] 5) 2-[4-(2,2-二氟乙基)苯基]苯酚的合成

[0991] 在氮气流中,将 1-苄氧基-2-[4-(2,2-二氟乙基)苯基]苯(984.5mg, 2.93mmol)的二氯甲烷(12mL)溶液冷却至 -78°C,滴加三溴化硼-二甲基硫醚的二氯甲烷溶液(1.0M, 7.32mL)。在相同温度下搅拌 10 分钟,再在冰冷下搅拌 2 小时后,再滴加三溴化硼-二甲基硫醚的二氯甲烷溶液(4.39mL)。在相同温度下搅拌 3.5 小时后,添加氢氧化钠水溶液和碳酸氢钠水溶液。用二氯甲烷萃取,将有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸钠干燥。

将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:7))进行精制,得到标题化合物(647.5mg,90%)。

[0992] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :3.98(2H, s)、4.62(1H, s)、5.24(1H, dd, $J = 26.2, 3.8\text{Hz}$)、6.78(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)、6.84-6.94(1H, m)、7.04-7.32(6H, m)

[0993] 6) {2-[4-(2,2-二氟乙基)苄基]苄基}-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[0994] 在氮气流中,将2-[4-(2,2-二氟乙基)苄基]苯酚(80mg,0.324mmol)的DMF(1mL)溶液置于冰浴中冷却,向其中添加NaH(60%,13mg)。在相同温度下搅拌10分钟后,在 -40°C 下,将该反应混合物滴加到三氟甲磺酸(1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基)环己酯(181mg,0.270mmol)的DMF(2.5mL)悬浮液中。在相同温度下搅拌2分钟,在 $-40^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ 下搅拌30分钟,再在 0°C 下搅拌1小时后,添加饱和食盐水和水。用乙醚萃取,将有机层用水和饱和食盐水洗涤后,用硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:7))进行精制,得到目的物(180.7mg)。在氮气流中,将该产物65mg(0.0848mmol)与五甲苯(188mg,1.27mmol)混合,溶解于二氯甲烷(2.5mL)中。冷却至 -78°C 后,滴加三氯化硼的二氯甲烷溶液(1.0M,0.42mL)。将反应混合物在相同温度下搅拌2.25小时后,滴加甲醇(0.5mL)。在相同温度下滴加甲醇钠的甲醇溶液(1M,1.26mL)后,在室温下搅拌15分钟。将混合物过滤后,将滤液减压浓缩,将得到的残渣用制备TLC(展开液=甲醇:二氯甲烷(1:10))进行精制,得到标题化合物(22.1mg,64%)。

[0995] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ :0.82-1.04(1H, m)、1.44-1.64(1H, m)、1.98-2.12(1H, m)、3.12-3.28(2H, m)、3.40-3.54(2H, m)、3.69(1H, dd, $J = 10.7, 4.0\text{Hz}$)、3.89(1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$)、4.02(1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$)、4.10-4.26(1H, m)、5.40(1H, dd, $J = 27.0, 4.0\text{Hz}$)、6.78-6.90(1H, m)、6.96-7.30(7H, m)

[0996] MS(ESI⁺):406[M]⁺

[0997] HPLC 保持时间:18.51 分钟

[0998] <HPLC 测定条件>

[0999] 柱子:YMC-Pack ODS-A 6.0×150mm,5 μm

[1000] 流动相:按照从10mM AcONH₄/H₂O(95%)+10mM AcONH₄/MeOH(5%)至10mM AcONH₄/MeOH(100%)花20分钟的浓度梯度进行,然后在相同条件(10mM AcONH₄/MeOH(100%))下洗脱5分钟。

[1001] 流速:1.5mL/分

[1002] 柱温:室温

[1003] 检测条件:对230~400nm的全波段的合计量作图

[1004] 实施例46-58

[1005] 使用相应的起始原料和试剂,与上述实施例同样地进行操作,得到目的化合物。

[1006] 实施例46

[1007] [2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基甲基)苄基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷

[1008] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ :0.93(1H, q, $J = 13.2\text{Hz}, J = 11.4\text{Hz}$)、1.49-1.58(1H, m)、2.01-2.07(1H, dt, $J = 13.2, 4.5\text{Hz}$)、3.12(1H, t, $J = 8.4\text{Hz}$)、3.20(1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$)、3.25(1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$)、3.30-3.53(2H, m)、3.69(1H, dd, $J = 6.6, 4.2\text{Hz}$)、3.85(1H, d, $J =$

15Hz)、3.91(1H, d, J = 15Hz)、4.13-4.21(1H, m)、4.47(2H, t, J = 8.7Hz)、6.59(1H, d, J = 8.4Hz)、6.83(1H, t, J = 7.2Hz)、6.89(1H, d, J = 8.1Hz)、6.99-7.15(4H, m)

[1009] MS(ESI⁺):386[M]⁺

[1010] HPLC 保持时间:10.5 分钟

[1011] 实施例 47

[1012] [2-(3-氟-4-甲基苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[1013] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :0.99(1H, q, J = 12.6Hz)、1.48-1.59(1H, m)、2.04-2.10(1H, dt, J = 13.2, 4.2Hz)、2.18(3H, s)、3.18-3.32(2H, m)、3.44-3.51(2H, m)、3.68(1H, dd, J = 6.9, 3.9Hz)、3.89(1H, d, J = 15Hz)、3.97(1H, d, J = 15Hz)、4.14-4.22(1H, m)、6.81-6.90(3H, m)、7.00-7.17(4H, m)

[1014] MS(ESI⁺):376.4[M]⁺

[1015] HPLC 保持时间:11.7 分钟

[1016] 实施例 48

[1017] [2-(4-甲氧基-3-甲基苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[1018] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :0.94(1H, q, J = 12.9, 11.7Hz)、1.47-1.57(1H, m)、2.01-2.08(1H, dt, J = 13.2, 4.2Hz)、2.12(3H, s)、3.18-3.34(2H, m)、3.45-3.52(2H, m)、3.68(1H, dd, J = 6.6, 4.2Hz)、3.75(3H, s)、3.84(1H, d, J = 14.7Hz)、3.90(1H, d, J = 14.7Hz)、4.14-4.21(1H, m)、6.76(1H, d, J = 8.7Hz)、6.83(1H, t, J = 7.5Hz)、6.95-7.15(5H, m)

[1019] MS(ESI⁺):389[M+H]⁺

[1020] HPLC 保持时间:11.5 分钟

[1021] 实施例 49

[1022] [2-(4-吡唑-1-基苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[1023] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :0.95(1H, q, J = 12.9, 11.4Hz)、1.49-1.59(1H, m)、2.02-2.09(1H, dt, J = 12.3, 4.2Hz)、3.20(1H, d, J = 9.0Hz)、3.23(1H, d, J = 6.3Hz)、3.43-3.53(2H, m)、3.67(1H, dd, J = 6.6, 4.2Hz)、3.98(1H, d, J = 14.7Hz)、4.07(1H, d, J = 15Hz)、4.16-4.24(1H, m)、6.49(1H, s)、6.87(1H, t, J = 7.5Hz)、7.05(1H, d, J = 8.1Hz)、7.14(2H, d, J = 7.5Hz)、7.35(2H, d, J = 8.4Hz)、7.56(2H, d, J = 8.4Hz)、7.68(1H, s)、8.12(1H, s)

[1024] MS(ESI⁺):411[M+H]⁺

[1025] HPLC 保持时间:10.5 分钟

[1026] 实施例 50

[1027] [2-(3-氯-4-甲氧基苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[1028] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :0.94(1H, dd, J = 24.4, 13.2Hz)、1.5-1.65(1H, m)、2.05(1H, dt, J = 13.5, 4.1Hz)、3.18-3.35(2H, m)、3.43-3.55(2H, m)、3.70(1H, dd, J = 10.7, 4.1Hz)、3.82(3H, s)、3.82(1H, d, J = 14.8Hz)、3.97(1H, d, J = 14.8Hz)、4.15-4.25(1H, m)、6.86(1H, td, J = 7.4, 1.1Hz)、6.92(1H, d, J = 8.2Hz)、7.0-7.2(5H, m)

[1029] MS(ESI⁺):409[M+H]⁺、431[M+Na]⁺

[1030] HPLC 保持时间:11.25 分钟

[1031] 实施例 51[1032] [2-(3,4-亚甲二氧基苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷[1033] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:1.01 (1H, q, $J = 12.7\text{Hz}$)、1.45-1.64 (1H, m)、2.04-2.13 (1H, m)、3.19-3.35 (4H, m)、3.46-3.54 (2H, m)、3.69-3.74 (1H, m)、3.89 (2H, q, $J = 16.1$)、4.15-4.22 (1H, m)、5.86 (2H, s)、6.68 (3H, s)、6.85 (1H, t, $J = 6.1\text{Hz}$)、7.00-7.18 (3H, m)[1034] MS(ESI⁺) :389[M+H]⁺

[1035] HPLC 保持时间 :10.6 分钟

[1036] 实施例 52[1037] [2-(4-环丁基苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷[1038] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:0.81-0.96 (1H, m)、1.45-1.61 (1H, m)、1.78-2.37 (7H, m)、3.15-3.34 (5H, m)、3.40-3.55 (2H, m)、3.66-4.76 (1H, m)、3.95 (2H, q, $J = 13.7\text{Hz}$)、4.13-4.24 (1H, m)、6.87 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$)、6.97-7.17 (7H, m)[1039] MS(ESI⁺) :425[M+Na]⁺

[1040] HPLC 保持时间 :13.6 分钟

[1041] 实施例 53[1042] [2-(4-乙酰基苄基)苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷[1043] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:0.84-0.98 (1H, m)、1.50-1.56 (1H, m)、2.00-2.08 (1H, m)、2.55 (3H, s)、3.15-3.32 (3H, m)、3.42-3.50 (2H, m)、3.65-3.70 (1H, m)、3.94-4.24 (3H, m)、4.89 (2H, s)、6.86 (1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$)、7.03 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)、7.12-7.20 (2H, m)、7.34 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)、7.86 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)[1044] MS(ESI⁺) :386[M+1]⁺

[1045] HPLC 保持时间 :9.8 分钟

[1046] 实施例 54[1047] [2-(4-甲氧基苄基)-5-甲基苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷[1048] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:0.92-1.06 (1H, m)、1.51-1.66 (1H, m)、2.08 (1H, dt, $J = 13.2, 4.0\text{Hz}$)、2.32 (3H, s)、3.21-3.40 (2H, m)、3.47-3.56 (2H, m)、3.71-3.78 (1H, m)、3.77 (3H, s)、3.84 (1H, d, $J = 14.2\text{Hz}$)、3.95 (1H, d, $J = 14.2\text{Hz}$)、4.14-4.26 (1H, m)、6.68-6.72 (1H, m)、6.78-6.85 (2H, m)、6.86-6.91 (1H, m)、6.97 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$)、7.10-7.16 (2H, m)[1049] MS(ESI⁺) :388[M]⁺

[1050] HPLC 保持时间 :11.26 分钟

[1051] 实施例 55[1052] [2-(4-乙基苄基)噻吩-3-基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷[1053] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:1.20 (1H, t, $J = 7.6\text{Hz}$)、1.40-1.80 (1H, m)、2.04-2.09 (1H, m)、2.59 (2H, q, $J = 7.58\text{Hz}$)、3.19-3.55 (5H, m)、3.88-3.96 (1H, m)、3.99 (2H, m)、6.89 (2H, d, $J = 5.4\text{Hz}$)、7.06-7.15 (5H, m)[1054] MS(ESI⁺) :378[M]⁺

[1055] HPLC 保持时间 :11.9 分钟

[1056] 实施例 56[1057] [(苯并噻吩-2-基)甲基苄基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[1058] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:1.04 (1H, m)、1.40-1.80 (1H, m)、2.08-2.16 (1H, m)、3.14-3.67 (5H, m)、4.14 (1H, d, $J = 15.7\text{Hz}$)、4.19-4.27 (1H, m)、4.36 (1H, d, $J = 15.5\text{Hz}$)、6.89 (1H, dd, $J = 8.1, 6.6\text{Hz}$)、7.02 (1H, s)、7.07 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)、7.17-7.28 (4H, m)、7.63 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$)、7.71 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$)

[1059] MS(ESI⁺) :400 [M]⁺

[1060] HPLC 保持时间 :12.0 分钟

[1061] 实施例 57

[1062] {2-[1-(4-环丙基苯基)乙基]苯基}-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[1063] (用制备 TLC(展开液:甲醇:二氯甲烷=1:10)分离的、低极性一侧的异构体)

[1064] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:0.40 (1H, dd, $J = 9.3, 9.0\text{Hz}$)、0.56-0.66 (2H, m)、0.84-0.96 (2H, m)、1.36-1.54 (1H, m)、1.52 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$)、1.76-1.88 (2H, m)、3.04-3.12 (1H, dd, $J = 10.8, 9.9\text{Hz}$)、3.25 (1H, t, $J = 10.8\text{Hz}$)、3.26-3.40 (1H, m)、3.42 (1H, t, $J = 9.9\text{Hz}$)、3.64 (1H, dd, $J = 10.4, 4.8\text{Hz}$)、4.08-4.22 (1H, m)、4.50 (1H, dd, $J = 12.0, 6.3\text{Hz}$)、6.84-6.99 (4H, m)、6.99-7.06 (2H, m)、7.06-7.28 (1H, m)、7.20-7.26 (1H, m)

[1065] MS(ESI⁺) :399 [M+H]⁺

[1066] HPLC 保持时间 :12.7 分钟

[1067] 实施例 58

[1068] {2-[1-(4-环丙基苯基)乙基]苯基}-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[1069] (用制备 TLC(展开液:甲醇:二氯甲烷=1:10)分离的、高极性一侧的异构体)

[1070] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:0.56-0.66 (2H, m)、0.84-0.96 (2H, m)、1.10 (1H, dd, $J = 9.6, 9.0\text{Hz}$)、1.44-1.64 (1H, m)、1.53 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$)、1.76-1.88 (1H, m)、2.13 (1H, ddd, $J = 12.2, 4.5, 3.3\text{Hz}$)、3.20-3.28 (2H, m)、3.44 (1H, t, $J = 10.5\text{Hz}$)、3.53 (1H, dd, $J = 11.4, 6.6\text{Hz}$)、3.73 (1H, dd, $J = 11.4, 2.4\text{Hz}$)、4.06-4.22 (1H, m)、4.50 (1H, dd, $J = 12.0, 6.3\text{Hz}$)、6.82-7.03 (4H, m)、7.06-7.16 (4H, m)

[1071] MS(ESI⁺) :399 [M+H]⁺

[1072] HPLC 保持时间 :12.7 分钟

[1073] 实施例 59

[1074] [2-(4-环丙基苯基)-5-甲基噻吩-3-基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[1075] 1) (4-环丙基苯基)-(3-甲氧基-5-甲基噻吩-2-基)甲酮的合成

[1076] 在氮气氛围中,向与实施例 38 同样合成的(4-环丙基苯基)-(3-甲氧基噻吩-2-基)甲酮(1.05g、4.06mmol)的 THF 溶液(20mL)中加入甲基碘(2.53mL、40.6mmol)。将该溶液冷却至 -78℃,花 20 分钟加入二异丙基酰胺锂的庚烷-THF-乙苯溶液(2.0M、2.44mL、4.88mmol)。在相同温度下搅拌 3 小时。再花 20 分钟向该溶液中加入二异丙基酰胺锂的庚烷-THF-乙苯溶液(2.0M、2.44mL、4.88mmol),搅拌 2 小时,加入饱和氯化铵溶液。用乙酸乙酯萃取,将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行精制,得到标题化合物(589mg、53%)。

[1077] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:0.74-0.80 (2H, m)、1.00-1.06 (2H, m)、1.91-1.97 (1H, m)、2.49 (3H, s)、3.81 (3H, s)、6.62 (1H, s)、7.08 (2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$)、7.68 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$)

[1078] 2) (4-环丙基苄基)-(3-羟基-5-甲基噻吩-2-基)甲酮的合成

[1079] 在氮气流中,在-15℃下,向(4-环丙基苄基)-(3-甲氧基-5-甲基噻吩-2-基)甲酮(582mg,2.14mmol)的二氯甲烷溶液(12mL)中加入三氯化硼的二氯甲烷溶液(1.0M、6.4mL、6.4mmol),搅拌1小时。加入水,用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=甲醇:二氯甲烷(1:100))进行精制,得到标题化合物(497mg、90%)。

[1080] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.76-0.82(2H, m)、1.03-1.10(2H, m)、1.93-1.98(1H, m)、2.49(3H, s)、6.57(1H, s)、7.15(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)、7.85(2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)、12.80(1H, s)

[1081] 3) (4-环丙基苄基)-[5-甲基-3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基环己氧基)噻吩-2-基]甲酮的合成

[1082] 在氮气流中,在冰冷下,向(4-环丙基苄基)-(3-羟基-5-甲基噻吩-2-基)甲酮(360mg、1.39mmol)、(1S,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基环己醇(500mg、0.93mmol)、三苯基膦(365mg、1.39mmol)和甲苯(3.1mL)的混合物中滴加偶氮二羧酸二异丙酯(0.27mL、1.39mmol)。在室温下搅拌15小时后,减压蒸馏除去溶剂,将得到的残渣用硅胶闪蒸柱色谱(展开液=正己烷:乙酸乙酯(4:1))进行精制,得到标题化合物(237mg、33%)。

[1083] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.70-0.73(2H, m)、0.99-1.02(2H, m)、1.35-1.50(1H, m)、1.64-1.72(1H, m)、1.87-1.94(1H, m)、2.07-2.14(1H, m)、2.44(3H, s)、3.36-3.56(5H, m)、4.07-4.13(1H, m)、4.33-4.88(8H, m)、6.61(1H, s)、7.01(2H, d, $J = 7.9\text{Hz}$)、7.05-7.35(22H, m)、7.62(2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$)

[1084] 4) 2-(4-环丙基苄基)-5-甲基-3-[(1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基)环己氧基]噻吩的合成

[1085] 在氮气氛中,在冰冷下,向(4-环丙基苄基)-[5-甲基-3-((1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基环己氧基)噻吩-2-基]甲酮(237mg、0.30mmol)的乙腈(5mL)溶液中加入氯三甲基硅烷(0.46mL、3.65mmol)、氢化氰基硼钠(230mg、3.65mmol),在0℃下搅拌1小时。加入二氯甲烷,用硅藻土过滤,将滤液减压蒸馏除去。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:10))进行精制,得到标题化合物(135mg、58%)。

[1086] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.58-0.65(2H, m)、0.86-0.94(2H, m)、1.23-1.28(1H, m)、1.57-1.65(1H, m)、1.77-1.86(1H, m)、2.06-2.12(1H, m)、2.33(3H, s)、3.43-3.65(5H, m)、3.93(2H, s)、3.98-4.08(1H, m)、4.44(2H, s)、4.51(1H, d, $J = 10.8\text{Hz}$)、4.75-4.97(5H, m)、6.55(1H, s)、6.92(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)、7.10(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$)、7.18-7.37(20H, m)

[1087] 5) [2-(4-环丙基苄基)-5-甲基噻吩-3-基]-5a-碳- β -D-吡喃葡萄糖苷的合成

[1088] 在氮气流中,在-78℃下,向2-(4-环丙基苄基)-5-甲基-3-[(1R,2S,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基环己氧基)]噻吩(134mg,0.18mmol)的二氯甲烷溶液(6mL)中加入五甲苯(390mg、2.63mmol)、三氯化硼的二氯甲烷溶液(1.0M、0.88mL、0.88mmol),在-78℃下搅拌1小时。加入甲醇,将反应液减压浓缩。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=二氯甲烷:甲醇(20:1))进行精制,得到标题化合物(35mg、49%)。

[1089] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 0.62-0.68(2H, m)、0.90-0.97(2H, m)、1.10-1.21(1H, m)、

1.43-1.56(1H, m)、1.82-1.95(1H, m)、2.03-2.11(1H, m)、2.36(3H, s)、3.25-3.90(6H, m)、3.94(2H, m)、6.63(1H, m)、6.98(2H, d, J = 8.4Hz)、7.11(2H, d, J = 7.9Hz)

[1090] MS(ESI⁻):403[M-H]⁻

[1091] 实施例 60

[1092] [2-(4-乙基苄基)-5-甲基噻吩-3-基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[1093] 使用相应的起始原料和试剂,与实施例 59 同样地进行操作,得到目的化合物。

[1094] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :1.10-1.22(4H, m)、1.40-1.54(1H, m)、2.02-2.09(1H, m)、2.33(3H, s)、2.58(2H, d, J = 7.6Hz)、3.22-3.25(2H, m)、3.28-3.35(2H, m)、3.39-3.45(1H, m)、3.52(1H, dd, J = 10.7, 6.2Hz)、3.71(1H, dd, J = 10.7, 4.0Hz)、3.83-3.90(1H, m)、6.60(1H, s)、7.06(2H, d, J = 8.2Hz)、7.11(2H, d, J = 8.2Hz)

[1095] MS(ESI⁺):393[M+H]⁺、415[M+Na]⁺

[1096] 实施例 61

[1097] [5-氯-2-(4-环丙基苄基)噻吩-3-基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷

[1098] 1) 4-环丙基-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺的合成

[1099] 在氮气流中,在-78℃下,花15分钟向1-溴-4-环丙基苯(1.8g、9.13mmol)的无水THF溶液(30mL)中滴加正丁基锂的正己烷溶液(1.6M、6.0mL、9.59mmol)。在-78℃下,将该溶液搅拌10分钟,滴加N,N'-二甲氧基-N,N'-二甲基脒(1.42g、9.59mmol)的THF溶液(5mL)。在室温下搅拌30分钟。加入饱和氯化铵水溶液,用乙醚萃取,将有机层用无水硫酸镁干燥。过滤后,减压蒸馏除去溶剂,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=正己烷:乙酸乙酯(4:1))进行精制,得到标题化合物(875mg、95%)。

[1100] ¹H-NMR(CDC1₃) δ :0.73-0.78(2H, m)、0.97-1.03(2H, m)、1.87-1.94(1H, m)、3.34(3H, s)、3.56(3H, s)、7.08(2H, d, J = 8.3Hz)、7.60(2H, d, J = 8.3Hz)

[1101] 2) (5-氯-3-甲氧基噻吩-2-基)-(4-环丙基苄基)甲酮的合成

[1102] 在氮气流中,在-78℃下,向按照文献(J. Org. Chem., 58, 4629-4633(1993))记载的方法合成的2-溴-5-氯-3-甲氧基噻吩(882mg、3.88mmol)的无水THF溶液(15mL)中滴加正丁基锂的正己烷溶液(1.6M、2.43mL、3.88mmol)。在-78℃下,将该溶液搅拌10分钟,滴加4-环丙基-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(875mg、4.26mmol)的THF溶液(3mL)。在-78℃下,将反应液搅拌30分钟。向其中加入饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取,将有机层用无水硫酸镁干燥。过滤后,减压蒸馏除去溶剂,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=正己烷:乙酸乙酯(4:1))进行精制,得到标题化合物(714mg、63%)。

[1103] ¹H-NMR(CDC1₃) δ :0.75-0.81(2H, m)、1.02-1.08(2H, m)、1.92-1.98(1H, m)、3.80(3H, s)、6.78(1H, s)、7.10(2H, d, J = 8.3Hz)、7.68(2H, d, J = 8.3Hz)

[1104] 3) [5-氯-2-(4-环丙基苄基)噻吩-3-基]-5a-碳-β-D-吡喃葡萄糖苷的合成

[1105] 使用与合成的(5-氯-3-甲氧基噻吩-2-基)-(4-环丙基-苄基)甲酮相应的试剂,与实施例 59 同样地进行操作,得到目的化合物。

[1106] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :0.63-0.66(2H, m)、0.88-0.93(2H, m)、1.15-1.21(1H, m)、1.61-1.67(1H, m)、1.82-1.87(1H, m)、1.99-2.03(1H, m)、3.22-3.57(4H, m)、3.70-3.74(1H, m)、3.87-3.91(1H, m)、3.92(2H, s)、6.86(1H, s)、6.97(2H, d, J = 8.1Hz)、7.09(2H, d, J = 8.1Hz)

[1107] MS(ESI⁺):425[M+H]⁺

[1108] 实施例 62

[1109] (1R,2S,3R,6R)-6-[2-(4-环丙基苄基)苯氧基]-4-(羟甲基)环己-4-烯-1,2,3-三醇

[1110] 1)1-(4-环丙基苄基)甲基-2-[(1R,4R,5S,6S)-4,5,6-三苄氧基-3-(苄氧基甲基)环己-2-烯氧基]苯的合成

[1111] 在氮气流中,在冰冷下,向文献(J. Org. Chem., 63, 5668-5671(1998))记载的(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-三(苄氧基)-3-(苄氧基甲基)环己-2-烯醇(51mg, 0.095mmol)的甲苯溶液(300 μL)中加入2-(4-环丙基苄基)苯酚(31mg, 0.14mmol)和三丁基膦(70 μL, 0.28mmol)后,在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺(48mg, 0.28mmol)。在相同温度下搅拌20小时后,加入己烷,过滤除去沉淀物,将滤液的溶剂蒸馏除去。将得到的残渣用制备TLC(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5))进行精制,得到标题化合物(44mg, 62%)。

[1112] ¹H-NMR(CDCl₃) δ :0.54(2H, m)、0.84(2H, m)、1.75(1H, m)、3.82-3.92(3H, m)、3.93(2H, s)、4.19(1H, d, J = 12.5Hz)、4.35(1H, br)、4.41(1H, d, J = 11.7Hz)、4.46(1H, d, J = 11.8Hz)、4.61(1H, d, J = 10.7Hz)、4.68(1H, d, J = 10.2Hz)、4.72(1H, d, J = 10.5Hz)、4.79(1H, d, J = 10.8Hz)、4.85(1H, d, J = 10.7Hz)、4.99(1H, d, J = 11.0Hz)、5.04(1H, br)、5.65(1H, s)、6.8-7.4(28H, m)

[1113] 2) (1R,2S,3R,6R)-6-[2-(4-环丙基苄基)苯氧基]-4-(羟甲基)环己-4-烯-1,2,3-三醇的合成

[1114] 在氮气流中,在-78℃下,向1-(4-环丙基苄基)甲基-2-[(1R,4R,5S,6S)-4,5,6-三苄氧基-3-(苄氧基甲基)环己-2-烯氧基]苯(12mg, 0.016mmol)和五甲苯(24mg, 0.17mmol)的二氯甲烷溶液(300 μL)中加入三氯化硼的1.0M二氯甲烷溶液(160 μL, 0.16mmol),在相同温度下搅拌1.5小时。加入甲醇后,升温至室温,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用制备TLC(展开液=甲醇:二氯甲烷(1:8))进行精制,得到标题化合物(4.1mg, 70%)。

[1115] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :0.61(2H, m)、0.89(2H, m)、1.83(1H, m)、3.55(1H, dd, J = 10.5, 7.8Hz)、3.72(1H, dd, J = 10.5, 7.8Hz)、3.89(1H, d, J = 14.8Hz)、3.93(1H, d, J = 14.9Hz)、4.11(2H, brs)、4.15(1H, d, J = 7.8Hz)、4.80(1H, d, J = 7.6Hz)、5.60(1H, t, J = 1.5Hz)、6.84(1H, t, J = 7.3Hz)、6.93(2H, d, J = 8.1Hz)、7.06(1H, d, J = 8.2Hz)、6.97-7.18(3H, m)

[1116] MS(ESI⁺):405[M+Na]⁺

[1117] HPLC 保持时间:12.5分钟

[1118] 实施例 63

[1119] (1R,2S,3R,6R)-4-羟甲基-6-[2-(4-甲氧基苄基)苯氧基]环己-4-烯-1,2,3-三醇

[1120] 1)1-(4-甲氧基苄基)甲基-2-[(1R,4R,5S,6S)-4,5,6-三苄氧基-3-(苄氧基甲基)环己-2-烯氧基]苯的合成

[1121] 在氮气流中,在冰冷下,向参考文献(Tetrahedron, 56, 7109-7122(2000))合成的(1S,3S,4S,5R,6S)-4,5,6-三苄氧基-1-(苄氧基甲基)环己-1,3-二醇(561mg, 1.01mmol)

的甲苯溶液 (3mL) 中加入 2-(4-甲氧基苄基) 苯酚 (299mg, 1.40mmol) 和三丁基膦 (380 μ L, 1.53mmol) 后, 在相同温度下加入四甲基偶氮二羧酰胺 (261mg, 1.52mmol)。在相同温度下搅拌 20 小时后, 加入己烷, 过滤除去沉淀物, 将滤液的溶剂蒸馏除去。将得到的残渣用硅胶色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 7 \rightarrow 1 : 1)) 进行精制, 得到标题化合物 (312mg, 42%)。

[1122] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.64(3H, s)、3.80-3.95(3H, m)、3.92(2H, s)、4.19(1H, d, J = 13.6Hz)、4.36(1H, br)、4.41(1H, d, J = 11.9Hz)、4.46(1H, d, J = 11.8Hz)、4.64(1H, d, J = 11.0Hz)、4.69(1H, d, J = 10.8Hz)、4.71(1H, d, J = 10.8Hz)、4.79(1H, d, J = 10.8Hz)、4.85(1H, d, J = 11.0Hz)、4.99(1H, d, J = 11.0Hz)、5.05(1H, br)、5.67(1H, s)、6.71(2H, d, J = 8.7Hz)、6.80-7.40(26H, m)

[1123] MS(ESI⁺) : 755[M+Na]⁺

[1124] 2) (1R, 2S, 3R, 6R)-4-羟甲基-6-[2-(4-甲氧基苄基) 苯氧基] 环己-4-烯-1, 2, 3-三醇的合成

[1125] 在氮气流中, 在 -78 $^{\circ}\text{C}$ 下, 向 1-(4-甲氧基苄基) 甲基-2-[(1R, 4R, 5S, 6S)-4, 5, 6-三苄氧基-3-(苄氧基甲基) 环己-2-烯氧基] 苯 (312mg, 0.426mmol) 的二氯甲烷溶液 (12mL) 中加入三氯化硼的 1.0M 二氯甲烷溶液 (6.0mL, 6.0mmol), 在相同温度下搅拌 1.5 小时。加入甲醇后, 升温至室温, 减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 甲醇 : 二氯甲烷 (1 : 8)) 进行精制, 得到标题化合物 (37.9mg, 24%)。

[1126] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 3.56(1H, dd, J = 10.5, 8.0Hz)、3.73(1H, m)、3.73(3H, s)、3.88(1H, d, J = 14.9Hz)、3.92(1H, d, J = 14.9Hz)、4.11(2H, brs)、4.16(1H, m)、4.81(1H, m)、5.61(1H, t, J = 1.7Hz)、6.77(2H, d, J = 8.7Hz)、6.84(1H, t, J = 7.3Hz)、6.99(1H, d, J = 8.1Hz)、7.04(1H, d, J = 7.5Hz)、7.10(2H, d, J = 8.9Hz)、7.13(1H, m)

[1127] MS(ESI⁺) : 395[M+Na]⁺

[1128] HPLC 保持时间 : 10.8 分钟

[1129] 实施例 64

[1130] (1R, 2S, 3S, 6R)-4-[3-(4-乙基苄基) 苯基]-6-(羟甲基) 环己-4-烯-1, 2, 3-三醇

[1131] 1) 3-(4-乙基苄基) 苯基硼酸的合成

[1132] 在氮气流中, 将 1-溴-3-(4-乙基苄基) 苯 (2.19g, 7.96mmol) 的 THF (20mL) 溶液冷却至 -78 $^{\circ}\text{C}$, 滴加正丁基锂的己烷溶液 (2.44M, 3.42mL) 后, 在相同温度下搅拌 20 分钟。添加硼酸三甲酯 (2.68mL, 23.87mmol) 后, 在相同温度下搅拌 5 分钟, 在室温下搅拌 12.5 小时。用冰浴冷却后, 滴加浓盐酸 (10mL), 在相同温度下搅拌 1 小时。将混合物用乙醚萃取, 将有机层用水洗涤后, 用硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 向得到的白色固体中添加己烷-乙酸乙酯 (10 : 1) (5mL), 过滤后, 用己烷-乙酸乙酯 (10 : 1) 洗涤。将得到的白色粉末减压干燥, 得到标题化合物 (604.2mg, 32%)。

[1133] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.22(3H, t, J = 7.6Hz)、2.62(2H, q, J = 7.6Hz)、4.07(2H, s)、7.10-7.20(4H, m)、7.36-7.44(2H, m)、8.00-8.10(2H, m)

[1134] 2) 三氟甲磺酸 (3R, 4R, 5S, 6R)-4, 5, 6-三苄氧基-3-(苄氧基甲基) 环己-1-烯基酯的合成

[1135] 在氮气流中,向用冰浴冷却的二异丙基胺 (113 μ L, 0.806mmol) 中滴加正丁基锂的己烷溶液 (322 μ L, 0.787mmol) 后,添加 THF (0.8mL)。将得到的溶液冷却至 -78°C ,滴加 (2R, 3S, 4R, 5R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基)环己酮 (205.9mg, 0.384mmol) 的 THF (1mL) 溶液,在相同温度下搅拌 12 分钟。滴加 N-(5-氯-2-吡啶基)triflimide (452mg, 1.15mmol) 的 THF (1.2mL) 溶液,将反应混合物在相同温度下搅拌 2.5 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液和水,停止反应,用乙醚萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷 (1:10 \rightarrow 1:8))进行精制,得到标题化合物 (161.4mg, 63%)。

[1136] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60-2.70 (1H, m)、3.40-3.58 (2H, m)、3.70 (1H, dd, $J = 9.9, 9.7\text{Hz}$)、3.90 (1H, dd, $J = 9.7, 7.1\text{Hz}$)、4.32-4.54 (4H, m)、4.70-4.94 (5H, m)、5.76-5.83 (1H, m)、7.10-7.40 (20H, m)

[1137] 3) 1-(4-乙基苄基)-3-[(3R, 4R, 5S, 6S)-4,5,6-三苄氧基-3-(苄氧基甲基)环己-1-烯基]苯的合成

[1138] 在氮气流中,向三氟甲磺酸 (3R, 4R, 5S, 6R)-4,5,6-三苄氧基-3-(苄氧基甲基)环己-1-烯基酯 (656mg, 0.981mmol)、 K_3PO_4 (250mg, 1.18mmol)、KBr (140mg, 1.18mmol)、3-(4-乙基苄基)苯基硼酸 (283mg, 1.18mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (56.6mg, 0.049mmol) 的混合物中添加二噁烷-水 (10:1) (12mL),将反应混合物在 $100^{\circ}\text{C} \sim 105^{\circ}\text{C}$ 下加热搅拌 26 小时。冷却至室温后,添加饱和食盐水和水。用乙醚萃取,将有机层用饱和食盐水洗涤,用硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷 (1:10 \rightarrow 1:8))进行精制,得到标题化合物 (510.0mg, 73%)。

[1139] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$)、2.58 (2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$)、2.64-2.75 (1H, m)、3.54 (1H, dd, $J = 8.9, 5.9\text{Hz}$)、3.64 (1H, dd, $J = 8.9, 3.5\text{Hz}$)、3.68-3.79 (1H, m)、3.92 (2H, s)、4.07 (1H, dd, $J = 9.7, 7.3\text{Hz}$)、4.31 (1H, d, $J = 10.6\text{Hz}$)、4.45 (2H, s)、4.48 (1H, d, $J = 10.6\text{Hz}$)、4.54 (1H, d, $J = 10.9\text{Hz}$)、4.79-5.00 (4H, m)、5.85-5.92 (1H, m)、6.73-6.82 (2H, m)、6.98-7.42 (26H, m)

[1140] 4) (1R, 2S, 3S, 6R)-4-[3-(4-乙基苄基)苯基]-6-(羟甲基)环己-4-烯-1,2,3-三醇的合成

[1141] 在氮气流中,将 1-(4-乙基苄基)-3-[(3R, 4R, 5S, 6S)-4,5,6-三苄氧基-3-(苄氧基甲基)环己-1-烯基]苯 (494.5mg, 0.692mmol) 和五甲苯 (1.05g, 7.06mmol) 的二氯甲烷 (38mL) 溶液冷却至 -78°C ,滴加 BCl_3 的二氯甲烷溶液 (1.0M, 7.54mL)。将反应混合物在相同温度下搅拌 10 分钟,在 -70°C 下搅拌 1.5 小时后,添加甲醇 (20mL)。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=甲醇:二氯甲烷 (1:20 \rightarrow 1:10))进行粗精制,用制备 TLC(展开液=甲醇:二氯甲烷 (1:10))进行精制,得到标题化合物 (46.2mg, 19%)。

[1142] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$)、2.27-2.44 (1H, m)、2.58 (2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$)、3.44-3.68 (3H, m)、3.76-3.94 (3H, m)、4.45-4.57 (1H, m)、5.74-5.84 (1H, m)、6.95-7.25 (8H, m)

[1143] MS (ESI^+): 372 [$\text{M}+\text{H}_2\text{O}$] $^+$

[1144] HPLC 保持时间: 18.37 分钟

[1145] <HPLC 测定条件>

[1146] 柱子:YMC-Pack ODS-A 6.0×150mm、5 μm

[1147] 流动相:按照从10mM AcONH₄/H₂O(95%)+10mM AcONH₄/MeOH(5%)至10mM AcONH₄/MeOH(100%)花20分钟的浓度梯度进行,然后在相同条件(10mM AcONH₄/MeOH(100%))下洗脱5分钟。

[1148] 流速:1.5mL/分

[1149] 柱温:室温

[1150] 检测条件:对230~400nm的全波段的合计量作图

[1151] 实施例65

[1152] (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[3-(4-乙基苄基)-4-甲氧基苄基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇

[1153] 1) (1R,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基)-1-[3-(4-乙基苄基)-4-甲氧基苄基]环己醇以及(1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基)-1-[3-(4-乙基苄基)-4-甲氧基苄基]环己醇的合成

[1154] 在氮气流中,一边将4-溴-2-(4-乙基苄基)-1-甲氧基苯(908mg,2.98mmol)的THF(10mL)溶液冷却至-78℃,一边滴加正丁基锂的己烷溶液(2.70M,1.03mL)。将反应混合物在相同温度下搅拌10分钟。向该溶液中滴加(2R,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基)环己酮(1.00g,1.86mmol)的THF(2mL)溶液,在-78℃下搅拌30分钟。添加饱和氯化铵水溶液和水,停止反应。用乙酸乙酯萃取,将有机层用水洗涤后,用硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:5→1:1))进行精制,得到(1R,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基-1-[3-(4-乙基苄基)-4-甲氧基苄基]环己醇(0.32g,23%) and (1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基-1-[3-(4-乙基苄基)-4-甲氧基苄基]环己醇(0.89g,64%)。

[1155] (1R)-异构体:¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.17(3H, t, J = 7.6Hz)、1.80-2.00(2H, m)、2.20-2.36(1H, m)、2.55(2H, d, J = 7.6Hz)、2.91(1H, d, J = 2.0Hz)、3.35-3.42(1H, m)、3.65-4.05(10H, m)、4.41-4.45(3H, m)、4.59(1H, d, J = 10.7Hz)、4.81(1H, d, J = 10.7Hz)、4.87(1H, d, J = 10.7Hz)、4.90(1H, d, J = 10.7Hz)、6.78-6.84(3H, m)、6.99-7.20(6H, m)、7.20-7.40(18H, m)

[1156] (1S)-异构体:¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.12(3H, t, J = 7.6Hz)、1.40-1.54(2H, m)

[1157] 1.78-1.88(1H, m)、2.35(1H, dd, J = 3.3,13.7Hz)、2.43(1H, s)、2.47(2H, q, J = 7.6Hz)、3.34(1H, dd, J = 0.9,8.9Hz)、3.53-3.72(4H, m)、3.80(3H, s)、3.86-3.93(2H, m)、4.41(2H, s)、4.49(1H, d, J = 10.7Hz)、4.67-4.79(2H, m)、4.83(1H, d, J = 10.7Hz)、5.02(1H, d, J = 11.7Hz)、6.78(1H, d, J = 8.4Hz)、7.00(2H, d, J = 7.9Hz)、7.10(2H, d, J = 7.9Hz)、7.14-7.20(2H, m)、7.21-7.40(18H, m)、7.56-7.63(2H, m)

[1158] 2) (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[3-(4-乙基苄基)-4-甲氧基苄基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇的合成

[1159] 向(1R,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基)-1-[3-(4-乙基苄基)-4-甲氧基苄基]环己醇(50.0mg,0.067mmol)的THF(0.5mL)-甲醇(2mL)溶液中加入20%氢氧化钡催化剂(10mg),在氢气氛中,在室温下搅拌15小时。将催化剂过滤后,将滤液

减压浓缩。将得到的残渣用制备 TLC(展开液=甲醇:二氯甲烷(1:10))进行精制,得到标题化合物(20mg,74%)。

[1160] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:1.22(3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$)、1.65-1.84(2H, m)、2.01-2.14(1H, m)、2.60(2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$)、3.39-3.46(1H, m)、3.62-3.75(4H, m)、3.82(3H, s)、3.94(2H, s)、6.94(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)、7.06(2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$)、7.13(2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$)、7.30-7.38(2H, m)

[1161] MS(ESI⁺):420[M+H₂O]⁺

[1162] HPLC 保持时间:17.70 分钟

[1163] <HPLC 测定条件>

[1164] 柱子:YMC-Pack ODS-A 6.0×150mm、5 μ m

[1165] 流动相:按照从 10mM AcONH₄/H₂O(95%) + 10mM AcONH₄/MeOH(5%) 至 10mM AcONH₄/MeOH(100%) 花 20 分钟的浓度梯度进行,然后在相同条件(10mM AcONH₄/MeOH(100%))下洗脱 5 分钟。

[1166] 流速:1.5mL/分

[1167] 柱温:室温

[1168] 检测条件:对 230 ~ 400nm 的全波段的合计量作图

[1169] 实施例 66

[1170] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-乙基苄基)-4-甲氧基苄基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇

[1171] 1)2-(4-乙基苄基)-1-甲氧基-4-[(1S,2S,3R,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基)环己基]苯的合成

[1172] 将实施例 65 中得到的 (1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基-1-[3-(4-乙基苄基)-4-甲氧基苄基]环己醇(124mg,0.16mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液冷却至 -5℃,添加三乙基硅烷(0.39mL,2.44mmol)。加入三氟乙酸(0.12mL,1.6mmol),将反应混合物在 -5℃下搅拌 1 小时后,添加饱和碳酸氢钠水溶液。用二氯甲烷萃取,将有机层用饱和食盐水洗涤后,用硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:9))进行精制,得到标题化合物(10mg,8%)。

[1173] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:1.17(3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$)、1.58-1.96(3H, m)、2.56(2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$)、2.55-2.70(1H, m)、3.43-3.62(5H, m)、3.78-4.00(6H, m)、4.43(2H, s)、4.44(1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$)、4.56(1H, d, $J = 10.8\text{Hz}$)、4.82-4.93(3H, m)、6.75-6.82(3H, m)、6.99-7.18(9H, m)、7.20-7.38(15H, m)

[1174] 2) (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-乙基苄基)-4-甲氧基苄基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇的合成

[1175] 向 2-(4-乙基苄基)-1-甲氧基-4-((1S,2S,3R,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基)环己基)苯(10mg,0.013mmol)的 THF(0.2mL)-甲醇(1mL)溶液中加入 20%氢氧化钡催化剂(10mg),在氢气氛围中,在室温下搅拌 13 小时。将催化剂过滤后,将滤液减压浓缩。将得到的残渣用制备 TLC(展开液=甲醇:二氯甲烷(1:10))进行精制,得到标题化合物(3.9mg,75%)。

[1176] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:1.23(3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$)、1.34-1.48(1H, m)、1.60-1.76(1H, m)、

1. 83(1H, dt, J = 13.5, 3.5Hz), 2. 48-2. 66(3H, m)、3. 30-3. 38(2H, m), 3. 42-3. 52(1H, m)、3. 58-3. 65(1H, m)、3. 77(1H, d, J = 4.0Hz)、3. 82(3H, s)、3. 92(2H, s)、6. 91(1H, d, J = 8.2Hz)、7. 02-7. 14(6H, m)

[1177] MS(ESI⁺): 406 [M+H₂O]⁺

[1178] HPLC 保持时间: 12.53 分钟

[1179] <HPLC 测定条件>

[1180] 柱子: YMC-Pack ODS-A 6.0×150mm、5 μm

[1181] 流动相: 按照从 10mM AcONH₄/H₂O(95%) + 10mM AcONH₄/MeOH(5%) 至 10mM AcONH₄/MeOH(100%) 花 20 分钟的浓度梯度进行, 然后在相同条件 (10mM AcONH₄/MeOH(100%)) 下洗脱 5 分钟。

[1182] 流速: 1.5mL/分

[1183] 柱温: 室温

[1184] 检测条件: 对 230 ~ 400nm 的全波段的合计量作图

[1185] 实施例 67

[1186] (1R, 2R, 3S, 4R, 5R)-1-[2-乙氧基-5-(4-乙基苄基)苯基]-5-(羟甲基)环己-1, 2, 3, 4-四醇

[1187] 1) (3-溴-4-乙氧基苯基)-(4-乙基苯基)甲醇的合成

[1188] 向镁 (353mg, 14.5mmol) 中加入 THF(10mL), 再滴加 1-溴-4-乙基苯 (2mL, 14.5mmol), 加热回流 1 小时。将反应液冷却至 0℃, 加入 3-溴-4-乙氧基苯甲醛 (2.21g, 9.68mmol) 的 THF 溶液 (5mL), 在相同温度下搅拌 1.5 小时。加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 正己烷 → 正己烷: 乙酸乙酯 (3 : 1)) 进行精制, 得到标题化合物 (2.83g, 88%)。

[1189] ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.22(3H, t, J = 7.6Hz)、1.45(3H, t, J = 7.0Hz)、2.14(1H, d, J = 3.5Hz)、2.63(2H, q, J = 7.5Hz)、4.07(2H, q, J = 7.0Hz)、5.74(1H, d, J = 3.5Hz)、6.83(1H, d, J = 8.4Hz)、7.17(2H, d, J = 8.1Hz)、7.20-7.30(3H, m)、7.56(1H, d, J = 2.1Hz)

[1190] 2) 2-溴-1-乙氧基-4-(4-乙基苄基)苯的合成

[1191] 在 0℃ 下, 向 (3-溴-4-乙氧基苯基)-(4-乙基苯基)甲醇 (2.83g, 8.44mmol) 的二氯甲烷溶液 (20mL) 中加入三乙基硅烷 (2.7mL, 16.9mmol) 和三氟化硼-乙醚配位化合物 (1.2mL, 9.47mmol), 搅拌 3 小时。加入甲醇 (50%) - 水 (4mL) 后, 用二氯甲烷萃取。用饱和食盐水洗涤后, 用硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 正己烷 → 正己烷 - 乙酸乙酯 (4% (v/v))) 进行精制, 得到标题化合物 (2.69g, 100%)。

[1192] ¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.22(3H, t, J = 7.6Hz)、1.45(3H, t, J = 7.0Hz)、2.62(2H, q, J = 7.6Hz)、3.85(2H, s)、4.06(2H, q, J = 7.0Hz)、6.79(1H, d, J = 8.4Hz)、7.00-7.15(3H, m)、7.36(1H, d, J = 2.1Hz)

[1193] 3) (1R, 2R, 3S, 4R, 5R)-、以及 (1S, 2R, 3S, 4R, 5R)-2, 3, 4-三苄氧基-5-苄氧基甲基-1-[2-乙氧基-5-(4-乙基苄基)苯基]环己醇的合成

[1194] 在氮气流中, 一边将 2-溴-1-乙氧基-4-(4-乙基苄基)苯 (1.18g, 3.70mmol) 的 THF(9mL) 溶液冷却至 -78℃, 一边滴加正丁基锂的己烷溶液 (1.59M, 2.30mL, 3.66mmol)。将

反应混合物在相同温度下搅拌 1 小时后,滴加 (2R,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基)环己酮 (1.50g,2.80mmol) 的 THF (4.5mL) 溶液,在 -78℃ 下搅拌 10 分钟。添加饱和氯化铵水溶液,停止反应。用乙酸乙酯萃取,将有机层用饱和食盐水洗涤后,用硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:4))进行精制,得到 (1R) 异构体 (884mg,41%) 和 (1S) 异构体 (740mg,34%)。

[1195] (1R) 异构体:¹H-NMR(CDC1₃) δ :1.23(3H,t,J=7.6Hz)、1.37(3H,t,J=7.0Hz)、1.70(1H,dd,J=14.3,4.1Hz)、2.20-2.35(1H,m)、2.62(2H,q,J=7.6Hz)、2.67-2.82(1H,m)、3.0-3.3(1H,br)、3.43(1H,dd,J=8.8,2.0Hz)、3.71(1H,dd,J=9.8,9.8Hz)、3.83(1H,dd,J=8.9,4.0Hz)、3.86-4.10(3H,m)、3.91(2H,s)、4.44(2H,s)、4.48(1H,d,J=10.3Hz)、4.58(1H,br)、4.63(1H,d,J=10.3Hz)、4.85(1H,d,J=11.0Hz)、4.88(1H,d,J=11.0Hz)、4.95(1H,d,J=10.8Hz)、6.75(1H,d,J=8.4Hz)、6.79(2H,d,J=7.0Hz)、7.00-7.40(24H,m)、7.53(1H,d,J=2.0Hz)

[1196] (1S) 异构体:¹H-NMR(CDC1₃) δ :1.12(3H,t,J=7.6Hz)、1.30(3H,t,J=7.2Hz)、1.40-1.55(1H,m)、1.76(1H,dd,J=13.3,13.3Hz)、2.50(2H,q,J=7.6Hz)、2.74(1H,dd,J=13.7,3.2Hz)、3.38(1H,dd,J=9.0,2.8Hz)、3.54(1H,dd,J=9.0,5.3Hz)、3.64(1H,dd,J=10.8,8.7Hz)、3.86(1H,dd,J=9.5,9.5Hz)、3.89(2H,s)、4.0-4.1(2H,m)、4.39(2H,s)、4.53(1H,dd,J=11.0Hz)、4.64-4.72(3H,m)、4.77(1H,d,J=11.7Hz)、4.79(1H,d,J=10.5Hz)、4.87(1H,d,J=10.8Hz)、4.98(1H,d,J=11.7Hz)、6.98-7.42(25H,m)、7.67(1H,d,J=1.8Hz)

[1197] 4) (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[2-乙氧基-5-(4-乙基苄基)苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇的合成

[1198] 向 (1R,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基)-1-[2-乙氧基-5-(4-乙基苄基)苯基]环己醇 (600mg,0.772mmol) 的 THF (6mL)-甲醇 (3mL) 溶液中加入 20%氢氧化钡催化剂 (60mg),在氢气气氛中搅拌 2.5 小时。将催化剂过滤后,将滤液减压浓缩。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=二氯甲烷→二氯甲烷/甲醇(12%(v/v)))进行精制,得到标题化合物 (197mg,61%)。

[1199] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :1.18(3H,t,J=7.6Hz)、1.43(3H,t,J=7.0Hz)、1.60(1H,dd,J=14.3,4.1Hz)、2.01(1H,m)、2.43(1H,dd,J=14.0,13.0Hz)、2.57(2H,q,J=7.5Hz)、3.39(1H,dd,J=10.5,9.3Hz)、3.60-3.68(3H,m)、3.85(2H,s)、4.03(2H,m)、4.34(1H,d,J=9.2Hz)、6.82(1H,d,J=8.2Hz)、6.99(1H,dd,J=8.4Hz,2.3Hz)、7.45(1H,d,J=2.3Hz)

[1200] MS(ESI⁺):434[M+H₂O]⁺

[1201] HPLC 保持时间:18.71 分钟

[1202] <HPLC 测定条件>

[1203] 柱子:YMC-Pack ODS-A 6.0×150mm,5 μm

[1204] 流动相:按照从 10mM AcONH₄/H₂O(95%)+10mM AcONH₄/MeOH(5%) 至 10mM AcONH₄/MeOH(100%) 花 20 分钟的浓度梯度进行,然后在相同条件(10mM AcONH₄/MeOH(100%))下洗脱 5 分钟。

[1205] 流速:1.5mL/分

[1206] 柱温:室温

[1207] 检测条件:对 230 ~ 400nm 的全波段的合计量作图

[1208] 实施例 68

[1209] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[2-乙氧基-5-(4-乙基苄基)苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇

[1210] 1) (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[2-乙氧基-5-(4-乙基苄基)苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇的合成

[1211] 向实施例 67 中得到的 (1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基-1-[2-乙氧基-5-(4-乙基苄基)苯基]环己醇 (402mg,0.517mmol) 的 THF (4mL)-甲醇 (2mL) 溶液中加入 20% 氢氧化钡催化剂 (78mg), 在氢气气氛中搅拌 19 小时。将催化剂过滤后, 将滤液减压浓缩。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液=二氯甲烷:甲醇=10:1) 进行精制, 得到标题化合物 (42mg, 20%)。

[1212] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.18 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$)、1.25-1.50 (1H, m)、1.38 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$)、1.62 (1H, m)、1.78 (1H, m)、2.57 (2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$)、2.95-3.15 (1H, br)、3.25-3.33 (2H, m)、3.54 (1H, dd, $J = 10.8, 6.1\text{Hz}$)、3.73 (1H, dd, $J = 10.8, 3.8\text{Hz}$)、3.65-3.85 (1H, m)、3.83 (2H, s)、4.00 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$)、6.81 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)、6.94 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1\text{Hz}$)、7.04 (1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$)、7.06 (4H, s)

[1213] MS(ESI⁺): 401 [M]⁺

[1214] HPLC 保持时间: 12.98 分钟

[1215] 实施例 69-74

[1216] 使用相应的起始原料和试剂, 分别与实施例 67 或实施例 68 同样地 进行操作, 得到目的化合物。

[1217] 实施例 69

[1218] (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-乙基苄基)-2,4-二甲氧基苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇

[1219] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$: 1.17 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$)、1.61 (1H, dd, $J = 13.9, 3.8\text{Hz}$)、1.90-2.10 (1H, m)、2.22 (1H, dd, $J = 13.9, 13.2\text{Hz}$)、2.55 (2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$)、3.32-3.42 (1H, m)、3.58-3.70 (3H, m)、3.76-3.88 (2H, m)、3.80 (3H, s)、3.84 (3H, s)、4.19 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$)、6.58 (1H, s)、7.00 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$)、7.06 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$)、7.35 (1H, s)

[1220] MS(ESI⁺): 455 [M+Na]⁺

[1221] HPLC 保持时间: 17.83 分钟

[1222] <HPLC 测定条件>

[1223] 柱子: YMC-Pack ODS-A 6.0×150mm, 5 μm

[1224] 流动相: 按照从 10mM AcONH₄/H₂O(95%) + 10mM AcONH₄/MeOH(5%) 至 10mM AcONH₄/MeOH(100%) 花 20 分钟的浓度梯度进行, 然后在相同条件 (10mM AcONH₄/MeOH(100%)) 下洗脱 5 分钟。

[1225] 流速: 1.5mL/分

[1226] 柱温: 室温

[1227] 检测条件: 对 230 ~ 400nm 的全波段的合计量作图

[1228] 实施例 70

[1229] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-乙基苄基)-2,4-二甲氧基苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇

[1230] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:1.17(3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$)、1.24-1.48(1H, m)、1.52-1.82(2H, m)、2.56(2H, d, $J = 7.6\text{Hz}$)、2.86-3.08(1H, m)、3.24-3.29(1H, m)、3.48-3.67(2H, m)、3.68-3.84(3H, m)、3.79(3H, s)、3.81(3H, s)、6.56(1H, s)、6.93(1H, s)、7.01(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)、7.05(2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$)

[1231] MS(ESI⁺):416[M]⁺

[1232] HPLC 保持时间:18.26 分钟

[1233] <HPLC 测定条件>

[1234] 柱子:YMC-Pack ODS-A 6.0×150mm、5 μm

[1235] 流动相:按照从10mM AcONH₄/H₂O(95%)+10mM AcONH₄/MeOH(5%)至10mM AcONH₄/MeOH(100%)花20分钟的浓度梯度进行,然后在相同条件(10mM AcONH₄/MeOH(100%))下洗脱5分钟。

[1236] 流速:1.5mL/分

[1237] 柱温:室温

[1238] 检测条件:对230~400nm的全波段的合计量作图

[1239] 实施例 71

[1240] (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-乙基苄基)-2-甲基苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇

[1241] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:1.19(3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$)、1.70(1H, m)、1.94(1H, m)、2.05(1H, m)、2.53(3H, s)、2.58(2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$)、3.40(1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$)、3.67(2H, d, $J = 4.6\text{Hz}$)、3.73(1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$)、3.87(2H, s)、4.01(1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$)、6.91(1H, dd, $J = 7.6, 1.5\text{Hz}$)、7.01(1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$)、7.07(4H, m)、7.42(1H, s)

[1242] MS(ESI⁺):409[M+Na]⁺

[1243] 实施例 72

[1244] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-乙基苄基)-2-甲基苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇

[1245] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:1.19(3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$)、1.24-1.37(1H, m)、1.59-1.81(2H, m)、2.30(3H, s)、2.57(2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$)、2.93(1H, m)、3.34(2H, m)、3.50-3.63(2H, m)、3.75(1H, dd, $J = 10.7, 4.2\text{Hz}$)、3.86(2H, s)、6.87(1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$)、7.03(1H, d, $J = 7.6\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$)、7.07(4H, s)、7.11(1H, s)

[1246] MS(ESI⁻):369[M-H]⁻

[1247] 实施例 73

[1248] (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-乙基苄基)-2-甲氧基苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇

[1249] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:1.13(3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$)、1.56(1H, dd, $J = 14.1, 3.9\text{Hz}$)、1.94-2.04(1H, m)、2.24(1H, dd, $J = 13.9, 13.2\text{Hz}$)、2.51(2H, q, $J = 7.5\text{Hz}$)、3.24-3.37(1H, m)、3.57-3.63(3H, m)、3.74(3H, s)、3.80-3.90(2H, m)、4.22(1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$)、6.80(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)、6.95-7.01(5H, m)、7.41(1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$)

[1250] MS(ESI⁺):425[M+Na]⁺

[1251] HPLC 保持时间:11.69 分钟

[1252] 实施例 74

[1253] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-乙基苄基)-2-甲氧基苄基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇

[1254] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :1.18(3H, t, J = 7.6Hz)、1.24-1.50(1H, m)、1.54-1.85(2H, m)、2.57(2H, d, J = 7.6Hz)、2.90-3.18(1H, m)、3.24-3.34(2H, m)、3.54(1H, dd, J = 10.7, 5.9Hz)、3.60-3.78(2H, m)、3.76(3H, s)、3.83(2H, s)、6.82(1H, d, J = 8.4Hz)、6.96(1H, dd, J = 8.4, 2.0Hz)、7.01-7.11(5H, m)

[1255] MS(ESI⁺):404[M+H₂O]⁺

[1256] HPLC 保持时间:12.33 分钟

[1257] 实施例 75

[1258] (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-乙基苄基)-2-三氟甲氧基苄基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇

[1259] 使用相应的起始原料和试剂,与实施例 67 同样地进行操作,得到目的化合物。

[1260] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :1.17(3H, t, J = 7.6Hz)、1.73(1H, d, J = 10.1Hz)、2.00-2.12(2H, m)、2.58(2H, q, J = 7.5Hz)、3.35(1H, dd, J = 9.3, 9.3Hz)、3.58-3.72(2H, m)、3.66(1H, dd, J = 9.2, 9.2Hz)、3.93(2H, s)、3.99(1H, d, J = 8.9Hz)、7.09(4H, s)、7.13(2H, m)、7.69(1H, d, J = 1.4Hz)

[1261] MS(ESI⁺):474[M+Na]⁺

[1262] HPLC 保持时间:13.09 分钟

[1263] 实施例 76-78

[1264] 使用相应的起始原料和试剂,分别与实施例 68 同样地进行操作,得到目的化合物。

[1265] 实施例 76

[1266] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-异丙基苄基)-2-甲氧基苄基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇

[1267] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :1.21(6H, d, J = 6.9Hz)、1.29-1.42(1H, m)、1.59-1.81(2H, m)、2.78-2.89(1H, m)、3.06-3.10(1H, m)、3.26-3.34(2H, m)、3.55(1H, dd, J = 10.7, 6.0Hz)、3.62-3.85(5H, m)、3.84(2H, s)、6.82(1H, d, J = 8.5Hz)、6.96(1H, dd, J = 8.2, 2.2Hz)、7.05-7.11(5H, m)

[1268] MS(ESI⁺):400[M]⁺

[1269] HPLC 保持时间:13.07 分钟

[1270] 实施例 77

[1271] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-乙基苄基)苄基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇

[1272] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :1.24(3H, t, J = 7.5Hz)、1.43-1.53(1H, m)、1.61-1.78(1H, m)、1.85(1H, dt, J = 13.4, 3.7Hz)、2.56-2.68(3H, m)、3.29-3.40(2H, m)、3.50-3.66(2H, m)、3.80(1H, dd, J = 10.9, 3.9Hz)、3.94(2H, s)、7.04-7.27(8H, m)

[1273] MS(ESI⁺):357[M]⁺

[1274] HPLC 保持时间 :12.12 分钟

[1275] 实施例 78

[1276] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-羟基苄基)苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇

[1277] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:1.43-1.52(1H, m)、1.64-1.78(1H, m)、1.85(1H, dt, $J = 12.5, 3.7\text{Hz}$)、2.55-2.66(1H, m)、3.33-3.40(2H, m)、3.50-3.64(2H, m)、3.76-3.84(1H, m)、3.88(2H, s)、6.68-6.74(2H, m)、7.00-7.14(5H, m)、7.20-7.25(1H, m)

[1278] MS(ESI⁺) :362[M+H₂O]⁺

[1279] HPLC 保持时间 :13.70 分钟

[1280] 实施例 79

[1281] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-乙基苄基)-2-羟基苄基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇

[1282] 在氮气流中,将实施例 74 中得到的 (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[5-(4-乙基苄基)-2-甲氧基苄基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇 (40mg,0.1mmol) 的二氯甲烷 (1mL) 溶液冷却至 -78℃,滴加 BBr₃ 的二氯甲烷溶液 (1.0M,0.31mL)。在相同温度下搅拌 10 分钟,再在冰冷下搅拌 2 小时后,再滴加 BBr₃ 的二氯甲烷溶液 (0.2mL)。在相同温度下搅拌 3.5 小时后,添加氢氧化钠甲醇溶液 (0.93mL)。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液=乙酸乙酯:正己烷 (1:4)) 进行精制,得到标题化合物 (3.5mg,9.1%)。

[1283] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$:0.87-0.98(1H, s)、1.19(3H, t, $J = 7.8\text{Hz}$)、1.39-1.52(1H, m)、1.59-1.66(1H, m)、1.78-1.83(1H, dt, $J = 13.5, 3.6\text{Hz}$)、2.56(2H, q, $J = 7.8, 7.5\text{Hz}$)、2.96-3.07(1H, m)、3.34(1H, s)、3.54-3.59(1H, m)、3.62-3.69(1H, m)、3.72(1H, dd, $J = 6.6, 3.9\text{Hz}$)、3.80(2H, s)、6.68(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)、6.80(1H, dd, $J = 8.4, 2.0\text{Hz}$)、6.99(1H, s)、7.05(4H, s)

[1284] MS(ESI⁺) :372[M]⁺

[1285] HPLC 保持时间 :11.2 分钟

[1286] 实施例 80

[1287] (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-环丙基苄基)苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇

[1288] 1)4-[3-((3aS,4S,5aR,9aR,9bR)-2,2,8,8-四甲基-六氢[1,3]二氧杂环戊烯基[dioxolo][4',5':3,4]苯并[1,2-d][1,3]二氧杂环己烯[dioxin]-4-基)苄基]苯酚的合成

[1289] 在 0℃ 下,向实施例 78 中得到的 (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-羟基苄基)苯基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇 (47mg,0.136mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 溶液中加入 2,2-二甲氧基丙烷 (142mg,1.36mmol),接着加入对甲苯磺酸水合物 (2mg)。将反应液在室温下搅拌 30 分钟,添加饱和氯化铵水溶液,停止反应。将混合物用乙酸乙酯萃取,将有机层用水洗涤后,用硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用制备 TLC (展开液=乙酸乙酯:正己烷 (1:4)) 进行精制,得到标题化合物 (34mg,59%)。

[1290] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:1.11-1.24(1H, m)、1.42(6H, s)、1.46(3H, s)、1.53(3H, s)、1.73(1H, dt, $J = 13.7, 3.9\text{Hz}$)、1.80-1.93(1H, m)、2.94(1H, dt, $J = 4.0, 11.0\text{Hz}$)、3.59-3.92(7H, m)、4.85(1H, s)、6.71-6.76(2H, m)、7.00-7.08(5H, m)、7.19-7.23(1H, m)

[1291] 2) 三氟甲磺酸 4-[3-((3aS,4S,5aR,9aR,9bR)-2,2,8,8-四甲基-六氢-[1,3]二氧杂环戊烯基 [4',5':3,4] 苯并 [1,2-d][1,3] 二氧杂环己烯-4-基) 苄基] 苯基酯的合成

[1292] 将 4-[3-((3aS,4S,5aR,9aR,9bR)-2,2,8,8-四甲基-六氢-[1,3]二氧杂环戊烯基 [4',5':3,4] 苯并 [1,2-d][1,3] 二氧杂环己烯-4-基) 苄基] 苯酚 (34mg, 0.08mmol) 溶解于二氯甲烷 (0.8mL) 中, 在冰冷下搅拌。加入吡啶 (15mg, 0.19mmol)、2-[N,N-二(三氟甲磺酰基) 氨基] 吡啶 (34mg, 0.096mmol)、接着加入 N,N-二甲基氨基吡啶 (1mg), 在室温下搅拌 30 分钟。向反应液中添加水, 停止反应。将混合物用二氯甲烷萃取, 将有机层用水洗涤后, 用硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用制备 TLC (展开液=乙酸乙酯: 正己烷 (1:4)) 进行精制, 得到标题化合物 (37mg, 83%)。

[1293] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.11-1.24 (1H, m)、1.42 (6H, s)、1.43 (3H, s)、1.53 (3H, s)、1.74 (1H, dt, $J = 13.7, 3.9\text{Hz}$)、1.80-1.93 (1H, m)、2.96 (1H, dt, $J = 11.1, 3.6\text{Hz}$)、3.59-3.92 (5H, m)、3.98 (2H, s)、7.00-7.03 (2H, m)、7.10-7.35 (6H, m)

[1294] 3) (3aS,4S,5aR,9aR,9bR)-4-[3-(4-环丙基苄基) 苄基]-2,2,8,8-四甲基-六氢 [1,3] 二氧杂环戊烯基 [4',5':3,4] 苯并 [1,2-d][1,3] 二氧杂环己烯的合成

[1295] 在氮气氛围中, 向三氟甲磺酸 4-[3-((3aS,4S,5aR,9aR,9bR)-2,2,8,8-四甲基-六氢 [1,3] 二氧杂环戊烯基 [4',5':3,4] 苯并 [1,2-d][1,3] 二氧杂环己烯-4-基) 苄基] 苯基酯 (38mg, 0.068mmol)、 K_3PO_4 (65mg, 0.31mmol)、溴化钠 (7mg, 0.068mmol)、环丙基硼酸 (9mg, 0.10mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8.0mg, 0.007mmol) 的混合物中添加甲苯 (0.5mL)-水 (0.017mL), 在 100°C 下, 将反应混合物加热搅拌 6 小时。冷却至室温后, 添加水。用乙酸乙酯萃取, 将有机层用饱和食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂, 将得到的残渣用制备 TLC (展开液=乙酸乙酯: 正己烷 (1:4)) 进行精制, 得到标题化合物 (10mg, 33%)。

[1296] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.62-0.68 (2H, m)、0.89-0.96 (2H, m)、1.10-1.24 (1H, m)、1.42 (3H, s)、1.43 (3H, s)、1.46 (3H, s)、1.54 (3H, s)、1.74 (1H, dt, $J = 13.7, 3.9\text{Hz}$)、1.80-1.93 (2H, m)、2.94 (1H, dt, $J = 10.9, 3.6\text{Hz}$)、3.59-3.96 (8H, m)、6.96-7.07 (7H, m)、7.16-7.25 (1H, m)

[1297] 4) (1R,2R,3S,4S,6R)-4-[3-(4-环丙基苄基) 苄基]-6-(羟甲基) 环己-1,2,3-三醇的合成

[1298] 将 (3aS,4S,5aR,9aR,9bR)-4-[3-(4-环丙基苄基) 苄基]-2,2,8,8-四甲基-六氢 [1,3] 二氧杂环戊烯基 [4',5':3,4] 苯并 [1,2-d][1,3] 二氧杂环己烯 (10mg, 0.022mmol) 的二噁烷 (0.2mL) 溶液冷却至 0°C , 滴加 2N 盐酸水溶液 (0.2mL)。将反应混合物在相同温度下搅拌 3 小时后, 添加饱和碳酸氢钠水溶液。用二氯甲烷萃取, 将有机层用饱和食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用制备 TLC (展开液=甲醇: 二氯甲烷 (1:10)) 进行精制, 得到标题化合物 (4.5mg, 51%)。

[1299] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 0.63-0.68 (2H, m)、0.91-0.98 (2H, m)、1.42-1.52 (1H, m)、1.62-1.78 (1H, m)、1.80-1.94 (2H, m)、2.54-2.66 (1H, m)、3.33-3.40 (2H, m)、3.50-3.68 (2H, m)、3.79 (1H, dd, $J = 10.9, 3.9\text{Hz}$)、3.93 (2H, s)、6.85-7.16 (7H, m)、7.21-7.26 (1H, m)

[1300] MS (ESI⁺): 386 [M+H₂O]⁺

[1301] HPLC 保持时间: 18.49 分钟

[1302] <HPLC 测定条件>

[1303] 柱子:YMC-Pack ODS-A 6.0×150mm、5 μm

[1304] 流动相:按照从10mM AcONH₄/H₂O(95%)+10mM AcONH₄/MeOH(5%)至10mM AcONH₄/MeOH(100%)花20分钟的浓度梯度进行,然后在相同条件(10mM AcONH₄/MeOH(100%))下洗脱5分钟。

[1305] 流速:1.5mL/分

[1306] 柱温:室温

[1307] 检测条件:对230~400nm的全波段的合计量作图

[1308] 实施例81

[1309] (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-乙基苄基)-2-氟苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇

[1310] 1) (1R,2R,3S,4R,5R)-以及(1S,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基-1-[5-(4-乙基苄基)-2-氟苯基]环己醇的合成

[1311] 在氮气流中,在-78℃下,向2-溴-4-(4-乙基苄基)-1-氟苯(0.263g、0.900mmol)的乙醚溶液(3.0mL)中滴加正丁基锂的己烷溶液(2.44M,0.368mL),在相同温度下搅拌2小时。加入2,3,4-三苄氧基-5-甲基环己酮(0.483g、0.900mmol)的THF溶液(1.5mL),搅拌2小时。加入饱和氯化铵水溶液,使反应终止,用乙醚萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=乙酸乙酯:正己烷(1:4))进行精制,得到标题化合物的(1R)异构体(0.117g、17.3%)和(1S)异构体(0.311g、46.1%)。

[1312] (1R)异构体:¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.15-1.32(3H, m)、1.81-1.92(1H, br)、2.20-2.38(2H, br)、2.62(2H, q, J = 9.8Hz)、3.07(1H, br)、3.40-3.55(1H, m)、3.66-3.80(2H, m)、3.84-4.06(4H, m)、4.28(1H, d, J = 12.3Hz)、4.45(2H, s)、4.58(2H, t, J = 12.1Hz)、4.80-4.96(3H, m)、6.76-6.84(2H, m)、6.86-7.00(1H, m)、7.02-7.44(23H, m)、7.52-7.60(1H, m)

[1313] (1S)异构体:¹H-NMR(CDCl₃) δ:1.13(3H, t, J = 1.5Hz)、1.34-1.55(1H, br)、1.84(1H, t, J = 2.4Hz)、2.50(2H, q, J = 1.5Hz)、2.75(1H, dd, J = 2.4, 0.9Hz)、2.93(1H, d, J = 0.9Hz)、3.37(1H, dd, J = 10.5, 6.6Hz)、3.57-3.78(3H, m)、3.86-4.06(3H, m)、4.40-5.00(8H, m)、6.80-7.60(26H, m)、7.72-7.84(1H, m)

[1314] 2) (1R,2R,3S,4R,5R)-1-[5-(4-乙基苄基)-2-氟苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇的合成

[1315] 向(1R,2R,3S,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基-1-[5-(4-乙基苄基)-2-氟苯基]环己醇(271mg、0.361mmol)的甲醇-THF(1:1)混合溶液(20mL)中加入20%氢氧化钡催化剂(40mg)。在氢气气氛中搅拌30分钟后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=甲醇:二氯甲烷(1:10))进行精制,得到标题化合物(44.6mg,31.6%)。

[1316] ¹H-NMR(CD₃OD) δ:1.18(3H, t, J = 7.2Hz)、1.15-1.26(1H, m)、1.48(1H, dd, J = 13.5, 13.2Hz)、2.57(2H, q, J = 7.8Hz)、2.73(1H, dd, J = 13.5, 3.0Hz)、3.30-3.80(1H, m)、3.50(1H, dd, J = 9.9, 5.7Hz)、3.53-3.66(2H, m)、3.83-3.92(3H, m)、6.94(1H, dd, J = 12.3,

8.1Hz)、7.00-7.25(5H, m)、7.95(1H, dd, J = 7.8, 1.8Hz)

[1317] MS(ESI⁺):413[M+Na]⁺

[1318] HPLC 保持时间:10.9 分钟

[1319] 实施例 82

[1320] (1S, 2R, 3S, 4R, 5R)-1-[5-(4-乙基苄基)-2-氟苯基]-5-(羟甲基)环己-1,2,3,4-四醇

[1321] 向实施例 81 中得到的 (1S, 2R, 3S, 4R, 5R)-2,3,4-三苄氧基-5-苄氧基甲基-1-[5-(4-乙基苄基)-2-氟苯基]环己醇 (33mg、0.044mmol) 的甲醇-THF(1:1) 混合溶液 (1.4mL) 中加入 20%氢氧化钡催化剂 (7.5mg)。在氢气氛围中搅拌 2.5 小时后,将催化剂过滤。将溶剂减压蒸馏除去,将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=甲醇:二氯甲烷(1:10))进行精制,得到标题化合物 (17.5mg, 100%)。

[1322] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :1.18(3H, t, J = 7.5Hz)、1.70-1.79(1H, m)、1.98-2.11(2H, m)、2.57(2H, q, J = 7.8Hz)、3.32-3.45(1H, m)、3.60-3.71(3H, m)、3.90(2H, s)、3.94(1H, d, J = 9.0Hz)、6.91(1H, dd, J = 12.3, 8.1Hz)、7.02-7.12(5H, m)、7.53(1H, dd, J = 7.8, 2.4Hz)

[1323] MS(ESI⁺):413[M+Na]⁺

[1324] HPLC 保持时间:11.7 分钟

[1325] 实施例 83

[1326] (1R, 2R, 3S, 4R, 5R)-5-羟甲基-1-[3-(4-甲氧基苄基)苯基]环己-1,2,3,4-四醇

[1327] 使用相应的起始原料和试剂,与实施例 81 同样地进行操作,得到目的化合物。

[1328] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :1.62-1.80(2H, m)、1.94-2.10(1H, m)、3.40(1H, dd, J = 10.5, 8.7Hz)、3.62-3.72(4H, m)、3.73(3H, s)、3.89(2H, s)、6.70-6.82(2H, m)、7.00-7.03(2H, m)、7.06-7.12(2H, m)、7.22(1H, t, J = 7.8Hz)、7.27-7.32(1H, m)、7.34-7.37(1H, m)

[1329] MS(ESI⁺):375[M+H]⁺

[1330] HPLC 保持时间:9.53 分钟

[1331] 实施例 84

[1332] (1S, 2R, 3S, 4R, 5R)-5-羟甲基-1-[3-(4-甲氧基苄基)苯基]环己-1,2,3,4-四醇

[1333] 使用相应的起始原料和试剂,与实施例 81 同样地进行操作,得到目的化合物。

[1334] ¹H-NMR(CD₃OD) δ :1.28-1.44(1H, m)、1.56(1H, t, J = 13.2Hz)、2.35(1H, dt, J = 13.5, 3.0Hz)、3.45(1H, dd, J = 11.1, 6.0Hz)、3.60-3.70(3H, m)、3.73(3H, s)、3.89(2H, s)、6.77-6.82(2H, m)、7.00-7.05(1H, m)、7.06-7.13(2H, m)、7.20(1H, t, J = 7.8Hz)、7.60-7.65(1H, m)、7.68-7.70(1H, m)

[1335] MS(ESI⁺):397[M+Na]⁺

[1336] HPLC 保持时间:14.6 分钟

[1337] 实施例 85

[1338] (1R, 2R, 3S, 4S, 6R)-4-[1-(4-乙基苄基)-1H-吡啶-3-基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇

[1339] 1)1-(4-乙基苄基)-1H-吡啶的合成

[1340] 向吲哚 (4.0g、34.1mmol) 的乙醇 (200mL) 溶液中添加氢氧化钾 (2.40g、42.6mmol), 在室温下搅拌 2 小时。将溶剂减压蒸馏除去。将残渣溶解于丙酮 (200mL) 中, 加入 1-氯甲基-4-乙基苯 (5.28g、34.1mmol)。将反应液在室温下搅拌一昼夜后, 用硅藻土过滤, 将滤液减压蒸馏除去。将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 500)) 进行精制, 得到标题化合物 (3.8g, 47%)。

[1341] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$)、2.60 (2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$)、5.27 (2H, s)、6.53 (1H, dd, $J = 3.1, 0.7\text{Hz}$)、7.03 (2H, d, $J = 7.6\text{Hz}$)、7.07-7.22 (5H, m)、7.29 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)、7.64 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$)

[1342] 2) 3-溴-1-(4-乙基苄基)-1H-吲哚的合成

[1343] 在室温下, 向溴 (0.46mL、8.93mmol) 的 DMF (20mL) 溶液中滴加 1-(4-乙基苄基)-1H-吲哚 (2.0g、8.50mmol) 的 DMF (20mL) 溶液。将反应液搅拌 2 小时后, 倾注入冰冷的焦亚硫酸钠水溶液中。用乙酸乙酯萃取, 将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤, 干燥 (无水硫酸镁) 后, 减压蒸馏除去溶剂。用乙酸乙酯和正己烷进行重结晶, 得到标题化合物 (1.68g, 63%)。

[1344] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.20 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$)、2.61 (2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$)、5.23 (2H, s)、7.05 (2H, dd, $J = 8.0\text{Hz}$)、7.11-7.22 (5H, m)、7.30 (1H, dd, $J = 6.5, 1.9\text{Hz}$)、7.57 (1H, dd, $J = 6.5, 1.9\text{Hz}$)

[1345] 3) (2R, 3S, 4R, 5R)-2, 3, 4-三苄氧基-5-苄氧基甲基-1-[1-(4-乙基苄基)-1H-吲哚-3-基] 环己醇的合成

[1346] 在氮气流中, 将 3-溴-1-(4-乙基苄基)-1H-吲哚 (427mg、1.36mmol) 的 THF (8mL) 溶液冷却至 -78°C , 滴加正丁基锂的己烷溶液 (1.6M, 0.89mL、1.43mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌 5 分钟。向该溶液中滴加 (2R, 3S, 4R, 5R)-2, 3, 4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基) 环己酮 (875mg、1.63mmol) 的 THF (5.6mL) 溶液, 在 -78°C 下搅拌 2 小时。添加饱和氯化铵水溶液, 停止反应。用乙酸乙酯萃取, 将有机层用水洗涤后, 用硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 10)) 进行精制, 得到标题化合物中的低极性异构体 (354mg、34%) 和高极性异构体 (115mg、11%)。

[1347] 低极性异构体 : $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)、1.93 (2H, m)、2.40 (1H, m)、2.61 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$)、3.40-5.22 (15H, m)、7.02-7.40 (28H, m)、7.93 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)

[1348] 高极性异构体 : $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$)、2.40 (1H, m)、2.38 (2H, m)、2.58 (2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$)、3.41-5.24 (15H, m)、6.83 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)、7.03-7.34 (27H, m)、7.75 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$)

[1349] 4) 1-(4-乙基苄基)-3-[(1S, 2S, 3R, 4R, 5R)-2, 3, 4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基) 环己基]-1H-吲哚的合成

[1350] 在氮气流中, 在 0°C 下, 向 (2R, 3S, 4R, 5R)-2, 3, 4-三苄氧基-5-苄氧基甲基-1-[1-(4-乙基苄基)-1H-吲哚-3-基] 环己醇 (469mg、0.61mmol) 的二氯甲烷 (6mL) 溶液中滴加三乙基硅烷 (0.21mL、1.22mmol)。花 5 分钟滴加三氟化硼乙醚配位化合物 (0.093mL, 0.73mmol), 将反应混合物在 0°C 下搅拌 2 小时。添加饱和碳酸氢钠水溶液, 用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。将溶剂减压蒸馏除去, 将得到的残渣用硅胶柱色谱 (展开液 = 乙酸乙酯 : 正己烷 (1 : 15)) 进行精制, 得到标题化合物

(232mg、51%)。

[1351] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$)、1.87 (2H, m)、2.27 (1H, m)、2.58 (2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$)、3.36 (1H, dd, $J = 9.0, 1.7\text{Hz}$)、3.59–3.70 (2H, m)、3.88–4.00 (2H, m)、4.12 (1H, t, $J = 8.6\text{Hz}$)、4.38 (2H, s)、4.47 (1H, d, $J = 11.4\text{Hz}$)、4.54 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$)、4.58 (1H, d, $J = 3.1\text{Hz}$)、4.80 (1H, d, $J = 10.7\text{Hz}$)、4.89 (1H, d, $J = 10.7\text{Hz}$)、4.98 (1H, d, $J = 10.7\text{Hz}$)、5.25 (2H, d, $J = 4.9\text{Hz}$)、6.97 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$)、7.05 (2H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)、7.08–7.35 (24H, m)、7.62 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$)

[1352] 5)-4-[1-(4-乙基苄基)-1H-咪唑-3-基]-6-(羟甲基)环己-1,2,3-三醇的合成

[1353] 在氮气流中,在冰冷下,向 1-(4-乙基苄基)-3-[(1S,2S,3R,4R,5R)-2,3,4-三苄氧基-5-(苄氧基甲基)环己基]-1H-咪唑 (213mg、0.28mmol) 的二氯甲烷 (4.7mL) 中加入二甲基硫醚 (0.72mL) 和三氟化硼乙醚配位化合物 (0.36mL、2.8mmol)。在室温下搅拌 64 小时后,在冰冷下加入水,用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,干燥(无水硫酸镁)后,减压蒸馏除去溶剂。将得到的残渣用硅胶柱色谱(展开液=二氯甲烷:甲醇(50:1))进行精制,得到标题化合物 (45mg、41%)。

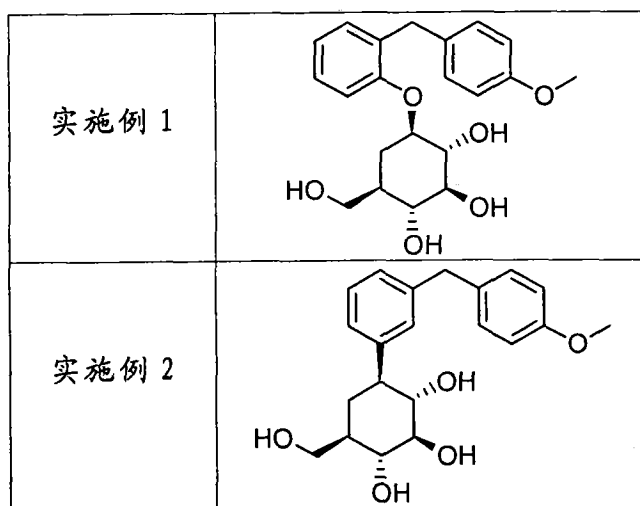
[1354] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 1.17 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$)、1.66 (1H, m)、1.79 (1H, m)、2.16 (1H, m)、2.58 (2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$)、3.33 (1H, m)、3.57 (1H, dd, $J = 10.7, 6.1\text{Hz}$)、3.69 (1H, dd, $J = 10.7, 4.2\text{Hz}$)、3.76–3.88 (3H, m)、5.29 (2H, s)、6.98–7.11 (6H, m)、7.24 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$)、7.30 (1H, s)、7.62 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$)

[1355] MS(ESI⁺): 396 [M+H]⁺

[1356] 上述实施例的化合物的结构式示于表 1-表 10 中。

[1357] [表 1]

[1358]



[1359] [表 2]

[1360]

实施例	结构式	实施例	结构式
实施例 3		实施例 8	
实施例 4		实施例 9	
实施例 5		实施例 10	
实施例 6		实施例 11	
实施例 7		实施例 12	

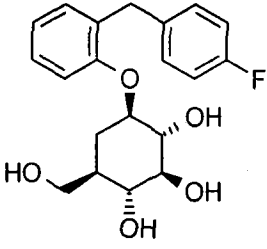
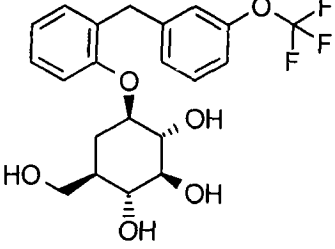
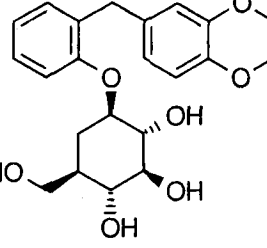
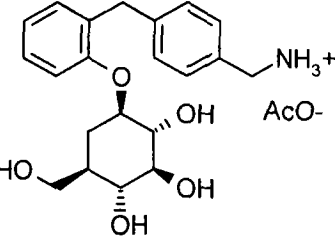
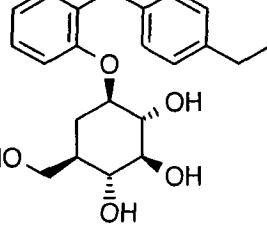
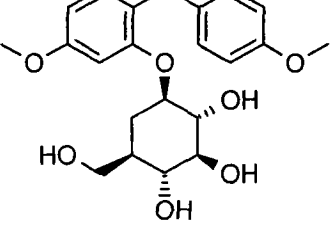
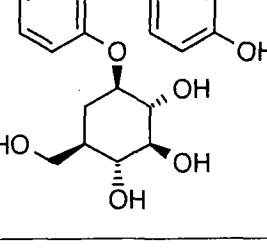
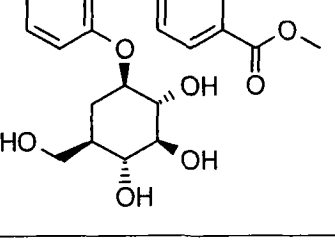
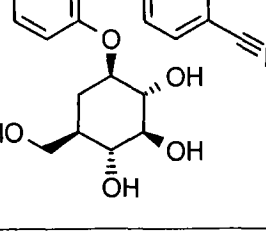
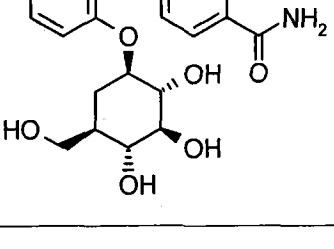
[1361] [表 3]

[1362]

实施例	结构式	实施例	结构式
实施例 13		实施例 18	
实施例 14		实施例 19	
实施例 15		实施例 20	
实施例 16		实施例 21	
实施例 17		实施例 22	

[1363] [表 4]

[1364]

实施例	结构式	实施例	结构式
实施例 23		实施例 28	
实施例 24		实施例 29	
实施例 25		实施例 30	
实施例 26		实施例 31	
实施例 27		实施例 32	

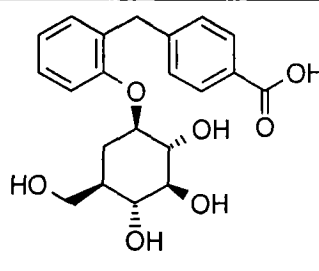
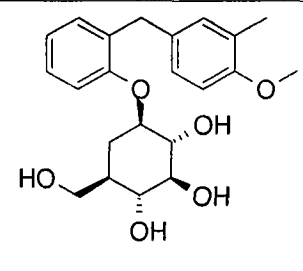
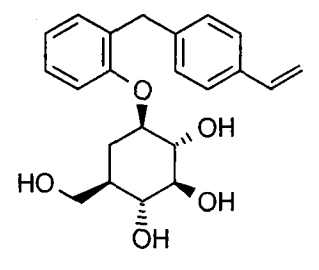
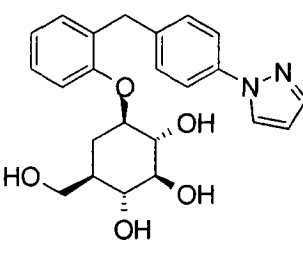
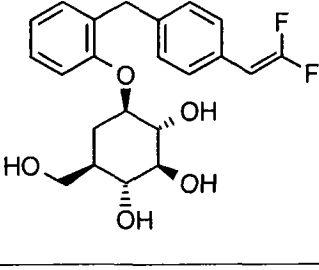
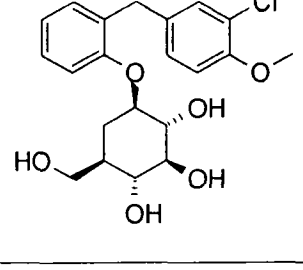
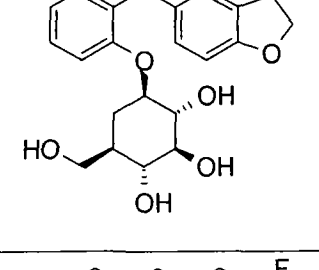
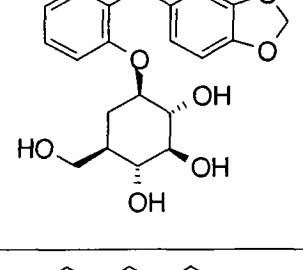
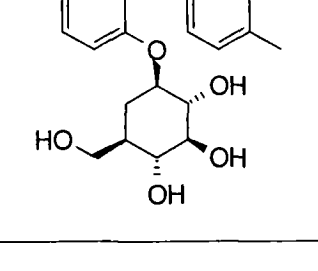
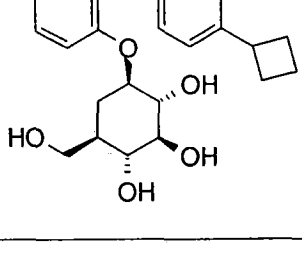
[1365] [表 5]

[1366]

实施例	结构式	实施例	结构式
实施例 33		实施例 38	
实施例 34		实施例 39	
实施例 35		实施例 40	
实施例 36		实施例 41	
实施例 37		实施例 42	

[1367] [表 6]

[1368]

实施例	结构式	实施例	结构式
实施例 43		实施例 48	
实施例 44		实施例 49	
实施例 45		实施例 50	
实施例 46		实施例 51	
实施例 47		实施例 52	

[1369] [表 7]

[1370]

实施例	结构式	实施例	结构式
实施例 53		实施例 58	
实施例 54		实施例 59	
实施例 55		实施例 60	
实施例 56		实施例 61	
实施例 57		实施例 62	

[1371] [表 8]

[1372]

实施例	结构式	实施例	结构式
实施例 63		实施例 68	
实施例 64		实施例 69	
实施例 65		实施例 70	
实施例 66		实施例 71	
实施例 67		实施例 72	

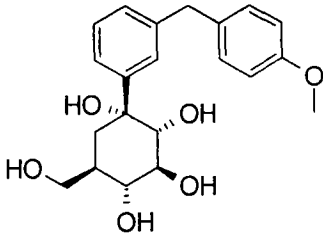
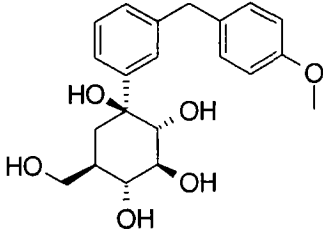
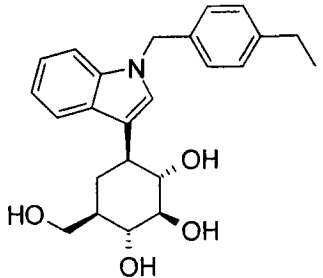
[1373] [表 9]

[1374]

实施例	结构式	实施例	结构式
实施例 73		实施例 78	
实施例 74		实施例 79	
实施例 75		实施例 80	
实施例 76		实施例 81	
实施例 77		实施例 82	

[1375] [表 10]

[1376]

实施例	结构式
实施例 83	
实施例 84	
实施例 85	

[1377] 试验例 1

[1378] 人 Na⁺ 葡萄糖共输送体 (SGLT1 和 SGLT2) 活性抑制作用确认试验

[1379] 1) 人 SGLT1 表达载体的制备

[1380] 将来自人小肠的 cDNA 库 (Clontech 公司制) 制成模板, 使用合成 DNA 引物, 利用 KOD+DNA 聚合酶 (东洋纺社制) 进行 PCR, 将人 SGLT1cDNA 扩增。接着, 将扩增了的片段用 Topo TA Cloning Dual Promoter 试剂盒 (Invitrogen 公司制) 克隆到 pcRII-Topo 载体上, 导入到大肠杆菌的活性细胞 (Invitrogen 公司制、TOP10) 中, 使显示出氨苄西林 [アンピシリン ampicillin] 耐性的克隆产物在含有氨苄西林 (50mg/L) 的 LB 培养基中增殖。由增殖了的大肠杆菌按照常规方法 (参照 Maniatis 等、Molecular Cloning) 精制质粒。将该质粒制成模板, 使用导入了限制酶识别部位的合成 DNA 引物, 利用 KOD+DNA 聚合酶进行 PCR, 将人 SGLT1 cDNA (在上游加合了 Eco RI 识别部位并在下游加成了 Hind III 识别部位的片段) 扩增。将该扩增片段进行 Eco RI 和 Hind III 消化, 使用 Rapid DNA Ligation 试剂盒 (Roche Diagnostics 公司制) 将消化片段连结在表达载体 pcDNA3.1(-) (Invitrogen 公司制) 的相同识别部位。将连结起来的表达载体导入到大肠杆菌的活性细胞 (Invitrogen 公司制、DH5α) 中, 使其在含有氨苄西林的 LB 培养基中增殖, 采用常规方法获得人 SGLT1 表达载体。

[1381] 2) 人 SGLT2 表达载体的制备

[1382] 将来自人肾脏的 cDNA 库 (Clontech 公司制) 制成模板, 使用合成 DNA 引物, 利用

KOD+DNA 聚合酶进行 PCR, 将人 SGLT2 cDNA 扩增。接着, 将扩增了的片段用 Topo TA Cloning Dual Promoter 试剂盒克隆到 pcRII-Topo 载体上, 导入到大肠杆菌的活性细胞 (TOP10) 中, 使显示出氨苄西林耐性的克隆产物在含有氨苄西林 (50mg/L) 的 LB 培养基中增殖。由增殖了的大肠杆菌按照常规方法精制质粒。将该质粒制成模板, 使用导入了限制酶识别部位的合成 DNA 引物, 利用 KOD+DNA 聚合酶进行 PCR, 将人 SGLT2 cDNA (在上游加合了 Xho I 识别部位并在下游加合了 Hind III 识别部位的片段) 扩增。将该扩增片段进行 Xho I 和 HindIII 消化, 使用 Rapid DNA Ligation 试剂盒将消化片段连结在表达载体 pcDNA3.1(-) 的相同识别部位。将连结起来的表达载体导入到大肠杆菌的活性细胞 (DH5 α) 中, 使其在含有氨苄西林的 LB 培养基中增殖, 采用常规方法获得人 SGLT2 表达载体。

[1383] 3) 人 SGLT1 稳定表达 [stable expression] 细胞和人 SGLT2 稳定表达细胞的制备

[1384] 使用 FuGENE (Roche Diagnostics 公司制) 将用限制酶 Pvu I 消化了的人 SGLT1 表达载体或者人 SGLT2 表达载体导入到 CHO-K1 细胞中。导入基因后, 将细胞在含有青霉素 (50U/mL、SIGMA 公司制)、链霉素 (50mg/L、SIGMA 公司制)、Geneticin (200mg/L、ナカライテスク社制) 和 20% 牛胎仔血清的 DMEM 培养基 (Gibco 公司制) 中, 在 37°C 下并在 5% CO₂ 存在下培养约 3 周, 获得 Geneticin 耐性的克隆产物。以摄取钠依存性的糖 (甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷) 的活性作为指标, 从这些克隆产物中选择并获取能够稳定表达人 SGLT1 或者人 SGLT2 的细胞。

[1385] 4) 对摄取甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷抑制活性的测定

[1386] 将人 SGLT1 稳定表达 CHO 细胞或者人 SGLT2 稳定表达 CHO 细胞按 30000 ~ 40000 细胞/孔的密度接种在 96 孔平板上、培养 4 ~ 6 天。接着, 将这些培养平板的培养基除去, 每 1 孔中加入 150 μ L 前处理用缓冲液 (含有氯化胆碱 140mM、氯化钾 2mM、氯化钙 1mM、氯化镁 1mM、2-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基] 乙磺酸 10mM、三(羟甲基)氨基甲烷的缓冲液 pH7.4), 在 37°C 下静置 20 分钟。除去前处理用缓冲液, 每 1 孔再加入 50 μ L 前处理用缓冲液, 在 37°C 下静置 20 分钟。向缓冲液 (含有氯化钠 140mM、氯化钾 2mM、氯化钙 1mM、氯化镁 1mM、甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷 1mM、[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基] 乙磺酸 10mM、三(羟甲基)氨基甲烷的缓冲液 pH7.4) 100mL 中, 加入 6.3mL 的甲基- α -D-(U-¹⁴C) 吡喃葡萄糖苷 (Amersham Pharmacia Biotech 公司制、200mCi/L) 并混合, 制成摄取用缓冲液, 使用通过在该摄取用缓冲液中溶入试验化合物而形成的溶液作为抑制活性测定用缓冲液。另外, 作为对照, 使用不含试验化合物的摄取用缓冲液。进而, 为了测定不存在试验化合物和钠时的基础摄取量, 按照同样的方法制备了代替氯化钠而含有 140mM 氯化胆碱的基础摄取用缓冲液并将其用于测定中。从培养平板的孔中除去前处理用缓冲液, 将抑制活性测定用缓冲液向每 1 孔中各加入 35 μ L, 在 37°C 下静置 45 分钟。将抑制活性测定用缓冲液除去, 每 1 孔中各加入 300 μ L 洗涤用缓冲液 (含有氯化胆碱 140mM、氯化钾 2mM、氯化钙 1mM、氯化镁 1mM、甲基- α -D-吡喃葡萄糖苷 10mM、2-[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基] 乙磺酸 10mM、三(羟甲基)氨基甲烷的缓冲液 pH7.4), 并很快将其除去。将该洗涤操作再进行 1 次, 每 1 孔中各加入 30mL 细胞溶解液 (氢氧化钠 1M、月桂基硫酸钠 0.1%), 使细胞变成可溶的。向其中加入 2M 盐酸 15 μ L, 将该溶液 40 μ L 转移至 Luma-plate (Packard 公司制) 中, 在室温下放置一夜, 由此使溶剂蒸发。用 Topcount (Packard 公司制) 测定平板上的试样的放射活性。将从对照摄取量中扣除基础摄取量的值作为 100%, 从浓度-抑制曲线利用计算软件 (ELfit

ver. 3) 算出可将摄取量抑制 50% 时的试验化合物浓度 (IC_{50} 值)。其结果显示, 本发明的化合物显示出显著的 SGLT2 抑制作用。本发明的代表性化合物对 SGLT2 的抑制的 IC_{50} 值示于表中。

[1387] [表 11]

[1388]

试验化合物	IC_{50} 值 (nM)	试验化合物	IC_{50} 值 (nM)
实施例 1	61	实施例 59	8.9
实施例 2	111	实施例 62	7.1
实施例 8	7	实施例 64	6.6
实施例 11	14	实施例 68	18
实施例 12	18	实施例 69	5.1
实施例 25	31	实施例 70	7.4
实施例 42	7.7	实施例 73	11
实施例 44	16	实施例 74	14
实施例 55	17		

[1389] 本发明提供一种显示出优良的抑制 SGLT2 活性作用的环己烷化合物或其可药用的盐。本发明的化合物可用作糖尿病、糖尿病相关疾病或者糖尿病性合并症的预防或治疗药。